2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

M12-921 試験の有害事象の概要

LCIG を投与した被験者ではすべての被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4-31）。治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は，被験者のほとんどで発現した（96.8%［30/31 名］）。高度の有害事象は 6.5%（2/31 名）に発現し，重篤な有害事象は 12.9%（4/31 名）に発現した（2.7.4.2.1.3.1 項）。中止に至った有害事象が 3.2%（1/31 名）及び死亡に至った有害事象は 3.2%（1/31 名）に発現した（2.7.4.2.1.4.1 項，2.7.4.2.1.2.1 項）。

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）

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

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
a. 評価期間以外に発現した死亡を含む。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 32

M12-923 試験の有害事象の概要

本試験の有害事象は，M12-921 試験又は M12-923 試験で N-J 又は PEG-J を最初に留置した日以降に発現又は悪化した事象とした。M12-921 試験から継続した被験者は M12-921 試験で発現した有害事象も含めて示した。

LCIG を投与した被験者ではすべての被験者で有害事象が発現した（表 2.7.4-32）。治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は，すべての被験者で発現した（30/30 名）。高度の有害事象は 10.0%（3/30 名）に発現し，重篤な有害事象は 26.7%（8/30 名）に発現した（2.7.4.2.1.3.2 項）。中止に至った有害事象が 10.0%（3/30 名）に発現した（2.7.4.2.1.4.1 項）。死亡に至った有害事象は 3.3%（1/30 名）に発現し，また，3.3%（1/30 名）が評価期間以外に発現した有害事象により死亡した（2.7.4.2.1.2.2 項）。

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）

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

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 評価期間以外に発現した死亡を含む。

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

M12-925 試験の有害事象の概要

導入期（経口 LC 投与）では，有害事象は 87.5%（7/8 名）に発現した。治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 62.5%（5/8 名）に発現した。このうち，治験薬による有害事象は 62.5%（5/8 名）に発現した。中止に至った有害事象は 12.5%（1/8 名）に発現した。死亡，死亡に至った有害事象，高度の有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。

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

表 2.7.4-33. 有害事象の概要（M12-925 試験）

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

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

海外第 III 相試験の有害事象の概要

Active-Controlled Analysis Set において，経口 LC 投与群の被験者では，LCIG 投与群の被験者と比較して，有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，治療と関連した有害事象，中止に至った有害事象の発現率がわずかに高かった（表 2.7.4-34）。

Open-Label LCIG Analysis Set では，有害事象が 92.0%（379/412 名）に発現し，重篤な有害事象が 35.7%（147/412 名）に発現した。中止に至った有害事象が 10.9%（45/412 名），死亡に至った有害事象が 4.1%（17/412 名）に発現した（表 2.7.4-34）。

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）

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

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，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

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

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

a. 治験責任医師による評価

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

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 27

PEG-J を留置した被験者における有害事象の概要（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）

LCIG に特異的な処置及び機器関連の有害事象は All PEG-J Analysis Set において「処置及び機器関連事象」CMQ よりて特定して注目すべき有害事象として評価した。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）における処置及び機器関連事象の概略を表 2.7.4-35 に示す。死亡は 2.7.4.2.1.2.4 項，中止に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.1 項，重篤な有害事象は，2.7.4.2.1.3.4 項に示す。

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）

	All PEG-J N = 395 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)

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
PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した
a. 治験責任医師による評価
相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 30

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 M12-921 試験

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（表 2.7.4-36）。よく見られた（10%以上）有害事象は，切開部位痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），便秘が 22.6%（7/31 名），下痢，転倒及び鼻咽頭炎が各 19.4%（6/31 名），血中ホモシステイン増加，ジスキネジア及び処置による疼痛が 16.1%（5/31 名）並びに切開部位紅斑が 12.9%（4/31 名）であった。

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 6.5%（2/31 名）に発現した。いずれの事象も重篤であった。1 名（被験者番号 1403）での高度の有害事象は，投与 1 日目に誤嚥性肺炎，投与 54 日目に医療機器屈曲，投与 57 日目に医療機器位置異常及び投与 59 日目に消化管穿孔が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係は「関連あり」と判断され，消失した。他の 1 名（被験者番号 1801）での高度の有害事象は，投与 25 日目に大腿骨骨折，投与 62 日目に誤嚥性肺炎，投与 64 日目に敗血症及び投与 65 日目に播種性血管内凝固（以下「DIC」）であった。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。投与 63 日目に大腿骨骨折は消失し，誤嚥性肺炎及び敗血症により投与を中止し（2.7.4.2.1.4.1 項），投与 86 日目に敗血症により死亡に至った。誤嚥性肺炎及び DIC は死亡した時点で継続中であった。

治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は 96.8%（30/31 名）に発現した。よく見られた（10%以上）関連のある有害事象は，切開部位痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），処置による疼痛 16.1%（5/31 名），ジスキネジア及び切開部位紅斑が各 12.9%（4/31 名）に発現した。

M12-921 試験に登録された 31 名のうち，28 名は試験を完了し長期投与試験である M12-923 試験に移行したため，M12-921 試験終了時に治療システムへの曝露は中止しなかった。M12-921 試験では 3 名が治療システムの曝露を中止したため 30 日フォローアップの対象となった。被験者番号 1201 は，治療システムへの曝露終了 2 日後に脳梗塞，3 日後に四肢痛が報告され，いずれも軽度又は中等度及び非重篤であり，治験責任医師により治療システムとの因果関係「関連なし」と判断された。被験者番号 1801 及び 4201 は治療システムへの曝露終了後，有害事象は報告されなかった。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	曝露終了後 30 日 N = 31 n (%)	曝露終了時 N = 31 n (%)
有害事象	31 (100)	31 (100)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (9.7)	3 (9.7)
胃腸障害		
腹部膨満	2 (6.5)	2 (6.5)
腹痛	2 (6.5)	2 (6.5)
上腹部痛	2 (6.5)	2 (6.5)
便秘	7 (22.6)	7 (22.6)
下痢	6 (19.4)	6 (19.4)
歯痛	2 (6.5)	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医療機器挿入合併症	2 (6.5)	2 (6.5)
発熱	2 (6.5)	2 (6.5)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	6 (19.4)	6 (19.4)
ストーマ部感染	2 (6.5)	2 (6.5)
足部白癬	3 (9.7)	3 (9.7)
傷害，中毒および処置合併症		
転倒	6 (19.4)	6 (19.4)
切開部位紅斑	4 (12.9)	4 (12.9)
切開部位痛	13 (41.9)	13 (41.9)
切開部位発疹	2 (6.5)	2 (6.5)
処置による疼痛	5 (16.1)	5 (16.1)
縫合関連合併症	2 (6.5)	2 (6.5)
臨床検査		
血中ホモシステイン増加	5 (16.1)	5 (16.1)
血圧低下	2 (6.5)	2 (6.5)
体重減少	2 (6.5)	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛	2 (6.5)	2 (6.5)
神経系障害		
ジスキネジア	5 (16.1)	5 (16.1)
頭痛	2 (6.5)	2 (6.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	曝露終了後 30 日 N = 31 n (%)	曝露終了時 N = 31 n (%)
精神障害		
不安	3 (9.7)	3 (9.7)
不眠症	2 (6.5)	2 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
鼻出血	2 (6.5)	2 (6.5)
口腔咽頭痛	2 (6.5)	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)	2 (6.5)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2 (6.5)	2 (6.5)
過剰肉芽組織	10 (32.3)	10 (32.3)
そう痒症	2 (6.5)	2 (6.5)

注：同じ器官別大分類の基本語を 2 つ以上報告した被験者は，当該器官別大分類全体で 1 回のみカウントした。
注：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に発現した有害事象は，被験者番号 1403 の脳梗塞及び四肢痛であった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 33，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4，Table 57__1，照会事項 151203-C-57 回答 表 1

N-J 投与期

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

PEG-J 投与期（PEG-J Data set）

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

2.7.4.2.1.1.2 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。

M12-923 試験の安全性解析対象集団（M12-921 試験から登録した被験者では M12-921 試験での 12 週間の投与期間を含む）では，LCIG 投与後にすべての被験者（30/30 名）で有害事象が発現した（表 2.7.4-37）。

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

M12-923 試験に登録された 30 名のうち，データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）で 27 名は試験を継続中であったため，治療システムへの曝露は中止しなかった。M12-923 試験では，データカットオフ時点で 3 名が治療システムの曝露を中止したため 30 日フォローアップの対象となった。試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日において発現した有害事象は，中止に至った被験者 3 名のうち，被験者番号 1403 で悪心が報告され，被験者番号 1301 で体部白癬及び接触性皮膚炎が報告された。いずれの事象も軽度又は中等度及び非重篤であり，治験責任医師により治療システムとの因果関係「関連なし」と判断された。被験者番号 4101 では試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日での有害事象は報告されなかった。

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 10.0%（3/30 名）に発現した。1 名の被験者（被験者番号 1403）で中止に至った高度の有害事象が発現した。1 名の被験者（被験者番号 4101）で中止及び死亡に至った高度の有害事象が発現した。

- 被験者番号 1403 に発現した高度の有害事象は，2.7.4.2.1.1.1 項に示した先行試験である M12-921 試験において誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化管穿孔が発現した。M12-923 試験に移行後，投与 180 日目に腹膜炎及び投与 199 日目に医療機器屈曲が発現した。これらの有害事象は高度かつ重篤であり，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は「関連あり」と判断された。本被験者は，投与 198 日目に腹膜炎及び医療機器屈曲により治療を中止した。
- 被験者番号 4101 に発現した高度の有害事象は，投与 546 日目に嘔吐，投与 547 日目に胃腸出血，腸閉塞，敗血症及びショックが発現した。腸閉塞，敗血症及びショックは高度かつ重篤であった。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は「関連なし」と判断された。本被験者は，投与 548 日目に腸閉塞，敗血症及びショックにより死亡した。
- 被験者番号 3004 に発現した高度の有害事象は，投与 321 日目に脊柱管狭窄症，投与 333 日目に腰髄神経根障害が発現した。いずれの有害事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係は「関連なし」と判断された。いずれの有害事象も重篤ではなく，データカットオフ時点で未回復であった。

治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象はすべての被験者（30/30 名）に発現した。よく見られた（10%以上）関連のある有害事象は，過剰肉

芽組織が 73.3%（22/30 名），切開部位痛が 50.0%（15/30 名），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），体重減少が 16.7%（5/30 名），ストーマ部感染，ビタミン B_6 欠乏及びジスキネジアが各 13.3%（4/30 名），便秘，医療機器位置異常，切開部位発疹及び食欲減退が各 10.0%（3/30 名）に発現した。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	曝露終了後 30 日 N = 30 n (%)	曝露終了時 N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)	30 (100)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (10.0)	3 (10.0)
胃腸障害		
腹部膨満	3 (10.0)	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)	4 (13.3)
便秘	10 (33.3)	10 (33.3)
齲歯	4 (13.3)	4 (13.3)
下痢	8 (26.7)	8 (26.7)
胃潰瘍	2 (6.7)	2 (6.7)
悪心*	5 (16.7)	4 (13.3)
歯痛	2 (6.7)	2 (6.7)
嘔吐	5 (16.7)	5 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医療機器挿入合併症	2 (6.7)	2 (6.7)
医療機器位置異常	3 (10.0)	3 (10.0)
医療機器屈曲	2 (6.7)	2 (6.7)
発熱	3 (10.0)	3 (10.0)
感染症および寄生虫症		
体部白癬*	3 (10.0)	2 (6.7)
結膜炎	4 (13.3)	4 (13.3)
麦粒腫	2 (6.7)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	11 (36.7)	11 (36.7)
ストーマ部感染	4 (13.3)	4 (13.3)
足部白癬	6 (20.0)	6 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物咬傷	2 (6.7)	2 (6.7)
挫傷	4 (13.3)	4 (13.3)
転倒	5 (16.7)	5 (16.7)
切開部位皮膚炎	2 (6.7)	2 (6.7)
切開部位紅斑	8 (26.7)	8 (26.7)
切開部位痛	15 (50.0)	15 (50.0)

