2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

S187-1-002 試験 2
S187-3-001/002 試験 6
M12-921 試験 114
M12-923 試験 233
M12-925 試験 328
S187-3-003 試験 379
S187-3-004 試験 423
S187-3-005 試験 722

S187-1-002 試験

治験の標題： A Pharmacokinetic Study of Levodopa and Carbidopa Intestinal Gel in Subjects with Advanced Parkinson's Disease	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Germany	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2010 年 4 月 7 日 最後の被験者の最終来院：2010 年 9 月 30 日	開発のフェーズ：I

目的：

本試験の目的は，1）レボドパ / カルビドパ水和物経腸用液（LCIG）を進行期パーキンソン病被験者に投与した後のレボドパ，カルビドパ，3-*O*-メチルドパ（3-OMD）代謝物の薬物動態の特徴を明らかにし，2）進行期パーキンソン病被験者における LCIG の安全性を評価することである。

治験方法：

進行期パーキンソン病被験者を対象として，多施設共同，反復投与，非盲検試験を実施した。既に LCIG を安定した用量で投与されていた被験者に対して本試験のスクリーニング検査を行い，試験を通じて個別に設定した LCIG の用量による治療を継続した。

1 日に約 16 又は 24 時間の LCIG 注入レジメンを受けていた被験者を試験に組み入れた。被験者をクリニックに 2 日間入院させた。被験者は，薬物動態（PK）試料採取日の前日にクリニックに入院してベースラインの評価を受け，最後の血液試料の採取までクリニックに滞在した。ベースラインの時点で放射線検査によるチューブ留置の確認を行った。チューブの移動の徴候があった場合は，必要に応じて PK 日の前に元の位置に戻した。

1 日 16 時間の注入を受けていた被験者は，通常の 16 時間注入レジメンを継続した。ベースラインでは，ポンプの使用を中止した後，PK 試料採取日のポンプ使用開始の 3 時間前まで，経口レボドパ/ カルビドパ即放性製剤（IR）の使用を許可した。

試験開始前に 1 日 16 時間を超える注入を受けていた被験者は，PK 試料採取日の前日及び PK 試料採取日に 16 時間の注入を受けた時点でポンプをオフにした。用量の調節（朝の用量及び持続流量）は行わなかった。LCIG の注入を行わない残りの 8 時間を補うために，PK 試料採取日のポンプ使用開始の 3 時間前までに経口レボドパ / カルビドパ IR を投与した。経口投与法は，被験者の状態を考慮して治験責任医師が決定した。PK 試料採取日には，すべての被験者に対し，LCIG をそれぞれに個別化した用量で 16 時間投与した。PK 試料採取日中は，無条件に必要と考えられた場合を除き，LCIG の追加投与をしないよう指示した。最後の PK 試料の採取が完了するまで，経口レボドパ・カルビドパの使用を禁止した。ポンプを切ってから 19 時間の時点で最後の血液試料を採取するまでにレボドパ / カルビドパ合剤の投与が必要になった場合は，レボドパ / カルビドパ合剤を投与する前に血液試料を採取するものとし，投与後は他の PK 試料を採取しないものとした。最後の PK 試料採取後，被験者は元のレボドパ / カルビドパレジメンを再開した。

レボドパ，3-OMD 及びカルビドパを測定するための全血試料は，PK 試料採取日の朝の LCIG 注入開始の直前及び注入開始後以下の時点，すなわち，開始 5 分後，朝の投与終了直後（朝の投与終了が 5 又は 30 分時点であった場合，規定の時点で 1 試料のみを採取した），8 時間後までの 30 分ごと（0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，5.5，6，6.5，7，7.5，8 時間），12，16（チューブ洗浄の直後），17，18，19 時間後に，留置カテーテルを介して，又は直接静脈穿刺により採取した。血液試料は，6 mL のエデト酸カリウム抗凝固剤が入った採血管に採取した。

レボドパ，3-OMD，カルビドパの血漿濃度は，[redacted]（[redacted]）で，バリデーション済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフィー法により測定した。一定量の血漿 200 µL を用いて，レボドパ，3-OMD，カルビドパの定量下限（LLOQ）を，それぞれ 10 ng/mL，50 ng/mL，0.5 ng/mL とした。試料は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの間に分析した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：18 例，組入れ：19 例，完了：18 例，安全性評価：19 例，薬物動態評価：18 例

試験に参加した被験者 19 例の平均年齢は 65 歳（範囲：47～78 歳），平均体重は 66 kg（範囲：45～93 kg），平均身長は 1.7 m（範囲：1.5～1.9 m）であった。

診断及び主要な組入れ基準：

被験者は，年齢 30 歳以上の男性又は女性の志願者であった。本試験の被験者は進行期パーキンソン病に罹患しており，LCIG による治療を少なくとも 30 日間受けていた。被験者は，それ以外の点では，病歴の聴取，身体的診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG），血清・尿の生化学検査，血液検査の結果に基づき全般的に良好な健康状態にあると判断された。女性は，閉経後であるか，避妊手術を受けていた。出産能力のある女性を組み入れる場合は，血清 β ヒト絨毛ゴナドトロピン（β-HCG）が陰性であり，許容されている避妊法を使用していた。

被験薬／対照治療，用量／強度／濃度，投与方法，ロット番号：

	投与法			
剤形	LCIG	LCIG, 100 mL	LCIG, 100 mL	LCIG, 100 mL
含量 （レボドパ＋カルビドパ）	20 mg/mL ＋5 mg/mL	20 mg/mL ＋5 mg/mL	20 mg/mL ＋5 mg/mL	20 mg/mL ＋5 mg/mL
ロット（バッチ）番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

治療期間：

被験者に 2 日間の治療を行った。

評価基準：

薬物動態：レボドパ，3-OMD 及びカルビドパの薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて推定した。推定したパラメータは，実測最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），実測最小血漿中濃度（C_{min}），平均血漿中濃度（C_{avg}），見かけの終末相消失速度定数（β），終末相消失半減期（$t_{½}$），ゼロ時点から 16 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-16}），ピーク値トラフ値変動（PTF），並びに用量で規格化した薬物動態パラメータ値であった。レボドパのゼロ時点から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）及び見かけの経口クリアランス（CL/F）を算出し，3-OMD の C_{max} 及び AUC_{0-16} の代謝物／親化合物比を算出した。2 時間から 16 時間までの注入間隔における被験者内変動係数も算出した。

安全性：安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，起立時のバイタルサイン，ECG，臨床検査値の評価に基づいて実施した。

統計手法：

薬物動態：反復測定解析を用いて，注入開始後 2 時間時点から 16 時間の注入終了時までの間隔における濃度の変動係数の算出値を得た。レボドパ，カルビドパ，3-OMD の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

安全性：特定の治療中に発現するか，特定の治療の開始前から存在していたが，その治療中に悪化した有害事象を，その治療について試験治療下で発現した有害事象とみなした。

有害事象のカウントは，被験者別で，すなわち，事象数ではなく被験者数で行った。そのため，該当する試験期間中に，ある被験者に同じ有害事象が反復して発生した場合，その事象はその期間中に 1 回のみカウントした。1 例の被験者に反復して発現した事象は，次の規則に従って集計した。すなわち，ある被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合，その事象に対し，最も高い重症度，治療システムとの最も近い関連性，最も早い開始日を割り当てた。試験治療下で発現した有害事象のみを集計した。

個々の治療について，試験治療下で発現した有害事象を，主要な器官別大分類（SOC）別，主要 SOC 別の MedDRA 高位語（HLT 別），並びに HLT 及び主要 SOC 別の基本語（PT）別に集計した。試験治療下で発現した有害事象の重症度及び薬物－事象の関連性を別々に集計した。

バイタルサイン，並びに血圧及び脈拍数の起立性変化のデータを集計した。顕著に異常なバイタルサイン値について度数表を提示した。

統計手法（続き）：

ベースラインからの変化量を含め，臨床検査値を集計した。顕著に異常な値について度数表を提示した。

ECG パラメータデータの集計表を，中央傾向の記述統計量により，及びカテゴリー分析により作成した。すべての ECG パラメータは，測定時点別に集計した。

QTc 間隔値が 450 ms 超 480 ms 以下，480 ms 超 500 ms 以下，500 ms 超の被験者の数及び割合を表にまとめた。1 つ以上の QTc 変化スコアが 30 ms 超 60 ms 以下及び 60 ms 超の被験者の数及び割合を提示した。ホルター心電図の波形の解釈結果もまとめた。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

LCIG の投与後のレボドパ，3-OMD，カルビドパの薬物動態パラメータ値の平均 ± 標準偏差（SD）を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ（単位）		測定対象物質 レボドパ (N = 18)	3-OMD (N = 18)	カルビドパ (N = 18)
合計 LCIG 用量（1 日目）	(mg)	1580 ± 403	--	395 ± 101
T_{max}	(h)	2.85 ± 2.31	8.38 ± 5.77	5.70 ± 5.22
C_{max}	(µg/mL)	4.21 ± 1.36	19.0 ± 5.66	0.371 ± 0.149
C_{min}	(µg/mL)	0.447 ± 0.282	15.1 ± 4.85	0.103 ± 0.0667
C_{avg}	(µg/mL)	2.91 ± 0.836	17.1 ± 4.99	0.221 ± 0.0834
AUC_{0-16}	(µg•h/mL)	46.5 ± 13.3	273 ± 79.8	3.54 ± 1.33
AUC_t	(µg•h/mL)	51.2 ± 14.9	316 ± 90.3	4.05 ± 1.65
AUC_{0-24}	(µg•h/mL)	53.8 ± 17.2[c]	--	--
$t_{½}$[a]	(h)	1.5 ± 0.19[c]	--	--
CL/F[b]	(L/h)	30.7 ± 7.52[c]	--	--
M/P (C_{max})	(%)	--	462 ± 82	--
M/P (AUC_{0-16})	(%)	--	597 ± 109	--
AUC_{0-16}/投与	(ng•h/mL/mg)	29.7 ± 5.86	175 ± 40.2	9.22 ± 3.67
AUC_{0-24}/投与	(ng•h/mL/mg)	34.3 ± 7.78[c]	--	--

a. 調和平均 ± 疑似標準偏差。$t_{½}$の評価は，β の統計検定に基づいて行った。

b. パラメータの統計的検定は行わなかった。

c. N = 14

安全性の結果：

全般的に LCIG の忍容性は良好であった。試験中に ECG 又は臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。試験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

19 例中 3 例（15.8%）の被験者が少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象を報告した。LCIG を投与された 1 例以上の被験者から報告された，試験治療下で発現した有害事象は，頭痛（2/19，11%），片頭痛，浮動性めまい，嘔吐（各 1/19，5%）であった。片頭痛，嘔吐，浮動性めまいの有害事象は，いずれも 1 例の被験者に発現した。これらの試験治療下で発現した有害事象の中で，頭痛，片頭痛，嘔吐は治験責任医師により治験薬との関連性を関連なし，重症度を中等度と評価された。治験責任医師により高度と評価された試験治療下で発現した有害事象はなかった。

安全性の結果（続き）：

19 例中 4 例（4/19，21.1%）の被験者に，試験 1 日目の治験薬開始前に発現したために試験治療下で発現したと判断されなかった他の有害事象が報告された。それらの有害事象は，ジストニア，痙攣性発声障害，頭痛，過剰肉芽組織，血中甲状腺刺激ホルモン減少であった。これらの有害事象は，治験責任医師により治験薬との関連性を関連なしとはいえない又は関連なし，重症度を中等度から高度と評価された。

1 例の被験者が，選択・除外基準違反のために投与前に試験への参加を中止した。

平均収縮期及び拡張期仰臥位血圧が，平均 152/86 mmHg から，投与 3.5 時間後に平均 120/66 mmHg に低下した。これは，ベースラインからの最大の低下であった。それ以降の試験期間を通じて，平均収縮期仰臥位血圧は 120 mmHg を超えていた。血圧の起立時の変化には，ベースラインからのわずかな平均値の差のみが認められた。SBP 及び DBP の両方の平均観察値は，ベースラインで上昇しており，LCIG 注入の開始後 2～3 時間に平均値の低下が認められた。それらの値は，試験期間中に投与前の高値に戻ることはなかった。平均値のデータによれば，血圧に対する影響は投与 3.5 時間前後に最大になった。重要な点として，この血圧低下に関連した有害事象は報告されなかった。1 例の被験者において，2 日目（24 時間時点）に血圧低下に関連した浮動性めまいの有害事象が発生した。LCIG 注入開始後，平均脈拍数にはわずかな変化のみが認められ，心拍数の代償的増加は発生しなかった。観察された血圧低下の原因としては，測定時の試験条件に対する反応として 1 日目のベースライン平均値が高くなったことが考えられる。ベースラインの血圧上昇に寄与した可能性がある条件とは，試験の治療法が被験者の通常の毎日の投与手順や被験者の試験処置に対する予想から外れていたことなどがある。治験実施計画書に従い，試験日の LCIG はすべてのベースラインの試験処置が完了するまで開始することができず，注入開始前 3 時間以内は経口レボドパ / カルビドパを服用できなかった。高齢の患者集団では，通常の手順及び試験条件の変化により不安が高まり，その後のベースラインの血圧上昇につながった可能性がある。観察された血圧の変化に寄与していた可能性がある他の要因としては，概日リズムの影響，食事の摂取，併用薬の使用などが挙げられる。3 例の被験者が高血圧と診断され，5 例の被験者が，カルシウムチャンネル遮断薬，β 遮断薬，アンギオテンシン II 受容体拮抗薬，ACE 阻害剤，硝酸塩等の血圧を降下させる可能性がある薬剤を併用投与されていた。個々の顕著に異常な血圧値に，投与開始と関連した明らかな時間的パターンはない。顕著な異常値は，レボドパ又はカルビドパのどちらについても薬物濃度との関連性を示さなかった。重度のパーキンソン病患者では，ある程度の自律神経機能異常がよくみられる。自律神経機能異常及び併用薬が観察された血圧の変化に更に寄与していた可能性があり，個々の顕著に異常なバイタルサイン値にも寄与している可能性がある。血圧低下が生じる可能性があることは，レボドパの作用として知られている。

レボドパは観察された血圧の変化に寄与している可能性があるが，記載した試験条件及び対照群の欠如のために，影響の程度を決定することは困難である。

19 例の調査対象被験者に観察された安全性プロファイルは，LCIG が市販されている国で得られている知見とよく一致している。

結論：

試験の PK 評価日における LCIG の平均日内総投与量は，レボドパが 1580 mg，カルビドパが 395 mg であった。LCIG の投与による平均 C_{avg} は，レボドパが 2.9 μg/mL，3-OMD が 17.1 μg/mL，カルビドパが 0.22 μg/mL であった。LCIG 注入開始時点から 2～16 時間の時間間隔におけるレボドパ，3-OMD，カルビドパ濃度の被験者内変動係数は低かった（それぞれ 13%，6%，19%）。

19 例中 3 例（15.8%）の被験者に少なくとも 1 件の試験治療下で発現した有害事象を報告された。LCIG を投与された 1 例以上の被験者から報告された，試験治療下で発現した有害事象は，頭痛（2/19，11%），片頭痛，浮動性めまい，嘔吐（各 1/19，5%）であった。平均収縮期及び拡張期仰臥位血圧が，平均 152/86 mmHg から，投与 3.5 時間後に平均 120/66 mmHg に低下した。この血圧平均値の低下に関連した有害事象は認められなかった。1 例の被験者に，2 日目に浮動性めまいの有害事象に伴って血圧低下が生じた。これらの試験治療下で発現した有害事象の中で，頭痛，片頭痛，嘔吐は治験責任医師により治験薬との関連性を関連なし，重症度を中等度と評価された。治験責任医師により高度と評価された試験治療下で発現した有害事象はなかった。

試験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

本試験で得られた LCIG の安全性プロファイルは，市販されている Duodopa®から得られた経験とよく一致している。有害事象は医療機器によるものか，あるいは経口レボドパ / カルビドパによく知られた副作用である。

S187-3-001/002 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects Receiving Optimized Treatments with Parkinson Medicinal Products Who Continue to Experience Persistent Motor Fluctuations	
治験調整医師： [redacted]	
治験実施施設： 米国，ドイツ及びニュージーランドの 29 施設で 1 名以上の被験者にスクリーニング検査を行い，26 施設で被験者を無作為に割付けた。	
公表文献：5 件の公表抄録	
治験期間（年数）：2 最初の被験者の初回来院：2009 年 1 月 6 日 最後の被験者の最終来院：2011 年 10 月 26 日	開発のフェーズ：III
目的： 本試験の主要な目的は，12 週間の治療期間中に，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）による治療が，最適化した経口レボドパ / カルビドパ即放性（以下「IR」）錠より優れていることを実証することであった。薬物動態学的目的は，LCIG 投与後のレボドパの薬物動態を評価することであった。	
治験方法： S187-3-001 及び S187-3-002 試験は，異なる地域からの患者を組入れた，同じ治験デザインによる 12 週間の第 III 相多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験であった。これらの試験では，経口レボドパ / カルビドパ（以下「LC」）に他のパーキンソン病治療薬を併用した最適化治療にもかかわらず持続的な重度の運動症状の日内変動を有する，レボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象とした LCIG の有効性，安全性及び忍容性を評価した。被験者は，LCIG 実薬ゲル + プラセボカプセルを投与する群（LCIG 投与群）と LC IR 実薬カプセル + プラセボゲルを投与する群（経口 LC 投与群）のいずれかに無作為に割付けた。実薬 LCIG ゲル又はプラセボゲルを投与するために，両投与群に経皮的内視鏡下胃瘻造設術と胃瘻チューブを通した経胃瘻空腸（以下「PEG-J」）チューブを挿入した。これら 2 試験から得られたデータを統合して解析した。 これらの試験は，スクリーニング期間（経口 LC を用いた非盲検治療，パーキンソン病治療薬の調整，ベースラインの処置の完了），PEG-J チューブ留置のための入院期間，並びに二重盲検投与期間（無作為割付け，初期用量漸増，12 週間の治験薬による治療）から構成された。 試験の観察検査スケジュールを表 2 に示す。 被験者の投与法を標準化し，治験薬との適合性を確認するために，スクリーニング期間中に被験者の試験前の経口 LC 製剤をレボドパ / カルビドパ 100/25 mg IR 錠に切り替えた。被験者に対して，パーキンソン病の症状の区別及びパーキンソン病症状日誌の記入法の訓練を行った。治療期間中は，被験者に対して治験前から使用しているパーキンソン病治療薬を一定の用量での継続投与を許可した。	

被験者数（計画時及び解析時）：

S187-3-001 及び S187-3-002 試験を通じて被験者約 62 名を組入れ，2 つの投与群にそれぞれ被験者 31 名ずつを無作為に割付けることを計画した。被験者 71 名を治療に無作為に割付けた。37 名を LCIG +プラセボカプセルを投与する群に，34 名を経口 LC +プラセボゲルを投与する群に割付けた。被験者 66 名が試験を完了した。

診断及び主要な組入れ基準：

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria に従い，特発性パーキンソン病と診断され，最適化治療にもかかわらず運動合併症を発現した年齢 30 歳以上の男性又は女性で，以下の基準に適合する患者。

- レボドパ反応性であること。治験責任医師が識別可能な ON 状態を有していること。他の治療も含む既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療を行っているにもかかわらず，重度の運動症状の日内変動を有していること。
- 以下を含むパーキンソン病の治療歴があること。
  - レボドパに対する著しい反応を示した。
  - レボドパ 400 mg /日に相当する量のレボドパ / デカルボキシラーゼ阻害薬 IR 錠（Sinemet 等）又はレボドパ / デカルボキシラーゼ阻害薬徐放性製剤（Sinemet-CR 等）による十分な施行*を受けた。
  - レボドパ / デカルボキシラーゼ阻害薬とドーパミン作動薬の併用による十分な施行*を受けた。
  - カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬（エンタカポン又は tolcapone）又はモノアミン酸化酵素 B 阻害薬による十分な施行*を受けた。

  * 十分な施行とは，効果不十分又は不耐容性により治療効果が得られなかった治療法と定義する。患者は承認された最大推奨用量の最低 33%の用量で少なくとも 2 週間の投与を受けているか，若しくは承認された用法用量で投与した結果，有害事象又は不耐用性により投与中止していることとする。
- OFF 及び ON 状態（運動症状の日内変動）が認識されており，PEG-J 投与期前に記録されたパーキンソン病症状日誌により確認されていること。パーキンソン病症状日誌は，PEG-J チューブの留置前に回収して評価した。
- PEG-J 投与期前に 3 日間連続で 3 時間以上の OFF 時間を経験していることがパーキンソン病症状日誌により確認されていること。OFF 時間は，目の覚めている状態がほとんどである連続した 16 時間のうちに認められることとした。
- 患者本人（又は介護者）による投与日誌の記入及びパーキンソン病症状日誌の OFF 時間の記入が可能であること。また，患者本人（又は介護者）が薬物注入ポンプとチューブの操作及び手入れをすることが可能であること。
- 独立した医師により，PEG-J 留置を含む LCIG 投与に適応すると保証された患者であること（S187-3-001 試験のドイツのみ適用）。
- 組入れ運営委員会の適格性審査を受け承認されていることが，文書で残されていること。

以下の除外基準に抵触する患者は除外した。

- パーキンソン病の診断が確定していない，又は二次性パーキンソン症候群（薬剤性，中毒性，感染性，血管性，外傷性，脳腫瘍に起因する），パーキンソンプラス症候群（多系統萎縮症，進行性核上性麻痺等）若しくは他の神経変性疾患等の他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者。
- パーキンソン病治療を目的とした脳神経手術を施行されたことのある患者。
- 治験の評価に影響を及ぼすと考えられる何らかの神経障害（不全片麻痺等）を有する患者，又は無作為化前 6 ヵ月以内に急性脳卒中と診断された患者。
- レボドパ，カルビドパ又は造影剤に対して過敏症の既往を有する患者。
- レボドパ使用禁忌である患者（例：閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，クッシング症候群及び悪性黒色腫既往）。

診断及び主要な組入れ基準（続き）：

- 急性精神病性障害又はその他の原発性精神科疾患の診断を有する患者（「精神疾患の分類と診断の手引（DSM-IV-TR）」の診断基準に従った双極性障害又は大うつ病性障害等）。
- 治験責任医師により，本試験への参加に影響する重大な認知障害を有すると判断された患者。
  - ミニメンタルステート検査（以下「MMSE」）の総スコアが 24 点未満
  - アルツハイマー病又は他の認知症
- 過去に LCIG を投与されたことのある患者。
- LCIG 投与のための PEG-J チューブ留置が禁忌の患者，又は消化器病学的評価から PEG-J 手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者。PEG-J チューブ留置が禁忌とは以下の事項を含むがこれに限定されるものではない：胃壁の病理学的変化，胃壁と腹壁を接合することができない状態，血液凝固異常，腹膜炎，急性膵炎及び麻痺性イレウス。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

治験薬	製剤	バルクロット番号（S187-3-001 試験）	バルクロット番号（S187-3-002 試験）
投薬カセットタンク中の LCIG	水性ゲル レボドパ（20 mg/mL） カルビドパ（5 mg/mL）	[redacted]	[redacted]

併用療法

以下を除くすべてのパーキンソン病治療薬は併用可能とした。

- レボドパ / カルビドパ徐放性製剤
- カルビドパ以外の末梢デカルボキシラーゼ阻害薬と配合されたレボドパ
- アポモルヒネ

以下に示す薬剤は，無作為化前 4 週間にわたり同一用量で継続して使用している場合のみ併用可能とし，試験期間中は用量を変更しないこととした。コリンエステラーゼ阻害薬は無作為化前 3 ヵ月にわたり同一用量で継続して使用している場合のみ併用可能とした。

- 精神病症状の治療としてのクロザピン又はクエチアピン（Seroquel®）
- 睡眠のためのゾルピデム（Ambien®，Ambien CR®），ザレプロン（Sonata®），エスゾピクロン（Lunesta®），ゾピクロン（Imovane®，Amoban®），抱水クロラール又は塩酸ジフェンヒドラミン
- 胃腸障害に対する水酸化アルミニウム / 水酸化マグネシウム（Maalox®）
- 不安に対するベンゾジアゼピン療法
- うつ病に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬，セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬，ミルタザピン及びトラゾドン
- コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル，リバスチグミン，ガランタミン）

以下に示す薬剤は二重盲検期間中禁止療法とした。

- 統合失調症治療薬
- 以下のパーキンソン病治療薬
  - レボドパ / カルビドパ徐放性製剤
  - カルビドパ以外の末梢デカルボキシラーゼ阻害薬と配合されたレボドパ
  - アポモルヒネ

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号（続き）：

- がん治療としての抗腫瘍薬及び免疫抑制剤（過去 5 年以内）
- 精神刺激薬又は交感神経様作用薬
- 抗けいれん薬
- 中枢性降圧剤，等

治療期間：12 週間

対照療法，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

治験薬	製剤	バルクロット番号（S187-3-001 試験）	バルクロット番号（S187-3-002 試験）
投薬カセットタンク中のプラセボゲル	水性ゲル	[redacted]	[redacted]

LC IR 錠（実薬対照），経口カプセル錠，レボドパ（100 mg）カルビドパ（25 mg），バルクロット [redacted]，[redacted]，[redacted]

プラセボカプセル，経口カプセル錠，バルクロット [redacted]，[redacted]，[redacted]

LC IR，経口錠（非盲検治療の最適化のためにスクリーニング期間中に使用），バルクロット [redacted]，[redacted]

評価基準

有効性：

主要な項目

標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間（時間）のベースラインから 12 週目（エンドポイント）までの変化量。12 週目の値は，パーキンソン病症状日誌により，連続する 3 日間の標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間から求めた。

副次的な項目

- 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）の，12 週目時点のベースラインからの変化量
- パーキンソン病質問票（以下「PDQ-39」）要約指標の，12 週目時点のベースラインからの変化量
- 臨床全般印象度－改善度（以下「CGI-I」）スコアの 12 週目時点の改善
- 統一パーキンソン病評価尺度（以下「UPDRS」）第 II 部のスコアの，12 週目時点のベースラインからの変化量
- UPDRS の第 III 部のスコアの，12 週目時点のベースラインからの変化量
- EuroQol-5D 健康アンケート（以下「EQ-5D」）の要約指標の，12 週目時点のベースラインからの変化量
- Zarit 介護負担尺度での問診（以下「ZBI」）の総スコアの，12 週目時点のベースラインからの変化量

評価基準（続き）

薬物動態：

レボドパ，カルビドパ，3-OMD，DHPA，DHPPA，ヒドラジンの血漿濃度を，被験者，予定の来院週（4 週目［28 及び 29 日目のサンプル］，6 週目［42 及び 43 日目のサンプル］，12 週目［84 及び 85 日目のサンプル］）及びゲル（LCIG 又はプラセボ）投与開始に対するサンプル採取時点別に表にまとめた。

安全性：

LCIG の安全性及び忍容性を，身体的及び神経学的検査，バイタルサインの測定，心電図（以下「ECG」）データの収集，臨床検査値の評価，有害事象の観察，睡眠発作の観察，黒色腫の発現，過度の衝動的行動，異常な不随意運動及び医療機器システムの合併症の観察により評価した。

統計手法

解析対象集団：

主な解析対象集団を以下に示す。

- 同意取得した全被験者集団：同意書を提出した被験者。
- 無作為化された全被験者集団：同意取得した全被験者集団に含まれる被験者で，無作為化された被験者。
- 安全性解析対象集団：無作為化された全被験者集団に含まれる被験者で，治療機器が留置された被験者。
- Full Analysis（以下「FA」）Dataset：安全性解析対象集団に含まれる被験者で，ベースラインの有効性評価を受け，ベースライン後に 1 回以上の有効性評価を受けた被験者。

FA Dataset を有効性評価の主要な解析集団とした。以下に示す解析集団は FA Dataset の部分集団であり，FA Dataset を対象とした有効性評価と同一の解析を実施した。

- Completers Dataset：FA Dataset に含まれる被験者で，試験を完了した被験者。
- Resistant Patients Dataset：FA Dataset に含まれる被験者で，「Resistant」に関する選択基準 3 に該当する被験者。
- No PD Medication Increase Dataset：FA Dataset に含まれる被験者で，試験期間中（ベースラインデータの収集日以降）にパーキンソン病に対する新たな治療を受けなかった被験者，若しくはパーキンソン病に対する併用薬の用量又は使用頻度が増加しなかった被験者。
- PD Medication Increase Dataset：FA Dataset に含まれる被験者で，試験期間中（ベースラインデータの収集日以降）にパーキンソン病に対する新たな治療を受けた被験者，若しくはパーキンソン病に対する併用薬の用量又は使用頻度が増加した被験者。

PD Medication Increase Dataset を対象とした有効性解析は，Dataset が無作為化された全被験者の 20%未満であった場合には実施しないこととした。

有効性：

主要解析は，FA Dataset（PEG-J チューブを挿入し，ベースラインの有効性評価を受け，ベースライン後に 1 回以上の有効性評価を受けた全被験者）に基づいて，12 週目（エンドポイント）でのパーキンソン病症状日誌データの 3 日間平均 OFF 時間について，標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間（時間）のベースラインからの変化量に対して実施した。この解析では，パーキンソン病症状日誌から得られる OFF 時間の値に適用する補完法として，最直前値補完法を使用した。

主要解析は，投与及び国の影響を因子とし，対応するベースライン及び有効なパーキンソン病症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数を共変量とした共分散分析法（以下「ANCOVA」）を用いて実施した。

統計手法（続き）

主要有効性項目の追加の裏付け解析／感度分析は，観察された症例データ，混合モデル反復尺度（以下「MMRM」）解析を用いて，補完法に基づき実施した。

主要解析の帰無仮説が，実薬対照群と比較して LCIG 投与群で OFF 時間の減少が大きいという対立仮説を支持する形で統計的有意性（$P \leq 0.050$）をもって棄却された場合，主な副次的変数及び他の副次的変数について，同じ方法を用い，0.050 の水準で追加の階層検定を実施するものとした。副次的変数が $P \leq 0.050$ の水準で統計的有意性を示さなかった時点で，優越性を棄却するものとした。

主要有効性評価項目の部分集団解析を性，年齢（65 歳未満，65 歳以上），国（米国，米国以外）別に実施した。治療と部分集団間の交互作用を ANCOVA により評価した。モデルの因子は，治療，国，部分集団，治療と部分集団間の交互作用であった。対応するベースラインの標準化された OFF 時間を共変量とした。

有効性の解析は FA Dataset で実施した。また，ANCOVA 及び MMRM 解析は，Completers Dataset 及び Resistant Patients Dataset で実施した。

薬物動態：

レボドパ，カルビドパ，3-OMD の血漿濃度における被験者間及び被験者内の変動の統計解析は，時間に関する固定効果（分類）及び被験者及び被験者内の変動に関する変量効果を持つ対数濃度の線形混合効果モデルに基づいて実施した。

安全性：

投与群内の変化又は群間の差を介して傾向を検出しやすいように，記述統計量を経時的に示した。安全性の評価は，MedDRA の器官別大分類及び基本語別に集計した有害事象，並びに臨床検査パラメータの変化量，ECG，バイタルサイン測定値，睡眠発作，黒色腫の発現，過度の衝動的行動，異常な不随意運動，医療機器システムの合併症の観察を用いて実施した。

被験者数の設定根拠：

無作為化された被験者のうち FA Dataset から除外される被験者は 5%を超えないと仮定し，1 対 1 で無作為化した際の有意水準 $\alpha = 0.05$ の時 $\sigma = 2.85$ 時間と仮定した場合，LCIG 投与群と経口 LC 投与群の間に 2.5 時間の平均 OFF 時間の差を検出するためには，検出力を 90%として約 62 名（各群 31 名）の被験者が必要となる。

よって，被験者数は，S187-3-001 試験及び同一デザインの S187-3-002 試験で合わせて約 62 名とすることとし，2 つの試験で約 62 名の被験者が登録された時点で登録を打ち切ることとした。これら 2 試験の最終被験者の最終来院及びデータベース固定の終了に伴い，2 試験のデータを 1 つの試験のものとして統合し，統合したデータセットを用いて統計解析を実施することとした。

表 2. 試験スケジュール

	スクリーニング				二重盲検期 8 日目以降の来院日の許容範囲は規定日の ±3 日													フォローアップ**
	1		2	3														
週	最高 35 日間					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	13
日	最高 28 日間	−12 −−3	−2	−1	1	8	15	22	29	36	42 − 43	50	57	64	71	78	85 − 86[k]	92
入院			X	X	X	X					X						X	
外来受診	X		X				X	X	X				X		X			X
電話による診察										X		X		X		X		
同意説明・取得	X																	
選択 / 除外基準	X		X															
人口統計学的特性	X																	
病歴 / 神経性疾患の病歴	X																	
身体検査 / 神経学的検査	X																X	
身長	X																	
体重	X																X	
悪性黒色腫の検査	X																X	
バイタルサイン	X		X	X[a]	X[a]	X[a]	X	X	X		X[a]		X		X		X	X
標準 12 誘導 ECG 検査	X								X				X				X	
ホルターECG 検査			X[a]	X[a]	X[a]	X[a]					X[a]							

	スクリーニング				二重盲検期 8 日目以降の来院日の許容範囲は規定日の ±3 日													フォローアップ**
	1		2	3														
週	最高 35 日間					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	13
日	最高 28 日間	−12 −−3	−2	−1	1	8	15	22	29	36	42 − 43	50	57	64	71	78	85 − 86[k]	92
臨床検査	X		X[f]								X						X	
ビタミン B_{12}，B_6，メチルマロン酸，葉酸及びホモシステイン値	X																X	
甲状腺機能	X																	
尿中薬物スクリーニング	X																	
β-hCG（女性のみ）	X																X	
尿妊娠検査（女性のみ）				X[b]							X[b]						X[b]	
薬物動態用サンプリング											X[g]							
パーキンソン症状の区別の訓練	X																	
日誌記入法の訓練及び一致率の確認	X																	
ポンプのアラームに関する教育及び評価（S187-3-002 試験のみ）	X				X		X											
レボドパ / カルビドパ 100/25 mg IR 錠の投与	X	X	X	X														

	スクリーニング				二重盲検期 8 日目以降の来院日の許容範囲は規定日の ±3 日													フォローアップ**
週	1	最高 35 日間		2	3		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	13
日	最高 28 日間	−12 −−3		−2	−1	1	8	15	22	29	36	42 − 43	50	57	64	71	78	85 − 86[k]	92
術前処置				X	X														
上部腸管への機器挿入					X														
無作為治療の開始						X													
胃腸科専門医 / 外科医による PEG-J フォローアップ						X	X												
上部腸管の機器除去																		X[j]	
チューブ挿入位置の X 線検査					X							X						X	
ストーマ部位の検査						X	X	X	X	X		X		X		X		X	X
無作為化前の症状 / 有害事象				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
睡眠発作	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MIDI	X									X								X	X
医療機器合併症						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
入院中の用量調整モニター						X	X												
パーキンソン病症状日誌[c]		X						X	X	X		X		X		X		X	
投与日誌[h]		X					X − 用量調整のため，退院後毎日記載する												

	スクリーニング				二重盲検期 8 日目以降の来院日の許容範囲は規定日の ±3 日													フォローアップ**
週	1	最高 35 日間	2	3		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12*	13
日	最高 28 日間	−12 −−3	−2	−1	1	8	15	22	29	36	42 − 43	50	57	64	71	78	85 − 86[k]	92
UPDRS[d]	X		X			X			X				X				X	
AIMS[i]	X		X			X			X				X				X	
PDQ-39 / EQ-5D			X			X			X				X				X	
ZBI[l]			X						X				X				X	
雇用状況及び障害の状態			X														X	
CGI-I / CGI-S			X[e]			X			X				X				X	
MMSE	X																	

AIMS = 異常不随意運動尺度，β-hCG = β ヒト絨毛性ゴナドトロピン，CGI-I = 臨床全般印象度－改善度，CGI-S = 臨床全般印象度－重症度，ECG = 心電図，EQ-5D = EuroQol-5D 健康アンケート，IR = 即放性，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，MMSE = ミニメンタルステート検査，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，PEG-J = 経皮的内視鏡下胃瘻造設術と胃瘻チューブを通した経胃瘻空腸，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度，ZBI = Zarit 介護負担尺度での問診

a. 安静時ホルターECG 及び立位でのバイタルサインは以下のように測定した。

- 立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG は上部腸管へのチューブ挿入前の早朝に 3 セット測定した（可能な限り 30 分ごとに計測，例：チューブ挿入の 90 分前，60 分前，及び 30 分前）。
- 評価日−2 又は評価日−1 は，立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG を PEG-J 留置前の早朝に 3 セット測定した。
- 評価日 1 及び評価日 8 は，立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG を朝の経口投与及びゲル注入開始の前の早朝に 3 セット測定した（可能な限り 30 分ごとに計測，例：90 分前，60 分前，及び 30 分前）。また，立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG を，ゲル注入開始の 1，2，4，8，12 及び 16 時間後に 3 セット測定した（可能な限り 20 分ごとに計測）。

- 評価日 42 は，立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG を，ゲル注入開始の 12 及び 16 時間後に 3 セット測定した（可能な限り 20 分ごとに計測）。
- 評価日 43 は，立位でのバイタルサイン及びホルター12 誘導 ECG を，朝の経口投与及びゲル注入開始の前に 3 セット測定し（可能な限り 30 分ごとに計測），ゲル注入開始の 1，2，4 及び 8 時間後に 3 セット測定した（可能な限り 20 分ごとに計測）。採血とバイタルサイン / ECG の測定が同時に予定されている時点では，採血前にバイタルサイン / ECG の測定を実施した。被験者は評価日 42 の午後に入院し，試験の評価完了に伴い評価日 43 に退院した。
- スクリーニング及び / 又は早期中止時は，標準 12 誘導 ECG を一度実施した。評価日 29，評価日 57 及び評価日 86 は，可能な限りゲル注入開始の 2 時間後に近い時間に，標準 12 誘導 ECG を一度測定した。

b. 妊娠の可能性のある女性被験者は，6 週及び 12 週 / 早期中止時に，X 線検査及び PEG-J 留置の前に尿での妊娠検査で陰性を示すこととした。

c. パーキンソン病症状日誌は PEG-J 留置前（評価日−12 から評価日−3）までに 3 日間，及び来院予定日（早期中止時を含む）の前の連続する 3 日間に記載することとした。日誌記載の確認のため実施医療機関は各来院日の 4 日前に被験者に電話連絡した。

d. スクリーニング期間中に，実際に確定した OFF 時間及び最良の ON 時間の間で UPDRS を用いた評価を実施した。実際に確定した OFF 時間での UPDRS を用いた評価は，朝の治験薬投与前の早朝に行った。治験責任医師の判断により，UPDRS を用いた OFF 時間の評価前に患者を一泊入院させることも可能とした。UPDRS を用いた OFF 時間の評価は，スクリーニング期間にのみ実施し，その他の UPDRS を用いた評価はすべて ON 時間の間に実施した。UPDRS のベースライン評価は，治験責任医師の判断により評価日−2 又は評価日−1 に実施することとした。

e. CGI-S による評価は，評価日−2 に実施した（それ以降は実施せず）。最初の CGI-I 評価は評価日 8 に実施し，このパラメータの評価は試験終了まで継続した。

f. 初回の臨床検査評価実施後に 30 日以上経過していた場合は，治験責任医師又は胃腸科専門医 / 外科医の指示があれば，PEG-J 留置前に再度臨床検査を実施することとした。

g. 血液サンプルは，評価日 42 の注入開始の 12 及び 16 時間後，評価日 43 の朝の経口投与及びゲル注入開始の前，並びにゲル注入開始の 0（投与前），1，2，4 及び 8 時間後に採取した。ECG，バイタルサイン及びチューブ留置部位の X 線検査は，薬物動態用採血の前に実施した。

h. 投与日誌は，PEG-J 留置前（評価日−12 から評価日−3）にパーキンソン病症状日誌を記載した 3 日間と同日に記載することとし，その後は退院後毎日継続して記載することとした。用量調整モニターは，入院中の用量調整期間中にのみ用いた。

i. AIMS は，被験者が最悪の ON 時間（ジスキネジア）を経験した一定の時間に実施した。

j. PEG-J は，被験者が LCIG 投与を中止する場合のみ抜去された。

k. 試験完了時の有効性及び治験薬の経済性の評価は，評価日 85 に実施した。安全性評価（例：身体検査，バイタルサイン測定，ECG，体重，体温，臨床検査，睡眠発作評価，併用薬，有害事象，MIDI 及び AIMS）は，評価日 86 に実施した。任意の 12 ヵ月オープン試験である S187-3-003 試験に参加することを決めた被験者は，本試験の処置終了に伴い，評価日 85/86 に入院することとした。

l. 可能な限り，各評価日，特に最初と最後については，同一の介護者が ZBI を実施することとした。介護者がいない場合は ZBI の実施は不要とした。
* 又は早期中止時。なお，薬物動態用サンプルは被験者が早期中止した場合には採取不要とした。
** 任意の 12 ヵ月オープン試験である S187-3-003 試験に参加せず，LCIG 投与（LCIG が承認販売されている国での商業的供給による）を継続しない被験者のフォローアップとして，評価日 85/86 の評価実施後に PEG-J チューブを抜去した。

2 成績

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3 に要約する。

米国，ドイツ及びニュージーランドの 29 施設で計 97 名の被験者のスクリーニングを行い，26 施設で計 71 名の被験者を無作為化した。各投与群の被験者の内訳は類似していた。無作為化された 71 名のうち，5 名（7.0%）が中止した。中止理由の内訳は，有害事象が LCIG 投与群 1 名，経口 LC 投与群 2 名の計 3 名（4.2%），治験実施計画書違反が LCIG 投与群の 1 名，効果不十分が経口 LC 投与群の 1 名であった。治験実施計画書違反による中止（被験者番号 448-102）は，2 日目に被験者がカプセルを飲み込むことが困難となったため治験薬投与率が 80%未満となったためであった。効果不十分により中止した被験者（被験者番号 449-102，経口 LC 投与群）は，13.3 年間パーキンソン病に罹患しており，ベースラインは MMSE スコアが 30，OFF 時間が 9.8 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間が 6.2 時間であった。当該被験者は，効果不十分のため 10 日目に中止となった。

表 3. 被験者の内訳（無作為化された全被験者集団）

	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
試験を完了した被験者	n (%)	35 (94.6)	31 (91.2)	66 (93.0)
中止した被験者	n (%)	2 (5.4)	3 (8.8)	5 (7.0)
中止理由				
有害事象	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
効果不十分	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
追跡不能	n (%)	0	0	0
同意撤回	n (%)	0	0	0
管理上の問題	n (%)	0	0	0
治験実施計画書違反	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)

注：パーセンテージは，解析した群の被験者数を分母として算出した。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.1__1.1

2.2 被験者背景

2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性を表 4 及び表 5 にそれぞれ示す。

全被験者のうち 64.8%が男性であり，93.0%が白人であった。ほとんどの被験者は米国で登録され（73.2%），次いでドイツ（22.5%），ニュージーランド（4.2%）の順であった。年齢と国

籍に関して，LCIG 投与群と経口 LC 投与群の間に小さな数値的な違いが認められた。経口 LC 投与群と比較して，LCIG 投与群の方が 65 歳未満の被験者のパーセンテージが高く（LCIG 投与群 56.8%，経口 LC 投与群 44.1%），米国出身者の被験者のパーセンテージが高かった（LCIG 投与群 78.4%，経口 LC 投与群 67.6%）。FA Dataset を用いた解析でも同様の傾向が認められた。人口統計学的特性に関して，意味のある投与群間の違いは認められなかった。

LCIG 投与群の被験者は，経口 LC 投与群の被験者と比較してパーキンソン病の罹病期間が短かった（LCIG 投与群 10.02 年，経口 LC 投与群 11.85 年）。LCIG 投与群と経口 LC 投与群の間に数値的な違いがいくつか認められ，LCIG 投与群では経口 LC 投与群と比較して OFF 時間がわずかに短く（LCIG 投与群 6.30 時間，経口 LC 投与群 7.01 時間），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間がより長く（LCIG 投与群 8.69 時間，経口 LC 投与群 7.82 時間），PDQ-39 要約指標の平均値，CGI-S 及び UPDRS 第 III 部のスコアの平均値がより低かった（PDQ-39 要約指標の平均値：LCIG 投与群 35.10，経口 LC 投与群 38.63，CGI-S：LCIG 投与群 4.2，経口 LC 投与群 4.6，UPDRS 第 III 部のスコア：LCIG 投与群 18.1，経口 LC 投与群 22.5）（LCIG 投与群 36 名，経口 LC 投与群 33 名，FA Dataset）。このようなパーキンソン病の罹病期間及び症状に関するわずかな差から，LCIG 投与群では，ベースラインのパーキンソン病の重症度が経口 LC 投与群と比較してやや低かった可能性が示唆された。ベースラインのパーキンソン病の重症度でみられた潜在的な群間差に対処するため，ベースライン値を共変量とする有効性解析の ANCOVA モデルを用いて，ベースラインの潜在的な不均衡を考慮に入れた治療効果の検証を行った。

表 4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
年齢（歳）	n	37	34	71
	平均値（SD）	63.7 (9.5)	65.1 (6.8)	64.4 (8.3)
	中央値	64.0	66.0	64.0
	最小 / 最大	39/83	45/79	39/83
年齢分布				
65 歳未満	n (%)	21 (56.8)	15 (44.1)	36 (50.7)
65 歳以上	n (%)	16 (43.2)	19 (55.9)	35 (49.3)
性別				
男性	n (%)	24 (64.9)	22 (64.7)	46 (64.8)
女性	n (%)	13 (35.1)	12 (35.3)	25 (35.2)
民族性				
ヒスパニック又はラテン系	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (4.2)
ヒスパニック又はラテン系以外	n (%)	35 (94.6)	33 (97.1)	68 (95.8)
人種				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
	*	1 (2.7)	0	1 (1.4)
アジア人	n (%)	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (5.6)
	*	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (5.6)
アフリカをルーツとする黒人又は	n (%)	0	0	0
アフリカ系アメリカ人	*	0	0	0
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民	n (%)	0	0	0
	*	0	0	0
白人	n (%)	35 (94.6)	31 (91.2)	66 (93.0)
	*	35 (94.6)	31 (91.2)	66 (93.0)
国籍				
ドイツ	n (%)	7 (18.9)	9 (26.5)	16 (22.5)
ニュージーランド	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
米国	n (%)	29 (78.4)	23 (67.6)	52 (73.2)

注：パーセンテージは，解析した群の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，1 つ以上の人種のカテゴリーを選択可能であった。
* 各人種カテゴリーの 2 列目は，1 つの人種カテゴリーのみ選択した被験者のデータである。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.1__2.1.1

表 5. ベースラインでの疾患特性

パラメータ	サブカテゴリ [a]	LCIG 投与群	経口 LC 投与群	全被験者
被験者数		N = 37 （試験完了 35 名）	N = 34 （試験完了 31 名）	N = 71 （試験完了 66 名）
MMSE 総スコア，平均値（SD）		28.7 (1.4)	28.9 (1.4)	28.8 (1.4)
PD 罹病期間（年），平均値（SD）		10.02 (4.64)	11.85 (5.58)	10.90 (5.16)
ベースライン時の PD 治療数，n (%)	1	6 (16.2)	2 (5.9)	8 (11.3)
	2	12 (32.4)	13 (38.2)	25 (35.2)
	3	8 (21.6)	11 (32.4)	19 (26.8)
	>3	11 (29.7)	8 (23.5)	19 (26.8)
ベースライン OFF 時間（時間），平均値（SD）	FA Dataset	N = 36	N = 33	N = 69
		6.30 (1.70)	7.01 (2.06)	6.64 (1.90)
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないベースライン ON 時間（時間），平均値（SD）	FA Dataset	N = 36	N = 33	N = 69
		8.69 (1.98)	7.82 (2.47)	8.27 (2.25)

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

a. FA Dataset と記載のある項目以外は安全性解析対象集団を用いた。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.1__1.1，Table 14.1__2.3.1，Table 14.1__2.4，Table 14.1__3.3

2.2.2 併用薬

安全性解析対象集団では，すべての被験者が併用薬を使用した。特に多く（10%超）併用された薬剤（ATC 分類第 3 レベル）は，他の β ラクタム抗菌薬（70.4%），麻酔薬（全身）（66.2%），他の鎮痛薬及び解熱剤（64.8%），オピオイド（62.0%），睡眠薬及び鎮痛剤（50.7%），便秘薬（47.9%），抗炎症薬及び抗リウマチ薬（非ステロイド系）（40.8%），抗うつ剤，抗不安薬，消化性潰瘍及び胃食道逆流の治療薬，静脈注射溶液添加物（各 33.8%），機能性腸疾患治療薬（32.4%），抗血栓薬（28.2%），脂質改善薬（単味）（25.4%），麻酔薬（局所）（23.9%），鎮吐剤，制嘔吐剤及び静脈注射溶液（22.5%），ACE 阻害剤（単味）（18.3%），β ラクタム抗菌薬（ペニシリン），ビタミン B_{12} と葉酸（各 16.9%），局所使用の抗生物質，β ブロッカー，他の抗菌薬（各 15.5%），抗精神病薬（14.1%），全身性コルチコステロイド（単味）（12.7%），総合ビタミン剤（単味）並びにビタミン A 及び D 又は 2 つの混合（各 11.3%）であ

った。これらの薬剤のいくつかで，LCIG 投与群と経口 LC 投与群の間に 10%超の差が認められたが，試験結果の解釈に影響を与えるものではなかった。

パーキンソン病に対する治療薬

スクリーニング期より前に使用されたパーキンソン病に対する治療薬で，特に多く（10%超）報告された薬剤（WHO DD 一般名）は，Sinemet®，エンタカポン，プラミペキソール，ロピニロール，アマンタジン，ラサギリン，スタレボ，セレギリン，マドパー，トルカポン及びロチゴチンであった。パーキンソン病治療薬のうち，LCIG 投与群と経口 LC 投与群との間に 10%超の差が認められたものは，アマンタジン（LCIG 投与群 12/37 名，32.4%，経口 LC 投与群 19/34 名，55.9%）及びロチゴチン（LCIG 投与群 6/37 名，16.2%，経口 LC 投与群 2/34 名，5.9%）であった。これらのパーキンソン病治療歴の差は，有効性及び安全性の解釈に影響するものではないと考えられた。

スクリーニング期では，パーキンソン病治療薬を 1 剤使用していた被験者は 7.0%，2 剤使用していた被験者は 39.4%，3 剤使用していた被験者は 23.9%，4 剤以上使用していた被験者は 29.6%であった。ベースライン時に使用されていたパーキンソン病治療薬の投与群間差は，スクリーニング時に認められた差と類似していた。

レボドパ / カルビドパ IR 錠（4 : 1）として服用されていたレボドパの平均 1 日用量は，スクリーニング時及びベースライン時ともに，経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群でわずかに少なかった（スクリーニング時 : LCIG 投与群 1029.1 mg，経口 LC 投与群 1169.9 mg，ベースライン時 : LCIG 投与群 1005.4 mg，経口 LC 投与群 1123.5 mg）。スクリーニング時からベースラインにかけてのレボドパの平均 1 日用量の減少量は，経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群の方が小さかった（LCIG 投与群–23.6 mg，経口 LC 投与群–46.3 mg）。なお，被験者はスクリーニング期間中にパーキンソン病治療薬の調整及び安定化を行うことから，投与量の減少は予想可能な事項であった。

2.3 有効性の結果

2.3.1 主要評価項目

標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間について，ベースラインからエンドポイントまでの変化量を表 6 に示す。

LCIG 投与群及び経口 LC 投与群との標準化された OFF 時間の変化量の LS Mean の差が–1.91 時間であり，統計学的に有意（$P = 0.0015$）であった。12 週間の治療後，標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間は，LCIG 投与群で経口 LC 投与群よりも大きく減少（改善）し，臨床的に意義のある変化であった（LS Mean : –4.04 時間 vs. –2.14 時間）。統計学的に有意な標準化された平均 OFF 時間の減少（改善）は，LCIG 治療の最初の 4 週間に顕著であり，主要有効性評価項目の MMRM 解析で示されたように，12 週間の試験期間を通じて維持された。主要評価項目の感

度分析は主要解析との一貫性を示しており，主要評価項目で認められた結果の頑健性が確認された。

表 6. パーキンソン病症状日誌に基づく，標準化された 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからエンドポイントまでの変化量，ANCOVA（FA Dataset）

	LCIG 投与群 (N = 36)			経口 LC 投与群 (N = 33)			群間差
統計値	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量
未調整推定値							
N	35	35	35	31	31	31	
平均値（SD）	6.32 (1.72)	3.05 (2.52)	–3.27 (3.14)	6.90 (2.06)	4.95 (2.04)	–1.96 (2.33)	
中央値	6.26	2.56	–4.01	6.92	5.02	–1.89	
最小値/最大値	3.8/11.4	0.0/10.9	–9.5/5.6	3.8/11.5	0.7/8.8	–7.6/1.6	
予測モデル							
LS mean (SE)			–4.04 (0.65)			–2.14 (0.66)	–1.91 (0.57)
95% CI			(–5.35, –2.74)			(–3.46, –0.82)	(–3.05, –0.76)
P value[a]							0.0015

SD = 標準偏差，LS = 最小二乗，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

a. 投与及び国の影響を因子とし，対応するベースライン及び有効なパーキンソン病症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数を共変量とした ANCOVA モデルによる両側 *P* 値

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.2__1.1.1.1

2.3.2 副次的評価項目

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間について，ベースラインからエンドポイントまでの変化量を表 7 に示す。

