2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 14
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
2.7.4.1.1.1 開発プログラムの概要 14
2.7.4.1.1.2 試験の説明 21
2.7.4.1.1.3 安全性モニタリング 21
2.7.4.1.1.4 統計手法の概略 24
2.7.4.1.1.4.1 解析方法（アジア国際共同試験及び国内試験） 25
2.7.4.1.1.4.2 解析方法（海外試験） 27
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 34
2.7.4.1.2.1 LCIG への曝露期間 34
2.7.4.1.2.1.1 M12-921 試験 34
2.7.4.1.2.1.2 M12-923 試験 35
2.7.4.1.2.1.3 M12-925 試験 36
2.7.4.1.2.1.4 海外第 III 相試験 37
2.7.4.1.2.2 治験薬の平均 1 日投与量 39
2.7.4.1.2.2.1 M12-921 試験 39
2.7.4.1.2.2.2 M12-923 試験 40
2.7.4.1.2.2.3 M12-925 試験 41
2.7.4.1.2.2.4 海外第 III 相試験 42
2.7.4.1.2.3 被験者の内訳 44
2.7.4.1.2.3.1 M12-921 試験 44
2.7.4.1.2.3.2 M12-923 試験 45
2.7.4.1.2.3.3 M12-925 試験 46
2.7.4.1.2.3.4 海外第 III 相試験 47
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 49
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 49
2.7.4.1.3.1.1 M12-921 試験 49
2.7.4.1.3.1.2 M12-923 試験 51
2.7.4.1.3.1.3 M12-925 試験 53
2.7.4.1.3.1.4 海外第 III 相試験 53
2.7.4.1.3.2 前治療薬及び併用薬 54

2.7.4.1.3.2.1 M12-921 試験 54
2.7.4.1.3.2.2 M12-923 試験 56
2.7.4.1.3.2.3 M12-925 試験 58
2.7.4.1.3.2.4 海外第 III 相試験 59
2.7.4.2 有害事象 60
2.7.4.2.1 有害事象の解析 60
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 64
2.7.4.2.1.1.1 M12-921 試験 64
2.7.4.2.1.1.2 M12-923 試験 67
2.7.4.2.1.1.3 M12-925 試験 76
2.7.4.2.1.1.4 海外第 III 相試験 77
2.7.4.2.1.2 死亡 102
2.7.4.2.1.2.1 M12-921 試験 102
2.7.4.2.1.2.2 M12-923 試験 104
2.7.4.2.1.2.3 M12-925 試験 106
2.7.4.2.1.2.4 海外第 III 相試験 106
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 108
2.7.4.2.1.3.1 M12-921 試験 108
2.7.4.2.1.3.2 M12-923 試験 112
2.7.4.2.1.3.3 M12-925 試験 116
2.7.4.2.1.3.4 海外第 III 相試験 118
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 124
2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象 124
2.7.4.2.1.4.2 注目すべき有害事象 126
2.7.4.2.1.4.3 治験機器の不具合 138
2.7.4.2.1.4.4 他に評価した有害事象 145
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 147
2.7.4.3 臨床検査値の評価 147
2.7.4.3.1 血液学的検査 147
2.7.4.3.1.1 M12-921 試験 147
2.7.4.3.1.2 M12-923 試験 148
2.7.4.3.1.3 M12-925 試験 150
2.7.4.3.1.4 海外第 III 相試験 150
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 151
2.7.4.3.2.1 M12-921 試験 151

2.7.4.3.2.2 M12-923 試験 152
2.7.4.3.2.3 M12-925 試験 152
2.7.4.3.2.4 海外第 III 相試験 153
2.7.4.3.3 尿検査 154
2.7.4.3.3.1 M12-921 試験 154
2.7.4.3.3.2 M12-923 試験 154
2.7.4.3.3.3 M12-925 試験 155
2.7.4.3.3.4 海外第 III 相試験 155
2.7.4.3.4 特殊な臨床検査 155
2.7.4.3.4.1 M12-921 試験 155
2.7.4.3.4.2 M12-923 試験 155
2.7.4.3.4.3 M12-925 試験 155
2.7.4.3.4.4 海外第 III 相試験 156
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 156
2.7.4.4.1 バイタルサイン 156
2.7.4.4.1.1 M12-921 試験 156
2.7.4.4.1.2 M12-923 試験 157
2.7.4.4.1.3 M12-925 試験 159
2.7.4.4.1.4 海外第 III 相試験 160
2.7.4.4.2 ECG 165
2.7.4.4.2.1 M12-921 試験 165
2.7.4.4.2.2 M12-923 試験 167
2.7.4.4.2.3 M12-925 試験 168
2.7.4.4.2.4 海外第 III 相試験 168
2.7.4.4.3 安全性に関するその他の観察項目 169
2.7.4.4.3.1 M12-921 試験 169
2.7.4.4.3.2 M12-923 試験 170
2.7.4.4.3.3 M12-925 試験 171
2.7.4.4.3.4 海外第 III 相試験 172
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 174
2.7.4.5.1 内因性要因 174
2.7.4.5.1.1 M12-921 試験 174
2.7.4.5.1.2 M12-923 試験 174
2.7.4.5.1.3 M12-925 試験 174
2.7.4.5.1.4 海外第 III 相試験 174

2.7.4.5.2 外因性要因 174
2.7.4.5.2.1 M12-921 試験 174
2.7.4.5.2.2 M12-923 試験 175
2.7.4.5.2.3 M12-925 試験 175
2.7.4.5.2.4 海外第 III 相試験 175
2.7.4.5.2.5 食事の影響 176
2.7.4.5.3 薬物相互作用 176
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 176
2.7.4.5.5 過量投与 176
2.7.4.5.6 薬物乱用 177
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 177
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 177
2.7.4.6 市販後データ 178
2.7.4.7 参考文献 191
2.7.4.8 付録 195

表一覧

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（アジア国際共同試験及び国内試験） 16
表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（海外試験） 18
表 2.7.4-3. M12-921 試験及び M12-923 試験での有害事象と治療システムとの因果関係の定義 22
表 2.7.4-4. M12-925 試験及び海外第 III 相試験での有害事象と治療システムとの因果関係の定義 22
表 2.7.4-5. 安全性評価に使用したデータ解析対象集団の要約（アジア国際共同試験及び国内試験） 26
表 2.7.4-6. 海外第 III 相試験での安全性を解析した解析対象集団の目的（海外試験） 28
表 2.7.4-7. 安全性評価に使用したデータ解析対象集団（海外試験） 32
表 2.7.4-8. 曝露期間（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4-9. 用量調節の期間（M12-921 試験，PEG-J 解析対象集団） 34
表 2.7.4-10. 曝露期間（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 35
表 2.7.4-11. 用量調節の期間（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4-12. 曝露期間（M12-925 試験，安全性解析集団） 37
表 2.7.4-13. LCIG 及び経口 LC 投与の曝露期間（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 38

表 2.7.4-14. LCIG への曝露期間（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 39
表 2.7.4-15. LCIG 投与でのレボドパの平均 1 日投与量（M12-921 試験，PEG-J 解析対象集団） 40
表 2.7.4-16. LCIG 投与での平均 1 日投与量（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4-17. レボトパの平均 1 日投与量（M12-925 試験，安全性解析対象集団） 42
表 2.7.4-18. LCIG でのレボドパの平均 1 日投与量（海外第 III 相試験，S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-004 試験及び初期の用量調節期中における S187-3-003 試験） 42
表 2.7.4-19. PEG-J 曝露期間（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 44
表 2.7.4-20. 被験者の内訳（M12-921 試験） 45
表 2.7.4-21. 被験者の内訳（M12-923 試験，中間解析のデータカットオフ時点［2015 年 12 月 8 日］） 46
表 2.7.4-22. 被験者の内訳（M12-925 試験） 46
表 2.7.4-23. 被験者の内訳（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set） 48
表 2.7.4-24. 被験者の内訳（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 49
表 2.7.4-25. 人口統計学的特性及びベースライン特性（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 50
表 2.7.4-26. 人口統計学的特性及びベースライン特性（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4-27. パーキンソン病の前治療薬（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 55
表 2.7.4-28. パーキンソン病に対する併用治療薬（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 56
表 2.7.4-29. パーキンソン病の前治療薬（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4-30. パーキンソン病に対する併用治療薬（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 58
表 2.7.4-31. 有害事象の概要（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 60
表 2.7.4-32. 有害事象の概要（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4-33. 有害事象の概要（M12-925 試験） 62
表 2.7.4-34. 安全性の概要（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set） 63
表 2.7.4-35. PEG-J を留置した被験者での処置及び機器関連事象の概要（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 64
表 2.7.4-36. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了終了時の 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） 66
表 2.7.4-37. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了終了時の 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） 70

表 2.7.4-38. PEG-J 投与期間の投与 1–4 週で期間別（1 週ごと）で 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） 73
表 2.7.4-39. PEG-J 投与期間で期間別（12 週ごと）で 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） 74
表 2.7.4-40. 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，安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4-41. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了終了時の処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 78
表 2.7.4-42. 処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open Label LCIG Analysis set） 81
表 2.7.4-43. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 83
表 2.7.4-44. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した治療システムとの因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 85
表 2.7.4-45. 処置及び機器関連事象を除き，投与 1 日目から 28 日目に 5%以上の被験者で初回に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 87
表 2.7.4-46. 処置及び機器関連事象を除き，5%以上の被験者で初回に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 88
表 2.7.4-47. 処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 92
表 2.7.4-48. 処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 94
表 2.7.4-49. 5%以上に発現した処置及び機器関連事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 98
表 2.7.4-50. 期間別の 5%以上に発現した処置及び機器関連事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 99
表 2.7.4-51. 試験治療による全身曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，5%以上で発現した有害事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 101
表 2.7.4-52. N-J 期間において 5%以上に発現した有害事象（海外第 III 相試験，3004 Analysis Set） 102
表 2.7.4-53. 死亡の一覧（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 103
表 2.7.4-54. 死亡の一覧（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 105
表 2.7.4-55. 海外第 III 相試験でのすべての死亡 107

表 2.7.4-56. 重篤な有害事象の一覧（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 110
表 2.7.4-57. 重篤な有害事象の一覧（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 114
表 2.7.4-58. 重篤な有害事象の一覧（M12-925 試験） 117
表 2.7.4-59. 処置及び機器関連事象を除き，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の経時変化（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 119
表 2.7.4-60. 処置及び機器関連事象を除き，1%以上で発現した重篤な有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 120
表 2.7.4-61. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した重篤な有害事象（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 121
表 2.7.4-62. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，1%以上に発現した重篤な有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 121
表 2.7.4-63. 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，回復した重篤な処置及び機器関連事象の期間別発現率（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 123
表 2.7.4-64. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時の処置及び機器関連事象を除き，1%以上に発現した重篤な有害事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 124
表 2.7.4-65. 2 名以上に発現した中止に至った有害事象（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set） 126
表 2.7.4-66. 注目すべき有害事象：多発ニューロパチー（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 127
表 2.7.4-67. 注目すべき有事象：体重減少（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 127
表 2.7.4-68. 注目すべき有害事象：消化器障害及び手技に関連する有害事象（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 128
表 2.7.4-69. 注目すべき有害事象：誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 129
表 2.7.4-70. 注目すべき有害事象：多発ニューロパチー（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 130
表 2.7.4-71. 注目すべき有事象：体重減少（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 131
表 2.7.4-72. 注目すべき有害事象：消化器障害及び手技に関連する有害事象（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 132
表 2.7.4-73. 注目すべき有害事象：誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 133
表 2.7.4-74. Integrated Summary of Safety で評価した解析対象集団別の注目すべき有害事象（海外第 III 相試験） 134