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

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	曝露終了後 30 日 N = 30 n (%)	曝露終了時 N = 30 n (%)
皮膚および皮下組織障害		
接触性皮膚炎*	3 (10.0)	2 (6.7)
湿疹	3 (10.0)	3 (10.0)
過剰肉芽組織	22 (73.3)	22 (73.3)
そう痒症	2 (6.7)	2 (6.7)
発疹	4 (13.3)	4 (13.3)
血管障害		
高血圧	2 (6.7)	2 (6.7)

注：[redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の有害事象を示す。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。

*：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に発現した有害事象（被験者番号 1403：悪心，被験者番号：1301 の体部白癬及び接触性皮膚炎）

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 35，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4，照会事項 151203-C-57 回答 表 6

2 名以上に発現した期間別の有害事象について投与 1-4 週での 1 週間ごとの有害事象を表 2.7.4-38 及び PEG-J 投与期間での 12 週間ごとの有害事象を表 2.7.4-39 に示す。12 週間ごとの有害事象の経時変化において，M12-921 試験から継続した被験者では M12-921 試験の最初の 12 週間に発現した有害事象が含んだ結果を示した。最初の 4 週間における 1 週間ごとの有害事象では，M12-921 試験から継続した被験者では M12-921 試験での最初の 4 週間に発現した有害事象が含まれた。

投与 1-4 週での 1 週ごとの有害事象の発現率は，最初の 1 週が最も高く（90.0%），その後，発現率は経時的に減少した（表 2.7.4-38）。消化器障害及び手技に関連する有害事象（AESI）の多くが，最初の 1 週に発現した（腹痛，医療機器挿入合併症，切開部位痛，処置による疼痛）。

PEG-J 投与期間での 12 週間ごとの有害事象の発現率は，最初の 12 週（投与 1-12 週）が最も高く（100.0%），その後，発現率は経時的に減少した（表 2.7.4-39）。消化器障害及び手技に関連する有害事象（AESI）のほとんどが，1-12 週に発現した（腹痛，医療機器挿入合併症，ストーマ部感染，切開部位紅斑，切開部位痛，処置による疼痛及び過剰肉芽組織）。

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）

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

PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

注：[redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の有害事象を示す。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 37

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）

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

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

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

PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

注：[redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の有害事象を示す。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。

*：治療システムへの曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日に発現した有害事象（被験者番号 1403：悪心，被験者番号：1301 の体部白癬及び接触性皮膚炎）

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 36，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4

2.7.4.2.1.1.3 M12-925 試験

導入期（経口 LC 投与）でよく見られた有害事象（2 名以上）は，便秘及び不眠症（各 37.5%［3/8 名］）並びに悪心（25.0%［2/8 名］）であった。LCIG 治療期（N-J 投与）でよく見られた有害事象（2 名以上）は転倒及びジスキネジー（33.3%［2/6 名］）であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。高度の有害事象は，LCIG 治療期（N-J 投与）で 1 名（被験者番号 501）に体感幻覚及び妄想及び幻聴が発現し，いずれの事象も治験薬との関連があり，重篤な事象であった。本被験者には幻覚及び妄想の既往歴を有していた。本被験者は，投与 8 日目に有害事象及び同意撤回により中止した。LCIG 治療期（N-J 投与）において，治験責任医師により治療システムと因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 50.0%（3/6 名）に発現した。

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

LCIG 治療期における LCIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日に報告された有害事象は，被験者番号 201 での擦過傷及び転倒，被験者番号 401 での不安及び嘔吐並びに被験者番号 501 での患者による企図的医療機器除去，幻聴及び体感幻覚であった。被験者番号 201 では，LCIG 治療期中に有害事象は発現しなかった。被験者番号 501 で発現した幻聴及び体感幻覚は，高度及び重篤な有害事象であり，治験責任医師により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。その他の事象は，いずれも軽度又は中等度及び非重篤であり，治験責任医師により治療システムとの因果関係「関連なし」と評価された。

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）

	導入期（経口 LC 投与）	LCIG 治療期（N-J 投与）	
	全安全性解析集団	LCIG 安全性解析集団	
器官別大分類	N=8	N=6	N=6
	n (%)		
基本語（MedDRA 14.1）		曝露終了後 30 日	曝露終了時
有害事象	7 (87.5)	4 (66.7)	3 (50.0)
胃腸障害			
便秘	3 (37.5)	0	0
悪心	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症			
転倒*	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)
神経系障害			
ジスキネジー	0	2 (33.3)	2 (33.3)
精神障害			
不眠症	3 (37.5)	0	0

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

*：LCIG の曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日に発現した有害事象（被験者番号 201：擦過傷及び転倒，被験者番号 401：不安及び嘔吐，被験者番号 501：患者による企図的医療機器除去，幻聴及び体感幻覚）

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 36，Appendix 16.2__5.2，Appendix 16.2__7.1.3

2.7.4.2.1.1.4 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験でよく見られた有害事象は処置及び機器関連の有害事象であり，その内訳は医療機器挿入合併症，腹痛，処置による疼痛，過剰肉芽組織，術後創感染及び切開部位紅斑でった。これらの有害事象は，PEG-J の処置，治験薬及び関連する機器から構成される LCIG システムとの関連が考えられた。これらの有害事象は，ほとんどの被験者で PEG-J 留置手術後 2 週間以内に発現した。

2.7.4.1.1.3 項で示したように，レボドパ / カルビドパ，投与経路又は原疾患のパーキンソン病と関連する可能性が高い有害事象を PEG-J 留置処置と関連する可能性が高い有害事象と比較して集計するために，「処置及び機器関連事象」CMQ により特定された「処置及び機器関連事象」を本項では除外し，2.7.4.2.1.4.3 項で別に示した。処置及び機器関連の有害事象の特徴を，最初の PEG-J 留置との時間的関連性と共に本項で検討する。

治療システムとの因果関係の有無に関わらない有害事象

Active-Controlled Analysis Set では，有害事象が 97.2%（69/71 名）に発現し，投与群別では LCIG 投与群で 94.6%（35/37 名），経口 LC 投与群で 100%（34/34 名）に発現した。処置又は機器関連の有害事象を除き，いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象は，悪心（LCIG 投与群：29.7%，経口 LC 投与群：20.6%），便秘（LCIG 投与群：21.6%，経口 LC 投与群：20.6%），鼓腸（LCIG 投与群：16.2%，経口 LC 投与群：11.8%），起立性低血圧（LCIG 投与群：13.5%，経口 LC 投与群：23.5%），ジスキネジー（LCIG 投与群：13.5%，経口 LC 投与群：11.8%），転倒（LCIG 投与群：10.8%，経口 LC 投与群：11.8%），うつ病（LCIG 投与群：10.8%，経口 LC 投与群：2.9%），頭痛（LCIG 投与群：8.1%，経口 LC 投与群：11.8%），嘔吐（LCIG 投与群：5.4%，経口 LC 投与群：11.8%），筋骨格痛（LCIG 投与群：2.7%，経口 LC 投与群：14.7%），尿路感染（LCIG 投与群： 0%，経口 LC 投与群：11.8%），不眠症（LCIG 投与群：10.8%，経口 LC 投与群：11.8%）及び食欲減退（LCIG 投与群：0%，経口 LC 投与群：11.8%）であった。経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群において発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。一方，LCIG 投与群と比較して経口 LC 投与群で発現率が 10%以上高かった有害事象は，尿路感染，食欲減退，筋骨格痛及び起立性低血圧であった。

Active-Controlled Analysis Set における試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日の観察期間の有無別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を表 2.7.4-41 に示す。

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）

	曝露終了後 30 日		曝露終了時	
器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N=37) n (%)	経口 LC (N=34) n (%)	LCIG (N=37) n (%)	経口 LC (N=34) n (%)
胃腸障害				
腹部膨満	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
便秘	8 (21.6)	7 (20.6)	8 (21.6)	7 (20.6)
下痢	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
消化不良	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
鼓腸	6 (16.2)	4 (11.8)	6 (16.2)	4 (11.8)
胃炎	1 (2.7)	3 (8.8)	1 (2.7)	3 (8.8)
裂孔ヘルニア	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)
悪心	11 (29.7)	7 (20.6)	11 (29.7)	7 (20.6)
逆流性食道炎	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
嘔吐	2 (5.4)	4 (11.8)	2 (5.4)	4 (11.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG (N=37) n (%)	 経口 LC (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG (N=37) n (%)	 経口 LC (N=34) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
非心臓性胸痛	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
末梢性浮腫	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
発熱	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
上気道感染	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
尿路感染	0	4 (11.8)	0	4 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
臨床検査				
細菌検査陽性	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
ビタミン B_6 減少	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
体重減少	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
尿中白血球陽性	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	4 (11.8)	0	4 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2 (5.4)	3 (8.8)	2 (5.4)	3 (8.8)
筋骨格痛	1 (2.7)	5 (14.7)	1 (2.7)	5 (14.7)
四肢痛	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.4)	2 (5.9)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)
ジスキネジー*	5 (13.5)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
すくみ現象	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
頭痛	3 (8.1)	4 (11.8)	3 (8.1)	4 (11.8)
パーキンソン病	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
精神障害				
不安	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.1)	1 (2.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC (N=34) n (%)
錯乱状態	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.1)	1 (2.9)
うつ病	4 (10.8)	1 (2.9)	4 (10.8)	1 (2.9)
幻覚	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
不眠症	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
精神病性障害	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
睡眠障害	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
無気肺	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
口腔咽頭痛	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (5.4)	0	1 (2.7)	0
血管障害				
高血圧	3 (8.1)	0	2 (5.4)	0
起立性低血圧	5 (13.5)	8 (23.5)	5 (13.5)	8 (23.5)

*治療システムへの曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日に発現した有害事象.
プログラムソースコード：[redacted]

Open-Label LCIG Analysis Set では，有害事象の発現率は 92.0%（379/412 名）であった。処置又は機器関連事象を除き，10%以上で認められた有害事象は不眠症（19.4%），悪心（18.7%），転倒（18.0%），便秘（16.7%），尿路感染（13.3%），不安（11.9%），パーキンソン病（11.4%），体重減少（11.4%），うつ病（10.7%）及びジスキネジー（10.2%）であった。

発現率が 5%以上であった有害事象を，投与開始後最初の 1 ヵ月間，最初の 6 ヵ月間，最初の 12 ヵ月間における初回発現別及び全体についてを表 2.7.4-42 に示す。

Open-Label LCIG Analysis Set における試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日の観察期間の有無別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を表 2.7.4-43 に示す。