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間について，LCIG 投与群と経口 LC 投与群との間のベースラインからの変化量の LS Mean の差は 1.86 時間であり，統計学的に有意な増加（改善）を示した（$P = 0.0059$；変化量の LS Mean：4.11 時間 vs. 2.24 時間）。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加は，主要有効性評価項目で認められた OFF 時間の減少を補完するものであった。パーキンソン病症状日誌により主要評価項目と主な副次評価項目を評価したところ，被験者の運動症状の日内変動について，試験期間を通して一貫した結果を示した。

表 7. パーキンソン病症状日誌に基づく，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからエンドポイントまでの変化量，ANCOVA（FA Dataset）

	LCIG 投与群 (N = 36)			経口 LC 投与群 (N = 33)			群間差
統計値	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量
未調整推定値							
N	35	35	35	31	31	31	
平均値（SD）	8.70 (2.01)	11.95 (2.67)	3.25 (3.25)	8.04 (2.09)	9.92 (2.62)	1.88 (2.62)	
中央値	9.11	12.48	3.79	7.68	9.70	1.73	
最小値/最大値	3.0/12.2	5.1/16.0	–5.6/9.7	4.5/12.2	5.3/15.3	–2.0/8.1	
予測モデル							
LS mean (SE)			4.11 (0.75)			2.24 (0.76)	1.86 (0.65)
95% CI			(2.62, 5.60)			(0.73, 3.76)	(0.56, 3.17)
P value[a]							0.0059

SD = 標準偏差，LS = 最小二乗，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

注：投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.2__1.2.1.1

副次的評価項目の階層検定を表 8 に示す。

階層順における次の 3 つの副次評価項目である PDQ-39 要約指標，CGI-I スコア，UPDRS 第 II 部スコアは，すべて経口 LC 投与群に対して LCIG 投与群で統計学的に有意な優越性を示した。階層順における残りの副次評価項目である UPDRS 第 III 部スコア，EQ-5D 要約指標，ZBI 総スコアは，投与群間で統計学的に有意な差を示さなかった。MMRM 解析の結果は，これらの副次有効性評価項目の ANCOVA の解析結果との一貫性が認められた。

表 8.　副次的評価項目の階層検定，ANCOVA（FA Dataset）

		観測平均値（SD）			経口 LC 投与群との差		
投与群	N	ベースライン	エンドポイント	変化量又はエンドポイントの LS Mean (SE)[a]	差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
PDQ-39 要約指標 [1]							
経口 LC 投与群	33	38.6 (17.9)	33.6 (16.9)	−3.9 (3.2)			
LCIG 投与群	36	35.1 (18.0)	23.7 (17.3)	−10.9 (3.3)	−7.0 (2.8)	(−12.6, −1.4)	0.0155
CGI-I [2]							
経口 LC 投与群	33	4.6 (0.8)	3.2 (1.4)	3.0 (0.4)			
LCIG 投与群	36	4.2 (0.7)	2.3 (1.2)	2.3 (0.4)	−0.7 (0.3)	(−1.4, −0.1)	0.0258
UPDRS 第 II 部 [3]							
経口 LC 投与群	33	11.8 (7.0)	12.3 (7.0)	1.3 (1.3)			
LCIG 投与群	36	11.6 (6.9)	9.1 (6.6)	−1.8 (1.3)	−3.0 (1.1)	(−5.3, −0.8)	0.0086
UPDRS 第 III 部 [3]							
経口 LC 投与群	33	22.5 (11.7)	18.7 (10.9)	−2.9 (2.4)			
LCIG 投与群	36	18.1 (9.9)	16.5 (12.2)	−1.5 (2.4)	1.4 (2.1)	(−2.8, 5.6)	0.5020
EQ-5D 要約指標 [4]							
経口 LC 投与群	32	0.617 (0.181)	0.661 (0.188)	−0.016 (0.043)			
LCIG 投与群	36	0.692 (0.151)	0.767 (0.143)	0.054 (0.043)	0.070 (0.038)	(−0.005, 0.146)	0.0670
ZBI 総スコア [5]							
経口 LC 投与群	23	23.0 (13.9)	25.4 (15.8)	1.7 (3.3)			
LCIG 投与群	23	23.9 (11.6)	22.8 (15.2)	−2.8 (3.7)	−4.5 (3.1)	(−10.7, 1.7)	0.1501

SD = 標準偏差，LS = 最小二乗，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

1. PDQ-39：スコアの減少は，パーキンソン病症状の改善を表す。投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。
2. CGI-I：治験責任医師による，治療開始時からの臨床状態の変化の評価。スコアが低いほど，臨床状態が改善していることを表す。投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，ベースライン時の CGI-S スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。CGI-S スコアはベースラインの列に示した。

3. UPDRS 第 II 部及び第 III 部：スコアの減少は，パーキンソン病症状の改善を表す。投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。
4. EQ-5D：投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。
5. ZBI：スコアの減少は，介護者の負担度が低くなったことを示す。投与群間の比較は，投与及び国の影響を因子とし，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行った。

a. CGI-S 及び CGI-I 以外のすべての変数に関するベースラインからエンドポイント（12 週）までの変化量。CGI-S はベースラインであり，12 週では CGI-I で変化量を測定した。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.2__4.1.1.1，Table 14.2__2.1.1.1，Table 14.2__3.1.1.1，Table 14.2__3.2.1.1，Table 14.2__5.1.1.1，Table 14.2__6.1.1.1

パーキンソン病症状日誌から得られたデータの追加の有効性解析結果を表 9 に示す。

ジスキネジアを伴わない標準化された平均 ON 時間の解析において，変化量の LS Mean は LCIG 投与群で 3.37 時間，経口 LC 投与群で 1.09 時間の増加（改善）を示し，経口 LC 投与群に対する LCIG 投与群の LS Mean の差は 2.28 時間（$P = 0.0142$）であった。一方，日常生活に支障のないジスキネジアを伴う標準化された平均 ON 時間の変化量は LCIG 投与群で 0.81 時間，経口 LC 投与群で 1.54 時間の改善を示した（LS Mean の差：–0.73 時間［$P = 0.3294$］）。これらの結果を主要有効性評価項目の観点から評価した場合，LCIG 投与群での OFF 時間の減少（変化量の LS Mean：–4.04 時間）から，大部分の減少はジスキネジアを伴わない ON 時間の増加と並行して起こることが示唆された一方，経口 LC 投与群での OFF 時間の減少（変化量の LS Mean：–2.14 時間）から，大部分の減少は日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の増加と並行して起こることが示唆された。これらの結果は，PDQ-39 要約指標及び UPDRS 第 II 部スコアに見られた被験者の全体的改善からも裏付けられている。

表 9. パーキンソン病症状日誌から得られたデータの追加有効性解析，ベースラインからエンドポイントまでの変化量，ANCOVA（FA Dataset）

		観測平均値（SD）［時間］			経口 LC 投与群との差		
投与群	N	ベースライン	エンドポイント	変化量の LS Mean (SE)	差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
ジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	5.73 (3.05)	6.65 (4.29)	1.09 (1.05)			
LCIG 投与群	35	6.37 (2.71)	9.35 (4.29)	3.37 (1.04)	2.28 (0.90)	(0.47, 4.09)	0.0142
日常生活に支障のないジスキネジアを伴う標準化された 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	2.31 (2.16)	3.27 (3.88)	1.54 (0.86)			
LCIG 投与群	35	2.33 (1.81)	2.60 (2.97)	0.81 (0.86)	−0.73 (0.74)	(−2.22, 0.76)	0.3294
1 日あたりの平均 OFF 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	7.51 (2.74)	5.48 (2.67)	−2.18 (0.74)			
LCIG 投与群	35	6.63 (2.08)	3.14 (2.60)	−4.46 (0.74)	−2.28 (0.65)	(−3.58, −0.98)	0.0009
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	8.64 (2.29)	10.62 (2.58)	2.48 (0.79)			
LCIG 投与群	35	9.09 (2.26)	12.37 (2.95)	4.08 (0.78)	1.60 (0.67)	(0.25, 2.95)	0.0207
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	1.08 (1.55)	1.22 (1.95)	0.04 (0.57)			
LCIG 投与群	35	0.99 (1.63)	1.05 (2.16)	−0.07 (0.57)	−0.11 (0.49)	(−1.09, 0.87)	0.8274

投与群	N	観測平均値（SD）［時間］ ベースライン	エンドポイント	変化量の LS Mean (SE)	経口 LC 投与群との差 差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
ジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	6.24 (3.32)	7.20 (4.61)	1.10 (1.11)			
LCIG 投与群	35	6.63 (2.77)	9.62 (4.37)	3.29 (1.11)	2.19 (0.96)	(0.28, 4.11)	0.0255
日常生活に支障のないジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均 ON 時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	2.41 (2.19)	3.42 (3.91)	1.77 (0.88)			
LCIG 投与群	35	2.46 (1.92)	2.75 (3.15)	1.01 (0.88)	−0.77 (0.76)	(−2.29, 0.76)	0.3183
1 日あたりの「睡眠の状態」の平均時間の，ベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	6.57 (1.74)	6.64 (2.09)	−1.14 (0.58)			
LCIG 投与群	35	7.05 (1.91)	6.36 (2.31)	−1.61 (0.59)	−0.47 (0.51)	(−1.49, 0.55)	0.3648
OFF 時間中の起きている時間に関する，1 日あたりの平均%のベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	43.15 (12.87)	30.91 (12.74)	−13.32 (4.11)			
LCIG 投与群	35	39.53 (10.75)	19.06 (15.77)	−25.14 (4.07)	−11.82 (3.57)	(−18.97, −4.68)	0.0016
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間中の起きている時間に関する，1 日あたりの平均%のベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	50.28 (13.09)	62.03 (16.38)	14.02 (4.73)			
LCIG 投与群	35	54.39 (12.56)	74.70 (16.66)	25.68 (4.66)	11.66 (4.08)	(3.49, 19.82)	0.0059
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間中の起きている時間に関する，1 日あたりの平均%のベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	6.57 (9.44)	7.06 (11.17)	−0.16 (3.26)			
LCIG 投与群	35	6.08 (10.22)	6.23 (12.50)	−0.67 (3.25)	−0.51 (2.81)	(−6.13, 5.12)	0.8574

		観測平均値（SD） [時間]			経口 LC 投与群との差		
投与群	N	ベースライン	エンドポイント	変化量の LS Mean (SE)	差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
ジスキネジアを伴わない ON 時間中の起きている時間に関する，1 日あたりの平均%のベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	35.83 (19.05)	41.59 (26.79)	6.79 (6.53)			
LCIG 投与群	35	39.83 (16.94)	58.46 (26.82)	21.05 (6.49)	14.27 (5.65)	(2.96, 25.58)	0.0142
日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間中の起きている時間に関する，1 日あたりの平均%のベースラインからエンドポイントまでの変化量							
経口 LC 投与群	31	14.45 (13.53)	20.44 (24.24)	9.63 (5.38)			
LCIG 投与群	35	14.56 (11.32)	16.25 (18.56)	5.06 (5.37)	−4.57 (4.65)	(−13.87, 4.73)	0.3294

SD = 標準偏差，LS = 最小二乗，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.2__1.4.1.1，Table 14.2__1.5.1.1，Table 14.2__1.1.6.1，Table 14.2__1.2.4.1，Table 14.2__1.3.3.1，Table 14.2__1.4.3.1，Table 14.2__1.5.3.1，Table 14.2__1.1.8.1，Table 14.2__1.2.6.1，Table 14.2__1.3.5.1，Table 14.2__1.4.5.1，Table 14.2__1.5.5.1，Table 14.2__1.6.1.1

Completers Dataset 及び Resistant Patients Dataset の有効性解析の結果は，FA Dataset による関連した解析の結果と同様であった。性，年齢及び国別の部分集団解析では，いずれの部分集団においても，治療と部分集団との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

本試験の平均曝露期間は LCIG 投与群で 82.3 日，経口 LC 投与群で 78.7 日であった。治療期間が 15 日以内の被験者が LCIG 投与群で 2 名，経口 LC 投与群で 3 名認められた。

持続投与に適した用量に達するまでの期間は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より短かった。用量調整に要した期間は，LCIG 投与群では，半数以上（19/37 名，51.4%）が 6 日以内であり，15 名（15/37 名，40.5%）が 7–9 日であった。一方，経口 LC 投与群では，34 名中 7 名（20.6%）が 6 日以内であり，半数以上（23/34 名，67.6%）が 7–9 日であった。

2.4.1.2 投与量

投与期間中に被験者に曝露されるレボドパは，1）二重盲検用の治験薬（LCIG 又は LC 経口投与），2）救済療法用のレボドパ / カルビドパ IR 錠，3）夜間の時間帯に通常服用している経口レボドパ / カルビドパ IR 錠，及び 4）代替療法用のレボドパ / カルビドパ IR 錠（注入を中断した場合）のうちのいずれかである。曝露された製剤の種類を問わず，LCIG 投与群では，経口 LC 投与群と比較してレボドパの投与量が少なかった。

二重盲検用治験薬の投与量

治験薬として投与されたレボドパ及びカルビドパの 1 日投与量を表 10 に，レボドパの 1 日平均投与量を図 1 に示す。

用量調整の最終日におけるレボドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群 1127.6 mg/日，経口 LC 投与群 1400.0 mg/日であり，カルビドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群 281.9 mg/日，経口 LC 投与群 350.0 mg/日であった。12 週間の投与期間後でも同様の投与群間差が認められ，レボドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群 1117.3 mg/日，経口 LC 投与群 1350.6 mg/日，カルビドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群 279.3 mg/日，経口 LC 投与群 337.6 mg/日であった。レボドパの平均 1 日投与量は，スクリーニング期から治療期のすべてにわたり，経口 LC 投与群と比較して LCIG 投与群で低かった。

表 10. 治験薬として投与されたレボドパ及びカルビドパの 1 日投与量（安全性解析対象集団）

		LCIG 投与群 (N = 37)		経口 LC 投与群 (N = 34)	
	統計値	レボドパ	カルビドパ	レボドパ	カルビドパ
LCIG 用量調整期間の最終日					
朝の投与量（mg/日）	n	37	37		
	平均値（SD）	137.8 (54.1)	34.5 (13.5)		
	中央値	160.0	40.0		
	最小値/最大値	0/300	0/75		
維持投与量（mg/日）	n	37	37		
	平均値（SD）	929.7 (508.8)	232.4 (127.2)		
	中央値	800.0	200.0		
	最小値/最大値	320/3232	80/808		
1 日投与量（mg/日）	n	37	37	34	34
	平均値（SD）	1127.6 (531.8)	281.9 (132.9)	1400.0 (698.5)	350.0 (174.6)
	中央値	1020.0	255.0	1400.0	350.0
	最小値/最大値	460/3452	115/863	500/3700	125/925
試験全体の平均値					
朝の投与量（mg/日）	n	37	37		
	平均値（SD）	131.8 (56.8)	33.0 (14.2)		
	中央値	151.7	37.9		
	最小値/最大値	1/279	0/70		
維持投与量（mg/日）	n	37	37		
	平均値（SD）	925.6 (454.2)	231.4 (113.6)		
	中央値	844.6	211.2		
	最小値/最大値	412/2779	103/695		
1 日投与量（mg/日）	n	37	37	34	34
	平均値（SD）	1117.3 (473.7)	279.3 (118.4)	1350.6 (617.9)	337.6 (154.5)
	中央値	1013.4	253.3	1290.8	322.7
	最小値/最大値	632/2983	158/746	558/3096	140/774

SD = 標準偏差

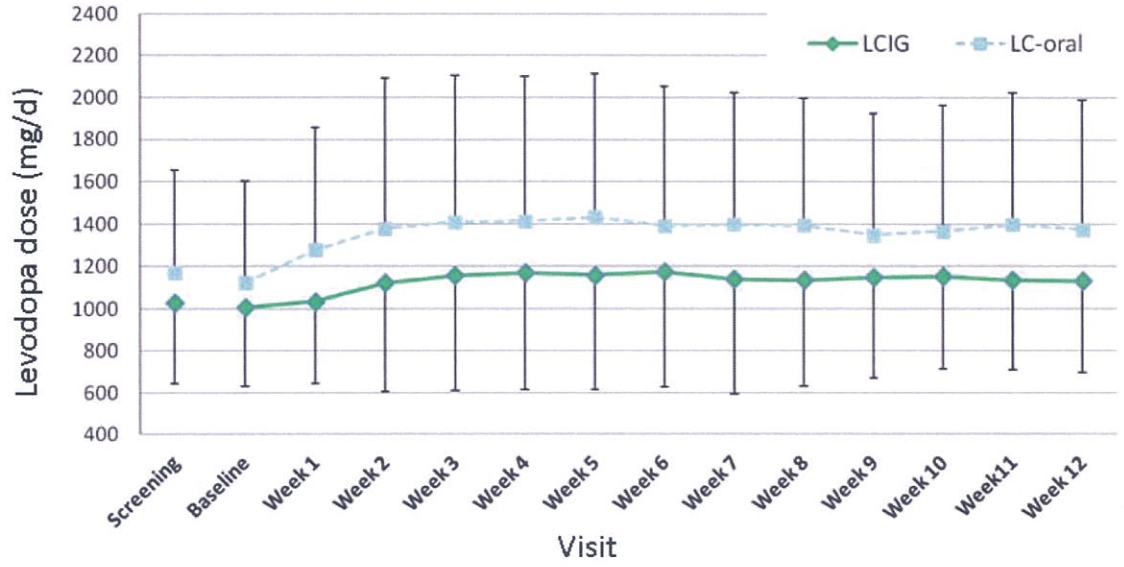
注：1 日投与量の平均値（SD）は，朝の投与量，持続投与量及びチューブ洗浄時に廃液されるプライミング液 3 mL に含まれる 60 mg の合計。

注：LCIG のレボドパの投与量は，PEG-J を用いて注入した LCIG の用量（mL）に LCIG 1 mL 中のレボドパ含有量である 20 mg を乗じて算出し，LCIG のカルビドパの投与量は，PEG-J を用いて注入した LCIG の用量

（mL）に LCIG 1 mL 中のカルビドパ含有量である 5 mg を乗じて算出する。レボドパ / カルビドパ配合カプセルのレボドパ及びカルビドパの投与量は，カプセルの数にそれぞれ 100 mg 及び 25 mg を乗じて算出する。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.1.2.3，Table 14.3__1.1.2.4

図 1. レボドパの 1 日平均投与量（平均値 ± SD）（安全性解析対象集団）



SD = 標準偏差。片側エラーバーで示した。

注：スクリーニング時及びベースライン時の 1 日平均投与量（± SD）は，経口レボドパ / カルビドパの 24 時間投与量から算出した。二重盲検投与期間中の 1 日平均投与量（± SD）は，約 16 時間にわたる投与時間での治験薬の投与量とした。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.1__4.3，Table 14.3__1.1.2.3，Table 14.3__1.1.2.4

<u>救済療法用レボドパ / カルビドパ IR 錠の投与量</u>

救済療法を使用した被験者数及び平均投与量を表 11 に示す。

大部分の被験者が投与期間中のいずれかの時点で救済療法を必要とした（LCIG 投与群 36/37 名，97.3%，経口 LC 投与群 31/34 名，91.2%）。救済療法を使用した被験者の割合が最も高かったのは，用量調整中の投与 1 週時（各群 85%以上）であった。救済療法の使用率は時間の経過とともに低下し，投与 12 週時には各群 42%未満であった。投与 1 週時の救済療法の必要用量は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった。投与 12 週時では，LCIG 投与群で必要とされた用量は投与 1 週時よりも低かったが，経口 LC 投与群はより多くの用量を必要とした。救

済療法の平均投与量は，試験期間を通して LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった。レボドパ及びカルビドパの平均 1 日投与量（平均値 ± SD）は，LCIG 投与群で 139.8 ± 81.3 mg/日及び 34.9 ± 20.3 mg/日，経口 LC 投与群で 180.6 ± 156.2 mg/日及び 45.1 ± 39.1 mg/日)であった。

表 11. 救済療法を使用した被験者数及び平均投与量（安全性解析対象集団）

	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)		経口 LC 投与群 (N = 34)	
		レボドパ	カルビドパ	レボドパ	カルビドパ
第 1 週					
被験者数	n	37		34	
救済療法を使用した被験者数	n (%)	32 (86.5)		29 (85.3)	
平均投与量（mg/日）	n	32	32	29	29
	平均値（SD）	149.5 (87.6)	37.4 (21.9)	196.6 (172.6)	49.2 (43.2)
	中央値	100.0	25.0	133.3	33.3
	最小値/最大値	75/433	19/108	50/817	13/204
第 12 週					
被験者数	n	35		31	
救済療法を使用した被験者数	n (%)	13 (37.1)		13 (41.9)	
平均投与量（mg/日）	n	13	13	13	13
	平均値（SD）	115.3 (67.8)	28.8 (16.9)	210.3 (201.3)	52.6 (50.3)
	中央値	100.0	25.0	120.0	30.0
	最小値/最大値	50/300	13/75	50/680	13/170
試験全体の平均値					
被験者数	n	37		34	
救済療法を使用した被験者数	n (%)	36 (97.3)		31 (91.2)	
平均投与量（mg/日）	n	36	36	31	31
	平均値（SD）	139.8 (81.3)	34.9 (20.3)	180.6 (156.2)	45.1 (39.1)
	中央値	109.7	27.5	133.3	33.3
	最小値/最大値	59/433	15/108	50/817	13/204

SD = 標準偏差

注：救済療法を必要とした被験者の%は，当該週に治験薬の投与を受けていた被験者を分母とする。

注：平均投与量は，救済療法を必要とした被験者について，当該週に投与された総投与量を，当該週に救済療法が必要とされた日数で除して算出した。

注：レボドパ / カルビドパ配合錠の投与量は，IR 錠の錠数とデータベース上の有効性成分含量を乗じて算出した。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.1

有効なパーキンソン病症状日誌記録日に使用した救済療法用のレボドパの平均 1 日投与量（救済療法を使用しなかった被験者も含む全被験者の平均）は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（LCIG 投与群 22.1 ± 32.4 mg/日，経口 LC 投与群 35.7 ± 84.0 mg/日）。同様に，治療期間中に使用された救済療法用のレボドパの平均 1 日投与量も，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（LCIG 投与群 21.5 ± 24.4 mg/日，経口 LC 投与群 41.3 ± 80.5 mg/日）。上記の数値はいずれも，OFF 時間の感度解析で共変量として使用された。感度解析の結果は主要評価項目の主要な解析結果と一致しており，有効なパーキンソン病症状日誌記録日に使用された救済療法用レボドパで解析した場合と，治療期間全体で使用された救済療法用レボドパで解析した場合に，OFF 時間の減少に関して著しい変化は見られなかった。

夜間に使用したレボドパ及びカルビドパの投与量

夜間に使用したレボドパ及びカルビドパの試験全体での平均投与量を表 12 に示す。

夜間に使用したレボドパ及びカルビドパの平均投与量は，12 週間の試験期間を通して LCIG 投与群と経口 LC 投与群で類似していた。レボドパの平均投与量（平均値 ± SD）は LCIG 投与群で 126.1 ± 60.5 mg/日，経口 LC 投与群で 132.9 ± 104.0 mg/日であり，カルビドパの平均投与量（平均値 ± SD）は LCIG 投与群で 31.5 ± 15.1 mg/日，経口 LC 投与群で 33.2 ± 26.0 mg/日であった。

表 12. 夜間に使用したレボドパ及びカルビドパの平均投与量（安全性解析対象集団）

		LCIG 投与群 (N = 37)		経口 LC 投与群 (N = 34)	
	統計値	レボドパ	カルビドパ	レボドパ	カルビドパ
平均投与量（mg/日）	n	25	25	19	19
	平均値（SD）	126.1 (60.5)	31.5 (15.1)	132.9 (104.0)	33.2 (26.0)
	中央値	100.0	25.0	106.3	26.6
	最小値/最大値	50/300	13/75	50/525	13/131

SD = 標準偏差

注：夜間はレボドパ / カルビドパ IR 錠を投与した。

注：レボドパ / カルビドパ IR 錠の投与量は，IR 錠の錠数とデータベース上の有効性成分含量を乗じて算出する。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.1.4

代替療法用レボドパ及びカルビドパの投与量

代替療法用のレボドパの試験全体での平均投与量を表 13 に示す。

代替療法用のレボドパ / カルビドパ IR 錠は，治験薬の注入が中断した場合に使用された。試験期間を通してのレボドパの平均投与量（平均値 ± SD）は，LCIG 投与群で 302.8 ± 243.68 mg/日，経口 LC 投与群で 431.8 ± 494.12 mg/日であった。

表 13.　　代替療法用のレボドパの平均投与量（安全性解析対象集団）

	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)
平均投与量（mg/日）	n	18	14
	平均値（SD）	302.8 (243.68)	431.8 (494.12)
	中央値	200.0	170.5
	最小値/最大値	50.0/800.0	50.0/1466.7

SD = 標準偏差
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.3

全製剤によるレボドパの 1 日総投与量

全製剤を合計したレボドパの試験全体での平均投与量を表 14 に，期間ごとの平均投与量を図 2 に示す。

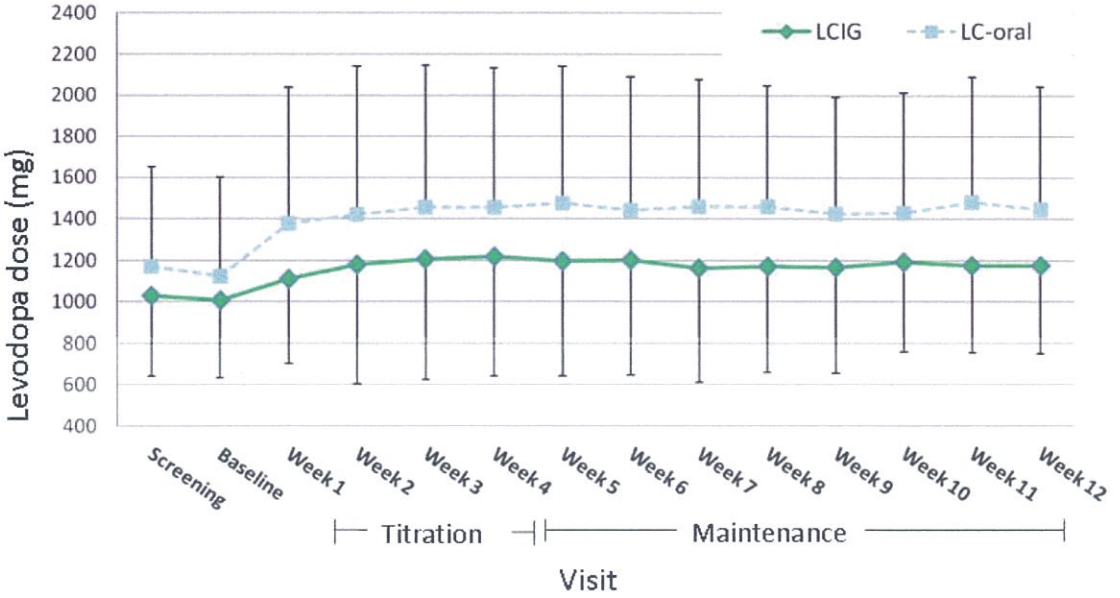
全製剤（治験薬，救済療法用の錠剤，夜間の投与及び代替療法用の錠剤）から算出したレボドパの平均 1 日総投与量は，いずれの評価時点でも，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（試験全体の平均値 ± SD：LCIG 投与群 1163.7 ± 482.88 mg/日，経口 LC 投与群 1409.0 ± 617.03 mg/日）。

表 14.　　全製剤を合計したレボドパの平均投与量（安全性解析対象集団）

	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)
平均投与量（mg/日）	n	37	34
	平均値（SD）	1163.7 (482.88)	1409.0 (617.03)
	中央値	1023.9	1334.1
	最小値/最大値	651.4/3057.7	561.6/3160.2

SD = 標準偏差
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.3

図 2. 全製剤を合計したレボドパの 1 日総投与量（平均値 ± SD）（安全性解析対象集団）



LCIG (N)	37	37	37	36	35	35	34	35	34	33	33	33	35	35
LC-oral (N)	34	34	34	33	31	30	31	31	31	31	30	31	31	31

SD = 標準偏差。片側エラーバーで示した。

注：二重盲検下で治験薬として投与されたレボドパの 1 日投与量と，救済療法，夜間の治療及び代替療法のためにレボドパ / カルビドパ IR 錠として投与されたレボドパの 1 日投与量が含まれる。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.1__4.3，Table 14.3__1.1.5.3

2.4.2 有害事象

2.4.2.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 15 に示す。

本試験中に死亡した被験者はいなかった。合計で被験者 71 名中 12 名（16.9%）に重篤な有害事象が少なくとも 1 件発現し，群別の内訳は LCIG 投与群で 37 名中 5 名（13.5%），経口 LC 投与群で 34 名中 7 名（20.6%）であった。ほとんどの被験者（71 名中 69 名，97.2%）が，少なくとも 1 件の有害事象を発現した。治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と評価された有害事象を発現した被験者は 71 名中 58 名（81.7%）であった。有害事象を発現しなかった被験者が LCIG 投与群で 2 名認められた。高度の有害事象を発現した被験者は，LCIG 投与群で 37 名中 8 名（21.6%），経口 LC 投与群で 34 名中 11 名（32.4%）で

あり，LCIG 投与群の方が少なかった。中止に至った有害事象を少なくとも 1 件発現した被験者は，71 名中 3 名であった。

表 15. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

評価項目 [a]	投与群，n (%)		
	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
死亡	0	0	0
有害事象を 1 つ以上発現した被験者			
重篤な有害事象	5 (13.5)	7 (20.6)	12 (16.9)
有害事象	35 (94.6)	34 (100.0)	69 (97.2)
「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と評価された有害事象	29 (78.4)	29 (85.3)	58 (81.7)
高度の有害事象	8 (21.6)	11 (32.4)	19 (26.8)
中止に至った有害事象	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)

a. 有害事象は，治療機器が留置された日から治療終了後 30 日までの期間に発現した事象と定義した。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.1

全有害事象

全有害事象の発現率を表 16 に示す。

本試験中に，ほとんどの被験者（71 名中 69 名，97.2%）に有害事象が発現した。有害事象を少なくとも 1 件発現した被験者は，LCIG 投与群で 37 名中 35 名（94.6%），経口 LC 投与群で 34 名全員（100%）であった。発現率が最も高かったのは，医療機器挿入合併症に関連した有害事象であった。医療機器挿入合併症は，投与群を通じて被験者 71 名中 36 名（50.7%）から報告され，群別では LCIG 投与群で 37 名中 21 名及び経口 LC 投与群で 34 名中 15 名から報告された。次いで発現率が高かった有害事象は，腹痛を含む胃腸関連の有害事象であった。腹痛は，治療群を通じて被験者 71 名中 30 名（42.3%）から報告され，群別では LCIG 投与群で 37 名中 19 名及び経口 LC 投与群で 34 名中 11 名から報告された。

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，被験者 71 名中 19 名（26.8%）に発現した。有害事象の発現率は，3-12 週目と比較して，試験の（PEG-J 処置後の）最初の 2 週間で高かった。有害事象の発現率は経時的に減少した。

表 16. 全有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
有害事象	n (%)	35 (94.6)	34 (100)	0.494	69 (97.2)
血液およびリンパ系障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
好中球減少症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
心臓障害	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
心房細動	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
心房粗動	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
うっ血性心不全	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
頻脈	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
耳および迷路障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
耳鳴	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
眼障害	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
複視	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
眼瞼浮腫	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
胃腸障害	n (%)	26 (70.3)	24 (70.6)	>0.999	50 (70.4)
腹部不快感	n (%)	1 (2.7)	3 (8.8)	0.344	4 (5.6)
腹部膨満	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	>0.999	3 (4.2)
腹痛	n (%)	19 (51.4)	11 (32.4)	0.149	30 (42.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
上腹部痛	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
便秘	n (%)	8 (21.6)	7 (20.6)	>0.999	15 (21.1)
下痢	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	>0.999	3 (4.2)
消化不良	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	>0.999	3 (4.2)
鼓腸	n (%)	6 (16.2)	4 (11.8)	0.737	10 (14.1)
胃炎	n (%)	1 (2.7)	3 (8.8)	0.344	4 (5.6)
胃食道逆流性疾患	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
裂孔ヘルニア	n (%)	3 (8.1)	2 (5.9)	>0.999	5 (7.0)
口腔内潰瘍形成	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
悪心	n (%)	11 (29.7)	7 (20.6)	0.424	18 (25.4)
腹膜炎	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
気腹	n (%)	4 (10.8)	1 (2.9)	0.359	5 (7.0)
逆流性食道炎	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
嘔吐	n (%)	2 (5.4)	4 (11.8)	0.417	6 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	23 (62.2)	17 (50.0)	0.345	40 (56.3)
医薬品副作用	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
無力症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
悪寒	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
医療機器挿入合併症	n (%)	21 (56.8)	15 (44.1)	0.346	36 (50.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
疲労	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
低体温	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
治癒不良	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
医療機器使用部位反応	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
非心臓性胸痛	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
末梢性浮腫	n (%)	3 (8.1)	0	0.241	3 (4.2)
発熱	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	n (%)	13 (35.1)	15 (44.1)	0.475	28 (39.4)
カンジダ症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
カテーテル留置部位蜂巣炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
ヘリコバクター性胃炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
ヘリコバクター感染	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
切開部位蜂巣炎	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
食道カンジダ症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
口腔カンジダ症	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
肺炎	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
処置後感染	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
術後創感染	n (%)	4 (10.8)	8 (23.5)	0.209	12 (16.9)
副鼻腔炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
歯膿瘍	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
上気道感染	n (%)	3 (8.1)	0	0.241	3 (4.2)
尿路感染	n (%)	0	4 (11.8)	0.048	4 (5.6)
傷害，中毒および処置合併症	n (%)	23 (62.2)	22 (64.7)	>0.999	45 (63.4)
挫傷	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
擦過傷	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
転倒	n (%)	4 (10.8)	4 (11.8)	>0.999	8 (11.3)
大腿骨骨折	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
切開部位合併症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
切開部位紅斑	n (%)	7 (18.9)	4 (11.8)	0.518	11 (15.5)
裂傷	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
口唇損傷	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
肉離れ	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
眼窩周囲血腫	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置後合併症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置後便秘	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置後分泌物	n (%)	4 (10.8)	3 (8.8)	>0.999	7 (9.9)
処置後不快感	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置後出血	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
術後イレウス	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
処置による悪心	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置による疼痛	n (%)	11 (29.7)	12 (35.3)	0.800	23 (32.4)
処置後局所反応	n (%)	2 (5.4)	2 (5.9)	>0.999	4 (5.6)
上肢骨折	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
臨床検査	n (%)	8 (21.6)	8 (23.5)	>0.999	16 (22.5)
アミノ酸濃度増加	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
細菌検査陽性	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
血中ブドウ糖増加	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
血中カリウム減少	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
拡張期血圧上昇	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
血圧上昇	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
体温上昇	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
好酸球数増加	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
胃内 pH 低下	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
好中球数増加	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
血小板数減少	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
尿比重増加	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
尿検査異常	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
尿中白血球エステラーゼ陽性	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
ビタミン B6 減少	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
体重減少	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
体重増加	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
尿中白血球陽性	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
代謝および栄養障害	n (%)	2 (5.4)	4 (11.8)	0.417	6 (8.5)
食欲減退	n (%)	0	4 (11.8)	0.048	4 (5.6)
水分過負荷	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
栄養障害	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
代謝性アシドーシス	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
ビタミン D 欠乏	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	10 (27.0)	11 (32.4)	0.795	21 (29.6)
関節痛	n (%)	2 (5.4)	3 (8.8)	0.665	5 (7.0)
関節炎	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
背部痛	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
体幹前屈症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
椎間板変性症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
腰部脊柱管狭窄症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
筋固縮	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
筋痙縮	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
筋骨格痛	n (%)	1 (2.7)	5 (14.7)	0.098	6 (8.5)
頸部痛	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
四肢痛	n (%)	2 (5.4)	2 (5.9)	>0.999	4 (5.6)
変形性脊椎症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
脂漏性角化症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
脊髄血管腫	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
皮膚有棘細胞癌	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
神経系障害	n (%)	11 (29.7)	16 (47.1)	0.150	27 (38.0)
無動	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
平衡障害	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
意識レベルの低下	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
浮動性めまい	n (%)	3 (8.1)	2 (5.9)	>0.999	5 (7.0)
体位性めまい	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
ジスキネジー	n (%)	5 (13.5)	4 (11.8)	>0.999	9 (12.7)
脳症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 （N = 37）	経口 LC 投与群 （N = 34）	*P* 値	全被験者 （N = 71）
すくみ現象	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
頭痛	n (%)	3 (8.1)	4 (11.8)	0.703	7 (9.9)
過眠症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
感覚鈍麻	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
意識消失	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
腰髄神経根障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
片頭痛	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
末梢性ニューロパチー	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
錯感覚	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
パーキンソン病	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
坐骨神経痛	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
会話障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
振戦	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
精神障害	n (%)	17 (45.9)	10 (29.4)	0.221	27 (38.0)
異常な夢	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
不安	n (%)	3 (8.1)	1 (2.9)	0.615	4 (5.6)
錯乱状態	n (%)	3 (8.1)	1 (2.9)	0.615	4 (5.6)
妄想	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
うつ病	n (%)	4 (10.8)	1 (2.9)	0.359	5 (7.0)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 （N = 37）	経口 LC 投与群 （N = 34）	*P* 値	全被験者 （N = 71）
不快気分	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
感情的苦悩	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
幻覚	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	>0.999	3 (4.2)
不眠症	n (%)	4 (10.8)	4 (11.8)	>0.999	8 (11.3)
精神状態変化	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
無言症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
睡眠時随伴症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
精神病性障害	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	>0.999	3 (4.2)
レム睡眠異常	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
共有精神病性障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
睡眠発作	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
睡眠障害	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
腎および尿路障害	n (%)	3 (8.1)	3 (8.8)	>0.999	6 (8.5)
排尿困難	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
尿意切迫	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
頻尿	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
腎嚢胞	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
尿道狭窄	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
尿失禁	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	n (%)	7 (18.9)	0	0.012	7 (9.9)
アレルギー性咳嗽	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
無気肺	n (%)	3 (8.1)	0	0.241	3 (4.2)
低換気	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
口腔咽頭痛	n (%)	3 (8.1)	0	0.241	3 (4.2)
逆流性喉頭炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	7 (18.9)	2 (5.9)	0.155	9 (12.7)
アレルギー性皮膚炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
接触性皮膚炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
皮膚乾燥	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
斑状出血	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
紅斑	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
過剰肉芽組織	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
発疹	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
紅斑性皮疹	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
瘢痕痛	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
皮下気腫	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
血管障害	n (%)	8 (21.6)	9 (26.5)	0.782	17 (23.9)
高血圧	n (%)	3 (8.1)	0	0.241	3 (4.2)
低血圧	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
起立性低血圧	n (%)	5 (13.5)	8 (23.5)	0.362	13 (18.3)

注：パーセンテージは解析した群の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
注：*P* 値は，Fisher の直接確率検定に基づき算出した。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.2

試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別のすべての有害事象を表 17 に示す。

被験者番号 119-103 では治療システムへの曝露終了 2 日後に脳症，高血圧症及び栄養失調，3 日後に発疹及びジスキネジアが報告された。

被験者番号 210-101 では治療システムへの曝露終了 28 日後に大腿骨骨折が報告され，被験者番号 436-105，448-102 及び 449-102 で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。

4 名の被験者が試験完了後、市販薬に切り替えた。被験者番号 436-001 は治療システムへの暴露終了 2 日後にパーキンソン病が報告され，被験者番号 439-001 では治験薬の投与終了 4 日後（市販薬への切り替えのためチューブの抜去は実施しなかった）に異常な夢が報告された。

表 17. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時までのすべての有害事象（安全性解析対象集団）

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
すべての有害事象	35 (94.6)	34 (100)	35 (94.6)	34 (100)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
好中球減少症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
心臓障害	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
心房細動	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
心房粗動	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
うっ血性心不全	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
頻脈	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
耳および迷路障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
耳鳴	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
眼障害	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
複視	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
眼瞼浮腫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
胃腸障害	26 (70.3)	24 (70.6)	26 (70.3)	24 (70.6)
腹部不快感	1 (2.7)	3 (8.8)	1 (2.7)	3 (8.8)
腹部膨満	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
腹痛	19 (51.4)	11 (32.4)	19 (51.4)	11 (32.4)
上腹部痛	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
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)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
裂孔ヘルニア	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)
口腔内潰瘍形成	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
悪心	11 (29.7)	7 (20.6)	11 (29.7)	7 (20.6)
腹膜炎	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
気腹	4 (10.8)	1 (2.9)	4 (10.8)	1 (2.9)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (62.2)	17(50.0)	23 (62.2)	17 (50.0)
医薬品副作用	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
無力症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
悪寒	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
医療機器挿入合併症	21(56.8)	15 (44.1)	21 (56.8)	15 (44.1)
疲労	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
低体温	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
治癒不良	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
医療機器使用部位反応	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
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	13 (35.1)	15 (44.1)	13 (35.1)	15 (44.1)
カンジダ症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
切開部位蜂巣炎	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
食道カンジダ症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
口腔カンジダ症	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
肺炎	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
処置後感染	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
術後創感染	4 (10.8)	8 (23.5)	4 (10.8)	8 (23.5)
副鼻腔炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
歯膿瘍	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
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	23 (62.2)	22 (64.7)	23 (62.2)	22 (64.7)
挫傷	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
擦過傷	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
転倒	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
大腿骨骨折*	0	1 (2.9)	0	0
切開部位合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
切開部位紅斑	7 (18.9)	4 (11.8)	7 (18.9)	4 (11.8)
裂傷	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
口唇損傷	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
肉離れ	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後便秘	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後分泌物	4 (10.8)	3 (8.8)	4 (10.8)	3 (8.8)
処置後不快感	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後出血	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
術後イレウス	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
処置による悪心	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置による疼痛	11 (29.7)	12 (35.3)	11 (29.7)	12 (35.3)
処置後局所反応	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.4)	2 (5.9)
上肢骨折	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
臨床検査	8 (21.6)	8(23.5)	8 (21.6)	8 (23.5)
アミノ酸濃度増加	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
細菌検査陽性	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
血中カリウム減少	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
拡張期血圧上昇	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
血圧上昇	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
体温上昇	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
好酸球数増加	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
胃内 PH 低下	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
好中球数増加	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
血小板数減少	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
尿比重増加	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
尿検査異常	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
ビタミン B6 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)
体重増加	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
尿中白血球陽性	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
代謝および栄養障害	2 (5.4)	4 (11.8)	1 (2.7)	4 (11.8)
食欲減退	0	4 (11.8)	0	4 (11.8)
水分過負荷	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
栄養障害*	1 (2.7)	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
ビタミン D 欠乏	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (27.0)	11 (32.4)	10 (27.0)	11 (32.4)
関節痛	2 (5.4)	3 (8.8)	2 (5.4)	3 (8.8)
関節炎	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
背部痛	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
体幹前屈症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
椎間板変性症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
筋固縮	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
筋痙縮	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
筋骨格痛	1 (2.7)	5 (14.7)	1 (2.7)	5 (14.7)
頚部痛	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
四肢痛	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.4)	2 (5.9)
変形性脊椎症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
脂漏性角化症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
脊髄血管腫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
皮膚有棘細胞癌	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
神経系障害	11 (29.7)	16 (47.1)	10 (27.0)	15 (44.1)
無動	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
平衡障害	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
意識レベルの低下	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
浮動性めまい	3 (8.1)	2 (5.9)	3 (8.1)	2 (5.9)
体位性めまい	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
ジスキネジー*	5 (13.5)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
脳症*	1 (2.7)	0	0	0
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)
過眠症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
感覚鈍麻	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
意識消失	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
腰髄神経根障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
片頭痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
錯感覚	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
パーキンソン病	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
坐骨神経痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
会話障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
振戦	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
精神障害	17 (45.9)	10(29.4)	17 (45.9)	10 (29.4)
異常な夢*	1 (2.7)	1 (2.9)	0	1 (2.9)
不安	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.1)	1 (2.9)
錯乱状態	3 (8.1)	1 (2.9)	3 (8.1)	1 (2.9)
妄想	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
うつ病	4 (10.8)	1 (2.9)	4 (10.8)	1 (2.9)
不快気分	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
感情的苦悩	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
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)
精神状態変化	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
無言症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
睡眠時随伴症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
精神病性障害	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
レム睡眠異常	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
共有精神病性障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
睡眠発作	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
睡眠障害	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
腎および尿路障害	3 (8.1)	3 (8.8)	3 (8.1)	3 (8.8)
排尿困難	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
尿意切迫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
頻尿	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
腎嚢胞	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
尿道狭窄	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
尿失禁	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (18.9)	0	7 (18.9)	0
アレルギー性咳嗽	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
無気肺	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
低換気	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
口腔咽頭痛	3 (8.1)	0	3 (8.1)	0
逆流性喉頭炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (18.9)	2 (5.9)	7 (18.9)	2 (5.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
接触性皮膚炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
皮膚乾燥	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
斑状出血	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
紅斑	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
過剰肉芽組織	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
発疹*	2 (5.4)	0	1 (2.7)	0
紅斑性皮疹	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
瘢痕痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
皮下気腫	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
血管障害	8 (21.6)	9 (26.5)	7 (18.9)	9 (26.5)
高血圧*	3 (8.1)	0	2 (5.4)	0
低血圧	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
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 日までに発現した事象

プログラムソースコード：

<u>因果関係が否定できない有害事象</u>

治療システムとの因果関係が否定できない有害事象の発現率を表 18 に示す。

因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と評価された有害事象を発現した被験者は全体で 71 名中 58 名（81.7%）であった。発現率が最も高かった因果関係が否定できない有害事象は，医療機器挿入合併症（36/71 名，50.7%），腹痛（30/71 名，42.3%），及び処置による疼痛（23/71 名，32.4%）であった。

表 18. 治療システムとの因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
治療システムとの因果関係が否定できない有害事象	n (%)	29 (78.4)	29 (85.3)	58 (81.7)
血液およびリンパ系障害	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
好中球減少症	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
胃腸障害	n (%)	22 (59.5)	17 (50.0)	39 (54.9)
腹部不快感	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
腹部膨満	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (4.2)
腹痛	n (%)	19 (51.4)	11 (32.4)	30 (42.3)
上腹部痛	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
便秘	n (%)	5 (13.5)	2 (5.9)	7 (9.9)
消化不良	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
鼓腸	n (%)	5 (13.5)	4 (11.8)	9 (12.7)
口腔内潰瘍形成	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
悪心	n (%)	7 (18.9)	5 (14.7)	12 (16.9)
腹膜炎	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
気腹	n (%)	4 (10.8)	1 (2.9)	5 (7.0)
嘔吐	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (4.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	22 (59.5)	15 (44.1)	37 (52.1)
医薬品副作用	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
医療機器挿入合併症	n (%)	21 (56.8)	15 (44.1)	36 (50.7)
疲労	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
低体温	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
治癒不良	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
医療機器使用部位反応	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
末梢性浮腫	n (%)	2 (5.4)	0	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	n (%)	6 (16.2)	11 (32.4)	17 (23.9)
カテーテル留置部位蜂巣炎	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
切開部位蜂巣炎	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (2.8)
肺炎	n (%)	0	2 (5.9)	2 (2.8)
処置後感染	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
術後創感染	n (%)	4 (10.8)	8 (23.5)	12 (16.9)
傷害，中毒および処置合併症	n (%)	18 (48.6)	19 (55.9)	37 (52.1)
転倒	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
切開部位合併症	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
切開部位紅斑	n (%)	6 (16.2)	4 (11.8)	10 (14.1)
処置後合併症	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
処置後便秘	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
処置後分泌物	n (%)	3 (8.1)	3 (8.8)	6 (8.5)
処置後不快感	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
処置後出血	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
術後イレウス	n (%)	2 (5.4)	0	2 (2.8)
処置による悪心	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
処置による疼痛	n (%)	11 (29.7)	12 (35.3)	23 (32.4)
処置後局所反応	n (%)	2 (5.4)	2 (5.9)	4 (5.6)
臨床検査	n (%)	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (5.6)
血中カリウム減少	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
体温上昇	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
好酸球数増加	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
体重減少	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
代謝および栄養障害	n (%)	0	3 (8.8)	3 (4.2)
食欲減退	n (%)	0	3 (8.8)	3 (4.2)
代謝性アシドーシス	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	3 (8.1)	3 (8.8)	6 (8.5)
関節痛	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
筋固縮	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
筋痙縮	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
筋骨格痛	n (%)	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (5.6)
四肢痛	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	2 (2.8)
神経系障害	n (%)	7 (18.9)	8 (23.5)	15 (21.1)
無動	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
意識レベルの低下	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
浮動性めまい	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
体位性めまい	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
ジスキネジー	n (%)	4 (10.8)	4 (11.8)	8 (11.3)
脳症	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
すくみ現象	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
頭痛	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
過眠症	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
感覚鈍麻	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
意識消失	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
末梢性ニューロパチー	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 （N = 37）	経口 LC 投与群 （N = 34）	全被験者 （N = 71）
錯感覚	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
パーキンソン病	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
精神障害	n (%)	4 (10.8)	5 (14.7)	9 (12.7)
異常な夢	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
錯乱状態	n (%)	2 (5.4)	0	2 (2.8)
妄想	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
幻覚	n (%)	2 (5.4)	0	2 (2.8)
不眠症	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	3 (4.2)
精神状態変化	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
無言症	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
精神病性障害	n (%)	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (4.2)
睡眠発作	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
睡眠障害	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	n (%)	4 (10.8)	0	4 (5.6)
低換気	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	n (%)	3 (8.1)	0	3 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	n (%)	5 (13.5)	0	5 (7.0)
アレルギー性皮膚炎	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
斑状出血	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
過剰肉芽組織	n (%)	2 (5.4)	0	2 (2.8)
皮下気腫	n (%)	1 (2.7)	0	1 (1.4)
血管障害	n (%)	2 (5.4)	5 (14.7)	7 (9.9)
低血圧	n (%)	0	1 (2.9)	1 (1.4)
起立性低血圧	n (%)	2 (5.4)	4 (11.8)	6 (8.5)

注：パーセンテージは解析した群の被験者数を分母として算出した。
注：被験者が同じ器官別大分類又は基本語の有害事象を 2 つ以上報告した場合，最も因果関係の強い有害事象の器官別大分類又は基本語でカウントした。
注：本表には，治療システムとの因果関係が「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，又は因果関係の情報がない有害事象を含む。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.5.1

試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別の因果関係の有害事象を表 19 に示す。

表 19. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時までの因果関係の否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
すべての有害事象	29 (78.4)	29 (85.3)	29 (78.4)	29 (85.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
好中球減少症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
胃腸障害	22 (59.5)	17 (50.0)	22 (59.5)	17 (50.0)
腹部不快感	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
腹部膨満	2(5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
腹痛	19 (51.4)	11 (32.4)	19 (51.4)	11 (32.4)
上腹部痛	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
便秘	5 (13.5)	2 (5.9)	5 (13.5)	2 (5.9)
消化不良	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
鼓腸	5 (13.5)	4 (11.8)	5 (13.5)	4 (11.8)
口腔内潰瘍形成	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
悪心	7 (18.9)	5 (14.7)	7 (18.9)	5 (14.7)
腹膜炎	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
気腹	4 (10.8)	1 (2.9)	4 (10.8)	1 (2.9)
嘔吐	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (59.5)	15 (44.1)	22 (59.5)	15 (44.1)
医薬品副作用	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
医療機器挿入合併症	21 (56.8)	15 (44.1)	21 (56.8)	15 (44.1)
疲労	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
低体温	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
治癒不良	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
医療機器使用部位反応	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
非心臓性胸痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
末梢性浮腫	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
感染症および寄生虫症	6 (16.2)	11 (32.4)	6 (16.2)	11 (32.4)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
切開部位蜂巣炎	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
肺炎	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
処置後感染	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
術後創感染	4 (10.8)	8 (23.5)	4 (10.8)	8 (23.5)
傷害、中毒および処置合併症	18 (48.6)	19 (55.9)	18 (48.6)	19 (55.9)
転倒	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
切開部位合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
切開部位紅斑	6 (16.2)	4 (11.8)	6 (16.2)	4 (11.8)
処置後合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後便秘	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後分泌物	3 (8.1)	3 (8.8)	3 (8.1)	3 (8.8)
処置後不快感	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置後出血	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
術後イレウス	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
処置による悪心	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
処置による疼痛	11 (29.7)	12 (35.3)	11 (29.7)	12 (35.3)
処置後局所反応	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.4)	2 (5.9)
臨床検査	1 (2.7)	3 (8.8)	1 (2.7)	3 (8.8)
血中カリウム減少	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
体温上昇	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
好酸球数増加	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
体重減少	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	0	3 (8.8)	0	3 (8.8)
食欲減退	0	3 (8.8)	0	3 (8.8)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.1)	3 (8.8)	3 (8.1)	3 (8.8)
関節痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
筋固縮	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
筋痙縮	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
筋骨格痛	1 (2.7)	3 (8.8)	1 (2.7)	3 (8.8)
四肢痛	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
神経系障害	7 (18.9)	8 (23.5)	6 (16.2)	8 (23.5)
無動	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
意識レベルの低下	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
浮動性めまい	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
体位性めまい	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
ジスキネジー	4 (10.8)	4 (11.8)	4 (10.8)	4 (11.8)
脳症*	1 (2.7)	0	0	0
すくみ現象	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
頭痛	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
過眠症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
感覚鈍麻	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
意識消失	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
錯感覚	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
パーキンソン病	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
精神障害	4 (10.8)	5 (14.7)	4 (10.8)	5 (14.7)
異常な夢	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
錯乱状態	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
妄想	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
幻覚	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
不眠症	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
精神状態変化	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
無言症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
精神病性障害	2 (5.4)	1 (2.9)	2 (5.4)	1(2.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
睡眠発作	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
睡眠障害	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.8)	0	4 (10.8)	0
低換気	1 (2.7)	0	1 (2.7)	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	5 (13.5)	0	5 (13.5)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
斑状出血	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
過剰肉芽組織	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
皮下気腫	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
血管障害	2 (5.4)	5 (14.7)	2 (5.4)	5 (14.7)
低血圧	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
起立性低血圧	2 (5.4)	4 (11.8)	2 (5.4)	4 (11.8)

