### 2.5.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

#### 2.5.5.5.1 死亡

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験

評価試験で死亡に至った重篤な有害事象を，表 2.5.5-24 に示す。M12-921 試験では 1 名に死亡に至った重篤な有害事象（敗血症）が発現した。M12-923 試験では 1 名に死亡に至った重篤な有害事象（腸閉塞，ショック，敗血症）が発現し，また，評価期間以外に発現した有害事象（溺死）により 1 名が死亡した。M12-925 試験では死亡の報告はなかった。

表 2.5.5-24. 死亡被験者の一覧（M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験）

| 試験 | 事象名（基本語） | 詳細 |
|---|---|---|
| M12-921 試験 | 敗血症 | 被験者番号 1801：8[redacted]歳の日本人女性であり，投与 25 日目に右大腿骨骨折（高度）が発現し，投与 26 日目に治験薬の最終投与を行った（PEG-J によるの初回投与から 17 日目）。その後，本被験者では投与 62 日目に高度の誤嚥性肺炎が発現し，投与 64 日目には高度の敗血症になった。更に，投与 65 日目に播種性血管内凝固が発現し，処置を行ったにもかかわらず，投与 86 日目に敗血症により死亡した。同日 PEG-J チューブを除去した。死亡は，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。 |
| M12-923 試験 | 腸閉塞，ショック，敗血症 | 被験者番号 4101：6[redacted]歳の台湾人男性であり，投与 546 日目に嘔吐（高度）を発現した。被験者は嘔吐により窒息状態となり，意識消失に至った。本被験者は投与 547 日目に高度の腸閉塞（再発），ショック，敗血症及び胃腸出血のため入院した。心肺蘇生が実施され，生命維持装置により生命が維持された。本被験者は投与 548 日目に敗血症により死亡した。これらの死亡に至った有害事象はいずれ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。腸閉塞の原因は便秘である可能性が考えられた。 |
| | 溺死 [a] | 被験者番号 1301：4[redacted]歳の日本人男性であり，投与 497 日目にうつ病（重篤な有害事象）が発現した。本被験者は，投与 499 日目に入院した。入院後，投与 499 日目に譫妄が発現した。本被験者は重篤な譫妄により投与中止に至り，本事象は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。譫妄は投与 512 日目に回復したことが報告された。本被験者は，投与 601 日目に退院し，2 日後の投与 603 日目に溺死により死亡した。うつ病及び溺死は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。原因は偶発的な海への落下であり，それが自殺によるものかは不明であった。 |
| M12-925 試験 | 該当なし | |

PEG-J =経胃瘻空腸

a. 評価期間以外に発現した有害事象

相互参照：2.7.4.2.1.2.1 項，2.7.4.2.1.2.2 項，2.7.4.2.1.2.3 項

海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，死亡に至った重篤な有害事象が 17 名に認められた。いずれの事象も Open Label LCIG Analysis Set での発現（4.1%［17/412 名］）であり，試験別では S187-3-004 及び S187-3-005 試験での発現であった（表 2.5.5-25）。試験治療下外での死亡に至った有害事象が 1 名に発現した。死亡した被験者のうち 17 名が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」又は「多分関連なし」と判断され，1 名が「関連あるかもしれない」と判断された。

表 2.5.5-25. 死亡被験者の一覧（S187-3-004 試験，S187-3-005 試験）

| 被験者番号 | 性別/年齢 | 治験責任医師の報告語（基本語） | 発現－消失日 [a] | 治療システムとの因果関係 [b] |
|---|---|---|---|---|
| S187-3-004 試験 | | | | |
| 212-002 | 男性/4[redacted] | Suicide death by hanging（自殺既遂） | 370–370 | 関連なし |
| | | 注：関連する病歴として，うつ病，衝動障害，frontal lobe features，不眠症，最近の妻との別れが記録されていた。 | | |
| 340-001 | 女性/7[redacted] | Bilateral pleuritis（胸膜炎） | 22–48 | 関連なし |
| | | Left pneumonia（肺炎） | 22–48 | 関連なし |
| | | Septicemia（敗血症） | 22–48 | 関連なし |
| | | Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス） | 48–48 | 関連なし |
| | | Rhabdomyolysis（横紋筋融解症） | 48–48 | 関連なし |
| | | Septic shock（敗血症性ショック） | 48–48 | 関連なし |
| | | Acute renal failure（急性腎不全） | 48–48 | 関連なし |
| | | 注：関連する病歴として高血圧が記録されていた。 | | |
| 384-006 | 女性/5[redacted] | Suicide（自殺既遂） | 317–317 | 関連なし |
| | | 注：関連する病歴としてうつ病（投与-1 日目に抗うつ剤を中止），睡眠障害，不安，ジストニーが記録されていた。 | | |
| 392-016 | 女性/7[redacted] | Stroke（脳血管発作） | 186–191 | 関連なし |
| 395-008 | 女性/7[redacted] | Death unknown etiology（死亡） | 172–172 | 関連なし |
| | | 注：関連する病歴として高血圧及び慢性腎盂腎炎が記録されていた。 | | |
| 401-011[c] | 女性/6[redacted] | Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）[c] | 102–102 | 関連なし |
| 435-011 | 男性/7[redacted] | Patient deceased – cause unknown（死亡） | 174–174 | 多分関連なし |
| | | 注：関連する病歴として，変形性股関節症，左股関節全置換術，高血圧，ペースメーカー，第 III 度 AV ブロック，脊椎骨折を伴う骨粗しょう症，継続している石綿肺症が記録され，同時に重篤な有害事象である腕の骨折が認められた（投与 164–174 日目）。 | | |
| 447-001 | 女性/8[redacted] | Cachexia（悪液質） | 69–124 | 関連なし |
| | | 注：同時に重篤な有害事象である股関節骨折（投与 69 日目）が認められ，全股関節置換が必要になった。 | | |
| S187-3-005 試験 | | | | |
| 107-002 | 男性/7[redacted] | Respiratory arrest（呼吸停止） | 498–505 | 関連なし |
| 129-002 | 男性/6[redacted] | Cardiac arrest（心停止） | 491–491 | 関連あるかもしれない |
| 211-002 | 男性/5[redacted] | Aspiration pneumonia（誤嚥性肺炎） | 596–601 | 関連なし |
| 310-001 | 女性/6[redacted] | Worsening of general condition（全身健康状態低下） | 850–857 | 多分関連なし |
| | | Multiorgan failure（多臓器不全） | 857–857 | 多分関連なし |

| 被験者番号 | 性別/年齢 | 治験責任医師の報告語（基本語） | 発現－消失日 [a] | 治療システムとの因果関係 [b] |
|---|---|---|---|---|
| 210-003 | 女性/7[redacted] | Large left cerebral hemorrhage（脳出血） | 1078–1084 | 多分関連なし |
| 313-006 | 男性/6[redacted] | Coronary infarction（心筋梗塞） | 539–549 | 関連なし |
| 382-002 | 女性/7[redacted] | Acute leukemia（急性白血病） | 996–1109 | 関連なし |
| 382-006 | 男性/7[redacted] | Sudden death（突然死） | 816–816 | 関連なし |
| 382-008 | 男性/7[redacted] | Community-acquired pneumonia（肺炎） | 690–739 | 関連なし |
| 460-006 | 女性/6[redacted] | Pleural effusion（胸水） | 505–600 | 多分関連なし |
| | | Pneumonia（肺炎） | 536–600 | 多分関連なし |

a. すべての死亡は，S187-3-004 試験に組み入れられた被験者で発現した。発現及び消失日は，非盲検での LCIG の治療の開始日からの日数を示す。
b. 治験責任医師による評価
c. 試験治療下で発現したものではない。
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__2.3，S187-3-005 試験中間 CSR Table 14.3__2.3

### 2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験

M12-921 試験では 4 名，M12-923 試験では 8 名，M12-925 試験では 1 名に重篤な有害事象が認められた。

M12-921 試験では，重篤な有害事象が 12.9%（4/31 名）に発現した（2.7.4.2.1.3.1 項）。このうち 2 名が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（表 2.5.5-26）。

表 2.5.5-26. 重篤な有害事象の一覧（M12-921 試験）

| 被験者番号 | 有害事象の要約 |
|---|---|
| 1403（日本人） | 誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常，消化管穿孔が発現し，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「関連あり」と判断された。本被験者は回復した。 |
| 1801（日本人） | 大腿骨骨折，誤嚥性肺炎，敗血症，播種性血管内凝固が発現した。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が「関連なし」と判断された。大腿骨骨折は消失した。被験者は敗血症により死亡に至った。誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固は死亡時に継続していた。 |
| 3002（韓国人） | 腹痛，便秘が発現し，いずれも治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。本被験者は回復した。 |
| 4101（台湾人） | メレナが発現し，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。本被験者は回復した。 |

相互参照：M12-921 試験 CSR 12.3.1.2 項

M12-923 試験では，重篤な有害事象が 26.7%（8/30 名）に発現した（表 2.5.5-27）。M12-923 試験は M12-921 試験からの継続投与試験であるため，M12-923 試験の重篤な有害事象の集計には，M12-923 試験に組み入れられた被験者が M12-921 試験の際に発現した重篤な有害事象も含まれる。

表 2.5.5-27.　　重篤な有害事象の一覧（M12-923 試験）

| 被験者番号 | 発現した試験 | 有害事象の要約 |
|---|---|---|
| 1301<br>（日本人） | M12-923 試験 | うつ病及び譫妄が発現した。治験責任医師により，うつ病は治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断され，譫妄は治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。本被験者は譫妄により中止した。本被験者は譫妄から回復したが，うつ病は溺死による死亡の時点で未回復であった。 |
| 1403<br>（日本人） | M12-921 試験<br>M12-923 試験 | 誤嚥性肺炎，腹膜炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常，消化管穿孔が発現し，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「関連あり」と判断された。本被験者はすべての重篤な有害事象から回復した。本被験者は腹膜炎及び医療機器屈曲により中止した。 |
| 1404<br>（日本人） | M12-923 試験 | 肺炎が発現し，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。本被験者は回復した。 |
| 1502<br>（日本人） | M12-923 試験 | 誤嚥性肺炎が発現し，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。本被験者は回復した。 |
| 1503<br>（日本人） | M12-923 試験 | 硬膜下血腫が発現し，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。本被験者は回復した。 |
| 1702<br>（日本人） | M12-923 試験 | 脱水が発現し，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。本被験者は回復した。 |
| 3002<br>（韓国人） | M12-921 試験 | 腹痛，便秘が発現し，いずれも治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。本被験者は回復した。 |
| 4101<br>（台湾人） | M12-921 試験<br>M12-923 試験 | メレナ，腸閉塞，ショック及び敗血症が発現し，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。本被験者はメレナ及び腸閉塞から回復したが，その後に発現した腸閉塞，ショック及び敗血症により死亡に至り中止した。 |

相互参照：M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時） Table 45

M12-925 試験の導入期（経口 LC 投与）では重篤な有害事象は発現しなかった。M12-925 試験の LCIG 治療期（N-J 投与）では重篤な有害事象が 1 名に発現した。

表 2.5.5-28.　　重篤な有害事象の一覧（M12-925 試験）

| 被験者番号 | 時期 | 有害事象の要約 |
|---|---|---|
| — | 導入期<br>（経口 LC 投与） | 該当なし |
| 501 | LCIG 治療期<br>（N-J 投与） | 体感幻覚，妄想及び幻聴が発現し，いずれの事象も治験責任医師により，高度及び治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。投与 8 日目にこれらの重篤な有害事象により中止した。本被験者の既往歴には幻覚及び妄想があり，処置により本被験者は試験終了時には回復した。 |