表 2.7.4-75. 治験機器の不具合の概要（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 139
表 2.7.4-76. 治験機器の不具合の概要（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 140
表 2.7.4-77. 治験機器の不具合の概要（M12-925 試験，安全性解析集団） 141
表 2.7.4-78. PEG-J 期間中に治験機器の不具合が生じた被験者（%）及び処置（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 144
表 2.7.4-79. バイタルサイン及び体重の PCS 基準に該当した被験者（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 157
表 2.7.4-80. バイタルサイン及び体重の PCS 基準に該当した被験者（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 159
表 2.7.4-81. ECG で PCS 基準に該当した被験者（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 167
表 2.7.4-82. ECG で PCS 基準に該当した被験者（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 168
表 2.7.4-83. 市販後における LCIG 投与後の多発ニューロパチー（2004 年 1 月 21 日–2015 年 10 月 1 日） 179
表 2.7.4-84. 市販後における LCIG 投与後の体重減少（2004 年 1 月 21 日–2015 年 10 月 1 日） 182
表 2.7.4-85. 市販後における LCIG 投与後の誤嚥及び肺炎（2004 年 1 月 21 日–2015 年 10 月 1 日） 183
表 2.7.4-86. 市販後における LCIG 投与後の処置及び機器関連の消化器障害（2004 年 1 月 21 日–2015 年 10 月 1 日） 184
表 2.7.4-87. 人口統計学的特性及びその他の特性（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 195
表 2.7.4-88. 人口統計学的特性及びその他の特性（海外第 III 相試験，Open Label LCIG Analysis Set） 196
表 2.7.4-89. いずれかの群で 5%以上の被験者が併用したパーキンソン病治療薬（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 198
表 2.7.4-90. 2%以上の被験者が併用したパーキンソン病治療薬（海外第 III 相試験，Open Label LCIG Analysis Set） 199
表 2.7.4-91. 重篤な有害事象の一覧（S187-3-001/002 試験，安全性解析対象集団） 200
表 2.7.4-92. 重篤な有害事象の一覧（S187-3-003 試験、安全性解析対象集団） 206
表 2.7.4-93. 重篤な有害事象（S187-3-004 試験、安全性解析対象集団） 213
表 2.7.4-94. 重篤な有害事象の一覧（S187-3-005 試験、安全性解析対象集団） 256
表 2.7.4-95. LCIG の用量にかかわらず 1%以上の被験者に発現した多発ニューロパチーの注目すべき有害事象の経時的な発現率（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 274
表 2.7.4-96. 体重減少の注目すべき有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 275

表 2.7.4-97. 発現率の高い順に示した 1%以上の被験者に発現した気道内誤嚥の注目すべき有害事象の発現率（海外第 III 相試験，All PEG-J_Analysis Set） 276
表 2.7.4-98. 血液学的検査値のベースラインからの平均変化量（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 277
表 2.7.4-99. ベースライン及び最終評価時の血液学的検査値のクロス集計（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 278
表 2.7.4-100. 血液学的検査結果の PCS 基準に該当した被験者（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 279
表 2.7.4-101. 血液学的検査値のベースラインからの平均変化量（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 280
表 2.7.4-102. ベースライン及び最終評価時の血液学的検査値のクロス集計（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 281
表 2.7.4-103. 血液学的検査結果の PCS 基準に該当した被験者（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 282
表 2.7.4-104. ベースラインから最終評価時までに 10%以上の被験者が変化を示した血液学的検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 283
表 2.7.4-105. ベースラインから最終評価時までに 10%以上の被験者が変化を示した血液学的検査項目（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 284
表 2.7.4-106. 被験者 1 名以上が PCS 基準に該当した血液学的検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 285
表 2.7.4-107. 被験者 1 名以上が PCS 基準に該当した血液学的検査項目（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 286
表 2.7.4-108. 生化学検査値のベースラインからの平均変化量（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 287
表 2.7.4-109. ベースライン及び最終評価時の生化学検査値のクロス集計（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 288
表 2.7.4-110. 生化学検査値結果の PCS 基準に該当した被験者（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 289
表 2.7.4-111. 生化学検査値のベースラインからの平均変化量（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 290
表 2.7.4-112. ベースライン及び最終評価時の生化学検査値のクロス集計（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 291
表 2.7.4-113. 生化学検査値結果の PCS 基準に該当した被験者（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 292
表 2.7.4-114. ベースラインから最終評価時までに 10%以上の被験者が変化を示した生化学検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 293
表 2.7.4-115. ベースラインから最終評価時までに 10%以上の被験者が変化を示した生化学検査項目（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 294

表 2.7.4-116. 被験者 1 名以上が PCS 基準に該当した生化学検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 295
表 2.7.4-117. 被験者 1 名以上が PCS 基準に該当した生化学検査項目（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 296
表 2.7.4-118. 尿検査値のベースラインからの平均変化量（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 297
表 2.7.4-119. ベースライン及び最終評価時の尿検査値のクロス集計（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 298
表 2.7.4-120. 尿検査値のベースラインからの平均変化量（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 299
表 2.7.4-121. ベースライン及び最終評価時の尿検査値のクロス集計（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 300
表 2.7.4-122. 特別な臨床検査値のベースラインからの平均変化量（M12-921 試験，安全性解析対象集団） 301
表 2.7.4-123. 特別な臨床検査値のベースラインからの平均変化量（M12-923 試験，安全性解析対象集団） 302
表 2.7.4-124. バイタルサイン： ベースラインから最終来院までの平均変化量（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 303
表 2.7.4-125. 被験者 1 名以上が治験依頼者の PCS 基準に該当したバイタルサイン検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set） 304
表 2.7.4-126. 被験者 1 名以上が PCS 基準に該当した ECG 検査項目（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set） 305

図一覧

図 2.7.4-1. 海外第 III 相試験での主要な解析対象集団 30
図 2.7.4-2. 処置及び機器関連事象を除き，10%以上で発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set） 91
図 2.7.4-3. PEG-J 留置後 28 日間に 5%以上に発現した処置及び機器関連事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 97
図 2.7.4-4. 5%以上に発現した処置及び機器関連事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 100
図 2.7.4-5. 10%以上で新たに発現した治験機器の不具合（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 142
図 2.7.4-6. 10%以上に発現した治験機器の不具合（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set） 143

図 2.7.4-7. 投与 1 日目，投与 1 週及び安定用量における 0 時間からの収縮期血圧の変化（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 161
図 2.7.4-8. 投与 1 日目及び安定用量における 0 時間からの起立性の収縮期血圧の変化（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 162
図 2.7.4-9. 投与 1 日目及び安定用量における 0 時間からの起立性の拡張期血圧の変化（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set） 163

略語表

略語	英語	日本語
AE	Adverse Event	有害事象
AESI	Adverse Event of Special Interest	注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体容量指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CMQ	Company MedDRA Query	企業指定 MedDRA 検索式
COMT	Catechol-*O*-methyltransferase	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DBP	Diastolic Blood Pressure	拡張期血圧
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
ECG	Electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
GGT	Gamma-glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
IR	Immediate Release	即放性
ISS	Integrated Summary of Safety	—
LCIG	Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
LC-oral	Levodopa-carbidopa immediate release tablets	経口レボドパ / カルビドパ水和物錠
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAO-A	Monoamine oxidase Type A	モノアミン酸化酵素 A
MAO-B	Monoamine oxidase Type B	モノアミン酸化酵素 B
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIDI	Minnesota Impulsive Disorders Interview	ミネソタ衝動制御障害面接
MMA	Methylmalonic Acid	メチルマロン酸
MMSE	Mini Mental Status Examination	ミニメンタルステート検査
N/A	Not applicable	該当なし
NA	North America	北米
N-J	nasojejunal	経鼻空腸
PCS	potentially clinically significant	臨床的に意義のある

略語	英語	日本語
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
PEG-J	percutaneous endoscopic gastrostomy – with jejunal extension	経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した
PQC	Product Quality Complaints	治験機器の不具合
PT	preferred term	基本語
PY	Patient-years	人・年
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett correction method	Bazett の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fredericia correction method	Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	—
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧
SMQ	standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events	有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	重篤な有害事象
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	統一パーキンソン病評価尺度
WBC	White blood cell or leukocyte	白血球
WHO	World Health Organization	世界保健機構

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 開発プログラムの概要

本概要では，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）の安全性は，日本人を含むアジア人の持続性の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象とした第 III 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照，国際共同試験である M12-921 試験により検討した。また，LCIG の長期の安全性は，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，第 III 相試験，非盲検，国際共同，継続投与試験である M12-923 試験により検討した。M12-923 試験は，M12-921 試験を完了した被験者及び第 II 相試験の日本人パーキンソン病患者を対象に経鼻空腸（以下「N-J」）チューブにより LCIG 投与後の安全性を検討した M12-925 試験に参加した被験者が移行した継続投与試験である。

これらの日本人被験者を含む 3 試験を本申請での安全性の評価資料とて使用した。以下にその概略を示す。

1. M12-921 試験（N＝31）：第 III 相，非盲検，ベースライン対照，多施設共同，アジア国際共同試験。日本人を含むアジア人の既存のパーキンソン病治療薬に対して最適治療に十分な効果が得られていない持続性の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象とした LCIG 単独投与での安全性を評価する試験
2. M12-923 試験（N＝30）：第 III 相，非盲検，継続投与試験，多施設共同，アジア国際共同試験。日本人を含むアジア人の持続性の運動合併症を有する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 試験に登録された被験者が登録する，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）。本概要では M12-923 試験では 52 週以上の LCIG を投与した被験者での[redacted]解析（データカットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日）を行った。M12-921 試験を完了して移行した被験者は，M12-921 試験での 12 週間を累積した期間での安全性を評価した。
3. M12-925 試験（N＝6）：第 II 相，非盲検，ベースライン対照，多施設共同試験。日本人での進行期パーキンソン病患者を対象とした N-J チューブにより投与した LCIG の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を評価する試験

本概要では，西洋人のパーキンソン病患者の安全性を評価した海外第 III 相試験を日本人での LCIG の安全性評価を補完するために用い，米国申請時の結果（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を使用した。本概要での海外第 III 相試験（評価資料及び参考資料）の概略を以下に示す。

1. S187-3-001/S187-3-002 試験（N ＝ 71）：海外第 III 相，12 週間，ランダム割付，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較（LCIG 投与群［N＝37］及び経口レボドパ / カルビドパ（以下「LC」）投与群［N＝34］），多施設共同試験。米国 Food and Drug Administration

との合意により，同一の試験デザインである S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験を統合した結果を示す。

2. S187-3-004 試験（N＝354）：海外第 III 相，12 ヵ月間，非盲検，多施設共同試験。インフュージョンポンプと共に N-J チューブを使用して投与を開始し，この投与法で良好な反応が得られたか判定し，LCIG を最適投与量に調節した。その後，経皮内視鏡的胃瘻造設により空腸に挿入した（以下「PEG-J」）チューブにより非盲検での LCIG の投与を行った。
3. S187-3-003 試験：海外第 III 相，12 ヵ月間，非盲検，継続投与試験。本試験は S187-3-001/S187-3-002 試験の継続投与試験であり，同試験において 12 週間の二重盲検投与を完了した被験者を登録した。本試験では，全被験者に LCIG の非盲検投与を行う単一の実薬投与群を設定した。本概要では米国申請時点では継続中であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点までの結果を示す（R&D/11/996，5.3.5.2-5/ref）。最終の治験総括報告書（以下「CSR」）（R&D/13/080）は 5.3.5.2-6/ref に示す。
4. S187-3-005 試験：海外第 III 相，非盲検，安全性試験。LCIG が市販されていない国で S187-3-003 試験及び S187-3-004 試験を完了した被験者を対象とした。本試験は継続中であり，米国申請時の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日までのデータを示す。

海外第 III 相試験では，米国申請後に追加の安全性データが提出された。

1. 4 ヵ月安全性最新報告（R&D/12/1102［5.3.5.3-3］，20[redacted]年[redacted]月作成）：非盲検下で継続投与した被験者を対象に米国申請後の安全性情報の更新（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日。前述の海外試験での米国申請時のデータカットオフは 1 年以上前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
2. 安全性最新報告第 2 報（R&D/14/0331［5.3.5.3-4］，20[redacted]年[redacted]月作成）：非盲検下で継続投与した被験者を対象に前述の 4 ヵ月安全性最新報告後の安全性情報の更新（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

上記の安全性最新報告（曝露：971.6 人・年）では米国添付文書及び Medication Guide の禁忌，警告，使用上の注意及び副作用に影響を及ぼす新たに臨床的に意義のある又は未知の安全性の所見は認められなかった。レボドパに対する治療反応性を有し，他のパーキンソン病治療薬では十分な効果が得られない運動症状の日内変動を有する進行期パーキンソン病患者において，LCIG 治療システムの安全性及び忍容性を補完するものであった。

本概要で安全性の評価に使用した日本人被験者を含む第 II/III 相試験（評価資料）及び海外第 III 相試験（評価資料及び参考資料）の詳細を表 2.7.4-1 及び表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（アジア国際共同試験及び国内試験）

