2.7.6.25 ME2125-3 試験（5.3.5.1-01）（評価資料）

治験の標題	ME2125 の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（第 II/III 相）
治験依頼者	Meiji Seika ファルマ株式会社
治験責任医師名	[redacted] [redacted] ほか 79 名
実施医療機関	全 71 施設 実施国：日本
治験実施期間	[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
治験のフェーズ	第 II/III 相
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.25.1 試験の概要

目的

Wearing off 現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象として、レボドパ併用下で ME2125 を 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg を 24 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。主要評価項目は、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量とし、ME2125 50 mg のプラセボに対する優越性を検証する。さらに、ME2125 100 mg のプラセボに対する優越性を検証する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

本試験は、観察期（28 日）及び治療期（24 週）で構成された。

被験者は文書で治験への参加に同意した後、スクリーニング検査（Visit 1）を経て観察期（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に組み入れられた。観察期中はレボドパ配合剤の用法・用量の変更を禁止した。観察期（Visit 2）でベースライン検査を実施し、組入れ基準に合致する被験者を治療期（Visit 2（ベースライン）の翌日から治験薬の投与終了（中止）時まで）に組み入れた。治験薬の投与開始日は Visit 2 の翌日とした。プラセボ、ME2125 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回、朝に経口投与した。治療期中は原則、レボドパ配合剤の用法・用量を変更しないこととした。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

Wearing off 現象を有する日本人パーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 本人より文書同意取得が可能な患者（書字困難な場合は代諾者による文書同意取得が可能な患者）
2) 同意取得時の年齢が 30 歳以上で、外来患者とし、性別は問わない。
3) UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank の臨床的診断基準に合致する、パーキンソン病と診断された患者
4) Visit 1（スクリーニング）時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が、2～4 度（off 時）の患者
5) Visit 1（スクリーニング）の時点で過去 24 週間以上レボドパ配合剤を服用しており、予測できる薬効消失時の wearing off 現象がみられる患者

6) 観察期中（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に、1 日 3 回以上、かつ 1 日 300 mg 以上で、一定の用法・用量でレボドパ配合剤を服用している患者
7) 観察期中（Visit 1 の翌日から Visit 2 まで）に、レボドパ配合剤以外の抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容に変更がない患者
8) Visit 2 の直近 7 日間のうち 4 日分以上症状日誌を記録している患者で、1 日平均 off 時間が 2 時間以上である患者

除外基準

Visit 1（スクリーニング）の時点で以下のいずれかに該当する患者を除外する。

1) セレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者
2) パーキンソン病に対する脳外科的手術等（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた患者
3) 過去 24 週以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者
4) 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール依存症の病歴がある患者
5) 重度の肝臓、腎臓、膵臓、心臓、内分泌、消化器、呼吸器、神経系（パーキンソン病を除く）等の諸器官系いずれかに臨床的に明らかな疾病があり、そのために、治験期間中の当該疾患治療変更、治験における安全性への悪影響又は治験完遂能力の低下等が懸念される患者
6) 臨床検査値が以下の患者
   - AST：基準値上限 1.5 倍（60 U/L）以上
   - ALT：基準値上限 1.5 倍（60 U/L）以上
   - BUN：基準値上限 2 倍（44.0 mg/dL）以上
   - CRE：基準値上限 2 倍（男性：2.08 mg/dL、女性：1.58 mg/dL）以上
7) 臨床上問題となる起立性低血圧（仰臥位又は座位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む）を有する患者、若しくは、起立性低血圧による重度のめまい又は失神のある患者
8) 先天性 QT 短縮症候群のある患者
9) 心電図検査で QTcF 間隔が< 350 msec、又は> 470 msec、若しくは重篤な異常所見を有している患者
10) 精神疾患（統合失調症、精神病性うつ病等）の既往を有する患者。ただし、パーキンソン病に伴う精神症状を除く。
11) Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 23 点以下の者
12) 悪性症候群の既往のある患者
13) 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある患者
14) 過去 12 週以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、タペンタドール、レセルピン、メチルドパの投与を受けた患者
15) 過去 14 日以内に精神神経用剤の投与を受けた者
16) 過去 14 日以内にドンペリドンの投与を受けた者。ただし、Visit 1 の 14 日以上前から一定の用法・用量で投与継続している場合を除く。
17) 妊婦、授乳中の女性患者、妊娠している可能性のある女性患者、治験期間中及び治験薬最終投与後 12 週間以内に妊娠を希望する女性患者又はパートナーの妊娠を希望している男性患者
18) 同意取得から治験薬最終投与 12 週後まで、適切な避妊方法（コンドーム、ペッサリーなど）を用いることができない、又は適切な避妊の同意が得られない患者

19) 他の治験（評価に影響を与える臨床研究も含む）の治験薬の最終投与から 90 日以上経過していない患者
20) 網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、若しくは網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者（遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など）
21) 白子症の患者
22) 併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な患者
23) 治験期間中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある患者
24) 過去に ME2125（safinamide）の投与を受けた患者
25) その他、本治験を実施するのに治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

目標被験者数

無作為割付被験者数：約 410 名（解析対象例数として 390 名：プラセボ群 130 名、ME2125 50 mg 群 130 名、ME2125 100 mg 群 130 名）

【目標被験者数の設定根拠】

主要解析として、プラセボ群に対する ME2125 50 mg 群、ME2125 100 mg 群の対比較を実施する。プラセボ群と ME2125 100 mg 群の対比較は、プラセボ群と ME2125 50 mg 群の対比較で有意差が得られた場合にのみ実施する。階層手順で検定を実施するため、それぞれの有意水準は 5%（両側）とする。

主要評価項目のプラセボ群と ME2125 の各投与量群の差を 0.8 hr、各群共通の標準偏差を 2.3 hr としたときに、各比較における検出力を 80%以上とするための被験者数は 130 名/群となる。

評価不能例の発生を考慮し、無作為割付被験者数を約 410 名とした。

治験薬／製造番号

ME2125／[redacted]

ME2125 錠 50 mg：1 錠中に safinamide として 50 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠
ME2125 プラセボ錠 50 mg：ME2125 錠 50 mg と外観上識別不能なプラセボ錠

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 日 1 回 2 錠を朝に経口投与した。

投与量

ME2125 50 mg 群：ME2125 錠 50 mg 1 錠及びプラセボ錠 1 錠
ME2125 100 mg 群：ME2125 錠 50 mg 2 錠
プラセボ群：プラセボ錠 2 錠

併用必須薬

レボドパ配合剤

各治験実施医療機関の通常診療で用いている薬剤を使用した。

主な併用制限薬

その他の抗パーキンソン病薬

パーキンソン病の治療に対し、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、観察期の開始日（Visit 1 の翌日）から治療期終了（中止）時まで、一定の用法・用量で継続する場合は、使用可とした。

これらのうち、特定の薬剤に起因することが強く疑われる有害事象が生じ、治験の継続が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合のみ、当該薬剤を減量することができる。当該薬剤の減量により、有害事象が回復、軽快若しくはその傾向が認められた場合、その後、元の投与量まで増量することはできるが、これを上回ってはならない。また、再度減量してはならない。

投与期間

治療期として 24 週間

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間[*1] のベースラインからの変化量

*1) 「1 日平均 on 時間」とは、規定した Visit の前 7 日間（4 日分以上）の症状日誌に記入された「オン時間（ジスキネジアなし）」と「オン時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）」の合計を「on 時間」と定義したときの、1 日当たりの平均値

副次評価項目

1) 治療期 24 週後及び各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量
2) 各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量
3) 治療期 24 週後及び各評価時点における Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part I、Part II（on 時、off 時）、Part III（on 時）、Part IV スコアのベースラインからの変化量
4) 治療期 24 週後における The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire（PDQ-39）合計スコア及び項目別スコアのベースラインからの変化量
5) 治療期 24 週後におけるレスポンダー率

安全性評価項目：

1) 有害事象及び副作用
治験薬投与開始後に発現、又は悪化した有害事象及び因果関係の否定できない有害事象（副作用）の発現頻度を自覚症状、他覚所見、臨床検査、生理学的検査、心電図検査により検討した。
2) 臨床検査値、血圧、脈拍数
最終評価時及び各評価時期の臨床検査値、血圧、脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量を求めた。
3) 心電図パラメータ
最終評価時及び各評価時期の QTcF 及びベースラインからの変化量を求めた。

薬物動態評価項目：

各被験者から得られた血漿中薬物濃度を測定した。

統計手法

解析対象集団：

解析対象集団として、Full Analysis Set（FAS）、安全性解析対象集団を定義した。

1) FAS
治療期開始以降に最低 1 回の投与が確認され、ベースライン及び最終評価時の 1 日平均 on 時間の評価が可能な被験者を対象とした。この集団を FAS として有効性に関する解析及び要約に用いた。

2) 安全性解析対象集団
治療期開始以降に最低 1 回の投与が確認された全被験者を対象とした。この集団を安全性解析対象集団として安全性に関する解析及び要約に用いた。

人口統計学的及び他の基準値の特性：
人口統計学的変数、疾患因子、治療に対する反応に影響する可能性のある他の因子、他の関連すると考えられる因子について投与群別に度数集計を行った。なお、項目が連続量の場合は、要約統計量を算出した。また、各項目で投与群間の一様性の検定を行った。

有効性：
主要評価項目
主要解析として、mixed model for repeated measure（MMRM）を実施した。MMRM は、各評価時点の 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、評価時点（Visit）及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 日平均 on 時間を共変量とした。主たる評価時点は治療期 24 週後とし、各投与群の変化量、プラセボ群との差の推定値及びそれらの 95%信頼区間を算出した。なお、系列相関は無構造（UN）を用いた。治療期 24 週後におけるプラセボ群との対比較（検定）は、ME2125 50 mg 群から順にプラセボ群と比較した。つまり、プラセボ群に対する ME2125 50 mg 群の優越性が検出された場合（$p \leq 0.05$）にのみ、ME2125 100 mg 群とプラセボ群の対比較を行うこととした。検定の有意水準は各々0.05（両側）とした。
主要解析に対する感度解析として、投与群を固定効果、ベースラインの 1 日平均 on 時間を共変量とした共分散分析（analysis of covariance; ANCOVA）を実施した。脱落・欠測データは last observation carried forward（LOCF）を用いて補完した。共分散分析により、各投与群（プラセボ群、50 mg 群、100 mg 群）の変化量、プラセボ群との差の推定値及びそれらの 95%信頼区間を算出した。
副次評価項目
副次評価項目について、主要評価項目と同様の解析を行った。

安全性：
治験薬投与開始後に発現、又は悪化した有害事象及び副作用の発現頻度、発現時期、程度などについて、投与群別に集計した。また、臨床検査値、血圧、脈拍数の変化量について要約した。

ブリッジング成立の検討：
本試験をブリッジング試験、NW-1015/016/III/2006 試験（016 試験）をブリッジング対象試験として、主要評価項目の用量反応関係及び有害事象発現頻度の観点から両試験成績を比較することにより、海外臨床データを日本人に外挿する条件（ブリッジング成立要件）を検討した。以下の条件を満たすとき、ブリッジングが成立したと判断することとした。

- ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、50 mg 群及び 100 mg 群がプラセボよりも統計的に有意に優れている。
- ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、016 試験と同様の用量反応パターン（50 mg から効果あり）である。
- ME2125-3 試験の安全性プロファイルを 016 試験と比較したとき、ME2125-3 試験の 50 mg 群及び 100 mg 群で特異的な有害事象若しくは異常が認められない。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.25.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.25.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.25-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.25-1 に示した。

同意を取得した 488 名のうち、406 名を無作為に割り付け、治験薬を投与した（プラセボ群 141 名、50 mg 群 133 名、100 mg 群 132 名、以下、同順）。このうち、試験を完了した被験者は 349 名（112 名、120 名、117 名）、中止した被験者は 57 名（29 名、13 名、15 名）であった。主な中止理由は、有害事象発現が 22 名（10 名、6 名、6 名）、同意撤回が 18 名（9 名、5 名、4 名）であった。

治験薬を最低 1 回でも投与した全ての被験者を安全性評価対象集団として、安全性の解析に用いた。安全性評価対象集団の被験者数は 406 名（141 名、133 名、132 名）であった。

なお、治験薬を投与した 406 名のうち、治験薬投与後の「1 日平均 on 時間」が評価不能な 11 名を除く 395 名を FAS に採用した。

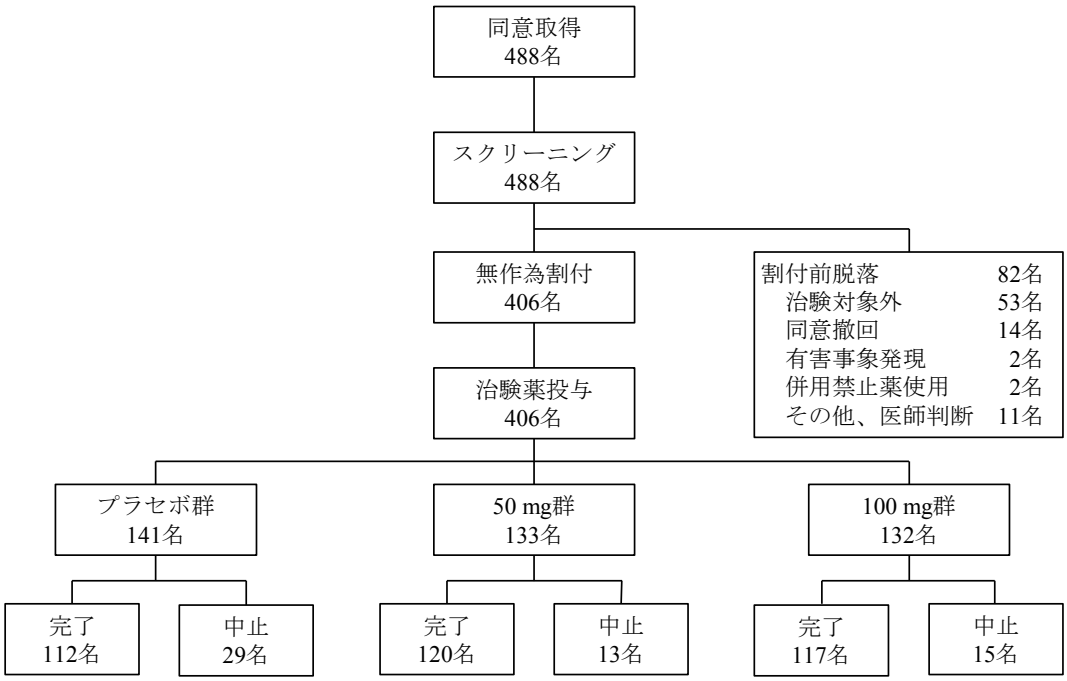


図 2.7.6.25-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Source: CSR 図 10.1-1

表 2.7.6.25-1 中止理由の内訳

		プラセボ群 (N = 141)	50 mg 群 (N = 133)	100 mg 群 (N = 132)
		n (%)	n (%)	n (%)
治験の終了状況	完了	112 (79.4)	120 (90.2)	117 (88.6)
	治療期中止	29 (20.6)	13 (9.8)	15 (11.4)
中止理由	有害事象発現	10 (7.1)	6 (4.5)	6 (4.5)
	同意撤回	9 (6.4)	5 (3.8)	4 (3.0)
	抗パーキンソン病薬の増量	5 (3.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
	効果不十分	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
	治験対象外*	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	服薬率 75%未満	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
	その他、医師判断	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)

Source: CSR 表 10.1-1
*) 除外基準 20) に抵触

2.7.6.25.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.25-2 に、併用薬（レボドパ以外の抗パーキンソン病薬）の内訳を表 2.7.6.25-3 に示した。

表 2.7.6.25-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N = 141)	50 mg 群 (N = 133)	100 mg 群 (N = 132)	検定
性別	男性	60 (42.6%)	58 (43.6%)	63 (47.7%)	p = 0.6688[a)]
	女性	81 (57.4%)	75 (56.4%)	69 (52.3%)	
年齢（歳）	平均値	68.59	67.05	68.02	p = 0.3425[b)]
	標準偏差	7.57	9.04	9.58	
	中央値	69.00	68.00	70.00	
	25%点, 75%点	65.00, 74.00	62.00, 73.00	63.00, 75.00	
	最小値, 最大値	44.00, 85.00	42.00, 91.00	32.00, 87.00	
年齢（区分）	～64 歳	27 (19.1%)	46 (34.6%)	39 (29.5%)	p = 0.0126[a)]
	65 歳～	114 (80.9%)	87 (65.4%)	93 (70.5%)	
身長（cm）	平均値	156.34	157.21	156.77	p = 0.7850[b)]
	標準偏差	10.35	10.67	9.81	
	中央値	155.80	156.50	155.65	
	25%点, 75%点	149.00, 164.00	149.00, 164.80	150.00, 163.80	
	最小値, 最大値	130.00, 179.10	127.50, 183.00	126.40, 181.10	
体重（kg）	平均値	55.20	55.84	55.33	p = 0.9046[b)]
	標準偏差	12.68	12.46	11.80	
	中央値	54.60	53.40	53.70	
	25%点, 75%点	46.20, 63.30	46.20, 62.60	46.95, 62.00	
	最小値, 最大値	29.30, 95.30	33.00, 100.40	34.80, 89.20	
BMI（kg/m^2）	平均値	22.39	22.51	22.41	p = 0.9622[b)]
	標準偏差	3.57	4.12	3.81	
	中央値	22.36	21.81	22.08	
	25%点, 75%点	19.99, 24.66	19.47, 24.44	19.88, 24.14	
	最小値, 最大値	13.47, 31.16	16.05, 44.41	15.88, 40.04	
BMI（区分）	22 kg/m^2 未満	65 (46.1%)	68 (51.1%)	66 (50.0%)	p = 0.6828[a)]
	22 kg/m^2 以上	76 (53.9%)	65 (48.9%)	66 (50.0%)	
パーキンソン病の罹病期間（年）	平均値	7.89	8.30	8.49	p = 0.5892[b)]
	標準偏差	5.07	4.26	5.31	
	中央値	7.14	7.94	7.15	
	25%点, 75%点	4.74, 10.15	4.41, 11.40	4.46, 10.89	
	最小値, 最大値	0.60, 34.24	1.21, 20.26	1.14, 29.13	
パーキンソン病の罹病期間（区分）	5 年未満	38 (27.0%)	35 (26.3%)	37 (28.0%)	p = 0.6821[c)]
	5～10 年未満	65 (46.1%)	52 (39.1%)	57 (43.2%)	
	10 年以上	38 (27.0%)	46 (34.6%)	38 (28.8%)	

表 2.7.6.25-2 被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

		プラセボ群 (N = 141)	50 mg 群 (N = 133)	100 mg 群 (N = 132)	検定
レボドパ製剤の投与期間（年）	平均値	5.47	6.11	6.33	p = 0.2503 [b)]
	標準偏差	4.27	4.15	4.99	
	中央値	4.81	5.31	4.96	
	25%点, 75%点	2.14, 7.23	2.78, 8.36	2.99, 8.15	
	最小値, 最大値	0.39, 28.40	0.51, 20.14	0.46, 29.13	
レボドパ製剤の投与期間（区分）	3 年未満	43 (30.5%)	35 (26.3%)	33 (25.0%)	p = 0.6926 [c)]
	3～5 年未満	30 (21.3%)	27 (20.3%)	34 (25.8%)	
	5 年以上	68 (48.2%)	71 (53.4%)	65 (49.2%)	
wearing off 現象の発現期間（年）	平均値	2.67	2.80	3.06	p = 0.5005 [b)]
	標準偏差	2.75	2.52	3.10	
	中央値	1.76	1.94	2.16	
	25%点, 75%点	0.64, 3.87	1.07, 4.06	0.93, 4.25	
	最小値, 最大値	0.04, 14.48	0.08, 11.14	0.08, 20.13	
wearing off 現象の発現期間（区分）	1 年未満	52 (36.9%)	31 (23.3%)	36 (27.3%)	p = 0.0811 [c)]
	1～3 年未満	42 (29.8%)	58 (43.6%)	49 (37.1%)	
	3 年以上	47 (33.3%)	44 (33.1%)	47 (35.6%)	
合併症の有無	無	9 (6.4%)	15 (11.3%)	11 (8.3%)	p = 0.3401 [a)]
	有	132 (93.6%)	118 (88.7%)	121 (91.7%)	
既往歴の有無	無	117 (83.0%)	104 (78.2%)	118 (89.4%)	p = 0.0454 [a)]
	有	24 (17.0%)	29 (21.8%)	14 (10.6%)	
薬剤アレルギー既往歴の有無	無	130 (92.2%)	128 (96.2%)	124 (93.9%)	p = 0.3512 [a)]
	有	11 (7.8%)	5 (3.8%)	8 (6.1%)	
喫煙習慣の有無	無	133 (94.3%)	123 (92.5%)	121 (91.7%)	p = 0.6747 [a)]
	有	8 (5.7%)	10 (7.5%)	11 (8.3%)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）	平均値	2.32	2.34	2.38	p = 0.7745 [b)]
	標準偏差	0.60	0.62	0.64	
	中央値	2.00	2.00	2.50	
	25%点, 75%点	2.00, 3.00	2.00, 3.00	2.00, 3.00	
	最小値, 最大値	0.00, 3.00	0.00, 4.00	0.00, 4.00	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）（区分 1）	0	2 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	p = 0.3685 [c)]
	1	6 (4.3%)	6 (4.5%)	6 (4.5%)	
	1.5	2 (1.4%)	7 (5.3%)	5 (3.8%)	
	2	62 (44.0%)	54 (40.6%)	49 (37.1%)	
	2.5	25 (17.7%)	19 (14.3%)	30 (22.7%)	
	3	44 (31.2%)	45 (33.8%)	37 (28.0%)	
	4	0 (0.0%)	1 (0.8%)	4 (3.0%)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）（区分 2）	～2	72 (51.1%)	68 (51.1%)	61 (46.2%)	p = 0.6557 [a)]
	2.5～	69 (48.9%)	65 (48.9%)	71 (53.8%)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）	平均値	3.14	3.18	3.22	p = 0.6325 [b)]
	標準偏差	0.62	0.67	0.62	
	中央値	3.00	3.00	3.00	
	25%点, 75%点	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00	
	最小値, 最大値	2.00, 4.00	2.00, 4.00	2.00, 4.00	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）（区分 1）	2	14 (9.9%)	16 (12.0%)	10 (7.6%)	p = 0.8224 [c)]
	2.5	12 (8.5%)	11 (8.3%)	11 (8.3%)	
	3	75 (53.2%)	61 (45.9%)	67 (50.8%)	
	4	40 (28.4%)	45 (33.8%)	44 (33.3%)	
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（off 時）（区分 2）	～2	14 (9.9%)	16 (12.0%)	10 (7.6%)	p = 0.4721 [a)]
	2.5～	127 (90.1%)	117 (88.0%)	122 (92.4%)	
レボドパ製剤のベースライン投与量（mg/日）	平均値	424.29	448.68	448.11	p = 0.3035 [b)]
	標準偏差	136.11	157.58	154.90	
	中央値	400.00	400.00	400.00	
	25%点, 75%点	300.00, 500.00	300.00, 500.00	300.00, 500.00	
	最小値, 最大値	300.00, 1100.00	300.00, 1000.00	300.00, 1000.00	
レボドパ製剤のベースライン投与量（区分）	450 mg/日未満	80 (56.7%)	75 (56.4%)	70 (53.0%)	p = 0.8079 [a)]
	450 mg/日以上	61 (43.3%)	58 (43.6%)	62 (47.0%)	
レボドパ以外の抗パーキンソン病薬の併用有無	無	14 (9.9%)	6 (4.5%)	14 (10.6%)	p = 0.1223 [a)]
	有	127 (90.1%)	127 (95.5%)	118 (89.4%)	

表 2.7.6.25-2 被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

		プラセボ群 (N = 141)	50 mg 群 (N = 133)	100 mg 群 (N = 132)	検定
その他併用薬の有無	無	2 (1.4%)	2 (1.5%)	6 (4.5%)	p = 0.2279 [a)]
	有	139 (98.6%)	131 (98.5%)	126 (95.5%)	
併用療法 [d)]の有無	無	98 (69.5%)	95 (71.4%)	91 (68.9%)	p = 0.9081 [a)]
	有	43 (30.5%)	38 (28.6%)	41 (31.1%)	

Source: CSR 表 12.1-1

a) Fisher の直接確率

b) 1 元配置分散分析

c) χ^2 検定

d) 原則として、パーキンソン病に対する併用療法の有無を調査

表 2.7.6.25-3 併用薬（レボドパ以外の抗パーキンソン病薬）の内訳（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N = 141)		50 mg 群 (N = 133)		100 mg 群 (N = 132)	
	被験者数	使用率(%)	被験者数	使用率(%)	被験者数	使用率(%)
いずれかの併用	127	90.1	127	95.5	118	89.4
ドパミンアゴニスト	102	72.3	112	84.2	102	77.3
ブロモクリプチンメシル酸塩	-	0.0	-	0.0	1	0.8
ペルゴリドメシル酸塩	8	5.7	7	5.3	5	3.8
カベルゴリン	1	0.7	3	2.3	2	1.5
プラミペキソール塩酸塩水和物	37	26.2	32	24.1	28	21.2
ロピニロール塩酸塩	36	25.5	40	30.1	48	36.4
ロチゴチン	29	20.6	42	31.6	29	22.0
エンタカポン	65	46.1	59	44.4	57	43.2
エンタカポン	39	27.7	35	26.3	28	21.2
レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	28	19.9	24	18.0	30	22.7
アマンタジン塩酸塩	28	19.9	29	21.8	34	25.8
ビペリデン塩酸塩	-	0.0	-	0.0	1	0.8
トリヘキシフェニジル塩酸塩	7	5.0	9	6.8	13	9.8
ドロキシドパ	7	5.0	13	9.8	5	3.8

Source: CSR 表 12.1-2

被験者が複数製剤を併用した場合は製剤ごとに算出したため、被験者数は重複あり。

2.7.6.25.2.3 治験薬への曝露

治験薬の投与期間を表 2.7.6.25-4 に、各評価時点での治験薬の服薬率を表 2.7.6.25-5 に示した。

治験薬の平均投与期間（標準偏差）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 145.36（48.92）日、158.74（32.15）日及び 156.90（36.87）日であり、23 週以上投与された被験者はそれぞれ 113 名（80.1%）、120 名（90.2%）及び 117 名（88.6%）であった。

表 2.7.6.25-4 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N = 141)	50 mg 群 (N = 133)	100 mg 群 (N = 132)
総投与期間（日）	平均値	145.36	158.74	156.90
	標準偏差	48.92	32.15	36.87
	中央値	168.00	168.00	168.00
	25%点, 75%点	161.00, 168.00	164.00, 168.00	163.00, 169.00
	最小値, 最大値	9.00, 175.00	3.00, 175.00	1.00, 175.00
総投与期間、n (%)（区分）	4 週未満	9 (6.4%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)
	4～8 週未満	7 (5.0%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)
	8～12 週未満	6 (4.3%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)
	12～23 週未満	6 (4.3%)	5 (3.8%)	7 (5.3%)
	23 週以上	113 (80.1%)	120 (90.2%)	117 (88.6%)

Source: CSR 表 12.1-3

表 2.7.6.25-5 各評価時点での治験薬の服薬率（安全性解析対象集団）

		服薬率					計
		75%未満	75%以上～90%未満	90%以上～100%未満	100%	100%超	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N
プラセボ群	4 週後	4 (2.8)	4 (2.8)	9 (6.4)	123 (87.2)	1 (0.7)	141
	8 週後	1 (0.8)	2 (1.6)	9 (7.0)	117 (90.7)	0 (0.0)	129
	12 週後	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	119 (96.7)	0 (0.0)	123
	16 週後	0 (0.0)	1 (0.9)	8 (6.9)	107 (92.2)	0 (0.0)	116
	20 週後	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.3)	108 (94.7)	0 (0.0)	114
	24 週後	0 (0.0)	1 (0.9)	8 (7.0)	105 (92.1)	0 (0.0)	114
	最終評価時	5 (3.5)	6 (4.3)	11 (7.8)	119 (84.4)	0 (0.0)	141
50 mg 群	4 週後	1 (0.8)	0 (0.0)	8 (6.0)	124 (93.2)	0 (0.0)	133
	8 週後	0 (0.0)	2 (1.6)	13 (10.1)	114 (88.4)	0 (0.0)	129
	12 週後	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (4.7)	119 (93.0)	0 (0.0)	128
	16 週後	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	120 (96.8)	0 (0.0)	124
	20 週後	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (3.2)	118 (95.2)	0 (0.0)	124
	24 週後	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (9.2)	109 (90.8)	0 (0.0)	120
	最終評価時	3 (2.3)	1 (0.8)	14 (10.5)	115 (86.5)	0 (0.0)	133
100 mg 群	4 週後	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (3.0)	123 (93.2)	0 (0.0)	132
	8 週後	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.7)	121 (95.3)	0 (0.0)	127
	12 週後	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (6.5)	115 (92.7)	0 (0.0)	124
	16 週後	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (6.5)	111 (89.5)	1 (0.8)	124
	20 週後	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	114 (95.8)	0 (0.0)	119
	24 週後	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	112 (94.9)	0 (0.0)	118
	最終評価時	5 (3.8)	3 (2.3)	6 (4.5)	118 (89.4)	0 (0.0)	132

Source: CSR 表 12.1-4
各評価時点における被験者数で表示した。

2.7.6.25.3 有効性の評価

2.7.6.25.3.1 主要評価項目

各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均の推移を表 2.7.6.25-6 及び図 2.7.6.25-2 に示した。

主要評価項目である最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ-0.17 時間、1.22 時間及び 1.49 時間であった。最終評価時におけるプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.39 時間（p = 0.0002）及び 1.66 時間（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

副次評価項目である各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ 4 週後で 0.15 時間、1.24 時間及び 1.33 時間であり、それ以降は-0.17～0.27 時間、1.01～1.30 時間及び 1.17～1.51 時間で推移した。また、プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群それぞれ 4 週後で 1.09 時間（p = 0.0002）及び 1.18 時間（p < 0.0001）であり、それ以降は 0.83～1.39 時間及び 0.98～1.66 時間で推移した。1 日平均 on 時間の有意な増加は、50 mg 群及び 100 mg 群ともに投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

表 2.7.6.25-6 各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（FAS）

評価時点	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
4 週後	最小二乗平均	0.15	1.24	1.33	1.09	1.18
	標準誤差	0.21	0.21	0.21	0.29	0.30
	95%信頼区間	-0.26, 0.55	0.83, 1.65	0.91, 1.74	0.51, 1.67	0.60, 1.76
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0002	< 0.0001
8 週後	最小二乗平均	0.27	1.30	1.34	1.03	1.08
	標準誤差	0.22	0.22	0.23	0.32	0.32
	95%信頼区間	-0.17, 0.71	0.86, 1.74	0.90, 1.79	0.41, 1.65	0.45, 1.71
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0012	0.0008
12 週後	最小二乗平均	0.19	1.01	1.17	0.83	0.98
	標準誤差	0.24	0.24	0.24	0.34	0.34
	95%信頼区間	-0.29, 0.66	0.54, 1.48	0.69, 1.64	0.16, 1.49	0.31, 1.65
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0152	0.0044
16 週後	最小二乗平均	-0.02	1.20	1.51	1.22	1.53
	標準誤差	0.25	0.25	0.25	0.35	0.36
	95%信頼区間	-0.51, 0.47	0.72, 1.69	1.02, 2.01	0.53, 1.91	0.83, 2.23
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0006	< 0.0001
20 週後	最小二乗平均	0.09	1.13	1.51	1.04	1.43
	標準誤差	0.25	0.24	0.25	0.35	0.35
	95%信頼区間	-0.40, 0.57	0.64, 1.61	1.02, 2.00	0.35, 1.72	0.73, 2.12
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0030	< 0.0001
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.17	1.22	1.49	1.39	1.66
	標準誤差	0.26	0.26	0.26	0.37	0.37
	95%信頼区間	-0.69, 0.34	0.71, 1.72	0.97, 2.00	0.67, 2.11	0.93, 2.39
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0002	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-1
単位：時間

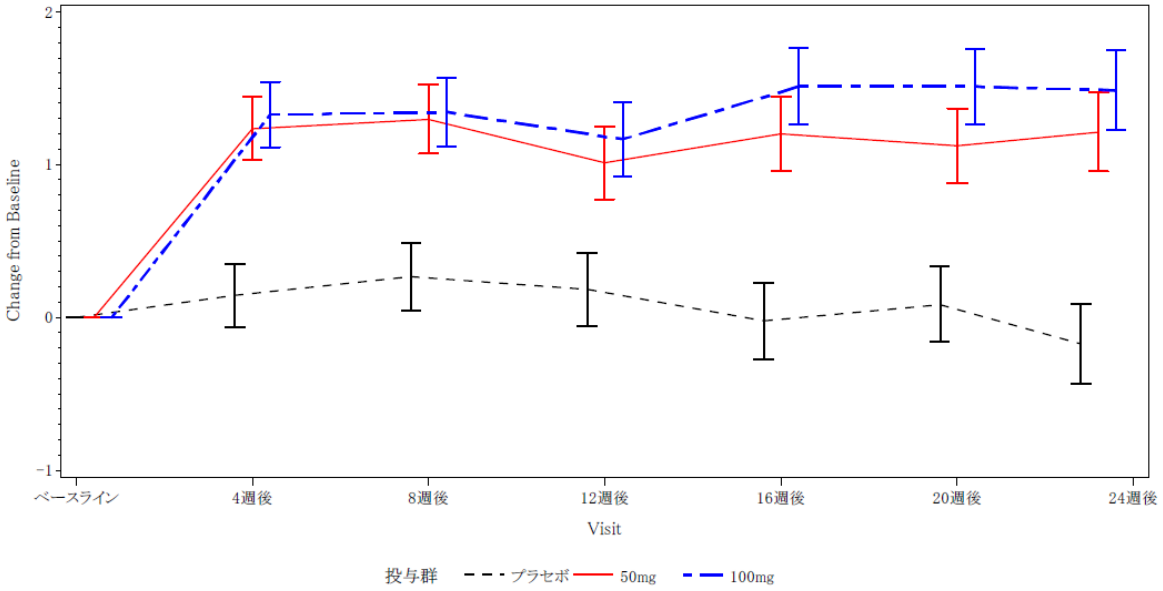


図 2.7.6.25-2 最終評価時までの各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量推移図（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-1
単位：時間

2.7.6.25.3.2 副次評価項目

2.7.6.25.3.2.1 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量

各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均の推移を表 2.7.6.25-7 及び図 2.7.6.25-3 に示した。

1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 4 週後で-0.26 時間、-1.17 時間及び-1.51 時間、12 週後で-0.22 時間、-1.02 時間及び-1.38 時間、24 週後で-0.01 時間、-1.25 時間及び-1.73 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群それぞれ 4 週後で-0.91 時間（$p = 0.0011$）及び-1.25 時間（$p < 0.0001$）、12 週後で-0.80 時間（$p = 0.0130$）及び-1.17 時間（$p = 0.0004$）、24 週後で-1.25（$p = 0.0003$）及び-1.72（$p < 0.0001$）であり、1 日平均 off 時間の有意な減少は、50 mg 群及び 100 mg 群ともに投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

表 2.7.6.25-7 各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量（FAS）

評価時点	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
4 週後	最小二乗平均	-0.26	-1.17	-1.51	-0.91	-1.25
	標準誤差	0.19	0.20	0.20	0.28	0.28
	95%信頼区間	-0.64, 0.12	-1.56, -0.78	-1.91, -1.12	-1.45, -0.36	-1.80, -0.70
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0011	< 0.0001
8 週後	最小二乗平均	-0.25	-1.37	-1.54	-1.12	-1.29
	標準誤差	0.21	0.21	0.21	0.30	0.30
	95%信頼区間	-0.66, 0.16	-1.79, -0.96	-1.96, -1.12	-1.71, -0.54	-1.88, -0.70
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0002	< 0.0001
12 週後	最小二乗平均	-0.22	-1.02	-1.38	-0.80	-1.17
	標準誤差	0.23	0.23	0.23	0.32	0.32
	95%信頼区間	-0.67, 0.23	-1.47, -0.58	-1.84, -0.93	-1.44, -0.17	-1.81, -0.53
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0130	0.0004
16 週後	最小二乗平均	-0.15	-1.20	-1.66	-1.05	-1.51
	標準誤差	0.23	0.23	0.23	0.33	0.33
	95%信頼区間	-0.61, 0.31	-1.65, -0.75	-2.12, -1.20	-1.69, -0.40	-2.16, -0.86
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0015	< 0.0001
20 週後	最小二乗平均	-0.31	-1.21	-1.61	-0.91	-1.30
	標準誤差	0.23	0.23	0.23	0.32	0.32
	95%信頼区間	-0.75, 0.14	-1.66, -0.77	-2.06, -1.16	-1.54, -0.28	-1.94, -0.67
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0049	< 0.0001
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.01	-1.25	-1.73	-1.25	-1.72
	標準誤差	0.24	0.24	0.24	0.34	0.34
	95%信頼区間	-0.48, 0.47	-1.72, -0.78	-2.20, -1.25	-1.92, -0.58	-2.40, -1.04
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0003	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-2
単位：時間

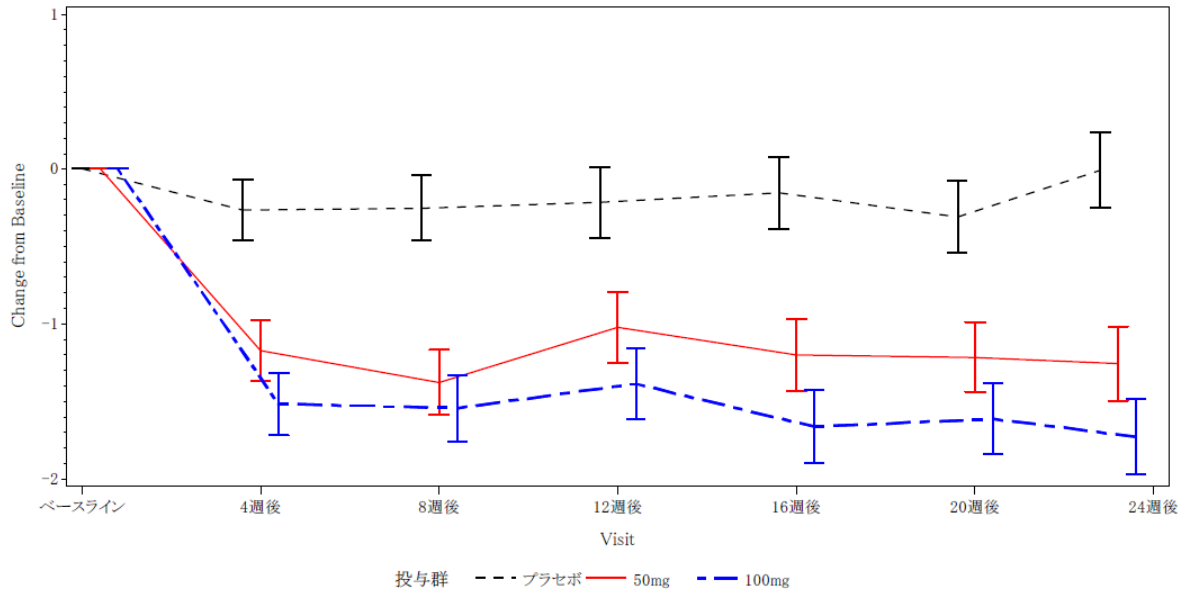


図 2.7.6.25-3 最終評価時までの各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量推移図（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-2
単位：時間

2.7.6.25.3.2.2 UPDRS スコアのベースラインからの変化量

パーキンソン病統一スケールである UPDRS Part I（精神活動、行動、気分）、Part II（日常生活活動）、Part III（運動検査）及び Part IV（治療の合併症）スコアそれぞれに加え、UPDRS Part I、Part II（on 時）及び Part III（on 時）の合計スコアについて変化量（最小二乗平均）を求めた。

1) UPDRS Part III（on 時）合計スコア

各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均の推移を表 2.7.6.25-8 及び図 2.7.6.25-4 に、UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-9 に示した。

最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）それぞれ 4 週後で-1.10、-3.18 及び-3.43、12 週後で-1.98、-4.82 及び-4.87、24 週後で-1.17、-5.24 及び-5.35 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群それぞれ 4 週後で-2.08（$p = 0.0001$）及び-2.33（$p < 0.0001$）、12 週後で-2.84（$p < 0.0001$）及び-2.89（$p < 0.0001$）、24 週後に-4.06（$p < 0.0001$）及び-4.18（$p < 0.0001$）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。また、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの有意な減少は 50 mg 群及び 100 mg 群で投与 4 週後から認められ、プラセボ群との差は投与 24 週後で最大となった。

最終評価時における UPDRS Part III 振戦スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-0.23、-0.63 及び-0.91 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.40（$p = 0.0703$）及び-0.68（$p = 0.0025$）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。また、100 mg 群での UPDRS Part III 振戦スコアの減少は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

最終評価時における UPDRS Part III 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-0.47、-1.56 及び-1.36 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.09（$p < 0.0001$）及び-0.89（$p < 0.0001$）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。また、UPDRS Part III 筋強剛スコアの減少は 50 mg 群では投与 4 週後から、100 mg 群では投与 12 週後からそれぞれ認められ、いずれも投与 24 週後まで持続した。

最終評価時における UPDRS Part III 動作緩慢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-0.42、-2.09 及び-2.22 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.67（$p < 0.0001$）及び-1.79（$p < 0.0001$）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。また、UPDRS Part III 動作緩慢スコアの減少は 50 mg 群及び 100 mg 群ともに投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

最終評価時における UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-0.08、-0.43 及び-0.23 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.35（$p = 0.0034$）及び-0.15（$p = 0.2096$）であり、50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。また、UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアの減少は、50 mg 群では投与 12 週後から認められ、投与 24 週後まで持続した。

表 2.7.6.25-8 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価時点	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
4 週後	最小二乗平均	-1.10	-3.18	-3.43	-2.08	-2.33
	標準誤差	0.37	0.38	0.38	0.53	0.54
	95%信頼区間	-1.83, -0.37	-3.93, -2.43	-4.19, -2.67	-3.13, -1.03	-3.38, -1.28
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0001	< 0.0001
12 週後	最小二乗平均	-1.98	-4.82	-4.87	-2.84	-2.89
	標準誤差	0.49	0.49	0.50	0.70	0.70
	95%信頼区間	-2.95, -1.00	-5.78, -3.85	-5.84, -3.89	-4.21, -1.47	-4.27, -1.51
	p 値（MMRM）	—	—	—	< 0.0001	< 0.0001
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-1.17	-5.24	-5.35	-4.06	-4.18
	標準誤差	0.53	0.53	0.53	0.75	0.75
	95%信頼区間	-2.22, -0.12	-6.27, -4.20	-6.40, -4.30	-5.54, -2.59	-5.66, -2.69
	p 値（MMRM）	—	—	—	< 0.0001	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-3

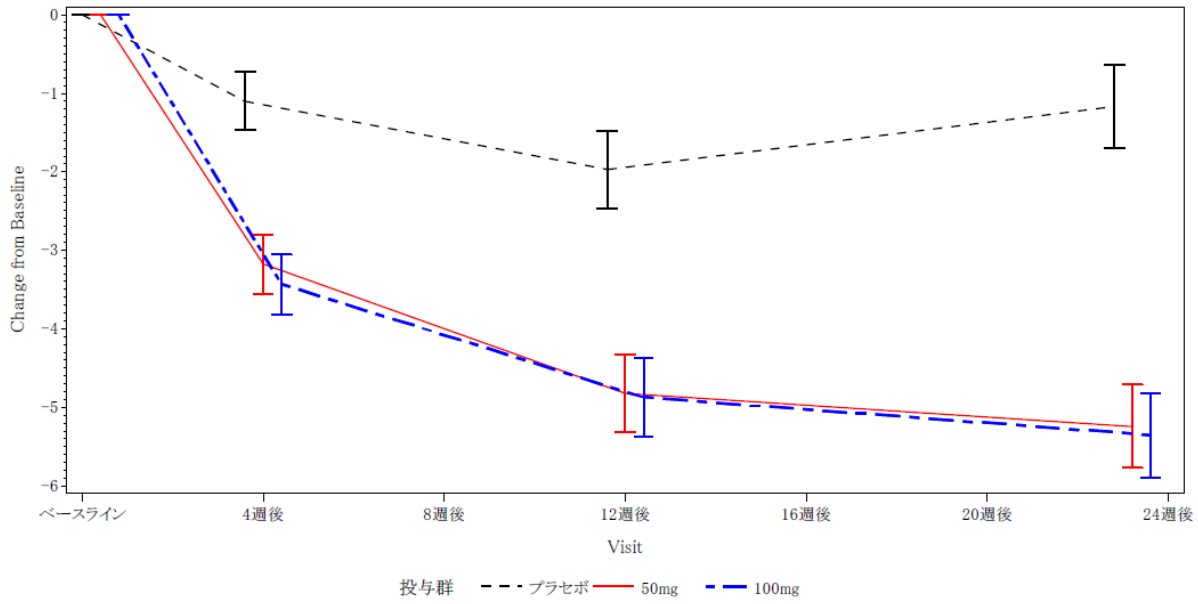


図 2.7.6.25-4 最終評価時までの各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量推移図（最小二乗平均 ± 標準誤差）（FAS）

Source: CSR 図 11.4-3

表 2.7.6.25-9 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価時点	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
UPDRS Part III 振戦スコアの合計：item 20, 21						
4 週後	最小二乗平均	-0.17	-0.44	-0.72	-0.26	-0.55
	標準誤差	0.11	0.11	0.11	0.15	0.15
	95%信頼区間	-0.38, 0.03	-0.65, -0.22	-0.94, -0.51	-0.56, 0.03	-0.85, -0.25
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0834	0.0003
12 週後	最小二乗平均	-0.32	-0.57	-0.77	-0.26	-0.46
	標準誤差	0.12	0.12	0.12	0.17	0.17
	95%信頼区間	-0.56, -0.07	-0.81, -0.33	-1.02, -0.53	-0.60, 0.08	-0.80, -0.12
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.1394	0.0089
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.23	-0.63	-0.91	-0.40	-0.68
	標準誤差	0.16	0.15	0.16	0.22	0.22
	95%信頼区間	-0.54, 0.08	-0.94, -0.33	-1.22, -0.60	-0.84, 0.03	-1.12, -0.24
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0703	0.0025
UPDRS Part III 筋強剛スコアの合計：item 22						
4 週後	最小二乗平均	-0.35	-0.78	-0.58	-0.44	-0.23
	標準誤差	0.12	0.12	0.12	0.17	0.17
	95%信頼区間	-0.58, -0.11	-1.03, -0.54	-0.82, -0.33	-0.78, -0.10	-0.57, 0.11
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0117	0.1821
12 週後	最小二乗平均	-0.57	-1.40	-1.14	-0.83	-0.56
	標準誤差	0.17	0.16	0.16	0.23	0.23
	95%信頼区間	-0.90, -0.25	-1.72, -1.08	-1.46, -0.81	-1.29, -0.38	-1.02, -0.11
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0004	0.0156
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.47	-1.56	-1.36	-1.09	-0.89
	標準誤差	0.16	0.16	0.16	0.23	0.23
	95%信頼区間	-0.79, -0.15	-1.87, -1.24	-1.67, -1.04	-1.54, -0.64	-1.34, -0.43
	p 値（MMRM）	－	－	－	< 0.0001	0.0001
UPDRS Part III 動作緩慢スコアの合計：item 23, 24, 25, 26, 31						
4 週後	最小二乗平均	-0.39	-1.41	-1.40	-1.01	-1.01
	標準誤差	0.20	0.21	0.21	0.29	0.29
	95%信頼区間	-0.79, 0.01	-1.82, -1.00	-1.82, -0.99	-1.59, -0.44	-1.58, -0.43
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0006	0.0006
12 週後	最小二乗平均	-0.75	-1.91	-2.18	-1.15	-1.43
	標準誤差	0.27	0.26	0.27	0.37	0.38
	95%信頼区間	-1.28, -0.23	-2.42, -1.39	-2.71, -1.66	-1.89, -0.42	-2.17, -0.69
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0022	0.0002
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.42	-2.09	-2.22	-1.67	-1.79
	標準誤差	0.29	0.28	0.28	0.40	0.40
	95%信頼区間	-0.99, 0.14	-2.64, -1.54	-2.78, -1.66	-2.46, -0.88	-2.59, -1.00
	p 値（MMRM）	－	－	－	< 0.0001	< 0.0001

表 2.7.6.25-9 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

評価時点	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアの合計：item 29, 30						
4 週後	最小二乗平均	-0.13	-0.25	-0.20	-0.13	-0.07
	標準誤差	0.06	0.07	0.07	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.25, 0.00	-0.38, -0.12	-0.33, -0.07	-0.31, 0.06	-0.26, 0.11
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.1726	0.4209
12 週後	最小二乗平均	-0.23	-0.47	-0.21	-0.24	0.02
	標準誤差	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10
	95%信頼区間	-0.37, -0.08	-0.61, -0.33	-0.35, -0.07	-0.44, -0.04	-0.19, 0.22
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0200	0.8734
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.08	-0.43	-0.23	-0.35	-0.15
	標準誤差	0.09	0.08	0.09	0.12	0.12
	95%信頼区間	-0.25, 0.09	-0.60, -0.27	-0.40, -0.06	-0.59, -0.12	-0.39, 0.09
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0034	0.2096

2) UPDRS Part I 合計スコア

最終評価時における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-10 に、UPDRS Part I 項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-11 に示した。

UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.15、-0.09 及び-0.14 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.24（p = 0.0575）及び-0.28（p = 0.0244）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.25-10 最終評価時における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
		50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
最小二乗平均	0.15	-0.09	-0.14	-0.24	-0.28
標準誤差	0.09	0.09	0.09	0.12	0.13
95%信頼区間	-0.03, 0.32	-0.26, 0.08	-0.31, 0.04	-0.48, 0.01	-0.53, -0.04
p 値（MMRM）	―	―	―	0.0575	0.0244

Source: CSR 表 11.4-4

表 2.7.6.25-11 最終評価時における UPDRS Part I 項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
1. 知的機能障害	最小二乗平均	0.02	-0.02	0.03	-0.04	0.01
	標準誤差	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	95%信頼区間	-0.03, 0.08	-0.07, 0.04	-0.02, 0.09	-0.12, 0.04	-0.07, 0.08
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3080	0.8593
2. 思考障害	最小二乗平均	-0.03	-0.00	0.02	0.02	0.05
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.11, 0.06	-0.09, 0.08	-0.06, 0.11	-0.10, 0.14	-0.07, 0.17
	p 値（MMRM）	-―	―	―	0.7268	0.4403
3. うつ病	最小二乗平均	0.08	-0.08	-0.10	-0.15	-0.17
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	0.00, 0.15	-0.15, -0.01	-0.17, -0.02	-0.25, -0.05	-0.28, -0.07
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0034	0.0010
4. 動機付け／自発性	最小二乗平均	0.06	-0.00	-0.09	-0.06	-0.15
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.02, 0.13	-0.07, 0.07	-0.17, -0.02	-0.16, 0.05	-0.26, -0.05
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.2726	0.0052

3) UPDRS Part II（on 時）合計スコア

最終評価時における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-12 に、UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-13 に示した。

UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.22、-0.46 及び-0.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.68（p = 0.0674）及び-0.61（p = 0.1063）であった。

表 2.7.6.25-12 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
		50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
最小二乗平均	0.22	-0.46	-0.38	-0.68	-0.61
標準誤差	0.26	0.26	0.26	0.37	0.37
95%信頼区間	-0.30, 0.74	-0.97, 0.05	-0.90, 0.14	-1.41, 0.05	-1.34, 0.13
p 値（MMRM）	―	―	―	0.0674	0.1063

Source: CSR 表 11.4-5

表 2.7.6.25-13 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
5. 会話	最小二乗平均	-0.01	0.02	0.01	0.03	0.02
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.08, 0.07	-0.05, 0.09	-0.06, 0.08	-0.08, 0.13	-0.09, 0.12
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.6296	0.7638
6. 流涎	最小二乗平均	0.02	-0.05	0.06	-0.07	0.04
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.06, 0.11	-0.13, 0.03	-0.03, 0.14	-0.19, 0.05	-0.08, 0.16
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.2423	0.5580
7. 嚥下	最小二乗平均	-0.01	-0.06	0.02	-0.05	0.03
	標準誤差	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	95%信頼区間	-0.07, 0.05	-0.12, -0.00	-0.04, 0.08	-0.14, 0.03	-0.06, 0.11
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.2277	0.5678
8. 書字	最小二乗平均	-0.01	-0.05	-0.01	-0.04	-0.00
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.10, 0.08	-0.13, 0.04	-0.10, 0.08	-0.16, 0.08	-0.12, 0.12
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.5139	0.9832
9. 食事と食器の取り扱い	最小二乗平均	-0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.08, 0.07	-0.08, 0.06	-0.09, 0.06	-0.11, 0.10	-0.11, 0.10
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.8990	0.8663
10. 着衣	最小二乗平均	0.02	-0.03	-0.05	-0.05	-0.07
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.06, 0.10	-0.11, 0.05	-0.13, 0.03	-0.17, 0.06	-0.18, 0.04
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.3490	0.2295
11. 入浴･トイレ	最小二乗平均	0.06	-0.06	-0.06	-0.12	-0.12
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.01, 0.14	-0.13, 0.02	-0.14, 0.02	-0.23, -0.01	-0.23, -0.01
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0309	0.0301
12. 寝返りおよびふとん直し	最小二乗平均	-0.02	-0.00	-0.07	0.02	-0.05
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.13, 0.08	-0.11, 0.10	-0.17, 0.03	-0.13, 0.16	-0.19, 0.10
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.8111	0.5157
13. 転倒	最小二乗平均	-0.03	-0.01	-0.01	0.03	0.03
	標準誤差	0.03	0.03	0.03	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.10, 0.03	-0.07, 0.06	-0.07, 0.06	-0.07, 0.12	-0.07, 0.12
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.5953	0.5748
14. 歩行中のすくみ	最小二乗平均	0.03	-0.04	0.07	-0.07	0.04
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.07, 0.12	-0.13, 0.05	-0.03, 0.16	-0.20, 0.06	-0.09, 0.17
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.3058	0.5483
15. 歩行	最小二乗平均	0.01	0.01	-0.01	-0.01	-0.03
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.08, 0.10	-0.08, 0.09	-0.10, 0.07	-0.13, 0.12	-0.15, 0.10
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.9159	0.6644

表 2.7.6.25-13 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
16. ふるえ	最小二乗平均	-0.01	-0.08	-0.16	-0.06	-0.15
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.10, 0.08	-0.16, 0.01	-0.24, -0.07	-0.18, 0.05	-0.27, -0.03
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.2863	0.0158
17. パーキンソニズムに関連した感覚症状	最小二乗平均	0.02	-0.08	-0.08	-0.10	-0.10
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.07, 0.11	-0.17, 0.01	-0.17, 0.01	-0.22, 0.03	-0.23, 0.03
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.1377	0.1187

4) UPDRS Part II（off 時）合計スコア

最終評価時における UPDRS Part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-14 に、UPDRS Part II（off 時）項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-15 に示した。