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 39

## 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験での重篤な有害事象の要約を，表 2.5.5-29 に示す。

表 2.5.5-29. 海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）での重篤な有害事象

| 解析対象集団 | 要約 |
|---|---|
| Active-Controlled Analysis Set | 治療中に発現した重篤な有害事象（TESAE）は，被験者の 16.9% (12/71) に報告された：LCIG 投与群では 13.5%(5/37)，経口 LC 経口投与群では 20.6% (7/34) であった。処置及び機器関連有害事象を除くと，TESAE は LCIG 投与群の被験者の 10.8% (4/37)，LC-経口投与群の被験者の 17.6% (6/34) に報告された（ISS Table 53）。SAE の大半は，投与群を通じて個々の被験者に報告された単一事象であった。 |
| Open-Label LCIG Analysis Set | TESAE は被験者の 35.7% (147/412) に報告されており，処置及び機器関連有害事象を除くと，被験者の 30.1% (124/412) に報告された（表 2.7.4-54）。処置及び機器関連有害事象を除いた場合，被験者全体の 1% 以上に報告された TESAE は肺炎 (3.6%)，股関節部骨折及び多発ニューロパチー (それぞれ 2.2%)，PD (1.9%)，体重減少 (1.5%)，うつ病，転倒及び尿路感染 (それぞれ 1.0%) であった。PD の SAE はすべて，下層語「パーキンソン病の増悪」でコード化したが，これらの原因は以下のとおりであった：医療機器の問題による LCIG の中断，PD の進行，PD 症状の一過性代償不全。PD の SAE を発現した被験者は全員回復している。 |
| All PEG-J Analysis Set | 処置及び機器関連有害事象を発現した被験者の割合は，投与開始後 4 週間で高かったが (61.8% [244/395])，大半の事象は非重篤であり，投与開始後 4 週間に SAE を発現した被験者の割合ははるかに低かった (8.1% [32/395]) (表 2.7.4-56)。これらの被験者の大半で，PEG-J 挿入後 1 週間以内に SAE が報告されている。PEG-J 挿入後 2-4 週で重篤な処置及び機器関連有害事象が報告されたのは，被験者の 2%未満であった。<br>全体として，55/395 名の被験者 (13.9%) が重篤な処置及び機器関連有害事象を 1 件以上経験しており，総曝露量 590.2 人年に及び，平均曝露期間は 546 日間であった。この 55 名の被験者のうち，52 名 (13.2%) が治験責任医師により治療システムと「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された。32 名の被験者 (8.1% [32/395]; 又は 58% [32/55]) が PEG-J 挿入後 4 週間以内に TESAE を経験しており，この 32 名のうち 26 名が 1 週間以内に TESAE を経験していた。1% 以上の被験者で発現した重篤な処置及び機器関連有害事象は，以下のとおりであった：医療機器挿入合併症 (7.3%)，腹痛 (3.5%)，腹膜炎 (2.8%)，気腹(2.3%)，術後創感染及び医療機器位置異常 (それぞれ 1.5%)，小腸閉塞及び医療機器閉塞 (それぞれ 1.0%)。 |
| 3004（S187-3-004 試験 N-J Phase） | TESAE は 6 名の被験者 (1.7%) に報告された。その内訳は，脂肪肝及び失神 1 名，貧血，肺炎，尿路感染，体重減少，及び基底細胞癌が各 1 名であった (S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3 及び Appendix 16.2__7.1)。失神及び体重減少の事象は，治験責任医師により治験薬の投与と「多分関連あり」と判定され，その他の SAE は，治験薬の投与とは「関連なし」と判定された（S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__2.1 及び Appendix 16.2__7.1）。N-J 試験期間にで発現した SAE は，6 名中 4 名で回復した。 |

TESAE = 治療中に発現した重篤な有害事象，SAE = 重篤な有害事象，PD =パーキンソン病，PEG-J =経胃瘻空腸，N-J = 経鼻空腸

相互参照：2.7.4.2.1.3.4 項

### 2.5.5.6 その他の重要な有害事象

#### 2.5.5.6.1 中止に至った有害事象

各試験で中止に至った有害事象の要約を，表 2.5.5-30 に示す。

表 2.5.5-30.　　中止に至った有害事象

| 試験 | 要約 | |
|---|---|---|
| M12-921 試験 | 被験者（被験者番号 1801）は誤嚥性肺炎及び敗血症を発現し中止に至った。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。いずれの有害事象も重篤であり，敗血症は死亡に至る有害事象であった（M12-921 試験 CSR Table 42）。 | |
| M12-923 試験 | 3 名に中止に至った有害事象が発現した。その内訳は以下の通りであった。被験者番号 1403 に投与 54 日目に医療機器屈曲及び投与 144 日目に腹膜炎が発現した。本被験者はこれらの事象から回復した。投与 180 日目に腹膜炎，投与 199 日目に医療機器屈曲が再発し中止に至った。これらの事象は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。被験者番号 1301 に投与 499 日目に譫妄が発現し中止に至った。本被験者は本事象から回復した。本事象は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。被験者番号 4101 に投与 341 日目に腸閉塞，投与 547 日目に腸閉塞（再発），ショック及び敗血症が発現し，死亡に至り，中止した。これらの事象は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。いずれの被験者の有害事象も重篤であった。 | |
| M12-925 試験 | 導入期（経口 LC 投与）に 1 名（被験者番号 301）に中止に至った有害事象（報告用語：パーキンソン病の増悪）が発現し，導入期の経口 LC 投与の投与 4 日目に中止に至った。本事象は試験終了時には消失した。<br>LCIG 治療期（N-J 投与）では，中止に至った有害事象が 1 名（被験者番号 501）に 3 件発現した。3 件とも重篤な有害事象であった。 | |
| 海外第 III 相試験 | Active-Controlled Analysis Set | PEG-J 投与期間中に 4.2%（3/71 名）に中止に至った有害事象が発現した。その内訳は，LCIG 投与群の 1 名（幻覚及び精神病性障害）及び経口 LC 投与群の 2 名であった（腹膜炎及び処置後合併症：1 名，処置後分泌物：1 名）（表 2.7.4-57，S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3_2.2）。 |
| | Open-Label LCIG Analysis Set | 10.9%（45/412 名）に中止に至った有害事象が発現した。その内訳は，N-J 投与期間での中止が 3 名及び PEG-J 留置後の中止が 42 名であった。発現率が 1%以上であった中止に至った有害事象は，医療機器挿入合併症（2.2%），肺炎（1.0%）及び腹痛（1.0%）であった。 |
| | All PEG-J Analysis Set | 11.4%（45/395 名）に中止に至った有害事象が発現した。42 名は非盲検での LCIG の治療を中止し，Open-Label LCIG Analysis Set での中止として集計した。3 名は二重盲検での治療を中止し（LCIG 投与群：1 名，経口 LC 投与群：2 名），Active-Controlled Analysis Set での中止として集計した。中止に至った重篤な処置及び機器関連有害事象は 12 名に発現した。このうち 5 名では，PEG-J 留置後 4 週間以内に発現した。 |
| | 3004<br>N-J 試験期間（S187-3-004 試験） | 中止に至った有害事象が 5 名に発現した。この内訳は 2 名が LCIG 投与前に発現した有害事象により中止し（嚥下障害，嘔吐及び医療機器挿入合併症：1 名，不安：1 名），3 名が LCIG 投与後に発現した有害事象により中止した（肺炎，心電図 QT 延長及び幻覚：各 1 名）（S187-3-004 試験 CSR Table 14.3_2.2）。 |

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，PEG-J =経胃瘻空腸，N-J = 経鼻空腸

相互参照：2.7.4.2.1.4.1 項

### 2.5.5.6.2 注目すべき有害事象

各試験で注目すべき有害事象と設定した事象を，2.5.5.2.2 項の表 2.5.5-5 に示す。

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験

M12-921 試験で設定した注目すべき有害事象は，多発ニューロパチー，体重減少，消化器障害及び手技に関連する有害事象及び誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥であった。M12-921 試験での注目すべき有害事象の概要を，表 2.5.5-31 に示す。

表 2.5.5-31. M12-921 試験で認められた注目すべき有害事象

| 注目すべき有害事象 | 有害事象の要約 |
|---|---|
| 多発ニューロパチー | 多発ニューロパチー（広域検索）では，神経根障害のみが 3.2%（1/31 名，被験者番号 4101）に発現した。本事象は軽度であり，試験終了時には継続中であった（M12-921 試験 CSR Table 14.3_2.7）。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。 |
| 体重減少 | 体重減少（AESI）は 12.9%（4/31 名）に発現した。その内訳は体重減少（PT）が 6.5%（2/31 名），食欲減退及び栄養障害が各 3.2%（1/31 名）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であった。このうち，3 名（被験者番号 1301，1403 及び 4004）で PCS 基準に該当する体重減少が認められた（2.7.4.2.1.4.2 項）。 |
| 消化器障害及び手技に関連する有害事象 | 消化器障害及び手技に関連する有害事象は，87.1%（27/31 名）に発現した。発現率が高かった有害事象（10%以上）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）及び切開部位紅斑が 12.9%（4/31 名）であった。高度な有害事象は，医療機器位置異常，医療機器屈曲及び消化管穿孔が各 3.2%（1/31 名）に発現し（M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.31.1），いずれの事象も重篤であり，同一の被験者（被験者番号 1403）での発現であった（2.7.4.2.1.3.1 項）。 |
| 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥 | 誤嚥（AESI）は，22.6%（7/31 名）に発現した。その内訳は誤嚥性肺炎（PT）及び発熱が各 6.5%（2/31 名），胃食道逆流性疾患，呼吸困難及び湿性咳嗽が各 3.2%（1/31 名）に発現した（2.7.4 項，表 2.7.4-61）。高度な有害事象は，誤嚥性肺炎が 6.5%（2/31 名）に発現し（M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.31.1），いずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3.1 項）。 |

