2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 第 III 相試験（評価試験）：M12-921 試験

5.3.5.2-1

有効性の主要評価項目は，LCIG が単独投与されている被験者が記録するパーキンソン病症状日誌を指標とした，投与 12 週時における 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量であった。有効性の主要解析の結果，投与 12 週後の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量は–4.64 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であることが認められた（表 2.5.4-12）。

表 2.5.4-12. M12-921 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 12 週時）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団（LCIG 単独投与が継続中の被験者）

有効性の評価項目	N	平均値 ± SD（時間）			95%CI	*P* 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
標準化した 1 日あたりの OFF 時間	29	7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992	(–5.78, –3.50)	< 0.001

PEG-J = 経胃瘻空腸，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N = 被験者数，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

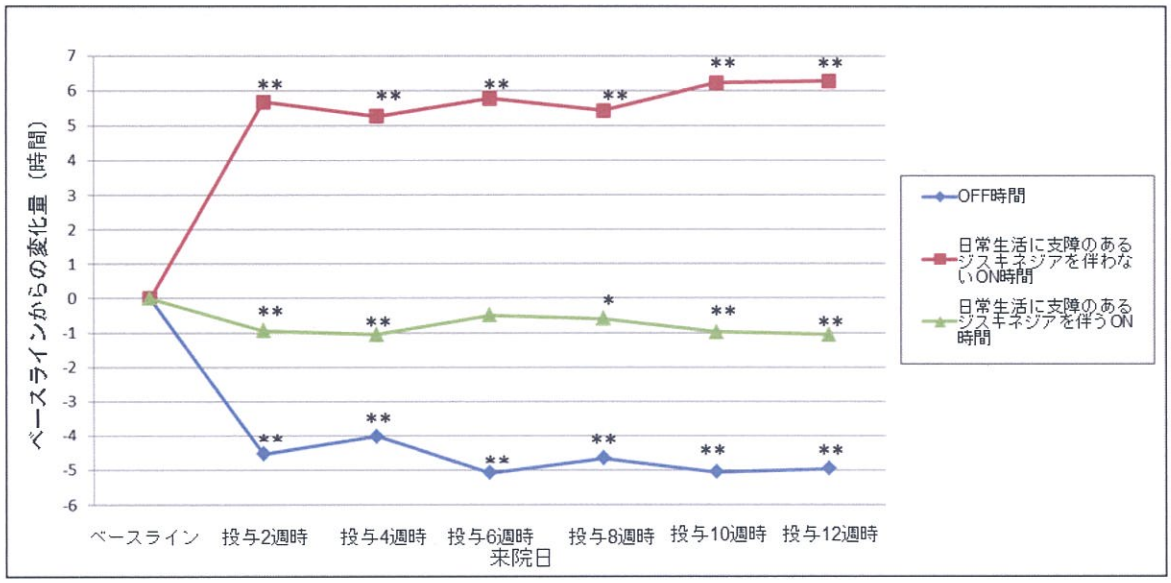
注：1 日の合計は，0–16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正た。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

a. 1 標本 t 検定。

相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Table 16

LCIG の投与によって OFF 時間が減少した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を増加させることなく，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が増加した（図 2.5.4-3）。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間のベースラインからの平均増加量は 5.58 時間（$P < 0.001$）であり，統計学的に有意な改善が認められた。

図 2.5.4-3. M12-921 試験：パーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの OFF 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間のベースラインからの平均変化量，最大の解析対象集団（MMRM）



MMRM = 混合効果・反復測定モデル
** $P < 0.001$; * $P < 0.05$（ベースラインからの変化量）
相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Figure 3

有効性の主要評価項目での部分集団解析を実施した結果，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の改善に対する年齢，性別及び民族の影響は認められなかった。ベースラインからの平均変化量は日本人で–4.37 時間（$P < 0.001$），韓国人で–5.71 時間（$P = 0.018$）であり，統計学的に有意な改善が一貫して認められた。台湾人でも，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間が一貫して改善し，ベースラインからの平均変化量は–5.00 時間（$P = 0.155$）であった。

そのほかの有効性の副次評価項目の結果も LCIG システムが進行期パーキンソン病の治療に有用であることを示唆していた。すなわち，PDQ-39 スコア，CGI-C スコア，PGI-C スコアに関しても，ベースラインからの改善又は 4 点（CGI-C 及び PGI-C：変化なし）未満への改善は統計学的に有意であった。

2.5.4.4.2 第 III 相試験（評価試験）：M12-923 試験

5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-3

有効性解析の結果，PEG-J 投与期の最終来院時（投与 52 週時以降）での標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量は–4.28 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であることが認められた（表 2.5.4-13）。

表 2.5.4-13. M12-923 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 52 週時以降）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団

有効性の評価項目	N	平均値 ± SD（時間）			95%CI	*P* 値 [c]
		ベースライン [a]	投与 52 週以降 [b] の最終来院時エンドポイント	ベースラインからの変化量		
標準化した 1 日あたりの OFF 時間	30	7.40 ± 2.245	3.12 ± 2.757	–4.28 ± 3.193	(–5.47, –3.09)	<0.001

PEG-J = 経胃瘻空腸，N = 被験者数，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。

b. カットオフ日，2015 年 12 月 [redacted] 日

c. 1 標本 t 検定

注：1 日の合計は，0-16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正した。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

相互参照：M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時） (5.3.5.2-3) Table 20

表 2.5.4-14. M12-923 試験：パーキンソン病症状日誌に基づく，来院日別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（MMRM），最大の解析対象集団

有効性評価項目/評価時期	N	エンドポイント時点の平均値 ± SD（時間）	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± SE（時間）	95%CI	*P* 値
標準化した 1 日あたりの OFF 時間					
ベースライン[a]	30	7.40 ± 2.245	—	—	—
2 週時	30	3.57 ± 2.901	–4.49 ± 0.522	(–5.53, –3.44)	< 0.001
4 週時	30	3.79 ± 3.242	–4.27 ± 0.522	(–5.31, –3.22)	< 0.001
6 週時	30	2.55 ± 2.081	–5.50 ± 0.522	(–6.55, –4.46)	< 0.001
8 週時	29	2.95 ± 2.346	–5.04 ± 0.523	(–6.09, –4.00)	< 0.001
10 週時	30	2.70 ± 2.210	–5.35 ± 0.522	(–6.39, –4.30)	< 0.001
12 週時	30	2.60 ± 2.087	–5.44 ± 0.522	(–6.48, –4.40)	< 0.001
16 週時	30	3.45 ± 2.884	–4.59 ± 0.522	(–5.64, –3.55)	< 0.001
24 週時	30	2.53 ± 2.276	–5.50 ± 0.522	(–6.54, –4.46)	< 0.001
36 週時	29	2.56 ± 2.359	–5.46 ± 0.523	(–6.50, –4.41)	< 0.001
48 週時	29	2.64 ± 2.431	–5.37 ± 0.524	(–6.42, –4.32)	< 0.001
52 週時	14	2.97 ± 2.958	–4.34 ± 0.634	(–5.59, –3.08)	< 0.001
64 週時	10	1.80 ± 2.179	–4.46 ± 0.749	(–5.94, –2.98)	< 0.001

N = 被験者数，MMRM = 混合効果・反復測定モデル，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。

相互参照：M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）(5.3.5.2-3) Table 21，Table 14.2__1.1.2

統計学的に有意なベースラインからの平均減少量が投与 2 週時（–4.49 時間）に認められ，それ以降，投与 64 週時までのすべての来院時で維持された（$P < 0.001$）。PEG-J 投与期の最終来院時までの平均減少量は，4.27 時間（投与 4 週時，$P < 0.001$）から 5.50 時間（投与 6 週時及び 24 週時，$P < 0.001$）の範囲であった。

2.5.4.4.3 第 II 相試験（評価試験）：M12-925

5.3.5.2-4

本試験の主要目的は，進行期パーキンソン病患者を対象に N-J チューブにより投与した LCIG の安全性及び忍容性を経口 LC と比較し，評価することであった。また，対面助言に基づき日本での有効性評価方法を検討するために，主要評価をビデオによる評価とし，副次評価ではパーキンソン病症状日誌などを用いた。

ビデオによる評価に基づく TRS I 評価が「正常」の状態（–1, 0, +1）の平均値は，それぞれ，ベースライン時で 62.67 ± 18.166%，LCIG 投与終了時で 78.00 ± 8.692%であった。TRS I 評価が「正常」の状態に，ベースラインから LCIG 投与終了時までの平均増加（改善）が認められた（15.33% [95%CI：–2.37, 33.04%]）（Table 2.5.4-15）。この改善は統計学的に有意ではなかった（$P = 0.074$）。

表 2.5.4-15.　M12-925 試験：ビデオによる評価（TRS I）

TRS 1（%）		ベースライン	LCIG の投与終了時	ベースラインからの変化量
正常な状態	N	5	5	5
	平均値	62.67	78.00	15.33
	SD	18.166	8.692	14.259
	95% CI （下側，上側）	40.11, 85.22	67.21, 88.79	–2.37，33.04
	P 値 [a]			0.074
「OFF」の状態	N	5	5	5
	平均値	32.00	16.67	–15.33
	SD	20.358	9.718	13.038
	95% CI（下側，上側）	6.72, 57.28	4.60, 28.73	–31.52，0.86
	P 値 [a]			0.058
ジスキネジアの状態	N	5	5	5
	平均値	5.33	5.33	0.00
	SD	7.674	7.674	4.714
	95% CI（下側，上側）	–4.20, 14.86	–4.20, 14.86	–5.85，5.85
	P 値 [a]			1.000

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N = 被験者数，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
注：ベースライン = ベースラインでの経口レボドパ / カルビドパ即放錠の投与終了時（–1 日目）
TRS 1 に基づく正常の状態：–1 から+1 の区間（軽度の「OFF」から軽度のジスキネジアを伴う「ON」）
TRS 1 に基づく「OFF」の状態：–2 から–3 の区間（中等度の「OFF」から重症の「OFF」）
TRS 1 に基づくジスキネジアの状態：+2 から+3 の区間（中等度のジスキネジアを伴う「ON」から重症のジスキネジアを伴う「ON」）
[a]*P* 値：対応のある t 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR (5.3.5.2-4) Table 21, Table 22

有効性の副次評価項目でもベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量に，統計学的に有意な改善は認められなかった。OFF 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–1.02 時間で，有意な改善は認められなかった（$P = 0.574$）。位置ずれのためチューブが LCIG 投与の適切な位置に留置されなかった 1 名を除外し，被験者 4 名でパーキンソン病症状日

誌の感度分析を実施した結果，平均変化量は–2.68 時間であり有意な改善が認められた（$P = 0.002$）。

盲検化で評価できるのがビデオによる評価の利点であるが，3 名の効果判定委員の間で評価結果に相違がみられた。このことから，第 III 相試験での有効性の評価指標としては，被験者が記入した日誌の方が適切であるとの結論に至った。

2.5.4.4.4 海外第 III 相試験（評価試験）：S187-3-001/S187-3-002 試験

5.3.5.1-1

海外での評価試験である S187-3-001/S187-3-002 試験（第 III 相試験）では，37 名が LCIG 投与群，34 名が経口 LC 投与群にランダム割付けされた。参考試験とした本試験の有効性評価の結果から，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，継続した運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者に対して，LCIG 持続投与は LC 経口投与よりも優れた有効性を示すことが強く裏付けられた（表 2.5.4-16，図 2.5.4-4）。