UPDRS Part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.33、-2.34 及び-2.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-2.01（p = 0.0002）及び-2.05（p = 0.0002）であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.25-14 最終評価時における UPDRS Part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボとの差	100 mg 群とプラセボとの差
		50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
最小二乗平均	-0.33	-2.34	-2.38	-2.01	-2.05
標準誤差	0.38	0.37	0.38	0.53	0.54
95%信頼区間	-1.08, 0.42	-3.08, -1.61	-3.12, -1.64	-3.06, -0.97	-3.10, -1.00
p 値（MMRM）	―	―	―	0.0002	0.0002

Source: CSR 表 11.4-6

表 2.7.6.25-15 最終評価時における UPDRS Part II（off 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
5. 会話	最小二乗平均	-0.02	0.02	-0.06	0.04	-0.04
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.12, 0.09	-0.08, 0.12	-0.16, 0.04	-0.11, 0.18	-0.19, 0.10
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.6025	0.5578
6. 流涎	最小二乗平均	0.00	-0.17	-0.13	-0.17	-0.13
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.12, 0.13	-0.29, -0.05	-0.25, -0.01	-0.34, 0.00	-0.30, 0.04
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0524	0.1286

表 2.7.6.25-15 最終評価時における UPDRS Part II（off 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
7. 嚥下	最小二乗平均	0.05	-0.07	-0.02	-0.12	-0.07
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.05, 0.14	-0.16, 0.02	-0.11, 0.07	-0.24, 0.01	-0.20, 0.06
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0784	0.3186
8. 書字	最小二乗平均	-0.01	-0.16	-0.16	-0.15	-0.15
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.08	0.09
	95%信頼区間	-0.13, 0.11	-0.27, -0.04	-0.27, -0.04	-0.31, 0.02	-0.31, 0.02
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0791	0.0849
9. 食事と食器の取り扱い	最小二乗平均	0.02	-0.18	-0.16	-0.20	-0.17
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.08
	95%信頼区間	-0.09, 0.12	-0.28, -0.08	-0.26, -0.05	-0.34, -0.05	-0.32, -0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0086	0.0207
10. 着衣	最小二乗平均	-0.03	-0.17	-0.22	-0.13	-0.19
	標準誤差	0.06	0.05	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.14, 0.08	-0.27, -0.06	-0.33, -0.11	-0.29, 0.02	-0.34, -0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0903	0.0182
11. 入浴･トイレ	最小二乗平均	-0.03	-0.21	-0.21	-0.17	-0.18
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.14, 0.07	-0.31, -0.11	-0.32, -0.11	-0.32, -0.03	-0.32, -0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0195	0.0154
12. 寝返りおよびふとん直し	最小二乗平均	-0.08	-0.23	-0.26	-0.15	-0.18
	標準誤差	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10
	95%信頼区間	-0.22, 0.05	-0.37, -0.10	-0.39, -0.12	-0.34, 0.04	-0.37, 0.02
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.1225	0.0728
13. 転倒	最小二乗平均	-0.10	-0.14	-0.09	-0.04	0.01
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.06	0.06
	95%信頼区間	-0.19, -0.01	-0.23, -0.06	-0.18, -0.00	-0.16, 0.08	-0.11, 0.13
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.5042	0.8920
14. 歩行中のすくみ	最小二乗平均	-0.12	-0.32	-0.20	-0.21	-0.09
	標準誤差	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10
	95%信頼区間	-0.25, 0.02	-0.46, -0.19	-0.34, -0.07	-0.40, -0.02	-0.28, 0.10
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0296	0.3735
15. 歩行	最小二乗平均	-0.11	-0.19	-0.16	-0.08	-0.05
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.23, 0.01	-0.30, -0.07	-0.28, -0.04	-0.24, 0.09	-0.22, 0.11
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.3683	0.5299
16. ふるえ	最小二乗平均	-0.20	-0.31	-0.45	-0.10	-0.25
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.32, -0.09	-0.42, -0.19	-0.56, -0.33	-0.27, 0.06	-0.41, -0.09
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.2035	0.0029
17. パーキンソニズムに関連した感覚症状	最小二乗平均	0.03	-0.19	-0.18	-0.22	-0.21
	標準誤差	0.07	0.06	0.07	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.10, 0.16	-0.31, -0.06	-0.31, -0.05	-0.40, -0.04	-0.39, -0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0187	0.0225

5) UPDRS Part IV 合計スコア

最終評価時における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-16 に、UPDRS Part IV 症状及び項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-17 に示した。

UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.14、-0.27 及び-0.35 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.13（p = 0.4938）及び-0.21（p = 0.2621）であった。

表 2.7.6.25-16 最終評価時における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
		50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
最小二乗平均	-0.14	-0.27	-0.35	-0.13	-0.21
標準誤差	0.14	0.13	0.13	0.19	0.19
95%信頼区間	-0.41, 0.13	-0.53, -0.01	-0.62, -0.09	-0.50, 0.24	-0.59, 0.16
p 値（MMRM）	―	―	―	0.4938	0.2621

Source: CSR 表 11.4-7

表 2.7.6.25-17 最終評価時における UPDRS Part IV 症状及び項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
A ジスキネジア						
item 32-34 の合計	最小二乗平均	-0.04	0.15	0.28	0.19	0.32
	標準誤差	0.07	0.07	0.07	0.10	0.10
	95%信頼区間	-0.18, 0.11	0.01, 0.29	0.14, 0.43	-0.01, 0.39	0.12, 0.52
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0657	0.0021
item 32-35 の合計	最小二乗平均	-0.07	0.13	0.24	0.21	0.31
	標準誤差	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11
	95%信頼区間	-0.23, 0.08	-0.02, 0.29	0.08, 0.39	-0.01, 0.43	0.09, 0.53
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0650	0.0061
32. ジスキネジアの出現時間	最小二乗平均	-0.02	0.05	0.20	0.07	0.22
	標準誤差	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.11, 0.08	-0.04, 0.15	0.10, 0.29	-0.07, 0.20	0.08, 0.35
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3100	0.0019
33. ジスキネジアに起因する障害	最小二乗平均	-0.02	0.08	0.08	0.10	0.10
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.09, 0.05	0.01, 0.15	0.00, 0.15	0.00, 0.20	-0.01, 0.20
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0452	0.0649
34. 痛みを伴うジスキネジアの痛み、どの位痛むのか	最小二乗平均	-0.00	0.02	0.02	0.02	0.02
	標準誤差	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	95%信頼区間	-0.03, 0.03	-0.01, 0.05	-0.01, 0.05	-0.02, 0.07	-0.02, 0.07
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3469	0.3681
35. 早朝のジストニア	最小二乗平均	-0.04	-0.02	-0.04	0.02	-0.01
	標準誤差	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03
	95%信頼区間	-0.08, 0.01	-0.07, 0.02	-0.09, 0.00	-0.05, 0.08	-0.07, 0.06
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.5963	0.8596

表 2.7.6.25-17 最終評価時における UPDRS Part IV 症状及び項目別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

評価項目（24 週後）		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
B. 臨床症状の日内変動						
item 36-39 の合計	最小二乗平均	-0.11	-0.38	-0.53	-0.27	-0.42
	標準誤差	0.09	0.08	0.09	0.12	0.12
	95%信頼区間	-0.28, 0.06	-0.55, -0.22	-0.70, -0.36	-0.51, -0.03	-0.66, -0.18
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0270	0.0007
36. 服薬時間から予想できるオフ期間の有無	最小二乗平均	-0.08	-0.03	-0.12	0.05	-0.04
	標準誤差	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	95%信頼区間	-0.14, -0.03	-0.08, 0.02	-0.17, -0.06	-0.03, 0.13	-0.11, 0.04
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.2045	0.3680
37. 服薬時間から予想できないオフ時間の有無	最小二乗平均	-0.04	-0.04	-0.08	0.00	-0.04
	標準誤差	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	95%信頼区間	-0.09, 0.01	-0.09, 0.01	-0.14, -0.03	-0.07, 0.08	-0.12, 0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.9271	0.2615
38. 数秒間のうちに突然起きるオフ時間の有無	最小二乗平均	0.01	-0.05	-0.02	-0.06	-0.03
	標準誤差	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03
	95%信頼区間	-0.03, 0.05	-0.09, -0.01	-0.07, 0.02	-0.12, -0.00	-0.09, 0.02
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0488	0.2552
39. 起きている時間の何%がオフ期間か？	最小二乗平均	-0.01	-0.26	-0.30	-0.25	-0.29
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.14, 0.11	-0.38, -0.14	-0.42, -0.17	-0.42, -0.07	-0.47, -0.11
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0056	0.0015
C. その他の合併症						
item 40-42 の合計	最小二乗平均	-0.00	-0.01	-0.03	-0.01	-0.03
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.11, 0.11	-0.12, 0.10	-0.14, 0.07	-0.16, 0.15	-0.19, 0.12
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.9043	0.6761
40. 食欲低下、吐き気、嘔吐の有無？	最小二乗平均	-0.00	0.02	-0.02	0.02	-0.02
	標準誤差	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03
	95%信頼区間	-0.05, 0.04	-0.02, 0.06	-0.06, 0.02	-0.03, 0.08	-0.08, 0.04
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.4024	0.5190
41. 不眠、眠気などの睡眠障害の有無	最小二乗平均	0.00	-0.01	0.00	-0.01	-0.00
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.07, 0.08	-0.08, 0.06	-0.07, 0.07	-0.11, 0.09	-0.11, 0.10
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.8040	0.9642
42. 起立性低血圧による立ちくらみ・失神の有無	最小二乗平均	0.01	-0.03	-0.01	-0.03	-0.01
	標準誤差	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03
	95%信頼区間	-0.04, 0.05	-0.07, 0.02	-0.05, 0.04	-0.10, 0.03	-0.08, 0.05
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.3384	0.6857

6) UPDRS Part I、Part II（on 時）、Part III（on 時）合計スコア

最終評価時における UPDRS Part I、Part II（on 時）及び Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-18 に示した。

UPDRS Part I、Part II（on 時）及び Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.68、-5.74 及び-6.01 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-5.06（$p < 0.0001$）及び-5.33（$p < 0.0001$）であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.25-18 最終評価時における UPDRS Part I、Part II（on 時）、Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
		50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
最小二乗平均	-0.68	-5.74	-6.01	-5.06	-5.33
標準誤差	0.70	0.69	0.70	0.99	0.99
95%信頼区間	-2.06, 0.70	-7.10, -4.37	-7.39, -4.63	-7.00, -3.12	-7.29, -3.38
p 値（MMRM）	—	—	—	< 0.0001	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-8

2.7.6.25.3.2.3 PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量

最終評価時における PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.25-19 に示した。

生活機能障害や生活の質を評価するパーキンソン病疾患特異的評価尺度である PDQ-39 スコアは、Mobility（運動能力、10 問）、Activities of daily living（日常生活活動、6 問）、Emotional well being（精神的な健康観、6 問）、Stigma（病気であることによる精神的な負い目、4 問）、Social support（社会的サポート、3 問）、Cognitions（認識・認知、4 問）、Communication（コミュニケーション、3 問）及び Bodily discomfort（身体的不快感、3 問）の 8 項目合計 39 の質問からなり、8 項目の平均である Summary index と各項目について変化量（最小二乗平均）を求めた。

1) Summary index

Summary index のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.37、-1.70 及び-3.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群の-0.33（p = 0.7829）及び-2.02（p = 0.0966）であった。

2) Mobility

Mobility のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.13、-1.93 及び-6.44 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で-2.06（p = 0.3188）及び-6.57（p = 0.0017）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

3) Activities of daily living

Activities of daily living のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.19、-3.18 及び-3.71 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で-3.38（p = 0.0972）及び-3.90（p = 0.0570）であった。

4) Emotional well being

Emotional well being のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.96、-3.78 及び-3.69 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群の-1.82（p = 0.3080）及び-1.73（p = 0.3349）であった。

5) Stigma

Stigma のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-2.77、-2.50 及び-3.04 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で 0.27（p = 0.8706）及び-0.27（p = 0.8751）であった。

6) Social support

Social support のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.77、-0.77 及び-1.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で 1.00（p = 0.5098）及び 0.40（p = 0.7946）であった。

7) Cognitions

Cognitions のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.56、0.33 及び-1.91 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で 1.89（p = 0.3111）及び-0.35（p = 0.8525）であった。

8) Communication

Communication のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.34、0.93 及び 0.38 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で 2.27（p = 0.1698）及び 1.72（p = 0.3007）であった。

9) Bodily discomfort

Bodily discomfort のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-4.54、-2.63 及び-5.82 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群で 1.92（p = 0.3499）及び-1.28（p = 0.5349）であった。

表 2.7.6.25-19 最終評価時における PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
Summary index	最小二乗平均	-1.37	-1.70	-3.38	-0.33	-2.02
	標準誤差	0.86	0.84	0.85	1.20	1.21
	95%信頼区間	-3.05, 0.32	-3.34, -0.05	-5.05, -1.71	-2.69, 2.03	-4.40, 0.36
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.7829	0.0966
Mobility	最小二乗平均	0.13	-1.93	-6.44	-2.06	-6.57
	標準誤差	1.48	1.44	1.47	2.06	2.08
	95%信頼区間	-2.77, 3.04	-4.77, 0.91	-9.32, -3.56	-6.12, 2.00	-10.67,-2.47
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3188	0.0017
Activities of daily living	最小二乗平均	0.19	-3.18	-3.71	-3.38	-3.90
	標準誤差	1.45	1.42	1.43	2.03	2.04
	95%信頼区間	-2.66, 3.05	-5.97, -0.39	-6.53, -0.89	-7.37, 0.62	-7.92, 0.12
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.0972	0.0570
Emotional well being	最小二乗平均	-1.96	-3.78	-3.69	-1.82	-1.73
	標準誤差	1.27	1.24	1.26	1.78	1.79
	95%信頼区間	-4.47, 0.54	-6.22, -1.34	-6.16, -1.22	-5.32, 1.68	-5.25, 1.79
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3080	0.3349
Stigma	最小二乗平均	-2.77	-2.50	-3.04	0.27	-0.27
	標準誤差	1.20	1.17	1.19	1.68	1.69
	95%信頼区間	-5.14, -0.41	-4.81, -0.19	-5.38, -0.70	-3.03, 3.58	-3.59, 3.06
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.8706	0.8751
Social support	最小二乗平均	-1.77	-0.77	-1.38	1.00	0.40
	標準誤差	1.08	1.06	1.07	1.51	1.52
	95%信頼区間	-3.90, 0.36	-2.85, 1.31	-3.48, 0.73	-1.98, 3.98	-2.60, 3.39
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.5098	0.7946
Cognitions	最小二乗平均	-1.56	0.33	-1.91	1.89	-0.35
	標準誤差	1.34	1.30	1.32	1.87	1.89
	95%信頼区間	-4.19, 1.07	-2.23, 2.90	-4.52, 0.69	-1.78, 5.57	-4.07, 3.36
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3111	0.8525
Communication	最小二乗平均	-1.34	0.93	0.38	2.27	1.72
	標準誤差	1.18	1.15	1.17	1.65	1.66
	95%信頼区間	-3.66, 0.98	-1.33, 3.19	-1.91, 2.68	-0.97, 5.51	-1.55, 5.00
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.1698	0.3007
Bodily discomfort	最小二乗平均	-4.54	-2.63	-5.82	1.92	-1.28
	標準誤差	1.47	1.43	1.44	2.05	2.06
	95%信頼区間	-7.43, -1.66	-5.43, 0.18	-8.66, -2.98	-2.11, 5.94	-5.33, 2.77
	p 値（MMRM）	―	―	―	0.3499	0.5349

Source: CSR 表 14.2-32、表 14.2-35、表 14.2-38、表 14.2-41、表 14.2-44、表 14.2-47、表 14.2-50、表 14.2-53、表 14.2-56

2.7.6.25.3.2.4 レスポンダー率

1) 1 日平均 on 時間のレスポンダー率

最終評価時の 1 日平均 on 時間がベースラインから 30 分、60 分、90 分及び 120 分以上増加した被験者数とその割合をそれぞれのレスポンダー率として表 2.7.6.25-20 に示した。

レスポンダー率（60 分以上増加した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 25.7%（35 名/136 名）、48.1%（63 名/131 名）及び 61.7%（79 名/128 名）であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 22.4%（p = 0.0002）及び 36.0%（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

いずれの区分においても、50 mg 群及び 100 mg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比較して有意に高く、100 mg 群のプラセボ群との差は 50 mg 群との差に比べて高い値を示した。

表 2.7.6.25-20 最終評価時の 1 日平均 on 時間の変化量のレスポンダー率（FAS）

区分	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
30 分以上の増加	被験者数（%）	57 (41.9%)	79 (60.3%)	86 (67.2%)	18.4%	25.3%
	95%信頼区間	33.5%, 50.7%	51.4%, 68.7%	58.3%, 75.2%	6.6%, 30.2%	13.7%, 36.9%
	p 値（Fisher）	－	－	－	0.0033	< 0.0001
60 分以上の増加	被験者数（%）	35 (25.7%)	63 (48.1%)	79 (61.7%)	22.4%	36.0%
	95%信頼区間	18.6%, 33.9%	39.3%, 57.0%	52.7%, 70.2%	11.1%, 33.6%	24.8%, 47.2%
	p 値（Fisher）	－	－	－	0.0002	< 0.0001
90 分以上の増加	被験者数（%）	25 (18.4%)	50 (38.2%)	67 (52.3%)	19.8%	34.0%
	95%信頼区間	12.3%, 25.9%	29.8%, 47.1%	43.3%, 61.2%	9.2%, 30.3%	23.1%, 44.8%
	p 値（Fisher）	－	－	－	0.0004	< 0.0001
120 分以上の増加	被験者数（%）	17 (12.5%)	40 (30.5%)	54 (42.2%)	18.0%	29.7%
	95%信頼区間	7.5%, 19.3%	22.8%, 39.2%	33.5%, 51.2%	8.4%, 27.7%	19.5%, 39.9%
	p 値（Fisher）	－	－	－	0.0003	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-9

2) 1 日平均 off 時間のレスポンダー率

最終評価時の 1 日平均 off 時間がベースラインから 30 分、60 分、90 分及び 120 分以上減少した被験者数とその割合をそれぞれのレスポンダー率として表 2.7.6.25-21 に示した。

レスポンダー率（60 分以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 32.4%（44 名/136 名）、48.9%（64 名/131 名）及び 57.0%（73 名/128 名）であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 16.5%（p = 0.0063）及び 24.7%（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

いずれの区分においても、50 mg 群及び 100 mg 群のレスポンダー率はプラセボ群と比較して有意に高く、100 mg 群のプラセボ群との差は 50 mg 群との差に比べて高い値を示した。

表 2.7.6.25-21 最終評価時の 1 日平均 off 時間の変化量のレスポンダー率（FAS）

区分	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
30 分以上の減少	被験者数（%）	60 (44.1%)	81 (61.8%)	88 (68.8%)	17.7%	24.6%
	95%信頼区間	35.6%, 52.9%	52.9%, 70.2%	60.0%, 76.6%	5.9%, 29.5%	13.1%, 36.2%
	p 値（Fisher）	—	—	—	0.0047	< 0.0001
60 分以上の減少	被験者数（%）	44 (32.4%)	64 (48.9%)	73 (57.0%)	16.5%	24.7%
	95%信頼区間	24.6%, 40.9%	40.0%, 57.7%	48.0%, 65.7%	4.9%, 28.1%	13.0%, 36.3%
	p 値（Fisher）	—	—	—	0.0063	< 0.0001
90 分以上の減少	被験者数（%）	32 (23.5%)	52 (39.7%)	67 (52.3%)	16.2%	28.8%
	95%信頼区間	16.7%, 31.6%	31.3%, 48.6%	43.3%, 61.2%	5.2%, 27.2%	17.6%, 40.0%
	p 値（Fisher）	—	—	—	0.0056	< 0.0001
120 分以上の減少	被験者数（%）	22 (16.2%)	40 (30.5%)	57 (44.5%)	14.4%	28.4%
	95%信頼区間	10.4%, 23.5%	22.8%, 39.2%	35.7%, 53.6%	4.3%, 24.4%	17.8%, 39.0%
	p 値（Fisher）	—	—	—	0.0060	< 0.0001

Source: CSR 表 14.2-59

3) UPDRS Part III（on 時）スコアのレスポンダー率

最終評価時の UPDRS Part III（on 時）スコアがベースラインに比べて 20%又は 30%以上改善した被験者数とその割合をそれぞれのレスポンダー率として表 2.7.6.25-22 に示した。

レスポンダー率（20%以上改善した被験者の割合）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 27.9%（38 名/136 名）、53.4%（70 名/131 名）及び 59.4%（76 名/128 名）であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 25.5%（p < 0.0001）及び 31.4%（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

レスポンダー率（30%以上改善した被験者の割合）は、16.9%（23 名/136 名）、45.0%（59 名/131 名）及び 42.2%（54 名/128 名）であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 28.1%（p < 0.0001）及び 25.3%（p < 0.0001）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 2.7.6.25-22 最終評価時の UPDRS Part III（on 時）スコアのレスポンダー率

区分	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
20%以上の改善	被験者数（%）	38 (27.9%)	70 (53.4%)	76 (59.4%)	25.5%	31.4%
	95%信頼区間	20.6%, 36.3%	44.5%, 62.2%	50.3%, 68.0%	14.1%, 36.9%	20.1%, 42.8%
	p 値（Fisher）	—	—	—	< 0.0001	< 0.0001
30%以上の改善	被験者数（%）	23 (16.9%)	59 (45.0%)	54 (42.2%)	28.1%	25.3%
	95%信頼区間	11.0%, 24.3%	36.3%, 54.0%	33.5%, 51.2%	17.5%, 38.7%	14.7%, 35.9%
	p 値（Fisher）	—	—	—	< 0.0001	< 0.0001

Source: CSR 表 11.4-10

2.7.6.25.3.2.5 部分集団の検討

最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（観察値）及び UPDRS Part III（on 時）スコアを主要背景因子別に集計解析し、表 2.7.6.25-23 及び
表 2.7.6.25-24 に示した。

50 mg 群及び 100 mg 群の有効性は、主要な背景因子やパーキンソン病の重症度による影響を受けなかった。

表 2.7.6.25-23 主要背景因子別の最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（観察値）（FAS）

	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
性別						
男性	度数	57	58	63	—	—
	平均値	-0.07	1.63	1.66	1.70	1.73
	標準偏差	2.83	2.65	4.07	—	—
女性	度数	79	73	65	—	—
	平均値	-0.41	0.95	1.55	1.35	1.95
	標準偏差	2.66	2.86	2.90	—	—
年齢						
～64 歳	度数	26	44	37	—	—
	平均値	-1.18	1.60	2.14	2.78	3.31
	標準偏差	2.79	2.52	3.31	—	—
65 歳～	度数	110	87	91	—	—
	平均値	-0.05	1.07	1.39	1.12	1.44
	標準偏差	2.68	2.90	3.59	—	—
BMI						
22 kg/m^2 未満	度数	64	67	63	—	—
	平均値	-0.63	1.46	1.31	2.09	1.94
	標準偏差	2.66	2.87	3.00	—	—
22 kg/m^2 以上	度数	72	64	65	—	—
	平均値	0.06	1.03	1.89	0.98	1.83
	標準偏差	2.75	2.68	3.95	—	—

表 2.7.6.25-23 主要背景因子別の最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（観察値）（FAS）（続き）

	項目	プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
パーキンソン病の罹病期間						
5 年未満	度数	36	35	36	－	－
	平均値	-0.52	1.20	2.05	1.72	2.57
	標準偏差	3.46	2.78	4.15	－	－
5～10 年未満	度数	62	51	54	－	－
	平均値	-0.26	1.19	1.20	1.45	1.46
	標準偏差	2.81	2.66	3.55	－	－
10 年以上	度数	38	45	38	－	－
	平均値	-0.04	1.36	1.75	1.39	1.79
	標準偏差	1.60	2.97	2.74	－	－
レボドパ製剤の投与期間						
3 年未満	度数	41	35	33	－	－
	平均値	-0.45	1.55	1.32	2.00	1.78
	標準偏差	2.97	2.58	3.98	－	－
3～5 年未満	度数	28	26	30	－	－
	平均値	-0.52	0.64	3.08	1.16	3.60
	標準偏差	3.53	2.87	3.88	－	－
5 年以上	度数	67	70	65	－	－
	平均値	-0.04	1.33	1.07	1.37	1.11
	標準偏差	2.15	2.85	2.89	－	－
レボドパ製剤のベースライン投与量						
450 mg 未満	度数	77	75	68	－	－
	平均値	-0.61	1.14	1.89	1.76	2.50
	標準偏差	3.01	2.75	3.63	－	－
450 mg 以上	度数	59	56	60	－	－
	平均値	0.19	1.39	1.28	1.20	1.09
	標準偏差	2.24	2.84	3.38	－	－
wearing off 現象の発現期間						
1 年未満	度数	51	31	35	－	－
	平均値	-0.39	1.30	1.58	1.69	1.96
	標準偏差	3.21	2.99	3.25	－	－
1～3 年未満	度数	40	56	47	－	－
	平均値	-0.33	1.06	1.74	1.39	2.07
	標準偏差	2.89	2.75	4.50	－	－
3 年以上	度数	45	44	46	－	－
	平均値	-0.07	1.45	1.49	1.52	1.55
	標準偏差	1.90	2.71	2.48	－	－
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）						
～2	度数	69	67	57	－	－
	平均値	-0.72	1.41	1.62	2.13	2.34
	標準偏差	2.58	2.27	3.81	－	－
2.5～	度数	67	64	71	－	－
	平均値	0.20	1.08	1.60	0.88	1.39
	標準偏差	2.81	3.24	3.28	－	－

表 2.7.6.25-24 主要背景因子別の最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
性別						
男性	度数	57	58	63	－	－
	平均値	-0.23	-5.55	-5.44	-5.32	-5.22
	標準偏差	6.02	9.35	5.75	－	－
女性	度数	79	73	65	－	－
	平均値	-1.30	-4.12	-5.22	-2.82	-3.91
	標準偏差	6.64	5.74	6.74	－	－
年齢						
～64 歳	度数	26	44	37	－	－
	平均値	-1.65	-4.82	-4.51	-3.16	-2.86
	標準偏差	6.52	10.18	5.05	－	－
65 歳～	度数	110	87	91	－	－
	平均値	-0.66	-4.72	-5.66	-4.06	-5.00
	標準偏差	6.37	5.87	6.67	－	－
BMI						
22 kg/m^2 未満	度数	64	67	63	－	－
	平均値	0.02	-5.28	-4.71	-5.30	-4.73
	標準偏差	6.74	5.62	6.24	－	－
22 kg/m^2 以上	度数	72	64	65	－	－
	平均値	-1.63	-4.20	-5.92	-2.58	-4.30
	標準偏差	5.99	9.17	6.25	－	－
パーキンソン病の罹病期間						
5 年未満	度数	36	35	36	－	－
	平均値	-2.94	-2.26	-5.97	0.69	-3.03
	標準偏差	5.65	9.42	6.51	－	－
5～10 年未満	度数	62	51	54	－	－
	平均値	-0.06	-6.57	-5.65	-6.50	-5.58
	標準偏差	6.11	6.97	5.76	－	－
10 年以上	度数	38	45	38	－	－
	平均値	-0.16	-4.64	-4.26	-4.49	-4.11
	標準偏差	7.16	5.99	6.68	－	－
レボドパ製剤の投与期間						
3 年未満	度数	41	35	33	－	－
	平均値	-1.71	-5.03	-6.36	-3.32	-4.66
	標準偏差	6.48	4.66	5.15	－	－
3～5 年未満	度数	28	26	30	－	－
	平均値	-1.50	-3.12	-4.90	-1.62	-3.40
	標準偏差	5.82	11.78	7.02	－	－
5 年以上	度数	67	70	65	－	－
	平均値	-0.06	-5.23	-5.00	-5.17	-4.94
	標準偏差	6.54	6.73	6.42	－	－

表 2.7.6.25-24 主要背景因子別の最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

項目		プラセボ群 (N = 136)	ME2125		50 mg 群とプラセボ群との差	100 mg 群とプラセボ群との差
			50 mg 群 (N = 131)	100 mg 群 (N = 128)		
レボドパ製剤のベースライン投与量						
450 mg 未満	度数	77	75	68	－	－
	平均値	-0.82	-4.36	-6.26	-3.54	-5.45
	標準偏差	6.56	8.42	6.53	－	－
450 mg 以上	度数	59	56	60	－	－
	平均値	-0.90	-5.29	-4.27	-4.39	-3.37
	標準偏差	6.20	6.25	5.79	－	－
wearing off 現象の発現期間						
1 年未満	度数	51	31	35	－	－
	平均値	-1.96	-2.58	-6.60	-0.62	-4.64
	標準偏差	6.80	10.61	5.61	－	－
1～3 年未満	度数	40	56	47	－	－
	平均値	-0.75	-5.38	-5.60	-4.63	-4.85
	標準偏差	5.68	4.47	6.32	－	－
3 年以上	度数	45	44	46	－	－
	平均値	0.31	-5.50	-4.09	-5.81	-4.40
	標準偏差	6.41	8.00	6.53	－	－
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）						
～2	度数	69	67	57	－	－
	平均値	-1.00	-3.60	-4.28	-2.60	-3.28
	標準偏差	5.40	8.27	5.47	－	－
2.5～	度数	67	64	71	－	－
	平均値	-0.70	-5.97	-6.17	-5.27	-5.47
	標準偏差	7.30	6.57	6.73	－	－

2.7.6.25.4 安全性の評価

2.7.6.25.4.1 有害事象

治験薬投与開始から治験期間終了時までに新たに発現又は悪化した有害事象を集計した。収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. [redacted]）の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連性が否定できる」、「関連性が否定できない」の 2 段階で評価した。

発現率は、同じ事象が同一被験者で 2 件以上発現した場合は 1 件として被験者単位で集計した。また、同一事象名で程度、転帰、発現時期、持続期間、処置が異なる場合、以下の優先順位で取り扱った。

- 程度：　重度 ＞ 中等度 ＞ 軽度
- 転帰：　死亡 ＞ 回復したが後遺症あり ＞ 未回復 ＞ 不明 ＞ 軽快 ＞ 回復
- 発現時期：最小値
- 持続期間：回復以外 ＞ 最大値
- 処置：　処置あり ＞ 処置なし

有害事象の概要を表 2.7.6.25-25 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）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、このうち副作用の発現率は、24.8%（35 名/141 名）、31.6%（42 名/133 名）及び 30.3%（40 名/132 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は、5.0%（7 名/141 名）、6.0%（8 名/133 名）及び 5.3%（7 名/132 名）であり、このうち副作用の発現率は、0.7%（1 名/141 名）、0.8%（1 名/133 名）及び 0.8%（1 名/132 名）であった。

有害事象による死亡はなかった。

程度が重度の有害事象の発現率は、1.4%（2 名/141 名）、1.5%（2 名/133 名）及び 2.3%（3 名/132 名）であり、このうち副作用の発現率は、0.7%（1 名/141 名）、0.0%（0 名/133 名）及び 0.8%（1 名/132 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 7.1%（10 名/141 名）、4.5%（6 名/133 名）及び 4.5%（6 名/132 名）であり、このうち副作用の発現率は、4.3%（6 名/141 名）、2.3%（3 名/133 名）及び 3.8%（5 名/132 名）であった。

表 2.7.6.25-25 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

		プラセボ群(N = 141)		50 mg 群(N = 133)		100 mg 群(N = 132)	
		被験者数	発現率(%)	被験者数	発現率(%)	被験者数	発現率(%)
有害事象／副作用が発現した被験者数	有害事象	83	58.9	80	60.2	81	61.4
	副作用	35	24.8	42	31.6	40	30.3
重篤な有害事象／副作用が発現した被験者数	有害事象	7	5.0	8	6.0	7	5.3
	副作用	1	0.7	1	0.8	1	0.8
重度の有害事象／副作用が発現した被験者数	有害事象	2	1.4	2	1.5	3	2.3
	副作用	1	0.7	0	0.0	1	0.8
有害事象／副作用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
	副作用	6	4.3	3	2.3	5	3.8

Source: CSR 表 12.2-1

2.7.6.25.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.25-29 及び表 2.7.6.25-30 に、程度別有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.25-31 及び表 2.7.6.25-32 に示した。

各投与群に共通して発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎で、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 11.3%（16 名/141 名）、6.8%（9 名/133 名）、12.9%（17 名/132 名）であったが、治験薬との因果関係は全て否定された。

ME2125 投与群のいずれかで、プラセボ群と比較して発現率が 3%以上高い有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の順で、擦過傷が 0.0%、0.0%、3.0%、ジスキネジアが 2.1%、8.3%、10.6%、頭痛が 0.7%、3.8%、1.5%、幻視が 1.4%、3.0%、4.5%であり、副作用ではジスキネジアが 2.1%、8.3%、10.6%、幻視が 1.4%、3.0%、4.5%であった。

2.7.6.25.4.1.2 死亡

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.25.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.25-26 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.25-27 に示した。また、発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.25.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な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 5.0%（7 名/141 名）、6.0%（8 名/133 名）及び 5.3%（7 名/132 名）であった。このうち因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群では運動緩慢及びショック 1 名、50 mg 群では低血糖性意識消失 1 名、100 mg 群では出血性胃潰瘍 1 名であった。

表 2.7.6.25-26 重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
全ての有害事象	8	7	5.0	10	8	6.0	7	7	5.3
胃腸障害	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
出血性胃潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
歩行障害	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
感染症および寄生虫症	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
肺炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
肺感染	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	3	3	2.1	7	5	3.8	2	2	1.5
顔面骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
転倒	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
大腿骨頚部骨折	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
大腿骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
手骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
外傷性気胸	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
橈骨骨折	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
肋骨骨折	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
硬膜下血腫	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
頚椎骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
背部痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
線維筋痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
結腸癌	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
脂肪腫	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	1	1	0.7	3	3	2.3	-	-	0.0
運動緩慢	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
坐骨神経痛	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
失神	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
低血糖性意識消失	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
血管障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
ショック	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 12.3-1
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.25-27 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

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

Source: CSR 表 12.3-3
MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係：なし ＝ 因果関係が否定できる、あり ＝ 因果関係が否定できない
発現時期（日目）＝ 有害事象発現日 － 投与開始日 ＋1
持続期間（日）＝ 回復（軽快）日 － 有害事象発現日 ＋1

2.7.6.25.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.25-28 に示した。

投与中止に至った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 7.1%（10 名/141 名）、4.5%（6 名/133 名）、4.5%（6 名/132 名）であった。

表 2.7.6.25-28 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
全ての有害事象	10	10	7.1	9	6	4.5	7	6	4.5
眼障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜静脈閉塞	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
悪心	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
倦怠感	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	1	1	0.8	1	1	0.8
大腿骨頚部骨折	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
硬膜下血腫	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
代謝および栄養障害	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
食欲減退	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
線維筋痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	5	5	3.5	4	3	2.3	1	1	0.8
運動緩慢	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
ジスキネジア	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
末梢性ニューロパチー	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
坐骨神経痛	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
傾眠	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
すくみ現象	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
精神障害	1	1	0.7	2	2	1.5	4	3	2.3
不安	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
幻覚	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
幻視	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
被害妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
性欲過剰	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0

Source: CSR 表 12.3-4
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.25.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：RBC、WBC、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、血色素量、PLT、Ht
- 血液生化学検査：AST、ALT、ALP、LD、γ-GTP、TP、TBIL、TC、TG、BUN、CRE、CK、Na、K、Cl
- 尿検査：糖定性、蛋白定性、ウロビリノーゲン定性

1) 血液学的検査

ME2125 の用量依存的にベースラインから減少又は増加する検査項目はなく、変化量の平均値又は中央値はプラセボ群と比較して同程度であり、臨床上問題となるものではなかった。

2) 血液生化学検査

最終評価時点においてベースラインと比較して増加又は減少した検査項目はあるものの、いずれの投与群も測定値の平均値又は中央値は基準値内であり、臨床上問題となる変化ではなかった。

3) 尿検査

プラセボ群と比較して経時的に悪化する検査項目はなく、50 mg 群と 100 mg 群で違いは認められなかった。

2.7.6.25.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.25.4.3.1 バイタルサイン

1) 血圧

各投与群において、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも平均値及び中央値の推移に大きな変化はなかった。

2) 脈拍数

各投与群において、脈拍数の平均値及び中央値の推移に大きな変化はなかった。

2.7.6.25.4.3.2 心電図

1) 心電図異常所見

最終評価時で異常所見ありの被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 3.6%（5 名/139 名）、4.5%（6 名/133 名）及び 3.1%（4 名/130 名）であり、いずれの投与群でもベースラインから大きな変化は認められなかった。

2) 心電図パラメータ

QT 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.7%（1 名/139 名）、2.3%（3 名/133 名）及び 0.8%（1 名/130 名）であった。また、QT 間隔が 500 msec を超えた被験者はいずれの投与群もなかった。

QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者は、プラセボ群及び 50 mg 群でそれぞれ 0.7%（1 名/139 名）及び 0.8%（1 名/133 名）であり、100 mg 群ではなかった。また、QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は、プラセボ群の 0.7%（1 名/139 名）のみであり、50 mg 群及び 100 mg 群ではなかった。

2.7.6.25.5 まとめ

1) 50 mg 群及び 100 mg 群における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、4 週後から 24 週後にわたり統計学的に有意に増加し、優越性が検証された。
2) 1 日平均 on 時間のレスポンダー率（60 分以上増加した割合）は統計学的に有意に増加し、50 mg 群に比べて 100 mg 群で高い値を示した。いずれの区分においても同様の結果であった。
3) 50 mg 群及び 100 mg 群における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、4 週後から 24 週後にわたり統計学的に有意に減少した。
4) 50 mg 群及び 100 mg 群の有害事象発現率は、プラセボ群と同程度であり、50 mg 群及び 100 mg 群に差はなかった。有害事象の多くは軽度であり、転帰は回復又は軽快がほとんどであった。
5) プラセボ群と比較し、50 mg 群及び 100 mg 群の発現率が高い有害事象は、ジスキネジアであった。ジスキネジアの多くは軽度であり、レボドパ製剤の減量又は併用抗パーキンソン病薬の減量の処置により回復又は軽快し、治療が継続された。また、被験者背景別にジスキネジアの発現率を検討したところ、レボドパ製剤以外の抗パーキンソン病薬を併用した被験者においてジスキネジアの発現率に大きな違いはなかった。

6) 臨床検査値及びバイタルサインで臨床上問題となる変化はほとんどの被験者で認められなかった。
7) 本試験をブリッジング試験、016 試験をブリッジング対象試験とし、ブリッジング統計解析計画書に定めた以下のブリッジング成立要件を検討した。
   - ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、50 mg 群及び 100 mg 群がプラセボよりも統計的に有意に優れている。
   - ME2125-3 試験の治療期 24 週後における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、016 試験と同様の用量反応パターン（50 mg から効果あり）を検出する。
   - ME2125-3 試験の安全性プロファイルを 016 試験と比較したとき、ME2125-3 試験の 50 mg 群及び 100 mg 群で特異的な有害事象もしくは異常が認められない。

本試験の結果より、ブリッジング成立要件の 3 項目全てを満たしたことから、ブリッジングは成立したと判断した。

レボドパ併用下で ME2125 を 1 日 1 回 50 mg 又は 100 mg を 24 週間投与したとき、プラセボに対する有意な on 時間の増加及び on 時の運動機能の改善が認められ、本剤の有効性が検証された。また、50 mg 群及び 100 mg 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であり、いずれの投与量でも安全に使用できる薬剤であることが確認された。

2.7.6.25.6 付録

表 2.7.6.25-29 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
全ての有害事象	142	83	58.9	161	80	60.2	174	81	61.4
血液およびリンパ系障害	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
鉄欠乏性貧血	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
心臓障害	1	1	0.7	2	2	1.5	-	-	0.0
心房粗動	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
上室性期外収縮	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
心室性期外収縮	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
陰嚢水瘤	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
耳および迷路障害	2	2	1.4	1	1	0.8	3	3	2.3
耳鳴	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
回転性めまい	2	2	1.4	-	-	0.0	2	2	1.5
突発性難聴	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
眼障害	7	6	4.3	4	2	1.5	2	2	1.5
眼精疲労	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
眼瞼炎	2	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
霰粒腫	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
結膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
眼乾燥	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
眼痛	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
眼瞼浮腫	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
後嚢部混濁	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜静脈閉塞	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
前房の炎症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	15	13	9.2	17	12	9.0	20	15	11.4
腹部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
腹痛	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
上腹部痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
口唇炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
潰瘍性大腸炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
便秘	4	4	2.8	1	1	0.8	2	2	1.5
齲歯	3	3	2.1	3	3	2.3	2	2	1.5
下痢	1	1	0.7	-	-	0.0	3	3	2.3
消化不良	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
腸炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
出血性胃潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
歯肉腫脹	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
痔核	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
胃酸過多	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
大腸潰瘍	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
悪心	1	1	0.7	4	4	3.0	4	4	3.0
口内炎	1	1	0.7	-	-	0.0	2	2	1.5
歯痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
嘔吐	-	-	0.0	2	2	1.5	2	1	0.8
大腸ポリープ	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
痔出血	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
軟便	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8

表 2.7.6.25-29 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	4.3	5	4	3.0	3	3	2.3
適用部位紅斑	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
胸痛	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
歩行障害	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
倦怠感	2	2	1.4	1	1	0.8	-	-	0.0
末梢性浮腫	2	2	1.4	1	1	0.8	-	-	0.0
口渇	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
医療機器不具合	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
感染症および寄生虫症	28	26	18.4	19	17	12.8	34	27	20.5
気管支肺炎	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
結膜炎	1	1	0.7	-	-	0.0	4	4	3.0
膀胱炎	2	2	1.4	-	-	0.0	1	1	0.8
胃腸炎	2	2	1.4	-	-	0.0	1	1	0.8
歯肉炎	-	-	0.0	-	-	0.0	3	2	1.5
帯状疱疹	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
インフルエンザ	1	1	0.7	1	1	0.8	1	1	0.8
鼻咽頭炎	16	16	11.3	11	9	6.8	20	17	12.9
口腔カンジダ症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
歯周炎	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
咽頭炎	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
肺炎	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
マイコプラズマ性肺炎	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
急性腎盂腎炎	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
鼻炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
扁桃周囲炎	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
ヘリコバクター感染	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
白癬感染	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
肺感染	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	22	13	9.2	28	17	12.8	34	26	19.7
動物咬傷	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
凍瘡	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
顔面骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
転倒	11	7	5.0	8	7	5.3	9	9	6.8
大腿骨頚部骨折	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
大腿骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
足骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
仙骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
手骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
関節脱臼	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
裂傷	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
靭帯捻挫	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
外傷性気胸	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
橈骨骨折	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
肋骨骨折	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
脊椎圧迫骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
硬膜下血腫	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
擦過傷	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	3.0
頚椎骨折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
腰椎骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
挫傷	4	4	2.8	4	4	3.0	7	7	5.3
創傷	1	1	0.7	2	1	0.8	2	2	1.5
熱傷	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
歯牙破折	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
熱中症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
外傷後頚部症候群	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
眼瞼挫傷	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0

表 2.7.6.25-29 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
臨床検査	14	12	8.5	17	12	9.0	13	10	7.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	3	3	2.3	2	2	1.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	3	2	1.5	1	1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	1.4	2	2	1.5	1	1	0.8
血中カリウム増加	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
血圧低下	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
血圧上昇	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
血中トリグリセリド増加	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
好酸球数増加	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.7	2	2	1.5	-	-	0.0
体重減少	-	-	0.0	1	1	0.8	3	3	2.3
体重増加	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
白血球数減少	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.7	2	2	1.5	1	1	0.8
便潜血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
便潜血陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
代謝および栄養障害	-	-	0.0	3	3	2.3	3	3	2.3
脱水	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
食欲減退	-	-	0.0	1	1	0.8	3	3	2.3
筋骨格系および結合組織障害	12	12	8.5	8	8	6.0	10	10	7.6
関節痛	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
背部痛	5	5	3.5	1	1	0.8	5	5	3.8
側腹部痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
筋痙縮	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
筋力低下	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
頚部痛	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
変形性関節症	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
四肢痛	1	1	0.7	2	2	1.5	1	1	0.8
リウマチ性多発筋痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
姿勢異常	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
腱鞘炎	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
線維筋痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
筋膜疼痛症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
結腸癌	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
脂肪腫	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	12	12	8.5	30	27	20.3	26	26	19.7
運動緩慢	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	1	1	0.7	1	1	0.8	1	1	0.8
味覚異常	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
ジスキネジア	3	3	2.1	12	11	8.3	14	14	10.6
頭部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
頭痛	1	1	0.7	5	5	3.8	2	2	1.5
感覚鈍麻	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
末梢性ニューロパチー	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
側反弓	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
坐骨神経痛	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
傾眠	1	1	0.7	3	3	2.3	3	3	2.3
失神	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
緊張性頭痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
突発的睡眠	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8
すくみ現象	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
低血糖性意識消失	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0

表 2.7.6.25-29 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
精神障害	6	6	4.3	11	10	7.5	12	9	6.8
不安	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
摂食障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
幻覚	-	-	0.0	1	1	0.8	2	2	1.5
幻視	2	2	1.4	4	4	3.0	7	6	4.5
不眠症	1	1	0.7	2	2	1.5	-	-	0.0
悪夢	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
被害妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
レム睡眠異常	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
夢遊症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
抑うつ症状	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
性欲過剰	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
腎および尿路障害	3	3	2.1	-	-	0.0	2	2	1.5
尿管結石	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
排尿困難	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
頻尿	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
蛋白尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
尿閉	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0.7	3	3	2.3	-	-	0.0
上気道の炎症	1	1	0.7	2	2	1.5	-	-	0.0
口腔咽頭痛	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
皮膚および皮下組織障害	7	7	5.0	6	6	4.5	9	6	4.5
全頭脱毛症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
水疱	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
接触性皮膚炎	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
皮膚乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
湿疹	2	2	1.4	2	2	1.5	-	-	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
過角化	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
嵌入爪	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
汗疹	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
爪の障害	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
そう痒症	1	1	0.7	1	1	0.8	2	2	1.5
発疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
蕁麻疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
外科および内科処置	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
抜歯	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
血管障害	4	4	2.8	5	5	3.8	2	2	1.5
高血圧	1	1	0.7	3	3	2.3	-	-	0.0
低血圧	-	-	0.0	1	1	0.8	2	2	1.5
起立性低血圧	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
ショック	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢静脈血栓症	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-2
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.25-30 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
全ての副作用	46	35	24.8	61	42	31.6	63	40	30.3
心臓障害	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
上室性期外収縮	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
耳および迷路障害	-	-	0.0	1	1	0.8	2	2	1.5
耳鳴	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
回転性めまい	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
突発性難聴	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
眼障害	3	3	2.1	2	2	1.5	-	-	0.0
眼乾燥	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
眼瞼浮腫	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
網膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜静脈閉塞	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
前房の炎症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	5	5	3.5	6	4	3.0	6	6	4.5
腹部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
潰瘍性大腸炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
便秘	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0
下痢	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
出血性胃潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
痔核	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
悪心	1	1	0.7	3	3	2.3	3	3	2.3
口内炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
嘔吐	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	2.1	4	4	3.0	1	1	0.8
胸痛	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
歩行障害	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
倦怠感	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
末梢性浮腫	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
口渇	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
感染症および寄生虫症	-	-	0.0	1	1	0.8	3	2	1.5
歯肉炎	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	0.8
帯状疱疹	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
急性腎盂腎炎	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	5	3	2.1	2	2	1.5	1	1	0.8
転倒	5	3	2.1	2	2	1.5	1	1	0.8
臨床検査	10	8	5.7	9	7	5.3	12	9	6.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	2	2	1.5	2	2	1.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	1.4	1	1	0.8	-	-	0.0
血中カリウム増加	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
血圧低下	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
血圧上昇	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
好酸球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5
尿中ブドウ糖陽性	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
体重減少	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3
白血球数減少	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.7	2	2	1.5	1	1	0.8
代謝および栄養障害	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3
食欲減退	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1.4	-	-	0.0	1	1	0.8
背部痛	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
筋力低下	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-30 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)			50 mg 群 (N = 133)			100 mg 群 (N = 132)		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
神経系障害	9	9	6.4	23	22	16.5	21	21	15.9
運動緩慢	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
味覚異常	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
ジスキネジア	3	3	2.1	11	11	8.3	14	14	10.6
頭部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
頭痛	-	-	0.0	3	3	2.3	2	2	1.5
末梢性ニューロパチー	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
側反弓	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
傾眠	1	1	0.7	3	3	2.3	3	3	2.3
突発的睡眠	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
すくみ現象	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
低血糖性意識消失	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
精神障害	4	4	2.8	10	9	6.8	11	9	6.8
妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
幻覚	-	-	0.0	1	1	0.8	2	2	1.5
幻視	2	2	1.4	4	4	3.0	6	6	4.5
不眠症	1	1	0.7	1	1	0.8	-	-	0.0
悪夢	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
被害妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
レム睡眠異常	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0
夢遊症	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
抑うつ症状	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
性欲過剰	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
腎および尿路障害	2	2	1.4	-	-	0.0	1	1	0.8
尿管結石	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
頻尿	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
蛋白尿	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
全頭脱毛症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
血管障害	2	2	1.4	2	2	1.5	1	1	0.8
高血圧	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
低血圧	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8
起立性低血圧	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0
ショック	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-3
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
全ての有害事象	125	67	47.5	15	14	9.9	2	2	1.4	137	59	44.4	22	19	14.3	2	2	1.5	150	63	47.7	21	15	11.4	3	3	2.3
血液およびリンパ系障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
鉄欠乏性貧血	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
心臓障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
心房粗動	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上室性期外収縮	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
心室性期外収縮	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
陰嚢水瘤	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
耳および迷路障害	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0
耳鳴	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
回転性めまい	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
突発性難聴	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼障害	6	5	3.5	1	1	0.7	-	-	0.0	4	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
眼精疲労	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼瞼炎	2	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
霰粒腫	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
結膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
眼痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼瞼浮腫	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
後嚢部混濁	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜静脈閉塞	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
前房の炎症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	15	13	9.2	-	-	0.0	-	-	0.0	16	11	8.3	1	1	0.8	-	-	0.0	17	12	9.1	2	2	1.5	1	1	0.8
腹部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
腹痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上腹部痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口唇炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
潰瘍性大腸炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
便秘	4	4	2.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
齲歯	3	3	2.1	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
下痢	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
消化不良	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腸炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
出血性胃潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
歯肉腫脹	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
痔核	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胃酸過多	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
大腸潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
悪心	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	1	1	0.8	-	-	0.0
口内炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
歯痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
嘔吐	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
大腸ポリープ	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
痔出血	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
軟便	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	3.5	1	1	0.7	-	-	0.0	5	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
適用部位紅斑	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
胸痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歩行障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0
倦怠感	1	1	0.7	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性浮腫	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口渇	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
医療機器不具合	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
感染症および寄生虫症	28	26	18.4	-	-	0.0	-	-	0.0	18	16	12.0	1	1	0.8	-	-	0.0	32	25	18.9	2	2	1.5	-	-	0.0
気管支肺炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
結膜炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0
膀胱炎	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸炎	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
歯肉炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	3	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
帯状疱疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
インフルエンザ	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
鼻咽頭炎	16	16	11.3	-	-	0.0	-	-	0.0	11	9	6.8	-	-	0.0	-	-	0.0	20	17	12.9	-	-	0.0	-	-	0.0
口腔カンジダ症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯周炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
咽頭炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肺炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
マイコプラズマ性肺炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
急性腎盂腎炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
鼻炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
扁桃周囲炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ヘリコバクター感染	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
白癬感染	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肺感染	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	19	10	7.1	2	2	1.4	1	1	0.7	20	11	8.3	6	4	3.0	2	2	1.5	30	23	17.4	2	1	0.8	2	2	1.5
動物咬傷	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
凍瘡	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
顔面骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
転倒	10	6	4.3	-	-	0.0	1	1	0.7	8	7	5.3	-	-	0.0	-	-	0.0	8	8	6.1	1	1	0.8	-	-	0.0
大腿骨頚部骨折	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
大腿骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
足骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
仙骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
手骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
関節脱臼	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
裂傷	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
外傷性気胸	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
橈骨骨折	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
肋骨骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
脊椎圧迫骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
硬膜下血腫	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
擦過傷	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頚椎骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腰椎骨折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
挫傷	4	4	2.8	-	-	0.0	-	-	0.0	4	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	7	7	5.3	-	-	0.0	-	-	0.0
創傷	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0
熱傷	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歯牙破折	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
熱中症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
外傷後頚部症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
眼瞼挫傷	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
臨床検査	13	11	7.8	1	1	0.7	-	-	0.0	17	12	9.0	-	-	0.0	-	-	0.0	12	9	6.8	1	1	0.8	-	-	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	3	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血中カリウム増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血圧低下	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血圧上昇	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血中トリグリセリド増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
好酸球数増加	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
体重減少	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
体重増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数減少	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
便潜血	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
便潜血陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
代謝および栄養障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
脱水	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
食欲減退	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
筋骨格系および結合組織障害	10	10	7.1	2	2	1.4	-	-	0.0	7	7	5.3	1	1	0.8	-	-	0.0	7	7	5.3	3	3	2.3	-	-	0.0
関節痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
背部痛	4	4	2.8	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	2	2	1.5	-	-	0.0
側腹部痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋痙縮	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋力低下	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頚部痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
変形性関節症	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
リウマチ性多発筋痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
姿勢異常	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
腱鞘炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
線維筋痛	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
筋膜疼痛症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
結腸癌	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
脂肪腫	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	8	8	5.7	4	4	2.8	-	-	0.0	20	17	12.8	10	10	7.5	-	-	0.0	20	20	15.2	6	6	4.5	-	-	0.0
運動緩慢	-	-	0.0	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
味覚異常	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ジスキネジア	3	3	2.1	-	-	0.0	-	-	0.0	6	5	3.8	6	6	4.5	-	-	0.0	9	9	6.8	5	5	3.8	-	-	0.0
頭部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
頭痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	5	5	3.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
感覚鈍麻	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性ニューロパチー	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
側反弓	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
坐骨神経痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
傾眠	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0
失神	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
緊張性頭痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
突発的睡眠	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
すくみ現象	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
低血糖性意識消失	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
精神障害	5	5	3.5	1	1	0.7	-	-	0.0	9	8	6.0	2	2	1.5	-	-	0.0	9	7	5.3	3	2	1.5	-	-	0.0
不安	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
摂食障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
幻覚	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0
幻視	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	1	1	0.8	-	-	0.0	6	5	3.8	1	1	0.8	-	-	0.0
不眠症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
悪夢	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
被害妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0

表 2.7.6.25-31 程度別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
レム睡眠異常	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
夢遊症	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
抑うつ症状	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
性欲過剰	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腎および尿路障害	2	2	1.4	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
尿管結石	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
排尿困難	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頻尿	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
蛋白尿	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
尿閉	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上気道の炎症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口腔咽頭痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	6	4.3	1	1	0.7	-	-	0.0	6	6	4.5	-	-	0.0	-	-	0.0	9	6	4.5	-	-	0.0	-	-	0.0
全頭脱毛症	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
水疱	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
接触性皮膚炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
湿疹	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
過角化	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
嵌入爪	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
汗疹	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
爪の障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
そう痒症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
発疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
蕁麻疹	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
外科および内科処置	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
抜歯	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血管障害	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	5	5	3.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
高血圧	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
低血圧	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
起立性低血圧	1	1	0.7	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ショック	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢静脈血栓症	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-4
MedDRA/J Ver. [redacted]