AESI = 注目すべき有害事象，PT = 基本語，PCS =臨床的に意義のある
相互参照：2.7.4.2.1.4.2 項

M12-923 試験での注目すべき有害事象の概要を，表 2.5.5-32 に示す。

表 2.5.5-32. M12-923 試験で認められた注目すべき有害事象：安全性解析対象集団

| 注目すべき有害事象 | 有害事象の要約 |
|---|---|
| 多発ニューロパチー | 多発ニューロパチー（広域検索）では，筋力低下及び神経根障害が 3.3%（1/30 名，症名番号 4101）に発現した。両事象とも軽度であった。本被験者はその後に発現した腸閉塞，ショック及び敗血症により投与 548 日目に死亡に至ったが，筋力低下及び神経根障害は死亡の時点で未回復であった。（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］ Table 14.3__2.3, 14.3__2.6）。これらの事象は治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。神経根障害は投与 85 日目に発現し，同時に血中ホモシステイン増加も認められた。筋力低下は投与 449 日目に発現し，同時に貧血及びビタミン $B_6$ 減少も認められた。血中ホモシステイン及びビタミン $B_6$ の変動は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった。いずれの事象も治験責任医師により治療システム / 経口治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。 |
| 体重減少 | 体重減少（AESI）は 26.7%（8/30 名）に発現した。その内訳は体重減少（PT）が 23.3%（7/30 名），食欲減退が 13.3%（4/30 名）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-64）。<br>いずれの事象も軽度又は中等度であった。2 名の被験者（被験者番号 1004 及び 1005）の体重減少及び 1 名の被験者（被験者番号 1005）の食欲減退がデータカットオフ時に継続中であった。被験者番号 4101 の体重減少及び食欲減退は，腸閉塞，ショック及び敗血症により投与 548 日目に死亡した時点で未回復であった。<br>体重減少（AESI）が発現した 8 名全例（被験者番号 1001，1004，1005，1006，1301，1701，4004，及び 4101）で PCS 基準に該当する体重減少が認められた（2.7.4.2.1.4.2 項）。 |
| 消化器障害及び手技に関連する有害事象 | 消化器障害及び手技に関連する有害事象は，100.0%（30/30 名）に発現した。発現率が高かった有害事象（10%以上）は，過剰肉芽組織が 73.3%（22/30 名），切開部位痛が 50.0%（15/30 名），切開部位紅斑が 26.7%（8/30 名），処置による疼痛が 20.0%（6/30 名），腹痛及びストーマ部感染が各 13.3%（4/30 名），並びに医療機器位置異常が 10.0%（3/30 名）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-65）。<br>高度な有害事象は，医療機器位置異常，腹膜炎，医療機器屈曲，胃腸出血，消化管穿孔及び腸閉塞が各 3.3%（1/30 名）発現し，2 名の被験者（被験者番号 1403 及び 4101）に認められた（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］ Table 14.3__2.4）。胃腸出血（被験者番号 4101）を除き，いずれの事象も重篤であった（2.7.4.2.1.3.2 項）。<br>消化器障害及び手技に関連する有害事象のうち，切開部位痛，処置による疼痛及び腹痛は PEG-J 留置後 1 週間以内の発現が最も多く，2 名（被験者番号 1403 及び 4101）を除き，いずれの事象も軽度から中等度であった（2.7.4.2.1.1.2 項）。過剰肉芽組織及び切開部位紅斑は PEG-J 留置後 12 週間以内の発現が最も多く，いずれの事象も軽度から中等度であった。 |
| 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥 | 誤嚥（AESI）は，33.3%（10/30 名）に発現した。その内訳は発熱が 10.0%（3/30 名），誤嚥性肺炎（PT）が各 6.7%（2/30 名），胃食道逆流性疾患，肺炎，呼吸困難，肺浸潤及び湿性咳嗽が各 3.3%（1/30 名）に発現した（2.7.4 項，表 2.7.4-66）。高度な有害事象は，誤嚥性肺炎が 3.3%（1/30 名，被験者番号 1403）に発現し（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］ Table 14.3__2.5），重篤であった（2.7.4.2.1.3.2 項）。 |

AESI = 注目すべき有害事象，PT = 基本語，PCS = 臨床的に意義のある，PEG-J =経胃瘻空腸
相互参照：2.7.4.2.1.4.2 項

M12-925 試験で設定した注目すべき有害事象は，多発ニューロパチー，消化器障害及び手技に関連する有害事象，心血管系死亡，誤嚥性肺炎を含む誤嚥及び臨床的に重要な体重減少であった。M12-925 試験での注目すべき有害事象の概要を，表 2.5.5-33 に示す。

表 2.5.5-33.　　M12-925 試験で認められた注目すべき有害事象

| 時期 | 発現した注目すべき有害事象の要約 |
|---|---|
| 導入期<br>（経口 LC 投与） | 該当なし |
| LCIG 治療期<br>（N-J 投与） | 消化器障害及び手技に関連する有害事象として口内炎が 16.7%（1/6 名，被験者番号 501）及び体重減少として食欲減退が 16.7%（1/6 名，被験者番号 401）に認められた。 |

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
相互参照：2.7.4.2.1.4.2 項

海外第 III 相試験

海外第 III 相試験で認められた注目すべき有害事象の概要を，表 2.5.5-34 に示す。

表 2.5.5-34. 海外第 III 相試験で認められた注目すべき有害事象

| 注目すべき有害事象 | 解析対象集団 | 有害事象の要約 |
|---|---|---|
| 多発ニューロパチー | Active-Controlled Analysis Set | 多発ニューロパチー（AESI）が 4/71 名（5.6%）に 7 件発現した（44.0 件/100 人年）。投与群別での発現率は，LCIG 投与群で 2.7%（1/37 名）及び経口 LC 投与群で 8.8%（3/34 名）であった。多発ニューロパチーは，いずれも軽度又は中等度であった。このうち 2 名が回復し，他の 2 名は試験終了時に継続中であった（S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__2.7）。 |
| | Open-Label LCIG Analysis Set | 75/412 名（18.2%）に 111 件の多発ニューロパチー（AESI）が発現した（19.1 件/100 人年）（付録 2.7.4.8，表 2.7.4-83）。多発ニューロパチー（AESI）は 75 名中 24 名が回復し，4 名で後遺症が認められた。多発ニューロパチー（AESI）で発現率が最も高かった事象は，多発性ニューロパチー（PT）の 4.1%（17/412 名）であった。多発ニューロパチー（AESI）の発現率が高い期間は，投与 360 日目以降であった。ほとんどの被験者（57/75 名）の多発ニューロパチー（AESI）は，軽度又は中等度であった。高度の多発ニューロパチー（AESI）が発現した 18 名中 9 名がニューロパチーと明確に関連した PT に読み替えられた。この内訳は，多発ニューロパチーが 4 名，神経痛が 2 名，ギラン・バレー症候群，末梢性感覚ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチーが各 1 名であった。9 名中 7 名が重篤な有害事象であった。 |
| 体重減少 | Active-Controlled Analysis Set | 7/71 名（9.9%）に体重減少（AESI）が 7 件認められた（44.0 件/100 人年）。投与群別の体重減少（AESI）の発現率は，LCIG 投与群で 2.7%（1/37 名），経口 LC 投与群で 17.6%（6/34 名）であった。この内訳は，食欲減退が 4 名（いずれも経口 LC 投与群），体重減少（PT）が 2 名（いずれも経口 LC 投与群）及び栄養障害（体重減少を伴わない）が 1 名（LCIG 投与群）であった。体重減少（AESI）はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象により追加の治療及び投与量を変更した事象はなかった。 |
| | Open-Label LCIG Analysis Set | 71/412 名（17.2%）に 95 件の体重減少（AESI）が発現した（16.4 件/100 人年）。ほとんど（63/71 名）の体重減少（AESI）は，軽度又は中等度であった。体重減少（AESI）において，最も多く認められた事象は，体重減少（PT）（11.4%［47/412 名］）であった。体重減少（AESI）の発現率が最も高い期間は，投与 360 日目以降であった。 |
| 心血管系死亡 | Active-Controlled Analysis Set | 心血管系死亡（AESI）は認められなかった。 |
| | Open-Label LCIG Analysis Set | 心血管系死亡（AESI）が 3/412 名（0.7%）に 3 件発現した（0.5 件/100 人年）。いずれの事象も S187-3-005 試験での発現であった（S187-3-005 試験 中間 CSR 12.3.1.1 項）。心血管系死亡（AESI）は LCIG の投与開始から 360 日より後に発現し，投与 491 日目に心停止が 1 名，投与 539 日目に心筋梗塞（同日に死亡），投与 816 日目に突然死が 1 名に発現した。 |
| 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥 | Active-Controlled Analysis Set | 気道誤嚥（AESI）が 9/71 名（12.7%）に 12 件発現した（75.4 件/100 人年）。発現率は経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群で高かった（8.8%［3/34 名］，16.2%［6/37 名］）。 |
| | Open-Label LCIG Analysis Set | 76/412 名（18.4%）に 103 件の気道内誤嚥（AESI）が発現した（17.8 件/100 人年）。発現率が高かった事象は，肺炎（4.9%）及び呼吸困難（4.4%）であった。 |

AESI = 注目すべき有害事象，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，PT = 基本語
相互参照：2.7.4.2.1.4.2 項

### PEG-J を留置した被験者での有害事象の概要（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）

処置及び機器関連有害事象は「処置及び機器関連有害事象」CMQ に従って特定し，All PEG-J Analysis Set で評価した。S187-3-001/S187-3-002 試験（プラセボゲル剤 + 経口 LC 投与を受けた被験者を含む）及び S187-3-004 試験で PEG-J を挿入した全被験者を含む，PEG-J を留置した 395 名（All PEG-J Analysis Set）での処置及び機器関連有害事象の概要を表 2.5.5-35 に示す。

表 2.5.5-35. PEG-J を留置した被験者での処置及び機器関連有害事象の概要（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）

| 項目 | All PEG-J<br>N = 395<br>n (%) |
|---|---|
| 処置及び機器関連事象 | 291 (73.7) |
| 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，処置及び機器関連事象 [a] | 284 (71.9) |
| 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，高度の処置及び機器関連有害事象 | 50 (12.7) |
| 重篤な処置及び機器関連事象 | 55 (13.9) |

PEG-J =経胃瘻空腸
All PEG-J Analysis Set：S187-3-001，S187-3-002，S187-3-004 試験において PEG-J を留置された全被験者
a. 治験責任医師による評価。
相互参照：2.7.4.2.1 項 表 2.7.4-35

All-PEG-J Analysis Set では，総曝露量 590.2 人年（平均曝露期間 546 日）で，73.7%（291/395 名）に処置及び機器関連有害事象が発現した。発現率が 5%以上であった事象は，医療機器挿入合併症（39.5%），腹痛（34.2%），処置による疼痛（25.3%），術後創感染（21.0%），過剰肉芽組織（18.2%），切開部位紅斑（17.5%），処置部位反応（11.6%），処置後分泌物（10.9%），気腹（6.1%）及び切開部位痛（5.3%）であった。ほとんどの事象が PEG-J 留置後 4 週間のうちでも早期（投与 1–14 日目）に発現し，同期間中に消失した。PEG-J 留置後 3 週目及び 4 週目の発現率は低かったが，治験機器の長期使用と関連する有害事象は，少数ながらも試験期間をとおして継続して発現した（ISS [5.3.5.3-2] Figure 12，Table 43，Table 2.4__2.2.1，Table 2.4__2.9.2.1 及び Table 2.4__2.9.2.2）。

重篤な処置及び機器関連有害事象は，28 日間の用量漸増期で 8.1%（32/395 名），投与 29 日目以降の PEG-J 投与を含む長期用量維持期（最長で投与 1276 日目まで）で 7.9%（30/382 名）に発現した（ISS [5.3.5.3-2] Table 30）。

中止に至った有害事象は 11.4%（45/395 名）に発現した。2 名以上で中止に至った処置及び機器関連有害事象は，医療機器挿入合併症が 2.3%（9/395 名），腹痛が 1.0%（4/395 名），腹膜炎が 0.5%（2/395 名）であった。

### 2.5.5.6.3　治験機器の不具合

#### M12-921 試験

治験機器の不具合が 80.6%（25/31 名）に認められた。よく見られた（10%以上）治験機器の不具合の種類は，「その他」が 61.3%（19/31 名），LCIG カセットの不具合が 35.5%（11/31 名），ポンプの不具合及び N-J チューブの不具合が各 12.9%（4/31 名）であった。治験実施計画書で規定したとおり，事前に分類しなかった治験機器の不具合を「その他」としている。「その他」のうち，2 名以上に見られた治験機器の不具合の種類は，ストーマ（12/31 名）及び医学的（3/31 名；血圧上昇，PEG 挿入部分付近の湿疹，該当なし）及び PEG 挿入部位周辺の肉芽腫であった（2.7.4.2.1.4.3 項）。

