M12-925 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 Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ABT-SLV187 in Subjects with Advanced Parkinson's Disease	
治験調整医師： [redacted]	
治験実施施設： 日本の 5 施設	
公表文献：本試験に基づく公表文献はなかった。	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2011 年 10 月 13 日 最後の被験者の最終来院：2012 年 7 月 25 日	開発のフェーズ：II
目的： 本試験の主要な目的は，進行期パーキンソン病の被験者を対象として，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）の安全性及び忍容性を評価することであった。 本試験の副次的な目的は，以下のとおりであった。 1. 薬物動態 重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病の被験者に LCIG を空腸内投与し，レボドパ，カルビドパ，3-O-メチルドパ（以下「3-OMD」）の薬物動態（以下「PK」）を調査し，経口レボドパ / カルビドパ（以下「LC」）錠の投与後の血漿レボドパ濃度の被験者内変動を比較する。 2. 有効性 重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病の被験者における LCIG の有効性を，治療反応スケール（以下「TRS」）（I）及び（II），ビデオ採点法，パーキンソン病症状日誌，統一パーキンソン病評価尺度（以下「UPDRS」），改良 Hoehn & Yahr（以下「H & Y」），Schwab and England の日常生活活動尺度，パーキンソン病質問票 39（以下「PDQ-39」）日本語版，臨床全般印象評価尺度（臨床全般印象－重症度［以下「CGI-S」］及び臨床全般印象－改善［以下「CGI-I」］）により評価して探索し，経口 LC 錠と比較すること。 3. 治験機器合併症 LCIG の経鼻空腸（N-J）インフュージョンシステム（インフュージョンポンプ，N-J チューブ，アダプター）の治験機器合併症，並びに LCIG カセット及びカセットチューブの欠陥を調査すること。	
治験方法： 本試験は，抗パーキンソン病薬を用いた最適化経口治療にもかかわらず重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病の被験者を対象として，LCIG の安全性，忍容性，PK，有効性を探索する第 II 相，多施設共同，非盲検，単群，ベースライン対照試験であった。 特発性パーキンソン病の被験者は，次の条件を満たす場合にのみ適格とした。すなわち，OFF 状態で改良 H & Y 病期が 4 又は 5 に分類され，経口レボドパを用いた治療に反応し，重度の運動症状の日内変動及びジスキネジア	

治験方法（続き）：

を呈し，1 日のうち，連続する 16 時間のうち少なくとも 3 時間の日中の OFF 時間があることが，被験者がほとんどの時間を覚醒している 1 日の部分（例：午前 6 時から午後 10 時）を含む連続する 3 日間の被験者のパーキンソン病症状日誌により確認されている場合にのみ適格とした。

本試験は，スクリーニング期間（最大 14 日），導入期間（28 日），LCIG 治療期間（21 日），追跡調査期間（7 日）から構成した。

スクリーニング期間：

被験者の導入期間に対する適格性を確認するために（スクリーニング期間終了時），パーキンソン病症状日誌の適切な使用の訓練及び確認並びに N-J チューブの挿入リスク / 適切性の確認，更には安全性評価を含む他の評価を行うものとした。スクリーニング期間の最終日に，被験者に一連の指定した運動を行わせながら，被験者をビデオ撮影し，3 名の盲検化された評価者がその記録を使用してビデオ評価項目及び TRS の評価を行うものとした。

導入期間：

服用中の通常の抗パーキンソン病薬から，個々の被験者に合わせて最適化した用量による経口 LC 単剤療法に被験者を切り替えるものとした。LCIG 治療期間に対する被験者の適格性を評価するために，パーキンソン病症状日誌から少なくとも 1 日 3 時間の OFF 時間及び認識可能なジスキネジアを確認するものとした。導入期間終了時にビデオ記録及び PK サンプルの採取を行うものとした。

LCIG 治療期間：

LCIG を N-J チューブを介して投与するものとした。LCIG 治療期間終了時にビデオ記録及び PK サンプルの採取を行うものとした。

追跡調査期間：

LCIG 治療期間の完了後，安全性の評価のために追跡調査を行うものとした。

被験者は，導入期間の最後の 2 日間（–2 及び–1 日目）及び LCIG 治療期間を通じて入院するものとした。残りの試験期間は，外来で行うものとした。しかし，必要に応じて追加の入院を許可した。LCIG は，インフュージョンポンプを用い，N-J チューブにより近位空腸に直接投与するものとした。

導入期間の初日から治験薬の投与中止 30 日後までに報告されたすべての有害事象を，被験者に聴取したか，被験者が自発的に報告したかにかかわらず，収集するものとした。重篤な有害事象は，被験者が本試験の同意書に署名した時点から，治験薬の投与中止 30 日後まで収集するものとした。治験機器に関する不具合は，治験機器を治験実施施設に送り届けた時点から，使用済み又は未使用の治験機器が治験依頼者に返却されるまで収集するものとした。

試験の観察検査スケジュールを表 2 に示す。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画数：8 名，組入れ数：8 名，治療数：6 名，

試験に組入れた被験者 8 名全員を最大の安全性解析対象集団に含めた。この最大の安全性解析対象集団を人口統計学的特性及び薬物曝露の解析及び安全性の評価に使用した。ベースラインの評価後に LCIG の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 6 名を安全性解析対象集団に含めた。導入期間中に試験を早期に中止し，LCIG による治療を受けなかった被験者 2 名は，安全性解析対象集団から除外した。LCIG 安全性サンプルは，人口統計学的特性の解析及び安全性の評価に使用した。ベースライン及びベースライン後の有効性測定時点のデータが 1 つ以上ある被験者 5 名を Full Analysis Sample（以下「FAS」）に含め，LCIG 治療期間中に試験を早期に中止し，ベースライン後の有効性測定値がない被験者 1 名を FAS から除外した。FAS は，有効性の解析に使用した。経口 LC 及び LCIG の両治療期間で PK 評価を完了した被験者 5 名を，PK 解析のための PK サンプルに含めた。被験者 1 名は，LCIG 治療と比較可能なデータがなかったため，経口 LC 治療期間の PK パラメータの要約統計量

被験者数（計画時及び解析時）（続き）： の算出から除外した。
診断及び主要な組入れ基準： すべての選択基準に適合し，どの除外基準にも適合しなかった被験者を試験参加に適格とした。 <u>スクリーニング期間開始時（同意取得時）の選択基準</u> 1. 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。 2. OFF 期の H & Y の修正重症度分類が 4 又は 5 の患者。 3. 経口レボドパ製剤に対する明らかな効果がみられると治験責任（分担）医師が判断した進行期パーキンソン病患者。 4. 最適に調整された既存の抗パーキンソン病薬による治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動（motor fluctuation）を有し，他の治療方法が求められている患者。最適に調整された治療とは，抗パーキンソン病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抗パーキンソン病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（分担）医師が判断したものと定義する。 5. 治験期間を通して，治験薬以外の抗パーキンソン病薬（レボドパ，レボドパ/芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤「カルビドパあるいはベンセラジド」，モノアミン酸化酵素 B（以下「MAO-B」）阻害薬，カテコール-O-メチル基転位酵素（以下「COMT」）阻害薬，ドパミンアゴニスト，アマンタジン，ゾニサミド，ドロキシドパ，抗コリン剤，プロメタジン塩酸塩）の使用を中止できる患者（ただし，救済療法として経口投与を行うレボドパ / カルビドパ配合錠は除く）。 6. 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。 7. 会話，読解が可能で，簡単な指示に対してそれを理解し，実施できる患者。 8. 患者本人が本試験の内容を理解し，本試験に関わるいかなる手順（それまでの患者への治療方法の何らかの変更を含む）を開始する前に，患者本人の文書による本試験への参加の同意を取得可能な患者。 9. 30 歳以上の男女患者。 10. 女性の場合，授乳中でない患者。 11. 女性の場合，閉経後 2 年以上が経過した又は外科手術（両側性卵管結紮，両側性卵巣摘出又は子宮摘出等）により妊娠する可能性のない患者。閉経後の患者については，24 ヵ月以上無月経であること。 12. 妊娠可能な女性の場合は，本試験期間を通して，下記のいずれかの避妊方法を実施できる患者。 ● 絶対禁性交 ● 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，本試験期間中及び治験薬投与後 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

診断及び主要な組入れ基準（続き）：

スクリーニング期間開始時（同意取得時）の除外基準

1. パーキンソン病の診断が確定していない，若しく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。
2. パーキンソン病治療を目的とした脳手術（淡蒼球切除術，脳刺激装置植込術，胎児組織移植等）を施行されたことのある患者，又は他の脳手術を受けたことのある患者。
3. 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，又は同意取得前6ヵ月以内に脳梗塞と診断された患者。
4. レボドパ，カルビドパ及び他の LCIG 又はレボドパ / カルビドパ配合錠の成分，若しくは造影剤に対して過敏症の既往を有する患者。
5. レボドパ使用禁忌である閉塞隅角緑内障を合併する患者，及び褐色細胞腫，クッシング症候群及び悪性黒色腫の合併又はその既往を有する患者。
6. 突発的睡眠の既往を有するか，同意取得前3ヵ月以内に臨床的に問題となる衝動的行動（病的賭博，病的性欲亢進等，放火癖，窃盗癖，抜毛癖及びその他；精神疾患の分類と診断の手引［以下「DSM-IV-TR」］参照）を示した患者。
7. 同意取得前12ヵ月以内に DSM-IV-TR の診断基準に従って薬物又はアルコール乱用と診断された患者。
8. 急性期の精神病性障害あるいはその他の精神科疾患の診断を有する患者（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）。
9. 難治性の幻覚を含む精神，神経又は行動的疾患を有し，治験責任（分担）医師が本試験参加の同意取得，治験の実施又はその結果の解釈に影響を及ぼすと判断した患者。
10. 臨床的に問題のある認知障害を有し，治験責任（分担）医師が，本試験への参加する能力に問題があると判断した患者。
    - Mini Mental State Examination が 24 点未満の患者
    - アルツハイマー病又は他の認知症
11. 臨床的に問題となる血液疾患，自己免疫疾患，内分泌疾患，循環器疾患，腎疾患，消化器疾患，呼吸器疾患（感染症を含む）を有し，治験対象として不適切な患者（例えば，治療によりコントロールされ，症状が安定している高血圧症の場合は除外対象とはならない）。
12. 治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄，若しくは治験薬投与のためのチューブ挿入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（例えば，虫垂切除術や胆嚢摘出術以外の胃又は腸の手術を受けたことのある患者）。
13. 経鼻空腸チューブの挿入が禁忌（食道静脈瘤，食道出血，麻痺性イレウス，急性腹症）である患者。
14. 悪性腫瘍（子宮頸部に限局した子宮頸癌及び皮膚基底細胞癌を除く）を合併しているか，同意取得前5年以内にその既往を有する患者。
15. 治験責任（分担）医師が，医学的，臨床検査上の問題があると判断した患者。
16. 治験参加期間中に，何らかの外科的手技が計画されている患者（当該被験者は，外科的手技からの完全な回復を待って，後日治験への参加を検討できる）。
17. 同意取得前30日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
18. 過去に LCIG の投与を受けたことのある患者。
19. 非協力的な態度あるいは治験実施計画書の規定，治験の手順又は治療方法に従わない可能性のある患者。
20. 治験実施医療機関の職員又はその近親者（配偶者，両親，子供，祖父母，孫）。

診断及び主要な組入れ基準（続き）：

21. 治験参加にあたり，文書による同意を提出しない患者。
22. その他，治験責任（分担）医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。

導入期間開始前（スクリーニング期間終了日）の選択基準

1. スクリーニング期間に治験責任（分担）医師が記入した症状日誌と被験者が記入した症状日誌の一致率が75%以上であることが確認された患者。
2. はっきりとしたOFFとONの状態（運動症状の日内変動）を有することが，スクリーニング期間に被験者が記入した症状日誌の記録から確認された患者。
3. スクリーニング期間終了日直前の連続した3日間の症状日誌がそれぞれ75%以上記入されている患者。
4. 女性の場合には，授乳中でなく，妊娠の可能性がないか又はスクリーニング期間に実施する臨床検査項目の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピンβ検査（以下「β-HCG」）が2.7 mIU/mL以下の患者。

導入期間開始前（スクリーニング期間終了日）の除外基準

1. スクリーニング期間にて実施された臨床検査で臨床的に問題となる異常値（例えば，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼあるいはアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の3倍以上の場合）を有する患者，若しくは治験責任（分担）医師が被験者の安全性評価に影響を及ぼすと判断した他の異常値を有する患者。
2. 消化器専門医（内科医，内視鏡医又は外科医）により経鼻空腸チューブの挿入を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

被験薬：　LCIG

用量 / 強度 / 濃度：　LCIGの合計日用量は，個々の被験者に合わせて調節した朝の用量，持続用量，追加用量から構成した。被験者に対するLCIGの投薬は，個別に決定するものとした。LCIG治療期間の初日（1日目）の開始用量は，ベースライン（–1日目）に服用していた経口LC錠のレボドパ成分の日用量に基づいて決定するものとした。用量は，被験者の症状に基づき（有効性及び安全性），治験責任（分担）医師が試験中に各被験者に合わせて個別に最適化するものとした。

投与方法：　LCIGは，インフュージョンポンプを用い，N-Jチューブにより近位空腸に直接投与するものとした。朝の用量及びその後の持続用量は，1日16時間投与するものとした。この期間中は，必要に応じて追加用量を投与することができた。

バッチ番号 / バルクロット番号：[redacted]

併用療法：

下記の薬剤（治験薬を除く）は，導入期間開始日からLCIG治療期間終了日まで使用を禁止した。

1. 抗パーキンソン病薬（wash outが必要な薬剤を除く。それらの薬剤については，導入期間開始14日以内にそれらの抗パーキンソン病薬を漸減し，中止することとした。）
   - レボドパ
   - レボドパ/芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤「カルビドパあるいはベンセラジド」（治験実施計画書第5.2.5.5項に規定する夜間及び緊急時のレボドパ / カルビドパ配合錠の使用は除く。）
   - MAO-B阻害薬
   - COMT阻害剤

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号（続き）：

- ドパミンアゴニスト（カベルゴリン，ブロモクリプチンメシル酸塩，ペルゴリドメシル酸塩，タリペキソール塩酸塩，プラミペキソール塩酸塩水和物，ロピニロール塩酸塩，アポモルヒネ塩酸塩水和物）
- アマンタジン
- ゾニサミド
- ドロキシドパ
- 抗コリン剤（トリヘキシフェニジル塩酸塩，ビペリデン塩酸塩，プロフェナミン塩酸塩，ピロヘプチン塩酸塩，マザチコール塩酸塩，メチキセン塩酸塩）
- プロメタジン塩酸塩

2. 抗精神病薬（クエチアピンを除く）
3. 抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤
4. 興奮剤及び覚せい剤
5. バルビツール酸系催眠鎮静剤
6. 抗てんかん剤
7. N-メチル-D-アスパラギン酸塩受容体拮抗剤（メマンチン塩酸塩等）
8. その他
   - メトクロプラミド
   - 経口副腎皮質ホルモン剤
   - モノアミン酸化酵素 A 阻害薬
   - カテコールアミン（アドレナリン，ドパミン，ドブタミン，イソプレナリン）
   - リファンピシン
   - イソニアジド
   - パパベリン塩酸塩
   - メチルドパ
   - レセルピン
   - 鉄剤
9. 他の治験薬

同意取得以前より使用中の下記の薬剤については，同意取得前に一定用量を投与していた場合に限り，導入期間及び LCIG 治療期間を通してその用法・用量を変更しないことを条件に継続投与してもよいが，パーキンソン病以外の合併症の治療のために限るものとした。

- クエチアピン
- ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ただし，必要な場合，N-J チューブ挿入時の鎮静を目的としたミダゾラム等の半減期の短い薬剤の投与は可とする）
- 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（ノルアドレナリン）再取り込み阻害薬，ミルタザピン及びトラゾドン
- 交感神経 β 受容体遮断薬
- 血圧降下剤（メチルドパ及びレセルピンを除く）

治療期間：

導入期間において経口 LC 錠を 28 日間投与した後，LCIG 治療期間において LCIG を治験機器（インフュージョンポンプ，N-J チューブ，アダプター）を介して近位空腸に直接 21 日間投与した。

対照療法，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

対照療法：　標準療法：経口 LC 錠

用量 / 強度 / 濃度：　被験者に対する経口 LC 錠の投与は，個別に，最適となるように決定するものとした。
1 日 6 回（夜間の投与を除く）

投与方法：　経口投与

バッチ番号 / バルクロット番号：[redacted]

評価基準

有効性：

1. ビデオ評価及び TRS
   a. ビデオ評価（UPDRS 番号 20，23，25，27，29，30 & 31，並びに Goetz Dyskinesia Rating Scale）
   b. TRS I：主要有効性測定項目
   c. TRS II
2. パーキンソン病症状日誌
3. UPDRS
4. 改良 H & Y
5. Schwab and England の日常生活活動尺度
6. PDQ-39 日本語版
7. 臨床全般印象（CGI）
   a. CGI-S
   b. CGI-I

薬物動態：

レボドパ，カルビドパ，3-OMD の PK パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した。

–1 日目について，

- 最初の朝の経口 LC の投与時点から 0–12 時間の間隔（経口 LC の 4 回の投与を含む間隔）について，最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），最小血漿中濃度（C_{min}）を求めた。
- 最初の朝の経口 LC の投与時点から 2–12 時間の間隔について，C_{max} 及び C_{min} を算出した。
- 0–12 時間の間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-12}）及び 2–12 時間の間隔の AUC（AUC_{2-12}）を linear-up log-down 台形公式により算出した。
- 0–12 時間及び 2–12 時間間隔の平均血漿濃度（C_{avg}）を，それらの時間間隔の AUC をそれぞれの期間で割って算出した。
- 最初の朝の経口 LC の投与時点から 2–12 時間の間隔の変動度（DFL_{2-12}）を，2–12 時間の間隔について算出したパラメータを用い，（C_{max}–C_{min}）/ C_{avg} として求めた。
- 朝の最初の経口 LC の投与時点から 0–12 時間の間隔（合計 4 回の経口 LC 投与）について，AUC_{0-12} を親薬物の合計用量（レボドパ及び 3-OMD のパラメータについてはレボドパの用量，カルビドパのパラメータについてはカルビドパの用量）で割って AUC の用量正規化値を算出した。
- 3-OMD については，AUC_{0-12} の代謝物 / 親薬物比（M/P）を算出した。

薬物動態（続き）：

21 日目について，

- LCIG の投与開始時点から 0–12 時間及び 0–16 時間の間隔について，C_{max}，T_{max}，AUC，C_{min}，C_{avg} を算出した。
- LCIG の投与開始時点から 2–12 時間及び 2–16 時間の間隔について，C_{max}，C_{min}，C_{avg}，AUC，DFL を算出した。
- AUC_{0-12} 及び AUC_{0-16} を，LCIG の投与開始時点からの対応する期間中の親薬物の合計用量で割って，用量正規化 AUC 値を算出した。
- 0–16 時間の間隔における合計用量を体重で割り，AUC_{0-16} の正規化に使用した。
- 3-OMD については，AUC_{0-12} 及び AUC_{0-16} の M/P 比を算出した。

–1 及び 21 日目の 2–12 時間の間隔及び 21 日目の 2–16 時間の間隔について，レボドパ，カルビドパ，3-OMD の血漿濃度の被験者間及び被験者内の変動を推定した。

安全性：

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図（以下「ECG」），身体的診察，神経学的検査及び治験機器に関連する不具合

統計手法：

解析対象集団：

安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は同意した全被験者，かつ導入期間に経口 LC 錠を 1 回でも投与された全被験者集団を対象とした。

LCIG 安全性解析対象集団：LCIG 安全性解析対象集団は安全性解析対象集団に含まれる全被験者，かつベースライン評価後に LCIG を 1 回でも投与された全被験者集団を対象とした。

FAS：FAS は安全性解析対象集団に含まれる全被験者，かつベースラインのデータがあり，ベースライン評価後に有効性の評価を 1 回以上受けた全被験者集団を対象とした。

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団に含まれる全被験者，かつ PK パラメータの算出が可能なデータをもった全被験者集団を対象とした。

有効性：

有効性の解析は， FAS を対象として実施した。

本試験の主要有効性解析は，TRS I の–1 から+1 の間隔の評価（「軽度の OFF」から「軽度のジスキネジアを伴う ON」）の割合に基づき，LCIG 治療期間終了時（21 日目）の LCIG の空腸内投与の有効性を，ベースライン（–1 日目）の経口 LC 錠の投与の有効性と比較することであった。TRS I は，3 名の評価者によるビデオ評価結果を平均して算出するものとした。主要有効性パラメータを集計するために，95%信頼区間を含む要約統計量を提示するものとした。LCIG 治療期間終了時とベースライン間の主要有効性パラメータの比較は，5%の両側有意水準で対応ある t 検定を用いて実施するものとした。95%信頼区間を含む記述統計量を提示するものとした。

副次有効性解析には，TRS II，パーキンソン病症状日誌の 1 日の OFF 時間，UPDRS 総スコア及びサブスコア，PDQ-39 総スコア，CGI-S / CGI-I スコアの，ベースライン（–1 日目）から LCIG 治療期間終了時（21 日目）までの変化量を含めるものとした。

薬物動態：

各パラメータの記述統計量を示した。3 化合物のそれぞれの用量正規化 $AUC_{0\text{-}12}$ 及び $DFL_{2\text{-}12}$ を解析した。LCIG の $AUC_{0\text{-}12}$ の，経口 LC 錠の $AUC_{0\text{-}12}$ に対する比の点推定値及び 95%信頼区間を，観察された比の幾何平均値の累乗及び 1 サンプル t 検定による対数の差の平均について得られた 95%信頼区間の終点により示した。経口 LC 錠投与法及び LCIG のそれぞれについて，初回投与又は投与開始時点から 2–12 時間の濃度の対数の反復測定解析を実施した。この枠組みの中で，濃度の対数の全分散の被験者内及び被験者間成分の点推定値を求め，それらの点推定値から，未変換濃度の変動係数の対応する推定値を求めた。

安全性：

安全性及び忍容性データの解析には，安全性解析対象集団を使用した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に従い，主要な器官別大分類別及び高位語別の基本語を使用して集計するものとした。事象の重症度及び導入期間に使用する標準製品（経口 LC 錠）又は LCIG 治療システム（3 つの構成要素：薬物，治験機器及び N-J チューブ挿入処置）との関連性を，別々に集計するものとした。

ベースラインからの変化量を含め，臨床検査値を集計し，異常値について発現率を示した。基準値に従い，低値，正常値，高値のシフトテーブルを示した。

ベースラインからの変化量を含め，バイタルサイン及び ECG パラメータを集計し，異常値については発現率を示した。

治験機器に関連する不具合について，発現率を示した。

被験者数の設定根拠：

海外で行われた NPP-001-99 試験（非盲検，クロスオーバー試験）において，有効性評価（試験の副次的目的の一つであった）は，本試験の主要評価項目とほぼ同じであり，TRS の–1 から+1 の間隔に評価された被験者の割合のベースラインから 3 週間の LCIG 投与後の対応のある平均変化は，最初の期間に経口レボドパ，次の期間に

統計手法（続き）：

LCIG を投与された 6 名（脱落率 25%）において−15.2% ± 6.0%（平均値 ± SD）であった。

上記試験の結果，14%の平均変化を検出するためには，標準偏差を 7%と仮定し，両側検定で有意水準を 5.0%，検出力を 80%として 5 名の被験者が必要であった。本試験は国内で行う最初の LCIG に関する試験であり，N-J チューブを介して LCIG を投与される被験者については比較的長期間の情報が必要であった。そのため，脱落率を海外試験に比べより高い 30%と仮定して，本試験に組入れる目標症例数は 8 名とした。

表 2. 試験スケジュール

	スクリーニング期間		導入期間					LCIG 治療期間			追跡調査期間	
	期間中	終了日	-28	-21	-15	-8	ベースライン (-1)	1	2-20	21[a]	+1- +6	+7
入院							X	X	X	X		
来院	X	X		X	X	X						X
同意説明・取得	X											
選択/除外基準	X	X					X					
人口統計学的特性	X						X					
病歴/神経性疾患の病歴	X											
身体的所見	X	X		X	X	X	X		X(2 日目, 7 日目, 14 日目)	X		X
バイタルサイン[c]	X	X		X	X	X	X		X(2 日目, 7 日目, 14 日目)	X		X
神経学的検査	X	X					X			X		(X)[d]
ECG 検査	X						X		X(2 日目, 7 日目, 14 日目)	X		(X)[d]
臨床検査	X						X		X(2 日目, 7 日目, 14 日目)[b]	X		(X)[d]
β-HCG (女性のみ)	X						X			X		
PK 用採血							X			X		
症状日誌記載トレーニング	X						(X)					

	スクリーニング期間		導入期間					LCIG 治療期間			追跡調査期間	
	期間中	終了日	-28	-21	-15	-8	ベースライン (-1)	1	2-20	21[a]	+1-+6	+7
経口 LC 錠用量調整			X	X	X	X						
N-J チューブ挿入							(X)[e]	X				
チューブ留置位置確認（X 線検査）								X	X(20 日目)			
LCIG 用量調整								X	X			
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象			←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
重篤な有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
治験機器に関する不具合[f]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
ビデオ撮影		X					X			X		
UPDRS		X					X			X		
H & Y		X					X			X		
Schwab and England の日常生活活動尺度		X					X			X		
パーキンソン病症状日誌（評価日前の 3 日間）		X					X (-5 日目--3 日目)			X (18 日目-20 日目)		
PDQ-39 日本語版		X					X			X		
CGI-S		X					X			X		
CGI-I										X		