注：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
*：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 日までに発現した事象

プログラムソースコード：[redacted]

2.4.2.2 死亡に至った有害事象

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

2.4.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 20 に，一覧を表 21 に示す。

重篤な有害事象を少なくとも 1 件発現した被験者は，被験者全体で 71 名中 12 名（16.9%）であり，群別の内訳は LCIG 投与群で 37 名中 5 名（13.5%），経口 LC 投与群で 34 名中 7 名（20.6%）であった。各群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は錯乱状態と肺炎であり，錯乱状態は，LCIG 投与群の 2 名，肺炎は経口 LC 投与群の 2 名に発現した。他の重篤な有害事象はいずれも，各群で 1 名のみに発現が認められた。

LCIG 投与群では，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と評価された重篤な有害事象は錯乱状態が 2 件，気腹，医療機器挿入合

併症，カテーテル留置部位蜂巣炎，過眠症，妄想，幻覚，無言症及び精神病性障害がそれぞれ 1 件であった。経口 LC 投与群では，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された重篤な有害事象は肺炎が 2 件，好中球減少症，腹痛，腹膜炎，医療機器挿入合併症，処置後合併症，体温上昇，意識レベルの低下，精神状態変化，精神病性障害及び起立性低血圧がそれぞれ 1 件であった。

表 20. 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
重篤な有害事象	n (%)	5 (13.5)	7 (20.6)	0.532	12 (16.9)
血液およびリンパ系障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
好中球減少症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
心臓障害	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
心房細動	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
心房粗動	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
胃腸障害	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
腹痛	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
腹膜炎	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
気腹	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
医療機器挿入合併症	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
カテーテル留置部位蜂巣炎	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
肺炎	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
傷害，中毒および処置合併症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
大腿骨骨折	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
処置後合併症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
臨床検査	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
体温上昇	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
脊髄血管腫	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
神経系障害	n (%)	2 (5.4)	2 (5.9)	>0.999	4 (5.6)
意識レベルの低下	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
ジスキネジー	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
過眠症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
パーキンソン病	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
精神障害	n (%)	2 (5.4)	2 (5.9)	>0.999	4 (5.6)
錯乱状態	n (%)	2 (5.4)	0	0.494	2 (2.8)
妄想	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
幻覚	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
精神状態変化	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
無言症	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
精神病性障害	n (%)	1 (2.7)	1 (2.9)	>0.999	2 (2.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
腎および尿路障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
腎嚢胞	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
血管障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
起立性低血圧	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)

注：パーセンテージは解析した群の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
注：*P* 値は，Fisher の直接確率検定に基づき算出した。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1

表 21. 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与群	性別/年齢/人種	重篤な有害事象（基本語）	有害事象開始日[a]	有害事象終了日[a]	重症度	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/併用療法	転帰/中止の有無/重篤理由
107-112	LCIG	男性/7[redacted]/白人	カテーテル留置部位蜂巣炎	3 (4)	13 (14)	高度	多分関連あり	なし/あり	回復/なし/6
114-103	経口 LC	男性/6[redacted]/白人	脊髄血管腫	1 (2)	7 (8)	高度	関連なし	投与中断/なし	回復/なし/3
			腎嚢胞	1 (2)	7 (8)	高度	関連なし	投与中断/なし	回復/なし/3
119-101	LCIG	男性/6[redacted]/白人	心房細動	-1 (2)	1 (3)	中等度	関連なし	なし/あり	回復/なし/3
			心房粗動	1 (3)	3 (5)	中等度	関連なし	なし/あり	回復/なし/3
119-103	LCIG	女性/5[redacted]/白人	錯乱状態	12 (13)	-	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	継続[b]/なし/3
			妄想	12 (13)	-	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	継続[b]/なし/3
			幻覚	12 (13)	-	中等度	関連あるかもしれない	投与中止/あり	継続[b]/あり/3
			精神病性障害	12 (13)	-	中等度	関連あるかもしれない	投与中止/あり	継続[b]/あり/3
			ジスキネジー*	19 (20)	38 (39)	中等度	関連なし	なし/なし	回復/なし/3
126-101	経口 LC	女性/4[redacted]/白人	腹痛	20 (21)	22 (23)	中等度	多分関連あり	なし/あり	回復/なし/3
			医療機器挿入合併症	20 (21)	22 (23)	中等度	多分関連あり	なし/あり	回復/なし/3
126-103	LCIG	男性/8[redacted]/白人	錯乱状態	5 (6)	5 (6)	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3
			過眠症	5 (6)	5 (6)	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3
			無言症	5 (6)	5 (6)	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3

被験者番号	投与群	性別/年齢/人種	重篤な有害事象（基本語）	有害事象開始日[a]	有害事象終了日[a]	重症度	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/併用療法	転帰/中止の有無/重篤理由
130-101	経口 LC	男性/6[redacted]/白人	意識レベルの低下	2 (3)	3 (4)	高度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3
			体温上昇	2 (3)	3 (4)	高度	関連あるかもしれない	なし/あり	回復/なし/3
			意識レベルの低下	6 (7)	7 (8)	高度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3
			精神状態変化	9 (10)	10 (11)	高度	関連あるかもしれない	投与中断/なし	回復/なし/3
			体温上昇	9 (10)	10 (11)	高度	関連あるかもしれない	投与中断/あり	回復/なし/3
			肺炎	9 (10)	12 (13)	高度	関連あるかもしれない	投与中断/あり	回復/なし/3
146-104	経口 LC	男性/6[redacted]/白人	精神病性障害	6 (7)	46 (47)	高度	多分関連あり	減量/あり	回復/なし/6
149-101	LCIG	女性/5[redacted]/白人	気腹	1 (2)	6 (7)	高度	多分関連あり	なし/あり	回復/なし/3
			医療機器挿入合併症	1 (2)	6 (7)	高度	多分関連あり	なし/あり	回復/なし/3
210-101	経口 LC	女性/6[redacted]/白人	好中球減少症	2 (3)	6 (7)	高度	関連あるかもしれない	投与中断/なし	回復/なし/2, 3
			腹膜炎	2 (3)	270 (271)	高度	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり/2, 3
			処置後合併症	2 (3)	270 (271)	高度	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり/2, 3
			肺炎	3 (4)	14 (15)	高度	関連あるかもしれない	投与中断/あり	回復/なし/2, 3
			大腿骨骨折*	42 (43)	181 (182)	高度	関連なし	なし/あり	後遺症を伴う回復/なし/2, 3
436-001	経口 LC	男性/7[redacted]/白人	パーキンソン病[c,*]	87 (87)	113 (113)	中等度	関連なし	なし/なし	回復/なし/3
449-102	経口 LC	女性/6[redacted]/白人	起立性低血圧	1 (2)	12 (13)	中等度	関連あるかもしれない	なし/なし	回復/なし/3

重篤理由：1＝ 死亡，2＝ 生命を脅かすもの，3＝ 入院，4＝ 障害 / 機能不全，5＝ 先天異常 / 出生異常，6＝ 医学的に重要な事象（詳細は叙述に記載）

a. 有害事象開始日及び終了日は二重盲検期の初日を起点とする日付。（）内は，PEG-J 留置日を起点とした日付。

b. 継続とは，データベースロック時点で有害事象が回復していない状態を示す。
c. 有害事象の治験責任医師による記述は，パーキンソン病症状の悪化であった。
*：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 日までに発現した事象
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__2.1

試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別の重篤な有害事象を表 22 に示す。

表 22. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時までの重篤の有害事象（安全性解析対象集団）

	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 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	LCIG 投与群 (N=37) n (%)	経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
すべての有害事象	5 (13.5)	7 (20.6)	5 (13.5)	6 (17.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
好中球減少症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
心臓障害	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
心房細動	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
心房粗動	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
胃腸障害	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
腹痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
腹膜炎	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
気腹	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
医療機器挿入合併症	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	1 (2.7)	2 (5.9)	1 (2.7)	2 (5.9)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
肺炎	0	2 (5.9)	0	2 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
大腿骨骨折*	0	1 (2.9)	0	0
処置後合併症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
臨床検査	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
体温上昇	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
脊髄血管腫	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
神経系障害	2 (5.4)	2 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
意識レベルの低下	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了後 30 日 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)	曝露終了時 LCIG 投与群 (N=37) n (%)	曝露終了時 経口 LC 投与群 (N=34) n (%)
ジスキネジー*	1 (2.7)	0	0	0
過眠症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
パーキンソン病	0	1 (2.9)	0	0
精神障害	2 (5.4)	2 (5.9)	2 (5.4)	2 (5.9)
錯乱状態	2 (5.4)	0	2 (5.4)	0
妄想	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
幻覚	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
精神状態変化	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
無言症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
精神病性障害	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
腎嚢胞	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
血管障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
起立性低血圧	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)

*：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 日までに発現した事象

プログラムソースコード：[redacted]

2.4.2.4 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現率を表 23 に，一覧を表 24 に示す。

合計で被験者 71 名中 3 名（4.2%）において，中止に至った有害事象が発現した。LCIG 投与群の 1 名では 12 日目に幻覚を伴う精神病性障害の重篤な有害事象が発現し，治験責任医師により治験薬の投与と「関連があるかもしれない」と判断され，中止の理由と判断された。経口 LC 投与群の 2 名が試験を早期に中止し，そのうち 1 名は腹膜炎及び処置後合併症（並びに肺炎及び好中球減少症）の重篤な有害事象により 2 日目に治験薬の投与を中止し，もう 1 名は処置後分泌物の有害事象により 9 日目に治験薬の投与を中止した。

表 23. 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	統計値	LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	*P* 値	全被験者 (N = 71)
中止に至った有害事象	n (%)	1 (2.7)	2 (5.9)	0.604	3 (4.2)
胃腸障害	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
腹膜炎	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
傷害，中毒および処置合併症	n (%)	0	2 (5.9)	0.226	2 (2.8)
処置後合併症	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
処置後分泌物	n (%)	0	1 (2.9)	0.479	1 (1.4)
精神障害	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
幻覚	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)
精神病性障害	n (%)	1 (2.7)	0	>0.999	1 (1.4)

注：中止に至った有害事象は，有害事象の記入用紙の情報に基づく。
注：パーセンテージは解析した群の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
注：*P* 値は，Fisher の直接確率検定に基づき算出した。
相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.1

表 24. 中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与群	性別/年齢/人種	中止に至った有害事象（基本語）	有害事象開始日[a]	有害事象終了日[a]	治療期間（起点=二重盲検期初日）	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/併用療法	転帰
119-103	LCIG	女性/5[redacted]/白人	幻覚	12 (13)	--	15	中等度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/あり	継続[b]
			精神病性障害	12 (13)	--	15	中等度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/あり	継続[b]
210-101	経口 LC	女性/6[redacted]/白人	腹膜炎	2 (3)	270 (271)	2	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復
			処置後合併症	2 (3)	270 (271)	2	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復
436-105	経口 LC	女性/7[redacted]/白人	処置後分泌物	5 (6)	10 (11)	9	高度/非重篤	関連あるかもしれない	投与中止/あり	回復

a. 有害事象開始日及び終了日は二重盲検期の初日を起点とする日付。 () 内は，PEG-J 留置日を起点とした日付。

b. 継続とは，データベースロック時点で有害事象が回復していない状態を示す。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__2.2 及び Appendix 16.2__7.1.1

2.4.2.5 その他の重要な有害事象

医療機器合併症

被験者 71 名のうち，LCIG 投与群の 34 名及び経口 LC 投与群の 29 名からなる 63 名（88.7%）に医療機器合併症（ポンプ合併症，腸チューブ合併症，PEG-J 合併症，ストーマ合併症，又はその他）が発現した。合併症の対策として，手術を伴う又は伴わないチューブの再配置及び手術を伴う又は伴わないチューブの交換を行った。

被験者 71 名のうち，LCIG 投与群 27 名及び経口 LC 投与群 26 名からなる 53 名（74.6%）に，医療機器合併症と関連した有害事象が発現した。これらの有害事象のほとんどは，PEG-J 挿入後の最初の 2 週間以内に報告された。医療機器合併症と関連した有害事象の中で発現率が高かったのは，医療機器挿入合併症（36/71 名，50.7%），腹痛（30/71 名，42.3%）及び処置による疼痛（21/71 名，29.6%）であった。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現率を表 25 に示す。

LCIG システムの製造販売承認されている国でのリスク管理活動に基づき，注目すべき有害事象を特定した。これらの注目すべき有害事象は MedDRA 検索式（SMQ 又は CMQ）を用いて特定されたもので，PEG-J 処置との時間的関連性に基づいていなかった。被験者 71 名中 55 名（77.5%）（LCIG 投与群 28 名及び経口 LC 投与群 27 名）に PEG-J の長期合併症と関連した有害事象が発現し，71 名中 40 名（56.3%）（LCIG 投与群 21 名及び経口 LC 投与群 19 名）に PEG-J 挿入リスクと関連した有害事象が発現した。被験者 71 名中 2 名（2.8%）（いずれも経口 LC 投与群）では，長期療法中に医療機器関連の胃腸障害（処置後の合併症及び処置後の出血）が報告された。誤嚥は被験者 71 名中 9 名（LCIG 投与群 6 名及び経口 LC 投与群 3 名）に 12.7%の発現率で報告され，体重減少は被験者 71 名中 7 名（LCIG 投与群 1 名及び経口 LC 投与群 6 名）に 9.9%の発現率で報告された。多発ニューロパチー関連の有害事象は，被験者 71 名中 4 名（LCIG 投与群 1 名及び経口 LC 投与群 3 名）に 5.6%の発現率で報告された。心血管系死亡の有害事象は発現しなかった。医療機器及び処置に関連した有害事象では複数のカテゴリーと関連している可能性があるため，1 つ以上の基本語に読み替えを行う場合があった。

表 25. 注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象	投与群，n (%) LCIG 投与群 (N = 37)	経口 LC 投与群 (N = 34)	全被験者 (N = 71)
処置及び機器関連有害事象			
PEG-J の長期合併症と関連した有害事象	28 (75.7)	27 (79.4)	55 (77.5)
PEG-J 挿入リスクと関連した有害事象	21 (56.8)	19 (55.9)	40 (56.3)
長期療法中の医療機器関連の胃腸障害	0	2 (5.9)	2 (2.8)
誤嚥	6 (16.2)	3 (8.8)	9 (12.7)
体重減少	1 (2.7)	6 (17.6)	7 (9.9)
多発ニューロパチー並びに関連兆候及び症状	1 (2.7)	3 (8.8)	4 (5.6)
心血管系死亡	0	0	0

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__1.2.4.1 から 14.3__1.2.4.7

2.4.3 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査では，いずれの評価項目でもベースラインからエンドポイントまでの変化量に臨床的に意味のある差はなかった。また，いずれの評価項目でも，投与群間に意味のある差は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査で，臨床的に意義のある（以下「PCS」）値に該当した被験者の一覧をそれぞれ表 26 及び表 27 に示す。

血液学的検査で基準値に対して非常に低い又は非常に高い，PCS 値に該当した被験者は 9 名であった。血液生化学検査で PCS 基準に該当した被験者は 7 名であった。ほとんどの PCS 値は各評価項目の 1 時点に認められた。

表 26. 血液学的検査で PCS 値に該当した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

評価項目（単位）	PCS 基準	投与群	被験者番号	年齢/性別	ベースライン	PCS 基準に該当した値		最終値[a]	
						発現日[b]	値	発現日[b]	値
好酸球（%）	> 10%	LCIG	107-110	5[redacted]/M	4.9	43	11.1	83	4.5
			149-103	5[redacted]/M	4.5	86	13.9	86	13.9[c]
		経口 LC	127-104	6[redacted]/M	4.1	45	13.3	88	2.6
ヘマトクリット（%）	< 34%	LCIG	127-102	8[redacted]/M	34.7	41	32.3	90	34.2
	< 30%	LCIG	127-109	6[redacted]/F	38.6	42	28.4	84	26.1[c]
						84	26.1	84	26.1[c]
ヘモグロビン（g/dL）	< 90 g/L	LCIG	127-109	6[redacted]/F	134	84	88	84	88[c]
リンパ球（× 10^9/L）	< 0.75 × 10^9/L	LCIG	111-102	6[redacted]/M	0.85	85	0.74	85	0.74[c]
			127-102	8[redacted]/M	0.88	90	0.73	90	0.73[c]
		経口 LC	127-101	6[redacted]/M	1.31	43	0.67	84	0.96
			127-104	6[redacted]/M	0.78	88	0.42	88	0.42[c]
			130-101	6[redacted]/M	1.1	84	0.62	84	0.62[c]
			436-001	7[redacted]/M	0.96	85	0.72	104	0.82

M = 男性，F = 女性

a. 最終値は最終評価日に得られた最終値

b. 1 日目は治験薬の初回投与日

c. 被験者の臨床検査値は，継続試験である S187-3-003 試験で測定された。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__4.4.1，Appendix 16.2__8.1.1

表 27.　　血液生化学検査で PCS 値に該当した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

評価項目（単位）	PCS 基準	投与群	被験者番号	年齢/性別	ベースライン	PCS 基準に該当した値		最終値[a]	
						発現日[b]	値	発現日[b]	値
血中尿素窒素（mmol/L）	> 10.8 mmol/L	LCIG	119-101	6[redacted]/M	8.57	14	12.5	88	6.78
			149-103	5[redacted]/M	10.71	86	12.14	86	12.14[c]
クレアチン・ホスホキナーゼ（U/L）	> 3 × ULN	LCIG	104-102	6[redacted]/M	301	43	785	91	286
			111-102	6[redacted]/M	169	85	873	85	873[c]
			127-109	6[redacted]/F	123	42	669	84	317
食後グルコース（mmol/L）	> 16.0 mmol/L	経口 LC	146-105	7[redacted]/M	14.5	84	20.8	84	20.8[c]
尿酸（μmol/L）	> 500 μmol/L	LCIG	127-106	5[redacted]/F	506	86	565	86	565[c]

M = 男性，F = 女性，ULN = 基準値上限

a. 最終値は最終評価日に得られた最終値

b. 1 日目は治験薬の初回投与日

c. 被験者の臨床検査値は，継続試験である S187-3-003 試験で測定された。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__4.4.1，Appendix 16.2__8.1.1

2.4.4 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

2.4.4.1 バイタルサイン

標準的なバイタルサイン測定の条件下では，収縮期血圧（以下「SBP」）又は拡張期血圧（以下「DBP」）（仰臥位，立位及び起立性），脈拍（仰臥位，立位，起立性），体温，体重及び体容量指数のベースラインから 12 週目までの平均変化量に，投与群間での統計学的有意差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

薬物動態用採血日の安定用量投与時における血圧のベースラインからの変化量を表 28 に示す。

被験者の入院中に集中的なバイタルサインの測定を行った薬物動態用採血日に，血圧の傾向が認められた。これらの条件下では，仰臥位及び立位の SBP 及び DBP の平均値がベースラインから 2 時間目にかけて低下し，その後，2 時間目から 12 又は 16 時間目にかけて上昇するように思われたが，ベースラインまでは十分に回復しなかった。この傾向は，標準的なバイタルサイン測定値には認められなかった。薬物動態用の採血中に収集した脈拍，体温及び体重の値には，明らかな傾向又は投与群間の差は認められなかった。

表 28. 薬物動態用採血日の安定用量投与時における血圧のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

時点 投与群	N	平均値（SD）	LS Mean (SE)	差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
仰臥位収縮期血圧（mm Hg）						
ベースライン（朝の投与前）						
経口 LC	31	138.4 (22.58)				
LCIG	34	141.4 (26.59)				
投与 2 時間後の変化量						
経口 LC	31	−15.6 (17.25)	−15.1 (3.10)			
LCIG	33	−23.9 (21.38)	−21.3 (3.08)	−6.2 (3.43)	(0.6, −13.1)	0.074[a]
投与 16 時間後の変化量						
経口 LC	31	−4.2 (16.09)	−3.3 (2.95)			
LCIG	33	−10.6 (14.08)	−8.3 (2.93)	−5.1 (3.15)	(1.2, −11.4)	0.112
立位収縮期血圧（mm Hg）						
ベースライン（朝の投与前）						
経口 LC	31	128.1 (23.06)				
LCIG	34	132.2 (23.31)				
投与 2 時間後の変化量						
経口 LC	30	−14.4 (17.37)	−21.0 (3.84)			
LCIG	33	−25.8 (22.07)	−30.4 (3.77)	−9.4 (4.07)	(−1.3, −17.6)	0.024[b]
投与 16 時間後の変化量						
経口 LC	31	−3.6 (19.38)	−10.4 (3.49)			
LCIG	33	−13.3 (15.82)	−17.8 (3.46)	−7.4 (3.43)	(−0.6, −14.3)	0.0.34[b]
仰臥位拡張期血圧（mm Hg）						
ベースライン（朝の投与前）						
経口 LC	31	79.2 (9.45)				
LCIG	34	79.7 (10.87)				
投与 2 時間後の変化量						
経口 LC	31	−8.6 (9.32)	−6.8 (1.85)			
LCIG	33	−11.8 (11.04)	−9.4 (1.82)	−2.6 (2.06)	(1.6, −6.7)	0.219
投与 16 時間後の変化量						
経口 LC	31	−3.2 (8.91)	−1.3 (1.79)			
LCIG	33	−6.2 (9.16)	−3.8 (1.78)	−2.4 (1.97)	(1.5, −6.4)	0.223

時点 投与群	N	平均値（SD）	LS Mean (SE)	差の LS Mean (SE)	95% CI	*P* value
立位拡張期血圧（mm Hg）						
ベースライン（朝の投与前）						
経口 LC	31	77.1 (12.19)				
LCIG	34	78.7 (11.90)				
投与 2 時間後の変化量						
経口 LC	30	−7.3 (10.84)	−10.0 (2.27)			
LCIG	33	−14.3 (13.87)	−15.9 (2.23)	−5.9 (2.48)	(−0.9, −10.9)	0.020[b]
投与 16 時間後の変化量						
経口 LC	31	−2.3 (12.15)	−5..0 (2.05)			
LCIG	33	−7.5 (7.91)	−9.3 (2.03)	−4.3 (2.09)	(−0.2, −8.5)	0.042[b]

MMRM：変化量 = 投与群，国，バイタルサイン測定時点，ベースライン時の投与群と来院日の交互作用，ベースラインとバイタルサイン測定時点の交互作用。非構造分散－共分散構造分析を用いた。

a. 0.10 で統計学的に有意

b. 0.05 で統計学的に有意

注：安定用量投与時とは，被験者が 6 週目に来院していた場合は 6 週目，来院していなかった場合は 12 週目と定義した。被験者が 6 週目又は 12 週目に来院していなかった場合，4 週目の来院日のデータを使用した。ベースラインは，朝の経口投与及びゲル注入開始の前に測定した 3 セットの平均値と定義した。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__5.4

バイタルサインで PCS 値に該当した被験者数を表 29 に示す。

両投与群の 50%を超える被験者にバイタルサインの PCS 値が報告された。PCS 値には起立性 SBP（仰臥位から立位における 30 mmHg 以上の低下）及び起立性 DBP（仰臥位から立位における 20 mmHg 以上の低下）が含まれていた。被験者 71 名中 63 名（89%；LCIG 投与群 34 名，経口 LC 投与群 29 名）に，血圧関連の PCS 値の低下が認められた。バイタルサインの PCS 値と関連があるかもしれない有害事象が，LCIG 投与群の 12 名及び経口 LC 投与群の 11 名からなる被験者 23 名に報告された。このうちの数名では，有害事象の処置として治療薬が処方された。ほとんどの有害事象は，治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。PCS 値のために，又は PCS 値と関連あるかもしれない有害事象のために中止した被験者はいなかった。

被験者 7 名（LCIG 投与群 4 名及び経口 LC 投与群 3 名）に脈拍の，仰臥位又は立位での 120 bpm 以上及びベースラインから 30 bpm を超える増加，若しくは 50 bpm 以下及びベースラインから 30 bpm を超える減少の PCS 値が認められた。11 名（LCIG 投与群 4 名及び経口 LC 投与群 7 名）に体重減少の PCS 値（7%以上）が認められ，1 名（LCIG 投与群）に体重増加の PCS 値（7%以上）が認められた。

表 29. バイタルサインで PCS 値に該当した被験者数（安全性解析対象集団）

PCS 基準	被験者数(%) LCIG 投与群 (N = 37)	被験者数(%) 経口 LC 投与群 (N = 34)
仰臥位収縮期血圧，mm Hg	N = 37	N = 34
≤90 かつベースラインから ＞30 の低下	11 (29.7)	10 (29.4)
≥180 かつベースラインから ＞40 の上昇	6 (16.2)	4 (11.8)
立位収縮期血圧，mm Hg	N = 37	N = 34
≤90 かつベースラインから ＞30 の低下	14 (37.8)	18 (52.9)
≥180 かつベースラインから ＞40 の上昇	5 (13.5)	5 (14.7)
起立性収縮期血圧，mm Hg	N = 37	N = 34
≥30 の低下（仰臥位から立位）	27 (73.0)	23 (67.6)
仰臥位拡張期血圧，mmHg	N = 37	N = 34
≤50 かつベースラインから ＞30 の低下	6 (16.2)	7 (20.6)
≥105 かつベースラインから ＞30 の上昇	2 (5.4)	2 (5.9)
立位拡張期血圧，mmHg	N = 37	N = 34
≤50 かつベースラインから ＞30 の低下	12 (32.4)	15 (44.1)
≥105 かつベースラインから ＞30 の上昇	3 (8.1)	0
起立性拡張期血圧，mmHg	N = 37	N = 34
≥20 の低下（仰臥位から立位）	26 (70.3)	21 (61.8)
仰臥位脈拍，bpm	N = 37	N = 34
≤50 かつベースラインから ＞30 の低下	0	0
≥120 かつベースラインから ＞30 の上昇	2 (5.4)	2 (5.9)
立位脈拍，bpm	N = 37	N = 34
≤50 かつベースラインから ＞30 の低下	1 (2.7)	1 (2.9)
≥120 かつベースラインから ＞30 の上昇	2 (5.4)	0
体温，℃	N = 35	N = 33
≥38.3 かつベースラインから ≥1.1 の上昇	0	0
体重，kg	N = 34	N = 31
ベースラインから ≥7%の減少	4 (11.8)	7 (22.6)
ベースラインから ≥7%の増加	1 (2.9)	0

注：評価項目ごとのパーセンテージは，当該評価項目のベースライン以降の測定値が 1 つ以上存在する被験者数に基づき算出した。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.3__5.3.1

2.4.4.2 ECG

本試験中に標準 12 誘導 ECG 及びホルター12 誘導 ECG を測定した。経口 LC 投与群の被験者 1 名は標準 ECG の記録において，治験責任医師によりベースラインの正常から 4 週目（エンドポイント）の異常への臨床的に重大なシフトであると評価された。被験者 2 名（いずれも LCIG 投与群）が ECG の PCS 値の基準に該当した。そのうち 1 名は PR 間隔が 120 msec 未満の基準に該当し，もう 1 名は QTcB 及び QTcF が 480 msec 超の基準に該当した。

ホルターECG の評価から，ECG 波形異常の新たな発現の分布は両投与群で同様であった。LCIG 投与群の被験者 37 名中 5 名及び経口 LC 投与群の被験者 34 名中 6 名からなる合計 11 名の被験者で，新たに発現した QTcF 延長の ECG 波形異常が特定された。臨床的に意義のあるホルターQTcF 間隔（最大値 450 msec 超及び 480 msec 以下）が，安定した用量投与時（12 週目）に被験者 6 名（LCIG 投与群の被験者 37 名中 4 名及び経口 LC 投与群の被験者 34 名中 2 名）に特定された。被験者 1 名（LCIG 投与群）が，安定した用量投与時（12 週目）に，QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 msec 超及び 60 msec 以下の PCS 基準に該当した。26 名の被験者（各投与群 13 名）が，安定した用量投与時に QTcB 450 msec 超及び 480 msec 以下の PCS 基準に該当し，11 名の被験者（LCIG 投与群の 7 名及び経口 LC 投与群の 4 名）が 12 週目でその基準に該当した。いずれの被験者の QTcF も，ホルターECG で 480 msec を超えなかった。

2.4.4.3 安全性に関するその他の観察項目

睡眠発作，過度の衝動的行動，AIMS 総スコア，黒色腫の結果，若しくは神経学的検査成績に，ベースラインからの臨床的に意味のある変化，若しくは投与群間の差は認められなかった。

2.5 薬物動態の結果

レボドパ，カルビドパ，及び 3-OMD 血漿濃度の，被験者間及び被験者内のばらつきを表 30 に示す。

LCIG の投与開始又は最初の朝の経口 LC カプセルの投与から 2-16 時間の間では，レボドパ及びカルビドパ濃度の被験者内のばらつきが経口 LC で投与した被験者（それぞれ 67%及び 39%）と比較して LCIG を投与した被験者（それぞれ 21%及び 25%）の方がはるかに小さかった。同様に，レボドパ及びカルビドパ濃度の被験者間のばらつきは，経口 LC を投与した被験者（それぞれ 93%及び 70%）と比較して LCIG を投与した被験者（それぞれ 35%及び 31%）ではるかに少なかった。

表 30. LCIG 投与開始又は最初の朝の経口 LC カプセルの投与から 2～16 時間におけるレボドパ，カルビドパ，及び 3-OMD 血漿濃度の被験者間及び被験者内のばらつき

被験物質	N		被験者間 CV (%)		被験者内 CV (%)	
	LCIG 投与群	経口 LC 投与群	LCIG 投与群	経口 LC 投与群	LCIG 投与群	経口 LC 投与群
レボドパ	33	28	35	93	21	67
カルビドパ	33	28	31	70	25	39
3-OMD	33	28	55	85	11	15

CV = 変動係数，N = 被験者数

注：時間を固定効果（分類）とし，被験者及び被験者内の変動をランダム効果とした，対数濃度の線形混合効果モデルに基づいて推定した。

相互参照：S187-3-001/002 試験 CSR Table 14.2__11

2.6 結論

本試験において，12 週間の LCIG 治療により，進行期パーキンソン病の被験者で運動症状の日内変動に臨床的に意味があり統計学的に有意な改善が得られた。LCIG を空腸に持続投与することにより，経口 LC と比較してレボドパの血漿濃度の変動が低下した。薬物動態解析から，レボドパ濃度の被験者内のばらつきは，サンプル採取日の投与 2-16 時間の間で，経口 LC 投与群（67%）と比較して LCIG 投与群（21%）の方が低いことが示された。レボドパの持続投与とそれに伴うレボドパ血漿濃度の変動の低下によるベネフィットは，LCIG 投与群では経口 LC 投与群に比べて OFF 時間の減少及び ON 時間の増加が大きいことが示されていた。LCIG の有効性は，OFF 時間の統計学的に有意で，臨床的に意義のある減少（LS Mean : –4.04 時間，経口 LC 投与と比較して–1.91 時間の改善）及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の補完的な増加（LS Mean : 4.11 時間，経口 LC 投与と比較して 1.86 時間の改善）によって示された。他の有効性の評価からも LCIG により被験者の日常生活活動及び QOL のパラメータが統計学的に有意で臨床的に重要な改善が確認された。

治験薬に起因する有害事象は，経口 LC の既知の安全性プロファイルと同様であった。LCIG システムの処置及び機器に関連する合併症は，PEG-J チューブの留置に関連するものであり，予測されたものであった。ほとんどの有害事象は PEG-J チューブの留置と関連しており，有害事象の発現率は経時的に低下し，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。LCIG システムは，治療選択肢が限られているこの患者集団でのアンメットメディカルニーズに対応できる可能性があると考えられる。

本試験の結果から，LCIG システムの有効性，安全性及び忍容性を示された。有効性の複数の解析結果からも，進行期パーキンソン病患者における継続した運動症状の日内変動に対する治療において，結果の頑健性及び経口 LC 投与に対して LCIG システムの優越性が示された。

本試験で認められた忍容性及び許容できる安全性の所見とともに，有効性での統計学的に有意で臨床的に意味のある結果は，LCIG システムの良好なベネフィット・リスク・プロファイルを示すものであった。

3 付録

3.1 重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 107-112 (41267)

要約

被験者 107-112 は，パーキンソン病の主診断を受けた 7[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（3 日目），高度のカテーテル留置部位蜂巣炎の重篤な有害事象が発現し，治験薬と多分関連ありと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	81.2	170.18

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG + プラセボカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (1)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (82)	82 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	CELLULITUS OF PEG-J SITE-CULTURE RESULT: 3 + NORMAL FLORA, 2 + BETA STEP GROUP G, FEW CANDIDA ALBICANS	カテーテル留置部位蜂巣炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (3)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (13)

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	多分関連あり	あり	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，カテーテル留置部位蜂巣炎の処置を要する医学的に重要な有害事象が発現した。–1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目に治験薬の投与が開始された。2 日目に PEG–J 留置部位周辺に顕著な疼痛が発現し，Percocet 及び roxicodone が投与された。3 日目に被験者は多量の排膿及び当該部位の臭いに気づいた。消化器外科医が依頼した静脈内造影剤非投与下での腹部及び骨盤部の CT スキャンにおいて，広範

な皮下ガス及び最近留置された PEG-J チューブからの腹腔内の遊離ガスが示された。胃前壁と左腹直筋後面の間に間隙が認められた。経口造影剤が腸管ループ部のみに認められ，腹膜又は皮下組織には認められなかった。無気肺又は浸潤影に相当する両肺底部の硬化が認められた。白血球数が 14.1×10^9/L に増加した。Sultamicillin tosilate の投与が開始され，蜂巣炎の持続について注意領域である当該部位周辺の発赤がモニタリングされた。4 日目に，薬物治療に vancomycin が追加され，白血球数の再検査により，12.1×10^9/L への減少が示された。被験者から疼痛が顕著に改善したことが報告され，治験薬を中断することなく 6 日目に bactrim 及び metronidazole を処方の上で退院となった。本事象は 13 日目に回復と報告された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，カテーテル留置部位蜂巣炎の事象を治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，本事象を治療システムと多分関連ありと判断した。

被験者番号 126-101（42098）

要約

被験者 126-101 は，パーキンソン病の主診断を受けた 4[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（20 日目），被験者に中等度の腹痛及び医療機器挿入合併症の重篤な有害事象が発現し，治験薬と多分関連ありと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	55.3	162.56

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ/カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（84）	84 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	LEFT SIDED ABDOMINAL PAIN -DEVICE COMPLAINT	腹痛	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（20）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（22）
2.	LEFT SIDED ABDOMINAL PAIN -DEVICE COMPLAINT	医療機器挿入合併症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（20）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（22）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	中等度	多分関連あり	あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	あり	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年 [redacted] 月に帝王切開，20[redacted] 年 [redacted] 月に卵巣摘除の既往歴を有する 4[redacted] 歳白人女性である本被験者に，腹痛の有害事象が発現し，入院に至った。-1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目にプラセボ群での投与が開始された。20 日目に高度の左側腹痛が発現し，hydromorphone 及び paracetamol が投与された。発熱又は白血球数増加は報告されず，一連の急性腹部検査は陰性であった。日付不明の腹部 CT により，膿瘍又は血腫の所見を認めない左上部の経皮栄養チューブ周囲の炎症性変化，多数の肝嚢胞及び盲管に少量の遊離腹膜液が偶然認められた。胃及び J チューブの Gastrographin 造影試験は正常な像を示した。臨床検査での重要な異常は報告されな

かった。被験者は hydromorphone に反応し，治験薬の投与を中断することなく 22 日目に hydromorphone 非投与下で自宅へと退院した。本事象は 22 日目に回復と報告された。その他の情報は示されなかった。

PEG-J 薬物送達システム及び PEG-J 留置処置と関連の可能性があると考えられることから，治験責任医師は，腹痛の事象を治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 126-103（42098）

要約

被験者 126-103 は，パーキンソン病の主診断を受けた 8[redacted]歳白人男性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（5 日目）に中等度の錯乱状態及び無言症の重篤な有害事象が発現し，それぞれが治験薬と関連あるかもしれないと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は同日，これらの事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	65.0	160.02

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG + プラセボカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（93）	93 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	ACUTE CONFUSIONAL EPISODE	錯乱状態	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）
2.	EXCESSIVE SOMNOLENCE	過眠症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）
3.	FOCAL NEUROLOGICAL FINDING OF MUTISM OF UNCLEAR ETIOLOGY	無言症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（5）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず
3.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

19[redacted] 年からの運動緩慢，20[redacted] 年からのうつ病，20[redacted] 年からの不安及び 20[redacted]年からの日中の眠気の既往歴を有する 8[redacted] 歳白人男性である本被験者に，錯乱状態，過眠症及び原因不明な無言

症の重篤な有害事象を発現し，入院に至った。-1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目に治験薬の投与が開始された。4 日目に治験責任医師が，予定された投薬のために被験者を起こそうとした際に，被験者の四肢の自発運動及び典型的な寝返りが認められたが，被験者は起き上がることができなかった。被験者は両眼を閉じたままであったが，質問に対して「はい/いいえ」で適切に答えた。被験者は血行力学的に安定しており，180 mmHg の収縮期血圧上昇が 1 回あった。被験者には，過去のレボドパ誘発性ジスキネジーのパターンと一致する，四肢，体幹及び頸部の自発的で持続的なジスキネジーが認められた。被験者は，「眠たげであり，眼を開けたままでいられない」と表された。被験者は，振戦の再発の増加及び自発運動の低下を伴って，相対的に「薬剤を服用しない OFF」の状態へと移行し始めた。被験者は 24 時間にわたり新たに薬剤の投与を受けておらず，治験薬の用量調整スケジュールによる用量の調整も受けていなかった。被験者は眠っているようであったが，下肢及び左上肢のアテトーゼ性多動性運動を示し，右上肢の中等度の振幅の安静時振戦も間欠的に認められた。被験者は，手を握るようにとの検査員の指示にほとんど従わず，言葉を発しなかったが，口頭での指示に対して目を開けることはできた。瞳孔の光反応は 3–2 mm で対称的であり，全視野に威嚇反応が認められ，外眼運動は完全で眼振はなかった。両側の角膜反応が認められた。しかめ面を伴って挑発性及び自発性の顔面対称が認められ，眼瞼下垂の所見は認められなかった。治験責任医師は，能動的又は受動的に被験者の口を開けさせることができなかった。被験者は，手を握る，腕を挙上する，両側の下肢を挙上するなどの単純な命令に一貫性なく従った。被験者は緩徐であったが適切に「はい/いいえ」に対してうなずいた。治験責任医師は見当識が完全であることを評価できなかった。被験者は，つまんだり，くすぐったりするごく小さな刺激に対してすべての四肢を引っ込め，腕，膝及び弛緩状態をとおして反射が対称であったので，くるぶし反射の検査を十分に行えなかった。足底反応は，両側性の屈曲性足底反応であった。頭部 CT スキャンのために放射線科に向かう途中で被験者に説明したところ，被験者はスキャン評価に対して戦闘的かつ抵抗的であり，被験者が言語表現をできないと判断するにはためらわれる理解力のレベルであった。最終的に被験者は緊張をやわらげ，スキャンを実施するために鎮静する必要はなかった。非造影 CT スキャンにて，出血又はその他の急性プロセスの所見は認められなかった。これらの症状が発現してから 6 時間後の被験者は，はるかに自然で，協調的であり，覚醒していたと報告された。被験者はベースラインの状態に復帰し，治験薬の投与又はその他の処置を中断することなく安定していた。本事象は 4 日目に回復した。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，錯乱状態，過覚醒及び無言症のすべての事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，これらすべての事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，治験薬の投与開始から 4 日以内に突然発現したことから，治療システムがその因果関係の一因となっていることが示唆されると述べている。

被験者番号 130-101（41459）

要約

被験者 130-101 は，パーキンソン病の主診断を受けた 6[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（2 日目），被験者に高度の意識レベルの低下及び体温上昇の重篤な有害事象が発現し，治験薬と関連あるかもしれないと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日にこれらの事象から回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6 日目），再び高度の意識レベルの低下の重篤な有害事象が発現し，治験薬と関連あるかもしれないと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（9 日目）にも，高度の精神状態変化，体温上昇及び肺炎の重篤な有害事象が発現し，治験薬と関連あるかもしれないと報告された。これらの事象により治験薬の投与が中断された。被験者は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日（10 日目）に精神状態変化及び体温上昇の事象から回復し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺炎の事象から回復した。

また 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（14 日目）にも，中等度の無力症の非重篤な有害事象が発現し，治験薬と多分関連なしと報告された。治験薬に関して講じられたこれ以上の処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に本事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	76.8	177.80

治験薬			
治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（84）	84 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	DECREASED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	意識レベルの低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（3）
2.	ELEVATED TEMPERATURE	体温上昇	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（3）
3.	DECREASED LEVEL OF CONSCIENCENESS	意識レベルの低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）
4.	ALTERED MENTAL STATUS	精神状態変化	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
5.	ELEVATED TEMPERATURE	体温上昇	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
6.	PNEUMONIA	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）
7.	GENERALIZED WEAKNESS DUE TO RECOVERY FROM PNEUMONIA	無力症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（31）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず
	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず
	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	投与中断	回復	該当せず
	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	投与中断	回復	該当せず
	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	投与中断	回復	該当せず
	該当せず	中等度	多分関連なし	無し	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，意識レベルの低下，体温上昇，精神状態変化，及び肺炎の有害事象が発現し，長期の入院に至った。1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，プラセボ群での投与が開始された。3 日目に，嗜眠，意識レベルの低下，体温上昇（100.8°F），腹痛及び白血球数増加（11.9，基準範囲は 3.8–9.8 × 10^3/μL）が発現した。被験者に対し，生理食塩水，vancomycin，metronidazole 及び piperacillin が静脈内投与された。腹部及び骨盤部の造影 CT スキャンにて，肺底が両肺底部依存的な無気肺を示すのが認められた。左下肺に石灰化した肉芽腫が認められた。左右心房の肥大が認められた。肝臓前部の上腹部に中等度

の量の腹腔内遊離ガスが認められ，最近の PEG-J チューブ留置術に関連するものであった。これらの事象は 4 日目に完全に回復と判断された。7 日目に再び嗜眠となり意識レベルの低下が発現したが，無熱性であった。尿培養は陰性，胸部 X 線及び頭部 CT スキャンが施行されたが，すべて異常なしであった。8 日目に意識レベル低下の事象が回復した。10 日目に被験者は退院し，280 マイル移動して帰宅した。この日以降，被験者の体温が上昇し（詳細は示されず），精神状態が変化した。被験者は自宅近くの病院に入院し，胸部 X 線により肺炎と診断され，clindamycin が投与された。入院中は治験薬の投与が中断された。発熱及び意識状態変化の事象は 11 日目に回復し，12 日目に自宅へと退院した。被験者は 13 日目に肺炎の事象から回復し，15 日目に治験薬の投与が再開された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，意識レベル低下，体温上昇，精神状態変化及び肺炎の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，これらすべての事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 149-101（43025）

要約

被験者 149-101 は，パーキンソン病の主診断を受けた 5[redacted]歳白人女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1 日目），高度の医療機器挿入合併症及び気腹の重篤な有害事象が発現し，治験薬と多分関連ありと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日にこれらの事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	62.0	165.10

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG + プラセボカプセル	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（86）	86 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	PNEUMOPERITONEUM-DEVICE COMPLICATION	医療機器挿入合併症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（6）
2.	PNEUMOPERITONEUM-DEVICE COMPLICATION	気腹	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（6）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	多分関連あり	あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	あり	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 5[redacted] 歳白人女性である本被験者が，気腹の重篤な有害事象を発現し，入院の延長に至った。–1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，術後に被験者から高度の腹痛の愁訴があった。CT スキャンが施行され，急性異常は示されなかった。被験者の疼痛の治療のため，hydromorphone が投与された。1 日目に治験薬の投与が開始された。1 日目の夕方，被験者から両側の肩部痛及び高度の腹痛の再発の愁訴があった。胸部及び腹部の X 線検査にて顕著な横隔膜下の遊離ガスが示され，大腸ループの顕著な拡張もみられた。遊離ガスは，PEG-J 留置手順を行った消化器科医師が 1 日目にベッドサイドで実施した PEG-J チューブの用手操作に起

因すると考えられた（腹部ダンパーの緩み）。被験者に hydromorphone が投与され，被験者に悪心及び嘔吐が発現した。疼痛に対して morphine が投与され，悪心に対して ondansetron が投与された。消化器科及び外科のチームが，外科的処置が適用されないことを判断した。被験者は基礎的疼痛管理に反応し，6 日目に自宅へと退院し，疼痛に対して codeine と paracetamol が処方された。本有害事象は 11 日目に回復と報告され，治験薬の中断はなかった。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，気腹の事象を治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，気腹は経皮的内視鏡下/留置医療機器の既知の合併症であると述べた。

被験者番号 449-102（42940）

要約

被験者 449-102 は，パーキンソン病の主診断を受けた 6[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1 日目），中等度の起立性低血圧の重篤な有害事象が発現し，治験薬と関連あるかもしれないと報告された。治験薬に関して講じられた処置はなかった。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	82.0	160.00

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（10）	10 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted]–19[redacted] 年に動脈性高血圧及び 19[redacted]–20[redacted] 年にうつ病の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，起立性低血圧の有害事象が発現し，入院の延長に至った。–1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行された。被験者には麻酔のために midazolam と propofol が投与され，鎮痛のために articaine hydrochloride が投与された。1 日目の 06：00 から 22：00 までの間に比較対照群での投与が行われ，以下の血圧が認められた。

1 日目の血圧

時刻	仰臥位	立位
05:45	135/80	125/75
08:44	115/70	100/70
10:24	90/60	実施せず
10:44	100/55	60/40
18:49	115/70	90/65
22:19	130/90	110/70

8 日目の血圧

時刻	仰臥位	立位
05:50	160/75	105/75
08:24	90/60	80/45
14:44	110/80	80/60
18:29	110/75	80/60
22:19	110/65	80/60

本有害事象ではなく有効性の欠如により，10 日目に治験薬の投与が中止された。被験者は 10 日目に退院した。本事象は 12 日目に回復と判断された。被験者は本事象の発現時に降圧薬を服用しておらず，臨床検査結果の報告はなかった。PEG-J チューブ抜去に関する情報の報告はなかった。この他の追加情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者はいずれも，起立性低血圧の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 114-103（41269）

要約

被験者 114-103 は，パーキンソン病の主診断を受けた 6[redacted]歳白人男性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（1 日目），高度の脊髄血管腫及び腎嚢胞の重篤な有害事象が発現し，両事象とも治験薬と関連なしと報告された。これらの事象により治験薬の投与が中断された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日にこれらの事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	148.2	182.88

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (1)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (92)	92 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	PROLONGED HOSPITALIZATION DUE ABNORMAL RADIOGRAPHIC EXAM WHICH SHOWED HEMANGIOMA LUMBAR SPINE	脊髄血管腫	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (1)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (7)
2.	PROLONGED HOSPITALIZATION DUE ABNORMAL RADIOGRAPHIC EXAM WHICH SHOWED RENAL CYST	腎嚢胞	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (1)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (7)

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	関連なし	無し	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	無し	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する病歴のない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，腎嚢胞及び脊髄血管腫の有害事象が発現し，長期の入院に至った。-1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目にプラセボ群での投与が開始された。注入の数時間後に被験者から具合がよくないとの愁訴があったが，具

体的には説明できなかった。それから 1 時間以内に被験者が突然に「OFF」の状態になり，非常に強く潮紅した。用心のために治験実施医療機関において，腹部及び骨盤部の造影 CT スキャンによるチューブ留置状態のチェックが行われた。スキャン結果から，ごくわずかな両肺底部の無気肺及び胃瘻造設チューブバルーンにより胃内に経皮チューブが留置されているのが示された。チューブが十二指腸第 2 部内の胃周囲でループを形成しており，トライツ靭帯を通過していなかった。また左腎臓及び腰椎に病変が認められた。1 日目に治験薬が中断され，病変の詳細な検査が実施された。MRI スキャンにより，L1 及び L3 椎体内に血管腫が認められた。腎超音波検査により，左下腎杯に小さな単純性腎嚢胞が示されたが，そのほかは正常であった。両所見とも良性と判断され，処置は不要であった。被験者は 3 日目に退院した。6 日目に PEG-J チューブの位置修正を行い，7 日目に治験薬の投与が再開された。すべての重篤な有害事象は 7 日目に回復と判断された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腎嚢胞，脊髄血管腫及び医療機器位置異常の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，腎嚢胞，脊髄血管腫及び医療機器位置異常の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 119-103（40750）

要約

被験者 119-103 は，パーキンソン病の主診断を受けた 5[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12 日目），中等度の錯乱状態，妄想，幻覚及び精神病性障害の重篤な有害事象が発現した。これらの事象は，いずれも治験薬と関連あるかもしれないと報告された。幻覚及び精神病性障害の事象により，治験薬の投与が中止された。最終追跡調査の時点で，すべての事象が継続中であった。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	56.8	175.26

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG＋プラセボカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（15）	15 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	CONFUSION	錯乱状態	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12）	継続中
2.	DELUSIONS	妄想	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12）	継続中
3.	HALLUCINATIONS	幻覚	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12）	継続中
4.	PSYCHOSIS	精神病性障害	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（12）	継続中

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し		該当せず
2.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	無し		該当せず
3.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	投与中止		該当
4.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	投与中止		該当

事象 1，2，3，4 の臨床経過：

20[redacted] 年からパーキンソン病，20[redacted] 年からうつ病，及び 20[redacted] 年 [redacted] 月から糖尿病の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人女性である本被験者に，幻覚，錯乱状態及び妄想を伴う精神病性障害の有害事象が発現し，長期の入院に至った。被験者の既往歴に幻覚の報告はなかったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のスクリーニング Visit 1 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のスクリーニング Visit 3 での統一パーキンソン病評価尺度の質問 2 への被験者の返答は「たちの良い幻覚，幻覚であることはわかっている」であった。1 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目に治験薬の投与が開始された。6 日目から 15 日目の間に肺炎の非重篤な有害事象も併発した。12 日目のレボドパの用量調整から数時間後に，被験者に精神病エピソードが発現した。被験者は錯乱して幻覚を発現し，治療を担当するスタッフを攻撃した。被験者は lorazepam の静脈内投与による鎮静を必要とし，その後，一晩中眠り続けた。13 日目に錯乱はしているが激越がない状態で目を覚ましたが，朝のレボドパ投与後に高度のジスキネジーが発現し，錯乱したままであった。LCIG のポンプ注入が停止され，レボドパの投与が中断された。注入停止後，ジスキネジーに多少の改善があった。被験者は目を覚まして覚醒し，明瞭で理解可能な会話をしたが，自分がどこにいるのか分からなかった。被験者は，自分の夫が分かったが，自宅の住所は分からなかった。被験者に幻覚は発現しているのかは不明であったが，被験者は法王及び悪魔について語った。脳の CT スキャンで出血の所見は認められず，透明中隔の正中線欠損（おそらく先天性）及び過去の両側の眼の手術が疑われた。胸部 X 線により肺底の無気肺の変化が示された。臨床検査の重要な異常は報告されなかった。Amantadine の併用投与を中止し，ropinirole の用量を減量し，至適な効果に到達させるべく quetiapine の用量を毎日漸増した。15 日目に治験薬の投与を中止し，治験薬として投与されていたより低用量でレボドパ投与が開始された。18 日目に精神医学的評価が行われた（結果は報告されず）。Quetiapine の用量が増量された。18 日目に sinemet の経口投与で中等度のジスキネジーが発現し，入院が延長した。19 日目の早朝に被験者が quetiapine の投与で過鎮静となり，呼吸抑制により集中治療室に移動した。被験者は同日の遅くに目を覚まして覚醒し，見当識があり，内科に戻された。被験者は協調的で意識明瞭であり，振戦はなかったが，左腕が筋緊張で固縮していた。被験者は quetiapine 投与で傾眠となったので，clozapine が開始された。Sinemet の用量を調整し，統一性の改善が認められた。38 日目に被験者が退院した。39 日目にジスキネジーの事象が回復と報告され，その他すべての事象は継続中と報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PEG-J チューブが抜去された。

治験責任医師は，急性又は慢性の大麻使用により神経遮断薬治療に抵抗性の精神病が生じたものと考えられ，これにより入院中の被験者の経過が説明できるのではないかと述べている。被験者のスクリーニング検査での大麻の検査結果は陰性であったが，入院時に再検査したところ陽性であった。被験者は，パーキンソン病の治療としての医療用マリファナについて語っていた。被験者の夫から，被験者が過去 1 年間にマリファナを 1 回か 2 回使用しており，試験参加の 2 週間前にも使用したと説明された。

治験責任医師は，精神病性障害，幻覚，錯乱及び妄想の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，精神病性障害及び幻覚が治験薬投与の早期中止の理由であった。治験依頼者は，すべての事象を治療システムと時間的に関連あるかもしれないと判断したが，おそらくパーキンソン病も一因であると判断された。