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）

基本語	有害事象発現時点の治療システムへの曝露日数											
	全有害事象				関連あるかもしれない/多分関連あり				高度及び投与と関連あるかもしれない/多分関連あり			
	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)
有害事象	267 (64.8)	344 (83.5)	363 (88.1)	367 (89.1)	158 (38.3)	232 (56.3)	259 (62.9)	267 (64.8)	18 (4.4)	42 (10.2)	52 (12.6)	59 (14.3)
不眠症	44 (10.7)	70 (17.0)	74 (18.0)	80 (19.4)	16 (3.9)	24 (5.8)	25 (6.1)	26 (6.3)	0	0	0	0
悪心	35 (8.5)	60 (14.6)	68 (16.5)	77 (18.7)	25 (6.1)	34 (8.3)	39 (9.5)	44 (10.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
転倒	20 (4.9)	48 (11.7)	61 (14.8)	74 (18.0)	8 (1.9)	14 (3.4)	19 (4.6)	27 (6.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
便秘	37 (9.0)	52 (12.6)	64 (15.5)	69 (16.7)	17 (4.1)	26 (6.3)	31 (7.5)	36 (8.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
尿路感染	6 (1.5)	30 (7.3)	44 (10.7)	55 (13.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	22 (5.3)	34 (8.3)	43 (10.4)	49 (11.9)	8 (1.9)	13 (3.2)	15 (3.6)	16 (3.9)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
パーキンソン病	13 (3.2)	29 (7.0)	40 (9.7)	47 (11.4)	11 (2.7)	22 (5.3)	27 (6.6)	33 (8.0)	4 (1.0)	8 (1.9)	9 (2.2)	9 (2.2)
体重減少	11 (2.7)	27 (6.6)	37 (9.0)	47 (11.4)	10 (2.4)	22 (5.3)	30 (7.3)	40 (9.7)	0	0	0	2 (0.5)
うつ病	12 (2.9)	26 (6.3)	33 (8.0)	44 (10.7)	3 (0.7)	5 (1.2)	7 (1.7)	10 (2.4)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
ジスキネジー	15 (3.6)	26 (6.3)	35 (8.5)	42 (10.2)	14 (3.4)	26 (6.3)	34 (8.3)	38 (9.2)	3 (0.7)	4 (1.0)	5 (1.2)	5 (1.2)
背部痛	3 (0.7)	18 (4.4)	30 (7.3)	38 (9.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
頭痛	20 (4.9)	30 (7.3)	37 (9.0)	38 (9.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.2)	0	0	0	0
嘔吐	19 (4.6)	28 (6.8)	35 (8.5)	38 (9.2)	12 (2.9)	19 (4.6)	22 (5.3)	26 (6.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)

基本語	有害事象発現時点の治療システムへの曝露日数											
	全有害事象				関連あるかもしれない/多分関連あり				高度及び投与と関連あるかもしれない/多分関連あり			
	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)	1 – 28 N = 412 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 412 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 412 n (%)	全体 N = 412 n (%)
起立性低血圧	13 (2.2)	27 (6.6)	33 (8.0)	37 (9.0)	7 (1.7)	13 (3.2)	18 (4.4)	19 (4.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
ビタミン B_6 減少	2 (0.5)	9 (2.2)	25 (6.1)	37 (9.0)	2 (0.5)	8 (1.9)	18 (4.4)	28 (6.8)	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
下痢	8 (1.9)	23 (5.6)	31 (7.5)	36 (8.7)	1 (0.2)	7 (1.7)	8 (1.9)	11 (2.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
睡眠発作	9 (2.2)	18 (4.4)	28 (6.8)	34 (8.3)	4 (1.0)	11 (2.7)	18 (4.4)	20 (4.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ホモシステイン増加	2 (0.5)	6 (1.5)	15 (3.6)	33 (8.0)	0	4 (1.0)	11 (2.7)	29 (7.0)	0	0	0	0
消化不良	10 (2.4)	17 (4.1)	25 (6.1)	29 (7.0)	3 (0.7)	4 (1.0)	10 (2.4)	14 (3.4)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	25 (6.1)	26 (6.3)	26 (6.3)	26 (6.3)	17 (4.1)	17 (4.1)	17 (4.1)	17 (4.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
幻覚	5 (1.2)	18 (4.4)	22 (5.3)	25 (6.1)	4 (1.0)	15 (3.6)	19 (4.6)	22 (5.3)	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
関節痛	6 (1.5)	14 (3.4)	21 (5.1)	24 (5.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	8 (1.9)	17 (4.1)	21 (5.1)	24 (5.8)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	0	0
食欲減退	4 (1.0)	16 (3.9)	21 (5.1)	23 (5.6)	2 (0.5)	10 (2.4)	14 (3.4)	16 (3.9)	0	0	0	1 (0.2)
筋骨格痛	10 (2.4)	17 (4.1)	19 (4.6)	22 (5.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	8 (1.9)	11 (2.7)	18 (4.4)	21 (5.1)	4 (1.0)	6 (1.5)	9 (2.2)	10 (2.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 34

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=412) n (%)	曝露終了時 (N=412) n (%)
胃腸障害		
便秘	69 (16.7)	67 (16.3)
下痢	36 (8.7)	36 (8.7)
消化不良	29 (7.0)	29 (7.0)
悪心	77 (18.7)	77 (18.7)
嘔吐	38 (9.2)	38 (9.2)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	55 (13.3)	53 (12.9)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	74 (18.0)	73 (17.7)
臨床検査		
血中ホモシステイン増加	33 (8.0)	33 (8.0)
ビタミン B_6 減少	37 (9.0)	37 (9.0)
体重減少	47 (11.4)	47 (11.4)
代謝および栄養障害		
食欲減退	23 (5.6)	23 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	24 (5.8)	24 (5.8)
背部痛*	38 (9.2)	37 (9.0)
筋骨格痛	22 (5.3)	22 (5.3)
四肢痛*	24 (5.8)	23 (5.6)
神経系障害		
浮動性めまい	21 (5.1)	21 (5.1)
ジスキネジー	42 (10.2)	42 (10.2)
頭痛	38 (9.2)	38 (9.2)
パーキンソン病*	47 (11.4)	45 (10.9)
精神障害		
不安	49 (11.9)	49 (11.9)
うつ病*	44 (10.7)	43 (10.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=412) n (%)	曝露終了時 (N=412) n (%)
幻覚	25 (6.1)	25 (6.1)
不眠症*	80 (19.4)	79 (19.2)
睡眠発作	34 (8.3)	34 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	26 (6.3)	26 (6.3)
血管障害		
起立性低血圧	37 (9.0)	37 (9.0)

*: 治療システムへの曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日に発現した有害事象
プログラムソースコード：[redacted]

<u>治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象</u>

Active-Controlled Analysis Set において，処置及び機器関連事象を含め，治験責任医師により治療システムとの「因果関係が関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 81.7%（58/71 名）に発現した。投与群別での発現率は，LCIG 投与群では 78.4%（29/37 名），経口 LC 投与群では 85.3%（29/34 名）であった。処置又は機器関連事象を除き，いずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は，悪心（LCIG 投与群：18.9%，経口 LC 投与群：14.7%），鼓腸（LCIG 投与群：13.5%，経口 LC 投与群：11.8%），ジスキネジー（LCIG 投与群：10.8%，経口 LC 投与群：11.8%），便秘（LCIG 投与群：13.5%，経口 LC 投与群：5.9%）及び起立性低血圧（LCIG 投与群：5.4%，経口 LC 投与群：11.8%）であった。投与群間で発現率 10%以上の差が認められる有害事象は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set において，処置及び機器関連事象を含め，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は，78.2%（322/412 名）に発現した。処置及び機器関連事象を除いた発現率は 64.8%（267/412 名）であり，発現率が 10%以上であった事象は悪心（10.7%）のみであった。発現率が 5%以上であった事象は，体重減少（9.7%），ジスキネジー（9.2%），便秘（8.7%），パーキンソン病（8.0%），血中ホモシステイン増加（7.0%），ビタミン B_6 減少（6.8%），転倒（6.6%），嘔吐及び不眠症（各 6.3%）及び幻覚（5.3%）であった（表 2.7.4-42）。

Open-Label LCIG Analysis Set において，試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日の観察期間の有無別の処置及び機器関連事象を除き，5%以上に発現した治験責任医師により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を表 2.7.4-44 に示す。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=412) n (%)	曝露終了時 (N=412) n (%)
胃腸障害		
便秘	36 (8.7)	36 (8.7)
悪心	44 (10.7)	44 (10.7)
嘔吐	26 (6.3)	26 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	27 (6.6)	27 (6.6)
臨床検査		
血中ホモシステイン増加	29 (7.0)	29 (7.0)
ビタミン B_6 減少	28 (6.8)	28 (6.8)
体重減少	40 (9.7)	40 (9.7)
神経系障害		
ジスキネジー	38 (9.2)	38 (9.2)
パーキンソン病	33 (8.0)	31 (7.5)
精神障害		
幻覚	22 (5.3)	22 (5.3)
不眠症 *	26 (6.3)	25 (6.1)

*:治療システムへの曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日に発現した有害事象.
プログラムソースコード：[redacted]

重症度別の有害事象

Active-Controlled Analysis Set において，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。処置又は機器関連事象を含め，高度の有害事象は 26.8%（19/71 名）に発現した。投与群別の発現率は，LCIG 投与群では 21.6%（8/37 名），経口 LC 投与群では 32.4%（11/34 名）であった。処置又は機器関連事象を除き，いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった高度の有害事象は，ジスキネジー（LCIG 投与群：5.4%，経口 LC 投与群：5.9%）及び肺炎（LCIG 投与群：0%，経口 LC 投与群：5.9%）であった。投与群間で発現率の差が 5%以上であった有害事象は，肺炎のみであった。

Open-Label LCIG Analysis Set において，ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。処置又は機器関連事象を含め，高度の有害事象は 33.3%（137/412 名）に発現した。処置又は機器関連事象を除き，高度の有害事象は 29.6%（122/412 名）に認められ，発現率が 1%以上であった有

害事象は，パーキンソン病及び肺炎（各 2.2%），転倒及び股関節部骨折（各 1.7%），便秘（1.5%），ジスキネジー（1.2%），下痢，背部痛，多発ニューロパチー，失神，筋攣縮及び尿閉（各 1.0%）であった。

Open-Label LCIG Analysis Set において，処置及び機器関連事象を除き，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された高度の有害事象は，14.3%（59/412 名）に発現した。処置及び機器関連事象を除き 1%以上に発現し，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有害事象は，パーキンソン病（2.2%），ジスキネジー（1.2%），多発ニューロパチー及び失神（各 1.0%）であった。

<u>有害事象の経時変化</u>

処置及び機器関連事象を除き，期間別で新たに発現した有害事象（5%以上）について，Active-Controlled Analysis Set は表 2.7.4-45 に，Open-Label LCIG Analysis Set については表 2.7.4-46 に示す。同一の被験者に同じ PT の有害事象が複数回発現した場合は，初回に発現した有害事象のみを示した。処置及び機器関連事象については，本項及び 2.7.4.2.1.4.3 項に示す。