表 2.7.6.25-32 程度別副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)	件数	被験者数	発現率(%)
全ての副作用	39	29	20.6	6	5	3.5	1	1	0.7	49	30	22.6	12	12	9.0	-	-	0.0	50	30	22.7	12	9	6.8	1	1	0.8
心臓障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
上室性期外収縮	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
耳および迷路障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
耳鳴	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
回転性めまい	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
突発性難聴	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼障害	2	2	1.4	1	1	0.7	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼乾燥	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
眼瞼浮腫	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜出血	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
網膜静脈閉塞	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
前房の炎症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
胃腸障害	5	5	3.5	-	-	0.0	-	-	0.0	5	3	2.3	1	1	0.8	-	-	0.0	3	3	2.3	2	2	1.5	1	1	0.8
腹部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
潰瘍性大腸炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
便秘	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
下痢	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
出血性胃潰瘍	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8
痔核	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
悪心	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
口内炎	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
嘔吐	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.4	1	1	0.7	-	-	0.0	4	4	3.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
胸痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
歩行障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
倦怠感	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性浮腫	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
口渇	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
感染症および寄生虫症	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	3	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
歯肉炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
帯状疱疹	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
急性腎盂腎炎	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
傷害、中毒および処置合併症	5	3	2.1	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
転倒	5	3	2.1	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-32 程度別副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
臨床検査	10	8	5.7	-	-	0.0	-	-	0.0	9	7	5.3	-	-	0.0	-	-	0.0	11	8	6.1	1	1	0.8	-	-	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血中カリウム増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血圧低下	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血圧上昇	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
好酸球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中ブドウ糖陽性	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
体重減少	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
白血球数減少	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
白血球数増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
代謝および栄養障害	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
食欲減退	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
背部痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
筋力低下	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
四肢痛	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
神経系障害	6	6	4.3	3	3	2.1	-	-	0.0	15	14	10.5	8	8	6.0	-	-	0.0	16	16	12.1	5	5	3.8	-	-	0.0
運動緩慢	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
浮動性めまい	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
味覚異常	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ジスキネジア	3	3	2.1	-	-	0.0	-	-	0.0	5	5	3.8	6	6	4.5	-	-	0.0	9	9	6.8	5	5	3.8	-	-	0.0
頭部不快感	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
頭痛	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0
末梢性ニューロパチー	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
側反弓	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
傾眠	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	-	-	0.0	3	3	2.3	-	-	0.0	-	-	0.0

表 2.7.6.25-32 程度別副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N = 141)									50 mg 群 (N = 133)									100 mg 群 (N = 132)								
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)	件数	被験者数	発現率 (%)
突発的睡眠	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
下肢静止不能症候群	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
すくみ現象	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
パーキンソン病	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
低血糖性意識消失	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
精神障害	4	4	2.8	-	-	0.0	-	-	0.0	8	7	5.3	2	2	1.5	-	-	0.0	8	7	5.3	3	2	1.5	-	-	0.0
妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
幻覚	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	1	1	0.8	-	-	0.0
幻視	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	3	3	2.3	1	1	0.8	-	-	0.0	5	5	3.8	1	1	0.8	-	-	0.0
不眠症	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
悪夢	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
被害妄想	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0
レム睡眠異常	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
夢遊症	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
抑うつ症状	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
性欲過剰	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
腎および尿路障害	2	2	1.4	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
尿管結石	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
頻尿	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
蛋白尿	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
皮膚および皮下組織障害	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
全頭脱毛症	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
血管障害	1	1	0.7	-	-	0.0	1	1	0.7	2	2	1.5	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
高血圧	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
低血圧	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.8	-	-	0.0	-	-	0.0
起立性低血圧	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0
ショック	-	-	0.0	-	-	0.0	1	1	0.7	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0	-	-	0.0

Source: CSR 表 14.3-5
MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.25.6.1 重篤な有害事象の叙述

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.15 年
既往歴：なし
合併症：高脂血症、不眠症、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（122 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象発現）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右慢性硬膜下血腫／硬膜下血腫

【経過】

Day 122	頭痛ありロキソニン 1 錠内服し、軽減された。 昼食後までは歩行は可能だったが、夕方から左手足に力が入らなくなった。
Day 123	車いすに介助にて受診。左上下肢脱力あり。感覚障害なし。意識障害なし。 脳 MRI 施行され、右硬膜下血腫の診断。 手術適応との判断にて、他院入院となる。
Day 124	他院にて穿頭術及び硬膜下ドレナージ施行。
Day 125	ドレナージ抜管。
Day 131	術後の全抜糸。
Day 135	右硬膜下にわずかに滲出液及び少し固めの血腫を認めるが、外来での経過観察可能との判断にて退院となる。
Day 137	当院受診。独歩可能。左上肢の脱力なく回復と判断。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～Day 45
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	250	Day 46～Day 83
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	150	Day 84～Day 111
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	250	Day 112～継続
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	16	治験開始前～継続
酸化マグネシウム錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
クレストール OD 錠 2.5mg	ロスバスタチンカルシウム	1	2.5	治験開始前～継続
ツムラ六君子湯エキス顆粒	六君子湯	3	7.5	治験開始前～継続
ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠 5mg	ゾルピデム酒石酸塩	不眠時	5	治験開始前～継続
ラニチジン錠 75mg	ラニチジン塩酸塩	2	150	治験開始前～継続
ロキソプロフェン Na 錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	治験開始前～継続
タリオン OD 錠 10mg	ベポタスチンベシル酸塩	1	10	Day 10～Day 16
レスタミン・コーワクリーム 1%	ジフェンヒドラミン	頓用	適量	Day 10～Day 28
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン	頓用	0.5 ml	Day 112～Day 112
シチコリン	シチコリン	1	1000	Day 124～Day 133
ソルコセリル	幼牛血液抽出物	1	2 ml	Day 124～Day 133
五苓散	五苓散	3	7500	Day 132～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬服薬開始から 4 ヶ月経過しており、本治験薬の作用機序からも治験薬投与との時間的関連性は極めて少ないと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	汗疹	Day 5	回復	24	軽度	非重篤	否定できる	無
2	ジスキネジア	Day 28	回復	85	中等度	非重篤	否定できない	無
3	硬膜下血腫	Day 122	回復	16	重度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.93 年
既往歴：なし
合併症：骨粗鬆症、背部痛
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（170 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：胸椎椎体骨折（転倒による）／転倒

【経過】

Day -29	同意取得。Visit 1（スクリーニング検査）を実施。
Day -1	Visit 2 実施。本登録。治験薬処方。
Day 1	治験薬服薬開始。
Day 28	Visit 3 実施。
Day 57	Visit 4 実施。
Day 70	食卓用椅子より背中から転倒する。 近医を受診し、胸椎椎体骨折と診断を受け、入院となった。 治験薬の服用は継続中。
Day 79	被験者来院困難のため、被験者家族が来院。 被験者の症状が安定している旨、被験者家族より聴取。 安全性に問題がないと判断し、治験継続とし治験薬を処方。
Day 110	退院。胸椎椎体骨折のリハビリを目的とした通院はしておらず、今後もその予定はない。
Day 114	Visit 6 実施。
Day 170	Visit 8 実施。 また、入院先の医療機関から診療情報提供書を受領し、入院中の経過を確認する。 今後は通常診療の中で症状経過を見るため、治験としては追跡不要であり、本日で治験終了とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	500	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	400	治験開始前～継続
ニュープロパッチ	ロチゴチン	1	20.25	治験開始前～継続
デノタスチュアブル配合錠	沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム	1	2 錠	治験開始前～継続
リカルボン錠 50mg	ミノドロン酸水和物	1 回/4 週	50	治験開始前～継続
プリンペラン錠 5mg	メトクロプラミド	頓服	5	Day -11～Day -7
ネキシウムカプセル 10mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	10	Day -10～Day -8
ノイロトロピン錠 4 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	2	4 錠	Day -8～継続
レンドルミン D 錠 0.25mg	ブロチゾラム	頓用	0.25	Day 57～継続
リン酸コデイン錠 5mg	コデインリン酸塩水和物（1%以下）	3	30	Day 80～Day 90
センノシド錠 12mg	センノシド	頓用	24	Day 80～Day 90
酸化マグネシウム錠 330mg	酸化マグネシウム	3	1980	Day 91～Day 110

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
転倒による骨折であり、治験参加前より度々転倒していたため、治験薬との因果関係はないと考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 70	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
2	転倒	Day 70	軽快	101	重度	重篤	否定できる	無
3	便秘	Day 80	回復	31	軽度	非重篤	否定できる	無
4	挫傷	Day 169	回復	2	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／13.12 年
既往歴：なし
合併症：腰部脊柱管狭窄症、胃食道逆流性疾患、高血圧、骨粗鬆症、眼乾燥、貧血
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（129 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右大腿骨骨頭骨折／大腿骨骨折

【経過】

Day -56	同意取得。
Day -1	本登録、治験薬処方。
Day 1	治験薬服薬開始。
Day 115	自宅で転倒し、右腰部を打撲。近医整形外科を受診し、異常ないと診断される。
Day 129	当院受診。自宅で安静にしていたが腰痛持続していることから、被験者本人より治験中止の申し出があり。同日治験中止とした。（治験薬最終服薬日）
Day 134	家人より下記の連絡を受ける。 腰痛が続き、近医再診したところ他の整形外科を紹介された。紹介先で右大腿骨骨頭骨折と診断され、Day 132 入院。本日手術予定となった。
Day 177	入院先の医療機関より、Day 134 に骨折観血的整復固定術施行し、現在術後リハビリ中であるとの情報を入手した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	3	450	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	2	治験開始前～継続
ビビアント錠 20mg	バゼドキシフェン酢酸塩	1	20	治験開始前～継続
マグミット錠 500mg	酸化マグネシウム	3	1500	治験開始前～継続
リマプロストアルファデクス錠 5μg「サワイ」	リマプロスト　アルファデクス	3	15 μg	治験開始前～継続
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	200	治験開始前～継続
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	治験開始前～継続
ヒアレイン点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	適宜	適量	治験開始前～継続
フェロミア錠 50mg	クエン酸第一鉄ナトリウム	1	50	治験開始前～継続
ランソプラゾール OD 錠 15mg「テバ」	ランソプラゾール	1	15	治験開始前～継続
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	36	治験開始前～継続
ブロチゾラム OD 錠 0.25mg「テバ」	ブロチゾラム	1	0.25	治験開始前～継続
ベタニス錠 50mg	ミラベグロン	1	50	治験開始前～継続
アローゼン顆粒	センナ・センナ実	1	2 g	治験開始前～継続

カンデサルタン錠 4mg「サワイ」	カンデサルタン　シレキセチル	1	4	治験開始前～継続
セルタッチテープ 70　1cm×14cm	フェルビナク	1	2 枚	治験開始前～継続
ロキソプロフェン Na テープ 100mg「ユートク」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	100	治験開始前～Day 23
ロキソニンテープ 100mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	100	Day 24～継続
ナブトピン注 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3 mL	Day -21～Day -21
ナブトピン注 3.6 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1	3 mL	Day 129～Day 129
ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg「日医工」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	60	Day 134～Day 134
ロキソプロフェン Na テープ 100mg「科研」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	1 枚	Day 150～Day 177

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
転倒により受傷したもので、治験参加前より度々転倒していたため、治験薬との因果関係はない。
本事象は手術で軽快しており、治験として今後の追跡は不要であると判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	大腿骨骨折	Day 115	軽快	63	軽度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3 年
既往歴：虫垂炎
合併症：骨粗鬆症、季節性アレルギー
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（168 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肋骨骨折／肋骨骨折
　　鼻骨骨折／顔面骨骨折

【経過】

Day -29	同意取得。Visit 1 実施。
Day -1	Visit 2 実施。
Day 1	治験薬投与開始。
Day 54	自動車事故を起こし、他院へ救急搬送。鼻骨骨折及び肋骨骨折と判断され、入院。
Day 57	退院。
Day 61	当初整形外科、神経内科受診し、当該事象について経過観察開始。
Day 82	Visit 5 実施。当該事象について、今後の治療方針はないとのことから、軽快と判断する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	3	450	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	6	治験開始前～継続
ラキソベロン内用液 0.75%	ピコスルファートナトリウム水和物	頓用	適量	治験開始前～継続
リクシアナ錠 30mg	エドキサバントシル酸塩水和物	1	30	Day 42～Day 61

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
自動車事故は、レキップ CR 錠 2 mg の副作用である突発的睡眠が要因となり引き起こされたと考えるため、治験薬との因果関係は否定できる。
当該事象に起因する皮下出血のため、リクシアナ錠 30 mg を中止することとする。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	突発的睡眠	Day 54	軽快	1	軽度	非重篤	否定できない	無
2	肋骨骨折	Day 54	軽快	29	中等度	重篤	否定できる	無
3	顔面骨骨折	Day 54	軽快	29	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

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／10.92 年
既往歴：慢性胃炎、夜間頻尿、不眠症、変形性関節症
合併症：２型糖尿病、高血圧、高尿酸血症、背部痛、便秘
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（168 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：低血糖性意識消失／低血糖性意識消失

【経過】

Day -50	同意取得。
Day 1	治験薬投与開始。
Day 51	この日、動きが緩慢であることを自覚していた。20:00 に就寝した際、いびきがいつもと違うことに家人が気づき、22:00 に救急車にて当院救急外来に搬送される。意識レベルⅢ-300、簡易血糖測定器にて血糖 48 mg/dL（臨床検査にて 34 mg/dL）であり、50%グルコース 40 mL 静脈内注射施行される。 その後血糖値は 22:40=138 まで改善したが、23:15=105 と低下を認め、低血糖遷延の可能性があったことから経過観察入院となる。
Day 52	オイグリコン中止、テネリア錠 20 mg/日開始。 血糖値に問題なく退院となる。
Day 55	午前の神経内科回診時に今回の事象が責任医師へ報告され、SAE として依頼者へ報告した。
Day 168	治験薬投与終了。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	400	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	400	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	4.5	治験開始前～継続
アリセプト D 錠 5mg	ドネペジル塩酸塩	1	5	治験開始前～継続
ツムラ抑肝散 2.5g 包 54	抑肝散	3	7500	治験開始前～継続
アロシトール錠 100mg	アロプリノール	1	100	治験開始前～継続
ダオニール錠 2.5mg	グリベンクラミド	1	2.5	治験開始前～Day -1
オイグルコン錠 2.5mg	グリベンクラミド	1	2.5	Day 1～Day 51
セイブル OD 錠 50mg	ミグリトール	2	100	治験開始前～Day -1
セイブル錠 50mg	ミグリトール	2	100	Day -1～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	1 枚	治験開始前～Day -1
ケトプロフェンテープ 20mg「日医工」	ケトプロフェン	1	1 枚	Day -1～継続
アムロジピン錠 5mg「タナベ」	アムロジピンベシル酸塩	1	10	Day -28～継続

オルメテック錠 10mg	オルメサルタン　メドキソミル	1	10	Day -28～Day -1
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	頓用	12	Day -1～継続
イルベタン錠 100mg	イルベサルタン	1	100	Day 1～継続
フィジオ 35 輸液 500ml	維持液（ブドウ糖加）（2）	1	500 ml	Day 51～Day 52
ソリューゲン F 注 500ml	酢酸リンゲル	1	500 ml	Day 51～Day 51
50%ブドウ糖注 20ml	ブドウ糖	1	100 ml	Day 51～Day 51
テネリア錠 20mg	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	1	20	Day 52～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
Day 48 に転倒をしているが、低血糖には関連はしない転倒であった。
本事象と治験薬との因果関係について「不明」としていたが、本事象は治験薬投与後に発現しており、時間的な経過から「否定できない」と判断したため、第 2 報として報告する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	低血糖性意識消失	Day 51	回復	2	軽度	重篤	否定できない	無
2	低血圧	Day 112	未回復	.	軽度	非重篤	否定できない	無
3	四肢痛	Day 122	回復	33	軽度	非重篤	否定できる	無
4	挫傷	Day 167	回復	8	軽度	非重篤	否定できる	無
5	血中アルカリホスファターゼ増加	Day 168	回復	57	軽度	非重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

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／14.64 年
既往歴：なし
合併症：不眠症、便秘、骨粗鬆症、筋肉痛、緊張性膀胱
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（168 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：頚椎骨折／頚椎骨折

【経過】

Day -33	同意取得。
Day 1	治験薬投与開始。
Day 15	午前 3 時頃、自宅階段を上り際に足を踏み外し転倒する。首の痛みがあったが自己判断にて様子をみていた。 午前 9 時頃、首の痛みが治まらず家族に相談する。 午前 10 時頃に近医受診。頚椎骨折疑いと診断され安静目的にて入院となる。 午前 11 時頃、被験者家族より上記内容の連絡あった。本人訴えと入院担当医師より、安静となった為にドパコール配合錠の薬効が向上し服薬回数の減量を相談され、ドパコール配合錠服薬用量減量可を指示する。
Day 17	本日、Day 15 の入院施設より精査目的にて他施設転院する。精査検査の結果、頚椎（環椎）骨折を確定診断され、約 1 ヶ月間の入院指示を受ける。
Day 53	頚椎（環椎）骨折完治となり軽快退院となる。
Day 56	病状確認にて頚椎（環椎）骨折回復確認する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	15	750	治験開始前～Day 17

ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	15	375	Day 18～Day 56
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	15	500	Day 57～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	治験開始前～継続
アモバン錠 7.5	ゾピクロン	1	7.5	治験開始前～継続
ケンエーG 浣腸液 50%	グリセリン	頓用	40 mL	治験開始前～継続
ネオキシテープ 73.5mg	オキシブチニン塩酸塩	頓用	73.5	治験開始前～継続
デノタスチュアブル配合錠	沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム	1	2 錠	治験開始前～継続
スミルスチック 3%	フェルビナク	頓用	適量	治験開始前～継続
プラリア皮下注 60mg シリンジ	デノスマブ（遺伝子組換え）	1	60	Day -1～Day -1
モーラステープ 20mg	ケトプロフェン	頓用	20	Day 84～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
被験者の不注意による転倒によるものであり、治験薬との因果関係は否定できる。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 15	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
2	頚椎骨折	Day 15	回復	42	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／7.71 年
既往歴：なし
合併症：脊椎すべり症、変形性脊椎症、足骨折、背部痛、変形性関節症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（174 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：左橈骨遠位端骨折／橈骨骨折

【経過】

Day 13	降車の際にバランスを崩し、左腕をついて転倒した。 その後左腕の痛み・腫脹が出現した。
Day 15	整形外科受診した。 X 線・CT にて左橈骨遠位端骨折と診断された。 非観血的整復術およびギブス固定を実施した。
Day 26	骨折観血的手術のため入院となる。 翌日の手術のため、ピコスルファート Na 錠（2.5 mg）2 錠を服用した。
Day 27	ソルラクト輸液・ソルデム 3A 輸液を点滴投与した。 ドパストン静注 50 mg を 1 日 2 回点滴投与した。 全身麻酔下にて左橈骨観血的整復固定術を施行し、Acu-Loc2、Standard で固定した。 セファゾリン Na を点滴投与開始した。
Day 28	痛み自制内で経過し、神経症状なし。離床も問題なく実施できている。
Day 29	セファゾリン Na 投与終了した。 リハビリテーションを開始した。 手指のしびれなく、運動可能で軽快と判断した。 経過良好にて、退院とした。
Day 40	縫合部の抜糸を実施した。 普段はシーネ装着で生活し、リハビリテーション継続にて経過観察とした。

Day 112　リハビリテーション終了した。
Day 118　今後リハビリテーションは必要なく、回復と判断した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	治験開始前～継続
ドパコール配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物	3	125	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	3	14	治験開始前～Day 174
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	治験開始前～継続
ロキソニン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day -24～継続
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	3	300	Day -24～継続
ロキソニンパップ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	2 枚	Day -24～Day -10
ロキソニンテープ 100mg 10cm×14cm	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1	2 枚	Day -23～継続
オドメール点眼液 0.1%	フルオロメトロン	3	適量	Day 4～Day 121
オゼックス点眼液 0.3%	トスフロキサシントシル酸塩水和物	3	適量	Day 4～Day 121
ピコスルファートナトリウム錠 2.5mg「日医工」	ピコスルファートナトリウム水和物	1	5	Day 26～Day 26
ロヒプノール錠 1	フルニトラゼパム	1	1	Day 26～Day 26
ソルラクト輸液(500ml)	乳酸リンゲル液	2	1000 ml	Day 27～Day 27
ヅルデム 3A 輸液(500ml)	維持液（3）	1	500 ml	Day 27～Day 28
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「NP」	セファゾリンナトリウム	1	1 キット	Day 27～Day 29
ドパストン静注 25mg	レボドパ	2	100	Day 27～Day 27
パブロン S ゴールド W 錠	-	頓用	2 錠	Day 49～Day 77
ステーブラ OD 錠 0.1mg	イミダフェナシン	1	0.1	Day 84～継続
カロナール細粒 50%	アセトアミノフェン	2	1000	Day 144～Day 147
ロヒプノール錠 1	フルニトラゼパム	1	1	治験開始前～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
転倒によるものであると考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	橈骨骨折	Day 13	回復	106	中等度	重篤	否定できる	無
2	転倒	Day 13	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
3	鼻咽頭炎	Day 49	回復	30	軽度	非重篤	否定できる	無
4	歯痛	Day 144	回復	31	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.94 年
既往歴：なし
合併症：骨粗鬆症、上腹部痛
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（3 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：出血性胃潰瘍／出血性胃潰瘍

【経過】
Day -3　胃痛がひどくなっていた。
Day 3　台所で家事をしていた際に、体がこわばり攣った。その後意識消失したため救急搬送となっ

た。
搬送時、明らかに全身眼瞼結膜蒼白、ジギタール・黒色便付着。下肢の軽度浮腫認める。
動脈血ガスで ctHb 3.6 mg/dL の貧血であり、上部消化管出血を疑う。
ソルラクト輸液開始、オメプラゾール静注投与した。
照射赤血球液を 6 U 輸血した。
上部消化管内視鏡検査：胃内に多量の凝固塊、体中部小弯に巨大な潰瘍を認めた。
上部内視鏡検査にて、拍動性の出血を認めたため凝固止血を実施した。出血性胃潰瘍と診断した。
経口服薬は中止、経口食事禁止とした。

Day 4　朝よりドパストン静注にて投与開始した。
内視鏡下にて凝固止血を実施、照射赤血球液を 2 U 輸血した。
夕よりドパコール配合錠の投与を再開し、ドパストン静注は中止した。
H.pylori 抗体検査を実施した。

Day 5　昼より、流動食にて経口摂取開始した。

Day 6　オメプラゾール静注より、タケキャブ経口投与へ変更した。

Day 7　H.pylori 抗体の検査結果が陽性であった。消化器内科担当医は治験薬よりピロリ菌関与による胃潰瘍出現を疑っている。

Day 11　内視鏡検査にて、潰瘍底が安定していることを確認し、Hb は順調に上昇していることから退院可能と判断した。（Hb：Day 3 = 4.6、Day 4 = 7.8、Day 11 = 9.8 mg/dL）
上部消化管内視鏡検査：胃体中部後壁の潰瘍底は安定してきている。

Day 12　回復したため、退院した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
ドンペリドン錠 10mg「JG」	ドンペリドン	3	30	治験開始前～継続
ルネスタ錠 1mg	エスゾピクロン	1	1	治験開始前～Day 2
ボナロン錠 35mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1	35	治験開始前～継続
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	0.75 μg	治験開始前～Day 3
ソルラクト輸液 500ml	乳酸リンゲル液	2	1000 ml	Day 3～Day 4
アネキセート注射液 0.5mg	フルマゼニル	1	0.5	Day 3～Day 3
ブスコパン注 20mg	ブチルスコポラミン臭化物	1	10	Day 3～Day 4
ドルミカム注射液 10mg	ミダゾラム	1	2	Day 3～Day 3
照射赤血球液-LR「日赤」	人赤血球液（放射線照射）	1	6 単位	Day 3～Day 3
オメプラゾール注用 20mg	オメプラゾールナトリウム	1	20	Day 3～Day 5
ブスコパン注 20mg	ブチルスコポラミン臭化物	1	10	Day 3～Day 3
ソルデム 3A 輸液 500ml	維持液（３）	1	500 ml	Day 4～Day 4
照射赤血球液-LR「日赤」	人赤血球液（放射線照射）	1	2 単位	Day 4～Day 4
オメプラゾール注用 20mg	オメプラゾールナトリウム	1	20	Day 4～Day 5
ドパストン静注 25mg	レボドパ	2	100	Day 4～Day 4
ソルデム 3AG 輸液 500ml	維持液（４）	1	500 ml	Day 5～Day 5
ビタメジン静注用	リン酸チアミンジスルフィド・Ｂ６・Ｂ１２配合剤	1	1 バイアル	Day 5～Day 5
ラクテック D 輸液 500ml	乳酸リンゲル液（ブドウ糖加）	1	500 ml	Day 5～Day 5
タケキャブ錠 10mg	ボノプラザンフマル酸塩	1	20	Day 6～継続
クエン酸第一鉄 Na 錠 50mg「サワイ」	クエン酸第一鉄ナトリウム	1	100	Day 7～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値範囲	Day -29	Day -1	Day 7
赤血球数（RBC）	376-500 (X10000/MCL)	376	315	324
白血球数（WBC）	3500-9100 (/MCL)	11600	13800	5800
好中球	40.0-74.0 (%)	80.7	85.3	65.4
リンパ球	18.0-59.0 (%)	13.8	10.2	27.3
単球	0.0-8.0 (%)	5	4.2	6.2
好酸球	0.0-6.0 (%)	0.3	0.2	0.9

好塩基球	0.0-2.0 (%)	0.2	0.1	0.2
血色素量（Hb）	11.3-15.2 (G/DL)	10.5	8.2	9.4
血小板数	13.0-36.9 (X10000/MCL)	37.9	60.6	39
ヘマトクリット値（Ht）	33.4-44.9 (%)	34.4	27.9	30.1

以下は、院内にて測定した臨床検査結果

検査項目	基準値範囲 a)	Day 3	Day 4	Day 11
血色素量（Hb）	12.0-16.0 (G/DL)	4.6	7.8	9.8
総ヘモグロビン濃度（ctHb）	--(G/DL)	3.6	--	--
H.pylori	--	--	陽性	--

a) 院内基準値

【治験担当医師のコメント】
治験薬投与開始前から胃痛を訴えていたが、治験薬の因果関係を完全に否定する根拠がなく関連がないとは断定できない。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	出血性胃潰瘍	Day 3	回復	10	重度	重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／11.85 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、変形性脊椎症、白内障、季節性アレルギー、回転性めまい、凍瘡、骨粗鬆症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（175 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肋骨骨折／肋骨骨折
外傷性気胸／外傷性気胸

【経過】

Day 1	治験薬 1 日 1 回 2 錠（朝）内服開始。
Day 129	家人より、午後 14 時頃、被験者が転倒し救急搬送されたと連絡を受ける。 同日夕方、検査の結果、肋骨骨折で入院となったと報告を受ける。 その後、他院より情報提供書にて、肋骨骨折により外傷性気胸となった旨を確認する。 上記診断により、胸腔ドレナージ実施。
Day 149	家人より、リハビリのため他院へ転院となる旨報告あり。
Day 153	初回入院の病院より診療情報提供書の返信あり。 Day 129 右第 7、8 肋骨骨折により外傷性気胸を認めたため入院。 Day 149 リハビリのため他院へ転院となる。
Day 160	現在入院加療中。転院先へ情報提供依頼中である。
Day 238	当院受診。リハビリ加療を終え、Day 221 に退院となった旨を確認。 診療情報提供書の返信あり。経過順調にて、本日転帰回復となる。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～Day 175
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～継続
ロキソニンゲル 1%	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	適量	治験開始前～Day 95
ロキソニンゲル 1%	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	適量	Day 96～Day 112
ロキソニンゲル 1%	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	適量	Day 113～継続
アルファロールカプセル 1μg	アルファカルシドール	1	1 μg	治験開始前～Day 129

ワンアルファ錠 1μg	アルファカルシドール	1	1 μg	Day 130～継続
アレグラ錠 60mg	フェキソフェナジン塩酸塩	2	120	治験開始前～Day 140
フェキソフェナジン錠 60mg	フェキソフェナジン塩酸塩	2	120	Day 141～Day 156
アレグラ錠 60mg	フェキソフェナジン塩酸塩	2	120	Day 157～継続
ミオナール錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	治験開始前～Day 140
エペリゾン塩酸塩錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	Day 141～Day 156
ミオナール錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	Day 157～継続
エカード配合錠 HD	カンデサルタン　シレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤	1	1 錠	治験開始前～Day 140
カンデサルタン錠 8mg	カンデサルタン　シレキセチル	1	8	Day 141～Day 156
ブロプレス錠 8	カンデサルタン　シレキセチル	1	8	Day 157～継続
モーラスパップ 30mg	ケトプロフェン	1 枚/日	30	治験開始前～継続
ユベラ N カプセル 100mg	トコフェロールニコチン酸エステル	3	300	治験開始前～継続
10%サリチル酸ワセリン軟膏	サリチル酸	1	適量	治験開始前～継続
ヒルドイドソフト軟膏	ヘパリン類似物質	適宜	適量	治験開始前～継続
カリーユニ点眼液 0.005%	ピレノキシン	適宜	適量	治験開始前～継続
ケタスカプセル	イブジラスト	2	20	治験開始前～Day 156
ヨーデル S 糖衣錠 80mg	センナエキス	1	80	Day 56～Day 83
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	Day 134～継続
トリクロルメチアジド錠 2mg	トリクロルメチアジド	1	0.5	Day 141～Day 156
フルイトラン錠 2mg	トリクロルメチアジド	1	0.5	Day 157～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
肋骨骨折については、転倒によって引き起こったものであり、直接的には因果関係はないと判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 96	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
2	挫傷	Day 96	回復	17	軽度	非重篤	否定できる	無
3	転倒	Day 129	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
4	肋骨骨折	Day 129	回復	110	中等度	重篤	否定できる	無
5	外傷性気胸	Day 129	回復	21	重度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／2.95 年
既往歴：橈骨骨折、尺骨骨折
合併症：高血圧、不安障害、回転性めまい
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（78 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：失神／失神

【経過】

Day 1	治験薬服用開始。
Day 66	他院にてリハビリ実施中に被験者が失神。意識はすぐに回復したが、検査のため同院での入院が開始された。
Day 68	他院より、脳梗塞を起こした形跡を認めるものの、現時点では失神の直接の原因は不明であるとの連絡あり。経過観察のため、1 週間程度の入院を予定しているとのこと。治験薬及び併用薬は継続中、他院にて新たに処方された薬剤はなし。
Day 77	家族の方より、Day 73 に退院し、Day 80 に再度経過観察のため受診を予定しているとの連

絡あり。退院日を以って転帰「軽快」とする。また、Day 68 実施の頭部 MRI で認められた脳梗塞の形跡は最近発現したものではなく、失神の原因ではないと担当医より判断されたことを確認した。

Day 84　被験者来院。経過は順調であり、Day 80 他院再受診時にも問題はなかったことから、本日を以って転帰「回復」と判断する。また、被験者からの中止の申し入れを受け、本日付けで治験中止とした。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	350	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 9mg	ロチゴチン	1	9	治験開始前～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	40	治験開始前～継続
メリスロン錠 6mg	ベタヒスチンメシル酸塩	3	18	治験開始前～継続
セファドール錠 25mg	ジフェニドール塩酸塩	3	75	治験開始前～継続
コニール錠 4mg	ベニジピン塩酸塩	2	8	治験開始前～継続
デパス錠 0.5mg	エチゾラム	2	1	治験開始前～継続
酸化マグネシウム原末	酸化マグネシウム	3	1500	治験開始前～Day -2
オースギ大黄甘草湯エキス T 錠	大黄甘草湯	3	6 錠	Day -1～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬服用前より合併症「眩暈症」の症状として「ふらつき」「立ちくらみ」を訴えており、今回はその症状が偶発的に失神を引き起こしたと考えるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	失神	Day 66	回復	19	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（50 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／7.27 年
既往歴：なし
合併症：点状角膜炎、足変形、椎間板突出
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（28 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象発現）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：坐骨神経痛／坐骨神経痛

【経過】

Day -29　同意取得。
Day 1　ME2125 内服開始。
Day 28　Day 26 より左下肢の痛みが出現し、歩行困難となり、症状改善しないことから当院受診。運動麻痺は認めず、神経学的所見では左下肢で表在覚が軽度低下しており、腱反射保たれている。痛みが強いため本日治験中止とし当院へ入院加療とした。
Day 40　疼痛軽減あり。軽快レベルとなったが、引き続き、疼痛コントロールとリハビリの継続が必要なため転院となった。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	治験開始前～Day -29

ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	400	Day -28～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
ヒアレイン点眼液 0.3%	ヒアルロン酸ナトリウム	6	適量	治験開始前～継続
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	25	Day 29～Day 29
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	1	50	Day 30～Day 30
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	1	75	Day 31～Day 31
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	2	150	Day 32～Day 32
リリカカプセル 75mg	プレガバリン	3	225	Day 33～Day 35
リリカカプセル 150mg	プレガバリン	2	300	Day 36～継続
カロナール錠 200mg	アセトアミノフェン	1	400	Day 36～Day 36

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
・治験薬内服開始より約 1 ヶ月（26 日）経過後の事象である。
・合併症（腰椎椎間板ヘルニア）による事象と考えられ、治験薬との因果関係はないと思われる。
※因果関係の判断根拠の変更に伴う追加報告
原疾患に伴う随伴症状（腰痛）から合併症（腰椎椎間板ヘルニア）による事象へ変更

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	坐骨神経痛	Day 26	軽快	15	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

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／3.82 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、糖尿病、脂質異常症、線維筋痛
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（51 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象発現）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：線維筋痛症の悪化／線維筋痛

【経過】

Day -29	同意取得
Day 1	治験薬内服開始
Day 28	Visit 3（治療期 4 週後）検査にて来院。特に問題症状認めず。
Day 49	Day 47 より両下肢の痛みが発現したとのこと。痛みが継続しているために規定外にて来院。 リリカカプセル 25 mg（3 Cup 3×）処方開始。
Day 51	リリカ内服後軽度ふらつき認め、また、両下肢の痛みに変化はなく規定外来院。リリカ服用は中止し、ニュープロパッチ 4.5 mg（1 日 1 回貼り替え）が追加となる。治験薬は本日までで中止となる。
Day 52	ニュープロパッチ貼付後、冷や汗あり貼付中止。スタレボ配合錠 L100（1-1-1）1 日 3 回が、眠前に 1 錠増量となり 1 日 4 回となる。
Day 56	治験の中止時検査のため来院。「四肢の疼痛増強」のため、Day 53～Day 55 まで他院に入院していたと報告受ける。本日、薬剤調整目的にて当院入院となる。 リリカ（25）3C 3×、サインバルタ（20）1T 1×A、カロナール（500）頓用で疼痛コントロール開始。
Day 60	疼痛増強時はカロナール（500）内服し、疼痛軽減認める。
Day 63	ガバペン（20）2T 2×MA、ランドゼン（0.5）1T 1×M（2 日間のみ）を追加処方。疼痛増

強時、パニック状態になることがあり、その対応として乳糖（0.5）を試すこととした。

Day 64　疼痛増強時に乳糖（0.5）を内服し、疼痛軽減図れた。パーキンソン症状は落ち着いており、疼痛に関して線維筋痛症の痛みに心理的な要素が加わっていると判断。今後は神経内科と精神科の両科での連携治療が必要。

Day 66　入院期間中、線維筋痛症による疼痛と心因性疼痛の鑑別は判断がつきにくい部分もあったが、各種内服治療によりある程度の疼痛軽減は図れた。今後、近医の精神科受診をされることとなり、本日退院となった。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	250	治験開始前～Day 56
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	300	治験開始前～Day 51
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	4	400	Day 52～継続
グリメピリド錠 1mg「TYK]	グリメピリド	2	4	治験開始前～継続
カンデサルタン錠 8mg「日医工」	カンデサルタン　シレキセチル	1	8	治験開始前～継続
リリカカプセル 25mg	プレガバリン	3	75	Day 49～継続
ニュープロパッチ 4.5mg	ロチゴチン	1	4.5	Day 51～Day 51
サインバルタカプセル 20mg	デュロキセチン塩酸塩	1	20	Day 56～継続
カロナール錠 500	アセトアミノフェン	頓用	500	Day 56～Day 63
ベルソムラ錠 15mg	スボレキサント	頓用	15	Day 62～Day 62
ガバペン錠 200mg	ガバペンチン	2	400	Day 63～継続
ランドゼン錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	Day 63～Day 64
乳糖水和物原末「マルイシ」	乳糖水和物	頓用	500	Day 63～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験開始の 4 年前に四肢筋力低下、筋肉痛を主訴に来院。
「線維筋痛症」の診断で、トリプタノール内服開始、一旦痛みは軽快。
2 年前、各種検査の結果「パーキンソン病」と診断し、抗パーキンソン病薬の内服開始。
Day 49、Day 51、Day 52 に両下肢の痛みで来院した際は、「パーキンソン病関連痛」と考え、リリカ、抗パーキンソン病薬の追加処方を行い、治験薬は中止。治験薬内服期間中の発現であったため「治験薬との因果関係は否定できない」と考えていた。しかし、治験薬中止後も増強する全身の痛みを認めたため、「線維筋痛症」からくる痛みであると考えた。そのため、治験薬との因果関係は現時点で「否定できる」と考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	線維筋痛	Day 49	軽快	18	中等度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／23.05 年
既往歴：なし
合併症：皮脂欠乏症、変形性関節症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（93 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：同意撤回）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺炎／肺炎

【経過】

Day -29	同意取得。
Day -1	無作為化。
Day 88	風邪気味で咳があり、他院受診し肺炎にて入院となる。 抗生剤点滴投与する。
Day 99	軽快にて抗生剤点滴終了。
Day 106	治癒にて退院となる。
Day 111	ご家族が当院来院、治験薬を Day 94 より自己中断し、その後服用していない。 治験の同意撤回をされる。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ドパコール配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	5	500	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	5	500	治験開始前～継続
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	3	治験開始前～継続
グロリアミン配合顆粒	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・Lーグルタミン	3	2000	治験開始前～継続
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	1	48	治験開始前～継続
アローゼン顆粒	センナ・センナ実	2	1000	治験開始前～継続
モーラステープ L40mg	ケトプロフェン	1	80	治験開始前～継続
ネキシウムカプセル 10mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	10	治験開始前～継続
アセチロールクリーム 20%	尿素	1	適量	治験開始前～継続
新レシカルボン坐剤	炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム	頓用	適量	治験開始前～継続
ユナシン S 静注用 1.5g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	頓用	1500	Day 88～Day 88
ユナシン S 静注用 1.5g	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム	頓用	3000	Day 89～Day 99
コデインリン酸塩錠 5mg	コデインリン酸塩水和物（1%以下）	頓用	10	Day 88～Day 97
テレミンソフト坐剤 10mg	ビサコジル	頓用	適量	Day 90～Day 114

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
今回の事象は、偶発的な事象で治験薬との因果関係はないと判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	鼻咽頭炎	Day 82	回復	25	軽度	非重篤	否定できる	無
2	肺炎	Day 88	回復	19	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

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／12.57 年
既往歴：なし
合併症：便秘
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（48 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：抗パーキンソン病薬の増量）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：肺化膿症／肺感染

【経過】

Day -29　同意取得。
Day 1　治験薬内服開始。
Day 40　食欲不振および体に力が入らず動きにくい状態となり受診。食欲不振に対してドンペリドンが処方される。
Day 41　家族のみ来院。体の動きが悪いことに対してレキップが処方される。
Day 43　再受診。頭部 MRI 施行、結果異常なし。血液検査施行、WBC 14000/μL、CRP 19.2 mg/dL、感染症疑いでフィニバックス点滴注射施行。サワシリンカプセル、オーグメンチン配合錠、カロナールが処方される。
Day 44　再受診。血液検査施行、WBC 13100、CRP 19.4、フィニバックス点滴注射施行。
Day 45　休日来院。フィニバックス点滴施行。
Day 46　休日来院。フィニバックス点滴施行。
Day 47　再受診。血液検査施行、WBC 13000、CRP 14.2、改善が見られないため Day 48 から入院。
Day 48　入院。フィニバックス点滴 3 回/日施行。WBC 10000、CRP 14.0。
Day 50　CT 施行、右下葉炎症と胸水を認める。WBC 8500、CRP 6.7。
Day 53　肺化膿症と診断。WBC 8600、CRP 4.0。
Day 55　WBC 9900、CRP 4.7。
Day 56　プロジフ、バンコマイシン点滴開始。WBC 9900、CRP 5.2。
Day 57　アルダクトン服薬開始、夜間無動あり、起き上がり要介助のためスタレボ配合錠 L 100 mg を 1 日 4 回に増量。
Day 58　WBC 8600、CRP 4.7。
Day 60　ミノサイクリン追加点滴開始。WBC 11400、CRP 3.8。
Day 61　WBC 8500、CRP 4.1。
Day 62　歩行中のすくみが強いためノウリアスト開始。また夜間頻尿に対してベタニス処方される。
Day 63　日中の動きが悪いためマドパー服用開始。WBC 8800、CRP 2.7。
Day 65　WBC 8800、CRP 2.0。
Day 68　CT 施行、胸水、炎症共に改善傾向。
Day 70　WBC 7400、CRP 2.6。
Day 72　WBC 8300、CRP 1.5。
Day 74　WBC 9400、CRP 1.2。
Day 77　抗生剤点滴すべて中止。クラビット内服へ切り替え。
Day 81　呼吸器科専門医に紹介の方針。WBC 9500、CRP 1.4。
Day 84　退院。再診は 2 週間後を予定する。
Day 88　呼吸器科受診。
Day 96　外来にて再診。呼吸器科からのレターを持参。レターの内容は以下の通り。
- 右肺は空洞・胸水を伴う肺化膿症になっていた。虫歯も有り、嫌気性菌の誤嚥によると思われる。順調に軽快しており、本日の Xp では著明改善している。LVFX は終了、去痰剤のみ継続指示。今後空洞が残るため、感染予防が重要であり、インフルエンザ HA ワクチン、肺炎球菌ワクチンについて検討依頼。

レターの内容を受け、クラビット内服中止。
肺化膿症は回復とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	300	治験開始前～継続
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	150	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	300	治験開始前～継続
センノシド錠 12mg	センノシド	頓用	12	治験開始前～継続
ナウゼリン錠 10	ドンペリドン	3	30	Day 40～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	2	Day 41～継続
フィニバックス点滴静注用 0.5g	ドリペネム水和物	1	1000	Day 43～Day 43
サワシリンカプセル 250	アモキシシリン水和物	2	500	Day 43～Day 48

オーグメンチン配合錠 250RS	アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム	2	2 錠	Day 43～Day 48
カロナール錠 300	アセトアミノフェン	3	900	Day 43～Day 48
フィニバックス点滴静注用 0.5g	ドリペネム水和物	1	500	Day 44～Day 47
フィニバックス点滴静注用 0.5g	ドリペネム水和物	3	1.5 g	Day 48～Day 56
ハルトマン-G3 号輸液	維持液（3）	1	500 mL	Day 48～Day 55
カロナール錠 300	アセトアミノフェン	3	900	Day 54～Day 56
シプロフロキサシン点滴静注 300mg/150mL「明治」	シプロフロキサシン	2	600	Day 55～Day 55
カルボシステイン錠 500mg	カルボシステイン	3	1500	Day 55～Day 61
シプロフロキサシン点滴静注 300mg/150mL「明治」	シプロフロキサシン	1	300	Day 56～Day 56
バンコマイシン点滴静注用 0.5g「トーワ」	バンコマイシン塩酸塩	1	1.0 g	Day 56～Day 67
プロジフ静注液 200	ホスフルコナゾール	2	400	Day 56～Day 57
プロジフ静注液 200	ホスフルコナゾール	1	200	Day 58～Day 67
ミノサイクリン塩酸塩点滴静注用 100mg「サワイ」	ミノサイクリン塩酸塩	2	200	Day 60～Day 67
プロジフ静注液 200	ホスフルコナゾール	1	200	Day 68～Day 77
セフタジジム静注用 1g「サワイ」	セフタジジム水和物	2	4 g	Day 68～Day 77
クリンダマイシンリン酸エステル注 600mg「トーワ」	クリンダマイシンリン酸エステル	2	1200	Day 68～Day 77
クラビット錠 500mg	レボフロキサシン水和物	1	500	Day 77～Day 83

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値範囲	Day -29	Day -1	Day 26	Day 48
赤血球数（RBC）	427-570 (X10000/MCL)	414	383	356	350
白血球数（WBC）	3900-9800 (/MCL)	4800	8700	9800	12400
好中球	40.0-74.0 (%)	73.6	83.4	86.2	91
リンパ球	18.0-59.0 (%)	15.7	8.5	8.2	5.2
単球	0.0-8.0 (%)	6.3	7	4.9	3.6
好酸球	0.0-6.0 (%)	2.9	0.8	0.5	0.2
好塩基球	0.0-2.0 (%)	1.5	0.3	0.2	0
血色素量（Hb）	13.5-17.6 (G/DL)	14	12.9	11.8	11.7
血小板数	13.1-36.2 (X10000/MCL)	21.3	27.2	35.3	44.4
ヘマトクリット値（Ht）	39.8-51.8 (%)	41	37.9	35.2	34.5

以下は、院内にて測定した臨床検査結果

検査項目	Day 43	Day 44	Day 47	Day 48	Day 50	Day 53	Day 55	Day 56	Day 58	Day 60
白血球数（WBC）（個/MCL）	14000	13100	13000	10000	8500	8600	9900	9900	8600	11400
CRP (MG/DL)	19.2	19.4	14.2	14.0	6.7	4.0	4.7	5.2	4.7	3.8

検査項目	Day 61	Day 63	Day 65	Day 70	Day 72	Day 74	Day 81
白血球数（WBC）（個/MCL）	8500	8800	8800	7400	8300	9400	9500
CRP (MG/DL)	4.1	2.7	2.0	2.6	1.5	1.2	1.4

【治験担当医師のコメント】
治験薬投与後の発現であるが、偶発的な感染による事象であり、本剤との因果関係は無しと判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	食欲減退	Day 3	未回復	.	軽度	非重篤	否定できない	無
2	パーキンソン病	Day 26	回復	52	中等度	非重篤	否定できる	無
3	肺感染	Day 40	回復	57	中等度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／18.02 年
既往歴：急性胆嚢炎、脛骨骨折
合併症：胃食道逆流性疾患、慢性胃炎、緊張性膀胱、変形性関節症、骨粗鬆症、側弯症、脊椎すべり症、季節性アレルギー
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（54 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象発現）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：左大腿骨頚部骨折／大腿骨頚部骨折

【経過】

Day -29	同意取得。
Day 1	治験薬投与開始。
Day 28	Visit 3 のため当院受診、体調不変。
Day 54	自宅にて転倒。 救急車にて他院へ搬送。 左大腿骨頚部骨折と診断され入院手術となる。
Day 59	診療情報提供書を入手。 手術経過良好、自宅復帰のためリハビリテーション治療実施予定。
Day 92	被験者より Day 84 に退院したことを電話にて聴取。
Day 126	当院受診。 被験者より他院にて Xp 実施。 左大腿骨頚部骨折の治癒と聴取。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
イーシー・ドパール配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	500	治験開始前～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	4	300	治験開始前～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
ペロリック錠 10mg	ドンペリドン	4	40	治験開始前～継続
ジアゼパム錠 2「トーワ」	ジアゼパム	2	4	治験開始前～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	治験開始前～継続
デトルシトールカプセル 4mg	酒石酸トルテロジン	1	4	治験開始前～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	治験開始前～継続
ピコスルファート Na 内用液 0.75%「トーワ」	ピコスルファートナトリウム水和物	適宜	適量	治験開始前～継続
ノイロトロピン錠 4 単位	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	2	4 錠	治験開始前～継続
プルゼニド錠 12mg	センノシド	適宜	適量	治験開始前～継続
ロキソプロフェン Na 錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 54～継続
サイトテック錠 200	ミソプロストール	3	600 μg	Day 54～継続
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	0.75 μg	Day 54～継続
パンスポリン T 錠 200	セフォチアム　ヘキセチル塩酸塩	3	600	Day 54～継続
リクシアナ錠 30mg	エドキサバントシル酸塩水和物	1	30	Day 54～継続
カピステン筋注 50mg	ケトプロフェン	1	50	Day 54～Day 54

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬との因果関係の判断根拠：転倒による二次的事象であり、治験薬との因果関係は否定できる。
長期入院が必要のため「中止」と判断した。
診療情報提供書の情報より Day 60 に事象名を変更した。
変更前：左大腿骨骨折

変更後：左大腿骨頚部骨折
転帰：他院の Xp 結果より、左大腿骨頚部骨折完治しておりその他治療はないと被験者より聴取したため Day 126 に回復と判断。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 54	回復	1	軽度	非重篤	否定できない	無
2	大腿骨頚部骨折	Day 54	回復	73	中等度	重篤	否定できる	有
MedDRA/J Ver. [redacted]								

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／1.96 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、関節リウマチ、骨粗鬆症、高脂血症、背部痛、狭心症、便秘、圧迫骨折
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（168 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：大腸癌／結腸癌

【経過】

Day -27　同意説明文書にて同意取得。Visit 1 実施。
Day -1　ベースライン（Visit 2）実施。
Day 1　治験薬服薬開始。
Day 28　Visit 3 来院時、臨床検査において軽度貧血傾向を認めているため、便潜血検体採取依頼。
Day 36　被験者より検体を持参頂き便潜血検査実施。
Day 49　2 回の便潜血検査において、陽性であったため、他院消化器内科を紹介した。
Day 112　Visit 6 の規定来院された際、Day 107 から入院し、Day 108 に大腸ポリープを切除したと報告あり。詳細を確認すると、前回の規定来院（Day 77）の翌日に他院にて検査を行い、Day 86 に大腸ポリープを指摘された。入院日は結果説明の際には決まらず、後々決定し、Day 107 からの入院にて実施となった経緯とのこと。その際の病理検査結果は、Day 114 に他院にて報告をされることを確認した。
Day 114　被験者より病理検査結果の報告を受ける。
切除した 5 つのポリープの内の 1 つのポリープに悪性腫瘍が見つかったとのこと。転移はなく、治療の必要無し。1 年後にフォローの検査を実施されることを確認した。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	治験開始前～継続
ニュープロパッチ 13.5mg	ロチゴチン	1	13.5	治験開始前～継続
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	頓用	660	治験開始前～Day 18
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	990	Day 29～Day 49
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	頓用	660	Day 50～Day 76
酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	990	Day 77～継続
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	治験開始前～継続
オメプラゾール錠 20mg「アメル」	オメプラゾール	1	20	治験開始前～継続
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	ビソプロロールフマル酸塩	1	5	治験開始前～継続
ピタバスタチン Ca 錠 2mg「トーワ」	ピタバスタチンカルシウム	1	2	治験開始前～継続
ロキソプロフェン Na 錠 60mg「テバ」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	治験開始前～継続
ミオリラーク錠 50mg	エペリゾン塩酸塩	3	150	治験開始前～継続
テプレノンカプセル 50mg「トーワ」	テプレノン	3	150	治験開始前～継続
アレンドロン酸錠 35mg「トーワ」	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1 回/週	35 mg/週	治験開始前～継続
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	0.75μg/日	治験開始前～継続

ドンペリドン錠 10mg「サワイ」	ドンペリドン	3	30	治験開始前～継続
オイラックス H クリーム	ヒドロコルチゾン・クロタミトン	1	適量	治験開始前～継続
センノシド錠 12mg	センノシド	1	12	Day 77～Day 77
ニフレック配合内用剤	ナトリウム・カリウム配合剤	1	2L	Day 78～Day 78
ガスコン錠 40 ㎎	ジメチコン	1	40	Day 78～Day 78
ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「JG」	ピコスルファートナトリウム水和物	1	10 ml	Day 78～Day 78
ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「JG」	ピコスルファートナトリウム水和物	1	10 ml	Day 107～Day 107
ニフレック配合内用剤	ナトリウム・カリウム配合剤	1	2 L	Day 108～Day 108
ガスコンドロップ内用液 2%	ジメチコン	1	適量	Day 108～Day 108

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
本事象は、生活習慣、また加齢によるものと考えられるため、因果関係は否定する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	便潜血	Day 36	回復	73	中等度	非重篤	否定できる	無
2	結腸癌	Day 86	回復	23	軽度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／8.9 年
既往歴：なし
合併症：高コレステロール血症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（172 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：右小指中手骨骨折／手骨折

【経過】

Day 1	治験薬 1 日 1 回 2 錠（朝）内服開始。
Day 172	Visit 8 検査のため来院した際、Day 171 に右小指中手骨を骨折した事を聴取。 治験に係る全検査終了後に当院の整形外科を受診、Day 176 に入院のうえ手術の実施が決定された。
Day 176	当院へ入院のうえ手術実施。今後 1 週間～10 日程度経過観察とする。
Day 193	本日退院。骨折に伴う痛み等なく、今後治療は不要であり転帰「回復」と判断する。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	150	治験開始前～継続
メネシット錠	レボドパ・カルビドパ水和物	3	350	治験開始前～Day 25
メネシット錠	レボドパ・カルビドパ水和物	3	250	Day 26～継続
レキップ CR 錠 8 mg	ロピニロール塩酸塩	2	16	治験開始前～Day 88
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	Day 89～継続
レキップ CR 錠 2mg	ロピニロール塩酸塩	1	4	Day 89～継続
アーテン錠 2mg	トリヘキシフェニジル塩酸塩	3	3	治験開始前～Day 60
ドンペリドン錠 10 mg	ドンペリドン	3	30	治験開始前～継続
マグミット錠 330 mg	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
クレストール錠 2.5 mg	ロスバスタチンカルシウム	1	2.5	治験開始前～継続

トビエース錠 4 mg	フェソテロジンフマル酸塩	2	8	治験開始前～継続
ロキソプロフェン Na 錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 172～Day 193
レバミピド錠 100mg	レバミピド	頓用	100	Day 172～Day 193
ドルミカム注射液 10mg	ミダゾラム	1	1A	Day 176～Day 176
フルマゼニル注射液 0.5mg	フルマゼニル	1	1A	Day 176～Day 176
アナペイン注 7.5mg/ml	ロピバカイン塩酸塩水和物	1	1A	Day 176～Day 176
キシロカイン注ポリアンプ 1%	リドカイン塩酸塩	1	1A	Day 176～Day 176
セファゾリン Na 注射用 1g	セファゾリンナトリウム	適宜	1 回 1g	Day 176～Day 178

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
当事象は、自損事故によって引き起こったものであり、直接的には因果関係はないと判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	ジスキネジア	Day 1	回復	116	中等度	非重篤	否定できない	無
2	手骨折	Day 171	回復	23	軽度	重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

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／4.75 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、脂質異常症、緊張性膀胱、便秘、慢性副鼻腔炎
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（111 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：有害事象発現）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：左大腿骨頸部骨折／大腿骨頚部骨折

