Active-Controlled Analysis Set 及び 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いた重篤な有害事象を表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62 にそれぞれ示す。

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）

	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 (%)
重篤な有害事象*	4 (10.8)	6 (17.6)	4 (10.8)	5 (14.3)
感染症および寄生虫症				
肺炎	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
精神障害				
錯乱状態	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0

*: 曝露終了から曝露終了後 30 日に重篤な有害事象は大腿骨骨折，ジスキネジー及びパーキンソン病が各 1 例に発現した。
プログラムソースコード：[redacted]

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）

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 (%)
重篤な有害事象	124 (30.1)	124 (30.1)
感染症および寄生虫症		
肺炎*	15 (3.6)	14 (3.4)
尿路感染	4 (1.0)	4 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	4 (1.0)	4 (1.0)
股関節部骨折	9 (2.2)	9 (2.2)
臨床検査		
体重減少	6 (1.5)	6 (1.5)

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 (%)
神経系障害		
パーキンソン病*	8 (1.9)	6 (1.5)
多発ニューロパチー*	9 (2.2)	7 (1.7)
精神障害		
うつ病*	4 (1.0)	3 (0.7)

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

N-J 試験期間（S187-3-004 試験：3004 Analysis Set）

S187-3-004 試験では N-J 試験期間では重篤な有害事象が 6 名（1.7%）に発現した。その内訳は，脂肪肝及び失神が 1 名並びに貧血，肺炎，尿路感染，体重減少及び基底細胞癌が各 1 名であった。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」と判断された事象は失神及び体重減少であった。その他の重篤な有害事象は「関連なし」と判断された。N-J 試験期間に発現した重篤な有害事象 6 名中 4 名は回復した。1 名で重篤な肺炎が発現し，本事象により中止に至ったが，転帰は報告されなかった。他の 1 名では重篤な体重減少が投与 1 日目に発現し，投与 437 日目の LCIG の最後の投与時点で継続中であった。この被験者の体容量指標（以下「BMI」）は，スクリーニング時点（投与–21 日目）で 25 kg/m^2 であり，投与 437 日目の最後の体重評価時点で 19 kg/m^2 であった。

PEG-J を留置した被験者（All PEG-J Analysis Set）

All PEG-J Analysis Set で処置及び機器関連事象の発現率は，最初の 4 週間で高かったが（61.8% [244/395 名]），ほとんどが非重篤であり，最初の 4 週間での重篤な有害事象の発現率は低かった（8.1% [32/395 名]）（表 2.7.4-49）。このうち，重篤な有害事象の大半が PEG-J 留置手術後 1 週間以内に認められた。PEG-J 留置後 2 週目から 4 週目に重篤な処置及び機器関連事象の発現率は 2%未満であった。

All PEG-J Analysis Set では，平均投与期間が 546 日間で 590.2 人・年での曝露において処置及び機器と関連した重篤な有害事象が 13.9%（55/395 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」以上と判断された重篤な有害事象は 13.2%（52 名）に発現した。重篤な有害事象は，32 名（8.1% [32/395 名] 又は 58% [32/55 名]）が PEG-J 留置後 4 週間以内に発現し，32 名中 26 名は 1 週間以内に発現した。1%以上に発現した，重篤な処置及び機器関連事象は，医療機器挿入合併症（7.3%），腹痛（3.5%），腹膜炎（2.8%），気腹（2.3%），術後創感染及び医療機器位置異常（各 1.5%），小腸閉塞及び医療機器閉塞（各 1.0%）であった。重篤な医療機器挿入合併症は 29 名に発現し，大半の被験者では別の有害事象（PT）に二重に読み替えられていた。それらの有害事象（PT）の内訳は，腹痛，気腹，腹膜炎

及び小腸出血（十二指腸穿孔による）であった。All PEG-J Analysis Set では重篤な処置及び機器関連事象が発現した被験者は，ほとんどが後遺症なく回復した。

重篤な処置及び機器関連事象が発現した 55 名中 5 名は PEG-J 留置後 4 週間以内に重篤な有害事象により中止したが，いずれも後遺症なしに回復した。PEG-J 留置後 4 週間以降に処置及び機器関連事象の重篤な有害事象により中止した 8 名中 7 名が後遺症なしに回復した。

重篤な処置及び機器関連事象の発現率は，治療の最初の 4 週間が最も高く，その後低下し，期間別の発現率は低く推移した。治験責任医師により「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も同様であり，「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大半が消失した（表 2.7.4-63）。

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）

曝露期間（日）	有害事象 n (%)	「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な害事象 [a] n (%)	「関連あるかもしれない」以上と判断され，回復した重篤な有害事象 [a] n (%)
1 – 28 (N = 395)	32 (8.1)	31 (7.8)	31 (7.8)
29 – 59 (N = 395)	9 (2.3)	9 (2.3)	9 (2.3)
60 – 89 (N = 382)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)
90 – 119 (N = 375)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.1)
120 – 149 (N = 365)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.5)
150 – 179 (N = 360)	0	0	0
180 – 209 (N = 356)	4 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)
210 – 239 (N = 351)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)
240 – 269 (N = 347)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
270 – 299 (N = 344)	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)
300 – 329 (N = 338)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
330 – 359 (N = 329)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
≥ 360 (N = 321)[b]	16 (5.0)	14 (4.4)	14 (4.4)
合計 (N = 395)	55 (13.9)	52 (13.2)	52 (13.2)

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

b. 曝露が 540 日以上の被験者 180 名，730 日以上の被験者 113 名

相互参照：ISS (R&D/12/077) Table 2.4__2.8.3.1，Table 2.4__2.8.3.2，Table 2.4__2.8.4.1，Table 2.4__2.8.4.2，Table 2.4__2.8.5.1，Table 2.4__2.8.5.2

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いた重篤な有害事象を表 2.7.4-64 に示す。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=395) n (%)	治験薬投与終了時 (N=395) n (%)
重篤な有害事象	55 (13.9)	54 (13.7)
胃腸障害		
腹痛*	14 (3.5)	13 (3.3)
腹膜炎	11 (2.8)	11 (2.8)
気腹	9 (2.3)	9 (2.3)
小腸閉塞	4 (1.0)	4 (1.0)
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*	29 (7.3)	28 (7.1)
医療機器位置異常*	6 (1.5)	5 (1.3)
医療機器閉塞	4 (1.0)	4 (1.0)
感染症および寄生虫症		
術後創感染	6 (1.5)	6 (1.5)

*: 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]

海外試験での重篤な有害事象を発現した被験者は，付録 2.7.4.8 表 2.7.4-91 – 付録 2.7.4.8 表 2.7.4-94 に示す。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

M12-921 試験

M12-921 試験では中止に至った有害事象は 1 名（被験者番号 1801）に誤嚥性肺炎及び敗血症が発現した。本事象は治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断され，いずれの有害事象も重篤であり，敗血症は死亡に至る有害事象であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。

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（先行試験である M12-921 試験から継続した被験者では M12-921 試験の 12 週間の投与期間を含む）において，10.0%（3/30 名）に中止に至った有害事象が発現した。

2.7.4.2.1.3.2 項で示したように 3 名に中止に至った有害事象が発現した。その内訳は以下の通りであった。

- 被験者番号 1403 に投与 54 日目に医療機器屈曲及び投与 144 日目に腹膜炎が発現した。投与 180 日目に腹膜炎及び投与 199 日目に医療機器屈曲が再び発現し中止に至った。いずれの事象も重篤であり，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。
- 被験者番号 1301 に投与 499 日目に譫妄が発現し中止に至った。本被験者は本事象から回復した。本事象は重篤であり，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。
- 被験者番号 4101 に投与 341 日目に重篤な腸閉塞が発現した。本被験者は投与 547 日目に腸閉塞（再発），ショック及び敗血症が発現し，中止に至った。これらの事象は重篤で死に至るものであり，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。

M12-925 試験

M12-925 試験での導入期（経口 LC 投与）に 1 名（被験者番号：301）に中止に至った有害事象（報告語：Parkinson's disease aggravated）が発現した。本事象は導入期の経口 LC 投与 4 日目に発現し，試験終了時には消失した。

LCIG 治療期（N-J 投与）では，中止に至った有害事象が 1 名（被験者番号 501）に発現し，いずれも重篤な有害事象であった。詳細は 2.7.4.2.1.3.3 項に示す。

海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では，中止に至った有害事象が 4.2%（3/71 名）に発現した。その内訳は，LCIG 投与群の 1 名（幻覚及び精神病性障害）及び経口 LC 投与群の 2 名であった（腹膜炎及び処置後合併症：1 名，処置後分泌物による）（表 2.7.4-65）。

Open-Label LCIG Analysis Set では，中止に至った有害事象が 10.9%（45/412 名）に発現した。その内訳は，N-J 投与期間での中止が 3 名及び PEG-J 留置後の中止が 42 名であった。発現率が 1%以上であった中止に至った有害事象は，医療機器挿入合併症（2.2%），肺炎（1.0%）及び腹痛（1.0%）であった（表 2.7.4-65）。

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」と判断された有害事象は 25 名に発現した。これらの SOC 別の内訳は「胃腸障害」が 12 名，「精神障害」が 4 名，「神経系障害」が 3 名，「感染症および寄生虫症」が 2 名，「心臓障害」が 1 名，「肝胆道系障害」が 1 名，「傷害，中毒および処置合併症」が 1 名及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 1 名であった。

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）

	解析対象集団 n (%)		
	Active-Controlled		
	LCIG	経口 LC	Open-Label LCIG
基本語（MedDRA 14.0）	N = 37	N = 34	N = 412
有害事象	1 (2.7)	2 (5.9)	45 (10.9)
医療機器挿入合併症	0	0	9 (2.2)
腹痛	0	0	4 (1.0)
腹膜炎	0	1 (2.9)	1 (0.2)
ジスキネジー	0	0	2 (0.5)
死亡	0	0	2 (0.5)
幻覚	1 (2.7)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	4 (1.0)
精神病性障害	1 (2.7)	0	1 (0.2)
自殺既遂	0	0	2 (0.5)
心筋梗塞	0	0	2 (0.5)

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 65，Table 66

All PEG-J Analysis Set では，中止に至った処置及び機器関連事象は 11.4%（45/395 名）に発現した。42 名は非盲検での LCIG の治療を中止し，Open-Label LCIG Analysis Set における中止として集計した。3 名は二重盲検での治療を中止し（LCIG 投与群：1 名，経口 LC 投与群：2 名），Active-Controlled Analysis Set における中止として集計した。中止に至った重篤な事象は 12 名に発現した。このうち 5 名では重篤な処置及び機器関連事象が PEG-J 留置後から 4 週以内に発現した。

N-J 期間中では，中止に至った有害事象が 5 名に発現した。この内訳は 2 名が LCIG 投与前に発現した有害事象により中止し（嚥下障害，嘔吐及び医療機器挿入合併症：1 名，不安：1 名），3 名が LCIG 投与後に発現した有害事象により中止した（肺炎，心電図 QT 延長及び幻覚：各 1 名）。

2.7.4.2.1.4.2 注目すべき有害事象

リスク管理活動に基づき，製剤又は被験者集団と関連する注目すべき有害事象を各試験又は各解析集団に設定した。

M12-921 試験

M12-921 試験では，注目すべき有害事象として多発ニューロパチー，体重減少，誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥及び消化器障害及び手技に関連する有害事象について評価した。

多発ニューロパチー

多発ニューロパチー（AESI）の広域検索では，神経根障害が 3.2%（1/31 名，被験者番号 4101）に発現した。本事象は軽度であり，試験終了時には継続中であった。被験者番号 4101 では投与 85 日目に神経根障害が発現し，血中ホモシステイン増加を伴っていた。本事象は治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 31 n (%)
有害事象	1 (3.2)
神経系障害	
神経根障害	1 (3.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 35

体重減少

体重減少（AESI）は 12.9%（4/31 名）に発現した。その内訳は体重減少（PT）が 6.5%（2/31 名），食欲減退及び栄養障害が各 3.2%（1/31 名）であった。いずれの事象も軽度又は中等度であった。このうち，3 名（被験者番号 1301，1403 及び 4004）で PCS 基準に該当する体重減少が認められた。

表 2.7.4-67.　注目すべき有害事象：体重減少（M12-921 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 31 n (%)
有害事象	4 (12.9)
臨床検査	
体重減少	2 (6.5)
代謝および栄養障害	
食欲減退	1 (3.2)
栄養障害	1 (3.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 36

消化器障害及び手技に関連する有害事象

消化器障害及び手技に関連する有害事象（AESI）は，87.1%（27/31 名）に発現した。発現率が高かった有害事象（10%以上）は，切開部位痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），処置による疼痛が 16.1%（5/31 名）及び切開部位紅斑が 12.9%（4/31 名）であった。高度な有害事象は，医療機器位置異常，医療機器屈曲及び消化管穿孔が各 3.2%（1/31 名）に発現し，いずれの事象も重篤であり，同一の被験者（被験者番号 1403）での発現であった（2.7.4.2.1.3.1 項）。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 31 n (%)
有害事象	27 (87.1)
胃腸障害	
腹部不快感	1 (3.2)
腹痛	2 (6.5)
上腹部痛	2 (6.5)
胃潰瘍	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)
イレウス	1 (3.2)
気腹	1 (3.2)
口内炎	1 (3.2)
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)
医療機器位置異常	1 (3.2)
医療機器屈曲	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	
カテーテル留置部位感染	1 (3.2)
切開部位蜂巣炎	1 (3.2)
切開部位感染	1 (3.2)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.2)
ストーマ部感染	2 (6.5)
傷害，中毒および処置合併症	
切開部位紅斑	4 (12.9)
切開部位痛	13 (41.9)
術後イレウス	1 (3.2)
処置による疼痛	5 (16.1)
ストーマ部紅斑	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	
過剰肉芽組織	10 (32.3)
皮膚潰瘍	1 (3.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 38

誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥

誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥（AESI）は，22.6%（7/31 名）に発現した。その内訳は誤嚥性肺炎（PT）及び発熱が各 6.5%（2/31 名），胃食道逆流性疾患，呼吸困難及び湿性咳嗽が各 3.2%（1/31 名）に発現した。高度な有害事象は，誤嚥性肺炎が 6.5%（2/31 名）に発現し，いずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3.1 項）。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 31 n (%)
有害事象	7 (22.6)
胃腸障害	
胃食道逆流性疾患	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	2 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	1 (3.2)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)
湿性咳嗽	1 (3.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 37

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，注目すべき有害事象として多発ニューロパチー，体重減少，誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥及び消化器障害及び手技に関連する有害事象について評価した。

多発ニューロパチー

多発ニューロパチー（AESI）の広域検索では，神経根障害及び筋力低下が 3.3%（1/30 名，被験者番号 4101）に発現した。いずれの事象も軽度であった。本被験者はその後に発現した腸閉塞，ショック及び敗血症により投与 548 日目に死亡に至ったが，筋力低下及び神経根障害は死亡の時点で未回復であった。

被験者番号 4101 では，M12-921 試験の項で示したように血中ホモシステイン増加を伴う神経根障害が発現した。M12-923 試験では投与 449 日目に貧血及びビタミン B_6 減少を伴う筋力低下が発現した。特殊な臨床検査で血中ホモシステイン増加及びビタミン B_6 に変化が認められたが，その程度は小さく臨床的に意味の無い変化であった。治験責任医師は被験者番号 4101 で発現した多発ニューロパチー（AESI）は，いずれも治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断した。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 30 n (%)
有害事象	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	
筋力低下	1 (3.3)
神経系障害	
神経根障害	1 (3.3)

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 CSR [redacted] CSR（52 週時）Table 39

体重減少

体重減少（AESI）は 26.7%（8/30 名）に発現した。その内訳は体重減少（PT）が 23.3%（7/30 名），食欲減退が 13.3%（4/30 名）であった。体重減少（AESI）が認められた 8 名中 3 名（被験者番号 1301，1403 及び 4004）では，M12-921 試験の項で記載したように M12-921 試験においても体重減少（AESI）が認められた。いずれの事象も軽度又は中等度であった。2 名の被験者（被験者番号 1004 及び 1005）の体重減少及び 1 名の被験者（被験者番号 1005）の食欲減退がデータカットオフ時に継続中であった。被験者番号 4101 の体重減少及び食欲減退は，腸閉塞，ショック及び敗血症により投与 548 日目に死亡した時点で未回復であった。体重減少（AESI）が発現した 8 名全例（被験者番号 1001，1004，1005，1006，1301，1701，4004，及び 4101）で PCS 基準に該当する体重減少が認められた（2.7.4.4.1.2 項）。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 30 n (%)
有害事象	8 (26.7)
臨床検査	
体重減少	7 (23.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	4 (13.3)

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 [redacted] CSR（52 週時）Table 40

消化器障害及び手技に関連する有害事象

消化器障害及び手技に関連する有害事象（AESI）は，100.0%（30/30 名）に発現した。発現率が高かった有害事象（10%以上）は，過剰肉芽組織が 73.3%（22/30 名），切開部位痛が 50.0%（15/30 名），切開部位紅斑が 26.7%（8/30 名），処置による疼痛が 20.0%（6/30 名），腹痛及びストーマ部感染が各 13.3%（4/30 名），並びに医療機器位置異常が 10.0%（3/30 名）であった（表 2.7.4-72）。

高度な有害事象は，2.7.4.2.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.4.1 項に示したように医療機器位置異常，医療機器屈曲，腹膜炎，胃腸出血，消化管穿孔及び腸閉塞が各 3.3%（1/30 名）発現し，2 名の被験者（被験者番号 1403 及び 4101）に認められた。胃腸出血（被験者番号 4101）を除き，いずれの事象も重篤であった。

消化器障害及び手技に関連する有害事象（AESI）のうち，切開部位痛，処置による疼痛及び腹痛のほとんどが PEG-J 留置後の最初の 1 週間（M12-921 試験から移行した被験者は M12-921 試験での 12 週間の投与期間を含む）で発現し，2 名（被験者番号 1403 及び 4101）を除き，軽度又は中等度であった。また，過剰肉芽組織及び切開部位紅斑のほとんどが PEG-J 留置後の 12 週間（M12-921 試験から移行した被験者は M12-921 試験での 12 週間の投与期間を含む）で発現し，いずれも軽度又は中等度であった。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 30 n (%)
有害事象	30 (100.0)
胃腸障害	
腹部不快感	1 (3.3)
腹痛	4 (13.3)
上腹部痛	1 (3.3)
腹水	1 (3.3)
胃出血	1 (3.3)
胃潰瘍	2 (6.7)
びらん性胃炎	1 (3.3)
胃腸出血	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
イレウス	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
気腹	1 (3.3)
口内炎	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
医療機器挿入合併症	2 (6.7)
医療機器位置異常	3 (10.0)
医療機器屈曲	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	
カテーテル留置部位感染	1 (3.3)
切開部位感染	1 (3.3)
腹膜炎	1 (3.3)
ストーマ部カンジダ	1 (3.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.3)
ストーマ部感染	4 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	
切開部位紅斑	8 (26.7)
切開部位痛	15 (50.0)
術後イレウス	1 (3.3)
処置による疼痛	6 (20.0)
ストーマ部不快感	1 (3.3)
ストーマ部紅斑	2 (6.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 30 n (%)
皮膚および皮下組織障害	
過剰肉芽組織	22 (73.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)

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 [redacted] CSR（52 週時）Table 42

誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥

誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥（AESI）は，33.3%（10/30 名）に発現した。その内訳は発熱が 10.0%（3/30 名），誤嚥性肺炎（PT）が 6.7%（2/30 名），胃食道逆流性疾患，肺炎，呼吸困難，肺浸潤及び湿性咳嗽が各 3.3%（1/30 名）に発現した（表 2.7.4-73）。高度な有害事象は，誤嚥性肺炎が 3.3%（1/30 名，被験者番号 1403）に発現し，これらの高度な事象は，2.7.4.1.1.2 項及び 2.7.4.2.1.3.2 項に示したように重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.3.2 項）。

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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者，N = 30 n (%)
有害事象	10 (33.3)
胃腸障害	
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	
肺炎	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	1 (3.3)
肺浸潤	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	2 (6.7)
湿性咳嗽	1 (3.3)

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 [redacted] CSR（52 週時）Table 41

M12-925 試験

M12-925 試験では，注目すべき有害事象として，多発ニューロパチー，消化器障害及び手技に関連する有害事象，心血管系死亡，誤嚥性肺炎を含む誤嚥，臨床的に意義のある体重減少を事前に設定して評価した。

導入期（経口 LC 投与）では，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）では医療機器に関連した消化器障害として口内炎が 16.7%（1/6 名，被験者番号 501）及び体重減少（AESI）として食欲減退が 16.7%（1/6 名，被験者番号 401）に認められた。この食欲減退は，臨床的に意義のある体重減少と判断された。

海外第 III 相試験

海外第 III 相試験で注目すべき有害事象について評価した解析対象集団の概要を表 2.7.4-74 に示す。

Active-Controlled Analysis Set では，すべての注目すべき有害事象のカテゴリーを評価した。製剤又は被験者集団と関連していることが多い事象である，多発ニューロパチー，体重減少及び心血管系死亡は，Open-Label LCIG Analysis Set でも注目すべき有害事象として評価した。誤嚥性肺炎及び肺炎を含む気道内誤嚥の注目すべき有害事象は，医療機器又は被験者集団と関連している可能性があるため，All PEG-J Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set の両集団で評価した。処置及び機器関連事象は，All PEG-J Analysis Set を用いて評価し，2.7.4.2.1 項，2.7.4.2.1.1.4 項，2.7.4.2.1.3.4 項，2.7.4.2.1.4.1 項に記述した。

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）

注目すべき有害事象	解析対象集団		
	Active-Controlled	Open-Label LCIG[a]	All PEG-J[b]
多発ニューロパチー	X	X	
体重減少	X	X	
心血管系死亡	X	X	
処置及び機器関連事象	X		X
誤嚥性肺炎及び肺炎を含む気道内誤嚥	X	X	X

PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

a. 処置及び機器関連（AESI）は Open-Label LCIG Analysis Set では評価しなかった。Open-Label LCIG Analysis Set では，実薬対照の二重盲検試験に参加した被験者は PEG-J 留置後約 3 ヵ月後に非盲検での LCIG 投与が開始されるためであった。

b. All PEG-J Analysis Set（PEG-J を留置したすべての被験者）を設定した目的は処置及び機器に関連する有害事象を評価するためであった。

多発ニューロパチー

Active-Controlled Analysis Set では，多発ニューロパチー（AESI）が 4/71 名（5.6%），7 件に発現した（44 件 / 100 人・年）。投与群別での発現率は，LCIG 投与群で 2.7%（1/37 名）及び経口 LC 投与群で 8.8%（3/34 名）であった。Active-Controlled Analysis Set での多発ニューロパチー（AESI）は，いずれも軽度又は中等度であった。このうち 2 名が回復し，他の 2 名は試験終了時に継続中であった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，75/412 名（18.2%）に 111 件の多発ニューロパチー（AESI）が発現した（19.1 件 / 100 人・年）（付録 2.7.4.8，表 2.7.4-95）。多発ニューロパチー（AESI）は 75 名中 24 名が回復し，4 名で後遺症が認められた。多発ニューロパチー（AESI）で発現率が最も高かった事象は，多発性ニューロパチー（PT）の 4.1%（17/412 名）であった。多発ニューロパチー（AESI）の発現率が高い期間は，投与 360 日目以降であった。ほとんどの被験者（57/75 名）の多発ニューロパチー（AESI）は，軽度又は中等度であった。高度の多発ニューロパチー（AESI）が発現した 18 名中 9 名がニューロパチーと明確に関連した PT に読み替えられた。この内訳は，多発ニューロパチーが 4 名，神経痛が 2 名，末梢性感覚ニューロパチー，ギラン・バレー症候群及び末梢性感覚ニューロパチーが各 1 名であった。9 名中 7 名が重篤な有害事象であった。

多発ニューロパチー（AESI）が比較的多数の被験者（75 名）に発現した原因としては，全身性多発ニューロパチーの特徴である可能性が低い PT（失語症，構語障害，嚥下障害，球麻痺等）を含む幅広い検索基準を使用したことが一因であったと考えられる。明らかにニューロパチーと関連があると考えられる PT に読み替えられたのは 7.3%（30/412 名）であった（ギラン・バレー症候群，単ニューロパチー，神経痛，末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，及び多発ニューロパチー）。これらの 30 名中 5 名では多発ニューロパチー（AESI）が回復した。

明らかにニューロパチーと関連した PT に読み替えられた注目すべき有害事象のうち，9 名が高度（重篤な有害事象が 7 名）及び軽度又は中等度が 21 名（重篤な有害事象が 8 名）であった。

ビタミン B_6，ビタミン B_{12}，メチルマロン酸（以下「MMA」），葉酸，ホモシステインなどの特殊な生化学検査項目は多発ニューロパチーの危険因子と報告されており，被験者の組み入れの開始後に第 III 相の試験実施計画書の改訂により臨床検査の項目に加えられた。したがって，これら項目のベースライン値が得られていた被験者はごく少数であった。

2.7.4.3.4.4 項（特殊な臨床検査項目の評価）で考察したように，ベースラインの特殊な生化学検査の検査を測定した被験者の大半（51/58 名）では，LCIG の初回投与前にビタミン B_{12} 欠乏症の状態にあり，これらの被験者のほとんどでは，ビタミン B_{12} 欠乏症が試験期間を通じて持続した。2.7.4.3.4.4 項に示したように，ベースラインで代謝性ビタミン B_{12} 欠乏症又はビタミン B_6 異常であった被験者の中に，末梢性ニューロパチーと明らかに関連した注目すべき有害事象を発現した被験者はほとんどいなかった。

体重減少

Active-Controlled Analysis Set では，7/71 名（9.9%）に体重減少（AESI）が 7 件の認められた（44.0 件 / 100 人・年）。投与群別の体重減少（AESI）の発現率は，LCIG 投与群で 2.7%（1/37 名），経口 LC 投与群で 17.6%（6/34 名）であった。この内訳は，食欲減退が 4 名（いずれも経口 LC 投与群），体重減少が 2 名（いずれも経口 LC 投与群）及び栄養障害（体重減少を伴わない）が 1 名（LCIG 投与群）であった。体重減少（AESI）はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象により追加の治療及び投与量を変更した事象はなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，71/412 名（17.2%）に 95 件の体重減少（AESI）が発現した（16.4 件 / 100 人・年）（表 2.7.4-96）。ほとんど（63/71 名）の体重減少（AESI）は，軽度又は中等度であった。体重減少（AESI）で最も多く認められた事象は，体重減少（11.4%［47/412 名］）であった。体重減少（AESI）の発現率が最も高い期間は，投与 360 日目以降であった。

臨床的に意義のある体重減少については 2.7.4.4.1.4 項に示す。

高度の有害事象である体重減少（AESI）は 71 名中 8 名に発現した。その内訳は，体重減少 3 名，栄養障害及び嚥下障害が各 2 名，悪液質及び食欲減退が各 1 名であった。このうち 1 名は悪液質が発現後に死亡し，2 名では LCIG の投与量を減量した。軽度及び中等度の事象に対して治験薬に行った処置は，投与中止（中等度の食欲減退）及び減量（軽度の体重減少）であった。