Active-Controlled Analysis Set では，期間別で新たに発現した有害事象は，その多くが用量調節期（投与 1-28 日目）に発現した。発現率は投与 1 週目に高く，その後低下した（表 2.7.4-45）。用量調節期後に新たに発現し，いずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は，経口 LC 投与群の起立性低血圧（投与 56 日目より後で 10.7%）のみであった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，発現率が 5%以上であった有害事象は，不眠症，便秘，悪心，口腔咽頭痛及び不安であった。これらの有害事象のほとんどは用量調節期（投与 1-28 日目）に発現率が高く，その後，経時的に低下した（表 2.7.4-46）。投与 360 日目以降に新たに発現した有害事象には，長期間の曝露をした被験者が含まれているため（曝露日数が 540 日以上であった 175 名を含め，最長 1284 日［表 2.7.4-14］），この期間での有害事象の発現率は，投与の最初の 1 年間での 1 ヵ月ごとの期間よりも高かった。

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）

基本語	有害事象発現時の治療システムへの曝露日数 投与群, n (%)					
	1 – 28		29 – 56		> 56 Days	
	LCIG N = 37	経口 LC N = 34	LCIG N = 37	経口 LC N = 34	LCIG N = 35	経口 LC N = 31
悪心	9 (24.3)	4 (11.8)	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.8)	2 (7.7)
便秘	8 (21.6)	7 (20.6)	0	0	0	0
鼓腸	6 (16.2)	4 (11.8)	0	0	0	0
不眠症	4 (10.8)	3 (8.8)	0	1 (3.2)	0	0
起立性低血圧	4 (10.8)	5 (14.7)	0	0	1 (3.2)	3 (10.7)
無気肺	3 (8.1)	0	0	0	0	0
錯乱状態	3 (8.1)	1 (2.9)	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (8.1)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.3)
裂孔ヘルニア	3 (8.1)	2 (5.9)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (8.1)	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0
不安	2 (5.4)	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.2)
下痢	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0
ジスキネジー	2 (5.4)	3 (8.8)	2 (5.7)	1 (3.2)	1 (3.1)	0
消化不良	2 (5.4)	0	0	0	0	1 (3.2)
発熱	2 (5.4)	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (5.4)	1 (2.9)	0	2 (6.1)	0	1 (3.6)

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
同一の被験者に同じ基本語の有害事象を 2 つ以上報告した場合は，初回に発現した有害事象を示した。
相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 36

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）

基本語	有害事象が発現時の LCIG の曝露日数													
	1 – 28 N = 412	29 – 59 N = 412	60 – 89 N = 377	90 – 119 N = 371	120 – 149 N = 364	150 – 179 N = 356	180 – 209 N = 355	210 – 239 N = 350	240 – 269 N = 342	270 – 299 N = 334	300 – 329 N = 323	330 – 359 N = 312	≥ 360[a] N = 306	全体 N = 412
有害事象	267 (64.8)	29 (20.0)	24 (23.1)	9 (11.3)	7 (9.9)	8 (12.5)	4 (7.1)	6 (11.5)	2 (4.4)	5 (12.5)	1 (2.9)	1 (3.0)	4 (12.5)	367 (89.1)
不眠症	44 (10.7)	8 (2.2)	6 (1.8)	6 (1.9)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.4)	6 (2.4)	80 (19.4)
悪心	35 (8.5)	5 (1.3)	5 (1.5)	5 (1.5)	6 (1.9)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	9 (3.5)	77 (18.7)
転倒	20 (4.9)	6 (1.5)	9 (2.6)	6 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.8)	13 (5.0)	74 (18.0)
便秘	37 (9.0)	3 (0.8)	5 (1.5)	2 (0.6)	0	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (2.4)	69 (16.7)
尿路感染	6 (1.5)	5 (1.2)	4 (1.1)	9 (2.5)	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.8)	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	11 (4.0)	55 (13.3)
不安	22 (5.3)	5 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (2.2)	49 (11.9)
体重減少	11 (2.7)	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	0	10 (3.7)	47 (11.4)
パーキンソン病	13 (3.2)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.2)	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	7 (2.6)	47 (11.4)
うつ病	12 (2.9)	3 (0.8)	5 (1.4)	3 (0.8)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	11 (3.9)	44 (10.7)
ジスキネジー	15 (3.6)	5 (1.3)	0	3 (0.8)	3 (0.9)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	8 (2.9)	42 (10.2)
嘔吐	19 (4.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.1)	38 (9.2)
背部痛	3 (0.7)	3 (0.7)	4 (1.1)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.8)	38 (9.2)
頭痛	20 (4.9)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	38 (9.2)
ビタミン B_6 減少	2 (0.5)	0	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	11 (3.3)	1 (0.3)	0	0	12 (4.1)	37 (9.0)
起立性低血圧	13 (3.2)	5 (1.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.4)	37 (9.0)
下痢	8 (1.9)	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (1.4)	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	3 (1.0)	2 (0.7)	0	5 (1.8)	36 (8.7)

基本語	有害事象が発現時の LCIG の曝露日数													
	1 – 28 N = 412	29 – 59 N = 412	60 – 89 N = 377	90 – 119 N = 371	120 – 149 N = 364	150 – 179 N = 356	180 – 209 N = 355	210 – 239 N = 350	240 – 269 N = 342	270 – 299 N = 334	300 – 329 N = 323	330 – 359 N = 312	≥ 360[a] N = 306	全体 N = 412
睡眠発作	9 (2.2)	5 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	6 (2.1)	34 (8.3)
血中ホモシステイン増加	2 (0.5)	0	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	4 (1.2)	2 (0.6)	0	2 (0.7)	19 (6.4)	33 (8.0)
消化不良	10 (2.4)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	4 (1.4)	29 (7.0)
口腔咽頭痛	25 (6.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26 (6.3)
幻覚	5 (1.2)	3 (0.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	4 (1.4)	25 (6.1)
関節痛	6 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	24 (5.8)
四肢痛	8 (1.9)	1 (0.2)	5 (1.4)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)	0	3 (1.0)	24 (5.8)
食欲減退	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)	23 (5.6)
筋骨格痛	10 (2.4)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	3 (1.0)	22 (5.3)
浮動性めまい	8 (1.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	4 (1.3)	3 (1.0)	21 (5.1)

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 曝露日数が 540 日以上であった被験者 175 名，曝露日数が 730 日以上であった被験者 107 名を含む

注： 同一の被験者に同じ基本語の有害事象を 2 つ以上報告した場合は，初回に発現した有害事象を示した。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 37

処置及び機器関連事象を除外した場合（表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-46）でも，発現率が高かった有害事象は不眠症，便秘，悪心，口腔咽頭痛及び不安であった。

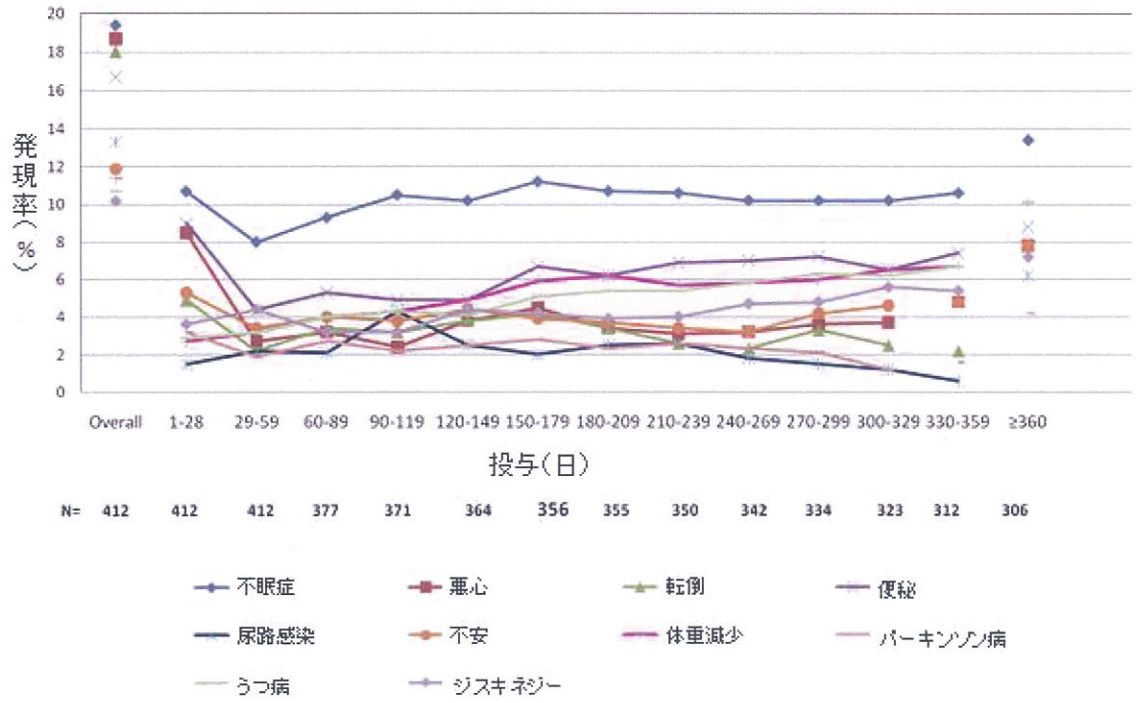
期間別の有害事象

期間別の有害事象（5%以上）を Active-Controlled Analysis Set は表 2.7.4-47 に，Open-Label LCIG Analysis Set は表 2.7.4-48 に示す。2.7.4.2.1.1.3 項で示したように，本項では，処置及び機器関連事象を除いた有害事象について示し，処置及び機器関連事象は，本項の All PEG-J Analysis Set 2.7.4.2.1.4.3 項で考察する。投与 360 日目以降の有害事象の発現率は，長期間での曝露した被験者が含まれているため，この期間での有害事象の発現率が高くなった。

Active-Controlled Analysis Set では，期間別の有害事象の発現率は LCIG 投与群と経口 LC 投与群で同程度であり，概ね経時的に低下した。いずれかの期間で経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群で発現率が 10%以上高い有害事象は，用量調節期の悪心のみであった（LCIG 投与群：24.3%，経口 LC 投与群：11.8%）。用量調節期後での悪心の発現率は，経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群の方が低かった。用量調節期後のいずれかの期間で LCIG 投与群と比較して経口 LC 投与群で発現率が 10%以上高い有害事象は，投与 57 日目以降の起立性低血圧のみであった（LCIG 投与群：5.7%，経口 LC 投与群：16.1%）。

Open-Label LCIG Analysis Set では，処置及び機器関連事象を除いた有害事象の発現率は，用量調節期では 64.8%，用量調節期直後の 1 ヵ月間（投与 29 - 59 日目）の 53.2%から最後の 1 ヵ月間（投与 330 - 359 日目）の 67.0%まで，試験期間を通じて比較的安定していた。投与 360 日目以降の有害事象の発現率は 73.9%であり，これには投与日数が 540 日以上の被験者 175 名が含まれていた（そのうち 107 名では投与日数が 730 日以上であった）（表 2.7.4-48）。投与 29 日目以降の期間と比較して発現率で 5%以上の差があった有害事象は，ビタミン B_6 減少のみであった（投与 29 - 59 日目：0.5%，投与 260 - 269 日目：6.1%）。発現率が 10%以上の有害事象の経時変化を図 2.7.4-2 に示す。