【経過】

Day 111	14:00 頃自宅にて転倒し、他院へ救急搬送され、左大腿骨頸部骨折の診断で 17:30 から緊急手術施行。 術式骨接合術（日本 MDM 社プリマヒップスクリュー3 本で固定）手術時間 40 分。
Day 112	リハビリ開始。
Day 141	Day 132 リハビリ目的で転院となったため、転帰軽快とする。
Day 182	他院入院中で移動困難のため、妻のみ来院。 症状安定しているが、今後通院困難で、軽快以上の回復は見込めないため、これ以上の追跡は不要とする。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	3	600	治験開始前～治験開始前
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	600	治験開始前～治験開始前
スタレボ配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	1	100	治験開始前～治験開始前
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	300	Day -29～継続
ネオドパストン配合錠 L100	レボドパ・カルビドパ水和物	1	100	Day -29～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	Day -29～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	1	100	Day -29～継続
ナウゼリン OD 錠 10	ドンペリドン	3	30	治験開始前～継続
アトルバスタチン錠 10mg「日医工」	アトルバスタチンカルシウム水和物	1	10	治験開始前～継続
セララ錠 25mg	エプレレノン	1	50	治験開始前～継続

酸化マグネシウム錠 330mg「ヨシダ」	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
ベシケア OD 錠 5mg	コハク酸ソリフェナシン	1	5	治験開始前～継続
アリセプト D 錠 5mg	ドネペジル塩酸塩	1	5	治験開始前～継続
カルボシステイン錠 500mg「テバ」	カルボシステイン	3	1500	治験開始前～Day -8
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「EE」	フェキソフェナジン塩酸塩	2	120	治験開始前～Day -8
セフジトレンピボキシル錠 100mg「日医工」	セフジトレン　ピボキシル	3	300	Day -12～Day -9
カルボシステイン錠 500mg「テバ」	カルボシステイン	2	1000	Day 60～継続
フェキソフェナジン塩酸塩錠 60mg「EE」	フェキソフェナジン塩酸塩	2	120	Day 60～継続
ボルタレンサポ 50mg	ジクロフェナクナトリウム	2	100	Day 111～Day 132

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
今回の事象は姿勢反射障害による転倒が原因である。治験開始前からパーキンソン病による姿勢反射障害が著しかったが、治験開始後も同症状は不変であり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	転倒	Day 111	軽快	3	中等度	非重篤	否定できる	無
2	大腿骨頚部骨折	Day 111	軽快	31	重度	重篤	否定できる	有

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／8.93 年
既往歴：白内障
合併症：骨粗鬆症、皮脂欠乏性湿疹、足変形、デュプイトラン拘縮
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（133 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：その他、医師判断）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：仙骨骨折による腰痛／背部痛

【経過】

Day -43	治験同意取得。
Day -29	観察期開始、ノウリアスト錠を Day -28～中止。
Day -1	治療期 0 週 Day 1 朝より治験薬投与開始。 心電図：特に問題なし 頭部 CT：異常なし
Day 28	治療期 4 週　特に変わりなし
Day 56	治療期 8 週　特に変わりなし 胸腹部 CT（Day 49 施行）：便秘認めるも機械性の小腸、結腸閉塞症は認めず。右恥骨に骨硬化像が認められ、陳旧性骨折後の変化等を考える。
Day 84	治療期 12 週　自覚的に歩きやすくなった。診察時オン時間は不変。
Day 112	治療期 16 週　独歩可能、問題なし。Day 104 に尻もちをついた。
Day 119	腰痛・臀部痛、排尿障害でかかりつけ医受診。2 回導尿して 376 ml。治験中のため当院にて薬処方の依頼あり、救急外来受診した。Day 104 尻もちをついた所が痛くなり、昨日坐薬を使用。 BP 131/94、HR 92、BT 36.9 エブランチルカプセル、カロナール錠処方。

Day 122　電話連絡あり。疼痛が持続しているとのことで予約外にて整形外科受診。
Day 104 尻もち転倒あり徐々に痛み増悪あり。Day 120 歩行困難となり、かかりつけ医を受診し XP にて骨折はないとのことで帰宅。Day 122 歩行はさらに困難となり受診。
立位、歩行は可能。両下肢しびれあり。
脊柱 CT：S2 骨折　尾骨陳旧性の骨折
仙骨骨折のため、かかりつけ医にてリハビリフォローとなり帰宅。
Day 123　電話連絡あり、痛みが強くて動けないため入院希望。
Day 124　仙骨骨折による腰痛にて入院となった。
治験薬内服継続。
Day 125　リハビリ開始
Day 129　泌尿器科診察、バルーン挿入。
Day 132　仙骨部両坐骨部の疼痛、肛門会陰部の知覚鈍麻、排尿排便困難にて整形外科診察。
今回の症状の原因は S2 骨折の増悪で仙骨神経が狭窄を受けたため。仙椎椎弓切除の適応。脊髄 CT：S1/2 の屈曲変形の増悪、S1/2 SCS+++、もともと SCS あり。
Day 133　仙骨骨折により歩行困難、また仙骨神経障害をきたし、排尿障害。Day 138 手術予定となり、術後リハビリを含めて長期にわたり運動障害・歩行障害が持続するため治験を中止。
Day 134　治験薬中止。
Day 138　仙骨骨折に対し内視鏡下椎弓切除術施行
S1 laminectomy+2 椎弓切除、S1 level のくびれを確認した。
非外傷性の骨折のため骨を病理へ提出。
Day 139　リハビリ開始
Day 144　病理組織診（Day 138 骨採取）：Bone fracture, compatible with, no malignancy.
Day 158　リハビリ病棟へ転棟。
Day 178　L1 に新たな骨折
X-p：L1 骨折
Day 196　軽快にて退院

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	3	300	治験開始前～継続
スタレボ配合錠 L50	レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン	3	150	治験開始前～Day -1
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	3	150	Day 1～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	Day 1～継続
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
ドプス OD 錠 100mg	ドロキシドパ	3	300	治験開始前～Day -1
ドプス OD 錠 200mg	ドロキシドパ	3	300	Day 1～継続
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	3	150	治験開始前～Day -1
アマンタジン塩酸塩錠 50mg「日医工」	アマンタジン塩酸塩	3	150	Day 1～継続
ラックビー微粒 N	ビフィズス菌製剤（4）	3	3000	治験開始前～継続
セルタッチパップ 70	フェルビナク	1	適量	治験開始前～Day -1
セルスポットパップ　70mg	フェルビナク	頓用	適量	Day -25～Day -8
ムコスタ錠 100mg	レバミピド	3	300	治験開始前～Day -23
オメプラール錠 20	オメプラゾール	1	20	治験開始前～Day -1
ガチフロ点眼液 0.3%	ガチフロキサシン水和物	4	適量	治験開始前～Day 48
レボフロキサシン点眼液 0.5%	レボフロキサシン水和物	4	適量	Day 49～Day 90
ティアバランス点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	6	適量	Day 91～継続
ジクロード点眼液 0.1%	ジクロフェナクナトリウム	4	適量	治験開始前～Day 48
ムルキナ点眼液 0.1%	プラノプロフェン	4	適量	Day 49～継続
フルメトロン点眼液 0.1%	フルオロメトロン	4	適量	治験開始前～Day 26
ピコスルファートナトリウム液「pp」	ピコスルファートナトリウム水和物	頓用	適量	治験開始前～Day 123
デパス錠 0.5mg	エチゾラム	頓用	適量	治験開始前～Day -4
次硝酸ビスマス「ケンエー」	次硝酸ビスマス	3	1000	Day -22～Day -19
タンニン酸アルブミン	タンニン酸アルブミン	3	1500	Day -22～Day -19
(局)ロートエキス散	ロートエキス散	3	500	Day -22～Day -19
強力ポステリザン軟膏	大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン	頓用	適量	Day -22～Day -16

第一三共胃腸薬	-	頓用	適量	Day -22～継続
ロキソニンテープ 100mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	1 枚	Day -18～Day -8
ツムラ五苓散エキス顆粒	五苓散	3	7500	Day -16～Day -15
SP トローチ 0.25mg「明治」	デカリニウム塩化物	頓用	適量	Day -16～Day -14
アズノールうがい液 4%	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	頓用	適量	Day -16～Day 3
コタロー補中益気湯エキス細粒	補中益気湯	3	12000	Day -7～Day 4
ロキソプロフェン Na テープ 100mg「EE」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	適量	Day -7～継続
エチゾラム錠 0.5mg「EMEC」	エチゾラム	頓用	0.5	Day -4～継続
ネキシウムカプセル 20mg	エソメプラゾールマグネシウム水和物	1	20	Day 1～継続
ロキソプロフェン Na テープ 100mg「科研」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	適量	Day 1～継続
センノシド錠 12mg「サワイ」	センノシド	頓用	適量	Day 8～継続
強力ポステリザン（軟膏）	大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン	頓用	適量	Day 17～継続
ツムラ大建中湯エキス顆粒	大建中湯	頓用	適量	Day 21～Day 52
クロチアゼパム錠 5mg「日医工」	クロチアゼパム	頓用	5	Day 56～Day 65
ロキソプロフェン錠 60mg「EMEC」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	60	Day 56～Day 72
アンテベート軟膏 0.05%	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	頓用	適量	Day 60～Day 114
ヒルドイドソフト軟膏 0.3%	ヘパリン類似物質	頓用	適量	Day 60～Day 119
10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊	サリチル酸	頓用	適量	Day 60～Day 119
フシジンレオ軟膏 2%	フシジン酸ナトリウム	頓用	適量	Day 60～Day 119
アデフロニックゲル 1%	ジクロフェナクナトリウム	頓用	適量	Day 63～Day 105
アラセナ A 軟膏 3%	ビダラビン	頓用	適量	Day 99～Day 100
オリブ油	オリブ油	頓用	適量	Day 101～Day 119
10%亜鉛華軟膏	亜鉛華	頓用	適量	Day 101～Day 119
MS 温シップ「タイホウ」	パップ剤（4－12）	頓用	適量	Day 101～Day 102
エブランチルカプセル 15mg	ウラピジル	2	30	Day 119～Day 129
カロナール錠 200	アセトアミノフェン	3	600	Day 119～Day 120
ウブレチド錠 5mg	ジスチグミン臭化物	1	5	Day 122～Day 129
ジクロフェナクナトリウム坐剤「CH」	ジクロフェナクナトリウム	頓用	適量	Day 122～継続
カロナール錠 200	アセトアミノフェン	頓用	適量	Day 124～継続
ロキソプロフェン錠 60mg「EMEC」	ロキソプロフェンナトリウム水和物	頓用	適量	Day 124～継続
ラキソベロン内用液 0.75%	ピコスルファートナトリウム水和物	頓用	適量	Day 124～継続
インテバン外用液 1%	インドメタシン	頓用	適量	Day 125～継続
ネリプロクト坐剤	ジフルコルトロン吉草酸エステル・リドカイン	頓用	1 個	Day 131～継続
セファゾリンナトリウム注射用 1g「日医工」	セファゾリンナトリウム	頓用	2000	Day 138～Day 139
ロピオン静注 50mg	フルルビプロフェン　アキセチル	頓用	100	Day 138～Day 138
アセリオ静注液 1000mg	アセトアミノフェン	頓用	1000	Day 138～Day 138
ドパストン静注液 50mg	レボドパ	1	50	Day 138～Day 139
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	1	100	Day 150～Day 150
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	200	Day 151～継続

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
今回の事象は転倒による仙骨骨折で腰痛が増悪し動けなくなったため、治験薬との因果関係はないと考える。Day 138 手術予定となり Day 133 治験中止、Day 134～治験薬中止となった。Day 138 仙骨骨折に対し S1 laminectomy+S2 椎弓切除、S1 level のくびれを確認した。Day 178X-p にて L1 に新たな骨折が見つかり、退院が延期となったが Day 196 軽快にて退院となった。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	痔出血	Day 17	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
2	嵌入爪	Day 57	回復	77	軽度	非重篤	否定できる	無
3	水疱	Day 96	回復	38	軽度	非重篤	否定できる	無

4	皮脂欠乏性湿疹	Day 57	回復	77	軽度	非重篤	否定できる	無
5	過角化	Day 112	軽快	25	軽度	非重篤	否定できる	無
6	転倒	Day 104	回復	1	軽度	非重篤	否定できる	無
7	仙骨骨折	Day 104	軽快	93	重度	非重篤	否定できる	無
8	尿閉	Day 119	回復	21	軽度	非重篤	否定できる	無
9	背部痛	Day 104	軽快	93	中等度	重篤	否定できる	無
10	血中アルカリホスファターゼ増加	Day 136	軽快	43	軽度	非重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／26.21 年
既往歴：ヘリコバクター感染
合併症：骨粗鬆症、背部痛、角膜びらん、涙液分泌低下、落屑症候群、前房狭隅角、眼球斜位、丘疹、胃食道逆流性疾患、不眠症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（140 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：抗パーキンソン病薬の増量）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：動作緩慢の悪化／運動緩慢
ショック／ショック

【経過】

Day -49　同意取得。

Day 1　治験薬投与開始。

Day 140　動作緩慢の悪化に伴い、投与調整目的にて入院。
同日、治験薬及び治験中止。

Day 146　朝から 39.5℃ の発熱、ショック状態となり、敗血症が疑われたが各種検査では急性胆管炎が最も疑われたため胆管内視鏡を施行するも結果は良性胆管狭窄を疑うものであった。
ショック時よりトランスアミラーゼ、胆道系酵素の上昇あり、夜間になり著明なアシデミア、高カリウム血症を認めた。
胆管内視鏡施行後より、抗生剤（ワイスタール）開始。
ラクテート高値であり、乳酸アシドーシスからの高カリウム血症と考えられ、また循環動態の破綻から無尿となった。
劇症肝炎あるいは急性膵炎の両者の併存が考えられ無尿に伴いクレアチニンも急激に上昇をしたため、透析用カテーテルを挿入。

Day 147　単純血漿交換と急性血液浄化療法及びステロイドパルスの投与を実施。

Day 148　重篤な有害事象に関する報告書第 1 報を提出。

Day 149　重篤な有害事象に関する報告書第 2 報を提出。

Day 153　重篤な有害事象に関する報告書第 3 報を提出。

Day 156　リンパ幼若化刺激試験の結果、被疑薬全てにおいて陰性であり、エマージェンシーキー開封結果より本被験者はプラセボ群であることがわかった。

Day 157　重篤な有害事象に関する報告書第 4 報を提出。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	400	治験開始前～Day 146
ドパストン静注 50mg	レボドパ	2	100	Day 146～Day 146
ドパストン静注 50mg	レボドパ	3	150	Day 147～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	1	100	治験開始前～Day 141
コムタン錠 100mg	エンタカポン	3	300	Day 142～Day 146
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	治験開始前～Day 141
シンメトレル錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	1	50	Day 142～Day 145
ミラペックス LA 錠 1.5mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	1.5	治験開始前～Day 142
ミラペックス LA 錠 0.375mg	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	0.75	Day 143～Day 145

メチコバール錠 500μg	メコバラミン	3	1.5	治験開始前～継続
0.1%ヒアレイン点眼液	ヒアルロン酸ナトリウム	4	適量	治験開始前～継続
人工涙液マイティア点眼液	ホウ酸・無機塩類配合剤	適宜	適量	治験開始前～継続
タケキャブ錠 20mg	ボノプラザンフマル酸塩	1	20	治験開始前～継続
太田胃酸 A 錠剤	-	頓用	3 錠	治験開始前～継続
スピール膏 M	サリチル酸絆創膏	適宜	適量	Day 9～Day 16
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	頓用	100	Day 105～継続
ブロチゾラム OD 錠 0.25mg	ブロチゾラム	頓用	0.25	Day 135～継続
ガスモチン錠 5mg	モサプリドクエン酸塩水和物	4	20	Day 142～Day 146
シナール配合錠顆粒 1g/包	アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム（1）	4	4 包	Day 142～Day 146

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移

検査項目	基準値範囲	Day -29	Day -1	Day 21	Day 56	Day 85	Day 118	Day 133	Day 136	Day 140
赤血球数（RBC）	376-500 (X10000/MCL)	387	374	343	344	329	346	325	--	336
白血球数（WBC）	3500-9100 (/MCL)	7100	8000	6400	8000	9200	8400	10300	--	8600
好中球	40.0-74.0 (%)	74.8	70.8	72.2	82.4	83.7	79.8	85.4	--	82.5
リンパ球	18.0-59.0 (%)	20.3	24.4	22.8	12.9	12.3	15.6	9.1	--	11.4
単球	0.0-8.0 (%)	4.3	4.4	4.5	4.5	3.8	4.4	5	--	5.7
好酸球	0.0-6.0 (%)	0.3	0.3	0.2	0	0.1	0.1	0.3	--	0.3
好塩基球	0.0-2.0 (%)	0.3	0.1	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	--	0.1
血色素量（Hb）	11.3-15.2 (G/DL)	11.7	11.6	10.6	10.4	9.5	9.4	9.1	--	9
血小板数	13.0-36.9 (X10000/MCL)	31.1	31.8	30.7	32.2	42.7	46.2	39.8	--	43.3
ヘマトクリット値（Ht）	33.4-44.9 (%)	36.2	34.7	31.8	32	30.1	30	28.5	--	28.9
AST（GOT）	10-40 (U/L)	21	22	19	23	21	30	30	--	26
ALT（GPT）	5-40 (U/L)	14	14	12	19	14	22	21	--	19
ALP	115-359 (U/L)	338	293	266	314	392	399	439	--	466
LD（LDH）	115-245 (U/L)	225	247	201	239	248	296	338	--	296
γ-GTP	30>= (U/L)	12	10	9	11	11	12	11	--	11
総蛋白（TP）	6.7-8.3 (G/DL)	7.3	6.9	6.3	6.5	6.5	6.7	6.4	--	6.1
総ビリルビン	0.3-1.2 (MG/DL)	0.5	0.5	0.5	0.3	0.5	0.4	0.4	--	0.3
総コレステロール	150-219 (MG/DL)	200	174	171	167	160	172	151	--	152
トリグリセライド	50-149 (MG/DL)	126	90	86	67	45	55	129	--	104
尿素窒素	8.0-22.0 (MG/DL)	39.7	25.2	27.5	24.9	29.1	29.6	33.6	--	27.8
クレアチニン	0.47-0.79 (MG/DL)	1.05	0.9	0.88	0.91	0.73	0.78	0.93	--	0.86
CK（CPK）	45-163 (U/L)	131	149	111	181	199	358	476	--	338
ナトリウム（Na）	136-147 (MEQ/L)	142	140	139	143	141	138	140	--	140
カリウム（K）	3.6-5.0 (MEQ/L)	5.4	4.7	4.7	4.6	4.7	4.9	4.7	--	4.5
クロール（Cl）	98-109 (MEQ/L)	106	103	102	106	106	104	105	--	104
糖定性	(-)-(+-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	--	(-)	(-)
蛋白定性	(-)-(+-)	(1+)	(1+)	(1+)	(+-)	(1+)	(+-)	--	(1+)	(1+)
ウロビリノーゲン定性	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	(+-)	--	(+-)	(+-)

以下は、院内にて測定した臨床検査結果

検査項目	基準値範囲 [a)]	Day 153	Day 155	Day 156	Day 157
総蛋白	6.2-8.1 (G/DL)	4.8	4.1	4.2	4.6
ALB	3.8-5.2 (G/DL)	2.1	1.6	1.6	1.7
A/G 比	1.0-1.5	0.8	0.6	0.6	0.6
総ビリルビン	0.0-1.0 (MG/DL)	4.2	5.4	6.2	7.4
直接ビリルビン	0.0-0.3 (MG/DL)	3.6	4.7	5.3	6.4
AST（GOT）	7-37 (IU/L)	192	100	72	70
ALT（GPT）	3-33 (IU/L)	255	156	129	125
O/P 比	--	0.8	0.6	0.6	0.6
ALK-P	126-336 (IU/L)	784	948	954	1125
γ-GTP	13-49 (IU/L)	407	439	413	435
CHE	185-431 (IU/L)	151	113	98	105
LDH	97-207 (IU/L)	787	568	533	564
CK	25-150 (IU/L)	1087	504	397	268
尿酸	2.3-5.8 (MG/DL)	5.2	6.0	--	6.0
クレアチニン	0.41-1.11 (MG/DL)	3.44	4.31	3.89	4.75
尿素窒素	10-25 (MG/DL)	86	97	79	97

カルシウム（Ca）	8.3-10.2 (MG/DL)	6.9	6.6	6.6	6.5
無機リン	2.3-4.4 (MG/DL)	3.5	3.7	--	4.3
マグネシウム（Mg）	1.8-2.6 (MG/DL)	2.3	2.4	--	2.4
ナトリウム（Na）	135-149 (mM/L)	138	135	139	138
カリウム（K）	3.6-5 (mM/L)	3.8	4.0	4.0	4.6
クロール（Cl）	98-110 (mM/L)	107	109	111	110
血清アミラーゼ	39-115 (IU/L)	308	232	161	112
CRP	0.00-0.30 (MG/DL)	1.69	0.61	1.73	1.90
eGFR 推算値	>=90 (ML/分/1.73)	11	8	9	7
血糖（緊）	56-108 (MG/DL)	141	273	165	179
乳び	--	--	--	--	--
溶血	--	--	--	--	--
白血球数	3.6-9.2 ($X10M^3/mm^3$)	17.8	15.9	13.4	12.2
赤血球数	3.92-4.91 ($X10M^6/mm^3$)	3.66	3.28	2.88	3.99
血色素	12.5-15.2 (G/DL)	10.1	9.3	8.1	11.5
赤血球容積	37.1-44.5 (%)	31.7	28.3	24.8	34.8
平均赤血球容積	86-99 (fL)	86.4	86.2	86.2	87.4
平均血色素量	29-34 (pg)	27.5	28.4	28.1	28.9
平均血色素濃度	33-35 (%)	31.8	32.9	32.6	33.1
赤血球分布巾	11.7-14.8 (%)	15.9	16.7	16.7	16.6
血小板数	149-364 ($X10M^3/mm^3$)	67	124	144	150
血小板容積	0.123-0.273 (%)	0.076	0.131	0.150	0.164
平均血小板容積	6.7-9.5 (fL)	11.3	10.6	10.4	10.9
血小板分布巾	15.4-17.0 (%)	17.8	18.1	17.8	17.8
血液コメント	--	中毒 G ±	--	--	再検済み
芽球	(%)	0.0	0.0	--	0.0
前骨髄球	(%)	0.0	0.0	--	0.0
骨髄球	(%)	3.0	5.0	--	2.5
後骨髄球	(%)	0.0	1.5	--	0.0
好中性桿状核球	(%)	8.0	6.0	--	6.0
好中性分節核球	(%)	77.0	79.5	--	82.0
好酸球	0.0-7.6 (%)	0.5	0.5	--	0.0
好塩基球	0.0-1.1 (%)	0.0	0.0	--	0.0
リンパ球	15.4-48.1 (%)	6.5	3.5	--	4.5
単球	3.9-11.1 (%)	5.0	4.0	--	5.0
異型リンパ球	(%)	0.0	0.0	--	0.0
好中球	40.7-77.3 (%)	削除	削除	--	削除
赤芽球	--	0	0	--	0
総好中球数	1.7-6.3 ($X10M^3/mm^3$)	15.1	13.6	--	10.7
総好酸球数	0.0-0.5 ($X10M^3/mm^3$)	0.1	0.1	--	0.0
総好塩基球数	0.0-0.1 ($X10M^3/mm^3$)	0.0	0.0	--	0.0
総リンパ球数	1.0-3.1 ($X10M^3/mm^3$)	1.2	0.6	--	0.5
総単球数	0.2-0.8 ($X10M^3/mm^3$)	0.9	0.6	--	0.6
PT%	>=75.0 (%)	102.2	91.1	--	103.7
PT	秒	12.1	12.9	--	12.0
PT NCT	秒	12.7	12.8	--	12.6
PT (INR)	--	1.0	1.1	--	1.0
APTT NCT	秒	27.6	28.1	--	27.9
APTT	24.5-39.3 秒	36.1	42.3	--	46.6

a) 院内基準値

【治験担当医師のコメント】
本事象は治験薬及び治験中止後に発症しておりプロトコール上、収集および報告不要の事象であるが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象であるため、Day 148 に依頼者より重篤な有害事象としての報告要請があり、同日に第 1 報を提出した。
本事象の発症原因については不明だが入院後に新規に使用したイグザレルト、ガスモチンあるいは治験薬のいずれかが関与した薬剤性による事象の可能性もあるため、治験薬との因果関係は否定できないとした。
今後被疑薬を用いたリンパ幼若化刺激試験を実施予定である。（Day 150）
事象発生時から全身症状があるため、事象名をショックへ変更した。（Day 153）

リンパ幼若化刺激試験及びエマージェンシーキー開封結果より、治験薬との因果関係は否定できると変更した。（Day 157）

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	運動緩慢	Day 91	未回復	.	中等度	重篤	否定できない	無
2	関節脱臼	Day 114	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
3	ショック	Day 146	未回復	.	重度	重篤	否定できない	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

被験者番号（投与群）：[redacted]（プラセボ群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／3.86 年
既往歴：眼瞼下垂、白内障
合併症：便秘、慢性胃炎、骨粗鬆症、高血圧、大脳動脈狭窄、変形性関節症、腰部脊柱管狭窄症
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（168 日間）
試験の完了／中止：完了
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：軟部腫瘍／脂肪腫

【経過】

Day -29	同意取得。
Day 1	治験薬服用開始。
Day 74	左膝の内側と左肩に隆起物出現。
Day 90	近医より軟部腫瘍と診断を受ける。
Day 95	軟部腫瘍切除の為、近医へ入院。
Day 96	軟部腫瘍を切除。
Day 99	退院。
Day 111	近医にて抜糸。
Day 112	Visit 6 にて当院へ来院。
Day 125	入院先より病状報告書を入手。変更内容なし。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
メネシット配合錠 100	レボドパ・カルビドパ水和物	4	350	治験開始前～継続
レキップ CR 錠 8mg	ロピニロール塩酸塩	1	8	治験開始前～継続
バイアスピリン錠 100mg	アスピリン	1	100	治験開始前～継続
エディロールカプセル 0.75μg	エルデカルシトール	1	0.75 μg	治験開始前～継続
マグミット錠 330mg	酸化マグネシウム	3	990	治験開始前～継続
レバミピド錠 100mg「日医工」	レバミピド	1	100	治験開始前～Day 96
レバミピド錠 100mg「日医工」	レバミピド	3	300	Day 97～Day 104
レバミピド錠 100mg「日医工」	レバミピド	1	100	Day 105～Day 111
レバミピド錠 100mg「日医工」	レバミピド	2	200	Day 112～継続
ニフェジピン L 錠 10mg「ZE」	ニフェジピン	1	10	治験開始前～継続
アジャスト A コーワ錠 40mg	センナエキス	1	40	Day 56～継続
ルネスタ錠 2mg	エスゾピクロン	頓用	2	Day 84～継続
ゾピクロン錠 7.5mg	ゾピクロン	頓用	7.5	Day 95～継続
アタラックス-P 注射液(25mg/ml)	ヒドロキシジン塩酸塩	1	25	Day 96～Day 96
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「NP」	セファゾリンナトリウム	2	4000	Day 96～Day 96
ディプリバン注 1% 200mg 20mL	プロポフォール	1	200	Day 96～Day 96
ロキソプロフェン錠 60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3	180	Day 97～Day 104
ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「日医工」	ピコスルファートナトリウム水和物	頓用	1 mL	Day 98～Day 98

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬投与開始後に発現しているが、本腫瘤は本治験以前より存在していた。診察により他の部位にもあり、入院切除となった。経過より臨床的に意義はなく、治験薬との因果関係はないと判断する。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	脂肪腫	Day 90	回復	22	軽度	重篤	否定できる	無
MedDRA/J Ver. [redacted]								

被験者番号（投与群）：[redacted]（100 mg 群）

人種／年齢／性別：日本人／[redacted] 歳／女性
身長／体重：[redacted] cm／[redacted] kg
対象疾患／罹病期間：パーキンソン病／10.86 年
既往歴：なし
合併症：高血圧、変形性脊椎症、変形性関節症、低身長症、高脂血症、嵌入爪、骨粗鬆症、腰部脊柱管狭窄症、便秘、高血圧性心疾患、尿中蛋白陽性
治験薬投与期間：[redacted]～[redacted]（154 日間）
試験の完了／中止：治療期中止（中止理由：その他、医師判断）
重篤な有害事象（医師記載名／基本語）：歩行障害／歩行障害

【経過】

Day -114	同意取得。
Day -29	Visit 1（スクリーニング）
Day -1	Visit 2（ベースライン）
Day 1	治験薬内服開始。
Day 28	Visit 3（治療期 4 週後）、ジスキネジアは、1 日中みられるが ADL に支障なし。
Day 56	Visit 4（治療期 8 週後）、ジスキネジアは、1 日中みられるが ADL に支障なし。
Day 84	Visit 5（治療期 12 週後）、四肢体幹のジスキネジアが ADL に支障があるため、コムタン錠を 200 mg/日から 100 mg/日に減量する。
Day 112	Visit 6（治療期 16 週後）、車椅子にて来院、Day 108 昼から膝がだるく歩行困難な状態であった旨聴取する。ジスキネジアは、頸部、四肢に軽度みられる。眼球運動正常、歩容は小刻みで左足が出にくい、左下肢痛覚低下あり。頭部 CT 施行、新規病変なし。
Day 116	歩行障害による ADL 低下のため、リハビリ及び薬剤調整目的で入院となる。
Day 117	合併症　変形性膝関節症（両膝）に対しリハビリテーションを開始する。
Day 154	治験薬中止。
Day 155	治験中止。
Day 161	歩行障害改善し退院となる。

併用薬

薬剤名	一般名	用法	用量	投与期間
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	400	治験開始前～Day -29
マドパー配合錠	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩	4	450	Day -28～継続
コムタン錠 100mg	エンタカポン	2	200	Day -50～Day 84
コムタン錠 100mg	エンタカポン	1	100	Day 85～Day 146
エンタカポン錠 100mg	エンタカポン	1	100	Day 147～継続
アマンタジン塩酸塩錠 50mg	アマンタジン塩酸塩	2	100	Day -43～継続
ジクロフェナクナトリウム坐剤 25mg	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	治験開始前～Day 91
ボルタレンサポ 25mg	ジクロフェナクナトリウム	頓用	25	Day 92～継続
アロチノロール塩酸塩錠 5mg	アロチノロール塩酸塩	2	10	治験開始前～継続
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ	2	200	治験開始前～継続
リボトリール錠 0.5mg	クロナゼパム	1	0.5	治験開始前～継続

プラバスタチン Na 錠 10mg	プラバスタチンナトリウム	1	10	治験開始前～継続
アジルバ錠 20mg	アジルサルタン	1	40	治験開始前～Day 146
オルメテック OD 錠 20mg	オルメサルタン　メドキソミル	1	20	Day 147～Day 153
オルメテック OD 錠 20mg	オルメサルタン　メドキソミル	2	40	Day 154～継続
フォサマック錠 35mg	アレンドロン酸ナトリウム水和物	1 日 1 回 6 日おき	35	治験開始前～継続
フェルビナクパップ	フェルビナク	1	適量	治験開始前～継続
ナウゼリン OD 錠 10mg	ドンペリドン	1	10	治験開始前～継続
プルゼニド錠 12mg	センノシド	頓用	24	治験開始前～継続
リドカイン塩酸塩注 1%	リドカイン塩酸塩	頓用	5 ml	治験開始前～継続
アルツディスポ関節注 25mg	ヒアルロン酸ナトリウム	頓用	2.5 ml	治験開始前～継続
アンヒバ坐剤小児用 200mg	アセトアミノフェン	頓用	200	Day 56～Day 84
ティアバランス点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	適宜	適量	Day 79～Day 129
アイケア点眼液 0.1%	ヒアルロン酸ナトリウム	適宜	適量	Day 130～継続
ロキソニンテープ 100mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物	適宜	1 枚	Day 132～Day 161

用法：回/日、用量：mg/日
投与期間：継続＝試験終了（中止）後も継続して使用

関連する臨床検査値の推移
なし

【治験担当医師のコメント】
治験薬を開始後、ジスキネジアの増悪があり、既存薬の減量を行ったためパーキンソン病が増悪した可能性がある。これは間接的に治験薬の影響は否定できない。
Day 161 追記
合併症　変形性膝関節症（両膝）に対しリハビリテーションを実施した結果、本事象が改善したため、治験薬との因果関係はないと考える。

全ての有害事象								
#	有害事象（基本語）	発現日	転帰	持続日数	程度	重篤性	因果関係	中止
1	感覚鈍麻	Day 28	未回復	.	軽度	非重篤	否定できる	無
2	転倒	Day 29	軽快	165	軽度	非重篤	否定できない	無
3	歩行障害	Day 108	軽快	54	中等度	重篤	否定できる	無
4	眼乾燥	Day 79	軽快	115	軽度	非重篤	否定できる	無

MedDRA/J Ver. [redacted]

2.7.6.26 016 試験（5.3.5.1-02）（評価資料）

治験の標題	A phase 3, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic
治験依頼者	Newron Pharmaceuticals SpA.
治験責任医師名	[redacted] ほか 51 名
実施医療機関	全 52 施設 実施国：インド、ルーマニア、イタリア
治験期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
治験のフェーズ	第 III 相
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月改訂

2.7.6.26.1 試験の概要

目的

運動症状の日内変動を伴い、一定用量のレボドパで治療を受けている特発性パーキンソン病患者に 2 用量の safinamide（50 mg/日及び 100 mg/日）を併用で経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。

治験デザイン

国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

本試験は run-in 期（10 日間）、レボドパ用量調節期（4 週間）、治療期（24 週間）及び任意の漸減期（1 週間）から構成された。

被験者は文書で治験への参加に同意した後、スクリーニング検査（Visit 1）を経て run-in 期（Visit 1～Visit 2）に組み入れられた。run-in 期では、スクリーニング検査の結果を確認し、異常が認められた場合は再検査を実施した。レボドパ用量調節期（Visit 2～Visit 3）では、レボドパを至適用量に調節し、他の抗パーキンソン病薬（服用している場合）を一定用量で投与した。レボドパ用量調節期の終了時点でベースライン検査（Visit 3）を実施し、組入れ基準に合致する被験者をプラセボ群、safinamide 50 mg/日群（以下、50 mg 群）又は safinamide 100 mg/日群（以下、100 mg 群）のいずれかに 1:1:1 の比で割り付け、治療期（Visit 3～Visit 8）に組み入れた。なお、併用禁止薬は run-in 期及びレボドパ用量調節期の間に washout した。

本試験を完了した被験者は、78 週間の二重盲検長期投与試験（018 試験）に移行することが出来た。018 試験に移行しない被験者は、漸減期（Visit 8～Visit 9）で治験薬の投与を終了した。

診断及び主要な選択・除外基準

対象

運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者

選択基準

以下の基準を全て満たすこと

1) 30～80 歳の男女。女性患者の場合は、妊娠の可能性がないこと。80 歳超であっても、他の組入れ基準を全て満たしている患者は、Newron 社の医学専門家が承認した上で組入れ可能とする。
2) 特発性パーキンソン病との診断が下されて 5 年を超えている患者。診断は、病歴と神経学的検査に基づいて下されていること。パーキンソン病の罹病期間が 3 年以上の患者は、他の組入れ基準を全て満たしている場合には、開発業務受託機関の医学モニターが承認した上で組入れ可能とする。
3) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～4 度（off 時）の患者
4) レボドパが奏効しており、一定用量のレボドパを投与（カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬が追加されているかどうかを問わず、徐放性製剤（CR）、速放性製剤（IR）又は CR と IR との合剤等のレボドパ製剤+ベンセラジド／カルビドパを 1 日 4～10 回投与）されている患者。スクリーニング時、患者は一定用量のドパミンアゴニスト、抗コリン薬又は両剤を併用投与されていてもよい。被験者には、ベースライン時から併用薬として治験薬を投与する。
5) 1 日のうち 1 時間半を超える off 時間を伴う運動症状の変動がみられる患者
6) 介護者の助けを借りて正確かつ詳細にわたる日誌をつけ（18 時間）、on 時間、minor ジスキネジアを伴う on 時間、troublesome ジスキネジアを伴う on 時間、off 時間及び睡眠時間を記録することができる患者
7) 同意説明文書の内容を理解でき、同意書に署名する意思がある患者

除外基準

以下の基準に一つでも抵触しないこと

1) 特発性パーキンソン病以外のパーキンソニズムであることを示す何らかの徴候を有する患者
2) 妊娠する可能性があるか、妊娠中又は授乳中の女性患者
3) 進行期パーキンソン病であり、重度の disabling peak dose ジスキネジア又は biphasic ジスキネジアが発現していたり、症状に予測できない変動又は大幅な変動が生じていたりするか、そうしたジスキネジアと変動の両者がみられる患者
4) 物質乱用の診断が下されているか（精神障害の診断と統計の手引き第 4 版）、過去 3 ヶ月の間にアルコール又は薬物の乱用歴がある患者
5) 急性胃潰瘍、十分にコントロールされていない高血圧症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び 1 型糖尿病をはじめとする臨床的に重要な胃腸疾患、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、肺疾患又は心血管疾患に罹患している患者。ただし、胃潰瘍の病歴があるものの、過去 6 ヶ月間に急性胃炎のエピソードが生じておらず、現時点で胃痛が発現していない患者は、組入れ可能とする。
6) 第二度又は第三度の房室ブロックか洞不全症候群、コントロールされていない心房細動、重度の狭心症又は不安定狭心症、うっ血性心不全、スクリーニング時来院前 3 カ月以内の心筋梗塞、又は Bazett の補正式に基づく補正 QT 間隔（QTc）が 450 msec 以上（男性）又は 470 msec（女性）以上等、重大な心電図異常を有する患者
7) 過去に safinamide の治験に参加した患者
8) 治験薬に影響を及ぼす（治験薬の吸収、代謝又は消失を変化させうる等）ことが考えられる疾患を有する患者

9) 過去又は現在、精神病（統合失調症又は精神病性うつ病等）の病歴を有するか、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part I の項目 2（思考障害）又は項目 3（抑うつ状態）のスコアが 3 以上の患者
10) Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが 22 未満か UPDRS Part I の項目 1（精神機能）が 3 以上の認知症又は認知機能障害の患者
11) GRID-Hamilton Depression Rating Scale（GRID-HAMD）（17 項目尺度）スコアが 17 超の抑うつ状態である患者
12) 抗けいれん薬やレボドパをはじめとする抗パーキンソン病薬に対するアレルギー反応歴を有する患者
13) 精神的又は身体的な病状（神経症的行動、肢体不自由をもたらす変形性関節炎又は肢切断等）を有し、それによって有効性又は安全性の評価が実施できないと思われる患者
14) モノアミン酸化酵素（MAO）-B 阻害薬に対する過敏症を有するか、同剤が禁忌である患者
15) 起立性低血圧に起因する重度の浮動性めまい又は失神を有する患者
16) 腫瘍性疾患を有し、現在活動性であるか、寛解して 1 年未満の患者
17) パーキンソン病に対する治療として定位脳手術を受けた患者
18) 本治験に入る（スクリーニング時来院）前 30 日以内に、治験に参加したことがあるか、スクリーニングの前 30 日又は 5 半減期のいずれか長いほうの期間内に何らかの治験薬を投与された患者。本治験中、safinamide 以外の治験薬の使用は認められない。
19) スクリーニング来院時に MAO 阻害薬（セレギリン等）、三環系抗うつ薬又はセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SNRI）（ベンラファキシン、デュロキセチン等）によってうつ病の治療を受けている患者。ただし、選択的セロトニン再取込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI）は、投与量を可能な限り低く保ち、本治験期間全体を通してその投与量を維持するのであれば、使用可とする。
20) MAO 阻害薬によってパーキンソン症状の治療を受けている患者。ただし、アマンタジン、COMT 阻害薬、ドパミンアゴニスト又は抗コリン薬を投与されている患者は、スクリーニング時に維持用量を服用しているのであれば、本治験に組入れ可能とする。
21) スクリーニング来院の前 4 週間以内に、薬物代謝酵素を大幅に阻害するか誘導することが判明している何らかの薬剤（バルビツレート系、フェノチアジン系等）を投与された患者
22) スクリーニング来院の前 4 週間以内にオピオイド（トラマドール及びメペリジン誘導体等）による治療を受けた患者
23) スクリーニング来院時点で持効性神経遮断薬の投与から 1 サイクル以内、又は前 4 週間以内に経口神経遮断薬による治療を受けた患者。パーキンソン病又は抗パーキンソン病薬と関連がある精神病性症状（幻覚等）の治療のために低用量の経口神経遮断薬を投与されているものの、他の組入れ基準を全て満たす患者は、開発業務受託機関の医学モニターの承認を得た上で本治験に登録可能とする。治験責任医師は、症状の大幅な悪化のために必要となる場合を除き、本治験中に経口神経遮断薬の投与量を増量しないこと
24) スクリーニング来院の前 4 週間以内に、肝毒性の可能性がある薬剤（タモキシフェン等）を投与されたか、スクリーニング時来院の前 1 年以内に放射線療法を受けた、又は細胞毒性の可能性がある薬剤（化学療法薬等）を投与された患者
25) これまでにヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の診断が下されているか、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎コア抗体（B 型肝炎表面抗体は陰性）又は C 型肝炎抗体の検査結果が陽性である患者

26) 病歴、身体的検査、心電図又は診断的臨床検査から治験責任医師が臨床的に意味を持つと考える異常がみられる患者
27) 治験責任医師が本治験中に服薬不遵守又は非協力的であると判断した患者
28) 次の眼科の病歴を有する患者。白子症、遺伝性網膜疾患の家族歴、進行性又は重度の視力低下（20/70）、色素性網膜炎、原因を問わない網膜色素沈着、何らかの活動性網膜症又は眼炎症（ぶどう膜炎）又は進行性で重度の糖尿病網膜症等

目標被験者数

割付被験者数として 660 名（各群 220 名）

【目標被験者数の設定根拠】

目標被験者数は、主要評価変数である「1 日平均 on 時間」*1 のベースラインからの変化量に基づき設定した。すなわち、PRESTO 試験*2 の結果から、投与 24 週時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量のプラセボ群との差を 0.78 時間、標準偏差を 2.32 と仮定したとき、有意水準 5%（両側）、検出力 87%で優越性を検出するために、投与完了被験者数として 568 名（割付比 1:1:1）が必要となる。また、試験の中止率を 14%と仮定し、割付被験者数として 660 名（各群 220 名）を設定した。

*1) 「ジスキネジアを伴わない on 時間」と「minor ジスキネジアを伴う on 時間」の 1 日（6:00-24:00 の 18 時間）の合計を「1 日 on 時間」としたとき、評価来院日の直近 2 日間の平均値を「1 日平均 on 時間」と定義した。

*2) Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson Disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol. 2005;62(2):241-248.

治験薬／製造番号

Safinamide 50 mg 錠／ロット番号 [redacted]
プラセボ錠／ロット番号 [redacted]、[redacted]

治験薬の用法・用量、投与量

用法・用量

1 回 2 錠を 1 日 1 回、朝に経口投与した。

投与量

Safinamide 50 mg/日群

Day 1 の朝から 24 週間の治療期終了まで safinamide 50 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 回 1 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、プラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回服用した。

Safinamide 100 mg/日群

Day 1 の朝から 24 週間の治療期終了まで safinamide 50 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、safinamide 50 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 回 1 錠、1 日 1 回服用した。

プラセボ群

Day 1 の朝から 24 週間の治療期終了までプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回服用した。任意の漸減期（1 週間）では、プラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回服用した。

治験薬の用量変更

治験責任医師又は治験分担医師は、投与 7、14 及び 21 日目に被験者又は介護者と連絡を取って忍容性を確認し、問題がある場合はその内容に応じて次のいずれかの方法で対処した。

1) 用量を変更せずに 1 週間維持する（忍容性の問題が軽微な場合）、2) 数日間休薬した後、同一用量で投与を再開する、3) 減量する。

ただし、実際に safinamide の投与量が減量されたのは 100 mg 群の被験者（100 mg/日から 50 mg/日に減量）のみで、プラセボ群及び 50 mg 群の被験者は減量後もそれまでの投与量が維持された（それぞれ 0 mg/日及び 50 mg/日）。

減量した場合、最低 5 日間はその投与量を維持し、治験責任医師又は治験分担医師が再度増量可能と判断した場合は元の用量に増量した（実際に増量されたのは 100 mg 群のみ）。増量後、忍容性に再度問題が生じた場合は再び減量し、その用量で試験を継続した。減量しても忍容性に問題がある場合は、試験の中止を含めて対処した。

併用薬

本試験では、レボドパの併用を必須とした。治療期では、レボドパ用量調節期で決定した至適用量を維持することとしたが、被験者の状態や有害事象により減量することが可能であった。レボドパの増量又は他の抗パーキンソン病薬を使用する必要が生じた場合は、これらの処置を行う前に Week 24 に規定された全ての評価を実施し、試験は治験実施計画書に従って継続した。

投与期間

治療期として 24 週間 ＋1 週間の漸減期（任意）

評価項目

有効性評価項目：

主要評価項目

- Troublesome ジスキネジアを伴わない 1 日（6:00-24:00 の 18 時間）平均 on 時間

注：本治験では日誌を用いた。日誌は 6:00 から 24:00 まで（18 時間）が 30 分ごとに区分されていて、被験者は各 Visit の前 5 日間、区分ごとに自身の状態として最も当てはまるものを以下の 5 つの中から選択し、日誌に記録した。

1) ジスキネジアを伴わない on 状態、2) Minor ジスキネジアを伴う on 状態、3) Troublesome ジスキネジアを伴う on 状態、4) Off 状態、5) 睡眠

上記のうち 1)及び 2)の合計時間を「troublesome ジスキネジアを伴わない on 時間」と定義し、各 Visit の直近 2 日間の on 時間から 1 日平均 on 時間を算出した。また、同様に 4)の合計時間を off 時間とし、各 Visit の直近 2 日間の off 時間から 1 日平均 off 時間を算出した。

二次評価項目

1 日平均 off 時間の短縮、on 時の UPDRS Part III（運動能力検査）、Clinical Global Impression-Improvement（CGI-I）、Cognitive Test Battery（Cogtest）、朝 1 回目のレボドパ投与後の平均 off 時間の短縮、on 時の Dyskinesia Rating Scale（DRS）、on 時の UPDRS Part II（日常生活動作（Activities of Daily Living; ADL））、CGI-Severity of Illness（CGI-S）及びレボドパ投与量の平均減量率

三次評価項目

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類、GRID-HAMD-17、MMSE 及び Parkinson’s Disease Questionnaire（PDQ-39）

追加 ad-hoc 解析

レスポンダー定義：

- On 時間及び on/off 時間の改善（30 分以上）
- Troublesome ジスキネジアの増加がない on 時間及び on/off 時間の改善（30 分以上）
- UPDRS Part III（運動症状）の 30%以上の改善

その他の追加又は ad-hoc エンドポイント

- Minor ジスキネジア及び troublesome ジスキネジアを伴う時間、睡眠時間
- レボドパ投与量：平均減量、レスキュー投薬を必要とする患者の割合
- GRID-HAMD-17：各項目のスコア及びレスポンダー
- UPDRS Part I 合計スコア
- UPDRS Part II, III, IV：選択項目のスコア

安全性評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的検査、神経学的検査、皮膚科学的検査、眼科学的検査、Epworth Sleepiness Scale（ESS）

統計手法

解析対象集団：

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回でも服用し、かつ、その後 1 回でも安全性の評価を受けた全ての被験者
- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験実施計画書で規定した投与量を服用したか否かにかかわらず、投与群に割り付けた全ての被験者

有効性：

主要解析

投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点との交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とする Mixed Model for Repeated Measure（MMRM）モデルを用いて解析し、Visit 8 における投与群の平均値の差とその両側 95%信頼区間（CI）及び両側 p 値を算出した。系列相関には無構造を用いた。

多重性の問題には、最初に 100 mg 群とプラセボ群を比較し、そこで有意差が検出された場合に、50 mg 群とプラセボ群を比較する「閉手順」で対処した。

重要な副次解析

二次評価項目に優先順位を設け、階層手順を用いて、優先順位の高い二次評価項目で 100 mg 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた場合に限って、次の優先順位の二次評価項目を解析した。プラセボ群と 2 用量の safinamide 投与群の比較には、二次評価項目ごとに主要解析と同様の閉手順を用いた。

1 日の合計 off 時間の短縮、UPDRS Part II と III、朝 1 回目のレボドパ投与後の平均 off 時間の短縮及び CGI-S では、主な解析手法をベースラインから最終評価時までの差に関する共分散分析（ANCOVA）とし、ベースライン値を共変量、投与群と施設を固定効果とした。DRS とレボドパの投与量の変化率では、Wilcoxon 順位和検定を用いた。CGI-I では、施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、改善を示す（スコアが 1～3）患者の割合と不変であるか悪化を示す（スコアが 4～7）患者の割合を比較した。

安全性：

各群の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、各群で有害事象を発現した被験者数と割合を、MedDRA 器官別大分類、基本語、程度（軽度、中等度、重度）別及び因果関係別に要約した。

臨床検査値、バイタルサイン測定値、心電図等に関するデータを、要約統計量を用いて要約した。

計画書の重要な改訂

試験の結果に影響を及ぼす重要な改訂はなかった。

2.7.6.26.2 被験者の内訳及び特性

2.7.6.26.2.1 被験者の内訳

被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.26-1に示した。

本試験では 900 名をスクリーニングし、669 名を無作為に割り付け、治験薬を投与した（プラセボ群 222 名、50 mg 群 223 名、100 mg 群 224 名、以下、同順）。このうち、試験を完了した被験者は 594 名（197 名、202 名、195 名）、中止した被験者は 75 名（25 名、21 名、29 名）であった。主な中止理由は、有害事象が 35 名（11 名、11 名、13 名）、同意撤回が 18 名（7 名、5 名、6 名）であった。

割り付けた全ての被験者を安全性解析対象集団及び ITT 集団とした。

表 2.7.6.26-1 被験者及び中止理由の内訳

	placebo	safinamide		合計
		50 mg/日	100 mg/日	
スクリーニングした被験者数	—	—	—	900
割付被験者数	222	223	224	669
治験薬を投与された被験者数	222	223	224	669
試験を完了した被験者数	197	202	195	594
試験を中止した被験者数	25	21	29	75
中止理由 [a]				
有害事象（このうち重篤な有害事象）	11 (3)	11 (2)	13 (4)	35 (9)
同意撤回	7	5	6	18
追跡不能	3	4	4	11
死亡 [b]	1	0	4	5
服薬不遵守	2	1	2	5
その他	2	0	0	2
安全性解析対象	222	223	224	669
有効性解析対象	222	223	224	669

Source: CSR Figure 1, Figure 2

a) プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は、有害事象と服薬不遵守により試験を中止した。

b) この他にプラセボ群で 1 名（被験者番号 [redacted]）、safinamide 100 mg/日群で 1 名（被験者番号 [redacted]）が試験中止後に死亡した。

2.7.6.26.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.26-2に示した。

いずれかの投与群で被験者の 5%以上に併用された抗パーキンソン病薬の内訳を表 2.7.6.26-3に示した。

表 2.7.6.26-2 被験者背景（安全性解析対象集団、ITT 集団）

	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)	p value
Age (years)				0.5637 a)
Mean (SD)	59.4 (9.41)	60.1 (9.65)	60.1 (9.19)	
Median	60.0	61.0	60.0	
Min, Max	34, 77	35, 78	35, 80	
Sex (n [%])				0.8503 b)
Male	160 (72.1)	157 (70.4)	163 (72.8)	
Female	62 (27.9)	66 (29.6)	61 (27.2)	
Handedness (n [%])				0.8389 b)
Right	219 (98.6)	218 (97.8)	219 (97.8)	
Left	3 (1.4)	5 (2.2)	5 (2.2)	
Ethnicity group (n [%])				0.1970 b)
Hispanic/Latin American	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	
Non-Hispanic/Latin American	218 (98.2)	222 (99.6)	221 (98.7)	
Other	2 (0.9)	0	0	
Race (n [%])				NA
Asian	180 (81.1)	180 (80.7)	179 (79.9)	
White	42 (18.9)	43 (19.3)	45 (20.1)	
Height (cm)				0.9547 a)
Mean (SD)	162.48 (8.515)	162.36 (9.130)	162.54 (9.808)	
Median	162.00	162.00	163.00	
Min, Max	142.0, 185.0	135.0, 187.0	132.0, 191.0	
Weight (kg)				0.4547 a)
Mean (SD)	64.22 (13.309)	63.08 (12.397)	63.24 (13.898)	
Median	62.00	61.00	61.15	
Min, Max	34.0, 120.0	38.5, 97.6	34.0, 96.0	
Baseline Hoehn & Yahr stage				NA
Stage 1 (n [%])	3 (1.4)	3 (1.3)	0	
Stage 1.5 (n [%])	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	
Stage 2 (n [%])	38 (17.1)	35 (15.7)	43 (19.2)	
Stage 2.5 (n [%])	63 (28.4)	67 (30.0)	57 (25.4)	
Stage 3 (n [%])	80 (36.0)	88 (39.5)	87 (38.8)	
Stage 4 (n [%])	34 (15.3)	28 (12.6)	31 (13.8)	
Mean (SD)	2.8 (0.67)	2.8 (0.62)	2.8 (0.64)	
Median	3.0	3.0	3.0	
Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.5, 4.0	
Duration of PD (years)				
Mean (SD)	8.29 (3.759)	7.94 (3.910)	8.15 (3.788)	
Median	7.04	6.61	7.12	
Min, Max	2.4, 23.7	-0.2, 25.3	-0.1, 27.3	
Baseline MMSE				NA
Mean (SD)	27.9 (2.10)	28.1 (1.95)	27.9 (2.18)	
Median	28.0	29.0	28.5	
Min, Max	19, 30	22, 30	21, 30	
Baseline GRID-HAMD-17 total score				NA
Mean (SD)	5.9 (3.70)	6.0 (3.70)	6.0 (3.54)	
Median	5.0	6.0	5.5	
Min, Max	0, 17	0, 16	0, 17	

Source: CSR Table 8

Abbreviations: GRID-HAMD-17, grid version of Hamilton rating scale for depression (17-item scale); MMSE, Mini-Mental State Examination; NA, Not analyzed; PD, Parkinson's disease; SD, Standard deviation.

a) Treatments were compared using ANOVA with treatment and center as factors.

b) Treatments were compared using the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by center.

表 2.7.6.26-3 いずれかの投与群で被験者の 5%以上に併用された抗パーキンソン病薬の内訳（安全性解析対象集団、ITT 集団）

	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)
ANTICHOLINERGIC AGENTS	87 (39.2)	74 (33.2)	87 (38.8)
Tertiary amines	87 (39.2)	74 (33.2)	87 (38.8)
- trihexyphenidyl [a)]	86 (38.7)	76 (34.1)	87 (38.8)
DOPAMINERGIC AGENTS	222 (100)	223 (100)	224 (100)
Dopa and dopa derivatives	222 (100)	223 (100)	224 (100)
- Sinemet	169 (76.1)	173 (77.6)	167 (74.6)
- Stalevo	34 (15.3)	33 (14.8)	39 (17.4)
- levodopa	22 (9.9)	24 (10.8)	22 (9.8)
- levodopa w/benserazide	15 (6.8)	13 (5.8)	15 (6.7)
- carbidopa	16 (7.2)	12 (5.4)	14 (6.3)
Dopamine agonists	137 (61.7)	142 (63.7)	128 (57.1)
- ropinirole	80 (36.0)	69 (30.9)	64 (28.6)
- pramipexole	50 (22.5)	62 (27.8)	53 (23.7)
Other dopaminergic agents	56 (25.2)	52 (23.3)	55 (24.6)
- entacapone	56 (25.2)	52 (23.3)	55 (24.6)
Adamantane derivatives	34 (15.3)	29 (13.0)	30 (13.4)
- amantadine	30 (13.5)	27 (12.1)	25 (11.2)

Source: CSR Table 10

a) Includes medications coded as trihexyphenidyl and trihexyphenidyl hydrochloride.