被験者番号 210-101（41441）

要約

被験者 210-101 は，パーキンソン病の主診断を受けた 6[redacted] 歳白人女性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2 日目），高度の好中球減少症，腹膜炎及び処置後合併症並びに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（3 日目）に高度の肺炎の重篤な有害事象が発現した。好中球減少症及び肺炎は治験薬と関連あるかもしれないと報告され，腹膜炎及び処置後合併症は治験薬と多分関連ありと報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2 日目）に治験薬の投与が中断され，後に投与が中止された。被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に好中球減少症から回復，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺炎から回復，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腹膜炎及び処置後合併症から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	52.4	162.00

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2）	2 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	NEUTROPENIA SECONDARY TO PERITONITIS (LAB FINDING)	好中球減少症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）
2.	PERITONITIS: PROCEDURE COMPLICATION AFTER THE EVENT.	腹膜炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（270）
3.	PERITONITIS: PROCEDURE COMPLICATION AFTER THE EVENT.	処置後合併症	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（2）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（270）
4.	HOSPITAL AQUIRED PNEUMONIA	肺炎	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（3）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（14）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	投与中断	回復（後遺症あり）	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	あり	投与中止	回復	該当
3.	該当	高度	多分関連あり	あり	投与中止	回復	該当
4.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	投与中断	回復	該当せず

事象 1，2，3，4 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，腹膜炎，肺炎，好中球減少症，及び処置後合併症の有害事象が発現した。これらの事象は生命を脅かすもの及び永続的な障害に陥るものであり，入院の延長に至った。−1 日目に PEG-J チューブ留置術が施行され，1 日目にプラセボ群での投与が開始された。2 日目に，腹膜炎と診断された低血圧を伴う高度の腹痛，及び腹膜炎に続発した好中球減少症が発現し，この時点で治験薬の投与が中止された。X 線検査にて，PEG-J チューブ挿入に起因する横隔膜下の遊離ガスが認められた。3 日目に呼吸窮迫が発現した。血液ガス分析にて，pH が 7.23（正常値：7.35–7.45），炭酸ガス分圧が 41 mmHg（正常値：35–45），酸素分圧が 83 mmHg（正常値：85–100）HCO_3 が 16.6 mmol/L（正常値：23.0–29.01），過剰塩基が–10 mmol/L（正常値：–3–+3），TCO_2 が 18.4 mmol/L（正常値：24–30），酸素飽和度が 95.6%（正常値：0.97%）であった。

胸部 X 線にて，両側に肺硬化が認められた。被験者は院内感染肺炎と診断された。臨床検査結果の一部を以下に示す。

試験日	ANC (1.9–7.5 × 10^9/L)	白血球数 (4–11 × 10^9/L)	C-反応性蛋白 (<5 mg/L)	尿素 (3.2–7.7 mmol/L)	クレアチニン (45–90 µmol/L)	糸球体濾過率 (80–120 mL/分)	GGT (1035 U/L)
2 日目	0.5	示されず	示されず	示されず	示されず	示されず	示されず
3 日目	1.3	1.7	296	13.7	131	37	65
6 日目	5	示されず	139	10.7	示されず	70	41
8 日目	示されず	示されず	64	6.5	61	90	33
62 日目	8.6	9.9	15	示されず	示されず	示されず	234
–118 日目	0.9	2.1	3	6.7	66	示されず	示されず

好中球が左方移動，毒性顆粒及び空胞化を示し，臨床検査で軽度の腎機能障害も示されたと述べられていた。3 日目に採取して 5 日間培養後の血液培養に，嫌気性又は好気性細菌の増殖は

みられなかった。治療では，gentamycin，metronidazole，vancomycin，ceftiaxone 及び morphine が投与された。6 日目に好中球減少症の事象が回復と判断された。14 日目に院内感染肺炎が回復と判断され，腹膜炎が発現したことから PEG-J チューブが抜去された。被験者は 41 日目に，抗生物質の静脈内投与サービス下で，自宅へと退院した。56 日目に末梢穿刺中心静脈カテーテル（PICC）ラインを抜去した。腹膜炎の事象は 271 日目に回復と報告された。治験責任医師は，腹膜炎，院内感染肺炎及び好中球減少症の有害事象を個別に考えることができないことから，これらの有害事象が生命を脅かすものであったことを確認した。

治験責任医師は，腹膜炎の事象を，プラセボ治験薬ではなく PEG-J 挿入と多分関連ありと判断した。治験責任医師は，院内感染肺炎及び好中球減少症を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，すべての事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 146-104（41266）

要約

被験者 146-104 は，パーキンソン病の主診断を受けた 6[redacted] 歳白人男性であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与が開始された。被験者に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6 日目），高度の精神病性障害の重篤な有害事象が発現し，治験薬と多分関連ありと報告された。本事象により治験薬の用量が減量された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に本事象から回復した。

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	88.6	170.18

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
プラセボゲル + レボドパ / カルビドパカプセル	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（1）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（84）	84 日

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象または多発ニューロパチー

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	PSYCHOSIS	精神病性障害	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（46）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	機器との関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	多分関連あり	無し	用量減量	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年 [redacted] 月からの幻覚と睡眠断片化及び 20[redacted] 年 [redacted] 月からの不眠症の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，医学的に重要な事象と判断される精神病性障害の有害事象が発現した。–2 日目に，被験者が UPDRS の評価ツール上で「たちの良い」幻覚を報告した。–1 日目に PEG-J チューブ留置術が実施され，1 日目に比較対照群での投与が開始された。5 日目に，易刺激性，錯乱及び不眠が発現し，妄想的かつ偏執的となった。被験者は quetiapine 100 mg の投与を受け，引き続いて 1 日 75 mg に用量が減量された。被験者には睡眠薬（薬剤名不明）も処方された。被験者の妻から，睡眠薬の投与後に夫がわずかに好転していると思われること，及び被験者が過去のドーパミン作動薬療法中にも幻覚を発現したことが報告された。治験薬の用量が減量された（用量は示されず）。本事象は 45 日目に回復と判断された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は精神病性障害の事象を治療システムと多分関連ありと判断し，関連ある別の原因を入院及び断眠とした。治験依頼者は本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，パーキンソン病では精神病がみられることを述べた。

M12-921 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： An Open-Label, Single-Arm, Baseline-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ABT-SLV187 Monotherapy in Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Persistent Motor-Complications Despite Optimized Treatment with Available Anti-Parkinsonian Medication	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：9 施設 / 日本，1 施設 / 韓国，及び 3 施設 / 台湾	
公表文献：本報告の時点ではなし。本試験の結果は将来公表される。	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2013 年 10 月 15 日 最後の被験者の最終来院：2015 年 3 月 3 日	開発のフェーズ：III
目的： 本試験の主要な目的は，既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者に対するレボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」：既に市販されている国における商標名：Duodopa®及び Duopa®）の 12 週間単独投与の有効性を，パーキンソン病症状日誌を用い，ベースラインからの OFF 時間の変化を基に評価することである。 副次的な目的は，LCIG の安全性及び忍容性を評価することである。	
治験方法： 本試験は既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象とし，LCIG 単独投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する多施設共同，非盲検，単一治療群，ベースライン対照第 III 相臨床試験である。 本治験はスクリーニング期，経鼻空腸（以下「N-J」）投与期，経胃瘻空腸（以下「PEG-J」）投与期及びフォローアップ期の 4 つの期間で構成された。 スクリーニング期（最長 28＋7 日間）：文書による同意を取得した被験者について，当該被験者がすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しないことを確認した。被験者又は介護者に対して症状日誌の記載方法の教育及び一致性の確認テストを実施した。被験者はそれまで使用していたレボドパ / カルビドパ製剤又はレボドパ / ベンセラジド製剤を中止し，治験依頼者より供給されるレボドパ / カルビドパ配合錠に切り替えた。他のパーキンソン病治療薬はすべて，それぞれの薬剤の添付文書に従って，また，治験責任医師の判断で，N-J チューブでの LCIG の投与開始までに漸減又は中止するものとした。 N-J 投与期：被験者は N-J チューブ挿入ため入院した。胃瘻造設前に被験者の反応を確認するために，N-J チューブを介して LCIG を投与した。N-J チューブは，胃瘻造設（又は試験からの早期中止時）まで留置したままにした。 PEG-J 投与期：N-J 投与期に LCIG 治療に対する良好な反応が得られた被験者に対し，PEG-J チューブの留置を行った。PEG-J チューブを介した LCIG の投与では，被験者ごとに用量の最適化を行った。LCIG は，朝の投与が 1 回及びそれに引き続く持続投与，並びに必要に応じて断続的に追加投与が行われ，毎日 16 時間にわたり投与された。LCIG の PEG-J 投与期は 12 週間とした。	

フォローアップ期：PEG-J チューブを抜去してから 7 日後に安全性の追跡調査を実施するものとした。
本試験を完了し，継続した臨床的有用性を示していたと治験責任医師が判断したすべての被験者が長期の継続投与試験に参加でき，フォローアップ期なしに LCIG 投与を継続した。胃瘻造設及び PEG-J チューブ挿入を行った後に中止に至った被験者，又は本試験を完了したが継続投与試験に参加しないことを選択した被験者は，PEG-J 投与期終了日の評価終了後，胃瘻（PEG）チューブ及び PEG-J チューブを抜去し，その 1 週後に追跡調査のための来院を行った。N-J チューブの挿入後に中止に至った被験者は，N-J チューブを抜去してから 1 週後に追跡調査のための来院を行うものとした。
試験の観察検査スケジュールを表 2 に示す。

被験者数 (計画時と解析時) ：
計画時：32 例，組入れ（同意取得）：40 例，LCIG 投与：31 例。
31 例を安全性解析の対象とした（N-J 投与期及び PEG-J 投与期）。
30 例を有効性解析の対象とした（Full Analysis ［以下「FA」］Dataset）。

診断と主要な組入れ基準：
レボドパに対する治療反応性を有し，既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者で，下記の選択基準に合致する患者を組入れた。

- 英国パーキンソン病協会（以下「UKPDS」）Brain Bank のパーキンソン病診断基準に従って，特発性パーキンソン病と診断された患者。
- スクリーニング時に，OFF 期の Hoehn & Yahr の修正重症度分類（統一パーキンソン病評価尺度［以下「UPDRS」］第 V 部）が 4 又は 5 の患者。
- 経口レボドパ製剤に対する治療反応性を有すると治験責任医師が判断した進行期パーキンソン病患者。
- 当該国（地域）の標準的治療法に基づき，最適に調整された既存のパーキンソン病治療薬による治療が行われていると治験責任医師が判断しているにもかかわらず，この治療法では十分な効果が得られていない患者。最適に調整された治療とは，パーキンソン病治療薬により得られる最大限の治療効果であり，経口レボドパ製剤又は他のパーキンソン病治療薬にどのような調整を加えても更なる改善は期待できないと治験責任医師が判断したものと定義した。
- はっきりとした ON と OFF の状態（運動症状の日内変動）を有することが UPDRS 第 III 部及び症状日誌の評価から確認できる患者。
- 患者本人（又は介護者）による症状日誌の記入が可能な患者
- 目の覚めている状態がほとんどである連続した 16 時間に，少なくとも 3 時間の OFF 時間が認められる患者。
- 30 歳以上の男女患者。
- レボドパ/カルビドパ配合錠（日本：100 mg/10 mg 錠，韓国・台湾：100 mg/25 mg）に移行でき，N-J 投与による LCIG 投与開始前に，他のすべてのパーキンソン病治療薬の投与を中止できる患者。

以下の除外基準に抵触する患者は除外した。

- パーキンソン病の診断が確定していない，又は二次性パーキンソン症候群（薬剤性，中毒性，感染性，血管性，外傷性，脳腫瘍に起因する），パーキンソンプラス症候群（多系統萎縮症，進行性核上性麻痺等）又は他の神経変性疾患等の他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者。
- パーキンソン病治療を目的とした脳手術を施行されたことのある患者。
- 精神病性障害又はその他の精神科疾患の診断を有する患者（「精神疾患の分類と診断の手引（DSM-IV-TR）」の診断基準に従った双極性障害又は大うつ病性障害等）。

- アルツハイマー病又は他の臨床的に問題のある認知障害（ミニメンタルステート検査：Mini Mendal State Examination［以下「MMSE」］のトータルスコアが 24 点未満）を有する患者。
- 過去 1 年以内（現在を含む）に著しい自殺念慮を有し，スクリーニング評価日 1 に実施するコロンビア自殺評価スケール（Colombia-Suicide Severity Rating Scale［以下「C-SSRS」］）の設問 4 又は 5 に「はい」と回答した患者，又は自殺企図の既往を有する患者。
- 治験の評価に影響を及ぼすと考えられる何らかの神経障害（不全片麻痺等）を有する患者。
- レボドパ，カルビドパ又は造影剤に対して過敏症の既往を有する患者，及びレボドパ使用禁忌である患者（例：閉塞隅角緑内障，褐色細胞腫，クッシング症候群及び黒色腫）。
- LCIG 投与のための PEG-J チューブ留置が禁忌の患者，又は消化器病学的評価から PEG-J 手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者。
- ビタミン B_{12} 欠乏症又は血清中メチルマロン酸の上昇を伴うビタミン B_{12} 低値（300 pg/mL 未満）の患者

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法及びバッチ番号：

LCIG の投与量は被験者ごとに設定するものとした。LCIG の 1 日の総投与量は，朝の投与量，持続投与量及び追加投与量の 3 つの投与量からなる。LCIG 投与開始時の 1 日の総投与量は，投与開始前の 1 日 16 時間にあたるレボドパ / カルビドパ配合錠の投与量に基づき算出した。LCIG の 16 時間にわたる持続投与速度は，多くの場合 1 – 10 mL/時（レボドパ：20–200 mg/時）の範囲であると予想された。

LCIG はインフュージョンポンプを用いて，N-J 投与期には N-J チューブにより，その後の PEG-J 投与期には PEG-J チューブにより，近位空腸へ直接投与された。LCIG は，朝の投与が 1 回及びそれに引き続く持続投与，並びに必要に応じて断続的に追加投与が行われ，毎日 16 時間にわたり投与された。

経口レボドパ / カルビドパ配合錠は，16 時間の LCIG の投与終了後の夜間の時間帯にのみ，補助的に投与可能とした。経口レボドパ / カルビドパ配合錠は，治験機器の不具合により LCIG 治療が中断した場合の緊急時投与を除き，通常 LCIG の投与が行われる日中に投与してはいけないものとした。

バルクバッチ番号を以下に示す。

治験薬	投与経路	バルクバッチ番号
レボドパ / カルビドパ配合錠 100 mg/10 mg	経口	[redacted]
レボドパ / カルビドパ配合錠 100 mg/25 mg	経口	[redacted]
レボドパ（20 mg/mL）/ カルビドパ（5 mg/mL）腸内投与ゲル（100 mL/カセット）	空腸上部への持続投与	[redacted]

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法及びバッチ番号（続き）：
併用療法

本試験は単独投与時の LCIG を評価することにあるために，N-J チューブを介した LCIG の投与開始以降のパーキンソン病治療薬の併用を禁止した。

以下の薬剤を LCIG と併用する場合には注意を必要とした。
降圧剤，抗うつ剤，抗コリン剤，カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤

以下に示す薬剤は LCIG 投与期間中の使用を禁止療法とした。
統合失調症治療薬，パーキンソン病治療薬，降圧剤，精神刺激薬又は交感神経興奮薬，抗けいれん薬等

治療期間：
N-J 投与期の長さは被験者ごとに異なるが，5 日間を超えることはないと考えられた。例外的にそれ以上の期間を要する場合も考えられ，それも許容された。
LCIG の PEG-J 投与期は 12 週間とした。

対照薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法及びバッチ番号：
該当なし。

評価基準：
有効性：
有効性の主要評価項目は，症状日誌による 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量とした。
以下の項目を有効性の副次評価項目とした。

- 症状日誌による 1 日あたりの平均 OFF 時間（時間）のベースラインからの各来院時までの変化量。
- 症状日誌による日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均 ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間，又は日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからの変化量。
- 臨床最終全般改善度（以下「CGI-C」）スコア
- 患者による全般的印象度評価（以下「PGI-C」）スコア
- UPDRS の総スコア，第 I 部から第 IV 部のサブスコア及びジスキネジア関連項目のスコアのベースラインからの変化
- パーキンソン病生活の質に関する質問票（以下「PDQ-39」）の総スコア及び各構成要素のスコアのベースラインからの変化

安全性：
安全性を，有害事象調査，臨床検査，バイタルサイン測定，身体的所見，神経学的検査，安静時の 12 誘導心電図検査，治験機器の不具合（以下「PQC」），C-SSRS 及び睡眠発作，黒色腫，過剰な衝動的行動の調査により評価した。

統計手法：

解析対象集団：

経口投与解析対象集団：経口投与解析集団は，経口の治験薬であるレボドパ / カルビドパ錠を 1 回でも投与された全被験者集団。経口投与解析対象集団は，スクリーニング期での安全性の評価に使用した。

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は，N-J チューブを挿入した全被験者。安全性解析対象集団は N-J 投与期及び N-J 投与期及び PEG-J 投与期の安全性の評価に使用した。

PEG-J 解析対象集団：PEG-J 解析対象集団は安全性解析対象集団のうち，PEG-J 手技を施行した全被験者。PEG-J 解析対象集団は PEG-J 投与期の安全性を評価に使用した。

FA Dataset：FA Datase は，PEG-J 解析対象集団に含まれる被験者のうち，ベースラインの評価と PEG-J 投与期の有効性（症状日誌，UPDRS 又は PDQ-39）の評価を 1 回以上受けた被験者又は PEG-J 投与期の CGI-C もしくは PGI-C の評価を受けた被験者。

有効性：

有効性解析は，FA Dataset（PEG-J 手技を受け，a）ベースラインの評価と PEG-J 投与期の有効性［症状日誌，UPDRS もしくは PDQ-39］の評価を 1 回以上受けた被験者，又は b）PEG-J 投与期の CGI-C 又は PGI-C の評価を受けた被験者全員）を対象として行った。

本治験の主要評価項目はベースラインから経 PEG-J 投与期最終来院時の症状日誌による標準化した平均 OFF 時間における平均変化量であった。FA Dataset は，被験者が PEG-J 投与期間中に他のパーキンソン病治療薬を併用した場合には，被験者がその併用後に記載した症状日誌のデータを除いた後に，主要な有効性解析に用いた。主要な解析には，1 標本 t 検定を用いた。

以下のとおり症状日誌 OFF 時間に対する副次的有効性解析を行った。

- PEG-J 投与期を通して LCIG 単独投与治療を継続できなかった被験者を除いた症状日誌について，主要な有効性解析と同様な 1 標本 t 検定を行った。
- PEG-J 投与期に他のパーキンソン病治療薬を併用し，試験を完了した被験者の併用後の症状日誌を含めたすべての症状日誌について，主要な有効性解析と同様な 1 標本 t 検定を行った。
- 混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて，12 週までの，各来院日のベースラインからの平均変化量を推定した。モデルは固定効果として民族及び来院日，共変量としてベースライン及び交互作用としてベースライン × 来院日を含んだ。タイプ III の平方和及び最小二乗平均値は統計的推定のために用いられた。

PEG-J 投与期最終時のベースラインからの平均変化量のための t 検定及び症状日誌による標準化した平均 OFF 時間のための MMRM は，以下の副次的有効性変数にも用いるものとした。

- 症状日誌での日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間又は日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）
- 症状日誌での日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間
- UPDRS の総スコア及びパート第 I 部から第 IV 部のサブスコア及びジスキネジア関連項目のスコア
- PDQ-39 総スコア及び各構成要素のスコア

有効性の主要評価項目において，1 日あたりの標準化した平均 OFF 時間の減少に統計学的に有意な差（$P \leq 0.050$）が認められた場合には，有効性の副次評価項目（症状日誌での日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間，PDQ-39 総スコア及び各構成要素のスコア，CGI-C スコア，PGI-C スコア，並びに UPDRS の総スコア及びサブスコア）の階層分析を行った。有意差が認められなくなった時点で，それ以降の解析は実施しないものとした。

主要な有効性評価項目の解析に関しては，性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），及び民族別での部分集団解析

を実施した。

安全性：

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。

臨床検査値を，ベースラインからの変化を含めて集計した。基準値に基づき正常，高値及び低値のシフトテーブルを作成した。臨床的に意義のある（以下「PCS」）異常値については発現頻度の表を作成した。

バイタルサイン及び心電図パラメータを，ベースラインからの変化を含めて集計した。PCS に該当する異常値については発現頻度の表を作成した。

PQC については発現頻度の表を作成した。睡眠発作，衝動的行動，及び C-SSRS での自殺念慮又は自殺行為に関して発現頻度の表作成した。

被験者数の設定根拠：

海外で実施された第 III 相試験では，354 名の被験者の症例日誌での標準化した OFF 時間は，ベースラインで 6.7 時間から投与後 12 週時に 2.8 時間となり，3.9 時間の OFF 時間の減少が認められている。アジア人での 12 週間投与後の OFF 時間の減少を 3 時間，標準偏差を 4 時間と仮定し，両側検定で有意水準を 5.0%，検出力を 90%として 21 名の被験者が必要となる。20%の被験者から症状日誌の治験薬投与後の評価が得られず，更に，20%の被験者が PEG-J 投与期間中 LCIG 単独投与を継続できず，症状日誌の評価が得られないと仮定すると，必要な登録例数は 32 名となった。

表 2. 試験スケジュール

	スクリーニング	スクリーニング	N-J 投与期		PEG-J 投与期									フォローアップ期**
来院*	1[a]	2[b]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
日		変動可	N-J 1	N-J X*	PEG-J 1 日目	PEG-J 2 日目	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週/中止時	+7
来院日の許容範囲	対象外						±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±3 日
同意説明・取得	X													
選択/除外基準	X		X											
病歴/神経性疾患の病歴/パーキンソン病の病歴	X	X (情報更新)												
身体的所見[c]	X	X, GI[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
パーキンソン病治療薬投与歴	X													
身長	X													
体重	X		X		X				X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[d]	X	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査	X							X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図検査[e]	X		X		X				X		X		X	
臨床検査	X		X						X		X		X	
特殊な臨床検査[f]	X												X	

	スクリーニング	スクリーニング	N-J 投与期		PEG-J 投与期									フォローアップ期**
来院*	1[a]	2[b]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
日		変動可	N-J 1	N-J X*	PEG-J 1 日目	PEG-J 2 日目	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週/中止時	+7
血清妊娠検査	X												X	
尿妊娠検査			X		X				X		X			
悪性黒色腫の検査	X												X	
C-SSRS	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE	X													
MIDI[g]	X		X						X		X		X	
睡眠発作に関する質問票	X		X						X		X		X	
UPDRS[h]	X		X				X	X	X		X		X	
経口治験薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験機器とポンプの教育		X----------X												
N-J チューブ挿入			X											
入院[i]			X	X	X	X								
用量の最適化 / 用量調整日誌[j]			X	X	X	X								
PEG-J の決定				X										
PEG-J 手技					X[k]									

	スクリーニング	スクリーニング	N-J 投与期		PEG-J 投与期									フォローアップ期**
来院*	1[a]	2[b]	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
日		変動可	N-J 1	N-J X*	PEG-J 1 日目	PEG-J 2 日目	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週/中止時	+7
チューブ挿入位置の X 線検査			X		X								X	
胃瘻の確認[l]					GI	GI	GI	X	X	X	X	X	X	X
Study Drug Prescription Record（治験薬処方記録）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
投与日誌[m]							X	X	X	X	X	X	X	
パーキンソン病症状日誌[n]	TC	X						X	X	X	X	X	X	
PDQ-39		X		X				X	X		X		X	
CGI-C													X	
PGI-C													X	
PEG-J の抜去[o]													X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重篤な有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験機器の不具合			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

N-J X = 経鼻空腸（N-J）用量調整期間の最終日，P = 経胃瘻空腸（PEG-J）投与期，T = 教育，C = 一致性の評価，GI = 消化器病専門医

* 治験責任医師又は被験者が必要と判断した場合には予定外の来院を可能とした。

** フォローアップ期の来院は PEG-J 抜去後 7 日とした。

a. 同意文書が得られる前は，治験に関連する評価，検査等のいずれも実施不可とした。

b. スクリーニング評価日 2 で実施するすべての評価は，レボドパ / カルビドパ配合錠の投与を開始する前に実施した。

c. スクリーニング評価日 1 以降の症状に関連した身体的所見。スクリーニング評価日 2 に，治験責任医師，消化器外科医，又は内視鏡医，又は認定された施設の担当者は PEG-J 手技実施に対する被験者のリスクを十分に評価した。

d. N-J 投与期の投与開始日に，立位でのバイタルサイン測定を，投与直前，投与開始 1 時間後，2 時間後及び 3 時間後に実施する。その他のすべての来院日にも立位でのバイタルサイン測定を実施した。すべてのバイタルサイン測定は同一の時間帯に実施した。

e. スクリーニング時の心電図は単一の波形で評価した。他のすべての心電図の評価は 20 分以上の間隔を空けた 3 つの波形で評価し，N-J チューブ挿入後の N-J 1 日目，PEG-J 手技実施後の P 1 日目並びに 4 週，8 週，12 週及び治験の最終日に実施する。心電図は最初の朝の投与と同じ時間帯に実施する。

f. 特殊な臨床検査：葉酸，ビタミン B_6，ビタミン B_{12}，メチルマロン酸（MMA）及びホモシステインの検査を実施した。

g. 一般的事項及び背景はスクリーニング評価日 1 でのみ実施した。

h. スクリーニング評価日 1（ベースライン）では，OFF 状態に UPDRS 第 III 及び V 部，ON 状態に第 I–V 部を用いた評価を実施した（最初の朝の投与後 1–4 時間）。N-J 1 日目において，N-J チューブ留置前に UPDRS を用いた評価を実施した（最初の朝の投与後 1–4 時間）。その他のすべての来院日では，ON 状態のみ UPDRS（第 I－V 部）を用いた評価を実施した（最初の朝の投与後 1–4 時間）。

i. N-J 投与期開始日から PEG-J 投与期にかけて被験者を入院させた。PEG-J 手技後に 24 時間の入院を要するが，経過観察及び用量設定のための入院期間は治験責任医師及び消化器病専門医の判断に基づいた。用量設定には最長で 14 日要するが，まれにそれ以上要することもある。

j. N-J 1 日目から PEG-J 2 日目までの入院期間，又は被験者の用量調整が終了したと判断され，退院するまでの間，インフュージョンポンプの設定（朝の投与量［mL］，持続投与速度［mL/時］），追加投与量［mL］及びロックレベル）を用量調整日誌に記入した。用量調整日誌の Mobility Scale Index（運動症状尺度）は，被験者の用量が最適化されるまでは 1 時間毎に，最適化された以降は午前及び午後に各 1 回評価した。用量調整日誌の記入内容を基に，投与量に関する情報を電子症例報告書に入力するとともに，用量調整日誌の写しを治験依頼者に提出した。

k. PEG-J 手技の約 30 分前に，第一世代又は第三世代のセファロスポリン（又は同等の抗生物質）を単回投与した。

l. PEG-J 手技実施日，投与 2 日目及び投与 1 週の胃瘻の確認は，消化器病専門医（又は外科医，内視鏡医又は認定された施設の担当者）が実施した。その他の来院日及び医学的に必要のある場合の胃瘻の確認は医学的に資格のある医師が実施した。

m. 投与日誌は来院予定日の前の連続する 3 日間に記載した。確認のため実施医療機関は各来院日の 5 日前に被験者に電話連絡した。

n. パーキンソン病症状日誌は来院予定日の前の連続する 3 日間に記載した。確認のため実施医療機関は各来院日の 5 日前に被験者に電話連絡した。

o. 中止した被験者又は継続試験に移行しなかった被験者。

2 成績

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3 に要約する。

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

31 名を登録し，LCIG の投与を行い，28 名（90.3%）が試験を完了し，3 名（9.7%）が中止した。有害事象による中止は 1 名（被験者番号 1801）であった（PEG-J 投与期間中の敗血症，誤嚥性肺炎）。他の 2 名は同意撤回によるものであり，N-J 投与期間中が 1 名（被験者番号 1201）及び PEG-J 投与期間中が 1 名（被験者番号 4201）であった。

表 3. 被験者の内訳（全体集団）

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

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

a. 被験者は LCIG の投与を受けなかった。

b. スクリーニングを受けた被験者 40 名を分母とした割合。

c. 投与を受けた被験者 31 名を分母とした割合。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__1.1.1, Table 14.1__1.2.1, Table 14.1_1.2.2, Appendix 16.2__1.1

2.2 被験者背景

2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体集団及び日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性を表 4 及び表 5 にそれぞれ示す。

アジア人の進行期パーキンソン病患者のみが登録可能であった。

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

パーキンソン病の初発からの平均罹病期間は 12.4 年であり，ベースラインの MMSE の平均合計スコアは 28.5 であった。

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

表 4. 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団，全体集団）

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

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

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

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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1，Table 14.1__2.3.1，Table 14.1__4.2.1，Table 14.1__6.1.1

表 5. 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団，日本人集団）

人口統計学的特性	全被験者，N = 23
性別，n (%)	
女性	14 (60.9)
男性	9 (39.1)
人種，n (%)	
アジア人	23 (100)
年齢分布，n (%)	
65 歳未満	13 (56.5)
65 歳以上	10 (43.5)
年齢分布，n (%)	
75 歳未満	20 (87.0)
75 歳以上	3 (13.0)
年齢（歳）	
平均値 ± SD	61.9 ± 11.85
中央値	63.0
最小 – 最大	45.0–83.0
体重（kg）	
平均値 ± SD	55.9 ± 18.82
中央値	52.0
最小 – 最大	30.8–92.7
喫煙歴，n (%)	
元喫煙者	7 (30.4)
非喫煙者	16 (69.6)
飲酒歴，n (%)	
飲酒者	6 (26.1)
元飲酒者	10 (43.5)
非飲酒者	7 (30.4)

人口統計学的特性	全被験者，N = 23
MMSE 合計スコア	
平均値 ± SD	28.4 ± 1.80
中央値	29.0
最小 – 最大	24–30
PD の初回診断からの罹病期間（年）	
平均値 ± SD	12.3 ± 5.46
中央値	11.3
最小 – 最大	2.9–29.2
初発時の PD 症状 [a]	
動作緩慢	21 (91.3)
筋固縮	17 (73.9)
休止時振戦	15 (65.2)
姿勢の不安定	19 (82.6)

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

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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.2.2，Table 14.1__2.3.2，Table 14.1__4.2.2，Table 14.1__6.1.2

2.2.2 併用薬

全体集団及び日本人集団のパーキンソン病治療薬を除く併用薬を表 6–表 11 にそれぞれ示す。

安全性解析対象集団では，すべての被験者が併用薬を使用した。安全性解析対象集団で比較的よく併用された薬剤（20%以上；パーキンソン病治療薬を除く）は，塩化ナトリウム（87.1%［27/31 名］），ミダゾラム（83.9%［26/31 名］），リドカイン及びセファゾリン（各 80.6%［25/31 名］），ガストログラフイン（61.3%［19/31 名］），ブチルスコポラミン臭化物（58.1%［18/31 名］），酸化マグネシウム（51.6%［16/31 名］），ジクロフェナク，フルマゼニル（各 48.4%［15/31 名），ロキソプロフェン（41.9%［13/31 名］），炭水化物・塩化カリウム・ナトリウム，ドンペリドン及びメコバラミン（各 38.7%［12/31 名］），クロナゼパム及びケトプロフェン（各 35.5%［11/31 名］），モサプリド，酸素及びゾルピデム（各 32.3%［10/31 名］），ジメチコン，アセトアミノフェン及びペチジン（各 29.0%［9/31 名］），アミノ酸・電解質・ブドウ糖・ビタミン B1 及びセンノシドA・B（各 25.8%［8/31 名］），ファモチジン，ラクテック及び電解質輸液剤（各 22.6%［7/31 名］）であった。

表 6. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（経口投与解析対象集団，全体集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 33 n (%)
全併用治療薬	33 (100)
塩化ナトリウム	27 (81.8)
ミダゾラム	26 (78.8)
セファゾリン	25 (75.8)
リドカイン	25 (75.8)
ガストログラフイン	19 (57.6)
ブチルスコポラミン臭化物	18 (54.5)
酸化マグネシウム	16 (48.5)
ジクロフェナク	15 (45.5)
フルマゼニル	15 (45.5)
ロキソプロフェン	13 (39.4)
炭水化物・塩化カリウム・ナトリウム	12 (36.4)
クロナゼパム	12 (36.4)
ドンペリドン	12 (36.4)
メコバラミン	12 (36.4)
ケトプロフェン	11 (33.3)
モサプリド	10 (30.3)
酸素	10 (30.3)
ゾルピデム	10 (30.3)
ジメチコン	9 (27.3)
アセトアミノフェン	9 (27.3)
ペチジン	9 (27.3)
アミノ酸・電解質・ブドウ糖・ビタミン B1	8 (24.2)
センノシドA・B	8 (24.2)
ブロチゾラム	7 (21.2)
ファモチジン	7 (21.2)
ラクテック	7 (21.2)
電解質輸液剤	7 (21.2)
ブドウ糖・塩化ナトリウム	6 (18.2)
ゲンタマイシン	6 (18.2)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 33 n (%)
ブドウ糖	6 (18.2)
グリセロール	6 (18.2)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (18.2)
ペンタゾシン	6 (18.2)
ソルアセトF	6 (18.2)
ビタメジン	6 (18.2)
ビサコジル	5 (15.2)
エソメプラゾール	5 (15.2)
フルニトラゼパム	5 (15.2)
フルルビプロフェン	5 (15.2)
ピーエイ配合錠	5 (15.2)
レバミピド	5 (15.2)
〔N,N’-エチレンジ-L-システイネート(3－)〕オキソテクネチウム(99mTc)，ジエチルエステル	5 (15.2)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.1

表 7. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（安全性解析対象集団，全体集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 31 n (%)
全併用治療薬	31 (100)
塩化ナトリウム	27 (87.1)
ミダゾラム	26 (83.9)
セファゾリン	25 (80.6)
リドカイン	25 (80.6)
ガストログラフイン	19 (61.3)
ブチルスコポラミン臭化物	18 (58.1)
酸化マグネシウム	16 (51.6)
ジクロフェナク	15 (48.4)
フルマゼニル	15 (48.4)
ロキソプロフェン	13 (41.9)
炭水化物・塩化カリウム/ナトリウム	12 (38.7)
ドンペリドン	12 (38.7)
メコバラミン	12 (38.7)
クロナゼパム	11 (35.5)
ケトプロフェン	11 (35.5)
モサプリド	10 (32.3)
酸素	10 (32.3)
ゾルピデム	10 (32.3)
ジメチコン	9 (29.0)
アセトアミノフェン	9 (29.0)
ペチジン	9 (29.0)
アミノ酸・電解質・/ブドウ糖・ビタミン B1	8 (25.8)
センノシドA・B	8 (25.8)
ファモチジン	7 (22.6)
ラクテック	7 (22.6)
電解質輸液剤	7 (22.6)
ブロチゾラム	6 (19.4)
ブドウ糖・塩化ナトリウム	6 (19.4)
ゲンタマイシン	6 (19.4)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者, N = 31 n (%)
ブドウ糖	6 (19.4)
グリセロール	6 (19.4)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (19.4)
ペンタゾシン	6 (19.4)
ソルアセトF	6 (19.4)
ビタメジン	6 (19.4)
ビサコジル	5 (16.1)
エソメプラゾール	5 (16.1)
フルニトラゼパム	5 (16.1)
フルルビプロフェン	5 (16.1)
ピーエイ配合錠	5 (16.1)
レバミピド	5 (16.1)
〔N,N’-エチレンジ-L-システイネート(3－)〕オキソテクネチウム(99mTc), ジエチルエステル	5 (16.1)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.1

表 8. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 30 n (%)
全併用治療薬	30 (100)
塩化ナトリウム	26 (86.7)
セファゾリン	25 (83.3)
ミダゾラム	25 (83.3)
リドカイン	24 (80.0)
ガストログラフイン	18 (60.0)
ブチルスコポラミン臭化物	17 (56.7)
酸化マグネシウム	16 (53.3)
フルマゼニル	15 (50.0)
ジクロフェナク	14 (46.7)
ロキソプロフェン	13 (43.3)
炭水化物・塩化カリウム/ナトリウム	12 (40.0)
ドンペリドン	12 (40.0)
メコバラミン	12 (40.0)
クロナゼパム	11 (36.7)
ケトプロフェン	10 (33.3)
モサプリド	10 (33.3)
酸素	10 (33.3)
ゾルピデム	10 (33.3)
ジメチコン	9 (30.0)
アセトアミノフェン	9 (30.0)
ペチジン	9 (30.0)
アミノ酸・電解質・ブドウ糖・ビタミン B1	8 (26.7)
センノシドA・B	8 (26.7)
ファモチジン	7 (23.3)
ラクテック	7 (23.3)
電解質輸液剤	7 (23.3)
ブロチゾラム	6 (20.0)
ブドウ糖・塩化ナトリウム	6 (20.0)
ゲンタマイシン	6 (20.0)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 30 n (%)
ブドウ糖	6 (20.0)
グリセロール	6 (20.0)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (20.0)
ペンタゾシン	6 (20.0)
ソルアセトF	6 (20.0)
ビタメジン	6 (20.0)
ビサコジル	5 (16.7)
エソメプラゾール	5 (16.7)
フルニトラゼパム	5 (16.7)
フルルビプロフェン	5 (16.7)
ピーエイ配合錠	5 (16.7)
レバミピド	5 (16.7)
〔N,N’-エチレンジ-L-システイネート(3－)〕オキソテクネチウム(99mTc)，ジエチルエステル	5 (16.7)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.1

表 9. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（経口投与解析対象集団，日本人集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 24 n (%)
全併用治療薬	24 (100)
リドカイン	21 (87.5)
塩化ナトリウム	20 (83.3)
ガストログラフイン	19 (79.2)
ミダゾラム	18 (75.0)
セファゾリン	17 (70.8)
ブチルスコポラミン臭化物	16 (66.7)
ジクロフェナク	15 (62.5)
ロキソプロフェン	13 (54.2)
炭水化物 ・塩化カリウム/ナトリウム	12 (50.0)
フルマゼニル	12 (50.0)
酸化マグネシウム	12 (50.0)
メコバラミン	12 (50.0)
酸素	10 (41.7)
ジメチコン	9 (37.5)
モサプリド	9 (37.5)
アミノ酸・電解質 ・ブドウ糖・ビタミン B1	8 (33.3)
クロナゼパム	8 (33.3)
ドンペリドン	8 (33.3)
ブロチゾラム	7 (29.2)
ケトプロフェン	7 (29.2)
ラクテック	7 (29.2)
ゾルピデム	7 (29.2)
ファモチジン	6 (25.0)
ゲンタマイシン	6 (25.0)
グリセロール	6 (25.0)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (25.0)
電解質輸液剤	6 (25.0)
ペンタゾシン	6 (25.0)
センノシドA・B	6 (25.0)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 24 n (%)
ソルアセトF	6 (25.0)
ビタメジン	6 (25.0)
フルニトラゼパム	5 (20.8)
フルルビプロフェン	5 (20.8)
ピーエイ配合錠	5 (20.8)
アセトアミノフェン	5 (20.8)
レバミピド	5 (20.8)
〔N,N’-エチレンジ-L-システイネート(3－)〕オキソテクネチウム(99mTc)，ジエチルエステル	5 (20.8)

WHO = World Health Organization

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.2

表 10. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（安全性解析対象集団，日本人集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 23 n (%)
全併用治療薬	23 (100)
リドカイン	21 (91.3)
塩化ナトリウム	20 (87.0)
ガストログラフイン	19 (82.6)
ミダゾラム	18 (78.3)
セファゾリン	17 (73.9)
ブチルスコポラミン臭化物	16 (69.6)
ジクロフェナク	15 (65.2)
ロキソプロフェン	13 (56.5)
炭水化物・塩化カリウム/ナトリウム	12 (52.2)
フルマゼニル	12 (52.2)
酸化マグネシウム	12 (52.2)
メコバラミン	12 (52.2)
酸素	10 (43.5)
ジメチコン	9 (39.1)
モサプリド	9 (39.1)
アミノ酸・電解質 ・ブドウ糖・ビタミン B1	8 (34.8)
クロナゼパム	8 (34.8)
ドンペリドン	8 (34.8)
ケトプロフェン	7 (30.4)
ラクテック	7 (30.4)
ゾルピデム	7 (30.4)
ブロチゾラム	6 (26.1)
ファモチジン	6 (26.1)
ゲンタマイシン	6 (26.1)
グリセロール	6 (26.1)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (26.1)
電解質輸液剤	6 (26.1)
ペンタゾシン	6 (26.1)
センノシドA・B	6 (26.1)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 23 n (%)
ソルアセトF	6 (26.1)
ビタメジン	6 (26.1)
フルニトラゼパム	5 (21.7)
フルルビプロフェン	5 (21.7)
ピーエイ配合錠	5 (21.7)
アセトアミノフェン	5 (21.7)
レバミピド	5 (21.7)
〔N,N’-エチレンジ-L-システイネート(3－)〕オキソテクネチウム(99mTc)，ジエチルエステル	5 (21.7)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.2

表 11. 5 例以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 22 n (%)
全併用治療薬	22 (100)
リドカイン	20 (90.9)
塩化ナトリウム	19 (86.4)
ガストログラフイン	18 (81.8)
セファゾリン	17 (77.3)
ミダゾラム	17 (77.3)
ブチルスコポラミン臭化物	15 (68.2)
ジクロフェナク	14 (63.6)
ロキソプロフェン	13 (59.1)
炭水化物 ・塩化カリウム/ナトリウム	12 (54.5)
フルマゼニル	12 (54.5)
酸化マグネシウム	12 (54.5)
メコバラミン	12 (54.5)
酸素	10 (45.5)
ジメチコン	9 (40.9)
モサプリド	9 (40.9)
アミノ酸・電解質・ブドウ糖・ビタミン B1	8 (36.4)
クロナゼパム	8 (36.4)
ドンペリドン	8 (36.4)
ラクテック	7 (31.8)
ゾルピデム	7 (31.8)
ブロチゾラム	6 (27.3)
ファモチジン	6 (27.3)
ゲンタマイシン	6 (27.3)
グリセロール	6 (27.3)
3-ヨードベンジルグアニジン（123I）	6 (27.3)
ケトプロフェン	6 (27.3)
電解質輸液剤	6 (27.3)
ペンタゾシン	6 (27.3)
センノシドA・B	6 (27.3)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者，N = 22 n (%)
ソルアセトF	6 (27.3)
ビタメジン	6 (27.3)
フルニトラゼパム	5 (22.7)
フルルビプロフェン	5 (22.7)
ピーエイ配合錠	5 (22.7)
アセトアミノフェン	5 (22.7)
レバミピド	5 (22.7)
〔N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3−)〕オキソテクネチウム(99mTc)，ジエチルエステル	5 (22.7)

NOS = 特定不能，WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.1.2

パーキンソン病に対する治療薬

全体集団及び日本人集団のパーキンソン病に対する併用治療薬を表 12 及び表 13 にそれぞれ示す。

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

被験者は，スクリーニング期に，その時使用していたレボドパ / カルビドパ又はレボドパ / ベンセラジド製剤から，治験依頼者が提供する LC 錠に切り替えるものとした。その他のパーキンソン病治療薬はすべて，N-J 投与による LCIG の投与開始前に，各薬剤の添付文書に従い，治験責任医師の判断で，減量又は中止されているものとした。ただし，試験中に，治験責任医師の判断として，パーキンソン病治療薬の使用が適切であり，パーキンソン病治療薬を使用しても被験者は LCIG 治療から利益を得られるとみなされた場合には，パーキンソン病治療薬の使用が許容された。1 名（3.2%）の（被験者番号：1403）のみが，PEG-J 投与期の LCIG 投与中にレボドパとロチゴチンの併用投与を受けた。また，被験者 1801 は LCIG 投与の中止後にパーキンソン病治療薬としてドパストンを開始した。

LCIG 治療期には経口 LC 錠の夜間使用は少なかった。

表 12. パーキンソン病に対する併用治療薬（全体集団）

	解析対象集団		
	経口投与解析対象集団	安全性解析対象集団	PEG-J 解析対象集団
併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	N = 33 n (%)	N = 31 n (%)	N = 30 n (%)
全併用治療薬	29 (87.9)	28 (90.3)	27 (90.0)
アマンタジン	9 (27.3)	9 (29.0)	9 (30.0)
アポモルヒネ	7 (21.2)	6 (19.4)	6 (20.0)
ビペリデン	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.3)
ブロモクリプチン	2 (6.1)	2 (6.5)	1 (3.3)
カベルゴリン	3 (9.1)	3 (9.7)	2 (6.7)
ドーパミン作動薬	2 (6.1)	2 (6.5)	2 (6.7)
ドロキシドパ	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.3)
エンタカポン	12 (36.4)	12 (38.7)	12 (40.0)
イストラデフィリン	5 (15.2)	5 (16.1)	5 (16.7)
レボドパ	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.3)
マドパー	7 (21.2)	7 (22.6)	7 (23.3)
プラミペキソール	6 (18.2)	6 (19.4)	6 (20.0)
ロピニロール	9 (27.3)	9 (29.0)	9 (30.0)
ロチゴチン	8 (24.2)	8 (25.8)	8 (26.7)
セレギリン	7 (21.2)	6 (19.4)	6 (20.0)
シネメット	18 (54.5)	17 (54.8)	16 (53.3)
トリヘキシフェニジル	4 (12.1)	4 (12.9)	4 (13.3)
ゾニサミド	9 (27.3)	9 (29.0)	9 (30.0)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.3.1

表 13. パーキンソン病に対する併用治療薬（日本人集団）

	解析対象集団		
	経口投与解析対象集団	安全性解析対象集団	PEG-J 解析対象集団
併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	N = 24 n (%)	N = 23 n (%)	N = 22 n (%)
全併用治療薬	22 (91.7)	21 (91.3)	20 (90.9)
アマンタジン	6 (25.0)	6 (26.1)	6 (27.3)
アポモルヒネ	6 (25.0)	5 (21.7)	5 (22.7)
ブロモクリプチン	2 (8.3)	2 (8.7)	1 (4.5)
カベルゴリン	3 (12.5)	3 (13.0)	2 (9.1)
ドーパミン作動薬	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)
ドロキシドパ	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)
エンタカポン	12 (50.0)	12 (52.2)	12 (54.5)
イストラデフィリン	5 (20.8)	5 (21.7)	5 (22.7)
レボドパ	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)
マドパー	4 (16.7)	4 (17.4)	4 (18.2)
プラミペキソール	6 (25.0)	6 (26.1)	6 (27.3)
ロピニロール	8 (33.3)	8 (34.8)	8 (36.4)
ロチゴチン	6 (25.0)	6 (26.1)	6 (27.3)
セレギリン	7 (29.2)	6 (26.1)	6 (27.3)
シネメット	12 (50.0)	11 (47.8)	10 (45.5)
トリヘキシフェニジル	4 (16.7)	4 (17.4)	4 (18.2)
ゾニサミド	9 (37.5)	9 (39.1)	9 (40.9)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.1__5.3.2

2.3 有効性の結果

2.3.1 主要評価項目

全体集団及び日本人集団の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間を表 14 及び表 15 にそれぞれ示す。

本試験の主要目的は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，継続した運動合併症が認められる進行期パーキンソン病患者に LCIG を 12 週間単独投与し，パ

ーキンソン病症状日誌に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量を指標として有効性を評価することであった。

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

表 14. PEG-J 投与期の最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（FA Dataset，LCIG 単独投与が継続中の被験者，全体集団）

		標準化した 1 日あたりの OFF 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	29	—
	平均値 ± SD	7.37 ± 2.263	—
	中央値	7.10	—
	最小値，最大値	3.0, 11.6	—
	95% CI	6.50, 8.23	—
エンドポイント	N	29	29
	平均値 ± SD	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992
	中央値	2.09	–4.33
	最小値，最大値	0.0, 8.4	–10.9, 2.6
	95% CI	1.84, 3.61	–5.78, –3.50
	P 値[a]	—	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__1.1

表 15. PEG-J 投与期の最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（FA Dataset，LCIG 単独投与が継続中の被験者，日本人集団）

		標準化した 1 日あたりの OFF 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	21	—
	平均値 ± SD	7.29 ± 2.235	—
	中央値	7.06	—
	最小値，最大値	3.0, 10.9	—
	95% CI	6.28, 8.31	—
エンドポイント	N	21	21
	平均値 ± SD	2.93 ± 2.168	–4.37 ± 2.667
	中央値	2.45	–4.33
	最小値，最大値	0.0, 8.0	–10.9, 2.6
	95% CI	1.94, 3.91	–5.58, –3.15
	P 値 [a]	—	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__1.4

全体集団及び日本人集団の来院別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間を表 16 及び表 17 に示す。

LCIG を単独投与した被験者を対象に主要評価項目を MMRM 解析した結果，すべての解析時点で標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの平均変化量–4.02 – –5.09 時間に統計学的に有意な差が示された（$P < 0.001$）。

表 16. 最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，来院時別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の MMRM 解析（FA Dataset，LCIG 単独投与が継続中の被験者，全体集団）

観察時	N	平均 ± SD（時間）	最小値，最大値	中央値	ベースラインからの変化量（最小二乗平均）平均 ± SE	95% CI	*P* 値
ベースライン	29	7.37 ± 2.263	(3.0, 11.6)	7.1	–	–	–
投与 2 週	29	3.17 ± 2.365	(0.0, 7.9)	3.3	–4.53 ± 0.560	(–5.68, –3.39)	< 0.001
投与 4 週	29	3.68 ± 3.077	(0.0, 10.0)	3.1	–4.02 ± 0.689	(–5.42, –2.61)	< 0.001
投与 6 週	29	2.61 ± 2.318	(0.0, 8.4)	2.5	–5.08 ± 0.577	(–6.26, –3.91)	< 0.001
投与 8 週	27	2.77 ± 2.324	(0.0, 9.3)	2.2	–4.74 ± 0.585	(–5.94, –3.54)	< 0.001
投与 10 週	27	2.47 ± 2.210	(0.0, 6.1)	1.9	–5.09 ± 0.568	(–6.25, –3.92)	< 0.001
投与 12 週	27	2.45 ± 2.094	(0.0, 8.0)	2.0	–5.03 ± 0.567	(–6.20, –3.86)	< 0.001

CI = 信頼区間，MMRM = 反復測定結果の混合モデル，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2_2.6.1

表 17. 最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，来院時別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の MMRM 解析（FA Dataset，LCIG 単独投与が継続中の被験者，日本人集団）

観察時	N	平均 ± SD（時間）	最小値，最大値	中央値	ベースラインからの変化量（最小二乗平均）平均 ± SE	95% CI	*P* 値
ベースライン	21	7.29 ± 2.235	(3.0, 10.9)	7.1	–	–	–
投与 2 週	21	3.27 ± 2.305	(0.0, 7.9)	3.3	–4.01 ± 0.463	(–4.98, –3.04)	< 0.001
投与 4 週	21	3.50 ± 2.790	(0.0, 10.0)	3.1	–3.77 ± 0.612	(–5.05, –2.49)	< 0.001
投与 6 週	21	2.55 ± 2.102	(0.0, 6.9)	2.5	–4.73 ± 0.444	(–5.66, –3.80)	< 0.001
投与 8 週	20	3.04 ± 2.444	(0.0, 9.3)	2.3	–4.16 ± 0.509	(–5.22, –3.09)	< 0.001
投与 10 週	20	2.74 ± 2.196	(0.0, 6.1)	2.4	–4.47 ± 0.480	(–5.48, –3.47)	< 0.001
投与 12 週	20	2.86 ± 2.199	(0.0, 8.0)	2.3	–4.34 ± 0.479	(–5.34, –3.33)	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__2.6.2

2.3.2 副次的評価項目

全体集団及び日本人集団での有効性の副次評価項目を表 18.及び表 19.にそれぞれ示す。

有効性の主要な副次的評価項目の階層的に解析した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間，PDQ-39 総スコア，CGI-C スコア及び PGI-C スコアで統計学的に有意な差が示された。

有効性の副次的評価項目である UPDRS 第 II 部及び第 III 部のスコアでは，統計学的に有意な差は示されなかったが，これらのスコアのベースラインからの平均変化量は過去に実施した試験と同程度であった。

表 18. 階層的検定を実施した有効性の副次評価項目（最大の解析対象集団，全体集団）

有効性評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	*P* 値[a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	29	7.52 ± 2.505	13.10 ± 2.453	5.58 ± 3.607	(4.21, 6.95)	< 0.001
PDQ-39 の総スコア	30	35.5 ± 13.75	23.5 ± 13.59	−12.0 ± 11.50	(−16.3, −7.7)	< 0.001
CGI-C	29	–	1.9 ± 0.77	−2.1 ± 0.77[b]	N/A	< 0.001[c]
PGI-C	29	–	2.0 ± 0.94	−2.0 ± 0.94[b]	N/A	< 0.001[c]
UPDRS 第 II 部のスコア	30	9.4 ± 6.63	7.6 ± 6.93	−1.8 ± 5.82	(−4.0, 0.4)	0.101
UPDRS 第 III 部のスコア	30	16.5 ± 9.70	14.3 ± 11.30	−2.1 ± 8.54	(−5.3, 1.1)	0.182
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	29	1.12 ± 2.311	0.12 ± 0.394	−1.00 ± 2.383	(−1.90, −0.09)	0.032

CI = 信頼区間，N/A = 該当せず，SD = 標準偏差

a. 1 標本 t 検定。

b. スコア「4」からの変化量として算出した。

c. 1 標本 Wilcoxon 符号付順位検定。

注： 標準化した 1 日あたりの ON 時間については，最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.1.1，Table 14.2__3.3.1，Table 14.2__3.17.1，Table 14.2__3.37.1，Table 14.2__3.35.1，Table 14.2__3.7.1，Table 14.2__3.8.1