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）



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被験者：107 名

相互参照：ISS (R&D/12/077) Figure 11

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）

基本語	投与 1–28 日目		投与 29–56 日目		投与 57 日目以降		全体	
	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC
	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)	N = 35 n (%)	N = 31 n (%)	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)
有害事象	28 (75.7)	28 (82.4)	26 (70.3)	25 (73.5)	28 (80.0)	26 (83.9)	33 (89.2)	33 (97.1)
悪心	9 (24.3)	4 (11.8)	2 (5.4)	3 (8.8)	2 (5.7)	4 (12.9)	11 (29.7)	7 (20.6)
便秘	8 (21.6)	7 (20.6)	3 (8.1)	3 (8.8)	3 (8.6)	4 (12.9)	8 (21.6)	7 (20.6)
鼓腸	6 (16.2)	4 (11.8)	1 (2.7)	0	1 (2.9)	0	6 (16.2)	4 (11.8)
ジスキネジー	2 (5.4)	3 (8.8)	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (11.4)	3 (9.7)	5 (13.5)	4 (11.8)
起立性低血圧	4 (10.8)	5 (14.7)	1 (2.7)	2 (5.9)	2 (5.7)	5 (16.1)	5 (13.5)	8 (23.5)
うつ病	1 (2.7)	0	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (8.6)	0	4 (10.8)	1 (2.9)
転倒	1 (2.7)	2 (5.9)	4 (10.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (3.2)	4 (10.8)	4 (11.8)
不眠症	4 (10.8)	3 (8.8)	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (3.2)	4 (10.8)	4 (11.8)
不安	2 (5.4)	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (2.9)
無気肺	3 (8.1)	0	1 (2.7)	0	0	0	3 (8.1)	0
錯乱状態	3 (8.1)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	1 (3.2)	3 (8.1)	1 (2.9)
浮動性めまい	3 (8.1)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.2)	3 (8.1)	2 (5.9)
頭痛	1 (2.7)	3 (8.8)	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	3 (8.1)	4 (11.8)
裂孔ヘルニア	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.6)	2 (6.5)	3 (8.1)	2 (5.9)
高血圧	1 (2.7)	0	2 (5.4)	0	2 (5.7)	0	3 (8.1)	0

基本語	投与 1–28 日目		投与 29–56 日目		投与 57 日目以降		全体	
	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC	LCIG	経口 LC
	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)	N = 35 n (%)	N = 31 n (%)	N = 37 n (%)	N = 34 n (%)
末梢性浮腫	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	3 (8.1)	0
口腔咽頭痛	3 (8.1)	0	1 (2.7)	0	1 (2.9)	0	3 (8.1)	0
上気道感染	0	0	2 (5.4)	0	3 (8.6)	0	3 (8.1)	0
腹部膨満	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (5.4)	1 (2.9)
関節痛	1 (2.7)	0	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.7)	3 (9.7)	2 (5.4)	3 (8.8)
細菌検査陽性	0	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	2 (5.4)	0
下痢	2 (5.4)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (5.4)	1 (2.9)
消化不良	2 (5.4)	0	0	0	0	1 (3.2)	2 (5.4)	1 (2.9)
幻覚	1 (2.7)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.4)	1 (2.9)
四肢痛	1 (2.7)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.2)	2 (5.4)	2 (5.9)
精神病性障害	1 (2.7)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.4)	1 (2.9)
発熱	2 (5.4)	0	0	0	0	0	2 (5.4)	0
発疹	1 (2.7)	0	2 (5.4)	0	0	0	2 (5.4)	0
睡眠障害	1 (2.7)	0	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.4)	0
嘔吐	2 (5.4)	1 (2.9)	1 (2.7)	3 (8.8)	0	3 (9.7)	2 (5.4)	4 (11.8)
尿中白血球陽性	0	0	1 (2.7)	0	2 (5.7)	0	2 (5.4)	0

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
相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 38

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）

基本語	治療システムへの曝露日数													
	1–28 N = 412	29–59 N = 412	60–89 N = 377	90–119 N = 371	120–149 N = 364	150–179 N = 356	180–209 N = 355	210–239 N = 350	240–269 N = 342	270–299 N = 334	300–329 N = 323	330–359 N = 312	≥ 360 [a] N = 306	全体 N = 412
有害事象	267 (64.8)	219 (53.2)	225 (59.7)	230 (62.0)	230 (63.2)	235 (66.0)	233 (65.6)	233 (66.6)	228 (66.7)	221 (66.2)	216 (66.9)	209 (67.0)	226 (73.9)	367 (89.1)
不眠症	44 (10.7)	33 (8.0)	35 (9.3)	39 (10.5)	37 (10.2)	40 (11.2)	38 (10.7)	37 (10.6)	35 (10.2)	34 (10.2)	33 (10.2)	33 (10.6)	41 (13.4)	80 (19.4)
悪心	35 (8.5)	11 (2.7)	12 (3.2)	9 (2.4)	14 (3.8)	16 (4.5)	12 (3.4)	11 (3.1)	11 (3.2)	12 (3.6)	12 (3.7)	15 (4.8)	24 (7.8)	77 (18.7)
転倒	20 (4.9)	9 (2.2)	13 (3.4)	12 (3.2)	14 (3.8)	15 (4.2)	12 (3.4)	9 (2.6)	8 (2.3)	11 (3.3)	8 (2.5)	7 (2.2)	24 (7.8)	74 (18.0)
便秘	37 (9.0)	18 (4.4)	20 (5.3)	18 (4.9)	18 (4.9)	24 (6.7)	22 (6.2)	24 (6.9)	24 (7.0)	24 (7.2)	21 (6.5)	23 (7.4)	27 (8.8)	69 (16.7)
尿路感染	6 (1.5)	9 (2.2)	8 (2.1)	16 (4.3)	9 (2.5)	7 (2.0)	9 (2.5)	9 (2.6)	6 (1.8)	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	19 (6.2)	55 (13.3)
不安	22 (5.3)	14 (3.4)	15 (4.0)	14 (3.8)	16 (4.4)	14 (3.9)	13 (3.7)	12 (3.4)	11 (3.2)	14 (4.2)	15 (4.6)	15 (4.8)	24 (7.8)	49 (11.9)
体重減少	11 (2.7)	13 (3.2)	15 (4.0)	16 (4.3)	18 (4.9)	21 (5.9)	22 (6.2)	20 (5.7)	20 (5.8)	20 (6.0)	21 (6.5)	21 (6.7)	31 (10.1)	47 (11.4)
パーキンソン病	13 (3.2)	8 (1.9)	10 (2.7)	8 (2.2)	9 (2.5)	10 (2.8)	8 (2.3)	9 (2.6)	8 (2.3)	7 (2.1)	4 (1.2)	5 (1.6)	13 (4.2)	47 (11.4)
うつ病	12 (2.9)	13 (3.2)	15 (4.0)	16 (4.3)	15 (4.1)	18 (5.1)	19 (5.4)	19 (5.4)	20 (5.8)	21 (6.3)	20 (6.2)	21 (6.7)	31 (10.1)	44 (10.7)
ジスキネジー	15 (3.6)	18 (4.4)	12 (3.2)	12 (3.2)	16 (4.4)	15 (4.2)	14 (3.9)	14 (4.0)	16 (4.7)	16 (4.8)	18 (5.6)	17 (5.4)	22 (7.2)	42 (10.2)
嘔吐	19 (4.6)	5 (1.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.7)	5 (1.4)	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.5)	3 (0.9)	4 (1.3)	8 (2.6)	38 (9.2)
背部痛	3 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.9)	8 (2.2)	8 (2.2)	10 (2.8)	13 (3.7)	11 (3.1)	14 (4.1)	15 (4.5)	15 (4.6)	15 (4.8)	23 (7.5)	38 (9.2)
頭痛	20 (4.9)	8 (1.9)	8 (2.1)	5 (1.3)	7 (1.9)	6 (1.7)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.2)	4 (1.2)	7 (2.2)	7 (2.2)	7 (2.3)	38 (9.2)
ビタミン B_6 減少	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.1)	7 (1.9)	8 (2.2)	9 (2.5)	11 (3.1)	11 (3.1)	21 (6.1)	17 (5.1)	13 (4.0)	11 (3.5)	22 (7.2)	37 (9.0)
起立性低血圧	13 (3.2)	10 (2.4)	11 (2.9)	15 (4.0)	15 (4.1)	17 (4.8)	18 (5.1)	16 (4.6)	18 (5.3)	17 (5.1)	17 (5.3)	17 (5.4)	21 (6.9)	37 (9.0)

基本語	治療システムへの曝露日数												
	1–28 N = 412	29–59 N = 412	60–89 N = 377	90–119 N = 371	120–149 N = 364	150–179 N = 356	180–209 N = 355	210–239 N = 350	240–269 N = 342	270–299 N = 334	300–329 N = 323	330–359 N = 312	≥ 360 [a] N = 306	全体 N = 412
下痢	8 (1.9)	7 (1.7)	4 (1.1)	7 (1.9)	8 (2.2)	7 (2.0)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	8 (2.5)	4 (1.3)	11 (3.6)	36 (8.7)
睡眠発作	9 (2.2)	9 (2.2)	6 (1.6)	7 (1.9)	7 (1.9)	7 (2.0)	7 (2.0)	10 (2.9)	10 (2.9)	8 (2.4)	9 (2.8)	9 (2.9)	15 (4.9)	34 (8.3)
血中ホモシステイン増加	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.1)	7 (2.0)	8 (2.4)	7 (2.2)	9 (2.9)	28 (9.2)	33 (8.0)
消化不良	10 (2.4)	4 (1.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	4 (1.1)	6 (1.7)	7 (2.0)	8 (2.3)	10 (3.0)	10 (3.1)	9 (2.9)	11 (3.6)	29 (7.0)
口腔咽頭痛	25 (6.1)	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	26 (6.3)
幻覚	5 (1.2)	4 (1.0)	9 (2.4)	8 (2.2)	9 (2.5)	8 (2.2)	7 (2.0)	7 (2.0)	9 (2.6)	9 (2.7)	8 (2.5)	7 (2.2)	12 (3.9)	25 (6.1)
関節痛	6 (1.5)	6 (1.5)	7 (1.9)	7 (1.9)	7 (1.9)	5 (1.4)	7 (2.0)	9 (2.6)	9 (2.6)	10 (3.0)	11 (3.4)	11 (3.5)	13 (4.2)	24 (5.8)
四肢痛	8 (1.9)	5 (1.2)	8 (2.1)	7 (1.9)	9 (2.5)	8 (2.2)	7 (2.0)	6 (1.7)	6 (1.8)	6 (1.8)	8 (2.5)	8 (2.6)	11 (3.6)	24 (5.8)
食欲減退	4 (1.0)	6 (1.5)	5 (1.3)	7 (1.9)	4 (1.1)	6 (1.7)	10 (2.8)	9 (2.6)	8 (2.3)	7 (2.1)	8 (2.5)	9 (2.9)	8 (2.6)	23 (5.6)
筋骨格痛	10 (2.4)	3 (0.7)	6 (1.6)	6 (1.6)	6 (1.6)	10 (2.8)	10 (2.8)	9 (2.6)	6 (1.8)	8 (2.4)	8 (2.5)	7 (2.2)	10 (3.3)	22 (5.3)

a. 曝露日数が 730 日以上であった被験者 107 名，曝露日数が 540 日以上であった被験者 175 名を含む。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 39