2.7.6.26.2.3 治験薬への曝露

治験薬への曝露を表 2.7.6.26-4に、各評価時点での治験薬の服薬率を表 2.7.6.26-5に示した。

治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 156.8（43.07）日、163.2（35.54）日及び 159.1（41.10）日であった。また、治験薬の服薬率の平均値は、全期間でいずれの投与群も 99%以上であった。

表 2.7.6.26-4 治験薬への曝露（安全性解析対象集団、ITT 集団）

	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
投与期間（日）			
平均値（標準偏差）	156.8 (43.07)	163.2 (35.54)	159.1 (41.10)
中央値	169	170	170
最小値–最大値	1–236	1–213	1–213
累積曝露量（mg）			
平均値（標準偏差）	—	8174.1 (1716.89)	15764.3 (4213.35)
中央値	—	8500	16900
最小値–最大値	—	50–10650	100–21300

Source: CSR Table 35

表 2.7.6.26-5 各評価時点での治験薬の服薬率（%）（安全性解析対象集団、ITT 集団）

		placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
Visit 4 (Week 4)	n	212	218	216
	平均値（標準偏差）	99.69 (2.577)	99.58 (3.031)	99.71 (2.158)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	77.1, 116.0	61.4, 100.0	71.4, 103.6
Visit 5 (Week 8)	n	207	214	210
	平均値（標準偏差）	99.80 (1.312)	99.85 (1.196)	99.85 (1.839)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	88.9, 102.4	85.1, 103.7	78.6, 109.1
Visit 6 (Week 12)	n	204	211	209
	平均値（標準偏差）	100.00 (1.701)	99.96 (1.221)	100.29 (3.920)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	92.3, 121.2	91.4, 107.7	94.7, 155.6
Visit 7 (Week 18)	n	196	204	202
	平均値（標準偏差）	99.91 (1.110)	99.72 (3.057)	99.81 (1.704)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	90.9, 106.7	57.1, 102.4	80.0, 107.1
Visit 8 (Week 24)	n	197	202	195
	平均値（標準偏差）	99.97 (0.673)	99.97 (0.660)	99.90 (0.877)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値, 最大値	93.2, 103.4	92.9, 105.0	92.5, 104.9
全期間	n	218	220	220
	平均値（標準偏差）	99.20 (6.081)	99.52 (4.007)	99.79 (2.079)
	中央値	100.00	100.00	100.00
	最小値 [a], 最大値	32.7, 105.0	43.8, 101.2	71.4, 107.1

Source: CSR Table 11

Compliance was defined as: (Total number of tablets taken/[Treatment duration x 2]) x 100.

a) The minimum is lower for overall compliance than for any of the other visits because of how the overall time is calculated for people who have no data during a period (ie, their treatment duration is counted but their total number of tablets taken is 0).

2.7.6.26.3 有効性の評価

2.7.6.26.3.1 主要評価項目

各評価時点における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-6に示した。

1 日平均 on 時間の増加は、Visit 4（Week 4）からの各評価時点において、safinamide 群でプラセボ群よりも大きかった。

最終評価時（Week 24）における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.72 時間、1.23 時間及び 1.28 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.51 時間（p = 0.0223）及び 0.55 時間（p = 0.0130）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に増加した。

表 2.7.6.26-6 各評価時点における 1 日（18 時間）平均 on 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline) [a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	9.30 (2.155)	—	9.37 (2.259)	—	9.52 (2.426)	—
	Median	9.50	—	9.75	—	9.38	—
	Min, Max	2.5, 14.5	—	2.0, 15.0	—	3.0, 15.8	—
Visit 4 (Week 4)	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	9.61 (2.600)	0.32 (2.059)	10.12 (2.453)	0.72 (2.029)	10.39 (2.680)	0.83 (2.342)
	Median	9.50	0.25	10.25	0.50	10.25	0.75
	Min, Max	0, 16.0	–7.3, 8.5	2.5, 16.5	–5.8, 7.5	1.5, 17.0	–6.8, 6.8
Visit 5 (Week 8)	n	201	200	204	204	206	206
	Mean (SD)	9.60 (2.514)	0.33 (2.169)	10.31 (2.513)	0.89 (2.199)	10.57 (2.759)	1.02 (2.385)
	Median	9.50	0.25	10.25	0.75	10.50	1.00
	Min, Max	0, 15.5	–10.0, 8.5	3.0, 18.0	–6.5, 6.3	0, 18.0	–7.0, 8.5
Visit 6 (Week 12)	n	196	195	198	198	201	201
	Mean (SD)	9.83 (2.494)	0.51 (2.265)	10.64 (2.570)	1.19 (2.460)	10.78 (2.687)	1.18 (2.450)
	Median	9.75	0.25	10.75	1.00	11.00	0.75
	Min, Max	2.0, 15.8	–6.5, 9.0	1.5, 15.8	–5.0, 9.0	3.3, 18.0	–8.5, 7.8
Visit 7 (Week 18)	n	179	179	183	183	195	195
	Mean (SD)	10.18 (2.441)	0.86 (2.312)	10.62 (2.655)	1.16 (2.464)	10.95 (2.858)	1.39 (2.686)
	Median	10.25	0.50	10.50	1.25	11.25	1.00
	Min, Max	2.8, 16.0	–7.0, 7.8	2.8, 17.0	–5.5, 8.8	1.3, 18.0	–9.5, 8.5
Visit 8 (Week 24)	n	174	174	181	181	183	183
	Mean (SD)	10.32 (2.494)	0.97 (2.375)	10.88 (2.698)	1.37 (2.745)	11.01 (2.685)	1.36 (2.625)
	Median	10.13	0.67	11.00	1.50	11.00	1.25
	Min, Max	3.0, 17.3	–4.8, 7.5	3.0, 17.0	–5.0, 9.5	3.5, 18.0	–6.0, 7.3
LS mean [b]		—	0.72	—	1.23	—	1.28
Standard error		—	0.17	—	0.17	—	0.17
LS difference vs placebo		—	—	—	0.51	—	0.55
95% Confidence Interval		—	—	—	(0.07, 0.94)	—	(0.12, 0.99)
p value [c]		—	—	—	0.0223	—	0.0130

Source: CSR Table 12
Abbreviation: LS, Least squares; SD, Standard deviation.
On time was defined as on time without dyskinesia plus on time without minor dyskinesia.
a) Visit 3 (Baseline) or last nonmissing value before study drug was taken.
b) LS mean change from Baseline to Visit 8 (Week 24).
c) Treatments were compared using a repeated measures model, based upon the change from Baseline, with terms for Baseline, treatment, center, visit, treatment*center, and treatment*visit. A Toeplitz covariance structure was used. Since the treatment*center interaction was > 0.10, the term was dropped from the final model. p values for the overall treatment effect were < 0.001 for treatment, center, and visit and 0.5759 for treatment *visit.

2.7.6.26.3.2 副次評価項目

2.7.6.26.3.2.1 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量

各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-7に示した。

最終評価時における 1 日平均 off 時間の変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.7 時間、-1.3 時間及び-1.3 時間であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.6 時間（p = 0.0043）及び-0.6 時間（p = 0.0034）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.26-7 各評価時点における 1 日平均 off 時間のベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline) [a]	n	221	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	5.3 (2.06)	—	5.2 (2.08)	—	5.2 (2.16)	—
	Median	5.0	—	4.8	—	4.8	—
	Min, Max	1, 12	—	2, 13	—	0, 13	—
Visit 4 (Week 4)	n	213	212	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.9 (2.45)	–0.4 (1.88)	4.3 (2.34)	–0.8 (1.77)	4.3 (2.35)	–0.9 (1.98)
	Median	4.8	–0.3	4.0	–0.8	4.3	–0.8
	Min, Max	0, 12	–8, 7	0, 13	–6, 5	0, 12	–7, 6
Visit 5 (Week 8)	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	5.0 (2.51)	–0.3 (2.00)	4.1 (2.46)	–1.0 (1.84)	4.0 (2.44)	–1.1 (2.18)
	Median	4.6	–0.3	4.0	–1.0	3.8	–1.0
	Min, Max	0, 13	–7, 7	0, 13	–6, 5	0, 12	–9, 6
Visit 6 (Week 12)	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.9 (2.60)	–0.4 (2.19)	4.0 (2.48)	–1.2 (2.06)	3.9 (2.49)	–1.2 (2.16)
	Median	4.8	–0.5	3.5	–0.8	3.8	–1.0
	Min, Max	0, 13	–9, 7	0, 13	–10, 5	0, 11	–8, 5
Visit 7 (Week 18)	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.7 (2.46)	–0.6 (2.13)	4.0 (2.52)	–1.2 (2.08)	3.7 (2.46)	–1.4 (2.14)
	Median	4.5	–0.5	3.8	–1.3	3.5	–1.0
	Min, Max	0, 13	–7, 6	0, 13	–11, 5	0, 10	–8, 4
Visit 8 (Week 24) [b]	n	214	213	215	215	217	217
	Mean (SD)	4.5 (2.66)	–0.8 (2.19)	3.9 (2.58)	–1.3 (2.28)	3.9 (2.48)	–1.3 (2.16)
	Median	4.4	–0.8	3.3	–1.3	3.8	–1.3
	Min, Max	0, 13	–8, 6	0, 13	–11, 6	0, 11	–7, 7
LS mean [c]		—	–0.7	—	–1.3	—	–1.3
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.6	—	–0.6
95% Confidence Interval		—	—	—	(–0.9, –0.2)	—	(–1.0, –0.2)
p value [d]		—	—	—	0.0043	—	0.0034

Source: CSR Table 13
Abbreviation: LS, Least squares; SD, Standard deviation.
a) Visit 3 (Baseline) or last nonmissing value before study drug was taken.
b) Visit 8 (Week 24) or last available observation (LOCF).
c) LS mean change from Baseline to Visit 8 (Week 24).
d) Treatments were compared using an ANCOVA with terms for treatment and center and Baseline as a covariate. p values for the overall treatment effect were 0.0038 for treatment and < 0.0001 for center.

2.7.6.26.3.2.2 UPDRS Part III（運動検査）（on 時）スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-8 に、UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.26-9 に示した。

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ-4.3、-6.1 及び-6.9 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.8（p = 0.0138）及び-2.6（p = 0.0006）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

最終評価時における UPDRS Part III 振戦スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-1.19、-1.60 及び-1.76 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.40（p = 0.0784）及び-0.57（p = 0.0132）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。また、100 mg 群での UPDRS Part III 振戦スコアの減少は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

最終評価時における UPDRS Part III 筋強剛スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-1.22、-1.58 及び-1.65 であった。プラセボとの差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.36（p = 0.0776）及び-0.43（p = 0.0372）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。また、100 mg 群での UPDRS Part III 筋強剛スコアの減少は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

最終評価時における UPDRS Part III 動作緩慢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-1.79、-2.65 及び-2.74 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.86（p = 0.0248）及び-0.95（p = 0.0133）であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

最終評価時における UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、それぞれ-0.24、-0.29 及び-0.37 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.05（p = 0.5856）及び-0.14（p = 0.1361）であった。

表 2.7.6.26-8 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline) [a]	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	28.7 (12.02)	—	27.3 (12.66)	—	28.3 (13.30)	—
	Median	28	—	26	—	27	—
	Min, Max	1, 60	—	2, 64	—	3, 73	—
Visit 4 (Week 4)	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	25.5 (11.49)	–3.3 (7.22)	23.5 (11.71)	–3.8 (7.20)	23.3 (11.81)	–5.1 (7.65)
	Median	24	–1.0	21	–2.0	22	–3.0
	Min, Max	3, 60	–34, 32	2, 65	–26, 18	1, 57	–32, 11
Visit 5 (Week 8)	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.7 (12.08)	–4.0 (8.28)	22.0 (12.36)	–5.3 (8.15)	21.9 (11.62)	–6.5 (8.76)
	Median	23	–3.0	20	–4.0	21	–4.0
	Min, Max	4, 65	–30, 32	3, 59	–34, 19	0, 60	–34, 13
Visit 6 (Week 12)	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	24.2 (11.76)	–4.5 (8.82)	21.2 (11.79)	–6.0 (8.82)	21.3 (11.82)	–7.1 (9.54)
	Median	23	–3.0	19	–5.0	21	–5.0
	Min, Max	2, 65	–31, 28	0, 60	–39, 23	0, 59	–37, 20
Visit 7 (Week 18)	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	23.5 (12.03)	–5.2 (9.59)	20.8 (11.67)	–6.5 (9.40)	21.4 (12.58)	–7.0 (10.19)
	Median	23	–3.0	20	–5.0	20	–5.0
	Min, Max	1, 65	–49, 21	0, 60	–41, 23	1, 72	–39, 22
Visit 8 (Week 24) [b]	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	23.9 (12.60)	–4.8 (9.37)	21.1 (12.04)	–6.1 (9.61)	21.3 (12.53)	–7.1 (10.53)
	Median	23	–3.0	19.5	–5.0	20	–4.0
	Min, Max	2, 65	–39, 28	2, 60	–41, 23	1, 72	–35, 30
LS mean [c]		—	–4.3	—	–6.1	—	–6.9
LS difference vs placebo		—	—	—	–1.8	—	–2.6
95% Confidence Interval		—	—	—	(–3.3, –0.4)	—	(–4.1, –1.1)
p value [d]		—	—	—	0.0138	—	0.0006

Source: CSR Table 14

Abbreviation: LS, Least squares; SD, Standard deviation.

a) Visit 3 (Baseline) or last nonmissing value before study drug was taken.

b) Visit 8 (Week 24) or last available observation (LOCF).

c) LS mean change from Baseline to Visit 8 (Week 24).

d) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects. p values for overall treatment effect were 0.0018 for treatment and < 0.0001 for center.

表 2.7.6.26-9 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（FAS）

評価時点	項目	placebo (N = 222)	safinamide		50 mg/日と placebo との差	100 mg/日と placebo との差
			50 mg/日 (N = 223)	100 mg/日 (N = 224)		
UPDRS Part III 振戦スコアの合計：item 20, 21						
4 週後	最小二乗平均	-0.77	-0.86	-1.25	-0.08	-0.48
	標準誤差	0.15	0.15	0.14	0.18	0.18
	95%信頼区間	-1.06, -0.48	-1.15, -0.57	-1.54, -0.97	-0.44, 0.28	-0.84, -0.11
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.6592	0.0099
8 週後	最小二乗平均	-0.91	-1.36	-1.56	-0.44	-0.65
	標準誤差	0.15	0.15	0.15	0.19	0.19
	95%信頼区間	-1.21, -0.61	-1.66, -1.06	-1.85, -1.27	-0.82, -0.06	-1.02, -0.27
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0218	0.0008
12 週後	最小二乗平均	-0.98	-1.60	-1.74	-0.62	-0.77
	標準誤差	0.16	0.16	0.16	0.20	0.20
	95%信頼区間	-1.29, -0.66	-1.91, -1.29	-2.05, -1.44	-1.02, -0.22	-1.16, -0.37
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0023	0.0002
18 週後	最小二乗平均	-1.17	-1.64	-1.68	-0.46	-0.51
	標準誤差	0.17	0.17	0.17	0.22	0.22
	95%信頼区間	-1.51, -0.84	-1.97, -1.30	-2.01, -1.36	-0.89, -0.03	-0.94, -0.08
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0361	0.0205
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-1.19	-1.60	-1.76	-0.40	-0.57
	標準誤差	0.18	0.17	0.17	0.23	0.23
	95%信頼区間	-1.54, -0.85	-1.94, -1.25	-2.10, -1.42	-0.85, 0.05	-1.01, -0.12
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0784	0.0132
UPDRS Part III 筋強剛スコアの合計：item 22						
4 週後	最小二乗平均	-0.56	-0.95	-1.17	-0.39	-0.61
	標準誤差	0.14	0.14	0.14	0.18	0.18
	95%信頼区間	-0.83, -0.28	-1.22, -0.67	-1.44, -0.90	-0.74, -0.04	-0.96, -0.27
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0281	0.0006
8 週後	最小二乗平均	-0.79	-1.22	-1.36	-0.43	-0.58
	標準誤差	0.16	0.16	0.16	0.21	0.21
	95%信頼区間	-1.10, -0.47	-1.53, -0.91	-1.67, -1.05	-0.84, -0.03	-0.98, -0.17
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0363	0.0053
12 週後	最小二乗平均	-1.04	-1.37	-1.46	-0.33	-0.42
	標準誤差	0.16	0.16	0.15	0.20	0.20
	95%信頼区間	-1.34, -0.73	-1.67, -1.06	-1.76, -1.16	-0.72, 0.06	-0.81, -0.03
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0994	0.0355
18 週後	最小二乗平均	-1.15	-1.68	-1.70	-0.53	-0.55
	標準誤差	0.16	0.16	0.16	0.21	0.20
	95%信頼区間	-1.46, -0.83	-1.99, -1.37	-2.00, -1.39	-0.94, -0.13	-0.95, -0.15
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0096	0.0075
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-1.22	-1.58	-1.65	-0.36	-0.43
	標準誤差	0.16	0.16	0.16	0.21	0.21
	95%信頼区間	-1.54, -0.90	-1.90, -1.27	-1.96, -1.34	-0.77, 0.04	-0.83, -0.03
	p 値（MMRM）	－	－	－	0.0776	0.0372

表 2.7.6.26-9 各評価時点における UPDRS Part III（on 時）症状別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

評価時点	項目	placebo (N = 222)	safinamide		50 mg/日と placebo との差	100 mg/日と placebo との差
			50 mg/日 (N = 223)	100 mg/日 (N = 224)		
UPDRS Part III 動作緩慢スコアの合計：item 23, 24, 25, 26, 31						
4 週後	最小二乗平均	-1.12	-1.64	-1.80	-0.52	-0.68
	標準誤差	0.29	0.28	0.28	0.36	0.36
	95%信頼区間	-1.68, -0.56	-2.20, -1.09	-2.35, -1.25	-1.23, 0.18	-1.38, 0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.1465	0.0598
8 週後	最小二乗平均	-1.44	-2.17	-2.39	-0.73	-0.95
	標準誤差	0.29	0.29	0.28	0.36	0.36
	95%信頼区間	-2.01, -0.87	-2.74, -1.61	-2.95, -1.83	-1.45, -0.02	-1.66, -0.24
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0440	0.0090
12 週後	最小二乗平均	-1.77	-2.61	-2.87	-0.84	-1.09
	標準誤差	0.29	0.29	0.29	0.37	0.37
	95%信頼区間	-2.35, -1.20	-3.18, -2.04	-3.43, -2.31	-1.56, -0.11	-1.81, -0.37
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0234	0.0029
18 週後	最小二乗平均	-2.30	-2.75	-2.69	-0.45	-0.39
	標準誤差	0.30	0.30	0.29	0.38	0.37
	95%信頼区間	-2.88, -1.71	-3.33, -2.17	-3.26, -2.13	-1.19, 0.28	-1.13, 0.34
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.2283	0.2919
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-1.79	-2.65	-2.74	-0.86	-0.95
	標準誤差	0.30	0.30	0.29	0.38	0.38
	95%信頼区間	-2.38, -1.20	-3.24, -2.07	-3.32, -2.16	-1.61, -0.11	-1.70, -0.20
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0248	0.0133
UPDRS Part III 姿勢反射障害・歩行障害スコアの合計：item 29, 30						
4 週後	最小二乗平均	-0.20	-0.21	-0.20	-0.01	-0.00
	標準誤差	0.06	0.06	0.05	0.07	0.07
	95%信頼区間	-0.31, -0.09	-0.32, -0.10	-0.31, -0.09	-0.14, 0.12	-0.13, 0.13
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.8776	0.9881
8 週後	最小二乗平均	-0.19	-0.32	-0.37	-0.13	-0.18
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.31, -0.07	-0.44, -0.20	-0.48, -0.25	-0.28, 0.02	-0.33, -0.03
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0841	0.0199
12 週後	最小二乗平均	-0.18	-0.30	-0.35	-0.12	-0.17
	標準誤差	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.31, -0.05	-0.42, -0.17	-0.48, -0.23	-0.28, 0.05	-0.33, -0.01
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.1655	0.0413
18 週後	最小二乗平均	-0.19	-0.33	-0.37	-0.14	-0.18
	標準誤差	0.07	0.07	0.06	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.32, -0.06	-0.46, -0.20	-0.50, -0.24	-0.31, 0.02	-0.34, -0.01
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.0949	0.0373
24 週後（最終評価時）	最小二乗平均	-0.24	-0.29	-0.37	-0.05	-0.14
	標準誤差	0.07	0.07	0.07	0.09	0.09
	95%信頼区間	-0.38, -0.10	-0.42, -0.15	-0.51, -0.24	-0.23, 0.13	-0.32, 0.04
	p 値（MMRM）	—	—	—	0.5856	0.1361

2.7.6.26.3.2.3 UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-10に、UPDRS Part I 項目別スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-11に示した。

UPDRS Part I 合計スコアのベースラインから変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.2、-0.1 及び-0.2 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.0（p = 0.8504）及び-0.0（p = 0.9444）であった。

表 2.7.6.26-10 最終評価時における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline)	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	2.0 (1.55)	—	2.0 (1.51)	—	2.0 (1.58)	—
	Median	2.0	—	2.0	—	2.0	—
	Min, Max	0, 7	—	0, 7	—	0, 7	—
Visit 8 (Week 24)	n	185	185	185	185	186	186
	Mean (SD)	1.7 (1.50)	–0.1 (1.26)	1.8 (1.51)	–0.2 (1.21)	1.8 (1.59)	–0.1 (1.36)
	Median	1.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0
	Min, Max	0, 7	–4, 5	0, 8	–4, 4	0, 10	–3, 7
LS mean		—	–0.2	—	–0.1	—	–0.2
LS difference vs placebo		—	—	—	0.0	—	–0.0
95% CI		—	—	—	(–0.2, 0.2)	—	(–0.2, 0.2)
p value		—	—	—	0.8504	—	0.9444

Source: CSR EOT Table 25.1
Baseline: Visit 3 or last non-missing value before taking the study medication; Endpoint: Visit 8(Week 24) or last available observation; Change = Visit value - Baseline;
ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with terms for treatment and center with baseline value as the covariate.
p-values, LS means, and confidence intervals calculated from the above ANCOVA model.

表 2.7.6.26-11 最終評価時における UPDRS Part I 項目別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価項目	placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
	n	平均値	n	平均値	n	平均値
1. 知的機能障害	185	-0.10	185	-0.02	186	-0.02
2. 思考障害	185	-0.03	185	-0.02	186	0.01
3. うつ病	185	-0.05	185	-0.06	186	-0.09
4. 動機付け／自発性	185	0.04	185	-0.06	186	-0.03

2.7.6.26.3.2.4 UPDRS Part II（日常生活活動）（on 時）スコアのベースラインからの変化量

各評価時点における UPDRS Part II(on 時)合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-12 に、最終評価時における UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.26-13に示した。

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインから変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.2、-1.7 及び-2.2 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.5（p = 0.1253）及び-1.0（p = 0.0060）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.26-12 各評価時点における UPDRS Part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline)	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	12.3 (5.92)	—	11.8 (5.66)	—	12.1 (5.82)	—
	Median	12.0	—	11.0	—	11.0	—
	Min, Max	1, 33	—	1, 30	—	0, 29	—
Visit 4 (Week 4)	n	215	215	214	214	217	217
	Mean (SD)	11.0 (5.90)	–1.3 (3.05)	10.2 (5.63)	–1.5 (3.13)	10.1 (6.16)	–2.1 (3.48)
	Median	10.0	–1.0	10.0	–1.0	10.0	–1.0
	Min, Max	1, 34	–16, 10	1, 29	–12, 13	0, 29	–16, 8
Visit 5 (Week 8)	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.6 (6.03)	–1.7 (3.56)	9.7 (5.65)	–2.0 (3.46)	9.5 (6.14)	–2.6 (3.67)
	Median	10.0	–1.0	9.0	–2.0	8.0	–2.0
	Min, Max	1, 35	–20, 9	0, 28	–17, 8	0, 29	–17, 8
Visit 6 (Week 12)	n	216	216	214	214	217	217
	Mean (SD)	11.0 (6.24)	–1.3 (3.96)	9.6 (5.87)	–2.1 (4.06)	9.4 (6.36)	–2.8 (4.02)
	Median	10.0	–1.0	9.0	–1.5	9.0	–3.0
	Min, Max	1, 34	–14, 12	0, 28	–18, 15	0, 33	–18, 9
Visit 7 (Week 18)	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.9 (6.52)	–1.3 (4.34)	9.5 (5.86)	–2.2 (4.22)	9.6 (6.58)	–2.6 (4.33)
	Median	9.0	–1.0	9.0	–2.0	9.0	–2.0
	Min, Max	0, 35	–16, 10	0, 28	–17, 15	0, 35	–18, 11
Visit 8 (Week 24)	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	10.7 (6.24)	–1.5 (4.18)	9.8 (6.01)	–1.9 (4.29)	9.7 (6.42)	–2.5 (4.19)
	Median	10.0	–1.0	9.0	–2.0	9.0	–2.0
	Min, Max	1, 35	–20, 12	0, 28	–16, 15	0, 30	–18, 8
LS mean		—	–1.2	—	–1.7	—	–2.2
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.5	—	–1.0
95% CI		—	—	—	(–1.2, 0.2)	—	(–1.7, –0.3)
p value		—	—	—	0.1253	—	0.0060

Source: CSR EOT Table 25.2

Baseline: Visit 3 or last non-missing value before taking the study medication; Endpoint: Visit 8(Week 24) or last available observation; Change = Visit value - Baseline;

ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with terms for treatment and center with baseline value as the covariate.

p-values, LS means, and confidence intervals calculated from the above ANCOVA model.

表 2.7.6.26-13 最終評価時における UPDRS Part II（on 時）項目別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価項目	placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
	n	平均値	n	平均値	n	平均値
5. 会話	217	-0.17	214	-0.09	217	-0.20
6. 流涎	217	-0.08	214	0.05	217	-0.10
7. 嚥下	217	0.04	214	0.02	217	-0.01
8. 書字	217	-0.11	212	-0.13	216	-0.28
9. 食事と食器の取り扱い	217	-0.12	214	-0.21	217	-0.14
10. 着衣	217	-0.13	214	-0.27	217	-0.29
11. 入浴・トイレ	217	-0.13	214	-0.14	217	-0.15
12. 寝返りおよびふとん直し	217	-0.16	214	-0.20	217	-0.16
13. 転倒	217	-0.09	214	-0.14	217	-0.09
14. 歩行中のすくみ	217	-0.22	214	-0.21	217	-0.34
15. 歩行	217	-0.12	214	-0.13	217	-0.25
16. ふるえ	217	-0.23	214	-0.29	217	-0.35
17. パーキンソニズムに関連した感覚症状	217	-0.04	214	-0.16	217	-0.11

2.7.6.26.3.2.5 UPDRS Part IV（治療の合併症）スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-14に、UPDRS Part IV 症状別及び項目別スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.26-15及び表 2.7.6.26-16に示した。

UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ-0.2、-0.5 及び-0.8 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でぞれぞれ-0.3（p = 0.0817）及び-0.6（p = 0.0005）であり、100mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.26-14 最終評価時における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

		placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
		Value	Change	Value	Change	Value	Change
Visit 3 (Baseline)	n	222	—	223	—	224	—
	Mean (SD)	5.6 (2.79)	—	5.6 (2.41)	—	5.6 (2.68)	—
	Median	5.0	—	5.0	—	5.0	—
	Min, Max	0, 14	—	2, 13	—	2, 13	—
Visit 8 (Week 24)	n	217	217	214	214	217	217
	Mean (SD)	5.3 (3.00)	–0.4 (2.15)	4.9 (2.66)	–0.7 (2.10)	4.6 (2.67)	–1.0 (2.21)
	Median	5.0	0.0	4.0	0.0	4.0	–1.0
	Min, Max	1, 15	–8, 6	0, 14	–9, 6	0, 15	–9, 7
LS mean		—	–0.2	—	–0.5	—	–0.8
LS difference vs placebo		—	—	—	–0.3	—	–0.6
95% CI		—	—	—	(–0.7, 0.0)	—	(–1.0, –0.3)
p value		—	—	—	0.0817	—	0.0005

Source: CSR EOT Table 25.4
Baseline: Visit 3 or last non-missing value before taking the study medication; Endpoint: Visit 8(Week 24) or last available observation; Change = Visit value - Baseline;
ANCOVA model is based on the change from baseline to endpoint with terms for treatment and center with baseline value as the covariate.
p-values, LS means, and confidence intervals calculated from the above ANCOVA model.

表 2.7.6.26-15 最終評価時における UPDRS Part IV 症状別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価項目（最終評価時）		placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)	50 mg/日と placebo との差	100 mg/日と placebo との差
A. ジスキネジア（item 32-34 の合計）	n	216	213	216	－	－
	最小二乗平均	0.17	0.04	-0.03	-0.13	-0.20
	標準誤差	0.10	0.10	0.10	0.12	0.12
	95%信頼区間	-0.03, 0.36	-0.16, 0.24	-0.22, 0.16	-0.36, 0.11	-0.43, 0.04
	p 値（ANCOVA）	－	－	－	0.2950	0.1041
A. ジスキネジア（item 32-35 の合計）	n	216	213	216	－	－
	最小二乗平均	0.13	-0.03	-0.09	-0.16	-0.22
	標準誤差	0.11	0.11	0.11	0.13	0.13
	95%信頼区間	-0.08, 0.34	-0.24, 0.18	-0.30, 0.12	-0.42, 0.09	-0.48, 0.03
	p 値（ANCOVA）	－	－	－	0.2118	0.0887
B. 臨床症状の日内変動	n	217	214	217	－	－
	最小二乗平均	-0.23	-0.33	-0.54	-0.10	-0.31
	標準誤差	0.07	0.07	0.06	0.08	0.08
	95%信頼区間	-0.36, -0.10	-0.46, -0.20	-0.67, -0.42	-0.26, 0.05	-0.47, -0.16
	p 値（ANCOVA）	－	－	－	0.1882	< 0.0001
C. その他の合併症	n	217	214	217	－	－
	最小二乗平均	-0.08	-0.09	-0.13	-0.00	-0.05
	標準誤差	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
	95%信頼区間	-0.16, -0.00	-0.17, -0.01	-0.21, -0.05	-0.10, 0.09	-0.15, 0.05
	p 値（ANCOVA）	－	－	－	0.9615	0.3155

ANCOVA（LOCF）解析

表 2.7.6.26-16 最終評価時における UPDRS Part IV 項目別スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

評価項目	placebo (N = 222)		safinamide 50 mg/日 (N = 223)		safinamide 100 mg/日 (N = 224)	
	n	平均値	n	平均値	n	平均値
A. ジスキネジア						
32. ジスキネジアの出現時間	217	0.02	214	0.00	217	-0.01
33. ジスキネジアに起因する障害	216	-0.03	213	-0.06	216	-0.14
34. 痛みを伴うジスキネジアの痛み、どの位痛むのか	216	-0.03	213	-0.04	216	-0.05
35. 早朝のジストニア	217	-0.05	214	-0.07	217	-0.05
B. 臨床症状の日内変動						
36. 服薬時間から予想できるオフ期間の有無	217	-0.02	214	0.00	217	-0.03
37. 服薬時間から予想できないオフ時間の有無	217	0.01	214	-0.11	217	-0.06
38. 数秒間のうちに突然起きるオフ時間の有無	217	-0.03	214	-0.08	217	-0.11
39. 起きている時間の何%がオフ期間か？	217	-0.18	214	-0.21	217	-0.40
C. その他の合併症						
40. 食欲低下、吐き気、嘔吐の有無？	217	0.00	214	0.04	217	-0.03
41. 不眠、眠気などの睡眠障害の有無	217	-0.08	214	-0.12	217	-0.10
42. 起立性低血圧による立ちくらみ・失神の有無	217	0.01	214	0.00	217	0.00

2.7.6.26.3.2.6 PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量

最終評価時（Week 24）における PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均を表 2.7.6.26-17に示した。

1) Summary index

最終評価時における Summary index のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.48、-2.06 及び-3.54 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.57（p = 0.5603）及び-2.06（p = 0.0360）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

2) Mobility

最終評価時における Mobility のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-3.5、-5.9 及び-5.5 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-2.4（p = 0.1186）及び-2.0（p = 0.2067）であった。

3) Activities of daily living

最終評価時における Activities of daily living のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.5、-5.1 及び-4.2 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-3.5（p = 0.0256）及び-2.6（p = 0.0940）であり、50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

4) Emotional well being

最終評価時における Emotional well being のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.7、-2.4 及び-5.1 であった。プラセボ群とのの差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.7（p = 0.6123）及び-3.4（p = 0.0116）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

5) Stigma

最終評価時における Stigma のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-2.5、-3.9 及び-2.9 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.4（p = 0.4267）及び-0.4（p = 0.8151）であった。

6) Social support

最終評価時における Social support のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.2、1.8 及び 0.1 であった。プラセボ群との変化量の差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.6（p = 0.2498）及び-0.1（p = 0.9684）であった。

7) Cognitions

最終評価時における Cognitions のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.5、0.7 及び-1.6 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.3（p = 0.3081）及び-1.1（p = 0.3775）であった。

8) Communication

最終評価時における Communication のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.1、-2.6 及び-4.4 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-1.5（p = 0.3425）及び-3.3（p = 0.0361）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

9) Bodily discomfort

最終評価時における Bodily discomfort のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.2、1.3 及び-3.5 であった。プラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.1（p = 0.4937）及び-3.7（p = 0.0159）であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 2.7.6.26-17 最終評価時における PDQ-39 スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

PDQ-39 Score	Statistic	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
Summary index	LS mean [a)]	–1.48	–2.06	–3.54
	LS difference vs placebo	—	–0.57	–2.06
	95% CI	—	(–2.50, 1.36)	(–3.99, –0.14)
	p value [b)]	—	0.5603	0.0360
Mobility	LS mean	–3.5	–5.9	–5.5
	LS difference vs placebo	—	–2.4	–2.0
	95% CI	—	(–5.5, 0.6)	(–5.0, 1.1)
	p value	—	0.1186	0.2067
Activities of daily living	LS mean	–1.5	–5.1	–4.2
	LS difference vs placebo	—	–3.5	–2.6
	95% CI	—	(–6.6, –0.4)	(–5.7, 0.5)
	p value	—	0.0256	0.0940
Emotional well being	LS mean	–1.7	–2.4	–5.1
	LS difference vs placebo	—	–0.7	–3.4
	95% CI	—	(–3.3, 1.9)	(–6.0, –0.8)
	p value	—	0.6123	0.0116
Stigma	LS mean	–2.5	–3.9	–2.9
	LS difference vs placebo	—	–1.4	–0.4
	95% CI	—	(–4.9, 2.1)	(–3.9, 3.1)
	p value	—	0.4267	0.8151
Social support	LS mean	0.2	1.8	0.1
	LS difference vs placebo	—	1.6	–0.1
	95% CI	—	(–1.1, 4.3)	(–2.8, 2.7)
	p value	—	0.2498	0.9684
Cognitions	LS mean	–0.5	0.7	–1.6
	LS difference vs placebo	—	1.3	–1.1
	95% CI	—	(–1.2, 3.7)	(–3.6, 1.3)
	p value	—	0.3081	0.3775
Communication	LS mean	–1.1	–2.6	–4.4
	LS difference vs placebo	—	–1.5	–3.3
	95% CI	—	(–4.6, 1.6)	(–6.4, –0.2)
	p value	—	0.3425	0.0361
Bodily discomfort	LS mean	0.2	1.3	–3.5
	LS difference vs placebo	—	1.1	–3.7
	95% CI	—	(–2.0, 4.1)	(–6.8, –0.7)
	p value	—	0.4937	0.0159

Source: CSR Table 24

Abbreviation: CI, confidence interval; LS, least squares; SD, standard deviation.

a) LS mean change from Baseline to Visit 8 (Week 24) or last available observation (LOCF).

b) Treatments were compared using an ANCOVA with Baseline as a covariate and treatment and center as main effects.

2.7.6.26.3.2.7 CGI-I

臨床状態が改善した被験者の割合は、プラセボ群及び 50 mg 群では Visit 4（Week 4）から最終評価時（Week 24）にかけて増加し、プラセボ群では 43.2%（96 名/222 名）から 55.4%（123 名/222 名）、50 mg 群では 53.8%（120 名/223 名）から 66.4%（148 名/223 名）であった。一方、100 mg 群で臨床状態が改善した被験者の割合は、Visit 6（Week 12）の 70.1%（157/224 名）が最も高く、最終評価時では 64.3%（144 名/224 名）であった。最終評価時における臨床状態が改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれも有意に高かった（50 mg 群 : p = 0.0010、100 mg 群：p = 0.0089）。

2.7.6.26.3.2.8 Cogtest

Safinamide（50 mg/日又は 100 mg/日）の 24 週間投与は、認知機能の改善又は悪化のいずれにも影響しなかった。

2.7.6.26.3.2.9 朝 1 回目のレボドパ服用後の合計 off 時間

朝 1 回目のレボドパ服用後の合計 off 時間は、いずれの投与群も全ての Visit においてベースラインから減少した。最終評価時における朝 1 回目のレボドパ服用後の合計 off 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.6 時間、-1.1 時間及び-1.2 時間であり、プラセボ群と比較して 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれも有意に減少した（50 mg 群：p = 0.0031、100 mg 群：p = 0.0011）。

2.7.6.26.3.2.10 DRS スコア（on 時）スコアのベースラインからの変化量

ベースラインにおける DRS スコア（on 時）の平均（標準偏差）は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 3.4（3.93）、3.9（3.89）、及び 3.7（4.07）であった。Visit 6（Week 12）及び最終評価時（Week 24）におけるベースラインからの変化量はいずれの投与群も小さく、最終評価時における DRS スコア（on 時）の平均はプラセボ群と比較して有意な差はなかった。

2.7.6.26.3.2.11 CGI-S スコアのベースラインからの変化量

いずれの投与群も CGI-S スコアは全ての Visit においてベースラインから減少した。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインから変化量の最小二乗平均は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ-0.2、が-0.4、-0.4 であり、CGI-S スコアはプラセボ群と比較して 50 mg 群及び 100 mg 群のいずれも有意に減少した（50 mg 群：p = 0.0060、100 mg 群：p = 0.0448）。

2.7.6.26.3.2.12 レボドパ用量の平均減量率

試験期間中にレボドパを減量した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 9.5%（21 名/222 名）、13.0%（29 名/223 名）、12.1%（27 名/224 名）で、投与群間で有意な差はなかった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

レボドパ用量の平均減量率は、-2.12%、-1.41%、-3.21%であり、投与群間で同程度であった。

2.7.6.26.4 安全性の評価

2.7.6.26.4.1 有害事象

有害事象は、同意取得後に新たに発現したあらゆる好ましくない事象、及び同意取得時点で有していた事象が有害事象収集期間中に悪化した場合とし、治療期以降に発現又は悪化した有害事象を集計した。有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬投与終了 7 日まで（重篤な有害事象は投与終了 30 日まで）とした。収集した有害事象は、治験責任医師によって症例報告書に記載された医師記載名を MedDRA Ver. [redacted] の下層語に読み替え、器官別大分類及び基本語にコーディングした。なお、基本語の和訳には同バージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし Not Related」、「多分関連なし Unlikely」、「関連あるかもしれない Possible」、「多分関連あり Probable」、「不明 Unknown」の 5 段階で評価した。「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象を、因果関係の否定できない有害事象（副作用）とした。

有害事象の概要を表 2.7.6.26-18に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群（以下、同順）でそれぞれ 68.5%（152 名/222 名）、65.9%（147 名/223 名）及び 65.6%（147 名/224 名）であった。このうち、副作用の発現率は、23.0%（51 名/222 名）、30.9%（69 名/223 名）及び 29.9%（67 名/224 名）であった。

重篤な有害事象の発現率は、8.1%（18 名/222 名）、3.6%（8 名/223 名）及び 9.8%（22 名/224 名）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、5.0%（11 名/222 名）、4.9%（11 名/223 名）及び 7.6%（17 名/224 名）であった。

本試験では合計で 7 名の死亡が報告された。その内訳はプラセボ群で 2 名、100 mg 群で 5 名であり、50 mg 群では死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.26-18 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients With Any TEAEs	152 (68.5)	147 (65.9)	147 (65.6)
Patients With Any Predose AEs	31 (14.0)	32 (14.3)	38 (17.0)
Patients With Any Laboratory TEAEs	50 (22.5)	43 (19.3)	36 (16.1)
Patients With Any Predose Laboratory AEs	24 (10.8)	31 (13.9)	23 (10.3)
Patients With Study Drug-Related TEAEs	51 (23.0)	69 (30.9)	67 (29.9)
Patients With Study Drug-Related Laboratory TEAEs	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (0.9)
Patients With Non-laboratory SAEs	18 (8.1)	8 (3.6) [a)]	22 (9.8)
Patients With Laboratory SAEs	1 (0.5)	0	2 (0.9)
Patients Discontinued due to an AE	11 (5.0) [b)]	11 (4.9)	17 (7.6) [c)]
Patients Who Died	2 [d)]	0	5

Source: CSR Table 36

Abbreviations: AE, adverse event; n, number of patients reporting the event; TEAE, treatment-emergent adverse event; SAE, serious adverse event.

a) One patient (Patient No. [redacted]) in the safinamide 50 mg treatment group experienced pneumonitis that prolonged the patient's hospitalization; however, because the onset date of the event was unknown, the patient was not included in EOT Table 17.1, which reports 14 SAEs in 8 (3.6%) patients.

b) Although EOT Table 18 has that 12 (5.4%) patients in the placebo group withdrew from the study due to a TEAE, the actual number of patients is 11 (5.0%). Two patients (Patient Nos. [redacted] and [redacted]) were erroneously marked as discontinued from the study on the AE page of the CRF; and 1 patient (Patient No. [redacted]) was not marked as discontinued from the study on the AE page of the CRF, even though the outcome of the event was death.

c) Although EOT Table 18 has that 14 (6.3%) patients in the safinamide 100 mg/day group withdrew from the study due to a TEAE, the actual number of patients is 17 (7.6%). Three patients (Patient Nos. [redacted], [redacted], and [redacted]) were inadvertently not marked on the AE page of the CRF as discontinued from the study.

d) Death occurred after 1 patient had prematurely withdrawn from the study.

2.7.6.26.4.1.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.26-23及び表 2.7.6.26-24に、副作用の発現状況を表 2.7.6.26-25及び表 2.7.6.26-26に示した。

いずれかの投与群で、5%以上の被験者に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群の順で、ジスキネジーが 12.6%、21.1%及び 18.3%、パーキンソン病が 8.1%、5.4%及び 4.0%、白内障が 5.9%、4.9%及び 6.3%、背部痛が 5.9%、4.5%及び 5.4%、頭痛が 4.5%、5.8%及び 4.9%、高血圧が 3.6%、5.8%及び 4.5%、うつ病が 5.4%、0.9%及び 1.8%であった。

2.7.6.26.4.1.2 死亡

死亡被験者の一覧を表 2.7.6.26-19に示した。

本試験では 7 名の死亡が報告され、内訳はプラセボ群で 2 名、100 mg 群で 5 名であった。死亡した 7 名のうちプラセボ群の 1 名（被験者番号：[redacted]）は、非重篤な有害事象（傾眠及び霧視）により試験を中止した後に死亡した。

治験責任医師によって死亡と治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたものはなかった。

表 2.7.6.26-19 死亡被験者の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	転倒	関連なし	重度	—	死亡	127	7
					頭部損傷	関連なし	重度	—	死亡	127	7
					くも膜下出血	関連なし	重度	—	死亡	127	7
					脳出血	関連なし	重度	—	死亡	127	7
					脳梗塞	関連なし	重度	—	死亡	127	7
					嚥下性肺炎	関連なし	重度	—	死亡	127	7
プラセボ	[redacted] a)	白人	男性	[redacted]	交通事故	関連なし	重度	—	死亡	12	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	肺炎	関連なし	重度	—	死亡	137	48
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	尿路感染	関連なし	重度	—	死亡	182	15
					急性腎不全	関連なし	重度	—	死亡	182	15
					急性心筋梗塞	関連なし	重度	—	死亡	182	15
					敗血症	関連なし	重度	—	死亡	182	15
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	死亡	不明	重度	—	死亡	46	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	死亡	不明	NA	—	死亡	92	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	関連なし	重度	—	死亡	1	84
					胸水	関連なし	重度	—	死亡	3	82
					貧血	関連なし	重度	—	死亡	3	82
					急性白血病	関連なし	重度	—	死亡	77	8

Source: CSR Table 39
MedDRA Ver.[redacted]
NA = not applicable.
a) Death occurred after the patient had prematurely withdrawn from the study.
Note: It was discovered after database lock that 1 death was erroneously captured as the outcome of a nonserious AE for Patient No. [redacted] (in the safinamide 100 mg/day group), because of a transcription error that occurred while capturing data from the CRF into the database. The patient continued into Study 018.

2.7.6.26.4.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.26-20に、死亡転帰を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.26-21に示した。また、safinamide 群で発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6.26.6.1 重篤な有害事象の叙述」に示した。

死亡転帰を除く重篤な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 7.2%（16 名/222 名）、3.6%（8 名/223 名）、8.0%（18 名/224 名）であった。このうち副作用は、プラセボ群ではうつ病 2 名、ジスキネジー2 名、転倒 1 名、50 mg 群では呼吸困難 1 名、口腔咽頭痙攣 1 名、胸痛 1 名、腹痛 1 名、下痢 1 名、100 mg 群では認知障害 1 名、ジスキネジー1 名、悪心 1 名、過量投与 1 名、転倒 1 名、すくみ現象 1 名であった。また、100 mg 群では 1 名に発現した上部消化管出血の因果関係が不明であった。

表 2.7.6.26-20 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223) [a)]	 100 mg/日 (N = 224)
全有害事象	18 (8.1)	8 (3.6)	22 (9.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)
貧血	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	3 (1.3)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4)
不整脈	0	0	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.3)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4)
悪心	0	0	1 (0.4)
上部消化管出血	0	0	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.4)	0
下痢	1 (0.5)	1 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
死亡	0	0	2 (0.9)
胸痛	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.4)	1 (0.4)	4 (1.8)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
肺炎	0	0	1 (0.4)
気道感染	0	0	1 (0.4)
敗血症	0	0	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	0
大葉性肺炎	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.3)
転倒	3 (1.4)	0	3 (1.3)
擦過傷	0	0	1 (0.4)
裂傷	0	0	1 (0.4)
過量投与	0	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)
鎖骨骨折	1 (0.5)	0	0
大腿骨骨折	0	2 (0.9)	0
頭部損傷	1 (0.5)	0	0
交通事故	1 (0.5)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	0
背部痛	1 (0.5)	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）	0	0	1 (0.4)
急性白血病	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.26-20 重篤な有害事象（死亡転帰を含む）の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223) [a)]	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
神経系障害	5 (2.3)	0	7 (3.1)
脳出血	1 (0.5)	0	1 (0.4)
認知障害	0	0	1 (0.4)
ジスキネジー	2 (0.9)	0	1 (0.4)
すくみ現象	0	0	1 (0.4)
意識消失	0	0	1 (0.4)
パーキンソン病	1 (0.5)	0	1 (0.4)
鎮静	0	0	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.5)	0	0
くも膜下出血	1 (0.5)	0	0
椎骨脳底動脈不全	1 (0.5)	0	0
精神障害	4 (1.8)	0	0
うつ病	3 (1.4)	0	0
幻覚	1 (0.5)	0	0
パニック発作	1 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
急性腎不全	0	0	1 (0.4)
尿閉	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胸水	0	0	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	1 (0.4)	0
肺障害	1 (0.5)	0	0
口腔咽頭痙攣	0	1 (0.4)	0
嚥下性肺炎	1 (0.5)	0	0
外科および内科処置	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
白内障手術	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
胆嚢切除	0	0	1 (0.4)
血管障害	0	0	1 (0.4)
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 40
MedDRA Ver.[redacted]
A patient was counted only once if the patient experienced the same AE more than once. This table includes the SAEs that resulted in death [表 2.7.6.26-19参照].
a) One patient (Patient No. [redacted]) in the safinamide 50 mg treatment group experienced pneumonitis that prolonged the patient's hospitalization; however, because the onset date of the event was unknown, the patient was not included in EOT Table 17.1 (and thus this table). This event is listed in Appendix 16.2.7, Data Listing 18, and a patient narrative for the event will be provided in the final Clinical Study Report.

表 2.7.6.26-21 重篤な有害事象（死亡転帰を除く）の一覧（安全性解析対象集団）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	うつ病	あるかも	軽度	—	継続	175	.
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	パーキンソン病	関連なし	中等度	—	回復	160	3
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障手術	関連なし	重度	—	回復	97	43
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ジスキネジー	あるかも	軽度	—	回復	110	3
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	発熱	関連なし	重度	—	回復	163	19
					鎖骨骨折	関連なし	重度	—	回復	162	20
					転倒	関連なし	重度	—	回復	162	20
					尿路感染	関連なし	重度	—	回復	162	20
					血中乳酸脱水素酵素増加	多分なし	重度	—	回復	175	7
					γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	多分なし	重度	—	回復	175	7
					膿尿	関連なし	重度	—	回復	162	20
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障手術	関連なし	中等度	—	回復	159	2
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	蜂巣炎	関連なし	重度	—	後遺症	72	4
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	うつ病	あるかも	中等度	—	回復	29	9
					ジスキネジー	あるかも	中等度	—	回復	29	9
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	大葉性肺炎	関連なし	重度	—	回復	117	10
プラセボ	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	椎骨脳底動脈不全	関連なし	重度	—	回復	33	9
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	背部痛	関連なし	中等度	—	回復	54	18
プラセボ	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	下痢	関連なし	重度	—	回復	128	5
					低ナトリウム血症	関連なし	中等度	—	回復	.	.
プラセボ	[redacted]	白人	女性	[redacted]	肺障害	関連なし	中等度	—	回復	40	8
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	尿閉	関連なし	中等度	—	回復	68	12
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	転倒	あるかも	重度	—	回復	3	7
プラセボ	[redacted]	白人	男性	[redacted]	うつ病	関連なし	軽度	—	回復	25	5
					パニック発作	関連なし	軽度	—	回復	25	5
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	呼吸困難	あるかも	中等度	—	回復	6	2
					口腔咽頭痙攣	あるかも	重度	—	回復	15	1
					呼吸困難	あるかも	軽度	—	回復	24	1
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障手術	関連なし	軽度	—	回復	97	1
					白内障手術	関連なし	軽度	—	回復	140	1
50 mg/日	[redacted][a)]	アジア人	男性	[redacted]	肺臓炎	関連なし	-	—	回復	.	.
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	大腿骨骨折	関連なし	重度	—	後遺症	154	15
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	非心臓性胸痛	関連なし	軽度	—	回復	161	2
50 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	交通事故	関連なし	重度	—	回復	148	15
					大腿骨骨折	関連なし	重度	—	回復	148	15
50 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	胸痛	あるかも	中等度	—	回復	91	4
					腹痛	あるかも	中等度	—	回復	91	4
					下痢	あるかも	中等度	—	回復	91	4
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	間質性肺疾患	関連なし	中等度	—	回復	73	8
50 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	尿路感染	関連なし	中等度	—	継続	173	.

表 2.7.6.26-21 重篤な有害事象（死亡転帰を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	被験者	人種	性別	年齢	有害事象（基本語）	因果関係	程度	処置	転帰	発現時期	持続日数
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	びらん性胃炎	関連なし	重度	—	回復	16	7
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障手術	関連なし	軽度	—	回復	119	2
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	白内障手術	関連なし	軽度	—	回復	94	1
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	パーキンソン病	関連なし	中等度	—	後遺症	95	4
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	硬膜下血腫	関連なし	重度	—	継続	137	.
					転倒	関連なし	重度	—	継続	137	.
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	意識消失	関連なし	重度	—	回復	91	5
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	認知障害	多分あり	中等度	—	継続	86	.
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	急性冠動脈症候群	関連なし	軽度	—	回復	96	6
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	ジスキネジー	あるかも	中等度	—	後遺症	121	8
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	転倒	関連なし	軽度	—	回復	93	12
					裂傷	関連なし	軽度	—	回復	93	12
					擦過傷	関連なし	軽度	—	回復	93	12
100 mg/日	[redacted]	アジア人	男性	[redacted]	気道感染	関連なし	軽度	—	回復	5	6
					起立性低血圧	関連なし	軽度	—	回復	5	6
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	呼吸困難	関連なし	中等度	—	回復	4	2
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	悪心	あるかも	重度	—	回復	77	15
					過量投与	あるかも	重度	—	回復	77	15
					転倒	あるかも	重度	—	回復	77	15
					すくみ現象	あるかも	重度	—	回復	77	15
100 mg/日	[redacted]	アジア人	女性	[redacted]	脳出血	関連なし	重度	—	回復	136	6
100 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	尿路感染	関連なし	中等度	—	回復	104	9
					エンテロバクター感染	関連なし	中等度	—	回復	97	8
					クレブシエラ感染	関連なし	中等度	—	回復	105	8
100 mg/日	[redacted]	白人	女性	[redacted]	胆嚢切除	関連なし	軽度	—	回復	127	7
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	上部消化管出血	不明	重度	—	回復	125	12
100 mg/日	[redacted]	白人	男性	[redacted]	不整脈	関連なし	軽度	—	回復	1	1
					僧帽弁閉鎖不全症	関連なし	軽度	—	継続	1	.
					心室性頻脈	関連なし	軽度	—	回復	1	1

Source: CSR Table 41; Listing 18, 50, 53
MedDRA Ver.[redacted]
あるかも：関連あるかもしれない、後遺症：回復したが後遺症あり
被験者 [redacted] は、肺炎により投与 184 日目に死亡した（表 2.7.6.26-19参照）。
a) One patient (Patient No. [redacted]) in the safinamide 50 mg treatment group experienced pneumonitis that prolonged the patient's hospitalization; however, because the onset date of the event was unknown, the patient was not included in EOT Table 17.1 (and thus this table). This event is listed in Appendix 16.2.7, Data Listing 18, and a patient narrative for the event will be provided in the final Clinical Study Report.