体重減少（AESI）では重篤な事象が 11 名，中止に至った事象が 1 名（死亡に至った有害事象である悪液質）に発現した。

心血管系死亡

Active-Controlled Analysis Set では，心血管系死亡（AESI）は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，心血管系死亡（AESI）が 3/412 名（0.7%），3 件に発現した（0.5 件 / 100 人・年）。いずれの事象も S187-3-005 試験で発現した。心血管系死亡（AESI）は LCIG の投与開始から 360 日より後に発現し，投与 491 日目に心停止，投与 539 日目に心筋梗塞（同日に死亡），投与 816 日目に突然死が 1 名に発現した。

気道誤嚥

Active-Controlled Analysis Set では，気道誤嚥（AESI）が 9/71 名（12.7%）に 12 件に発現した（75.4 件 / 100 人・年）。発現率は経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群で高かった（8.8%［3/34 名］，16.2%［6/37 名］）。

気道誤嚥（AESI）で，高度の事象が 9 名中 3 名に発現し，その内訳は LCIG 投与群での無気肺が 1 名（非重篤）及び経口 LC 投与群の肺炎の 2 名（いずれも重篤）であった。その他の事象は軽度又は中等度であり，重篤ではなかった。気道誤嚥（AESI）で認められた有害事象（PT）は以下の通りであった。

- LCIG 投与群にのみに発現した事象は 5 名であり，その内訳は無気肺（3 名），発熱（2 名），低換気（1 名）及び逆流性喉頭炎（1 名）であった。このうち，無気肺が

高度であり，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。

- 経口 LC 投与群にのみ発現した有害事象は，胃食道逆流性疾患（1 名）であった。
- LCIG 投与群及び経口 LC 投与群の両方に発現した有害事象（3 名）は，肺炎（LCIG 投与群：1 名及び経口 LC 投与群：2 名）であった。このうち，経口 LC 投与群の 2 名は，いずれも高度及び重篤であり，治療システムとの因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

Open-Label LCIG Analysis Set では，76/412 名（18.4%）に 103 件の気道誤嚥（AESI）が発現した（17.8 件 / 100 人・年）。発現率が高かった事象は，肺炎（4.9%）及び呼吸困難（4.4%）であった。

- 肺炎：20 名に発現し，高度な事象は 9 名，治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された事象が 1 名，中止に至った事象が 4 名，重篤な事象が 15 名（死亡 3 名を含む）であった。肺炎を発現した 6 名は後遺症を伴う回復又は転帰が報告されなかった。
- 呼吸困難：18 名に発現し，死亡に至った事象，重篤な事象及び中止に至った事象は認められなかった。1 名が，高度及び治療システムとの因果関係が「多分関連なし」と判断された。その他の事象は，軽度又は中等度であった。5 名が試験終了時又はデータカットオフ日までに消失しなかった。

<u>N-J 投与期間</u>

3004 解析対象集団の N-J 投与期間中に，気道誤嚥が 3.4%（12/354 名）に発現した。その内訳は，嚥下障害が 3 名，胃食道逆流性疾患が 2 名，発熱が 1 名，肺炎が 2 名，無気肺が 1 名及び呼吸困難が 3 名であった。N-J 投与期間中に中止に至った有害事象は，肺炎（重篤）が 1 名及び嚥下障害（非重篤）が 1 名であった。高度の事象は呼吸困難の 1 名のみであり，その他の事象は軽度又は中等度であった。

All PEG-J Analysis Set

All PEG-J Analysis Set では，76/395 名（19.2%）に 104 件の気道誤嚥（AESI）が発現した（17.6 件 / 100 人・年）。事象別での発現率は Open-Label LCIG Analysis Set と同程度であった。よく見られた事象は，肺炎（5.3%）及び呼吸困難（3.8%）であった。

重篤な有害事象は PEG-J 留置後 2 週間以内に 7 名に発現した。このうち，投与 1 週目に 4 名（肺炎：2 名，誤嚥性肺炎，呼吸不全及び白血球増加症：各 1 名），投与 2 週目に 3 名（肺炎：2 名，嚥下性障害：1 名）が発現し，投与 3 及び 4 週目には発現しなかった。PEG-J 留置後 4 週間以内に発現した非重篤な事象は，胃食道逆流性疾患，発熱，無気肺，呼吸困難，低換気及び逆流性喉頭炎であった。PEG-J 留置から 4 週間経過より後において，重篤な事象のほとんどが，PEG-J 留置後 300 日目以降に発現した（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-97）。

死亡に至った事象が 4 名に発現した（2.7.4.2.1.2.4 項）。回復は認められたものの後遺症が残った事象は 4 名であった（呼吸困難，胃食道逆流性疾患，肺炎及び歯状態不良）。試験終了時又はデータカットオフ日の時点で，気道誤嚥（AESI）で転帰が継続，未回復，又は不明であったのは 76 名中 20 名であった。

内視鏡検査から 7 日以内に気道誤嚥（AESI）が発現した被験者は 76 名中半数未満であった。内視鏡検査のリスクとして知られている気道誤嚥（AESI）との関連性については，個々の CSR に記載した。

2.7.4.2.1.4.3 治験機器の不具合

M12-921 試験

治験機器の不具合は 80.6%（25/31 名）に認められた（表 2.7.4-75）。よく見られた（10%以上）治験機器の不具合の種類は，「その他」が 61.3%（19/31 名），LCIG カセットの不具合が 35.5%（11/31 名），ポンプの不具合及び N-J チューブの不具合が各 12.9%（4/31 名）であった。「その他」のうち，2 名以上に見られた治験機器の不具合の種類は，ストーマ（12/31 名）及び医学的（3/31 名；血圧上昇，PEG 挿入部分付近の湿疹，該当なし）及び PEG 挿入部位周辺の肉芽腫（2/31 名）であった。

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

空腸チューブ（以下「J チューブ」）に関連する不具合が 9.7%（3/31 名）に報告されたが，医療機器（J チューブ）の交換に関連する報告はされなかった。

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）

評価項目	全被験者，N = 31 n (%)
すべての治験機器の不具合	25 (80.6)
有害事象を伴う治験機器の不具合	21 (67.7)
PEG チューブの交換を伴う治験機器の不具合	0
J チューブの交換を伴う治験機器の不具合	0
不具合の種類	
すべての不具合	25 (80.6)
ポンプの不具合	4 (12.9)
N-J チューブの不具合	4 (12.9)
PEG 胃チューブの不具合	2 (6.5)
J チューブの不具合	3 (9.7)
コネクター／アダプターの不具合	1 (3.2)
LC カセットの不具合	11 (35.5)
その他	19 (61.3)

LC = レボドパ / カルビドパ，N-J = 経鼻空腸，PEG = 経皮内視鏡的胃瘻造設術
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 39

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。

治験機器の不具合は 100.0%（30/30 名）に認められ，有害事象を伴う治験機器の不具合は 100.0%（30/30 名）に認められた（表 2.7.4-76）。よく見られた（10%以上）治験機器の不具合の種類は，「その他」が 96.7%（29/30 名），J チューブの不具合が 86.7%（26/30 名），ポンプの不具合が 70.0%（21/30 名），LCIG カセットの不具合が 56.7%（17/30 名），PEG 胃チューブの不具合が 46.7%（14/30 名）及び N-J チューブの不具合が 13.3%（4/30 名）であった。

「その他」のうち，2 名以上に見られた治験機器の不具合の種類は，ストーマ（22/30 名），医学的（4/30 名），PEG 切開部位周囲の肉芽腫（3/30 名），並びに誤操作による使用者の過誤及び医学的事象（2/30 名）であった。有害事象を伴う治験機器の不具合は 100.0%（30/30 名）に認められた。よく見られた（10%以上）医療機器の不具合に関連する有害事象は，医療機器使用部位反応が 86.7%（26/30 名），医療機器変更が 76.7%（23/30 名），医療機器機能不良が 53.3%（16/30 名），使用困難な医療機器が 43.3%（13/30 名），医療機器挿入合併症が 30.0%（9/30 名），医療機器破損及び医療機器閉塞が各 26.7%（8/30 名），医療機器位置異常及び医療機器屈

曲が 23.3%（7/30 名），医療機器色調の問題，医療機器接続不具合，医療機器の問題，医療機器使用法過誤，及び医療機器関連感染が各 16.7%（5/30 名），並びに医療機器リークが各 10.0%（3/30 名）であった。

J チューブの不具合が 86.7%（26/30 名）に報告された。26 名中 24 名が J チューブの交換を伴い，このうち 22 名が治験実施計画書に既定された日本での 6 ヵ月ごとのチューブの交換による報告であった。

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）

評価項目	全被験者，N = 30 n (%)
すべての治験機器の不具合	30 (100)
有害事象を伴う治験機器の不具合	30 (100)
PEG チューブの交換を伴う治験機器の不具合	9 (30.0)
J チューブの交換を伴う治験機器の不具合	24 (80.0)
不具合の種類	
すべての不具合	30 (100)
ポンプの不具合	21 (70.0)
N-J チューブの不具合	4 (13.3)
PEG 胃チューブの不具合	14 (46.7)
J チューブの不具合	26 (86.7)
コネクター／アダプターの不具合	2 (6.7)
LC カセットの不具合	17 (56.7)
その他	29 (96.7)

LC = レボドパ / カルビドパ，N-J = 経鼻空腸，PEG = 経皮内視鏡的胃瘻造設術

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 43

M12-925 試験

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

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）

評価項目	安全性解析集団 N=6 n (%)
全治療機器の不具合	2 (33.3)
有害事象に関連する治療機器の不具合	0
重篤な有害事象を伴う治験機器の不具合	0
中止に至った治療機器の不具合	0
ポンプの治療機器の不具合	0
N-J チューブ挿入の治療機器の不具合	2 (33.3)
アダプターの治療機器の不具合	0
カセットの治療機器の不具合	1 (16.7)
治療機器の不具合がない	4 (66.7)

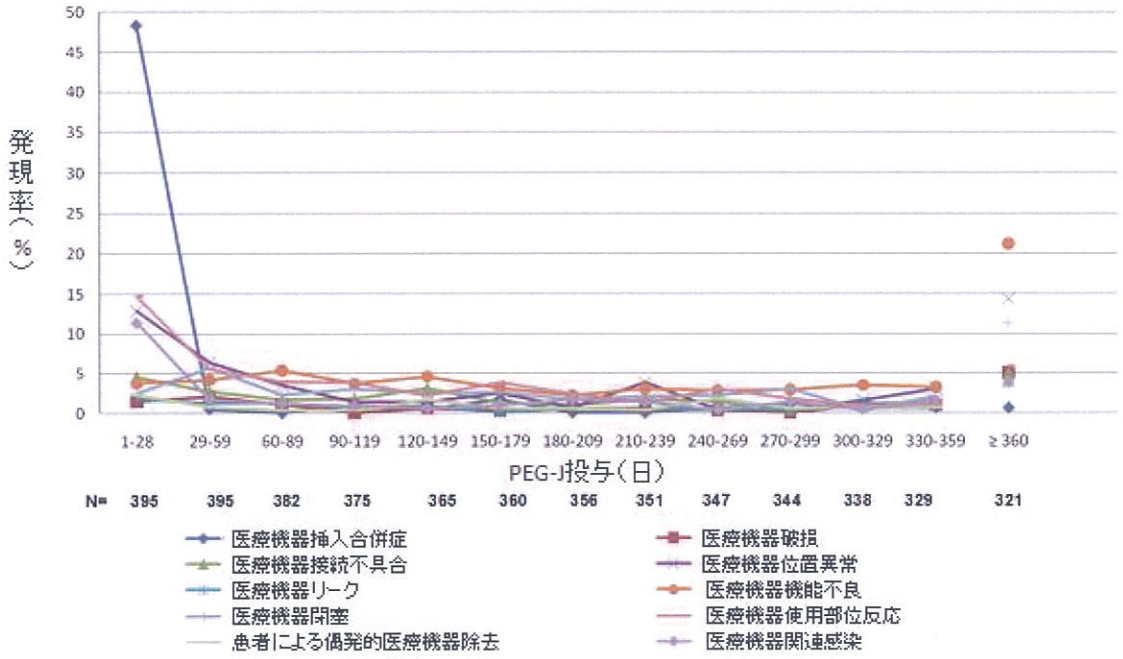
N-J = 経鼻空腸
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 38

海外第 III 相試験

All PEG-J Analysis Set において，PEG-J を留置した被験者のほとんど（90.6%［358/395 名］）に 1 件以上の治験機器の不具合が発現したが（表 2.7.4-78），半数以上の被験者（246/358 名）では処置がとられなかった。最も多かった処置は，ポンプの交換（43.0%［170/395 名］）であった。10%以上に発現した機器関連事象は，時間の経過とともに発現率が低下し，比較的低い水準で安定して推移した（図 2.7.4-5 及び図 2.7.4-6）。各事象が報告されたカテゴリー別で集計しているため（例えば，医療機器リークの PT は，PEG-J 合併症及びストーマ部位合併症の両方に読み替えられて集計されている），機器関連事象の発現数よりも多く示している可能性がある。

All PEG-J Analysis Set では，被験者の約 14%が 1 回以上 PEG チューブを交換し，43%が 1 回以上 J チューブを交換した。被験者の約 3%が 2-4 回のチューブ交換を必要とし，J チューブを交換した被験者の約半数がその後 J チューブを交換した。5 名が，7 回以上の PEG-J チューブを交換した。最初の 1 年間に被験者の 91.3%が PEG チューブ交換を必要とせず，62.9%が J チューブ交換を必要としなかった。