CGI-I：臨床全般印象–改善，CGI-S：臨床全般印象–重症度，H & Y：改良 Hoehn & Yahr，PDQ-39：パーキンソン病質問票 39，PK：薬物動態，UPDRS：統一パーキンソン病評価尺度

a. LCIG 治療期間のビデオ撮影は，21 日目の前後 2 日以内に実施した。
b. 糞便検査は除いた。
c. 身長，収縮期 / 拡張期血圧（仰臥位及び立位），脈拍，体重，体温を治験実施計画書第 5.3.4 項で規定したとおりに測定することとした（身体的所見及び通常のバイタルサインについては，LCIG 治療期間を通して毎日注意深く観察することとした）。
d. LCIG 治療期間終了日（21 日目）の検査で臨床的に意義のある異常値が認められた場合にのみ，当該項目を実施することとした。
e. ベースライン評価日（–1 日目）に規定されたすべての適格性を確認した後であれば，同日に N-J チューブを挿入できることとした。
f. 治験機器の不具合は，治験実施施設に送り届けた時点から，使用済み又は未使用の治験機器が治験依頼者に返却されるまでを通して調査することとした。

2 成績

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3 に，中止理由を表 4 に要約する。

パーキンソン病の日本人被験者 8 名を本試験に組入れ，6 名が治験薬の投与を受けた。導入期間中に 2 名（被験者番号 202 及び 301）が試験を早期に中止し，以下の理由により治験薬の投与を受けなかった。

- 被験者番号 202：LCIG 治療期間開始時に組入れ基準 1 に合致しなかった。
- 被験者番号 301：有害事象（パーキンソン病の増悪［中等度，治験薬と多分関連なし，非重篤］）及び同意の撤回により中止した。

治験薬の投与を受けた 6 名中 5 名が試験を完了し，1 名（被験者番号 501）が以下の理由により LCIG 治療期間中に試験を早期に中止した。

- 被験者番号 501：（体感幻覚，妄想，幻聴［いずれも高度，治験薬と関連あるかもしれない，重篤］）及び同意の撤回により中止した。

表 3. 被験者の内訳

	全被験者 n (%)
計画時の被験者	8
組入れられた被験者	8
試験を完了した被験者	5 (62.5)
中止した被験者	3 (37.5)
LCIG 治療期間前に中止	2 (25.0)
LCIG 治療期間中に中止	1 (12.5)

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__9.1, Appendix 16.2__3.1

表 4. 中止理由

	N=8 n (%)
中止した被験者	3 (37.5)
中止理由	
有害事象	2 (25.0)
効果不十分	0
追跡不能	0
同意の撤回	2 (25.0)
管理上の理由	0
治験実施計画書からの逸脱	0
死亡	0
その他	1 (12.5)

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__10.1

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特性

全体の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 5 及び表 6 にそれぞれ示す。

本試験には 6 名（75.0%）の男性被験者が登録された。ベースラインでの被験者の平均年齢は 65.4 歳（範囲：58–72 歳）であり，うち 4 名（50.0%）は高齢者（65 歳以上）であった。

平均体重は 53.9 kg（範囲：42.0–66.0 kg），平均身長は 161.0 cm（範囲：152–176 cm），平均体温は 36.5°C（範囲：35.6–37.0°C），平均脈拍は 61.5 bpm（範囲：54–69 bpm）であった。

平均収縮期血圧は立位が 107.1 mmHg（範囲：86–122 mmHg），仰臥位が 120.6 mmHg（範囲：85–156 mmHg）であり，起立時の収縮期血圧の平均変化は–13.5 mmHg（範囲：–34–10 mmHg）であった。

平均拡張期血圧は立位が 69.8 mmHg（範囲：55–83 mmHg），仰臥位が 74.0 mmHg（範囲：58–95 mmHg）であり，起立時の拡張期血圧の平均変化は–4.3 mmHg（範囲：–14–10 mmHg）であった。

表 5. 人口統計学的特性

人口統計学的特性	安全性解析対象集団 N = 8
性別，n (%)	
男性	6 (75.0)
女性	2 (25.0)
年齢（歳）	
平均値 ± SD	65.4 ± 6.19
中央値	65.5
最小 – 最大	58–72
年齢分布，n (%)	
65 歳未満	4 (50.0)
65 歳以上	4 (50.0)

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__1.1, Appendix 16.2__4.1

表 6. ベースライン特性

ベースライン特性	安全性解析対象集団 N = 8		
	平均値 ± SD	中央値	最小 – 最大
体重（kg）	53.88 ± 8.709	53.50	42.0–66.0
身長（cm）	161.0 ± 7.76	161.0	152–176
BMI（kg/m^2）	20.80 ± 2.203	20.24	17.5–23.9
体温（℃）	36.45 ± 0.414	36.55	35.6–37.0
収縮期血圧（mmHg）			
仰臥位	120.6 ± 20.65	118.0	85–156
立位	107.1 ± 13.59	111.0	86–122
仰臥位－立位	−13.5 ± 14.32	−16.0	−34–10
拡張期血圧（mmHg）			
仰臥位	74.0 ± 11.34	70.5	58–95
立位	69.8 ± 9.74	71.5	55–83
仰臥位－立位	−4.3 ± 8.38	−5.0	−14–10
脈拍（bpm）	61.5 ± 4.60	61.0	54–69

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__2.1

2.2.2 併用薬

2名以上に使用された併用薬を表7に示す。

8名中6名（75.0%）が併用薬を使用していた。2名以上に使用された併用薬は，リドカイン（5名，62.5%），酒石酸ゾルピデム（4名，50.0%），ジメチコン，ドンペリドン，ガストログラフィン（各3名，37.5%），フェルビナク，酸化マグネシウム，パンテチン，センノシド a+b，コハク酸ソリフェナシン（各2名，25.0%）であり，その他の併用薬を使用した被験者数はいずれも1名であった。

表7. 2名以上に使用された併用薬

併用治療薬 一般名	安全性解析対象集団 N = 8 n (%)
全併用治療薬	6 (75.0)
リドカイン	5 (62.5)
酒石酸ゾルピデム	4 (50.0)
ジメチコン	3 (37.5)
ドンペリドン	3 (37.5)
ガストログラフィン	3 (37.5)
フェルビナク	2 (25.0)
酸化マグネシウム	2 (25.0)
パンテチン	2 (25.0)
センノシド a+b	2 (25.0)
コハク酸ソリフェナシン	2 (25.0)

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__7.2

2.3 有効性の結果

2.3.1 主要評価項目

TRS Iの「正常」状態の解析結果を表8に示す。

ベースライン及びLCIGの治療終了時のビデオ評価によるTRS Iの「正常」状態の平均値は，それぞれ62.67 ± 18.166%及び78.0 ± 8.692%であった。ベースラインからLCIG治療終了時まで

の TRS I の「正常」状態の平均増加率（改善）は，15.33%（95% CI：–2.37–33.04%）であったが，この改善は統計的に有意ではなかった（$P = 0.074$）。

表 8.　主要評価項目：TRS I の「正常」状態（ビデオ評価）

		FAS		
TRS I (%)		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
「正常」状態	N	5	5	5
	平均値 ± SD	62.67 ± 18.166	78.00 ± 8.692	15.33 ± 14.259
	95% CI (下限，上限)	(40.11, 85.22)	(67.21, 88.79)	(–2.37, 33.04)
	P 値 [a]	—	—	0.074

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（–1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
「正常」状態：–1 から+1 の間（軽度の OFF 状態から軽度のジスキネジアを伴う ON 状態）
a. *P* 値：対応のある t 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__1.1, Appendix 16.2__6.1

2.3.2　副次的評価項目

2.3.2.1　ビデオ評価による TRS I/II

ビデオ評価による TRS I/II の結果を表 9 に示す。

ベースラインから LCIG 治療終了時までのビデオ評価による TRS I の OFF 状態及び「ジスキネジア」状態の平均変化率は，それぞれ–15.33%（95% CI：–31.52–0.86%）及び 0.00%（95% CI：–5.85–5.85%）であった。ベースラインから LCIG 治療終了時までのビデオ評価による TRS II の「正常」状態，OFF 状態，「ジスキネジア」状態の平均変化率は，それぞれ 14.67%（95% CI：–8.49–37.82%），–15.33%（95% CI：–38.49–7.82%），0.67%（95% CI：–1.18–2.52%）であった。これらの観察された変化の中に，統計的に有意なものはなかった。

表 9. ビデオ評価による TRS I/II

カテゴリー 有効性の評価項目		FAS ベースライン	FAS エンドポイント	FAS ベースラインからの変化量
TRS I				
OFF 状態 (%)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	32.00 ± 20.358	16.67 ± 9.718	−15.33 ± 13.038
	95% CI (下限, 上限)	(6.72, 57.28)	(4.60, 28.73)	(−31.52, 0.86)
	P 値 [a]	—	—	0.058
「ジスキネジア」状態 (%)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	5.33 ± 7.674	5.33 ± 7.674	0.00 ± 4.714
	95% CI (下限, 上限)	(−4.20, 14.86)	(−4.20, 14.86)	(−5.85, 5.85)
	P 値 [a]	—	—	1.000
TRS II				
「正常」状態 (%)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	33.33 ± 32.914	48.00 ± 44.071	14.67 ± 18.649
	95% CI (下限, 上限)	(−7.53, 74.20)	(−6.72, 102.72)	(−8.49, 37.82)
	P 値 [a]	—	—	0.153
OFF 状態 (%)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	66.00 ± 33.944	50.67 ± 45.607	−15.33 ± 18.649
	95% CI (下限, 上限)	(23.85, 108.15)	(−5.96, 107.30)	(−38.49, 7.82)
	P 値 [a]	—	—	0.140
「ジスキネジア」状態 (%)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	0.67 ± 1.491	1.33 ± 2.981	0.67 ± 1.491
	95% CI (下限, 上限)	(−1.18, 2.52)	(−2.37, 5.04)	(−1.18, 2.52)
	P 値 [a]	—	—	0.374

CI = 信頼区間, SD = 標準偏差

注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）

エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）

「正常」状態：−1 から+1 の間（軽度の OFF 状態から軽度のジスキネジアを伴う ON 状態）

OFF 状態：−2 から−3 の間（中等度の OFF 状態から重症の OFF 状態）

ジスキネジア状態：+2 から+3 の間（中等度のジスキネジアを伴う ON 状態から重症のジスキネジアを伴う ON 状態）

a. *P* 値：対応のある t 検定

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__2.1, Table 14.2__2.2, Appendix 16.2__6.1

2.3.2.2 パーキンソン病症状日誌の評価

パーキンソン病症状日誌の評価を表 10 に示す。

1 名の被験者（被験者番号 201）が 20 日目に N-J チューブ移動のために治験薬の服薬を遵守せず，そのために偏りが生じた可能性があるため，それに対処するために，データセットから当該被験者のデータを除外した後，パーキンソン病症状日誌の感度分析を行った。

OFF 時間の変化量

OFF 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–1.02 時間（95% CI：–5.65–3.61 時間）であり，統計的に有意な差はなかった（$P = 0.574$）。

感度分析の結果，OFF 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–2.68 時間（95% CI：–3.51––1.84 時間）であり，統計的に有意な減少（改善）があった（$P = 0.002$）。

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 時間の変化量

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 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は，0.76 時間（95% CI：–3.71–5.24 時間）であり，統計的に有意な差はなかった（$P = 0.661$）。

感度分析の結果，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 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は 2.35 時間（95% CI：1.28–3.43 時間）であり，統計的に有意な増加（改善）が認められた（$P = 0.006$）。

合計 ON 時間

ベースラインから LCIG 投与終了時までのジスキネジアを伴わない ON 時間＋日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間＋日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間（合計 ON 時間）の平均変化量は，1.02 時間（95% CI：–3.61–5.65 時間）であり，統計的に有意な差はなかった（$P = 0.574$）。

感度分析の結果，合計 ON 時間の平均変化量は，2.68 時間（95% CI：1.84–3.51 時間）であり，この増加（改善）は統計的に有意であった（$P = 0.002$）。

表 10. パーキンソン病症状日誌の評価

カテゴリー 有効性の評価項目		FAS ベースライン	FAS エンドポイント	FAS ベースラインからの変化量
パーキンソン病症状日誌の評価				
1 日あたりの OFF 時間（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	6.89 ± 2.753	5.87 ± 3.175	−1.02 ± 3.729
	95%CI（上限，下限）	(3.47，10.30)	(1.92，9.81)	(−5.65，3.61)
	P 値[a]	—	—	0.574
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 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）（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	8.52 ± 2.145	9.28 ± 2.284	0.76 ± 3.606
	95%CI（上限，下限）	(5.85，11.18)	(6.44，12.11)	(−3.71，5.24)
	P 値[a]	—	—	0.661
1 日あたりの ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間，日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間）（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	9.11 ± 2.753	10.13 ± 3.175	1.02 ± 3.729
	95%CI（上限，下限）	(5.70，12.53)	(6.19，14.08)	(−3.61，5.65)
	P 値[a]	—	—	0.574
パーキンソン病症状日誌の評価（感度分析）				
1 日あたりの OFF 時間（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.51 ± 2.745	4.83 ± 2.513	−2.68 ± 0.524
	95%CI（上限，下限）	(3.14，11.87)	(0.83，8.83)	(−3.51，−1.84)
	P 値[a]	—	—	0.002

カテゴリー 有効性の評価項目		FAS ベースライン	FAS エンドポイント	FAS 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 1 日あたりの 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）（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.74 ± 1.475	10.10 ± 1.572	2.35 ± 0.676
	95%CI（上限，下限）	(5.40, 10.09)	(7.60, 12.60)	(1.28, 3.43)
	P 値 [a]	—	—	0.006
1 日あたりの ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間，日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間）（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	8.49 ± 2.745	11.17 ± 2.513	2.68 ± 0.524
	95%CI（上限，下限）	(4.13, 12.86)	(7.17, 15.17)	(1.84, 3.51)
	P 値 [a]	—	—	0.002

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（–1 日目）

エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）

a. *P* 値：対応のある t 検定

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__2.3, Table 14.2__3.1, Appendix 16.2__6.7

2.3.2.3 ビデオ評価による 7 項目の UPDRS 及びジスキネジア

UPDRS の解析結果を表 11 に示す。

7 項目の UPDRS 及びジスキネジアのベースラインから LCIG 投与終了時までの変化は小さく，統計学的に有意な差はなかった（$P > 0.05$）。

表 11. ビデオ評価による 7 項目の UPDRS 及びジスキネジア

カテゴリー 有効性の評価項目	FAS			
		平均値 ± SD		
	N	ベースライン	エンドポイント	*P* 値 [a]
7 項目の UPDRS 及びジスキネジア				
安静時の振戦（UPDRS #20）	5	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	—
指タップ（UPDRS #23）	5	0.40 ± 0.548	0.40 ± 0.548	—
手の回内回外運動（UPDRS #25）	5	1.00 ± 0.000	0.60 ± 0.548	0.500
イスから立ち上がる（UPDRS #27）	5	0.10 ± 0.224	0.00 ± 0.000	1.000
歩行（UPDRS #29）	5	0.60 ± 0.548	0.60 ± 0.548	—
姿勢の安定性（UPDRS #30）	5	1.60 ± 0.548	1.10 ± 0.894	0.250
からだの運動緩慢及び運動低下（UPDRS #31）	5	1.00 ± 0.000	0.80 ± 0.274	0.500
ジスキネジア（Goetz のジスキネジア評価尺度）	5	0.40 ± 0.548	0.90 ± 0.548	0.250

SD = 標準偏差，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（–1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__4.2, Appendix 16.2__6.2

2.3.2.4 UPDRS

UPDRS の解析結果を表 12 に示す。

UPDRS 総スコアのベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–0.60（95% CI：–10.16–8.96）であり，統計学的に有意な差はなかった（$P = 0.870$）。UPDRS サブスコアのベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は，第 I 部が 0.20（95% CI：–0.36–0.76），第 II 部が 0.60（95% CI：–5.52–6.72），第 II 部（OFF 時間）が–2.20（95% CI：–10.31–5.91），第 III 部が–1.40（95% CI：–7.06–4.26），第 IV 部（ジスキネジアのサブスコア）が 2.20（95% CI：–0.76–5.16）であり，いずれも統計学的に有意な差はなかった（$P > 0.05$）。

表 12. UPDRS 総スコア及びサブスコア

カテゴリー 有効性の評価項目	FAS N	平均値 ± SD 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	*P* 値 [a]
UPDRS						
総スコア	5	22.00 ± 14.089	21.40 ± 16.637	−0.60 ± 7.701	(−10.16, 8.96)	0.870
第 I 部	5	0.20 ± 0.447	0.40 ± 0.548	0.20 ± 0.447	(−0.36, 0.76)	0.374
第 II 部	5	5.40 ± 3.209	6.00 ± 4.796	0.60 ± 4.930	(−5.52, 6.72)	0.799
第 II 部（OFF 時間）	5	19.80 ± 3.033	17.60 ± 4.278	−2.20 ± 6.535	(−10.31, 5.91)	0.493
第 III 部	5	16.40 ± 11.014	15.00 ± 13.766	−1.40 ± 4.561	(−7.06, 4.26)	0.530
第 IV 部（ジスキネジアのサブスコア）	5	2.00 ± 1.225	4.20 ± 2.864	2.20 ± 2.387	(−0.76, 5.16)	0.108

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：対応のある t 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__5.1, Appendix 16.2__6.3

2.3.2.5 改良 H & Y 及び Schwab and England の日常生活活動尺度

改良 H & Y 及び Schwab and England の日常生活活動尺度の解析結果を表 13 に示す。

改良 H & Y 及び Schwab and England の日常生活活動尺度で分類された ON 期及び OFF 期の中央値のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量はわずかであり，統計学的に有意な差はなかった（$P > 0.05$）。

表 13. 改良 H & Y 及び Schwab and England の日常生活活動尺度

	FAS N=5		
	中央値		
カテゴリー 有効性の評価項目	ベースライン	エンドポイント	*P* 値 [a]
改良 H & Y			
ON 期	2.5	3.0	1.000
OFF 期	4.0	4.0	1.000
Schwab and England の日常生活活動尺度	80.0	80.0	0.125

注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（-1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__7.1, Table 14.2__8.1, Appendix 16.2__6.4

2.3.2.6 PDQ-39

PDQ-39 の解析結果を表 14 に示す。

PDQ-39 総スコアのベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は 1.26（95% CI：-5.55–8.06）であり，統計学的に有意な差はなかった（$P = 0.636$）。

表 14. PDQ-39

カテゴリー 有効性の評価項目	FAS N	平均値 ± SD 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	P 値 [a]
PDQ-39 要約指標						
総スコア	5	33.00 ± 15.675	34.25 ± 13.582	1.26 ± 5.483	(−5.55, 8.06)	0.636
構成要素のスコア						
運動能力	5	50.00 ± 18.286	60.00 ± 23.385	10.00 ± 20.156	(−15.03, 35.03)	0.329
日常生活動作	5	30.00 ± 24.008	29.17 ± 16.925	−0.83 ± 14.252	(−18.53, 16.86)	0.902
情動的健康	5	35.00 ± 29.107	26.67 ± 25.617	−8.33 ± 12.843	(−24.28, 7.61)	0.220
恥辱感	5	22.50 ± 15.687	23.75 ± 16.178	1.25 ± 10.270	(−11.50, 14.00)	0.799
社会的支援	5	5.00 ± 6.847	0.00 ± 0.000	−5.00 ± 6.847	(−13.50, 3.50)	0.178
認知能力	5	32.50 ± 19.466	27.50 ± 18.006	−5.00 ± 13.550	(−21.82, 11.82)	0.456
コミュニケーション	5	18.33 ± 14.907	20.00 ± 27.386	1.67 ± 20.750	(−24.10, 27.43)	0.866
身体的苦痛	5	31.67 ± 18.066	40.00 ± 39.704	8.33 ± 30.619	(−29.68, 46.35)	0.576

CI = 信頼区間，PDQ-39 = パーキンソン病質問票 39，SD = 標準偏差
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：対応のある t 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__6.1, Appendix 16.2__6.5

2.3.2.7 CGI-S 及び CGI-I

CGI-S 及び CGI-I の解析結果を表 15 に示す。

FAS のベースラインでの CGI-S スコアに基づく重症度評価は，中等度が 5 名中 2 名（40.0%），顕著が 3 名（60.0%）であり，LCIG 投与終了時では正常が 1 名（20.0%），中等度が 3 名（60.0%），顕著が 1 名（20.0%）であった。CGI-S スコアの変化に統計学的に有意な差はなかったが（$P = 0.500$），すべての被験者で CGI-I 分類が改善していた。すなわち，非常に良くなったが 1 名，良くなったが 3 名，やや良くなったが 1 名に認められた。

表 15. CGI-S 及び CGI-I

カテゴリー 有効性の評価項目	FAS N=5 n (%) ベースライン	エンドポイント	P 値 [a]
CGI-S			
正常	0	1 (20.0)	0.500
境界線上	0	0	
軽度	0	0	
中等度	2 (40.0)	3 (60.0)	
顕著	3 (60.0)	1 (20.0)	
重度	0	0	
非常に重度	0	0	
CGI-I			
非常に良くなった	1 (20.0)		—
良くなった	3 (60.0)		
やや良くなった	1 (20.0)		
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-I = 臨床全般印象－改善，CGI-S = 臨床全般印象－重症度
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（–1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.2__9.1, Table 14.2__10.1, Appendix 16.2__6.6

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

経口 LC 錠及び LCIG の曝露期間を表 16 に示す。

28 日間の導入期間における経口 LC 錠に対する曝露期間の平均値は 25.1 日（範囲：4–29 日）であった。21 日間の LCIG 治療期間における LCIG に対する曝露期間の平均値は 18.7 日（範

囲：8–21 日）であった。レボドパの平均曝露量は，導入期間が 966.65 mg/日，LCIG 治療期間が 1230.99 mg/日であった。

表 16. 曝露期間

		安全性解析対象集団 N=8	
曝露		経口 LC 錠（導入期間）	LCIG（LCIG 治療期間）
曝露期間（日）	n	8	6
	平均値 ± SD	25.1 ± 8.54	18.7 ± 5.24
	中央値	28.0	21.0
	最小–最大	4–29	8–21
レボドパの曝露（mg/日）	n	8	6
	平均値 ± SD	966.65 ± 266.355	1230.99 ± 235.613
	中央値	1029.46	1304.58
	最小–最大	453.6–1220.7	825.4–1464.4

SD = 標準偏差
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.1__12.1 , Table 14.1__12.3

2.4.1.2 投与量

LCIG 治療期間中のレボドパ及びカルビドパの投与量の要約を表 17 に示す。

表 17. LCIG 治療期間の投与量

		LCIG 安全性解析対象集団 N=6	
曝露		−1 日目 経口 LC 錠 (導入期間)	21 日目 LCIG (LCIG 治療期間)
レボドパの投与量 (mg)	n	6	5
	平均値 ± SD	1233 ± 246	1368 ± 353
	中央値	1350	1362
	最小–最大	900–1500	960–1924
	CV%	20.0	25.8
カルビドパの投与量 (mg)	n	6	5
	平均値 ± SD	123 ± 25	342 ± 88
	中央値	135	341
	最小–最大	90–150	240–481
	CV%	20.0	25.8

SD = 標準偏差, CV = 変動係数
注：−1 日目：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日
21 日目：LCIG 治療期間終了日
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.4__1

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 18 に示す。

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

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

るかもしれない」以上と判断された有害事象，及び中止に至った有害事象は，それぞれ 16.7%（1/6 名）に発現した。LCIG 治療期間（N-J 投与）では，死亡又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 18. 有害事象の概要

	導入期間
	安全性解析対象集団
	N=8
評価項目	n (%)
有害事象	7 (87.5)
治験薬又は治験機器と因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象*	5 (62.5)
高度の有害事象	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	1 (12.5)
治験薬又は治験機器と因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象	0
注目すべき有害事象	0
治験薬による有害事象	5 (62.5)
治験機器による有害事象	—
N-J チューブ挿入による有害事象	—
死亡に至った有害事象	0

	LCIG 治療期間
	LCIG 安全性解析対象集団
	N=6
評価項目	n (%)
有害事象	4 (66.7)
治験薬又は治験機器と因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象*	3 (50.0)
高度の有害事象	1 (16.7)
重篤な有害事象	1 (16.7)
中止に至った有害事象	1 (16.7)
治験薬又は治験機器と因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象	1 (16.7)
注目すべき有害事象	2 (33.3)
治験薬による有害事象	3 (50.0)
治験機器による有害事象	0
N-J チューブ挿入による有害事象	1 (16.7)

死亡に至った有害事象	0

N-J = 経鼻空腸
*: 治験責任医師により因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__1.1, Table 14.3__1.2

全有害事象

導入期間又はLCIG治療期間に発現した有害事象を表19に示す。

導入期間（経口 LC 投与）でよく見られた有害事象（2 名以上）は，便秘及び不眠症（各37.5%［3/8 名］）並びに悪心（25.0%［2/8 名］）であった。LCIG 治療期間（N-J 投与）でよく見られた有害事象（2 名以上）は転倒及びジスキネジー（各 33.3%［2/6 名］）であった。

本試験で発現した有害事象は，パーキンソン病に関連した疾患又は経口 LC 投与に関連した有害事象として既知のものである。

表 19. 導入期間又は LCIG 治療期間に発現した有害事象

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.1）	導入期間（経口 LC 投与） 安全性解析対象集団 N=8 n (%)	LCIG 治療期間（N-J 投与） LCIG 安全性解析対象集団 N=6 n (%)
有害事象	7 (87.5)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	1 (16.7)
胃腸障害		
便秘	3 (37.5)	0
下痢	1 (12.5)	0
悪心	2 (25.0)	1 (16.7)
口内炎	0	1 (16.7)
嘔吐	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
患者による企図的医療機器除去	0	1 (16.7)
倦怠感	0	1 (16.7)
疼痛	1 (12.5)	0
口渇	1 (12.5)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症		
外耳炎	0	1 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症		
挫傷	0	1 (16.7)
擦過傷	1 (12.5)	1 (16.7)
転倒	1 (12.5)	2 (33.3)
歯牙破折	1 (12.5)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (16.7)
脱水	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害		
頚部痛	1 (12.5)	0
神経系障害		
健忘	1 (12.5)	0