表 19. 階層的検定を実施した有効性の副次評価項目（最大の解析対象集団，日本人集団）

有効性評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	*P* 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	21	7.74 ± 2.438	12.83 ± 2.337	5.08 ± 3.234	(3.61, 6.55)	<0.001
PDQ-39 の総スコア	22	34.14 ± 12.868	23.40 ± 15.490	−10.73 ± 8.732	(−14.61, −6.86)	<0.001
CGI-C	21	–	1.9 ± 0.70	−2.1 ± 0.70 [b]	N/A	<0.001 [c]
PGI-C	21	–	2.1 ± 0.91	−1.9 ± 0.91 [b]	N/A	0.125 [c]
UPDRS 第 II 部のスコア	22	8.0 ± 5.48	7.6 ± 7.39	−0.4 ± 4.27	(−2.3, 1.5)	0.694
UPDRS 第 III 部のスコア	22	16.0 ± 10.60	14.5 ± 12.59	−1.6 ± 8.48	(−5.4, 2.2)	0.389
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	21	0.96 ± 2.118	0.17 ± 0.457	−0.79 ± 2.213	(−1.80, 0.22)	0.117

CI = 信頼区間，N/A = 該当せず，SD = 標準偏差

a. 1 標本 t 検定。

b. スコア「4」からの変化量として算出した。

c. 1 標本 Wilcoxon 符号付順位検定。

注： 標準化した 1 日あたりの ON 時間については，最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.1.2，Table 14.2__3.3.2，Table 14.2__3.17.2，Table 14.2__3.37.2，Table 14.2__3.35.2，Table 14.2__3.7.2，Table 14.2__3.8.2

2.3.2.1 パーキンソン病症状日誌に基づく症状日誌に基づく ON 時間

全体集団及び日本人集団での日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間を表 20 及び表 21 並びに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間を表 22 及び表 23 にそれぞれ示す。

LCIG により OFF 時間が減少した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を悪化させることなく，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間に増加が認められた。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからの平均変化量（改善）は 5.58 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であった。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからの平均変化量（改善）は–1.00 時間であり，統計学的に有意（$P = 0.032$）であった。

表 20. PEG-J 投与期の最終来院時の日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（FA Dataset，全体集団）

		日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 標準化した 1 日あたりの ON 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	29	—
	平均値 ± SD	7.52 ± 2.505	—
	中央値	7.06	—
	最小値，最大値	1.0, 11.8	—
	95% CI	6.56, 8.47	—
エンドポイント	N	29	29
	平均値 ± SD	13.10 ± 2.453	5.58 ± 3.607
	中央値	13.91	5.16
	最小値，最大値	0.0, 8.4	–2.0, 13.8
	95% CI	12.16, 14.03	4.21, 6.95
	P 値	—	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.1.1

表 21. PEG-J 投与期の最終来院時の日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（FA Dataset，日本人集団）

		日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 標準化した 1 日あたりの ON 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	21	—
	平均値 ± SD	7.74 ± 2.438	—
	中央値	7.75	—
	最小値 / 最大値	1.0, 11.5	—
	95% CI	6.63, 8.85	—
エンドポイント	N	21	21
	平均値 ± SD	12.83 ± 2.337	5.08 ± 3.234
	中央値	13.55	4.66
	最小値 / 最大値	8.0, 16.0	−1.1, 13.8
	95% CI	11.76, 13.89	3.61, 6.55
	P 値	—	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.1.2

表 22. PEG-J 投与期の最終来院時の日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（FA Dataset，全体集団）

		日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う 標準化した 1 日あたりの ON 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	29	—
	平均値 ± SD	1.12 ± 2.311	—
	中央値	0.00	—
	最小値，最大値	0.0, 9.2	—
	95% CI	0.24, 2.00	—
エンドポイント	N	29	29
	平均値 ± SD	0.12 ± 0.394	−1.00 ± 2.383
	中央値	0.00	0.00
	最小値，最大値	0.0, 1.6	−9.2, 1.5
	95% CI	−0.03, 0.27	−1.90, −0.09
	P 値	—	0.032

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.3.1

表 23. PEG-J 投与期の最終来院時の日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（FA Dataset，日本人集団）

		日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う 標準化した 1 日あたりの ON 時間	
		観測値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	21	—
	平均値 ± SD	0.96 ± 2.118	—
	中央値	0.00	—
	最小値，最大値	0.0, 9.2	—
	95% CI	−0.00, 1.93	—
エンドポイント	N	21	21
	平均値 ± SD	0.17 ± 0.457	−0.79 ± 2.213
	中央値	0.00	0.00
	最小値，最大値	0.0, 1.6	−9.2, 1.5
	95% CI	−0.04, 0.38	−1.80, 0.22
	P 値	—	0.117

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.3.2

2.3.2.2 PDQ-39

全体集団及び日本人集団での PDQ-39 を表 24 及び表 25 にそれぞれ示す。

LCIG 投与により運動性の症状が改善した結果，生活の質（QOL）が改善した。PDQ-39 総スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は−12.0 であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）な改善が認められた。運動能力（−19.2），日常生活動作（−16.0），認知能力（−14.0）及び身体的苦痛（−17.8）のスコアのベースラインからの平均変化量に統計学的に有意な差（改善）が認められた（$P < 0.001$）。

表 24. PEG-J 投与期の最終来院時における PDQ-39 の各構成要素のスコア（FA Dataset, 全体集団）

評価項目	N	平均 ± SD ベースライン	平均 ± SD エンドポイント	平均 ± SD ベースラインからの変化量	95% CI	P 値 [a]
各構成要素のスコア						
運動能力	30	55.7 ± 19.46	36.5 ± 22.49	−19.2 ± 23.04	(−27.8, −10.6)	< 0.001
日常生活動作	30	41.0 ± 20.15	25.0 ± 19.73	−16.0 ± 21.19	(−23.9, −8.1)	< 0.001
情動的健康	30	30.8 ± 19.13	24.3 ± 18.02	−6.5 ± 18.20	(−13.3, 0.3)	0.059
恥辱感	30	20.6 ± 22.21	13.1 ± 20.78	−7.5 ± 21.80	(−15.6, 0.6)	0.070
社会的支援	30	16.1 ± 18.69	14.6 ± 21.35	−1.5 ± 15.42	(−7.3, 4.2)	0.591
認知能力	30	28.5 ± 19.26	14.6 ± 13.16	−14.0 ± 17.96	(−20.7, −7.3)	< 0.001
コミュニケーション	30	13.3 ± 14.62	14.4 ± 16.94	1.1 ± 14.14	(−4.2, 6.4)	0.670
身体的苦痛	30	35.0 ± 21.60	17.2 ± 14.83	−17.8 ± 19.91	(−25.2, −10.3)	< 0.001

CI = 信頼区間，PDQ = パーキンソン病生活の質に関する質問票，SD = 標準偏差

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.18.1, Table 14.2__3.19.1, Table 14.2__3.20.1, Table 14.2__3.21.1, Table 14.2__3.22.1, Table 14.2__3.23.1, Table 14.2__3.24.1, Table 14.2__3.25.1

表 25. PEG-J 投与期の最終来院時における PDQ-39 の各構成要素のスコア（FA Dataset, 日本人集団）

評価項目	N	平均 ± SD ベースライン	平均 ± SD エンドポイント	平均 ± SD ベースラインからの変化量	95% CI	P 値 [a]
各構成要素のスコア						
運動能力	22	53.86 ± 17.841	38.98 ± 24.527	−14.89 ± 20.332	(−23.90, −5.87)	0.002
日常生活動作	22	39.77 ± 19.532	24.62 ± 22.637	−15.15 ± 21.383	(−24.63, -5.67)	0.003
情動的健康	22	30.68 ± 17.515	24.62 ± 18.362	−6.06 ± 14.475	(−12.48, 0.36)	0.063
恥辱感	22	19.89 ± 23.436	9.09 ± 12.899	−10.80 ± 15.087	(−17.48, −4.11)	0.003
社会的支援	22	12.12 ± 11.987	10.80 ± 18.663	−1.33 ± 12.020	(−6.66, 4.00)	0.610
認知能力	22	26.14 ± 19.445	13.92 ± 14.295	−12.22 ± 18.748	(−20.53, −3.90)	0.006
コミュニケーション	22	12.50 ± 15.160	15.53 ± 18.950	3.03 ± 13.740	(−3.06, 9.12)	0.313
身体的苦痛	22	34.09 ± 22.845	16.29 ± 15.100	−17.80 ± 21.253	(−27.23, −8.38)	<0.001

CI = 信頼区間，PDQ = パーキンソン病生活の質に関する質問票，SD = 標準偏差

b. 1 標本 t 検定.

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.18.2, Table 14.2__3.19.2, Table 14.2__3.20.2, Table 14.2__3.21.2, Table 14.2__3.22.2, Table 14.2__3.23.2, Table 14.2__3.24.2, Table 14.2__3.25.2

2.3.2.3 UPDRS

全体集団及び日本人集団での UPDRS を表 26 及び表 27 にそれぞれ示す。

UPDRS の解析により，UPDRS 総スコアの改善が示されたが，平均変化量（–4.8）に統計学的な有意差は認められなかった（$P = 0.056$）。UPDRS 第 II 部又は第 III 部のスコアは，ベースラインから最終来院時までの統計学的な有意な変化は認められなかったため，この時点で逐次検定を終了した。UPDRS 第 II 部及び第 III 部のスコアのベースラインからの平均変化量は，LCIG の過去の試験と同程度であった。

表 26. PEG-J 投与期の最終来院時における UPDRS の総スコア及びサブスコア（FA Dataset，全体集団）

評価項目	N	平均 ± SD			95%CI	P 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
UPDRS						
総スコア	30	27.7 ± 15.53	22.9 ± 17.53	–4.8 ± 13.29	(–9.8, 0.1)	0.056
第 I 部	30	1.8 ± 2.02	0.9 ± 0.91	–0.9 ± 1.83	(–1.6, –0.2)	0.011
第 II 部	30	9.4 ± 6.63	7.6 ± 6.93	–1.8 ± 5.82	(–4.0, 0.4)	0.101
第 III 部	30	16.5 ± 9.70	14.3 ± 11.30	–2.1 ± 8.54	(–5.3, 1.1)	0.182
第 IV 部	30	8.7 ± 3.15	5.5 ± 3.08	–3.2 ± 3.33	(–4.4, –1.9)	< 0.001
第 IV 部ジスキネジア	30	3.7 ± 3.04	2.8 ± 1.83	–0.9 ± 3.04	(–2.1, 0.2)	0.103

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.5.1, Table 14.2__3.6.1, Table 14.2__3.7.1, Table 14.2__3.8.1, Table 14.2__3.9.1, Table 14.2__3.10.1

表 27. PEG-J 投与期の最終来院時における UPDRS の総スコア及びサブスコアのベースラインからの変化量（FA Dataset, 日本人集団）

評価項目	N	平均 ± SD			95%CI	P 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
UPDRS						
総スコア	22	25.4 ± 15.89	23.0 ± 19.64	−2.4 ± 11.17	(−7.4, 2.5)	0.323
第 I 部	22	1.4 ± 1.71	0.9 ± 0.87	−0.5 ± 1.60	(−1.2, 0.3)	0.196
第 II 部	22	8.0 ± 5.48	7.6 ± 7.39	−0.4 ± 4.27	(−2.3, 1.5)	0.694
第 III 部	22	16.0 ± 10.60	14.5 ± 12.59	−1.6 ± 8.48	(−5.4, 2.2)	0.389
第 IV 部	22	7.7 ± 2.53	5.5 ± 3.29	−2.2 ± 2.86	(−3.5, −1.0)	0.001
第 IV 部ジスキネジア	22	2.9 ± 2.46	2.8 ± 1.94	−0.0 ± 2.13	(−1.0, 0.9)	0.921

CI = 信頼区間, SD = 標準偏差, UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.5.2, Table 14.2__3.6.2, Table 14.2__3.7.2, Table 14.2__3.8.2, Table 14.2__3.9.2, Table 14.2__3.10.2

2.3.2.4 CGI-C 及び PGI-C

全体集団及び日本人集団での CGI-C を表 28 及び表 29 に，PGI-C を表 30 及び表 31 にそれぞれ示す。

CGI-C と PGI-C に有意な改善がみられた。CGI-C スコアと PGI-C スコアの間に相関が認められた。CGI-C スコアは，「良くなった」又は「非常に良くなった」が 24 名（82.8%）であった。「非常に良くなった」は 9 名（31%）であった。いずれの結果も，CGI-C スコア 4 点（変化なし）と比較して統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。PGI-C スコアは，「良くなった」又は「非常に良くなった」が 23 名（79.3%）であった。「非常に良くなった」は，29 名中 8 名（27.6%）であった。いずれの結果も，PGI-C スコア 4 点（変化なし）と比較して統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

表 28. 投与 12 週時の CGI-C スコア（FA Dataset，全体集団）

評価項目	全被験者，N = 29
CGI-C スケール，n (%)	
非常に良くなった	9 (31.0)[a]
良くなった	15 (51.7)
やや良くなった	4 (13.8)
変化なし	1 (3.4)
やや悪くなった	0
悪くなった	0
非常に悪くなった	0

CGI-C = 臨床最終全般改善度

a. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

相互参照：M12-921 試験 CSR able 14.2__3.37.1

表 29. 投与 12 週時の CGI-C スコア（FA Dataset，日本人集団）

評価項目	全被験者，N = 21
CGI-C スケール，n (%)	
非常に良くなった	6 (28.6)[a]
良くなった	11 (52.4)
やや良くなった	4 (19.0)
変化なし	0
やや悪くなった	0
悪くなった	0
非常に悪くなった	0

CGI-C = 臨床最終全般改善度

a. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

相互参照：M12-921 試験 CSR able 14.2__3.37.2

表 30. 投与 12 週時の PGI-C スコア（FA Dataset，全体集団）

評価項目	全被験者，N = 29
PGI-C スケール，n (%)	
非常に良くなった	8 (27.6) [a]
良くなった	15 (51.7)
やや良くなった	4 (13.8)
変化なし	1 (3.4)
やや悪くなった	1 (3.4)
悪くなった	0
非常に悪くなった	0
レスポンダー，n (%)	27 (93.1)
非レスポンダー， n (%)	2 (6.9)

PGI-C =患者による全般的印象度評価

a. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

注：PGI-C のレスポンダーは，PGI-C の評価で「良くなった」，「やや良くなった」又は「非常に良くなった」と評価された被験者。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.35.1, Table 14.2__3.36.1

表 31. 投与 12 週時の PGI-C スコア（FA Dataset，日本人集団）

評価項目	全被験者，N = 21
PGI-C スケール，n (%)	
非常に良くなった	4 (19.0) [a]
良くなった	12 (57.1)
やや良くなった	0
変化なし	1 (4.8)
やや悪くなった	0
悪くなった	0
非常に悪くなった	0
レスポンダー，n (%)	20 (95.2)
非レスポンダー， n (%)	1 (4.8)

PGI-C =患者による全般的印象度評価

b. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

注：PGI-C のレスポンダーは，PGI-C の評価で「良くなった」，「やや良くなった」又は「非常に良くなった」と評価された被験者。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.2__3.35.2, Table 14.2__3.36.2

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

全体集団及び日本人集団での曝露期間を表 32 及び表 33 にそれぞれ示す。

LCIG への平均曝露期間は，N-J 投与期で 6.9 日（範囲：3–14 日），PEG-J 投与期で 81.5 日（範囲：18–87 日）であった。

表 32. 曝露期間（安全性解析対象集団，全体集団）

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

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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.1.1

表 33. 曝露期間（安全性解析対象集団，日本人集団）

LCIG への曝露期間		全被験者
N-J 投与期（日），N = 23	平均値 ± SD	7.7 1.66
	中央値	8.0
	最小–最大	4–14
PEG-J 投与期（日），N = 22	平均値 ± SD	82.4 14.42
	中央値	85.5
	最小–最大	18–87

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

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.1.2

PEG-J 解析対象集団では，用量調整の平均期間は 15.8 日（範囲：5–36 日），安定用量に達するまで（朝の投与，持続投与及び追加投与）の期間は 5.6 日（範囲：2–11 日）であった。

表 34.　　用量調整の期間（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

LCIG 用量調整の期間		全被験者
N-J 投与期		
用量調整の日数，N = 30	平均値 ± SD	6.0 ± 2.09
	中央値	6.5
	最小–最大	2 – 13
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	3.1 ± 1.50
	中央値	3.0
	最小–最大	1 – 7
PEG-J 投与期		
用量調整の日数，N = 30	平均値 ± SD	9.8 ± 5.80
	中央値	8.5
	最小–最大	2 – 29
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	2.5 ± 2.01
	中央値	2.0
	最小–最大	0 – 9
N-J 及び PEG-J 投与期		
用量調整の日数，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 7.16
	中央値	15.5
	最小–最大	5 – 36
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	5.6 ± 2.61
	中央値	5.0
	最小–最大	2 – 11

注：安定用量は 2 日間連続ポンプの設定を変更しなかった用量とした。
LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.9.1

2.4.1.2　　投与量

全体集団及び日本人集団の LCIG（レボドパ換算量）の朝の投与量，持続投与量，追加投与量及び 1 日総投与量の要約を表 35–表 42 にそれぞれ示す。

LCIG の 1 日総投与量は，（1）朝の投与量，（2）持続投与量及び（3）追加投与量からなる。

表 35. レボドパの朝の投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	30	122.8 ± 66.55	—
用量調整 2 日目	29	111.9 ± 54.90	—
用量調整 3 日目	30	121.3 ± 56.42	—
用量調整 4 日目	30	124.0 ± 60.68	—
用量調整 5 日目	30	114.5 ± 56.68	—
用量調整 6 日目	29	122.1 ± 63.56	—
用量調整 7 日目	27	125.6 ± 64.19	—
用量調整最終日	30	124.7 ± 68.43	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	116.0 ± 58.36	−8.7 ± 34.21
投与 2 週時	30	120.7 ± 65.32	−4.0 ± 15.22
投与 4 週時	29	124.5 ± 65.59	−1.7 ± 14.66
投与 6 週時	28	120.4 ± 64.47	−4.6 ± 20.27
投与 8 週時	28	121.1 ± 64.35	−5.4 ± 20.45
投与 10 週時	28	121.1 ± 64.35	−5.4 ± 20.45
投与 12 週時	28	120.9 ± 64.45	−5.5 ± 20.57
最終来院日	30	118.2 ± 63.05	−6.5 ± 20.86

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.4.1

表 36. レボドパの朝の投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	22	121.3 ± 65.28	—
用量調整 2 日目	22	113.5 ± 53.02	—
用量調整 3 日目	22	115.6 ± 55.11	—
用量調整 4 日目	22	115.6 ± 55.11	—
用量調整 5 日目	22	115.6 ± 55.11	—
用量調整 6 日目	22	115.6 ± 55.11	—
用量調整 7 日目	22	116.1 ± 54.32	—
用量調整最終日	22	120.2 ± 64.36	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	22	112.0 ± 59.52	−8.2 ± 28.56
投与 2 週時	22	120.2 ± 64.36	0.0 ± 0.00
投与 4 週時	21	124.5 ± 65.53	2.4 ± 6.25
投与 6 週時	20	121.7 ± 61.32	1.5 ± 12.26
投与 8 週時	21	120.7 ± 60.29	−1.4 ± 15.58
投与 10 週時	21	120.7 ± 60.29	−1.4 ± 15.58
投与 12 週時	21	120.5 ± 60.43	−1.6 ± 15.84
最終来院日	22	118.6 ± 59.60	−1.5 ± 15.47

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.4.2

表 37. レボドパ持続投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	30	610.5 ± 323.80	—
用量調整 2 日目	29	913.2 ± 363.42	—
用量調整 3 日目	30	965.6 ± 419.16	—
用量調整 4 日目	30	1005.0 ± 427.12	—
用量調整 5 日目	30	993.3 ± 435.79	—
用量調整 6 日目	29	1002.9 ± 455.92	—
用量調整 7 日目	27	1004.2 ± 467.82	—
用量調整最終日	30	880.9 ± 519.10	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	995.7 ± 446.40	114.9 ± 322.05
投与 2 週時	30	1018.4 ± 452.52	137.6 ± 307.49
投与 4 週時	29	1028.9 ± 433.09	131.4 ± 260.62
投与 6 週時	28	1025.2 ± 397.02	122.7 ± 285.12
投与 8 週時	28	988.3 ± 404.83	93.1 ± 292.69
投与 10 週時	28	995.4 ± 414.50	100.2 ± 298.42
投与 12 週時	28	976.1 ± 410.91	80.8 ± 311.07
最終来院日	30	987.3 ± 400.01	106.4 ± 322.53

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.1

表 38. レボドパ持続投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	22	620.1 ± 306.46	—
用量調整 2 日目	22	898.6 ± 305.14	—
用量調整 3 日目	22	932.5 ± 310.59	—
用量調整 4 日目	22	937.1 ± 302.23	—
用量調整 5 日目	22	951.2 ± 316.41	—
用量調整 6 日目	22	939.9 ± 306.81	—
用量調整 7 日目	22	902.9 ± 289.63	—
用量調整最終日	22	772.0 ± 379.91	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	22	942.6 ± 338.61	170.6 ± 357.29
投与 2 週時	22	943.6 ± 340.10	171.7 ± 350.04
投与 4 週時	21	951.3 ± 319.47	161.6 ± 289.69
投与 6 週時	20	936.8 ± 272.64	145.6 ± 310.37
投与 8 週時	21	897.6 ± 263.56	107.9 ± 313.69
投与 10 週時	21	909.3 ± 264.59	119.6 ± 329.06
投与 12 週時	21	892.3 ± 241.81	102.7 ± 346.83
最終来院日	22	909.2 ± 248.93	137.3 ± 375.38

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.2

表 39. レボドパ追加投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	13	58.9 ± 31.94	—
用量調整 2 日目	14	70.0 ± 68.36	—
用量調整 3 日目	13	62.0 ± 60.43	—
用量調整 4 日目	20	43.7 ± 29.91	—
用量調整 5 日目	10	51.0 ± 48.86	—
用量調整 6 日目	12	51.7 ± 59.97	—
用量調整 7 日目	13	63.1 ± 60.19	—
用量調整最終日	29	52.8 ± 49.25	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	20	58.7 ± 56.03	12.0 ± 46.40
投与 2 週時	20	71.0 ± 69.41	24.3 ± 46.15
投与 4 週時	18	73.3 ± 54.44	30.9 ± 33.77
投与 6 週時	18	79.6 ± 50.99	31.6 ± 39.37
投与 8 週時	18	77.4 ± 66.86	38.9 ± 43.07
投与 10 週時	19	64.9 ± 63.26	15.2 ± 57.79
投与 12 週時	19	72.6 ± 65.19	37.1 ± 43.07
最終来院日	25	74.5 ± 68.43	28.7 ± 62.50

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.6.1

表 40. レボドパ追加投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	7	50.6 ± 35.34	—
用量調整 2 日目	7	50.6 ± 44.82	—
用量調整 3 日目	5	48.0 ± 30.33	—
用量調整 4 日目	13	38.0 ± 28.61	—
用量調整 5 日目	6	48.3 ± 56.01	—
用量調整 6 日目	7	58.6 ± 66.44	—
用量調整 7 日目	9	50.0 ± 49.75	—
用量調整最終日	21	55.0 ± 49.66	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	13	44.5 ± 44.82	0.8 ± 48.37
投与 2 週時	12	71.6 ± 63.33	25.1 ± 53.56
投与 4 週時	11	64.2 ± 47.21	28.0 ± 33.27
投与 6 週時	11	71.4 ± 39.32	25.2 ± 34.34
投与 8 週時	12	67.1 ± 49.68	33.1 ± 38.57
投与 10 週時	14	53.1 ± 38.90	4.6 ± 56.29
投与 12 週時	12	70.0 ± 53.13	38.5 ± 40.11
最終来院日	17	70.8 ± 63.65	25.6 ± 69.63

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.6.2

表 41. レボドパ 1 日総投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

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

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.7.1

表 42. レボドパ 1 日総投与量の要約（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	22	757.4 ± 343.09	—
用量調整 2 日目	22	1028.1 ± 337.93	—
用量調整 3 日目	22	1059.0 ± 339.99	—
用量調整 4 日目	22	1075.2 ± 336.11	—
用量調整 5 日目	22	1080.0 ± 349.55	—
用量調整 6 日目	22	1076.9 ± 347.82	—
用量調整 7 日目	22	1058.5 ± 333.43	—
用量調整最終日	22	1004.6 ± 433.41	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	22	1140.9 ± 386.66	136.3 ± 391.48
投与 2 週時	22	1162.9 ± 412.82	158.3 ± 384.60
投与 4 週時	21	1169.4 ± 389.32	145.5 ± 307.88
投与 6 週時	20	1157.7 ± 339.47	131.6 ± 338.98
投与 8 週時	21	1116.6 ± 324.41	92.7 ± 356.31
投与 10 週時	21	1125.3 ± 320.30	101.5 ± 361.55
投与 12 週時	21	1112.8 ± 301.39	89.0 ± 390.42
最終来院日	22	1142.6 ± 316.24	138.0 ± 428.12

SD = 標準偏差，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.7.2

全体集団及び日本人集団の投与日誌での経口レボドパ投与量を表 43 及び表 44 にそれぞれ示す。

投与日誌記録日の間，13 名（43.3%）が，ポンプのスイッチがオフの夜間にレボドパ / カルビドパ配合錠を投与した。夜間のレボドパの平均投与量は 192.9–243.9 mg であり，主な服用理由は睡眠困難又は OFF 症状であった。

表 43. 投与日誌での経口レボドパの投与量（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	最小値，最大値	中央値
投与 1 週時	10	234.2 ± 224.66	(50, 800)	150.0
投与 2 週時	13	192.9 ± 193.52	(75, 800)	100.0
投与 4 週時	13	192.9 ± 194.06	(50, 800)	125.0
投与 6 週時	12	193.8 ± 206.74	(50, 800)	100.0
投与 8 週時	10	225.8 ± 229.95	(50, 800)	150.0
投与 10 週時	11	243.9 ± 231.45	(100, 800)	200.0
投与 12 週時	12	225.7 ± 229.06	(50, 800)	150.0

注：投与日誌でのポンプが作動しない夜間に投与したレボドパ/カルビドパ錠での投与量
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.8.1

表 44. 投与日誌での経口レボドパの投与量（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	最小値，最大値	中央値
投与 1 週時	5	140.0 ± 54.77	(100, 200)	100.0
投与 2 週時	8	126.0 ± 48.27	(75, 200)	100.0
投与 4 週時	7	125.0 ± 55.90	(50, 200)	100.0
投与 6 週時	6	112.5 ± 49.37	(50, 200)	100.0
投与 8 週時	7	117.9 ± 59.01	(50, 200)	100.0
投与 10 週時	7	142.9 ± 53.45	(100, 200)	100.0
投与 12 週時	8	128.1 ± 61.87	(50, 200)	100.0

注：投与日誌でのポンプが作動しない夜間に投与したレボドパ/カルビドパ錠での投与量
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.1.8.2

2.4.2 有害事象

2.4.2.1 有害事象の概要

全体集団及び日本人集団での有害事象の概要を表 45 及び表 46 にそれぞれ示す。

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。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。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。

表 45. 有害事象の概要（安全性解析対象集団，全体集団）

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 14.3__1.2.1.2.1

表 46. 有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人集団）

評価項目	全被験者，N = 23 n (%)
有害事象	23 (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	23 (100)
高度の有害事象	2 (8.7)
重篤な有害事象	2 (8.7)
中止に至った有害事象	1 (4.3)
死亡に至った有害事象	1 (4.3)
死亡 [a]	1 (4.3)

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 14.3__1.2.1.2.2

2.4.2.2 全有害事象

全体集団及び日本人集団での有害事象を表 47 及び表 48 に示す。

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。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。

表 47. 全有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
有害事象	31 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (9.7)
貧血	3 (9.7)
播種性血管内凝固	1 (3.2)
心臓障害	2 (6.5)
心臓弁膜疾患	1 (3.2)
動悸	1 (3.2)
眼障害	1 (3.2)
硝子体浮遊物	1 (3.2)
胃腸障害	20 (64.5)
腹部不快感	1 (3.2)
腹部膨満	2 (6.5)
腹痛	2 (6.5)
上腹部痛	2 (6.5)
便秘	7 (22.6)
齲歯	1 (3.2)
下痢	6 (19.4)
口内乾燥	1 (3.2)
胃潰瘍	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)
胃食道逆流性疾患	1 (3.2)
イレウス	1 (3.2)
メレナ	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)
気腹	1 (3.2)
口内炎	1 (3.2)
歯痛	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.2)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (3.2)
胸部不快感	1 (3.2)
胸痛	1 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
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)
発熱	2 (6.5)
感染症および寄生虫症	**14 (45.2)**
歯槽骨炎	1 (3.2)
体部白癬	1 (3.2)
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)
鼻咽頭炎	6 (19.4)
鼻炎	1 (3.2)
敗血症	1 (3.2)
唾液腺炎	1 (3.2)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.2)
ストーマ部感染	2 (6.5)
足部白癬	3 (9.7)
傷害，中毒および処置合併症	**24 (77.4)**
挫傷	1 (3.2)
転倒	6 (19.4)
大腿骨骨折	1 (3.2)
切開部位皮膚炎	1 (3.2)
切開部位紅斑	4 (12.9)
切開部位痛	13 (41.9)
切開部位発疹	2 (6.5)
裂傷	1 (3.2)
術後イレウス	1 (3.2)
処置による疼痛	5 (16.1)
肋骨骨折	1 (3.2)
引っかき傷	1 (3.2)
皮膚擦過傷	1 (3.2)
ストーマ部紅斑	1 (3.2)
縫合関連合併症	2 (6.5)
歯牙破折	1 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
創合併症	1 (3.2)
臨床検査	11 (35.5)
血中ブドウ糖増加	1 (3.2)
血中ホモシステイン増加	5 (16.1)
血圧低下	2 (6.5)
血圧上昇	1 (3.2)
血中トリグリセリド増加	1 (3.2)
体重減少	2 (6.5)
代謝および栄養障害	4 (12.9)
食欲減退	1 (3.2)
糖尿病	1 (3.2)
低ナトリウム血症	1 (3.2)
栄養障害	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (22.6)
背部痛	1 (3.2)
足変形	1 (3.2)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.2)
筋骨格系胸痛	1 (3.2)
筋骨格痛	2 (6.5)
筋肉痛	1 (3.2)
四肢痛*	1 (3.2)
姿勢異常	1 (3.2)
神経系障害	12 (38.7)
手根管症候群	1 (3.2)
脳梗塞*	1 (3.2)
ジスキネジア	5 (16.1)
ジストニア	1 (3.2)
頭痛	2 (6.5)
代謝性脳症	1 (3.2)
片頭痛	1 (3.2)
神経根障害	1 (3.2)
下肢静止不能症候群	1 (3.2)
精神障害	7 (22.6)
激越	1 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
不安	3 (9.7)
頭を激しくぶっつける	1 (3.2)
錯覚	1 (3.2)
不眠症	2 (6.5)
悪夢	1 (3.2)
腎および尿路障害	1 (3.2)
排尿困難	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (19.4)
呼吸困難	1 (3.2)
鼻出血	2 (6.5)
口腔咽頭痛	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)
湿性咳嗽	1 (3.2)
鼻漏	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	17 (54.8)
ざ瘡	1 (3.2)
接触性皮膚炎	1 (3.2)
皮膚乾燥	1 (3.2)
湿疹	2 (6.5)
過剰肉芽組織	10 (32.3)
多汗症	1 (3.2)
点状出血	1 (3.2)
そう痒症	2 (6.5)
全身性そう痒症	1 (3.2)
皮膚潰瘍	1 (3.2)
血管障害	1 (3.2)
高血圧	1 (3.2)

*：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 日までに発現した事象（被験者番号 1201：脳梗塞，四肢痛）。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2.1

表 48. 全有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
有害事象	23 (100)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7)
貧血	2 (8.7)
播種性血管内凝固	1 (4.3)
心臓障害	1 (4.3)
心臓弁膜疾患	1 (4.3)
眼障害	1 (4.3)
硝子体浮遊物	1 (4.3)
胃腸障害	14 (60.9)
腹部不快感	1 (4.3)
腹部膨満	1 (4.3)
上腹部痛	2 (8.7)
便秘	4 (17.4)
齲歯	1 (4.3)
下痢	4 (17.4)
消化管穿孔	1 (4.3)
胃食道逆流性疾患	1 (4.3)
悪心	1 (4.3)
口内炎	1 (4.3)
歯痛	2 (8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.0)
医療機器挿入合併症	2 (8.7)
医療機器位置異常	1 (4.3)
医療機器屈曲	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	11 (47.8)
歯槽骨炎	1 (4.3)
カテーテル留置部位感染	1 (4.3)
切開部位蜂巣炎	1 (4.3)
切開部位感染	1 (4.3)
鼻咽頭炎	5 (21.7)
鼻炎	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
敗血症	1 (4.3)
唾液腺炎	1 (4.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (4.3)
足部白癬	3 (13.0)
傷害，中毒および処置合併症	20 (87.0)
挫傷	1 (4.3)
転倒	5 (21.7)
大腿骨骨折	1 (4.3)
切開部位皮膚炎	1 (4.3)
切開部位紅斑	3 (13.0)
切開部位痛	12 (52.2)
切開部位発疹	2 (8.7)
裂傷	1 (4.3)
処置による疼痛	4 (17.4)
引っかき傷	1 (4.3)
皮膚擦過傷	1 (4.3)
ストーマ部紅斑	1 (4.3)
縫合関連合併症	2 (8.7)
歯牙破折	1 (4.3)
臨床検査	8 (34.8)
血中ブドウ糖増加	1 (4.3)
血中ホモシステイン増加	3 (13.0)
血圧低下	2 (8.7)
血圧上昇	1 (4.3)
血中トリグリセリド増加	1 (4.3)
体重減少	1 (4.3)
代謝および栄養障害	3 (13.0)
食欲減退	1 (4.3)
糖尿病	1 (4.3)
栄養障害	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (21.7)
背部痛	1 (4.3)
足変形	1 (4.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
筋骨格痛	2 (8.7)
筋肉痛	1 (4.3)
四肢痛*	1 (4.3)
神経系障害	9 (39.1)
脳梗塞*	1 (4.3)
ジスキネジア	3 (13.0)
頭痛	2 (8.7)
代謝性脳症	1 (4.3)
片頭痛	1 (4.3)
下肢静止不能症候群	1 (4.3)
精神障害	5 (21.7)
不安	2 (8.7)
頭を激しくぶっつける	1 (4.3)
錯覚	1 (4.3)
不眠症	2 (8.7)
悪夢	1 (4.3)
腎および尿路障害	1 (4.3)
排尿困難	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (21.7)
鼻出血	2 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (4.3)
誤嚥性肺炎	2 (8.7)
湿性咳嗽	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	13 (56.5)
ざ瘡	1 (4.3)
皮膚乾燥	1 (4.3)
湿疹	1 (4.3)
過剰肉芽組織	8 (34.8)
点状出血	1 (4.3)
そう痒症	2 (8.7)
皮膚潰瘍	1 (4.3)
血管障害	1 (4.3)
高血圧	1 (4.3)

*：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 日までに発現した事象（被験者番号 1201：脳梗塞，四肢痛）。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2.2

試験治療への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別のすべての有害事象を表 49 に示す。

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 では，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 49. 試験治療への曝露終了後 30 日及び曝露終了時までの有害事象（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 (%)
すべての有害事象	31 (100)	31 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (9.7)	3 (9.7)
貧血	3 (9.7)	3 (9.7)
播種性血管内凝固	1 (3.2)	1 (3.2)
心臓障害	2 (6.5)	2 (6.5)
心臓弁膜疾患	1 (3.2)	1 (3.2)
動悸	1 (3.2)	1 (3.2)
眼障害	1 (3.2)	1 (3.2)
硝子体浮遊物	1 (3.2)	1 (3.2)
胃腸障害	20 (64.5)	20 (64.5)
腹部不快感	1 (3.2)	1 (3.2)
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)
齲歯	1 (3.2)	1 (3.2)
下痢	6 (19.4)	6 (19.4)
口内乾燥	1 (3.2)	1 (3.2)
胃潰瘍	1 (3.2)	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)	1 (3.2)
胃食道逆流性疾患	1 (3.2)	1 (3.2)
イレウス	1 (3.2)	1 (3.2)
メレナ	1 (3.2)	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)	1 (3.2)
気腹	1 (3.2)	1 (3.2)
口内炎	1 (3.2)	1 (3.2)
歯痛	2 (6.5)	2 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.8)	8 (25.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.2)	1 (3.2)

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 (%)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (3.2)	1 (3.2)
胸部不快感	1 (3.2)	1 (3.2)
胸痛	1 (3.2)	1 (3.2)
医療機器挿入合併症	2 (6.5)	2 (6.5)
医療機器位置異常	1 (3.2)	1 (3.2)
医療機器屈曲	1 (3.2)	1 (3.2)
発熱	2 (6.5)	2 (6.5)
感染症および寄生虫症	**14 (45.2)**	**14 (45.2)**
歯槽骨炎	1 (3.2)	1 (3.2)
体部白癬	1 (3.2)	1 (3.2)
カテーテル留置部位感染	1 (3.2)	1 (3.2)
切開部位蜂巣炎	1 (3.2)	1 (3.2)
切開部位感染	1 (3.2)	1 (3.2)
鼻咽頭炎	6 (19.4)	6 (19.4)
鼻炎	1 (3.2)	1 (3.2)
敗血症	1 (3.2)	1 (3.2)
唾液腺炎	1 (3.2)	1 (3.2)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.2)	1 (3.2)
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	**24 (77.4)**	**24 (77.4)**
挫傷	1 (3.2)	1 (3.2)
転倒	6 (19.4)	6 (19.4)
大腿骨骨折	1 (3.2)	1 (3.2)
切開部位皮膚炎	1 (3.2)	1 (3.2)
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)
裂傷	1 (3.2)	1 (3.2)
術後イレウス	1 (3.2)	1 (3.2)
処置による疼痛	5 (16.1)	5 (16.1)

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 (%)
肋骨骨折	1 (3.2)	1 (3.2)
引っかき傷	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚擦過傷	1 (3.2)	1 (3.2)
ストーマ部紅斑	1 (3.2)	1 (3.2)
縫合関連合併症	2 (6.5)	2 (6.5)
歯牙破折	1 (3.2)	1 (3.2)
創合併症	1 (3.2)	1 (3.2)
臨床検査	11 (35.5)	11 (35.5)
血中ブドウ糖増加	1 (3.2)	1 (3.2)
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)
血圧上昇	1 (3.2)	1 (3.2)
血中トリグリセリド増加	1 (3.2)	1 (3.2)
体重減少	2 (6.5)	2 (6.5)
代謝および栄養障害	4 (12.9)	4 (12.9)
食欲減退	1 (3.2)	1 (3.2)
糖尿病	1 (3.2)	1 (3.2)
低ナトリウム血症	1 (3.2)	1 (3.2)
栄養障害	1 (3.2)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (22.6)	7 (22.6)
背部痛	1 (3.2)	1 (3.2)
足変形	1 (3.2)	1 (3.2)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.2)	1 (3.2)
筋骨格系胸痛	1 (3.2)	1 (3.2)
筋骨格痛	2 (6.5)	2 (6.5)
筋肉痛	1 (3.2)	1 (3.2)
四肢痛*	1 (3.2)	0
姿勢異常	1 (3.2)	1 (3.2)
神経系障害	12 (38.7)	11 (35.5)
手根管症候群	1 (3.2)	1 (3.2)
脳梗塞*	1 (3.2)	0

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 (%)
ジスキネジア	5 (16.1)	5 (16.1)
ジストニア	1 (3.2)	1 (3.2)
頭痛	2 (6.5)	2 (6.5)
代謝性脳症	1 (3.2)	1 (3.2)
片頭痛	1 (3.2)	1 (3.2)
神経根障害	1 (3.2)	1 (3.2)
下肢静止不能症候群	1 (3.2)	1 (3.2)
精神障害	7 (22.6)	7 (22.6)
激越	1 (3.2)	1 (3.2)
不安	3 (9.7)	3 (9.7)
頭を激しくぶっつける	1 (3.2)	1 (3.2)
錯覚	1 (3.2)	1 (3.2)
不眠症	2 (6.5)	2 (6.5)
悪夢	1 (3.2)	1 (3.2)
腎および尿路障害	1 (3.2)	1 (3.2)
排尿困難	1 (3.2)	1 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (19.4)	6 (19.4)
呼吸困難	1 (3.2)	1 (3.2)
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)
湿性咳嗽	1 (3.2)	1 (3.2)
鼻漏	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	17 (54.8)	17 (54.8)
ざ瘡	1 (3.2)	1 (3.2)
接触性皮膚炎	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚乾燥	1 (3.2)	1 (3.2)
湿疹	2 (6.5)	2 (6.5)
過剰肉芽組織	10 (32.3)	10 (32.3)
多汗症	1 (3.2)	1 (3.2)
点状出血	1 (3.2)	1 (3.2)

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 (%)
そう痒症	2 (6.5)	2 (6.5)
全身性そう痒症	1 (3.2)	1 (3.2)
皮膚潰瘍	1 (3.2)	1 (3.2)
血管障害	1 (3.2)	1 (3.2)
高血圧	1 (3.2)	1 (3.2)

*：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 日までに発現した事象（被験者番号 1201：脳梗塞，四肢痛）。

プログラムソースコード：

[redacted]

スクリーニング期

全体集団及び日本人集団でのスクリーニング期の全有害事象を表 50 及び表 51 にそれぞれ示す。

スクリーニング期では 48.5%（16/33 名）に有害事象が発現した。2 名以上に発現した有害事象は悪心が 9.1%（3/33 名），背部痛，胸部不快感，鼻咽頭炎，パーキンソン病及び嘔吐が各 6.1%（2/33 名）に発現した。

表 50. スクリーニング期の全有害事象（経口投与解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 33 n (%)
有害事象	16 (48.5)
心臓障害	1 (3.0)
動悸	1 (3.0)
耳および迷路障害	1 (3.0)
耳不快感	1 (3.0)
胃腸障害	3 (9.1)
悪心	3 (9.1)
嘔吐	2 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2)
胸部不快感	2 (6.1)
医療機器損傷	1 (3.0)
薬効欠如	1 (3.0)
異常感	1 (3.0)
発熱	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	3 (9.1)
鼻咽頭炎	2 (6.1)
咽頭炎	1 (3.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (6.1)
挫傷	1 (3.0)
転倒	1 (3.0)
臨床検査	1 (3.0)
体重減少	1 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (9.1)
背部痛	2 (6.1)
筋固縮	1 (3.0)
神経系障害	4 (12.1)
ジスキネジア	1 (3.0)
ジストニア	1 (3.0)
頭痛	1 (3.0)
オンオフ現象	1 (3.0)
パーキンソン病	2 (6.1)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 33 n (%)
精神障害	3 (9.1)
不安	1 (3.0)
抑うつ気分	1 (3.0)
不眠症	1 (3.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.1)
呼吸困難	1 (3.0)
口腔咽頭痛	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.1)
多汗症	1 (3.0)
そう痒症	1 (3.0)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1.1

表 51. スクリーニング期の全有害事象（経口投与解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 24 n (%)
有害事象	13 (54.2)
胃腸障害	3 (12.5)
悪心	3 (12.5)
嘔吐	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7)
胸部不快感	1 (4.2)
医療機器損傷	1 (4.2)
異常感	1 (4.2)
発熱	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	2 (8.3)
鼻咽頭炎	1 (4.2)
咽頭炎	1 (4.2)
傷害，中毒および処置合併症	2 (8.3)
挫傷	1 (4.2)
転倒	1 (4.2)
臨床検査	1 (4.2)
体重減少	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)
背部痛	2 (8.3)
神経系障害	4 (16.7)
ジスキネジア	1 (4.2)
ジストニア	1 (4.2)
頭痛	1 (4.2)
オンオフ現象	1 (4.2)
パーキンソン病	2 (8.3)
精神障害	2 (8.3)
抑うつ気分	1 (4.2)
不眠症	1 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.2)
口腔咽頭痛	1 (4.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 24 n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)
そう痒症	1 (4.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1.2

N-J 投与期

全体集団及び日本人集団での N-J 投与期の全有害事象を表 52 及び表 53 にそれぞれ示す。

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。

表 52. N-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
有害事象	17 (54.8)
心臓障害	1 (3.2)
心臓弁膜疾患	1 (3.2)
眼障害	1 (3.2)
硝子体浮遊物	1 (3.2)
胃腸障害	8 (25.8)
腹部不快感	1 (3.2)
上腹部痛	1 (3.2)
便秘	3 (9.7)
下痢	2 (6.5)
胃潰瘍	1 (3.2)
イレウス	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)
傷害，中毒および処置合併症	3 (9.7)
転倒	2 (6.5)
肋骨骨折	1 (3.2)
臨床検査	2 (6.5)
血圧低下	2 (6.5)
代謝および栄養障害	2 (6.5)
食欲減退	1 (3.2)
糖尿病	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.5)
足変形	1 (3.2)
筋骨格痛	1 (3.2)
四肢痛*	1 (3.2)
神経系障害	3 (9.7)
手根管症候群	1 (3.2)
脳梗塞*	1 (3.2)
頭痛	1 (3.2)
精神障害	1 (3.2)
不安	1 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
錯覚	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (12.9)
鼻出血	2 (6.5)
口腔咽頭痛	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	1 (3.2)
鼻漏	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.9)
皮膚乾燥	1 (3.2)
湿疹	1 (3.2)
点状出血	1 (3.2)
そう痒症	2 (6.5)

*：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 日までに発現した事象（被験者番号 1201：脳梗塞，四肢痛）。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3.1

表 53. N-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
有害事象	13 (56.5)
心臓障害	1 (4.3)
心臓弁膜疾患	1 (4.3)
眼障害	1 (4.3)
硝子体浮遊物	1 (4.3)
胃腸障害	6 (26.1)
腹部不快感	1 (4.3)
上腹部痛	1 (4.3)
便秘	2 (8.7)
下痢	2 (8.7)
悪心	1 (4.3)
傷害，中毒および処置合併症	2 (8.7)
転倒	2 (8.7)
臨床検査	2 (8.7)
血圧低下	2 (8.7)
代謝および栄養障害	2 (8.7)
食欲減退	1 (4.3)
糖尿病	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.7)
足変形	1 (4.3)
筋骨格痛	1 (4.3)
四肢痛*	1 (4.3)
神経系障害	2 (8.7)
脳梗塞*	1 (4.3)
頭痛	1 (4.3)
精神障害	1 (4.3)
不安	1 (4.3)
錯覚	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (13.0)
鼻出血	2 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
誤嚥性肺炎	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (17.4)
皮膚乾燥	1 (4.3)
湿疹	1 (4.3)
点状出血	1 (4.3)
そう痒症	2 (8.7)

*：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 日までに発現した事象（被験者番号 1201：脳梗塞，四肢痛）。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3.2

PEG-J 投与期

全体集団及び日本人集団での PEG-J 投与期の全有害事象を表 54 及び表 55 にそれぞれ示す。

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。

表 54. PEG-J 投与期の全有害事象（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (10.0)
貧血	3 (10.0)
播種性血管内凝固	1 (3.3)
心臓障害	1 (3.3)
動悸	1 (3.3)
胃腸障害	17 (56.7)
腹部膨満	2 (6.7)
腹痛	2 (6.7)
上腹部痛	1 (3.3)
便秘	4 (13.3)
齲歯	1 (3.3)
下痢	5 (16.7)
口内乾燥	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)
気腹	1 (3.3)
口内炎	1 (3.3)
歯痛	2 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (26.7)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (3.3)
胸部不快感	1 (3.3)
胸痛	1 (3.3)
医療機器挿入合併症	2 (6.7)
医療機器位置異常	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
発熱	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	14 (46.7)
歯槽骨炎	1 (3.3)
体部白癬	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
カテーテル留置部位感染	1 (3.3)
切開部位蜂巣炎	1 (3.3)
切開部位感染	1 (3.3)
鼻咽頭炎	6 (20.0)
鼻炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
唾液腺炎	1 (3.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.3)
ストーマ部感染	2 (6.7)
足部白癬	3 (10.0)
傷害，中毒および処置合併症	22 (73.3)
挫傷	1 (3.3)
転倒	4 (13.3)
大腿骨骨折	1 (3.3)
切開部位皮膚炎	1 (3.3)
切開部位紅斑	4 (13.3)
切開部位痛	13 (43.3)
切開部位発疹	2 (6.7)
裂傷	1 (3.3)
術後イレウス	1 (3.3)
処置による疼痛	5 (16.7)
引っかき傷	1 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (3.3)
ストーマ部紅斑	1 (3.3)
縫合関連合併症	2 (6.7)
歯牙破折	1 (3.3)
創合併症	1 (3.3)
臨床検査	11 (36.7)
血中ブドウ糖増加	1 (3.3)
血中ホモシステイン増加	5 (16.7)
血圧低下	1 (3.3)
血圧上昇	1 (3.3)
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)
体重減少	2 (6.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
代謝および栄養障害	2 (6.7)
低ナトリウム血症	1 (3.3)
栄養障害	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.7)
背部痛	1 (3.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	1 (3.3)
筋骨格痛	1 (3.3)
筋肉痛	1 (3.3)
姿勢異常	1 (3.3)
神経系障害	10 (33.3)
ジスキネジア	5 (16.7)
ジストニア	1 (3.3)
頭痛	1 (3.3)
代謝性脳症	1 (3.3)
片頭痛	1 (3.3)
神経根障害	1 (3.3)
下肢静止不能症候群	1 (3.3)
精神障害	6 (20.0)
激越	1 (3.3)
不安	2 (6.7)
頭を激しくぶっつける	1 (3.3)
不眠症	2 (6.7)
悪夢	1 (3.3)
腎および尿路障害	1 (3.3)
排尿困難	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (10.0)
呼吸困難	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)
湿性咳嗽	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	14 (46.7)
ざ瘡	1 (3.3)
接触性皮膚炎	1 (3.3)
湿疹	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
過剰肉芽組織	10 (33.3)
多汗症	1 (3.3)
全身性そう痒症	1 (3.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)
血管障害	1 (3.3)
高血圧	1 (3.3)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.4.1

表 55. PEG-J 投与期の全有害事象（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 22 n (%)
有害事象	22 (100)
血液およびリンパ系障害	2 (9.1)
貧血	2 (9.1)
播種性血管内凝固	1 (4.5)
胃腸障害	12 (54.5)
腹部膨満	1 (4.5)
上腹部痛	1 (4.5)
便秘	2 (9.1)
齲歯	1 (4.5)
下痢	3 (13.6)
消化管穿孔	1 (4.5)
胃食道逆流性疾患	1 (4.5)
口内炎	1 (4.5)
歯痛	2 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.6)
医療機器挿入合併症	2 (9.1)
医療機器位置異常	1 (4.5)
医療機器屈曲	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	11 (50.0)
歯槽骨炎	1 (4.5)
カテーテル留置部位感染	1 (4.5)
切開部位蜂巣炎	1 (4.5)
切開部位感染	1 (4.5)
鼻咽頭炎	5 (22.7)
鼻炎	1 (4.5)
敗血症	1 (4.5)
唾液腺炎	1 (4.5)
ストーマ部蜂巣炎	1 (4.5)
足部白癬	3 (13.6)
傷害，中毒および処置合併症	19 (86.4)
挫傷	1 (4.5)
転倒	3 (13.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 22 n (%)
大腿骨骨折	1 (4.5)
切開部位皮膚炎	1 (4.5)
切開部位紅斑	3 (13.6)
切開部位痛	12 (54.5)
切開部位発疹	2 (9.1)
裂傷	1 (4.5)
処置による疼痛	4 (18.2)
引っかき傷	1 (4.5)
皮膚擦過傷	1 (4.5)
ストーマ部紅斑	1 (4.5)
縫合関連合併症	2 (9.1)
歯牙破折	1 (4.5)
臨床検査	8 (36.4)
血中ブドウ糖増加	1 (4.5)
血中ホモシステイン増加	3 (13.6)
血圧低下	1 (4.5)
血圧上昇	1 (4.5)
血中トリグリセリド増加	1 (4.5)
体重減少	1 (4.5)
代謝および栄養障害	1 (4.5)
栄養障害	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)
背部痛	1 (4.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.5)
筋骨格痛	1 (4.5)
筋肉痛	1 (4.5)
神経系障害	7 (31.8)
ジスキネジア	3 (13.6)
頭痛	1 (4.5)
代謝性脳症	1 (4.5)
片頭痛	1 (4.5)
下肢静止不能症候群	1 (4.5)
精神障害	4 (18.2)
不安	1 (4.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 22 n (%)
頭を激しくぶっつける	1 (4.5)
不眠症	2 (9.1)
悪夢	1 (4.5)
腎および尿路障害	1 (4.5)
排尿困難	1 (4.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (9.1)
誤嚥性肺炎	1 (4.5)
湿性咳嗽	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	10 (45.5)
ざ瘡	1 (4.5)
過剰肉芽組織	8 (36.4)
皮膚潰瘍	1 (4.5)
血管障害	1 (4.5)
高血圧	1 (4.5)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.4.2

2.4.2.3 因果関係が否定できない有害事象

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を表 56 及び表 57 に示す。

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）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，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。