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）

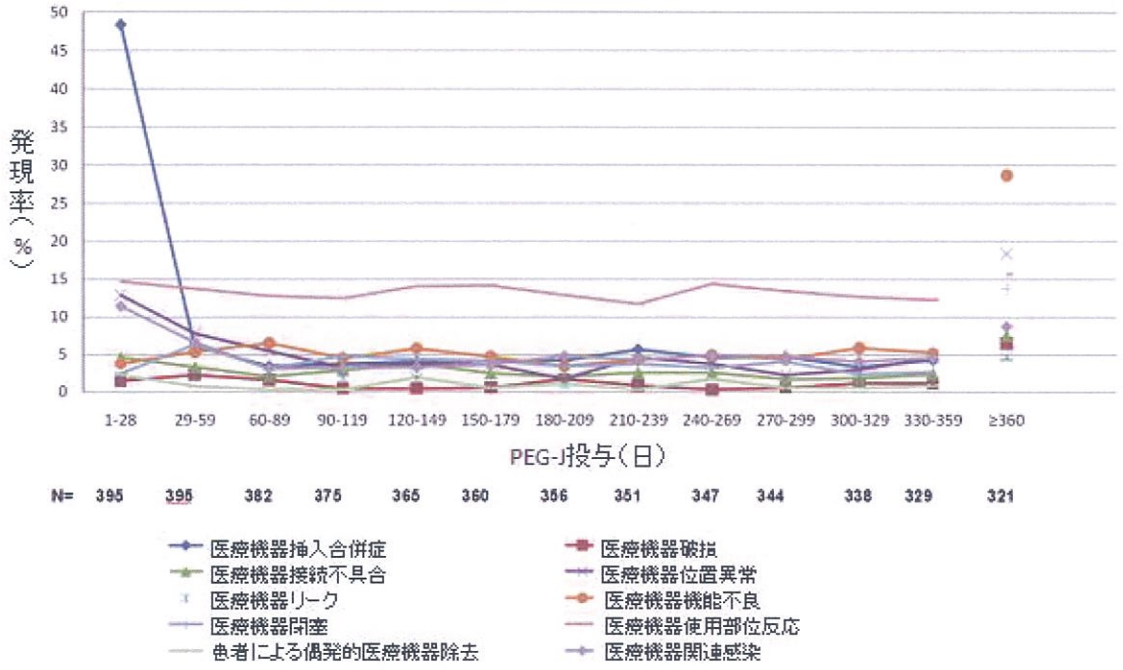


PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した

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

相互参照：ISS (R&D/12/077) Figure 14

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）



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 日以上の曝露を受けた被験者：321 名，540 日以上の曝露を受けた被験者：180 名及び 730 日以上の曝露を受けた被験者：113 名

相互参照：ISS (R&D/12/077) Figure 15

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）

不具合の種類 処置	被験者数（%） N = 395
1 種類以上の不具合が生じた被験者	358 (90.6)
すべての不具合	
薬物投与が中断	42 (10.6)
薬物投与が停止	16 (4.1)
処置なし	246 (62.3)
その他	185 (46.8)
ポンプの交換	170 (43.0)
手術によるチューブの交換	98 (24.8)
手術なしのチューブの交換	84 (21.3)
手術によるチューブの再配置	33 (8.4)
手術なしのチューブの再配置	78 (19.7)
不明	7 (1.8)
J チューブの不具合	
薬物投与が中断	30 (7.6)
薬物投与が停止	7 (1.8)
処置なし	52 (13.2)
その他	83 (21.0)
ポンプの交換	4 (1.0)
手術によるチューブの交換	83 (21.0)
手術なしのチューブの交換	76 (19.2)
手術によるチューブの再配置	27 (6.8)
手術なしのチューブの再配置	66 (16.7)
他の不具合	
薬物投与が中断	3 (0.8)
薬物投与が停止	2 (0.5)
処置なし	111 (28.1)
その他	72 (18.2)
ポンプの交換	4 (1.0)
手術によるチューブの交換	4 (1.0)
手術なしのチューブの交換	1 (0.3)
手術によるチューブの再配置	1 (0.3)
手術なしのチューブの再配置	5 (1.3)
不明	1 (0.3)

不具合の種類 処置	被験者数（%） N = 395
PEG-J の不具合	
薬物投与が中断	9 (2.3)
薬物投与が停止	8 (2.0)
措置なし	88 (22.3)
その他	50 (12.7)
ポンプの交換	1 (0.3)
手術によるチューブの交換	40 (10.1)
手術なしのチューブの交換	19 (4.8)
手術によるチューブの再配置	9 (2.3)
手術なしのチューブの再配置	14 (3.5)
不明	6 (1.5)

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 88

2.7.4.2.1.4.4 他に評価した有害事象

海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，海外での市販後調査に合わせ肝関連事象，腎関連事象及び悪性腫瘍を評価した。また，転倒及び起立性低血圧を評価した。

肝関連事象

Open-Label LCIG Analysis Set では，「薬物と関連した肝障害（SMQ）」により検索した肝関連事象の発現率は 2.9%（12/412 名）であった。発現率が最も高かった肝関連事象は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ（以下「GGT」）増加（0.7%）であったが，これらの所見は臨床的に重要ではないと考えられた。

腎関連事象

Open-Label LCIG Analysis Set では，「急性腎不全（SMQ）」により検索した場合の腎関連事象の発現率は 1.9%（8/412 名）でであった。すべての有害事象は，いずれも最大 2 名での発現であった。2 名に発現した有害事象は，蛋白尿及び急性腎不全であった。

悪性腫瘍

パーキンソン病患者及びその血縁者では，黒色腫及び前立腺癌の相対リスクが高いことが報告されている[1]。Open-Label LCIG Analysis Set では，「悪性腫瘍（SMQ）」を検索した場合の悪性腫瘍の発現率は 5.3%（22/412 名）であった。発現率が最も高い有害事象は基底細胞癌（2.7%）であった。

転倒

転倒と関連する有害事象を評価するために，事故及び損傷の SMQ から得られた PT，「出血の用語（臨床検査用語を除く）」の SMQ，医師からの報告語をレビューにより特定した他の PT，並びに臨床プログラムで発現した転倒と関連が考えられる PT を組み合わせて検索した。これらの PT を組み合わせることにより，転倒，擦り傷，裂傷，骨折，血腫（すべての種類），斑状出血，関節捻挫，頭部損傷，四肢損傷 NOS，並びに四肢の挫滅等の用語を重点的に検討することができた。

Active-Controlled Analysis Set では，転倒と関連する可能性がある事象の発現率は，LCIG 投与群では 16.2%（6/37 名），経口 LC 投与群で 14.7%（5/34 名）であった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，転倒と関連する有害事象の発現率は 25.7%（106/412 名）であった。発現率が 5%以上であった転倒と関連する有害事象は，転倒（18.0%）のみであった。

起立性低血圧

起立性低血圧と関連する有害事象事象を評価するために，低血圧の検索法から得られた PT を，臨床プログラムで低血圧と関連する PT 及び医師報告語のレビューにより特定した他の PT と組み合わせた。これらの組み合わせた PT を用いて，低血圧及び起立性低血圧と関連していることが多い用語及び事象を重点的に検討した。

Active-Controlled Analysis Set では，起立性低血圧と関連する事象の発現率は，LCIG 投与群で 27.0%（10/37 名），経口 LC 投与群で 52.9%（18/34 名）であった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，起立性低血圧と関連する可能性がある事象の発現率は 29.9%（123/412 名）であった。発現率が 5%以上であった事象は，頭痛（9.2%）及び浮動性めまい（5.1%）のみであった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

以下に示した事象の個別被験者での詳細を個々の CSR に示した。

- 死亡
- 治験責任医師又は治験依頼者により治療システムと関連がある判断された重篤な有害事象
- 中止に至った有害事象

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 M12-921 試験

ベースラインからの平均変化量

血液学的検査でのベースラインから最終測定値の平均変化量を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-98 に示す。

血液学的検査でのベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

個々の被験者における変化

ベースラインで基準範囲内又は高値であり最終測定値で低値となった被験者，あるいはベースラインで低値又は基準範囲内から最終測定値で高値となった被験者を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-99 に示す。

1 名の被験者（被験者番号 1801）に PCS 基準に該当するヘモグロビン，ヘマトクリット及び血小板数の変動が認められた。この他の血液学的検査で認められた変化は臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

血液学的検査で PCS 基準に該当した被験者は，ヘモグロビン（低値），血小板数（低値），白血球数（高値）及び好酸球（高値）が各 3.2%（1/31 名）に認められ，ヘマトクリット（低値）が 6.5%（2/31 名）に認められた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-100）。

PCS 基準に該当した被験者のうち，血液学的検査と関連のある有害事象は 3 名に発現した。その内訳は，被験者番号 1801 のヘモグロビン（低値）及びヘマトクリット（低値）及び被験者番号 4101 のヘマトクリット（低値），被験者番号 1403 の白血球数（高値）であった。

2.7.4.3.1.2 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。

平均変化量

血液学的検査でのベースラインから最終測定値の平均変化量を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-101 に示す。

血液学的検査においてベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

個々の被験者における変化

ベースラインで基準範囲内又は高値であり最終測定値で低値となった被験者，あるいはベースラインで低値又は基準範囲内から最終測定値で高値となった被験者を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-102 に示す。

全被験者の 10%以上でベースラインから最終測定値で変動が認められた血液学的検査項目は以下の通りであった。

ヘマトクリット：基準範囲内又は高値から低値に変化　24.0%（6/25 名）
ヘモグロビン：基準範囲内又は高値から低値に変化　14.3%（4/28 名）
リンパ球：基準範囲内又は高値から低値に変化　11.8%（2/17 名）
赤血球数：基準範囲内又は高値から低値に変化　15.4%（4/26 名）
単球：基準範囲内又は低値から高値に変化　10.3%（3/29 名）
好中球：基準範囲内又は低値から高値に変化　10.3%（3/29 名）

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

血液学的検査で PCS 基準に該当した被験者は，ヘマトクリット（低値）が 10.0%（3/30 名），白血球数（高値）が 6.7%（2/30 名），白血球数（低値）が 3.3%（1/30 名），及び好酸球（高値）が 3.3%（1/30 名）に認められた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-103）。

PCS 基準に該当した被験者のうち，血液学的検査と関連のある有害事象は，被験者番号 4101 のヘマトクリット（低値）及び被験者番号 1403 及び 1404 の白血球数（高値），並びに被験者番号 1702 の白血球数（低値）であった。PCS 基準に該当した被験者番号 1902 及び 1403 のヘマトクリット（低値）及び被験者番号 1006 の好酸球（高値）では関連のある有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.1.3　M12-925 試験

ベースラインからの平均変化量

血液学的検査においてベースラインから最終観測値の平均変化量に統計学的に有意であり，一貫した又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

2 名以上に認められた PCS 基準に該当した変動は，ヘマトクリット（低値），ヘモグロビン（低値）及び赤血球数（低値）であり，各 50.0%（3/6 名）に認められた。被験者番号 501 では，PCS 基準に該当するヘマトクリット（低値），ヘモグロビン（低値）及び赤血球数（低値）が観察され，関連する有害事象として貧血が認められたが，試験終了時には継続中であった。

2.7.4.3.1.4　海外第 III 相試験

ベースラインからの平均変化量

血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量に一貫した又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Active-Controlled Analysis Set では，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数のベースラインから投与 6 週目までの平均低下量は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群と比較して統計学的に有意に大きかった（−7.54 g/L，−1.67 g/L［P = 0.008］；−1.86%，−0.19%［P = 0.009］，−0.21，-0.03×10^{12}/L［P = 0.012］）であった。また，ヘモグロビンについては LCIG 投与群の方が約 5%低かった。いずれの血液学的検査項目についても，投与 12 週目又は最終測定のベースラインからの平均変化量に LCIG 投与群及び経口 LC 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では臨床的に重要な傾向は認められなかった。ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

個々の被験者における変化

血液学的検査値の基準値に対する変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Active-Controlled Analysis Set のいずれかの投与群で，10%以上の被験者において，ベースライン時に低値又は基準範囲内であったが最終測定値が高値に，あるいはベースライン時に基準範囲内又は高値であったが最終測定値が低値となった値を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-104 に示す。血液学的検査値の最低値又は最高値へのカテゴリーの変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set の 10%以上の被験者において，基準値と比較してベースライン時に低値又は基準値の範囲内であったが最終測定値が高値に，あるいはベースライン時に基準値の範囲内又は高値であったが最終測定値が低値となった血液学的検査値を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-105 に示す。血液学的検査値の最低値又は最高値へのカテゴリーの変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

個々の被験者における臨床的意義のある異常

Active-Controlled Analysis Set では，LCIG を投与された被験者において PCS 基準に該当する血液学的検査結果は，ヘモグロビン（低値）が 2 名，ヘマトクリット（低値）が 2 名，リンパ球数（低値）が 2 名，好酸球百分率（高値）が 2 名であった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-106）。ただし，PCS 基準に該当する値は大半の被験者で散発的であった。1 件の PCS 基準に該当する好酸球百分率の高値が有害事象と報告された。PCS 基準に該当するヘマトクリット値，ヘモグロビン値又はリンパ球数の減少で有害事象と報告されたものはなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，PCS 基準に該当する血液学的検査結果は，1.3%でヘモグロビン（低値），7.8%でヘマトクリット（低値），0.8%で白血球数（低値），1.8%で好酸球百分率（高値），6.2%でリンパ球数（低値），0.3%で血小板数（低値）であった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-107）。ただし，PCS 基準に該当する検査値は大半の被験者で散発的に認められた。