PEG-J を留置した被験者におけるよくみられた有害事象（All PEG-J Analysis Set）

本項では，PEG-J を留置した被験者を対象とした All PEG-J Analysis Set において，PEG-J デリバリーシステムに関連した有害事象である処置及び機器関連事象について示す。この被験者集団では，S187-3-001/S187-3-002 試験（経口 LC を投与した被験者を含む）及び S187-3-004 試験で PEG-J を留置した被験者であり，延長投与試験である S187-3-003 試験及び S187-005 試験での PEG-J への曝露期間全体を含む。

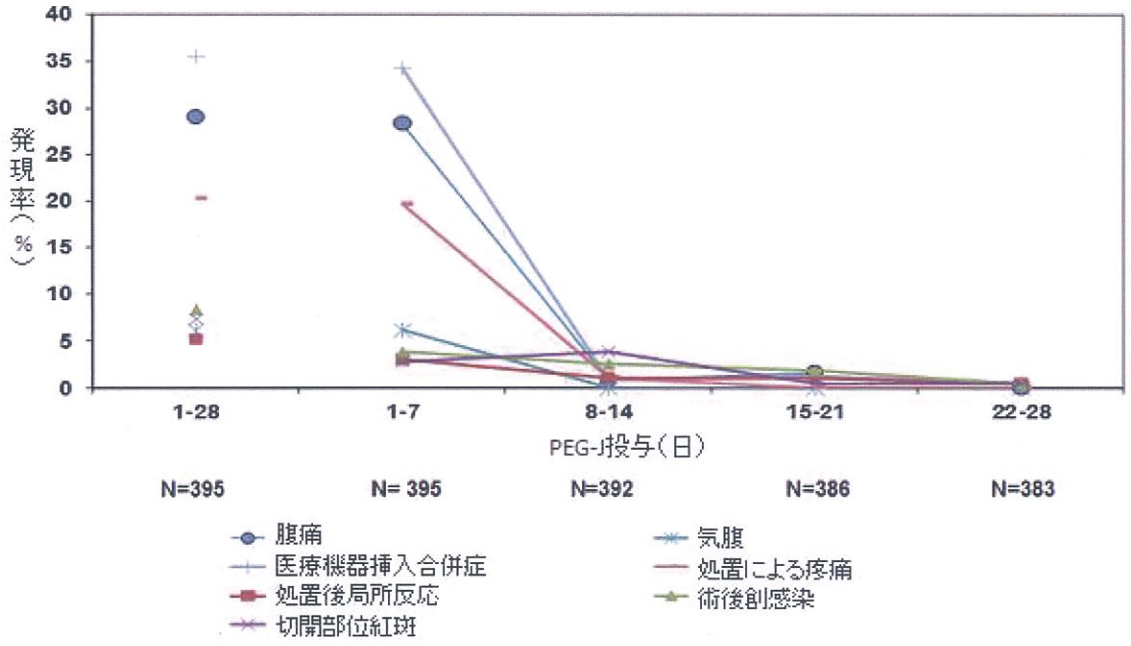
All PEG-J Analysis Set において，発現率が 5%以上であった有害事象は，医療機器挿入合併症（39.5%），腹痛（34.2%），処置による疼痛（25.3%），術後創感染（21.0%），過剰肉芽組織（18.2%），切開部位紅斑（17.5%），処置後局所反応（11.6%），処置後分泌物（10.9%），気腹（6.1%）及び切開部位痛（5.3%）であった（表 2.7.4-49）。

処置及び機器関連事象では，報告された 1 つの有害事象を複数の PT に読み替えを行った。医療機器挿入合併症の有害事象の大半は，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，鼓腸，気腹などの 1 つ以上の PT に読み替えた。このうち医療機器挿入合併症及び腹痛は，発現したほとんど被験者で両方の PT に読み替えられていた（医療機器挿入合併症：156 名中 109 名，腹痛：135 名中 109 名）。医療機器挿入合併症の PT と二重に読み替えた他の非重篤な有害事象は，腹部不快感，上腹部痛，十二指腸潰瘍，出血性十二指腸潰瘍，びらん性十二指腸炎，びらん性胃炎，胃腸出血，腹膜炎，気腹及び小腸潰瘍等であった。医療機器挿入合併症に二重に読み替えた重篤な有害事象については，2.7.4.2.1.3.4 項で検討する。

処置及び機器関連事象の大半は，PEG-J 留置後 4 週間の早期（投与 1-14 日目）に発現し，同じ期間内に消失した。PEG-J 留置後の 3 及び 4 週目には，処置及び機器関連事象はほとんど報告されなかったが，機器の長期使用と関連した有害事象が，試験を通じて低い発現率で推移した（図 2.7.4-3 及び表 2.7.4-50）。同様に，処置及び機器関連事象の発現率は，試験の最初の 4 週間で最も高く（61.8%），その後経時的に低下した（図 2.7.4-4）。

高度の事象は 13.7%（54/395 名）に発現した。最初の 28 日間で新たに発現した高度の有害事象の発現率は 9.6%であり，その後の 1 ヵ月間ごとの発現率は 0.6%以下であった。高度の有害事象の発現率は，29-59 日目では 2.3%に低下し，その後の 1 ヵ月の間ごとでの発現率は 1.1%以下に低下した。全体の被験者の 1.0%以上に発現した高度の有害事象は，医療機器挿入合併症（8.6%），腹痛（6.1%），腹膜炎（2.3%），気腹（1.8%），処置による疼痛（1.5%），医療機器位置異常（1.0%）であった。術後創感染及び処置後分泌物の高度の有害事象は，最初の 28 日間に 1 名ずつに報告された。その後の初回発現率及び発現率はいずれも 0%であった。過剰肉芽組織及び切開部位紅斑の高度の有害事象は発現しなかった。

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）



PEG = 経皮内視鏡的胃瘻造設術，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：ISS (R&D/12/077) Figure 12

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）

基本語	有害事象発現時点の PEG-J への曝露日数											
	全有害事象				投与と関連あるかもしれない/多分関連あり				高度及び投与と関連あるかもしれない/多分関連あり			
	1 – 28 N = 395 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 395 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 395 n (%)	全体 N = 395 n (%)	1 – 28 N = 395 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 395 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 395 n (%)	全体 N = 395 n (%)	1 – 28 N = 395 n (%)	1 – 180 (6 ヵ月) N = 395 n (%)	1 – 365 (1 年) N = 395 n (%)	全体 N = 395 n (%)
有害事象	244 (61.8)	267 (67.6)	280 (70.9)	291 (73.7)	236 (59.7)	262 (66.3)	275 (69.6)	284 (71.9)	36 (9.1)	40 (10.1)	43 (10.9)	50 (12.7)
医療機器挿入合併症	140 (35.4)	143 (36.2)	149 (37.7)	156 (39.5)	139 (35.2)	142 (35.9)	148 (37.5)	155 (39.2)	26 (6.6)	28 (7.1)	30 (7.6)	34 (8.6)
腹痛	115 (29.1)	121 (30.6)	131 (33.2)	135 (34.2)	108 (27.3)	114 (28.9)	122 (30.9)	125 (31.6)	17 (4.3)	19 (4.8)	19 (4.8)	23 (5.8)
処置による疼痛	80 (20.3)	90 (22.8)	96 (24.3)	100 (25.3)	80 (20.3)	89 (22.5)	94 (23.8)	96 (24.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	6 (1.5)
術後創感染	33 (8.4)	53 (13.4)	71 (18.0)	83 (21.0)	33 (8.4)	53 (13.4)	71 (18.0)	82 (20.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
過剰肉芽組織	5 (1.3)	36 (9.1)	56 (14.2)	72 (18.2)	5 (1.3)	36 (9.1)	56 (14.2)	71 (18.0)	0	0	0	0
切開部位紅斑	29 (7.3)	54 (13.7)	62 (15.7)	69 (17.5)	29 (7.3)	52 (13.2)	60 (15.2)	67 (17.0)	0	0	0	0
処置後局所反応	20 (5.1)	28 (7.1)	38 (9.6)	46 (11.6)	20 (5.1)	28 (7.1)	38 (9.6)	46 (11.6)	0	0	0	0
処置後分泌物	14 (3.5)	30 (7.6)	39 (9.9)	43 (10.9)	14 (3.5)	30 (7.6)	39 (9.9)	43 (10.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
気腹	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	24 (6.1)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.8)
切開部位痛	14 (3.5)	19 (4.8)	21 (5.3)	21 (5.3)	14 (3.5)	19 (4.8)	21 (5.3)	21 (5.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

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：ISS (R&D/12/077) Table 42

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）

基本語	有害事象発現時点の治療システムへの曝露日数													
	1–28 N = 395	29–59 N = 395	60–89 N = 382	90–119 N = 375	120–149 N = 365	150–179 N = 360	180–209 N = 356	210–239 N = 351	240–269 N = 347	270–299 N = 344	300–329 N = 338	330–359 N = 329	≥ 360a N = 321	Overall N = 395
有害事象	244 (61.8)	9 (6.0)	3 (2.1)	6 (4.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.8)	3 (2.9)	0	2 (2.0)	11 (11.3)	291 (73.7)
医療機器挿入合併症	140 (35.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	7 (3.4)	156 (39.5)
腹痛	115 (29.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (1.8)	135 (34.2)
処置による疼痛	80 (20.3)	0	2 (0.7)	0	3 (1.0)	4 (1.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	4 (1.6)	100 (25.3)
術後創感染	33 (8.4)	5 (1.4)	4 (1.2)	6 (1.8)	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	12 (4.5)	83 (21.0)
過剰肉芽組織	5 (1.3)	12 (3.1)	5 (1.4)	5 (1.4)	3 (0.9)	6 (1.8)	4 (1.2)	4 (1.3)	6 (2.0)	2 (0.7)	4 (1.4)	0	16 (5.9)	72 (18.2)
切開部位紅斑	29 (7.3)	7 (1.9)	7 (2.0)	5 (1.5)	2 (0.6)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	7 (2.5)	69 (17.5)
処置後局所反応	20 (5.1)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (3.1)	46 (11.6)
処置後分泌物	14 (3.5)	7 (1.8)	0	4 (1.1)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.4)	43 (10.9)
気腹	24 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24 (6.1)
切開部位痛	14 (3.5)	2 (0.5)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	21 (5.3)