表 2.5.4-16. S187-3-001/S187-3-002 試験：OFF 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間のベースラインからエンドポイントまでの変化量（ANCOVA）

投与群	N	ベースライン平均値（SD）（時間）	変化量の LS 平均値（SE）（時間）	差の LS 平均値（SE）（時間）	*P* 値
OFF 時間（主要評価項目）					
LC 経口投与[a]	31	6.90 (2.06)	–2.14 (0.66)		
LCIG	35	6.32 (1.72)	–4.04 (0.65)	–1.91 (0.57)	0.0015[b]
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間[c]（重要な副次評価項目）					
LC 経口投与	31	8.04 (2.09)	2.24 (0.76)		
LCIG	35	8.70 (2.01)	4.11 (0.75)	1.86 (0.65)	0.0059[d]

ANCOVA = 共分散分析，N = 被験者数，LS = 最小二乗，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. LC 経口投与：即放性カプセル入りレボドパ / カルビドパ即放錠（100 mg/25 mg）

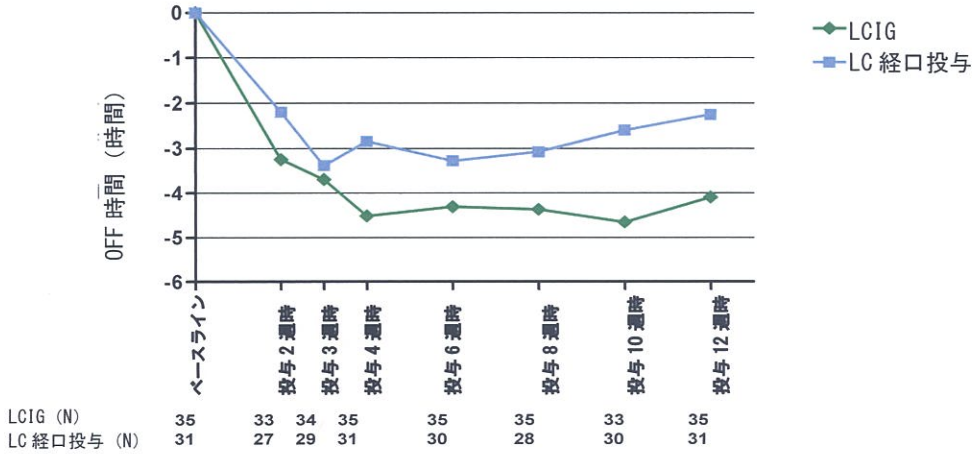
b. 投与群及び国を主効果とし，対応するベースライン及び有効なパーキンソン病症状日誌記録日に使用した救済療法の平均 1 日投与量の自然対数値を共変量とした ANCOVA モデルによる *P* 値（両側）

c. 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間：ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計時間

d. 投与群及び国を主効果とし，対応するベースラインを共変量とした ANCOVA モデルによる群間比較

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR (5.3.5.1-1) Table 14.2__1.1.1.1，Table 14.2__1.2.1.1

図 2.5.4-4. S187-3-001/S187-3-002 試験：OFF 時間のベースラインからベースライン後の各来院時までの変化量



LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC＝レボドパ / カルビドパ即放錠
相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR (5.3.5.1-1) Table 14.2__1.1.4.1

有効性の主要評価項目である標準化した OFF 時間の変化量（ベースラインからエンドポイントまで）は，経口 LC 投与群に対する LCIG 投与群の最小二乗平均値の差は−1.91 時間であり（変化量の最小二乗平均値：LCIG 投与群−4.04 時間，経口 LC 投与群−2.14 時間），LCIG 投与群の方が統計学的に有意に優れた治療効果を示した（$P = 0.0015$）。

有効性の主要評価項目の感度分析の結果と主要解析の結果に高い一致がみられ，完了例解析対象集団（本試験を完了したすべての被験者）及び「治療抵抗例」解析対象集団（最大の解析対象集団から，本試験への組入れ前にいずれかの種類のパーキンソン病治療薬を十分に投与されていなかった 1 名を除外）を対象とした主要評価項目の解析でも同様の結果が得られた。

主要評価項目のレスポンダー解析の結果，投与 12 週時の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間で，事前に設定した減少率（0%から 100%まで 5%ごとに設定）が得られた被験者の割合は，設定したいずれの閾値でも，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群よりも一貫して高かった（群間差の分布，$P = 0.0026$）。

ベースラインから投与 12 週時までの OFF 時間の平均変化量に対する治療効果は，人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢，性別，国，パーキンソン病罹病期間，パーキンソン病治療薬，OFF 時間，選択基準の項目 3 の違い［初版，改訂版］，試験［S187-3-001 試験，S187-3-002 試験］），並びにレボドパの 1 日総投与量（1250 mg/日未満，1250 mg/日以上）を問わず一貫している。これらの部分集団解析では，投与群と部分集団の交互作用は認められなかった。

PDQ-39，CGI-I 及び UPDRS 第 II 部のスコアに関するレボドパ 1 日総投与量別の解析でも，同様の結果が得られた。これらの結果から，LCIG の至適用量を決定した後は，治療効果に対する用量の影響はなかったことが示唆される。

2.5.4.4.5 海外第 III 相試験（参考試験）：S187-3-003 試験

5.3.5.2-5/ref 及び 5.3.5.2-6/ref

- 有効性の結果から，LCIG による治療歴の有無にかかわらず，すべての被験者で S187-3-003 試験中に LCIG システムによる治療効果が得られたことが示された。LCIG 継続投与群の被験者（S187-3-001/S187-3-002 試験で LCIG を投与され，本試験でも引き続き LCIG を投与された被験者）では，本試験の長期投与時にも持続的な改善効果が認められた。LCIG 未治療群の被験者（S187-3-001/S187-3-002 試験で LC 経口投与を受け，本試験で LCIG に切り替えた被験者）では，S187-3-001/S187-3-002 試験と比較して本試験で，パーキンソン病症状日誌のデータに大きな改善が認められ，試験期間をとおして改善効果が持続した。
- ベースラインからエンドポイントまでの OFF 時間の平均減少量は LCIG 継続投与群で –0.42 時間であったのに対し，LCIG 未治療群では–2.34 時間（$P < 0.001$）と更に大きな平均減少量が得られた。LCIG 未治療群では，投与 4 週時と早期の段階で，統計学的に有意なベースラインからの減少が認められ，試験期間をとおして減少効果が持続した。
- 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間のベースラインからエンドポイントまでの平均増加量は，LCIG 継続投与群で 1.00 時間（$P = 0.036$），LCIG 未治療群で 2.19 時間（$P = 0.005$）といずれも統計学的に有意な改善が認められたが，LCIG 未治療群の方がより大きな改善を示した。
- 本試験の LCIG 継続投与群と LCIG 未治療群の間で OFF 時間及び ON 時間の改善に差が生じることは，ベースラインでの群間差を考えると予測不可能なことではなかった。LCIG 継続投与群よりも LCIG 未治療群で大きな改善が認められたことから，経口レボドパ/カルビドパ製剤から LCIG への切替えは有用であると考えられる。
- CGI-I スコア及び UPDRS 第 IV 部のスコアから，パーキンソン病の症状に対する統計学的に有意な改善効果が示された。
- 健康関連の評価指標である PDQ-39 の総スコア，EQ-5D の総スコア及び ZBI スコアにより効果の持続が確認され，全体として後退傾向はないと考えられた。

2.5.4.4.6 海外第 III 相試験（評価試験）：S187-3-004 試験

5.3.5.2-7

経口 LC による最適化した治療に加えて既存のパーキンソン病治療薬を使用していたにもかかわらず，運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者で，LCIG による改善効果が認められた。本試験で得られた有効性の主な結果を以下に示す。

- LCIG の PEG-J 投与により，投与後 4 週時から OFF 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の意味のある改善が認められ，残りの投与期間をとおして効果が持続した。
- OFF 時間の臨床的に意味のある減少に伴い，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）が同じ程度増加した。エンドポイント時点で，標準化した 1 日あた

りの平均 OFF 時間がベースラインから 4.44 時間減少（改善）し（$P < 0.001$），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均 ON 時間もわずかに減少した（−0.36 時間，$P = 0.023$）。これらの平均値の減少に伴い，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の平均値が 4.80 時間増加（$P < 0.001$）した。この増加分のうち，ジスキネジアを伴わない ON 時間の増加は 3.86 時間（$P < 0.001$），日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の増加は 0.95 時間（$P < 0.001$）とジスキネジアを伴わない ON 時間の増加の方が大きかった。

- その他の有効性評価項目（PDQ-39，CGI-I，UPDRS 及び EQ-5D）においても，治療効果が認められた。運動機能の改善（OFF 時間の減少など）に加えて認められたこれらの評価項目の改善から，LCIG が被験者の全般的な健康状態及び日常生活動作の遂行能力にも良い影響を及ぼすことが示された。

2.5.4.5 長期投与での有効性

PEG-J/LCIG の長期使用時の有効性を，評価試験である M12-923 試験のほか，海外第 III 相試験の長期投与試験である S-187-3-003 試験（参考試験）及び S-187-3-004 試験（評価試験）で評価した。

M12-923 試験では，2 回の中間解析を計画した。1 回目は，すべての被験者が，中止した時点又は PEG-J/LCIG の累積投与期間が 24 週間（M12-921 試験からの PEG-J/LCIG 継続投与例は M12-923 試験で 12 週間，M12-925 試験からの被験者は M12-923 試験の PEG-J 投与期で 24 週間）に達した時点で実施した。2 回目は，すべての被験者が，中止した時点又は PEG-J/LCIG の累積投与期間が 52 週間（M12-921 試験からの PEG-J/LCIG 継続投与の被験者は M12-923 試験で 40 週間，M12-925 試験からの被験者は M12-923 試験の PEG-J 投与期で 52 週間）に達した時点で実施した。

M12-921 試験及び M12-923 試験の有効性評価項目であるベースラインからの OFF 時間の減少を表 2.5.4-17 に示す。全被験者のデータを用いて解析した結果，12 週時，24 週時及び 52 週時に統計学的に有意な OFF 時間の減少が認められた。

表 2.5.4-17. M12-921 試験及び M12-923 試験：PEG-J 投与期の最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団

評価時期（週）	標準化した 1 日あたりの OFF 時間	N	平均値 ± SD（時間）			95%CI	*P* 値
			ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
12	M12-921（主要評価項目）	29	7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992	(–5.78, –3.50)	< 0.001[a]
	M12-923（[redacted] CSR 24 週時）	30	7.40 ± 2.245[b]	2.60 ± 2.087	–5.51 ± 0.538	(–6.59, –4.43)	< 0.001[c]
24	M12-923（[redacted] CSR 24 週時）	30	7.40 ± 2.245[b]	2.53 ± 2.276	–5.57 ± 0.538	(–6.65, –4.49)	< 0.001[c]
52	M12-923（[redacted] CSR 52 週時）	30	7.40 ± 2.245[b]	3.12 ± 2.757	–4.28 ± 3.193	(–5.47, –3.09)	< 0.001[a]