表 56. 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（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
有害事象	30 (96.8)
胃腸障害	8 (25.8)
腹部不快感	1 (3.2)
腹部膨満	1 (3.2)
腹痛	2 (6.5)
便秘	2 (6.5)
下痢	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)
悪心	1 (3.2)
気腹	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (22.6)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.2)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (3.2)
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)
発熱	2 (6.5)
感染症および寄生虫症	6 (19.4)
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	20 (64.5)
転倒	1 (3.2)
切開部位皮膚炎	1 (3.2)
切開部位紅斑	4 (12.9)
切開部位痛	13 (41.9)
切開部位発疹	2 (6.5)
術後イレウス	1 (3.2)
処置による疼痛	5 (16.1)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
ストーマ部紅斑	1 (3.2)
縫合関連合併症	2 (6.5)
創合併症	1 (3.2)
臨床検査	3 (9.7)
血圧低下	1 (3.2)
血圧上昇	1 (3.2)
体重減少	1 (3.2)
代謝および栄養障害	1 (3.2)
食欲減退	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.5)
筋骨格系胸痛	1 (3.2)
筋骨格痛	1 (3.2)
神経系障害	6 (19.4)
ジスキネジア	4 (12.9)
頭痛	2 (6.5)
精神障害	1 (3.2)
不眠症	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (12.9)
鼻出血	2 (6.5)
口腔咽頭痛	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	11 (35.5)
過剰肉芽組織	10 (32.3)
皮膚潰瘍	1 (3.2)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__ 1.2.2.28.1

表 57. 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（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
有害事象	23 (100)
胃腸障害	5 (21.7)
腹部不快感	1 (4.3)
便秘	1 (4.3)
下痢	1 (4.3)
消化管穿孔	1 (4.3)
悪心	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13.0)
医療機器挿入合併症	2 (8.7)
医療機器位置異常	1 (4.3)
医療機器屈曲	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	4 (17.4)
カテーテル留置部位感染	1 (4.3)
切開部位蜂巣炎	1 (4.3)
切開部位感染	1 (4.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (4.3)
傷害，中毒および処置合併症	17 (73.9)
転倒	1 (4.3)
切開部位皮膚炎	1 (4.3)
切開部位紅斑	3 (13.0)
切開部位痛	12 (52.2)
切開部位発疹	2 (8.7)
処置による疼痛	4 (17.4)
ストーマ部紅斑	1 (4.3)
縫合関連合併症	2 (8.7)
臨床検査	3 (13.0)
血圧低下	1 (4.3)
血圧上昇	1 (4.3)
体重減少	1 (4.3)
代謝および栄養障害	1 (4.3)
食欲減退	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3)
筋骨格痛	1 (4.3)
神経系障害	4 (17.4)
ジスキネジア	2 (8.7)
頭痛	2 (8.7)
精神障害	1 (4.3)
不眠症	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (13.0)
鼻出血	2 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (4.3)
誤嚥性肺炎	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (39.1)
過剰肉芽組織	8 (34.8)
皮膚潰瘍	1 (4.3)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.28.2

2.4.2.4 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の一覧を表 58 に示す。

死亡に至った有害事象（敗血症）が 1 名に発現した。被験者番号 1801 は，8[redacted]歳の日本人女性であり，投与 25 日目（PEG-J の投与 17 日目）に右大腿骨骨折（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 日目に高度の播種性血管内凝固が発現し，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療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。

表 58. 死亡の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	民族	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	日本人	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

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

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__2.4，Appendix 16.2__4.1，Appendix 16.2__7.2

2.4.2.5 重篤な有害事象

全体集団及び日本人集団での重篤な有害事象を表 59 及び表 60 にそれぞれ示す。重篤な有害事象の一覧を表 61 に示す。

重篤な有害事象が 12.9%（4/31 名）に発現した。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：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，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，回復した。
- 被験者番号 1801：大腿骨骨折，誤嚥性肺炎，に敗血症及び播種性血管内凝固が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。大腿骨骨折は消失した。被験者は敗血症により死亡に至った。誤嚥性肺炎及び播種性血管内凝固は死亡時に継続していた。
- 被験者番号 3002：腹痛，便秘が発現し，いずれも治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。本被験者は回復した。
- 被験者番号 4101：メレナが発現し，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。本被験者は回復した。

表 59. 重篤な有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
重篤な有害事象	4 (12.9)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)
播種性血管内凝固	1 (3.2)
胃腸障害	3 (9.7)
腹痛	1 (3.2)
便秘	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)
メレナ	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2)
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	1 (3.2)
敗血症	1 (3.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.2)
大腿骨骨折	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.6.1

表 60. 重篤な有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
重篤な有害事象	2 (8.7)
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)
播種性血管内凝固	1 (3.2)
胃腸障害	1 (3.2)
消化管穿孔	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2)
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	1 (3.2)
敗血症	1 (3.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.2)
大腿骨骨折	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.5)
誤嚥性肺炎	2 (6.5)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.6.2

表 61. 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，全体集団）

被験者番号	民族	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	日本人	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	日本人	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	韓国人	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	台湾人	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

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

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__2.2，Appendix 16.2__4.1，Appendix 16.2__7.1

スクリーニング期

全体集団及び日本人集団でのスクリーニング期の重篤な有害事象を表 62 及び表 63 にそれぞれ示す。

表 62. スクリーニング期の重篤な有害事象（経口投与解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
重篤な有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.5.1

表 63. スクリーニング期の重篤な有害事象（経口投与解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
重篤な有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.5.2

N-J 投与期

全体集団及び日本人集団での N-J 投与期の重篤な有害事象を表 64 及び表 65 にそれぞれ示す。

表 64. N-J 投与期の重篤な有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
重篤な有害事象	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.2)
誤嚥性肺炎	1 (3.2)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.7.1

表 65. N-J 投与期の重篤な有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
重篤な有害事象	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.3)
誤嚥性肺炎	1 (4.3)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.7.2

PEG-J 投与期

全体集団及び日本人集団での PEG-J 投与期の重篤な有害事象を表 66 及び表 67 にそれぞれ示す。

表 66. PEG-J 投与期の重篤な有害事象（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
重篤な有害事象	4 (13.3)
血液およびリンパ系障害	1 (3.3)
播種性血管内凝固	1 (3.3)
胃腸障害	3(10.0)
腹痛	1 (3.3)
便秘	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)
医療機器位置異常	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)
大腿骨骨折	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.8.1

表 67. PEG-J 投与期の重篤な有害事象（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 22 n (%)
重篤な有害事象	2 (9.1)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5)
播種性血管内凝固	1 (4.5)
胃腸障害	1 (4.5)
消化管穿孔	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5)
医療機器位置異常	1 (4.5)
医療機器屈曲	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)
敗血症	1 (4.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.5)
大腿骨骨折	1 (4.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.5)
誤嚥性肺炎	1 (4.5)

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.8.2

2.4.2.6 中止に至った有害事象

全体集団及び日本人集団での中止に至った有害事象を表 68 及び表 69 にそれぞれ示す。中止に至った有害事象の一覧を表 70 に示す。

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。

表 68. 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
中止に至った有害事象	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	1 (3.2)
敗血症	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.2)
誤嚥性肺炎	1 (3.2)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.10.1

表 69. 中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
中止に至った有害事象	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.3)
敗血症	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.3)
誤嚥性肺炎	1 (4.3)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.10.2

表 70. 中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，全体集団）

被験者番号	民族	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	日本人	8[redacted]/女性	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

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

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 14.3__2.3，Appendix 16.2__4.1，Appendix 16.2__7.1

スクリーニング期

全体集団及び日本人集団でのスクリーニング期の中止に至った有害事象を表 71 及び表 72 にそれぞれ示す。

表 71. スクリーニング期の中止に至った有害事象（経口投与解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
中止に至った有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.9.1

表 72. スクリーニング期の中止に至った有害事象（経口投与解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
中止に至った有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.9.2

N-J 投与期

全体集団及び日本人集団での N-J 投与期の中止に至った有害事象を表 73 及び表 74 にそれぞれ示す。

表 73. N-J 投与期の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 31 n (%)
中止に至った有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.10.1

表 74. N-J 投与期の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
中止に至った有害事象	0

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.10.2

PEG-J 投与期

全体集団及び日本人集団での PEG-J 投与期の中止に至った有害事象を表 75 及び表 76 にそれぞれ示す。

表 75. PEG-J 投与期の中止に至った有害事象（PEG-J 解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
中止に至った有害事象	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.12.1

表 76. PEG-J 投与期の中止に至った有害事象（PEG-J 解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
中止に至った有害事象	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)
敗血症	1 (4.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.5)
誤嚥性肺炎	1 (4.5)

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.12.2

2.4.2.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象が合計 28/31 名（90.3%）に発現した。多く認められた（10%以上）注目すべき有害事象は主に消化器障害又は医療機器に関連する消化器障害であり，その内訳は切開部位痛（41.9%［13/31 名］），過剰肉芽組織（32.3%［10/31 名］），処置による疼痛（16.1%［5/31 名］），及び切開部位紅斑（12.9%［4/31 名］）であった。注目すべき有害事象の大部分は重症度が軽度から中等度であった。注目すべき有害事象である多発ニューロパチー（広域検索），体重減少，誤嚥，及び消化器障害又は医療機器に関連する消化器障害を解析したところ，全体の発現率は各 3.2%（1/31 名），12.9%（4/31 名），22.6%（7/31 名）及び 87.1%（27/31 名）であった。中止に至った「注目すべき有害事象」は誤嚥に分類された 1 件（誤嚥性肺炎）のみであった。

2.4.2.8 治験器具の不具合

治験機器の不具合が 80.6%（25/31 名）の被験者が報告された。このうち，67.7%（21/31 名）が有害事象の原因となった PQC が報告された。比較的よく報告された（10%以上）治験機器の不具合（MedDRA 基本語）は，医療機器使用部位反応（51.6%［16/31 名］），使用困難な医療機器（32.3%［10/31 名］），医療機器挿入合併症（16.1%［5/31 名］），及び医療機器関連感染（12.9%［4/31 名］）であった。敗血症による 1 件の死亡を以外に，中止に至った治験機器の不具合に関連する有害事象はなかった。

2.4.3 臨床検査値

全体集団及び日本人集団での血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び特殊な臨床検査のベースラインからの平均変化量を表 77–表 84 にそれぞれ示す。

いずれの検査項目においても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。また，ベースラインの正常値からの一貫したシフトは認められなかった。

PCS に該当する血液学的検査値が認められた被験者で関連する有害事象が同時に認められたのは，ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値が認められた 1 名（中等度の貧血），ヘマトクリット低値が認められた 1 名（軽度のメレナ），及び白血球数高値が認められた 1 名（高度の誤嚥性肺炎）のみであった。PCS 値のために中止した被験者はいなかった。

表 77. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
好塩基球 (%)	31	0.44 ± 0.289	0.33 ± 0.230	–0.10 ± 0.277	(–0.21, –0.00)
好酸球 (%)	31	1.69 ± 1.492	2.34 ± 1.532	0.65 ± 1.354	(0.15, 1. 15)
ヘマトクリット (fraction)	31	0.405 ± 0.0416	0.394 ± 0.0407	–0.011 ± 0.0229	(–0.019, –0.002)
ヘモグロビン (g/L)	31	133.9 ± 14.81	128.5 ± 15.08	–5.5 ± 8.14	(–8.4, –2.5)
リンパ球 (%)	31	23.99 ± 8.134	25.65 ± 9.541	1.66 ± 8.288	(–1.38, 4.70)
MCHC (g/L)	31	330.58 ± 9.258	327.26 ± 8.771	–3.32 ± 8.328	(–6.38, –0.27)
MCV (fL)	31	93.71 ± 4.801	92.26 ± 4.041	–1.44 ± 3.098	(–2.58, –0.31)
単球 (%)	31	5.00 ± 1.229	5.79 ± 2.086	0.79 ± 1.956	(0.07, 1.50)
好中球 (%)	31	68.88 ± 9.063	65.89 ± 11.419	–2.99 ± 9.444	(–6.46, 0.47)
血小板数 ($\times 10^9$/L)	31	259.1 ± 68.13	253.6 ± 67.40	–5.5 ± 30.32	(–16.7, 5.6)
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	31	4.34 ± 0.524	4.28 ± 0.479	–0.06 ± 0.250	(–0.15, 0.04)
白血球数 ($\times 10^9$/L)	31	6.14 ± 2.361	6.06 ± 1.418	–0.08 ± 1.984	(–0.80, 0.65)

MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度，MCV = 平均赤血球容積，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.1

表 78. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，日本人集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
好塩基球 (%)	23	0.43 ± 0.208	0.33 ± 0.252	−0.10 ± 0.224	(−0.20, 0.00)
好酸球 (%)	23	1.75 ± 1.485	2.28 ± 1.633	0.53 ± 1.389	(−0.07, 1.14)
ヘマトクリット (fraction)	23	0.403 ± 0.0460	0.397 ± 0.0437	−0.006 ± 0.0222	(−0.016, 0.003)
ヘモグロビン (g/L)	23	132.8 ± 16.22	128.1 ± 16.42	−4.7 ± 8.76	(−8.5, −0.9)
リンパ球 (%)	23	24.39 ± 8.066	23.90 ± 8.890	−0.49 ± 6.534	(−3.31, 2.34)
MCHC (g/L)	23	329.39 ± 9.089	324.57 ± 7.615	−4.83 ± 8.505	(−8.50, −1.15)
MCV (fL)	23	93.44 ± 4.979	92.07 ± 3.800	−1.37 ± 3.194	(−2.75, 0.01)
単球 (%)	23	4.63 ± 1.055	5.31 ± 2.070	0.68 ± 2.079	(−0.22, 1.58)
好中球 (%)	23	68.80 ± 9.392	68.17 ± 10.875	−0.63 ± 8.018	(−4.10, 2.84)
血小板数 ($\times 10^9$/L)	23	251.1 ± 59.12	243.3 ± 55.61	−7.8 ± 33.64	(−22.3, 6.8)
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	23	4.33 ± 0.586	4.32 ± 0.519	−0.01 ± 0.255	(−0.12, 0.10)
白血球数 ($\times 10^9$/L)	23	5.91 ± 2.239	6.05 ± 1.526	0.14 ± 1.950	(−0.70, 0.99)

MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度，MCV = 平均赤血球容積，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.2

表 79. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
アルブミン (g/L)	31	44.4 ± 2.16	42.5 ± 5.07	−1.9 ± 4.76	(−3.6, -0.1)
アルカリホスファターゼ (U/L)	31	82.1 ± 27.61	91.6 ± 60.03	9.5 ± 56.37	(−11.2, 30.2)
ALT (U/L)	31	15.9 ± 8.22	12.4 ± 18.97	−3.5 ± 19.72	(−10.8, 3.7)
AST (U/L)	31	20.0 ± 6.27	24.8 ± 44.13	4.8 ± 41.71	(−10.5, 20.1)
重炭酸塩 (mmol/L)	31	22.9 ± 1.84	23.7 ± 1.94	0.8 ± 2.23	(−0.1, 1.6)
BUN (mmol/L)	31	6.34 ± 1.921	6.48 ± 1.889	0.14 ± 1.903	(−0.56, 0.84)
カルシウム (mmol/L)	31	2.281 ± 0.0687	2.263 ± 0.0833	−0.018 ± 0.0808	(−0.047, 0.012)
コレステロール (mmol/L)	31	4.908 ± 0.8967	4.375 ± 0.9315	−0.533 ± 0.8031	(−0.828, -0.239)
塩素 (mmol/L)	31	104.6 ± 3.22	104.7 ± 2.85	0.1 ± 2.62	(−0.9, 1.1)
CPK (U/L)	31	138.9 ± 76.48	99.7 ± 45.48	−39.2 ± 59.06	(−60.9, −17. 5)
クレアチニン (µmol/L)	31	60.7 ± 14.85	51.6 ± 15.08	−9.1 ± 9.40	(−12.5, −5.6)
GGT (U/L)	31	19.9 ± 12.09	15.5 ± 8.96	−4.4 ± 11.39	(−8.5, −0.2)
血糖 (mmol/L)	31	5.97 ± 1.284	5.56 ± 1.087	−0.41 ± 1.265	(−0.87, 0.06)
無機リン酸 (mmol/L)	31	1.174 ± 0.1421	1.220 ± 0.1258	0.046 ± 0.1581	(−0.012, 0.104)
LDH (U/L)	31	210.1 ± 56.01	201.8 ± 68.63	−8.3 ± 54.04	(−28.1, 11.5)
ナトリウム (mmol/L)	31	141.4 ± 2.64	141.5 ± 2.13	0.1 ± 2.74	(−0.9, 1.1)
カリウム (mmol/L)	31	4.06 ± 0.326	4.18 ± 0.357	0.13 ± 0.359	(−0.01, 0.26)
総ビリルビン (µmol/L)	31	7.9 ± 4.43	7.6 ± 4.05	−0.2 ± 2.28	(−1.1, 0.6)
総たん白 (g/L)	31	68.5 ± 4.26	67.2 ± 5.22	−1.3 ± 3.63	(−2.6, 0.1)
中性脂肪 (mmol/L)	31	1.107 ± 0.4653	1.234 ± 0.6690	0.127 ± 0.6061	(−0.095, 0.349)
尿酸 (µmol/L)	31	246.6 ± 69.21	216.3 ± 60.48	−30.3 ± 44.20	(−46.5, −14.1)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，GGT = ガンマグルタミルトランスフェラーゼ，LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.2.1

表 80. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，日本人集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
アルブミン (g/L)	23	44.1 ± 2.32	42.0 ± 5.74	−2.1 ± 5.52	(−4.5, 0.3)
アルカリホスファターゼ (U/L)	23	83.3 ± 30.25	96.4 ± 68.40	13.1 ± 65.07	(−15.1, 41.2)
ALT (U/L)	23	17.6 ± 8.53	14.2 ± 21.78	−3.4 ± 22.87	(−13.3, 6.5)
AST (U/L)	23	20.5 ± 7.04	26.9 ± 51.28	6.4 ± 48.51	(−14.6, 27.4)
重炭酸塩 (mmol/L)	23	22.7 ± 1.53	23.9 ± 2.07	1.2 ± 2.19	(0.3, 2.2)
BUN (mmol/L)	23	6.27 ± 1.919	6.49 ± 1.912	0.22 ± 2.013	(−0.65, 1.09)
カルシウム (mmol/L)	23	2.273 ± 0.0693	2.236 ± 0.0751	−0.037 ± 0.0817	(−0.072, −0.002)
コレステロール (mmol/L)	23	5.008 ± 0.9172	4.401 ± 1.0250	−0.607 ± 0.8357	(−0.969, −0.246)
塩素 (mmol/L)	23	105.4 ± 3.22	105.6 ± 2.62	0.2 ± 3.01	(−1.1, 1.5)
CPK (U/L)	23	137.4 ± 66.97	92.6 ± 34.00	−44.8 ± 55.18	(−68.7, −21.0)
クレアチニン (µmol/L)	23	57.7 ± 14.90	47.7 ± 13.42	−10.0 ± 9.37	(−14.1, −6.0)
GGT (U/L)	23	18.7 ± 9.46	15.5 ± 9.76	−3.1 ± 11.27	(−8.0, 1.7)
血糖 (mmol/L)	23	6.06 ± 1.410	5.68 ± 1.188	−0.37 ± 1.404	(−0.98, 0.23)
無機リン酸 (mmol/L)	23	1.161 ± 0.1494	1.193 ± 0.1210	0.032 ± 0.1582	(−0.036, 0.101)
LDH (U/L)	23	218.3 ± 61.61	207.9 ± 77.02	−10.3 ± 62.06	(−37.2, 16.5)
ナトリウム (mmol/L)	23	142.1 ± 2.55	141.8 ± 2.27	−0.3 ± 2.99	(−1.6, 1.0)
カリウム (mmol/L)	23	4.01 ± 0.303	4.17 ± 0.386	0.17 ± 0.338	(0.02, 0.31)
総ビリルビン (µmol/L)	23	7.3 ± 3.83	7.3 ± 3.28	0.0 ± 2.38	(−1.0, 1.1)
総たん白 (g/L)	23	67.2 ± 4.02	65.9 ± 5.32	−1.3 ± 4.05	(−3.0, 0.5)
中性脂肪 (mmol/L)	23	1.146 ± 0.4841	1.217 ± 0.6499	0.071 ± 0.5877	(−0.183, 0.325)
尿酸 (µmol/L)	23	251.4 ± 73.93	218.5 ± 65.39	−32.8 ± 33.16	(−47.2, −18.5)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BUN = 血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，GGT = ガンマグルタミルトランスフェラーゼ，LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.2.2

表 81. 尿検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
pH	31	6.52 ± 0.908	6.16 ± 0.789	−0.35 ± 0.818	(−0.66, −0.05)
尿比重	31	1.0194 ± 0.00740	1.0229 ±0.00624	0.0035 ± 0.00807	(0.0006, 0.0065)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.3.1

表 82. 尿検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，日本人集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
pH	23	6.76 ± 0.864	6.26 ± 0.721	−0.50 ± 0.879	(−0.88, −0.12)
尿比重	23	1.0180 ± 0.00614	1.0222 ± 0.00598	0.0042 ± 0.00861	(0.0005, 0.0079)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.3.2

表 83. 特殊な臨床検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

評価項目	N	平均± SD			95% CI
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	
血清中葉酸 (ng/mL)	30	10.04 ± 5.501	8.00 ± 4.881	−2.16 ± 4.823	(−3.96, −0.36)
ホモシステイン (nmol/mL)	30	10.54 ± 3.115	14.37 ± 8.103	3.98 ± 6.444	(1.58, 6.39)
メチルマロン酸 (μmol/L)	30	0.221 ± 0.0745	0.237 ± 0.0840	0.018 ± 0.0705	(−0.008, 0.045)
ビタミン B_{12} (pg/mL)	30	558.1 ± 336.29	516.0 ± 267.13	−10.7 ± 319.63	(−130.1, 108.6)
ビタミン B_6（ピリドキサール）(ng/mL)	30	15.40 ± 43.905	14.43 ± 39.335	−1.42 ± 33.359	(−13.88, 11.04)
ビタミン B_6（ピリドキサミン） (ng/mL)	30	0.22 ± 0.073	0.20 ± 0.000[a]	−0.02 ± 0.075	(−0.04, 0.01)
ビタミン B_6（ピリドキシン） (ng/mL)	30	3.12 ± 0.665	3.00 ± 0.000[a]	−0.12 ± 0.676	(−0.38, 0.13)

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
注：ベースラインでは 31 例
a. すべての測定値が定量限界未満であった。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.4.1

表 84. 特殊な臨床検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，日本人集団）

評価項目	N	平均± SD			95% CI
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	
血清中葉酸 (ng/mL)	22	8.70 ± 4.926	6.69 ± 2.771	−2.1 ± 3.220	(−3.55, −0.70)
ホモシステイン (nmol/mL)	22	10.91 ± 3.391	14.41 ± 9.296	3.68 ± 7.348	(0.42, 6.94)
メチルマロン酸 (μmol/L)	22	0.231 ± 0.0703	0.239 ± 0.0788	0.011 ± 0.0696	(−0.019, 0.042)
ビタミン B_{12} (pg/mL)	22	503.0 ± 316.19	557.4 ± 289.59	99.6 ± 192.84	(14.1, 185.1)
ビタミン B_6（ピリドキサール）(ng/mL)	22	7.33 ± 7.734	10.70 ± 32.845	3.12 ± 33.684	(−11.81, 18.06)
ビタミン B_6（ピリドキサミン） (ng/mL)	22	0.20 ± 0.021	0.20 ± 0.000[a]	0.00 ± 0.021	(−0.01, 0.00)
ビタミン B_6（ピリドキシン） (ng/mL)	22	3.00 ± 0.000[a]	3.00 ± 0.000[a]	0.00 ± 0.000	—

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
注：ベースラインでは 23 例
a. すべての測定値が定量限界未満であった。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 14.3__4.1.4.2

2.4.4 バイタルサイン及び ECG

バイタルサイン値又は 12 誘導心電図データには，臨床的に意味のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった。PCS に該当するバイタルサイン値が認められた被験者で関連する有害事象が同時に認められたのは，体重低値が認められた 3 名（軽度の体重減少），血圧低値が認められた 2 名（軽度の血圧低下），及び血圧高値が認められた 1 名（軽度の高血圧）のみであった。PCS 値又は PCS に該当するバイタルサイン値と関連がある有害事象のために中止した被験者はいなかった。12 誘導心電図で臨床的に注目すべき変化はなかった。

2.5 薬物動態の結果

該当なし。

2.6 結論

LCIG は，利用可能な治療選択肢が限られている進行期パーキンソン病患者集団の大きなアンメット・メディカル・ニーズに応えられる可能性があると考えられる。

運動症状の改善，OFF 時間の減少及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の相補的な増加ともに，生活の質に関するスケール及び臨床スケール（PDQ-39，CGI-I，及び PGI-C を含む）の改善が認められたことから，LCIG による症状改善の有益な効果が確認された。報告された有害事象は，機器に関連した処置で想定される有害事象，及びレボドパ又はレボドパ / カルビドパの投与を受けた進行期パーキンソン病患者集団に想定される有害事象であった。多くの有害事象は軽度又は中等度であった。

統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性の結果，並びに本試験で認められた忍容性及び許容される安全性所見は，レボドパに対する治療反応性を有し，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者における LCIG 投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものであった。

3 付録

3.1 重篤な有害事象の個別症例の詳細

被験者番号 1403（51779）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	誤嚥性肺炎	X			X
2	医療機器屈曲	X			X
3	医療機器位置異常	X			X
4	消化管穿孔	X			X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
51779	1403	LCIG	7[redacted]歳	女性	アジア人

事象 1 の臨床経過：

本被験者は 7[redacted]歳のアジア人女性であり，関連のある既往歴として進行期パーキンソン病，喘息及び消化性潰瘍疾患を有し，重篤な有害事象として誤嚥性肺炎，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。1 日目に N-J チューブが挿入された後，2 日目に LCIG の投与が開始された。15 日目に PEG-J チューブが留置され，その後 LCIG の投与が継続された。

1 日目に，N-J チューブが挿入された後，過剰な胃液の症状を伴う誤嚥性肺炎の事象が発現し，酸素飽和度（以下「SPO_2」）レベルが 85%に低下した（基準範囲：93%–100%）。胸部 X 線検査では異常は認められなかった。2 日目に，コンピュータ断層撮影（以下「CT」）スキャンで両側下葉背側部分に異常な影が認められ，誤嚥性肺炎が疑われた。関連のある臨床検査値を以下の表に示す。4 日目に，被験者は全身倦怠，頭痛及び肩痛を訴えた。5 日目に，被験者は報告済みの症状に加えて軽度の乾性咳嗽を訴えた。同日，CT スキャンで胸水及び炎症の増悪が認められた。治療には meropen，Yucion-S 及び酸素が含まれた。9 日目に，非重篤な事象として食欲減退が発現した。10 日目に，再度実施した CT スキャンで右肺の胸水は消失したことが確認された。左肺には反応性の貯留がみられ，両肺の背側部分に X 線検査で改善が認められた。11 日目に，誤嚥性肺炎の事象は回復したと判断された。この事象による治験薬投与の中断はなかった。

治験責任医師と治験依頼者はともに，誤嚥性肺炎の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，当該事象は治療システムと関連がある可能性が高いと報告した。

関連のある臨床検査値

試験日	C-反応性たん白 （基準範囲：0.2 mg/dL 未満）	白血球数 （基準範囲：3.3 – 9.4 × 10^3/μL）
2 日目	6.17	18.75
3 日目	9.35	13.40
4 日目	12.45	15.78
10 日目	1.17	6.49

事象 2，3，4 の臨床経過：

54 日目に，胃瘻部位切開周囲の発赤が発現し，ポンプからアラームが出ていると報告された。被験者はチューブを洗浄し，カセットを交換したが，ポンプのアラームは続いた。同日，被験者は治験責任医師及び消化器病専門医の診察を受け，胃瘻部位周囲の発赤が確認された。57 日目に，X 線検査で J チューブの移動が認められ，被験者は PEG-J チューブの再留置のため入院した。しかし，消化器病専門医が数回試みたが，解剖学的制約のため再留置は成功しなかった。59 日目に，再び PEG-J チューブの挿入手技を実施した。60 日目に，X 線検査で，PEG-J チューブの遠位部分が空腸のトライツ靭帯を越えた適切な部位に留置されていることが確認された。しかし，LCIG の投与を開始すると，被験者は腹痛を訴えた。そのため，CT スキャンを実施したところ，十二指腸憩室に穿孔が認められた。胃チューブが挿入され，治験薬の投与は中断された。同日の関連のある臨床検査値は，C-反応性タンパク（以下「CRP」）が 4.00 mg/dL（基準範囲：0.0–0.2 mg/dL），白血球数が 9.64 × 10^3 /mcL（基準範囲：3.3–9.4 × 10^3 /μL）であった。消化器外科医に相談し，meropen，Bfuild，biofermin，buscopan，calonel，cefamizin，gasmotin，sandostatin，selbex，sodem 3AG 及び voltran 並びに低圧持続吸引による保存的な治療が決定された。60 日目に，医療機器屈曲及び医療機器位置異常の事象は回復したと判断された。64 日目に，栄養投与のために中心静脈カテーテルが挿入され，胃チューブが抜去された。71 日目に，胸部及び腹部 X 線検査で横隔下の free air はほぼ消失しているのが認められた。同日，流動食が開始された。72 日目に，治験薬システムが再開された。73 日目には腹痛の悪化は認められなかった。79 日目に，通常食が開始され，消化管穿孔の事象は同日に回復したと判断された。胃チューブと中心静脈カテーテルは抜去された。81 日目に，被験者は退院した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，医療機器屈曲の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，当該事象は PEG-J チューブと関連がある可能性が高いと報告した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，医療機器位置異常の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，当該事象は PEG-J チューブと関連がある可能性が高いと報告した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，消化管穿孔の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，当該事象は医療機器と関連がある可能性が高いと報告した。

被験者番号 1801（45607）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	大腿骨骨折	X			
2	栄養障害				X
3	誤嚥性肺炎	X	X		X
4	敗血症	X	X	X	
5	播種性血管内凝固	X			

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45607	1801	LCIG	8[redacted]歳	女性	アジア人

事象 1，2，3，4，5 の臨床経過：

本被験者は 8[redacted] 歳のアジア人女性であり，関連のある既往歴としてパーキンソン病，左鎖骨の骨折，骨粗鬆症，及び恥骨骨折を有し，大腿骨骨折，栄養障害，誤嚥性肺炎，敗血症及び播種性血管内凝固の事象が発現し，転帰が死亡となった。1 日目に N-J チューブが挿入された後，2 日目に LCIG の投与が開始された。9 日目に PEG-J チューブが留置され，その後，PEG-J チューブを介した LCIG の投与が開始された。

25 日目に，大腿骨骨折の事象が発現した。自宅で発見されたところ，拘束されていた椅子から転倒しており，歩行が困難となって疼痛が増した。26 日目に，被験者は緊急治療室に搬送された。同日，X 線検査で右大腿骨頸の骨折が認められ，被験者は入院した。34 日目に，右人工股関節全置換術が実施され，術後失血が認められた。35 日目に，被験者は輸血を受けた。関連のある臨床検査結果を以下の表に示す。43 日目に，非重篤な注目すべき事象として栄養障害が発現した。62 日目に，誤嚥性肺炎が発現し，摂氏 37.8 度の発熱，SPO_2 の 90%への低下（基準範囲は報告されていない）及び CRP 増加の症状を伴った。その他の関連する臨床検査結果は以下の表に示す。63 日目に，大腿骨骨折の事象は回復したと判断された。同日，胸部 X 線写真で右肺硬化が認められ，血液培養の結果は肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）陽性であった。被験者は酸素，Zosyn，輸血，Bridion，Eslax，Fentanyl，Neo Synesin Kowa，Physio，Suprane,，Ultiva 及び Voluven による治療を受けた。64 日目に，被験者は敗血症を発現し，血液ガスレベルは 65 日目に pH 7.312，pCO_2 65.6，pO_2 107.9 及び HCO_3：32.4（基準範囲は報告されていない）となった。その他の関連する臨床検査結果は以下の表に示す。同日に，被験者は播種性血管内凝固と診断され，播種性血管内凝固スコアが 5，PT-INR が 2:42 及び FDP が 13.2 であり，Recomodulin

の投与を受けた。65 日目に，被験者の心拍数は 40–50，収縮期血圧（SBP）は 75–80 mmHg であった。被験者は dobutamine による治療を受けた。66 日目の頭部の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）は代謝性脳症と一致していた。73 日目に，recomodulin が中止された。76 日目に，被験者のヘモグロビンは 7.0 g/dL（基準範囲：11.1–15.2 g/dL）であり，被験者は 77 日目に 2 単位の輸血を受けた。80 日目に，MRI で尾状核及び被殻の高信号域の縮小が認められた。83 日目に，症状が悪化して SPO_2 が 70%–60%（基準範囲は報告されていない）となり，被験者は酸素による治療を受けた。追加の治療には zosyn，RBC-LR，catabonLow 及び meropen が含まれた。84 日目に，SBP が 80 mmHg を下回ったため，dobutamine の投与量が増量された。85 日目に，被験者は呼吸性アシドーシスと診断され，血圧が 66/38 mmHg に，SPO_2 が 50%に，心拍数が 40 拍 / 分に低下した。被験者はノルアドレナリンによる治療を受け，BIPAP が使用された。同日，被験者は夜間に心停止となり，心肺蘇生法が実施されたが，成功しなかった。被験者は 86 日目に死亡が確認され，死因は敗血症性ショックとされた。

関連のある臨床検査値

試験日	ヘモグロビン（基準範囲：11.1 – 15.2 g/dL）	C-反応性たん白（基準範囲：0 – 0.2 mg/dL）	白血球数（基準範囲：153 – 346 × 10^9/L）
34 日目	11.1	0.9	報告なし
35 日目	6.3	1.2	報告なし
48 日目	7.4	0.4	報告なし
50 日目	11.7	0.4	報告なし
63 日目	報告なし	9.1	報告なし
64 日目	10.8	10.4	89
65 日目	9.5	8.3	76
70 日目	8.8	3.0	88
84 日目	9.1	6.8	326

治験責任医師と治験依頼者はともに，大腿骨骨折の事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，大腿骨骨折は骨折と同じ時期に発現転倒と関連がある可能性が高く，また，被験者に 2 回の骨折の既往歴があること及び進行期パーキンソン病患者では転倒がよくみられることと関連がある可能性が高いと報告した。

治験責任医師は，栄養障害の事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，誤嚥性肺炎の事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，誤嚥性肺炎は治験責任医師により報告された Wearing-Off 現象による嚥下障害と関連がある可能性が高く，また，この事象の発現より前に被験者が治験薬を中止したことと関連がある可能性が高いと報告した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，敗血症の事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，敗血症は基礎にある嚥下障害による誤嚥性肺炎が先行して悪化したことと関連がある可能性が高く，また，この事象の発現より前に被験者が治験薬を中止したことと関連がある可能性が高いと報告した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，播種性血管内凝固の事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，播種性血管内凝固は敗血症が先行して悪化したことと関連がある可能性が高く，また，この事象の発現より前に被験者が治験薬を中止したことと関連がある可能性が高いと報告した。

被験者番号 3002（49720）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	腹痛	X			X
2	便秘	X			X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
49720	3002	LCIG	6[redacted]歳	女性	アジア人

事象 1 及び 2 の臨床経過：

本被験者は 6[redacted] 歳のアジア人女性であり，関連のある既往歴としてパーキンソン病及び慢性胃炎を有し，重篤な有害事象として腹痛及び便秘が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入された後，同日に LCIG の投与が開始された。5 日目に PEG-J チューブが留置され，その後 LCIG の投与が継続された。

5 日目に，PEG-J チューブか留置された後で，被験者は間欠性の腹痛を訴え始めた。9 日目に，重篤な有害事象として腹痛及び便秘が発現した。10 日目に，腹部の X 線検査でガスによる腸の膨張が認められた。治療には suspen ER，acetaminophen，dicetel，glycerin enema，cefradin，flasinyl，dulcolax suppository，duphalac easy syrup 及び mago が含まれた。16 日目に，腹部の X 線検査で非特異的な腸のガス像が認められ，被験者は同日に退院して帰宅した。腹痛及び便秘の事象は 22 日目に回復したと判断された。これらの事象による治験薬投与の中断はなかった。

治験責任医師と治験依頼者はともに，腹痛の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。

治験責任医師と治験依頼者はともに，便秘の事象は治験薬システムとの「関連あり」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。

被験者番号 4101（50068）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	メレナ	X			

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
50068	4101	LCIG	6[redacted]歳	男性	アジア人

事象 1 の臨床経過：

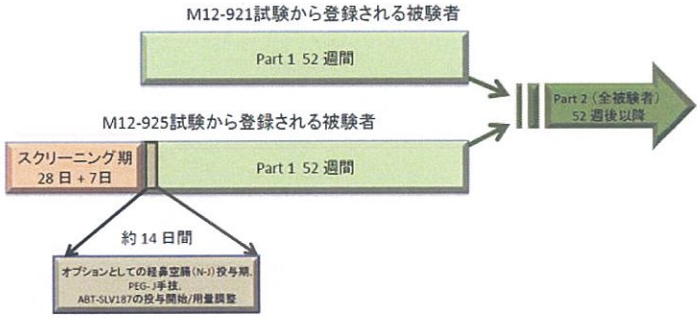
本被験者は 6[redacted] 歳のアジア人男性であり，軽度の潰瘍の既往歴を有し，重篤な有害事象としてメレナが発現した。1 日目に N-J チューブが挿入された後，LCIG の投与が開始された。4 日目に PEG-J チューブが留置され，その後 LCIG の投与が継続された。1 日目に，非重篤な事象として軽度の胃潰瘍が発現した。潰瘍は生検時の内視鏡検査で発見された。11 日目に，メレナの事象が発現した。被験者は同日に緊急治療室を訪れた。腹部 X 線検査でガスが充満した顕著な腸ループが認められた。関連のある臨床検査値として，11 日目のヘモグロビンが 12.2 g/dL（基準範囲：14–18 g/dL），12 日目のヘマトクリットが 30.5%（基準範囲：39%–52%）及びヘモグロビンが 10.4 g/dL（基準範囲：14–18 g/dL）であった。消化器病専門医は，この事象は N-J チューブの挿入及び LCIG の投与開始前に生検の結果として発現したと判断した。被験者は esomeprazole 及び sodium chloride による治療を受けた。12 日目に，被験者は退院した。この事象は 12 日目に回復したと判断された。この事象による治験薬投与の中断はなかった。追加情報は提供されていない。

治験責任医師と治験依頼者はともに，メレナの事象は治験薬システムとの「関連なし」，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との「関連なし」と判断した。治験依頼者は，内視鏡所見は報告されていないが，タール様便及び血中ヘモグロビン濃度の急速な低下は上部消化管出血の証拠を示唆するものであると報告した。時間的な可能性を考えると，この事象の原因は，PEG-J 手技の前に，生検での内視鏡検査で認められた胃潰瘍の増悪である可能性が最も高い。タール様便又は上部消化管出血と関連があると思われる薬物治療やその他の既往歴は認められなかった。

M12-923 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： An Open-Label Two-Part Extension Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-SLV187 in Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Persistent Motor-Complications Despite Optimized Treatment with Available Anti Parkinsonian Medications	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：日本 7 施設，韓国 1 施設及び台湾 2 施設	
公表文献 (参考資料) ：本報告書の作成日時点ではなし。	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2014 年 3 月 10 日 最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：III
目的： 本試験の主要な目的は，既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象として，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」，既に市販されている国では Duodopa®及び Duopa®）を長期間投与した時の安全性及び忍容性を評価することである。副次的な目的としては，LCIG を 12 ヵ月以上投与した時の有効性の長期的維持を評価する。	
治験方法： 本試験は既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない，継続した運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象とし，LCIG（市販されている国では Duodopa®又は Duopa®）を長期投与した時の安全性及び忍容性を検討する，実施中の 2 期からなる多施設共同，非盲検，第 III 相継続試験である。 M12-923 試験は，アジア地域での国際共同治験として実施した第 III 相試験である M12-921 試験を完了した被験者，あるいは日本で実施した第 II 相試験である M12-925 試験に参加し，本試験のすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しない被験者を登録した。また、海外で既に本剤の投与経験があり，かつ本邦において継続した本剤投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した患者も登録することができる。 M12-921 試験では，被験者は経胃瘻空腸（以下「PEG-J」）チューブを介して LCIG を 12 週間投与されており，M12-923 試験では M12-921 試験の最終の投与量で試験を継続した。M12-921 試験での最終来院時を M12-923 試験のベースラインとして使用した。本試験の試験デザインを以下に示す。  	

治験方法（続き）：

また，M12-921 試験から登録される被験者の観察検査スケジュールを表 2 及び表 3 に，M12-925 試験から登録される被験者の観察検査スケジュールを表 4 及び表 5 に示す。

M12-921 試験から登録される被験者の場合は，（i）Part 1（52 週間）及び（ii）Part 2（52 週間以降）の 2 つの期間から構成された。

M12-925 試験では，被験者は経鼻空腸（以下「N-J」）チューブを介した LCIG の 21 日間投与が計画されていた。M12-925 試験を完了した被験者は，試験終了時に N-J チューブが取り除かれ，その後は経口でのパーキンソン病治療が実施された。M12-925 試験から登録される被験者は，N-J 投与期及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入が必要であるが，M12-925 試験を完了した被験者については，治験責任医師の判断で，N-J 投与期を省略することが可能であった。

M12-925 試験から登録される被験者の場合は，3 つの試験期間で構成されている。（i）スクリーニング期，（ii）Part 1：オプションとしての N-J 投与期，PEG-J チューブの挿入，LCIG の投与開始 / 用量調整及び Part 1 の残りの期間（52 週間），（iii）Part 2（52 週以降）。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画被験者数：37 名，組入れ例数（同意が得られた被験者数）：30 名，LCIG 投与例数：30 名

安全性解析対象例：30 名（N-J 投与期及び PEG-J 投与期）

有効性解析対象例：30 名（Full Analysis ［以下「FA」］Dataset）

診断及び主要な組入れ基準：

治験責任医師は，被験者を登録する前にすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しないことを確認した。

選択基準：

1. M12-921 試験での 12 週間の LCIG 投与を完了した被験者で，治験責任医師が LCIG の長期投与が有益であると判断した患者。あるいは（i）第 II 相試験である M12-925 試験に参加し，（ii）治験責任医師が M12-923 試験における LCIG の長期投与が有益であると判断し，（iii）安全性の理由により M12-925 試験を中止しておらず，（iv）本試験のすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しない患者。
2. 本試験の内容をよく理解し，本試験のいかなる手順（既存治療の変更も含む）を開始する前に書面による同意をした患者。
3. 投与継続の意思がある患者。
4. 妊娠可能な女性の場合は，本治験期間を通して，下記のいずれかの避妊方法を実施できる患者。
   - 性交の禁止
   - パートナーが精管を切除している
   - 避妊リング（IUD）
   - ダブルバリア避妊法（コンドーム，避妊用スポンジ，避妊用ペッサリー又は避妊リングと殺精子性の発泡剤，ゼリー，フィルム，クリーム又は膣剤の併用）。避妊用ペッサリーは殺精子性の発泡剤又はゼリーと併用すること。避妊用ペッサリーと殺精子剤との併用は，シングルバリア避妊法とみなされる。
   - 治験薬の投与開始 3 ヵ月以上前から経口，注射又は埋め込みのホルモン避妊薬（経口，非経口又は経皮）を継続しており，本治験期間中及び治験薬投与終了後 90 日間，パートナーのシングルバリア避妊法（コンドーム等）と殺精子性の発泡剤，ゼリー，フィルム，クリーム又は膣剤の併用を実施できる患者。
   - 妊娠の可能性のある女性の場合には，M12-925 試験から登録される被験者についてはスクリーニング評価日 1，M12-921 試験から登録される被験者についてはベースライン（M12-921 試験の投与 12 週時）に実施する血清妊娠検査が陰性である患者。なお，何らかの放射線に暴露される可能性のある処置及び何らかの PEG-J 手技を実施する場合には，実施前に尿妊娠検査が陰性であることを確認すること。

男性の場合には，避妊手術（精管切除術）を受けているか，性交を行わない又はバリア避妊法（コンドーム）を，M12-925 試験から登録される被験者についてはスクリーニング評価日 1 から，M12-921 試験から登録される被験者についてはベースライン（M12-921 試験の投与 12 週時）から LCIG 投与終了後 30 日まで継続できる患者。

M12-925 試験から登録される被験者に対する追加の選択基準：

5. 経口レボドパ製剤に対する治療反応性を有すると治験責任医師が判断した進行期パーキンソン病患者。
6. はっきりとした ON と OFF の状態（運動症状の日内変動：motor fluctuation）を有することがスクリーニング評価日 1 の統一パーキンソン病評価尺度（Unified Parkinson's Disease Rating Scale，以下「UPDRS」）パート 3 及び症状日誌の評価から確認できる患者。

除外基準：

1. 他の治験に組入れられている被験者。
2. 同意取得及び本試験の実施が困難な精神医学的疾患，神経学的疾患，行動障害を有する患者。
3. 医学的，臨床検査，若しくは手術に関する問題について，治験責任医師が臨床的に問題があると判断した患者で，レボドパ治療の継続が禁忌の患者。
4. 治験実施計画書の遵守が不可能と考えられる又は非協力的な態度の患者。
5. M12-921 試験から登録される被験者では M12-921 試験の投与 12 週時点，又は M12-925 試験から登録される被験者ではベースライン来院時に，コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale，以下「C-SSRS」）の評価で自殺念慮があることが明白な患者（自殺念慮に関する質問 4 あるいは 5 に「はい」と回答した患者）。
6. 治験責任医師により LCIG の継続投与が不適当と判断された患者。

M12-925 試験から登録される被験者に対する追加の除外基準：

7. パーキンソン病治療を目的とした脳手術を施行されたことのある患者。
8. アルツハイマー病又はスクリーニング評価日 1 において他の臨床的に問題のある認知障害（ミニメンタルステート検査：Mini-Mental State Examination［MMSE］のトータルスコアが 24 点未満）を有する患者。
9. ビタミン B_{12} の低値又は血清中メチルマロン酸の上昇を伴うビタミン B_{12} 正常範囲での低値（300 pg/mL 未満）の患者。留意事項：スクリーニング評価日 2 又はそれ以前に臨床的意義が疑われるビタミン B_{12} の異常値（例：判定不能又は正常範囲での低値）があった場合には，それ以降の試験手順に入る前に，メチルマロン酸及びホモシステインの検査結果を含めた適切な評価を行うこと。
10. 治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性のある消化器障害，肝障害，腎障害又はその他の障害を有するか，その既往を有する患者（例：胃又は腸の手術）。ただし，単純虫垂切除術や胆嚢摘出術は除く。
11. LCIG 投与のための PEG-J チューブ留置が禁忌の患者，あるいは消化器病学的評価から PEG-J 手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者（例：胃壁の病理学的変性，胃前壁を腹壁に近接できない，血液凝固障害，腹膜炎，急性膵炎，麻痺性イレウス）。
12. スクリーニング開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。

併用療法：
［M12-921 試験から登録される被験者］
以下の薬剤を LCIG と併用する場合には注意を必要とした。
降圧剤，抗うつ剤，抗コリン剤，カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤（トルカポン，エンタカポン），選択的モノアミン酸化酵素 B（MAO-B）阻害剤（セレギリン，ラサジリン），他の医薬品（アマンタジン，交感神経作動薬，鉄剤）

必要な併用薬として，PEG-J チューブの交換が必要な場合は，PEG-J 手技の約 30 分前に抗生物質（第一世代又は第三世代のセファロスポリン［又は同等の抗生物質］の単回投与）の投与が推奨された。

［M12-925 試験から登録される被験者］
PEG-J 投与期開始から 28 日間は以下の薬剤の併用を禁止した。
選択的 MAO-B 阻害剤（セレギリン，ラサジリン），アマンタジン，ドパミンアゴニスト，抗コリン剤（トリヘキシフェニジル，ベンズトロピン），COMT 阻害剤（エンタカポン，トルカポン），ゾニサミド，イストラデフィリン

必要な医薬部外品として，PEG-J 手技後の栄養摂取量の管理のため，栄養補助食品の使用が推奨された。

併用禁止療法：
LCIG 投与期間中は以下の薬剤の併用を禁止した。
統合失調症治療薬，パーキンソン病治療薬，中枢作用性降圧剤，精神刺激薬又は交感神経興奮薬，抗けいれん薬等
M12-925 試験から登録される被験者は，PEG-J チューブでの LCIG 投与開始から 28 日間は LCIG の単独投与とした。

救済療法：
［M12-921 試験から登録される被験者］
経口レボドパ / カルビドパ配合錠は 16 時間の LCIG 投与の時間帯以降の夜間に，補助的な治療としてのみ投与可能とした。経口レボドパ / カルビドパ配合錠は，LCIG の追加投与に反応しない重度の医学的な必要性が生じた場合，又は医療機器の不具合等の理由で LCIG 投与が中断した場合の救済療法を除き，通常 LCIG の投与が行われる日中に使用してはいけないものとした。

［M12-925 試験から登録される被験者］
用量調整時の救済療法として，投与開始 / 用量調整時には経口レボドパ / カルビドパ配合錠は 16 時間の LCIG 投与の時間帯以降の夜間に，補助的な治療としてのみ投与可能とした。経口レボドパ / カルビドパ配合錠は医療機器の不具合により LCIG の投与が中断された場合の救済療法以外には，日中の使用は不可とした。

治療期間：
本試験は本剤が治験参加国で製造販売が承認されるまで継続する。被験者は最短 52 週間（Part 1）本試験に参加する。

対照薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法及びバッチ番号：
該当なし

評価基準：

安全性：

安全性は，有害事象の観察，臨床検査，バイタルサイン，身体的所見，神経学的検査，安静時の 12 誘導心電図検査，治験機器の不具合，C-SSRS，及び睡眠発作，黒色腫又は衝動的行動の観察を評価した。

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 治験機器の不具合
- 神経学的検査での異常所見
- ミネソタ衝動制御障害面接（以下「MIDI」）での衝動性
- 睡眠発作に関する質問票での睡眠発作
- C-SSRS での自殺念慮，自殺行為

有効性：

パーキンソン病症状日誌に関する評価項目は，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間とした。

その他の有効性の評価項目は以下のとおりとした。

- UPDRS の総スコア，パート 1 からパート 4 のサブスコア及びジスキネジア関連項目のスコアのベースラインからの変化
- パーキンソン病生活の質に関する質問票（以下「PDQ-39」）の総スコア及び各構成要素のスコアのベースラインからの変化
- 患者による全般的印象度評価（以下「PGI-C」）スコア及びレスポンダー（「やや良くなった」以上）の割合
- 臨床最終全般改善度（以下「CGI-C」）スコア

統計手法：

解析対象集団：

今回の中間解析は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（カットオフ日）又はそれ以前に M12-921 試験のデータベース及び M12-923 試験のデータベースに収載されたデータを対象に行った。統計解析には以下の解析対象集団を使用した。ただし，海外で既に投与経験のある患者については，解析対象集団に含めなかった。

経口投与解析対象集団

経口投与解析対象集団は，M12-923 試験で経口の治験薬であるレボドパ / カルビドパ配合錠を 1 回以上投与された全被験者集団。経口投与解析対象集団は，経口治験薬の投与を受けたすべての被験者の安全性評価に使用した。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，M12-925 試験から登録され，N-J チューブの挿入又は PEG-J チューブ挿入を受けた被験者，及び M12-921 試験から登録され，M12-923 試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた被験者と定義した。安全性解析対象集団は安全性を評価するための主要な解析対象集団とした。

Full Analysis Dataset

FA Dataset には安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち，以下の a 又は b のいずれかを満たす被験者とした。

a. ベースライン時と Part 1 で 1 回以上の症状日誌，UPDRS 又は PDQ-39 の有効性評価を受けた被験者。

b. Part 1 で CGI-C 又は PGI-C の評価を受けた被験者。

統計手法（続き）：

有効性（続き）：

ベースラインと最終値の定義

M12-925 試験から登録される被験者のベースライン値は，経口の治験薬を投与開始する直前の最後の値と定義した。M12-921 試験から登録される被験者のベースライン値は，M12-921 試験のスクリーニング期間における経口治験薬を投与開始する直前の値と定義した。有効性の最終値は，M12-923 試験の治験薬の最終投与 1 日後までの最後の欠測でない値，安全性の最終来院値は LCIG 用の治験機器を取り除いてから 1 日後までの最後の欠測でない値と定義した。

M12-921 試験を完了した被験者は，M12-921 試験及び M12-923 試験の累積データについて要約した。

統計上の有意水準

特に記載しない限り，検定は両側検定を用い，有意水準 $\alpha = 0.050$ で帰無仮説を棄却した。

有効性：

有効性の解析は FA Dataset で実施した。

以下の有効性の評価項目に関しては，各来院日の測定値及び最終測定値の，記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。最終測定値とは，試験期間を通して LOCF にて求めた最終値と定義した。

症状日誌，UPDRS 及び PDQ-39 におけるベースラインから最終測定値への変化量の解析は 1 標本 t 検定で実施し，ベースラインから各来院時までの変化量は混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて平均変化量を推定した。モデルは固定効果として国及び来院日，共変量としてベースライン及び交互作用としてベースライン×来院日を含めた。

安全性：

主要な解析集団である安全性解析対象集団を用いて安全性及び忍容性の評価を実施した。

有害事象は MedDRA の器官別大分類別及び基本語を用いて集計した。有害事象は重症度別及び因果関係別に集計した。

臨床検査値は，ベースラインからの変化も含めて集計した。著明な異常値に関しては，頻度表を作成した。基準値を基にシフト表を作成した（低値，正常値，高値）。

忍容性は本試験を完了した被験者数で評価した。

バイタルサインはベースラインからの変化も含めて集計した。著明な異常値に関しては，頻度表を作成した。

治験機器に関する不具合（チューブのよじれ，チューブのずれ，チューブコネクタの異常，ポンプの技術的な異常）の発現率は，報告された被験者の数を集計した。

被験者数の設定根拠：

本試験は非盲検の継続投与試験であり，第Ⅱ相試験である M12-925 試験に参加し，本試験のすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しない被験者，あるいは第Ⅲ相試験である M12-921 試験を完了した被験者を対象とした。予想登録被験者数は 37 名であった。