試験番号/ 施設数/ 所在地/ 試験期間	試験開始日 登録状況， 完了日， 合計/目標	デザイン， 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量，投与経路，投与法	試験の目的	投与群別の 登録被験者数 / 完了被験者数	性別 （男性/女性） 年齢の中央値 （歳）（範囲）	診断 選択基準
M12-921/ 13 施設/ 日本，韓国， 台湾/ 12 週間 （5.3.5.2-1） 評価資料	2013 年 10 月 15 日 完了 2015 年 3 月 3 日 31/32 名	第 III 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同，有効性，安全性及び忍容性試験	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG（レボドパ 20 mg/mL / カルビドパ 5 mg/mL）N-J 投与後，注入ポンプから PEG-J 投与 追加投与：通常は 0.5-2.0 mL。2 時間以上の間隔をあけて投与。	主要な目的は，LCIG 単独療法の有効性を 12 週間にわたり評価すること。副次的な目的は LCIG の安全性及び忍容性を評価する。	LCIG：31/28 名	12/19 名 62.0 (45-83)	- レボドパ反応性の特発性 PD 患者 - 抗 PD 療法の治療歴 - はっきりとした ON 及び OFF 状態（運動症状の日内変動） - OFF 時間が 1 日 3 時間以上
M12-923/ 10 施設/ 日本，韓国， 台湾/ 最低 52 週間 / 継続中 （5.3.5.2-2, 5.3.5.2-3） 評価資料	2014 年 3 月 10 日 完了 実施中 [a] （[redacted] 週目： 2015 年 12 月 26 日） 30/37 名	第 III 相，長期，非盲検，多施設共同， 2 パート，安全性， 忍容性及び有効性試験	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG（レボドパ 20 mg/mL/ カルビドパ 5 mg/mL） M12-921 試験：PEG-J により投与。 M12-925 試験：任意の N-J 投与期間の後，PEG-J により投与。	LCIG の長期安全性及び忍容性を評価する。	LCIG：30/0 名 継続中 [a]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフの時点で 27 名。	13/17 名 61.5（45-47）	M12-921 試験を完了又は M12-925 試験から参加した進行期 PD 患者

試験番号/ 施設数/ 所在地/ 試験期間	試験開始日 登録状況, 完了日, 合計/目標	デザイン, 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量, 投与経路, 投与法	試験の目的	投与群別の 登録被験者数 / 完了被験者数	性別 (男性/女性) 年齢の中央値 (歳) (範囲)	診断 選択基準
M12-925/ 5 施設/ 日本/ 21 日間 (5.3.5.2-4) 評価資料	2011 年 10 月 13 日 完了, 2012 年 7 月 25 日 8/8 名	第 II 相, 非盲検, 単一治療群, ベースライン対照	治験薬の投与量は個別に最適化: 導入観察期: 最適化した用量の経口 LC の単独療法 治療期: LCIG (レボドパ 20 mg/mL/カルビドパ 5 mg/mL) を N-J チューブにより投与。	進行期 PD の被験者を対象として, LCIG の安全性, 忍容性, 薬物動態及び有効性を評価する。	- 導入観察期 (経口 LC) : 8/6 名 - LCIG 治療期: 6/5 名	6/2 名 65.5 (58-72)	- レボドパ反応性の特発性 PD の診断 - OFF 状態で修正版 H & Y 分類の 4 又は 5 - 重度の運動症状の日内変動を示す

a. 本概要では中間解析 (2015 年 12 月 8 日時点) での結果を示した。

LC = レボドパ / カルビドパ, PD = パーキンソン病, PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（海外試験）

試験番号/ 施設数/ 所在地/ 試験期間	試験開始日 登録状況， 完了日， 合計/目標	デザイン，対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量，投与経路，投与法	試験の目的	投与群別の 登録被験者数 / 完了被験者数	性別 （男性/女性） 年齢の中央値 （歳） （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
S187-3-001/ S187-3-002/ 29 施設/ 米国，ドイツ，ニュージーランド/ 12 週間 （5.3.5.1-1） 評価資料	2009 年 1 月 6 日 完了 2011 年 10 月 26 日 71/62 名	第 III 相，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間	LCIG（レボドパ 20 mg/mL/ カルビドパ 5 mg/mL）+ プラセボカプセル又はプラセボゲル + カプセル化 LC 錠（レボドパ 100 mg/カルビドパ 25 mg） 治験薬の投与量は個別に最適化した。	12 週間の治療中に LCIG による治療が最適化した経口レボドパ / カルビドパ IR による治療に対する優越性を検証する。	LCIG：37/35 名 経口 LC：34 / 31 名	46/25 名 64.0 (39 – 83)	- レボドパ反応性の特発性 PD 患者 - 抗 PD 療法の治療歴 - はっきりとした ON 及び OFF 状態（運動症状の日内変動） - OFF 時間が 1 日 3 時間以上	標準化した平均 OFF 時間（時）のベースラインから第 12 週までの変化量

試験番号/ 施設数/ 所在地/ 試験期間	試験開始日 登録状況, 完了日, 合計/目標	デザイン，対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量，投与経路，投与法	試験の目的	投与群別の 登録被験者数 / 完了被験者数	性別 （男性/女性） 年齢の中央値 （歳） （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
S187-3-003/ 22 施設/ 米国，ドイツ，ニュージーランド/12 ヵ月 （5.3.5.2-5/ref, 5.3.5.2-6/ref） 参考資料	2009 年 6 月 15 日 完了[a] 2012 年 10 月 25 日 62/66 名[a]	第 III 相，S187-3-001 及び S187-3-002 試験からの非盲検，単一治療群，継続投与試験	LCIG（レボドパ 20 mg/mL/カルビドパ 5 mg/mL）を PEG-J により投与した。	LCIG の長期安全性を 12 ヵ月間にわたり評価すること。	LCIG：62/26 名 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 29 名が継続中[a]）	44/18 名 64.0 (40 – 83)	S187-3-001 試験又は S187-3-002 試験を完了した進行期 PD 患者	安全性及び忍容性の評価
S187-3-004/ 83 施設/ 北米，IOE，ACE/ 12 ヵ月間の治療 （5.3.5.2-7） 評価資料	2008 年 1 月 30 日 完了 2012 年 6 月 14 日 354 / 320 名	第 III 相，長期，非盲検	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG（レボドパ 20 mg/mL/カルビドパ 5 mg/mL）： 初期期間：N-J チューブを用い，最大 14 日間 長期：PEG-J	重度の運動症状の日内変動が生じているレボドパ反応性の進行期 PD の被験者を対象として，LCIG の長期安全性及び忍容性を 12 ヵ月間評価すること。	LCIG：354/272 名	202/152 名 65.0 (32 – 83)	進行期 PD	標準化 OFF 時間，日常生活に支障をきたすジスキネジアがない ON 時間，CGI-I，UPDRS 第 I - III 部及び第 IV 部（サブスコアのジスキネジー項目）及び総スコア及びサブスコア， 並びに PDQ-39 の Summary Index

試験番号/ 施設数/ 所在地/ 試験期間	試験開始日 登録状況, 完了日, 合計/目標	デザイン，対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量，投与経路，投与法	試験の目的	投与群別の 登録被験者数 / 完了被験者数	性別 （男性/女性） 年齢の中央値 （歳） （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
S187-3-005/ 57 施設/ 北米，IOE， ACE/ LCIG が市販されるまでの継続的治療 （5.3.5.2-8/ref） 参考資料	2009 年 11 月 13 日 継続中 [a] 220/275 名	S187-3-003 及び S187-3-004 試験からの非盲検，単群，継続投与試験	LCIG（レボドパ 20 mg/mL/カルビドパ 5 mg/mL）を PEG-J により投与した。 注入投与量は個別に最適化した。	同じ治療を用いた非盲検有効性及び安全性試験に既に参加している被験者に対し，十分な対照条件下で，LCIG の市販時まで継続的な LCIG 治療機会を提供すること。	220/20 名 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 179 名が継続中 [a]	135/85 名 64.0 (39 – 84)	S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験を完了し，LCIG を用いた長期治療が有益と考えられる被験者	安全性評価のみ

a. 本概要では米国申請時点（2012 年 5 月 4 日時点）での中間解析の結果を示した。

ACE = アジア及び中欧諸国（タイ，チェコ共和国，ポーランド，ロシア連邦），H & Y = Hoehn & Yahr，IOE = イスラエル，オセアニア，西欧諸国（イスラエル，オーストラリア，ニュージーランド，フィンランド，ドイツ，イタリア，オランダ，ポルトガル，スペイン，イギリス），IR = 即放性，LC = レボドパ / カルビドパ，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LSLV = 最後の被験者の最終来院日，N-J = 経鼻空腸，PD = パーキンソン病，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

LCIG 及びプラセボゲルをそれぞれ PEG-J を介して挿入した空腸延長チューブを通じて小腸近位部に投与した。

2.7.4.1.1.2 試験の説明

安全性の評価に用いた臨床試験の目的及びデザインの概略は，表 2.7.4-1 及び表 2.7.4-2 に示した。M12-921 試験，M12-923 試験，M12-925 試験，S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-003 試験及び S187-3-004 試験の試験デザイン等の詳細は，2.7.3.1.1 項に示した。本概要では S187-3-005 試験の詳細について示す。

S187-3-005 試験

先行する試験の治療により持続的な望ましい効果を示した重度の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の被験者を対象とした，レボドパ / カルビドパ経腸投与ゲル剤の非盲検継続治療試験

S187-3-005 試験は，S187-3-003 試験及び S187-3-004 試験から継続する非盲検試験であり，現在も継続中の試験である。この試験は，LCIG の非盲検での安全性及び有効性試験（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に対し，LCIG の継続投与の機会を提供するため試験である。被験者が試験を適切に継続しているかどうか定期的に評価し，治験責任医師が臨床状況に応じて試験の継続の可否を判断する。

毎日の LCIG 投与の中断後，被験者に対し，LC 錠を通常の夜間投与法により投与が可能であった。被験者に，夜間の投与法としてレボドパ / カルビドパの徐放性製剤の経口投与を禁止した。

本概要では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までの結果を示す。

2.7.4.1.1.3 安全性モニタリング

本概要では，身体的診察及び神経学的検査，バイタルサインの測定（脈拍，血圧，体重及び体温），心電図（以下「ECG」），臨床検査及び有害事象について評価した。また，睡眠発作，異常な不随意運動，黒色腫，過度の衝動的行動の発現についても評価した。チューブシステム及びポンプ等の治験機器の不具合（Product Quality Complaint［以下「PQC」］）も記録した。また，有害事象については注目すべき有害事象を設定して評価を行った。

有害事象

有害事象は，治療システム（治験薬，治験機器，PEG-J 又は N-J 等から構成）及び経口治験薬（LC 錠）との因果関係の有無にかかわらず，治療システム及び経口治験薬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と定義した。したがって，有害事象とは，治療システム及び経口治験薬が使用された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい，治療システム又は経口治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

本概要では，特に記載しない限り有害事象は「治療システムへの曝露」を開始してから「治療システムへの曝露」が終了後 30 日以内に発現又は悪化した事象について示した。各試験又は解析集団での治療システムへの曝露の詳細は表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-7 に示した。

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，治験機器及び挿入術からなる治療システムに対して行った。各試験における治療システム及び有害事象との因果関係の定義を表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-3. M12-921 試験及び M12-923 試験での有害事象と治療システムとの因果関係の定義

治療システムとの因果関係	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

表 2.7.4-4. M12-925 試験及び海外第 III 相試験での有害事象と治療システムとの因果関係の定義

治療システムとの因果関係	定義
多分関連あり	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。
関連あるかもしれない	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。
多分関連なし	治療システムと事象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。
関連なし	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。

重篤性の判定は（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，に該当する有害事象を重篤な有害事象とした。

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，あるいは用量調節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。

治験機器の不具合

治験機器の不具合とは，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を書面，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治験機器の不具合とは，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。

来院時ごとにストーマを含むチューブ挿入部位の検査を行った。PEG-J 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治験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治験機器の不具合は，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

注目すべき有害事象（以下「AESI」）は，欧州（以下「EU」）でのリスク管理，臨床プログラム及び市販後の観察結果のレビューを基に設定し，MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）及び企業指定 MedDRA 検索式（以下「CMQ」）により特定した。各試験での注目すべき有害事象を以下に示す。

M12-921 試験及び M12-923 試験

- 消化器障害及び手技に関連する有害事象
- 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥
- 多発ニューロパチー
- 体重減少

M12-925 試験

- 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
- 多発ニューロパチー
- 臨床的に意義のある体重減少

海外第 III 相試験

- 処置及び機器関連有害事象
- 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥
- 体重減少
- 多発ニューロパチー

- 心血管系死亡

海外第 III 相試験で評価した注目すべき有害事象を解析対象集団別に 2.7.4.2.1.4.2 項に示す。

注目すべき有害事象に関連する MedDRA 基本語（以下「PT」）のリストを，M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験では，各試験の CSR の統計解析計画書に，海外第 III 相試験は統合解析報告書での統計解析計画書に示す（5.3.5.3-2）。

治験機器及び処置に関連する有害事象は，M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験では「消化器障害及び手技に関連する有害事象」として，海外第 III 相試験では「処置及び機器関連有害事象」として特定した。M12-921 試験及び M12-923 試験では医師からの報告語を 1 つの MedDRA PT として読み替えた。一方，海外第 III 相試験では，有害事象を LCIG と関連した有害事象と区別するために，治験機器又は処置が関連している可能性がある有害事象は複数のコードを読み替えた。例えば，報告された用語が「PEG-J 処置に続発した腹痛」であった場合，MedDRA の PT である「腹痛」及び「医療機器挿入合併症」に二重に読み替え，1 つの有害事象を 2 つの PT として集計した。