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

a. 1 標本 1 検定

b. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。

c. 混合効果・反復測定モデル（MMRM）

注：1 日の合計は，0–16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正した。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Table 16，M12-923 試験 [redacted] CSR（24 週時）(5.3.5.2-2) Table 21，M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）(5.3.5.2-3) Table 20

海外第 III 相試験の結果から，経口 LC による最適化した治療に加えて既存のパーキンソン病治療薬を使用していたにもかかわらず，継続した運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性のパーキンソン病患者（S187-3-003 試験：62 名，S187-3-004 試験： PEG-J 留置 324 名）に LCIG を投与した結果，52 週時に臨床的に意味のある改善が認められた。

S187-3-004 試験では，ほとんどの被験者（75%超）が試験期間をとおして，パーキンソン病の症状のコントロールにレボドパ / カルビドパ療法以外の治療を必要とせず，PEG-J 投与期間中に効果不十分により中止した被験者は 324 名中 2 名（1%未満）のみであった。これらの結果から，継続した運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者では，LCIG の長期投与が有効であることが示された。

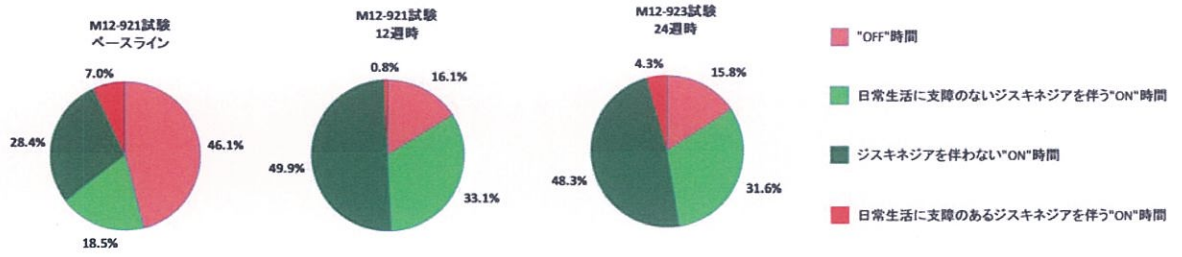
2.5.4.6 有効性のまとめ

LCIG の臨床試験で対象とした被験者は，レボドパ / カルビドパ配合錠の経口投与や既存のパーキンソン病治療薬による治療で十分な効果が得られず，持続した運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性のパーキンソン病患者である。アジア国際共同試験である M12-921 試験及び M12-923 試験（評価資料）の結果から，経口投与による治療を行っている進行期パーキンソン病患者の投与経路を LCIG システムに変更することにより，経口投与時を上回る症状の改善効果が得られることが示された。海外で行われた第 III 相非盲検試験（評価試験及び参考試験）では，長期にわたる治療効果の持続が確認され，アジア国際共同試験の結果が裏付けられた。

M12-921 試験及び M12-923 試験（評価試験）や海外第 III 相試験で有効性の主要評価とした OFF 時間の減少は，進行期パーキンソン病治療の質を向上させるために大きな意味を持つ。M12-921 試験では，LCIG を PEG-J 投与された被験者で，12 週後の標準化した 1 日あたりの OFF 時間がベースラインより大幅に減少した（–4.64 時間，$P < 0.001$）。

これらの有効性の結果は，先行試験としてアジア人以外の進行期パーキンソン病患者を対象に実施した LCIG の海外試験の結果と類似していた。実薬対照試験である S187-3-001/S187-3-002 試験の LCIG 群での標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の変化量の最小二乗平均値は 4.04 時間であり，非盲検試験の S187-3-004 試験の投与 12 週時での平均変化量は 3.93 時間であった。

図 2.5.4-5. M12-921/M12-923 試験：起きている時間を 16 時間としたパーキンソン病症状日誌による運動症状時間の分布



注：円グラフは，起きている時間（1 日 16 時間）での分布を示す。パーキンソン病症状日誌のデータは，起きている時間を 16 時間として補正した。M12-921 試験の 2 名が M12-923 試験に移行しなかった。この 2 名は M12-921 試験のベースライン及び 12 週時のデータには含めたが，M12-923 試験の 24 週時のデータには含めなかった。

相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Table 14.2__2.7.1, Table 14.2__3.4.1, M12-923 試験 CSR（24 週時）(5.3.5.2-2) Table 14.2__1.1.2, Table 14.2__1.2.2

図 2.5.4-5 に示すとおり，M12-921 試験及び M12-923 試験では，OFF 時間がベースラインから大幅に減少したことに加え，重要な副次評価である「質の高い ON 時間」（日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間 + ジスキネジアを伴わない ON 時間）も統計学的に有意に改善し

た。現在，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を増加させることなく，LCIG と同様な OFF 時間の減少効果を示すパーキンソン病治療薬はない。

M12-923 試験（評価試験）では，30 名の被験者のうち 28 名が 2 剤以上のパーキンソン病治療薬をスクリーニング時に前治療薬として服用していたのに対し，LCIG 治療後に 16 名は LCIG 治療のみにより”起きている 16 時間”の病勢をコントロールすることができ，パーキンソン病治療のための併用薬を 1 剤も必要としなかった。同様の傾向は海外の試験でも認められた。

海外第 III 相試験である S187-3-004 試験（評価試験）では，ほとんどの被験者（80%超）がスクリーニング時にパーキンソン病治療薬を 2 剤以上使用していたのに対し，試験期間中は半数以上の被験者（75%超）がレボドパ / カルビドパのみの投与であった。このことから，多くの患者において，LCIG に切り替えることにより単独投与が可能であることが示された（S187-3-004 試験 CSR Table14.1__4.3）。

以上のように，LCIG システムは臨床試験で，現時点で標準療法とされているレボドパ / カルビドパ経口製剤を上回る，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある運動症状の改善効果を示し，これに伴い日常生活動作の意味のある改善も認められた。これらの改善効果は，非盲検試験の 52 週間の投与期間をとおして維持された。

2.5.4.7 参考文献

1. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. Neurology. 1975;25(12):1144-8.
2. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? Ann Neurol. 2008;64(Suppl 2):S56-64.
3. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. Clin Neuropharmcol. 2000;23(2):75-81.
4. Hauser RA, Deckers F, Lehert P. Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials. Mov Disord. 2004;19(12):1409-13.
5. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(8):1071-9.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データパッケージ

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）システムの安全性を評価するために，以下の試験を用いた。

表 2.5.5-1. LCIG の安全性評価に用いた試験

評価/参考	試験番号（添付資料番号）	試験の内容	国内/海外
評価	M12-921 試験（5.3.5.2-1）	第 III 相：非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同，アジア国際共同試験（12 週間投与）。既存のパーキンソン病治療薬による最適化した治療を受けていたにもかかわらず継続した運動合併症が認められるアジア人の進行期パーキンソン病患者を対象とした LCIG 単独投与での有効性，安全性及び忍容性を評価する試験	アジア国際共同試験：韓国，台湾，日本（日本人 28 名，台湾人 8 名，韓国人 4 名を含む計 40 名スクリーニング）
	M12-923 試験（中間 24 週時: 5.3.5.2-2, 中間 52 週時: 5.3.5.2-3）	第 III 相：非盲検，継続投与，多施設共同，アジア国際共同試験（52 週間以上投与）。運動合併症が継続している日本人を含むアジア人の進行期パーキンソン病患者を対象とした M12-921 試験及び M12-925 試験を完了した被験者が移行する，LCIG の安全性，忍容性及び有効性を評価する試験（Part 1 及び Part 2 より構成）（[redacted]解析 24 週のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]解析 52 週のデータカットオフ日：2015 年 12 月[redacted]日）。	アジア国際共同試験：韓国，台湾，日本（日本人 23 名，台湾人 3 名，韓国人 4 名を含む計 30 名登録）
	M12-925 試験（5.3.5.2-4）	第 II 相：非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同試験（21 日間投与）。日本人での進行期パーキンソン病患者を対象として LCIG を経鼻空腸投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を探索的に評価する試験	日本（日本人 8 名登録）
	S187-3-001/ S187-3-002 試験（5.3.5.1-1）	第 III 相：LCIG 又は実薬対照を被験者ごとに決定した至適用量で 12 週間投与し，各治験薬の有効性を比較する，2 試験統合による主要な第 III 相試験	海外（71 名登録）
参考	S187-3-003 試験 (中間: 5.3.5.2-5/ref, 最終: 5.3.5.2-6/ref)	第 III 相：主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した全被験者を対象とした，用量の再調整を含む，非盲検，単一治療群，52 週間継続投与試験	海外（62 名登録）
評価	S187-3-004 試験（5.3.5.2-7）	第 III 相：2 日間から 14 日間の N-J 投与期に引き続き，52 週間の PEG-J 投与期で LCIG を至適用量で投与する，非盲検，単一治療群試験	海外（354 名登録）
参考	S187-3-005 試験（中間: 5.3.5.2-8/ref）	第 III 相：S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験を完了し，製剤が市販されるまで治療の継続が必要な被験者の安全性を評価するために実施中の，非盲検試験（米国申請時[redacted]試験のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	海外（262 名登録）

LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸
各試験の概略を表 2.7.4-1（アジア国際共同試験及び国内試験），表 2.7.4-2（海外試験）に記載

M12-923 試験の試験総括報告書として，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフした 24 週までのデータを含む[redacted]報告書を申請時に添付しており，今般 52 週までのデータを含む[redacted]報告書（データカットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日）を提出する。

米国の NDA 後に入手した海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）のその他の安全性データを表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2.　　CTD 第 5 部に追加したその他の安全性データ

試験 （添付資料番号）	概要
4 ヵ月安全性最新報告 (5.3.5.3-3)	4 ヵ月安全性最新報告（R&D/12/1102）（20[redacted] 年 [redacted] 月発行）：米国 NDA のデータカットオフ日以降も非盲検下で投与を継続した被験者からカットオフ日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集した安全性情報を報告した（上述のとおり，米国 NDA のデータカットオフ日はこの 1 年以上前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。
安全性最新報告第 2 報 (5.3.5.3-4)	安全性最新報告第 2 報（R&D/14/0331）（20[redacted] 年 [redacted] 月発行）：上記の 4 ヵ月安全性最新報告のデータカットオフ日以降も非盲検下で投与を継続した被験者からカットオフ日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集した安全性情報を報告した。