有害事象を伴う治験機器の不具合は 67.7%（21/31 名）に認められた。よく見られた（10%以上）治験機器の不具合に関連する有害事象は，医療機器使用部位反応 51.6%（16/31 名），使用困難な医療機器 32.3%（10/31 名），医療機器挿入合併症 16.1%（5/31 名）及び医療機器関連感染 12.9%（4/31 名）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-67）。

#### M12-923 試験

治験機器の不具合が 100.0%（30/30 名），有害事象を伴う治験機器の不具合が 100.0%（30/30 名）に認められた（M12-923 試験中間 CSR [52 週時] Table 43）。よく見られた（10%以上）治験機器の不具合の種類は，「その他」が 96.7%（29/30 名），空腸チューブ（J チューブ）の不具合が 86.7%（26/30 名），ポンプの不具合が 70.0%（21/30 名），LCIG カセットの不具合が 56.7%（17/30 名），PEG チューブの不具合が 46.70%（14/30 名）及び N-J チューブの不具合が 13.3%（4/30 名）であった（2.7.4 項，表 2.4.7-68）。

30 名中 26 名（86.7%）の被験者で J チューブに関連した治験機器の不具合が報告された。26 名のうち 22 名の被験者で報告された J チューブに関連した治験機器の不具合は，治験実施計画書で規定された日本での 6 ヵ月ごとの J チューブの定期交換によるものであった。

#### M12-925 試験

治験機器の不具合は 33.3%（2/6 名）に認められた。N-J チューブ挿入に関連する治験機器の不具合が 33.3%（2/6 名）に認められ，カセットに関連する治験機器の不具合が 16.7%（1/6 名）に認められた。治験機器の不具合に関連する有害事象は認められなかった（2.7.4 項，表 2.7.4-69）。

**海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）**

All PEG-J Analysis Set では，PEG-J を留置した被験者（平均留置期間 545.8 日，18 ヵ月）のほとんど（90.6% [358/395 名]）に 1 件以上の治験機器の不具合が発現したが，半数以上の被験者（246/358 名）では処置がとられなかった。最も多かった不具合の処置は，ポンプの交換（170/395 名 [43.0%]）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-70）。

被験者の約 14%が 1 回以上の PEG チューブ交換を受け，43%が少なくとも 1 回以上の J チューブを交換した。被験者の約 3%が 2–4 回のチューブ交換を必要とし，J チューブを交換した被験者の約半数がその後に J チューブを交換した。5 名の被験者が，7 回以上の J チューブ交換を受けた。最初の 1 年間に被験者の 91.3%が PEG チューブ交換を必要とせず，被験者の 62.9%が J チューブ交換を必要としなかった。

### 2.5.5.7 長期投与での安全性

本概括評価では，治験システムの長期使用時の安全性を，M12-923 試験（評価試験）のほか，海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）の併合解析結果から評価した。

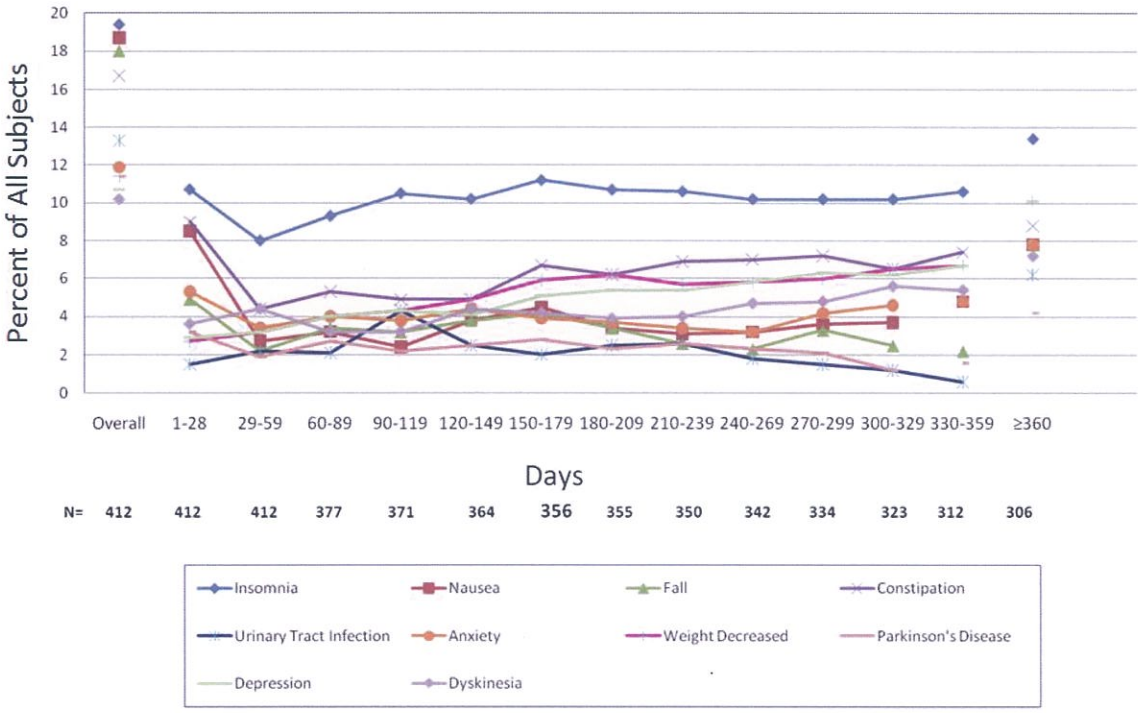
2.5.5.4.2 項に記載したとおり，M12-923 試験で認められた有害事象は，M12-921 試験と比較して著しい増加は認められなかった。M12-923 試験では，重篤な有害事象は 8 名に発現した（うち 1 名は M12-921 試験での発現）。M12-921 試験（4 名）と比較しても特に増加傾向は認められなかった（2.5.5.5.2 項）。M12-923 試験で中止に至った有害事象は 3 名であり，その内 1 名は，PEG-J 投与後 27 週時に有害事象（腹膜炎及び医療機器屈曲）により中止した（2.5.5.6.1 項）。M12-923 試験では，1 名は PEG-J 投与後 78 週時に有害事象（腸閉塞，ショック，敗血症）により中止し，これらの有害事象により死亡し，また，1 名は PEG-J 投与後 71 週時に譫妄により中止し，その後，評価期間以外に発現した有害事象（溺死）により死亡した。

PEG-J 投与中，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発現率は減少した（表 2.5.5-17）。有害事象の種類別でも，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発現率は減少した。

海外第 III 相試験では，S187-3-003 試験，S187-3-004 試験，S187-3-005 試験の被験者集団である Open-Label LCIG Analysis Set，及び S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-003 試験，S187-3-004 試験，S187-3-005 試験の被験者集団である All PEG-J Analysis Set を対象に，LCIG システムの長期使用時の安全性を評価した。

処置及び機器関連有害事象を除く Open-label LCIG Analysis Set で 10%以上に発現した有害事象の時間プロットを，図 2.5.5-4 に示す。Open-label LCIG Analysis Set では，LCIG システムによる治療の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

図 2.5.5-4. 処置及び機器関連有害事象を除き，10%以上で発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set）

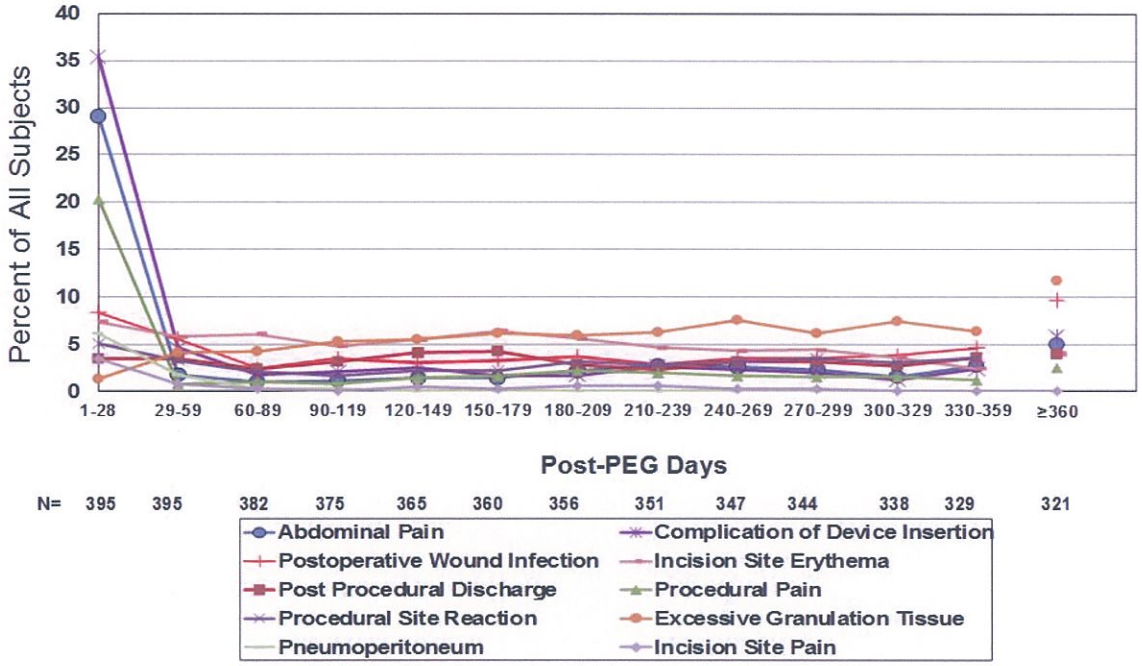



注：360 日以上の曝露を受けた被験者：306 名，540 日以上の曝露を受けた被験者：175 名，730 日以上の曝露を受けた 107 名

相互参照：ISS (5.3.5.3-2) Figure 11

All PEG-J Analysis Set で 5%以上に発現した処置及び機器関連有害事象の時間プロットを，図 2.5.5-5 に示す。有害事象の発現率は用量調節期終了後に大幅に低下した。

図 2.5.5-5. 5%以上で発現した処置及び機器関連有害事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）




PEG-J =経胃瘻空腸

注：360 日以上の PEG 曝露を受けた被験者：321 名，540 日以上の PEG 曝露を受けた被験者：180 名，730 日以上の PEG 曝露を受けた被験者：113 名

相互参照：ISS (5.3.5.3-2) Table 2.4__2.8.2.1, Table 2.4__2.8.2.2, Figure 13

上記に示した試験の結果から，進行期パーキンソン病患者の長期治療を目的とした LCIG の PEG-J 投与は安全であり，忍容可能であることが裏付けられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日（曝露量：最大 804.4 人年）及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日（曝露量：最大 971.6 人年）までに入手したその他の安全性データについては，米国 NDA 後にそれぞれ 4 ヵ月安全性最新報告（5.3.5.3-3）及び安全性最新報告第 2 報（5.3.5.3-4）として FDA に提出したほか，本申請のモジュール 5 にも添付している。

### 2.5.5.8 アジア人種でのサブグループ解析

M12-923 試験で，台湾人被験者及び韓国人被験者で発現した有害事象は日本人被験者に比べ少なかったが，日本人被験者のプロファイル及び全被験者のプロファイルは類似していた。これは，各国の被験者数（日本人 23 名，韓国人 4 名，台湾人 3 名）の偏りの結果である可能性がある。