2.7.6.26.4.1.4 有害事象による中止

中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.26-22に示した。

全体で 39 名（5.8%）の被験者が有害事象により試験を中止した。有害事象で試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 5.0%（11 名/222 名）、4.9%（11 名/223 名）、7.6%（17 名/224 名）であった。

表 2.7.6.26-22 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo (N = 222) n (%)	safinamide 50 mg/日 (N = 223) n (%)	safinamide 100 mg/日 (N = 224) n (%)
合計	11 (5.0) [c]	11 (4.9)	17 (7.6) [d]
心臓障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
不整脈	0	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)
動悸	0	1 (0.4)	0
眼障害	1 (0.5)	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0
胃腸障害	0	3 (1.3)	0
腹痛	0	1 (0.4)	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.4)	0
便秘	0	1 (0.4)	0
悪心	0	1 (0.4)	0
嘔吐	0	1 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)
無力症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胸痛	0	2 (0.9)	0
疲労	1 (0.5)	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0
疼痛	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	0
尿路感染	0	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.4)
転倒	0	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.5)	0	2 (0.9)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (0.5)	0	1 (0.4)
心電図変化	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋痙縮	0	0	1 (0.4)
背部痛	1 (0.5)	0	0
筋固縮	0	1 (0.4)	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）	0	0	1 (0.4)
急性白血病	0	0	1 (0.4)
神経系障害	7 (3.2)	6 (2.7)	7 (3.1)
ジスキネジー	2 (0.9)	3 (1.3)	4 (1.8)
認知障害	0	0	1 (0.4)
パーキンソン病	1 (0.5)	0	1 (0.4)
血管迷走神経性失神	0	0	1 (0.4)
アカシジア	1 (0.5)	0	0
平衡障害	0	1 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.5)	0	0
浮動性めまい	0	1 (0.4)	0
不全片麻痺	1 (0.5)	0	0
錯感覚	0	1 (0.4)	0
傾眠	1 (0.5)	0	0
振戦	1 (0.5)	1 (0.4)	0

表 2.7.6.26-22 中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo (N = 222)	safinamide 50 mg/日 (N = 223)	safinamide 100 mg/日 (N = 224)
	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	1 (0.5)	0	2 (0.9)
幻覚	0	0	1 (0.4)
幻視	0	0	1 (0.4)
うつ病	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	3 (1.3)	0
呼吸困難	0	2 (0.9)	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0
肺臓炎	0	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	0	1 (0.4)
多汗症	0	0	1 (0.4)
扁平苔癬	1 (0.5)	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0
血管障害	1 (0.5)	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0

Source: CSR Table 44.
A patient was counted only once if the patient experienced the same AE more than once.

2.7.6.26.4.2 臨床検査

以下の項目を測定した。

- 血液学的検査：Ht、Hb、RBC、WBC、白血球百分率、PLT
- 血液生化学検査：Na、K、Cl、重炭酸塩、Ca、GLU、BUN、CRE、T-Bil、TG、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、TC、高比重リポタンパク質（HDL）、低比重リポタンパク質（LDL）、超低比重リポタンパク（VLDL）、CK
- 尿検査：pH、尿比重、尿蛋白、尿糖、ケトン体、尿沈渣（RBC、WBC、円柱）、亜硝酸塩、尿ビリルビン

1) 血液学的検査

全般的に、各検査項目のベースラインからの平均変化量、及びベースライン時に基準値内であり Visit 8（Week 24）で基準値外に変動した被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

2) 腎機能及び肝機能検査

全般的に、各検査項目のベースラインからの平均変化量、及びベースライン時に基準値内であり Visit 8（Week 24）で基準値外に変動した被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

3) 血液生化学検査

全般的に、各検査項目のベースラインからの平均変化量、及びベースライン時に基準値内であり Visit 8（Week 24）で基準値外に変動した被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

4) 尿検査

全般的に、各検査項目のベースラインからの平均変化量、及びベースライン時に基準値内であり Visit 8（Week 24）で基準値外に変動した被験者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.26.4.3 その他の安全性項目

2.7.6.26.4.3.1 バイタルサイン

体重を除き、臨床的に顕著な変動はわずかであった。臨床的に顕著な体重の変動（ベースラインから 7%以上の増加又は減少と定義）を示した被験者の割合は、いずれの投与群も Visit ごとに増加した。Visit 8（Week 24）又は最終測定時点で臨床的に顕著な体重の変動を示した被験者の割合は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 9.5%（21 名/222 名）、7.6%（17 名/223 名）、及び 12.1%（27 名/224 名）であった。

2.7.6.26.4.3.2 身体的検査及び神経学的検査

ベースライン及び Visit 8（Week 24）において、いずれの投与群でも違いはなかった。

2.7.6.26.4.3.3 心電図

心電図の解析結果より、safinamide による QTc 間隔の延長は認められなかった。HR、PR、QRS 間隔は、safinamide 群とプラセボ群で有意な差はなかった。洞性徐脈、洞性頻脈、第一度房室ブロック、borderline atrial enlargement、nonspecific T-wave abnormality を含む心電図異常の発現率は、いずれの投与群でも同程度であった。

2.7.6.26.4.3.4 眼科学的検査

眼関連の有害事象発現率は、プラセボ群と同程度であった。白内障を除き、網膜及び水晶体に関連する有害事象の発現は、プラセボ群と safinamide 群のいずれもまれであった。白内障は眼関連の有害事象で最も多く報告された。

視力検査、色覚検査、眼底検査及び視野検査で報告された異常の頻度は、いずれの投与群でも同程度であり、臨床的に意味のある悪化を示した被験者の割合も同程度であった。

2.7.6.26.4.3.5 皮膚科学的検査

全般的に、3 投与群間で大きな違いはなかった。

2.7.6.26.4.3.6 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

全ての Visit において、いずれの投与群も ESS 合計スコアの中央値は 5 程度であった。

2.7.6.26.5 まとめ

- 50 mg/日及び 100 mg/日の safinamide は、プラセボと比較して、一定用量のレボドパで治療を受けている、運動症状の日内変動を伴う特発性パーキンソン病患者において 1 日平均 on 時間を統計学的に有意に増加した。

- 24 週間の試験で、50 mg/日及び 100 mg/日では、1 日の合計 off 時間、UPDRS Part III スコア、CGI-I、朝 1 回目のレボドパ服用後の off 時間はプラセボと比較して統計学的に有意に減少した。
- 重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象発現率、並びに臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータの異常を発現した被験者の割合は、3 投与群間で違いはなく、50 mg/日及び 100 mg/日の safinamide の忍容性は良好であった。
- ジスキネジーの有害事象発現率は、プラセボ群の 12.6%、100 mg 群の 18.3%と比較して 50 mg 群が 21.1%と高かった。被験者の報告によるジスキネジーの頻度が高かったのと対照的に、日誌に基づく minor ジスキネジア及び troublesome ジスキネジアの増加はなく、UPDRS Part IV 及び DRS の評価においてジスキネジアの悪化は認められなかった。
- 50 mg/日及び 100 mg/日の safinamide は on 時間、off 時間、運動症状（UPDRS Part III）及び他の有効性評価項目を改善し、評価した安全性パラメータは変化しなかった。

2.7.6.26.6 付録

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	81 (36.5)	54 (24.3)	17 (7.7)	152 (68.5)	73 (32.7)	65 (29.1)	9 (4.0)	147 (65.9)	71 (31.7)	60 (26.8)	16 (7.1)	147 (65.6)
血液およびリンパ系障害	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
貧血	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	7 (3.1)	2 (0.9)	1 (0.4)	10 (4.5)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大動脈弁疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
動悸	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
先天性嚢胞性腎疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
色盲	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮様嚢腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
虹彩欠損	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
回転性めまい	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	36 (16.2)	5 (2.3)	0	41 (18.5)	25 (11.2)	4 (1.8)	1 (0.4)	30 (13.5)	21 (9.4)	10 (4.5)	0	31 (13.8)
白内障	10 (4.5)	3 (1.4)	0	13 (5.9)	10 (4.5)	1 (0.4)	0	11 (4.9)	11 (4.9)	3 (1.3)	0	14 (6.3)
屈折障害	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	5 (2.2)
視力低下	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)
暗点	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
黄斑変性	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
後嚢部混濁	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
核性白内障	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
脈絡網膜障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼そう痒症	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
流涙増加	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
夜盲	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼充血	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
網膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
網膜色素上皮症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高血圧性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
弱視	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
乱視	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮質白内障	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
嚢下白内障	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
色視症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼脂	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
黄斑部瘢痕	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
網膜変性	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
網膜滲出物	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜色素沈着	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
斜視	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
霧視	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
視覚障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸障害	25 (11.3)	7 (3.2)	1 (0.5)	33 (14.9)	23 (10.3)	8 (3.6)	1 (0.4)	32 (14.3)	19 (8.5)	9 (4.0)	3 (1.3)	31 (13.8)
悪心	5 (2.3)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	6 (2.7)	0	1 (0.4)	7 (3.1)	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.6)
便秘	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.3)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	3 (1.3)	4 (1.8)	0	7 (3.1)
胃酸過多	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	5 (2.2)
腹痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)
口内乾燥	5 (2.3)	0	0	5 (2.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
消化不良	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
胃炎	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
流涎過多	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
嘔吐	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胃不快感	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部不快感	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
便通不規則	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
下痢	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
単径ヘルニア	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	29 (13.1)	9 (4.1)	2 (0.9)	40 (18.0)	28 (12.6)	5 (2.2)	0	33 (14.8)	21 (9.4)	9 (4.0)	1 (0.4)	31 (13.8)
無力症	9 (4.1)	1 (0.5)	0	10 (4.5)	6 (2.7)	0	0	6 (2.7)	6 (2.7)	2 (0.9)	0	8 (3.6)
歩行障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)
疼痛	6 (2.7)	3 (1.4)	1 (0.5)	10 (4.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)
発熱	7 (3.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	10 (4.5)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	8 (3.6)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)
疲労	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
末梢性浮腫	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
胸痛	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	7 (3.1)	2 (0.9)	0	9 (4.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
胸部不快感	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歩行困難	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
不快感	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
熱感	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身性浮腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
胆管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	7 (3.2)	8 (3.6)	3 (1.4)	18 (8.1)	12 (5.4)	9 (4.0)	0	21 (9.4)	14 (6.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	18 (8.0)
尿路感染	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	6 (2.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
細菌性関節炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
体部白癬	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
寄生	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.3)	3 (1.4)	4 (1.8)	12 (5.4)	4 (1.8)	6 (2.7)	3 (1.3)	13 (5.8)	5 (2.2)	5 (2.2)	2 (0.9)	12 (5.4)
転倒	5 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.4)	10 (4.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	8 (3.6)	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	9 (4.0)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
擦過傷	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
頭部損傷	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
鎖骨骨折	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
交通事故	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
臨床検査	20 (9.0)	4 (1.8)	0	24 (10.8)	14 (6.3)	4 (1.8)	0	18 (8.1)	15 (6.7)	8 (3.6)	0	23 (10.3)
体重減少	7 (3.2)	2 (0.9)	0	9 (4.1)	7 (3.1)	1 (0.4)	0	8 (3.6)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	7 (3.1)
体重増加	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.7)
血圧上昇	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
色覚検査異常	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
網膜機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
最低血圧低下	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼底検査異常	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
栄養状態異常	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
視野検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血圧低下	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
最低血圧上昇	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
最高血圧低下	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
色覚検査赤緑異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心電図 QT 補正間隔延長	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心電図異常	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
視力検査異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.3)	2 (0.9)	0	7 (3.2)	6 (2.7)	2 (0.9)	0	8 (3.6)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	7 (3.1)
食欲不振	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
食欲減退	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
脱水	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
体重変動	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (7.2)	11 (5.0)	1 (0.5)	28 (12.6)	26 (11.7)	11 (4.9)	0	37 (16.6)	19 (8.5)	4 (1.8)	3 (1.3)	26 (11.6)
背部痛	7 (3.2)	6 (2.7)	0	13 (5.9)	8 (3.6)	2 (0.9)	0	10 (4.5)	10 (4.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (5.4)
筋固縮	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.7)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	4 (1.8)
関節痛	2 (0.9)	3 (1.4)	0	5 (2.3)	6 (2.7)	2 (0.9)	0	8 (3.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
四肢痛	3 (1.4)	3 (1.4)	0	6 (2.7)	2 (0.9)	4 (1.8)	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
肩部痛	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
頚部痛	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
骨関節炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
関節周囲炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
脊椎関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
筋痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
姿勢異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
重感	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	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）	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
急性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
前立腺腺腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	40 (18.0)	28 (12.6)	7 (3.2)	75 (33.8)	49 (22.0)	37 (16.6)	3 (1.3)	89 (39.9)	43 (19.2)	27 (12.1)	7 (3.1)	77 (34.4)
ジスキネジー	13 (5.9)	10 (4.5)	5 (2.3)	28 (12.6)	25 (11.2)	20 (9.0)	2 (0.9)	47 (21.1)	19 (8.5)	18 (8.0)	4 (1.8)	41 (18.3)
頭痛	6 (2.7)	4 (1.8)	0	10 (4.5)	9 (4.0)	4 (1.8)	0	13 (5.8)	9 (4.0)	2 (0.9)	0	11 (4.9)
パーキンソン病	12 (5.4)	6 (2.7)	0	18 (8.1)	6 (2.7)	6 (2.7)	0	12 (5.4)	8 (3.6)	1 (0.4)	0	9 (4.0)
振戦	5 (2.3)	4 (1.8)	0	9 (4.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	5 (2.2)	5 (2.2)	0	1 (0.4)	6 (2.7)
運動緩慢	1 (0.5)	2 (0.9)	0	3 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	5 (2.2)	0	0	5 (2.2)

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傾眠	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.3)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	7 (3.1)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	5 (2.2)
平衡障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
浮動性めまい	5 (2.3)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)
視野欠損	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
書字障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
ジストニー	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
すくみ現象	1 (0.5)	2 (0.9)	0	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)
仮面状顔貌	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
記憶障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
錯感覚	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
脳出血	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚髄神経根痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
感覚減退	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
意識消失	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経根痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
神経根障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鎮静	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
会話障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血管迷走神経性失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
味覚消失	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アカシジア	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	0	0	0	0
過眠症	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
運動低下	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
ねごと	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
椎骨脳底動脈不全	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	17 (7.7)	6 (2.7)	1 (0.5)	24 (10.8)	11 (4.9)	5 (2.2)	0	16 (7.2)	13 (5.8)	7 (3.1)	0	20 (8.9)
不眠症	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.3)	0	7 (3.1)
うつ病	10 (4.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	12 (5.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
幻覚	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)
幻視	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
異常な夢	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
不安	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
精神病性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
思考異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感情不安定	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
身体疾患による不安障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
初期不眠症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.8)	2 (0.9)	0	6 (2.7)	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	9 (4.0)
排尿困難	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
尿失禁	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
排尿躊躇	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
乏尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿意切迫	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
多尿	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
陰部そう痒症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
性器出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.1)	2 (0.9)	1 (0.5)	12 (5.4)	10 (4.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	14 (6.3)	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	8 (3.6)
咳嗽	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
呼吸困難	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発声障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肺障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)	0	0	0	0
嚥下性肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (3.6)	3 (1.4)	0	11 (5.0)	6 (2.7)	1 (0.4)	0	7 (3.1)	7 (3.1)	2 (0.9)	0	9 (4.0)
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
苔癬様角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
多形日光疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
脂漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
脱毛症	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
扁平苔癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
乾癬	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
発疹	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
白内障手術	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
胆嚢切除	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
膝手術	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
縫合	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
抜歯	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.26-23 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	13 (5.9)	4 (1.8)	2 (0.9)	19 (8.6)	15 (6.7)	5 (2.2)	0	20 (9.0)	12 (5.4)	5 (2.2)	0	17 (7.6)
高血圧	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	8 (3.6)	11 (4.9)	2 (0.9)	0	13 (5.8)	8 (3.6)	2 (0.9)	0	10 (4.5)
起立性低血圧	5 (2.3)	1 (0.5)	0	6 (2.7)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	5 (2.2)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	6 (2.7)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
ほてり	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性血管障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0

Source: CSR Table 16.1
MedDRA Ver [redacted] is used for the Preferred term coding.
Treatment-Emergent AEs are the AEs which started on or after the first administration of study medication or AEs which started before the administration of study medication but worsened after administration of study medication.

表 2.7.6.26-24 臨床検査に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	29 (13.1)	17 (7.7)	4 (1.8)	50 (22.5)	25 (11.2)	15 (6.7)	3 (1.3)	43 (19.3)	21 (9.4)	14 (6.3)	1 (0.4)	36 (16.1)
血液およびリンパ系障害	4 (1.8)	1 (0.5)	0	5 (2.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.4)	0	5 (2.2)
好酸球増加症	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
白血球減少症	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
好中球増加症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
エンテロバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
臨床検査	19 (8.6)	12 (5.4)	4 (1.8)	35 (15.8)	14 (6.3)	8 (3.6)	2 (0.9)	24 (10.8)	9 (4.0)	9 (4.0)	1 (0.4)	19 (8.5)
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	0	6 (2.7)
血中ブドウ糖増加	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	4 (1.8)	0	4 (1.8)	0	4 (1.8)

表 2.7.6.26-24 臨床検査に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中蛋白陽性	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
血中コレステロール増加	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
血中尿素増加	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (1.4)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
超低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
便細菌検出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
尿中亜硝酸塩	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
赤血球数減少	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	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	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
好塩基球数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール減少	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
好酸球数増加	0	2 (0.9)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.8)	0	0	0	0
胎児ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	5 (2.3)	0	0	5 (2.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	6 (2.7)	0	0	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脂質増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0
単球数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.26-24 臨床検査に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222				safinamide 50 mg/日 N = 223				safinamide 100 mg/日 N = 224			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害	11 (5.0)	2 (0.9)	0	13 (5.9)	6 (2.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	11 (4.9)	7 (3.1)	3 (1.3)	0	10 (4.5)
異脂肪血症	5 (2.3)	0	0	5 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
高血糖	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
高コレステロール血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
高トリグリセリド血症	3 (1.4)	1 (0.5)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
高脂血症	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)	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）	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (2.7)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	8 (3.6)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	8 (3.6)
膿尿	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	0	6 (2.7)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	6 (2.7)
糖尿	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

Source: CSR Table 16.2
MedDRA Ver [redacted] is used for the Preferred term coding.
Treatment-Emergent Laboratory AEs are the Laboratory AEs which started on or after the first administration of study medication or LaboratoryAEs which started before the administration of study medication but worsened after administration of study medication.

表 2.7.6.26-25 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222 n (%)	safinamide 50 mg/日 N = 223 n (%)	 100 mg/日 N = 224 n (%)
全有害事象	51 (23.0)	69 (30.9)	67 (29.9)
心臓障害	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
洞性徐脈	0	0	1 (0.4)
動悸	1 (0.5)	2 (0.9)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0	0
虹彩欠損	1 (0.5)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)
回転性めまい	0	1 (0.4)	0
眼障害	7 (3.2)	6 (2.7)	8 (3.6)
白内障	3 (1.4)	5 (2.2)	4 (1.8)
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)
黄斑変性	0	0	1 (0.4)
夜盲	0	0	1 (0.4)
後嚢部混濁	0	0	1 (0.4)
網膜障害	0	0	1 (0.4)
網膜色素上皮症	0	0	1 (0.4)
暗点	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
視力低下	1 (0.5)	0	1 (0.4)
屈折障害	1 (0.5)	0	0
斜視	1 (0.5)	1 (0.4)	0
胃腸障害	7 (3.2)	13 (5.8)	10 (4.5)
悪心	3 (1.4)	4 (1.8)	3 (1.3)
流涎過多	0	1 (0.4)	2 (0.9)
腹部膨満	0	0	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化不良	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
鼓腸	0	0	1 (0.4)
胃炎	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
嘔吐	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部不快感	0	1 (0.4)	0
便秘	3 (1.4)	3 (1.3)	0
下痢	0	1 (0.4)	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0
胃不快感	0	1 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	8 (3.6)	8 (3.6)	3 (1.3)
疲労	2 (0.9)	0	1 (0.4)
歩行障害	0	0	1 (0.4)
腫脹	0	0	1 (0.4)
無力症	3 (1.4)	2 (0.9)	0
胸痛	1 (0.5)	2 (0.9)	0
不快感	0	1 (0.4)	0
熱感	1 (0.5)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.4)	0

表 2.7.6.26-25 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222 n (%)	safinamide 50 mg/日 N = 223 n (%)	 100 mg/日 N = 224 n (%)
疼痛	1 (0.5)	0	0
乾燥症	0	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.7)
転倒	6 (2.7)	4 (1.8)	5 (2.2)
頭部損傷	0	0	1 (0.4)
過量投与	0	0	1 (0.4)
臨床検査	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (3.1)
体重増加	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
最低血圧低下	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心電図変化	0	0	1 (0.4)
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	0	0	1 (0.4)
網膜機能検査異常	0	0	1 (0.4)
視野検査異常	0	0	1 (0.4)
体重減少	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血圧低下	1 (0.5)	0	0
血圧上昇	0	1 (0.4)	0
最高血圧低下	0	1 (0.4)	0
心電図 QT 補正間隔延長	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
食欲不振	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.3)	8 (3.6)	2 (0.9)
筋痙縮	0	0	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)
関節痛	1 (0.5)	1 (0.4)	0
背部痛	0	1 (0.4)	0
筋固縮	2 (0.9)	3 (1.3)	0
頚部痛	1 (0.5)	0	0
四肢痛	0	1 (0.4)	0
姿勢異常	0	1 (0.4)	0
重感	1 (0.5)	1 (0.4)	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 (0.5)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.5)	0	0
神経系障害	34 (15.3)	51 (22.9)	44 (19.6)
ジスキネジー	20 (9.0)	34 (15.2)	35 (15.6)
傾眠	3 (1.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
振戦	4 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.3)
構語障害	0	0	2 (0.9)
ジストニー	1 (0.5)	0	2 (0.9)
頭痛	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
パーキンソン病	5 (2.3)	5 (2.2)	2 (0.9)
運動緩慢	0	0	1 (0.4)
認知障害	0	0	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
書字障害	0	0	1 (0.4)
すくみ現象	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
神経根痛	0	0	1 (0.4)

表 2.7.6.26-25 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222 n (%)	safinamide 50 mg/日 N = 223 n (%)	 100 mg/日 N = 224 n (%)
鎮静	0	0	1 (0.4)
血管迷走神経性失神	0	0	1 (0.4)
アカシジア	1 (0.5)	0	0
平衡障害	0	1 (0.4)	0
灼熱感	2 (0.9)	0	0
頭部不快感	0	2 (0.9)	0
過眠症	1 (0.5)	0	0
感覚減退	0	1 (0.4)	0
意識消失	1 (0.5)	0	0
錯感覚	1 (0.5)	2 (0.9)	0
感覚障害	0	1 (0.4)	0
会話障害	0	2 (0.9)	0
視野欠損	1 (0.5)	0	0
精神障害	8 (3.6)	6 (2.7)	10 (4.5)
うつ病	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
幻覚	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
幻視	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.9)
不眠症	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.9)
異常な夢	1 (0.5)	0	1 (0.4)
中期不眠症	0	0	1 (0.4)
精神病性障害	0	0	1 (0.4)
思考異常	0	0	1 (0.4)
感情不安定	0	1 (0.4)	0
不安	1 (0.5)	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)
夜間頻尿	0	0	1 (0.4)
排尿躊躇	0	0	1 (0.4)
尿意切迫	1 (0.5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.4)
陰部そう痒症	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)
呼吸困難	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.4)
鼻漏	0	0	1 (0.4)
口腔咽頭痙攣	0	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3)	0	3 (1.3)
多汗症	0	0	1 (0.4)
苔癬様角化症	0	0	1 (0.4)
多形日光疹	0	0	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.5)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)	0	0
扁平苔癬	1 (0.5)	0	0
乾癬	1 (0.5)	0	0

表 2.7.6.26-25 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222	safinamide 50 mg/日 N = 223	safinamide 100 mg/日 N = 224
	n (%)	n (%)	n (%)
発疹	1 (0.5)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0	0
血管障害	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.2)
起立性低血圧	5 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.8)
高血圧	2 (0.9)	0	1 (0.4)
低血圧	1 (0.5)	1 (0.4)	0

Source: CSR Table 15.1
MedDRA Ver [redacted] is used for the Preferred term coding.
Treatment-Emergent AEs are the AEs which started on or after the first administration of study medication or AEs which started before the administration of study medication but worsened after administration of study medication.
AEs with relationship to Study drug "Possible" and "Probable" are included.
n: Number of subjects reporting AE, % : Percentage of subjects reporting AEs.

表 2.7.6.26-26 臨床検査に関連する副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	placebo N = 222	safinamide 50 mg/日 N = 223	safinamide 100 mg/日 N = 224
	n (%)	n (%)	n (%)
合計	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.5)	0	0
臨床検査	3 (1.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0

Source: CSR Table 15.2
MedDRA Ver [redacted] is used for the Preferred term coding.
Treatment-Emergent Laboratory AEs are the Laboratory AEs which started on or after the first administration of study medication or Laboratory AEs which started before the administration of study medication but worsened after administration of study medication.
AEs with relationship to Study drug "Possible" and "Probable" are included.
n: Number of subjects reporting AE, % : Percentage of subjects reporting AEs.

2.7.6.26.6.1 重篤な有害事象の叙述

本剤投与群で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　転倒、硬膜下血腫
有害事象の発現日　Day 137*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。Day 135*に機械的要因により転倒し、Day 137*に入院した。臨床検査において、患者には（外傷後）硬膜下血腫が認められ、それに対して開頭術が施行された。過換気が発現したため人工呼吸器が装着されたが、容態は徐々に悪化した。続発性合併症（人工呼吸器関連肺炎及び嚥下性肺臓炎）が発現し、患者はこれらの合併症により死亡した。

死亡日はDay 184*、死因は劇症肺炎と報告された。

患者には転倒、低血圧、浮動性めまい、失神又は転倒を引き起こす可能性がある医学的状態の既往歴はなかったが、歩行バランスが不良であった。

Day 135*、患者は治験薬の服用を中止した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
尿失禁	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa CR (levodopa + carbidopa)	Parkinson's disease	4 tabs	Oral	Since Day -360*
Amantadine-100 mg		2 tabs	Oral	Since Day -360*
Ropinirole-1 mg		2 tabs	Oral	Since Day -360*
Imipramine-25 mg	Urinary incontinence	1 tab	Oral	Since Day 30*
Imipramine- 50 mg		1 tab	Oral	Since Day 30*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -140*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
016-Week 4	Day 30*	Dose level 1
016-Week 8	Day 57*	Dose level 1
016-Week 12	Day 85*	Dose level 1
016-Week 18	Day 130*	Dose level 1
016-Week 24	Day 182*	—

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日		患者は無作為に割り付けられた。
Day 135*	0	患者は自宅で機械的要因により転倒した。 患者に転倒歴はなかったが、歩行バランスは不良であった。浮動性めまい、低血圧、失神又はそのほかの転倒に至る可能性がある疾患の既往歴はなかった。 患者は治験薬の服用を永続的に中止し、治験参加の中止を望んだ。
Day 137* ～ Day 184*	0	Day 137* 、患者は入院した。 臨床検査で硬膜下血腫が確認された。 手術（開頭術）が行われた。過換気が発現したため人工呼吸器が装着されたが、離脱できず、容態は徐々に悪化した。続発性合併症（人工呼吸器関連肺炎及び嚥下性肺臓炎）が発現し、患者はこれらの合併症により死亡した。 重篤な有害事象の転帰は死亡であった。 Day 184* に死亡し、死因は劇症肺炎と報告された。 剖検は行われなかった。

関連するバイタルサイン：未入手。

関連する臨床検査データ：未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：未入手。

医学的評価

パーキンソン病が既知の[redacted]歳男性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始後約 4.5 ヶ月の時点で患者は機械的要因により転倒し、硬膜下血腫が発現した。患者は手術を受けたが、その後合併症が発現し、劇症肺炎のため死亡した。

治験責任医師は当該事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

治験薬投与開始後約4.5ヶ月の時点で患者は転倒し、この転倒の結果として硬膜下血腫が発現した。基礎疾患のパーキンソン病により、患者には歩行バランス不良の既往歴があった。さらに、レボドパのような併用薬が不安定歩行を引き起こした可能性がある。このバランス不良が転倒を引き起こした可能性がある。これ以外には、この患者の転倒を引き起こした可能性があるほかの重大疾患の既往歴はなかった。以上より、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　急性腎不全、尿路感染、急性心筋梗塞、敗血症、死亡
有害事象の発現日　Day 182*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ、トリヘキシフェニジル及びブロモクリプチンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。また、2 型糖尿病に対してグリベンクラミド、高血圧に対してロサルタン、糖尿病性腎症に対して炭酸水素ナトリウム、酢酸カルシウム及びアルファカルシドール、そのほかにも抗酸化剤及び栄養補助剤としてマルチビタミン剤が投与されていた。

Day 182*　、排尿困難を伴う尿路感染（UTI）が発現し、外来で、腎臓医により抗菌薬で治療された。血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニン濃度は以前の安定レベルから上昇し、それぞれ 145 mg/dL 及び 5.9 mg/dL であった。したがって、　Day 183*　、血液透析のため入院した。患者には抗菌薬が静脈内投与され、入院中 3 回の透析（血液透析）が行われた。　Day 195*　、急性心筋梗塞が発現し、その後、不可逆性に容態が悪化し、　Day 196*　、患者は死亡した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約12年前* ～
慢性腎不全	不明
2 型糖尿病	投与約12年前* ～
糖尿病性腎症	投与約2年前* ～
高血圧	投与約7年前* ～
水疱性類天疱瘡	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus 125 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg combination)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day 102*
Pacitane (trihexyphenidyl) 2.0 mg		2 tab	Oral	Since Day -70*
Bromocriptine 2.5 mg		2 tab	Oral	Since Day -70*
Glynase (glibenclamide) 2.5 mg	Type 2 diabetes mellitus	1 tab	Oral	Since Day 30*
Losartan 50 mg	Hypertension	1 tab	Oral	Since Day -530*
Sodium bicarbonate	Diabetic nephropathy	12 tab	Oral	Since Day -530*
Phostal (calcium acetate) 10 mg	Diabetic nephropathy	3 tab	Oral	Since Day -530*
Alfacalcidol (1-alpha-hydroxycholecalciferol) 0.25 mg	Diabetic nephropathy	1 tab	Oral	Since Day -893*
Antioxidant	Nutritional supplement	1 tab	Oral	Since Day -70*
Multivitamin		1 tab	Oral	Since Day -70*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -38*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 30*	Dose level 1
Week 8	Day 60*	Dose level 1
Week 12	Day 88*	Dose level 1
Week 18	Day 130*	Dose level 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -38* スクリーニング期	NA	仰臥位血圧：110/70 mmHg、脈拍：82 bpm 心電図：正常範囲内 臨床検査結果： BUN 32 mg/dL クレアチニン 2.2 mg/dL 血糖値 215 mg/dL トリグリセリド 230 mg/dL 総コレステロール 230 mg/dL クレアチンキナーゼ 103 mg/dL カリウム 3.7 mEq/L 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ベースライン （Visit 3）	用量レベル 1	治験薬投与が開始された。 血圧及び脈拍は以下のとおり。連続測定した仰臥位血圧：130/80 mmHg、130/80 mmHg 及び 120/78 mmHg。連続測定した脈拍：78 bpm、78 bpm 及び 76 bpm。 心電図所見は以下のとおり。治験参加前の心電図 1：正常洞調律（正常）、治験参加前の心電図 2：正常洞調律（正常）、治験参加前の心電図 3：正常洞調律（正常）。 治験薬投与後： 仰臥位血圧 130/70 mmHg、脈拍 80 bpm。心電図：正常洞調律（正常範囲内）。 臨床検査結果： BUN 28 mg/dL クレアチニン 2 mg/dL 血糖値 140 mg/dL トリグリセリド 277 mg/dL 総コレステロール 260 mg/dL クレアチンキナーゼ 64 mg/dL カリウム 4.1 mEq/L 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day -30* （Visit 4）		仰臥位血圧 120/80 mmHg、脈拍 78 bpm。 臨床検査結果： BUN 28 mg/dL クレアチニン 2.0 mg/dL 血糖値 120 mg/dL トリグリセリド 314 mg/dL 総コレステロール 246 mg/dL クレアチンキナーゼ 88 mg/dL カリウム 4.6 mEq/L 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 60* （Visit 5）		仰臥位血圧 130/80 mmHg、脈拍 76 bpm。 臨床検査結果： BUN 30 mg/dL クレアチニン 2.0 mg/dL 血糖値 116 mg/dL トリグリセリド 273 mg/dL 総コレステロール 230 mg/dL クレアチンキナーゼ 139 mg/dL カリウム 3.9 mEq/L 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 88* （Visit 6）	用量レベル 1	仰臥位血圧 120/80 mmHg、脈拍 82 bpm。 心電図：正常洞調律、QTcB 延長（この所見は異常だが重要ではないと判断された） 臨床検査結果： BUN 32 mg/dL

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		クレアチニン 1.9 mg/dL 血糖値 246 mg/dL トリグリセリド 220 mg/dL 総コレステロール 189 mg/dL クレアチンキナーゼ 107 mg/dL 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 130* （Visit 7）		仰臥位血圧 120/70 mmHg、脈拍 82 bpm。 臨床検査結果： BUN 33 mg/dL クレアチニン 1.8 mg/dL 血糖値 124 mg/dL トリグリセリド 195 mg/dL 総コレステロール 201 mg/dL クレアチンキナーゼ 40 mg/dL カリウム 4.3 mEq/L 重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 182*	用量レベル 1	排尿困難を伴う尿路感染が発現し、外来で、他院の腎臓医により抗菌薬で治療された。 患者の BUN 及びクレアチニンは以前の安定レベルから上昇し、それぞれ 145 mg/dL 及び 5.9 mg/dL であった。
Day 183* ～ Day 196*	用量レベル 1	Day 183* の午後、患者は血液透析のため他院に入院した。患者には抗菌薬が静脈内投与され、入院中 3 回の透析（血液透析）が行われた。 Day 195* の午後 6 時 10 分頃、既に集中治療室に入院していた患者に急性心筋梗塞が発現し、その後、不可逆性に容態が悪化した。 Day 196* 、患者は死亡した。 入院中に投与された薬物は以下のとおり（臨床概要に基づく）：UBIQ Plus（ユビデカレノン 30 mg、selenium 50 µg）、パントプラゾール 40 mg、プレドニゾロン 10 mg、アカルボース 50 mg、K-bind（ポリスチレンスルホン酸カルシウム）粉末、Actrapid ヒト型インスリン注射剤、Magnex（セフォペラゾン+スルバクタム）注射剤、クロトリマゾール+ベクロメタゾンクリーム、Cilanem（イミペネム+シラスタチン）500 mg 注射剤、クリンダマイシン注射剤 600 mg、Forcan（フルコナゾール）注射剤 100 mL 及び Asthalin（サルブタモール）。

関連するバイタルサイン：未入手。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ、トリヘキシフェニジル及びブロモクリプチンが投与されていた。また、2 型糖尿病に対してグリベンクラミド、高血圧に対してロサルタン、糖尿病糖尿病性腎症に対して炭酸水素ナトリウム、酢酸カルシウム及びアルファカルシドール、そのほかにも抗酸化剤及び栄養補助剤としてマルチビタミン剤が投与されていた。

排尿困難を伴う尿路感染が発現し、抗菌薬により治療された。BUN 及びクレアチニン濃度は以前の安定レベルから上昇し、それぞれ 145 mg/dL 及び 5.9 mg/dL であった。したがって、患者は血液透析のため入院した。患者には抗菌薬が静脈内投与され、入院中 3 回の透析（血液透析）が行われた。約 10 日後に急性心筋梗塞が発現し、その後、不可逆性に患者の容態が悪化して死亡した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

本患者における敗血症は、基礎疾患（2 型糖尿病及び尿路感染）の合併症である可能性があった。また、入院中には急性心筋梗塞も発現した。年齢（[redacted] 歳）、性別（男性）、糖尿病及び高血圧等のリスク因子が、急性心筋梗塞の発現に寄与した可能性があった。さらに、急性又は慢性腎不全及び尿路感染は、基礎疾患の代償不全によるものと考えられた。これらの因子を全て考慮すると、報告された事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　死亡
有害事象の発現日　Day 46*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳のパーキンソン病女性患者（患者番号 [redacted]）。高血圧及び膝痛の既往歴があり、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本治験に登録された。

Day 46*　午前 5 時 30 分頃、患者がベッドで死亡しているのを夫が発見した。患者は前夜、いかなる愁訴もなく就寝した。

Day 45*　の午前 5 時 00 分～7 時 00 分、患者は troublesome ジスキネジーを訴え、その後治験責任医師によりレボドパの用量調節が指導された。

患者への治験薬の最終投与は　Day 45*　16 時 00 分であった。

死亡前の最終治験来院を含む治験期間中に臨床的に重要な異常は報告されず、バイタルサイン及び臨床検査値にも臨床的に重要な異常は認められなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約8年前* ～
高血圧	投与約5年前* ～
左膝関節手術	投与約4年前* ～
右眼白内障	投与約2年前* ～
卵管切除術	投与約20年前* ～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa 275 (levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -456*
Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg combination)		1 tab	Oral	Since Day -456*
Ropark (ropinirole)		6 mg	Oral	Since Day -456*
Normace-D (enalapril 10 mg + hydrochlorothiazide 25 mg)	Hypertension	1 tab	Oral	Since Day -1976*
Volini gel (diclofenac + oleum lini + menthol + methylsalicylate combination)	Knee joint pain	2 applications	Topical	Since Day -55*
Shelcal (calcium + vitamin D3 combination)	General health	1 tab	Oral	Since Day -242*
Ovista (vitamins + minerals combination)		1 tab	Oral	Since Day -55*
Abbreviation: H & Y, Hoehn and Yahr.				

現在及び過去におけるアルコール摂取及び喫煙はなかった。

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -64*	Not available
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 27*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -64*	―	仰臥位血圧は 140/92 mmHg、脈拍数は 86 bpm であった。 立位 1 分後の血圧は 144/90 mmHg、脈拍数は 88 bpm であった。 立位 3 分後の血圧は 144/90 mmHg、脈拍数は 88 bpm であった。 臨床検査結果： ヘモグロビン 12.1 g/dL（正常） 随時血糖値 175 mg/dL（高） 総コレステロール 204 mg/dL（高） トリグリセリド 239（高） 特に注意を要する臨床検査値はなかった。
Day -58*	―	心電図で洞性頻脈が認められ（総合判定では、異常ではあるが重要ではないとされた）、心拍数は 109 bpm であった。 QTcB は 446 ms であった。
Day -35*	用量レベル 1	臨床検査結果： ヘモグロビン 11.6 g/dL（低） 随時血糖値 135 mg/dL（高） 総コレステロール 179 mg/dL（正常） トリグリセリド 168 mg/dL（高） 特に注意を要する臨床検査値はなかった。
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	用量レベル 1	仰臥位血圧は 130/80 mmHg、脈拍数は 80 bpm であった。 立位 1 分後の血圧は 136/90 mmHg、脈拍数は 88 bpm であった。 立位 3 分後の血圧は 140/90 mmHg、脈拍数は 84 bpm であった。 心電図所見： 1. 治験薬投与前：正常洞調律（総合判定は正常）、心拍数 88 bpm、QTcB 442 ms

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		2. 治験薬投与前：正常洞調律（総合判定は正常）、心拍数 90 bpm、QTcB 447 ms 3. 治験薬投与前：正常洞調律（総合判定は正常）、心拍数 89 bpm、QTcB 423 ms 4. 治験薬投与後：正常洞調律（総合判定は正常）、心拍数 92 bpm、QTcB 431 ms
Day 27*	用量レベル 1	仰臥位血圧は 108/68 mmHg、脈拍数は 70 bpm であった。 立位 1 分後の血圧は 108/70 mmHg、脈拍数は 68 bpm であった。 立位 3 分後の血圧は 108/68 mmHg、脈拍数は 70 bpm であった。 臨床検査結果： ヘモグロビン 11.9 g/dL（低） 随時血糖値 139 mg/dL（高） 総コレステロール 184 mg/dL（正常） トリグリセリド 354 mg/dL（高） 特に注意を要する臨床検査値はなかった。
Day 45*	用量レベル 1	早朝の時間帯に troublesome ジスキネジーが認められた。 治験責任医師は Syndopa 275 mg 錠を半錠に減量した。 Troublesome ジスキネジーは軽快したが、持続していた。 治験責任医師は Syndopa CR も半量に減量した。 治験薬は 16 時 00 分に服用された。 患者はいかなる愁訴もなく通常どおり就寝した。
Day 46*	該当せず	早朝に患者がベッドで死亡しているのが発見された。 剖検は行われなかった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

高血圧及び膝痛の既往歴がある [redacted] 歳のパーキンソン病女性患者（患者番号 [redacted]）。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験に登録された。

治験開始後約 1.5 ヶ月の時点で、ベッドで死亡しているのが発見された。

治験責任医師は当該事象と治験薬との因果関係を「不明」と報告した。治験責任医師の意見によれば、死因は不明であった。剖検は行われなかった。当該事象の急性の経過から心原性であると考えられたが、治験薬との因果関係は否定できなかった。

コメント

患者の高血圧は適切に管理されており、死亡前に臨床的に重要な事象は認められなかった。以上より、当該事象と治験薬との因果関係は否定できず、したがって、「関連あるかもしれない」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　死亡
有害事象の発現日　Day 92*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病女性患者（患者番号[redacted]）。長期にわたり高血圧及び糖尿病を合併していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 458*　の朝、患者が死亡しているのを息子が発見した。患者は前夜、いかなる異常も認められず就寝した。剖検は行われなかった。

患者は、治験期間中の　Day 8*　から　Day 11*　まで過鎮静のため入院し、抗不安薬として服用していたロラゼパムの投与が中止され、治験薬の投与も一次的に中止された。入院期間中に行われた臨床検査の結果は全て正常であった。

Day 15*　に用量レベル 0 で治験薬の投与が再開され（ステップダウン療法）、本用量に対する患者の忍容性は良好で、その後の追跡調査来院において重要な異常は報告されなかった。

Day 85*　の最終来院（Visit 6）では，バイタルサイン、心電図、臨床検査値及び全身の身体的診察は全て正常であり、鎮静症状やその他の不快感も認められなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
2 型糖尿病	投与約5年前*～
本態性高血圧症	投与約5年前*～
不安	不明
パーキンソン病	投与約6年前*～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa + carbidopa 100/25 mg	Parkinson's disease	5 tab (1 tab x 5)	Oral	Since Day -28*
Levodopa + carbidopa 200/50 mg CR		3 tab (1 tab x 3)	Oral	Since Day -28*
Losartan 50 mg	Essential hypertension	2 tab (1 tab x 2)	Oral	Since Day -28*
Amlodipine 5 mg		1 tab (1 tab x 1)	Oral	Since Day -28*
Glimepiride + metformin 1/500 mg	Type 2 diabetes mellitus	2 tab (1 tab x 2)	Oral	Since Day -28*
Lorazepam 1 mg	Anxiety	1 tab	Oral	Day -28* to Day 8*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -31*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Unscheduled visit	Day 15*	Dose level 0
Week 4	Day 29*	Dose level 0
Week 8	Day 60*	Dose level 0
Week 12	Day 85*	Dose level 0

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -31* スクリーニング	該当せず	仰臥位血圧は 120/60 mmHg、脈拍数は 82 bpm であった。 心電図で正常洞調律及び非特異的 T 波異常を認めた（所見は異常であったが重要ではなかった）。 臨床検査結果： 随時血糖値 248 mg/dL
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （ベースライン）	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。 仰臥位血圧は 122/68 mmHg、脈拍数は 72 bpm であった。 心電図で正常洞調律（正常範囲内）を認めた。 治験薬投与後： 仰臥位血圧は 122/70 mmHg、脈拍数は 72 bpm であった。 心電図で正常洞調律及び非特異的 T 波異常を認めた（所見は異常であったが重要ではなかった）。 臨床検査結果： 随時血糖値 167 mg/dL
Day 8*　～ Day 11*	該当せず	Day 8*　、本患者は過鎮静のため入院した。抗不安薬として服用していたロラゼパムのほか、治験薬の投与が中止された。患者は回復したため、　Day 11*　に退院した。入院期間中に行われた臨床検査の結果は全て正常であった。 患者は　Day 8*　に治験薬の服用を中止した。 患者は後遺症なく完全に回復し、治験を継続した。
Day 15*	用量レベル 0	用量レベル 0 で治験薬投与を再開した（ステップダウン療法）。本用量に対する患者の忍容性は良好で、その後の追跡調査来院では正常な様子であった。
Day 85*	用量レベル 0	バイタルサイン（血圧及び呼吸）、心電図、臨床検査値及び全身の身体的診察は正常であり、治験薬に起因すると考えられる鎮静症状やその他の不快感も認められなかった。
Day 91*	用量レベル 0	患者は夕食後の 22 時 00 分に就寝した。頭痛、胸部不快感及び呼吸困難の症状は認められなかった。
Day 92*	該当せず	朝、患者が死亡しているのを息子が発見し、息子は自然死であると説明した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted] 歳のパーキンソン病女性患者（患者番号 [redacted]/[redacted]）。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。　Day 8*　に重篤な有害事象である過鎮静が認められ、入院した。当該事象は後遺症なく完全に消失した。患者は、その後の追跡調査来院では正常な様子であった。

Day 92* に死亡しているのを息子が発見した。

治験責任医師は、死因は不明であり、治験薬と当該事象との因果関係も「不明」と報告した。患者への治験薬の最終投与は　Day 91*　午前 8 時 30 分であった。治験責任医師は死因が心原性であると判断した。剖検は行われなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

コメント

患者は治験薬投与開始後 3 ヶ月の時点で突然死した。患者の高血圧及び糖尿病は適切に管理されており、死亡前に臨床的に重要な事象は認められなかった。以上より、治験薬と当該事象との因果関係は否定できず、したがって、「関連あるかもしれない」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／死亡
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　急性白血病、重度貧血、結核性胸水症の疑い
有害事象の発現日　Day 3*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病が既知の [redacted] 歳女性患者（患者番号 [redacted]）。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の服用を開始した。関連する既往歴は、高血圧（投与約4年前*～）であった。また、間欠的な悪心及び嘔吐の既往歴もあった。

スクリーニング時には、ヘモグロビンが 12.1 g/dL、血球系は低値であった（WBC 2430/μL、血小板数 102,000/μL）。患者は無作為化当日に軽度咳嗽及び発熱を訴え、症状はその後 2～3 日続いた。咳嗽を伴う喀出、頭痛、胸痛、食欲不振及び悪心も認められるようになった。2 週間後には脱力も認められるようになった。超音波検査により右胸水が確認された。

患者は　Day 30*　に治験薬の服用を中止した。患者は息切れ及び嘔吐を来し、結核が疑われた。患者にこのような愁訴の既往はなく、結核の家族歴もなかった。

Day 59*　、救急治療科において患者のヘモグロビンが 4.5 g/dL であることが判明し、超音波検査により境界型脾腫及び軽度の左胸水が確認された。患者に 1 パックの輸血が行われた。翌日の胸部 CT スキャンでは、右上中葉及び左上葉の硬化、肺底部無気肺を伴う軽度の左胸膜減衰並びに軽度の腹水が認められた。

Day 77*　に行った検査では、ヘモグロビン 4.3 g/dL、血小板数 11,000/μL、芽球細胞 67%であった。スクリーニング時には、ヘモグロビン 12.1 g/dL、WBC 数 2430/μL、血小板数 102,000/μL であった。

Day 84*　、患者は昏迷状態で血液内科を受診した。患者は前夜から何も口にしていなかった。完全な血液像及び末梢血塗抹標本の報告書が検討され、急性白血病と診断された。輸血及び治療のため救急治療科に入院するよう指導された。患者は救急治療科への移動中に死亡した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
高血圧	投与約4年前*～
間欠的な悪心及び嘔吐	日付不明
咳嗽及び発熱	無作為化前の 2～3 日間

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	5 tab	Oral	Since Day -191*
Syndopa CR (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)		1 tab		
Ropark (ropinirole)		4.5 mg		
Entacom (entacapone)		600 mg		
Trivastal LA (piribedil)		50 mg		
Atenolol	Hypertension	50 mg	Oral	Since Day -191*
Ecosprin (acetylsalicylic acid)		150 mg		
Nexito (escitalopram)	Depression	5 mg	Oral	Since Day -191*
Antoxid	Neuroprotection	—	Oral	Since Day -191*
Pantocid (pantoprazole)	Gastritis	40 mg	Oral	Since Day 1*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -191*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -191* ～ Day -1*	スクリーニング	中央臨床検査機関の報告書によれば、スクリーニング時のヘモグロビンは 12.1 g/dL、血球系は低値であった（WBC 2430/μL、血小板数 102,000/μL）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	臨床検査結果： アルカリホスファターゼ 137 IU/L γ グルタミントランスフェラーゼ（GGT）94 IU/L 重要な臨床検査値異常はほかには認められなかった。 患者は治験薬の服用を開始した。 患者は腹部超音波検査を受けるよう指導された。
Week 4 （投与約1ヶ月後*）	用量レベル 1	Day 30* に治験薬の投与を中止した。 Day 36* に得た情報は以下のとおりである。 Day 1* に臨床検査結果で血清 GGT が 94 IU/L であったため、患者は腹部超音波検査を受けるよう指導された。Week 4 の来院時に超音波検査結果の報告書を患者が持参し、右胸水が確認された。また、患者は過去 1 ヶ月間に喀出を伴う咳嗽、微熱、頭痛、胸痛、食欲不振及び悪心もあったと訴えた。過去 15 日間の脱力感も訴えた。過去 3 日間は 1 日 1 回、息切れ及び嘔吐もあった。患者は過去 6 日間治験薬を服用していなかった。検査の結果、患者は貧血であることが判明した。患者の既往歴及び超音波検査報告書から結核が疑われた。精密検査を受け、15～20 日後に報告書を全て持参して経過観察のため来院するよう患者に依頼した。治験薬の投与を一次的に中止した。
Day 42*	—	Day 42* に得た情報は以下のとおりである。患者は依然として軽度胸痛、背部痛及び微熱を訴えていた。脱力感もあった。これまでに食欲不振及び喀出を伴う咳嗽が認められていた。患者にこのような愁訴の既往はなく、結核の家族歴もなかった。 Day 39* に行った検査の結果： 赤血球沈降速度（ESR）は最初の 1 時間で 27 mm。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		胸部 X 線検査で異常を認めず。 喀痰検査は抗酸菌陰性で、ルーチンの血液像検査は未実施。
Day 59*	－	患者は　Day 59*　の夕方に全身脱力状態で救急治療科を受診した。臨床検査が行われ、輸血を受けるよう指導された。ルーチンの血液像検査及び血清電解質濃度測定のため採血が行われた。ヘモグロビンは 4.5 g/dL であった。 重要な臨床検査値異常はほかには認められなかった。 心電図は正常であった。 上腹部の超音波検査で、境界型脾腫、胆石症及び軽度の左胸水が認められた。 胸部 CT スキャンでは、総胆管結石を伴う胆石症、並びに右上中葉及び左上葉の硬化が認められた。肺底部無気肺を伴う軽度の左胸膜減衰及び軽度の腹水も確認された。 患者は 1 パックの輸血を受け、輸血後 2～3 時間の経過観察後に退院した。また、治験責任医師は葉酸及びピリドキシンの連日投与以外の治療は行っていないことも明らかにした。
Day 77*	－	Day 77*　、患者は神経科を受診した。ルーチンの血液像検査、血液塗抹標本及び血液生化学検査のため採血が行われた。 臨床検査結果： ヘモグロビン 4.3 g/dL ESR 最初の 1 時間に 60 mm 血小板数 11,000/µL 総白血球数 11,000/µL 芽球細胞 67% 有核赤血球 3 カリウム 6.16 mmol/L アルカリホスファターゼ 74 IU/L 重要な臨床検査値異常はほかには認められなかった。
Day 84*	－	Day 84*　の朝、患者は血液内科を受診した。患者は昏迷状態で、前夜から何も口にしていなかった。完全な血液像及び末梢血塗抹標本の報告書が検討され、急性白血病と診断された。輸血及び治療のため救急治療科に入院するよう指導された。患者は救急治療科への移動中に死亡した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

呼吸器症状、脱力及び重度貧血を患う[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。患者は急性白血病と診断され死亡した。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を重度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。死因は心停止によるものと報告された。剖検は行われなかった。

コメント

患者は何らかの呼吸器感染を示唆する症状を呈し、結核性胸水症の疑いがあると報告された。患者には間欠的な悪心及び嘔吐の既往歴があることがわかり、無作為化時には咳嗽及び発熱も認められた。治験薬の投与を 1 ヶ月後に中止した。治験薬の投与中止から 1.5 ヶ月後、患者に重度貧血、重度血小板減少症及び芽球細胞数増加（67%）が認められ、急性白血病と診断された。スクリーニング時にも血小板減少症、重度白血球減少症及び境界型貧血が認められていた。スクリーニング時の血液学的検査値の異常、及び患者の状態が最初の時点から徐々に悪化した（治験薬の投与中止後も悪化）ことか

＊新薬情報提供時に置き換えた。

らを考えると、患者は以前から白血病に罹患しており、それが治験責任医師により報告された関連する全ての副作用の根本原因であったと思われる。したがって、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　びらん性胃炎
有害事象の発現日　Day 16*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ及びロピニロールが投与されていた。また、既往の高血圧に対してアテノロール及びロサルタン、糖尿病に対してメトホルミン並びにアテローム性動脈硬化症に対してアトルバスタチン、心疾患予防のためアセチルサルチル酸が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 14*　、メレナが発現した。翌日は症状がみられなかったが、　Day 16*　にメレナが再発し、胃部不快感及び軽度胃痛も認められた。患者は治験薬の服用を中止した（ Day 16* ）。その翌日は体調が回復していた。悪心及び嘔吐の既往歴はなかった。患者は Day 16* に入院した。アスピリンの投与が中止され、食道胃十二指腸内視鏡検査により、胃体部及び胃底部内に多数の表在性びらん（びらん性胃炎）が確認された。結腸内視鏡検査の結果から緩下薬乱用（盲腸の色素沈着過度）が示唆された。その他の結果は正常であった。患者はパントプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与され、　Day 22*　に退院し、退院時にはパントプラゾール 40 mg 1 日 2 回経口及び制酸薬 100 mg 1 日 2 回の投与を受けていた。患者は治験薬を再開した。患者には薬物アレルギー及び外科疾患の既往歴はなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約8年前*～
糖尿病	投与約5年前*～
高血圧	投与約6年前*～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa + carbidopa) 125 mg	Parkinson disease	2 tab	Oral	Since Day -649*
Ropinirole		8 mg	Oral	Since Day -88*
Atenolol	Hypertension (since投与約6年前)	25 mg	Oral	Since Day -1380*
Losar-H (losartan hydrochlorothiazide)		1 tab	Oral	Since Day -1380*
Glycomet (metformin)	Diabetes mellitus (since投与約5年前)	1.5 g	Oral	Since Day -653*
Atorvastatin	Atherosclerosis	10 mg	Oral	Since Day -1380*
Ecosprin (acetylsalicylic acid)	Prophylaxis of cardiac disease	150 mg	Oral	Day -1380* to Day 16*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -44*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 14*	用量レベル 1	患者にメレナが発現した。
Day 16*	治験薬投与を中止	患者にメレナが再発した。 患者は入院した。 治験薬の投与を一次的に中止した。 アセチルサルチル酸の投与も中止した。
Day 17*	該当せず	食道胃十二指腸内視鏡検査により、胃体部及び胃底部内の多数の表在性びらん（びらん性胃炎）が示唆された。
Day 18*	該当せず	結腸内視鏡検査では緩下薬乱用（盲腸の色素沈着過度）が示唆された。
Day 22*	用量レベル 1	患者は退院し、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。 治験薬投与を再開した。