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験での「消化器障害及び手技に関連する有害事象」は 2.7.4.2.1.4.2 項に，海外第 III 相試験の「処置及び機器関連事象」は，2.7.4.2.1 項（有害事象の概要），2.7.4.2.1.1.4 項（比較的よく見られる有害事象），2.7.4.2.1.3.4 項（その他の重篤な有害事象）及び 2.7.4.2.1.4.1 項（中止に至った有害事象）に分けて示す。

その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として，薬剤のクラスエフェクトである睡眠発作，ミネソタ衝動制御障害面接（Minnesota Impulsive Disorders Interview［以下「MIDI」］）での衝動性，コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale［以下「C-SSRS」］）での自殺念慮，自殺行為及び黒色腫についても評価した。

2.7.4.1.1.4 統計手法の概略

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の安全性データは，試験ごとに解析した。各試験で実施した統計解析の内容は，各試験の CSR に添付した統計解析計画書に記載した。

海外第 III 相試験では，S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-003 試験，S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験の統合解析を行った。これら海外第 III 相試験の統合解析の統計計画は統合解析報告書（5.3.5.3-2）に示した。

有害事象は MedDRA を用いて読み替え，MedDRA の version は M12-921 試験及び M12-923 試験では 17.1，M12-925 試験では 14.1 を用いた。海外第 III 相試験では，MedDRA の version は 14.0 であった。本概要では，特に記載しない限り，有害事象は，試験治療下で発現した有害事象について記した。

臨床検査，バイタルサイン及び ECG は，ベースラインからの平均変化量，個々の被験者での変化及び事前に設定した臨床的に意義のある（Potentially Clinically Significant［以下「PCS」］）

値に該当した被験者数及び割合により評価した。解析に用いた PCS 基準は，M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験は各試験の CSR の統計解析計画書に，海外試験は統合解析の統計解析計画書に示す。

各試験及び解析対象集団ごとの解析方法を以下に示す。

2.7.4.1.1.4.1 解析方法（アジア国際共同試験及び国内試験）

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験での解析対象集団を表 2.7.4-5 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。PEG-J 解析対象集団では，M12-921 試験の PEG-J 投与期間での安全性を要約した。

- 安全性解析対象集団：N-J を留置したすべての被験者での安全性の解析対象集団
- PEG-J 解析対象集団：PEG-J を留置した被験者での安全性の解析対象集団

M12-923 試験は，M12-921 試験及び M12-925 試験に続く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 M12-921 試験又は M12-923 試験で 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：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）。M12-925 試験の被験者は，経口治験薬投与の前に得られた最終値をベースラインとし，M12-921 試験では，スクリーニング期間中の最初の経口治験薬の投与の前に得られた最終値をベースラインとした。

表 2.7.4-5. 安全性評価に使用したデータ解析対象集団の要約（アジア国際共同試験及び国内試験）

試験	解析対象集団	投与群	対象とした試験	被験者集団及び対象としたデータ	治験薬への曝露[a]	治験システムへの曝露
M12-921	安全性解析対象集団	LCIG	M12-921	N-J の留置を受けたすべての被験者	開始：治験薬の最初の投与 終了：治験薬の最後の投与	開始：最初の N-J 留置 終了：治療終了日の 30 日後
	PEG-J 解析対象集団	LCIG	M12-921	安全性解析対象集団のうち PEG-J の留置を受けたすべての被験者	開始：治験薬の最初の投与 終了：治験薬の最後の投与	開始：最初の PEG-J 留置 終了：治療終了日の 30 日後
M12-923	安全性解析対象集団	LCIG	M12-921/M12-925→M12-923	N-J/PEG-J 留置を受けたすべての被験者	開始：M12-921 試験から登録された被験者では，M12-921 試験における LCIG の最初の投与 M12-925 試験から登録された被験者では，M12-923 試験における LCIG の最初の投与 終了：治験薬の最後の投与	開始：M12-921 試験又は M12-925 試験で N-J 留置又は PEG-J 留置。 終了：治験薬の最後の投与又は機器の抜去のいずれか遅い方の時点。 試験を中止した被験者では，最初の PEG-J 留置又は最初の N-J 留置の日から機器の抜去 30 日後まで
M12-925	全安全性解析集団	LCIG	M12-925	経口 LC の投与を 1 回以上受けた すべての被験者	開始：導入期での経口 LC の最初の投与 終了：経口 LC の最後の投与	開始：経口 LC の最初の投与 終了：N-J 挿入の前日
	安全性解析集団	LCIG	M12-925	N-J 挿入を受けたすべての被験者	開始：LCIG の最初の投与 終了：LCIG の最後の投与	開始：N-J チューブ挿入 終了： LCIG 最終投与後 30 日後

LC＝ レボドパ / カルビドパ，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 ＝ 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

a. 治験薬の開始及び終了日は，治験薬曝露期間の評価にのみ使用する。

2.7.4.1.1.4.2 解析方法（海外試験）

海外第 III 相試験では 4 種類の解析対象集団のデータを用いて解析を行った。被験者が解析対象集団間で重複しており，本概要では主要な 3 種類の解析集団である Active-Controlled Analysis Set，Open-Label LCIG Analysis Set 及び All PEG-J Analysis Set を中心に結果を示した。海外試験の主要な安全性評価を Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set で行った。All-PEG-J Analysise 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事象（CMQ）に焦点をあて評価を行った。各解析対象の目的を表 2.7.4-6 に記載する。

表 2.7.4-6. 海外第 III 相試験での安全性を解析した解析対象集団の目的（海外試験）

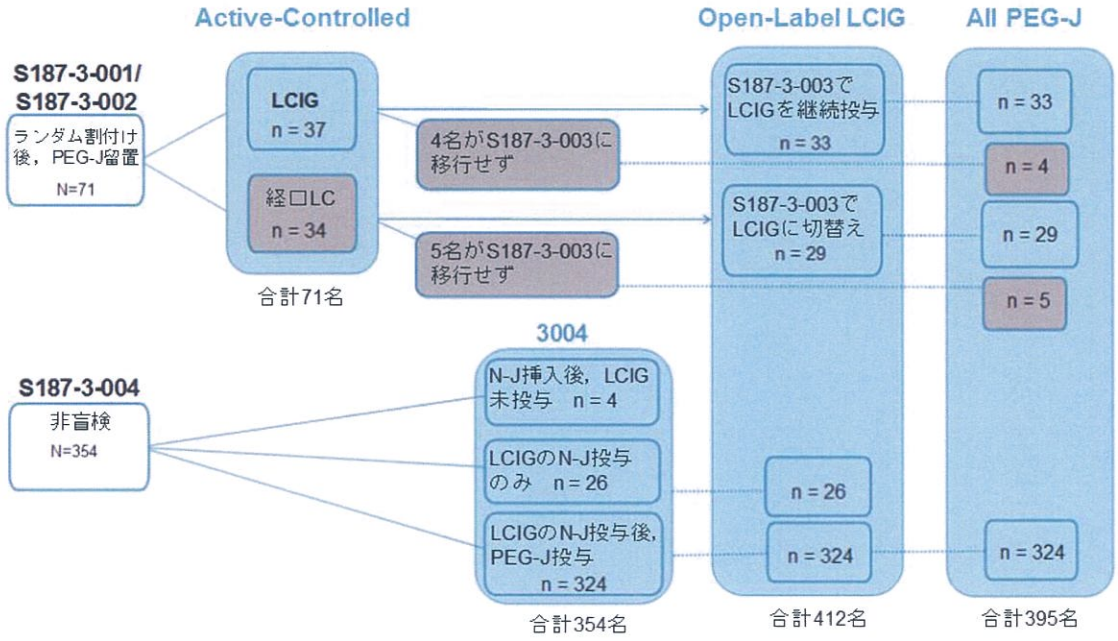
解析対象集団	N	概要	解析対象集団及び投与群の目的	本概要での項
Active-Controlled	71	S187-3-001/S187-3-002 試験で PEG-J 留置を受けた全被験者。この解析対象集団の安全性の解析のほとんどは，S187-3-001/S187-3-002 試験の CSR に提示したものと同一であり，本概要では追加の解析も行った。	同じ有効成分（レボドパ / カルビドパ）からなる 2 種類の製剤の 3 ヵ月間の安全性及び忍容性の直接比較及び LCIG 曝露量の考察が可能である。この解析対象集団では，処置及び機器と関連がない事象について評価した。	曝露量：2.7.4.1.2.1 項 被験者の内訳：2.7.4.1.2.3.4 項 人口統計学的特性：2.7.4.1.3.1.4 項 有害事象：2.7.4.2 項 臨床検査値：2.7.4.3 項 バイタルサイン及び他の所見：2.7.4.4 項
Open-Label LCIG	412	N-J チューブ又は 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。本集団には S187-3-003 試験に組み入れた被験者 62 名，S187-3-004 試験で N-J チューブのみにより LCIG を投与した被験者 26 名，S187-3-004 試験で N-J チューブ及びその後の PEG-J により LCIG を投与した被験者 324 名を含む。S187-3-005 試験の全被験者を含めたが，それらの被験者は S187-3-003 及び S187-3-004 試験から移行したため，被験者数には影響しなかった。S187-3-004 試験に組み入れたが N-J 留置ができず，LCIG を投与されなかった被験者 4 名は含めなかった。	非盲検で LCIG の最初の使用時点から，被験者への LCIG の投与方法に関わらず，処置及び機器と関連がない有害事象について評価した。	曝露量：2.7.4.1.2.1 項 被験者の内訳：2.7.4.1.2.3.4 項 人口統計学的特性：2.7.4.1.3.1.4 項 有害事象：2.7.4.2 項 臨床検査値：2.7.4.3 項 バイタルサイン及び他の所見：2.7.4.4 項

解析対象集団	N	概要	解析対象集団及び投与群の目的	本概要での項
All PEG-J	395	非盲検継続投与試験の S187-3-003 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（N＝71）及び S187-3-004（N＝324）試験で PEG-J を留置した全被験者。	初回の PEG-J 留置以降の時間的関連性を含め，処置及び機器と関連した有害事象について評価した。	曝露量：2.7.4.1.2.1 項 被験者の内訳：2.7.4.1.2.3.4 項 人口統計学的特性：2.7.4.1.3.1.4 項 有害事象（処置及び機器関連事象の CMQ を使用）：2.7.4.2 項 誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道内誤嚥の注目すべき有害事象の CMQ：2.7.4.2.1.4.2 項 医療機器の不具合：2.7.4.2.1.4.3 項
3004	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であり，本概要では追加の解析も行った。	N-J の安全性及び忍容性を評価（S187-3-004 試験は，海外試験で N-J 試験期間を使用した唯一の試験）。	N-J 試験期間の有害事象：2.7.4.2.1.1.4，2.7.4.2.1.3.4，2.7.4.2.1.4.1 項

CMQ＝ 企業指定 MedDRA 検索式，CSR＝ 治験総括報告書，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＝ 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

本概要で海外第 III 相試験において検討した解析対象集団の概略を図 2.7.4-1 に示す。海外第 III 相試験では，S187-3-001/S187-3-002 試験において LCIG 投与群又は経口 LC 投与群でランダム割付けされるか，又は S187-3-004 試験において組入れられることにより登録が可能であった。

図 2.7.4-1.　　海外第 III 相試験での主要な解析対象集団



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，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した
相互参照：S187-3-003 試験 中間 CSR Table 14.1__1.1; S187-3-004 試験 CSR Section 10.1

Active-Controlled Analysis Set については，LCIG 投与群及び経口 LC 投与群間の差を有意水準 0.050 の両側検定で評価した。特に記載しない限り，連続変数（臨床検査値のベースラインから最終観察までの変化量など）の投与群間の差は，投与群を因子とした分散分析を用い，安全性の 2 値変数の投与群間の差は，Fisher の直接確率検定を用いた。

All PEG-J Analysis Set は，処置及び機器に関連する事象（CMQ）を用いて検索した処置及び機器関連事象のみを評価した。

Open-Label LCIG Analysis Set，All PEG-JAnalysis Set 及び 3004 Analysis Set については，投与群が 1 つであったため，検定は行わなかった。これらの解析対象集団の評価は，LCIG の使用，処置及び機器（N-J 又は PEG-J）に関連する有害事象の重症度及び経時的変化を中心に行った。

すべての安全性解析について，ベースラインは表 2.7.4-7 に記載した治療システム曝露開始日より前の最後の観測値と定義した。

本概要での海外第 III 相試験の各解析対象集団の詳細を表 2.7.4-7 に示す。各解析対象集団の全被験者について，各解析対象集団にとって適切と考えられる場合は治験薬及びデリバリーシステム別に結果を集計し，また，Active-Controlled Analysis Set については投与群（LCIG 投与群，経口 LC 投与群）別に結果を集計した。All PEG-J Analysis Set については，処置及び機器に関連する有害事象を集計した。