日本人被験者 23 名中によく見られた（10%以上）有害事象は過剰肉芽組織が 73.9%（17/23 名），切開部位痛が 60.9%（14/23 名），鼻咽頭炎が 43.5%（10/23 名），便秘及び切開部位紅斑が各 30.4%（7/23 名），足部白癬が 26.1%（6/23 名），下痢，処置による疼痛，体重減少及びビタミン $B_6$ 欠乏が各 21.7%（5/23 名），齲歯，悪心，嘔吐，ジスキネジア及び発疹が各 17.4%（4/23 名），結膜炎，挫傷，転倒，切開部位発疹，血中ホモシステイン増加，背部痛，頭痛及び鼻出血が各 3 名（13.0%［3/23 名］）であった。

台湾人被験者 3 名中 2 名以上に発現した有害事象は，貧血，腹部膨満，便秘，体部白癬，転倒，血中ホモシステイン増加，ビタミン $B_6$ 減少，体重減少，食欲減退及び過剰肉芽組織が各 66.7%（2/3 名）であった。韓国人被験者 4 名中 2 名以上に発現した有害事象は腹痛，ストーマ部感染及び過剰肉芽組織が各 75.0%（3/4 名），下痢及び発熱が各 50.0%（2/4 名）であった（2.7.4.5.2.2 項）。

### 2.5.5.9 世界における安全性

Duodopa®（レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液）は，2004 年にスウェーデンで承認されて以来，2015 年までに米国，韓国及びロシアをはじめ 46 ヵ国以上で承認を取得し，推定 3000 人以上のパーキンソン病患者の治療に供された。平均治療継続期間は約 7.8 年であり，最長 15 年間治療を継続している患者も存在している。Duodopa®の市販後の安全性プロファイルは，臨床試験の成績と同様であった。

Duodopa®の安全性プロファイルは定期的に検討され，Periodic Safety Update Report（PSUR）にまとめられ，Duodopa®が承認されている各国の規制当局へ提出されている。

### 2.5.5.10 安全性のまとめ

LCIG の臨床試験は，既存治療で十分な効果が得られない，進行期特発性パーキンソン病患者を対象に実施された。これらの被験者は，国内添付文書で適応対象としている患者と一致するものである。

M12-921 試験では，LCIG の PEG-J 投与を受けた 30 名中 28 名が中止することなく試験を完了した。M12-921 試験を完了した 28 名は，長期投与試験である M12-923 試験への移行を選択した。M12-921 試験及び M12-923 試験の結果，LCIG システムは安全であり，忍容性も良好であることが示された。

M12-921 試験及び M12-923 試験で発現した有害事象及び重篤な有害事象の大半は，進行期パーキンソン病患者及び PEG-J を留置された患者で想定される典型的な事象であった。ほとんどの有害事象は PEG-J 留置後 12 週間以内に発現し，その後は減少した。M12-921 試験では，1 名に死亡に至った有害事象（敗血症）が発現したが，本事象は治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。M12-921 試験及び M12-923 試験で発現した重篤な有害事象の大半は，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。治療システムと「関連あり」の重篤な有害事象はすべて消失した。

消化器障害及び手技に関連する有害事象（腹痛，医療機器挿入合併症，切開部位痛及び処置による疼痛）の発現率は投与 1 週目が最も高く，それ以降は低下した。外部の消化器専門医からなる消化管投与機器の安全性判定委員会により，海外第 III 相試験で発現した処置及び機器関連有害事象を精査した結果，曝露期間（590.2 患者年の曝露）を考慮し，発現率は文献等[1-6]で報告されている他の医療機器での消化器障害の発現率と同程度かそれ以下と結論付けられた（表 2.5.5-36 及び表 2.5.5-37）。

表 2.5.5-36.　　2 名以上の患者に発生したすべての軽度及び重度 SAE の発生率

| 分類<br>基本語 | 文献における範囲 1'2'4'5'6 | 発生率 [a] | 手技関連事象の発生率 [b] |
|---|---|---|---|
| **軽度 SAEs** | | **36 (9.1%)** | **7.7%** |
| 腹痛 | | 7 (1.8%) | 1.5% |
| 気腹 | | 7 (1.8%) | 1.5% |
| 術後創感染 | | 3 (0.8%) | 0.6% |
| パーキンソン病 [c] | | 3 (0.8%) | 0.6% |
| **重度 SAEs** | | **61 (15.4%)** | **13.0%** |
| 腹膜炎 [d] | 0.5%-1.3% | 7 (1.8%) | 1.5% |
| 肺炎 | 0.3%-3.0%[e] | 7 (1.8%) | 1.5% |
| 腹痛 [f] | NR | 6 (1.5%) | 1.3% |
| 術後創感染 | 5.4%-30% | 3 (0.8%) | 0.6% |
| 急性腹症 | NR | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 胃腸出血 | 0%-2.5% | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 麻痺性イレウス | 1%-2% | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 腸管虚血 | NR | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 腸管穿孔 | 0.5% | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 気腹 [g] | 0.5%-1.3% | 2 (0.5%) | 0.4% |
| 敗血症 | NR | 2 (0.5%) | 0.4% |

NR ＝ 報告なし，PEG-J = 経胃瘻空腸，SAE = 重篤な有害事象
軽度 SAE = 短期間の治療により対処された臨床的に重大な SAE であるが，患者の健康状態への深刻な脅威とならなかったもの
重度 SAE = 患者の通常の管理の一部ではない重大な代替療法及び／又は治療介入を要した臨床的に重大な SAE
a. 発生率（%）は，すべての試験において PEG-J 留置を受けたすべての患者（N=395）に対する割合。
b. 手技関連事象の発生率（%）は，実施されたすべての PEG-J 留置術（N=468）に対する割合。
c. パーキンソン病は，多くの場合，薬物送達の問題に起因するパーキンソン症状が再発現した場合を指す。

d. 当初，9 件の腹膜炎が SAE と評価された。さらなる検討により，委員会はこれらのうち 2 件は腹膜炎ではなかったとのことで意見が一致した。
e. 範囲は誤嚥性肺炎に関するもの。
f. 他の診断がつけられていない入院を必要とする腹痛。
g. 感染の徴候がある又はない，腹痛を伴った気腹。

表 2.5.5-37. 5%以上の患者に発生した非重篤な AE の発生率

| | 重症度[a] 別事象数 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本語 | 軽度 | 中等度 | 重度 | 患者数[b] | 手技関連事象の発生率[c] | 文献における範囲 2'3'5'6 |
| 腹痛 | 63 | 78 | 20 | 123 (31%) | 26% | NR |
| 処置による疼痛 | 54 | 48 | 4 | 91 (23%) | 19% | NR |
| 術後創感染 | 83 | 37 | 0 | 79 (20%) | 17% | 5.4%-30% |
| 過剰肉芽組織 | 81 | 17 | 0 | 71 (18%) | 15% | 27% |
| 切開部位紅斑 | 67 | 9 | 0 | 63 (16%) | 13% | NR |
| 処置部位反応 | 45 | 14 | 0 | 40 (10%) | 8.5% | NR |
| 処置後分泌物 | 35 | 9 | 1 | 40 (10%) | 8.5% | 17% |

NR＝報告なし，PEG-J＝ 経胃瘻空腸，AE＝ 有害事象
a. 治験責任医師が報告した重症度。
b. 患者数（%）は，PEG-J 留置を受けたすべての患者（N＝395）に対する割合。
c. 手技関連事象の発生率（%）は，実施されたすべての PEG-J 留置術（N＝468）に対する割合。

海外第 III 相試験の S187-3-001/S187-3-002 試験で評価した Active-Controlled Analysis Set の結果から，LCIG の安全性プロファイルは，標準的な経口 LC 製剤の安全性プロファイルとほぼ同じであることが確認された。M12-921 試験及び M12-923 試験（評価試験）での被験者背景は，海外第 III 相試験の S187-3-001/S187-3-002 試験と類似していた。M12-921 試験及び M12-923 試験（評価試験）での安全性プロファイルは，S187-3-001/S187-3-002 試験で評価した LCIG システム及び標準的な経口 LC 製剤の安全性プロファイル，並びに S187-3-004 試験の結果とほぼ同じである。

レボドパは，パーキンソン病治療薬として海外では 42 年間（国際誕生日：1973 年 4 月 25 日），日本では 36 年間（承認日：1979 年 5 月 22 日）にわたり広く使用されている。レボドパの有効性及び安全性は十分確立されており，日本と米国 / EU の間で外因性要因及び民族によるパーキンソン病の病態の差は報告されていない。これらの事実及び各試験の結果を踏まえ，海外第 III 相試験での安全性評価を，評価資料及び参考資料として日本の承認申請に用いることは可能と判断した。

以上のとおり，M12-921 試験及び M12-923 試験（アジア国際共同評価試験），並びに海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）による安全性評価の結果，既存のパーキンソン病治療薬の効果が不十分であった重度の運動合併症を有するパーキンソン病患者の治療に LCIG システムの使用は安全であり，忍容可能であると結論した。

### 2.5.5.11 参考文献

1. Fortunato JE, Darbari A, Mitchell SE, et al. The limitations of gastro-jejunal (G-J) feeding tubes in children: a 9-year pediatric hospital database analysis. Am J Gastroenterol. 2005; 100(1): 186-9.
2. Sheehan JJ, Hill AD, Fanning NP, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: 5 years of clinical experience on 238 patients. Ir Med J. 2003; 96(9): 265-7.
3. Venu RP, Brown RD, Pastika BJ, et al. The buried bumper syndrome: a simple management approach in two patients. Gastrointest Endosc. 2002; 56(4): 582-4.
4. Blomberg J, Lagergren J, Martin L, et al. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. Scand J Gastroenterol. 2012; 47(6): 737-42.
5. Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, et al. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Gastroenterology. 2011; 141(2): 742-65.
6. Lynch CR, Fang JC. Prevention and management of complications of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. Pract Gastroenterol. 2004; 28(11): 66-76.

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 アンメット・メディカル・ニーズ

最適化された経口治療にもかかわらず運動症状の日内変動が持続している進行期 PD 患者は，起きている時間の多くを，OFF の状態又は日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON の状態で過ごしている。このような進行期 PD 患者は，経口治療によって運動症状の日内変動がコントロールできなくなった場合，薬物療法以外の選択肢は，脳深部刺激療法（DBS）しかない。

DBS は，進行期 PD 患者にベネフィットをもたらすことが示されているが，一方で，DBS に固有のリスク（例えば，脳内出血，脳卒中），及び不可逆的な可能性がある副作用（構語障害，眼球運動障害，うつ病，自殺）を伴う[1-4]。進行期 PD 患者の生活の質は，日常生活が厳しく制限されるために非常に乏しい。LCIG システムは，OFF 時間の減少及び ON 時間の増加を制御し，これに関連する運動機能への効果を向上させることで，運動症状の日内変動をコントロールし，生活の質及び全体的な健康状態を改善する可能性を持つ。2.5.1.4 項ですでに説明したように，LCIG システムは治療選択肢がほとんど残されていない PD 患者に対して，新しい治療選択肢をもたらす重要な治療法である。

### 2.5.6.2 LCIG システムのベネフィット

#### 2.5.6.2.1 LCIG システムからベネフィットを得る患者集団

LCIG システムは，通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有する PD 患者の治療を目的としている。

LCIG システムは，薬物療法では運動症状を抑制できず，残された唯一の選択肢として DBS を検討している進行期 PD 患者にとって，現実的な選択肢となりうることが期待される。第 III 相臨床試験で検討した患者集団も，レボドパ及びその他の補助的な経口抗 PD 薬では適切に管理できない運動症状の日内変動を有する患者に限定し，これらの患者に対する効果を検証している。