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.1）	導入期間（経口 LC 投与） 安全性解析対象集団 N=8 n (%)	LCIG 治療期間（N-J 投与） LCIG 安全性解析対象集団 N=6
浮動性めまい	1 (12.5)	0
ジスキネジー	0	2 (33.3)
感覚鈍麻	1 (12.5)	0
オンオフ現象	1 (12.5)	0
パーキンソン病	1 (12.5)	0
精神障害		
不安	0	1 (16.7)
妄想	0	1 (16.7)
抑うつ気分	1 (12.5)	0
幻覚	1 (12.5)	1 (16.7)
幻聴	1 (12.5)	1 (16.7)
不眠症	3 (37.5)	0
レム睡眠異常	1 (12.5)	0
体感幻覚	0	1 (16.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
鼻閉	0	1 (16.7)
血管障害		
起立性低血圧	1 (12.5)	1 (16.7)

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__1.3, Table 14.3__1.4

LCIG 治療期における LCIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別のすべての有害事象を表 20 に示す。

LCIG 治療期における LCIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日までに報告された有害事象は，被験者番号 201 での擦過傷及び転倒，被験者番号 401 での不安及び嘔吐，被験者番号 501 での患者による企図的医療機器除去，幻聴及び体感幻覚であった。

表 20. LCIG 治療期間における LCIG 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（LCIG 安全性解析対象集団）

器官別大分類	LCIG 治療期間（N-J 投与）	
	曝露終了後 30 日	曝露終了時
基本語（MedDRA 14.1）	N=6	N=6
有害事象	4 (66.7)	4 (66.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害		
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)
口内炎	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐*	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
患者による企図的医療機器除去*	1 (16.7)	0
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)
口渇	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症		
外耳炎	1 (16.7)	1 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症		
挫傷	1 (16.7)	1 (16.7)
擦過傷*	1 (16.7)	0
転倒*	2 (33.3)	1 (16.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)
神経系障害		
ジスキネジー	2 (33.3)	2 (33.3)
精神障害		
不安*	1 (16.7)	0
妄想	1 (16.7)	1 (16.7)
幻覚	1 (16.7)	1 (16.7)
幻聴*	1 (16.7)	0
体感幻覚*	1 (16.7)	0

器官別大分類	LCIG 治療期間（N-J 投与）	
	曝露終了後 30 日	曝露終了時
基本語（MedDRA 14.1）	N=6	N=6
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
鼻閉	1 (16.7)	1 (16.7)
血管障害		
起立性低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)

*：LCIG の曝露終了から曝露終了後 30 日までに発現した事象（被験者番号 201：擦過傷及び転倒，被験者番号 401：不安及び嘔吐，被験者番号 501：患者による企図的医療機器除去，幻聴及び体感幻覚）。
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__1.3, Table 14.3__1.4, Appendix 16.2__5.2, Appendix 16.2__7.1.3

<u>因果関係が否定できない有害事象</u>

LCIG 治療期間（N-J 投与）において，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象を表 21 に示す。

LCIG 治療期間（N-J 投与）において，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 50.0%（3/6 名）に発現した。治験薬による有害事象は 3 名（50.0%）に，N-J チューブ挿入による有害事象は 1 名（16.7%）に発現した。

ジスキネジーは 2 名に発現し，このうち 1 名が治験薬と「多分関連あり」，1 名が「関連あるかもしれない」と判断された。その他の治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象の発現例数はいずれも 1 名であった。

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

表 21. LCIG 治療期間に治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象

	LCIG 安全性解析対象集団 N=6			
器官別大分類 基本語（MedDRA 14.1）	合計	治験薬による	治験機器による	N-J チューブ挿入による
	n (%)			
因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象*	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
胃腸障害				
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
口渇	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
神経系障害				
ジスキネジー	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
精神障害				
妄想	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
幻覚	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
幻聴	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
体感幻覚	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.1）	LCIG 安全性解析対象集団 N=6 合計	治験薬による	治験機器による	N-J チューブ挿入による
	n (%)			
血管障害				
起立性低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0

*: 治験責任医師により因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__ 1.6

LCIG 治療期における LCIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日までの観察期間の有無別の因果関係の否定できない有害事象を表 22 に示す。

LCIG 治療期における ICIG への曝露終了時から曝露終了後 30 日までに報告された治験責任医師により因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は，被験者番号 501 での幻聴及び体感幻覚であった。

表 22. LCIG 治療期間における LCIG 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（LCIG 安全性解析対象集団）

器官別大分類	LCIG 安全性解析対象集団	
	曝露終了後 30 日	曝露終了時
基本語（MedDRA 14.1）	N=6	N=6
因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象 [a]	3 (50.0)	3 (50.0)
胃腸障害		
悪心	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	1 (16.7)	1 (16.7)
口渇	1 (16.7)	1 (16.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)
神経系障害		
ジスキネジー	2 (33.3)	2 (33.3)
精神障害		
妄想	1 (16.7)	1 (16.7)
幻覚	1 (16.7)	1 (16.7)
幻聴*	1 (16.7)	0
体感幻覚*	1 (16.7)	0
血管障害		
起立性低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)

a: 治験責任医師により因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象

*：LCIG の曝露終了から曝露終了後 30 日までに発現した事象（被験者番号 501：幻聴及び体感幻覚）

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__1.6, Appendix 16.2__5.2, Appendix 16.2__7.1.3

2.4.2.2 死亡に至った有害事象

死亡又は死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.4.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 23 に示す。

LCIG 治療期間（N-J 投与）では 3 件の重篤な有害事象が 1 名（被験者番号 501）に発現した。本被験者の既往歴には幻覚及び妄想があり，入院が必要な重篤な体感幻覚，妄想，幻聴が発現し，いずれの事象も治験責任医師により高度及び治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。投与 8 日目にこれらの重篤な有害事象及び同意の撤回により，試験を中止した。これらの重篤な有害事象に対し，治療薬が投与され，本被験者は試験終了時までに回復した。

表 23. 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

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

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

b. 1 = 死亡，2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，4 = 先天性の異常，5 = 永続的又は顕著な障害 / 機能不全，6 = 重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象，7 = 自然流産，8 = 人工流産

* ベースラインでの年齢

** LCIG の曝露終了から曝露終了後 30 日までに発現した事象

相互参照：M12-925 試験 CSR Appendix 16.2__7.3

2.4.2.4 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の一覧を表 24 に示す。

導入期間（経口 LC 投与）に 1 名（被験者番号：301）に中止に至った有害事象としてパーキンソン病（報告語：パーキンソン病の悪化，中等度，多分関連なし，非重篤）が発現した。本事象は導入期間の経口 LC 投与 4 日目に発現し，有害事象及び同意の撤回により，被験者は LCIG 治療期間に移行する前に中止した。なお，本事象の処置として薬物治療が行われ，試験終了時までに消失した。

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

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	年齢 *	性別	重篤な有害事象（基本語）	LCIG 治療期間での発現日	発現期間	治療システムとの因果関係	処置 [a]	重症度	重篤理由 [b]	転帰
301	7[redacted]	男性	パーキンソン病（報告語：パーキンソン病の悪化）	–25（導入期間）	6	多分関連なし	1, 2	中等度	—	回復
501	6[redacted]	男性	体感幻覚**	10	4	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復
			妄想	6	8	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復
			幻聴**	9	11	関連あるかもしれない	1, 2	高度	3	回復

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

b. 1 = 死亡，2 = 生命を脅かすもの，3 = 入院又は入院期間延長，4 = 先天性の異常，5 = 永続的又は顕著な障害 / 機能不全，6 = 重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象，7 = 自然流産，8 = 人工流産

* ベースラインでの年齢

** LCIG の曝露終了から曝露終了後 30 日までに発現した事象

相互参照：M12-925 試験 CSR Appendix 16.2__7.4

2.4.2.5 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，末梢性多発ニューロパチー，医療機器に関連した消化器障害，心血管系死亡，誤嚥性肺炎を含む誤嚥，臨床的に意義のある体重減少を事前に設定して評価した。

導入期間（経口 LC 投与）では，注目すべき有害事象は認められなかった。

LCIG 治療期間（N-J 投与）では医療機器に関連した消化器障害として口内炎が 16.7%（1/6 名，被験者番号 501）及び臨床的に意義のある体重減少として食欲減退が 16.7%（1/6 名，被験者番号 401）に認められた。

2.4.3 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査のベースラインからの平均変化量を表 25～表 27 に示す。

臨床検査の評価項目のベースラインから LCIG 治療終了時までの平均変化量は，いずれも統計的に有意ではなく（$P > 0.05$），一貫した又は臨床的に重要な傾向は観察されなかった。

表 25. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（LCIG 安全性解析対象集団）

	LCIG 安全性解析対象集団			
	平均 (N)			
評価項目	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの平均変化量 ± SD	*P* 値 [a]
ヘマトクリット (%)	41.17 (6)	40.84 (5)	−0.10 ± 1.338	1.000
ヘモグロビン (g/dL)	13.52 (6)	13.24 (5)	−0.10 ± 0.424	0.750
赤血球数 ($\times 10^4/\mu L$)	438.0 (6)	434.0 (5)	−0.4 ± 15.13	1.000
白血球数 (/μL)	5600.0 (6)	5260.0 (5)	−340.0 ± 1073.78	0.625
好中球 (%)	64.50 (6)	63.66 (5)	−1.68 ± 3.104	0.313
リンパ球 (%)	27.67 (6)	27.98 (5)	1.52 ± 2.444	0.313
単球 (%)	5.70 (6)	6.20 (5)	0.42 ± 0.606	0.313
好塩基球 (%)	0.40 (6)	0.34 (5)	−0.10 ± 0.100	0.250
好酸球 (%)	1.73 (6)	1.82 (5)	−0.16 ± 1.033	0.438
血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)	23.18 (6)	25.86 (5)	2.68 ± 2.889	0.063
MCV [FL]	94.20 (6)	94.30 (5)	−0.18 ± 0.487	0.625
MCH [Pg]	30.90 (6)	30.52 (5)	−0.24 ± 0.462	0.375
MCHC [%]	32.82 (6)	32.40 (5)	−0.18 ± 0.342	0.375

MCH = 平均赤血球ヘモグロビン量，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

注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）

エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）

a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__4.1, Appendix 16.2__8.1

表 26. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（LCIG 安全性解析対象集団）

	LCIG 安全性解析対象集団			
	平均 (N)			
評価項目	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの平均変化量 ± SD	*P* 値[a]
BUN (mg/dL)	14.72 (6)	16.08 (5)	0.42 ± 2.226	1.000
クレアチニン (mg/dL)	0.622 (6)	0.618 (5)	−0.004 ± 0.0581	1.000
総ビリルビン (mg/dL)	0.48 (6)	0.56 (5)	0.08 ± 0.130	0.375
ALT (U/L)	16.7 (6)	18.6 (5)	1.2 ± 9.15	1.000
AST (U/L)	16.8 (6)	18.2 (5)	0.6 ± 3.21	1.000
アルカリホスファターゼ (U/L)	289.2 (6)	235.4 (5)	−20.6 ± 32.00	0.313
γ-GTP (U/L)	19.0 (6)	15.4 (5)	−2.4 ± 2.70	0.125
ナトリウム (mEq/L)	141.3 (6)	142.2 (5)	0.0 ± 1.41	1.000
カリウム (mEq/L)	4.20 (6)	4.18 (5)	−0.02 ± 0.110	1.000
カルシウム (mg/dL)	8.97 (6)	9.06 (5)	0.06 ± 0.219	0.563
クロール (mEq/L)	103.7 (6)	104.2 (5)	−0.2 ± 2.59	1.000
マグネシウム (mg/dL)	2.30 (6)	2.34 (5)	0.08 ± 0.259	0.750
無機リン (mg/dL)	3.62 (6)	3.76 (5)	0.02 ± 0.239	1.000
尿酸 (mg/dL)	3.87 (6)	3.84 (5)	−0.10 ± 0.406	0.750
総コレステロール (mg/dL)	217.0 (6)	216.6 (5)	1.4 ± 16.58	0.750
総たん白 (g/dL)	6.97 (6)	6.90 (5)	0.04 ± 0.230	1.000
アルブミン (g/dL)	4.18 (6)	4.20 (5)	0.04 ± 0.167	1.000
血糖 (mg/dL)	95.8 (6)	97.2 (5)	0.8 ± 2.39	0.688
中性脂肪 (mg/dL)	105.7 (6)	85.2 (5)	−3.6 ± 10.53	0.688
CK/CPK (U/L)	85.5 (6)	113.4 (5)	25.0 ± 24.63	0.063
重炭酸塩 (mEq/L)	24.2 (6)	25.2 (5)	1.0 ± 0.71	0.125
LDH (U/L)	180.0 (6)	194.2 (5)	11.6 ± 39.74	1.000

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，CK/CPK＝クレアチンホスホキナーゼ，γ-GTP＝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

注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）

エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）

a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__4.1, Appendix 16.2__8.1

表 27. 尿検査のベースラインからの平均変化量（LCIG 安全性解析対象集団）

	LCIG 安全性解析対象集団			
	平均 (N)			
評価項目	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの平均変化量 ± SD	P 値 [a]
尿比重	1.0162 (6)	1.0154 (5)	−0.0016 ± 0.0022	0.188
pH	7.08 (6)	7.40 (5)	0.40 ± 0.548	0.313

SD = 標準偏差
注：ベースライン：ベースラインでの経口 LC 錠の最終投与日（−1 日目）
エンドポイント：LCIG 治療期間終了日（21 日目）
a. *P* 値：1 標本 Wilcoxon 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 14.3__4.1, Appendix 16.2__8.1

2.4.4 バイタルサイン

立位収縮期血圧，起立時収縮期血圧及び起立時拡張期血圧で臨床的に意義のある（以下「PCS」）基準に該当する低値が 1 名ずつに認められ，試験の治療中に改善した。被験者番号 502 に PCS 基準に該当する立位収縮期血圧及び起立時収縮期血圧の低値が認められ，起立性低血圧が関連する併発有害事象として発現した。この他に有害事象として報告されたバイタルサインの異常はなかった。

2.4.5 ECG

試験中に報告された PCS 基準に該当する ECG 所見はなかった。

2.5 薬物動態の結果

経口 LC 及び LCIG の治療期間中の治験薬の平均合計日用量は，それぞれレボドパは 1230 mg 及び 1370 mg，カルビドパは 123 mg 及び 342 mg であった。LCIG 治療期間中にカルビドパの用量が高かったのは，LCIG では経口 LC 錠と比較してレボドパ：カルビドパ比が低かったためであった（4：1 vs. 10：1）。

経口 LC（10/1）の投与による平均 C_{avg} は，レボドパが 2.37 μg/mL，カルビドパが 0.079 μg/mL，3-OMD が 7.36 μg/mL であった。最初の朝の投与時点から 2–12 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ，3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 38%，29%，7%であった。一方，LCIG（LC，1/4）の空腸内投与による平均 C_{avg} は，レボドパが 2.87 μg/mL，カルビドパが

0.172 μg/mL，3-OMD が 9.80 μg/mL であった。投与開始時点から 2–12 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ，3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 10%，20%，7%であった。投与開始時点から 2–16 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ，3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 10%，21%，7%であった。

経口 LC 錠の投与及び LCIG の空腸投与後のレボドパ及びカルビドパのバイオアベイラビリティは，（用量正規化レボドパ AUC 値が同程度であったことから）同程度と思われた。LCIG は経口 LC 錠の投与と比較してカルビドパの曝露量が約 2.2 倍となったが，このことは両製品のカルビドパの用量の差と一致している。LCIG の経鼻空腸投与では，LC 錠の経口投与と比較してレボドパの血漿濃度の平均変動度が 5.5 分の 1 となった。同様に，レボドパの血漿濃度の被験者内のばらつきも，LCIG の経鼻空腸投与時は，LC（10/1）錠の投与時と比較して約 4 分の 1 であった。

全体で，LCIG の空腸投与及び個々の被験者に合わせて調節した用量を用いた場合，レボドパ及びカルビドパ曝露量は，日本人被験者（本試験の結果による）と白人の被験者（S-187-1-002 試験の結果による）の間で同程度であった。日本人及び白人の被験者に LCIG を空腸内投与したとき，レボドパ及びカルビドパの平均 C_{avg}（レボドパではそれぞれ 2.92 μg/mL 及び 2.91 μg/mL，カルビドパではそれぞれ 0.175 μg/mL 及び 0.221 μg/mL）が同水準にあった。レボドパの不活性代謝物である 3-OMD の平均 C_{avg} は，日本人被験者の方が，白人被験者より低かった（それぞれ，10.3 μg/mL 及び 17.1 μg/mL）。

16 時間の投与中のレボドパの用量正規化 AUC の平均値は，日本人被験者の方が白人被験者より 17%高かった。体重正規化用量で割ったレボドパの AUC の平均値は，日本人被験者の方が白人被験者より 8%低かった。カルビドパの用量正規化 AUC は，日本人被験者の方が白人被験者より 11%低かった。体重正規化用量で割ったカルビドパの AUC の平均値は，日本人被験者の方が白人被験者より 29%低かった。このように日本人及び白人被験者の間に観察されたレボドパ及びカルビドパ曝露量のわずかな数値的差は，LCIG の用量をパーキンソン病患者で最適な効果が得られるように個別に調節することを考慮すれば，臨床的に重要ではない。

2.6 結論

本試験は，進行期パーキンソン病の被験者における LCIG の PK，安全性，忍容性，有効性に関する探索的データを提供する。

経口 LC 錠と LCIG を投与し，レボドパ，カルビドパ，3-OMD の PK パラメータを比較することにより，LCIG の PK を評価した。経口 LC 及び LCIG の治療期間中の治験薬の平均合計日用量は，それぞれレボドパは 1230 mg 及び 1370 mg，カルビドパは 123 mg 及び 342 mg であった。経口 LC（10/1）の投与による平均 C_{avg} は，レボドパが 2.37 μg/mL，カルビドパが 0.079 μg/mL，3-

OMD が 7.36 μg/mL であった。最初の朝の投与時点から 2-12 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ，3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 38%，29%，7%であった。一方，LCIG（LC，1/4）の空腸内投与による平均 C_{avg} は，レボドパが 2.87 μg/mL，カルビドパが 0.172 μg/mL，3-OMD が 9.80 μg/mL であった。LCIG 投与開始時点から 2–12 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ，3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 10%，20%及び 7%であった。LCIG 投与開始時点から 2–16 時間の時間間隔におけるレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD 濃度の被験者内変動係数は，それぞれ 10%，21%及び 7%であった。

経口 LC 錠の投与及び LCIG の空腸投与後のレボドパ及びカルビドパのバイオアベイラビリティは，同程度と考えられた。LCIG は経口 LC 錠の投与と比較してカルビドパの曝露量が約 2.2 倍となったが，このことは両製品のカルビドパの用量の差と一致している。LCIG の経鼻空腸投与では，LC 錠の経口投与と比較してレボドパの血漿濃度の平均変動度が 5.5 分の 1 となった。同様に，レボドパの血漿濃度の被験者内変動も，LCIG の経鼻空腸投与時は，LC（10/1）錠の投与時と比較して約 4 分の 1 であった。

LCIG の空腸内投与により，進行期パーキンソン病の患者の治療期間の大部分でレボドパ及びカルビドパ濃度の変動が低下し，被験者内での変動が小さくなった。

LCIG の持続空腸内投与によるレボドパ PK プロファイルの改善がその有効性にもたらし得るベネフィットが，評価された。有効性の評価のために，本試験にビデオ評価及び患者日誌の評価を導入した。5 名の完了した被験者からは，本探索的臨床試験の主要評価項目であるビデオ評価による TRS I の「正常」状態の結果にも，他のビデオ評価による変数にも，有意差は認められなかった。しかし，N-J チューブが薬物送達のための正しい位置になかった被験者 1 名を除外した感度分析で，パーキンソン病症状日誌評価における OFF 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 時間の有意な改善が認められた。ビデオ評価には盲検下で実施できるという長所があるが，3 名の評価委員会の委員間で一貫性のある結果が得られなかった。TRS I の一致に関する Kraemer の κ 係数は 0.220 であり，この結果から試験に指名した 3 名の神経科医による評価間に大きなばらつきがあると考えられた。また，この結果は，患者及び医師による疾患の評価とも異なっていた。

これらの結果に基づき，パーキンソン病症状日誌は，第 III 相試験により適した有効性の測定項目であると結論した。LCIG 治療期間に最も高い頻度で報告された有害事象は転倒及びジスキネジーであり，それらはパーキンソン病によく見られる病態であるか，経口 LC に関連した既知の有害事象である。ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度と評価され，経時的に軽減した。臨床的に意味のある有効性の結果は許容できる安全性及び忍容性の結果と共に，第 III 相試験で確認する LCIG の有望なベネフィット・リスクプロファイルを示している。

本試験から得られたデータは，LCIG が，将来，治療上の選択肢が限られている進行期パーキンソン病の患者に利益をもたらす可能性があることを示している。

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 501 (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	妄想	X	X		
2	幻聴	X	X		
3	体感幻覚	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	501	LCIG	6[redacted]歳	男性	アジア人

事象 1 の臨床経過：

パーキンソン病の病歴，不眠症，妄想，幻覚がある，この 6[redacted] 歳の日本人男性被験者に，6 日目に妄想が，9 日目（治療後 1 日目）に幻聴が，10 日目（治療後 2 日目）に体感幻覚の事象が生じた。この被験者は妄想，幻聴，体感幻覚を訴えたため，入院が延長された。

6 日目の 0：00 に，被験者は，夜間のレボドパ / カルビドパ経口錠の投与を求めて支離滅裂な訴えをした。ON 時間中に被験者は 20：00 以降に洗面所で食事をとり，突然，被験者の部屋の入口に椅子を並べた。被験者は暑さを訴えたが，エアコンをつけることを拒否した。被験者は不安定で，帰宅しようとして廊下に出たが，すぐに部屋に戻った。被験者にクエチアピンフマル酸塩を投与した。8 日目の 22：00 に，治験薬の投与が完了したとき，被験者は，やや乱暴な表現で繰り返し支離滅裂な言葉を話し，装置がテレビか携帯電話の磁気の影響を受けているため無効であり，3 人ぐらいの声が聞こえ，被験者に色々なことを言うと話した。9 日目（投与後 1 日目）の午前中に，被験者は試験を継続したいと言ったり，試験を中止したいと言ったり，支離滅裂な言葉を話した。9 日目（投与後 1 日目）の 6：30 に，被験者はすべての固定具と共に経鼻空腸チューブを外してしまい，それらが外れるかどうか確かめようとして触れている間に外れてしまったと話した。クエチアピンフマル酸塩の用量を 12.5 mg から 25 mg に変更した。10 日目（投与後 2 日目）の 1：00 に，被験者は車いすで看護ステーションを訪れ，部屋にガスが充満しているために気分が悪いと紅潮した顔で苦情を述べた。23：00 に，被験者は，試験チューブ（経鼻空腸チューブ）が体内に残っているように感じる，陰嚢が大きくなっていると誰かに言われた，誰かの口論する声が聞こえる，シューという音が聞こえ，息切れを感じる，と訴えた。11 日目（投与後 3 日目）の 1：00 に，被験者は看護師に警官が来たかどうか尋ねた。被

験者は，処方されたクエチアピンフマル酸塩を服用するよう促されたが，拒絶した。同日，被験者は，来院した親族と共に静かな時間を過ごした。しかし，被験者は，看護師の声に興奮した。20：00 以降，被験者に幻覚及び幻聴が現れ，30 分ごとに看護師を呼び出した。被験者は，ON 時間中に高度のジスキネジアを示した。12 日目（治療後 4 日目），被験者は，幻覚，幻聴，妄想の治療を優先するために試験への参加を中止し，オランザピンによる治療を受けた。13 日目（治療後 5 日目）に妄想が消失した。

治験責任医師及び治験依頼者は，共に，妄想の事象と治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」と判断した。

事象 2 の臨床経過：

9 日目（治療後 1 日目）の 1：00 に，被験者は幻聴を経験し，処方されたクエチアピンフマル酸塩を服用し，落ち着いていた。クエチアピンフマル酸塩の用量を 12.5 mg から 25 mg に変更した。10 日目（治療後 2 日目）の 23：00 に，被験者は，試験チューブ（経鼻空腸チューブ）が体内に残っているように感じる，陰嚢が大きくなっていると誰かに言われた，誰かの口論する声が聞こえる，シューという音が聞こえ，息切れを感じる，と訴えた。11 日目（治療後 3 日目）に，被験者は，処方されたクエチアピンフマル酸塩を服用するよう促されたが，拒絶した。20：00 以降，被験者に幻覚及び幻聴が現れ，30 分ごとに看護師を呼び出した。12 日目（治療後 4 日目），被験者は，幻覚，幻聴，妄想の治療を優先するために試験への参加を中止し，オランザピンによる治療を受けた。19 日目（治療後 11 日目）に幻聴が消失した。

治験責任医師及び治験依頼者は，共に，幻聴の事象と治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」と判断した。