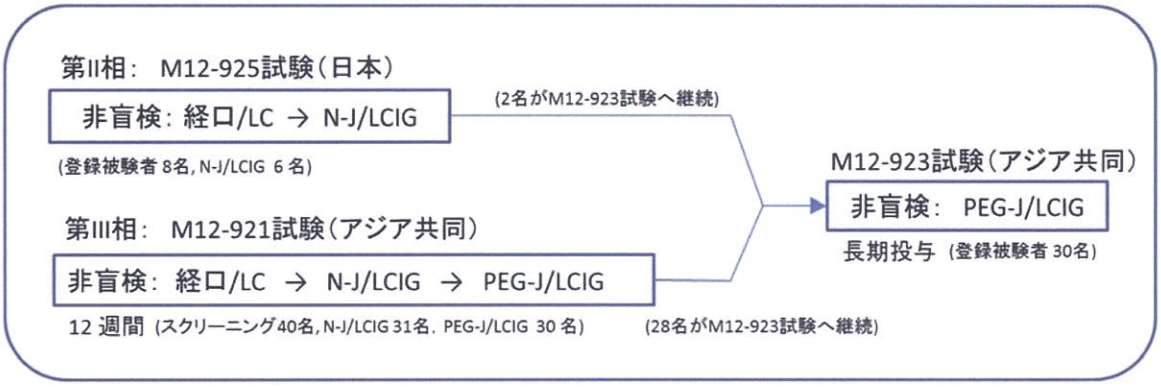
上記のいずれの安全性最新報告（曝露量：最大 971.6 人年）でも，米国添付文書又は患者向医薬品ガイドの禁忌，警告，使用上の注意及び副作用の項に影響を及ぼすような臨床的に重要な新たな所見や未知の所見は認められなかった。これらのデータからも，既存治療で十分な効果が得られないレボドパ反応性の進行期特発性パーキンソン病患者における運動症状の日内変動の改善を目的とした LCIG システムの使用は安全であり，忍容可能であることが裏付けられている。

2.5.5.2　　安全性の評価方法

2.5.5.2.1　　試験デザイン

安全性の評価試験では，LCIG を経胃瘻空腸（以下「PEG-J」）投与した際の安全性を主に評価し，LCIG の経鼻空腸（以下「N-J」）投与との比較も行った。また日本人を含むアジア人での長期投与時の安全性を M12-923 試験で評価した（図 2.5.5-1）。

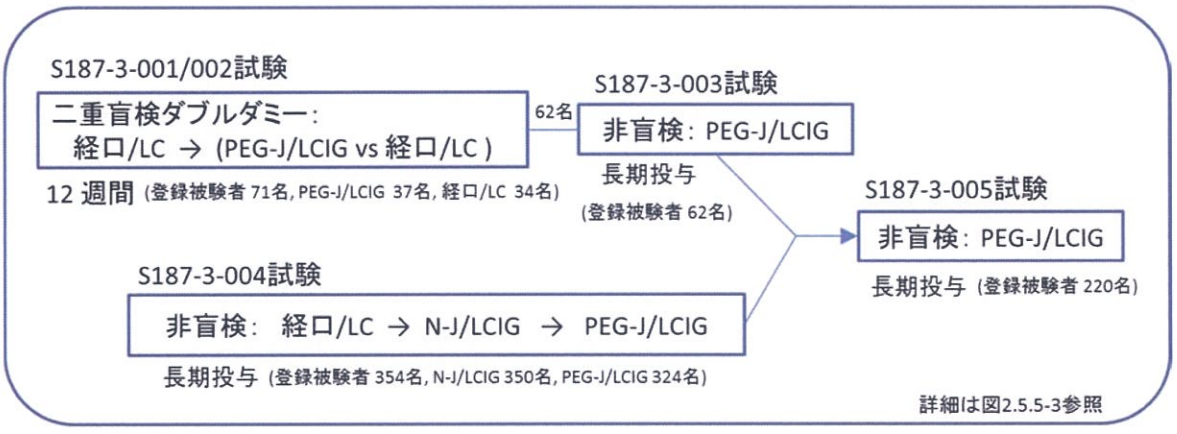
図 2.5.5-1. 安全性を評価した試験（評価試験：アジア国際共同試験及び国内試験）



LCIG:レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液, LC:レボドパ / カルビドパ即放錠,
N-J:経鼻空腸, PEG-J: 経胃瘻空腸, アジア国際共同試験(日本, 台湾, 韓国)

安全性の海外試験には，LCIG の PEG-J 投与と LC の経口投与時の安全性を比較した S187-3-001/S187-3-002 試験のほか，LCIG の PEG-J 投与の長期安全性を評価した S187-3-003 試験，S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験が含まれる（図 2.5.5-2）。S187-3-005 試験は，S187-3-003 及び S187-3-004 試験の実施中の非盲検継続投与試験である。この試験は，S187-3-003 又は S187-3-004 試験に既に参加し，製剤が市販されるまで治療の継続が必要な被験者の安全性を評価するために実施中の第 III 相，非盲検試験である（本概括評価では，米国 NDA 申請のカットオフ日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの結果を示す）。

図 2.5.5-2. 安全性を評価した試験（海外試験）



LCIG:レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液, LC :レボドパ / カルビドパ即放錠,
N-J:経鼻空腸, PEG-J: 経胃瘻空腸, アジア国際共同試験(日本, 台湾, 韓国)

2.5.5.2.2 安全性評価の方法

有害事象の評価

有害事象とは，LCIG 治療システム*が使用された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい，治療システムとの因果関係の有無は問わないものとした。

*治療システムには，PEG-J 又は N-J チューブを介した投与に使用される薬剤，機器及び留置手技が含まれる

本概括評価では，特に記載しない限り有害事象は LCIG の投与開始後に発現した有害事象（TEAE）のみについて示す。

有害事象の重症度は，軽度，中等度及び高度により評価した。有害事象の因果関係の評価は，治験薬，治験機器及び PEG-J 及び / 又は N-J 留置手技の治療システムに対して行った。治療システムと有害事象との因果関係は，試験ごとに以下の表のとおり定義した。

表 2.5.5-3. M12-921 試験及び M12-923 試験での有害事象との因果関係の定義

因果関係	定義
関連あり	治療システム / 経口治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象
関連なし	治療システム / 経口治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-3

M12-921 試験及び M12-923 試験では「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階評価とし（表 2.5.5-3），M12-925 試験及び海外第 III 相試験では「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」及び「関連なし」の 4 段階評価とした（表 2.5.5-4）。M12-925 試験及び海外第 III 相試験での副作用の発現率は国内添付文書に記載しないため，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連なし」と判断された有害事象の合計（副作用）の発現率は解析しなかった。

表 2.5.5-4.　M12-925 試験及び海外第 III 相試験での有害事象との因果関係の定義

因果関係	定義
関連なし (Unrelated)	治療システムが有害事象を引き起こした合理的可能性がなかった。
多分関連なし (Unlikely)	有害事象と治療システムの間に弱い関係のみが存在することが示唆された。併発疾患，病態の進行又は発現，併用薬に対する反応等の他の条件により有害事象の説明がつくように思われた。
関連あるかもしれない (Possible)	有害事象と治療システムの関連性が不明であることが示唆されたが，有害事象が関連する条件又は他の併用治療と関連していた可能性があるかどうかにかかわらず，有害事象が他の条件により合理的に裏づけられなかった。
多分関連あり (Probable)	有害事象と治療システムの間に合理的な時系列が存在することが示唆され，治験責任医師の臨床判断によれば，治療システムと有害事象の間に因果関係が存在する可能性があり，他の条件（併発疾患，病態の進行又は発現，あるいは併用薬に対する反応）では有害事象の説明がつかないと思われた。

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-4

重篤な有害事象は，（1）死亡，（2）生命を脅かすもの，（3）入院又は入院期間の延長，（4）先天性の異常，（5）永続的又は顕著な障害 / 機能不全，（6）重篤な転帰を防ぐために内科的又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象，に該当する事象とした。

なお，経口パーキンソン病治療薬の漸減を目的とした入院（スクリーニング期），既に予定されていたチューブの挿入又は再留置のための入院，あるいは用量調整のための入院などは重篤な有害事象とはみなさなかった。

機器の不具合

機器の不具合とは，治験依頼者又は治験依頼者に代わる者が製造した市販機器又は治験機器の同一性，物理的側面，効力，効果の欠如，純度，包装，耐久性，信頼性，安全性，又は性能に関連した欠陥に関する書面，電子的あるいは口頭での報告と定義した。報告すべきであった機器の不具合とは，副作用，機器の特性及び / 又は性能に関する誤動作又は劣化，表示又は使用説明書の不備，使用上の誤り及び異常な使用であった。

来院時毎にストーマを含むチューブ挿入部位の検査を行った。インナーチューブ，アウターチューブ，ポンプに関し，チューブのねじれ，チューブの移動，チューブコネクターの問題，ポンプの技術的問題等を機器の不具合として収集した。機器及びカセットに関する機器の不具合は，速やかに報告した（施設が当該事象を知ってから 24 時間以内）。

注目すべき有害事象

EU で行われているリスク管理活動及びシグナル検出活動の結果をもとに，治療システム又は被験者集団と関連する注目すべき有害事象をあらかじめ定義した。注目すべき有害事象の特定

には，MedDRA 標準検索式（SMQ）又は企業指定 MedDRA 検索式（以下「CMQ」）を用いた。注目すべき有害事象は，臨床開発計画及び治療システムが市販されている国・地域での市販後成績を考慮したうえでカテゴリー別に分類した。各試験の注目すべき有害事象を，表 2.5.5-5 に示す。

表 2.5.5-5.　　各試験で設定した注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	M12-921 試験	M12-923 試験	M12-925 試験	海外第 III 相試験 [a]		
				Active-Controlled	Open-Label LCIG	All PEG-J
多発ニューロパチー	○	○	○	○	○	－
体重減少	○	○	○	○	○	－
心血管系死亡	－	－	○	○	○	－
消化器障害及び手技に関連する有害事象 [b]	○	○	○	○	－	○
誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥 [c]	○	○	○	○	○	○

a. 海外第 III 相試験での安全性解析対象集団（表 2.5.5-7 参照）
b. 海外第 III 相試験では，処置及び機器関連有害事象
c. M12-925 試験では，誤嚥性肺炎を含む誤嚥

2.5.5.2.3　　安全性解析対象集団

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験での安全性解析対象集団を，表 2.5.5-6 に示す。M12-921 試験及び M12-923 試験での安全性の解析対象集団では，N-J 投与期間及び PEG-J 投与期間を通した安全性について要約した。

M12-923 試験は，M12-921 試験及び M12-925 試験の長期継続投与試験であり，M12-921 試験から移行した被験者の安全性は，M12-921 試験のベースラインを用い，M12-921 試験及び M12-923 試験の累積期間で要約した。M12-923 試験では LCIG を 52 週以上投与した被験者での中間成績を用いた（データカットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日）。

表 2.5.5-6. 安全性評価に用いた解析対象集団（アジア国際共同試験及び国内試験）

試験	安全性評価に用いた解析対象集団
M12-921 試験	安全性解析対象集団：N-J 留置を受けた全被験者 PEG-J 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち PEG-J を留置した全被験者
M12-923 試験	安全性解析対象集団：M12-925 試験から登録され，N-J 又は PEG-J チューブの挿入を受けた全被験者，及び M12-921 試験から登録され，M12-923 試験で 1 回でも治験薬の投与を受けた全被験者。M12-921 試験から移行した被験者の安全性は，M12-921 試験のデータを含む累積期間で要約した。
M12-925 試験	安全性解析対象集団：レボドパ / カルビドパ即放錠を 1 回以上投与された全被験者 LCIG 安全性解析対象集団：N-J チューブを挿入した全被験者

N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸，LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