アジア及びアメリカなどの海外で実施された第 III 相臨床試験のいずれの試験でも，用量が不適切な部分集団はなかった。また，既存の抗 PD 薬と比較し LCIG で得られた良好な効果は，被験者の罹病期間，平均 OFF 時間及び 1 日の総レボドパ投与用量といったベースラインの状態に関係なく同様であった。

#### 2.5.6.2.2 有効性及び安全性

##### 2.5.6.2.2.1 アジアでの臨床試験（評価試験）

M12-921 試験では，既存の抗 PD 薬で適切にコントロールできない進行期 PD 患者の運動症状の日内変動の治療に対して，LCIG が良好な有効性を示すことが明らかとなった。最終観察時の平均 OFF 時間はベースラインから 4.64±2.992 時間減少し，統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（$P < 0.001$）。また，本試験では OFF 時間の減少に加え，日常生活に支障の

あるジスキネジアを伴わないON時間が統計的に有意に増加（5.58±3.607時間，$P$ <0.001），かつ日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うON時間が減少し，臨床的に意義のある改善が示された（-1.00±2.383 時間，$P$ <0.032）（2.5.4.4.1 項）。さらに，LCIG 治療のベネフィットは，PDQ-39 の総スコア，CGI-C 及び PGI-C により評価される日常生活の質及び全体的な健康状態の改善としても示され，この変化は統計的に有意であった。

M12-923 試験は，M12-921 試験及び M12-925 試験からの継続長期投与試験であり，現在進行中である（M12-925 試験は 2012 年に終了した第 II 相試験である。M12-923 試験は，M12-925 試験から 2 名，M12-921 試験から 28 名が登録されている）。M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験でのベースラインからの累積投与期間の結果を，M12-925 試験から登録した被験者は M12-923 試験のベースラインからの結果を M12-923 試験の成績とした。M12-923 試験では，全ての被験者が少なくとも 52 週間の LCIG 投与を受けた時点で[redacted]解析を行った（2015 年 12 月 [redacted] 日カットオフ）。長期投与試験である M12-923 試験でも同様に，既存の抗 PD 薬投与時のベースラインと LCIG の最終観察時との平均 OFF 時間の変化が－4.28±3.193 時間と，統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（$P$ <0.001）（2.5.4.4.2 項）。ベースラインからの平均 OFF 時間の変化は，2 週から 64 週までの各評価時で，いずれも統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。これは，LCIG を長期間投与した時にその効果は変わらず持続し，本剤の長期投与が有効であることを示している。

また，OFF 時間の減少及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が統計的に有意に増加し（4.64±3.263 時間，$P$ <0.001），かつ臨床的に意義のある改善が示された。さらに，LCIG 治療のベネフィットは，PDQ-39 の総スコア，CGI-C 及び PGI-C により評価される日常生活の質及び全体的な健康状態の改善としても示され，この変化は統計的に有意であった。

以上の結果より，LCIG は既存の治療と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある OFF 時間の減少をもたらし，併せて被験者の日常生活の質と全体的な健康状態の改善を達成した。また長期投与の成績から，治療効果が 64 週間持続されている。従って，LCIG は進行期 PD 患者の治療に有効であると考えられた。

M12-921 試験及び M12-923 試験の有害事象による中止率は低く，それぞれ 31 名中 1 名（3.2%），30 名中 3 名（10.0%）であった。M12-921 試験では，2 名（N-J 期に 1 名，PEG-J 期に 1 名）の同意撤回が認められた。M12-921 試験を完了した残りすべての 28 名は，M12-923 試験に参加を選択した。この結果は，LCIG 治療の高い忍容性と良好なベネフィット-リスクのプロファイルを示している。報告された有害事象は，医療機器関連の手技及びレボドパまたはレボドパ/カルビドパで治療された進行期 PD 患者で一般的に予想されるものであった。医療機器又は手技に関連する有害事象は治療の開始時に発生する傾向があり（最初の 4 週間以内），その重症度はほとんどが軽度または中等度であった。

第 III 相試験での安全性の成績から，LCIG システムは安全に使用することができ，目的の患者集団に対して十分な忍容性を有するエビデンスを有することが明らかとなった。LCIG システムの忍容性は，M12-921 試験を完了したすべての患者が，続いて実施した長期投与試験である M12-923 試験への継続を選択したことからも裏付けられる。

#### 2.5.6.2.2.2 海外試験

アジア共同試験である M12-921 及び M12-923 試験の結果は，アメリカで承認のために実施された試験結果（評価資料及び参考資料）と類似していた。アメリカの承認申請に含まれる海外試験結果の概要を以下に示す。

他の抗 PD 薬では適切にコントロールすることができない進行期 PD 患者の運動症状の日内変動の長期治療に対して，LCIG の有効性に関するエビデンスが示された。この海外試験（S187-3-001/S187-3-002）では，経口 LC 群と LCIG 群との間の標準化した OFF 時間の変化量の LS 平均差（ベースラインからエンドポイントまでの変化）が－1.91 時間と，統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が示された（$P$＝0.0015）。この LCIG 群の OFF 時間の改善（4.04 時間の減少）は，進行期 PD 患者に対する現在の標準的治療である経口 LC（実薬対照）により達成された改善（2.14 時間の減少）より優れていた（2.5.4.4.4 項）。経口 LC 治療と比較したときの LCIG 治療による OFF 時間の減少（－1.91 時間の差）が臨床的に重要であることは，一般的に実薬を投与した被験者とプラセボ投与被験者間の OFF 時間減少の臨床的に意義のある平均差が 1.0 時間と考えられていることからも裏付けられる。投与経路を経口治療から LCIG 治療に変更したことで，LCIG は進行期 PD 患者の治療を大幅に改善した。

海外試験（S187-3-001/S187-3-002）では，OFF 時間の減少に伴い，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間が増加することなく，日常生活に支障のあるジスキネジアが見られない ON 時間の，統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善（1.86 時間の増加）（$P$＝0.0059）が示された。LCIG 群における日常生活に支障のあるジスキネジアが見られない ON 時間の改善（変化量の最小二乗平均が 4.11 時間）は，経口 LC 群（変化量の最小二乗平均が 2.24 時間）より優れていた。経口 LC 群と比較した場合，日常生活に支障のあるジスキネジアのない ON 時間の増加及び OFF 時間の減少は，経口 LC 群よりも低い 1 日レボドパ用量で達成された。反対に，最適化された経口 LC 治療による症状の改善効果は，レボドパの 1 日投与量が LCIG 群よりも多かったにも関わらず，LCIG の治療で得られる効果よりも有意に低かった。

LCIG 治療のベネフィットは，PDQ-39，CGI-I 及び UPDRS パート II により測定される日常生活動作能力及び全体的な健康状態の改善としても認められ，この変化は統計的に有意であった。

被験者 324 名を対象に実施した 54 週間の S187-3-004 試験により，LCIG の治療効果とその維持が検証された。この試験では，臨床的に意義のある OFF 時間の減少が 4 週時までに既に認められ，54 週時の最終観察時点まで持続した。OFF 時間の減少（4.44 時間）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 時間の増加（4.80 時間）が認められており，この結果は S187-3-001/S187-3-002 試験で認められたものと同様であった（2.5.4.4.6 項）。

このような改善が多くの被験者（75%超）で認められ，またこれらの被験者では 54 週時まで PD 症状の治療のための併用薬を必要とせず，LCIG システムのみで PD の治療をすることができた。LCIG が単剤療法として PD 治療ができることは，LCIG システムがモノアミンオキシダーゼ B（MAO-B）阻害剤やドーパミンアゴニストなどといった他の抗 PD 薬の治療での有害事象など

を避けるための治療選択肢となり得るという，非常に重要な意義を持つ（S187-3-001/S187-3-002 試験）[5]。

海外試験（第 III 相試験）の安全性統合解析や海外の製造販売承認後の安全性データから，LCIG システムが PD 患者で安全で忍容性も良好であることが既に明らかとなっている。LCIG システムの忍容性は，S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した全被験者が，継続試験である S187-3-003 試験に移行するか，もしくは市販の LCIG システムに切り替えることを選択し，LCIG 治療をやめることを選択しなかったことからも確認された。同様に，S187-3-003 試験及び S187-3-004 試験を完了した被験者の多くも，市販の LCIG システムを継続するか，市販品への切り替えが出来ない場合は S187-3-005 試験に移行して LCIG 治療を継続していた。

LCIG の第 III 相試験では有害事象による治験を中止した被験者は少なく，S187-3-001/S187-3-002 試験では被験者 71 名中 3 名（4.2%）であり，LCIG の非盲検試験の解析対象集団全体を解析した場合，412 名中 45 名（10.9%）であった。医療機器又は手技に関連した有害事象は治療初期（最初の 4 週間以内）に発現し，4 週間以内に寛解する傾向が認められ，その多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

### 2.5.6.3 LCIG システムのリスク

#### 2.5.6.3.1 医薬品としてのリスク

LCIG 治療は，運動症状の日内変動の管理，生活の質の改善及び日常生活動作能力の向上といった幅広いベネフィットを提供するが，治療にはリスクも伴う。これらのリスクには，LCIG だけでなく経口レボドパ/カルビドパ投与時にも認められているリスクも含まれている。一方，リスクのうち，消化管及び消化管手技による有害事象（手技及び医療機器に関連した注目すべき有害事象を意味する）は，LCIG システムの使用に関連しているものである。これらのリスクは，添付文書や日本のリスク最小化計画（モジュール 1.11 項，セクション 4）に基づく施策により医療従事者にその情報を伝達する予定である。また LCIG による治療を検討している患者に対しても，医療従事者を通してこれらのリスクについて説明されることになっている。

アジア共同試験（2.5.6.3.1.1 項）と海外参考試験（2.5.6.3.1.2 項）で確認された LCIG の安全性及び忍容性プロファイルが類似していたことから，LCIG のリスクは，前述したリスク予防措置により対応が可能と考えられる。

##### 2.5.6.3.1.1 アジアでの臨床試験

M12-921 試験では，LCIG 投与後にすべての被験者（31/31 名）で有害事象が発現した。多く認められた（10%以上）有害事象（医療機器及び手技関連事象を除く）は，便秘が 22.6%，下痢，転倒及び鼻咽頭炎が各 19.4%，血中ホモシステイン増加及びジスキネジアが各 16.1%であった。PEG-J 期間で発現した有害事象プロファイルは，全体的な治療期間（N-J 期間及び PEG-J 期間の合計）のそれと類似していた。

民族間のサブグループ解析では，全般的に日本人の被験者のプロファイルが全被験者集団と類似していたが，台湾と韓国の被験者では有害事象は少なかった。これは，台湾と韓国の被験者サブグループの被験者数が少ないことに起因すると考えられる。

M12-921 試験では，4 名（12.9%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象のうち 2 名（1 名は高度の大腿骨骨折，誤嚥性肺炎，敗血症及び播種性血管内凝固（DIC），他の 1 名は軽度のメレナ）は，治験責任医師により，LCIG システムと関連なしと判断された。重篤な有害事象の他の 2 名（1 名は高度の誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化器穿孔，他の 1 名は中等度の腹痛及び便秘）は，治験責任医師により，LCIG システムと関連ありと判断された。すべての重篤な有害事象は，死亡に至った敗血症の事象を除いて回復し，同時に発現していた誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固は死亡時まで継続していた。

M12-923 試験には，M12-921 試験から引き続き参加した 28 名の累積データが含まれている。この試験では，LCIG 投与中に全ての被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。