事象 3 の臨床経過：

10 日目（治療後 2 日目）の 23：00 に，被験者は，試験チューブ（経鼻空腸チューブ）が体内に残っているように感じる，陰嚢が大きくなっていると誰かに言われた，誰かの口論する声が聞こえる，シューという音が聞こえ，息切れを感じる，と訴えた。11 日目（治療後 3 日目）に，被験者は，処方されたクエチアピンフマル酸塩を服用するよう促されたが，拒絶した。20：00 以降，被験者に幻覚及び幻聴が現れ，30 分ごとに看護師を呼び出した。12 日目（治療後 4 日目），被験者は，幻覚，幻聴，妄想の治療を優先するために試験への参加を中止し，オランザピンによる治療を受けた。13 日目（治療後 5 日目）に体感幻覚が消失した。

治験責任医師及び治験依頼者は，共に，体感幻覚の事象と治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」と判断した。

S187-3-003 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Disease Subjects	
治験調整医師： [redacted]	
治験実施施設： 米国，ニュージーランド及びドイツの 22 施設で被験者を組入れた。	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2009 年 6 月 15 日 最後の被験者の最終来院：未実施。2012 年 10 月 25 日予定。 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： この試験の主要な目的は，12 ヵ月間の期間を通じてレボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）の長期安全性を評価することである。 副次的な目的は，有効性及び健康状態の長期的な維持を評価することである。	
治験方法： S187-3-003 試験は，利用できるパーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず持続的な運動症状の日内変動を示す，レボドパに反応性のパーキンソン病の被験者の治療において，LCIG の安全性，忍容性，有効性を検討する 12 ヵ月間の第 III 相非盲検多施設共同継続治療試験であった。全被験者に LCIG を投与した。 S187-3-001/S187-3-002 試験で 12 週間の二重盲検ダブルダミー治療を完了した被験者のみを，12 ヵ月の継続治療を行う本試験への組入れに適格とした。 本試験では，ベースラインの評価及び最適な朝の投与及び持続投与の LCIG 用量を決定できるように，被験者は，治験責任医師の判断により 2 日以上 7 日以下の入院するものとした。 以下に示すように来院を設定した。 • 4 週目から 52 週目まで 4 週間ごと • 中止時点 被験者の来院日は，目標来院日と一致させるものとした。しかし，必要に応じて，±7 日間の来院許容期間での来院が可能であった。 試験の観察検査スケジュールを表 2 に示す。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画被験者数：66 名（S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者数に基づく） 組入れた被験者数：62 名	

診断及び主な組入れ基準：

主な組入れ基準：

最適化した治療にもかかわらず持続的な運動症状の日内変動を示す，レボドパに反応性のパーキンソン病患者であり，以下の基準に適合する患者が本試験に参加可能であった。

1. S187-3-001/S187-3-002 試験で 12 週間の二重盲検ダブルダミー治療を完了し，治験責任医師の判断により，LCIG の長期治療からベネフィットが得られていたと考えられた患者。S187-3-001/S187-3-002 試験終了時のパーキンソン病症状日誌に基づいた最小 OFF 時間は規定しなかった。
2. 試験の性質を理解し，試験での治療（被験者の現在の治療法の変更を含む）を受ける前に同意した患者。
3. 治療を続ける意思があり，S187-3-003 試験に義務づけられていない組入れ運営委員会による適格性の審査及び承認を除き，先行試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）の選択基準に継続して適合していた患者。

除外基準：

ベースラインの時点で以下に示す除外基準のいずれかに該当する被験者は，試験の除外対象とした。

1. 別の臨床試験に組入れられている患者。
2. 説明に基づく同意を提出する能力，あるいは試験の実施の妨げになるような，精神医学的障害，神経学的障害又は行動障害を有する患者。
3. 治験責任医師が臨床的に重大と判断する内科的問題，臨床検査上の問題，あるいは外科的問題を有する患者。
4. 非協力的な態度を示す被験者，又は治験実施計画書を遵守しないと合理的に予想される患者。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

LCIG は，レボドパ（20 mg/mL）及びカルビドパ（5 mg/mL）を含む水性ゲル（カルボキシメチルセルロース）の懸濁液であり，LCIG 100 mL 入りの投薬カセットタンクとして供給された。レボドパ / カルビドパ腸ゲルは，LCIG 投薬カセットタンクに接続した携帯インフュージョンポンプ（CADD-Legacy Pump Model 1400）を介して，経皮内視鏡胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ（PEG-J）から持続投与した。

被験者に投与する用量は個別に決定した。LCIG の注入は，ほとんどの場合，1–10 mL/h（レボドパ 20–200 mg/h）の範囲内の注入速度で，1 日約 16 時間行われると想定した。夜間は，睡眠のためにポンプを外した後，チューブを飲料水ですすぐこととした。

本試験では全被験者に LCIG を投与した。PEG-J を通じて近位小腸に LCIG を送り，最長 12 ヵ月間投与を行った。先行試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）の盲検性の完全性を維持するために，LCIG の開始用量は，S187-3-001/S187-3-002 試験の無作為割付けの直前に投与されていたレボドパ / カルビドパでの最適化された経口用量に基づいて決定した。S187-3-003 試験の治験薬は，先行試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）の 86 日目の後の，本試験の初日の朝に開始するものとした。

注入する用量は，試験中に治験責任医師が反応及び潜在的有害事象に基づき，各被験者に合わせて個別に最適化するものとした。被験者のパーキンソン病の症状の変動をコントロールしやすくするために，LCIG の追加投与が可能であった。

LCIG の 1 日あたりの合計用量は，朝の投与，持続投与及び追加投与の 3 つの個別に調節する用量から構成された。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号（続き）：

朝の投与

レボドパ / カルビドパの調節した朝の投与は，腸チューブのデッドスペースを充填し，速やかに治療用量レベルに達するために（約 10–30 分），ポンプによりボーラス注入により投与した。初期用量は，S187-3-001/S187-3-002 試験の無作為割付け直前のレボドパ / カルビドパの朝の経口摂取量に基づき決定した。

朝の投与の合計用量は，通常，レボドパ 100–200 mg に相当する 5–10 mL であり，通常は 15 mL（レボドパ 300 mg）を超えないものとした。

朝の投与は，投与 2 日目から退院日までの毎日及び試験来院日に前日の用量の有効性に応じて 10–20 mg（0.5–1.0 mL）の増減が可能であるが，300 mg を用量の上限とした。

被験者が hyperdyskinesia 状態に入るリスクを最小限に抑えるために，レボドパ / カルビドパの通常の朝の経口用量に相当する量を全量では投与しないものとした。LCIG の朝の用量は，朝に投与する経口レボドパ / カルビドパの通常量の割合に基づき決定した。

持続投与

持続投与は，2 mg/h（0.1 mL/h）ごとに調節可能であった。初期用量は，先行する LCIG 二重盲検ダブルダミー試験の無作為割付けの直前の被験者によるレボドパの 1 日摂取量に従って算出した。補助薬を中止する場合は，LCIG の用量の調節が必要になる場合があった。持続投与の用量は，個別に調節した。持続用量は 1–10 mL/h（レボドパ 20–200 mg/h）の範囲内に維持し，通常は 2–6 mL/h（レボドパ 40–120 mg/h）であった。例外的な場合，より高い用量の投与が可能であった。用量調整期間中は，被験者の臨床的ニーズに適合した段階的な方法で持続用量を調整することができた。

持続用量は，最初に，S187-3-001/S187-3-002 試験の無作為割付けの直前に投与されていた経口レボドパ / カルビドパの通常の合計日用量から朝の用量を差し引いて算出した。次に，被験者が hyperdyskinesia 状態に入るリスクを最小限に抑えるために，残量（合計日用量－朝の用量）の 90%を 16 時間かけて投与した。

追加投与

最初の用量調整中は，追加用量を 9.9 mL までの様々な用量で時間単位で投与することが可能であった。その後，被験者は，運動機能の速やかな低下等の緊急の医学的ニーズに対処するために，2 時間以上間隔をあけて LCIG の追加用量を投与することが可能であった。追加用量は，被験者が日中に運動低下状態になった場合に，必要に応じて投与することが可能であった。追加用量は用量調整期間中に個別に調節すべきであり（通常は 0.5–2.0 mL），治験責任医師がその後の来院時に調節する場合を除き，固定した用量で維持した。まれに，より高い用量が必要になる場合があり，1 日に 5 回を超えて追加投与が必要になった場合，治験責任医師は維持用量の増量を検討するものとした。初期用量設定後，必要に応じて朝の用量，持続用量及び追加用量の細かい調節が可能であった。追加用量は，1 mL で開始するものとした。

治験薬	製剤	バルクロット番号
100 mL の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]

治療期間：

12 ヵ月

評価基準：

有効性及び健康状態：

以下の有効性及び健康状態のスケールを，ベースラインからエンドポイントまでの変化量により評価した。

- パーキンソン病症状日誌により測定した OFF 時間
- パーキンソン病症状日誌により測定した，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間
- 統一パーキンソン病評価尺度（以下「UPDRS」）の総スコア並びに第 I 部，第 II 部，第 III 部及び第 IV 部のスコア
- パーキンソン病質問票（以下「PDQ-39」）要約指標及び各構成要素のスコア
- 臨床全般印象度－改善度（以下「CGI-I」）スコア
- Euro Qol-5D 健康アンケート（以下「EQ-5D」）要約指標及び視覚的アナログ尺度（以下「VAS」）
- Zarit 介護負担尺度での問診（以下「ZBI」）総スコア

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，コロンビア自殺重症度評価尺度，並びに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：

本[redacted]解析でのデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

本試験での主要な 3 つの解析対象集団を以下に示す。

同意した全被験者の解析対象集団

- 同意を取得し，データカットオフ日以前に S187-3-003 試験に組入れられた被験者

安全性解析対象集団

- 同意した全被験者の解析対象集団に含まれていること
- S187-3-003 試験で LCIG の注入を 1 回以上受けていること

Full Analysis（以下「FA」）Dataset

- 安全性解析対象集団に含まれていること
- いずれかの有効性測定項目で，ベースライン及び治療期間中の 1 評価時点以上の評価がされていること

S187-3-003 試験では，全被験者に LCIG を投与した。統計解析のために，先行する二重盲検ダブルダミー試験における治療に基づき，被験者を，LCIG ゲル及びプラセボカプセル（LCIG 継続投与群）又はプラセボゲル及びレボドパ / カルビドパカプセル（LCIG 未治療群）のいずれかに割付けた。すべての解析は，仮説を立てることを目的とした探索的解析であり，多重比較の調整は行わなかった。

有効性及び健康状態：

FA Dataset の記述統計量（n，平均値，最小値，最大値，95%信頼区間）を，投与群別及び全体について算出した。以下の有効性及び健康状態に関するパラメータのベースラインからの変化量の解析を行った。

- パーキンソン病症状日誌により得られる OFF 時間
- パーキンソン病症状日誌により得られる，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間
- パーキンソン病症状日誌により得られる，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間
- パーキンソン病症状日誌により得られる，日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間
- パーキンソン病症状日誌により得られる，ジスキネジアを伴わない ON 時間
- UPDRS の総スコア並びに第 I 部，第 II 部，第 III 部，第 IV 部及び第 IV 部のジスキネジアの項目のスコア
- CGI-I スコア
- PDQ-39 要約指標及び各構成要素のスコア
- EQ-5D 要約指標及び VAS
- ZBI スコア

安全性：

有害事象を，すべての治験実施施設 / 国を合わせた投与群別及び全体について，規定の要約統計量により集計した。また，各投与群について試験の最初の 4 週間の有害事象を集計した。被験者サンプルに有効と考えられる被験者の総数に対する割合を算出した。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行った。

被験者数の設定根拠：

本試験は非盲検継続治療試験であった。S187-3-001/S187-3-002 試験で 12 週間の二重盲検ダブルダミー治療を完了した被験者のみを，12 ヵ月の継続治療を行う本試験への組入れに適格とした。仮説を設定することを目的としたため，すべての解析は探索的とした。統計学的な検出力を求める解析は行わず，多重比較のための調整も行わなかった。

表 2. 試験スケジュール

週	ベースライン	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52**	フォローアップ[d]
入院		X***														
来院*****			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
同意説明・取得	X															
選択 / 除外基準	X															
身体的所見	X*														X	
神経学的検査	X*				X			X			X				X	
体重	X*		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
黒色腫の確認	X*							X							X	
バイタルサイン	X*	X[a]	X	X	X	X	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	X[a]	X
12 誘導 ECG	X*	X****	X		X			X							X	
C-SSRS[h]	X[h]							X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X*							X							X	
葉酸, ビタミン B_6, B_{12}, メチルマロン酸, ホモシステイン濃度	X*				X			X			X				X	
β-hCG (女性のみ)	X*							X							X	
尿妊娠検査					X[e]										X[e]	
有害事象	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験機器に関連する不具合	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

週	ベースライン	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52**	フォローアップ[d]
ストーマ部位の調査	X*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
上部消化管用機器の除去															X[d]	
チューブ留置位置確認（X 線検査）	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	X
パーキンソン病症状日誌	X*		X[b]		X[b]			X[b]			X[b]				X[b]	
UPDRS	X*				X[c]			X[c]							X[c]	
AIMS	X*				X			X							X	
PDQ-39 及び EQ-5D	X*				X			X							X	
ZBI	X*				X			X							X	
CGI-I* / CGI-S[g]	X		X		X			X			X				X	
睡眠発作	X*	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MIDI	X*				X			X			X				X	
投薬日誌[i]								X[i]							X	
治験薬管理及び交付		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

AIMS = 異常不随意運動評価尺度，β-hCG = ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン，C-SSRS = コロンビア自殺重症度評価尺度，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，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，PEG-J = 経皮内視鏡胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ，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. 以下の来院で立位の測定を 2 回行った。用量調整開始後 2 日目，投与 24 週時，52 週時，又は中止時。これらの来院時には，立位のバイタルサインを治験薬の投与後 2 時間から 4 時間以内に測定した。

b. パーキンソン病症状日誌は，来院前の連続する 3 日間に記載した。

c. UPDRS は最適な ON 時間（通常昼食前かつ午前の投与後 2 時間から 4 時間）に測定した。可能であれば，UPDRS は治験期間を通して同じ時間かつ同じ評価者により評価されることが望ましい。

d. 被験者が LCIG 治療を中止する場合にのみ，終了時の検査後に PEG-J を抜去することとした。フォローアップの来院は被験者が LCIG 治療の継続を選択しなかった場合に行うこととした。

e. 妊娠する可能性のある被験者の場合，X 線検査によるチューブ留置位置の確認を行う日に，それらの手順の前に尿妊娠検査が陰性であること。

f. 退院前に睡眠発作を評価した。

g. CGI-S はベースライン時にのみ評価した。

h. C-SSRS の評価は，被験者が治験実施計画書改訂第 5 版の更新した同意書に署名をした後の最初の評価日及び上表に規定された評価週に行うこととした。「Already Enrolled Subjects」C-SSRS を最初の評価に用い，C-SSRS のベースラインとした。その後の各評価では，「Since Last Visit」C-SSRS を用いた。

i. 被験者が投与 24 週時を完了した場合，治験実施計画書改訂第 5 版の更新した同意書に署名をした後の最初の評価日及び上表に規定された評価週に，被験者は評価日前 3 日間の投薬日誌を完了させることとした。治験責任医師は，PEG-J チューブのプライミングのために行う朝の投与量計算用の追加 3 mL を含めた LCIG の全投与量を電子症例報告書及び被験者の原資料に記録することとした。

* 同意説明・取得，CGI-S，選択 / 除外基準を除き，すべてのベースライン時の評価は S187-3-001 試験又は S187-3-002 試験の完了時の検査の一部として実施し，本試験開始時に改めて実施する必要はないこととした。

** 又は早期中止時。

*** 毎日の検査とともに LCIG 投与の安定化のために，被験者は 2 日間から 7 日間入院することとした。本試験の治験薬は先行する試験（S187-3-001 試験又は S187-3-002 試験）の 86 日目の翌朝から投与を開始した。先行する試験（S187-3-001 試験又は S187-3-002 試験）の最終評価は 86 日目に完了することとした。本試験の治験薬は先行する試験（S187-3-001 試験又は S187-3-002 試験）の 86 日目には投与を開始しないこととした。

**** 本試験初期の用量調整期間中において，退院日前日に，可能な限り当日の LCIG の投与 2 時間後に安静時の 12 誘導 ECG を測定した。

***** 治験責任医師の再評価及び被験者の必要性に基づき，予定外の来院を可とした。

注： 4 週目の来院以降の予定された来院時には，ベースラインの来院を常に参照することとした。すべての実施項目に関して，元々の目標とする日程（±7 日）で行うこととした。

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。

先行する試験を完了した 66 名中 62 名が本継続投与試験に登録され，このうち 33 名は先行する試験で LCIG ゲル及びプラセボカプセルを投与され（以下，「LCIG 継続投与群」），29 名は先行する試験でプラセボゲル及びレボドパ / カルビドパカプセルを投与されていた（以下，「LCIG 未治療群」）。合計 26 名の被験者（41.9%）が試験を完了し，29 名（46.8%）が中間解析の時点で試験を継続中であった。7 名の被験者（11.3%）が中止した。中止の主な理由は，有害事象が 3 名（4.8%），同意の撤回が 3 名（4.8%），効果不十分が 1 名（1.6%）であった。効果不十分が理由で中止した被験者は，若干年齢が上がった（8[redacted] 歳）ことを除けば，ベースラインの特徴が S187-3-001/S187-3-002 試験に組入れられたときとほぼ同じであった。この被験者は S187-3-003 試験の最初の 31 日間に認知障害を発症して，87 日目に LCIG を中止し，その際 OFF 時間及び PDQ-39 スコアの悪化が認められた。しかし，98 日目の中止来院時（87 日目から LCIG は中止）に被験者のスコアは更に悪化していた。

表 3. 被験者の内訳（同意を取得した全被験者集団）

	LCIG 継続投与群 (N = 33)	LCIG 未治療群 (N = 29)	合計 (N = 62)
		n (%)	
完了した被験者	13 (39.4)	13 (44.8)	26 (41.9)
中止した被験者	2 (6.1)	5 (17.2)	7 (11.3)
中止理由			
有害事象	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
効果不十分	1 (3.0)	0	1 (1.6)
追跡不能	0	0	0
同意の撤回	0	3 (10.3)	3 (4.8)
管理上の理由	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
継続中の被験者	18 (54.5)	11 (37.9)	29 (46.8)

相互参照：S187-3-003 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

人口統計学的特性を表 4 に示す。

本試験の安全性解析対象集団における平均年齢は 64.1 歳，男性が 71.0%，白人が 91.9%であった。ほとんどの被験者が米国（82.3%）で本試験に参加し，次いでドイツ（14.5%）及びニュージーランド（3.2%）であった。平均体重は 74.30 kg，平均身長 171.6 cm，平均体格指数（BMI）は 25.10 kg/m^2 であった。ベースラインの人口統計学特性の平均値は LCIG 継続投与群と LCIG 未治療群で同程度であった。

表 4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	LCIG 継続投与群 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
年齢（歳）			
平均値 ± SD	63.6 ± 9.0	64.8 ± 6.6	64.1 ± 7.9
中央値	64.0	66.0	64.0
最小 – 最大	40 – 83	45 – 79	40 – 83
		n (%)	
年齢分布			
65 歳未満	19 (57.6)	13 (44.8)	32 (51.6)
65 歳以上	14 (42.4)	16 (55.2)	30 (48.4)
性別			
男性	23 (69.7)	21 (72.4)	44 (71.0)
女性	10 (30.3)	8 (27.6)	18 (29.0)
民族			
ヒスパニック系又はラテン系	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	31 (93.9)	28 (96.6)	59 (95.2)
人種			
アメリカ原住民又はアラスカ原住民	1 (3.0)	0	1 (1.6)
*	1 (3.0)	0	1 (1.6)
アジア人	1 (3.0)	3 (10.3)	4 (6.5)
*	1 (3.0)	3 (10.3)	4 (6.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ黒人	0	0	0
*	0	0	0
ハワイ原住民又は太平洋諸島の住民	0	0	0
*	0	0	0
白人	31 (93.9)	26 (89.7)	57 (91.9)
*	31 (93.9)	26 (89.7)	57 (91.9)
国			
ドイツ	4 (12.1)	5 (17.2)	9 (14.5)
ニュージーランド	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
米国	28 (84.8)	23 (79.3)	51 (82.3)

SD = 標準偏差

*：人種を 1 つのみ選択した被験者。
注：年齢は本試験での LCIG 初回投与時を用い計算した。
注：人種は複数を選択することができることとした。
相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.1__2.1

2.2.2 ベースラインの疾患特性

ベースラインのバイタルサイン（仰臥位及び立位の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温）は，LCIG 継続投与群と LCIG 未治療群で同程度であった。仰臥位から立位への起立性血圧の変動は，収縮期血圧が LCIG 継続投与群–7.5 mmHg，LCIG 未治療群–6.7 mmHg，拡張期血圧が LCIG 継続投与群–1.9 mmHg，LCIG 未治療群–0.8 mmHg であり，両群間で臨床的に意味のある差はなかった。

ミニメンタルステート検査（MMSE）の平均合計スコアは 28.8（LCIG 継続投与群 28.8，LCIG 未治療群 28.9），パーキンソン病の平均罹病期間は 10.69 年（LCIG 継続投与群 10.07 年，LCIG 未治療群 11.39 年）であった。すべての被験者が動作緩慢及び筋固縮，77.4%が静止時振戦（4–6 Hz），61.3%が姿勢の不安定と診断された。

ベースラインの OFF 時間は LCIG 未治療群（5.08 時間）の方が LCIG 継続投与群（3.11 時間）よりも長かった。一方，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間は LCIG 継続投与群（11.83 時間）の方が LCIG 未治療群（9.86 時間）よりも長かった。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間は両群で同じであった（1.06 時間）。

PDQ-39 要約指標は LCIG 継続投与群（22.0）の方が LCIG 未治療群（32.1）よりも低かった。本試験の登録時に評価された CGI-S スコアは，LCIG 継続投与群が概ね軽度，LCIG 未治療群が軽度から中等度であった。UPDRS スコアは LCIG 継続投与群の方が LCIG 未治療群よりも低かったが，有意な差ではなかった。

2.2.3 併用薬

安全性解析対象集団のすべての被験者が 1 剤以上の併用薬を使用した。使用頻度の高かった（10%超）併用薬は，ドーパミン作動薬（72.6%），抗炎症及び抗リウマチ薬（非ステロイド）（45.2%），他の解熱剤及び鎮痛薬（38.7%），抗不安薬及び下剤（各 35.5%），消化性潰瘍及び胃食道逆流並びに脂質異常改善に関する薬剤（33.9%），抗うつ薬（32.3%），ビタミン B_{12} 及び葉酸，抗血栓薬，睡眠剤及び鎮静剤（各 30.6%），全身性麻酔薬（27.4%），全身性副腎皮質ステロイド（24.2%），アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びオピオイド（各 22.6%），マルチビタミン及びその他のビタミン剤（各 21.0%），抗精神病薬，β ラクタム系抗菌剤（ペニシリン）及びその他の β ラクタム系抗菌剤（各 19.4%），局所用抗生物質（16.1%），ベータ阻害剤，そ

の他の泌尿器系薬剤（抗けいれん剤を含む）及び筋弛緩剤（中枢作動薬）（各 14.5%），局所麻酔薬，ビタミン B 複合剤（配合剤を含む）及び静脈内投与液（各 12.9%），機能性腸疾患，良性の前立腺肥大に対する薬剤，静脈内投与添加剤，その他の消化管及び代謝系製剤，キノロン系抗菌剤，スルホンアミド及びトリメトプリム，ビタミン A 及び D（両剤の配合剤を含む），制吐薬及び制嘔吐剤（各 11.3%）であった。

2.3 有効性の結果

LCIG 継続投与群及び LCIG 未治療群における有効性評価項目のベースラインからエンドポイントまでの変化を表 5（パーキンソン病症状日誌に基づいた有効性評価項目）及び表 6（UPDRS, CGI-I, PDQ-39, EQ-5D, ZBI）に示す。

LCIG 継続投与群

エンドポイントでは，OFF 時間において，ベースラインの平均値である 2.87 時間から–0.81 時間の平均減少量が認められた。この減少に伴い，ベースラインからエンドポイントまでに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間の平均減少量–0.65 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 時間の平均増加量（1.46 時間，$P = 0.006$）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 ON 時間の増加は，ジスキネジアを伴わない ON 時間の増加（1.44 時間）と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（0.02 時間）によるものであった。

CGI-I，UPDRS 第 IV 部のジスキネジアのサブスコア，UPDRS 第 IV 部スコアは，パーキンソン病症状日誌と一貫性のある結果であった。CGI-I スコアは，4 週間の治療後に統計的に有意な改善を示し（2.0 = 非常に良くなった，$P < 0.001$），エンドポイントでの平均スコアは 2.0 であった（$P < 0.001$）。治療期間を通じて UPDRS 第 IV 部のジスキネジア及び第 IV 部のスコアの改善が認められ，ベースラインからエンドポイントまでにそれぞれ–0.9（$P = 0.007$）及び–1.9（$P < 0.001$）の統計的に有意な平均値の減少が認められた。UPDRS 第 I 部，第 II 部，第 III 部の各スコア，又は総スコアには，統計的に有意な変化は認められなかった。

PDQ-39 要約指標は，エンドポイントを除く各来院時にベースラインからの改善を示したが，平均値の改善は統計的に有意ではなかった。平均減少量は，–0.7（52 週目）から–3.0（12 週目）の範囲であった。PDQ-39 の 8 各構成要素中 3 各構成要素（可動性，日常生活活動及び身体の不快感）は，各来院時及びエンドポイントにベースラインからの改善を示したが，平均改善度は統計的に有意ではなかった。

EQ-5D 要約指標は，12 週目（0.031）及び 52 週目（0.008）にベースラインからの改善を示したが，それらの改善は統計的に有意ではなかった。EQ-5D VAS スコアの改善が 12 週目（0.6），