関連するバイタルサイン：未入手。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ及びロピニロールが投与されていた。また、既往の高血圧に対してアテノロール及びロサルタン、糖尿病に対してメトホルミン並びにアテローム性動脈硬化症に対してアトルバスタチン、心疾患予防のためアセチルサルチル酸が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験薬の投与 13 日目に患者にメレナが発現し、胃部不快感及び軽度胃痛も認められた。食道胃十二指腸内視鏡検査により、胃体部及び胃底部内に多数の表在性びらん（びらん性胃炎）が確認された。また、結腸内視鏡検査の結果から緩下薬乱用（盲腸の色素沈着過度）が示唆された。患者にパントプラゾールを投与し、その後、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

症例記述から考えると、本患者のびらん性胃炎はアスピリンによって生じた可能性がある。患者はアスピリンの投与中止後、　Day 22*　に当該事象から完全に回復し、当該事象が再発することはなかった。治験薬も同時に中止されたが、6 日後に再開され、びらん性胃炎の症状が再発することはなかった。また、結腸内視鏡検査では緩下薬乱用を示唆する特徴も認められた。以上を考慮すると、びらん性胃炎による入院の事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	呼吸困難及び口腔咽頭痙攣
有害事象の発現日	Day 6*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパが投与されていた。また、不安に対してクロナゼパム、不眠症に対してロラゼパム及びビタミン剤としてトコフェロール酢酸及びビタミン B 複合体が投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に患者への治験薬投与を開始した。

Day 6*　、患者に息切れが発現した。患者は近隣の病院の救急室を受診し、デキストロース静注剤及び deriphylline を投与された。患者は 1 時間で帰宅した。本エピソード後に症状は認められなかった。

Day 7*　、息切れが再発した。Troublesome ジスキネジーも併発していた。患者は別の病院に連れて行かれ、deriphylline 皮下注剤を投与された。胸部 X 線検査及び心電図検査が行われ、いずれも正常であった。酸素飽和度は正常であった（99%）。1.5 時間ほどで息切れが軽快した後、帰宅した。その後、症状は認められなかった。息切れの重症度は中等度と報告された。報告された重篤な有害事象の息切れの転帰は、「　Day 7*　に後遺症なく回復した」であった。

Day 8*　、患者は実施医療機関に来院し、治験責任医師による診察では、胸部は清明、心音は正常、血圧は 110/80 mmHg であった。患者は実施医療機関の心臓専門医に紹介され、当専門医は本息切れのエピソードは心臓や肺の疾患との関連はないが、ジスキネジーの一部であると考えた。

Day 15*　午後、ベッドで横になっていた際に、もう 1 つのエピソードである口腔咽頭痙攣が発現した。患者は経鼻呼吸できなかった。顎を無理やり開けたところ、呼吸が再開した。顎を離すと口が閉じ、ほぼ 1 分間呼吸が停止したため、口を無理やり開けると息切れが軽減した。本エピソードは約 0.5 時間続いた。近医が呼ばれ、到着時までには症状が消失していた。患者は注射を受け

＊新薬情報提供時に置き換えた。

（内容不明）、当時の血圧は 90/40 mmHg であった。患者は　Day 16*　に心臓専門医の診察を受けた。心電図及び酸素飽和度検査の結果は正常であった。

心臓専門医は患者にパーキンソン病又は治験薬と関連がある口腔咽頭痙攣が発現したと考え、治験薬を中止するよう指導した。口腔咽頭痙攣の重症度は重度と報告された。報告された転帰は、「Day 15* に後遺症なく消失した」であった。

Day 16*　の夕方に患者に連絡したところ、体調は良好で、口腔咽頭痙攣の症状はなかった。自宅で記録された血圧は 110/70 mmHg であった。

Day 17*　、患者は治験薬を一次的に中止するよう指導された。

Day 24*　の追跡調査来院時に、患者は重度のジスキネジーを発症し、息切れが再発した。医師がリラックスするよう患者に伝えると、本エピソードは 2～3 分間続いた後、完全に消失した。仰臥位血圧は 130/70 mmHg、立位血圧は 120/70 mmHg であった。患者によれば、本エピソードは Day 6*　、Day 7*　及び Day 15*　に起きたエピソードと類似していた。患者は精神分析医に紹介され、さらに当医師から精神科医に紹介された。精神科医はこれらの発作が不安によるものであると考え、Day 24*　に患者に対してミルタザピン 15 mg の投与を開始した。報告された息切れの重症度は軽度であった。当該事象は同日（Day 24*　）に後遺症なく消失した。

患者が治験継続を希望しなかったため、治験責任医師は本患者の治験を中止した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約7年前* ～
屈折異常	投与約10年前* ～
白内障	Day -91*　～
不眠症	不明
不安	Day -125*　～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Tidomet Plus (levodopa + carbidopa combination)	Parkinson's disease	8 tab	Oral	Since Day -53*
Pramipexole		4.5 mg	Oral	Since Day -96*
Clonazepam	Anxiety	1.0 mg	Oral	Since Day -125*
Lorazepam	Insomnia	4 mg	Oral	Since Day -242*
Tocopheryl acetate	Vitamin supplement	400 mg	Oral	Since Day -569*
Vitamin supplement	B-complex	1 cap	Oral	Since Day -204*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -91*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Unscheduled	Day 24*	Discontinued

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 6*	用量レベル 1	患者に息切れが発現した。 病院に連れて行かれ、デキストロース静注剤及び deriphylline を投与された。
Day 7*	用量レベル 1	患者は troublesome ジスキネジーを発症し、息切れを感じた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		病院で deriphylline が投与された。 報告された当該重篤な有害事象の転帰は、「後遺症なく消失した」であった。 胸部 X 線検査は正常であった。 心電図は正常であった。 酸素飽和度は 98%であった。
Day *8	用量レベル 1	実施医療機関に患者が来院した。 治験責任医師が患者を診察した結果、胸部は清明で、心音は正常であった。血圧は 110/80 mmHg であった。
Day 15*	用量レベル 1	患者にもう 1 つのエピソードである口腔咽頭痙攣が発現した。 患者は注射を受けた（内容不明）。 血圧は 90/40 mmHg であった。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。
Day 16*	用量レベル 1	患者は心臓専門医の診察を受け、当専門医は、口腔咽頭痙攣はパーキンソン病又は新しい治験薬と関連があると考えた。 患者は症状がなく、自宅で記録された血圧は 110/70 mmHg であった。 心電図は正常であった。 酸素飽和度は 98%であった。 患者は治験薬を一次的に中止するよう指導された。
Day 24*	該当せず	追跡調査のため患者が実施医療機関に来院した。血圧は 130/70 mmHg（仰臥位）及び 120/70 mmHg（立位）であった。 患者に重度のジスキネジーが発現し、息切れが再発した。 精神科医はこれらの発作が不安によるものと考え、ミルタザピンの投与を開始した。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。 心電図は正常であった。 酸素飽和度は 98%であった。 患者は治験中止となった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパが投与されていた。不安に対してクロナゼパム、不眠症に対してロラゼパム及びビタミン剤としてトコフェロール酢酸及びビタミン B 複合体の併用投与を投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験責任医師は、息切れ及び口腔咽頭痙攣の有害事象の因果関係を、治験薬と「関連あるかもしれない」と評価した。

コメント

治験薬投与中止後 7 日目の息切れ及びジスキネジーのエピソード発現は、治験薬投与期間のエピソード発現と極めて類似しており、これらのエピソードが治験薬によるものである可能性は低いことが示唆されている。最も可能性が高いのは心身症性の原因である。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象（入院）
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　白内障手術
有害事象の発現日　Day 119*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、ロピニロール、トリヘキシフェニジル及びプロプラノロールが投与されていた。糖尿病に対して glipizide 及びグリベンクラミドが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 119*　、患者は左眼の白内障手術を受けた。白内障はスクリーニング時には認められており、スクリーニング時から手術時まで視力に変化はみられなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
糖尿病	投与約7年前*～
L5-S1 椎間板脱出及び椎弓切除術	投与約8年前*に施行
右眼白内障手術	投与約4年前*に施行

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 100 mg+ carbidopa 25 mg combination	Parkinson's disease	1 tab x 4	Oral	Since投与約5年前*
Trihexyphenidyl 2 mg		1 tab x 3	Oral	Since投与約8年前*
Ropinirole 0.25 mg		1 tab x 3	Oral	Since投与約8年前*
Propranolol 40 mg		1 tab x 2	Oral	Since投与約7年前*
Glipizide 5 mg	Diabetes mellitus	1 tab x 2	Oral	Since投与約7年前*
Glynase (glyburide)	Diabetes mellitus	0.5 tab x 2	Oral	Since投与約7年前*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -63*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 85*	Dose level 1
Week 18	Day 127*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
スクリーニング		患者は左眼に白内障があり、視力が悪化すれば手術を行う予定であると申告した。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 119*	用量レベル 1	患者は予定された白内障手術のため入院し、同日に手術を受けた。以下の薬剤が投与された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		- Intosol（一般名不明）溶液 Appovisc（一般名不明）PFS 注射剤 - Z-pred（一般名不明）点眼液 - Doloket（1 mL あたり ketorolac tromethamine 5 mg 及びベンザルコニウム塩化物液 0.1 mg を含有）点眼液 - Reflin（セファゾリン）注射剤 1 g - Nobel（ニメスリド）100 mg 錠剤 - Ocugold（天然カロチノイド・ルテイン+ゼアキサンチン配合剤）錠剤
Day 120*	用量レベル 1	患者は退院した。 術後に治療は受けなかった。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、ロピニロール、トリヘキシフェニジル及びプロプラノロールが投与されていた。糖尿病に対して glipizide 及びグリベンクラミドが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験開始後約 4 ヶ月の時点で、患者は左眼の白内障手術を受けた。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

患者がスクリーニング時に申告したとおり、白内障は本治験での患者の無作為化前から存在していた。そのために白内障手術が行われたことから、左眼の白内障手術のための入院の事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象（入院）
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　白内障手術
有害事象の発現日　Day 94*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。投与約8年前*からパーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びプラミペキソールが投与されていた。高血圧に対してアテノロール+アムロジピン配合剤が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

スクリーニング時に患者は両眼の白内障と診断された。眼科医による経過観察が行われ、治験薬投与開始後 3 ヶ月時点で左眼白内障の外科的切除を受けた。手術は問題なく行われ、患者は同日夕方に退院した。当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
高血圧	10 年前～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 100 mg+ carbidopa 25 mg combination	Parkinson's disease	1 tab x 4	Oral	Since投与約3年前*
Pramipexole 0.5 mg		1 tab x 2	Oral	Since投与約2年前*
Bilol AM (atenolol 50 mg + amlodipine 5 mg)	Hypertension	1 tab x 1	Oral	Since投与約10年前*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -35*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 85*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
スクリーニング	―	患者は両眼の白内障と診断された。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 94*	用量レベル 1	左眼白内障の外科的切除のため、患者は午前中に入院し、同日夕方に退院した。手術は問題なく行われ、患者の体調も良好であった。 以下の薬剤が投与された。 - Intosol（一般名不明）溶液 - Appovisc（一般名不明）PFS 注射剤 - Z-pred（一般名不明）点眼液 - Doloket（1 mL あたり ketorolac tromethamine 5 mg 及びベンザルコニウム塩化物液 0.1 mg を含有）点眼液 - Reflin（セファゾリン）1 g 注射剤 - Nobel（ニメスリド）100 mg 錠剤 - Ocugold（天然カロチノイド・ルテイン+ゼアキサンチン配合剤）錠剤 患者は術後の治療は受けなかった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。投与約8年前*からパーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びプラミペキソールが投与されていた。高血圧に対してアテノロール+アムロジピン配合剤が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

スクリーニング時に患者は両眼の白内障と診断された。眼科医による経過観察が行われ、治験薬投与開始後 3 ヶ月時点で左眼白内障の外科的切除を受けた。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

白内障は、本治験での患者の無作為化前のスクリーニング時に診断された。そのために手術が行われたことから、左眼の白内障手術のための入院の事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象（入院）
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　右眼の白内障手術
有害事象の発現日　Day 97*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病患者。レボドパ、カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。スクリーニング来院及び Week 12 の眼科検査で、両眼の白内障であることが判明した。

Day 97*　、患者は眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け（症例 ID：2008IN000028 の重篤な有害事象として記録）、その後　Day 140*　に予定していた眼内レンズ挿入による左眼の白内障手術を受けた。術後にはオフロキサシン点眼液が 1 日 4 回投与された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
両眼の白内障	－

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	0.5 tab x 4	Oral	Since Day -2252*
Trihexyphenidyl 2 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -2252*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -35*	—
Randomization	[redacted]	—
4 weeks completed	Day 29*	—
8 weeks completed	Day 57*	—
12 weeks completed	Day 85*	—
18 weeks completed	Day 127*	—

事象経過

日付	用量レベル	説明
スクリーニング来院	―	眼科検査が行われ、患者が両眼の白内障であることが判明した。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 85*	用量レベル 1	眼科検査で両眼に白内障変化が認められた。
Day 97*	用量レベル 1	患者は眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け、同日退院した。 術日に以下の薬剤が投与された。Intosol（一般名不明）溶液、Appovisc（一般名不明）PFS 注射剤、Z-pred（一般名不明）点眼液、Doloket（1 mL あたり ketorolac tromethamine 5 mg 及びベンザルコニウム塩化物液 0.1 mg を含有）点眼液、Reflin（セファゾリン）注射剤 1 g、Nobel（ニメスリド）100 mg 錠剤、Zospar（スパルフロキサシン）200 mg 及び Ocugold（天然カロチノイド・ルテイン+ゼアキサンチン配合剤）。 また、オフロキサシン点眼液が 4 週間投与され、 Day 105* から Day 125* まではオフロキサシン 200 mg が 1 日 2 回経口投与された。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。
Day 127*	用量レベル 1	実施医療機関が当該重篤な有害事象について知った。

関連するバイタルサイン：未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：未入手。

眼科検査

評価	スクリーニング来院		Visit 6（ Day 85* ）	
	右眼	左眼	右眼	左眼
矯正視力	20/60 異常－右眼白内障	20/60 異常－左眼白内障	20/60 異常－屈折異常、過熟白内障	20/60 異常－屈折異常、過熟白内障
視野測定	異常－水晶体の白内障変化による視野のわずかな変化	異常－水晶体の白内障変化による視野のわずかな変化	異常－白内障による視野の変化、治験では重要ではない	異常－白内障による視野の変化、治験では重要ではない
眼底検査	正常	正常	正常	正常
色覚	正常	正常	正常	正常

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。治験薬投与開始後約 3 ヶ月の時点で、患者は眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け、同日退院した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

患者は治験薬投与開始前に両眼の白内障に罹患していた。高齢であったことが白内障の発症につながったと考えられる危険因子であった。そのために手術が行われたことから、右眼の白内障手術のための入院の事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted] に報告された第 2 の重篤な有害事象：

叙述の分類　重篤な有害事象（入院）
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　左眼の白内障手術
有害事象の発現日　Day 140*

臨床概要

パーキンソン病患者。 投与約4年前* から両眼の白内障に罹患していた。患者は治験への参加登録後に手術を受ける予定であった。最初に Day 97* に眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け（問題なく終了）、その後 Day 140* に予定していた眼内レンズ挿入による左眼の白内障手術を受けた。術後にはオフロキサシン点眼液が 1 日 4 回投与された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
両眼の白内障	投与約4年前*～
右眼の白内障手術	Day 97*
パーキンソン病	－

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	0.5 tab x 4	Oral	Since Day -2252*
Trihexyphenidyl 2 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -2252*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

事象経過

日付	用量レベル	説明
スクリーニング来院	用量レベル 1	眼科検査で患者が両眼の白内障であることが判明した。
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 85*	用量レベル 1	眼科検査で両眼に白内障変化が認められた。
Day 97*	用量レベル 1	患者は眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け、問題なく終了した。
Day 140*	用量レベル 1	患者は予定していた眼内レンズ挿入による左眼の白内障手術を受け、同日退院した。 白内障手術中、以下の薬剤が投与された。 - Intosol（一般名不明）溶液 - Appovisc（一般名不明）PFS 注射剤 - Z-pred（一般名不明）点眼液

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		- Doloket（1 mL あたり ketorolac tromethamine 5 mg 及びベンザルコニウム塩化物液 0.1 mg を含有）点眼液 - Reflin（セファゾリン）注射剤 1 g - Nobel（ニメスリド）100 mg - Zospar（スパルフロキサシン）200 mg - Ocugold（天然カロチノイド・ルテイン+ゼアキサンチン配合剤） 術後にはオフロキサシン点眼液が 1 日 4 回投与され、投与が継続されていた。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：未入手。

医学的評価

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）及びトリヘキシフェニジル 2 mg が投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。患者は 投与約4年前* から両眼の白内障に罹患しており、治験への参加登録後に手術を受ける予定であった。最初に、 Day 97* に眼内レンズ挿入による右眼の白内障手術を受け（問題なく終了）、その後 Day 140* に予定していた眼内レンズ挿入による左眼の白内障手術を受けた。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

患者には 投与約7年前* から両眼に白内障の既往歴があった。高齢であったことが白内障の発症につながったと考えられる危険因子であった。そのために手術が行われたことから、左眼の白内障手術のための入院の事象は治験薬と「関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類 重篤な有害事象／ADO
投与群 safinamide 100 mg/日
有害事象の記述 オフ時間増加
有害事象の発現日 Day 95*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、ロピニロール及び Syncapone（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）が投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 95* 、治験責任医師は、患者に動作緩慢の増加、オフ時間の増加、すくみ現象の増加、及びオフ時間の冷え症が 1 ヶ月にわたって認められており、これらの症状が直前 5 日間で著しく悪化したと報告した。そのため、患者は用量調節のために入院した。Syncapone の 1 日用量を 100 mg 1 日 6 回から 150 mg 1 日 5 回に増量した。治験薬は既に Day 91* に患者が服用を中止して

＊新薬情報提供時に置き換えた。

いた。患者は自身の状態を考慮して同意を撤回し、治験薬の投与継続を希望しなかった。患者の症状は持続し、オフ時間の開始が早くなり、時間も増加した。Syncapone 150 mg の投与を更に 1 日 5 回から 1 日 6 回に増加した。本用量により、意図したとおりオフ時間の症状は軽減したが、troublesome ジスキネジーの発症が認められた。ロピニロールの用量を 4 mg 1 日 3 回から 2 mg 1 日 3 回に減量した。患者は　Day 98*　に退院した。退院時、患者は意識清明かつ見当識正常であった。血圧は 140/90 mmHg であった。呼吸器検査、心血管検査及び腹部検査で異常は認められなかった。神経学的検査により運動緩慢が明確に示され、歯車現象（cogwheel）検査は陽性（右の方が左よりも重度）、仮面顔は陽性、歩行は緩徐、足底反射は底屈で、すくみ及び安静時振戦は認められず、両眼の外眼運動は正常であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約12年前* ～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syncapone 100 mg (levodopa + carbidopa + entacapone)	Parkinson's disease	6 tab	Oral	Unknown date to Day 95*
Syncapone 150 mg (levodopa + carbidopa + entacapone)		5 tab	Oral	Day 95* to Day 99*
Syncapone 150 mg (levodopa + carbidopa + entacapone)		6 tab	Oral	Since Day 98*
Ropark (Ropinirole)		12 mg	Oral	Day 74* to Day 98*
Ropark (Ropinirole)		6 mg	Oral	Since Day 98*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -81*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 61*	用量レベル 1	患者に動作緩慢の増加、オフ時間の増加、すくみ現象の増加及びオフ時間の冷え症が 1 ヶ月にわたって認められていた。
Day 91*	治験薬投与を中止	患者は治験薬の服用を中止した。
Day 95*	治験中止	重篤な有害事象のオフ時間増加が発現。 5 日間で症状が著しく悪化したため、患者は入院した。 Syncapone の用量を 100 mg 1 日 6 回から 150 mg 1 日 5 回に増量した。
Day 95* ～ Day 98*（入院期間） Day 98*（退院日）	－	入院中及び退院時、患者は意識清明かつ見当識正常であった。血圧は 140/90 mmHg であった。 呼吸器系及び心血管系に異常は認められなかった。腹部検査で異常は認められなかった。神経学的検査により運動緩慢が明確に示された。歯車現象（cogwheel）検査は陽性であった（右の方が左よりも重度）。仮面顔は陽性であった。歩行は緩徐、足底反射は底屈で、すくみ及び安静時振戦は認められず、両眼の外眼運動は正常であった。 Syncapone 150 mg の投与を更に 1 日 5 回から 1 日 6 回に増加したところ、オフ時間の症状は軽減した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		患者に troublesome ジスキネジーの発症が認められたため、ロピニロールの用量を 4 mg 1 日 3 回から 2 mg 1 日 3 回に減量した。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、ロピニロール及び Syncapone（レボドパ+カルビドパ+エンタカポン）が投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験責任医師は、Day 95* に、患者に動作緩慢の増加、オフ時間の増加、すくみ現象の増加及びオフ時間の冷え症が 1 ヶ月にわたって認められ、これらの症状が直前 5 日間で著しく悪化したと報告した。そのため、患者は用量調節のために入院した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

患者にパーキンソン病の悪化を示唆する症状が発現した。不適切な投与量等、複数の因子が関与していると考えられる。患者の状態は用量調節後に改善した。したがって、オフ時間増加の有害事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO／医学的に重要な事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　肺臓炎
有害事象の発現日　不明

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	－	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病患者（患者番号 [redacted]）。患者の息子からの情報によれば、患者は肺臓炎により近隣の病院に入院した。患者は回復し、退院した。

患者はその後実施医療機関に来院せず、繰り返し電話をかけても応答がなかったため、肺臓炎に関する詳細な情報（治療、胸部 X 線、臨床検査値等）は得られなかった。患者が治験薬の服用を永続的に中止しており、再開を希望しなかったため、治験責任医師は患者の治験中止を決めた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約6年前* ～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Information not available				

＊新薬情報提供時に置き換えた。

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -162*	—
Randomization	[redacted]	—
Unscheduled visit	Day 85*	—

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 60*	－	患者の息子に電話で連絡したところ、患者は肺臓炎により近隣の病院に入院したとのことであった。息子からの情報によれば、患者は退院し、体調は良好であった。患者は治験薬の服用を中止しており、再開を希望しなかった（病院の医師が治験薬による何らかの反応が出る可能性があると伝えた）。
Day 85*	－	入手した情報によれば、患者はその後実施医療機関に来院せず、繰り返し電話をかけても応答がなかったため、肺臓炎に関する詳細な情報（治療、胸部 X 線、臨床検査値等）は得られなかった。患者が治験薬の服用を永続的に中止しており、再開を希望しなかったため、治験責任医師は患者の治験中止を決めた。

関連するバイタルサイン：未入手。

関連する臨床検査データ：未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：未入手。

医学的評価

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。患者は肺臓炎により近隣の病院に入院した。患者は回復し、退院した。患者が治験薬の服用を永続的に中止しており、再開を希望しなかったため、治験責任医師は患者の治験中止を決めた。

治験責任医師は、当該事象の重症度は不明で、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と報告した。

コメント

ほかに関連情報がないことや、本疾患（肺炎）の感染性の特性を考えれば、肺臓炎の事象は治験薬と「多分関連なし」と推定された。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　転倒、硬膜下血腫
有害事象の発現日　Day 137*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

パーキンソン病が既知の[redacted]歳患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。Day 135*に機械的要因により転倒し、Day 137*に入院した。臨床検査において、患者には（外傷後）硬膜下血腫が認められ、それに対して手術が施行された。

患者には転倒、低血圧、浮動性めまい、失神又は転倒に至る可能性がある医学的状態の既往歴はなかったが、歩行バランスが不良であった。

当該重篤な有害事象の転帰は持続していた。

Day 135*、患者は治験薬の服用を中止し、親族によれば、治験を継続しない意向であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	不明
尿失禁	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa CR (levodopa + carbidopa)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -360*
Amantadine 100 mg		2 tab	Oral	Since Day -360*
Ropinirole 1 mg		2 tab	Oral	Since Day -360*
Imipramine 25 mg	Urinary incontinence	1 tab	Oral	Since Day 30*
Imipramine 50 mg		1 tab	Oral	Since Day 30*

Visit	Date	Dose Level
Screening	—	Day -140*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
Week 4	Dose level 1	Day 30*
Week 8	Dose level 1	Day 57*
Week 12	Dose level 1	Day 85*
Week 18	Dose level 1	Day 130*
Week 24	—	Day 182*

事象経過

日付	用量レベル	説明
—	—	[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は無作為に割り付けられた。
Day 135*	0	患者は自宅で機械的要因により転倒した。患者に転倒歴はなかったが、歩行バランスは不良であった。浮動性めまい、低血圧、失神又はそのほかの転倒に至る可能性がある疾患の既往歴はなかった。 患者は治験薬の服用を永続的に中止した。
Day 137*	0	患者は入院した。臨床検査で硬膜下血腫が確認された。患者は脳神経外科医による手術を受けた。 検査、治療及び外科処置の詳細な情報は得られなかった。 当該重篤な有害事象は持続していた。
Day 169*	0	Visit 8 が予定されていたが、患者は来院しなかった。そのため、実施医療機関のチームは繰り返し患者に連絡を取ろうとしたが、患者は

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		電話に出なかった。
Day 174*	0	患者の兄弟と連絡を取ったところ、患者が転倒し、硬膜下血腫により入院したとの報告があった。 患者の親族は、患者が治験薬の服用を永続的に中止しており、治験を継続しない意向であると述べた。

関連するバイタルサイン：情報未入手。

関連する臨床検査データ：情報未入手。

そのほかの関連する処置及び所見：詳細未入手。

医学的評価

パーキンソン病が既知の [redacted] 歳男性患者。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始後約 4.5 ヶ月の時点で患者は機械的要因により転倒し、硬膜下血腫が発現した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を重度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

治験薬投与開始後約4.5ヶ月の時点で患者は転倒し、この転倒の結果として硬膜下血腫が発現した。基礎疾患のパーキンソン病により、患者には歩行バランス不良の既往歴があった。さらに、レボドパのような併用薬が不安定歩行を引き起こした可能性がある。このバランス不良が転倒を引き起こした可能性がある。これ以外には、転倒に至る可能性があるほかの重大疾患の既往歴はなかった。以上より、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　意識消失
有害事象の発現日　Day 91*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

投与約[redacted]前*からパーキンソン病が既知の [redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]/[redacted]）。便秘の既往歴があり、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 91*　、患者は自宅で意識消失を起こして倒れた。痙攣は報告されなかった。同日、患者は近隣の病院に入院した。MRI は正常であった。発熱の既往はなかった。　Day 92*　13 時 30 分、患者が実施医療機関に連れて来られた。診察の結果、患者は嗜眠状態で、簡単な命令に応じた。髄膜症状は認められなかった。患者は　Day 95*　に退院した。報告された転帰は、「当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した」であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約6年前*
便秘	投与約1ヶ月前*

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa 275 (levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -28*
Ropinirole		2 mg	Oral	Since Day -1335*
Bromocriptine		2.5 mg	Oral	Since Day -1335*
Dulcolax (bisacodyl)	Constipation	2 tab	Oral	Since Day -40*

現在及び過去におけるアルコール摂取及び喫煙はなかった。

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -35*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 56*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 91*	用量レベル 1	患者が自宅で意識消失を起こして倒れた。痙攣は報告されなかった。 患者は入院した。 MRI は正常であった。 臨床検査結果： 随時血糖値 130 mg% BUN 27 mg% クレアチニン 1 mg% ナトリウム 146 mEq/L AST 155 IU 血清ビリルビン 1.3 mg%
Day 92*	用量レベル 1	患者が実施医療機関に連れて来られた。 診察の結果、患者は嗜眠状態で、簡単な命令に応じた。髄膜症状は認められなかった。
Day 95*	用量レベル 1	当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。 患者は退院した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

投与約6年前*からパーキンソン病が既知の[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。便秘の既往歴があり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 91*　、患者は自宅で突然意識消失を起こして倒れた。患者は入院した。当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

治験参加後 3 ヶ月の時点で、患者は突然意識を消失し、その原因は特定されなかった。その後、患者は回復した。治験薬の投与は中断されず、患者は治験を継続した。以上より、治験薬と当該事象との因果関係は「関連なし」と判断された。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO（その他）
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　歩き回り
有害事象の発現日　Day 86*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。うつ病に対してセルトラリン及び高血圧に対してアムロジピンが投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始の翌日、患者に異常な歩き回りが認められた。ただし、帰宅することはできた。

Day 30*　の Visit 4 で、患者はもの忘れ及び日常生活動作（ADL）の低下があることを報告した。

Day 57*　の Visit 5 では、歯ぎしり及び夜間の歩き回りを報告した。また、日中の睡眠増加及び ADL の悪化も報告した。患者には認知症の疑いがあり、精神科医の意見が求められた。精神科医は、臨床診断に基づき、患者が初期の認知症（アルツハイマー型）であると考え、ドネペジル、ガバペンチン及びオランザピンを処方した（ただし、患者は服用しなかった）。治験継続を希望せず、追跡不能と判断されたため、患者は治験中止となった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約5年前* ～
高血圧	投与約5年前*～
軽度うつ病	投与約5ヶ月*
臍ヘルニア手術	投与約5年前*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg-carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease (since投与約5年前)	2 tab x 3	Oral	Since Day 30*
Pacitane (trihexyphenidyl) 2 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -145*
Amlodipine 5 mg	Hypertension (since投与約5年前)	1 tab	Oral	Since Day 30*
Inosert (sertraline) 50 mg	Depression (since投与約5ヶ月前*)	1 tab	Oral	Since Day -145*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -65*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 30*	Dose level 1
Week 8	Day 124*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -65*	該当せず	患者がスクリーニング期に参加した。 GRID-HAMD スコア 7 MMSE スコア 24 UPDRS-I スコア 3
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した（無作為化）。 GRID-HAMD スコア 7 MMSE スコア 25 UPDRS 1 スコア 2 UPDRS 2 スコア 11 ESS スコア 16
Day 2*	用量レベル 1	治験薬投与開始の翌日、患者に異常な歩き回りが認められた。ただし、帰宅することはできた。
Day 30*	用量レベル 1	患者はもの忘れ及び ADL の低下があると実施医療機関に伝えた。 UPDRS 2 スコア 12
Day 57*	用量レベル 1	患者は歯ぎしり及び夜間の歩き回りを報告した。また、日中の睡眠増加及び ADL の悪化も報告した。患者には認知症の疑いがあり、精神科医の意見が求められた。
Day 61*	用量レベル 1	精神科医は、患者が初期の認知症（アルツハイマー型）であると考え、Donep（ドネペジル）5 mg 1 日 1 回、Gabantin（ガバペンチン）100 mg 1 日 1 回及び Oleanz（オランザピン）2.5 mg 1 日 1 回を処方した。しかし、入手した情報によれば、患者はこれらの薬剤を服用しなかった。 治験責任医師は、当時点では患者をさらに 1 ヶ月間経過観察し、全ての評価尺度を用いた完全な評価により進行がみられないか確認することになったと報告した。患者は Day 86* に実施医療機関に来院することになっていたが、訪れなかった。治験責任医師は毎週患者に電話で連絡を取ろうとしたが、応答がなかった。
Day 65*	該当せず	患者は治験薬の服用を中止した。
Day 124*	該当せず	Day 124* 、患者の妻から治験参加の同意を撤回する旨連絡があり、患者は治験中止となった。患者の妻は、患者が Day 65* に治験薬の服用を中止したとも話した。また、別の医師に相談し、いかなる薬剤も服用しないように指導され、患者は認知症ではないとの所見であったと述べた。しかし、このことに関しては文書が得られていない。実施医療機関はその後患者と連絡が取れず、患者は追跡不能と判断された。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。うつ病に対してセルトラリン及び高血圧に対してアムロジピンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬の投与開始後、患者に歩き回りがみられ、ADL が悪化していることが報告された。

治験責任医師は、本患者における軽度認知障害の事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と報告した。

コメント

無作為化の翌日、患者に歩き回りが認められた。患者は既に抗コリン薬を服用しており、治験開始時の MMSE スコアは比較的低かった。当該事象は状況依存性と考えられ、上記を踏まえて、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	急性冠動脈症候群
有害事象の発現日	Day 96*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。投与前からステージ4のパーキンソン病が既知で、Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）配合剤、Adcapone（エンタカポン）200 mg 及び Ropark（ロピニロール塩酸塩）1 mg が投与されていた。また、うつ病に対してセルトラリン 50 mg が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 96*　、患者は軽度胸部圧迫感及び胸骨後部不快感を訴えて入院した。心電図検査が行われ、ベースラインの心電図と比較して T 波逆転が認められた。心臓専門医の意見が緊急に求められ、患者は急性冠動脈症候群と診断された。

患者に冠動脈疾患、糖尿病及び高血圧の既往歴はなかった。

治験薬の投与が一次的に中止され、ニトログリセリン静注剤、ジルチアゼム、ニコランジル、アスピリン、クロピドグレル及びその他の支持療法薬が投与された。患者は抗パーキンソン薬の服用を継続した。

Day 100*　、経橈骨動脈冠動脈造影が行われ、拡張した左冠動脈前下行枝、他の正常な冠動脈及び小血管疾患が認められた。心臓専門医により、保存的治療である至適薬物療法及び危険因子修正が指導された。

Day 101*　、患者は治験薬を再開し、安定した状態で退院した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約12年前*～
左橈骨骨折及び手首固定	投与約4年前*
軽度うつ病	投与約1年6ヶ月前*～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa CR (levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg)	Parkinson's disease	2 tab	Oral	Since Day -4404*
Adcapone (entacapone) 200 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day 62*
Ropark (ropinirole hydrochloride) 1 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -1188*
Sertraline 50 mg	Depression	1 tab	Oral	Since Day -540*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -54*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 31*	Dose level 1
Week 8	Day 61*	Dose level 1
Week 12	Day 96*	Dose level 1
Week 18	Day 137*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 96*	用量レベル 1	Visit 6（Week 12）の評価時に、患者は軽度胸部圧迫感及び胸骨後部不快感があることを報告した。心電図ではベースラインの心電図と比較してT波逆転が認められた。心臓専門医の意見が緊急に求められ、患者は急性冠動脈症候群と診断され、その後集中治療室に入室した。 治験薬の投与を一次的に中止した。
Day 100*	用量レベル 1	経橈骨動脈冠動脈造影では、拡張した左冠動脈前下行枝、他の正常な冠動脈及び小血管疾患が認められた。心臓専門医は、保存的治療である至適薬物療法及び危険因子修正を指導した。
入院期間	－	以下の投薬が行われた。 - ニトログリセリン静注剤（用量不明） - Dilzem（ジルチアゼム）（用量不明） - Nikoran（ニコランジル）（用量不明） - Cutenox（エノキサパリンナトリウム） - Ecosprin（アスピリン） - Preva（クロピドグレル） - Syndopa Plus（レボドパ 100 mg+カルビドパ 25 mg）2 錠 1 日 4 回経口 - Adcapone（エンタカポン） - Serta（セルトラリン） - Ropark（ロピニロール） - Shelcal（カルシウム+ビタミン D3）、カルシウム剤として 1 日 2 回経口 - Avar

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		- Alprax（アルプラゾラム） - Cremaffin シロップ、便秘に対して 10 mL 経口
Day 101*	用量レベル 1	患者は治験薬を再開し、安定した状態で退院した。退院時には以下の投薬を受けていた。 - Sorbitrate 5 mg、1 日 4 回 - Ecosprin（アスピリン）150 mg、1 日 1 回 - Preva（クロピドグレル）75 mg、1 日 1 回 - Razo（ラベプラゾールナトリウム）20 mg、1 日 1 回 - Syndopa CR（レボドパ 200 mg＋カルビドパ 50 mg）就寝時 - Syndopa Plus（レボドパ 200 mg＋カルビドパ 50 mg）1 日 4 回 - Dilzem（ジルチアゼム）30 mg、1 日 3 回 - Adcapone（エンタカポン）1 日 2 回 - Serta（セルトラリン）50 mg 就寝時 - Ropark（ロピニロール）1 mg、1 日 3 回 - Shelcal（カルシウム剤及びビタミン D3 剤）1 日 1 回 - Avar（一般名不明））10 mg 就寝時 - Alprax（アルプラゾラム）0.25 mg 就寝時 退院サマリーによれば、患者の診断は急性冠動脈症候群、不安定狭心症、小血管疾患、パーキンソン病、「burnt out」変形を認める関節リウマチであった。診察の結果、患者は意識があり、見当識正常で、発熱はなく、蒼白、黄疸、チアノーゼ、ばち状指、リンパ節症及び浮腫は認められなかった。脈拍数は 74 bpm、血圧は 120/70 mmHg であった。心血管系検査では S1、S2 聴取、呼吸系は両側正常肺胞呼吸音、腹部は軟、CNS 検査では四肢ともに筋力 4～5/5、深部腱反射正常、足底反射底屈、両上肢（手）に振戦あり、両上肢に両手指変形ありであった。 当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ

Day 96*

血糖値 135 mg/dL
ヘモグロビン 11 g/dL
総白血球数 4800
多形核白血球 65%
リンパ球 30%
好酸球 5%
ESR 50/100 mm
尿素 27 mg/dL
クレアチニン 0.6 mg/dL
ALT 10 IU/L
ビリルビン 0.4 mg/dL
ナトリウム 138 mEq/L
カリウム 4.0 mEq/L
尿ルーチン検査：
　微黄色、わずかに混濁、比重 1.010、酸性 5.5
　尿中アルブミンなし
　尿中アセトンなし
　尿糖なし
　尿顕微鏡検査：膿球 2～3、RBC 1～2

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 97*

B 型肝炎表面抗原陰性
HIV1 及び HIV2 陰性
出血時間 2 分 10 秒
凝固時間 6 分
血小板数 186,000
血液型 AB+
Rh 因子陰性

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。投与約12年前からステージ4のパーキンソン病が既知で、Syndopa CR（レボドパ 200 mg+カルビドパ 50 mg）配合剤、Adcapone（エンタカポン）200 mg 及び Ropark（ロピニロール塩酸塩）1 mg が投与されていた。また、うつ病に対してセルトラリン 50 mg が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

患者に冠動脈疾患、糖尿病及び高血圧の既往歴はなかった。

治験薬投与開始後約 3 ヶ月の時点で、患者は軽度胸部圧迫感及び胸骨後部不快感の症状により入院した。心電図では T 波逆転が認められた。患者は急性冠動脈症候群と診断され、適切な治療を受けた。

治験責任医師は、当該事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

高齢であること及び拡張した左冠動脈前下行枝を素因となる危険因子と考え、また、急性冠動脈症候群の事象が発現する 3 ヶ月前に患者が治験薬の服用を開始していたことを考慮し、当該事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象（入院）
投与群	safinamide 50 mg/日
有害事象の記述	転倒
有害事象の発現日	Day 156*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者（患者番号[redacted]）。10 年間のパーキンソン病に対してレボドパ、カルビドパ及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。また、2 型糖尿病に対してグリクラジド及びメトホルミン、胃刺激症状に対してパントプラゾールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 154*　、上肢及び下肢にジストニーが再発したため、患者はバランスを失い、椅子から転倒した。転倒後、患者に不快感はなかったが、Day 156*　に疼痛を来し、右股関節の圧痛及び腫脹に気づいて病院を訪れた。診察の結果、バイタルサインは安定しており、新たな神経学的徴候は認められなかった。右股関節の X 線検査で右大腿骨転子間骨折が確認された。患者は治療のため整形外科医に紹介され、Day 169*　、硬膜外麻酔下で非観血的整復及び動的股関節スクリューによる内固定を行い、患者は離床可能となった。治験薬を含む抗パーキンソン薬の投与は継続された。

Day 179*　、患者は退院し、帰宅した。当該重篤な有害事象は消失し、患者は回復したが後遺症が残った。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
2 型糖尿病	投与約9年前*～
パーキンソン病	投与約9年前*～
ジストニー	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 100 mg + carbidopa 10 mg combination	Parkinson's disease	1 tab x 4	Oral	Since Day -28*
Levodopa 200 mg + carbidopa 50 mg CR combination		1 tab x 1	Oral	Since Day -28*
Trihexyphenidyl 2 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -28*
Gliclazide 80 mg + metformin 500 mg combination	Type 2 diabetes mellitus	1 tab x 2	Oral	Since Day 1*
Pantoprazole 40 mg	Gastric irritation	1 tab x 1	Oral	Since Day -28*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -37*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 86*	Dose level 1
Week 18	Day 127*	Dose level 1
Week 24	Day 168*	Dose level 1
Week 00	Day 168*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 154*	用量レベル 1	上肢及び下肢にジストニーが再発した際、患者は椅子に座っていた。患者はバランスを失い、椅子から転倒した。転倒後には起き上がり、動くことができた。日常生活を送るのに支障がなかったため、患者は治験チームや近医には相談しなかった。
Day 156*	用量レベル 1	患者は疼痛を来し、右股関節の圧痛及び腫脹に気づいて病院を訪れ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		た。診察の結果、バイタルサインは安定しており、新たな神経学的徴候は認められなかった。右股関節の X 線検査で右大腿骨転子間骨折が確認された。患者は治療のため整形外科医に紹介され、疼痛緩和のためアセクロフェナク 100 mg を 1 日 2 回投与された。
Day 163*	－	臨床検査結果： HIV 陰性 HBs 抗原陰性 心電図で臨床的に重要な異常は認められなかった。 心エコー像で臨床的に重要な異常は認められなかった。
Day 168*	－	臨床検査結果： ヘモグロビン 9.8 mg% 空腹時血糖値 84 mg/dL 食後血糖値 159 mg/dL 血中尿素 20 mg% 血清クレアチニン 0.9 mg%
Day 169*	用量レベル 1	患者は、硬膜外麻酔下で非観血的整復及び動的股関節スクリューによる内固定の外科的介入を受けた。患者は離床可能となった。治験薬を含む抗パーキンソン薬の投与は継続された。
Day 179*	用量レベル 1	患者は退院し、帰宅した。 当該重篤な有害事象は消失したが後遺症が残った。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者（患者番号[redacted]）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。　Day 154*　、上肢及び下肢にジストニーが再発したため、患者はバランスを失い、椅子から転倒した。患者はその結果、右大腿骨転子間骨折に至り、非観血的整復及び動的股関節スクリューによる内固定を受けた。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を重度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

当該事象は治験薬投与開始後 5 ヶ月の時点で発現した。患者には、転倒に至る可能性がある浮動性めまい、低血圧、失神及びその他の重要な疾患の既往歴はなかった。複数回のジストニー（パーキンソン病に起因する）の既往歴があった。ジストニーはドパミン作動薬により起きた可能性がある。以上より、治験薬と当該事象との因果関係は否定できず、したがって、「関連あるかもしれない」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象（入院／その他）
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　ジスキネジー
有害事象の発現日　Day 121*

＊新薬情報提供時に置き換えた。

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、エンタカポン、トリヘキシフェニジル及びロピニロールが投与されていた。冠動脈疾患に対してアトルバスタチン及びアスピリン、並びに糖尿病に対してグリメピリド及びメトホルミンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

患者はスクリーニング時及びベースライン時にジスキネジーに罹患しており、ベースラインのDRS スコアは 8 であった。

Day 121*　、患者にジスキネジーの悪化が認められようになり、日常生活動作に支障を来した。患者は入院し、抗パーキンソン薬の用量調節が行われたほか、治験薬も用量レベル 1 から 0 に減量された。ジスキネジーに対してリモナバントも追加され、その後 24 時間でジスキネジーは 75%超軽減した。患者の状態は徐々に改善し、1 ヶ月で完全に回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約5年前*
2 型糖尿病	投与約7年前*
冠動脈疾患	Day -613*
不眠症	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa 275 (levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	1 tab x 3	Oral	Day 86* to Day 127*
		0.5 tab x 3	Oral	Since Day 118*
Entacapone 200 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day 86*
Benzhexol (trihexyphenidyl hydrochloride) 2 mg		1 tab x 2	Oral	Unknown
Ropinirole 2 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -42*
Clonazepam 0.5 mg	Insomnia	1 tab x 1	Oral	Since Day -401*
Glimepiride 1 mg	Diabetes mellitus	1 tab x 2	Oral	Since Day -886*
Metformin 500 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -886*
Atorvastatin 10 mg	Coronary artery disease	1 tab x 2	Oral	Since Day -599*
Aspirin 75 mg		1 tab x 2	Oral	Since Day -599*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -33*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 86*	Dose level 1
Week 18	Day 128*	Dose level 1
Unscheduled	Day 129*	Dose level 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
ベースライン来院	－	UPDRS 1 スコアは 1 であった。 UPDRS 2 スコアは 23 であった。 UPDRS 3 スコアは 63 であった。 UPDRS 4 スコアは 10 であった。 DRS スコアは 8 であった。
Day 29*	用量レベル 1	UPDRS 1 スコアは 4 であった。 UPDRS 2 スコアは 22 であった。 UPDRS 3 スコアは 47 であった。 UPDRS 4 スコアは 9 であった。
Day 57*	用量レベル 1	UPDRS 1 スコアは 5 であった。 UPDRS 2 スコアは 24 であった。 UPDRS 3 スコアは 43 であった。 UPDRS 4 スコアは 9 であった。
Day 86*	用量レベル 1	DRS スコアは 24 であった。
Day 121*	用量レベル 1	患者にジスキネジーの悪化が認められるようになり、日常生活動作に支障を来した。
Day 128*	用量レベル 1	患者は入院し、Syndopa 275 の用量が 1 錠 1 日 3 回から 0.5 錠 1 日 3 回に減量された。
Day 129*	用量レベル 0	治験薬を用量レベル 1 から 0 に減量した。ジスキネジーに対してリモナバントを追加した。
Day 130*	用量レベル 0	24 時間後にジスキネジーは 75%超軽減した。
Day 132*	用量レベル 0	当該重篤な有害事象は消失したが後遺症が残り、患者は退院した。
Day 134*	用量レベル 0	Day 134*　に得た情報によれば、ジスキネジーの 90%超の軽減が認められた。
Day 151*	用量レベル 0	Day 151*　に得た情報によれば、患者は完全に回復し、重度ジスキネジーは認められず元気であった。
Day 171*	用量レベル 0	DRS スコアは 16 であった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ、エンタカポン、トリヘキシフェニジル及びロピニロールが投与されていた。冠動脈疾患に対してアトルバスタチン及びアスピリン、並びに糖尿病に対してグリメピリド及びメトホルミンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

ジスキネジーはベースライン時に認められていたが、治験開始後 4 ヶ月の時点で、患者にジスキネジーの悪化が認められるようになり、日常生活動作に支障を来した。患者は入院し、抗パーキンソン薬の用量調節が行われたほか、治験薬も用量レベル 1 から 0 に減量され、患者の状態は改善した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を中等度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と報告した。

コメント

患者はベースライン時にはパーキンソン病及びジスキネジーに罹患していた。ジスキネジーは基礎疾患のパーキンソン病の一部である可能性がある。併用していた抗パーキンソン薬のレボドパ、ロピ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ニロール及びエンタカポンもジスキネジーを引き起こすことが知られている。治験薬投与開始後 4 ヶ月の時点でジスキネジーが悪化し、そのため治験薬とともに Syndopa を減量した 1 日後にジスキネジーが 75%超軽減し、その後も更に改善がみられた。入手した情報を考慮すると、ジスキネジーの事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象（入院、医学的に重要）
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　偶発的転倒
有害事象の発現日　Day 93*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳女性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びプラミペキソールが投与されていた。慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対してサルブタモール吸入剤及び高血圧に対してロサルタンが投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 93*　、患者は自宅で偶発的転倒を起こし、右膝関節に裂傷、下肢全体に表在性びらんを来した。患者は 4 日間入院した。転倒に至る可能性があるめまい、体位性低血圧及びその他の重要な疾患の既往歴はなかった。創傷は縫合され、抗生物質のセフトリアキソン及びアミカシンが投与された。胸部 X 線検査（後前位像）、右膝関節 X 線検査及び臨床検査は正常であった。

当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
高血圧	投与約4年前*～
パーキンソン病	投与約5年前* ～
COPD	投与約2年前* ～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa + carbidopa combination 275 mg	Parkinson's disease	1 tab x 4	Oral	Since Day -2088*
Pramipexole 1 mg		1 tab x 3	Oral	Since Day -441*
Losartan 25 mg	Hypertension	1 tab	Oral	Since Day -1723*
Salbutamol	COPD	Unknown	Inhalation	Day -992* to Day -48*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -38*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 85*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
—	—	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 93*	用量レベル 1	患者は自宅で偶発的転倒を起こし、右膝関節に裂傷、下肢全体に表在性びらんを来し、近隣の病院に入院した。めまい、体位性低血圧及びその他の重要な疾患の既往歴はなかった。胸部 X 線検査（後前位像）検査及び右膝関節 X 線検査は正常であった。セフトリアキソン 1 g 1 日 2 回 5 日間静脈内投与、アミカシン 250 mg 1 日 4 回、serratiopeptidase 1 錠 1 日 3 回 5 日間による治療が行われた。また、右膝の創傷の縫合を受けた。
Day 95*	用量レベル 1	血液検査の結果： ヘモグロビン 9.2 g% ESR 18 mm 総白血球数 6000/mm^3 白血球百分率、正常 血小板数 1.37 lacs/mm^3 随時血糖値 96 mg% ALT 25 U/mL
Day 97*	用量レベル 1	患者は退院した。
Day 104*	用量レベル 1	縫合糸を抜去した。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びプラミペキソールが投与されていた。慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対してサルブタモール吸入剤及び高血圧に対してロサルタンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Day 93*　、患者は自宅で偶発的転倒を起こし、右膝関節に裂傷、下肢全体に表在性びらんを来した。患者は近隣の病院に 4 日間入院した。転倒に至る可能性があるめまい、体位性低血圧及びその他の重要な疾患の既往歴はなかった。患者は適切な治療を受け、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を軽度と報告し、当該事象は治験薬と「関連なし」と評価した。

コメント

患者は偶発的転倒を起こし、裂傷を負った。当該事象は治験薬を中断することなく消失し、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　体位性低血圧
有害事象の発現日　Day 5*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びロピニロールが投与されていた。軽度不安障害に対してクロナゼパム、スクリーニング時及びベースライン時の MMSE スコアが 25 の記憶障害に対してドネペジルが投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

5 日後の　Day 6*　、患者は咳嗽及び息切れ（1 日）、繰り返す転倒（2 回）及び便秘（2 日）により入院した。臨床検査の結果、患者には意識があり、見当識も正常であった。患者に運動麻痺は認められなかったが、軽微なジスキネジー及び体位性低血圧が認められた。仰臥位での血圧 120/80 mmHg、脈拍数 82 bpm であり、立位での血圧 90/60 mmHg、脈拍数 84 bpm であった。胸部検査では両側にラ音を聴取した。気道感染が疑われ、セフトリアキソン、アセトアミノフェン及び deriphyllin（気管支拡張薬）が投与された。これらの薬剤の用量及び期間は不明であった。ジスキネジーに対しては、レボドパが 1 日 4 分の 1、ロピニロールが 1 日 3 分の 1 減量された。

患者の状態は治療により改善した。症状は軽減し、ジスキネジーは著しく軽減した。　Day 10*　の退院時には、仰臥位での血圧 120/90 mmHg、脈拍数 82 bpm、立位での血圧 114/84 mmHg、脈拍数 84 bpm であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約8年前*　～
軽度不安障害	投与約1年4ヶ月前*～
記憶障害	投与約2年前*　～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
(Levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination)	Parkinson's disease	2 tab	Oral	Day -2419* to Day 6*
(Levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination)		1.5 tab	Oral	Since Day 6*
Ropinirole		0.75 mg	Oral	Day -37* to Day 9*
Ropinirole		0.50 mg	Oral	Since Day 9*
Clonazepam	Anxiety	0.5 mg x 2	Oral	Since Day -79*
Donepezil	Dementia	5 mg x 1	Oral	Since Day -66*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -39*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 5*	用量レベル 1	重篤な有害事象が発現した。
Day 6*	用量レベル 1	患者は咳嗽及び息切れ（1 日）、繰り返す転倒（2 回）及び便秘（2 日）により入院した。 臨床検査の結果、患者には意識があり、見当識も正常であった。 軽微なジスキネジーが認められた。 仰臥位血圧は 120/80 mmHg、脈拍数は 82 bpm であった。 立位血圧は 90/60 mmHg、脈拍数は 84 bpm であった。 胸部検査では両側にラ音を聴取した。 抗生物質（セフトリアキソン）、鎮痛薬（アセトアミノフェン）及び気管支拡張注射剤（deriphyllin）を投与した。 レボドパ（250 mg）／カルビドパ（25 mg）配合剤の用量を 0.5 錠 1 日 4 回から 0.5 錠 1 日 3 回に減量した。ロピニロールの用量は、0.25 mg 錠を 1 日に（1、1、1 錠）から（1、0.5、0.5 錠）に減量した。 臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。
Day 10*	—	患者の状態は改善し、症状も軽減した。 発熱はなく、補助なしで歩行でき、ジスキネジーは著しく軽減した。 血圧は 120/90 mmHg（仰臥位）及び 114/84 mmHg（立位）であった。 脈拍数は 82 bpm（仰臥位）及び 84 bpm（立位）であった。 患者は退院した。 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ、カルビドパ及びロピニロールが投与されていた。軽度不安障害に対してクロナゼパム、スクリーニング時及びベース

＊新薬情報提供時に置き換えた。

ライン時の MMSE スコアが 25 の記憶障害に対してドネペジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

5 日後、患者は咳嗽及び息切れ、繰り返す転倒（2 回）及び便秘により入院した。軽微なジスキネジー及び体位性低血圧が認められた。また、気道感染が疑われた。抗生物質（セフトリアキソン）、アセトアミノフェン及び deriphyllin 注射による治療が開始された。抗パーキンソン薬（レボドパ及びロピニロール）の用量が調節された。患者の状態は治療により改善した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

当該有害事象の症状は治験薬投与開始後 5 日目に発現した。体位性低血圧に関しては、レボドパ及びロピニロールのような併用薬が発現に関与している可能性がある。同様のエピソードの既往歴がなく、治験薬の投与開始と体位性低血圧の発現との間に重要な時間的関連性があることから、当該事象は治験薬と「関連があるかもしれない」と考えられる。気道感染に関しては、治験薬が原因であった可能性は低い。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　非心臓性胸痛
有害事象の発現日　Day 160*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+カルビドパ、プラミペキソール、エンタカポン及びトリヘキシフェニジルが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。冠動脈疾患に対してニコランジル、クロピドグレル、一硝酸イソソルビド及びメトプロロール、異脂肪血症の一次予防のためのアトルバスタチン、甲状腺機能低下症に対してサイロキシン、酸消化性疾患に対してオメプラゾールもが投与されていた。

Day 161*　、患者は左上胸部の疼痛及び四肢の運動増加を訴えて入院した。発汗、放散性疼痛、動悸及び失神の既往歴はなかった。心電図に最近の虚血性変化は認められなかった。トロポニン T 検査は陰性であった。血清クレアチンキナーゼ MB サブユニット（CK-MB）は正常であった。患者は非心臓性胸痛と診断され、鎮痛薬及び筋弛緩薬を投与された。治験薬、並びにその他のパーキンソン病薬及び心臓病薬の投与は継続された。