多く認められた（10%以上）有害事象（医療機器及び手技関連事象を除く）は，鼻咽頭炎が 36.7%（11/30 名），便秘が 33.3%（10/30 名），下痢が 26.7%（8/30 名），体重減少が 23.3%（7/30 名），足部白癬が 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），齲歯，結膜炎，挫傷，食欲減退及び発疹が各 13.3%（4/30 名），貧血，腹部膨満，発熱，体部白癬，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。PEG-J 期間で発現した有害事象のプロファイルは，全体的な治療期間（N-J 期間及び PEG-J 期間の合計）と類似していた。民族間のサブグループ解析では，日本人被験者 23 名のプロファイルが全被験者集団と類似していたが，台湾と韓国の被験者では有害事象は少なかった。これは，台湾と韓国の被験者サブグループの被験者数が少ないことに起因すると考えられる。

M12-923 試験で，累計 8 名（26.7%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象のうち 4 名（中等度の硬膜下血腫が 1 名，中等度の腸閉塞，M12-921 で報告された軽度のメレナ，並びに高度の腸閉塞，ショック及び敗血症が 1 名，中等度の肺炎が 1 名，軽度の脱水が 1 名）は，治験責任医師により，LCIG システムと関連なしと判断された。重篤な有害事象の 3 名（中等度の腹痛及び便秘が 1 名，高度の誤嚥性肺炎，腹膜炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化器穿孔，並びに軽度の腹膜炎が 1 名，軽度の誤嚥性肺炎が 1 名）は，治験責任医師により，LCIG システムと関連ありと判断された。他の 1 名は，中等度のうつ病は LCIG システムと関連なし，中等度の譫妄は LCIG システムと関連ありと治験責任医師により判断された。中等度のうつ病（被験者は治験中止後のフォローアップ期間中に溺死）及び死亡に至った高度の腸閉塞，ショック及び敗血症以外のすべての重篤な有害事象は，回復した（有害事象データは，M12-921 試験で治験を中止し引き続き M12-923 試験には移行しなかった 3 名を除いた M12-921 試験からの累積である）。

#### 2.5.6.3.1.2 海外試験

海外の第 III 相試験（S187-3-001/S187-3-002）で有害事象を発現した被験者数と割合（医療機器及び手技に関連した事象を除く）は，LCIG 群と経口 LC 群間で類似していた。発現した有害事象は，レボドパ/カルビドパ又は基礎疾患（悪心，便秘，鼓腸，ジスキネジア，転倒及び不眠症）に関連している可能性が高かった。LCIG の非盲検試験の解析対象集団で，最も多く報告された有害事象（10%以上）（医療機器及び手技に関連する事象は除く）は，不眠症，悪心，転倒，便秘，尿路感染，不安，PD，体重減少，うつ病及びジスキネジアであった[6]。

S187-3-001/S187-3-002 試験では，手技や医療機器に関連した注目すべき有害事象を除いた重篤な有害事象が，LCIG 群で 10.8%，経口 LC 群で 17.6%に認められた。ほとんどの重篤な有害事象は，錯乱状態及び肺炎がそれぞれ 2 名の患者に発現したことを除いて，単一の事象であった。LCIG の非盲検試験の解析対象集団で，全被験者の 1%以上に発現重篤な有害事象（医療機器や手技に関連する事象は除く）は，肺炎，股関節部骨折，多発ニューロパチー，PD，体重減少，うつ病，転倒及び尿路感染であった。

日本での第 III 相臨床試験で認められた有害事象および重篤な有害事象は，アメリカでの申請のために実施した第 III 相臨床試験（海外試験）と類似していた。

#### 2.5.6.3.1.3 市販後安全性情報

海外での LCIG 使用に関する市販後安全性データは，LCIG の臨床試験の安全性データと質的に類似している。医療機器や手技に関連しない 2 つの有害事象（失明及びアナフィラキシー反応）は臨床試験では報告されなかったが，市販後安全性データでは報告された。これらの事象は，患者数が特定できない集団から自発的に報告されたものであることから，本事象の頻度を正確に推定すること，または薬剤の曝露との因果関係を確定することは困難であると考えられる。

#### 2.5.6.3.1.4 ヒドラジン

カルビドパの分解産物であるヒドラジンは，発癌物質及び潜在的な変異原性を有することが知られており，患者にリスクをもたらす可能性がある。しかし，ヒドラジンで処理した動物で癌の発現のエビデンスを累積したとしても，ヒドラジンによるリスクがそのままヒトに当てはまるかどうかは不明である。動物試験から得られた限界用量からは，LCIG 中のヒドラジンの理論的最大量，すなわち LCIG システム使用患者に投与されるヒドラジンの 1 日量が動物の発癌に至らない最大投与量より 8～75 倍低いことが示されている。市販されている LCIG で治療された患者のがん発生率は，同じ年齢の一般の母集団のデータと類似している（19,096 人以上の LCIG 治療患者の年間腫瘍報告は 77 人であることから，LCIG で治療を受けた 10 万人/年に対して 403 人の発病率となる。このことは，65-74 歳の年齢集団でのがん発生率が，英国では 10 万人年に対して 1,415.9 人，アメリカでは 10 万人年に対して 1,700 人であることと近似している）。これらの結果は，イソニアジドを投与された患者では，LCIG 由来のヒドラジン曝露量より少なくと

も 40 倍高いレベルの曝露が代謝産物を介してされるのにも関わらず，それらの患者で発癌率が上昇したというエビデンスがないことからも考えて，LCIG システム使用患者に対するヒドラジンのリスクが低いことを示唆している（第 4 部，4.3.4-9 項）。

### 2.5.6.3.2 医療機器及び手技に伴うリスク

LCIG システムは，チューブ挿入のために内視鏡的処置が必要であり，侵襲的処置に関連する多くのリスクが伴う。

M12-921 試験で，LCIG 投与中に 31 名中 27 名（87.1%）に 1 件以上の消化管または消化管手技に関連した有害事象が認められた。その有害事象は，切開部位痛（13 [41.9%]），過剰肉芽組織 （10 [32.3%]），処置による疼痛（5 [16.1%]），及び切開部位紅斑（4 [12.9%]）であり，LCIG 投与による多くの有害事象の重症度は，軽度または中等度であった。

M12-923 試験で，LCIG 投与中に 30 名中 30 名（100.0%）に 1 件以上の消化管または消化管手技に関連した有害事象が認められた。その有害事象は，過剰肉芽組織（22 [73.3%]），切開部位痛（15 [50.0%]），切開部位紅斑（8 [26.7%]），処置による疼痛（6 [20.0%]），腹痛及びストーマ部感染（各 14 [13.3%]）並びに医療機器位置異常（3 [10.0%]））であり，LCIG 投与による多くの有害事象の重症度は，軽度または中等度であった。本試験の有害事象のデータは，M12-921 試験を完了し M12-923 試験に登録された 28 名の累計である。

PEG-J 期の 1 週から 4 週の間に認められる有害事象の発生率は，最初の 1 週間で最も高く（86.7%），次の 3 週間では著しく減少した。LCIG 投与後に高い発現率を示した有害事象もまた最初の 1 週間に発現した。1 週間以降の有害事象の発現率は，それ以降週毎に減少した。

海外の LCIG の第 III 相臨床試験では，PEG-J 解析対象集団で 395 名中 55 名（13.9%）に医療機器又は手技に関連した重篤有害事象が認められ，このうち 52 名で認められた事象は，治験責任医師により治験薬との関連があるかもしれない，又は多分関連ありと評価された。被験者の 1%以上に発現した重篤な有害事象は，チューブ挿入による合併症，腹痛，腹膜炎，気腹，術後創感染，医療機器位置異常，小腸閉塞及び医療機器閉塞であった。処置後 4 週間以内に重篤な有害事象が発現した被験者は 32 名（8.1%）であった。医療機器又は手技に関連する重篤な有害事象の多くは，PEG-J 挿入手技に伴うリスクであると認識され，多くの事象は経時的に寛解した。

空腸上部からの連続注入に必要な医療機器は，閉塞，ねじれ，結び目形成のリスクを伴う場合があるが，これらは有害事象につながらない場合もある。LCIG システムに関して報告されたその他のリスクとして，チューブの閉塞及び位置異常がある（ISS [5.3.5.3-2] セクション 5.5.3）。

前記で検討したリスクを考慮して，すべての LCIG 臨床試験からの安全性データ及び市販後安全性データを包括的に評価した結果，アジア共同試験，海外試験及び市販後安全性データはいずれも類似しており，概して LCIG システムは十分な忍容性及び安全性を有していることが示された。治験依頼者は，いくつかのリスクは，患者および医療従事者の教育によって，さらに軽減することができると考えている。したがって，これらのリスクを軽減するために，日本リスク最小化計画を作成し，医療従事者ならびに患者への情報伝達を行う予定である。

### 2.5.6.3.3 その他の潜在的リスク及び既知のリスク

その他の潜在的リスク又は既知のリスクは，同一薬効群（Sinemet®）の添付文書 [6] 又は，レボドパ/カルビドパのジェネリック製剤の添付文書のように関連する薬剤の添付文書で特定され，それらはLCIGにも関連すると見なされる。

- レボドパは，治療前 2 週間以内に非選択的モノアミン酵素タイプ A 阻害薬を使用している患者，レボドパ過敏症であることが既知の患者，狭隅角緑内障患者，皮膚病変の疑いがあるが診断未確定の患者，及び黒色腫の既往歴がある患者には禁忌である。
- レボドパは，重篤な心血管疾患や肺疾患，気管支ぜん息，腎疾患，肝疾患，内分泌疾患の患者，及び心筋梗塞の既往があり，その後遺症として心房性不整脈，結節性不整脈又は心室性不整脈を有する患者には，注意して使用すべきである。慢性開放隅角緑内障患者には，眼圧を適切に管理し，かつ，治療中の眼圧の変化を慎重に監視しながら，治療することができる。
- レボドパは，傾眠を引き起こす可能性があり，極めて稀に突発的睡眠を引き起こす場合がある。患者にはその旨を伝え，LCIG を含むドーパミン作動薬の投与期間中に運転又は機械類の操作を行う場合には注意するよう指導する。レボドパ使用中の患者は，賭け事への強い衝動，性的衝動その他の強い衝動が生じ，このような衝動を抑制できない。レボドパが原因で精神障害が生じることがあるため，うつ病の発症とそれに伴う自殺念慮について患者を慎重に監視する必要がある。レボドパ/カルビドパの用量減量又は治療中止に関連して，神経弛緩薬性悪性症候群に似た症候群の散発性症例が報告されている。レボドパによって，肝機能検査値の上昇や血液尿素窒素の増加などの臨床検査値異常が生じることがある。レボドパが原因で尿中ケトン体が偽陽性反応を示すことがあり，レボドパ/カルビドパ療法を受けている患者が褐色細胞腫と誤診断された例がごく稀に報告されている。
- 三環系抗うつ薬とレボドパ/カルビドパの併用に起因する高血圧症及びジスキネジアなどの副作用が報告されている。レボドパとドーパミン $D_2$ 受容体アンタゴニト，及びレボドパとイソニアジドを併用している患者は，治療反応の消失について慎重に観察する必要がある。メトクロプラミドはドーパミン受容体拮抗性を有するため，疾患管理に有害な影響を及ぼすことがある。カルビドパとレボドパ/カルビドパを併用投与すると，血漿レボドパ濃度が上昇することが報告されている。鉄塩によって，レボドパ及びカルビドパの生物学的利用率が低下することがある。