52 週目（1.2），エンドポイント（0.3）に認められたが，それらの改善は統計的に有意ではなかった。

ZBI 総スコアには統計的に有意な変化は認められなかった。

LCIG 未治療群

エンドポイントでは，OFF 時間において，ベースラインの平均値である 5.18 時間から–2.84 時間（$P < 0.001$）の平均減少量が認められた。この統計的に有意なベースラインからの OFF 時間の減少は 4 週目の時点で認められ，治療期間を通じて継続した。この減少に伴い，ベースラインからエンドポイントまでに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間の平均増加量（0.07 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 時間の平均増加量（2.77 時間，$P < 0.001$）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 ON 時間の増加は，ジスキネジアを伴わない ON 時間の増加（3.64 時間，$P < 0.001$）と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の減少（–0.88 時間）によるものであった。

CGI-I 及び UPDRS 第 IV 部のスコアは，パーキンソン病症状日誌と一貫性のある結果であった。CGI-I スコアは，4 週間の治療後に統計的に有意な改善を示し，治療期間を通じて持続した（スコア：2.5，やや良くなったから非常に良くなった，$P < 0.001$）。エンドポイントでの平均スコアは，2.3 であった（$P < 0.001$）。治療期間を通じて UPDRS 第 IV 部スコアの改善が認められ，ベースラインからエンドポイントまでに–1.7（$P = 0.004$）の統計的に有意な平均値の減少が認められた。エンドポイントの UPDRS 第 I 部，第 II 部，第 III 部，第 IV 部のジスキネジアのサブスコア，又は総スコアに統計的に有意な変化は認められなかった。

PDQ-39 要約指標は，各来院時及びエンドポイントにベースラインからの改善を示し，改善度は 12 週目で統計的に有意であった（–5.5，$P = 0.018$）。平均減少量は，–3.8（エンドポイント）から–5.5（12 週目）の範囲であった。PDQ-39 の 8 各構成要素のうち，可動性の構成要素のみでベースラインからエンドポイントまでに統計的に有意な改善が認められ，平均減少量は–9.0 であった（$P = 0.026$）。

EQ-5D 要約指標は，12 週目（0.062，$P = 0.043$）にベースラインからの改善を示したが，その後の来院時及びエンドポイントでは平均変化量は統計的に有意ではなかった。EQ-5D VAS の改善が 12 週目（11.6，$P < 0.001$）及び 52 週目（7.8，$P = 0.008$）に認められたが，ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は統計的に有意ではなかった。

ZBI 総スコアには統計的に有意な変化は認められなかった。

表 5. パーキンソン病症状日誌に基づいた有効性評価項目のベースラインからエンドポイントまでの変化（FA data set）

有効性の評価項目 投与群	N	平均値 ± SD（時間） 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 ± SD	95% CI	*P* 値
OFF 時間						
LCIG 継続投与群	32	2.87 ± 2.18	2.05 ± 1.51	−0.81 ± 2.62	(−1.76, 0.13)	0.089
LCIG 未治療群	27	5.18 ± 2.05	2.34 ± 2.30	−2.84 ± 2.75	(−3.93, −1.76)	< 0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間 [a]						
LCIG 継続投与群	32	12.04 ± 2.42	13.50 ± 1.77	1.46 ± 2.81	(0.45, 2.47)	0.006
LCIG 未治療群	27	10.00 ± 2.62	12.77 ± 3.56	2.77 ± 3.45	(1.40, 4.13)	< 0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間						
LCIG 継続投与群	32	1.09 ± 2.07	0.44 ± 1.25	−0.65 ± 2.51	(−1.55, 0.26)	0.154
LCIG 未治療群	27	0.82 ± 1.54	0.89 ± 2.65	0.07 ± 1.93	(−0.69, 0.84)	0.845
日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間						
LCIG 継続投与群	32	2.80 ± 3.03	2.82 ± 3.60	0.02 ± 4.00	(−1.42, 1.46)	0.976
LCIG 未治療群	27	3.15 ± 4.04	2.27 ± 3.77	−0.88 ± 3.57	(−2.29, 0.54)	0.214
ジスキネジアを伴わない ON 時間						
LCIG 継続投与群	32	9.24 ± 4.28	10.68 ± 4.31	1.44 ± 4.62	(−0.22, 3.11)	0.087
LCIG 未治療群	27	6.85 ± 4.14	10.50 ± 4.86	3.64 ± 4.79	(1.75, 5.54)	< 0.001

CI = 信頼区間，N = エンドポイントで評価のあった被験者数，SD = 標準偏差

a. 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間は，日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間とジスキネジアを伴わない ON 時間の合計である。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.2.1, Table 14.2__1.3.1, Table 14.2__1.4.1, Table 14.2__1.5.1

表 6. UPDRS，CGI-I，PDQ-39，EQ-5D，ZBI のベースラインからエンドポイントまでの変化（FA data set）

有効性の評価項目 投与群	N	平均値 ± SD ベースライン	平均値 ± SD エンドポイント	ベースラインからの変化量 ± SD	95% CI	*P* 値
UPDRS 総スコア [a]						
LCIG 継続投与群	33	26.4 ± 18.9	28.2 ± 18.1	1.8 ± 9.0	(−1.4, 5.0)	0.266
LCIG 未治療群	25	32.4 ± 16.1	31.2 ± 20.6	−1.1 ± 15.0	(−7.3, 5.1)	0.712
UPDRS 第 I 部スコア [b]						
LCIG 継続投与群	33	1.6 ± 1.8	1.7 ± 2.3	0.1 ± 1.8	(−0.5, 0.8)	0.701
LCIG 未治療群	26	1.2 ± 1.0	1.8 ± 1.6	0.6 ± 1.5	(−0.0, 1.2)	0.057
UPDRS 第 II 部スコア [b]						
LCIG 継続投与群	33	8.6 ± 6.5	8.6 ± 6.6	0.0 ± 3.3	(−1.1, 1.2)	0.958
LCIG 未治療群	26	12.1 ± 7.0	11.0 ± 6.7	−1.0 ± 6.7	(−3.8, 1.7)	0.439
UPDRS 第 III 部スコア [b]						
LCIG 継続投与群	33	16.2 ± 12.7	17.8 ± 11.5	1.6 ± 7.2	(−1.0, 4.2)	0.210
LCIG 未治療群	25	19.0 ± 10.5	18.5 ± 14.1	−0.5 ± 10.3	(−4.8, 3.8)	0.819
UPDRS 第 IV 部のジスキネジアのスコア [c]						
LCIG 継続投与群	33	2.2 ± 1.9	1.3 ± 1.3	−0.9 ± 1.7	(−1.5, −0.3)	0.007
LCIG 未治療群	26	2.3 ± 2.1	2.1 ± 2.4	−0.2 ± 1.8	(−0.9, 0.5)	0.508
UPDRS 第 IV 部スコア [b]						
LCIG 継続投与群	33	5.8 ± 2.7	3.9 ± 2.3	−1.9 ± 2.5	(−2.8, −1.0)	< 0.001
LCIG 未治療群	25	6.9 ± 3.2	5.2 ± 3.2	−1.7 ± 2.7	(−2.8, −0.6)	0.004
CGI-I [d]						
LCIG 継続投与群	33	3.0 ± 1.3	2.0 ± 1.1	--	(1.6, 2.4)	< 0.001
LCIG 未治療群	29	3.7 ± 1.3	2.3 ± 1.6	--	(1.7, 2.9)	< 0.001
PDQ-39 要約指標 [e]						
LCIG 継続投与群	32	22.2 ± 17.3	22.2 ± 15.7	−0.0 ± 10.8	(−3.9, 3.9)	0.997
LCIG 未治療群	26	32.8 ± 17.0	29.0 ± 19.3	−3.8 ± 13.2	(−9.1, 1.6)	0.158

有効性の評価項目 投与群	N	平均値 ± SD ベースライン	平均値 ± SD エンドポイント	ベースラインからの変化量 ± SD	95% CI	P 値
EQ-5D 要約指標						
LCIG 継続投与群	33	0.778 ± 0.144	0.767 ± 0.161	−0.011 ± 0.166	(−0.070, 0.047)	0.695
LCIG 未治療群	26	0.676 ± 0.158	0.676 ± 0.208	−0.000 ± 0.215	(−0.087, 0.087)	0.998
EQ-5D VAS						
LCIG 継続投与群	33	76.7 ± 16.2	77.0 ± 15.7	0.3 ± 14.6	(−4.9, 5.5)	0.897
LCIG 未治療群	26	62.1 ± 22.0	68.5 ± 22.8	6.5 ± 16.8	(−0.3, 13.2)	0.061
ZBI 総スコア [f]						
LCIG 継続投与群	24	22.1 ± 15.3	21.3 ± 14.3	−0.8 ± 8.6	(−4.4, 2.9)	0.674
LCIG 未治療群	20	27.0 ± 17.2	25.7 ± 17.1	−1.3 ± 8.8	(−5.4, 2.9)	0.535

CGI-I = 臨床全般印象度－改善度，CI = 信頼区間，EQ-5D = EuroQol-5D 健康アンケート，N = エンドポイントで評価のあった被験者数，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，SD = 標準偏差，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度，VAS = 視覚的アナログ尺度，ZBI = Zarit 介護負担尺度での問診

a. UPDRS 総スコア：UPDRS 第 I 部から第 III 部までのすべての質問の合計であり，スコアの減少はパーキンソン病の症状の改善を示している。

b. UPDRS 第 I 部，第 II 部，第 III 部，第 IV 部：スコアの減少はパーキンソン病の症状の改善を示している。

c. UPDRS 第 IV 部のジスキネジアのスコア：質問 32，33，34 をジスキネジアの評価のために合計する。スコアの減少はパーキンソン病の症状の改善を示している。

d. CGI-I：治験責任医師による治療開始からの臨床状態の変化の評価であり，スコアの減少は臨床状態の改善を示している。なお，ベースラインの N 数は LCIG 継続投与群が 32 名，LCIG 未治療群が 28 名であり，CGI-S を用いた評価を使用した。

e. PDQ-39：スコアの減少はパーキンソン病の症状の改善を示している。

f. ZBI：スコアの減少は介護者の負担の軽減を示している。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.2__2.1，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__4.1.1，Table 14.2__5.1.1，Table 14.2__5.2.1，Table 14.2__6.1

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

LCIG の曝露期間を表 7 に示す。

S187-3-003 試験では，組入れられた被験者全員が LCIG を投与された。本試験における治療の平均日数は，LCIG 継続投与群で 289.3 日（範囲：31–384 日），LCIG 未治療群で 277.1 日（範囲：7–381 日）であった。

表 7. 曝露期間（安全性解析対象集団）

	LCIG 継続投与群 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
曝露期間（日）			
n	33	29	62
平均値 ± SD	289.3 ± 87.4	277.1 ± 120.3	283.6 ± 103.4
中央値	290.0	337.0	312.5
最小–最大	31–384	7–381	7–384
曝露		n (%)	
1–4 週間 (> 1 日)	33 (100.0)	29 (100.0)	62 (100.0)
5–8 週間 (> 28 日)	33 (100.0)	27 (93.1)	60 (96.8)
9–12 週間 (> 56 日)	32 (97.0)	25 (86.2)	57 (91.9)
13–16 週間 (> 84 日)	32 (97.0)	25 (86.2)	57 (91.9)
17–20 週間 (> 112 日)	31 (93.9)	25 (86.2)	56 (90.3)
21–24 週間 (> 140 日)	31 (93.9)	25 (86.2)	56 (90.3)
25–28 週間 (> 168 日)	31 (93.9)	25 (86.2)	56 (90.3)
29–32 週間 (> 196 日)	30 (90.9)	24 (82.8)	54 (87.1)
33–36 週間 (> 224 日)	26 (78.8)	21 (72.4)	47 (75.8)
37–40 週間 (> 252 日)	22 (66.7)	21 (72.4)	43 (69.4)
41–44 週間 (> 280 日)	18 (54.5)	17 (58.6)	35 (56.5)
45–48 週間 (> 308 日)	16 (48.5)	17 (58.6)	33 (53.2)
49–52 週間 (> 335 日)	14 (42.4)	15 (51.7)	29 (46.8)

SD＝標準偏差
注：曝露日数 ＝ （治験薬治療の最終日 － 本試験での治験薬治療の開始日）＋1
相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.1.1

2.4.1.2 投与量

LCIG の投与量の要約を表 8 に示す。

LCIG の最終調整日において，レボドパの 1 日投与量は LCIG 継続投与群（平均 1330.3 mg）の方が LCIG 未治療群（平均 1652.6 mg）に比べ少なかった。

表 8. LCIG の投与量の要約（安全性解析対象集団）

レボドパの 1 日投与量（mg）		LCIG 継続投与 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
1 日目	N	33	29	62
	平均値 ± SD	1115.5 ± 359.0	1278.3 ± 522.9	1191.6 ± 447.0
	中央値	1111.0	1355.8	1160.6
	最小–最大	482–2230	447–2411	447–2411
2 日目	N	25	28	53
	平均値 ± SD	1260.6 ± 398.7	1483.8 ± 606.5	1378.5 ± 526.3
	中央値	1199.1	1590.0	1348.0
	最小–最大	705–2300	462–2523	462–2523
3 日目	N	16	19	35
	平均値 ± SD	1449.3 ± 417.6	1691.8 ± 644.1	1580.9 ± 558.2
	中央値	1410.9	1736.0	1509.0
	最小–最大	810–2114	522–3307	522–3307
4 日目	N	7	16	23
	平均値 ± SD	1635.1 ± 464.9	1850.8 ± 560.2	1785.2 ± 532.2
	中央値	1740.0	1858.0	1848.0
	最小–最大	924–2200	1006–2835	924–2835
5 日目	N	5	11	16
	平均値 ± SD	1767.2 ± 580.1	1836.1 ± 635.9	1814.6 ± 600.3
	中央値	2054.8	1652.0	1670.0
	最小–最大	952–2268	988–2744	952–2744
6 日目	N	3	4	7
	平均値 ± SD	1552.8 ± 553.3	1875.8 ± 856.7	1737.4 ± 706.3
	中央値	1556.0	1847.5	1556.0
	最小–最大	998–2105	968–2840	968–2840
7 日目	N	2	1	3
	平均値 ± SD	1284.0 ± 328.1	1006.0	1191.3 ± 282.1
	中央値	1284.0	1006.0	1052.0
	最小–最大	1052–1516	1006–1006	1006–1516

レボドパの 1 日投与量（mg）		LCIG 継続投与 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
8 日目	N	1	0	1
	平均値 ± SD	1052.0	--	1052.0
	中央値	1052.0	--	1052.0
	最小–最大	1052–1052	--	1052–1052
9 日目	N	1	0	1
	平均値 ± SD	1052.0	--	1052.0
	中央値	1052.0	--	1052.0
	最小–最大	1052–1052	--	1052–1052
最終日	N	33	29	62
	平均値 ± SD	1330.3 ± 449.9	1652.6 ± 663.0	1481.0 ± 578.1
	中央値	1213.0	1620.0	1380.5
	最小–最大	643–2300	462–2840	462–2840

SD = 標準偏差

注：レボドパの投与量は PEG-J（mL）を介した投与量の合計で計算した。

注：1 日投与量は朝の投与量，継続投与量，追加投与量，及びポンプを洗浄したときの 3 mL（60 mg）の合計。ポンプ間隔が 12.8 時間未満（16 時間の目標間隔の 80%）の場合には調整日の計算から除外した。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.1.2

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 9 に示す。

本試験で死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が 13 名（21.0%），中止に至った有害事象が 3 名（4.8%）に発現した。本試験中に有害事象が全体で 57 名（91.9%），高度の有害事象が 13 名（21.0%）に発現した。治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 44 名（71.0%）に発現した。

表 9. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	LCIG 継続投与群	LCIG 未治療群	合計
	N = 33	N = 29	N = 62
		n (%)	
死亡した被験者	0	0	0
死亡に至った有害事象を発現した被験者	0	0	0
重篤な有害事象を発現した被験者	4 (12.1)	9 (31.0)	13 (21.0)
治療期間中に重篤な有害事象を発現した被験者	4 (12.1)	9 (31.0)	13 (21.0)
中止に至った有害事象を発現した被験者	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
有害事象を発現した被験者	29 (87.9)	28 (96.6)	57 (91.9)
高度の有害事象を発現した被験者	5 (15.2)	8 (27.6)	13 (21.0)
治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象を発現した被験者	24 (72.7)	20 (69.0)	44 (71.0)
有害事象を発現しなかった被験者	4 (12.1)	1 (3.4)	5 (8.1)

注：中止に至った有害事象は有害事象の報告書から情報を得た。
注：高度は重症度が高度又は不明のもの。
注：「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は，因果関係が「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，又は不明と報告されたもの。
注：死亡は転帰が死亡であったものと定義した。
相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.1

全有害事象

発現した有害事象を表 10 に示す。

被験者 62 名中 57 名（91.9%）に有害事象が発現した。これらの有害事象の大半は，軽度から中等度であった。全体で，発現率が高かった有害事象（10%超）は，切開部位紅斑（27.4%），術後創感染（22.6%），転倒及びビタミン B_6 減少（各 19.4%），便秘，不眠症，悪心，パーキンソン病，処置による疼痛，尿路感染（各 12.9%），処置後分泌物（11.3%）であった。

表 10. 発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
		n (%)	
有害事象	29 (87.9)	28 (96.6)	57 (91.9)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
貧血	1 (3.0)	0	1 (1.6)
心臓障害	1 (3.0)	3 (10.3)	4 (6.5)
狭心症	0	2 (6.9)	2 (3.2)
徐脈	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
耳および迷路障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
耳鳴	0	1 (3.4)	1 (1.6)
眼障害	1 (3.0)	3 (10.3)	4 (6.5)
白内障	0	1 (3.4)	1 (1.6)
眼乾燥	0	1 (3.4)	1 (1.6)
流涙増加	0	1 (3.4)	1 (1.6)
霧視	1 (3.0)	0	1 (1.6)
胃腸障害	11 (33.3)	13 (44.8)	24 (38.7)
腹部不快感	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腹痛	3 (9.1)	1 (3.4)	4 (6.5)
便通不規則	0	1 (3.4)	1 (1.6)
便秘	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (12.9)
齲歯	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
下痢	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
口内乾燥	1 (3.0)	0	1 (1.6)
十二指腸潰瘍	1 (3.0)	0	1 (1.6)
十二指腸炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
消化不良	0	1 (3.4)	1 (1.6)
おくび	0	1 (3.4)	1 (1.6)
糞塊	0	1 (3.4)	1 (1.6)
変色便	1 (3.0)	0	1 (1.6)
胃腸出血	1 (3.0)	0	1 (1.6)
胃腸虚血	0	1 (3.4)	1 (1.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
胃食道逆流性疾患	1 (3.0)	0	1 (1.6)
吐血	1 (3.0)	0	1 (1.6)
痔核	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腸管虚血	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腸閉塞	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腸管穿孔	0	1 (3.4)	1 (1.6)
悪心	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (12.9)
膵炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腹膜炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
流涎過多	0	2 (6.9)	2 (3.2)
嘔吐	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.2)	5 (17.2)	10 (16.1)
無力症	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
胸部不快感	1 (3.0)	0	1 (1.6)
医療機器挿入合併症	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
疲労	0	2 (6.9)	2 (3.2)
末梢性浮腫	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
疼痛	1 (3.0)	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	15 (45.5)	16 (55.2)	31 (50.0)
気管支炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
蜂巣炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
膀胱炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
憩室炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
真菌感染	0	1 (3.4)	1 (1.6)
胃腸炎	0	2 (6.9)	2 (3.2)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
鼻咽頭炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
肺炎	0	2 (6.9)	2 (3.2)
術後膿瘍	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
術後創感染	7 (21.2)	7 (24.1)	14 (22.6)
鼻炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
敗血症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
副鼻腔炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
上気道感染	3 (9.1)	0	3 (4.8)
尿路感染	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (12.9)
ウイルス性下痢	0	1 (3.4)	1 (1.6)
傷害，中毒および処置合併症	21 (63.6)	18 (62.1)	39 (62.9)
咬刺傷	0	1 (3.4)	1 (1.6)
鎖骨骨折	0	1 (3.4)	1 (1.6)
挫傷	4 (12.1)	0	4 (6.5)
上顎炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
転倒	7 (21.2)	5 (17.2)	12 (19.4)
体内異物	1 (3.0)	0	1 (1.6)
消化管損傷	1 (3.0)	0	1 (1.6)
消化管ストーマ合併症	0	2 (6.9)	2 (3.2)
手骨折	0	1 (3.4)	1 (1.6)
頭部損傷	0	1 (3.4)	1 (1.6)
切開部位合併症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
切開部位紅斑	6 (18.2)	11 (37.9)	17 (27.4)
裂傷	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
処置後分泌物	2 (6.1)	5 (17.2)	7 (11.3)
処置後出血	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
処置による疼痛	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (12.9)
処置後局所反応	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
引っかき傷	1 (3.0)	0	1 (1.6)
脾血腫	1 (3.0)	0	1 (1.6)
歯牙破折	1 (3.0)	0	1 (1.6)
臨床検査	13 (39.4)	11 (37.9)	24 (38.7)
血中ホモシステイン増加	4 (12.1)	1 (3.4)	5 (8.1)
血中マグネシウム減少	0	1 (3.4)	1 (1.6)
血中カリウム減少	0	1 (3.4)	1 (1.6)
血圧上昇	0	1 (3.4)	1 (1.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (3.0)	0	1 (1.6)
体温上昇	1 (3.0)	0	1 (1.6)
結腸内視鏡検査	0	1 (3.4)	1 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)	0	1 (1.6)
ヘマトクリット減少	1 (3.0)	0	1 (1.6)
ヘモグロビン減少	1 (3.0)	0	1 (1.6)
リパーゼ増加	1 (3.0)	0	1 (1.6)
赤血球数減少	1 (3.0)	0	1 (1.6)
ビタミン B12 減少	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ビタミン B6 減少	8 (24.2)	4 (13.8)	12 (19.4)
体重減少	2 (6.1)	3 (10.3)	5 (8.1)
X 線異常	1 (3.0)	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)
食欲減退	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
高脂血症	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
低血糖症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ビタミン B12 欠乏	1 (3.0)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	12 (36.4)	10 (34.5)	22 (35.5)
関節痛	4 (12.1)	1 (3.4)	5 (8.1)
背部痛	2 (6.1)	3 (10.3)	5 (8.1)
骨痛	0	1 (3.4)	1 (1.6)
外骨腫	0	1 (3.4)	1 (1.6)
四肢拘縮	0	1 (3.4)	1 (1.6)
側腹部痛	0	1 (3.4)	1 (1.6)
足変形	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
筋固縮	0	1 (3.4)	1 (1.6)
筋痙縮	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
筋力低下	1 (3.0)	0	1 (1.6)
筋骨格不快感	0	1 (3.4)	1 (1.6)
筋骨格硬直	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
筋肉痛	1 (3.0)	0	1 (1.6)
頚部痛	0	2 (6.9)	2 (3.2)
骨減少症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
四肢痛	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
関節リウマチ	1 (3.0)	0	1 (1.6)
側弯症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
斜頚	1 (3.0)	0	1 (1.6)
弾発指	1 (3.0)	0	1 (1.6)
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）	6 (18.2)	2 (6.9)	8 (12.9)
メラノサイト性母斑	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)
脂漏性角化症	4 (12.1)	2 (6.9)	6 (9.7)
皮膚有棘細胞癌	1 (3.0)	0	1 (1.6)
子宮平滑筋腫	1 (3.0)	0	1 (1.6)
神経系障害	16 (48.5)	17 (58.6)	33 (53.2)
平衡障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
運動緩慢	1 (3.0)	0	1 (1.6)
手根管症候群	2 (6.1)	0	2 (3.2)
認知障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
注意力障害	2 (6.1)	0	2 (3.2)
体位性めまい	0	1 (3.4)	1 (1.6)
よだれ	1 (3.0)	0	1 (1.6)
構語障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ジスキネジー	2 (6.1)	3 (10.3)	5 (8.1)
ジストニー	1 (3.0)	4 (13.8)	5 (8.1)
すくみ現象	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)
頭痛	5 (15.2)	1 (3.4)	6 (9.7)
感覚鈍麻	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
意識消失	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腰髄神経根障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
オンオフ現象	1 (3.0)	0	1 (1.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
錯感覚	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
パーキンソン病	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (12.9)
多発ニューロパチー	2 (6.1)	3 (10.3)	5 (8.1)
呼吸器ジスキネジー	1 (3.0)	0	1 (1.6)
下肢静止不能症候群	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
坐骨神経痛	1 (3.0)	0	1 (1.6)
傾眠	0	1 (3.4)	1 (1.6)
失神	0	1 (3.4)	1 (1.6)
振戦	1 (3.0)	0	1 (1.6)
精神障害	9 (27.3)	16 (55.2)	25 (40.3)
異常な夢	0	2 (6.9)	2 (3.2)
感情障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
不安	3 (9.1)	1 (3.4)	4 (6.5)
双極性障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
錯乱状態	0	1 (3.4)	1 (1.6)
譫妄	1 (3.0)	0	1 (1.6)
妄想	0	1 (3.4)	1 (1.6)
うつ病	3 (9.1)	2 (6.9)	5 (8.1)
抑うつ症状	0	1 (3.4)	1 (1.6)
幻覚	1 (3.0)	3 (10.3)	4 (6.5)
幻視	1 (3.0)	0	1 (1.6)
不眠症	2 (6.1)	6 (20.7)	8 (12.9)
気分動揺	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
強迫性障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
妄想症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
レム睡眠異常	0	1 (3.4)	1 (1.6)
睡眠発作	0	3 (10.3)	3 (4.8)
睡眠障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腎および尿路障害	8 (24.2)	6 (20.7)	14 (22.6)
排尿困難	1 (3.0)	0	1 (1.6)
水腎症	0	1 (3.4)	1 (1.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
緊張性膀胱	0	1 (3.4)	1 (1.6)
尿意切迫	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腎結石症	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
夜間頻尿	0	1 (3.4)	1 (1.6)
頻尿	2 (6.1)	0	2 (3.2)
多尿	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
膿尿	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腎腫瘤	0	1 (3.4)	1 (1.6)
尿道狭窄	1 (3.0)	0	1 (1.6)
尿失禁	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
尿閉	1 (3.0)	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)
良性前立腺肥大症	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
乳房痛	0	1 (3.4)	1 (1.6)
精巣上体炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
勃起不全	1 (3.0)	0	1 (1.6)
勃起時疼痛	1 (3.0)	0	1 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)
呼吸困難	0	1 (3.4)	1 (1.6)
労作性呼吸困難	0	1 (3.4)	1 (1.6)
低酸素症	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
鼻閉	1 (3.0)	0	1 (1.6)
口腔咽頭痛	1 (3.0)	0	1 (1.6)
誤嚥性肺炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
鼻漏	0	1 (3.4)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	10 (34.5)	16 (25.8)
褥瘡性潰瘍	0	1 (3.4)	1 (1.6)
皮膚嚢腫	0	1 (3.4)	1 (1.6)
斑状出血	1 (3.0)	0	1 (1.6)
過剰肉芽組織	1 (3.0)	4 (13.8)	5 (8.1)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
		n (%)	
毛髪障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
多汗症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ケロイド瘢痕	0	1 (3.4)	1 (1.6)
黒子	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
寝汗	0	1 (3.4)	1 (1.6)
そう痒症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
発疹	0	2 (6.9)	2 (3.2)
紅斑性皮疹	1 (3.0)	0	1 (1.6)
脂漏	0	1 (3.4)	1 (1.6)
皮膚刺激	1 (3.0)	0	1 (1.6)
皮膚病変	0	1 (3.4)	1 (1.6)
顔面腫脹	1 (3.0)	0	1 (1.6)
蕁麻疹	1 (3.0)	0	1 (1.6)
社会環境	1 (3.0)	0	1 (1.6)
過労	1 (3.0)	0	1 (1.6)
外科および内科処置	1 (3.0)	0	1 (1.6)
歯内療法	1 (3.0)	0	1 (1.6)
血管障害	5 (15.2)	4 (13.8)	9 (14.5)
血腫	1 (3.0)	0	1 (1.6)
高血圧	0	1 (3.4)	1 (1.6)
低血圧	1 (3.0)	0	1 (1.6)
起立性低血圧	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.2