中間解析：

第 1 回目の中間解析は，継続中のすべての被験者が累積で LCIG の PEG-J チューブを介した投与 24 週時を終了した時点（M12-921 試験から登録される被験者では M12-923 試験の投与 12 週時，M12-925 試験から登録される被験者では PEG-J チューブを介した投与 24 週時），又は中止した被験者のデータを用いて実施した。投与 24 週時までの[redacted]解析のカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。第 2 回目の中間解析は，すべての被験者が LCIG の投与 52 週時を終了した時点（M12-921 試験から登録される被験者では M12-923 試験の投与 40 週時，M12-925 試験から登録される被験者では PEG-J チューブを介した投与 [redacted] 週時）又は中止した被験者のデータを用いて実施した。投与 52 [redacted] までの[redacted]解析のカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

表 2. M12-921 試験からの被験者における試験スケジュール:Part 1

	Part 1														
来院*	PEG-J 1 日目 (ベースライン)[a]	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週/ 中止時[c]	フォローアップ**
来院日の許容範囲	対象外	±7 日													
同意説明・取得	X														
選択/除外基準	X														
身体的所見	X			X			X			X				X	X
体重	X	X	X	X			X			X				X	X
バイタルサイン[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査	X			X			X			X				X	
12 誘導心電図検査	X			X			X			X				X	
臨床検査	X			X			X			X				X	
特殊な臨床検査	X			X			X			X				X	
血清妊娠検査	X													X[c]	
尿妊娠検査	X			X			X							X	
悪性黒色腫の検査	X						X							X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MIDI	X			X			X			X			X	X	
睡眠発作に関する質問票	X			X			X			X			X	X	
UPDRS	X			X			X			X			X	X	

来院*	Part 1														
	PEG-J 1 日目[a]	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週/中止時[c]	フォローアップ**
治験薬の交付	4 週ごと														
PEG-J チューブの交換	6 ヵ月ごと														
チューブ挿入位置の X 線検査[d]				X										X	
胃瘻の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Drug Prescription Record（治験薬処方記録）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
投与日誌[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
パーキンソン病症状日誌[e]	X	X		X			X			X			X	X	
PDQ-39	X			X			X			X			X	X	
CGI-C	X													X	
PGI-C	X													X	
PEG-J の抜去[c]														X[c]	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験機器の不具合	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CGI-C = 臨床最終全般改善度，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，PDQ-39 = パーキンソン病生活の質に関する質問票，
PEG-J = 経胃瘻空腸，PGI-C = 患者による全般的印象度評価，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

* 治験責任医師又は被験者が必要と判断した場合には予定外の来院を可能とした。

** Part 1，Part 2 ともに，フォローアップ期の来院は，中止後（PEG-J チューブ抜去後）7 日とした。

a. M12-921 試験 12 週完了時のデータを本試験のベースラインとして使用した。M12-925 試験から登録される被験者については，表 4 を参照。
b. 試験スケジュールに従って，体温（腋窩）及び立位でのバイタルサインの測定を実施した。
c. 中止時に実施した。
d. 必要に応じて追加の X 線検査を実施した。
e. 投与日誌及びパーキンソン病症状日誌は来院予定日の前の連続する 3 日間に記載した。

表 3. M12-921 試験からの被験者における試験スケジュール：Part 2

来院*	Part 2 3 ヵ月ごと/中止時 [b]	フォローアップ**
来院日の許容範囲	±7 日	
身体的所見	X	X
体重	X	X
バイタルサイン [a]	X	X
神経学的検査	X	
12 誘導心電図検査	X	
臨床検査	X	
特殊な臨床検査	X	
血清妊娠検査	X[b]	
尿妊娠検査	X	
悪性黒色腫の検査	6 ヵ月ごと	
C-SSRS	X	X
MIDI	X	
睡眠発作に関する質問票	X	
UPDRS	X	
治験薬の交付	4 週ごと	

来院*	Part 2 3ヵ月ごと/中止時[b]	フォローアップ**
PEG-J チューブの交換	約6ヵ月ごと	
チューブ挿入位置のX線検査[c]	X	
胃瘻の確認	X	X
Study Drug Prescription Record（治験薬処方記録）	X	
PEG-J チューブの抜去[b]	X[b]	
有害事象	X	X
治験機器の不具合	X	
併用薬・併用療法	X	X

C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，PEG-J = 経胃瘻空腸，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

* 治験責任医師又は被験者が必要と判断した場合には予定外の来院を可能とした。

** Part 1，Part 2 ともに，フォローアップ期の来院は，中止後（PEG-J チューブ抜去後）7日とした。

a. 試験スケジュールに従って，体温（腋窩）及び立位でのバイタルサインの測定を実施した。

b. 中止時に実施した。

c. 必要に応じて追加のX線検査を実施した。

表 4. M12-925 試験からの被験者における試験スケジュール：スクリーニング期及び Part 1：オプションとしての N-J 投与期，PEG-J 手技，LCIG の投与開始/用量調整

来院*	スクリーニング 評価日 1	スクリーニング 評価日 2[a]	N-J 投与期 1 日目**	PEG-J 投与期 1 日目**	PEG-J 投与期 2 日目
同意説明・取得	X				
選択/除外基準	X		X		
病歴/神経性疾患の病歴/パーキンソン病の病歴	X	X (更新)			
身体的所見[b]	X	X, GI[b]	X	X	X
パーキンソン病治療薬投与歴	X				
身長	X				
体重	X		X	X	
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X
神経学的検査	X				
12 誘導心電図検査[d]	X		X	X	
臨床検査	X		X		
特殊な臨床検査[e]	X				
血清妊娠検査	X				
尿妊娠検査			X	X	
悪性黒色腫の検査	X				
MMSE	X				
C-SSRS	X	X	X	X	X
MIDI	X		X		
睡眠発作に関する質問票	X		X		

来院*	スクリーニング 評価日 1[a]	スクリーニング 評価日 2[a]	N-J 投与期 1 日目**	PEG-J 投与期 1 日目**	PEG-J 投与期 2 日目
UPDRS[f]	X		X		
経口治験薬		X	X	X	X
LCIG 治験機器とポンプの教育		X----------X			
N-J チューブ挿入			X		
入院[g,h]			----------X----------→[g]		
用量の最適化/Dose Titration Diary（用量調整日誌）[i]			----------X----------→[i]		
PEG-J 手技				X[g]	
チューブ挿入位置の X 線検査			X	X	
胃瘻の確認[j]				GI	GI
Study Drug Prescription Record（治験薬処方記録）		X	X	X	X
パーキンソン病症状日誌（直近 3 日間）[k]	TC	X			
PDQ-39		X			
有害事象		X	X	X	X
重篤な有害事象	X	X	X	X	X
治験機器の不具合		X	X	X	X
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X

C = 一致性の評価，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，GI = 消化器病専門医，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，
MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，MMSE = ミニメンタルステート検査，N-J = 経鼻空腸，PDQ-39 = パーキンソン病生活の質に関する質問票，PEG-J = 経胃瘻空腸，
T = 教育，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

* 治験責任医師又は被験者が必要と判断した場合には予定外の来院を可能とした。

** N-J チューブの挿入は治験責任医師の判断により，オプションとして実施できることとした。N-J チューブの挿入を実施しない場合は，N-J 投与期 1 日目に予定されているすべての評価を PEG-J 投与期 1 日目に実施した。

a. スクリーニング評価日 2 で実施するすべての評価は，経口レボドパ / カルビドパ配合錠の投与を開始する前に実施した。

b. スクリーニング評価日 1 以降の症状に関連した身体的所見。スクリーニング評価日 2 に，治験責任医師，消化器外科医，又は内視鏡医，あるいは認定された施設の担当者は PEG-J 手技実施に対する被験者のリスクを十分に評価した。

c. 立位でのバイタルサインの測定は，スクリーニング評価日 1 には 1 回測定し，N-J チューブ挿入を実施する被験者の場合には N-J 投与期 1 日目，PEG-J チューブから開始する被験者の場合には PEG-J 投与期 1 日目の LCIG の投与開始直前，投与開始 1 時間後，2 時間後及び 3 時間後に実施した。それ以外の来院日は表 4 のスケジュールに従い，立位でのバイタルサインを 1 回測定した。すべての立位でのバイタルサイン測定は同一の時間帯に実施した。

d. スクリーニング評価日 1 の心電図は単一の波形で評価した。他の時期の心電図の評価は表 4 のスケジュールに従い，20 分以上の間隔を空けた 3 つの波形で評価した。心電図の測定は，最初の朝の投与と同じ時間帯に実施した。

e. 特殊な臨床検査として，葉酸，ビタミン B_6，ビタミン B_{12}，メチルマロン酸（MMA）及びホモシステインの検査を実施した。

f. スクリーニング評価日 1 では，OFF 状態に UPDRS パート 3 及びパート 5（Hoehn & Yahr の修正重症度分類, Schwab & England スケール）の評価を，ON 状態に UPDRS（パート 1－5）の評価を実施した。評価は最初の朝の薬剤投与後 1－4 時間以内に実施した。また，その他のすべての来院日に，ON 状態に UPDRS（パート 1－5）の評価を実施した。

g. PEG-J 手技及びそれに引き続く用量調整期間（N-J 投与期から開始した場合は，その期間も含む）は被験者を入院させた。PEG-J 手技後に 24 時間以上の入院を要するが，経過観察及び用量設定のための入院期間は治験責任医師及び消化器病専門医の判断に基づいた。用量設定には最長で 14 日要するが，まれにそれ以上要することもある。

h. PEG-J 手技の約 30 分前に，第一世代又は第三世代のセファロスポリン（又は同等の抗生物質）を単回投与した。

i. 実施医療機関は，N-J チューブ又は PEG-J チューブを介して LCIG の投与を開始した日（N-J 投与期 1 日目又は PEG-J 投与期 1 日目）から PEG-J 手技の翌日（PEG-投与期 2 日目）までの入院期間，又は被験者の用量調整が終了したと判断され，退院するまでの間，インフュージョンポンプの設定（朝の投与量［mL］，持続投与速度［mL/時間］，追加投与量［mL］及びロックレベル）を Dose Titration Diary（用量調整日誌）に記入した。Dose Titration Diary の Mobility Scale Index（運動症状尺度）は，被験者の用量が最適化されるまでは 1 時間毎に，最適化された以降は午前及び午後に各 1 回評価した。Dose Titration Diary の記入内容を基に，投与量に関する情報を EDC システムの該当する eCRF に入力するとともに，Dose Titration Diary の写しを治験依頼者に提出した。

j. PEG-J 手技実施日，実施後 2 日目及び用量調整期間の最終日の胃瘻の確認は，消化器病専門医（あるいは外科医，内視鏡医，あるいは認定された施設の担当者）が実施した。その他の来院日及び医学的に必要のある場合の胃瘻の確認は医学的に資格のある医師が実施した。

k. パーキンソン病症状日誌は来院予定日の前の連続する 3 日間に記載した。確認のため実施医療機関は各来院日の 5 日前に被験者に電話連絡した。

表 5. M12-925 試験からの被験者における試験スケジュール：Part 1 の残りの期間（52 週）

	PART 1																	
来院*	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週/ 中止時 [a]	フォローアップ**
来院日の許容範囲	±3 日							±7 日										
身体的所見	X	X	X	X	X	X	X			X			X				X	X
体重			X	X	X	X	X	X	X	X			X				X	X
バイタルサイン [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査		X	X	X	X	X	X			X			X				X	
12 誘導心電図検査			X		X		X			X			X				X	
臨床検査			X		X		X			X			X				X	
特殊な臨床検査							X			X			X				X	
血清妊娠検査																	X[a]	
尿妊娠検査			X		X		X			X			X				X	
悪性黒色腫の検査							X						X				X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MIDI			X		X		X			X			X			X	X	
睡眠発作に関する質問票			X		X		X			X			X			X	X	
UPDRS	X	X	X		X		X			X			X			X	X	
治験薬の交付	4 週ごと																	

来院*	PART 1																	
	1 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週/ 中止時 [a]	フォローアップ**
PEG-J チューブの交換	約 6 ヵ月ごと																	
チューブ挿入位置の X 線検査 [c]							X			X							X	
胃瘻の確認	GI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Drug Prescription Record（治験薬処方記録）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
投与日誌 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
パーキンソン病症状日誌（直近 3 日間） [e]		X	X	X	X	X	X	X		X			X				X	
PDQ-39		X	X		X		X			X			X				X	
CGI-C							X										X	
PGI-C							X										X	
PEG-J チューブの抜去 [a]																	X[a]	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験機器の不具合	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬・併用	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CGI-C = 臨床最終全般改善度，C-SSRS = コロンビア自殺般的印象度評価，GI = 消化器病専門医，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，PDQ-39 = パーキンソン病生活の質に関する質問票，PEG-J = 経胃瘻空腸，PGI-C = 患者による全般的印象度評価，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

* 治験責任医師又は被験者が必要と判断した場合には予定外の来院を可能とした。

** Part 1，Part 2 ともに，フォローアップ期の来院は，中止後（PEG-J チューブ抜去後）7 日とした。

a. 中止時に実施した。

b. 治験スケジュールに従って，体温（腋窩）及び立位でのバイタルサインの測定を実施した。
c. 必要に応じて追加のX線検査を実施した。
d. 投与日誌は来院予定日の前の連続する3日間に記載した。確認のため実施医療機関は各来院日の5日前に被験者に電話連絡した。
e. パーキンソン病症状日誌は来院予定日の前の連続する3日間に記載した。確認のため実施医療機関は各来院日の5日前に被験者に電話連絡した。

2 成績

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 6 に要約する。

[redacted]解析のデータカットオフ日（2015 年 12 月 [redacted]日）までに登録は完了し，日本の 7 施設，韓国の 1 施設及び台湾の 2 施設から 30 名が登録された。この 30 名中 28 名が M12-921 試験を完了した被験者で，N-J チューブ及び PEG-J チューブの挿入を受け，本継続投与試験に参加する前に LCIG を 12 週間投与された。残り 2 名は M12-925 試験から登録された被験者で，M12-923 試験で任意の N-J 投与期を経ずに PEG-J チューブを挿入し，LCIG を投与された。30 名すべてが PEG-J 投与期に移行し，有効性評価で FA Dataset に含まれた。また，本試験に登録された 30 名が N-J チューブを挿入され，LCIG を 1 回以上投与されて，安全性解析対象集団に含まれた。

データカットオフの時点で，LCIG が投与された 30 名のうち，27 名が試験を継続しており，3 名が試験を中止した。中止理由は，1 名（被験者番号 1403）が有害事象（腹膜炎及び医療機器屈曲）及びその他の理由（合併症のリスクが高いため），2 名が有害事象（被験者番号 4101 が腸閉塞，敗血症及びショック，被験者番号 1301 が譫妄）であった。

表 6 被験者の内訳（全体集団，データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

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

注：中止理由ごとに患者数を集計したため，理由別の被験者数の合計は中止した被験者の総数よりも多かった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__1.2, Appendix 16.2__1.1

2.2 被験者背景

2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性を表 7 に示す。

アジア人の進行期パーキンソン病患者のみが登録可能であった。

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

パーキンソン病の初回診断からの平均罹病期間は 12.1 年であり，ベースラインの MMSE の平均合計スコアは 28.7 であった。

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

表 7　　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団，全体集団）

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

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

MMSE＝ミニメンタルステート検査，PD＝パーキンソン病，SD＝ 標準偏差

a. 初発時の PD 症状として，動作緩慢が認められた被験者数。4 名は PD の初回診断時には動作緩慢が認められなかったが，本試験の登録時点では動作緩慢が認められた。

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__2.1-14.1__2.3, Table 14.1__4.1, Table 14.1__6.1

2.2.2 併用薬

<u>パーキンソン病治療薬を除く併用薬</u>

パーキンソン病治療薬を除く併用薬を表 8 に示す。

安全性解析対象集団では，すべての被験者が併用薬を使用した。安全性解析対象集団で比較的よく併用された薬剤（20%以上；パーキンソン病治療薬を除く）は，塩化ナトリウム（100% [30/30 名]），セファゾリン（90% [27/30 名]），リドカイン及びミダゾラム（各 86.7% [26/30 名]），ガストログラフィン（76.7% [23/30 名]），フルマゼニル（66.7% [20/30 名]，ブチルスコポラミン臭化物（60.0% [18/30 名]），ジクロフェナク（53.3% [16/30 名]），炭水化物・塩化カリウム・ナトリウム，ケトプロフェン，ロキソプロフェン及び酸化マグネシウム（各 50.0% [15/30 名]），ジメチコン及びモサプリド（各 46.7% [14/30 名]），アセトアミノフェン（43.3% [13/30 名]），メコバラミン及び酸素（40.0% [12/30 名]），クロナゼパム（36.7% [11/30 名]），吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン及びゾルピデム（各 33.3% [10/30 名]），アミノ酸・電解質・ブドウ糖，ドンペリドン，ピーエイ配合錠，センノシド A・B 及びビタメジン（各 30.0% [9/30 名]），ファモチジン，ゲンタマイシン，ラクテック，ペンタゾシン及びペチジン（各 26.7% [8/30 名]），ブロチゾラム及びポビドンヨード（各 23.3% [7/30 名]），ベンザルコニウム，ベタメタゾン，ブドウ糖・塩化ナトリウム，ブドウ糖，グリセロール，アズレン，レボフロキサシン，電解質輸液剤，ソルアセト F，テルビナフィン及び注射用水（各 20.0% [6/30 名]）であった。

表 8　5 名以上に認められたパーキンソン病治療薬を除く併用薬（安全性解析対象集団，全体集団）

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者, N = 30 n (%)
全併用治療薬	30 (100)
塩化ナトリウム	30 (100)
セファゾリン	27 (90.0)
リドカイン	26 (86.7)
ミダゾラム	26 (86.7)
ガストログラフィン	23 (76.7)
フルマゼニル	20 (66.7)
ブチルスコポラミン臭化物	18 (60.0)
ジクロフェナク	16 (53.3)
炭水化物・塩化カリウム・ナトリウム	15 (50.0)
ケトプロフェン	15 (50.0)
ロキソプロフェン	15 (50.0)
酸化マグネシウム	15 (50.0)
ジメチコン	14 (46.7)
モサプリド	14 (46.7)
アセトアミノフェン	13 (43.3)
メコバラミン	12 (40.0)
酸素	12 (40.0)
クロナゼパム	11 (36.7)
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	10 (33.3)
ゾルピデム	10 (33.3)
アミノ酸・電解質・ブドウ糖	9 (30.0)
ドンペリドン	9 (30.0)
ピーエイ配合錠	9 (30.0)
センノシド A・B	9 (30.0)
ビタメジン	9 (30.0)
ファモチジン	8 (26.7)
ゲンタマイシン	8 (26.7)
ラクテック	8 (26.7)
ペンタゾシン	8 (26.7)
ペチジン	8 (26.7)
ブロチゾラム	7 (23.3)

併用治療薬 一般名 (WHO 2013Q1)	全被験者, N = 30 n (%)
ポビドンヨード	7 (23.3)
ベンザルコニウム	6 (20.0)
ベタメタゾン	6 (20.0)
ブドウ糖・塩化ナトリウム	6 (20.0)
ブドウ糖	6 (20.0)
グリセロール	6 (20.0)
アズレン	6 (20.0)
レボフロキサシン	6 (20.0)
電解質輸液剤	6 (20.0)
ソルアセトF	6 (20.0)
テルビナフィン	6 (20.0)
注射用水	6 (20.0)
ビサコジル	5 (16.7)
デキストロメトルファン	5 (16.7)
ジアゼパム	5 (16.7)
エソメプラゾール	5 (16.7)
フルニトラゼパム	5 (16.7)
フルルビプロフェン	5 (16.7)
ヘパリン	5 (16.7)
ランソプラゾール	5 (16.7)
プレガバリン	5 (16.7)
プロナーゼ	5 (16.7)
ピリドキサール	5 (16.7)
クエチアピン	5 (16.7)
レバミピド	5 (16.7)
ピコスルファーナトリウム	5 (16.7)
ソリフェナシン	5 (16.7)
白色ワセリン	5 (16.7)

WHO = World Health Organization
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__5.1

<u>パーキンソン病に対する治療薬</u>

全投与期間（N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始前から併用され，N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始以降も継続して併用された治療薬，あるいは N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始後に使用が

開始された治療薬），スクリーニング期及び PEG-J 投与期におけるパーキンソン病に対する治療薬を表 9，表 10 及び表 11 にそれぞれに示す。

安全性解析対象集団では，全投与期間に 14 名（46.7%）がパーキンソン病の治療薬を併用した。併用されたパーキンソン病に対する治療薬は，ロチゴチン（20.0%［6/30 名］），アマンタジン，プラミペキソール及びロピニロール（各 13.3%［4/30 名］），トリヘキシフェニジル（6.7%［2/30 名］），カベルゴリン，イストラデフィリン，レボドパ及びセレギリン（3.3%［1/30 名］）であった。

表 9　全投与期間*におけるパーキンソン病に対する併用治療薬（安全性解析対象集団，全体集団）

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

* N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始前から併用され，N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始以降も継続して併用された治療薬，あるいは N-J 投与期又は PEG-J 投与期開始後に使用された治療薬

N-J = 経鼻空腸，　PEG-J = 経胃瘻空腸，WHO = World Health Organization

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__5.3

表 10　スクリーニング期*におけるパーキンソン病に対する治療薬
（安全性解析対象集団，全体集団）

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

* スクリーニング評価日 2 以前に投与されたパーキンソン病治療薬
WHO = World Health Organization
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__5.2.2

表 11　PEG-J 投与期におけるパーキンソン病に対する併用治療薬（安全性解析対象集団，全体集団）

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

PEG-J = 経胃瘻空腸，WHO = World Health Organization
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.1__5.4

2.3　有効性の結果

2.3.1　パーキンソン病症状日誌に基づく 1 日あたりの平均 OFF 時間

全体集団及び日本人集団の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間を表 12 及び表 13 にそれぞれ示す。

LCIG の投与期間中に被験者が記入したパーキンソン病症状日誌の回答に基づいて，1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインから PEG-J 投与期の最終来院時までの変化量を算出した。その結果，LCIG の投与 24 週時以降における標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの平均変化量は–4.28 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であった。

M12-921 試験から登録された被験者では，投与 16 週時から投与 64 週時における標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の投与 12 週時からの平均変化量の範囲は–0.27 – 0.64 時間であり，有意な差は認められず（P = 0.062–0.594），投与 12 週時以降 64 週時まで，LCIG の継続した有効性及び効果の持続が示された。

表 12　PEG-J 投与期のベースライン及び最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（FA Dataset，全体集団）

		標準化した 1 日あたりの OFF 時間	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	30	—
	平均値 ± SD	7.40 ± 2.245	—
	中央値	7.23	—
	最小値，最大値	3.0, 11.6	—
	95% CI	6.56, 8.24	—
エンドポイント	N	30	30
	平均値 ± SD	3.12 ± 2.757	−4.28 ± 3.193
	中央値	2.41	−4.44
	最小値，最大値	0.0, 9.1	−10.9, 0.9
	95% CI	2.09, 4.15	−5.47, −3.09
	P 値 [a]	—	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a.　1 標本 t 検定

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__1.1.1.1

表 13　PEG-J 投与期のベースライン及び最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（FA Dataset，日本人集団）

		標準化した 1 日あたりの OFF 時間	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	N	23	—
	平均値 ± SD	7.31 ± 2.171	—
	中央値	7.06	—
	最小値，最大値	3.0, 10.9	—
	95% CI	6.37, 8.25	—
エンドポイント	N	23	23
	平均値± SD	3.37 ± 2.735	–3.94 ± 3.075
	中央値	3.66	-3.78
	最小値，最大値	0.0, 9.1	–10.9, 0.9
	95% CI	2.19, 4.56	–5.27, –2.61
	P 値 [a]	—	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a.　1 標本 t 検定

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__1.1.1.4

来院別の標準化した 1 日あたりの OFF 時間を表 14 に示す。LCIG を継続投与中の被験者を対象とした MMRM 解析の結果，効果は投与期間を通して持続し，投与 64 週時におけるベースラインからの平均減少量は統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。

表 14　パーキンソン病症状日誌に基づく，来院別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の MMRM 解析（FA Dataset，全体集団）

評価項目/観察時	N	測定値 平均 ± SD （時間）	最小値，最大値	中央値	ベースラインからの変化量 （最小二乗平均） 平均 ± SE	95% CI	*P* value
ベースライン	30	7.40 ± 2.245	(3.0, 11.6)	7.2	—	—	—
投与 2 週	30	3.57 ± 2.901	(0.0, 11.0)	3.4	−4.49 ± 0.522	(−5.53, −3.44)	< 0.001
投与 4 週	30	3.79 ± 3.242	(0.0, 11.5)	3.1	−4.27 ± 0.522	(−5.31, −3.22)	< 0.001
投与 6 週	30	2.55 ± 2.081	(0.0, 6.9)	2.6	−5.50 ± 0.522	(−6.55, −4.46)	< 0.001
投与 8 週	29	2.95 ± 2.346	(0.0, 9.3)	2.3	−5.04 ± 0.523	(−6.09, −4.00)	< 0.001
投与 10 週	30	2.70 ± 2.210	(0.0, 6.1)	2.4	−5.35 ± 0.522	(−6.39, −4.30)	< 0.001
投与 12 週	30	2.60 ± 2.087	(0.0, 8.0)	2.3	−5.44 ± 0.522	(−6.48, −4.40)	< 0.001
投与 16 週	30	3.45 ± 2.884	(0.0, 11.3)	3.3	−4.59 ± 0.522	(−5.64, −3.55)	< 0.001
投与 24 週	30	2.53 ± 2.276	(0.0, 8.0)	2.1	−5.50 ± 0.522	(−6.54, −4.46)	< 0.001
投与 36 週	29	2.56 ± 2.359	(0.0, 10.8)	2.3	−5.46 ± 0.523	(−6.50, −4.41)	< 0.001
投与 48 週	29	2.64 ± 2.431	(0.0, 9.1)	2.0	−5.37 ± 0.524	(−6.42, −4.32)	< 0.001
投与 60 週	14	2.97 ± 2.958	(0.0, 7.6)	1.6	−4.34 ± 0.634	(−5.59, −3.08)	< 0.001
投与 64 週	10	1.80 ± 2.179	(0.0, 5.8)	0.6	−4.46 ± 0.749	(−5.94, −2.98)	< 0.001

CI = 信頼区間，MMRM = 反復測定結果の混合モデル，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__1.1.2

2.3.2 その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目として，パーキンソン病症状日誌に基づく日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均 ON 時間，PDQ-39 の総スコア及び各構成要素のスコア，UPDRS の総スコア及び各パートのスコア，CGI-C スコア並びに PGI-C スコアのベースラインからの変化量について示す。

2.3.2.1 パーキンソン病症状日誌に基づく ON 時間

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間を表 15 に示す。

LCIG の投与によって OFF 時間が減少した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を増加させることなく，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が増加した。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間のベースラインからの平均増加量は 4.64 時間（$P < 0.001$）であり，統計学的に有意な改善が認められた。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間のベースラインからの平均変化量は–0.36 時間（$P = 0.342$）であった。

表 15. 標準化した 1 日あたりの ON 時間（FA Dataset，全体集団）

評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	*P* 値[a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	30	7.46 ± 2.434	12.10 ± 3.406	4.64 ± 3.263	(3.42, 5.86)	< 0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	30	1.14 ± 2.274	0.78 ± 2.257	–0.36 ± 2.062	(–1.13, 0.41)	0.342

CI＝信頼区間，SD＝標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__1.2.1, Table 14.2__1.3.1

2.3.2.2 PDQ-39

PDQ-39 の結果を表 16 に示す。

PEG-J 投与期の最後来院時における PDQ-39 の総スコアのベースラインからの平均変化量は，–8.4（$P < 0.001$）であり，統計学的に有意な改善が認められた。各構成要素のスコアのベースラ

インからの平均変化量については，運動能力（–16.6，$P < 0.001$），日常生活動作（–11.5，$P = 0.004$），認知能力（–7.9，$P = 0.012$）及び身体的苦痛（–10.8，$P = 0.025$）において統計学的に有意な改善が認められた。

表 16.　　PDQ-39（FA Dataset，全体集団）

評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	*P* 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
総スコア	30	35.2 ± 13.13	26.7 ± 13.33	–8.4 ± 11.57	(–12.7, –4.1)	< 0.001
運動能力	30	55.3 ± 18.36	38.7 ± 20.80	–16.6 ± 19.95	(–24.0, –9.1)	< 0.001
日常生活動作	30	40.3 ± 20.22	28.8 ± 19.06	–11.5 ± 19.90	(–19.0, –4.1)	0.004
情動的健康	30	29.3 ± 19.22	27.8 ± 16.50	–1.5 ± 18.10	(–8.3, 5.2)	0.647
恥辱感	30	20.6 ± 19.98	14.2 ± 20.50	–6.5 ± 18.09	(–13.2, 0.3)	0.060
社会的支援	30	14.9 ± 18.46	15.1 ± 20.98	0.3 ± 14.60	(–5.2, 5.7)	0.918
認知能力	30	28.5 ± 19.81	20.6 ± 18.51	–7.9 ± 16.16	(–14.0, –1.9)	0.012
コミュニケーション	30	14.4 ± 15.15	16.7 ± 16.38	2.2 ± 11.36	(–2.0, 6.5)	0.293
身体的苦痛	30	36.7 ± 21.06	25.8 ± 24.60	–10.8 ± 25.06	(–20.2, –1.5)	0.025

CI = 信頼区間，　PDQ-39 = パーキンソン病生活の質に関する質問票，SD = 標準偏差

a.　1 標本 t 検定

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.2.1, Table 14.2__3.3.1, Table 14.2__3.4.1, Table 14.2__3.5.1, Table 14.2__3.6.1, Table 14.2__3.7.1, Table 14.2__3.8.1, Table 14.2__3.9.1

2.3.2.3　　UPDRS

UPDRS の結果を表 17 に示す。

UPDRS の解析では，UPDRS の総スコアがベースラインから平均 2.1 点（$P = 0.447$）増加し，わずかな増加が認められた。パート 2 のスコア及びパート 3 のスコアについても，ベースラインから最終来院時までの変化量の解析でわずかな増加が認められたものの，統計学的に有意ではなかった。これらの変化量は臨床的に意味のある変化ではなかった。パート 4 のスコアのベースラインからの平均変化量は–2.8（$P < 0.001$）であり，統計学的に有意な改善が認められた。

表 17. UPDRS（FA Dataset, 全体集団）

評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	P 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
総スコア	30	25.9 ± 14.67	28.0 ± 17.41	2.1 ± 15.17	(–3.5, 7.8)	0.447
第 I 部	30	1.7 ± 2.02	1.5 ± 1.66	–0.2 ± 2.13	(–1.0, 0.6)	0.672
第 II 部	30	8.3 ± 5.35	9.2 ± 5.61	0.9 ± 5.84	(–1.2, 3.1)	0.389
第 III 部	30	15.9 ± 9.64	17.3 ± 12.49	1.4 ± 10.80	(–2.7, 5.4)	0.494
第 IV 部	30	8.7 ± 3.13	5.8 ± 2.55	–2.8 ± 3.50	(–4.1, –1.5)	< 0.001
第 IV 部 ジスキネジア	30	3.5 ± 2.99	2.8 ± 2.02	–0.7 ± 3.37	(–2.0, 0.6)	0.265

CI = 信頼区間, SD = 標準偏差, UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

a. 1 標本 t 検定

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__2.1.1, Table 14.2__2.2.1, Table 14.2__2.3.1, Table 14.2__2.4.1, Table 14.2__2.5.1, Table 14.2__2.6.1

2.3.2.4 CGI-C 及び PGI-C

CGI-C 及び PGI-C の結果を表 18 及び表 19 にそれぞれ示す。

投与 12 週時及び最終評価時の CGI-C 及び PGI-C において有意な改善が認められた。CGI-C については，投与 12 週時に 30 名中 25 名，最終評価時に 13 名中 8 名が「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した。投与 12 週時及び最終評価時の CGI スコアの平均値から，これらの被験者の割合と「変化なし」（4 点）と評価した被験者の割合との間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。PGI-C については，投与 12 週時に 30 名中 24 名が「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した。「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は，最終評価時に低下した。その結果，投与 12 週時及び最終評価時に，これらの被験者の割合と「変化なし」（4 点）と評価した被験者の割合との間で統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

表 18. 投与 12 週時及び最終評価時の CGI-C スコア（FA Dataset, 全体集団）

評価項目	投与 12 週時 N = 30	最終評価時 [a] N = 13
CGI-C スケール, n (%)		
非常に良くなった	9 (30.0) [b]	3 (23.1) [b]
良くなった	16 (53.3)	5 (38.5)
やや良くなった	5 (16.7)	5 (38.5)
変化なし	0	0
やや悪くなった	0	0
悪くなった	0	0
非常に悪くなった	0	0

CGI-C = 臨床最終全般改善度

a. M12-921 試験から登録された被験者: 投与 64 週時, M12-925 試験から登録された被験者: 投与 52 週時。Part 1 の投与 12 週の後に中止した被験者も含む。

b. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__5.1

表 19. 投与 12 週時及び最終評価時の PGI-C スコア（FA Dataset, 全体集団）

評価項目	投与 12 週時 N = 30	最終評価時 [a] N = 13
PGI-C スケール, n (%)		
非常に良くなった	8 (26.7) [b]	3 (23.1) [b]
良くなった	16 (53.3)	3 (23.1)
やや良くなった	5 (16.7)	5 (38.5)
変化なし	0	1 (7.7)
やや悪くなった	1 (3.3)	1 (7.7)
悪くなった	0	0
非常に悪くなった	0	0
レスポンダー, n (%)	29 (96.7)	11 (84.6)
非レスポンダー, n (%)	1 (3.3)	2 (15.4)

PGI-C =患者による全般的印象度評価

a. M12-921 試験から登録された被験者: 投与 64 週時, M12-925 試験から登録された被験者: 投与 52 週時。Part 1 の投与 12 週の後に中止した被験者も含む。

b. $P < 0.001$（変化なし［スコア＝4］を帰無仮定とした 1 標本ウィルコクソンの符号順位検定）

注：PGI-C のレスポンダーは, PGI-C の評価で「やや良くなった」, 「良くなった」又は「非常に良くなった」と評価された被験者。

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.2__4.1, Table 14.2__4.2

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

曝露期間を表 20 に示す。

LCIG の平均曝露期間は，N-J 投与期で 7.1 日（範囲：3–14 日），PEG-J 投与期で 436.2 日（範囲：184–696 日）であった。

表 20 曝露期間（安全性解析対象集団，全体集団）

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

LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J＝ 経鼻空腸， PEG-J＝ 経胃瘻空腸，SD＝標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.1

用量調整の期間を表 21 に示す。

用量調整の平均期間は 15.8 日（範囲：6－36 日）であったが，用量調整期間中に朝の投与量，持続投与量及び追加投与量が一定になるまでに要した期間は，平均で 5.4 日（範囲：2－11 日）であった。

表 21 用量調整の期間（安全性解析対象集団，全体集団）

LCIG 用量調整の期間		全被験者
N-J 投与期		
用量調整の日数，N＝28	平均値 ± SD	6.1 ± 2.02
	中央値	6.5
	最小–最大	2 – 13
安定用量に達するまでの日数，N=28	平均値 ± SD	3.0 ± 1.35
	中央値	3.0
	最小–最大	1 – 6
PEG-J 投与期		
用量調整の日数，N＝30	平均値 ± SD	10.1 ± 5.66
	中央値	10.0

	最小–最大	2 – 29
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	2.6 ± 1.99
	中央値	2.0
	最小–最大	0 – 9
N-J 及び PEG-J 投与期		
用量調整の日数，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 6.85
	中央値	15.0
	最小–最大	6 – 36
安定用量に達するまでの日数，N=30	平均値 ± SD	5.4 ± 2.51
	中央値	5.0
	最小–最大	2 – 11

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
注：安定用量は 2 日間連続ポンプの設定を変更しなかった用量とした。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.4

2.4.1.2 投与量

N-J 及び PEG-J 投与期における LCIG（レボドパ換算量）の朝の投与量，持続投与量，追加投与量及び 1 日総投与量の要約を表 22，表 23，表 24 及び表 25 にそれぞれ示す。

LCIG の 1 日総投与量は，（1）朝の投与量，（2）持続投与量及び（3）追加投与量からなる。

表 22　　レボドパの朝の投与量の要約（安全性解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD (mg/日)
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整最終日	30	126.3 ± 70.01	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	119.7 ± 59.47	−6.7 ± 32.84
投与 2 週時	30	124.3 ± 66.04	−2.0 ± 10.95
投与 4 週時	30	126.0 ± 66.14	−0.3 ± 12.45
投与 6 週時	29	122.1 ± 65.20	−3.1 ± 18.73
投与 8 週時	30	121.3 ± 64.40	−5.0 ± 19.78
投与 10 週時	30	122.0 ± 63.85	−4.3 ± 20.29
投与 12 週時	30	121.9 ± 63.94	−4.5 ± 20.41
投与 16 週時	30	120.5 ± 62.22	−5.8 ± 23.83
投与 20 週時	30	118.7 ± 61.78	−7.7 ± 25.69
投与 24 週時	29	120.0 ± 61.51	−8.6 ± 26.15
投与 28 週時	29	115.5 ± 61.60	−9.7 ± 25.84
投与 32 週時	29	115.0 ± 62.09	−10.2 ± 26.45
投与 36 週時	29	115.2 ± 62.11	−9.9 ± 25.94
投与 40 週時	29	114.9 ± 62.34	−10.3 ± 25.87
投与 44 週時	29	115.2 ± 61.70	−9.9 ± 26.08
投与 48 週時	28	113.9 ± 60.56	−13.6 ± 29.39
投与 52 週時	29	112.3 ± 60.84	−12.9 ± 31.67
投与 56 週時	19	124.1 ± 66.12	−19.6 ± 33.28
投与 60 週時	14	123.7 ± 62.14	−14.4 ± 30.65
投与 64 週時	10	134.6 ± 66.29	−17.0 ± 35.29
最終来院日	30	113.9 ± 60.43	−12.4 ± 30.41

N-J = 経鼻空腸，　PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.1

表 23　　レボドパ持続投与量の要約（安全性解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD (mg/日)
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整最終日	30	910.0 ± 521.36	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	1000.7 ± 463.03	90.7 ± 288.04
投与 2 週時	30	1016.2 ± 460.63	106.3 ± 277.07
投与 4 週時	30	1036.4 ± 430.02	126.4 ± 259.28
投与 6 週時	29	1037.5 ± 399.87	122.3 ± 280.21
投与 8 週時	30	998.5 ± 398.40	88.5 ± 283.59
投与 10 週時	30	1006.9 ± 408.91	97.0 ± 288.55
投与 12 週時	30	983.9 ± 401.48	73.9 ± 302.94
投与 16 週時	30	985.3 ± 404.75	75.3 ± 309.89
投与 20 週時	30	988.2 ± 408.59	78.2 ± 337.52
投与 24 週時	29	964.1 ± 419.53	52.9 ± 337.27
投与 28 週時	29	966.8 ± 438.76	51.6 ± 346.30
投与 32 週時	29	960.1 ± 445.66	44.9 ± 348.99
投与 36 週時	29	964.2 ± 432.17	49.0 ± 350.22
投与 40 週時	29	950.9 ± 429.11	35.7 ± 353.26
投与 44 週時	29	924.7 ± 422.58	9.5 ± 360.58
投与 48 週時	28	910.3 ± 424.05	−6.3 ± 371.65
投与 52 週時	29	899.6 ± 421.88	−15.6 ± 379.41
投与 56 週時	19	961.1 ± 499.34	47.5 ± 409.27
投与 60 週時	14	844.4 ± 439.23	89.3 ± 398.04
投与 64 週時	10	887.3 ± 448.99	−17.4 ± 340.76
最終来院日	30	871.4 ± 428.65	−38.6 ± 346.62

N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.2

表 24　　レボドパ追加投与量の要約（安全性解析対象集団，全体集団）

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD (mg/日)
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整最終日	29	51.4 ± 49.02	—
投与 1 週時	19	47.4 ± 43.04	2.4 ± 36.17
投与 2 週時	20	60.0 ± 57.04	15.3 ± 29.96
投与 4 週時	18	73.3 ± 54.44	32.0 ± 33.25
投与 6 週時	18	78.1 ± 50.13	31.2 ± 39.32
投与 8 週時	20	76.3 ± 63.92	36.6 ± 41.66
投与 10 週時	20	66.6 ± 62.07	16.4 ± 56.52
投与 12 週時	20	75.0 ± 64.33	38.3 ± 42.23
投与 16 週時	21	69.9 ± 53.41	24.5 ± 41.70
投与 20 週時	19	71.2 ± 64.39	29.9 ± 45.55
投与 24 週時	21	71.0 ± 59.54	25.6 ± 46.08
投与 28 週時	22	70.6 ± 60.03	30.8 ± 42.89
投与 32 週時	22	73.5 ± 58.82	22.4 ± 61.83
投与 36 週時	21	72.3 ± 62.86	32.0 ± 48.85
投与 40 週時	20	79.2 ± 54.53	32.8 ± 53.14
投与 44 週時	21	78.2 ± 58.81	33.5 ± 54.63
投与 48 週時	18	87.3 ± 59.12	42.4 ± 55.54
投与 52 週時	24	66.3 ± 62.92	22.7 ± 71.62
投与 56 週時	13	65.0 ± 51.09	25.9 ± 58.01
投与 60 週時	10	62.9 ± 60.40	21.1 ± 66.50
投与 64 週時	7	47.8 ± 34.68	−0.5 ± 47.73
最終来院日	29	64.4 ± 62.16	19.7 ± 74.37

N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.3

表 25　　レボドパ 1 日総投与量の要約（安全性解析対象集団，全体集団）

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

N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸，SD = 標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.4

投与日誌での経口レボドパ投与量を表 26 に示す。

投与日誌記録日の間，14 名（46.7%）が，ポンプのスイッチがオフの夜間にレボドパ / カルビドパ配合錠を服用した。夜間のレボドパの平均投与量の範囲は 186.3–450.0 mg であり，主な服用理由はウェアリング・オフ現象を含む夜間の運動合併症であった。

表 26　　投与日誌での経口レボドパの投与量（安全性解析対象集団，全体集団）

	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	最小値，最大値	中央値
被験者の投与日誌				
投与 1 週時	9	249.1 ± 232.98	(50, 800)	200.0
投与 2 週時	14	186.3 ± 187.58	(75, 800)	100.0
投与 4 週時	13	189.1 ± 196.54	(50, 800)	125.0
投与 6 週時	13	186.5 ± 199.64	(50, 800)	100.0
投与 8 週時	11	214.4 ± 221.43	(50, 800)	100.0
投与 10 週時	11	243.9 ± 231.45	(100, 800)	200.0
投与 12 週時	12	225.7 ± 229.06	(50, 800)	150.0
投与 16 週時	13	253.8 ± 237.58	(50, 800)	200.0
投与 20 週時	11	231.1 ± 238.87	(50, 800)	150.0
投与 24 週時	11	315.9 ± 297.50	(75, 817)	200.0
投与 28 週時	12	215.3 ± 209.79	(50, 800)	141.7
投与 32 週時	11	239.4 ± 232.29	(83 ,800)	150.0
投与 36 週時	11	240.9 ± 255.75	(100 ,800)	100.0
投与 40 週時	14	210.7 ± 234.67	(50, 800)	100.0
投与 44 週時	11	230.3 ± 218.43	(50 ,800)	166.7
投与 48 週時	12	253.5 ± 222.00	(67 ,733)	175.0
投与 52 週時	11	218.2 ± 209.79	(50 ,800)	150.0
投与 56 週時	6	322.2 ± 256.83	(50 ,700)	200.0
投与 60 週時	4	450.0 ± 353.55	(200, 700)	433.3
投与 64 週時	2	450.0 ± 353.55	(200, 700)	450.0

注：投与日誌でのポンプが作動しない夜間に投与したレボドパ / カルビドパ錠での投与量
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.1.3.5

2.4.2　有害事象

2.4.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 27 に示す。

安全性解析対象集団のすべての被験者（100% [30/30 名] ）で有害事象が発現した。すべての被験者（100% [30/30 名] ）で治験責任医師により LCIG 治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象が発現した。高度の有害事象は 10.0%（3/30 名），重篤な有害事象は 26.7%（8/30 名）及び中止に至った有害事象は 10.0%（3/30 名）に発現した。死亡に至った有害事象は 3.3%（1/30 名）に発現し，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 27　　有害事象の概要（安全性解析対象集団，全体集団）

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 CSR Table 14.3__1.2.1.1

全有害事象

全体集団及び日本人集団での有害事象を表 28 及び表 29 にそれぞれ示す。

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。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 B6 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 B6 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。

民族別の部分集団解析の結果，日本人の有害事象プロファイルは被験者全体集団でのプロファイルと類似していたが，発現件数は台湾人及び韓国人の方が少なかった。これは，各民族の部分集団間で被験者数に偏りがあったことが原因であると考えられた。

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。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。

表 28　　全有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)
血液およびリンパ系障害	4 (13.3)
貧血	3 (10.0)
白血球減少症	1 (3.3)
血小板減少症	1 (3.3)
心臓障害	1 (3.3)
動悸	1 (3.3)
眼障害	4 (13.3)
白内障	1 (3.3)
角膜びらん	1 (3.3)
斜視	1 (3.3)
硝子体浮遊物	1 (3.3)
胃腸障害	28 (93.3)
腹部不快感	1 (3.3)
腹部膨満	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)
上腹部痛	1 (3.3)
腹水	1 (3.3)
便秘	10 (33.3)
齲歯	4 (13.3)
下痢	8 (26.7)
口内乾燥	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)
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)
痔核	1 (3.3)
裂孔ヘルニア	1 (3.3)
イレウス	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
悪心*	5 (16.7)
歯周病	1 (3.3)
気腹	1 (3.3)
口内炎	1 (3.3)
歯痛	2 (6.7)
嘔吐	5 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (40.0)
カテーテル留置部位分泌物	1 (3.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3)
胸部不快感	1 (3.3)
胸痛	1 (3.3)
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)
不快感	1 (3.3)
疼痛	1 (3.3)
発熱	3 (10.0)
肝胆道系障害	1 (3.3)
脂肪肝	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	21 (70.0)
歯槽骨炎	1 (3.3)
体部白癬*	3 (10.0)
気管支炎	1 (3.3)
カテーテル留置部位感染	1 (3.3)
蜂巣炎	1 (3.3)
結膜炎	4 (13.3)
毛包炎	1 (3.3)
胃腸炎	1 (3.3)
麦粒腫	2 (6.7)
切開部位感染	1 (3.3)
鼻咽頭炎	11 (36.7)
爪真菌症	1 (3.3)
腹膜炎	1 (3.3)
肺炎	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
鼻炎	1 (3.3)
敗血症	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)
足部白癬	6 (20.0)
傷害，中毒および処置合併症	26 (86.7)
節足動物咬傷	2 (6.7)
挫傷	4 (13.3)
転倒	5 (16.7)
頭部損傷	1 (3.3)
切開部位皮膚炎	2 (6.7)
切開部位紅斑	8 (26.7)
切開部位痛	15 (50.0)
切開部位発疹	3 (10.0)
関節脱臼	1 (3.3)
裂傷	1 (3.3)
術後イレウス	1 (3.3)
処置による疼痛	6 (20.0)
肋骨骨折	1 (3.3)
引っかき傷	1 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (3.3)
ストーマ部不快感	1 (3.3)
ストーマ部紅斑	2 (6.7)
皮下血腫	1 (3.3)
硬膜下血腫	1 (3.3)
縫合関連合併症	2 (6.7)
熱傷	1 (3.3)
歯牙破折	1 (3.3)
創合併症	1 (3.3)
臨床検査	15 (50.0)
血中ブドウ糖増加	1 (3.3)
血中ホモシステイン増加	5 (16.7)
血圧低下	2 (6.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
血圧上昇	2 (6.7)
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)
ビタミン B6 減少	3 (10.0)
体重減少	7 (23.3)
体重増加	1 (3.3)
代謝および栄養障害	11 (36.7)
食欲減退	4 (13.3)
脱水	2 (6.7)
糖尿病	2 (6.7)
低カリウム血症	1 (3.3)
低ナトリウム血症	1 (3.3)
ビタミン B12 欠乏	1 (3.3)
ビタミン B6 欠乏	5 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	13 (43.3)
関節痛	2 (6.7)
背部痛	3 (10.0)
側腹部痛	1 (3.3)
足変形	1 (3.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.3)
筋力低下	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	1 (3.3)
筋骨格痛	1 (3.3)
筋骨格硬直	1 (3.3)
筋肉痛	2 (6.7)
四肢痛	1 (3.3)
姿勢異常	1 (3.3)
側弯症	1 (3.3)
脊柱管狭窄症	1 (3.3)
腱炎	1 (3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.7)
大腸腺腫	1 (3.3)
メラノサイト性母斑	1 (3.3)
神経系障害	16 (53.3)
手根管症候群	2 (6.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
浮動性めまい	2 (6.7)
体位性めまい	1 (3.3)
ジスキネジア	5 (16.7)
ジストニア	1 (3.3)
すくみ現象	1 (3.3)
頭痛	3 (10.0)
腰髄神経根障害	1 (3.3)
片頭痛	1 (3.3)
悪性症候群	1 (3.3)
神経根障害	1 (3.3)
呼吸器ジスキネジア	1 (3.3)
下肢静止不能症候群	1 (3.3)
傾眠	2 (6.7)
緊張性頭痛	1 (3.3)
精神障害	9 (30.0)
激越	1 (3.3)
不安	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
妄想	1 (3.3)
うつ病	2 (6.7)
幻視	1 (3.3)
頭を激しくぶっつける	1 (3.3)
不眠症	2 (6.7)
悪夢	1 (3.3)
睡眠発作	1 (3.3)
睡眠障害	1 (3.3)
腎および尿路障害	4 (13.3)
排尿困難	1 (3.3)
腎腫大	1 (3.3)
頻尿	2 (6.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (30.0)
喘息	1 (3.3)
咳嗽	1 (3.3)
呼吸困難	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
鼻出血	3 (10.0)
肺浸潤	1 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (10.0)
誤嚥性肺炎	2 (6.7)
湿性咳嗽	1 (3.3)
鼻漏	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	26 (86.7)
ざ瘡	1 (3.3)
接触性皮膚炎*	3 (10.0)
湿疹	3 (10.0)
紅斑	1 (3.3)
過剰肉芽組織	22 (73.3)
多汗症	1 (3.3)
丘疹	1 (3.3)
点状出血	1 (3.3)
そう痒症	2 (6.7)
全身性そう痒症	1 (3.3)
発疹	4 (13.3)
皮膚剥脱	1 (3.3)
皮膚硬結	1 (3.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)
血管障害	5 (16.7)
血腫	1 (3.3)
高血圧	2 (6.7)
起立性低血圧	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

*：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 日まで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）

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1.1，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4