LCIG では，次のような特別な集団での研究は実施されていない。従って，妊娠中や授乳中の女性患者，小児患者，性差，腎機能障害患者，及び肝機能障害患者への LCIG の使用に際しては，関連する薬剤の添付文書の記載事項に従う。

- レボドパは，妊娠中の女性患者に対しては，潜在的ベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合に限り使用すべきであり，授乳中の女性についても，注意して LCIG を投与する必要がある。小児患者における安全性及び有効性は確立されていな

い。体重に無関係なレボドパ薬物動態に対する性的影響（女性のほうが曝露量が多い）の相反するエビデンスが報告されている。LCIG は，重篤な腎障害や肝障害の患者には，注意して投与すべきである。

- M12-921 試験で LCIG システムを使用した全被験者のうち，35.5%は 65 歳以上であり，64.5%は 65 歳未満であった（M12-921 試験 CSR Table 9）。安全性又は有効性の全体的な差異は，年齢層の違いで認められなかった。

### 2.5.6.3.4 LCIG システムの重要な特定されたリスク及び潜在的リスク

LCIG システムに関しては，EU リスク管理計画（EU RMP）第 5 版が承認されている。この EU RMP は，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について，現在の一覧に変更を加えるべきかどうかを検討するために更なるデータ考慮して検討された（ISS [5.3.5.3-2]，17.1.4 項）。新たな安全性リスク及び新たな安全性シグナルは確認されていないが，LCIG の特定された潜在的なリスクは，アメリカの開発プログラムにより利用可能となった膨大な安全性データによって再編成，再分類された。ISS の提出に向けてまとめたデータの評価及び GI 判定委員会の勧告を踏まえ，以下の修正が EU RMP 第 6 版に盛り込まれた。日本の医薬品リスク管理計画（RMP）はその EU RMP 第 6 版を参照して作成される。

| | |
|---|---|
| 重要な特定されたリスク | 消化管及び消化管の手術手技に関連する事象 |
| | 埋込み部位びらん／潰瘍 |
| | イレウス |
| | 腸出血 |
| | 腸管虚血 |
| | 腸管閉塞 |
| | 腹膜炎 |
| | 腸管穿孔 |
| | 気腹 |
| | 術後創感染 |
| | 膵炎 |
| | 胃石 |
| 重要な潜在的リスク | 体重減少 |
| | 多発ニューロパチー |
| 重要な不足情報 | ヒドラジン含有物の臨床的関連 |
| | 心血管事象による死亡 |

### 2.5.6.4 リスクの管理と最小化

アメリカ NDA での ISS の分析は，医療機器及び手技，多発ニューロパチー及び体重減少に関連する有害事象を含む EU RMP で特定された注目すべき有害事象の妥当性を裏付けている。日本の RMP 中に含まれているリスク最小化計画（モジュール 1.11，セクション 4）は，海外参考試験（第 III 相臨床試験），市販後安全性データ及び日本の臨床試験で特定されたその他のリスクを要約し，これらのリスクを最小化するための戦略を概説するため，治験依頼者によって作成された。日本のリスク最小化計画もまた，これらのリスクを最小限にするために，教育や患者モニタリングのアプローチを考慮している。リスク最小化計画の目標は，教育と啓発に重点的に取り組むことである。日本のリスク最小化計画は 1 つの通常のリスク最小化活動と 6 つのリスク最小化活動によって構成されている。

| | |
|---|---|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| | 通常の医薬品安全性監視活動の概要：<br>【添付文書による情報提供】 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 1 | 【市販直後調査】<br>実施期間：販売開始から 6 ヵ月間<br>評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヵ月間 |
| 2 | 【流通管理】<br>[目的]<br>本治療システムの適正使用を確実にするため，本治療システムによる治療を実施する体制が整った医療機関に対して，医療従事者向け教育プログラムの履修を完了した施設のみに本剤の出荷を制限することを目的とする |
| 3 | 【医療従事者向け教育プログラム】<br>[目的]<br>本治療システムの適正使用に関する理解を促すため，本治療システムによる治療に関連する医療従事者（神経内科医，消化器病専門医，看護師等）に対して，チューブ挿入手技における PEG，術後のアフターケアについての教育を確実に行うことを目的としている。 |
| 4 | 【患者向け資材の作成・配布】<br>[目的]<br>患者とその介助者が，本治療システムの安全性に関する情報の理解と医療機器の取り扱いを含めた治療システムの適正使用の理解を促すことを目的とする。さらに，副作用の発現時等，緊急時の連絡先を患者が把握できるよう，緊急時連絡カードを提供する。 |
| 5 | 【アッヴィデュオドーパスペシャリストの設置】<br>[目的]<br>本治療システムに精通したアッヴィデュオドーパスペシャリストをアッヴィ合同会社内に設置し，医療従事者へ研修，及び医療機関内の治療チームを構築することを目的とする。 |
| 6 | 【医療機器メーカーとの連携】<br>[目的]<br>医療機器に関連する情報を医療機器メーカーと共有し，本治療システムの適正使用を確実にすることを目的とする。 |

### 2.5.6.5 結論

レボドパは現在，進行期 PD 患者に対するゴールドスタンダードと考えられている治療薬である。しかし，疾患が進行し薬物治療域が狭小化していくことによって，経口レボドパ/カルビドパによる治療では，持続性の運動症状の日内変動を十分にコントロールすることができなくなる。進行期 PD 患者は，このような日内変動のために，覚醒時間の多くが OFF 時間又は日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間のどちらかになる。持続的な運動症状の日内変動によって，患者の日常生活活動が著しく制限され，生活の質が低下する。LCIG の第 III 相試験である M12-921 試験の結果は，投与経路を経口から LCIG 治療に変更することにより，進行期 PD

患者に用いられている他の最適化された治療薬以上に，LCIG が運動症状の日内変動のコントロールを改善することができたことを示している。

LCIG システムは，通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病に対して，統計的に有意で臨床的に意義のあるベネフィットを実証した。LCIG システムは，治療選択肢の少ない上記患者集団の満たされていない重要な医療ニーズを解決する可能性がある。現時点では，日常生活に支障のあるジスキネジアのある ON 時間の悪化なしに，OFF 時間を減少させる LCIG システムと同程度の抗パーキンソン病薬はほかにはない [7]。LCIG システムは，PD に最も効率的な治療として，30 年以上にわたって全世界で市販されているレボドパの代替え手段を提供する。レボドパ/カルビドパ配合剤はその使用方法が十分に知られており，PD 治療薬として医療従事者，患者，監督官庁によく認知されている。LCIG システムの一部分を構成する医療機器は，既存技術を適応したものであり，構成する医療機器は製剤に適合することが示されている。また，このような医療機器は，個人に合わせた持続的な薬剤の供給が可能である。

臨床試験で得られたデータは，LCIG システムが進行期 PD 患者における持続性の運動症状の日内変動の改善に有効であることの強力なエビデンスを示した。主要な有効性評価項目を OFF 時間の短縮とし，副次有効性評価項目は，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の改善とした。このような PD 症状に対する臨床的に意義のある治療効果は，生活の質（PDQ-39），全般的健康状態（CGI-C）及び患者の自己評価（PGI-C）を同時に改善させた。運動症状にとどまらないこのような改善は，被験者の全般的健康状態及び生活の質を改善する日常生活活動を行う患者に対し，LCIG システムがベネフィットを有することを示唆した。

経口レボドパ製剤で認められる間歇刺激及び血漿濃度の変動を抑えることにより，LCIG は日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間の悪化なしに OFF 時間を減少するように個別に最適化することができる。LCIG の単剤療法によって運動症状の日内変動を良好に制御することができるため，複数の抗 PD 薬を投与されていた患者は，併用している抗 PD 薬を減らし，その薬剤に関連するリスク及び複数の錠剤を服用する負担を減らすことができる可能性が期待できる。

アジアで実施された第 III 相臨床試験及び海外試験の安全性プロファイルは，LCIG 療法は概ね安全で忍容性が良好であることを示唆している。LCIG 長期非盲検試験で報告されている有害事象は，実薬対照第 III 相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）に報告されているものと同様なものであった。臨床試験で認められた有害事象のほとんどは，手技及び医療機器に関連した注目すべき有害事象を除くと，経口 LC [6] で一般的に知られている有害事象であるか又は基礎疾患である PD の症状と一致しており，LCIG 製剤に特有と思われる新たな重要な所見は示されていない。全般的に，多くの有害事象の重症度は，軽度または中等度であった。577.8 人年を超える海外の非盲検試験の LCIG 曝露においても，有害事象のために試験を中止した被験者の割合は低かった（10.9% [45/412]）。このことは，LCIG システムの長期の忍容性を裏付けている。類似した忍容性は，アジアでの第 III 相臨床試験でも示されている。

リスクが最も大きいのは PEG-J 留置の最初の 28 日間で認められるが，薬剤及び医療機器による有害事象も，時間と共に大幅に低下して，発生率は安定して低いものとなり，中止率も低い。これは，米国の臨床試験でも類似している。

有害事象による早期中止率が低かった M12-921 試験（3.2%）は，被験者が有害事象のために経験した潜在的なリスクより，LCIG システムによって得られるベネフィットが大きいことを示している。M12-921 試験を完了した被験者の全員が，LCIG 療法を継続する長期投与試験である M12-923 試験に移行することを選んだ。このことは，LCIG の忍容性が高く，LCIG システムの利用が全般に許容可能であることを裏付けている。

以上のことは，患者には満たされない医療ニーズがあり，PEG-J 留置による短期的なリスクよりも LCIG 療法による長期的な恩恵を選択したものと考えられる。

臨床試験で被験者が経験した有害事象を詳しく検討した結果，多くの有害事象を回避，軽減ないし最小化することができる方法があるものと考えられる。LCIG システムは，医療機器を挿入するために内視鏡的手技が必要であり，この侵襲的手技には必ず付随するリスクが伴う。腹膜炎，腸閉塞，腸出血，腸管穿孔，腸管虚血，イレウス，埋込み部位潰瘍などの重篤な消化管有害事象が，希ではあるが（被験者の 0.3%～2.8%）発現することがあり，それらは致命的転帰をたどる可能性もある。日本治験依頼者が考えている安全性確保の施策は，日本の RMP にまとめられている。教育及びトレーニングの実施，コミュニケーションの向上といった日本の RMP に記載されている自主的措置が，LCIG システムの安全な投与を促進し，患者が経験する有害事象を減らすものと考えている。

添付文書に準拠し，適切な RMP を実施のうえ適切な患者集団の治療に使用することで，LCIG システムは満たされていない重要な医療ニーズ（アンメット・メディカル・ニーズ）を抱える患者に新しい治療選択肢を提供し，その生活の質を改善することが可能である。

本申請資料に記載した統計的に有意で臨床的に意義のある有効性の成績，アジア共同試験及び海外参考試験で認められた全般的な安全性の知見は，進行期 PD 患者に対して，LCIG システムのベネフィットがリスクを上回ることを示している。

## 2.5.6.6 参考文献

1. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? Ann Neurol. 2008;64(Suppl 2):S56-64.
2. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson's disease in an elderly population? Neurology. 2007;68:1345-55.
3. Temel Y, Kessels A, Tan S, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2006;12:265-72.
4. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience. Mov Disord. 2007;22:1722-8.
5. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(4):345-51.
6. Sinemet®[package insert]. Whitehouse Station, New Jersey; Merck & Co., Inc., 2011.
7. Hauser RA, Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26:813-8.

### 2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。