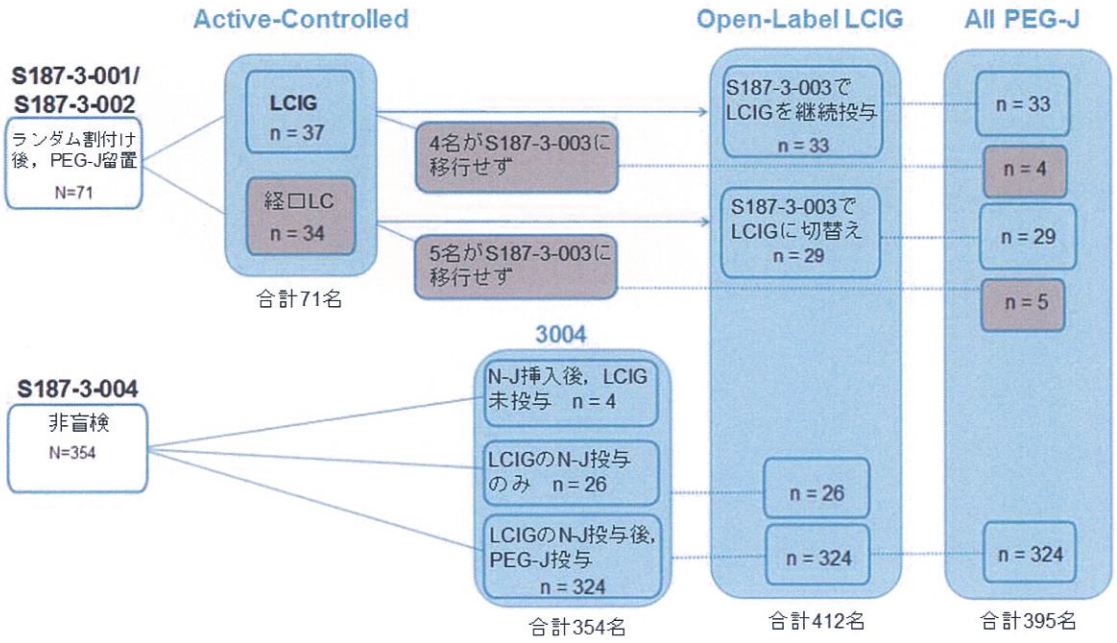
海外第 III 相試験では，4 種類の解析対象集団に分けて安全性評価を行った。多くの被験者が 2 つ以上の併合解析集団で解析対象例として集計されている。本資料では海外第 III 相試験のデータを，Active-Controlled Analysis Set，Open-Label LCIG Analysis Set 及び All-PEG-J Analysis Set の 3 つの解析対象集団を用いて提示する（主に，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set）。All-PEG-J Analysis Set では PEG-J 留置との関連性など，注目すべき有害事象である処置及び機器関連有害事象（CMQ）に焦点をあて評価を行った。安全性の併合解析の対象集団の詳細を表 2.5.5-7 及び図 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-7. 安全性評価に用いた解析対象集団（海外第 III 相試験）

解析対象集団 (Analysis Set) の名称	解析対象集団の構成
Active-Controlled (N=71)	S187-3-001/S187-3-002 試験で PEG-J 留置を受けた全被験者（この解析対象集団の安全性の解析のほとんどは，S187-3-001/S187-3-002 試験の CSR に提示したものと同一）
Open-Label LCIG (N=412)	N-J チューブ及び / 又は PEG-J を介して LCIG を少なくとも 1 回投与した海外第 III 相の非盲検試験 3 試験（S187-3-003 試験，S187-3-004 試験，S187-3-005 試験）の全被験者
All PEG-J (N=395)	非盲検継続投与試験の S187-3-003 試験及び S187-3-005 試験で治療を継続する被験者を含め，第 III 相試験の S187-3-001/S187-3-002 試験（N =71）及び S187-3-004 試験（N =324）試験で PEG-J を留置した全被験者
3004 (N=354)	S187-3-004 試験で N-J チューブを挿入した全被験者（この解析対象集団の安全性の解析のほとんどは，S187-3-004 試験の CSR に示したものと同一）

PEG-J =経胃瘻空腸，LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J =経鼻空腸

図 2.5.5-3. 海外第 III 相試験の安全性併合解析集団の構成（評価試験及び参考試験）



LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，PEG-J =経胃瘻空腸，N-J =経鼻空腸，LC =レボドパ / カルビドパ即放錠

S187-3-005 試験の集団は Open-Label LCIG 及び All PEG-J の集団に含まれる

S187-3-005 試験 ： 登録被験者 220 名（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日），最終登録被験者数 262 名（登録を 20[redacted] 年 [redacted]月に完了）

相互参照：S187-3-003 試験 [redacted] CSR Table 14.1__1.1, S187-3-004 試験 CSR Section 10.1

2.5.5.2.4 安全性の統計解析手法

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の安全性評価の統計解析手法を，表 2.5.5-8 に示す。これらの試験では，安全性評価は個々の試験ごとに実施した。

表 2.5.5-8. M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の安全性評価解析手法

試験	安全性評価解析手法
M12-921 試験	特に記載がない限り，有害事象の解析は LCIG の投与開始後に発現した有害事象（TEAEs）のみを対象とした。即ち，継続投与試験（M12-923 試験）に参加しない被験者では，経鼻空腸チューブを挿入した日から治験機器を取り除いた後 30 日を経過するまでに発現又は悪化した事象，継続投与試験に参加する被験者では，経鼻空腸チューブを挿入した日から継続投与試験の最初の LCIG 投与を受けるまでに発現又は悪化した事象が含まれる。MedDRA version＝17.1
M12-923 試験	特に記載しない限り，すべての安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。特に記載がない限り，有害事象の解析は LCIG の投与開始後に発現した有害事象（TEAEs）のみを対象とした。MedDRA version＝17.1
M12-925 試験	安全性及び忍容性の解析は，導入観察期では安全性解析対象集団を対象に行い，LCIG 治療期では LCIG 安全性解析対象集団を対象に実施する。MedDRA version＝14.1

LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J＝経鼻空腸

海外第 III 相試験では，4 種類の解析対象集団について安全性評価を行った（図 2.5.5-3，表 2.5.5-7）。

2.5.5.3 安全性解析対象集団の特性及び曝露状況

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の平均曝露期間を，表 2.5.5-9（M12-921 試験，M12-923 試験）及び表 2.5.5-10（M12-925 試験）に示す。M12-923 試験は M12-921 試験及び M12-925 試験からの継続投与試験である。M12-923 試験では，PEG-J 投与による LCIG が最大 449 日（平均 261.7 日）曝露された。

表 2.5.5-9. 曝露期間（M12-921 試験及び M12-923 試験，安全性解析対象集団）

LCIG への曝露期間		M12-921 試験	M12-923 試験
N-J 投与期（日）	N	31	28
	平均値 ± SD	6.9 ± 2.13	7.1 ± 2.02
	中央値	7	7.5
	最小–最大	3–14	3–14
PEG-J 投与期（日）	N	30	30
	平均値 ± SD	81.5 ± 13.82	436.2 ± 99.78
	中央値	85	418.0
	最小–最大	18–87	184– 696

N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸，SD =標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 26，M12-923 試験中間 CSR（52 週時）Table 28

表 2.5.5-10. 曝露期間（M12-925 試験，安全性解析対象集団）

曝露期間（日）	安全性解析対象集団，N=8	
	導入期での経口 LC 錠	LCIG 治療期（N-J 投与）での LCIG
n	8	6
平均値 ± SD	25.1 ± 8.54	18.7 ± 5.24
中央値	28.0	21.0
最小–最大	4–29	8–21

LC =レボドパ / カルビドパ即放錠，LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J =経鼻空腸，
SD =標準偏差
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 34

海外第 III 相試験での平均曝露期間を，表 2.5.5-11 に示す。S187-3-001/S187-3-002 試験の被験者からなる Active-Controlled Analysis Set での平均曝露期間は，M12-921 試験と類似していた。海外第 III 相試験の Active-Controlled Analysis Set での平均曝露日数は LCIG 投与群で 82.3 日，経口 LC 投与群で 78.7 日であり，両群の曝露量は同程度であった。LCIG を投与した全被験者からなる Open-Label LCIG Analysis Set での平均曝露期間は 512.2 日であった。

表 2.5.5-11.　　曝露期間（海外第 III 相試験）

曝露期間（日）	Active-Controlled（Total）		Open-Label LCIG
	LCIG	LC 経口	
N	37	34	412
平均値 ± SD	82.3 ± 18.2	78.7 ± 22.9	512.2 ± 320.46
中央値（最小–最大）	86 (2 – 94)	85 (2 – 97)	422.5 (1 – 1284)

LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC　=レボドパ / カルビドパ即放錠，SD =標準偏差
相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-13 及び表 2.7.4-14

用量漸増期間を表 2.5.5-12 に示す。両試験とも，用量漸増期間は平均で 15.8 日であったが，朝の投与量，持続投与量及び追加投与量が安定するまでの期間はわずか 5.4–5.6 日であった。

表 2.5.5-12. 用量漸増期間（M12-921 試験：PEG-J 解析対象集団，M12-923 試験：安全性解析対象集団）

LCIG 用量漸増期間		M12-921 試験 全被験者	M12-923 試験 全被験者
N-J 投与期			
用量漸増期間（日）	N	30	28
	平均値 ± SD	6.0 ± 2.09	6.1 ± 2.02
	中央値	6.5	6.5
	最小–最大	2–13	2–13
ポンプの用量が安定するまでの期間（日）	N	30	28
	平均値 ± SD	3.1 ± 1.50	3.0 ± 1.35
	中央値	3.0	3.0
	最小–最大	1–7	1–6
PEG-J 投与期			
用量漸増期間（日）	N	30	30
	平均値 ± SD	9.8 ± 5.80	10.1 ± 5.66
	中央値	8.5	10.0
	最小–最大	2–29	2–29
ポンプの用量が安定するまでの期間（日）	N	30	30
	平均値 ± SD	2.5 ± 2.01	2.6 ± 1.99
	中央値	2.0	2.0
	最小–最大	0–9	0–9
全体（N-J 投与期 + PEG-J 投与期）			
用量漸増期間（日）	N	30	30
	平均値 ± SD	15.8 ± 7.16	15.8 ± 6.85
	中央値	15.5	15.0
	最小–最大	5–36	6–36
ポンプの用量が安定するまでの期間（日）	N	30	30
	平均値 ± SD	5.6 ± 2.61	5.4 ± 2.51
	中央値	5.0	5.0
	最小–最大	2–11	2–11

N-J = 経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
2 日連続してポンプの用量設定を変更しなかった場合を，用量が安定したとみなした。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 27，M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時） Table 29

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 第 III 相試験（評価試験）：M12-921 試験

LCIG を投与した被験者ではすべての被験者（日本人 23 名，台湾人 4 名及び韓国人 4 名）で有害事象が発現した（表 2.5.5-13）。治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は，被験者のほとんどで発現した（96.8%［30/31 名］）。高度の有害事象は 6.5%（2/31 名）に発現し，重篤な有害事象は 12.9%（4/31 名）に発現した（2.7.4.2.1.3.1 項）。中止に至った有害事象が 3.2%（1/31 名）（2.7.4.2.1.4.1 項）及び死亡に至った有害事象は 3.2%（1/31 名）（2.7.4.2.1.2.1 項）に発現した。