表 29　　全有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
有害事象	23 (100)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7)
貧血	1 (4.3)
白血球減少症	1 (4.3)
血小板減少症	1 (4.3)
眼障害	2 (8.7)
角膜びらん	1 (4.3)
硝子体浮遊物	1 (4.3)
胃腸障害	21 (91.3)
腹部不快感	1 (4.3)
腹部膨満	1 (4.3)
上腹部痛	1 (4.3)
便秘	7 (30.4)
齲歯	4 (17.4)
下痢	5 (21.7)
胃出血	1 (4.3)
胃潰瘍	1 (4.3)
びらん性胃炎	1 (4.3)
消化管穿孔	1 (4.3)
胃食道逆流性疾患	1 (4.3)
痔核	1 (4.3)
裂孔ヘルニア	1 (4.3)
悪心*	4 (17.4)
歯周病	1 (4.3)
口内炎	1 (4.3)
歯痛	2 (8.7)
嘔吐	4 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (30.4)
医療機器挿入合併症	2 (8.7)
医療機器位置異常	2 (8.7)
医療機器屈曲	2 (8.7)
不快感	1 (4.3)
発熱	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
肝胆道系障害	1 (4.3)
脂肪肝	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	16 (69.6)
歯槽骨炎	1 (4.3)
体部白癬*	1 (4.3)
気管支炎	1 (4.3)
カテーテル留置部位感染	1 (4.3)
蜂巣炎	1 (4.3)
結膜炎	3 (13)
毛包炎	1 (4.3)
胃腸炎	1 (4.3)
麦粒腫	2 (8.7)
切開部位感染	1 (4.3)
鼻咽頭炎	10 (43.5)
爪真菌症	1 (4.3)
腹膜炎	1 (4.3)
肺炎	1 (4.3)
鼻炎	1 (4.3)
ストーマ部カンジダ	1 (4.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (4.3)
足部白癬	6 (26.1)
傷害，中毒および処置合併症	22 (95.7)
節足動物咬傷	2 (8.7)
挫傷	3 (13.0)
転倒	3 (13.0)
切開部位皮膚炎	2 (8.7)
切開部位紅斑	7 (30.4)
切開部位痛	14 (60.9)
切開部位発疹	3 (13.0)
関節脱臼	1 (4.3)
裂傷	1 (4.3)
処置による疼痛	5 (21.7)
引っかき傷	1 (4.3)
皮膚擦過傷	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
ストーマ部紅斑	1 (4.3)
皮下血腫	1 (4.3)
硬膜下血腫	1 (4.3)
縫合関連合併症	2 (8.7)
熱傷	1 (4.3)
歯牙破折	1 (4.3)
臨床検査	12 (52.2)
血中ブドウ糖増加	1 (4.3)
血中ホモシステイン増加	3 (13.0)
血圧低下	2 (8.7)
血圧上昇	2 (8.7)
血中トリグリセリド増加	1 (4.3)
ビタミン B6 減少	1 (4.3)
体重減少	5 (21.7)
体重増加	1 (4.3)
代謝および栄養障害	9 (39.1)
食欲減退	2 (8.7)
脱水	2 (8.7)
糖尿病	2 (8.7)
ビタミン B6 欠乏	5 (21.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (39.1)
関節痛	1 (4.3)
背部痛	3 (13.0)
側腹部痛	1 (4.3)
足変形	1 (4.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.3)
筋骨格痛	1 (4.3)
筋骨格硬直	1 (4.3)
筋肉痛	2 (8.7)
四肢痛	1 (4.3)
神経系障害	12 (52.2)
手根管症候群	1 (4.3)
浮動性めまい	2 (8.7)
ジスキネジア	4 (17.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
頭痛	3 (13.0)
片頭痛	1 (4.3)
悪性症候群	1 (4.3)
下肢静止不能症候群	1 (4.3)
傾眠	2 (8.7)
緊張性頭痛	1 (4.3)
精神障害	7 (30.4)
不安	1 (4.3)
譫妄	1 (4.3)
妄想	1 (4.3)
うつ病	1 (4.3)
幻視	1 (4.3)
頭を激しくぶっつける	1 (4.3)
不眠症	2 (8.7)
悪夢	1 (4.3)
睡眠障害	1 (4.3)
腎および尿路障害	3 (13.0)
排尿困難	1 (4.3)
頻尿	2 (8.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (26.1)
喘息	1 (4.3)
咳嗽	1 (4.3)
鼻出血	3 (13.0)
口腔咽頭痛	1 (4.3)
誤嚥性肺炎	2 (8.7)
湿性咳嗽	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (87.0)
ざ瘡	1 (4.3)
接触性皮膚炎*	1 (4.3)
湿疹	2 (8.7)
紅斑	1 (4.3)
過剰肉芽組織	17 (73.9)
点状出血	1 (4.3)
そう痒症	2 (8.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 23 n (%)
発疹	4 (17.4)
皮膚剥脱	1 (4.3)
皮膚硬結	1 (4.3)
皮膚潰瘍	1 (4.3)
血管障害	4 (17.4)
血腫	1 (4.3)
高血圧	2 (8.7)
起立性低血圧	1 (4.3)

*：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 日まで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）

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1.2，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4

スクリーニング期

スクリーニング期に経口レボドパ / カルビドパが投与された 2 名において，有害事象は認められなかった。

N-J 投与期

全体集団及び日本人集団での N-J 投与期の全有害事象を表 30 及び表 31 にそれぞれ示す。

N-J 投与期では，有害事象は 57.1%（16/28 名）に発現した。2 名以上に発現した有害事象は便秘が 10.7%（3/28 名），血圧低下，鼻出血，口腔咽頭痛及びそう痒症が各 7.1%（2/28 名）であった。

表 30　　N-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 28 n (%)
有害事象	16 (57.1)
眼障害	1 (3.6)
硝子体浮遊物	1 (3.6)
胃腸障害	7 (25.0)
腹部不快感	1 (3.6)
便秘	3 (10.7)
下痢	1 (3.6)
胃潰瘍	1 (3.6)
イレウス	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)
傷害，中毒および処置合併症	2 (7.1)
転倒	1 (3.6)
肋骨骨折	1 (3.6)
臨床検査	2 (7.1)
血圧低下	2 (7.1)
代謝および栄養障害	2 (7.1)
食欲減退	1 (3.6)
糖尿病	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)
足変形	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.1)
手根管症候群	1 (3.6)
頭痛	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (14.3)
鼻出血	2 (7.1)
口腔咽頭痛	2 (7.1)
誤嚥性肺炎	1 (3.6)
鼻漏	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (10.7)
湿疹	1 (3.6)
点状出血	1 (3.6)
そう痒症	2 (7.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N-J = 経鼻空腸
注：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 日までに発現した事象は認められなかった。

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2.1

表 31　　N-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 21 n (%)
有害事象	12 (57.1)
眼障害	1 (4.8)
硝子体浮遊物	1 (4.8)
胃腸障害	5 (23.8)
腹部不快感	1 (4.8)
便秘	2 (9.5)
下痢	1 (4.8)
悪心	1 (4.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.8)
転倒	1 (4.8)
臨床検査	2 (9.5)
血圧低下	2 (9.5)
代謝および栄養障害	2 (9.5)
食欲減退	1 (4.8)
糖尿病	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)
足変形	1 (4.8)
神経系障害	1 (4.8)
頭痛	1 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (14.3)
鼻出血	2 (9.5)
口腔咽頭痛	1 (4.8)
誤嚥性肺炎	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (14.3)
湿疹	1 (4.8)
点状出血	1 (4.8)
そう痒症	2 (9.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N-J = 経鼻空腸
注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2.2

PEG-J 投与期

全体集団及び日本人集団での PEG-J 投与期の全有害事象を表 32 及び表 33 にそれぞれ示す。

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，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），下痢及び切開部位紅斑が各 26.7%（8/30 名），便秘及び体重減少が各 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），嘔吐，血中ホモシステイン増加，ビタミン B6 欠乏及びジスキネジアが各 16.7%（5/30 名），腹痛，齲歯，悪心，結膜炎，ストーマ部感染，挫傷，転倒，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 B6 減少，背部痛及び接触性皮膚炎が各 10.0%（3/30 名）であった。発現した有害事象のプロファイルは，投与期間全体（N-J 及び PEG-J 投与期）と同様であった。

大部分の有害事象は早期（PEG-J 投与期 1-12 週時）に発現し，その後は時間とともに減少した。

表 32　　PEG-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
有害事象	30 (100)
血液およびリンパ系障害	4 (13.3)
貧血	3 (10.0)
白血球減少症	1 (3.3)
血小板減少症	1 (3.3)
心臓障害	1 (3.3)
動悸	1 (3.3)
眼障害	3 (10.0)
白内障	1 (3.3)
角膜びらん	1 (3.3)
斜視	1 (3.3)
胃腸障害	27 (90.0)
腹部膨満	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)
上腹部痛	1 (3.3)
腹水	1 (3.3)
便秘	7 (23.3)
齲歯	4 (13.3)
下痢	8 (26.7)
口内乾燥	1 (3.3)
胃出血	1 (3.3)
胃潰瘍	1 (3.3)
びらん性胃炎	1 (3.3)
胃腸出血	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)
痔核	1 (3.3)
裂孔ヘルニア	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)
悪心*	4 (13.3)
歯周病	1 (3.3)
気腹	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
口内炎	1 (3.3)
歯痛	2 (6.7)
嘔吐	5 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (40.0)
カテーテル留置部位分泌物	1 (3.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3)
胸部不快感	1 (3.3)
胸痛	1 (3.3)
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)
不快感	1 (3.3)
疼痛	1 (3.3)
発熱	3 (10.0)
肝胆道系障害	1 (3.3)
脂肪肝	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	21 (70.0)
歯槽骨炎	1 (3.3)
体部白癬*	3 (10.0)
気管支炎	1 (3.3)
カテーテル留置部位感染	1 (3.3)
蜂巣炎	1 (3.3)
結膜炎	4 (13.3)
毛包炎	1 (3.3)
胃腸炎	1 (3.3)
麦粒腫	2 (6.7)
切開部位感染	1 (3.3)
鼻咽頭炎	11 (36.7)
爪真菌症	1 (3.3)
腹膜炎	1 (3.3)
肺炎	1 (3.3)
鼻炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
ストーマ部カンジダ	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
ストーマ部蜂巣炎	1 (3.3)
ストーマ部感染	4 (13.3)
足部白癬	6 (20.0)
傷害，中毒および処置合併症	26 (86.7)
節足動物咬傷	2 (6.7)
挫傷	4 (13.3)
転倒	4 (13.3)
頭部損傷	1 (3.3)
切開部位皮膚炎	2 (6.7)
切開部位紅斑	8 (26.7)
切開部位痛	15 (50.0)
切開部位発疹	3 (10.0)
関節脱臼	1 (3.3)
裂傷	1 (3.3)
術後イレウス	1 (3.3)
処置による疼痛	6 (20.0)
引っかき傷	1 (3.3)
皮膚擦過傷	1 (3.3)
ストーマ部不快感	1 (3.3)
ストーマ部紅斑	2 (6.7)
皮下血腫	1 (3.3)
硬膜下血腫	1 (3.3)
縫合関連合併症	2 (6.7)
熱傷	1 (3.3)
歯牙破折	1 (3.3)
創合併症	1 (3.3)
臨床検査	15 (50.0)
血中ブドウ糖増加	1 (3.3)
血中ホモシステイン増加	5 (16.7)
血圧低下	1 (3.3)
血圧上昇	2 (6.7)
血中トリグリセリド増加	1 (3.3)
ビタミン B6 減少	3 (10.0)
体重減少	7 (23.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
体重増加	1 (3.3)
代謝および栄養障害	11 (36.7)
食欲減退	4 (13.3)
脱水	2 (6.7)
糖尿病	1 (3.3)
低カリウム血症	1 (3.3)
低ナトリウム血症	1 (3.3)
ビタミン B12 欠乏	1 (3.3)
ビタミン B6 欠乏	5 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	13 (43.3)
関節痛	2 (6.7)
背部痛	3 (10.0)
側腹部痛	1 (3.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.3)
筋力低下	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	1 (3.3)
筋骨格痛	1 (3.3)
筋骨格硬直	1 (3.3)
筋肉痛	2 (6.7)
四肢痛	1 (3.3)
姿勢異常	1 (3.3)
側弯症	1 (3.3)
脊柱管狭窄症	1 (3.3)
腱炎	1 (3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.7)
大腸腺腫	1 (3.3)
メラノサイト性母斑	1 (3.3)
神経系障害	15 (50.0)
手根管症候群	1 (3.3)
浮動性めまい	2 (6.7)
体位性めまい	1 (3.3)
ジスキネジア	5 (16.7)
ジストニア	1 (3.3)
すくみ現象	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
頭痛	2 (6.7)
腰髄神経根障害	1 (3.3)
片頭痛	1 (3.3)
悪性症候群	1 (3.3)
神経根障害	1 (3.3)
呼吸器ジスキネジア	1 (3.3)
下肢静止不能症候群	1 (3.3)
傾眠	2 (6.7)
緊張性頭痛	1 (3.3)
精神障害	9 (30.0)
激越	1 (3.3)
不安	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
妄想	1 (3.3)
うつ病	2 (6.7)
幻視	1 (3.3)
頭を激しくぶっつける	1 (3.3)
不眠症	2 (6.7)
悪夢	1 (3.3)
睡眠発作	1 (3.3)
睡眠障害	1 (3.3)
腎および尿路障害	4 (13.3)
排尿困難	1 (3.3)
腎腫大	1 (3.3)
頻尿	2 (6.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (26.7)
喘息	1 (3.3)
咳嗽	1 (3.3)
呼吸困難	1 (3.3)
鼻出血	2 (6.7)
肺浸潤	1 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)
湿性咳嗽	1 (3.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 30 n (%)
皮膚および皮下組織障害	26 (86.7)
ざ瘡	1 (3.3)
接触性皮膚炎*	3 (10.0)
湿疹	2 (6.7)
紅斑	1 (3.3)
過剰肉芽組織	22 (73.3)
多汗症	1 (3.3)
丘疹	1 (3.3)
全身性そう痒症	1 (3.3)
発疹	4 (13.3)
皮膚剥脱	1 (3.3)
皮膚硬結	1 (3.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)
血管障害	5 (16.7)
血腫	1 (3.3)
高血圧	2 (6.7)
起立性低血圧	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PEG-J = 経胃瘻空腸

*：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 日までに発現した有害事象（被験者番号 1403：悪心，被験者番号 1301：体部白癬及び接触性皮膚炎）

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3.1，Appendix 16.2_7.1，Appendix 16.2_5.1，Appendix 16.2_5.4

表 33　　PEG-J 投与期の全有害事象（安全性解析対象集団，日本人集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 23 n (%)
有害事象	23 (100)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7)
貧血	1 (4.3)
白血球減少症	1 (4.3)
血小板減少症	1 (4.3)
眼障害	1 (4.3)
角膜びらん	1 (4.3)
胃腸障害	21 (91.3)
腹部膨満	1 (4.3)
上腹部痛	1 (4.3)
便秘	5 (21.7)
齲歯	4 (17.4)
下痢	5 (21.7)
胃出血	1 (4.3)
胃潰瘍	1 (4.3)
びらん性胃炎	1 (4.3)
消化管穿孔	1 (4.3)
胃食道逆流性疾患	1 (4.3)
痔核	1 (4.3)
裂孔ヘルニア	1 (4.3)
悪心*	3 (13)
歯周病	1 (4.3)
口内炎	1 (4.3)
歯痛	2 (8.7)
嘔吐	4 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (30.4)
医療機器挿入合併症	2 (8.7)
医療機器位置異常	2 (8.7)
医療機器屈曲	2 (8.7)
不快感	1 (4.3)
発熱	1 (4.3)
肝胆道系障害	1 (4.3)
脂肪肝	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 23 n (%)
感染症および寄生虫症	16 (69.6)
歯槽骨炎	1 (4.3)
体部白癬*	1 (4.3)
気管支炎	1 (4.3)
カテーテル留置部位感染	1 (4.3)
蜂巣炎	1 (4.3)
結膜炎	3 (13)
毛包炎	1 (4.3)
胃腸炎	1 (4.3)
麦粒腫	2 (8.7)
切開部位感染	1 (4.3)
鼻咽頭炎	10 (43.5)
爪真菌症	1 (4.3)
腹膜炎	1 (4.3)
肺炎	1 (4.3)
鼻炎	1 (4.3)
ストーマ部カンジダ	1 (4.3)
ストーマ部蜂巣炎	1 (4.3)
足部白癬	6 (26.1)
傷害，中毒および処置合併症	22 (95.7)
節足動物咬傷	2 (8.7)
挫傷	3 (13)
転倒	2 (8.7)
切開部位皮膚炎	2 (8.7)
切開部位紅斑	7 (30.4)
切開部位痛	14 (60.9)
切開部位発疹	3 (13.0)
関節脱臼	1 (4.3)
裂傷	1 (4.3)
処置による疼痛	5 (21.7)
引っかき傷	1 (4.3)
皮膚擦過傷	1 (4.3)
ストーマ部紅斑	1 (4.3)
皮下血腫	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 23 n (%)
硬膜下血腫	1 (4.3)
縫合関連合併症	2 (8.7)
熱傷	1 (4.3)
歯牙破折	1 (4.3)
臨床検査	12 (52.2)
血中ブドウ糖増加	1 (4.3)
血中ホモシステイン増加	3 (13.0)
血圧低下	1 (4.3)
血圧上昇	2 (8.7)
血中トリグリセリド増加	1 (4.3)
ビタミン B6 減少	1 (4.3)
体重減少	5 (21.7)
体重増加	1 (4.3)
代謝および栄養障害	9 (39.1)
食欲減退	2 (8.7)
脱水	2 (8.7)
糖尿病	1 (4.3)
ビタミン B6 欠乏	5 (21.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (39.1)
関節痛	1 (4.3)
背部痛	3 (13.0)
側腹部痛	1 (4.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (4.3)
筋骨格痛	1 (4.3)
筋骨格硬直	1 (4.3)
筋肉痛	2 (8.7)
四肢痛	1 (4.3)
神経系障害	11 (47.8)
手根管症候群	1 (4.3)
浮動性めまい	2 (8.7)
ジスキネジア	4 (17.4)
頭痛	2 (8.7)
片頭痛	1 (4.3)
悪性症候群	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 23 n (%)
下肢静止不能症候群	1 (4.3)
傾眠	2 (8.7)
緊張性頭痛	1 (4.3)
精神障害	7 (30.4)
不安	1 (4.3)
譫妄	1 (4.3)
妄想	1 (4.3)
うつ病	1 (4.3)
幻視	1 (4.3)
頭を激しくぶっつける	1 (4.3)
不眠症	2 (8.7)
悪夢	1 (4.3)
睡眠障害	1 (4.3)
腎および尿路障害	3 (13.0)
排尿困難	1 (4.3)
頻尿	2 (8.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (21.7)
喘息	1 (4.3)
咳嗽	1 (4.3)
鼻出血	2 (8.7)
誤嚥性肺炎	1 (4.3)
湿性咳嗽	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (87.0)
ざ瘡	1 (4.3)
接触性皮膚炎*	1 (4.3)
湿疹	1 (4.3)
紅斑	1 (4.3)
過剰肉芽組織	17 (73.9)
発疹	4 (17.4)
皮膚剥脱	1 (4.3)
皮膚硬結	1 (4.3)
皮膚潰瘍	1 (4.3)
血管障害	4 (17.4)
血腫	1 (4.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	PEG-J 投与期全期間 N = 23 n (%)
高血圧	2 (8.7)
起立性低血圧	1 (4.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PEG-J = 経胃瘻空腸

*：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 日までに発現した有害事象（被験者番号 1403：悪心，被験者番号 1301：体部白癬及び接触性皮膚炎）

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.3.2

因果関係が否定できない有害事象

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を表 34 に示す。

すべての被験者（30/30 名）で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が発現した。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 B6 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）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のうち，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「関連なし」と判断された。

表 34　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（安全性解析対象集団，全体集団）

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)
胃腸障害	13 (43.3)
腹部不快感	1 (3.3)
腹部膨満	1 (3.3)
腹痛	2 (6.7)
便秘	3 (10.0)
下痢	2 (6.7)
胃出血	1 (3.3)
びらん性胃炎	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
悪心	2 (6.7)
気腹	1 (3.3)
嘔吐	2 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (30.0)
カテーテル留置部位分泌物	1 (3.3)
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3)
医療機器挿入合併症	2 (6.7)
医療機器位置異常	3 (10.0)
医療機器屈曲	2 (6.7)
発熱	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	9 (30.0)
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	25 (83.3)
転倒	1 (3.3)
切開部位皮膚炎	2 (6.7)

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
切開部位紅斑	8 (26.7)
切開部位痛	15 (50.0)
切開部位発疹	3 (10.0)
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)
縫合関連合併症	2 (6.7)
創合併症	1 (3.3)
臨床検査	6 (20.0)
血圧低下	1 (3.3)
血圧上昇	1 (3.3)
ビタミン B6 減少	1 (3.3)
体重減少	5 (16.7)
代謝および栄養障害	7 (23.3)
食欲減退	3 (10.0)
ビタミン B6 欠乏	4 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)
筋骨格系胸痛	1 (3.3)
神経系障害	7 (23.3)
体位性めまい	1 (3.3)
ジスキネジア	4 (13.3)
頭痛	2 (6.7)
悪性症候群	1 (3.3)
精神障害	2 (6.7)
譫妄	1 (3.3)
妄想	1 (3.3)
不眠症	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (13.3)
鼻出血	2 (6.7)
口腔咽頭痛	2 (6.7)
誤嚥性肺炎	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	24 (80.0)
過剰肉芽組織	22 (73.3)
発疹	1 (3.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.5.1

2.4.2.2 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の一覧を表 35 に示す。

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の時点で 2 名の死亡が報告された。死亡に至った有害事象が 1 名に発現し，1 名が評価期間以外に発現した有害事象（治療システムへの曝露終了より 30 日後に報告された有害事象）により死亡した。

被験者番号 4101 は，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。高度の腸閉塞（再発），ショック，敗血症及び胃腸出血のため，投与 547 日目に入院した。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。被験者は，投与 548 日目に敗血症のため死亡した。これらの死亡に至った有害事象は，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。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 は，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。被験者は，投与 499 日目に入院し，入院後に感染を伴う脱水により譫妄（重篤な有害事象，詳細不明）及び悪性症候群（非重篤な有害事象）が発現し，入院中に自殺を図った。譫妄のため投与中止に至り，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。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。うつ病は死亡の時点で未回復であった。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。溺死の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。

表 35　　死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，全体集団）

被験者番号	民族	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目からの発現日	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	台湾人	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	日本人	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

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治療システムの曝露終了後 30 日までに発現した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，7 = 自然流産，8 = 人工妊娠中絶

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 14.3__2.3，Appendix 16.2__4.1，Appendix 16.2__7.1，Appendix 16.2__7.2，Appendix 16.2__5.1，Appendix 16.2__5.4

2.4.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 36 に，重篤な有害事象の一覧を表 37 に示す。

重篤な有害事象が 26.7%（8/30 名）に発現した。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。

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 3002：腹痛及び便秘が発現し，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，転帰は「回復」であった。
- 被験者番号 1403：誤嚥性肺炎，腹膜炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化管穿孔が発現した。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が「関連あり」と判断され，転帰は「回復」であった。本被験者は腹膜炎及び医療機器屈曲のため投与を中止した。
- 被験者番号 1404：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，転帰は「回復」であった。
- 被験者番号 1502：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，転帰は「回復」であった。
- 被験者番号 1503：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，転帰は「回復」であった。
- 被験者番号 4101：メレナ，腸閉塞，ショック及び敗血症が発現し，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「関連なし」と判断された。メレナ及び腸閉塞の転帰は「回復」であり，腸閉塞（再発），ショック及び敗血症は「死亡」に至った。
- 被験者番号 1702：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，転帰は「回復」であった。
- 被験者番号 1301：うつ病及び譫妄が発現した。うつ病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」，譫妄は「関連あり」と判断された。譫妄のため投与中止に至った。譫妄の転帰は「回復」であった。うつ病は死亡の時点で未回復であった。

表 36　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
重篤な有害事象	8 (26.7)
胃腸障害	3 (10)
腹痛	1 (3.3)
便秘	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)
医療機器位置異常	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	3 (10)
腹膜炎	1 (3.3)
肺炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)
硬膜下血腫	1 (3.3)
代謝および栄養障害	1 (3.3)
脱水	1 (3.3)
精神障害	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
うつ病	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (6.7)
誤嚥性肺炎	2 (6.7)
血管障害	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.1，Appendix 16.2__7.1，Appendix 16.2__5.1，Appendix 16.2__5.2

表 37　　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，全体集団）

被験者番号	民族	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目からの発現日	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
1502	日本人	5[redacted]/男性	誤嚥性肺炎	177	5	関連あり	2, 7	軽度	3	回復
1503	日本人	7[redacted]/女性	硬膜下血腫	236	29	関連なし	7	中等度	3	回復
1301	日本人	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, 2	中等度	6	回復
3002	韓国人	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	台湾人	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	日本人	7[redacted]/女性	脱水	206	43	関連なし	2	軽度	3	回復
1403	日本人	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	民族	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目からの発現日	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
			医療機器屈曲	199	14	関連あり	1, 7	高度	3	回復
1404	日本人	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

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治療システムの曝露終了後 30 日までに発現した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，7 = 自然流産，8 = 人工妊娠中絶

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__2.1，Appendix 16.2__7.1，Appendix 16.2__5.1，Appendix 16.2__5.4.

スクリーニング期

スクリーニング期に経口レボドパ / カルビドパが投与された 2 名において，重篤な有害事象は認められなかった。

N-J 投与期

N-J 投与期の重篤な有害事象を表 38 に示す。

表 38　　N-J 投与期における重篤な有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 28 n (%)
重篤な有害事象	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.6)
誤嚥性肺炎	1 (3.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N-J = 経鼻空腸

注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.2

PEG-J 投与期

PEG-J 投与期の重篤な有害事象を表 39 に示す。

表 39　　PEG-J 投与期における重篤な有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
重篤な有害事象	8 (26.7)
胃腸障害	3 (10)
腹痛	1 (3.3)
便秘	1 (3.3)
消化管穿孔	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
メレナ	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)
医療機器位置異常	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	3 (10)
腹膜炎	1 (3.3)
肺炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)
硬膜下血腫	1 (3.3)
代謝および栄養障害	1 (3.3)
脱水	1 (3.3)
精神障害	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
うつ病	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)
血管障害	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities,　PEG-J = 経胃瘻空腸
注：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 日までに発現した事象は認められなかった。
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.3

2.4.2.4　　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 40 に，中止に至った有害事象の一覧を表 41 に示す。
中止に至った有害事象は 10.0%（3/30 名）に発現した。

- 被験者番号 1403：医療機器屈曲及び腹膜炎がそれぞれ投与 54 日目及び投与 144 日目に発現し，その後それぞれ 199 日目及び 180 日目に再発し，投与中止に至った。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「関連あり」と判断され，重篤であった。
- 被験者番号 1301：譫妄が投与 499 日目に発現し，投与中止に至った。治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された。本事象は重篤であった。
- 被験者番号 4101：腸閉塞が投与 341 日目に発現した。腸閉塞（再発），ショック及び敗血症が投与 547 日目に発現し，投与中止に至った。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が「関連なし」と判断され，重篤であった。

表 40　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
中止に至った有害事象	3 (10)
胃腸障害	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	2 (6.7)
腹膜炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
精神障害	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
血管障害	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.4.1

表 41　　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，全体集団）

被験者番号	民族	年齢/性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 投与 1 日目からの発現日	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
1301	日本人	4[redacted]/男性	譫妄	499	14	関連あり	1, 2	中等度	6	回復
4101	台湾人	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
1403	日本人	7[redacted]/女性	腹膜炎	180	39	関連あり	1, 7	高度	6	回復
			医療機器屈曲	199	14	関連あり	1, 7	高度	3	回復

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

注：年齢はベースラインでの年齢

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 = 人工妊娠中絶

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__2.2，Appendix 16.2__7.1

スクリーニング期

スクリーニング期に経口レボドパ / カルビドパが投与された 2 名において，中止に至った有害事象は認められなかった。

N-J 投与期

N-J 投与期において中止に至った有害事象は認められなかった。

PEG-J 投与期

PEG-J 投与期の中止に至った有害事象を表 42 に示す。

表 42　　PEG-J 投与期の中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 17.1）	全被験者 N = 30 n (%)
中止に至った有害事象	3 (10)
胃腸障害	1 (3.3)
腸閉塞	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)
医療機器屈曲	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	2 (6.7)
腹膜炎	1 (3.3)
敗血症	1 (3.3)
精神障害	1 (3.3)
譫妄	1 (3.3)
血管障害	1 (3.3)
ショック	1 (3.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PEG-J = 経胃瘻空腸
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__1.2.4.3

2.4.2.5　　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，すべての被験者（100% [30/30 名] ）に発現した。発現率が高かった注目すべき有害事象（10%以上）は，過剰肉芽組織（73.3% [22/30 名] ），切開部位痛（50.0% [15/30 名] ），切開部位紅斑（26.7% [8/30 名] ），処置による疼痛（20.0% [6/30 名] ），腹痛及びストーマ部感染（各 13.3% [4/30 名] ），並びに医療機器位置異常（10.0% [3/30 名] ）であった。発現率が高かった消化器障害及び手技に関連する有害事象は，投与開始後 1 週以内（腹痛，切開部位痛及び処置による疼痛）又は 12 週間以内（過剰肉芽組織及び切開部位紅斑）の発現が最も多かった。注目すべき有害事象の大部分は軽度から中等度であった。注目すべき

有害事象とした多発ニューロパチー（広域検索），体重減少，誤嚥，及び手技に関連する消化器障害での発現例数は，各 3.3%（1/30 名），26.7%（8/30 名），33.3%（10/30 名），及び 100%（30/30 名）であった。

注目すべき有害事象のうち消化器障害及び手技に関連する有害事象を発現した 2 名が中止又は死亡した。

2.4.2.6 治験機器の不具合

有害事象を伴う治験機器の不具合が 100%（30/30 名）に認められた。治験機器の不具合が報告された被験者で発現率が高かった有害事象（10%以上）は，医療機器使用部位反応（86.7%［26/30 名］），医療機器変更（76.7%［23/30 名］），医療機器機能不良（53.3%［16/30 名］），使用困難な医療機器（43.3%［13/30 名］），医療機器挿入合併症（30.0%［9/30 名］），医療機器破損及び医療機器閉塞（各 26.7%［8/30 名］），医療機器位置異常及び医療機器屈曲（各 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（各 16.7%［5/30 名］），並びに医療機器リーク（10.0%［3/30 名］）であった。

2.4.3 臨床検査値

被験者全体での血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及び特殊な臨床検査のベースラインからの平均変化量を表 43–表 46 に示す。

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査において，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なく，正常値から一貫したシフトは認められなかった。

臨床検査値異常に伴う有害事象は，臨床的に意義のある（以下「PCS」）臨床検査値に該当するヘマトクリット低値を示した 1 名（軽度のメレナ及び貧血），PCS に該当する白血球数高値を示した 2 名（高度の誤嚥性肺炎及び軽度の鼻咽頭炎）及び PCS に該当する白血球数低値を示した 1 名（軽度の白血球減少症）にのみ認められた。PCS に該当する臨床検査値により中止した被験者はいなかった。

表 43　　血液学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
好塩基球 (%)	30	0.42 ± 0.292	0.43 ± 0.323	0.01 ± 0.422	(–0.15,0.16)
好酸球 (%)	30	1.72 ± 1.512	2.16 ± 1.571	0.44 ± 1.877	(–0.26,1.14)
ヘマトクリット (fraction)	30	0.410 ± 0.0394	0.396 ± 0.0436	–0.014 ± 0.0294	(–0.025, –0.003)
ヘモグロビン (g/L)	30	135.7 ± 14.07	128.6 ± 15.34	–7.1 ± 9.97	(–10.8, –3.3)
リンパ球 (%)	30	24.21 ± 8.114	27.37 ± 9.286	3.16 ± 10.592	(–0.79, 7.12)
MCHC (g/L)	30	330.60 ± 9.257	324.07 ± 7.728	–6.53 ± 7.754	(–9.43, –3.64)
MCV (fL)	30	93.20 ± 4.320	91.99 ± 5.239	–1.21 ± 3.314	(–2.45, 0.03)
単球 (%)	30	4.89 ± 1.212	5.73 ± 2.887	0.84 ± 2.961	(–0.27, 1.95)
好中球 (%)	30	68.77 ± 9.052	64.33 ± 11.988	–4.44 ± 14.276	(–9.77, 0.89)
血小板数 (× 10^9/L)	30	257.1 ± 71.12	245.6 ± 64.72	–11.5 ± 43.59	(–27.7, 4.8)
赤血球数(× 10^{12}/)	30	4.41 ± 0.487	4.32 ± 0.526	–0.09 ± 0.353	(–0.22, 0.04)
白血球数 (× 10^9/L)	30	6.22 ± 2.341	6.29 ± 2.181	0.07 ± 1.946	(–0.66, 0.79)

MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度，MCV = 平均赤血球容積，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__4.1.1

表 44　血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
アルブミン (g/L)	30	44.4 ± 2.27	43.5 ± 2.64	−1.0 ± 2.76	(−2.0, 0.1)
アルカリホスファターゼ (U/L)	30	82.7 ± 28.38	76.5 ± 20.14	−6.1 ± 22.99	(−14.7, 2.5)
ALT (U/L)	30	16.2 ± 8.09	12.3 ± 9.18	−3.9 ± 7.29	(−6.7, −1.2)
AST (U/L)	30	19.8 ± 5.81	19.8 ± 7.20	0.0 ± 8.19	(−3.0, 3.1)
重炭酸塩 (mmol/L)	30	23.0 ± 1.99	23.0 ± 1.88	0.0 ± 2.40	(−0.9, 0.9)
BUN (mmol/L)	30	6.12 ± 1.770	5.78 ± 1.726	−0.33 ± 1.769	(−0.99, 0.33)
カルシウム (mmol/L)	30	2.285 ± 0.0674	2.281 ± 0.0785	−0.003 ± 0.0741	(−0.031, 0.024)
コレステロール (mmol/L)	30	4.961 ± 0.9696	4.544 ± 0.9267	−0.417 ± 0.6991	(−0.678, −0.156)
塩素 (mmol/L)	30	104.4 ± 3.14	103.2 ± 2.21	−1.3 ± 2.70	(−2.3, −0.3)
CPK (U/L)	30	141.2 ± 78.05	112.5 ± 53.27	−28.6 ± 77.92	(−57.7, 0.5)
クレアチニン (µmol/L)	30	61.4 ± 14.75	58.2 ± 22.21	−3.2 ± 16.28	(−9.3, 2.9)
GGT (U/L)	30	20.1 ± 12.18	15.7 ± 11.74	−4.4 ± 11.45	(−8.7, −0.1)
血糖 (mmol/L)	30	6.02 ± 1.279	5.75 ± 1.384	−0.27 ± 1.901	(−0.98, 0.44)
無機リン酸 (mmol/L)	30	1.160 ± 0.1385	1.201 ± 0.1536	0.041 ± 0.1403	(−0.012, 0.093)
LDH (U/L)	30	207.2 ± 55.90	177.6 ± 31.01	−29.6 ± 41.55	(−45.1, −14.1)
ナトリウム (mmol/L)	30	141.2 ± 2.57	140.9 ± 2.17	−0.3 ± 2.82	(−1.4, 0.7)
カリウム (mmol/L)	30	4.05 ± 0.331	4.13 ± 0.395	0.08 ± 0.383	(−0.06, 0.22)
総ビリルビン (µmol/L)	30	8.2 ± 4.41	8.6 ± 5.31	0.3 ± 3.80	(−1.1, 1.8)
総たん白 (g/L)	30	68.6 ± 4.17	67.6 ± 4.98	−1.0 ± 4.21	(−2.6, 0.6)
中性脂肪 (mmol/L)	30	1.099 ± 0.4745	1.193 ± 0.5388	0.093 ± 0.6103	(−0.134, 0.321)
尿酸 (µmol/L)	30	250.0 ± 67.90	234.0 ± 57.13	−16.1 ± 65.09	(−40.4, 8.2)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，
BUN = 血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，GGT = ガンマグルタミルトランスフェラーゼ，
LDH = 乳酸脱水素酵素，SD = 標準偏差，CI = 信頼区間

相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__4.1.2

表 45　尿検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
pH	30	6.43 ± 0.907	6.38 ± 0.784	−0.05 ± 1.199	(−0.50, 0.40)
尿比重	30	1.0198 ± 0.00736	1.0205 ± 0.00736	0.0006 ± 0.00819	(−0.0024, 0.0037)

CI＝信頼区間，SD＝標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__4.1.3

表 46　特殊な臨床検査のベースラインからの平均変化量（安全性解析対象集団，全体集団）

		平均 ± SD			
評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量	95% CI
血清中葉酸(ng/mL)	30	10.63 ± 5.977	9.22 ± 6.325	−1.41 ± 7.398	(−4.17, 1.35)
ホモシステイン(nmol/mL)	30	10.20 ± 3.257	14.88 ± 9.826	4.68 ± 9.366	(1.18, 8.18)
メチルマロン酸(μmol/L)	30	0.212 ± 0.0679	0.228 ± 0.1157	0.016 ± 0.1010	(−0.022, 0.054)
ビタミン B_{12} (pg/mL)	30	550.0 ± 294.51	611.8 ± 446.98	61.8 ± 524.03	(−133.8, 257.5)
ビタミン B_6 (ピリドキサール) (ng/mL)	30	19.24 ± 49.172	68.08 ± 96.825	48.84 ± 85.893	(16.76, 80.91)
ビタミン B_6 (ピリドキサミン) (ng/mL)	30	0.22 ± 0.075	0.21 ± 0.057	0.00 ± 0.032	(−0.02, 0.01)
ビタミン B_6 (ピリドキシン) (ng/mL)	30	3.12 ± 0.676	5.34 ± 9.759	2.22 ± 9.135	(−1.19, 5.63)

CI＝信頼区間，SD＝標準偏差
相互参照：M12-923 試験 CSR Table 14.3__4.1.4

2.4.4　バイタルサイン，心電図及びその他の安全性所見

バイタルサイン及び 12 誘導心電図において，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。異常値に伴う有害事象は，PCS に該当する低体重を示した 8 名（軽度から中等度の体重減少），PCS に該当する低血圧を示した 2 名（軽度の血圧低下）及び PCS に該当する高血圧を示した 1 名（軽度の高血圧）に認められた。PCS に該当する異常値又は PCS に該当するバイタルサインとの関連性がある有害事象により中止した被験者はいなかった。12 誘導心電図の結果は，臨床的に問題となるものではなかった。

MIDI，睡眠発作，C-SSRS での自殺念慮又は自殺行動の評価及び黒色腫の検査では，特記すべき所見は認められなかった。

2.5 薬物動態の結果

該当なし。

2.6 結論

運動症状の改善（OFF 時間の減少と，それと相補的な関係にある日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加）と同時に，生活の質及び PDQ-39 の改善も認められたことから，LCIG の長期投与による症状改善は有益な効果をもたらすことが確認された。有害事象はおおむね，治験機器に関連する処置から予測されるもの，及びレボドパ又はレボドパ / カルビドパ製剤を投与された進行期パーキンソン病の患者集団で予測されるものであった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

実施中の本試験において，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性の結果が得られたことに加え，忍容性及び許容可能な安全性プロファイルが認められたことから，継続した運動合併症を有するレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者に対する LCIG の長期投与は，良好なベネフィット・リスク・プロファイルを有することが裏付けられた。

3 付録

3.1 重篤な有害事象の個別症例の詳細

M12-923 試験に登録後に発現した重篤な有害事象について示した。

被験者番号 1403（51779）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	腹膜炎	X			X
2	医療機器屈曲	X			X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
51779	1403	LCIG	7[redacted]歳	女性	アジア人

本被験者は 7[redacted] 歳（登録時）アジア人女性であり，有害事象として腹膜炎が 2 件及び医療機器屈曲が 1 件認められた。関連する病歴は，慢性便秘，胃潰瘍及びパーキンソン病（20[redacted] 年）であった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し， N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。M12-921 試験での N-J チューブ挿入日を 1 日目とした。

事象 1 及び 2 の臨床経過：

144 日目に，経皮内視鏡的胃瘻造設術のための切開部（以下「PEG 切開部」）周辺に，腹部圧痛を伴う限局性腹膜炎が認められた。156 日目にコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査及び X 線検査を実施したところ，遊離ガス及び腹水は確認できなかったが，PEG 切開部周辺の腹壁と胃壁の間に軟部組織陰影を認めた。消化器病専門医の報告によると，被験者が PEG チューブを引っ張ったために PEG チューブの胃内バンパーがこすれ，PEG 切開部周辺に炎症が生じたとのことであった。被験者は 163 日目に入院した。CT 検査で，PEG 切開部周辺の腹壁と胃壁の間の軟部組織陰影の縮小が確認された。経口摂取を控える食事制限が実施された。関連する臨床検査値を下表に示す。169 日目のフォローアップ CT 検査で，軟部組織陰影の縮小及び PEG 切開部周辺の炎症反応の改善が確認された。処置として，ビオチン及び炭酸カルシウム配合のアスコルビン酸，塩化ナトリウム，ヘパリン類似物質，ロキソプロフェン，テプレノン，ファモチジン，ビサコジル，ラクトミン，モサプリド及びエソメプラゾールを投与した。本事象による治験薬の投与中断はなかった。176 日目に，腹膜炎は消失したと判断された。被験者は 178 日目に退院した。

関連する臨床検査値

投与日	好中球（基準範囲：40% – 73%）	C-反応性たん白（基準範囲：0 – 0.2 mg/dL）	白血球数（基準範囲：3.3 – 9.4 × 10^3/μL）
投与 156 日目	78.7	0.14	9.18
投与 163 日目	75.9	0.04	6.97
投与 166 日目	67.3	0.04	6.30
投与 170 日目	70.4	0.04	6.07

腹膜炎は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。

腹膜炎の消失から間もなくして，180 日目に腹痛及び腹部圧痛の症状，並びに PEG 切開部周辺の限局性腹膜炎の再燃が認められた。191 日目に，消化器病専門医から PEG 切開部周辺に赤味を帯びた発疹があるとの報告を受けた。CT 検査の結果，軟部組織陰影は縮小していたが，PEG 切開部周辺の炎症反応が悪化していた。被験者は 199 日目の朝の投与の最中に高圧アラームが鳴ったことを報告し，PEG-J チューブをフラッシュできず入院となった。X 線検査で医療機器屈曲が確認された。204 日目に胃内視鏡検査を実施したところ，胃体下部の小弯に胃潰瘍が認められたが PEG 切開部には潰瘍はなく，生検の結果，胃炎と診断された。処置として，Valisone-G，ヒドロコルチゾン及びヒヨスシンを投与した。本治験での LCIG の最終投与日は 198 日目であった。本治験での経口レボドパ / カルビドパ配合錠の最終投与日は 205 日目であった。212 日目に内視鏡下で PEG-J チューブ及び PEG チューブを抜去し，医療機器屈曲は消失したと判断された。218 日目（最終投与 6 日後）に，腹膜炎は消失したと判断された。

腹膜炎及び医療機器屈曲は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。

被験者番号 1404（51779）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	肺炎	X			X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
51779	1404	LCIG	4[redacted]歳	男性	アジア人

本被験者は 4[redacted] 歳（登録時）アジア人男性であり，有害事象として肺炎が認められた。関連する病歴はなかった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。M12-921 試験での N-J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1 の臨床経過：

207 日目（4[redacted] 歳時）に 37.9°C の発熱，倦怠感，咳嗽，喀痰及び鼻汁の症状がみられた。212 日目に胸部 X 線検査を実施したところ，右下肺野に融合影及びスリガラス様陰影を認めたが，異常呼吸音はなしと報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。処置として，ガレノキサシンを投与した。215 日目に再度実施した胸部 X 線検査で肺硬化の改善が認められ，異常呼吸音も聴取されなかった。本事象による治験薬の投与中断はなかった。肺炎は 233 日目に消失した。

肺炎は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，細菌性肺炎による可能性があると報告した。

関連する臨床検査値

試験日	C-反応性たん白（基準範囲：0 – 0.2 mg/dL）	好中球（基準範囲：40%– 73%）	白血球数（基準範囲：3.3 – 9.4 × 10^3/μL）	インフルエンザ検査（鼻腔）（基準範囲：陽性又陰性
212 日目	12.25	76.4	13.97	陰性
215 日目	4.64	67.4	9.89	報告なし

被験者番号 1502 （45839）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	誤嚥性肺炎	X			X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45839	1502	LCIG	5[redacted]歳	男性	アジア人

本被験者は 5[redacted] 歳（登録時）アジア人男性であり，有害事象として誤嚥性肺炎が認められた。被験者にはパーキンソン病（20[redacted] 年発症）の既知の危険因子があり，病歴として胃逆流性疾患（逆流性食道炎），裂孔ヘルニア，パーキンソン病による下肢及び頚部の筋硬直，左側弯症及び腰椎後弯症，並びに十二指腸球部狭窄が報告されていた。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。M12-921 試験での N-J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1 の臨床経過：

176 日目に，予定通り空腸チューブ（以下「J チューブ」）を交換するため入院した。J チューブ交換の最中に有害事象として嘔吐が発現した。177 日目に胸部 CT 検査を実施したところ，左肺の肺炎と診断された。発熱の報告はなかったが，臨床検査で炎症反応が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。処置として，セファゾリンを投与した。本事象による治験薬の投与中断はなかった。本事象は 181 日目に消失したと判断された。

誤嚥性肺炎は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。

関連する臨床検査値

試験日	C-反応性たん白（基準範囲：0 – 0.5 mg/dL）	白血球数（基準範囲：4000 – 9000/μL）
177 日目	3.67	7600
180 日目	0.98	5200

被験者番号 1301（49314）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	譫妄	X	X		
2	うつ病	X			
3	溺死	X		X	

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
49314	1301	ABT-SLV187	4[redacted]歳	男性	アジア人

本被験者は 4[redacted]歳（登録時）アジア人男性であり，有害事象として反応性うつ病，譫妄及び溺死が認められ，転帰は死亡であった。関連する病歴は，進行したパーキンソン病（2003 年）及び不眠症であった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。N–J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

被験者（事象発現時 4[redacted] 歳）は，497 日目にうつ病を発現し，食欲不振，体重減少，不安及び不眠症の症状を呈した。499 日目に入院した。入院後，感染（詳細は特定されていない）に伴う脱水による譫妄と，非重篤な悪性症候群を発現した。入院中，被験者は自殺を企図し，攻撃的行動を示し，妄想を発現した。処置として，エスゾピクロン，ラメルトン及びデュロキセチンを投与した。502 日目に，譫妄のため治験薬の投与を中止した。504 日目に自殺企図（2 回）が報告された。譫妄は 512 日目（投与中止後 9 日目）に消失したと判断され，521 日目に PEG-J が抜去された。治験薬の投与中止後，レボドパの静脈内投与を開始した。被験者は 601 日目に退院したが，2 日後の 603 日目に溺死したため，転帰は死亡であった。

うつ病は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断され，パーキンソン病の進行による可能性があるとされた。うつ病と不安は，パーキンソン病に伴う精神疾患として最も多く認められる。さらに，被験者には不眠症の既往があった。

譫妄は，治験責任医師及び治験依頼者の両者により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連あり」と判断された。

溺死は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断され，自殺か否か不明確であるため，偶発的な海への転落による可能性があるとされた。

被験者番号 1503（45839）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	硬膜下血腫	X			

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
45839	1503	ABT-SLV187	7[redacted]歳	女性	アジア人

本被験者は 7[redacted] 歳（登録時）アジア人女性であり，有害事象として硬膜下血腫が認められた。関連する病歴は，パーキンソン病（20[redacted] 年），起立性低血圧，固縮，ジスキネジア，腰痛，左足関節の滑液包炎，幻視，歩幅の減少及び変形性関節症であった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。M12-921 試験での N-J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1 の臨床経過：

被験者（事象発現時 7[redacted] 歳）は，236 日目に転倒し，1 日入院して退院した。237 日目に核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査を実施したところ，急性硬膜下血腫と判明した。本事象に対する特定の処置の内容は報告されなかった。本事象による治験薬の投与中断はなかった。併用薬として，フルニトラゼパム及びクエチアピン，クロナゼパム及びケトプロフェンを投与した。本事象は 264 日目の時点で消失したと判断された。

急性硬膜下血腫は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，転倒により硬膜下血腫に至った可能性があると報告した。

被験者番号 1702（50434）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	脱水	X			

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
50434	1702	ABT-SLV187	7[redacted]歳	女性	アジア人

本被験者は 7[redacted]歳（登録時）アジア人女性であり，有害事象として脱水が認められた。関連する病歴は，パーキンソン病（19[redacted]年）であった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。N-J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1 の臨床経過：

予定されたチューブ交換の実施後，入院中の 206 日目に，被験者は脱水を発現した。処置として静脈内輸液を行った。本事象による治験薬の投与中断はなかった。被験者は 207 日目に退院した。本事象は 248 日目に消失したと判断された。

脱水は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，栄養障害を伴う経口摂取減少による可能性があると報告した。

被験者番号 4101（50068）

〔個別症例の詳細の作成理由〕

	有害事象（基本語）	重篤な有害事象	中止に至った有害事象	死亡	注目すべき有害事象
1	食欲減退				X
2	腸閉塞	X	X	X	X
3	敗血症	X	X	X	
4	ショック	X	X	X	
5	体重減少				X

施設番号	被験者番号	投与群	試験開始時の年齢	性別	人種
50068	4101	ABT-SLV187	6[redacted]歳	男性	アジア人

本被験者は 6[redacted] 歳（登録時）アジア人男性であり，有害事象として腸閉塞が認められた。関連する病歴はパーキンソン病（20[redacted]年）であった。被験者は M12-923 試験への登録前に M12-921 試験に参加し，N-J チューブの挿入及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入を受けた。M12-921 試験での N-J チューブ挿入日を 1 日目として扱う。

事象 1 の臨床経過：

339 日目に，下痢及び腹痛の症状がみられた。被験者はその 2 日後に腸閉塞で入院し，更に便秘の症状もみられた。非経口栄養補給のための経鼻胃管（以下「NG」）のほか，肛門減圧チューブが挿入された。341 日目に腎臓，尿管及び膀胱（以下「KUB」）X 線検査を実施したところ，ガス成分による腸係蹄隆起がみられ，腹部 CT 検査では結腸の軸捻転及び腹水が疑われた。344 日目の大腸内視鏡検査で盲腸に 0.4 cm のポリープが確認されたほか，内痔核も認められた。追加で実施した 2 回の KUB X 線検査では，腹部イレウスが確認された。関連する臨床検査値を下表に示す。処置として，ビサコジル，ケトロラク，セファゾリン，ナルブフィン及びモサプリドを投与した。本事象による治験薬の投与中断はなかった。348 日目に NG チューブが抜去され，腸閉塞は消失したと判断された。

腸閉塞は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，イレウスの既往及び以前からの便秘による可能性があると報告した。

関連する臨床検査値

試験日	ヘモグロビン（基準範囲：12.5–16.3 g/dL）	リンパ球（基準範囲：16%–43.5%）	好中球（基準範囲：43.3%–76.6%）	カリウム（基準範囲：3.5–4.9 mmol/L）	総ビリルビン（基準範囲：0.2–1.3 mg/dL）
341 日目	13.3	13.6	79.8	3.4	1.4
347 日目	12.2	報告なし	報告なし	3.0	報告なし

事象 2 及び 3 の臨床経過：

本被験者（事象発現時 6[redacted] 歳）は，533 日目に非重篤であるが注目すべき事象として食欲減退及び体重減少を発現した。本被験者の体重は，試験開始時には 61 kg であったが，17 カ月間で合計 8.3 kg 減少した。特定の処置の内容は報告されなかった。548 日目に，本事象は消失したと判断された。

食欲減退及び体重減少は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。

事象 4，5 及び 6 の臨床経過：

本被験者（事象発現時 6[redacted] 歳）は，546 日目に非重篤な腹部膨満及び便秘を発現したのに加えて，同時に悪心及び嘔吐を発現した。嘔吐中に窒息し，意識不明となった。自宅に救急車が呼ばれたが，病院への搬送中に心停止及び呼吸停止をきたした。蘇生が施され，病院での救命措置によりバイタルサインが維持された。547 日目に，腸閉塞，胃腸出血，敗血症及びショックにより入院した。腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査を実施したところ，上行結腸，横行結腸，下行結腸及び S 字結腸の拡張と，右鼠径部の皮下気腫が判明した。胸部 X 線検査では，両肺の軽度の肺浸潤，胸椎及び腰椎の軽度の変性変化及び側弯症，並びに著明な結腸拡張を伴う腹部イレウスが認められた。経鼻胃管減圧及び経肛門的減圧が実施されたが，腸閉塞は消失しなかった。患者は 548 日目に敗血症及びショックにより死亡した。本被験者は腸閉塞，敗血症及びショックのため，治験薬の投与を中止した。併用薬として，モサプリド，シメチコン及びセンノシドが投与された。処置として，エピネフリン，炭酸水素ナトリウム，グルコース，ノルエピネフリン，アルブミン，エソメプラゾール，サルブタモール，イプラトロピウム，モキシフロキサシン，テトラスパン，フロセミド及びドパミンを投与した。関連する臨床検査値を下表に示す。

腸閉塞は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，イレウスの既往による可能性があると報告した。

敗血症は，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。

治験依頼者は，誤嚥性肺炎及びイレウスに続いて，嘔吐によって窒息したことによる可能性があると報告した。

ショックは，治験責任医師及び治験依頼者の両者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，経口レボドパ / カルビドパ配合錠との因果関係は「関連なし」と判断された。治験依頼者は，心停止及び敗血症による可能性があると報告した。

関連する臨床検査値

試験日	リンパ球 (基準範囲： 16%–43.5%)	好塩基球 (基準範囲： 0.2%–1.4%)	好酸球 (基準範囲： 0.6%–7.9%)	ヘモグロビン (基準範囲： 12.5–16.3 g/dL)	ヘマトクリット (基準範囲： 36.7%–47.1%)	白血球数 (基準範囲： 3.6–11.2 × 10/mm)	血小板数 (基準範囲 130–400 × 10/mm)
547 日目	19.4	0.9	0.1	11.7	35.6	9.9	191

試験日	INR (基準範囲： 0.9–1.2)	MCV (基準範囲： 80–99 fL)	単球 (基準範囲： 4.5%–12.5%)	好中球 (基準範囲： 43.3%–76.6%)	aPTT (基準範囲： 24.3–32.7 s)	プロトロンビン時間 (基準範囲： 9.5–11.7 s)	赤血球 (基準範囲： 4.06–5.63 × 10*6/μL)
547 日目	1.24	109.4	4.8	74.8	1.24	12.6	3.26

試験日	HSCRP (基準範囲： > 0.8 mg/dL)	血液 GFR (基準範囲： > 90 mL/分)	血糖 (基準範囲： 70–110 mg/dL)	クレアチニン (基準範囲： 0.5–1.3 mg/dL)
547 日目	0.45	42	173	1.65
547 日目	報告なし	報告なし	204 (基準範囲： 90–130 mg/dL)	報告なし

試験日	pCO_2 (基準範囲： 35–45 mmHg)	血中乳酸 (基準範囲： 4.5–19.8 mg/dL)	血液 pH (基準範囲： 7.35–7.45)	HCO_3 (基準範囲： 提示せず) (mmol/L)	酸素飽和度 (%) (基準範囲： 提示せず)	pO_2 (基準範囲： 75–100) (単位提示せず)	tCO_2 (基準範囲： 提示せず) (mmol/L)
547 日目	96	172.2	6.82	15.6	88	96	18.5
548 日目	63	169.8	6.92	12.9	44	43	14.8
548 日目	45	報告なし	7.12	14.6	89	76	16