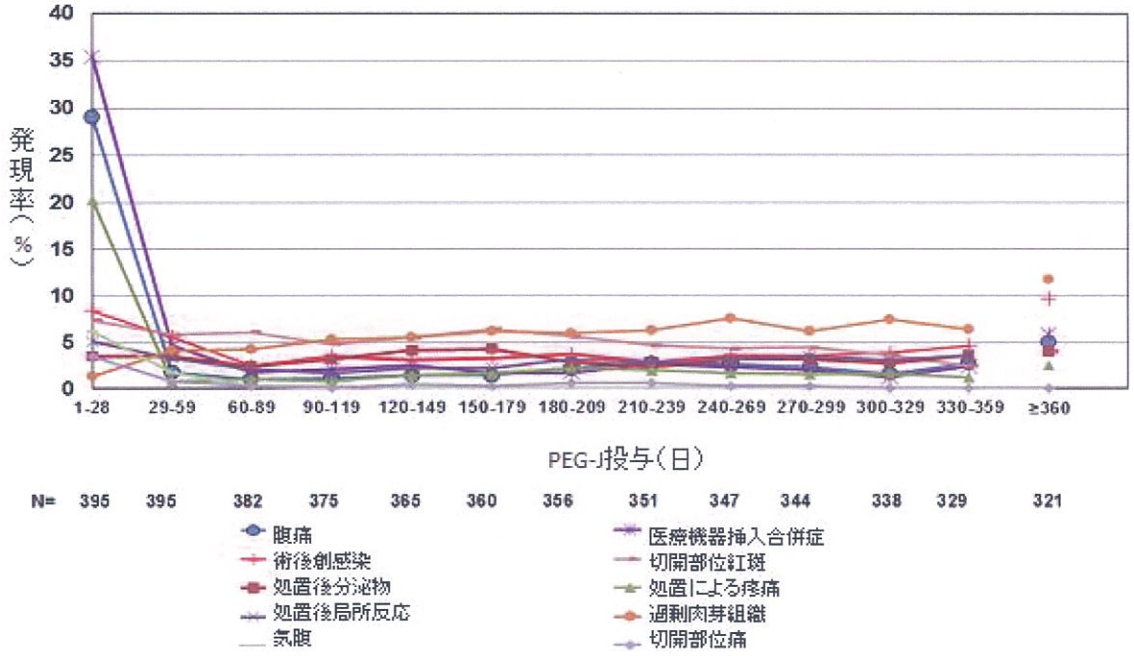
PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

a. 曝露日数が 540 日以上であった被験者 730 名，曝露日数が 730 日以上であった被験者 180 名を含む。

注：同一被験者で同じ基本語の有害事象を 2 つ以上報告した場合は，初回に発現した有害事象を示した。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 43

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）



PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

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 (R&D/12/077) Figure 13

処置及び機器関連事象に分類されない有害事象の一部は，治験責任医師により治験機器の不具合に関連づけられた。複数の被験者で治験機器の不具合に関連づけられた有害事象は，腹部膨満，便秘，咳嗽，転倒，鼓腸，疼痛，低血圧，悪心，嘔吐及びパーキンソン病と関連した有害事象の組み合わせ（運動緩慢，ジスキネジー，すくみ現象，運動低下，ON/OFF 期間，パーキンソン病，振戦など）であった。

All PEG-J Analysis Set における試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日の観察期間の有無別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を表 2.7.4-51 に示す。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=395) n (%)	曝露終了時 (N=395) n (%)
胃腸障害		
腹痛	135 (34.2)	135 (34.2)
気腹	24 (6.1)	24 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医療機器挿入合併症	156 (39.5)	156 (39.5)
感染症および寄生虫症		
術後創感染	83 (21.0)	83 (21.0)
傷害、中毒および処置合併症		
切開部位紅斑	69 (17.5)	68 (17.2)
切開部位痛	21 (5.3)	21 (5.3)
処置後分泌物	43 (10.9)	43 (10.9)
処置による疼痛 *	100 (25.3)	99 (25.1)
処置後局所反応	46 (11.6)	46 (11.6)
皮膚および皮下組織障害		
過剰肉芽組織	72 (18.2)	72 (18.2)

*: 治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に発現した有害事象
プログラムソースコード：[redacted]

経鼻空腸（N-J）期間中によくみられた有害事象（3004 Analysis Set）

N-J 期間は，海外試験では S187-3-004 試験にのみ設定されていたため，3004 Analysis Set で評価した。N-J 期間中に 46.9%（166/354 名）に有害事象が認められた。発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。発現率が 5%超であった有害事象は，不眠症（7.9%），医療機器挿入合併症（7.3%）及び口腔咽頭痛（6.5%）であった（表 2.7.4-52）。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。

医療機器挿入合併症は 26 名に報告され，医療機器挿入合併症のすべての有害事象は軽度又は中等度であった。医療機器挿入合併症のすべての有害事象は，1 種類以上の PT，すなわち口腔咽頭痛，腹部膨満，腹痛，腹部不快感，疼痛，咽喉刺激感，消化管損傷（胃裂傷），食道出血（少量及び自己限定的），不安，嚥下障害，口腔咽頭不快感及び嘔吐にも読み替えた。

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）

基本語（MedDRA 14.0）	N = 354 n (%)
合計	166 (46.9)
不眠症	28 (7.9)
医療機器挿入合併症	26 (7.3)[a]
口腔咽頭痛	23 (6.5)

N-J = 経鼻空腸

a. 医療機器挿入合併症のすべての有害事象は，1 種類以上の基本語，すなわち口腔咽頭痛，腹部膨満，腹痛，腹部不快感，疼痛，咽喉刺激感，消化管損傷（胃裂傷），食道出血（少量及び自己限定的），不安，嚥下障害，口腔咽頭不快感及び嘔吐にも読み替えた。

相互参照： S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.6, Appendix 16.2__7.1

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 M12-921 試験

M12-921 試験では死亡に至った有害事象（敗血症）が 1 名に発現した（表 2.7.4-53）。

- 被験者番号 1801：8[redacted] 歳の日本人女性であり，投与 25 日目（PEG-J 投与 17 日目）に右大腿骨を骨折（高度）が発現したため，投与 26 日目に治験薬の最終投与を行った。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 日目に高度の敗血症が発現した。更に，本被験者は投与 65 日目に高度の DIC が発現し，治療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。PEG-J は投与 86 日目に抜去した。治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

M12-921 試験では，死亡に至った有害事象は治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に認められなかった。

本被験者の詳細な経過を 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4-53. 死亡の一覧（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目（N-J 留置）からの発現日	発現期間（日）	治療システムとの因果関係	処置 [a]	重症度	重篤理由 [b]	転帰
1801	8[redacted]/女性	敗血症	64	23	関連なし	1, 2, 6	高度	1, 2	死亡

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

注：年齢はベースラインでの年齢

注：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に死亡に至った有害事象は認められなかった。

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断，4 = その他，5 = 減量，6 = 併用薬の投与中止，7 =その他の処置

b. 1 = 死亡, 2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 40

2.7.4.2.1.2.2 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。

M12-921 試験を完了した 28 名及び M12-925 試験から登録した 2 名の被験者が含まれる M12-923 試験の安全性解析対象集団では，データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）で 2 名の死亡が報告された。1 名に死亡に至った有害事象が発現し，また，1 名が評価期間以外に発現した有害事象により死亡した（表 2.7.4-54）。

- 被験者番号 4101（台湾人）：6[redacted] 歳の男性であり，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。
- 被験者番号 1301（日本人）：4[redacted] 歳の男性であり，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。

M12-923 試験では，死亡に至った有害事象は治療システムへの曝露終了か曝露終了後 30 日に認められなかった。

本被験者の詳細な経過を 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4-54. 死亡の一覧（M12-923 試験，安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目（N-J 留置）からの発現日	発現期間（日）	治療システムとの因果関係	処置[a]	重症度	重篤理由[b]	転帰
4101	6[redacted]/男性	腸閉塞	547	2	関連なし	1, 7	高度	1, 2	死亡
		敗血症	547	2	関連なし	1, 2	高度	1, 2	死亡
		ショック	547	2	関連なし	1, 2	高度	1, 2	死亡
1301	4[redacted]/男性	溺死[c]	603	1	関連なし	7	高度	1	死亡

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

注：年齢はベースラインでの年齢

注：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に死亡に至った有害事象は認められなかった。
被験者番号 1301 は試験中止後に評価期間以外に発現した有害事象により死亡した。

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断，4 = その他，5 = 減量，6 = 併用薬の投与中止，7 =その他の処置

b. 1 = 死亡，2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，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，7 = 自然流産，8 = 人工中絶

c. 評価期間以外に発現した有害事象

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 44

2.7.4.2.1.2.3 M12-925 試験

M12-925 試験では，死亡又は死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.2.4 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，死亡に至った有害事象が 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。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。試験及び被験者別の死亡の一覧を表 2.7.4-55 に示す。

治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に発現した死亡に至った有害事象は S187-3-005 試験で 2 名に認められた（被験者番号 211-002：誤嚥性肺炎，被験者番号 382-008：肺炎）。

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 2.7.4-55. 海外第 III 相試験でのすべての死亡

被験者	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]	130 – 130	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，関節全置換術が必要になった。		
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）[d]	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	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） [d]	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

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. すべての死亡は，S187-3-004 試験に登録さ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. 試験治療下外での発現。

d. 治療システムへの露終了から曝露終了後 30 日に発現した死亡に至った有害事象

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

All PEG-J Analysis Set で認められた死亡は，Open-Label LCIG Analysis Set で発現したのと同じ被験者であり，PEG-J を留置した被験者で発現した。死亡した 18 名（試験治療下以外での死亡：1 名，有害事象による死亡：17 名）のうち，1 名の死亡は，用量調節期に発現し，処置後合併症により死亡した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 M12-921 試験

重篤な有害事象が 12.9%（4/31 名）に発現した（表 2.7.4-56）。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。

4 名で発現した重篤な有害事象を以下に示す。

- 被験者番号 1403（日本人）：投与 1 日目に誤嚥性肺炎，投与 54 日目に医療機器屈曲，投与 57 日目に医療機器位置異常及び投与 59 日目に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，それぞれ投与 11 日目，投与 60 日目，投与 60 日目及び投与 79 日目に回復した。
- 被験者番号 1801（日本人）：投与 25 日目に大腿骨骨折，投与 62 日目に誤嚥性肺炎，投与 64 日目に敗血症及び投与 65 日目に DIC 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。投与 63 日目に大腿骨骨折は消失した。被験者は投与 86 日目に敗血症により死亡に至った。誤嚥性肺炎及び DIC は死亡時に継続していた。
- 被験者番号 3002（韓国人）：投与 9 日目に腹痛，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。本被験者は投与 22 日目に回復した。

- 被験者番号 4101（台湾人）：投与 11 日目にメレナが発現し，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。投与 12 日目に本被験者は回復した。

M12-921 試験では，治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の詳細な経過を 2.7.6 項に示す。

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）

被験者番号	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目（N-J 留置）からの発現日	発現期間（日）	治療システムとの因果関係	処置 [a]	重症度	重篤理由 [b]	転帰
1403	7[redacted]/女性	誤嚥性肺炎	1	11	関連あり	2, 7	高度	3, 6	回復
		医療機器屈曲	54	7	関連あり	3, 7	高度	3	回復
		医療機器位置異常	57	4	関連あり	3, 7	高度	3	回復
		消化管穿孔	59	21	関連あり	2, 3	高度	3	回復
1801	8[redacted]/女性	大腿骨骨折	25	39	関連なし	3, 7	高度	3	回復
		誤嚥性肺炎	62	25	関連なし	1, 2, 7	高度	2, 3	死亡の時点で未回復
		敗血症	64	23	関連なし	1, 2, 6	高度	1, 2	死亡
		播種性血管内凝固	65	22	関連なし	2	高度	2	死亡の時点で未回復
3002	6[redacted]/女性	腹痛	9	14	関連あり	2, 7	中等度	3	回復
		便秘	9	14	関連あり	2, 7	中等度	3	回復
4101	6[redacted]/男性	メレナ	11	2	関連なし	2, 7	軽度	3	回復

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

注：年齢はベースラインでの年齢

注：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に重篤な有害事象は認められなかった。

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断，4 = その他，5 = 減量，6 = 併用薬の投与中止，7 =その他の処置

b. 1 = 死亡，2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 41

2.7.4.2.1.3.2 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。

M12-921 試験を完了した 28 名及び M12-925 試験から登録した 2 名の被験者が含まれる M12-923 試験の安全性解析対象集団では，重篤な有害事象が 26.7%（8/30 名）に発現した（表 2.7.4-57）。