患者は翌日退院した。退院時の患者の血行動態は安定していた。退院時には鎮痛薬及び筋弛緩薬の投与を受けていた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約8年前* ～
冠動脈疾患	投与約12年前*
甲状腺機能低下症	投与約9ヶ月前*
高血圧	不明
酸消化性疾患	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa + carbidopa 125 mg combination	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -98*
Pramipexole 0.5 mg		4 tab	Oral	Since Day 57*
Trihexyphenidyl hydrochloride 2 mg		3 tab	Oral	Since Day -442*
Entacapone 200 mg		4 tab	Oral	Since Day -286*
Nicorandil 2 mg	Coronary artery disease	2 tab	Oral	Since Day -214*
Clopidogrel 75 mg		1 tab	Oral	Since Day -4507*
Isosorbide mononitrate 40 mg		1 tab	Oral	Since Day -4507*
Metoprolol 25 mg		1 tab	Oral	Since Day -4507*
Atorvastatin 10 mg	Primary prevention of dyslipidemia	1 tab	Oral	Since Day -4507*
Thyroxine 0.05 mg	Hypothyroidism	1 tab	Oral	Since Day -2832*
Omeprazole 20 mg	Acid peptic disease	1 tab	Oral	Since Day 146*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -39*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 56*	Dose level 1
Week 12	Day 85*	Dose level 1
Week 18	Day 126*	Dose level 1
Week 24	Day 174*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
—	—	[redacted]年[redacted]月に無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 161*	用量レベル 1	患者は左上胸部の疼痛及び四肢の運動増加を訴えて近隣の病院に入院した。発汗、放散性疼痛、動悸及び失神の既往歴はなかった。患者は内科医及び心臓専門医の診察を受けた。心電図に最近の虚血性変化は認められなかった。血清 CK-MB は正常であった。患者は非心臓性胸痛として鎮痛薬及び筋弛緩薬を投与された。 入院中、以下の薬剤が投与された。 - Disprin（アスピリン）325 mg - Instaclop（クロピドグレル硫酸塩）300 mg - Atorlip（アトルバスタチン）40 mg - Pantofix（パントプラゾール） - モルヒネ - Flexura D（metaxolone+ジクロフェナク）（1、0、1 錠） - Liofen（バクロフェン）10 mg（1、1、1 錠） - Voveran（ジクロフェナク）1 アンプルを必要に応じて筋肉内注射 - Nobel gel（ジクロフェナク） - 制酸薬 治験薬、並びにその他のパーキンソン病薬及び心臓病薬の投与は継続された。
Day 161*	用量レベル 1	入院中の臨床検査結果：

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		RBC 490 万/L 赤血球沈層容積 13.3 平均赤血球容積 87.8 赤血球分布幅 13.2 ヘモグロビン 14 g/dL 平均赤血球血色素量 28.2 総白血球数 9400 多形核白血球 71% リンパ球 27% 好酸球 02% 血小板数 2.3 LAKH ESR 28 血中尿素 22 mg/dL ナトリウム 140 mEq/L カリウム 4.2 mEq/L 血清 CK-MB 18 ALT 10 IU/L トロポニン T 陰性 心電図に新たな虚血性変化は認められなかった。
Day 162*	用量レベル 1	患者は退院した。退院時の脈拍数は 80 bpm、血圧は 130/80 mmHg で、体位性低血圧は認められなかった。退院時には以下の服薬が指導された。 - Flexura D（metaxalone+ジクロフェナク）（1、0、1 錠）を 7 日間 - Liofen（バクロフェン）10 mg（1、1、1 錠）を 2 日間、その後（0.5、0.5、0.5 錠）を 4 日間 - Nobel gel（ジクロフェナクナトリウム） - 制酸薬 当該重篤な有害事象は消失し、患者は後遺症なく回復した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病、冠動脈疾患、甲状腺機能低下症及び酸消化性疾患が既知で、治験薬投与開始後 5 ヶ月超の時点で左上胸部の疼痛及び四肢の運動増加の症状により入院した。この疼痛は非心臓性胸痛と診断され、鎮痛薬及び筋弛緩薬が投与され、患者は翌日、安定した状態で退院した。

治験責任医師は当該重篤な有害事象の重症度を軽度、当該事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

コメント

当該事象は治験薬投与開始後 5 ヶ月超の時点で発現した。患者には冠動脈疾患の既往歴があったが、当該事象の前には、最近の心臓エピソードを示唆する発汗、放散性疼痛、動悸、失神及びその他の問題は認められなかった。また、心電図にも最近の虚血性変化は認められず、血清 CK-MB 濃度は正常で、心臓以外の関与が示唆された。さらに、当該事象は鎮痛薬及び筋弛緩薬の投与後に消失したことから、筋骨格系の原因が示唆される。以上の理由から、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　急性呼吸困難
有害事象の発現日　Day 4*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者。パーキンソン病が既知で、レボドパ及びカルビドパが投与されていた。2 型糖尿病に対してグリベンクラミド及び glipizide、全身性高血圧に対してアムロジピン及びアテノロール、労作性狭心症に対してベラパミル及びアスピリンが投与され、軽度の両側性変形性膝関節症の既往歴があった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day *4　、患者は気道感染に続発する呼吸困難の急性発症を来し、午後 9 時頃に入院した。Deriphyllin 静脈内投与、ベタメタゾン静脈内投与及びアモキシシリンカプセル 500 mg 経口投与による治療が行われ、その後症状は改善した。翌朝までに呼吸困難は完全に消失した。

Day 5*　、患者は退院し、当該重篤な有害事象は後遺症なく回復した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病（H & Y 重症度分類 III）	投与約6年前*
2 型糖尿病	投与約5年前*
高血圧	投与約9年前*
労作性狭心症	投与約3年前*
軽度の両側性変形性膝関節症	投与約1年前*

略語：H & Y=Hoehn & Yahr

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa	Parkinson's Disease (H & Y stage 3)	400 mg		Since 投与約6年前*
Carbidopa		100 mg		Since 投与約6年前*
Glibenclamide	Type 2 diabetes mellitus	75 mg		Since 投与約5年前*
Glipizide		80 mg		Since 投与約5年前*
Amlodipine	hypertension	5 mg		Since 投与約9年前*
Atenolol		50 mg		Since 投与約9年前*
Verapamil	Effort angina	240 mg (240 mg x 1)		Since 投与約3年前*
Aspirin		75 mg (75 mg X 1)		Since 投与約3年前*

現在及び過去におけるアルコール摂取及び喫煙はなかった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Screening	Day -51*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -51* スクリーニング	－	仰臥位血圧：130/76 mmHg 脈拍：86 bpm
Day -50*	－	心電図は正常であった。
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 無作為化	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。
Day 4*	用量レベル 1	患者は午後 9 時頃に急性呼吸困難を訴えて入院した。 Deriphyllin 静注内投与、ベタメタゾン静脈内投与及びアモキシシリンカプセル 500 mg による治療が行われた。 患者は午後 11 時過ぎに回復し始めた。
Day 5*	用量レベル 1	呼吸困難が完全に消失し、患者は退院した。 急性気道感染の治療のため、患者はアモキシシリンカプセル、サルブタモール 4 mg 1 日 3 回、アセトアミノフェン頓用及びマルチビタミン（Nutrolin B）の服用を指導された。急性気道感染は Day 9* に消失した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted] 歳女性患者。パーキンソン病が既知で、レボドパ及びカルビドパが投与されていた。2 型糖尿病に対してグリベンクラミド及び glipizide、全身性高血圧に対してアムロジピン及びアテノロール、労作性狭心症に対してベラパミル及びアスピリンが投与され、軽度の両側性変形性膝関節症の既往歴があった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始後 3 日目、患者は気道感染に続発する呼吸困難の急性発症を来し、1 日入院した。抗生物質、気管支拡張薬及びステロイドが投与され、その後当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

患者は労作性狭心症、高血圧及び糖尿病に罹患している [redacted] 歳女性であった。呼吸困難が気道感染に続発し、呼吸困難は抗生物質等による対症療法を行ったところ消失した。以上より、また、治験薬を中断せずに当該事象が消失したことから、当該事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　交通事故での右股関節転子部骨折
有害事象の発現日　Day 148*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン配合剤、及び高血圧に対してロサルタンを服用していた。患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の服用を開始した。

患者は　Day 148*　に交通事故により入院した。

患者は道路を歩行中に三輪タクシーにひかれ、外科的処置のため実施医療機関に移送された。実施医療機関に入院した時点の患者の血行動態は安定していた。検査の結果、右転子部骨折及び右肩甲骨骨折が確認された。術前に心臓専門医及び神経専門医の診察が行われた。脊髄麻酔下及び硬膜外麻酔下で転子部骨折に対して動的股関節スクリューによる固定を行った。術後期間に問題は生じなかった。抗生物質、鎮痛薬及び対症療法による治療を行い、深部静脈血栓症（DVT）予防及び理学療法も行った。

患者は　Day 162*　に車椅子で退院し、当該重篤な有害事象は回復したが後遺症が残った。退院時の患者の体調は良好で、手術創も清浄であった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
高血圧	不明
パーキンソン病	不明

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syncapone 100 (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg-entacapone 200 mg)	Parkinson disease	4 tab	Oral	Since Day -178*
Losartan	Hypertension	50 mg	Oral	Since Day -49*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -52*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 33*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 84*	Dose level 1
Week 18	Day 128*	Dose level 1
Week 24/Study 018 Week 0	Day 176*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（無作為化）	用量レベル 1	患者は治験薬の服用を開始した。
Day 148*	用量レベル 1	患者が交通事故により入院した。患者は道路を歩行中に三輪タクシーにひかれた。親族の証言によれば、患者は骨折し、骨折の正確な部位は不明であった。
Day 152*	用量レベル 1	患者は外科的処置のため実施医療機関に移送された。 実施医療機関での入院時の検査では、意識があり、見当識も正常であった。バイタルサインは安定していた（血圧 140/80 mmHg）。右肩の肩甲骨上に圧痛があり、肩運動は痛みを伴っていた。右股関節に臨

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		床的転子部骨折があり、神経血管障害はないと診断された。 検査の結果、右転子部粉砕骨折及び右肩甲骨骨折が確認された。 術前に心臓専門医及び神経専門医の診察が行われた（正確な日付は不明）。 入院中の臨床検査結果（検査日不明）： 血液型 A 型 ヘモグロビン 9.6 g% 総白血球数 8620/mm^3 血小板数 192,000/mm^3 随時血糖値 110 mg/dL クレアチニン 0.9 mg/dL BUN 16 mg/dL 肝機能検査は正常範囲内 ナトリウム 132 mmol/L カリウム 3.8 mmol/L
Day 155* （手術日）	－	患者は手術日には治験薬を服用しなかった。 脊髄麻酔下及び硬膜外麻酔下で転子部骨折に対して動的股関節スクリューによる固定を行った。術後期間に問題は生じなかった。抗生物質、鎮痛薬及び対症療法による治療を行い、深部静脈血栓症予防及び理学療法も行った。
Day 162* （退院日）	用量レベル 1	退院サマリーによれば、 Day 162* の退院時には患者の体調は良好で、手術創も清浄であった。 当該重篤な有害事象は回復したが後遺症が残り、患者は車椅子で退院した。 患者に以下の指導及び投薬を行った。歩行器によるモビライゼーション、褥瘡の治療、Fraxiparine（ヘパリンカルシウム）0.3 cc 1 日 1 回皮下、Pantocid（パントプラゾール）40 mg 1 日 1 回 2 週間、Dolzero（トラマドール+アセトアミノフェン）1 錠頓用（食後）、ロサルタン 50 mg 1 日 1 回、Amlopress（アムロジピン）2.5 mg 1 日 1 回、Syncapone 100 mg（エンタカポン 200 mg+カルビドパ 25 mg+レボドパ 100 mg）1 日 4 回の投与継続。 Day 169* 又はそれより前に、必要に応じて整形外科での診察。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン配合剤、及び高血圧に対してロサルタンを服用していた。患者は交通事故により入院した。

検査の結果、右転子部粉砕骨折及び右肩甲骨骨折が確認された。脊髄麻酔下及び硬膜外麻酔下で転子部骨折に対して動的股関節スクリューによる固定を行った。術後期間に問題は生じなかった。抗生物質、鎮痛薬及び対症療法による治療を行い、深部静脈血栓症予防及び理学療法も行った。

患者は 2 週間後に退院し、当該重篤な有害事象は回復したが後遺症が残り、患者は車椅子を使用していた。退院時の患者の体調は良好で、手術創も清浄であった。

治験責任医師は、当該事象の重症度を中等度、治験薬と当該事象との因果関係を「関連なし」と報告した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

コメント

当該事象の性質（交通事故）を考慮すると、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　過量投与に関連する悪心
有害事象の発現日　Day 77*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、尋常性白斑及び不安の既往歴あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 67*　、患者が予定された Visit 5 のために来院し、28 日分の治験薬が交付された。

Day 85*　、患者は予定された Visit 6 のために来院した。患者の診療録によれば、患者は Day 68*　から　Day 74*　までは指示どおりに治験薬を服用したが、　Day 75*　から Day 85*　までは治験薬を 2 倍量服用した。　Day 85*　、患者は 8 日間にわたり悪心があり、嘔吐及び腹痛はなかったと報告した。患者は 1 日に 2～3 回悪心を来していた。また、歩行中のすくみ足が顕著に増加し、その結果、直前 18 日間に 5 回転倒していた。これらの事象に対して薬剤は処方されなかった。上記事象により、　Day 86*　に治験薬の投与が一次的に中止された。

Day 91*　、患者は診察のため来院した。患者が休薬時にも転倒を繰り返していることが診察時に判明した。悪心は治験薬の投与中止後に抑制された。　Day 92*　、用量レベル 1 で治験薬の投与が再開された。Tidomet Forte の用量も　Day 91*　に 0.5 錠を 1 日 5 回に変更された。Tidomet-LS の用量は　Day 91*　に 0.25 錠を 1 日 5 回に変更された。報告された転帰は、「当該重篤な有害事象は　Day 91*　に後遺症なく消失した」であった。　Day 92*　に治験薬を再開した後、悪心の症状は消失し、すくみ及び転倒は改善した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病（H & Y 重症度分類 4）	投与約 [illegible] 年前*～
汎発性尋常性白斑	20 年前～
不安	

略語：H & Y=Hoehn & Yahr

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Tidomet Forte (levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg combination)	Parkinson disease	2 tab	Oral	Since Day -154*
Tidomet LS (levodopa 110 mg + carbidopa 10 mg combination)		2 tab	Oral	Since Day -154*
Ropinirole		1 mg	Oral	Since Day -154*
Trihexyphenidyl		4 mg	Oral	Since Day -1587*
Mometasone furoate	Vitiligo	Once a day local application	Topical	Since Day -55*
Alprazolam	Anxiety	0.25 mg	Oral	Since Day -1617*

現在アルコール摂取及び喫煙はしていない。

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -20*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 52*	Dose level 1
Week 8	Day 74*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ Day 74*	用量レベル 1	患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の服用を開始した。
Day 75* ～ Day 85*	用量レベル 1 の 2 倍量	患者に悪心及び頻繁な転倒が認められた。 これらの事象に対して薬剤は処方されなかった。
Day 86* ～ Day 91*	一次的に中止	Day 86* に治験薬投与を一次的に中止した。 悪心は抑制された。 休薬時にも頻繁な転倒が認められた。 Day 91* 、Tidomet Forte の用量が 0.5 錠 1 日 5 回、Tidomet LS の用量が 0.25 錠 1 日 5 回に変更され、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。
Day 92*	用量レベル 1	Day 86* に一次的に中止した治験薬投与を再開した。患者の悪心の症状は消失し、すくみ及び転倒は改善した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳患者（患者番号[redacted]/[redacted]）。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ配合剤、ロピニロール及びトリヘキシフェニジル、尋常性白斑に対してモメタゾンフランカルボン酸エステル、

＊新薬情報提供時に置き換えた。

並びに不安に対してアルプラゾラムが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬の過量投与後に患者に悪心及び頻繁な転倒が認められた。治験薬の投与が一次的に中止され、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

治験責任医師は、過量投与に関連する悪心の事象は治験薬と「関連あるかもしれない」、頻繁な転倒は治験薬と「多分関連なし」と報告した。当該事象に対する治験責任医師の総合的評価は、「関連あるかもしれない」であった。

コメント

患者は治験期間中の約 11 日間、治験薬を 2 倍量服用し、当該過量投与期間に悪心が認められるようになった。悪心は治験薬の投与中止後に抑制され、再開後は再発しなかった。また、患者には当該過量投与期間のみならず、それ以前にも繰り返し転倒が認められていた。この繰り返す転倒は治験薬の投与中止後も認められた。ジスキネジーは治験薬投与開始の前後いずれでも認められた。これらの因子を全て考慮すると、悪心の事象は治験薬の過量投与が原因であった可能性がある。頻繁な転倒及びジスキネジーは治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　腹痛
有害事象の発現日　Day 81*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病女性患者。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。投与約3ヶ月後*、患者に軽度の軟便及び腹痛が断続的に発現した。Pantocid（パントプラゾール）が投与され、治験薬は用量レベル 0 に減量されたが、症状は持続した。そのため、治験薬を　Day 88*　から 1 週間中止するよう患者に依頼した。それでも症状は持続した。

患者は　Day 91*　に胸骨後胸痛及び左腕の疼痛を来し、同日に入院した。検査結果は全て正常で、静脈内輸液及びパントプラゾールによる対症療法を受けた結果、状態は改善し、症状も軽減した。患者は 3 日後に安定した状態で退院し、当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

Day 99*　に患者は治験薬を用量レベル 1 で再開するよう指導された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	5 年間
左膝関節鏡視下手術	5 年前
胸痛、アレルギー及びその他の疾患の既往歴なし	

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease	1 tab x 4	Oral	Since Day 42*
Pramipexole		0.5 mg x 3	Oral	Since Day 42*

現在のアルコール摂取及び喫煙の状況：不明

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -61*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 33*	Dose level 1
Week 8	Day 59*	Dose level 1
Unscheduled visit	Day 73*	Dose level 0
Week 12	Day 87*	Dose level 0

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 74*	用量レベル 0	治験薬を用量レベル 0 に減量した。 患者に 3～4 週間にわたり軽度の軟便及び腹痛（腹部全体の灼熱感）が断続的に認められたため、Pantocid（パントプラゾール）が投与された。 虫卵及び嚢子の糞便検査は正常であった。
Day 88*	該当せず	症状が持続したため、治験薬を 1 週間中止するよう患者に依頼した。しかし、その後も症状は持続した。
Day 91*	該当せず	患者は胸骨後胸痛及び左腕の疼痛を来し、入院した。 心電図検査、腹部超音波検査、血液像検査、肝機能検査、腎機能検査、糞便検査（虫卵、嚢子及び潜血）及びルーチンの尿顕微鏡検査を実施した。これらの検査結果は全て正常であった。 患者は静脈内輸液及び Pantodac（パントプラゾール）による対症療法を受けた。
Day 94*	該当せず	当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。 患者は安定した状態で退院した。 退院時に以下の薬剤が処方された。 - Pantodac（パントプラゾール）40 mg、1 日 2 回 - ドンペリドン 10 mg、1 日 2 回 - Darolac Sachet（*Saccharomyces boulardii*）1 日 1 包
Day 98*	該当せず	患者から治験責任医師に連絡があり、体調が非常によくなったと語った。 軟便はなく、腹痛も軽度であった。
Day 99*	用量レベル 1	患者は治験薬を再開するよう指導された。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

パーキンソン病が既知の[redacted]歳女性患者。腹部疼痛及び軟便が発現し、パントプラゾールが投与され、治験薬が中止されたが、症状は消失しなかった。患者は胸痛を来して入院した。心電図及びその他の検査は正常であった。患者は対症療法を受け、事象が消失した 3 日後に退院した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を中等度、当該事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と報告した。

コメント

これらの腹痛、軟便及び胸痛の事象は、治験薬投与開始後約 2 ヶ月の時点から認められるようになった。現行の治験薬概要書によれば、腹痛及び下痢の事象はこれまでにも本治験薬で報告されているが、胸痛は報告されていない。これらの症状はパントプラゾール投与及び治験薬の投与中止に反応を示した。これらの因子を全て考慮し、治験依頼者は、腹痛、軟便及び胸痛の事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考える。

患者番号[redacted]

叙述の分類	重篤な有害事象／ADO（入院）
投与群	safinamide 100 mg/日
有害事象の記述	脳出血
有害事象の発現日	Day 136*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	アジア人	インド	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ及びカルビドパが投与されていた。うつ病に対してエスシタロプラムが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 136*　、患者は突然意識を消失し、その後入院した。頭痛、悪心・嘔吐及び発熱の既往はなかった。意識異常及び発作の既往もなかった。左大脳基底核出血と診断され、適切な治療を受けて徐々に回復した。患者は 5 日後に安定した状態で退院し、右側に持続性の不全片麻痺が認められた。

患者は糖尿病ではなく、脳血管発作（CVA）の既往歴もなかった。血圧は治験開始時から 130/90 mmHg 以上あったが、降圧薬は服用していなかった。

患者は治験を終了したが、効果不十分により 018 試験には参加しなかった。患者は 1 週間の漸減期に参加した。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Syndopa Plus (levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg)	Parkinson's disease (for 8 years)	1 tab x 5	Oral	Since Day -1742*
Pramipexole		0.5 mg x 3	Oral	Since unknown period
Escitalopram	Depression	5 mg x 1	Oral	Since Day -604*
Oxiconazole 1%	*Tinea unguium* and *T. pedis*)	Cutaneous application BID	Topical	Since Day -36*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -36*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 59*	Dose level 1
Week 12	Day 87*	Dose level 1
Week 18	Day 134*	Dose level 1
Week 24	Day 176*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
Day 136*	用量レベル 1	患者は午後 7 時頃に突然意識を消失した。 午後 9 時 00 分に病院に運び込まれた。
Day 136* ～ Day 141*	用量レベル 1	当期間に患者が入院した。 診察結果： 命令に応じない。 血圧は 170/100 mmHg（ Day 136* ）及び 160/100 mmHg（ Day 137* ） 脈拍数は 78 bpm GCS は E1V1M5 瞳孔は両眼とも大きさが等しく、同様の反応性を示し、筋力は右 2/5、左 4/5 であった。 深部腱反射（DTR）：右側消失 足底反射は右が背屈、左が底屈 CVS 検査は S1、S2 正常 放射線検査及び臨床検査結果： 2 次元 MRI で左レンズ核からの脳内出血（ICH）を認めた。 WBC $7.2\times10^3/\mu L$ 好中球 59.3% リンパ球 31.2% 単球 6.8% 好酸球 2.4% 好塩基球 0.3% 血小板数 $308\times10^3/\mu L$ ヘモグロビン 12.6 g/dL 心電図は正常であった。 入院中、以下の投薬が行われた。 - マンニトール 100 mL、1 日 2 回静脈内、 Day 136* ～ Day 138* - Rabicip（ラベプラゾールナトリウム）20 mg、1 日 1 回静脈内、

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		Day 136* ～ Day 140* - Avas（アトルバスタチン）20 mg 就寝前、 Day 136* から継続中 - Amlong（アムロジピンベシル酸塩）5 mg、1 日 1 回、 Day 136* ～ - Domstal（ドンペリドン）10 mg、1 日 3 回、 Day 137* ～
Day 141*	用量レベル 1	当該重篤な有害事象は消失したが後遺症（持続性の右不全片麻痺）が残った。 患者は安定した状態で退院した。退院時の血圧は 140/90 mmHg であった。 CNS 検査では、患者の状態が改善し、奏効が得られていることが示された。意識があり、協力的で、持続性の右不全片麻痺が認められた（筋力：右 3/5、左 4+/5）。 GCS は E4M6V4 であった。 瞳孔は両眼とも大きさが等しく、同様の反応性を示した。 患者は退院し、退院時には以下の投薬を受けていた。 - Rabicip（ラベプラゾールナトリウム）20 mg、1 日 1 回経口 - Avas（アトルバスタチン）20 mg 就寝前 - Amlong（アムロジピンベシル酸塩）朝 7.5 mg、夕方 5 mg - Domstal（ドンペリドン）10 mg、1 日 3 回 - Cremaffin シロップ、小匙 2 杯、就寝前
Day 176*	用量レベル 0	血圧は 130/90 mmHg であった。 患者は 016 試験を終了したが、効果不十分により 018 試験には参加しなかった。患者は 1 週間の漸減期に参加した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。8 年間のパーキンソン病が既知で、レボドパ及びカルビドパが投与されていた。うつ病に対してエスシタロプラムが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

患者は Day 136* に突然意識を消失し、その後入院した。頭痛、悪心及び嘔吐の既往はなかった。意識異常及び発作の既往もなかった。血圧は治験開始時から 130/90 mmHg 以上あったが、降圧薬は服用していなかった。

治験責任医師は、当該事象の重症度を中等度、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

当該事象は治験薬投与開始後 4.5 ヶ月時点で発現した。患者の血圧は治験薬投与開始時から 130/90 mmHg 以上あったが、降圧薬は服用していなかった。当該重篤な有害事象の発現日の血圧は 170/100 mmHg であった。これらの因子を考慮すると、左大脳基底核出血の事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。左大脳基底核出血は、高血圧又は別の原因（不明）により生じた可能性がある。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　間質性肺炎

＊新薬情報提供時に置き換えた。

有害事象の発現日　Day 73*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+ベンセラジド及びプラミペキソールが投与されていた。また、血管保護のためのアスピリン、胃保護のための Omez（オメプラゾール）、心疾患に対してスピロノラクトン、高コレステロール血症に対して Simvor（シンバスタチン）及び虚血性心疾患に対してメトプロロールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 73*　、患者は 2 日間にわたる発熱、冷感、咳嗽及び頭痛を訴えた。患者は急性の肺臓疾患と診断され入院した。入院中に胸部 X 線検査が行われ、間質性肺炎が認められた。臨床検査では、フィブリノーゲン及び ESR の上昇が認められた。C 反応性蛋白は陽性であった。患者はアミノフィリン 200 mg/日、アミノピリン（解熱薬／抗炎症薬）2 カプセル/日、metamizole 1 g（2 mL）/日、セフタジジム 750 mg 1 日 3 回及びアセトアミノフェンによる治療を受けた。

患者は　Day 80*　に退院し、当該事象は後遺症なく消失した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約6年前* ～
虚血性心疾患	投与約7年前* ～
高コレステロール血症	投与約1年7ヶ月前*～
HBs 抗原は陽性、抗 HBc 抗体は陽性、抗 HBs 抗体は陰性であった。治験責任医師は患者の治験継続を希望し、治験依頼者の同意を得た。	投与約1年前* ～

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa + benserazide	Parkinson's disease	8 tab	Oral	Since Day -2401*
Levodopa + benserazide		1 tab	Oral	Since Day -1671*
Pramipexole		2.1 mg	Oral	Since Day -940*
Aspirin	Vascular protection	75 mg	Oral	Since unknown date
Omez (omeprazole)	Gastric protection	20 mg	Oral	Since unknown date
Spironolactone	Cardiac disease	50 mg	Oral	Since unknown date
Simvor (simvastatin)	Hypercholesterolemia	20 mg	Oral	Since unknown date
Metoprolol	Ischemic cardiac disease	50 mg	Oral	Since unknown date

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -53*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 25*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1

＊新薬情報提供時に置き換えた。

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 73*	用量レベル 1	患者は発熱、冷感及び咳嗽のため入院した。 胸部 X 線検査で間質性変化が認められた。 臨床検査結果： ESR 45 mm/時間 C 反応性蛋白陽性 フィブリノーゲン 740 mg/dL
Day 78*	用量レベル 1	臨床検査結果： ESR 49 mm/時間 フィブリノーゲン 746 mg/dL
Day 80*	用量レベル 1	当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。 臨床検査結果： ESR 50 mm/時間 フィブリノーゲン 541 mg/dL 患者は退院した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+ベンセラジド+プラミペキソールが投与されていた。また、血管保護のためのアスピリン、胃保護のための Omez（オメプラゾール）、心疾患に対してスピロノラクトン、高コレステロール血症に対して Simvor（シンバスタチン）及び虚血性心疾患に対してメトプロロールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始後 2.5 ヶ月の時点で急性間質性肺炎を発症した。患者は抗生物質、抗炎症薬及びアセトアミノフェンを投与され、その後当該事象は消失した。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

胸部 X 線検査により患者に間質性肺炎が認められた。当該事象が抗生物質による適切な治療後に消失したことから、感染、おそらく細菌性感染が原因であったと考えられる。以上より、当該事象は治験薬と「関連なし」であった。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 50 mg/日
有害事象の記述　尿路感染
有害事象の発現日　Day 173*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

＊新薬情報提供時に置き換えた。

臨床概要

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。また、パーキンソン病によるジスキネジーに対してクロナゼパムが投与されていた。患者は、本治験終了後に 018 試験に参加した。

患者が反復性尿路感染を訴えたため、主治医は腎臓専門病院での検査を手配し、患者は当病院に入院した。入院中の臨床検査結果は、血圧 160/100 mmHg、心拍数 84 bpm、筋緊張亢進、四肢の振戦、Giordano 検査は両側陰性、夜間多尿、前立腺肥大、homogenous、排尿後の軽微膀胱内残尿（30 mL）であった。尿培養により *Pseudomonas bacillus* への感染が確認された。患者は腹部超音波画像及び腎臓 X 線撮影の所見に基づき、サンゴ状左腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。医師らは左腎摘出術の施行及び尿路殺菌のための長期抗生物質療法を検討した。腎摘出術の前に腎シンチグラフィを予定していたが、必要なアイソトープがなかったため実施できなかった。患者は退院時に抗生物質及び対症療法薬を処方された。

当該重篤な有害事象は　Day 181*　に消失した。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約9年前*
左腎結石の診断	投与約15年前*
尿管狭窄の手術、体外砕石術及びその後の腎結石除去術	投与約12年前*
反復性尿路感染	
尿培養でシュードモナス属の多剤耐性菌を確認	Day 140*

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Stalevo (levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg) combination	Parkinson disease	5 tab	Oral	Since Day -255*
Pramipexole		2.1 mg	Oral	Since Day -467*
Rivotril (clonazepam)		2 mg	Oral	Since Day -102*

Visit	Date	Dose Level
Screening	—	Day -39*
Randomization	Dose level 1	[redacted]
Study 016 Week 4	Dose level 1	Day 32*
Study 016 Week 8	Dose level 1	Day 60*
Study 016 Week 12	Dose level 1	Day 88*
Study 016 Week 18	Dose level 1	Day 130*
Study 016 Week 24	Dose level 1	Day 181*
Study 018 Week 00	Dose level 1	Day 181*

事象経過

日付	用量レベル	説明
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 173*	用量レベル 1	患者は反復性尿路感染のため入院した。
Day 173* ～ Day 181*	用量レベル 1	入院中の患者の臨床検査結果は、血圧 160/100 mmHg、心拍数 84 bpm、筋緊張亢進、四肢の振戦、Giordano 検査（臨床検査で使用する手法で、腎結石の疼痛がある場合に陽性となる）両側陰性、夜間多尿、前立腺

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		肥大、homogenous、排尿後の軽微膀胱内残尿（30 mL）であった。 尿培養により *Pseudomonas bacillus* への感染が確認された。患者は腹部超音波画像及び腎臓 X 線撮影の所見に基づき、サンゴ状左腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。 医師らは左腎摘出術の施行及び尿路殺菌のための長期抗生物質療法を検討した。腎摘出術の前に腎シンチグラフィを予定していたが、必要なアイソトープがなかったため実施できなかった。 患者は抗生物質及び対症療法薬の投与を受けた。 入院中の他の臨床検査値： 尿蛋白：990 mg/1500 mL/24 時間 尿比重：1014 尿中 ATPI（Na+/K+-ATPase 阻害）：陽性 2 mg クレアチニンクリアランス（Cockroft 式）：69 mL/分 クレアチニンクリアランス（MDRD 式）：50 mL/分 ESR：60 mm/時間 ヘモグロビン（2 時点）：12.9 及び 13.2 g/dL ヘマトクリット（2 時点）：40 及び 41% RBC（2 時点）：4,680,000 及び 4,760,000/cm^3 白血球数（2 時点）：10400 及び 12600/cm^3 血糖値：85 mg/dL 血糖値（食後）：160 mg/dL 尿素（2 時点）：50 及び 43.7 mg/dL クレアチニン（2 時点）：1.5 及び 1.5 mg/dL 尿酸：2.3 mg/dL ナトリウム（2 時点）：141 及び 141 mEQ/L カリウム（2 時点）：5.3 及び 5.2 mEQ/L カルシウム（2 時点）：1.18 及び 1.18 mEQ/L 予備アルカリ：20 mEQ/L 総蛋白：7.8 g/dL コレステロール：171 mg/dL トリグリセリド：168 mg% PSA（前立腺特異抗原）：6.77 µg/mL SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）：20 IU/L SGOT（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）：28 IU/L 直接ビリルビン：0.8 mg/dL 血小板（2 時点）：340,000 及び 341,000/cm^3 尿中白血球片：陽性
Day 181*	用量レベル 1	重篤な有害事象は消失したが後遺症が残った。 患者は退院した。 塩分、カロリー（体重減量）の栄養制限、腎結石症患者に対する食事制限が患者に指導された。また、以下の服薬が指導された。 Zanocin（オフロキサシン）OD（徐放性錠剤 400 mg）1 錠/日を 10 日間、その後セフタジジム注射剤（1 g/日、深部筋肉内注射）を 7～10 日間 注：患者は Day 173* から Day 181* まで入院したが、病院での実際の滞在期間は 2 日間のみであった（事務的な理由）。公式な記録によれば、患者は Day 181* に退院した。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

医学的評価

[redacted]歳のパーキンソン病男性患者。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン及びプラミペキソールが投与されていた。また、パーキンソン病によるジスキネジーに対してクロナゼパムが投与されていた。患者は、本治験終了後に 018 試験に参加した。

患者は反復性尿路感染を訴えて検査入院し、腹部超音波画像及び腎臓 X 線撮影の所見に基づき、サンゴ状左腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大と診断された。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と報告した。

コメント

患者には手術を受けた腎結石の既往歴があった。また、反復性尿路感染の既往歴もあった。腎結石、慢性腎盂腎炎及び前立腺肥大という疾患の特性、並びに患者の既往歴から判断し、治験依頼者は、当該事象は治験薬と「関連なし」とする点で治験責任医師に同意する。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　尿路感染、エンテロバクター感染、クレブシエラ感染
有害事象の発現日　Day 104*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者。パーキンソン病が既知で、腰椎椎間板 L2-L3、L3-L4 の逸脱及び第 2 度の両側水腎症の既往歴あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。患者には治験薬の投与開始前に尿路感染の既往歴はなかったが、スクリーニング時に頻尿が認められた。 Day 20* 、尿路感染（頻尿及び排尿困難）が発現し、臨床検査は行われず、シプロフロキサシン 500 mg が 1 日 2 回 5 日間投与された。

治験薬投与開始後約 2.5 ヶ月の時点で、エンテロバクター、続いてクレブシエラにより患者に尿路感染が発現した。そのため患者は入院し、抗生物質のメロペネム又はピペラシリン+タゾバクタムが静脈内投与された。当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

既に高齢者用住宅に転居しており、今後、治験来院ができないことから、患者は治験継続を拒否し、今後の参加に同意しなかったため、 Day 133* に患者は治験中止となった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病ステージ 3	－
腰椎椎間板 L4-L5 のヘルニア	投与約40年前* に手術
本態性動脈性高血圧	投与約14年前* ～
直腸癌	投与約8年前*
頸部脊椎症	投与約6年前*
背脊椎症	投与約1年前*
骨粗鬆症	投与約1年7ヶ月前*
腰椎MRIが施行され、患者は腰椎椎間板L2-L3、L3-L4の逸脱及び第2度の両側水腎症と診断された。	投与約4年前

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連する既往歴及び併用薬

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg combination	Parkinson's disease	5 tab	Oral	Since Day -33*
Ropinirole 5 mg		5 tab	Oral	Since Day -33*
Ginkgo biloba 40 mg		3 tab	Oral	Since Day -46*
Metoprolol 25 mg	Arterial hypertension	2 tab	Oral	Since Day -1384*
Indapamide 1.5 mg		1 tab	Oral	Since Day 105*
Alphacalcidiol 0.25 mcg	Osteoporosis	2 tab	Oral	Since Day -1245*
Diosmin + hesperidin combination	Edema of the lower limbs	2 tab	Oral	Since Day 52*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -175*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 30*	Dose level 1
Week 8	Day 58*	Dose level 1
Week 12	Day 85*	Dose level 1
Unscheduled	Day 133*	Discontinued

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた。
スクリーニング	該当せず	スクリーニング時に頻尿が認められたが、治験薬の投与開始前に尿路感染の既往歴はなかった。
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	用量レベル 1	治験薬投与を開始した。
Day 20* ～ Day 24*	用量レベル 1	尿路感染（頻尿及び排尿困難）が発現し、臨床検査は行われず、シプロフロキサシン 500 mg が 1 日 2 回 5 日間経口投与された。
Day 85*	用量レベル 1	頻尿が認められ、尿蛋白 3+、膿球 25～50/HPF であった。発熱はなかった。
Day 97*	用量レベル 1	尿培養でエンテロバクターが 100,000/mL 超認められ、メロペネム及びピペラシリン+タゾバクタムに感受性であった。
Day 104*	用量レベル 1	自宅では治療が受けられなかったため、入院し、 Day 105* 14 時 00 分にピペラシリン+タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回の投与が開始された。
Day 105*	用量レベル 1	尿培養が再度行われ、クレブシエラが 100,000/mL 超認められ、ゲンタマイシン、メロペネム、ピペラシリン+タゾバクタムに感受性で、アンピシリン、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンに耐性であった。
Day 112*	用量レベル 1	6 時 00 分に抗生物質を最終投与した後、患者は退院した。
Day 113*	用量レベル 1	患者は高齢者用住宅に転居した。
Day 118*	用量レベル 1	尿培養の管理が指示されたが、患者は尿検体を送付することができなかった。
Day 126*	－	患者は治験薬の服用を中止した。
Day 133*	中止	患者は治験中止となった。既に高齢者用住宅に転居しており、今後、治験来院ができないことから、患者は治験継続を拒否し、今後の参加に同意しなかった。また、治験薬による改善を感じなかったとも述べた。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

関連するバイタルサイン及び臨床検査データ

Day 85*　：尿蛋白 3+
Day 85*　：尿膿球 25～50/HPF
Day 97*　：尿培養　エンテロバクター>100,000/μL
Day 105*　：尿培養　クレブシエラ>100,000/μL

そのほかの関連する処置及び所見：叙述に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者。パーキンソン病が既知で、腰椎椎間板 L2-L3、L3-L4 の逸脱及び第 2 度の両側水腎症の既往歴あり。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬投与開始後約2.5ヶ月の時点で、エンテロバクター及びクレブシエラによる尿路感染が患者に発現した。そのため患者は入院し、抗生物質のメロペネム又はピペラシリン+タゾバクタムが静脈内投与された。当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。

当該重篤な有害事象の重症度は中等度、当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と報告された。

コメント

患者は既に両側水腎症に罹患していた。患者には度重なる尿路感染の発症につながった泌尿器系の病状が基礎にあったと考えられる。前回発現した尿路感染は抗生物質投与後に消失した。今回、患者にはエンテロバクターに続いてクレブシエラへの感染が認められた。当該事象も適切な抗生物質の投与後に消失した。したがって、当該事象は治験薬と「多分関連なし」と考えられる。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　胆嚢切除
有害事象の発現日　Day 127*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	女性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、スタレボ及びプラミペキソールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Day 105*　の Visit 6（Week 12）の臨床検査で、ALT、AST、GGT、LDH 及びアルカリホスファターゼに異常が認められた。消化器専門医の指示により、　Day 119*　の腹部超音波検査で胆嚢結石を確認した。　Day 127*　、全身麻酔下で胆嚢切除を行った。　Day 133*　の退院時に投薬は行っていなかった。患者は抗パーキンソン薬を継続し、治験薬も中断されなかった。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約6年前* ～

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Stalevo 150 (levodopa 150 mg + carbidopa 37.5 mg + entacapone 200 mg combination)	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day 43*
Pramipexole		2.1 mg	Oral	Since Day 43*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -42*	—
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 29*	Dose level 1
Week 8	Day 69*	Dose level 1
Week 12	Day 105*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day 105*	用量レベル 1	Visit 6（Week 12）の臨床検査で、ALT（100 IU/L）、AST（165 IU/L）、GGT（117 IU/L）、LDH（822 IU/L）及びアルカリホスファターゼ（128 IU/L）に異常が認められた。 消化器疾患の既往歴はなかった。 患者は減量のため、数週間ダイエットを行っていた。
Day 119*	用量レベル 1	消化器専門医の指示により、腹部超音波検査で胆嚢結石を確認した。
Day 127*	用量レベル 1	患者は入院し、全身麻酔下で胆嚢切除を行った。
Day 133*	用量レベル 1	患者は退院した。 退院時に投薬は行っていなかった。 患者に愁訴はなく、抗パーキンソン薬を継続し、治験薬も中断されなかった。 当該重篤な有害事象は消失したが後遺症が残った。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

関連する臨床検査データ：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳女性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、スタレボ及びプラミペキソールが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

Visit 6 の臨床検査の結果、ALT、AST、GGT、LDH 及びアルカリホスファターゼに異常が認められ、その後、腹部超音波検査により胆嚢結石が確認された。全身麻酔下で胆嚢切除が行われた。

治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連なし」と評価した。

コメント

患者は Visit 1 で GGT 値が高く、既存の胆汁うっ滞によるものであったと考えられる。GGT 値は時間経過とともに一貫して上昇し、基礎疾患の進行がうかがえた。本疾患（胆石症）の特性及び関連

＊新薬情報提供時に置き換えた。

する危険因子（年齢、性別及び体重）並びに当初の GGT 高値から、本疾患が以前から存在し、治験中に発症したことが示唆されている。以上より、胆嚢切除のための入院の事象は治験薬と「関連なし」であった。

患者番号 [redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　上部消化管出血
有害事象の発現日　Day 125*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted] 歳男性患者（患者番号 [redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+ベンセラジド及びプラミペキソールが投与されていた。また、2 型糖尿病に対してメトホルミン及びグリベンクラミド、脳粥状硬化症に対してペントキシフィリンが投与されていた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

患者には約 26 年前の胃部分切除術の既往歴があった。また、約 8 年前の出血性消化管吻合部潰瘍、3 年前の消化管吻合部潰瘍の既往歴もあった。

Day 125*　、患者はメレナ及び脱力により入院した。消化器内視鏡検査及び外科的検査が行われ、上部消化管出血、胃部分切除及び吻合部のびらん性胃炎が確認された。患者の血行動態は安定していた。臨床検査は軽度の貧血を示していた。心電図では、虚血性心疾患を示唆する新しい変化が認められた。

1 週間後の　Day 133*　、2 回目の胃内視鏡検査で消化管吻合部潰瘍が確認された。腹部超音波検査では胆嚢結石及び左多発性嚢胞腎が確認された。貧血に対して濃縮血液 2 単位及び全血 1 単位が輸血された。また、入院中にはパントプラゾール、ビタミン K、drotaverine、等張食塩液及びラクツロースが投与された。

患者は　Day 136*　に退院し、パーキンソン病以外の愁訴はなかった。退院時にはニトログリセリン及びトリメタジジン、（マルトース鉄+葉酸）を服用するよう指導された。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約7年前*
胃部分切除術	投与約28年前*
出血性消化管吻合部潰瘍	投与約8年前
消化管吻合部潰瘍	投与約3年前*
2 型糖尿病	不明
脳粥状硬化症	不明

＊新薬情報提供時に置き換えた。

Medications (Generic Name)	Indication	Total Daily Dose	Route	Duration
Levodopa 200 mg + benserazide 50 mg	Parkinson's disease	4 tab	Oral	Since Day -1359*
Pramipexole 0.7 mg		3 tab	Oral	Since Day -73*
Metformin 850 mg	Type 2 diabetes mellitus	3 tab	Oral	Since Day -1359*
Glibenclamide		1 tab	Oral	Since Day -324*
Pentoxifylline 400 mg	Cerebral atherosclerosis	2 tab	Oral	Since Day -324*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -37*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Week 4	Day 37*	Dose level 1
Week 8	Day 57*	Dose level 1
Week 12	Day 86*	Dose level 1
Unscheduled	Day 92*	Dose level 1
Week 18	Day 136*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
－	－	[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割り付けられた（用量レベル 1）。
Day 125*	用量レベル 1	Day 125*　、患者にメレナ及び脱力が認められた。救急室に運び込まれ、その後内科病棟に入院した。
Day 125*　～ Day 136*	用量レベル 1	消化器内視鏡検査及び外科的検査により、上部消化管出血、胃部分切除及び吻合部のびらん性胃炎が確認された。全身検査の結果から、内臓脱出を認める胃切除術の瘢痕（動悸時に痛みあり）、変形性膝関節症及びパーキンソン病の徴候が認められた。 バイタルサインは血圧 120/80 mmHg、脈拍 84 bpm、呼吸数 18、体温 36.7°C であった。血行動態は安定していた。 臨床検査結果： RBC $2.62\times10^3/\mu L$ ヘモグロビン 7.58 g/dL ヘマトクリット 23% 血糖値 118 mg/dL Day 127*　の心電図により、虚血性心疾患を示唆する新しい変化が認められた。 クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）は　Day 90*　149、Day 136*　100 であった。 2 回目の胃内視鏡検査が　Day 133*　に行われ、消化管吻合部潰瘍が確認された。 Day 134*　の腹部超音波検査では、胆嚢結石及び左多発性嚢胞腎が確認された。 濃縮血液 2 単位及び全血 1 単位が輸血された。そのほかに行われた治療は、パントプラゾール 40 mg 1 日 2 回静脈内投与、ビタミン K 1 日 1 回静脈内投与、drotaverine 40 mg 1 日 1 回静脈内投与、等張食塩液静脈内投与、ラクツロース 10 g/日経口投与であった。
Day 136*	用量レベル 1	患者は退院し、パーキンソン病以外の愁訴はなかった。 退院時には以下の服薬が指導された。 ニトログリセリン 2.6 mg 1 日 2 回、トリメタジジン 35 mg 1 日 2 回、マルトース鉄 357 mg+葉酸 0.35 mg 1 日 2 回

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		Day 136*　に得た情報によれば、転帰は重篤な有害事象は「後遺症なく消失した」であった。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病が既知で、レボドパ+ベンセラジド及びプラミペキソールが投与されていた。また、2 型糖尿病に対してメトホルミン及びグリベンクラミド、脳粥状硬化症に対してペントキシフィリンが投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

患者には約 26 年前の胃部分切除術及び出血性消化管吻合部潰瘍の既往歴があった。

Day 125*　、患者はメレナ及び脱力により入院した。内視鏡検査で上部消化管出血及び消化管吻合部潰瘍が認められた。患者はパントプラゾール、ビタミン K、drotaverine 及び輸血による適切な治療を受け、約 2 週間後に事象が消失し退院した。

入院期間中、患者が胆嚢結石、左多発性嚢胞腎及び虚血性心疾患であることが偶然に発見された。患者にこれらの疾患を示唆する徴候及び症状は認められなかった。完全な医学的詳細は不明であるが、これらは既存の疾患であり、偶然に診断されたと思われる。

治験責任医師は、当該重篤な有害事象の重症度を重度、当該事象と治験薬との因果関係を「不明」と報告した。

コメント

投与約1年前*に初めて患者に上部消化管出血が認められ、投与約4ヶ月後*に 2 回目の発症がみられた。また、胃部分切除術及び出血性消化管吻合部潰瘍という重要な既往歴があった。上部消化管出血はびらん性胃炎及び消化管吻合部潰瘍の合併症と思われ、軽度貧血は出血によるものと思われる。併用薬の 1 つであるペントキシフィリンにより出血が生じた可能性もある。

本患者の上部消化管出血は既存の消化管吻合部潰瘍によるものと思われるが、当該事象と治験薬との因果関係は否定できず、したがって、治験薬と「関連あるかもしれない」と考える。

患者番号[redacted]

叙述の分類　重篤な有害事象／ADO
投与群　safinamide 100 mg/日
有害事象の記述　不整脈、非持続性心室性頻脈、I 度の変性僧帽弁逆流
有害事象の発現日　Day 1*

年齢（歳）	性別	人種	出身国	体重（kg）	身長（cm）
[redacted]	男性	白人	ルーマニア	[redacted]	[redacted]

臨床概要

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン配合剤が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

無作為化当日、治験薬投与開始前の患者の心電図は正常であったが、投与 5 時間後の心電図で変行伝導を伴う心房細動又は心室性期外収縮及び中等度左軸偏位（QRS 軸<-20）が認められた。患者は

＊新薬情報提供時に置き換えた。

無症状で、心障害の基礎疾患を示唆する胸痛、呼吸困難、動悸及びその他の徴候・症状は認められなかった。患者の血行動態は安定していた（血圧 140/90 mmHg、脈拍 64 bpm）。心臓専門医はホルター心電図モニタリングを勧めた。治験薬は翌日（　　Day 2*　　）に永続的に投与が中止された。同日、心電図検査が行われ、結果は正常であった。

その翌週のホルター心電図 24 時間モニタリング報告書によれば、患者に周期性多形性心室頻脈及び発作性心房頻脈があることが判明した。心臓専門医はアミオダロン及び心臓ペースメーカーによる抗不整脈治療を勧めた。

翌月の心臓専門病院での経胸壁心エコーにより、I 度の変性僧帽弁逆流が確認された。ホルター心電図 24 時間モニタリングでは、不整脈を示唆する変化が認められた。アスピリン 75 mg/日が投与された。

治験薬中止後 1 ヶ月超の時点で、患者に新たな愁訴は認められず、血行動態は安定していた。

関連する既往歴及び併用薬

既往歴／合併症	期間
パーキンソン病	投与約7年前* ～
末梢動脈疾患	投与約5年前* ～

Condition	Medications (Generic Name)	Daily Dose	Route	Duration
Parkinson's disease	Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg + entacapone 200 mg	4 tab	Oral	Since Day -1005*

Visit	Date	Dose Level
Screening	Day -47*	NA
Randomization	[redacted]	Dose level 1
Unscheduled	Day 5*	Dose level 1

事象経過

日付	用量レベル	説明
Day -47*	スクリーニング	血圧は 120/70 mmHg、脈拍数は 64 bpm であった。 心電図診断は、時に上室性期外収縮がみられる正常洞調律であった。
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （Visit 3）	用量レベル 1	治験薬投与前の連続心電図所見： 1. 心電図診断は正常洞調律、単源性の心房性期外収縮であった。 2. 心電図診断は正常洞調律であった。 3. 心電図診断は正常洞調律であった。 治験薬投与を開始した。 投与 5 時間後に記録した患者の心電図で、変行伝導を伴う心房細動又は心室性期外収縮及び中等度左軸偏位（QRS 軸<-20）が認められた。 患者に臨床症状及び愁訴は認められなかった。 血圧は 140/90 mmHg、脈拍数は 64 bpm であった。 心臓専門医の意見によれば、患者（無症状で臨床的愁訴を認めない）には頻繁に心房性期外収縮が認められ、洞結節機能不全の可能性があった。ホルター心電図モニタリングが勧められた。 当該重篤な有害事象は後遺症なく消失した。
Day 2*	－	心電図は正常であった。 洞性徐脈が認められた（心室拍数 53 bpm）。 治験薬の投与を永続的に中止した
Day 4*	－	患者は治験中止となった。
Day 9*	－	ホルター心電図 24 時間モニタリング報告書によれば、患者に周期性多形性心室頻脈及び発作性心房頻脈があることが判明した。心臓専門

＊新薬情報提供時に置き換えた。

		医は、徐脈が頻繁に認められることから、Cordarone（アミオダロン）及び心臓ペースメーカーによる抗不整脈治療を勧めた。患者は心臓専門病院に紹介された。
Day 40*	－	入手した追跡調査情報によれば、患者は心臓専門病院に数日間入院し、非持続性心室性頻脈、変性僧帽弁逆流、パーキンソン病及び前立腺腺腫と診断された。患者は抗血小板薬及びアスピリン 75 mg/日（期間不明）を投与され、再度ホルター心電図モニタリング及び心電図検査を受けるため、3 ヶ月後に経過観察を受けるよう指導された。
Day 57*	－	その後に入手した追跡情報によれば、患者は心臓専門病院で特異的心臓手術を受けた。 経胸壁心エコーの結果： M モード：大動脈弁=2.8 cm、上行大動脈=3.6 cm、dVAo=1.9 cm、左房=4.5 cm、右室径=2.8 cm、心室中隔=1.14 cm、左室拡張期径=5.1 cm、DTS=2.9 cm、拡張期後壁厚=1.14、収縮期短縮率=44%、駆出率=75% B モードで壁運動障害を認めず。 ドプラ法－僧帽弁血流：E（拡張早期の僧帽弁最大流量）=0.52 m/s、A（拡張後期の僧帽弁最大流量）=0.52 m/s、E'=0.11、A'=0.07、I 度僧帽弁逆流、大動脈血流：V_{max}=1.28 m/秒及び P_{max}=5.8 mmHg。 診断結果は、左室径正常、収縮期及び拡張期機能正常、I 度の変性僧帽弁逆流であった。 負荷検査：ブルースプロトコール>6 代謝当量、開始時血圧 130/85 mmHg、中止時血圧 200/100 mmHg、開始時心拍数 59 bpm、中止時心拍数 131 bpm（84%）。狭心症及び心電図上の虚血は生じず、疲労のため 125 ワットで検査を中止した。 狭心症及び虚血性徴候は認められなかった。上室性及び心室性期外収縮は最大負荷で消失し、回復期（最大心拍数の 84%）に出現した。 ホルター心電図（24 時間）モニタリング：心拍数 55 bpm、最低心拍数 39 bpm、最大心拍数 107 bpm、上室性期外収縮 4551、単源性の心室性期外収縮 415～402、カプレット 1、二段脈 3、非持続性心室性頻脈エピソード 1、QRS 波 5。44 秒を超える洞停止を認めず。 患者に新たな愁訴は認められず、バイタルサイン（脈拍数 50 bpm、血圧 130/80 mmHg）及び臨床検査値も正常であった。アスピリン 75 mg/日が処方された。

関連するバイタルサイン：事象経過欄に記載。

そのほかの関連する処置及び所見：事象経過欄に記載。

医学的評価

[redacted]歳男性患者（患者番号[redacted]）。パーキンソン病に対してレボドパ+カルビドパ+エンタカポン配合剤が投与されていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本治験で無作為に割り付けられた。

治験薬初回投与後 5 時間の時点で記録された心電図で、患者に不整脈が認められた。患者は翌月に経胸壁心エコーを受け、非持続性心室性頻脈及び I 度の変性僧帽弁逆流であることが判明した。

治験責任医師は、当該事象の重症度を軽度と報告した。治験責任医師は当初、当該事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考えていたが、ホルター心電図報告書に基づき、患者にはこれまで判明していなかった重篤な心疾患があり、当該事象は治験薬と「関連なし」という見解を示した。

コメント

患者には心疾患の既往歴はなかった。治験薬投与前に記録された心電図は、記録の 1 つに単源性の心房性期外収縮が認められたことを除き正常であった。

＊新薬情報提供時に置き換えた。

治験薬投与後 5 時間の時点で記録された心電図で重要な変化が認められ、これらの変化は治験薬を中止したところ正常に戻った。

患者には変行伝導及び不整脈の原因になったと考えられる変性僧帽弁逆流という基礎疾患の心障害があり、当該事象は治験薬と「関連なし」であること（ただし、事象発現時には重要な情報がなかったため、治験責任医師は、当該事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考えた）が明らかにされた。

不整脈（非持続性心室性頻脈）の事象は基礎疾患の心疾患が原因であった可能性が極めて高く、当該事象は治験薬と「関連なし」であった。