表 2.5.5-13. 有害事象の概要（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

評価項目	全被験者，N = 31 n (%)
有害事象が発現した被験者	31 (100)
経口レボドパ / カルビドパと「関連あり」の有害事象が発現した被験者	0
LCIG 治療システムと「関連あり」の有害事象が発現した被験者	30 (96.8)
高度の有害事象が発現した被験者	2 (6.5)
重篤な有害事象が発現した被験者	4 (12.9)
中止に至った有害事象が発現した被験者	1 (3.2)
死亡に至る有害事象が発現した被験者	1 (3.2)
死亡 [a]	1 (3.2)

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC = レボドパ / カルビドパ即放錠

a. 評価期間以降に発現した死亡を含む。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 32

2 名以上に発現した主な有害事象を表 2.5.5-14 に示す。よく見られた（10%以上）有害事象は，切開部位痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），便秘が 22.6%（7/31 名），下痢，転倒及び鼻咽頭炎が各 19.4%（6/31 名），血中ホモシステイン増加，ジスキネジア及び処置による疼痛が各 16.1%（5/31 名）並びに切開部位紅斑が 12.9%（4/31 名）であった。

因果関係が「関連あり」とされた有害事象のうちよく見られた（10%以上）事象は，切開部位痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），処置による疼痛が 16.1%（5/31 名），ジスキネジア及び切開部位紅斑が各 12.9%（4/31 名）であった。

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 6.5%（2/31 名）に発現した。いずれの事象も重篤であった（M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.31.1）。

1 名（被験者番号 1403）での高度の有害事象は，誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化管穿孔が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係は「関連あり」と判断され，消失した（M12-921 試験 CSR Table 41）。他の 1 名（被験者番

号 1801）での高度の有害事象は，大腿骨骨折，誤嚥性肺炎，敗血症及び播種性血管内凝固であった。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。大腿骨骨折は消失し，誤嚥性肺炎及び敗血症により治験を脱落し（2.7.4.2.1.4.1 項），敗血症により死亡に至った（2.7.4.2.1.2.1 項）。誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固は死亡した時点で継続中であった。

表 2.5.5-14.　　2 名以上に発現した有害事象（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
有害事象	31 (100)
血液およびリンパ系障害	
貧血	3 (9.7)
胃腸障害	
腹部膨満	2 (6.5)
腹痛	2 (6.5)
上腹部痛	2 (6.5)
便秘	7 (22.6)
下痢	6 (19.4)
歯痛	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
医療機器挿入合併症	2 (6.5)
発熱	2 (6.5)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	6 (19.4)
ストーマ部感染	2 (6.5)
足部白癬	3 (9.7)
傷害，中毒および処置合併症	
転倒	6 (19.4)
切開部位紅斑	4 (12.9)
切開部位痛	13 (41.9)
切開部位発疹	2 (6.5)
処置による疼痛	5 (16.1)
縫合関連合併症	2 (6.5)
臨床検査	
血中ホモシステイン増加	5 (16.1)
血圧低下	2 (6.5)
体重減少	2 (6.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	
筋骨格痛	2 (6.5)
神経系障害	
ジスキネジア	5 (16.1)
頭痛	2 (6.5)
精神障害	
不安	3 (9.7)
不眠症	2 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
鼻出血	2 (6.5)
口腔咽頭痛	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	2 (6.5)
過剰肉芽組織	10 (32.3)
そう痒症	2 (6.5)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 33

以下に，有害事象のプロファイルを投与期別に示す。N-J 及び PEG-J の各投与期のプロファイルは，PEG 関連事象を除き投与期間全体のプロファイルと類似していた。

N-J 投与期

N-J 投与期では，有害事象は 54.8%（17/31 名）に発現した。2 名以上に発現した有害事象は便秘が 9.7%（3/31 名），血圧低下，下痢，鼻出血，転倒，口腔咽頭痛及びそう痒症が各 6.5%（2/31 名）に発現した（M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3.1）。

PEG-J 投与期

PEG-J 解析対象集団の PEG-J 投与期では，すべての被験者（30/30 名）で有害事象が発現した。よく見られた（10%以上）有害事象は，切開部位痛が 43.3%（13/30 名），過剰肉芽組織が 33.3%（10/30 名），鼻咽頭炎が 20.0%（6/30 名），血中ホモシステイン増加，下痢，ジスキネジア及び処置による疼痛が各 16.7%（5/30 名），便秘，転倒及び切開部位紅斑が各 13.3%（4/30 名）に発現した（M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.4.1）。発現した有害事象のプロファイルは，投与期間全体（N-J 投与期及び PEG-J 投与期）と同様であった。

2.5.5.4.2 第 III 相試験（評価試験）：M12-923 試験

有害事象の概要を，表 2.5.5-15 に示す。LCIG を投与した被験者ではすべての被験者（日本人 23 名，台湾人 3 名及び韓国人 4 名）で有害事象が発現した。治験責任医師により LCIG 治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は，すべての被験者で発現した（100%［30/30 名］）。高度の有害事象は 10.0%（3/30 名）に発現し（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］12.2.3.1 項），重篤な有害事象は 26.7%（8/30 名）に発現した（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］12.3.1.2 項）。中止に至った有害事象は 10.0%（3/30 名）（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］12.3.1.3 項）に発現した。死亡に至った有害事象は 3.3%（1/30 名）に発現し，また，3.3%（1/30 名）が評価期間以外に発現した有害事象により死亡した（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］12.3.1.1 項）。

表 2.5.5-15. 有害事象の概要（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

評価項目	全被験者，N = 30 n (%)
有害事象が発現した被験者	30 (100)
経口レボドパ / カルビドパと「関連あり」の有害事象が発現した被験者	7 (23.3)
LCIG 治療システムと「関連あり」の有害事象が発現した被験者	30 (100)
高度の有害事象が発現した被験者	3 (10.0)
重篤な有害事象が発現した被験者	8 (26.7)
中止に至った有害事象が発現した被験者	3 (10.0)
死亡に至る有害事象が発現した被験者	1 (3.3)
死亡 [a]	2 (6.7)

LC＝レボドパ / カルビドパ即放錠，LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 評価期間以降に発現した死亡を含む。

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 34

2 名以上に発現した有害事象を，表 2.5.5-16 に示す。よく見られた（10%以上）有害事象は，過剰肉芽組織が 73.3%（22/30 名），切開部位痛が 50.0%（15/30 名），鼻咽頭炎が 36.7%（11/30 名），便秘が 33.3%（10/30 名），下痢及び切開部位紅斑が各 26.7%（8/30 名），体重減少が 23.3%（7/30 名），足部白癬及び処置による疼痛が各 20.0%（6/30 名），悪心，嘔吐，転倒，血中ホモシステイン増加，ビタミン B_6 欠乏及びジスキネジアが各 16.7%（5/30 名），腹痛，齲歯，結膜炎，ストーマ部感染，挫傷，食欲減退及び発疹が各 13.3%（4/30 名），貧血，腹部膨満，医療機器位置異常，発熱，体部白癬，切開部位発疹，ビタミン B_6 減少，背部痛，頭痛，鼻出血，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎及び湿疹が各 10.0%（3/30 名）であった。M12-923 試験で発現した有害事象のプロファイルは M12-921 試験と類似していた。

PEG-J 投与後では，最初の 12 週間での有害事象発現率が最も高く（100%），その後時間の経過とともに減少した。有害事象の種類別でも，12 週ごとに有害事象を集計した結果では，ほと

んどの有害事象で最初の 12 週間が最も発現率が高く，その後期間を経るごとに有害事象発現率は減少した（表 2.5.5-17）。1 週から 4 週までの集計では，最初の 1 週間の有害事象発現率が最も高く（90.0%），2 週以降は発現率が明らかに低下した。有害事象の種類別でも，多くの有害事象は最初の 1 週間に発現し，期間を経るごとに発現率は減少した（表 2.5.5-18）。

表 2.5.5-16.　　2 名以上に発現した有害事象（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)
血液およびリンパ系障害	
貧血	3 (10.0)
胃腸障害	
腹部膨満	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)
便秘	10 (33.3)
齲歯	4 (13.3)
下痢	8 (26.7)
胃潰瘍	2 (6.7)
悪心	5 (16.7)
歯痛	2 (6.7)
嘔吐	5 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
医療機器挿入合併症	2 (6.7)
医療機器位置異常	3 (10.0)
医療機器屈曲	2 (6.7)
発熱	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	
体部白癬	3 (10.0)
結膜炎	4 (13.3)
麦粒腫	2 (6.7)
鼻咽頭炎	11 (36.7)
ストーマ部感染	4 (13.3)
足部白癬	6 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	
節足動物咬傷	2 (6.7)
挫傷	4 (13.3)
転倒	5 (16.7)
切開部位皮膚炎	2 (6.7)
切開部位紅斑	8 (26.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
切開部位痛	15 (50.0)
切開部位発疹	3 (10.0)
処置による疼痛	6 (20.0)
ストーマ部紅斑	2 (6.7)
縫合関連合併症	2 (6.7)
臨床検査	
血中ホモシステイン増加	5 (16.7)
血圧低下	2 (6.7)
血圧上昇	2 (6.7)
ビタミン B_6 減少	3 (10.0)
体重減少	7 (23.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	4 (13.3)
脱水	2 (6.7)
糖尿病	2 (6.7)
ビタミン B_6 欠乏	5 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	2 (6.7)
背部痛	3 (10.0)
筋肉痛	2 (6.7)
神経系障害	
手根管症候群	2 (6.7)
浮動性めまい	2 (6.7)
ジスキネジア	5 (16.7)
頭痛	3 (10.0)
傾眠	2 (6.7)
精神障害	
うつ病	2 (6.7)
不眠症	2 (6.7)
腎および尿路障害	
頻尿	2 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	3 (10.0)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
口腔咽頭痛	3 (10.0)
誤嚥性肺炎	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	
接触性皮膚炎	3 (10.0)
湿疹	3 (10.0)
過剰肉芽組織	22 (73.3)
そう痒症	2 (6.7)
発疹	4 (13.3)
血管障害	
高血圧	2 (6.7)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集，PEG-J =経胃瘻空腸