<u>因果関係が否定できない有害事象</u>

治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象を表 11 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「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象が 44 名（71.0%）に発現した。合計で 5 名以上に発現した事象は，切開部位紅斑

（27.4%），術後創感染（22.6%），処置後分泌物（11.3%），処置による疼痛及びパーキンソン病（各 9.7%），ビタミン B_6 減少，ジスキネジー及び過剰肉芽組織（各 8.1%）であった。

表 11. 治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
		n (%)	
因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象	24 (72.7)	20 (69.0)	44 (71.0)
耳および迷路障害			
耳鳴	0	1 (3.4)	1 (1.6)
眼障害			
流涙増加	0	1 (3.4)	1 (1.6)
胃腸障害			
腹部不快感	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腹痛	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
便秘	3 (9.1)	1 (3.4)	4 (6.5)
口内乾燥	1 (3.0)	0	1 (1.6)
胃腸虚血	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腸管虚血	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腸閉塞	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腸管穿孔	0	1 (3.4)	1 (1.6)
悪心	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)
腹膜炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
嘔吐	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
医療機器挿入合併症	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
感染症および寄生虫症			
術後膿瘍	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
術後創感染	7 (21.2)	7 (24.1)	14 (22.6)
敗血症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
傷害，中毒および処置合併症			
咬刺傷	0	1 (3.4)	1 (1.6)
転倒	4 (12.1)	0	4 (6.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
体内異物	1 (3.0)	0	1 (1.6)
消化管損傷	1 (3.0)	0	1 (1.6)
消化管ストーマ合併症	0	2 (6.9)	2 (3.2)
切開部位合併症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
切開部位紅斑	6 (18.2)	11 (37.9)	17 (27.4)
処置後分泌物	2 (6.1)	5 (17.2)	7 (11.3)
処置後出血	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
処置による疼痛	3 (9.1)	3 (10.3)	6 (9.7)
処置後局所反応	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
臨床検査			
血中ホモシステイン増加	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)	0	1 (1.6)
リパーゼ増加	1 (3.0)	0	1 (1.6)
ビタミン B6 減少	4 (12.1)	1 (3.4)	5 (8.1)
体重減少	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (6.5)
代謝および栄養障害			
食欲減退	0	1 (3.4)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格硬直	0	1 (3.4)	1 (1.6)
側弯症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
神経系障害			
運動緩慢	1 (3.0)	0	1 (1.6)
注意力障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
構語障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ジスキネジー	2 (6.1)	3 (10.3)	5 (8.1)
ジストニー	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
すくみ現象	3 (9.1)	0	3 (4.8)
頭痛	0	1 (3.4)	1 (1.6)
感覚鈍麻	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
錯感覚	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
パーキンソン病	2 (6.1)	4 (13.8)	6 (9.7)
多発ニューロパチー	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
呼吸器ジスキネジー	1 (3.0)	0	1 (1.6)
精神障害			
異常な夢	0	1 (3.4)	1 (1.6)
不安	1 (3.0)	0	1 (1.6)
妄想	0	1 (3.4)	1 (1.6)
幻覚	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
幻視	1 (3.0)	0	1 (1.6)
不眠症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
気分動揺	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
強迫性障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
妄想症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
レム睡眠異常	0	1 (3.4)	1 (1.6)
睡眠発作	0	2 (6.9)	2 (3.2)
睡眠障害	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腎および尿路障害			
夜間頻尿	0	1 (3.4)	1 (1.6)
生殖系および乳房障害			
勃起不全	1 (3.0)	0	1 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
鼻漏	0	1 (3.4)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚嚢腫	0	1 (3.4)	1 (1.6)
過剰肉芽組織	1 (3.0)	4 (13.8)	5 (8.1)
毛髪障害	1 (3.0)	0	1 (1.6)
多汗症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
ケロイド瘢痕	0	1 (3.4)	1 (1.6)
発疹	0	1 (3.4)	1 (1.6)
社会環境			

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
過労	1 (3.0)	0	1 (1.6)
血管障害			
高血圧	0	1 (3.4)	1 (1.6)
起立性低血圧	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (4.8)

注：治療システムとの因果関係が「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，又は不明の有害事象を表に含めた。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.2.5.1

2.4.2.2 死亡に至った有害事象

死亡又は死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.4.2.3 重篤な有害事象

発現した重篤な有害事象を表 12 に，重篤な有害事象の一覧を表 13 に示す。

被験者 62 名中 13 名（21.0%）に重篤な有害事象が発現した。発現率が高かった重篤な有害事象は，医療機器挿入合併症（3 名，4.8%），腹痛，無力症及び肺炎（各 2 名，3.2%）であった。これらの重篤な有害事象の中で，医療機器挿入合併症（2 名），無力症及び肺炎（1 名）は高度と判断された。被験者 5 名で，治験責任医師により治療システムと「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象が報告された。これら 5 名の被験者のうち，2 名以上で治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象は，医療機器挿入合併症（3 名）及び腹痛（2 名）であった。その他で「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象は各 1 名の被験者で報告された。被験者のうち 9 名は後遺症なしに回復し，3 名では重篤な有害事象が持続しており（又は転帰不明），1 名は回復したが，妄想症の後遺症が残った。

表 12. 発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
重篤な有害事象	4 (12.1)	9 (31.0)	13 (21.0)
心臓障害			
狭心症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
胃腸障害			
腹痛	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
糞塊	0	1 (3.4)	1 (1.6)
胃腸出血	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腸管虚血	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腸閉塞	1 (3.0)	0	1 (1.6)
腸管穿孔	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腹膜炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (3.2)
医療機器挿入合併症	1 (3.0)	2 (6.9)	3 (4.8)
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	0	1 (3.4)	1 (1.6)
肺炎	0	2 (6.9)	2 (3.2)
敗血症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
傷害，中毒および処置合併症			
消化管損傷	1 (3.0)	0	1 (1.6)
処置による疼痛	0	1 (3.4)	1 (1.6)
臨床検査			
結腸内視鏡検査	0	1 (3.4)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害			
筋固縮	0	1 (3.4)	1 (1.6)
神経系障害			
失神	0	1 (3.4)	1 (1.6)
精神障害			

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG 継続投与群 N = 33 n (%)	LCIG 未治療群 N = 29	合計 N = 62
妄想	0	1 (3.4)	1 (1.6)
幻覚	0	1 (3.4)	1 (1.6)
妄想症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
腎および尿路障害			
腎腫瘤	0	1 (3.4)	1 (1.6)
尿道狭窄	1 (3.0)	0	1 (1.6)
尿閉	1 (3.0)	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害			
良性前立腺肥大症	0	1 (3.4)	1 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
低酸素症	1 (3.0)	0	1 (1.6)
誤嚥性肺炎	1 (3.0)	0	1 (1.6)
血管障害			
高血圧	0	1 (3.4)	1 (1.6)

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__1.2.2

表 13. 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	有害事象（基本語）	発現日（PEG 挿入日からの起算）	消失日	重症度	治療システムとの因果関係	処置[a]	転帰
104-105	LCIG 継続投与群	女性/6[redacted]/白人	消化管損傷	153 (240)	164 (251)	高度	多分関連あり	2, 3	回復
			腹痛	154 (241)	155 (242)	中等度	多分関連あり	2, 3	回復
			医療機器挿入合併症	154 (241)	155 (242)	中等度	多分関連あり	2, 3	回復
			医療機器挿入合併症	154 (241)	155 (242)	高度	多分関連あり	2, 3	回復
			腸閉塞	154 (241)	155 (242)	高度	多分関連あり	2, 3	回復
107-106	LCIG 未治療群	男性/5[redacted]/白人	妄想	239 (321)	308 (390)	高度	関連あるかもしれない	2	回復
			幻覚	253 (335)	308 (390)	高度	関連あるかもしれない	2, 減量	回復
			妄想症	257 (339)	308 (390)	高度	関連あるかもしれない	2, 減量	回復（後遺症あり）
114-102	LCIG 継続投与群	男性/7[redacted]/アメリカ原住民又はアラスカ原住民	誤嚥性肺炎	205 (289)	210 (294)	高度	関連なし	2	回復
			胃腸出血	205 (289)	206 (290)	高度	関連なし	2, 3	回復
			低酸素症	205 (289)	208 (292)	高度	関連なし	2, 3	回復
114-103	LCIG 未治療群	男性/6[redacted]/白人	無力症	85 (179)	--	高度	関連なし	2	未回復
			無力症	224 (318)	240 (334)	高度	関連なし	--	回復

被験者番号	投与群	性別/年齢/人種	有害事象（基本語）	発現日（PEG 挿入日からの起算）	消失日	重症度	治療システムとの因果関係	処置[a]	転帰
			肺炎	230 (324)	244 (338)	高度	関連なし	2	回復
			良性前立腺肥大症	271 (365)	271 (365)	高度	関連なし	--	回復
119-104	LCIG 未治療群	男性/6[redacted]/アジア人	腎腫瘤	2 (87)	--	高度	多分関連なし	1	未回復
126-101	LCIG 未治療群	女性/4[redacted]/白人	腹痛	109 (194)	127 (212)	中等度	多分関連あり	2	回復
			医療機器挿入合併症	109 (194)	127 (212)	中等度	多分関連あり	2	回復
			処置による疼痛	109 (194)	127 (212)	中等度	多分関連あり	2	回復
			高血圧	318 (403)	347 (432)	高度	関連あるかもしれない	--	回復
126-103	LCIG 継続投与群	男性/8[redacted]/白人	無力症	33 (127)	--	中等度	関連あるかもしれない	--	未回復
127-101	LCIG 未治療群	男性/6[redacted]/白人	結腸内視鏡検査	36 (121)	37 (122)	軽度	多分関連なし	2	回復
			糞塊	37 (122)	46 (131)	高度	多分関連なし	2	回復
			肺炎	110 (195)	113 (198)	中等度	関連なし	2	回復
146-104	LCIG 未治療群	男性/6[redacted]/白人	筋固縮	88 (173)	89 (174)	中等度	関連なし	--	回復
149-104	LCIG 未治療群	男性/5[redacted]/アジア人	医療機器挿入合併症	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			腸管穿孔	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			医療機器挿入合併症	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復

被験者番号	投与群	性別/年齢/人種	有害事象（基本語）	発現日（PEG 挿入日からの起算）	消失日	重症度	治療システムとの因果関係	処置[a]	転帰
			腸管虚血	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			医療機器挿入合併症	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			腹膜炎	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			医療機器挿入合併症	38 (125)	47 (134)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			敗血症	38 (125)	47 (134)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
436-107	LCIG 未治療群	男性/7[redacted]/白人	胃腸炎	9 (94)	13 (98)	中等度	関連なし	--	回復
446-102	LCIG 継続投与群	男性/7[redacted]/白人	尿道狭窄	179 (273)	183 (277)	中等度	関連なし	2	回復
			尿閉	179 (273)	183 (277)	中等度	関連なし	2	回復
446-103	LCIG 未治療群	女性/7[redacted]/白人	狭心症	3 (102)	22 (121)	中等度	関連なし	2	回復
			失神	50 (149)	52 (151)	軽度	多分関連なし	--	回復

PEG = 経皮内視鏡胃瘻造設術

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断

注：発現日は本試験の LCIG 治療開始日から起算した。PEG 挿入日は先行する二重盲検試験の初回の PEG 挿入日から起算した。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__2.1

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一覧を表 14 に示す。

被験者 62 名中 3 名（4.8%）に，中止に至った有害事象が発現した。1 名は 1 日目に双極性障害の有害事象を発現し，治験責任医師により中等度で治療システムとの因果関係が「多分関連なし」と判断された。別の 1 名は 2 日目に腎腫瘤の重篤な有害事象を発現し，治験責任医師により高度で治療システムとの因果関係が「多分関連なし」と判断された。最後の 1 名は 38 日目に医療機器挿入合併症及び腸管穿孔の重篤な有害事象を発現し，治験責任医師により高度で治療システムと「多分関連あり」と判断された。

表 14. 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/民族/人種	有害事象（基本語）	発現日（PEG 挿入日からの起算）	消失日	重症度	治療システムとの因果関係	処置[a]	転帰
104-107	LCIG 継続投与群	男性/7[redacted]/非ヒスパニック，非ラテン系/白人	双極性障害	1 (82)	--	中等度	多分関連なし	1, 2	未回復
119-104	LCIG 未治療群	男性/6[redacted]/非ヒスパニック，非ラテン系/アジア人	腎腫瘤	2 (87)	--	高度	多分関連なし	1	未回復
149-104	LCIG 未治療群	男性/5[redacted]/非ヒスパニック，非ラテン系/アジア人	医療機器挿入合併症	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復
			腸管穿孔	38 (125)	44 (131)	高度	多分関連あり	1, 2	回復

PEG = 経皮内視鏡胃瘻造設術

a. 1 = 投与中止，2 = 治療薬による処置，3 = 投与中断

注：発現日は本試験の LCIG 治療開始日から起算した。PEG 挿入日は先行する二重盲検試験の初回の PEG 挿入日から起算した。

相互参照：S187-3-003 試験 CSR Table 14.3__2.2

2.4.2.5 注目すべき有害事象

臨床及び市販後の安全性に関する経験に基づき，また，LCIG システムの投与の治療の性質，試験対象の基礎疾患，レボドパ / カルビドパの既知のリスクを考慮し，LCIG システムの安全性及び忍容性を更に評価するために，機器合併症，睡眠発作，衝動的行動，処置及び機器関連事象（PEG-J 挿入のリスク，PEG-J の長期合併症，長期療法中の機器関連の胃腸障害を含む），気道誤嚥（誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む），体重減少，多発ニューロパチー，心血管系死亡のカテゴリーの注目すべき有害事象（以下「AESI」）を検討した。その結果から，PEG-J デリバリーシステムを介した LCIG の安全な投与が確認された。

- 医療機器合併症は，被験者 50 名（80.6%）に発現した。そのうち，被験者 30 名（48.4%）に腸チューブ合併症が発現し，その中で最も多かったのは医療機器閉塞（17 名，56.7%）又は医療機器位置異常（16 名，53.3%）であった。被験者 26 名（41.9%）にストーマ合併症が発現し，その中で最も多かったのは医療機器使用部位反応（19 名，73.1%）であった。被験者 24 名（38.7%）にポンプ合併症が発現し，その大半は医療機器機能不良（23 名，95.8%）であった。被験者 21 名（33.9%）に経皮内視鏡胃瘻造設術（以下「PEG」）合併症が発現し，その中で最も多かったのは医療機器接続不具合（5 名，23.8%），医療機器位置異常，又は医療機器使用部位反応（各 4 名，19.0%）であった。被験者 9 名（14.5%）に他の合併症が生じ，その中で最も多かったのは医療機器破損又は医療機器使用部位反応（各 3 名，33.3%）であった。最も高い頻度で報告された処置は，腸チューブ合併症には「その他」（13 名，43.3%）であり，ストーマ合併症には無処置（20 名，76.9%）であり，ポンプ合併症にはポンプ交換（24 名，100%）であり，PEG 合併症には「その他」（11 名，52.4%）であり，その他の合併症には「その他」（6 名，66.7%）であった。
- 医療機器合併症に関連した有害事象は，被験者 33 名（53.2%）に発現した。医療機器合併症に関連した有害事象の中で，最も高い頻度で報告された事象は，切開部位紅斑（25.8%），術後創傷感染（21.0%），処置後分泌物（11.3%），処置による疼痛，過剰肉芽組織（各 8.1%），医療機器挿入合併症（6.5%）であった。医療機器合併症に関連した有害事象の大半は，軽度又は中等度であった。被験者 1 名が，医療機器挿入合併症により中止した。
- 睡眠発作，MIDI で測定した衝動的行動，AIMS 総スコアで測定した異常な不随意運動には，ベースラインからの臨床的に意味のある変化はなかった。黒色腫の症例は確認されなかった。
- 体重減少のカテゴリーでは，被験者 6 名（9.7%）に有害事象が発現した。体重減少と関連した有害事象として，体重減少（5 名，8.1%）及び食欲減退（3 名，4.8%）が発現した。体重減少の AESI を報告した被験者 6 名のほとんど（5 名）に，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された事象が発現した。重篤な有害事象を報告した被験者，あるいは体重減少の AESI により中止した被験者はいなかった。

- 多発ニューロパチーのカテゴリーでは，被験者 13 名（21.0%）に有害事象が発現した。多発ニューロパチーに関連する有害事象の中で最も高い頻度で報告された事象は，多発ニューロパチー（5 名，8.1%），無力症（3 名，4.8%），感覚鈍麻及び錯感覚（各 2 名，3.2%）であった。これらの被験者 13 名中 2 名に，重篤又は高度の事象が発現した。1 名の被験者には，高度及び治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された重篤な有害事象（無力症，2 回）が発現した。もう 1 名の被験者には，中等度で，治験責任医師により治療システムと「関連あるかもしれない」と判断された重篤な有害事象（無力症）が発現した。多発ニューロパチーの AESI により中止した被験者はいなかった。
- 誤嚥のカテゴリーでは，5 名の被験者（8.1%）に有害事象が発現した。これらの被験者の中に，試験中にチューブの交換又は再配置のために内視鏡検査を受けたものはいなかった。誤嚥と関連した有害事象の中で，最も高い頻度で報告された事象は，肺炎及び低酸素症（各 2 名，3.2%）であった。これらの被験者 5 名中 3 名に，重篤又は高度の事象が発現した。2 名の被験者には，高度及び治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された重篤な有害事象が発現した（1 名には誤嚥性肺炎及び低酸素症が発現し，もう 1 名には肺炎が発現した）。別の 1 名の被験者には，中等度で，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された重篤な有害事象（肺炎）が発現した。誤嚥の AESI により中止した被験者はいなかった。
- 心臓関連死は報告されなかった。

2.4.3 臨床検査値

どの臨床検査評価項目にも，一定の傾向又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.4.4 バイタルサイン

バイタルサインには，臨床的に意味のあるベースラインからの変化はなかった。最も高い頻度で（全体で 10%超）報告された臨床的に意義のあるバイタルサインは，起立性収縮期血圧の低下（30.6%），体重の増加（26.7%），起立性拡張期血圧の低下（22.6%），立位収縮期血圧の低下（17.7%），体重減少（13.3%）であった。

2.4.5 ECG

ECG の評価項目に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。異常を示す ECG 評価項目の中に，治験責任医師により臨床的に意義のあると評価されたものはなかった。

2.5 薬物動態の結果

該当なし。

2.6 結論

本試験では，12 ヵ月間の LCIG 治療により，OFF 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 時間に臨床的に意味のある改善が認められた。先行試験で LCIG 継続投与群の被験者での有効性の改善は，本試験でも持続し，長期治療により更に増強した。LCIG 未治療群の被験者では，本試験で LCIG システムに切り替えた後，それらの有効性の改善度が大きくなった。本試験で経時的に認められた改善は，ジスキネジアを悪化させることもなかった。LCIG システムでのベネフィットは，進行期パーキンソン病の被験者の全般的な健康状態の改善でも認められた。LCIG システムの安全性プロファイルは，先行試験で観察されたものと同様であった。試験中に，ほとんどの被験者（62 名中 57 名，91.9%）に有害事象が発現し，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。報告された有害事象は，医療機器の長期使用及びレボドパで治療経験のある進行期パーキンソン病の患者集団では想定されたものであった。

この試験で得られた主な結果から，LCIG システムの良好な有効性が示された。

- LCIG 継続投与群及び LCIG 未治療群に対する LCIG の有効性は，OFF 時間の臨床的に意味のある減少（それぞれ–0.81 時間及び–2.84 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 時間の相補的な増加（それぞれ 1.46 時間及び 2.77 時間）により実証された。
- 他の有効性の評価項目から，被験者の臨床状態の臨床的に意味のある改善が示された。
- 安全性の結果は，S187-3-001/S187-3-002 試験で観察された LCIG システムの安全性プロファイルと同様であった。
- LCIG 継続投与群と LCIG 未治療群間に，有害事象の臨床的に意味のある差は認められなかった。
- LCIG システムの忍容性は，本長期試験を中止した被験者の割合が低かったことからも確認された。

LCIG システムは，治療選択肢が限られている本患者集団において，アンメット・メディカル・ニーズに対応する可能性があると考えられる。本試験で得られた結果は，進行期パーキンソン病の被験者における持続的な運動症状の日内変動の治療において，LCIG システムの有効性，安全性及び忍容性を示すものであった。

S187-3-004 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： An Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Severe Motor Fluctuations Despite Optimized Treatment with Available Parkinson's Disease Medications	
治験調整医師： [redacted]	
治験実施施設： 世界 16 ヵ国の 83 施設で被験者を組入れた。	
公表文献：なし	
治験期間（年数）：4.5 最初の被験者の初回来院：2008 年 1 月 30 日 最後の被験者の最終来院：2012 年 6 月 14 日	開発のフェーズ：III
目的： 主な目的は，パーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動を有し，レボドパ反応性の進行期パーキンソン病の被験者を対象として，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）の 12 ヵ月間にわたる長期安全性及び忍容性を評価することである。	
治験方法： S187-3-004 試験は，パーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず運動症状の日内変動を有し，レボドパ反応性の進行期パーキンソン病の被験者に LCIG を 12 ヵ月間投与し，その安全性，忍容性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同非盲検試験であった。 本試験は，以下に示すように，スクリーニング期間とその後 3 つの連続する治療期間から構成した。 • スクリーニング期間（最長 28 日間）：被験者の適格性の判定及び経鼻空腸（以下「N-J」）チューブ留置前のレボドパ / カルビドパ即放性製剤（以下「経口 LC」）以外のパーキンソン病治療薬の中止 • N-J 試験期間（2–14 日間）：最初の入院期間，ベースラインの評価，N-J チューブの留置，N-J チューブ及びインフュージョンポンプを介した LCIG 治療の最適化（被験者は N-J チューブの留置のために入院したが，LCIG 治療最適化の全期間を通じた入院を義務づけられてはいなかった） • PEG-J 期間（2–14 日間）：2 回目の入院期間，経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した（以下「PEG-J」）チューブの留置，LCIG 治療の最適化 • PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）：留置した PEG-J チューブ及びインフュージョンポンプを介した LCIG の投与及び臨床状態に応じた投与量の調節。PEG-J チューブ留置から 28 日間の経過後，治験責任医師の判断により他のパーキンソン病治療薬を使用した。例外は，アポモルヒネ，レボドパ / カルビドパ以外のレボドパ / 末梢デカルボキシラーゼ阻害剤合剤（レボドパ / ベンセラジド等），レボドパ / カルビドパの徐放性製剤であった。 試験の観察検査スケジュールを表 2 に示す。	