血液学的検査に関連する有害事象に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。Open-Label LCIG Analysis Set では，LCIG への長期の曝露中に血液およびリンパ系障害の SOC に分類される有害事象が 4.6%（19/412 名）に発現した（LCIG への曝露期間の中央値：422.5 日）。発現率が 1.0%以上（4 名以上）であった有害事象（PT）は，貧血（2.7%［11/412 名］），白血球数増加（1.2%［5/412 名］），ヘモグロビン減少（1.0%［4/412 名］）及び平均赤血球容積増加（1.0%［4/412 名］）であった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1 M12-921 試験

ベースラインからの平均変化量

血液生化学的検査で，ベースラインからの変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-108）。

個々の被験者における変化

ベースラインで基準範囲内又は高値であり最終測定値で低値となった被験者，あるいはベースラインで低値又は基準範囲内から最終測定値で高値となった被験者を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-109 に示す。

被験者番号 1801 では PCS 基準に該当する変化が認められた（アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］，血中尿素窒素［以下「BUN」］及びアルブミン）。被験者番号 1702 では，PCS 基準に該当する BUN の変化が認められた。他の血液生化学的検査で認められた変化は臨床的に意味のある変化ではなかった。

個々の被験者における臨床的意義のある異常

PCS 基準に該当した被験者が ALT（高値），AST（高値），カリウム（低値），血糖（低値及び高値）及びアルブミン（低値）が 3.2%（1/31 名，いずれも被験者番号 1801）に認められた。BUN（低値及び高値）が 6.5%（2/31 名，被験者番号 1801 及び 1702）に認められた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-110）。

PCS 基準に該当する異常が発現した被験者（被験者番号 1810 及び 1702）に関連のある有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.2.2 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。

ベースラインからの平均変化量

血液生化学的検査の評価項目で，ベースラインからの変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-111）。

個々の被験者における変化

ベースラインで基準範囲内又は高値であり最終測定値で低値となった被験者，あるいはベースラインで低値又は基準範囲内から最終測定値で高値となった被験者を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-112 に示す。

重炭酸塩：基準範囲内又は高値から低値に変化　13.6%（3/22 名）
クレアチニン：基準範囲内又は高値から低値に変化　41.2%（7/17 名）
尿酸：基準範囲内又は高値から低値に変化　11.5%（3/26 名）
血糖：基準範囲内又は低値から高値に変化　14.3%（3/21 名）
トリグリセリド：基準範囲内又は低値から高値に変化　22.2%（6/27 名）

個々の被験者における臨床的意義のある異常

PCS 基準に該当した被験者が BUN（高値）で 6.7%（2/30 名）（被験者番号 1701 及び 1702）に認められた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-113）。

PCS 基準に該当した被験者（被験者番号 1701 及び 1702）に関連のある有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.2.3 M12-925 試験

ベースラインからの平均変化量

ベースラインからの平均変化量に統計学的に有意な差は認められず（$P > 0.05$），血液生化学検査値に一貫した又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。

個々の被験者における変化

総蛋白（基準範囲内から低値），クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）（基準範囲内から高値），ホモシステイン（基準範囲内から高値）が 33.3%（2/6 名）に認められた。他の変化は各 1 名で認められた。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

2 名以上で PCS 基準に該当した被験者は総蛋白（低値）が 83.3%（5/6 名），カルシウム（低値），アルブミン（低値）及び CPK（高値）が各 50.0%（3/6 名），クレアチニン（低値），尿酸（低値），総コレステロール（高値）が各 33.3%（2/6 名）に認められた。PCS 基準に該当した被験者は 6 名に認められた。血液生化学検査と関連した有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.2.4 海外第 III 相試験

ベースラインからの平均変化量

血液生化学検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Active-Controlled Analysis Set では，クロール，尿酸，BUN のベースラインから最終評価までの平均変化量に統計学的に有意な群間差（LCIG 投与群 vs 経口 LC 投与群）が認められたが，臨床的に意味がある差ではなかった。尿酸値における差はどの来院時点でも統計学的に有意であったが，平均変化量は経口 LC 投与群でより大きく，減少方向であったのに対し，LCIG 投与群ではわずかに増加した（最終来院時に LCIG 投与群で+7.00 μmol/L，経口 LC 投与群で−20.03 μmol/L）。痛風又は腎臓結石の有害事象は報告されなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，臨床的に重要な傾向は認められなかった。ベースラインから最終測定値までの平均変化量は小さく，臨床的な意味は認められなかった。

個々の被験者における変化

血液生化学検査値の基準値に対する変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Active-Controlled Analysis Set のいずれかの投与群又は各投与群内のいずれかの用量で，10%以上の被験者において，基準値と比較してベースライン時に低値又は基準範囲内であったが最終測定値が高値に，あるいはベースライン時に基準範囲内又は高値であったが最終測定値が低値となった生化学検査値を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-114 に示す。生化学検査値の最低値又は最高値へのカテゴリーの変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set の 10%以上の被験者において，基準値と比較してベースライン時に低値又は基準値の範囲内であったが最終測定値が高値に，あるいはベースライン時に基準値の範囲内又は高値であったが最終測定値が低値となった血液生化学検査値を付録 2.7.4.8

表 2.7.4-115 に示す。血液生化学検査値の最低値又は最高値への個々の被験者の変化に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

Active-Controlled Analysis Set では，LCIG を投与された被験者に，LCIG を投与された被験者で PCS 基準に該当する異常は，CPK（高値）が 3 名，BUN（高値）が 2 名及び尿酸（高値）が 1 名に認められた。経口 LC 投与群の 1 名で PCS 値（食後高血糖値）が認められた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-116）。S187-3-001/S187-3-002 試験では，PCS 基準に該当する血液生化学検査と関連する有害事象は報告されなかった。PCS 値は大半の被験者で一過性又は最終来院時にのみ認められた。PCS 基準に該当する CPK 値（基準値上限 3 倍超）が 3 名で単発的に認められた。これら CPK 値は基準値上限の 4.5 倍を超えず，有害事象を伴わなかった。各被験者で認められた PCS 基準に該当する BUN 値は単発的で，12.5 mmol/L を超えず，有害事象を伴わなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，LCIG に長期間曝露されたことを考慮すると，PCS 基準に該当する生化学検査値はほとんど認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-117）。被験者の 1%以上で PCS 基準を満たした項目は，BUN（5.5%），CPK（2.1%）及び GGT（1.3%）であった。ほとんどの被験者の PCS 基準に該当する検査値は散発的に認められた。

血液生化学検査に関連した有害事象に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。LCIG への長期曝露中に血液生化学検査値が有害事象として報告された被験者はほとんどいなかった（LCIG の曝露［中央値］：422.5 日）。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 M12-921 試験

尿検査値では臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-118）。

ベースラインが基準値の範囲内又は高値であり最終測定値で低値となった被験者，あるいはベースラインが低値又は基準値の範囲内から最終測定値で高値となった被験者を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-119 に示す。

尿検査値で認められた変化（比重）は，臨床的に意味がないと考えられた。尿検査での PCS 基準に該当する異常は観察されなかった。

2.7.4.3.3.2 M12-923 試験

尿検査値では臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-120）。
尿検査値で 3 名に変化（尿比重）が認められたが，臨床的に意味はないと考えられた（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-121）。尿検査での PCS 基準に該当する異常は観察されなかった。

2.7.4.3.3.3 M12-925 試験

PCS 基準に該当した変動は pH（高値）が 1/6 名（被験者番号 101，16.7%）に認められた。この値は投与期間中に改善した。尿検査と関連のある有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.3.4 海外第 III 相試験

Active-Controlled Analysis Set では，尿検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある，又は統計学的に有意な群間差（LCIG 投与群 vs 経口 LC 投与群）は認められなかった。どちらの投与群でも，個々の被験者における変化に臨床的に重要な結果は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，尿 pH 及び尿比重のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に重要ではなかった。尿比重及び尿 pH がベースライン時に低値又は基準範囲内であったが最終測定値が高値に，あるいはベースライン時に基準範囲内又は高値であったが最終測定値が低値となった被験者の割合は 10%未満であった。

2.7.4.3.4 特殊な臨床検査

多発ニューロパチーの危険因子であるビタミン B_6，ビタミン B_{12}，MMA，葉酸，ホモシステインを特殊な臨床検査項目として評価した。

2.7.4.3.4.1 M12-921 試験

特殊な臨床検査の平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-122）

2.7.4.3.4.2 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。

特殊な臨床検査では臨床的に意味のある変化は認められなかった（付録 2.7.4.8 表 2.7.4-123）。有害事象として血中ホモシステイン増加が 16.7%（5/30 名），ビタミン B_6 減少が 3/30 名（10.0%）及びビタミン B_{12} 欠乏が 3.3%（1/30 名）に発現した。被験者番号 4101 に血中ホモシステイン増加を伴う神経根障害及びビタミン B_6 減少を伴う筋力低下が認められた。本被験者の詳細は 2.7.4.2.1.4.2 項に示した。

2.7.4.3.4.3 M12-925 試験

特殊な臨床検査に一貫した臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

特殊な臨床検査で2名以上にPCS基準に該当した変動はビタミンB_6 PAL（低値）が1名及びホモシステイン（高値）が4/6名（66.7%）に認められた。PCS基準に該当した4名中2名が投与期間中に改善した。特殊な臨床検査での変動に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.3.4.4 海外第III相試験

Active-Controlled Analysis Setでは，ベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。また，LCIG投与群及び経口LC投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。ビタミンB_{12}を摂取した1名を除き，ビタミンB_{12}のベースラインからの平均変化量は45.14 pmol/Lの増加であった。基準値未満となった特殊な臨床検査値はなく，基準値に対する変動は顕著ではなかった。

Open-Label LCIG Analysis Setでは，ベースライン時と投与後の1回以上の変動が認められた被験者は13%未満（51/412名）であった。S187-3-003試験の被験者については，Open-Label LCIG Analysis Setのベースライン値は，LCIG投与又は経口LC投与を12週間実施した後に測定した。また，ベースラインからの平均変化量と比べて標準偏差が概して大きいため，代表値の解釈には限界がある。LCIG静注開始前に特殊な生化学検査項目が測定されていた被験者の大半で（87.9%［51/58名］），ビタミンB_{12}のベースライン値は低値又は基準範囲内（148 pmol/L超500 pmol/L未満）と判定されており，そのうち28名ではホモシステイン又はMMAが高値であったことから，相対的ビタミンB_{12}欠乏が示唆された。ベースライン値は，被験者6名（10.3%）で基準範囲内（500 pmol/L以上），被験者1名（1.7%）で低かった（148 pmol/L未満）。

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 M12-921試験

<u>ベースラインからの平均変化量</u>

ベースラインからのバイタルサイン平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<u>個々の被験者における変化</u>

バイタルサインでPCS基準に該当した被験者を表2.7.4-79に示す。

PCS基準に該当した被験者は，仰臥位収縮期血圧（以下「SBP」）（低値），立位SBP（低値），立位拡張期血圧（以下「DBP」）（低値）及び立位DBP（高値）が各9.7%（3/31名）に認められ，仰臥位DBP（低値），仰臥位SBP（高値），仰臥位DBP（高値）及び立位SBP（高値）が各3.2%（1/31名）に認められた。

PCS基準に該当した体重は，体重（低値）が25.8%（8/31名）及び体重（高値）が6.5%（2/31名）であった。

起立性 SBP（低値）が 25.8%（8/31 名），起立性 DBP（低値）が 35.5%（11/31 名）に認められた。

関連のある有害事象は，体重が低値であった 3 名（軽度の体重減少），血圧が低値であった 2 名（軽度の血圧低下）及び血圧が高値であった 1 名（軽度の高血圧）に認められた。

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）

評価項目	PCS 基準	全被験者，N = 31	
		低 PCS 値	高 PCS 値
		n (%)	n (%)
仰臥位			
収縮期血圧 (mmHg)	≤ 90 かつベースラインから ＞30 の低下，≥ 180 かつベースラインから ＞40 の上昇	3 (9.7)	1 (3.2)
拡張期血圧 (mmHg)	≤ 50 かつベースラインから ＞30 の低下，≥ 105 かつベースラインから ＞30 の上昇	1 (3.2)	1 (3.2)
立位			
収縮期血圧 (mmHg)	≤ 90 かつベースラインから ＞30 の低下，≥ 180 かつベースラインから ＞40 の 上昇	3 (9.7)	1 (3.2)
拡張期血圧 (mmHg)	≤ 50 かつベースラインから ＞30 の低下，≥ 105 かつベースラインから> 30 の上昇	3 (9.7)	3 (9.7)
起立性（立位 － 仰臥位）			
収縮期血圧 (mmHg)	≥ 30 の低下（仰臥位から立位）	8 (25.8)	N/A
拡張期血圧 (mmHg)	≥ 20 の低下（仰臥位から立位）	11 (35.5)	N/A
体重 (kg)	ベースラインから ≥ 7%の減少 ベースラインから ≥ 7%の増加	8 (25.8)	2 (6.5)

N / A = 該当なし，PCS = 臨床的に意義のある

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 54

2.7.4.4.1.2 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。

ベースラインからの平均変化量

ベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

個々の被験者における変化

バイタルサインでPCS基準に該当した被験者を表2.7.4-80に示す。

PCS基準に該当した被験者は，仰臥位SBP（低値）が23.3%（7/30名）に認められ，立位SBP（低値），立位DBP（低値），及び立位DBP（高値）が各13.3%（4/30名）に認められ，仰臥位DBP（低値）が6.7%（2/30名），立位SBP（高値），仰臥位DBP（高値），及び立位SBP（高値）が各3.3%（1/30名）に認められた。