表 2.7.4-7. 安全性評価に使用したデータ解析対象集団（海外試験）

解析対象集団	投与群	対象とした試験	被験者集団及び対象としたデータ	治験薬への曝露 [a]	PEG-J への曝露 [b]	治験システムへの曝露 [c]	投与群の比較
Active-Controlled	LCIG +プラセボカプセル プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	S187-3-001/S187-3-002	S187-3-001/S187-3-002 試験で PEG-J 留置を受けた被験者	開始：盲検治験薬の最初の投与 終了：盲検治験薬の最後の投与	N/A	開始：PEG-J 留置 終了：盲検治験薬の最後の投与又は PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	あり
3004	LCIG	S187-3-004	S187-3-004 試験で N-J 挿入を受けた被験者	開始：LCIG の最初の投与 終了：LCIG の最後の投与	N/A	開始：N-J 挿入 終了：LCIG の最後の投与又は N-J/PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	なし
Open-Label LCIG	LCIG	S187-3-003 → S187-3-005	S187-3-003 試験で LCIG を投与された被験者	開始：S187-3-003 試験における LCIG の最初の投与終了：S187-3-003 又は S187-3-005 試験における LCIG の最後の投与	N/A	開始：S187-3-003 試験における LCIG の最初の投与 終了：LCIG の最後の投与又は PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	なし
		S187-3-004 → S187-3-005	S187-3-004 試験で LCIG を投与された被験者	開始：S187-3-004 試験における LCIG の最初の投与終了：S187-3-004 又は S187-3-005 試験における LCIG の最後の投与	N/A	開始：N-J 挿入 終了：LCIG の最後の投与又は N-J/PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	

解析対象集団	投与群	対象とした試験	被験者集団及び対象としたデータ	治験薬への曝露 [a]	PEG-J への曝露 [b]	治験システムへの曝露 [c]	投与群の比較
All PEG-J	PEG-J	S187-3-001/S187-3-002→ S187-3-003→ S187-3-005	S187-3-001/S187-3-002 試験で PEG-J 留置を受けた被験者	N/A	開始：PEG-J 留置 終了：治験薬の最後の投与又は PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	開始：PEG-J 留置 終了：治験薬の最後の投与又は PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	なし
		S187-3-004 → S187-3-005	S187-3-004 試験で PEG-J 留置を受けた被験者	N/A		開始：PEG-J 留置 終了：LCIG の最後の投与又は PEG-J 抜去のいずれか遅い方の時点	

ECG = 心電図，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N/A = 該当なし，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

a. 治験薬の開始及び終了日は，治験薬曝露期間の評価にのみ使用する。

b. PEG-J の開始及び終了日は，PEG-J 曝露期間の評価にのみ使用する。

c. 治療システムの開始及び終了日は，有害事象，臨床検査項目，バイタルサイン検査項目，ECG 検査項目，機器の不具合の解析に使用する。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 LCIG への曝露期間

2.7.4.1.2.1.1 M12-921 試験

LCIG への平均曝露期間は，N-J 投与期で 6.9 日（範囲：3-14 日）であり，PEG-J 投与期では，81.5 日（範囲：18-87 日）であった（表 2.7.4-8）。PEG-J 解析対象集団では，用量調節の平均期間は 15.8 日（範囲：5-36 日），投与量が安定するまで（朝の投与，持続投与及び追加投与）の期間は 5.6 日（範囲：2-11 日）であった（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-8. 曝露期間（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

LCIG への曝露期間		全被験者
N-J 投与期（日），N = 31	平均値 ± SD	6.9 ± 2.13
	中央値	7
	最小–最大	3–14
PEG-J 投与期（日），N = 30	平均値 ± SD	81.5 ± 13.82
	中央値	85
	最小–最大	18–87

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 = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 26

表 2.7.4-9. 用量調節の期間（M12-921 試験，PEG-J 解析対象集団）

LCIG 用量調節の期間		全被験者
N-J 投与期		
用量調節の日数，N = 30	平均値 ± SD	6.0 ± 2.09
	中央値	6.5
	最小–最大	2 – 13
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	3.1 ± 1.50
	中央値	3.0
	最小–最大	1 – 7
PEG-J 投与期		
用量調節の日数，N = 30	平均値 ± SD	9.8 ± 5.80
	中央値	8.5
	最小–最大	2 – 29
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	2.5 ± 2.01
	中央値	2.0
	最小–最大	0 – 9

LCIG 用量調節の期間		全被験者
N-J 及び PEG-J 投与期		
用量調節の日数，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 7.16
	中央値	15.5
	最小–最大	5 – 36
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	5.6 ± 2.61
	中央値	5.0
	最小–最大	2 – 11

注：安定用量は 2 日間連続ポンプの設定を変更しなかった用量とした。
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 = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD =標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 27

2.7.4.1.2.1.2 M12-923 試験

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要約した。M12-921 試験から移行した全被験者 28 名が N-J 投与を受け，M12-925 試験から移行した 2 名は N-J 投与を受けなかった。LCIG への平均曝露期間は，N-J 投与期で 7.1 日（範囲：3-14 日）であり，PEG-J 投与期では，436.2 日（範囲：184-696 日）であった（表 2.7.4-10）。

データカットオフ時点（2015 年 12 月 8 日）において，投与期間が 52 週以上に到達した被験者は 29 名であり，60 週以上が 14 名及び 64 週以上が 10 名であった。

用量調節の平均期間は 15.8 日（範囲：6-36 日），投与量が安定するまで（朝の投与，持続投与及び追加投与）の期間は 5.4 日（範囲：2-11 日）であった（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-10. 曝露期間（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

LCIG への曝露期間 [a]		全被験者
N-J 投与期（日），N = 28	平均値 ± SD	7.1 ± 2.02
	中央値	7.5
	最小–最大	3–14
PEG-J 投与期（日），N = 30	平均値 ± SD	436.2 ± 99.78
	中央値	418.0
	最小–最大	184– 696

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 = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差
a. [redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の結果を示す。M12-921 試験から移行した 28 名の被験者については M12-921 試験での LCIG の 12 週間の投与期間を含む。
相互参照：M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）Table 28

表 2.7.4-11. 用量調節の期間（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

LCIG 用量調節の期間 [a]		全被験者
N-J 投与期		
用量調節の日数，N = 28	平均値 ± SD	6.1 ± 2.02
	中央値	6.5
	最小–最大	2–13
安定用量に達するまでの日数，N = 28	平均値 ± SD	3.0 ± 1.35
	中央値	3.0
	最小–最大	1–6
PEG-J 投与期		
用量調節の日数， N = 30	平均値 ± SD	10.1 ± 5.66
	中央値	10.0
	最小–最大	2–29
安定用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	2.6 ± 1.99
	中央値	2.0
	最小–最大	0–9
N-J 及び PEG-J 投与期		
用量調節の日数，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 6.85
	中央値	15.0
	最小–最大	6–36
安定用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	5.4 ± 2.51
	中央値	5.0
	最小–最大	2–11

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 = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差

a. [redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の結果を示す。M12-921 試験から移行した 28 名の被験者については M12-921 試験での LCIG の 12 週間の投与期間を含む。

注：安定用量は 2 日間連続ポンプの設定を変更しなかった用量とした。

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 29

2.7.4.1.2.1.3 M12-925 試験

導入期（経口 LC 投与）では，経口 LC 錠の 28 日間の投与期間中の平均曝露期間は 25.1 日であった（範囲：4-29 日）。LCIG 治療期（N-J 投与）では，LCIG の 21 日間での投与期間中の平均曝露期間は 18.7 日（範囲：8-21 日）であった。

表 2.7.4-12. 曝露期間（M12-925 試験，安全性解析集団）

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

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，SD = 標準偏差
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 34

2.7.4.1.2.1.4 海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では LCIG 投与群の平均曝露期間（± 標準偏差［以下「SD」］）は 80.6 日（± 20.5）であり，15.7 人・年であった。曝露期間は平均日数及び人・年のいずれについても投与群間で同程度であった（平均日数：LCIG 投与群 82.3 日，経口 LC 投与群 78.7 日；人・年：LCIG 投与群 8.3 人・年，経口 LC 投与群：7.3 人・年）（表 2.7.4-13）。

Open-Label LCIG Analysis Set では，LCIG の平均曝露期間は 512.2 日（577.8 人・年）であった。海外第 III 相試験における LCIG の曝露期間は 6 ヵ月間（180 日）以上が 350 名，1 年（365 日）以上が 298 名及び 1.5 年（18 ヵ月）以上が 175 名及び 2 年（24 ヵ月）以上が 107 名であった（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-13. LCIG 及び経口 LC 投与の曝露期間（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set）

	LCIG	経口 LC
曝露期間，日	N = 37	N = 34
日数別 [a]		
1-7，n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)
8-14，n (%)	0	2 (5.9)
15-28，n (%)	1 (2.7)	0
29-56，n (%)	0	0
57-84，n (%)	11 (29.7)	13 (38.2)
> 84，n (%)	24 (64.9)	18 (52.9)
要約統計		
平均 ± SD	82.3 (18.2)	78.7 (22.9)
中央値（最小－最大）	86 (2 – 94)	85 (2 – 97)
人・年	8.3	7.3

LC = レボドパ / カルビドパ，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，SD = 標準偏差

a. 重複しない期間。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 15

表 2.7.4-14. LCIG への曝露期間（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set）

	解析対象集団
	Open-Label LCIG
曝露期間	N = 412
日数別 [a]	
1–14，n (%)	32 (7.8)
15–29，n (%)	5 (1.2)
30–59，n (%)	8 (1.9)
60–89，n (%)	8 (1.9)
90–179，n (%)	9 (2.2)
180–364，n (%)	52 (12.6)
365–539，n (%)	123 (29.9)
540–729，n (%)	68 (16.5)
730 日以上，n (%)	107 (26.0)
月数別 [b]	
6 ヵ月以上（180 日以上），n (%)	350 (85.0)
1 年以上（365 日以上），n (%)	298 (72.3)
18 ヵ月以上（540 日以上），n (%)	175 (42.5)
24 ヵ月以上（730 日以上），n (%)	107 (26.0)
要約統計	
平均 ± SD	512.2 ± 320.46
中央値（最小－最大）	422.5 (1 – 1284)
合計人・年	577.8

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，SD = 標準偏差

a. 重複しない期間。

b. 重複する期間。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 16

2.7.4.1.2.2 治験薬の平均 1 日投与量

2.7.4.1.2.2.1 M12-921 試験

PEG-J 投与期間では，LCIG の投与は朝の投与，持続投与及び追加投与からなり，これらを合計した投与量を示した。12 週間での PEG-J 投与期間中，LCIG のレボドパの平均 1 日投与量は，1206.3 mg/日（SD：493.62 mg）-1258.8 mg/日（SD：513.10 mg）であり，LCIG の投与量の合計は PEG-J 投与期を通して安定していた。

治験薬使用日誌での記録中，ポンプを止めている夜間に 13 名（43.3%）が経口 LC 錠を夜間に投与された。

夜間のレボドパの平均投与量は 192.9-243.9 mg であり，主に睡眠困難又は OFF 症状によるものであった。

表 2.7.4-15.　LCIG 投与でのレボドパの平均 1 日投与量（M12-921 試験，PEG-J 解析対象集団）

評価項目/時間	N	平均値 ± SD（mg/日）	最後の用量調節日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調節日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
投与 1 日目	30	758.9 ± 367.32	—
投与 2 日目	29	1059.0 ± 404.48	—
投与 3 日目	30	1115.8 ± 473.76	—
投与 4 日目	30	1166.2 ± 482.52	—
投与 5 日目	30	1136.8 ± 457.92	—
投与 6 日目	29	1162.9 ± 520.53	—
投与 7 日目	27	1186.8 ± 555.69	—
最後の用量調節日	30	1116.5 ± 585.13	—
被験者投与日誌			
投与 1 週目	30	1210.9 ± 508.32	94.3 ± 345.35
投与 2 週目	30	1246.4 ± 533.70	129.9 ± 336.24
投与 4 週目	29	1258.8 ± 513.10	124.5 ± 276.18
投与 6 週目	28	1256.7 ± 478.75	116.8 ± 305.90
投与 8 週目	28	1219.1 ± 489.59	87.8 ± 327.33
投与 10 週目	28	1220.5 ± 497.68	89.2 ± 325.77
投与 12 週目	28	1206.3 ± 493.62	75.0 ± 346.48
最終来院時	30	1227.6 ± 482.82	111.0 ± 375.36