重篤な有害事象は，誤嚥性肺炎が 6.7%（2/30 名）で発現し，腹痛，便秘，消化管穿孔，腸閉塞，メレナ，医療機器位置異常，医療機器屈曲，腹膜炎，肺炎，敗血症，硬膜下血腫，脱水，譫妄，うつ病及びショックが各 3.3%（1/30 名）で発現した。このうち 4 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（誤嚥性肺炎，譫妄，腹痛，便秘，医療機器屈曲，医療機器位置異常，消化管穿孔及び腹膜炎）。死亡に至った有害事象（被験者番号 4101）を除き，いずれの重篤な有害事象も回復した。8 名中 3 名（10.0%）が重篤な有害事象により中止（被験者番号 1403 及び 1301），または死亡（被験者番号 4101）した。

8 名で発現した重篤な有害事象を以下に示す。

- 被験者番号 1301（日本人）：投与 497 日目にうつ病，投与 499 日目に譫妄が発現した。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。本被験者は投与 512 日目に譫妄から回復したが，うつ病は投与 603 日目の溺死による死亡の時点で未回復であった。
- 被験者番号 1403（日本人）：2.7.4.2.1.3.1 項で示したように先行試験である M12-921 試験において誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化管穿孔が発現した。M12-923 試験の試験期間中に投与 180 日に腹膜炎及び投与 199 日目に医療機器屈曲が発現した。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「関連あり」と判断された。また本被験者は腹膜炎及び医療機器屈曲により M12-923 試験を中止した。
- 被験者番号 1404（日本人）：投与 207 日目に肺炎が発現し，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。本被験者は投与 233 日目に回復した。
- 被験者番号 1502（日本人）：投与 177 日目に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。本被験者は投与 181 日目に回復した。
- 被験者番号 1503（日本人）：投与 236 日目に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。本被験者は投与 264 日目に回復した。
- 被験者番号 1702（日本人）：投与 206 日目に脱水が発現し，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。本被験者は投与 248 日目に回復した。

- 被験者番号 3002（韓国人）：2.7.4.2.1.3.1 項で示したように先行試験の M12-921 試験において腹痛，便秘が発現した。
- 被験者番号 4101（台湾人）：2.7.4.2.1.3.1 項で示したように先行試験の M12-921 試験においてメレナが発現した。投与 341 日目に腸閉塞が発現し，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。本被験者は投与 348 日目に回復した。その後，投与 547 日目に腸閉塞（再発），ショック及び敗血症が発現した。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。本被験者は腸閉塞，ショック及び敗血症により投与 548 日目に死亡し，中止した。

M12-923 試験では，治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の詳細な経過を 2.7.6 項に示す。

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）

被験者番号	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	発現日	発現期間（日）	治療システムとの因果関係	処置 [a]	重症度	重篤理由 [b]	転帰
1502	5[redacted]/男性	誤嚥性肺炎	177	5	関連あり	2, 7	軽度	3	回復
1503	7[redacted]/女性	硬膜下血腫	236	29	関連なし	7	中等度	3	回復
1301	4[redacted]/男性	うつ病	497	107	関連なし	2, 7	中等度	3	死亡の時点で未回復
		譫妄	499	14	関連あり	1, 7	中等度	6	回復
3002	6[redacted]/女性	腹痛	9	14	関連あり	2, 7	中等度	3	回復
		便秘	9	14	関連あり	2, 7	中等度	3	回復
4101	6[redacted]/男性	メレナ	11	2	関連なし	2, 7	軽度	3	回復
		腸閉塞	341	8	関連なし	2, 7	中等度	3	回復
		腸閉塞	547	2	関連なし	1, 7	高度	1, 2	死亡
		敗血症	547	2	関連なし	1, 2	高度	1, 2	死亡
		ショック	547	2	関連なし	1, 2	高度	1, 2	死亡
1702	7[redacted]/女性	脱水	206	43	関連なし	2	軽度	3	回復
1403	7[redacted]/女性	誤嚥性肺炎	1	11	関連あり	2, 7	高度	3, 6	回復
		医療機器屈曲	54	7	関連あり	3, 7	高度	3	回復
		医療機器位置異常	57	4	関連あり	3, 7	高度	3	回復
		消化管穿孔	59	21	関連あり	2, 3	高度	3	回復
		腹膜炎	144	33	関連あり	2, 6, 7	軽度	3	回復
		腹膜炎	180	39	関連あり	1, 7	高度	6	回復

被験者番号	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	発現日	発現期間（日）	治療システムとの因果関係	処置[a]	重症度	重篤理由[b]	転帰
		医療機器屈曲	199	14	関連あり	1, 7	高度	3	回復
1404	4[redacted]/男性	肺炎	207	27	関連なし	2	中等度	6	回復

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 1 = 中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断，4 = その他，5 = 減量，6 = 併用薬の投与中止，7 =その他の処置

b. 1 = 死亡，2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，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

注：[redacted] 52 [redacted]の[redacted]解析のデータカットオフ時点の有害事象を示す。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：年齢はベースラインでの年齢

注：治療システムへの曝露終了から曝露終了後 30 日に重篤な有害事象は認められなかった。

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

2.7.4.2.1.3.3 M12-925 試験

M12-925 試験では導入期（経口 LC 投与）に重篤な有害事象は発現しなかった。

LCIG 治療期（N-J 投与）では重篤な有害事象が 1 名（被験者番号 501）に発現した。重篤な有害事象は投与 10 日目に体感幻覚，投与 6 日目に妄想及び投与 9 日目に幻聴が発現し，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，本被験者は試験終了時には回復した。

LCIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日に発現した重篤な有害事象は，被験者番号 501 での幻聴及び体感幻覚であった。

表 2.7.4-58. 重篤な有害事象の一覧（M12-925 試験）

被験者番号	年齢 *	性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 治療期間での発現日	発現期間	治療システムとの因果関係	処置 [a]	重症度	重篤理由 [b]	転帰
501	6[redacted]	男性	体感幻覚 [c]	10	4	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復
			妄想	6	8	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復
			幻聴 [c]	9	11	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断，4 = その他

b. 1 = 死亡, 2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，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，7 = 自然流産，8 = 人工流産

c. LCIG の曝露終了から曝露終了後 30 日に発現した重篤な有害事象

* ベースラインでの年齢相互参照：M12-925 試験 CSR Table 39

2.7.4.2.1.3.4 海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では，重篤な有害事象が 16.9%（12/71 名）に発現した。投与群別では LCIG 投与群で 13.5%（5/37 名），経口 LC 投与群で 20.6%（7/34 名）に発現した。処置及び機器関連事象を除いた有害事象の発現率は LCIG 投与群で 10.8%（4/37 名）及び経口 LC 投与群で 17.6%（6/34 名）であった（ISS [R&D/12/077] Table 53）。大半の重篤な有害事象は，投与群を通じて別々の被験者に単独で発現した。

Open-Label LCIG Analysis Set では，重篤な有害事象は 35.7%（147/412 名）に発現した。レボドパ / カルビドパ又は原疾患のパーキンソン病と関連している可能性が高い重篤な有害事象の発現を評価するために，重篤な処置及び機器関連事象は除いた場合についても評価し，その発現率は 30.1%（124/412 名）であった（表 2.7.4-59）。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は，肺炎（3.6%），股関節部骨折，及び多発ニューロパチー（各 2.2%），パーキンソン病（1.9%），体重減少（1.5%），うつ病，転倒及び尿路感染（各 1.0%）であった。重篤な有害事象のパーキンソン病は，すべて下層語である「パーキンソン病の増悪」に読み替えた。重篤な有害事象のパーキンソン病の原因は，医療機器の問題による LCIG の中断，パーキンソン病の進行又はパーキンソン病症状の一時的な代償不全であった。

治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象は 12.4%（51/412 名）に発現した。1%以上に発現した関連のある重篤な有害事象は，パーキンソン病（1.9%），多発ニューロパチー（1.9%）及び体重減少（1.5%）であった。肺炎又は股関節部骨折で治療システムと関連のある重篤な有害事象は認められなかった。治療システムとの関連のある重篤な有害事象が発現した被験者のほとんど（40/51 名）が回復した。このうち，重篤なパーキンソン病が発現した全被験者 8 名及び重篤な体重減少が発現した 6 名中 3 名の回復も含まれる。多発ニューロパチー事象が発現した被験者 9 名は回復しなかった。これらの詳細は，2.7.4.2.1.4.2 項に示す。

重篤な有害事象の期間別（月毎）発現率は，6.6%-8.4%と比較的安定していた（表 2.7.4-60）。

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）

曝露期間（日）	N	有害事象 n (%)	「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象 n (%)	「関連あるかもしれない」以上と判断され，回復した有害事象 [a] n (%)
1–28	412	27 (6.6)	13 (3.2)	12 (2.9)
29–59	412	32 (7.8)	10 (2.4)	8 (1.9)
60–89	377	31 (8.2)	8 (2.1)	6 (1.6)
90–119	371	31 (8.4)	9 (2.4)	5 (1.3)
120–149	364	24 (6.6)	8 (2.2)	5 (1.4)
150–179	356	27 (7.6)	10 (2.8)	6 (1.7)
180–209	355	25 (7.0)	9 (2.5)	5 (1.4)
210–239	350	23 (6.6)	10 (2.9)	6 (1.7)
240–269	342	25 (7.3)	13 (3.8)	7 (2.0)
270–299	334	22 (6.6)	12 (3.6)	6 (1.8)
300–329	323	25 (7.7)	13 (4.0)	6 (1.9)
330–359	312	22 (7.1)	12 (3.8)	5 (1.6)
≥ 360 [b]	306	52 (17.0)	21 (6.9)	10 (3.3)
合計	412	124 (30.1)	51 (12.4)	40 (9.7)

a. 治験責任医師による評価

b. 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被験者：107 名

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 55

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	合計 N = 412	重篤な有害事象発現時の曝露日数，n (%) 1–28 N = 412	29–59 N = 412	60–89 N = 377	90–119 N = 371	120–149 N = 364	150–179 N = 356	180–209 N = 355	210–239 N = 350	240–269 N = 342	270–299 N = 334	300–329 N = 323	330–359 N = 312	≥ 360[a] N = 306
合計	124 (30.1)	27 (6.6)	32 (7.8)	31 (8.2)	31 (8.4)	24 (6.6)	27 (7.6)	25 (7.0)	23 (6.6)	25 (7.3)	22 (6.6)	25 (7.7)	22 (7.1)	52 (17.0)
感染症および寄生虫症														
肺炎	15 (3.6)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	7 (2.3)
尿路感染	4 (1.0)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)
傷害，中毒および処置合併症														
転倒	4 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.0)
股間節部骨折	9 (2.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.3)	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)
臨床検査														
体重減少	6 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (1.6)
神経系障害														
パーキンソン病	8 (1.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
多発ニューロパチー	9 (2.2)	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	4 (1.2)	4 (1.2)	4 (1.3)	7 (2.3)
精神障害														
うつ病	4 (1.0)	0	1 (0.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)

a. 540 日以上の曝露：175 名，730 日以上の曝露 107 名

注：期間別での重篤な有害事象が発現した被験者数を示す。

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 56