被験者数（計画時及び解析時）：

計画被験者数：約 320 名の組入れを計画し，354 名を試験に組入れ，治療に割付けた。安全性の解析は 354 名で行い，有効性は解析 321 名で行った。

診断及び主要な組入れ基準：

利用できる最適化療法にもかかわらず重度の運動合併症を発現し，レボドパ反応性の進行期パーキンソン病の患者であり，次の基準に適合した患者を組入れた。

- 英国パーキンソン病協会（以下「UKPDS」）Brain Bank Criteria に従い特発性パーキンソン病と診断された患者。
- 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。加えて，個々の被験者に合わせて最適化したパーキンソン病治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動があり，他の治療選択肢が必要とされていること。
- 当該国（地域）の標準的治療法に基づき，最適化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。最適化された治療とは，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。
- OFF 及び ON 状態（運動症状の日内変動）が認識でき，パーキンソン病症状日誌で確認できる患者。
- 患者本人（又は介護者）による OFF 時間及びジスキネジアのパーキンソン病症状日誌の記入が可能な患者。
- ほとんどの時間を覚醒している日中の時間を含む，連続する 16 時間において OFF 時間が 1 日あたり 3 時間以上ある患者。
- 試験の性質を理解し，試験での治療（被験者の現在の治療法の変更を含む）を受ける前に同意書に署名した患者。
- 会話，読解，理解能力があり，簡単な指示に対応して遵守できる患者。また，同意文書などの必要文書はすべて患者が理解可能な言語であること。
- 30 歳以上の男性又は女性の患者。
- 妊娠する可能性のある女性を組み入れる場合は，医学的に許容されている避妊法（少なくとも 3 ヵ月間の避妊薬の継続使用又はバリア法：子宮内避妊器具，避妊ペッサリー，コンドーム及び殺精子剤の併用）を続けていること。

以下の基準のいずれかに該当する患者は除外するものとした。

- 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。
- パーキンソン病の治療を目的とした手術を受けている患者。
- 試験の評価を妨げる可能性がある神経脱落症候がある患者，又はベースライン前の 6 ヵ月以内に急性脳卒中と診断されている患者。
- レボドパ，カルビドパ，又は X 線不透過性物質に対する過敏症が知られている患者。
- レボドパが禁忌である患者（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の既往）。
- スクリーニング検査前 3 ヵ月以内に睡眠発作又は臨床的に重大な衝動的行動が生じている患者。

診断及び主要な組入れ基準（続き）：

- スクリーニング来院前の 12 ヵ月以内に薬物又はアルコールの乱用（精神疾患の分類と診断の手引［以下「DSM-IV-TR」］の診断基準）の診断又は既往歴を有する患者。
- 急性精神病性障害又はその他の精神科疾患（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）の診断を有する患者。
- 同意取得及び本試験の実施が困難な精神医学的疾患，神経学的疾患又は行動障害を有する患者。
- アルツハイマー病又は他の問題のある認知障害（ミニメンタルステート検査［以下「MMSE」］の合計スコアが 24 点未満）を有する患者。
- 臨床的に重大な臨床検査値異常（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］が基準値上限［以下「ULN」］の 3 倍以上等）又は治験責任医師の判断により安全性の評価を妨げる可能性がある臨床検査値異常を有する患者。
- 試験参加を妨げる可能性がある臨床的に重大な血液学的，自己免疫，内分泌，心血管，腎又は胃腸障害所見を有する患者。
- 治験薬の吸収，分布，代謝又は排泄，並びに評価を妨げる可能性がある，又は治療システムの挿入を妨げる可能性がある，胃腸，肝，腎疾患，その他の既知疾患の既往歴若しくは現病歴を有する患者。
- スクリーニング前 5 年以内に悪性疾患又は新生物（子宮頸部上皮内がん又は皮膚基底細胞がん以外）の既往歴を有する患者。また，前立腺癌を有する患者は，試験への患者の組入れ適合性に関する治験責任医師と医療モニター間の審議及び総合的評価に従って試験への参加を許可した。
- 医学的，検査又は手術に関する問題について，治験責任医師により臨床的に重大と判断された患者。
- 試験参加時に外科手術が予定されている患者。
- ベースライン（来院 2）前の 30 日以内に治験薬に曝露した患者。
- 以前に LCIG に曝露したことのある患者。
- 非協力的な態度を示す患者，又は治験実施計画書，試験手順若しくは治療を遵守しないと合理的に予想される患者。
- 治験実施施設のスタッフ及びその近親者（配偶者，父母，子，祖父母又は孫）。
- 試験参加に対して文書による同意が取得されなかった患者。
- 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 チューブ留置手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

すべての被験者に，N-J 試験期間中は N-J チューブを介して LCIG を投与し，PEG-J 後長期治療期間中は PEG-J を介して近位小腸内に LCIG を送るものとした。開始用量は，試験組入れ前の経口レボドパの 1 日用量に基づき，個別に決定した。投与用量は，反応及び潜在的有害事象に基づき，各被験者に合わせて個別に最適化した。PEG-J 後の長期治療期間中，LCIG の投与は，ほとんどの場合，1–10 mL/h（レボドパ 20–200 mg/h）の範囲内の投与速度で 1 日約 16 時間にわたり持続的に行われると予測した。初期用量漸増中は，追加投与を，9.9 mL までの様々な用量で時間単位による投与が可能であった。その後は，運動機能の速やかな低下等の緊急の医学的ニーズに対処するために，2 時間以上間隔をあけて被験者による LCIG の追加投与が可能であった。1 日に 5 回を超えて追加投与が必要になった場合，治験責任医師は維持用量の増量を検討するものとした。

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号（続き）：
LCIG のロット番号を以下に示す。

メーカー	治験薬	製剤	バルクロット番号
[redacted] Norway	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]

経口 LC：被験者に経口 LC を処方し，ポンプ遮断時には経口 LC の通常の夜間の用量（通常服用していた経口 LC の用量）を自己投与することを許可した。

併用療法
以下に示す LCIG 以外のパーキンソン病治療薬はいずれも N-J 試験期間開始前に投与を中止し，PEG-J チューブ留置後 28 日以上経過した被験者では，治験責任医師の判断により投与の再開を許可した。
ドパミンアゴニスト，カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（以下「COMT」）阻害剤，選択的モノアミン酸化酵素 B （以下「MAO-B」）阻害剤，アマンタジン，抗コリン剤

LCIG 治療開始後，以下に示すパーキンソン病治療薬は併用禁忌とした。
レボドパ / カルビドパの徐放性製剤，レボドパ / カルビドパ以外のレボドパ合剤（レボドパ / ベンセラジド等），アポモルヒネ

治療期間：
N-J 試験期間で最長 14 日間，PEG-J 後長期治療期間で 12 ヵ月間。

対照療法，用量／強度／濃度，投与方法，ロット番号：

該当せず。全被験者に LCIG を投与した。

評価基準

有効性：

有効性評価項目は，標準化された OFF 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，統一パーキンソン病評価尺度（以下「UPDRS」）の総スコア並びに第 I～IV 部及び第 IV 部（ジスキネジア項目のサブスコア），臨床全般印象度－改善度（以下「CGI-I」）スコア，パーキンソン病質問票（以下「PDQ-39」）要約指標であった。OFF 及び ON 時間は，自己記入のパーキンソン病症状日誌を使用して測定した。

安全性：

LCIG の安全性及び忍容性を，有害事象の観察，臨床検査値の評価，バイタルサインの測定，身体的及び神経学的検査，心電図（以下「ECG」）データの収集，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

解析集団：

同意した全被験者の解析対象集団：同意を取得した全被験者。

治療に割付けられた全被験者の解析対象集団：治療に割付けられた全被験者。

安全性解析対象集団：治療に割付けられた被験者で，N-J チューブ留置を開始し，ベースライン後の安全性評価を少なくとも 1 回受けた被験者。安全性データは，全期間（安全性解析対象集団），N-J 試験期間（安全性解析対象集団）及び PEG-J 後長期治療期間（PEG-J 後安全性解析対象集団），各期間の結果を提示した。

Full Analysis（以下「FA」）Dataset：安全性解析対象集団に含まれる被験者で，ベースラインに有効性評価を受け，PEG-J 後長期治療期間中にいずれかの有効性測定項目のベースライン後の評価を少なくとも 1 回受けた被験者。

有効性：

主要有効性解析は，FA Dataset に基づき，54 週目（エンドポイント）時点で，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。

ベースラインから 54 週目（エンドポイント）までの期間で，各被験者についてパーキンソン病症状日誌データの 3 日間平均値を用いて，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平均 ON 時間，ジスキネジアを伴わない標準化された平均 ON 時間，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 時間を算出した。

安全性：

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，臨床検査パラメータの変化量，ECG の変化量，バイタルサイン測定値の変化量，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，並びに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：

約 320 名を PEG-J 後長期治療期間の治療に割付けることとし，12 ヵ月間の非盲検 LCIG 治療期間を完了した全被験者を検討対象とした。被験者数は，米国 FDA に十分な安全性解析対象集団が提供できるよう設定した。

表 2. 試験スケジュール

	スクリーニング	N-J 試験期間（2–14 日間）		PEG-J 期間（2–14 日間）		PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）来院日の許容範囲：± 7 日										フォローアップ期**
来院*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
日	–28/–2	–1 ベースライン[a]	N1–N2	P1–P2	P10	P28	P56	P84	P126	P168	P210	P252	P294	P336	P378[b]	+7
同意説明・取得	X															
N-J チューブ留置			X													
入院[j]		(X)	X	X												
用量最適化			X	X												
PEG-J の決定			X (≥ N2)													
PEG-J チューブ留置手技				X[j]												
チューブ留置位置の X 線検査			X (N1 or N2)	X (P1 or P2)											X	
PEG-J F/U					X											
MMSE	X															

	スクリーニング	N-J 試験期間（2–14 日間）		PEG-J 期間（2–14 日間）		PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）来院日の許容範囲：±7 日										フォローアップ期**
来院*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
日	–28/–2	–1 ベースライン[a]	N1–N2	P1–P2	P10	P28	P56	P84	P126	P168	P210	P252	P294	P336	P378[b]	+7
選択/除外基準	X	X														
病歴	X															
身体的所見	X														X	
身長	X															
体重	X					X		X		X				X	X	X
バイタルサイン[c]	X	X	X (N1 and N2)	X (P1 and P2)	X	X		X		X				X	X	X
神経学的検査	X[d]							X		X		X		X		
12 誘導 ECG[e]	X	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		X		X			X	
PK 試料採取						X		X		X					X	
β-hCG	X							X		X		X			X	

	スクリーニング	N-J 試験期間（2–14 日間）		PEG-J 期間（2–14 日間）		PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）来院日の許容範囲：±7 日										フォローアップ期**
来院*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
日	–28/–2	–1 ベースライン[a]	N1–N2	P1–P2	P10	P28	P56	P84	P126	P168	P210	P252	P294	P336	P378[b]	+7
甲状腺検査	X															
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[k] (N2 and NX)	X[k] (P2 and PX)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
黒色腫の確認	X									X					X	
MIDI	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	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ストーマの確認				X	X	X	X	X		X		X		X	X	X
AIMS		X	X[l] (NX)			X		X							X	
PEG-J 抜去																X
パーキンソン病症状日誌	T***	X				X[g]		X[g]		X[g]		X[g]			X[g]	
投与日誌[i]						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

	スクリーニング	N-J 試験期間（2–14 日間）		PEG-J 期間（2–14 日間）		PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）来院日の許容範囲：±7 日										フォローアップ期**
来院*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
日	–28/–2	–1 ベースライン[a]	N1–N2	P1–P2	P10	P28	P56	P84	P126	P168	P210	P252	P294	P336	P378[b]	+7
UPDRS[h]		X	X[I] (NX)			X		X		X					X	
CGI-S		X														
CGI-I			X[I] (NX)			X		X		X		X			X	
PDQ-39	X		X[I] (NX)			X		X		X					X	
EQ-5D		X				X		X		X					X	
ZBI		X				X		X		X					X	
EMP I		X														
EMP II															X	

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale，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，EMP I and II = Employment Impairment Status I and II，EQ-5D = EuroQol 5D 健康アンケート（QOL 評価指標），F/U = フォローアップ，MIDI = Minnesota Impulsive Disorders Interview，MMSE = ミニメンタルステート検査，N = N-J 試験期間，N-J = 経鼻空腸，P = PEG-J 後長期治療期間，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，PK = 薬物動態，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. ベースライン評価は，N-J チューブの留置日（N1 日目）又はその前日（投与–1 日目，入院は許可したが義務づけられはいない）に実施したが，パーキンソン病症状日誌への記入は先だって投与–4 日目から投与–2 日目に実施した。被験者は，ベースライン評価完了後に帰宅して N-J 試験期間開始日の朝に再度来院することが許可された。

b. 被験者が早期中止をした場合についても評価を実施。

c. バイタルサインは 2 回測定し，1 回目を朝の投与 1 時間後に，2 回目を朝の投与約 3 時間後に測定した。起立性のバイタルサインは，ベースライン，N2 日目，P28 日目及び P84 日目の来院時ごとに 1 回測定した。

d. 被験者が既にスクリーニング来院を終了していた場合は，ベースライン検査を次回の来院時に実施した。

e. スクリーニングの ECG 検査では，トレーシングを 1 回記録した。ベースライン（来院 2）並びに PEG-J チューブ留置手技後の P10 日目（来院 5），P28 日目（来院 6），P84 日目（来院 8），P168 日目（来院 10）及び P378 日目（来院 15 又は試験終了時）における ECG 検査では，少なくとも 20 分間隔でトレーシングを 3 回記録した。ECG 検査は，最初の朝の投与時と同じ時間に実施した。

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（以下「MMA」）及びホモシステインの検査を実施した。

g. パーキンソン病症状日誌は，規定の来院前の 3 日間に連日記入した。来院 4 日前に確認の電話をした。被験者が入院中，治験スタッフは用量が最適化されるまで入院患者の用量モニター（Dose Titration Monitor）を毎時実施した。その後，入院患者の用量モニターは毎日午前中に 1 回，午後ごとに 1 回，被験者が退院するまで実施した。

h. UPDRS のベースラインでの評価を除き，治験薬の最初の朝の投与後 1–4 時間以内に UPDRS の評価を実施した。ベースライン（投与–1 日目）では，経口 LC の朝の投与後 1–4 時間以内に評価を実施した。各時点で UPDRS 第 I～IV 部，第 V 部（Hoehn & Yahr の修正重症度分類，Schwab & England 尺度）の評価を実施した。

i. 投与日誌への記入は，P28 日目（来院 6）から試験終了時 / 早期中止時に至る PK 試料採取時点までの来院前 24 時間及び来院日に完了することとした。来院時に PK 試料採取を実施しなかった場合，投与日誌の記入は来院前に完了することとした。来院 2 日前に確認の電話をした。

j. 投与–1 日目における入院は，治験責任医師の判断により任意とした。被験者は，N-J 試験期間（N1–N2 日目）及び PEG-J 期間（P1–P2 日目）の最初の 2 日間入院することとした。これらの期間において，最大 12 日間の追加の入院を許可した。被験者は治験責任医師の判断により各期間最大 14 日間の入院が許可された。

k. N2 日目，P2 日目に実施。N-J 試験期間及び PEG-J 期間では，睡眠発作質問票の記入は N2 日目，P2 日目及び NX 日目（N-J 試験期間の最終日），PX 日目（PEG-J 期間の最終日）に完了することとした。

l. NX 日目 = N-J 試験期間の最終日。睡眠発作質問票，AIMS，UPDRS，CGI-I 及び PDQ-39 の記入は N-J 試験期間の最終日に完了した。

* 予定外来院は，治験責任医師のレビュー及び被験者の必要に応じて許可した。

** フォローアップ期の来院（来院 16）は，S187-3-005 試験に不参加の被験者のみ実施した。

*** T = トレーニング期間

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。

354 名の被験者が治療に割付けられ，試験を 272 名（76.8%）が完了し，82 名（23.2%）が中止した。主な中止理由は，有害事象 27 名（7.6%），同意の撤回 25 名（7.1%），管理上の理由 14 名（4.0%），治験実施計画書からの逸脱 9 名（2.5%）及び効果不十分 7 名（2.0%）であった。354 名の被験者が N-J 試験期間を開始し，N-J 試験期間を 324 名（91.5%）が完了し，30 名（8.5%）が中止した。N-J 試験期間を完了した 324 名が PEG-J 後長期治療期間を開始し，PEG-J 後長期治療期間を 272 名（76.8%）が完了し，52 名（14.7%）が中止した。PEG-J 後長期治療期間の主な中止理由は，有害事象 22 名（6.2%），同意の撤回 13 名（3.7%）及び管理上の理由 13 名（3.7%）であった。PEG-J チューブの留置は 324 名中 323 名で成功し，手技中に明らかとなった解剖学的理由により 1 名で PEG-J チューブの留置が成功しなかった。

表 3. 被験者の内訳

	全被験者 N = 354		
	N-J 試験期間 n (%)	PEG-J 後長期治療期間 n (%)	全期間 n (%)
試験を完了した被験者	324 (91.5)	272 (76.8)	272 (76.8)
中止した被験者	30 (8.5)	52 (14.7)	82 (23.2)
中止理由			
有害事象	5 (1.4)	22 (6.2)	27 (7.6)
効果不十分	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (2.0)
追跡不能	0	0	0
同意の撤回 [a]	12 (3.4)	13 (3.7)	25 (7.1)
管理上の理由	1 (0.3)	13 (3.7)	14 (4.0)
治験実施計画書からの逸脱	7 (2.0)	2 (0.6)	9 (2.5)

a. 同意の撤回の理由はデータベースに収載されなかった。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.1__1.1，Table 14.1__1.2

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 に示す。

安全性解析対象集団の被験者（354 名）の平均年齢（最小値–最大値）は 64.1 歳（32–83 歳）であった。被験者のうち，57.1%が男性であり，92.7%が白人であった。

被験者のベースライン時の平均体重は 70.75 kg，平均身長は 168.46 cm，平均体容量指数（以下「BMI」）は 24.79 kg/m^2 であった。パーキンソン病の平均罹病期間は 12.5 年（中央値：11.4 年），ミニメンタルステート検査（以下「MMSE」）の平均合計スコアは 28.4 であった。パーキンソン病の症状として，動作緩慢が 100%，筋固縮が 99.2%，休止時振戦（4–6 Hz）が 81.4%及び姿勢の不安定が 76.7%の被験者に認められた。

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）

人口統計学的特性		安全性解析対象集団 N = 354
年齢（歳）		
	平均値（SD）	64.1 (9.1)
	中央値	65.0
	最小値–最大値	32–83
年齢分布，n (%)		
	65 歳未満	171 (48.3)
	65 歳以上	183 (51.7)
性別，n (%)		
	男性	202 (57.1)
	女性	152 (42.9)
民族性，n (%)		
	ヒスパニック又はラテン系	5 (1.4)
	非ヒスパニック又はラテン系	349 (98.6)
人種，n (%)		
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0
	アジア人	22 (6.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (1.1)
	ハワイ先住民又は太平洋諸島住民	0
	白人	328 (92.7)
身長（cm）	N	349
	平均値（SD）	168.46 (10.63)
	中央値	168.00
	最小値–最大値	144.8–198.1
体重（kg）	N	352
	平均値（SD）	70.75 (15.76)
	中央値	69.53
	最小値–最大値	39.7–123.0
BMI（kg/m^2）	N	349
	平均値（SD）	24.79 (4.56)
	中央値	24.22
	最小値–最大値	15.9–49.9
MMSE 合計スコア	N	354
	平均値（SD）	28.4 (1.7)

人口統計学的特性		安全性解析対象集団 N = 354
MMSE 合計スコア	中央値	29.0
	最小値–最大値	23–30
PD 罹病期間（年）	N	354
	平均値（SD）	12.5 (5.5)
	中央値	11.4
	最小値–最大値	2–35
PD 症状，n (%)	N	354
	動作緩慢	354 (100)
	筋固縮	351 (99.2)
	休止時振戦（4–6 Hz）	288 (81.4)
	姿勢の不安定 [a]	270 (76.7)

BMI = 体容量指数，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. N = 352

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.1__2.1，Table 14.1__2.2，Table 14.1__2.3

2.2.2 併用薬

併用薬

被験者の 10%以上が使用した併用薬を表 5 に示す。

安全性解析対象集団では 354 名中 349 名（98.6%）が併用薬を使用した。安全性解析対象集団でよく併用された薬剤（被験者の 10%以上が使用）は，Sinemet®（63.3%），ミダゾラム（54.2%），パラセタモール（48.3%），プロポフォール（42.9%），フェンタニル（34.2%），セファゾリン（27.1%），クロナゼパム（20.1%），ドンペリドン（19.2%），オメプラゾール（18.4%），セフトリアキソン（18.4%），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（15.5%），モルヒネ（15.0%），リドカイン（麻酔薬，局所）（14.1%），リドカイン（鎮痒薬，抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む）（13.3%），クエチアピン（12.7%），ロラゼパム（12.4%），セフロキシム（11.9%）アセチルサリチル酸（11.6%），シプロフロキサシン（11.6%），トラマドール（11.0%），ジアゼパム（11.0%），マクロゴール（11.0%）及びパントプラゾール（10.2%）であった。

表 5. 併用薬（被験者の 10%以上が使用）（安全性解析対象集団）

併用薬（ATC 分類 第 3 レベル） 一般名（WHO-DD，2011 年 3 月 1 日）	全被験者 N = 354 n (%)
全併用薬	349 (98.6)
麻酔薬，全身	222 (62.7)
フェンタニル	121 (34.2)
プロポフォール	152 (42.9)
麻酔薬，局所	53 (15.0)
リドカイン	50 (14.1)
鎮痒薬，抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む	49 (13.8)
リドカイン	47 (13.3)
抗精神病薬	60 (16.9)
クエチアピン	45 (12.7)
抗血栓薬	81 (22.9)
アセチルサリチル酸	41 (11.6)
抗不安薬	151 (42.7)
クロナゼパム	71 (20.1)
ジアゼパム	39 (11.0)
ロラゼパム	44 (12.4)
ベータラクタム系抗菌薬，ペニシリン	107 (30.2)
アモキシシリン・クラブラン酸カリウム	55 (15.5)
ドパミン系薬物	252 (71.2)
Sinemet®	224 (63.3)
消化性潰瘍と胃食道逆流用薬	125 (35.3)
オメプラゾール	65 (18.4)
パントプラゾール	36 (10.2)
睡眠薬と鎮静薬	228 (64.4)
ミダゾラム	192 (54.2)
便秘薬	112 (31.6)
マクロゴール	39 (11.0)
オピオイド	154 (43.5)
モルヒネ	53 (15.0)
トラマドール	39 (11.0)
その他の鎮痛薬と解熱薬	204 (57.6)
パラセタモール	171 (48.3)

併用薬（ATC 分類 第 3 レベル） 一般名（WHO-DD，2011 年 3 月 1 日）	全被験者 N = 354 n (%)
その他のベータラクタム系抗菌薬	248 (70.1)
セファゾリン	96 (27.1)
セフトリアキソン	65 (18.4)
セフロキシム	42 (11.9)
運動改善薬	75 (21.2)
ドンペリドン	68 (19.2)
キノロン系抗菌薬	60 (16.9)
シプロフロキサシン	41 (11.6)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical，WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.1__4.2

<u>パーキンソン病に対する併用治療薬</u>

スクリーニング前によく使用されていたパーキンソン病の前治療薬（被験者の 10%以上が使用）は，Sinemet®（77.7%），アマンタジン（53.4%），プラミペキソール（47.7%），エンタカポン（41.0%），ロピニロール（35.0%），マドパー（32.5%），スタレボ（29.7%），セレギリン（22.0%），ラサギリン（18.9%），アポモルヒネ（16.4%），ロチゴチン（12.4%），トルカポン（11.0%）及びカベルゴリン（10.7%）であった。

LCIG 以外のパーキンソン病治療薬はいずれも N-J 試験期間開始前に中止し，PEG-J チューブ留置後少なくとも 28 日間は LCIG を単独投与した。被験者には PEG-J チューブの留置から 28 日間経過後に他のパーキンソン病治療薬の投与再開を許可したが，被験者の過半数（75%超）はレボドパ / カルビドパ療法以外の追加のパーキンソン病治療薬を必要としなかった。PEG-J 後長期治療期間中に使用されたパーキンソン病に対する併用治療薬を表 6 に示す。

表 6. PEG-J 後長期治療期間中に使用されたパーキンソン病に対する併用治療薬（PEG-J 後安全性解析対象集団）

併用治療薬（ATC 分類 第 3 レベル） 一般名（WHO-DD，2011 年 3 月 1 日）	全被験者 N = 324 n (%)
レボドパ / カルビドパ療法のみを使用した被験者*	248 (76.5)
パーキンソン病に対する併用治療薬を使用しなかった被験者	90 (27.8)
ドーパとドーパ誘導体のみを併用した被験者	158 (48.8)
パーキンソン病に対する全併用治療薬	234 (72.2)
アダマンタン誘導体	31 (9.6)
アマンタジン	31 (9.6)
ドーパとドーパ誘導体	219 (67.6)
カルビドパ	2 (0.6)
Ledopsan®	8 (2.5)
レボドパ	2 (0.6)
レボドパ / ベンセラジド	5 (1.5)
マドパー	11 (3.4)
Sinemet®	203 (62.7)
Sirio®	1 (0.3)
スタレボ	10 (3.1)
ドパミン作動薬	41 (12.7)
アポモルヒネ	2 (0.6)
ブロモクリプチン	1 (0.3)
カベルゴリン	1 (0.3)
ピリベジル	3 (0.9)
プラミペキソール	18 (5.6)
ロピニロール	14 (4.3)
ロチゴチン	4 (1.2)
モノアミン酸化酵素 B 阻害薬	5 (1.5)
ラサギリン	5 (1.5)
その他のドパミン系薬物	12 (3.7)
エンタカポン	11 (3.4)
トルカポン	1 (0.3)
三級アミン	4 (1.2)
ビペリデン	1 (0.3)
トリヘキシフェニジル	3 (0.9)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical， WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary

* パーキンソン病治療薬を併用せずLCIGのみが投与された被験者，又はパーキンソン病に対する併用薬として経口LCのみが投与された被験者を含めた。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.1__4.3