PCS基準に該当した体重の変動は，体重（低値）が53.30%（16/30名）及び体重（高値）が23.3%（7/30名）に認められた。

起立性SBP（低値）が33.3%（10/30名），起立性DBP（低値）が56.7%（17/30名）に認められた。

関連のある有害事象は，PCS基準に該当した体重が低値であった8名（被験者番号1001，1004，1005，1006，1301，1701，4004及び4101），PCS基準に該当した血圧が低値であった2名（被験者番号1401及び1403）及びPCS基準に該当した血圧が高値であった1名（被験者番号1005）に認められた。

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）

評価項目	PCS 基準	全被験者，N = 30 低 PCS 値 n (%)	全被験者，N = 30 高 PCS 値 n (%)
仰臥位			
収縮期血圧 (mmHg)	≤90 かつベースラインから ＞30 の低下， ≥180 かつベースラインから ＞40 の 上昇	7/30 (23.3)	1/30 (3.3)
拡張期血圧 (mmHg)	≤50 かつベースラインから ＞30 の低下， ≥105 かつベースラインから ＞30 の上昇	2/30 (6.7)	1/30 (3.3)
心拍数 (bpm)	≤50 かつベースラインから ＞30 の低下 ≥120 かつベースラインから ＞30 の上昇	0/30	0/30
立位			
収縮期血圧 (mmHg)	≤90 かつベースラインから ＞30 の低下， ≥180 かつベースラインから ＞40 の上昇	4/30 (13.3)	1/30 (3.3)
拡張期血圧 (mmHg)	≤50 かつベースラインから ＞30 の低下， ≥105 かつベースラインから ＞30 の上昇	4/30 (13.3)	4/30 (13.3)
心拍数 (bpm)	≤50 かつベースラインから> 30 の低下 ≥120 かつベースラインから ＞3 の上昇	0/30	0/30
体重 (kg)	ベースラインから ≥7%の減少 ベースラインから ≥7%の増加	16/30 (53.3)	7/30 (23.3)
起立性（立位 － 仰臥位）			
収縮期血圧 (mmHg)	≥30 の低下（仰臥位から立位）	10/30 (33.3)	N/A
拡張期血圧 (mmHg)	≥20 の低下（仰臥位から立位）	17/30 (56.7)	N/A

N/A = 該当なし，PCS = 臨床的に意義のある

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 58

2.7.4.4.1.3 M12-925 試験

ベースラインからの平均変化量

バイタルサインの評価項目に一貫性した又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。ベースラインから LCIG 最終投与までの平均変化量に統計学的に有意な差は認められなかった（P ＞ 0.05）。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

PCS 基準に該当した立位 SBP（低値），起立性 SBP（低値）及び起立性 DBP（低値）が各 16.7%（1/6 名）に認められ，投与期間中に改善した。

PCS 基準に該当した立位 SBP（低値）及び起立性 SBP（低値）が 1 名に認められ，関連する有害事象として起立性低血圧が認められた。その他のバイタルサインの異常に対して有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.1.4　海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，Active-Controlled Analysis Set（LCIG 投与と経口 LC との比較）及び Open-Label LCIG Analysis Set のバイタルサインの結果について検討を行った。

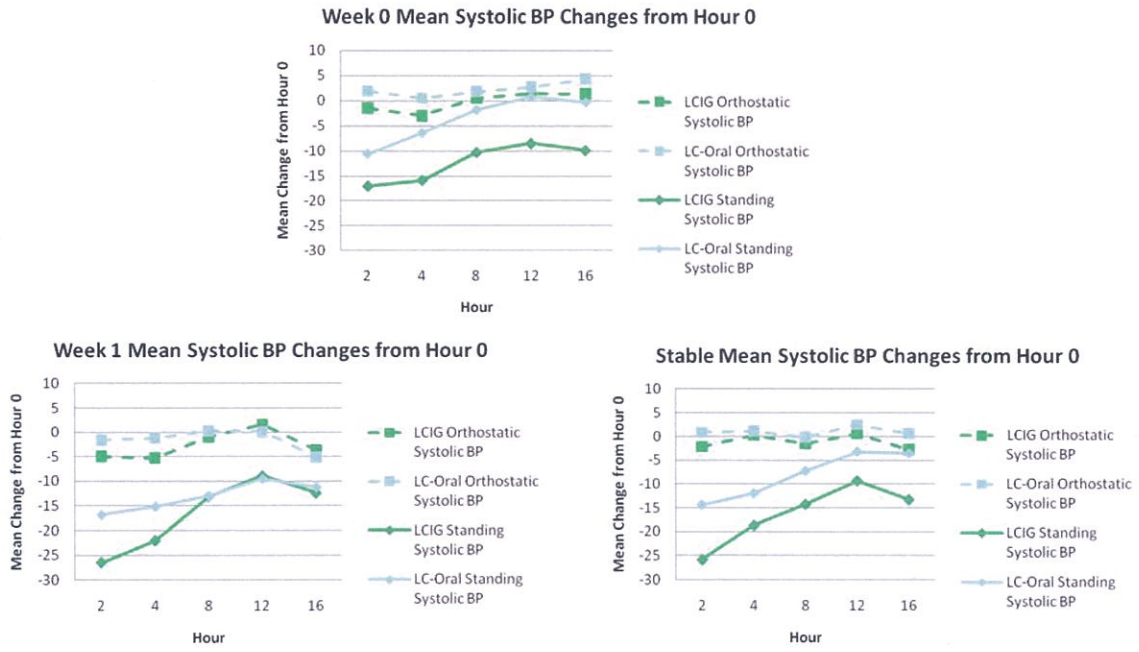
ベースラインからの平均変化量

Active-Controlled Analysis Set では，ベースラインからの血圧の平均変化量に統計学的に有意な群間差（LCIG 投与群，経口 LC 投与群）は認められなかった。ベースライン時の血圧は治験機器の挿入前に 3 回測定し，同日の LC 錠の投与に対して設定した特定の時点で測定したものではなかった。治験機器を留置した翌日から LCIG 及び経口 LC の用量調節を開始したため，被験者は同じ日のベースライン評価前に経口 LC 錠を服用していた可能性があった。

LCIG 投与群では経口 LC 投与群と比較して血圧の低下が大きかったものの（図 2.7.4-7），転倒（LCIG 投与群：16.2%，経口 LC 投与群：14.7%）又は起立性低血圧（LCIG 投与群：27.0%，経口 LC 投与群：52.9%）には，有害事象プロファイルに血圧の変化と関連した傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.4.4 項）。

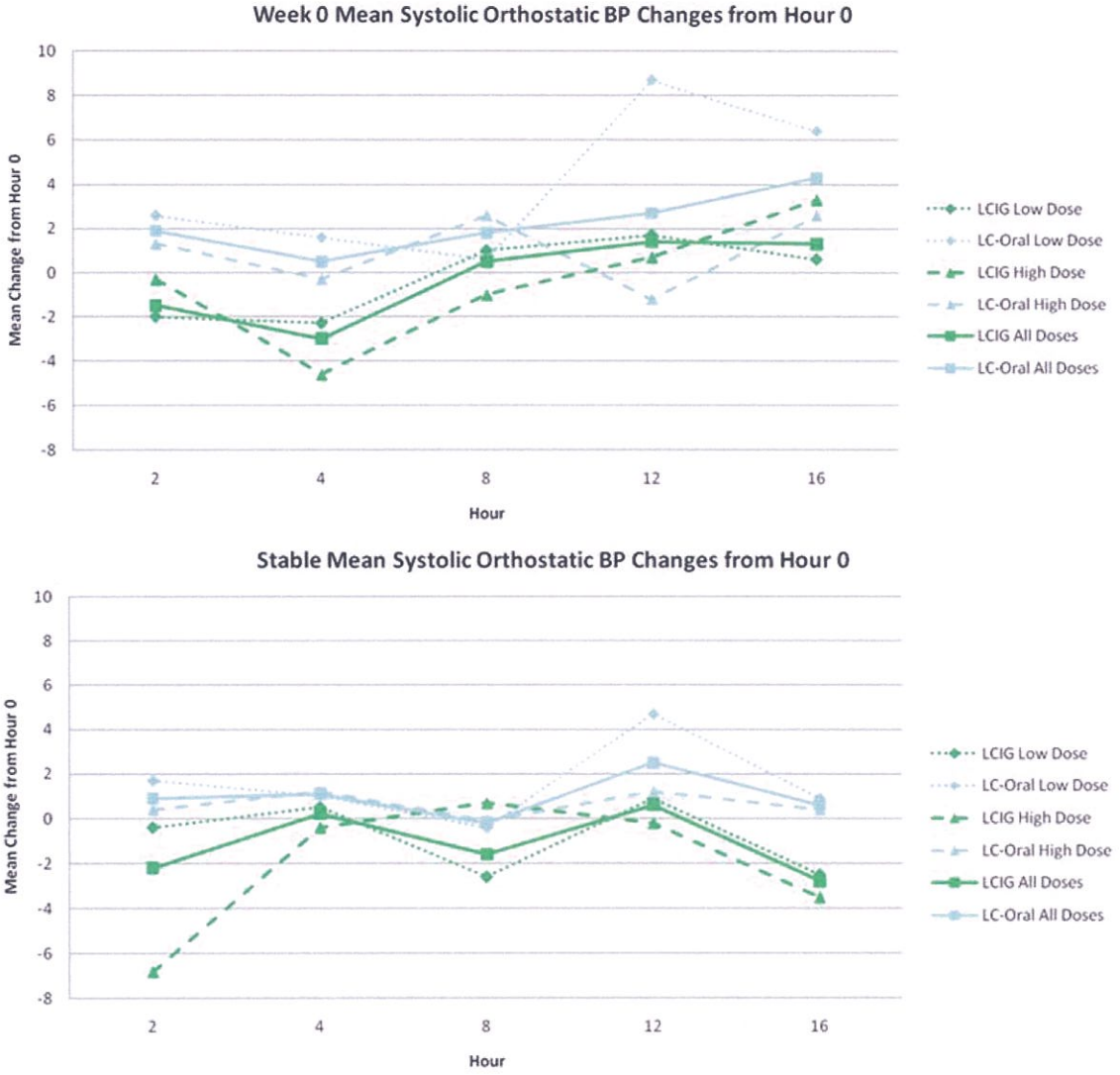
血圧は，投与開始日（投与 0 週），投与 1 及び 6 週目の治験薬投与 0，1，2，8，12 及び 16 時間後に測定した。投与 0 時間後の測定は，被験者が投与日の前の夜から治験薬を投与せず，翌朝の投与直前に実施した。これらの来院日には，平均 SBP 及び DBP が 0 時間から 2 時間又は 4 時間後にかけて低下し，その後上昇したが，0 時間の値にまでは回復しなかった（図 2.7.4-7）。DBP の結果は同じ傾向であった。この傾向は経口 LC 投与と比較して LCIG 投与でより顕著であり，投与群間の差は，被験者が安定した用量で投与していた場合と比較して，投与 0 及び 1 週目で大きかった。起立性 SBP 及び DBP の平均値の変化量は立位 SBP 及び DBP 値の変化量ほど顕著ではなく，LCIG 投与群と経口 LC 投与群間の起立性血圧の差は小さく，臨床的な意義は低いと考えられた。

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）



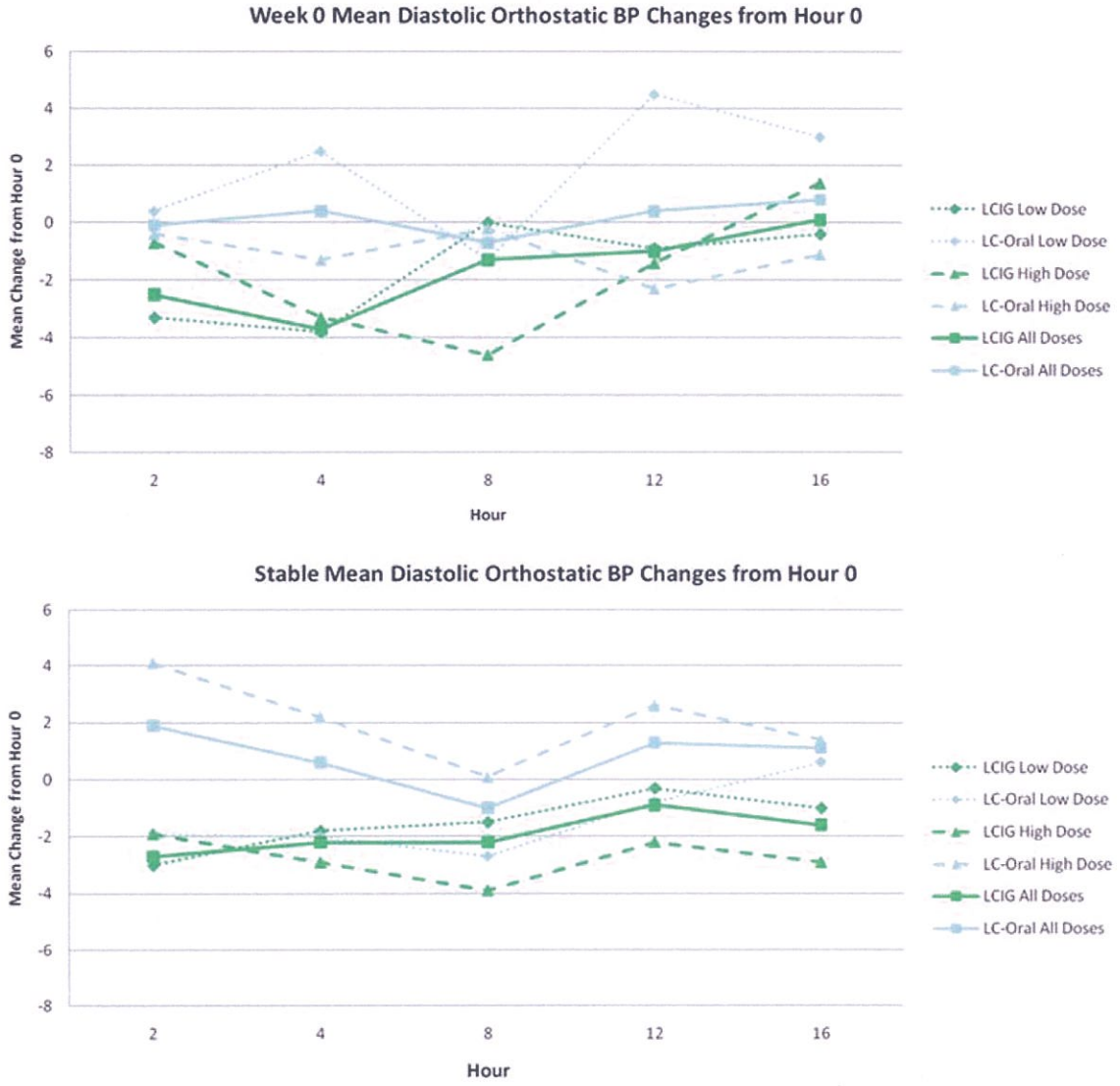
BP = 血圧，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC-oral = 経口レボドパ / カルビドパ