N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 31

2.7.4.1.2.2.2 M12-923 試験

M12-921 試験から継続している被験者では，M12-921 試験のベースラインから M12-921 試験及び M12-923 試験での累積期間（M12-921 試験での 12 週間の投与期間を含む）における結果を要約した。M12-925 試験から登録した被験者では，M12-923 試験のベースラインからの結果を要約した。

PEG-J 投与期間では，LCIG の投与は朝の投与，持続投与及び追加投与からなり，これらを合計した投与量を示した。全被験者（29 名では 52 週間以上投与し，1 名は PEG-J 投与 27 週で投与中止した）におけるデータカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）での最終来院までの LCIG のレボドパの平均 1 日投与量は，1107.6 mg/日（SD：476.40 mg）であり，LCIG の投与量の合計は PEG-J 投与期を通して安定していた。

表 2.7.4-16. LCIG 投与での平均 1 日投与量（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

評価項目/時間 [a]	N	平均値 ± SD（mg/日）	最後の用量調節日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調節日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
最後の用量調節日	30	1146.0 ± 588.23	—
被験者投与日誌			
投与 1 週	30	1210.4 ± 522.60	64.4 ± 299.20
投与 2 週	30	1240.6 ± 539.77	94.6 ± 290.09
投与 4 週	30	1266.4 ± 508.57	120.4 ± 275.30
投与 6 週	29	1268.0 ± 479.26	116.3 ± 301.18
投与 8 週	30	1230.7 ± 480.85	84.8 ± 316.92
投与 10 週	30	1233.4 ± 488.39	87.4 ± 315.60
投与 12 週	30	1215.8 ± 480.73	69.8 ± 338.21
投与 16 週	30	1214.8 ± 471.15	68.8 ± 330.64
投与 20 週	30	1212.0 ± 469.09	66.0 ± 361.78
投与 24 週	29	1195.5 ± 486.86	44.7 ± 367.59
投与 28 週	29	1195.8 ± 504.54	44.1 ± 372.85
投与 32 週	29	1190.8 ± 511.96	39.1 ± 378.00
投与 36 週	29	1191.8 ± 497.22	40.1 ± 383.31
投与 40 週	29	1180.4 ± 490.84	28.7 ± 385.71
投与 44 週	29	1156.6 ± 486.15	4.8 ± 392.55
投与 48 週	28	1140.4 ± 486.13	–16.6 ± 402.73
投与 52 週	29	1126.8 ± 469.55	–25.0 ± 408.11
投与 56 週	19	1189.7 ± 550.99	14.0 ± 457.32
投与 60 週	14	1073.1 ± 488.86	69.7 ± 453.51
投与 64 週	10	1115.3 ± 480.06	–59.0 ± 363.63
最終来院時	30	1107.6 ± 476.40	–38.4 ± 377.92

N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差

a. [redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の結果を示す。M12-921 試験から移行した 28 名の被験者については M12-921 試験での LCIG の 12 週間の投与期間を含む。

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 33

2.7.4.1.2.2.3 M12-925 試験

レボドパの平均 1 日投与量は，導入期（経口 LC 投与）で 966.65 mg/日であり，LCIG 治療期（N-J 投与）で 1230.99 mg/日であった。

表 2.7.4-17. レボトパの平均 1 日投与量（M12-925 試験，安全性解析対象集団）

		全安全性解析集団 N=8	
		導入期での経口 LC 錠	LCIG 治療期での LCIG
レボトパの平均 1 日投与量（mg/日）	n	8	6
	平均 ± SD	966.65 ± 266.355	1230.99 ± 235.613
	中央値	1029.46	1304.58
	最少-最大	453.6–1220.7	825.4–1464.4

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

2.7.4.1.2.2.4 海外第 III 相試験

S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験の初期用量調節期の予定の来院の 1 日前，S187-3-003 試験では初期用量調節期中 LCIG の平均 1 日投与量のデータを毎日収集した。その結果を表 2.7.4-18 に示す。

表 2.7.4-18. LCIG でのレボドパの平均 1 日投与量（海外第 III 相試験，S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-004 試験及び初期の用量調節期中における S187-3-003 試験）

レボドパ	S187-3-001/S187-3-002 試験 [a]	S187-3-003 試験 [b]	S187-3-004 試験 [c]
n	37	62	317
平均（SD），mg/日	1117.3 (473.72)	1481.0 (578.1)	1572.4 (566.14)
中央値	1013.4	1380.5	1492.0
最小－最大	631.8 – 2983.3	462 – 2840	420 – 3620

SD = 標準偏差

a. 二重盲検治験薬のみからの平均合計日用量（救済，夜間，又は補充投与のための即放錠を除く）。

b. 初期用量調節期間の最終日のみの合計日用量。朝の用量，連続維持用量，追加の用量，並びにチューブ洗浄時に投与した 3 mL（60 mg）の用量の合計。ポンプ持続期間が 12.8 時間（16 時間の目標の 80%）未満の場合，被験者を計算から除外した。

c. 治験の終点における合計日用量。朝の用量，連続維持用量，追加の用量，並びにチューブ洗浄時に投与した 3 mL（60 mg）の用量の合計。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.3，S187-3-003 試験，Interim **CSR** Table 14.3__1.1.2，S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.3

S187-3-001/S187-3-002 試験の投与量は，試験開始から 28 日間に被験者別に漸増した。二重盲検で投与したレボドパの平均 1 日投与量は，用量調節の最終日に LCIG 投与群では 1127.6 mg/日及び経口 LC 投与群で 1400.0 mg/日（S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3_1.1.2.3）であっ

た。また，12 週間の投与期間を通じて平均した場合の投与量は，LCIG 投与群が 1117.3 mg/日及び経口 LC 投与群が 1350.6 mg/日であった。このようにレボドパの平均 1 日投与量はいずれも LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった。

治験薬投与期間中のレボドパの投与は，（1）二重盲検での投与（LCIG 又は経口 LC 投与），（2）救済療法，（3）経口 LC 錠の夜間での治療，（4）LC 代替錠（注入を中断した場合に使用）であった。すべての時点で，すべての投与方法（治験薬，救済療法，夜間投与法，代替錠）からのレボドパを合計した平均 1 日投与量は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（LCIG 投与群：1163.7 mg，経口 LC 投与群：1409.0 mg）。

S187-3-004 試験では，N-J チューブ留置後，経皮内視鏡的胃瘻造設術（以下「PEG」）後，並びに PEG 留置後の長期投与期間中に投与した LCIG の平均 1 日投与量を，朝の投与，持続投与，追加投与，並びに 1 日の合計について算出した。N-J 留置後の用量調節期間の最終日の平均投与量（平均 ± SD）は，1507.2 mg（± 570.31 mg）であった。初回用量調節後の LCIG の平均投与量（平均 ± SD）は，試験期間を通じて同程度であった。用量調節期の最終日におけるレボドパの全投与量は 1537.0 mg（± 585.22 mg）であり，投与 54 週時のレボドパの平均投与量は 1549.7 mg（± 555.54 mg）であった（S187-3-004 試験 CSR Table 14.3_1.1.3）。試験終了時の被験者（n = 317）における LCIG 中のレボドパの平均 1 日投与量（平均 ± SD）は，1572.4 ± 566.14 mg/日であった。

PEG 後の LCIG 投与の最初の 4 週間では，被験者の 91.7%は，パーキンソン病症状のコントロールにレボドパ / カルビドパのみを投与されていた。被験者の 10%未満が，PEG 後の最初の 4 週間にパーキンソン病治療薬の再開（医療モニターの承認を要する）を必要とした。PEG 後の最初の 4 週間に追加した併用パーキンソン病治療薬の中で最も多かったのはドパミンアゴニストであり，2 番目に多かったのはアマンタジン誘導体であった。

レボドパの平均 1 日投与量は，S187-3-004 試験の方が S187-3-001/S187-3-002 試験より高かった。S187-3-001/S187-3-002 試験では，全被験者がパーキンソン病治療薬を併用していた。S187-3-004 試験治験実施計画書では，N-J 試験期間の開始時点で LC 錠を除くすべてのパーキンソン病治療薬を中止することとされていた。

All-PEG-J Analysis Set

All-PEG-J Analysis Set における PEG-J の曝露期間の平均（±SD）は 545.8 日（±299.44）であり，中央値は 480 日であった。海外第 III 相試験における PEG-J への曝露期間は，6 ヵ月（180 日）以上が 351 名，1 年（365 日）以上が 307 名，1.5 年（18 ヵ月）以上が 180 名，2 年（24 ヵ月）以上が 113 名であった（表 2.7.4-19）。

表 2.7.4-19. PEG-J 曝露期間（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）

曝露期間，日	All PEG-J N = 395 n (%)
日数別 [a]	
1–14	9 (2.3)
15–29	4 (1.0)
30–59	7 (1.8)
60–89	10 (2.5)
90–179	14 (3.5)
180–364	44 (11.1)
365–539	127 (32.2)
540–729	67 (17.0)
730 日以上	113 (28.6)
月数別 [b]	
6 ヵ月以上（180 日以上）	351 (88.9)
1 年以上（365 日以上）	307 (77.7)
18 ヵ月以上（540 日以上）	180 (45.6)
24 ヵ月以上（730 日以上）	113 (28.6)
要約統計	
平均 ± SD	545.8 ± 299.44
中央値（最小–最大）	480 (1 – 1276)
合計（人・年）	590.2

PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差

a. 重複しない期間。

b. 重複する期間。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 20

2.7.4.1.2.3 被験者の内訳

2.7.4.1.2.3.1 M12-921 試験

40 名の被験者でスクリーニングを行い，日本では 9 施設，韓国では 1 施設及び台湾では 3 施設から同意取得が得られた。40 名中 9 名（22.5%）がスクリーニングで登録できなかった。登録できなかった理由としては組入れ基準への不適合が 8 名（20%）及び同意の撤回が 1 名（2.5%）であった。

31 名を登録し，LCIG の投与を行い，28 名（90.3%）が試験を完了し，3 名（9.7%）が中止した。有害事象による中止は 1 名（被験者番号 1801）であった（PEG-J 投与期間中の敗血症，誤

嚥性肺炎；2.7.4.2.1.2.1 項）。他の 2 名は同意撤回によるものであり，N-J 投与期間中が 1 名（被験者番号 1201）及び PEG-J 投与期間中が 1 名（被験者番号 4201）であった。

表 2.7.4-20.　　被験者の内訳（M12-921 試験）

	スクリーニングを受けた全被験者， N = 40 n (%)
スクリーニングで脱落した被験者 [a]	9 (22.5)[b]
LCIG の投与を受けた被験者	31
試験を完了した被験者	28 (90.3)[c]
中止した被験者	3 (9.7)[c]
組入れ基準への不適合	0
有害事象	1 (3.2)[c]
同意の撤回	2 (6.5)[c]
追跡不能	0
その他	0
不明	0

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
a. 被験者は LCIG の投与を受けなかった。
b. スクリーニングを受けた被験者 40 名を分母とした割合。
c. 投与を受けた被験者 31 名を分母とした割合。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 7

2.7.4.1.2.3.2 M12-923 試験

本試験の[redacted]解析時点（データカットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日）では，試験への登録は完了していた。30 名の被験者が登録した。日本では 7 施設，韓国では 1 施設及び台湾では 2 施設からの登録であった。

M12-921 試験を完了した 28 名及び M12-925 試験に参加した 2 名が M12-923 試験に登録した。M12-925 試験から登録した 2 名は，N-J 投与を受けず PEG-J 投与を行った。

LCIG を 30 名に投与し，データカットオフ時（2015 年 12 月 [redacted] 日）では 27 名が継続中であり，3 名（10.0%）が中止した（表 2.7.4-21）。1 名（被験者番号 1403）が PEG-J 投与 27 週時に有害事象（医療機器屈曲及び腹膜炎）及び他の理由（合併症のリスクが高い）により中止した。2 名（被験者番号 1301 及び被験者番号 4101）がそれぞれ PEG-J 投与 71 週時及び 78 週時に有害事象により中止した（被験者番号 1301：譫妄，被験者番号 4101：腸閉塞，ショック及び敗血症）。

表 2.7.4-21. 被験者の内訳（M12-923 試験，中間解析のデータカットオフ時点［2015 年 12 月 8 日］）

	全被験者 (N = 30) n (%)
スクリーニングで脱落した被験者	0
登録した被験者	30 (100)
M12-925 試験から登録した被験者	2 (6.7)
M12-921 試験から登録した被験者	28 (93.3)
継続中の被験者	27 (90.0)
中止した被験者	3 (10.0)
有害事象	3 (10.0)
同意の撤回	0
追跡不能	0
その他	1 (3.3)
不明	0

注：中止した被験者数は，それぞれ中止理由に数えられるため，中止理由の合計は，中止した被験者数の合計よりも大きくなる。

注：[redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の結果を示す。M12-921 試験から移行した 28 名の被験者については M12-921 試験での LCIG の 12 週間の投与期間を含む。