注：投与 52 週時の[redacted]解析で報告された事象。M12-921 試験を完了した 28 名の被験者の 12 週での LCIG 治療のデータを含む。

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR （52 週時）Table 35

表 2.5.5-17. PEG-J 投与期に 2 名以上に発現した有害事象：12 週間ごとの集計（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期 1-12 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 13-24 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 25-36 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 37-48 週 (N = 29) n (%)	PEG-J 投与期 ≥49 週 (N = 29) n (%)	全体 (N = 30) n (%)
有害事象	30 (100)	23 (76.7)	24 (80.0)	17 (58.6)	18 (62.1)	30 (100)
血液およびリンパ系障害						
貧血	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.9)	3 (10.0)
胃腸障害						
腹部膨満	2 (6.7)	0	1 (3.3)	1 (3.4)	0	3 (10.0)
腹痛	2 (6.7)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	4 (13.3)
便秘	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	2 (6.9)	7 (23.3)
齲歯	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (3.4)	4 (13.3)
下痢	5 (16.7)	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.4)	2 (6.9)	8 (26.7)
悪心	0	0	2 (6.7)	0	2 (6.9)	4 (13.3)
歯痛	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
嘔吐	0	1 (3.3)	3 (10.0)	0	1 (3.4)	5 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
医療機器挿入合併症	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
医療機器位置異常	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (3.4)	3 (10.0)
医療機器屈曲	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	3 (10.0)
感染症および寄生虫症						
体部白癬	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (6.9)	3 (10.0)
結膜炎	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	2 (6.9)	4 (13.3)
麦粒腫	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	6 (20.0)	4 (13.3)	3 (10.0)	3 (10.3)	2 (6.9)	11 (36.7)
ストーマ部感染	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	0	4 (13.3)
足部白癬	3 (10.0)	0	0	1 (3.4)	2 (6.9)	6 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物咬傷	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)
挫傷	1 (3.3)	2 (6.7)	0	1 (3.4)	0	4 (13.3)
転倒	3 (10.0)	0	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	4 (13.3)
切開部位皮膚炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	2 (6.7)
切開部位紅斑	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	3 (10.3)	8 (26.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期 1-12 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 13-24 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 25-36 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 37-48 週 (N = 29) n (%)	PEG-J 投与期 ≥49 週 (N = 29) n (%)	全体 (N = 30) n (%)
切開部位痛	14 (46.7)	1 (3.3)	0	0	0	15 (50.0)
切開部位発疹	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	3 (10.0)
処置による疼痛	6 (20.0)	0	0	0	0	6 (20.0)
ストーマ部紅斑	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)
縫合関連合併症	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
臨床検査						
血中ホモシステイン増加	2 (6.7)	3 (10.0)	0	1 (3.4)	0	5 (16.7)
血圧上昇	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	2 (6.7)
ビタミン B_6 減少	0	0	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (10.0)
体重減少	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.9)	1 (3.4)	7 (23.3)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0	1 (3.3)	2 (6.7)	0	1 (3.4)	4 (13.3)
脱水	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.4)	2 (6.7)
ビタミン B_6 欠乏	0	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.9)	0	5 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)
背部痛	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (10.0)
筋肉痛	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)
神経系障害						
浮動性めまい	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)
ジスキネジア	4 (13.3)	0	0	0	1 (3.4)	5 (16.7)
頭痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	2 (6.7)
傾眠	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
精神障害						
うつ病	0	0	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.7)
不眠症	2 (6.7)	0	0	0	0	2 (6.7)
腎および尿路障害						
頻尿	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	0	0	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害						
接触性皮膚炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (3.4)	3 (10.0)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期 1-12 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 13-24 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 25-36 週 (N = 30) n (%)	PEG-J 投与期 37-48 週 (N = 29) n (%)	PEG-J 投与期 ≥49 週 (N = 29) n (%)	全体 (N = 30) n (%)
湿疹	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)
過剰肉芽組織	10 (33.3)	7 (23.3)	3 (10.0)	2 (6.9)	2 (6.9)	22 (73.3)
発疹	0	2 (6.7)	2 (6.7)	0	0	4 (13.3)
血管障害						
高血圧	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集，PEG-J =経胃瘻空腸

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 36

表 2.5.5-18. PEG-J 投与期に 2 名以上に発現した有害事象：第 1 週 – 第 4 週まで（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J Week 1 (N = 30) n (%)	PEG-J Week 2 (N = 30) n (%)	PEG-J Week 3 (N = 30) n (%)	PEG-J Week 4 (N = 30) n (%)	PEG-J Weeks 1-4 (N = 30) n (%)
有害事象	27 (90.0)	9 (30.0)	9 (30.0)	5 (16.7)	28 (93.3)
胃腸障害					
腹痛	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
便秘	5 (16.7)	0	1 (3.3)	0	5 (16.7)
下痢	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態					
医療機器挿入合併症	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
ストーマ部感染	0	2 (6.7)	0	0	2 (6.7)
足部白癬	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症					
切開部位紅斑	0	3 (10.0)	0	1 (3.3)	4 (13.3)
切開部位痛	14 (46.7)	0	0	0	14 (46.7)
処置による疼痛	6 (20.0)	0	0	0	6 (20.0)
縫合関連合併症	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)
臨床検査					
体重減少	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
神経系障害					
ジスキネジア	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10.0)
精神障害					
不眠症	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害					
過剰肉芽組織	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集，PEG-J =経胃瘻空腸

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 37

2.5.5.4.3　　第 II 相試験（評価試験）：M12-925 試験

M12-925 試験の有害事象の概要を，表 2.5.5-19 に示す。導入期（経口 LC 投与）では，有害事象は 87.5%（7/8 名）に発現した。治験責任医師により治療システムの治験薬又は治験機器との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象及び治験薬による有害事象は各 62.5%（5/8 名）に発現した。中止に至った有害事象は 12.5%（1/8 名）に発現した。導入期では，死亡，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。

LCIG 治療期（N-J 投与）では，有害事象は 66.7%（4/6 名）で発現した。治験責任医師により治験薬又は治験機器との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象及び治験薬による有害事象は各 50.0%（3/6 名）に発現し，N-J チューブ挿入による有害事象は 16.7%（1/6 名）に発現した。注目すべき有害事象は 2 名に発現した。重篤な有害事象，高度の有害事象，治験責任医師により治療システムの治験薬又は治験機器との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は各 16.7%（1/6 名）に発現した。LCIG 治療期（N-J 投与）では，死亡又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-19. 有害事象の概要（M12-925 試験）

評価項目	導入期（経口 LC 投与） 安全性解析対象集団 N=8 n (%)	LCIG 治療期間（N-J 投与） LCIG 安全性解析対象集団 N=6 n (%)
有害事象が発現した被験者	7 (87.5)	4 (66.7)
治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象 [a]	5 (62.5)	3 (50.0)
高度の有害事象	0	1 (16.7)
重篤な有害事象	0	1 (16.7)
中止に至った有害事象	1 (12.5)	1 (16.7)
治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象	0	1 (16.7)
注目すべき有害事象	0	2 (33.3)
治験薬による有害事象	5 (62.5)	3 (50.0)
治験機器による有害事象	—	0
N-J チューブ挿入による有害事象	—	1 (16.7)
死亡に至った有害事象	0	0

LC =レボドパ / カルビドパ即放錠，LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液， N-J =経鼻空腸
a. 治験責任医師により因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 35

ジスキネジーは 2 名に発現し，1 名は治験薬と「関連あるかもしれない」以上と判断された。治験責任医師により治験機器と「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は発現しなかった。1 名（被験者番号 401）に口渇，悪心及び食欲減退の 3 件の有害事象が発現したが，すべての事象が治験責任医師により治験薬及び N-J チューブ挿入と「多分関連あり」と判断された。

表 2.5.5-20.　導入期又は LCIG 治療期に 2 名以上に発現した有害事象（M12-925 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.1）	導入期（経口 LC 投与） 安全性解析対象集団 N = 8 n (%)	LCIG 治療期（N-J 投与） LCIG 安全性解析対象集団 N = 6 n (%)
有害事象	7 (87.5)	4 (66.7)
胃腸障害		
便秘	3 (37.5)	0
悪心	2 (25.0)	1 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症		
転倒	1 (12.5)	2 (33.3)
神経系障害		
ジスキネジー	0	2 (33.3)
精神障害		
不眠症	3 (37.5)	0

MedDRA = ICH 国際医薬用語集，LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC =レボドパ / カルビドパ即放錠，N-J = 経鼻空腸

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 36

2.5.5.4.4　海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）

有害事象の概要を表 2.5.5-21 に示す。Active-Controlled Analysis Set の経口 LC 投与群の被験者では，LCIG 投与群の被験者と比較して，有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象，有害事象により中止した被験者の割合がわずかに高かった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，被験者の 92.0%（379/412 名）に 1 件以上の有害事象が発現し，35.7%（147/412 名）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現し，10.9%（45/412 名）が有害事象により LCIG による治療を中止し，4.1%（17/412 名）に死亡に至る有害事象が発現した。

表 2.5.5-21. 有害事象の概要（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set）

評価項目	Active-Controlled		Open-Label LCIG
	LCIG 合計 N = 37 n (%)	経口 LC 合計 N = 34 n (%)	合計 N = 412 n (%)
有害事象	35 (94.6)	34 (100)	379 (92.0)
治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象 [a]	29 (78.4)	29 (85.3)	322 (78.2)
高度の有害事象	8 (21.6)	11 (32.4)	137 (33.3)
重篤な有害事象	5 (13.5)	7 (20.6)	147 (35.7)
中止に至った有害事象	1 (2.7)	2 (5.9)	45 (10.9)
死亡に至った有害事象	0	0	17 (4.1)
死亡 [b]	0	0	18 (4.4)

LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液， LC＝レボドパ / カルビドパ即放錠

Active-Controlled：S187-3-001/S187-3-002 試験の 12 週間の二重盲検投与期間から得られた全データ

Open-Label LCIG：S187-3-003，S187-3-004，S187-3-005 試験で非盲検 LCIG を投与された全被験者から得られた全データ

a. 治験責任医師による評価。

b. PEG-J の除去から 30 日を超える期間の経過後に発生した 1 件の死亡を含む。

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-34

Active-Controlled Analysis Set で処置及び機器関連有害事象を除く，よく見られた期間別の有害事象を，表 2.5.5-22 に示す。Active-Controlled Analysis Set での期間別の有害事象の発現率は，LCIG 投与群と経口 LC 投与群で同程度であり，おおむね経時的に低下した。いずれかの期間で経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群で発現率が 10%以上高い有害事象は，用量調節期の悪心のみであった（LCIG 投与群：24.3%，経口 LC 投与群：11.8%）。用量調節期後での悪心の発現率は，経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群の方が低かった。用量調節期後のいずれかの期間で LCIG 投与群と比較して経口 LC 投与群で発現率が 10%以上高い有害事象は，投与 57 日目以降の起立性低血圧のみであった（LCIG 投与群：5.7%，経口 LC 投与群：16.1%）。

Active-Controlled Analysis Set では，期間別で新たに発現した有害事象は，その多くが用量調節期（投与 1–28 日目）に発現した（表 2.5.5-22）。

Open-Label LCIG Analysis Set で処置及び機器関連有害事象を除く，よく見られた期間別の有害事象を，表 2.5.5-23 に示す。Open-Label LCIG Analysis Set の被験者全体で発現率が 10%以上であった有害事象（処置及び機器関連有害事象を除く）は，基本語別では，不眠症（19.4%），悪心（18.7%），転倒（18.0%），便秘（16.7%），尿路感染（13.3%），不安（11.9%），パーキンソン病（11.4%），体重減少（11.4%），うつ病（10.7%）及びジスキネジー（10.2%）であった。

Open-Label LCIG Analysis Set で発現率が 5%以上であった有害事象のほとんど（不眠症，便秘，悪心，口腔咽頭痛及び不安）は，用量調節期（投与 1–28 日目）の早期での発現率が最も高く，時間の経過とともに低下した（表 2.5.5-23）。投与 361 日目以降の有害事象の発現率については，集計した曝露期間がそれ以前よりも長いため（曝露日数が 540 日以上の 175 名を含め，最長 1284 日），投与開始後 1 年間に 1 ヵ月ごとに集計した発現率よりも高くなっている。

表 2.5.5-22. LCIG 投与被験者全体で発現率が 5%以上であった有害事象（処置及び機器関連有害事象を除く）の発現率（LCIG 投与被験者全体での発現率が高い順，海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set）