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）



BP = 血圧，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC-oral = 経口レボドパ / カルビドパ

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）



BP = 血圧，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，LC-oral = 経口レボドパ / カルビドパ

Open-Label LCIG Analysis Set では，ほとんどすべての来院時に，立位血圧，仰臥位血圧，起立性血圧（SBP 及び DBP）の平均値のベースラインからの低下が認められた。最終来院時の結果を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-124 に示す。血圧の平均変化量の減少は小さく，経時的に減少が大きくなることはなかったが，個々の値の変動が大きく，ベースラインからの平均変化量に対し標準偏差が大きかった。脈拍数又は体温のベースラインからの平均変化量に顕著な変動は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set におけるベースライン時の平均 BMI は 24.9 kg/m^2 であった。BMI の平均変化量の低下は 0.8 kg/m^2 であり，対応する体重のベースラインからの低下量は 2.41 kg であった。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set におけるバイタルサインで PCS 基準に該当する被験者数及び被験者の割合を付録 2.7.4.8 表 2.7.4-125 に示す。

Active-Controlled Analysis Set では，様々な時点で DBP 値及び SBP 値に統計学的有意差が認められたが，どの PCS 基準についても投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。起立性 DBP 及び SBP のいずれについても，LCIG 投与群及び経口 LC 投与群の被験者の 50%以上で 1 つ以上のバイタルサイン値が PCS 基準に該当した。また，LCIG 投与群及び経口 LC 投与群では被験者の 20%以上が立位 DBP（低値），立位 SBP（低値）及び仰臥位 SBP（低値）の PCS 基準に該当した。被験者の合計 11 名（LCIG 投与群 4 名，経口 LC 投与群 7 名）が PCS 基準である 7%以上の体重減少に該当した。LCIG 投与群で 7%以上の体重減少が認められた 4 名中 3 名では，ベースライン時の BMI が 25 kg/m^2 以上であった。

Active-Controlled Analysis Set で低血圧 / 起立性又は転倒に関連する有害事象が認められた被験者でのバイタルサインの値について検討した。過去 3 日間に PCS 基準に該当する血圧（低値）が認められ，以下に示す分類（重度又は中等度以下）に該当するかを判定した。

- 重度の血圧低下：仰臥位，立位又は起立性 SBP 値がベースラインから 40 mmHg 以上の低下又は仰臥位，立位又は起立性 DBP 値がベースラインから 20 mmHg 以上の低下とした。
- ベースラインからの中等度以下の血圧低下：仰臥位，立位又は起立性 SBP 値の 20 mmHg 以上かつ 40 mmHg 未満の低下あるいは仰臥位，立位又は起立性 DBP 値の 10 mmHg 以上かつ 20 mmHg 未満の低下。
- いずれかの来院時での重度の起立性血圧（ベースライン値は問わない）：起立性 SBP 値の 40 mmHg 以下又は起立性 DBP 値の 20 mmHg 以下の低下。
- いずれかの来院時での中等度以下の起立性血圧（ベースライン値は問わない）：起立性 SBP 値の 20 mmHg 以上かつ 40 mmHg 以下の低下又は起立性 DBP 値の 10 mmHg 以上又は 20 mmHg 以下の低下。

Active-Controlled Analysis Set では，大半の被験者の血圧が上記の 1 つ以上の基準に該当した。LCIG 投与群の 37 名中 33 名及び経口 LC 投与群の全被験者 34 名が立位 DBP 値のベースラインからの中等度以下の低下の基準のいずれかに該当し，LCIG 投与群の 25 名及び経口 LC 投与群の 28 名が立位 DBP 値のベースラインからの重度の低下の基準のいずれかに該当した。

転倒関連の有害事象が認められた 11 名（LCIG 投与群：6 名，経口 LC 投与群：5 名）のうち 5 名（LCIG 投与群：2 名，経口 LC 投与群：3 名）では，有害事象（高度：4 名，中等度以下：1 名）の発現前 3 日以内に血圧がベースラインから低下していた。経口 LC 投与群の 2 名でも，有害事象発現前 3 日以内の 1 試験日で起立性低血圧（高度：1 名，中等度以下：1 名）が認められ，

そのうち 1 名では重篤な有害事象である大腿骨骨折が発現した。転倒関連では，それ以外の重篤な有害事象は認められず，転倒関連の有害事象では中止に至った事象はなかった。

低血圧 / 起立性低血圧関連の有害事象が認められた 28 名（LCIG 投与群：10 名，経口 LC 投与群：18 名）中 21 名（LCIG 投与群：10 名，経口 LC 投与群：11 名）で，有害事象の発現前 3 日以内に，ベースラインから PCS 基準に該当する血圧低下（LCIG 投与群：高度 5 名，中等度以下 5 名；経口 LC 投与群：高度 7 名，中等度以下 4 名）が認められた。このうち 18 名（LCIG 投与群：9 名，経口 LC 投与群：9 名）でも，有害事象（高度 12 名，中等度以下 6 名）の発現前 3 日以内の 1 試験日に起立性低血圧が認められた。このうち 4 名では，血圧低下後 3 日以内に低血圧・起立性低血圧関連の重篤な有害事象が発現した（錯乱状態：2 名，意識レベルの低下及び精神状態変化：1 名，起立性低血圧：1 名）。低血圧 / 起立性低血圧関連の有害事象で中止に至った事象は発現しなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set で，脈拍数又は体温の PCS 基準に該当した被験者は 1%未満であった。PCS 基準に該当した起立性 SBP 値の 20%超の被験者に，PCS 基準に該当した体重減少が 7%以上の被験者に認められた。

Open-Label LCIG Analysis Set の 118 名（33.7%）の被験者でベースラインから 7%以上の体重減少が認められた。118 名中 1 名はベースライン時の BMI が低く（BMI 18.5 kg/m^2 未満），49 名では BMI が正常であり，66 名では BMI が過体重/肥満を示し（それぞれ BMI が 25.0-29.9 kg/m^2 及び 30 kg/m^2 以上），2 名ではベースラインの BMI が報告されなかった。このうち 1 名では，重篤な有害事象である食欲減退，肺膿瘍，末梢性感覚運動ニューロパチー，貧血と同時に重篤な有害事象である体重減少が発現した。このうち，体重減少，末梢性感覚運動ニューロパチー及び貧血は S187-3-005 試験でも継続していた。

2.7.4.4.2 ECG

2.7.4.4.2.1 M12-921 試験

<u>ベースラインからの平均変化量</u>

ECG のベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<u>個々の被験者における変化</u>

ベースラインでは，LCIG を投与した 31 名中 11 名が正常であり，15 名が意義のない異常，5 名が意義のある異常が認められた。試験終了時点では，新たな意義のある異常は認められなかった。ECG の最終測定では，LCIG 投与後にベースラインからの改善（意義のない異常から正常，意義のある異常から意義のない異常）が認められるか又は変化がなかった。ECG でのベースラインから最終測定時への変化を以下に示す。

- ベースラインで正常であった 11 名：すべての被験者が ECG 最終測定時に正常であり，変化はなかった。
- ベースラインで意義のない異常であった 15 名：5 名が ECG 最終測定時に正常となり，10 名が ECG 最終測定時に意義のない異常と変化がなかった。

- ベースラインで意義のある異常であった 5 名：2 名が ECG 最終測定時に意義のない異常となり，3 名が ECG 最終測定時に意義のある異常と変化がなかった。

ECG の PCS 基準に該当する被験者は 2 名（被験者番号 1801 及び 1901）に認められた（表 2.7.4-81）。PCS 基準に該当する被験者で関連する有害事象は認められなかった。

<u>個々の被験者における臨床的に意義のある異常</u>

ECG の PCS 基準に該当した被験者は，PR 間隔が 220 msec 超が 1/30 名（3.3%），Bazett の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcB」）が 480 msec 超，ベースラインからの QTcB の延長 60 msec 超，QTcB が 480 msec 超かつベースラインからの延長 60 msec 超，及びベースラインから Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcF」）の延長 60 msec 超が各 1/31 名（3.2%）に認められた（表 2.7.4-81）。

PCS 基準に該当した被験者（被験者番号 1801 及び 1901）に関連した有害事象は認められなかった。

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）

評価項目	PCS 基準	全被験者，N = 31	
		低 PCS 値	高 PCS 値
		n (%)	n (%)
PR (msec)	< 120, > 220	0	1 (3.3) [a]
QTcB (msec)	> 480	N/A	1 (3.2)
	ベースラインから > 60 の延長	N/A	1 (3.2)
	> 480 かつベースラインから > 60 の延長	N/A	1 (3.2)
QTcF (msec)	> 480	N/A	0
	ベースラインから > 60 の延長	N/A	1 (3.2)
	> 480 かつベースラインから > 60 の延長	N/A	0

N/A = 該当せず，PCS = 臨床的に意義のある，QTcB = Bazett の式で算出した心拍数補正 QT 間隔；QTcF = Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔

a. N = 30

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 56

2.7.4.4.2.2 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。

ベースラインからの平均変化量

ベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

個々の被験者における変化

ベースラインでは，LCIG を投与した 30 名中 10 名が正常であり，15 名が意義のない異常，5 名が意義のある異常が認められた。データカットオフ時点では，1 名が意義のない異常に悪化した。1 名を除き，LCIG 投与後にベースラインからの改善（意義のない異常から正常，意義のある異常から意義のない異常）が認められ，または変化はなかった。ECG でのベースラインから最終測定時への変化を以下に示す。

- ベースラインで正常であった 10 名：9 名が ECG 最終測定時に正常であり，変化はなく，1 名（被験者番号 1401）が意義のない異常に悪化した。
- ベースラインで意義のない異常であった 15 名：5 名が ECG 最終測定時に正常となり，10 名が ECG 最終測定時に意義のない異常であり，変化はなかった。
- ベースラインで意義のある異常であった 5 名：2 名が ECG 最終測定時に意義のない異常となり，3 名が ECG 最終測定時に意義のある異常であり，変化はなかった。

2 名の被験者（被験者番号 1901 及び 1503）が PCS 基準に該当した。

個々の被験者における臨床的に意義のある異常

ECG の PCS 基準に該当した被験者は，PR 間隔 220 msec 超及び PR 間隔が 120 msec 未満が各 1/29 名（3.4%）に認められた（表 2.7.4-82）。

PCS 基準に該当した被験者（被験者番号 1901 及び 1503）に関連した有害事象は認められなかった。

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）

評価項目	PCS 基準	全被験者，N = 30	
		低 PCS 値 n (%)	高 PCS 値 n (%)
PR (msec)	< 120, > 220	1 (3.4)[a]	1 (3.4)[a]
QTcB (msec)	> 480	N/A	0
	ベースラインから > 60 の延長	N/A	0
	> 480 かつベースラインから > 60 の延長	N/A	0
QTcF (msec)	> 480	N/A	0
	ベースラインから > 60 の延長	N/A	0
	> 480 かつベースラインから > 60 の延長	N/A	0

N/A = 該当なし；PCS = 臨床的に意義のある；QTcB = Bazett の式で算出した心拍数補正 QT 間隔；QTcF = Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔

a. N = 29

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 62

2.7.4.4.2.3 M12-925 試験

ECG で PCS 基準に該当した被験者は認められなかった。

2.7.4.4.2.4 海外第 III 相試験

ベースラインからの平均変化量

Active-Controlled Analysis Set では，ECG 検査値の臨床的に重要なベースラインからの平均変化量又は統計学的に有意な群間差（LCIG 投与群，経口 LC 投与群）は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，臨床的に重要な傾向は認められなかった。大半の時点で，QTcB，QTcF 並びに PR，QT 及び RR 間隔のベースラインからの平均延長は小さかった。また，

これら項目は個々の被験者で変動が大きく，平均変化量の中央値は大半の時点で小さかった。大半の時点で，心拍数の平均変化量の減少及び QRS 間隔の短縮は小さく，これら項目の値も変動が大きかった。ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった。

個々の被験者における変化及び臨床的に意義のある異常

Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set で試験中のいずれかの時点で PCS 値が認められた被験者の数及び割合を表 2.7.4-126 に示す。LCIG 投与による臨床的に重要な QT の変化を示唆する明らかな傾向は認められなかった。