相互参照：M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）Table 11

2.7.4.1.2.3.3 M12-925 試験

8 名の被験者が登録され，6 名に LCIG を投与した。導入期（経口 LC 投与）で 2 名が治験薬投与開始前に中止した。1 名が有害事象（被験者番号 301）及び 1 名（被験者番号 201）が選択基準を満たさなかったため中止した。治験薬を投与した 6 名中 5 名が試験を完了し，LCIG 治療期（N-J 投与）の 1 名（被験者番号 501）が重篤な有害事象及び同意撤回により中止した。

表 2.7.4-22. 被験者の内訳（M12-925 試験）

	全被験者 n (%)
予定した被験者	8
登録した被験者	8
完了した被験者	5 (62.5)
中止した被験者	3 (37.5)
LCIG 治療期より前に中止した被験者	2 (25.0)
LCIG 治療期中に中止した被験者	1 (12.5)

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 8

2.7.4.1.2.3.4 海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では，被験者の内訳は投与群間で類似しており，LCIG 投与群及び経口 LC 投与群の両投与群で 90%以上の被験者が試験を完了した（LCIG 投与群：94.6%［35/37 名］，経口 LC 投与群：91.2%［31/34 名］）（表 2.7.4-23）。

LCIG 投与群の 5.4%（2/37 名）及び経口 LC 投与群の 8.8%（3/34 名）が中止した。主な中止理由は，有害事象（LCIG 投与群：1 名，経口 LC 投与群：2 名），効果無効（経口 LC 投与群：1 名）及び治験実施計画書逸脱（LCIG 投与群：1 名）であった。試験を完了した 66 名中 62 名は，継続投与試験である S187-3-003 試験に移行した。残りの 4 名は，LCIG の市販製剤による治療を受けた。

Open-Label LCIG Analysis Set では，ほぼ半数の被験者（208/412 名）がデータカットオフの時点で試験を継続しており，23.8%（98/412 名）が試験を完了し，25.7%（106/412 名）が中止した（表 2.7.4-23）。試験を完了した被験者の多くが市販製剤に移行した。主な中止理由は，有害事象（10.9%）及び同意の撤回（7.3%）であった。S187-3-004 試験では，カナダの被験者 11 名が LCIG を 6 ヵ月間以上投与した時に中止した。これは，カナダ以外の国の最後の被験者の最終来院が完了した時点で試験を終了する管理上の理由による中止であった。

LCIG を投与した被験者のうち，効果無効により中止した被験者は少数であった（9 名）。その内訳は，Active-Controlled Analysis Set では認められず，Open-Label LCIG Analysis Set の 9 名であった。

表 2.7.4-23. 被験者の内訳（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set）

	投与群 n（%）	
内訳	LCIG	経口 LC
Active-Controlled Analysis Set	N = 37	N = 34
試験を完了した被験者	35 (94.6)	31 (91.2)
試験を中止した被験者	2 (5.4)	3 (8.8)
試験の中止に至った主な理由		
有害事象	1 (2.7)	2 (5.9)
無効	0	1 (2.9)
治験実施計画書からの逸脱	1 (2.7)	0
Open-Label LCIG Analysis Set	N = 412	
試験を完了した被験者	98 (23.8)	
データカットオフ時点で継続中の被験者 [a]	208 (50.5)	
試験を中止した被験者	106 (25.7)	
試験の中止に至った主な理由		
有害事象	45 (10.9)	
無効	9 (2.2)	
同意撤回	30 (7.3)	
管理上の理由 [b]	14 (3.4)	
治験実施計画書からの逸脱	8 (1.9)	

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

a. S187-3-003 及び S187-3-005 試験のデータカットオフ日は米国申請時の 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日

b. S187-3-004 試験では，LCIG を少なくとも 6 ヵ月間投与されていたカナダの試験参加中の被験者 11 名に試験を早期中止させた。これは，カナダ以外の国の最後の被験者の最後の来院が完了した時点で試験を終了させるための管理上の理由による中止であった。それらの全被験者 11 名は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日のカットオフ日以降に S187-3-005 試験に移行した。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 21

All PEG-J Analysis Set では，海外第 III 試験で PEG-J を留置した全被験者（All PEG-J Analysis Set，395 名）のうち，102 名（25.8%）が S187-3-003 試験又は S187-3-005 試験を完了し，85 名（21.5%）が中止，208 名（52.7%）が，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）時点で継続中であった。試験を完了した被験者の多くが市販製剤に移行した。主な中止理由は，有害事象が 45 名（11.4%）及び同意の撤回が 18 名（4.6%）であった。

表 2.7.4-24. 被験者の内訳（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）

被験者の内訳	N = 395 n (%)
試験を完了した被験者	102 (25.8)
データカットオフ時点で継続中の被験者 [a]	208 (52.7)
試験を中止した被験者	85 (21.5)
試験の中止に至った主な理由	
有害事象	45 (11.4)
同意撤回	18 (4.6)
管理上の理由	13 (3.3)
無効	5 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	4 (1.0)

a. S187-3-003 及び S187-3-005 試験のデータカットオフ日は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。
相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 22

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 M12-921 試験

M12-921 試験では，アジア人の進行期パーキンソン病患者のみが登録可能であった。

被験者の平均年齢は 61.6 歳，平均体重は 56.1 kg であった。多くの被験者が日本人であった（74.2%［23/31 名］）。半数以上の被験者が女性（61.3%［19/31 名］）及び 65 歳未満（64.5%［20/31 名］）及び非喫煙者（71.0%［22/31 名］）であった。飲酒歴のない被験者は半数よりも少なかった（45.2%［14/31 名］）。

パーキンソン病の初発からの平均罹病期間は 12.4 年であり，ベースラインのミニメンタルステート検査（以下「MMSE」）の平均合計スコアは 28.5 であった。

試験への登録にあたり，英国パーキンソン病協会（以下「UKPDS」）の Brain Bank のパーキンソン病診断基準に適合するか確認した。また，動作緩慢の有無並びに二次的な症状である筋固縮，休止時振戦及び姿勢の不安定のうち 1 つ以上の症状の有無を確認した。パーキンソン病の初発時の主な症状の有無については病歴を確認した。パーキンソン病の初発時の症状として，動作緩慢が 83.9%（26/31 名），筋固縮が 67.7%（21/31 名），休止時振戦が 67.7%（21/31 名）及び姿勢の不安定が 80.6%（25/31 名）に認められた。

表 2.7.4-25. 人口統計学的特性及びベースライン特性（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

人口統計学的特性	全被験者，N = 31
性別，n (%)	
女性	19 (61.3)
男性	12 (38.7)
人種，n (%)	
アジア人	31 (100)
民族性，n (%)	
日本人	23 (74.2)
台湾人	4 (12.9)
韓国人	4 (12.9)
年齢分布，n (%)	
65 歳未満	20 (64.5)
65 歳以上	11 (35.5)
年齢分布，n (%)	
75 歳未満	28 (90.3)
75 歳以上	3 (9.7)
年齢（歳）	
平均値 ± SD	61.6 ± 10.50
中央値	62.0
最小 - 最大	45.0 – 83.0
体重（kg）	
平均値 ± SD	56.1 ± 16.73
中央値	54.6
最小 - 最大	30.8 – 92.7
喫煙歴， n (%)	
元喫煙者	9 (29.0)
非喫煙者	22 (71.0)
飲酒歴，n (%)	
飲酒者	6 (19.4)
元飲酒者	11 (35.5)
非飲酒者	14 (45.2)

人口統計学的特性	全被験者，N = 31
MMSE 合計スコア	
平均値 ± SD	28.5 ± 1.86
中央値	29
最小 - 最大	24–30
PD の初回診断からの罹病期間（年）	
平均値 ± SD	12.4 ± 5.08
中央値	11.5
最小 - 最大	2.9–29.2
初発時の PD 症状 [a]	
動作緩慢	26 (83.9%)
筋固縮	21 (67.7%)
休止時振戦	21 (67.7%)
姿勢の不安定	25 (80.6%)

MMSE = ミニメンタルステート検査，PD = パーキンソン病，SD = 標準偏差，UKPDS = 英国パーキンソン病協会

a. 試験登録時には UKPDS の Brain Bank のパーキンソン病診断基準に適合するか確認した。動作緩慢の有無並びに二次的な症状である筋固縮，休止時振戦及び姿勢の不安定のうち 1 つ以上の症状の有無を確認した。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 9

2.7.4.1.3.1.2 M12-923 試験

被験者の平均年齢は 60.4 歳，平均体重は 57.7 kg であった。すべての被験者がアジア人であった。多くの被験者が日本人であった（76.7% [23/30 名]）。半数以上の被験者が女性（56.7% [17/30 名]）及び 65 歳未満（70.0% [21/30 名]）及び非喫煙者（70.0% [21/30 名]）であった。飲酒歴のない被験者は半数よりも少なかった（36.7% [11/30 名]）。

パーキンソン病の初発からの平均罹病期間は 12.1 年であり，MMSE の合計スコアは 28.7 であった。

先行試験である M12-921 試験及び M12-925 試験において，UKPDS の Brain Bank のパーキンソン病診断基準に適合するか確認した。また，動作緩慢の有無並びに二次的な症状である筋固縮，休止時振戦及び姿勢の不安定のうち 1 つ以上の症状の有無を確認した。パーキンソン病の初発時の主な症状の有無については病歴を確認した。パーキンソン病初発時の症状として，動作緩慢が 86.7%（26/30 名），筋固縮が 73.3%（22/30 名），休止時振戦が 66.7%（20/30 名）及び姿勢の不安定が 80.0%（24/30 名）に認められた。

表 2.7.4-26. 人口統計学的特性及びベースライン特性（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

人口統計学的特性	全被験者，N = 30
性別，n (%)	
男性	13 (43.3)
女性	17 (56.7)
人種，n (%)	
アジア人	30 (100)
民族性，n (%)	
日本人	23 (76.7)
台湾人	3 (10.0)
韓国人	4 (13.3)
年齢分布，n (%)	
65 歳未満	21 (70.0)
65 歳以上	9 (30.0)
年齢分布，n (%)	
75 歳未満	28 (93.3)
75 歳以上	2 (6.7)
年齢（歳）	
平均値 ± SD	60.4 ± 9.61
中央値	61.5
最小 - 最大	45.0 – 77.0
体重（kg）	
平均値 ± SD	57.7 ± 15.98
中央値	58.5
最小 - 最大	36.1 – 92.7
喫煙歴，n (%)	
元喫煙者	9 (30.0)
非喫煙者	21 (70.0)
飲酒歴，n (%)	
飲酒者	7 (23.3)
元飲酒者	12 (40.0)
非飲酒者	11 (36.7)
MMSE 合計スコア	
平均値 ± SD	28.7 ± 1.6
中央値	29
最小 - 最大	24-30

人口統計学的特性	全被験者，N = 30
PD の初回診断からの罹病期間（年）	
平均値 ± SD	12.1 ± 4.95
中央値	11.5
最小 - 最大	3.0 –29.2
初発時の PD 症状 a	
動作緩慢	26 (86.7)
筋固縮	22 (73.3)
休止時振戦	20 (66.7)
姿勢の不安定	24 (80.0)

MMSE = ミニメンタルステート検査，PD = パーキンソン病，SD = 標準偏差，UKPDS = 英国パーキンソン病協会

a. 試験への登録時に，UKPDS の Brain Bank のパーキンソン病診断基準に適合するか確認した。また，運動緩慢の有無並びに二次的な症状である筋固縮，休止時振戦及び姿勢不安定のうち 1 つ以上の症状の有無を確認した。

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 13

2.7.4.1.3.1.3 M12-925 試験

M12-925 試験には 6 名の男性被験者（75.0%）が登録された。ベースラインの平均年齢は 65.4 歳（範囲：58-72 歳）であり，4 名（50.0%）はベースライン時に 65 歳以上であった。

ベースラインにおけるパーキンソン病の平均罹病期間は 14.86 年（範囲：7.8-19.9 年），wearing-off の平均持続期間は 6.14 年（範囲：1.3-12.3 年），ジスキネジアの平均持続期間は 4.27 年（範囲：0.0-9.6 年）であった。また，ベースラインにおけるレボドパの平均治療期間は 12.07 年（範囲：6.3-15.1 年）であった。

2.7.4.1.3.1.4 海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では，LCIG 投与群と経口 LC 投与群の人口統計学的特性はおおむね類似していたが，LCIG 投与群では経口 LC 投与群と比較して 65 歳未満の被験者の割合が高かった（56.8%，44.1%）（付録 2.7.4.8，表 2.7.4-87）。LCIG 投与群及び経口 LC 投与群の投与群間の人口統計学的特性の差には，臨床的に意味があると考えられなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，ほとんどの被験者が白人（92.5%）であり，半数以上の被が男性（59.0%）で，65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の割合は同程度（48.8%，51.2%）であった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-88）。ベースラインにおけるパーキンソン病の平均罹病期間は 12.3 年であり，ベースラインの平均 MMSE 合計スコアは 28.5 であった。