基本語	投与 1–28 日目		投与 29–56 日目		投与 57 日目以降		全体	
	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 35 n (%)	経口 LC N = 31 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)
有害事象	28 (75.7)	28 (82.4)	26 (70.3)	25 (73.5)	28 (80.0)	26 (83.9)	33 (89.2)	33 (97.1)
悪心	9 (24.3)	4 (11.8)	2 (5.4)	3 (8.8)	2 (5.7)	4 (12.9)	11 (29.7)	7 (20.6)
便秘	8 (21.6)	7 (20.6)	3 (8.1)	3 (8.8)	3 (8.6)	4 (12.9)	8 (21.6)	7 (20.6)
鼓腸	6 (16.2)	4 (11.8)	1 (2.7)	0	1 (2.9)	0	6 (16.2)	4 (11.8)
ジスキネジー	2 (5.4)	3 (8.8)	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (11.4)	3 (9.7)	5 (13.5)	4 (11.8)
起立性低血圧	4 (10.8)	5 (14.7)	1 (2.7)	2 (5.9)	2 (5.7)	5 (16.1)	5 (13.5)	8 (23.5)
うつ病	1 (2.7)	0	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (8.6)	0	4 (10.8)	1 (2.9)
転倒	1 (2.7)	2 (5.9)	4 (10.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (3.2)	4 (10.8)	4 (11.8)
不眠症	4 (10.8)	3 (8.8)	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (3.2)	4 (10.8)	4 (11.8)
不安	2 (5.4)	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (2.9)
無気肺	3 (8.1)	0	1 (2.7)	0	0	0	3 (8.1)	0
錯乱状態	3 (8.1)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (2.9)

基本語	投与 1–28 日目		投与 29–56 日目		投与 57 日目以降		全体	
	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 35 n (%)	経口 LC N = 31 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)
浮動性めまい	3 (8.1)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.2)	3 (8.1)	2 (5.9)
頭痛	1 (2.7)	3 (8.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	3 (8.1)	4 (11.8)
裂孔ヘルニア	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.6)	2 (6.5)	3 (8.1)	2 (5.9)
高血圧	1 (2.7)	0	2 (5.4)	0	2 (5.7)	0	3 (8.1)	0
末梢性浮腫	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	3 (8.1)	0
口腔咽頭痛	3 (8.1)	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)	0	3 (8.1)	0
上気道感染	0	0	2 (5.4)	0	3 (8.6)	0	3 (8.1)	0
腹部膨満	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (5.4)	1 (2.9)
関節痛	1 (2.7)	0	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.7)	3 (9.7)	2 (5.4)	3 (8.8)
細菌検査陽性	0	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	2 (5.4)	0
下痢	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (5.4)	1 (2.9)
消化不良	2 (5.4)	0	0	0	0	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (2.9)
幻覚	1 (2.7)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.4)	1 (2.9)
四肢痛	1 (2.7)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.2)	2 (5.4)	2 (5.9)
精神病性障害	1 (2.7)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.4)	1 (2.9)

基本語	投与 1–28 日目		投与 29–56 日目		投与 57 日目以降		全体	
	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)	LCIG N = 35 n (%)	経口 LC N = 31 n (%)	LCIG N = 37 n (%)	経口 LC N = 34 n (%)
発熱	2 (5.4)	0	0	0	0	0	2 (5.4)	0
発疹	1 (2.7)	0	2 (5.4)	0	0	0	2 (5.4)	0
睡眠障害	1 (2.7)	0	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.4)	0
嘔吐	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.7)	3 (8.8)	0	3 (9.7)	2 (5.4)	4 (11.8)
尿中白血球陽性	0	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	2 (5.4)	0

LCIG =レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液, LC =レボドパ / カルビドパ即放錠

相互参照：2.7.4 項, 表 2.7.4-44

表 2.5.5-23. 被験者全体で発現率が 5%以上であった有害事象（処置及び機器関連有害事象を除く）の発現率の推移（発現率が高い順，海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set）

基本語	治療システムの曝露日数													
	1–28 N = 412	29–59 N = 412	60–89 N = 377	90–119 N = 371	120–149 N = 364	150–179 N = 356	180–209 N = 355	210–239 N = 350	240–269 N = 342	270–299 N = 334	300–329 N = 323	330–359 N = 312	≥ 360[a] N = 306	全体 N = 412
有害事象	267 (64.8)	219 (53.2)	225 (59.7)	230 (62.0)	230 (63.2)	235 (66.0)	233 (65.6)	233 (66.6)	228 (66.7)	221 (66.2)	216 (66.9)	209 (67.0)	226 (73.9)	367 (89.1)
不眠症	44 (10.7)	33 (8.0)	35 (9.3)	39 (10.5)	37 (10.2)	40 (11.2)	38 (10.7)	37 (10.6)	35 (10.2)	34 (10.2)	33 (10.2)	33 (10.6)	41 (13.4)	80 (19.4)
悪心	35 (8.5)	11 (2.7)	12 (3.2)	9 (2.4)	14 (3.8)	16 (4.5)	12 (3.4)	11 (3.1)	11 (3.2)	12 (3.6)	12 (3.7)	15 (4.8)	24 (7.8)	77 (18.7)
転倒	20 (4.9)	9 (2.2)	13 (3.4)	12 (3.2)	14 (3.8)	15 (4.2)	12 (3.4)	9 (2.6)	8 (2.3)	11 (3.3)	8 (2.5)	7 (2.2)	24 (7.8)	74 (18.0)
便秘	37 (9.0)	18 (4.4)	20 (5.3)	18 (4.9)	18 (4.9)	24 (6.7)	22 (6.2)	24 (6.9)	24 (7.0)	24 (7.2)	21 (6.5)	23 (7.4)	27 (8.8)	69 (16.7)
尿路感染	6 (1.5)	9 (2.2)	8 (2.1)	16 (4.3)	9 (2.5)	7 (2.0)	9 (2.5)	9 (2.6)	6 (1.8)	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	19 (6.2)	55 (13.3)
不安	22 (5.3)	14 (3.4)	15 (4.0)	14 (3.8)	16 (4.4)	14 (3.9)	13 (3.7)	12 (3.4)	11 (3.2)	14 (4.2)	15 (4.6)	15 (4.8)	24 (7.8)	49 (11.9)
体重減少	11 (2.7)	13 (3.2)	15 (4.0)	16 (4.3)	18 (4.9)	21 (5.9)	22 (6.2)	20 (5.7)	20 (5.8)	20 (6.0)	21 (6.5)	21 (6.7)	31 (10.1)	47 (11.4)
パーキンソン病	13 (3.2)	8 (1.9)	10 (2.7)	8 (2.2)	9 (2.5)	10 (2.8)	8 (2.3)	9 (2.6)	8 (2.3)	7 (2.1)	4 (1.2)	5 (1.6)	13 (4.2)	47 (11.4)
うつ病	12 (2.9)	13 (3.2)	15 (4.0)	16 (4.3)	15 (4.1)	18 (5.1)	19 (5.4)	19 (5.4)	20 (5.8)	21 (6.3)	20 (6.2)	21 (6.7)	31 (10.1)	44 (10.7)
ジスキネジー	15 (3.6)	18 (4.4)	12 (3.2)	12 (3.2)	16 (4.4)	15 (4.2)	14 (3.9)	14 (4.0)	16 (4.7)	16 (4.8)	18 (5.6)	17 (5.4)	22 (7.2)	42 (10.2)

基本語	治療システムの曝露日数													
	1–28 N = 412	29–59 N = 412	60–89 N = 377	90–119 N = 371	120–149 N = 364	150–179 N = 356	180–209 N = 355	210–239 N = 350	240–269 N = 342	270–299 N = 334	300–329 N = 323	330–359 N = 312	≥ 360[a] N = 306	全体 N = 412
嘔吐	19 (4.6)	5 (1.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.7)	5 (1.4)	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.5)	3 (0.9)	4 (1.3)	8 (2.6)	38 (9.2)
背部痛	3 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.9)	8 (2.2)	8 (2.2)	10 (2.8)	13 (3.7)	11 (3.1)	14 (4.1)	15 (4.5)	15 (4.6)	15 (4.8)	23 (7.5)	38 (9.2)
頭痛	20 (4.9)	8 (1.9)	8 (2.1)	5 (1.3)	7 (1.9)	6 (1.7)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.2)	4 (1.2)	7 (2.2)	7 (2.2)	7 (2.3)	38 (9.2)
ビタミン B_6 減少	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.1)	7 (1.9)	8 (2.2)	9 (2.5)	11 (3.1)	11 (3.1)	21 (6.1)	17 (5.1)	13 (4.0)	11 (3.5)	22 (7.2)	37 (9.0)
起立性低血圧	13 (3.2)	10 (2.4)	11 (2.9)	15 (4.0)	15 (4.1)	17 (4.8)	18 (5.1)	16 (4.6)	18 (5.3)	17 (5.1)	17 (5.3)	17 (5.4)	21 (6.9)	37 (9.0)
下痢	8 (1.9)	7 (1.7)	4 (1.1)	7 (1.9)	8 (2.2)	7 (2.0)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	8 (2.5)	4 (1.3)	11 (3.6)	36 (8.7)
睡眠発作	9 (2.2)	9 (2.2)	6 (1.6)	7 (1.9)	7 (1.9)	7 (2.0)	7 (2.0)	10 (2.9)	10 (2.9)	8 (2.4)	9 (2.8)	9 (2.9)	15 (4.9)	34 (8.3)
血中ホモシステイン増加	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.1)	7 (2.0)	8 (2.4)	7 (2.2)	9 (2.9)	28 (9.2)	33 (8.0)
消化不良	10 (2.4)	4 (1.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	4 (1.1)	6 (1.7)	7 (2.0)	8 (2.3)	10 (3.0)	10 (3.1)	9 (2.9)	11 (3.6)	29 (7.0)
口腔咽頭痛	25 (6.1)	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	26 (6.3)
幻覚	5 (1.2)	4 (1.0)	9 (2.4)	8 (2.2)	9 (2.5)	8 (2.2)	7 (2.0)	7 (2.0)	9 (2.6)	9 (2.7)	8 (2.5)	7 (2.2)	12 (3.9)	25 (6.1)
関節痛	6 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.9)	7 (1.9)	7 (1.9)	5 (1.4)	7 (2.0)	9 (2.6)	9 (2.6)	10 (3.0)	11 (3.4)	11 (3.5)	13 (4.2)	24 (5.8)
四肢痛	8 (1.9)	5 (1.2)	8 (2.1)	7 (1.9)	9 (2.5)	8 (2.2)	7 (2.0)	6 (1.7)	6 (1.8)	6 (1.8)	8 (2.5)	8 (2.6)	11 (3.6)	24 (5.8)
食欲減退	4 (1.0)	6 (1.5)	5 (1.3)	7 (1.9)	4 (1.1)	6 (1.7)	10 (2.8)	9 (2.6)	8 (2.3)	7 (2.1)	8 (2.5)	9 (2.9)	8 (2.6)	23 (5.6)
筋骨格痛	10 (2.4)	3 (0.7)	6 (1.6)	6 (1.6)	6 (1.6)	10 (2.8)	10 (2.8)	9 (2.6)	6 (1.8)	8 (2.4)	8 (2.5)	7 (2.2)	10 (3.3)	22 (5.3)

a. 曝露日数が 540 日以上の 175 名を含む（このうち 107 名は曝露日数 730 日以上）。

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-45