Active-Controlled Analysis Set では，LCIG 投与群の 37 名中又は経口 LC 投与群の 34 名中で 2 名以上が PCS 基準に該当したのは，QTcB 450 msec 以上（LCIG 投与群：11.4%），QTcF 450 msec 以上（LCIG 投与群：5.7%）及び QTcB 延長 30 msec 以上（経口 LC 投与群：10.0%）であった。QTcB が 500 msec 以上が 1 名に認められ，補正 QT 間隔（以下「QTc」）がベースラインより 60 msec 以上延長した被験者は認められなかった。QTcB が 500 msec 以上であった被験者は，グレード 2 の房室ブロック及び心臓ペースメーカーの既往歴を有していた。有害事象として報告された ECG の検査結果はなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set（412 名）では，2%以上の被験者で PCS 基準に該当した ECG は，QTc450 msec 以上（QTcB24.3%，QTcF 13.9%），QTc 480 msec 以上（QTcB 4.8%，QTc F2.0%），ベースラインからの QTc 延長 30 msec 以上（QTcB 19.7%，QTcF17.2%），PR 間隔 120 msec 以下（2.8%）及び PR 間隔 220 msec 以上（7.3%）であった。500 msec 以上の QTc は，QTcB について被験者の 1.5%，QTcF について 0.3%であった。60 msec 以上の QTc 延長は，QTcB について被験者の 1.3%，QTcF について 1.0%であった。

Open-Label LCIG Analysis Set の 4 名に ECG 異常に関連する有害事象が認められ（投与 1-28 日目：1 名，投与 90-119 日目：1 名，投与 108-209 日目：1 名），このうち 1 名に有害事象として ECG QT 延長（投与 1-28 日目）が認められた。ECG QT 延長は，S187-3-004 試験の N-J 投与期に発現し，PEG-J を留置する前に中止した。これらの有害事象のうち重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.4.3 安全性に関するその他の観察項目

2.7.4.4.3.1 M12-921 試験

M12-921 試験では，安全性に関連するその他の観察項目として睡眠発作，衝動的行為の MIDI 評価，黒色腫の検査及び C-SSRS について評価した。

MIDI 評価

MIDI を用いて強迫性購買，窃盗癖，抜毛癖，放火癖，病的賭博，強迫性性行動及び間欠性爆発性障害について観察した。MIDI 評価で陽性であった被験者は認められなかった。

睡眠発作

睡眠発作に関する質問票によりベースライン及び LCIG 治療中での睡眠発作を評価した結果，1 名に 2 回の睡眠発作が認められた。睡眠発作が認められた被験者（被験者番号 1503）は，既往歴として 2005 年から不眠があり，投与前 21 日目-投与 93 日目に昼食後の眠気及び睡眠，投与前 21 日目-投与 62 日目に夕食準備中の眠気及び睡眠が認められた。

C-SSRS

パーキンソン病患者での自殺念慮について報告されている [2]。C-SSRS の質問票を用いて自殺念慮を評価した。ベースライン及び最終来院時までの自殺念慮及び行動について評価した。

被験者は，ベースラインで今まで及び過去 1 年に自殺念慮及び自殺行為の有無について質問を受けた。

C-SSRS での回答では，スクリーニング評価日 1 に自殺念慮が及び自殺行為あった被験者は「今まで」が 35.5%（11/31 名），過去 1 年が 19.4%（6/31 名）に認められた。LCIG 投与期間中に自殺念慮があった被験者は 22.6%（7/31 名）に認められた。LCIG 投与期間中に自殺念慮があった 7 名中 5 名が試験の参加前にも自殺念慮が認められた。自殺企図又は自傷行為がある被験者は認められなかった。また，LCIG 投与期間中に有害事象として自殺念慮又はうつ病は認められなかった。実行計画がある自殺念慮のある被験者は認められなかった。治験薬投与期間中に自殺念慮及び自殺行為の増加は認められなかった。

黒色種の検査

黒色種の検査は，来院毎に行った。試験期間中に黒色種は確認されなかった。

神経学的検査

神経学的検査では CSR の有害事象の項で示した。

2.7.4.4.3.2 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。

M12-923 試験では，安全性に関連するその他の観察項目として睡眠発作，衝動的行為の MIDI 評価，黒色腫の検査及び C-SSRS について評価した。

MIDI 評価

MIDI を用いて強迫性購買，窃盗癖，抜毛癖，放火癖，病的賭博，強迫性性行動及び間欠性爆発性障害について観察した。MIDI 評価で陽性であった被験者は認められなかった。

睡眠発作

LCIG 投与前に 1 名，投与後 2 名の睡眠発作が認められた。睡眠発作が認められた被験者（被験者番号 1503）は，既往歴として 2005 年から不眠があり，2.7.4.4.3.1 項で示した様に M12-921 試験の試験期間中に昼食後の眠気及び睡眠，夕食準備中の眠気及び睡眠が認められた。M12-923 試験の試験期間中では投与 1 日目から投与 182 日目に昼食後の睡眠が認められた。また，投与 34 日目及び投与 62 日目に夕食準備中の眠気及び睡眠が認められた。

その他の 1 例（被験者番号 3004）では，投与 167 日目に睡眠発作が認められ，食事前の眠気であった。

C-SSRS

C-SSRS の質問票を用いて自殺念慮を評価した。ベースライン及び最終ラインまでの自殺念慮及び行動について評価した。

被験者は，ベースラインで今まで及び過去 1 年に自殺念慮及び自殺行為の有無について質問を受けた。

C-SSRS での回答では，スクリーニング評価日 1 に自殺念慮があった被験者は「今まで」が 36.7%（11/30 名），過去一年が 16.7%（5/30 名）に認められた。LCIG 投与期間中に自殺念慮のある被験者の割合は 30.0%（9/30 名）で，投与 1 日目から投与 77 週まで 0-12.5%であった。1 名（被験者番号 1301）に投与 77 週に自殺行為が認められた。自傷行為がある被験者は認められなかった。

黒色種の検査

黒色種の検査は，来院毎に行った。電子症例報告書の有害事象の箇所に記録することになっていたが，試験期間中に黒色腫を発現した被験者は確認されなかった。

神経学的検査

神経学的検査では，LCIG の投与前に臨床的に意義のある変化が 30 名中 2 名に認められた。LCIG 投与中には臨床学的に意義のある変化は認められなかった。

- 被験者番号 1351：投与前 27 日目に歩行異常及び運動神経異常が臨床学的に意義のある変化として認められた。
- 被験者番号 1551：投与前 21 日目に臨床学的に意義のない変化として脳神経異常及び臨床学的に意義のある変化として運動神経異常が認められた。

2.7.4.4.3.3 M12-925 試験

安全性に関するその他の観察は実施しなかった。

2.7.4.4.3.4 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，Open-Label LCIG Analysis Set について，安全性に関連する他の観察項目（睡眠発作，衝動的行為の MIDI 評価及び黒色腫の検査）を評価した。Active-Controlled Analysis Set は S187-3-001/S187-3-002 試験の結果に基づき要約した。

睡眠発作

海外第 III 相試験では，Open-Label LCIG Analysis Set では睡眠発作の質問票の結果を要約した。Active-Controlled Analysis Set の結果は，S187-3-001/S187-3-002 試験で実施した解析に基づき評価した。

Active-Controlled Analysis Set では，LCIG 投与群の被験者に，ベースライン又は LCIG 投与中に睡眠発作は認められなかった。経口 LC 投与群では，1 名がベースラインで睡眠発作（傾眠）は認められたが，既往歴に睡眠発作はなかった。また，1 名で投与 5 週目に睡眠発作が 1 回認められた。

Open-Label LCIG Analysis Set では，ベースラインでは，過去 3 ヵ月間に 1 回以上の睡眠発作が 2.2%（9/412 名）に認められた。Open-Label LCIG Analysis Set では，非盲検での LCIG 投与期間中（全平均曝露期間：512.2 日）に，睡眠発作が 10.2%（42/412 名）に認められた。

42 名中 18 名（42.9%）で，睡眠発作の前の眠気が認められた。ほとんどの被験者から活動していないとき，又は受動的な活動中の眠気又は居眠りが示された。非盲検で LCIG 投与中睡眠発作が認められた 42 名中 5 名がベースラインで睡眠発作があり，そのうち 3 名に睡眠発作の既往歴があった。

34 名の被験者に関連する有害事象として睡眠発作が発現した。有害事象としての睡眠発作の大半が軽度であり（軽度：27 名，中等度：5 名，高度：2 名），34 名中 20 名が治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された。

MIDI 評価

Active-Controlled Analysis Set では，ベースラインの時点で 2 名の被験者（LCIG 投与群：1 名，経口 LC 投与群：1 名）が MIDI で強迫性行動が認められた。経口 LC 投与群の別の 2 名の被験者が，投与期間中に強迫性性行動を報告した。LCIG 投与群では，投与中の強迫性行動は報告されなかった。これらの被験者には，強迫性行動と関連した有害事象は認められなかった。

Open-Label LCIG Analysis Set では，ベースライン前の 3 ヵ月間に 2 名（0.5%）に強迫性購買，2 名（0.5%）に病的賭博，12 名（2.9%）に強迫性性行動が認められた。Open-Label LCIG Analysis Set では，非盲検での LCIG 投与期間中（平均曝露期間：512.2 日）に，17 名（10.2%）で MIDI での強迫性行動が認められた。MIDI 評価では，その内訳は，6 名（1.5%）の病的賭博，3 名（0.7%）の強迫性購買，12 名（2.9%）の強迫性性行動であった。2 名に病的賭博及び強迫性性行動が認められ，1 名に病的賭博，強迫性購買，強迫性性行動が認められた。17 名中 7 名に強迫性と関連性のある有害事象が認められ，3 名には衝動強迫の既往歴があった。

衝動調節障害の SMQ は存在しないが，この症候群に関連する PT の多くは乱用傾向の CMQ に入っている。合計 27 名に衝動調節障害に関連した有害事象が発現した。それらの有害事象はいずれも軽度から中等度であった。重篤な有害事象として 1 名に不正物質乱用が発現し，1 名に激越により中止した。これらの有害事象はいずれも消失した。

黒色種

第 III 相試験では黒色腫のスクリーニング検査を目的として計画的な皮膚科検査を実施した。黒色腫が確認された被験者は認められなかった。少数の被験者の結果を，個々の CSR で考察する。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 M12-921 試験

内因性要因は M12-921 試験では評価しなかった。

2.7.4.5.1.2 M12-923 試験

内因性要因は M12-923 試験では評価しなかった。

2.7.4.5.1.3 M12-925 試験

内因性要因は M12-925 試験では評価しなかった。

2.7.4.5.1.4 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験の内因性要因は，注目すべき有害事象並び臨床検査，バイタルサイン及び ECG データのベースラインからの平均変化量について検討した。被験者を性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），パーキンソン病罹患期間（10 年未満，10 年以上），ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）で層別した。

評価したいずれの内因性因子にも臨床的に重要な傾向は観察されなかった（5.3.5.3-2，8.1.1 項）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 M12-921 試験

部分集団解析は，民族性（日本人，韓国人及び台湾人）により層別化し，有害事象，臨床検査バイタルサイン及び ECG について行った。

民族性での部分集団解析は，M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2.2 に示す。日本人の安全性のプロファイルは，台湾人及び韓国人被験者で有害事象の発現が少数であったものの，被験者集団全体と同様であった。民族性の各部分集団での被験者数が均衡でなかったことによると考えられる（日本人：23 名，韓国人：4 名，台湾人：4 名）。

日本人被験者 23 名中によく見られた（10%以上）有害事象は，切開部位痛が 52.2%（12/23 名），過剰肉芽組織が 34.8%（8/23 名），転倒及び鼻咽頭炎が各 21.7%（5/23 名），便秘，下痢及び処置による疼痛が各 17.4%（4/23 名），血中ホモシステイン増加，ジスキネジア，切開部位紅斑及び足部白癬が各 13.0%（3/23 名）であった。台湾人被験者 4 名中 2 名以上に発現した有害事象は，血中ホモシステイン増加及び便秘が各 50.0%（2/4 名）であった。韓国人被験者 4 名中 2 名以上に発現した有害事象は，腹痛，下痢及び発熱が各 50.0%（2/4 名）であった。

2.7.4.5.2.2 M12-923 試験

部分集団解析は，民族性（日本人，韓国人及び台湾人）により層別化し，有害事象について行った。

民族性での部分集団解析は，M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1.2 に示す。

日本人の安全性のプロファイルは，台湾人及び韓国人被験者で有害事象の発現が少数であったものの，被験者集団全体と同様であった。民族性の各部分集団での被験者数が均衡でなかったことによると考えられる（日本人：23 名，韓国人：4 名，台湾人：3 名）。

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

台湾人被験者 3 名中 2 名以上に発現した有害事象は，貧血，腹部膨満，便秘，体部白癬，転倒，血中ホモシステイン増加，ビタミン B_6 減少，体重減少，食欲減退及び過剰肉芽組織が各 66.7%（2/3 名）であった。

韓国人被験者 4 名中 2 名以上に発現した有害事象は腹痛，ストーマ部感染及び過剰肉芽組織が各 75.0%（3/4 名），下痢及び発熱が各 50.0%（2/4 名）であった。

2.7.4.5.2.3 M12-925 試験

外因性要因は M12-923 試験では評価しなかった。

2.7.4.5.2.4 海外第 III 相試験

外因性要因は，注目すべき有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及びコア ECG 検査値により評価した。ドパミンアゴニストの併用（使用者，非使用者）及び地域 / 国別に被験者を層別した。

全体として，臨床的に重要な傾向は観察されなかった（5.3.5.3-2，8.2 項）。