All-PEG-J Analysis Set の被験者は，Open-Label LCIG Analysis Set と同様にほとんどが白人であった（92.9%）。半数以上（58.5%）が男性であり，65 歳未満と 65 歳以上の被験者数は同程度で

あった（48.6%，51.4%）。ベースラインにおけるパーキンソン病の平均罹病期間は 12 年を超え，ベースライン時点の平均 MMSE 合計スコアは 28.6 であった。

海外第 III 相試験における被験者集団での人口学的特性は，進行期パーキンソン病患者の一般的な患者集団を反映するものであった。

2.7.4.1.3.2 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.2.1 M12-921 試験

<u>前治療薬</u>

安全性解析対象集団では，全被験者がパーキンソン病治療薬を前治療薬として併用した（スクリーニング評価日 1 で使用）（表 2.7.4-27）。10%以上の被験者で併用した薬剤は Sinemet®/メネシット（レボトパ / カルビドパ）（80.6% [25/31 名]），エンタカポン（48.4% [15/31 名]），ゾニサミド（38.7% [12/31 名]），アマンタジン（32.3% [10/31 名]），ロピニロール（29.0% [9/31 名]），マドパー，プラミペキソール，ロチゴチン（各 25.8% [8/31 名]）及びアポモルヒネ，イストラデフィリン，セレギリン（各 19.4% [6/31 名]）及びトリヘキシフェニジル（12.9% [4/31 名]）であった。すべての被験者（100%）では，1 種類以上のレボドパ含有のパーキンソン病療法（レボドパ，マドパー又は Sinemet®/メネシット）を行っていた。

表 2.7.4-27. パーキンソン病の前治療薬（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

パーキンソン病の前治療薬 一般名（WHO 2013Q1）	全被験者，N = 31 n (%)
パーキンソン病の前治療薬	31 (100)
アマンタジン	10 (32.3)
アポモルヒネ	6 (19.4)
ビペリデン	1 (3.2)
ブロモクリプチン	2 (6.5)
カベルゴリン	3 (9.7)
ドパミン作用薬	1 (3.2)
ドロキシドパ	1 (3.2)
エンタカポン	15 (48.4)
イストラデフィリン	6 (19.4)
レボドパ	2 (6.5)
マドパー	8 (25.8)
プラミペキソール	8 (25.8)
ロピニロール	9 (29.0)
ロチゴチン	8 (25.8)
セレギリン	6 (19.4)
Sinemet®/メネシット	25 (80.6)
トリヘキシフェニジル	4 (12.9)
ゾニサミド	12 (38.7)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 12

パーキンソン病に対する治療薬

28 名（90.3%）がパーキンソン病の治療薬を併用した。パーキンソン病に対する併用治療薬で特に多く（20%以上）報告されたものは，Sinemet®/メネシット（54.8%［17/31 名］），エンタカポン（38.7%［12/31 名］），アマンタジン，ロピニロール及びゾニサミド（各 29.0%［9/31 名］），ロチゴチン（25.8%［8/31 名］），及びマドパー（22.6%［7/31 名］）であった。

被験者は，スクリーニング期に，その時使用していたレボドパ / カルビドパ又はレボドパ / ベンセラジド製剤から，治験依頼者が提供する LC 錠に切り替えるものとした。その他のパーキンソン病治療薬はすべて，N-J 投与による LCIG の投与開始前に，各薬剤の添付文書に従い，治験責任医師の判断で，減量又は中止されているものとした。ただし，試験中に，治験責任医師の判断として，パーキンソン病治療薬の使用が適切であり，パーキンソン病治療薬を使用しても被験者は LCIG 治療から利益を得られるとみなされた場合には，パーキンソン病治療薬の使用が許容された。1 名（3.2%）の（被験者番号：1403）のみが，PEG-J 投与期の LCIG 投与中にレ

ボドパとロチゴチンの併用投与を受けた。また，被験者 1801 は LCIG 投与の中止後にパーキンソン病治療薬としてドパストンを開始した。

LCIG 治療期には経口 LC 錠の夜間使用は少なかった。

表 2.7.4-28.　パーキンソン病に対する併用治療薬（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 31 n (%)
全併用治療薬	28 (90.3)
Sinemet®/メネシット	17 (54.8)
エンタカポン	12 (38.7)
アマンタジン	9 (29.0)
ロピニロール	9 (29.0)
ゾニサミド	9 (29.0)
ロチゴチン	8 (25.8)
マドパー	7 (22.6)
アポモルヒネ	6 (19.4)
プラミペキソール	6 (19.4)
セレギリン	6 (19.4)
イストラデフィリン	5 (16.1)
トリヘキシフェニジル	4 (12.9)
カベルゴリン	3 (9.7)
ブロモクリプチン	2 (6.5)
ドパミン作用薬	2 (6.5)
ビペリデン	1 (3.2)
ドロキシドパ	1 (3.2)
レボドパ	1 (3.2)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14

2.7.4.1.3.2.2 M12-923 試験

前治療薬

安全性解析対象集団では，全被験者がパーキンソン病治療薬を前治療薬として併用した（スクリーニング評価日 1 で使用）。被験者で使用されていた薬剤は Sinemet®/メネシット（レボドパ / カルビドパ）（73.3%［22/30 名］），エンタカポン（53.3%［16/30 名］），アマンタジン及びゾニサミド（各 40%［12/30 名］），マドパー（33.3%［10/30 名］），プラミペキソール（30%［9/30 名］），ロピニロール，ロチゴチン及びセレギリン（各 26.7%［8/30 名］），アポ

モルヒネ及びイストラデフィリン（各 20%［6/30 名］），トリヘキシフェニジル（13.3%［4/30 名］），カベルゴリン（10%［3/30 名］），レボドパ（6.7%［2/30 名］），ブロモクリプチン，ドパミン作用薬，ドロキシドパ及びペルゴリド（各 3.3%［1/30 名］）であった（表 2.7.4-29）。

すべての被験者（100%）では，1 種類以上のレボドパ含有のパーキンソン病治療（レボドパ，マドパー又は Sinemet®/メネシット）を行っていた。

表 2.7.4-29.　パーキンソン病の前治療薬（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

パーキンソン病の前治療薬 一般名（WHO 2013Q1）	全被験者，N = 30 n (%)
パーキンソン病の前治療薬	30 (100)
アマンタジン	12 (40.0)
アポモルヒネ	6 (20.0)
ブロモクリプチン	1 (3.3)
カベルゴリン	3 (10.0)
ドパミン作用薬	1 (3.3)
ドロキシドパ	1 (3.3)
エンタカポン	16 (53.3)
イストラデフィリン	6 (20.0)
レボドパ	2 (6.7)
マドパー	10 (33.3)
ペルゴリド	1 (3.3)
プラミペキソール	9 (30.0)
ロピニロール	8 (26.7)
ロチゴチン	8 (26.7)
セレギリン	8 (26.7)
Sinemet®/メネシット	22 (73.3)
トリヘキシフェニジル	4 (13.3)
ゾニサミド	12 (40.0)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 16

パーキンソン病に対する治療薬

被験者の 46.7%（14/30 名）がパーキンソン病の治療薬を併用した。報告された薬剤はロチゴチン（20.0%［6/30 名］），アマンタジン，プラミペキソール及びロピニロール（各 13.3%［4/30 名］），トリヘキシフェニジル（6.7%［2/30 名］），セレギリン，イストラデフィリン，カベルゴリン及びレボドパ（各 3.3%［1/30 名］）であった（表 2.7.4-30）。

表 2.7.4-30. パーキンソン病に対する併用治療薬（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 30 n (%)
全併用治療薬	14 (46.7)
ロチゴチン	6 (20.0)
アマンタジン	4 (13.3)
プラミペキソール	4 (13.3)
ロピニロール	4 (13.3)
トリヘキシフェニジル	2 (6.7)
セレギリン	1 (3.3)
イストラデフィリン	1 (3.3)
カベルゴリン	1 (3.3)
レボドパ	1 (3.3)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 18

2.7.4.1.3.2.3 M12-925 試験

前治療薬

全被験者（8/8 名）が前治療薬を使用していた。よく見られた（4 名以上）前治療薬は，セレギリン塩酸塩（75.0%［6/8 名］），エンタカポン（62.5%［5/8 名］），アマンタジン塩酸塩，カベルゴリン及びゾニサミド（各 50.0%［4/8 名］）であった。

LCIG 安全性解析集団では全被験者 6 名（100%）がパーキンソン病の前治療薬を使用していた。LCIG 安全性解析集団で 2 名以上が報告したパーキンソン病の前治療薬はエンタカポン，セレギリン塩酸塩（各 5/6 名［83.3%］），アマンタジン塩酸塩（66.7%［4/6 名］），カベルゴリン，プラミペキソール二塩酸塩，ゾニサミド（各 50.0%［3/6 名］），クロナゼパム，ledopsan，マドパー，メベンダゾール，Sinemet®（各 33.3%［2/6 名］）であった。その他の前治療薬はすべて各 1 名に報告された。

併用薬

併用薬を使用した被験者は 75.0%（6/8 名）であった。よく見られた（2 名以上）併用薬は，リドカイン（62.5%［5/8 名］），ゾルピデム酒石酸塩（50.0%［4/8 名］），ジメチコン，ドンペリドン及びガストログラフイン（各 37.5%［3/8 名］），フェルビナク，酸化マグネシウム，パンテチン，センノシド a+b 及びコハク酸ソリフェナシン（25.0%［2/8 名］）であった。

2.7.4.1.3.2.4 海外第 III 相試験

パーキンソン病の前治療薬

Active-Controlled Analysis Set のパーキンソン病治療薬の使用歴について示した。すべての被験者が前治療薬に Sinemet®を併用していた。被験者の大半は試験参加時点で他のクラスのパーキンソン病治療薬を併用しており，被験者の割合は投与群間でおおむね同じであった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，全被験者で前治療薬を使用しており，アマンタジンの使用率（Open-Label LCIG Analysis Set：51.9%，Active-Controlled Analysis Set：32.4%）を除き，Active-Controlled Analysis Set の LCIG 投与群と同様であった。

パーキンソン病治療薬での併用薬

Active-Controlled Analysis Set では，パーキンソン病治療薬による治療（ドパミンアゴニスト，カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ［以下（COMT）］阻害薬，モノアミン酸化酵素 B 阻害薬など）及びレボドパ / カルビドパの夜間の経口投与が可能であり，ランダム割付けの前と同様の投与方法での併用が可能であった。試験中はアポモルヒネの使用を禁止されていた。Active-Controlled Analysis Set の全被験者が 1 種類以上のパーキンソン病治療薬を併用していた。S187-3-001/002 試験では，運動症状の急速な悪化等の深刻な医学的ニーズに対処するために，被験者に対し，非盲検で経口のレボドパ 100 mg / カルビドパ 25 mg 錠を救済療法としての併用が可能であった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-89）。

Open-Label LCIG Analysis Set の約 90%の被験者が，パーキンソン病治療薬を 1 種類以上併用した（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-90）。この被験者集団では疾患が進行期にあったことを考慮すると，この解析対象集団で観察されたパーキンソン病治療薬の併用パターンに意味のある差はないと考えられた。

その他の併用薬

Active-Controlled Analysis Set の全被験者が 1 種類以上の併用薬を使用した。併用した被験者の割合が高かった薬剤（Anatomical Therapeutic Class［以下「ATC」］の第 3 レベルの一般名）は，41 名（57.7%）がセファゾリン（その他のベータラクタム抗菌剤），33 名（46.5%）がパラセタモール（その他の鎮痛剤及び解熱剤），33 名（46.5%）がプロポフォール，28 名（39.4%）がフェンタニル（全身麻酔薬），26 名（36.6%）がミダゾラム（睡眠薬及び鎮静剤），23 名（32.4%）が塩化ナトリウム（静脈内投与溶液の添加剤）であった。これらの薬剤のほとんどは，PEG 留置前の意識下鎮静のために，又は治験実施計画書で規定した PEG-J 処置前の予防的な抗生物質の使用の一部として必要とされたクラスの薬剤であった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，被験者の 98.5%が 1 種類以上の併用薬を使用した。併用した被験者の割合が高かった薬剤（ATC の第 3 レベルの一般名）も Active-Controlled Analysis Set と同様であり，被験者 204 名（49.5%）がミダゾラム（睡眠薬及び鎮静剤），190 名（46.1%）がパラセタモール（その他の鎮痛剤及び解熱剤），171 名（41.5%）がプロポフォール，132 名（32.0%）がフェンタニル（全身麻酔薬）であった。