2.3 有効性の結果

標準化したOFF時間及びON時間のベースラインからの平均変化量を表7に示す。

PEG-Jチューブ留置後4週間の時点で，標準化されたOFF時間の約4時間の平均減少量が認められた（$P < 0.001$）。この減少は治療期間を通じて維持され，ベースラインの6.77時間からエンドポイントの2.32時間に減少した（–4.44時間，$P < 0.001$）。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均ON時間では統計学的に有意な減少が各来院時に認められ（$P < 0.05$），ベースラインからエンドポイントまでの平均減少量は0.36時間であった（$P = 0.023$）。これらの減少は，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ON時間のベースラインからの平均増加量（エンドポイントで+4.80時間，$P < 0.001$）と整合する結果であった。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないON時間の改善は，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（エンドポイントで+0.95時間，$P < 0.001$）よりも，主にジスキネジアを伴わないON時間の増加（エンドポイントで+3.86時間，$P < 0.001$）によるものである。

表 7. パーキンソン病症状日誌データに基づいた標準化された OFF 時間及び ON 時間のベースラインからの平均変化量（FA Dataset）

		観測値（時間）		ベースラインからの平均変化量
		ベースライン	エンドポイント	
OFF 時間	N	316	307	307
	平均値（SD）*	6.77 (2.37)	2.32 (2.05)	–4.44 (2.89)
	中央値	6.36	1.78	–4.45
	最小値–最大値	0.9–16.0	0.0–8.6	–11.9–4.5
	95% CI	—	—	(–4.77, –4.12)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間	N	316	307	307
	平均値（SD）*	1.60 (2.03)	1.24 (2.10)	–0.36 (2.77)
	中央値	0.70	0.00	0.00
	最小値–最大値	0.0–8.9	0.0–10.7	–8.7–9.6
	95% CI	—	—	(–0.67, –0.05)
	P 値 [a]	—	—	0.023
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間	N	316	307	307
	平均値（SD）*	7.63 (2.45)	12.44 (2.79)	4.80 (3.42)
	中央値	7.84	13.05	4.73
	最小値–最大値	0.0–14.2	2.7–16.0	–6.9–15.5
	95% CI	—	—	(4.42, 5.19)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
ジスキネジアを伴わない ON 時間	N	316	307	307
	平均値（SD）*	4.83 (2.72)	8.69 (4.44)	3.86 (4.65)
	中央値	5.04	9.13	3.84
	最小値–最大値	0.0–11.9	0.0–16.0	–10.5–16.0
	95% CI	—	—	(3.33, 4.38)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間	N	316	307	307
	平均値（SD）*	2.81 (2.31)	3.75 (3.86)	0.95 (4.02)
	中央値	2.72	2.78	0.34
	最小値–最大値	0.0–11.6	0.0–16.0	–11.6–15.8
	95% CI	—	—	(0.49, 1.40)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

a. 1 標本 t 検定

* エンドポイントでの観測値を有する被験者より算出した。
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.2.1, Table 14.2__1.3.1, Table 14.2__1.4.1, Table 14.2__1.5.1

UPDRS の総スコア，UPDRS 第 I～IV 部及び第 IV 部のジスキネジアのサブスコア，CGI-I スコア，PDQ-39 要約指標，EuroQol 5D 健康アンケート（QOL 評価指標，以下「EQ-5D」）要約指標並びに Zarit 介護負担尺度での問診（以下「ZBI」）の総スコアのベースラインからの平均変化量を表 8 に示す。

UPDRS 第 II～IV 部，第 IV 部のジスキネジアのサブスコア，及び総スコアの改善は，4 週間の治療後に統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。これらの改善は治療を通じて持続し，ベースラインからエンドポイントまでの平均減少量は，第 II 部（日常生活活動）では 4.4，第 III 部（運動検査）では 7.4，第 IV 部（ジスキネジアを含む治療合併症）では 3.5，第 IV 部のジスキネジアのサブスコアでは 1.1，総スコア（第 I～III 部の全質問の合計）では 11.7 であり，統計学的に有意な変化であった（$P < 0.001$）。

CGI-I スコアは，4 週間の治療後に，統計学的に有意な（$P < 0.001$）改善を示し，平均スコア（2.18）は「大きく改善」に近かった。CGI-I スコアの改善は治療期間を通じて持続し，エンドポイントでの平均スコアは，2.10 であった（$P < 0.001$）。

PDQ-39 要約指標の改善は，4 週間の治療後に統計学的に有意であった（平均変化量：–8.8，$P < 0.001$）。この影響は治療期間を通じて持続し，ベースラインからエンドポイントまでの平均減少量は 6.9 であった（$P < 0.001$）。PDQ-39 の 8 領域のうち，社会的支援の領域のみが，各来院時に一貫して統計学的に有意な平均改善度を示さなかった。

EQ-5D の要約指標及び視覚アナログ尺度（以下「VAS」）の両スコアの改善度は，4 週間の治療後に統計学的に有意であった（いずれも $P < 0.001$）。治療期間を通じて改善は持続し，ベースラインからエンドポイントまでの平均変化量は EQ-5D の要約指標では 0.064，VAS では 14.0 と増加し，統計学的に有意な変化であった（いずれも $P < 0.001$）。

ZBI の総スコアのベースラインからの平均変化量は各来院時及びエンドポイントでも小さく，統計学的に有意ではなかった。

表 8. UPDRS，CGI-I スコア，PDQ 要約指標，EQ-5D 要約指標及び ZBI の総スコアの結果（FA Dataset）

		観測値（時間）		ベースラインからの平均変化量
		ベースライン	エンドポイント	
UPDRS 総スコア [b]	N	292	287	287
	平均値（SD）*	48.6 (18.9)	36.9 (19.2)	−11.7 (18.3)
	中央値	47.0	37.0	−11.0
	最小値–最大値	3–108	0–105	−82–54
	95% CI	—	—	(−13.8, −9.6)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
第 I 部 [c]	N	293	288	288
	平均値（SD）*	2.2 (1.9)	2.3 (2.0)	0.0 (1.8)
	中央値	2.0	2.0	0.0
	最小値–最大値	0–9	0–11	−5–8
	95% CI	—	—	(−0.2, 0.2)
	P 値 [a]	—	—	0.974
第 II 部 [c]	N	293	288	288
	平均値（SD）*	17.5 (6.7)	13.1 (6.8)	−4.4 (6.5)
	中央値	17.0	13.0	−4.0
	最小値–最大値	0–35	0–37	−26–15
	95% CI	—	—	(−5.2, −3.7)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
第 III 部 [c]	N	291	286	286
	平均値（SD）*	28.9 (13.7)	21.5 (12.7)	−7.4 (13.2)
	中央値	28.0	21.0	−6.0
	最小値–最大値	2–74	0–65	−57–35
	95% CI	—	—	(−8.9, −5.8)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
第 IV 部のジスキネジアのサブスコア [d]	N	292	287	287
	平均値（SD）*	3.7 (2.4)	2.6 (1.9)	−1.1 (2.7)
	中央値	4.0	2.0	−1.0
	最小値–最大値	0–10	0–9	−9–7
	95% CI	—	—	(−1.5, −0.8)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001

		観測値（時間）		ベースラインからの平均変化量
		ベースライン	エンドポイント	
UPDRS 第 IV 部	N	292	287	287
	平均値（SD）*	9.2 (2.9)	5.7 (2.9)	–3.5 (3.5)
	中央値	9.0	6.0	–3.0
	最小値–最大値	2–16	0–15	–13–7
	95% CI	—	—	(–3.9, –3.1)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
CGI-I [e]	N	316	316	—
	平均値（SD）*	4.85 (0.84)	2.10 (0.95)	—
	中央値	5.00	2.00	—
	最小値–最大値	3–7	1–6	—
	95% CI	(4.76, 4.94)	(1.99, 2.20)	—
	P 値 [a]	—	< 0.001	—
PDQ-39 要約指標 [f]	N	320	317	317
	平均値（SD）*	42.7 (15.0)	35.8 (16.8)	–6.9 (14.1)
	中央値	42.9	35.5	–5.8
	最小値–最大値	8–83	2–74	–61–39
	95% CI	—	—	(–8.5, –5.4)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
EQ-5D 要約指標	N	318	313	313
	平均値（SD）*	0.588 (0.195)	0.652 (0.174)	0.064 (0.203)
	中央値	0.597	0.689	0.024
	最小値–最大値	–0.10–1.00	0.15–1.00	–0.52–1.04
	95% CI	—	—	(0.042, 0.087)
	P 値 [a]	—	—	< 0.001
ZBI 総スコア [g]	N	175	172	172
	平均値（SD）*	27.1 (13.2)	27.3 (14.2)	0.2 (10.8)
	中央値	27.2	26.0	0.5
	最小値–最大値	0–62	1–71	–50–31
	95% CI	—	—	(–1.4, 1.8)
	P 値 [a]	—	—	0.824

CGI-I = 臨床全般印象度－改善度，CI = 信頼区間，EQ-5D = EuroQol 5D 健康アンケート（QOL 評価指標），PDQ-39 = パーキンソン病質問票，SD = 標準偏差，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. 1 標本 t 検定

b. UPDRS の総スコア： UPDRS 第 I～III 部の全質問の合計。高スコアほど不良。

c. UPDRS 第 I 部，第 II 部及び第 III 部：低スコアほどパーキンソン病症状は改善。
d. UPDRS 第 IV 部のジスキネジアのサブスコア：項目 32，33 及び 34 の合計。低スコアほどパーキンソン病症状は改善。
e. CGI-I スコア：治療開始後の臨床状態の変化を測定するための治験責任医師による評価。低スコアほど臨床状態は改善。CGI-S スコアはベースライン欄に記載。
f. PDQ-39：低スコアほどパーキンソン病症状は改善。
g. ZBI：低スコアほど介護負担感は軽減。
* エンドポイントでの観測値を有する被験者より算出した。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.2__2.1.1，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__4.1.1，Table 14.2__5.1.1，Table 14.2__6.1.1

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

全期間での曝露期間を表 9 に示す。

安全性解析対象集団に含まれた 354 名の全被験者が N-J チューブの留置及び LCIG 漸増の開始のために入院した。N-J 試験期間を完了後も試験を継続した 324 名の被験者は PEG-J チューブ留置術のため 2 回目の入院を行い（又は 1 回目の入院を継続して PEG-J チューブ留置を実施），これらの被験者が PEG-J 後安全性解析対象集団を構成している。

全体で，N-J 試験期間と PEG-J 後長期治療期間の両方を含め，354 名中 350 名の被験者が最長で 521 日間 LCIG の投与を受け，投与期間の中央値は 384.0 日であった。4 名の被験者（1.1%）は，N-J チューブの留置が成功しなかったため，LCIG の投与を受けなかった。

N-J 試験期間中，被験者は平均で 5.6 日間（中央値：6.0 日間）LCIG の投与を受けた。PEG-J 後長期治療期間中，被験者は LCIG システムを介して中央値で 379.0 日間（平均：349.9 日間）LCIG の投与を受けた。

表 9. 曝露期間（安全性解析対象集団）

評価項目	N-J 試験期間 N = 354	PEG-J 後長期治療期間 N = 324	全期間 N = 354
LCIG への全曝露期間			
N	350	323	350
平均値（SD）（日）	5.6 (3.26)	349.9 (97.40)	328.5 (132.25)
中央値（日）	6.0	379.0	384.0
最小値–最大値（日）	1–42	5–514	1–521
試験期間ごとの LCIG への曝露期間，n（%）[a]			
N-J 試験期間			350 (98.9)
PEG-J 後長期治療期間			323 (91.2)
PEG-J 後 4 週時			316 (89.3)
PEG-J 後 8 週時			310 (87.6)
PEG-J 後 12 週時			305 (86.2)
PEG-J 後 18 週時			300 (84.7)
PEG-J 後 24 週時			297 (83.9)
PEG-J 後 30 週時			291 (82.2)
PEG-J 後 36 週時			287 (81.1)
PEG-J 後 42 週時			280 (79.1)
PEG-J 後 48 週時			276 (78.0)
PEG-J 後 54 週時			254 (71.8)

a. 曝露期間の複数項に被験者を含めた。
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.2

2.4.1.2 投与量

LCIG 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 10 に，経口 LC の投与量の要約を表 11 にそれぞれ示す。

N-J 試験期間，用量調整期間及び PEG-J 後長期治療期間中に投与した LCIG の平均 1 日投与量を，朝の投与，持続投与，追加投与，並びに 1 日総投与量について算出した。N-J 試験期間の最終日の平均投与量（平均値 ± SD）は，1507.2 ± 570.31 mg であった。初回用量調節後の LCIG の平均投与量（平均値 ± SD）は，試験期間を通じて同程度であった。用量調整期間の最終日におけるレボドパの全投与量（平均値 ± SD）は 1537.0 ± 585.22 mg であり，PEG-J 後長期治療期間の投与 54 週時のレボドパの平均投与量（平均値 ± SD）は 1549.7 ± 555.54 mg であった。試験終了時の被験者における LCIG 中のレボドパの平均 1 日投与量（平均値 ± SD）は，1572.4 ± 566.14 mg/日であった。

表 10. LCIG の投与量の要約（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団 N = 354			
レボドパの 1 日投与量（mg/日）		朝の投与量	持続投与量	追加投与量	1 日総投与量
N-J 試験期間					
最終日	N	337	338	291	338
	平均値（SD）	149.6 (57.87)	1188.1 (480.86)	127.7 (130.57)	1507.2 (570.31)
	中央値	150.0	1144.0	80.0	1457.5
	最小値–最大値	30–320	224–3139	10–840	424–3768
用量調整期間					
最終日	N	336	338	252	338
	平均値（SD）	167.3 (62.96)	1221.2 (498.26)	120.0 (120.14)	1537.0 (585.22)
	中央値	160.0	1159.8	80.0	1440.0
	最小値–最大値	30–324	320–3136	10–840	518–3768
PEG-J 後長期治療期間					
PEG-J 後 4 週時	N	237	237	153	237
	平均値（SD）	179.8 (63.37)	1237.0 (508.41)	115.0 (100.02)	1551.0 (563.19)
	中央値	176.0	1184.0	80.0	1460.0
	最小値–最大値	36–400	320–3370	10–780	560–3800
PEG-J 後 8 週時	N	233	233	155	233
	平均値（SD）	177.8 (65.80)	1265.9 (527.21)	124.2 (112.55)	1586.3 (584.70)
	中央値	170.0	1184.0	90.0	1494.2
	最小値–最大値	44–400	320–3840	10–780	560–4200
PEG-J 後 12 週時	N	242	242	150	242
	平均値（SD）	179.6 (65.90)	1298.1 (578.85)	131.4 (124.39)	1619.1 (644.65)
	中央値	176.0	1184.0	93.0	1502.0
	最小値–最大値	30–400	320–4800	10–780	560–5340
PEG-J 後 18 週時	N	225	225	135	225
	平均値（SD）	180.5 (66.62)	1273.7 (493.57)	117.1 (116.24)	1584.4 (547.24)
	中央値	180.0	1216.0	80.0	1512.0
	最小値–最大値	54–400	376–3152	2–780	592–3536
PEG-J 後 24 週時	N	231	231	133	231
	平均値（SD）	181.5 (68.72)	1314.9 (516.81)	128.8 (107.17)	1630.5 (566.93)
	中央値	180.0	1260.0	80.0	1556.0
	最小値–最大値	50–400	420–3406	20–480	592–3846

		安全性解析対象集団 N = 354			
レボドパの 1 日投与量（mg/日）		朝の投与量	持続投与量	追加投与量	1 日総投与量
PEG-J 後長期治療期間					
PEG-J 後 30 週時	N	234	234	135	234
	平均値（SD）	178.2 (67.42)	1288.0 (527.56)	119.6 (93.50)	1595.2 (578.23)
	中央値	170.0	1231.0	88.0	1520.0
	最小値–最大値	40–400	0–3546	3–460	270–3906
PEG-J 後 36 週時	N	221	221	130	221
	平均値（SD）	177.4 (67.18)	1285.6 (541.75)	121.2 (93.82)	1594.3 (597.60)
	中央値	160.0	1216.0	90.0	1488.0
	最小値–最大値	48–400	436–3450	10–480	624–3850
PEG-J 後 42 週時	N	217	217	113	217
	平均値（SD）	179.9 (68.46)	1298.5 (525.89)	124.1 (105.44)	1603.1 (579.44)
	中央値	164.0	1230.0	90.0	1488.0
	最小値–最大値	48–400	444–3267	20–740	650–3667
PEG-J 後 48 週時	N	215	215	119	215
	平均値（SD）	178.1 (69.40)	1304.9 (520.94)	124.5 (108.22)	1611.9 (581.53)
	中央値	170.0	1238.7	90.0	1538.7
	最小値–最大値	28–400	422–3300	10–524	638–3620
PEG-J 後 54 週時	N	210	210	112	210
	平均値（SD）	175.9 (65.35)	1248.2 (493.47)	122.8 (118.30)	1549.7 (555.54)
	中央値	160.0	1199.5	80.0	1489.0
	最小値–最大値	28–380	152–3040	12–660	420–3490
エンドポイント	N	317	317	170	317
	平均値（SD）	177.4 (67.84)	1268.0 (514.52)	125.0 (115.38)	1572.4 (566.14)
	中央値	178.0	1215.0	80.0	1492.0
	最小値–最大値	28–400	152–3300	2–660	420–3620

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.3

表 11. 経口 LC の投与量の要約（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団 N = 354		
経口 LC の 1 日投与量（mg/日）	N	平均値（SD）	中央値	最小値–最大値
N-J 試験期間				
最終日	4	268.8 (124.79)	300.0	100–375
用量調整期間				
最終日	15	235.0 (229.09)	125.0	100–1000
PEG-J 後長期治療期間				
PEG-J 後 4 週時	76	195.7 (111.23)	125.0	100–625
PEG-J 後 8 週時	76	196.9 (116.67)	125.0	100–750
PEG-J 後 12 週時	81	206.2 (144.98)	125.0	6–1000
PEG-J 後 18 週時	77	201.0 (187.23)	125.0	100–1625
PEG-J 後 24 週時	80	199.5 (128.23)	125.0	62–625
PEG-J 後 30 週時	72	187.1 (134.68)	125.0	25–1000
PEG-J 後 36 週時	66	193.6 (118.35)	125.0	100–750
PEG-J 後 42 週時	68	186.5 (115.19)	125.0	20–625
PEG-J 後 48 週時	59	205.1 (142.16)	125.0	100–775
PEG-J 後 54 週時	60	181.5 (118.81)	125.0	62–825
エンドポイント	88	174.6 (110.84)	125.0	6–825

経口 LC = レボドパ / カルビドパ即放性製剤
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.7

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 12 に示す。

91.2%（323/354 名）の被験者に有害事象が発現した。30.5%（108/354 名）の被験者で重篤な有害事象が報告されたが，重篤な有害事象の大部分は回復し，被験者は治験薬の投与を継続した。有害事象により 7.6%（27/354 名）の被験者が中止した。

表 12. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

評価項目	N-J 試験期間 N = 354 n (%)	PEG-J 後長期治療期間 N = 324 n (%)	全期間 N = 354 n (%)
有害事象	166 (46.9)	298 (92.0)	323 (91.2)
因果関係が否定できない有害事象 [a]	91 (25.7)	260 (80.2)	272 (76.8)
高度の有害事象	13 (3.7)	96 (29.6)	102 (28.8)
重篤な有害事象	6 (1.7)	105 (32.4)	108 (30.5)
中止に至った有害事象	5 (1.4)	22 (6.8)	27 (7.6)
死亡に至った有害事象	0	7 (2.2)	7 (2.0)
全死亡 [b]	0	8 (2.5)	8 (2.3)

a. 治験責任医師による評価。
b. 治験薬の最終投与日から 30 日を超える期間の経過後に報告されたすべての死亡を含めた。
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.1, Table 14.3__1.2.1.2, Table 14.3__1.2.1.3

全期間

被験者の 5%以上に報告された有害事象を表 13 に示す。

被験者の 10%以上に報告された有害事象は医療機器挿入合併症（34.7%），腹痛（28.8%），処置による疼痛（18.9%），不眠症（18.9%），悪心（17.5%），便秘（16.1%），過剰肉芽組織（14.7%），転倒（14.4%），術後創感染（14.1%），切開部位紅斑（12.1%），不安（11.6%），尿路感染（10.7%）及び体重減少（10.2%）であった。

表 13. 被験者の 5%以上に報告された有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
有害事象		323 (91.2)
胃腸障害		
	腹痛	102 (28.8)
	便秘	57 (16.1)
	下痢	27 (7.6)
	消化不良	24 (6.8)
	悪心	62 (17.5)
	気腹	19 (5.4)
	嘔吐	33 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	123 (34.7)
感染症および寄生虫症		
	術後創感染	50 (14.1)
	尿路感染	38 (10.7)
傷害，中毒および処置合併症		
	転倒	51 (14.4)
	切開部位紅斑	43 (12.1)
	切開部位痛	21 (5.9)
	処置後分泌物	26 (7.3)
	処置による疼痛	67 (18.9)
	処置後局所反応	32 (9.0)
臨床検査		
	血中ホモシステイン増加	20 (5.6)
	ビタミン B_6 減少	20 (5.6)
	体重減少	36 (10.2)
代謝および栄養障害		
	食欲減退	19 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害		
	背部痛	26 (7.3)
	筋骨格痛	19 (5.4)
	四肢痛	19 (5.4)
神経系障害		
	浮動性めまい	18 (5.1)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	ジスキネジー	32 (9.0)
	頭痛	31 (8.8)
	パーキンソン病	33 (9.3)
精神障害		
	不安	41 (11.6)
	うつ病	29 (8.2)
	幻覚	18 (5.1)
	不眠症	67 (18.9)
	睡眠発作	25 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
	口腔咽頭痛	25 (7.1)
皮膚および皮下組織障害		
	過剰肉芽組織	52 (14.7)
血管障害		
	起立性低血圧	29 (8.2)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.4

全期間で報告されたすべての有害事象を表 14 に示す。

表 14. 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）	全被験者 N = 354 n (%)
有害事象		323 (91.2)
血液およびリンパ系障害		13 (3.7)
	貧血	8 (2.3)
	ビタミン B_{12} 欠乏性貧血	1 (0.3)
	白血球増加症	1 (0.3)
	白血球減少症	3 (0.8)
	リンパ球減少症	1 (0.3)
	好中球減少症	2 (0.6)
	好中球増加症	1 (0.3)
	血小板減少症	2 (0.6)
心臓障害		18 (5.1)
	狭心症	2 (0.6)
	不整脈	1 (0.3)
	冠動脈硬化症	1 (0.3)
	心房細動	3 (0.8)
	心房粗動	1 (0.3)
	第二度房室ブロック	1 (0.3)
	徐脈	3 (0.8)
	心不全	1 (0.3)
	心筋梗塞	1 (0.3)
	動悸	1 (0.3)
	上室性頻脈	1 (0.3)
	頻脈	3 (0.8)
	心室性期外収縮	1 (0.3)
耳および迷路障害		6 (1.7)
	耳介腫脹	1 (0.3)
	耳痛	3 (0.8)
	耳鳴	4 (1.1)
内分泌障害		5 (1.4)
	甲状腺機能亢進症	1 (0.3)
	甲状腺機能低下症	2 (0.6)
	原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)
	続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
眼障害		27 (7.6)
	閉塞隅角緑内障	1 (0.3)
	眼瞼痙攣	1 (0.3)
	白内障	5 (1.4)
	結膜出血	1 (0.3)
	結膜炎	5 (1.4)
	複視	1 (0.3)
	眼乾燥	4 (1.1)
	眼刺激	1 (0.3)
	眼痛	1 (0.3)
	眼瞼下垂	2 (0.6)
	流涙増加	1 (0.3)
	黄斑変性	1 (0.3)
	虚血性視神経症	1 (0.3)
	光視症	1 (0.3)
	網膜障害	1 (0.3)
	霧視	1 (0.3)
	視力障害	2 (0.6)
胃腸障害		195 (55.1)
	腹部不快感	15 (4.2)
	腹部膨満	16 (4.5)
	腹部腫瘤	1 (0.3)
	腹痛	102 (28.8)
	下腹部痛	1 (0.3)
	上腹部痛	5 (1.4)
	急性腹症	2 (0.6)
	腹水	2 (0.6)
	胃石	2 (0.6)
	結腸異形成	1 (0.3)
	結腸ポリープ	1 (0.3)
	便秘	57 (16.1)
	齲歯	2 (0.6)
	下痢	27 (7.6)
	憩室	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	腸憩室	1 (0.3)
	口内乾燥	7 (2.0)
	十二指腸穿孔	1 (0.3)
	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)
	消化不良	24 (6.8)
	嚥下障害	9 (2.5)
	小腸炎	1 (0.3)
	心窩部不快感	1 (0.3)
	びらん性食道炎	1 (0.3)
	おくび	1 (0.3)
	便失禁	2 (0.6)
	糞塊	3 (0.8)
	鼓腸	12 (3.4)
	胃出血	1 (0.3)
	胃運動低下	2 (0.6)
	胃潰瘍	2 (0.6)
	胃炎	11 (3.1)
	びらん性胃炎	5 (1.4)
	胃食道逆流性疾患	9 (2.5)
	吐血	1 (0.3)
	血便排泄	2 (0.6)
	痔出血	1 (0.3)
	裂孔ヘルニア	4 (1.1)
	麻痺性イレウス	1 (0.3)
	胃排出不全	1 (0.3)
	鼠径ヘルニア	3 (0.8)
	閉塞性鼠径ヘルニア	1 (0.3)
	腸血腫	1 (0.3)
	腸梗塞	1 (0.3)
	腸管腫瘤	1 (0.3)
	腸管穿孔	1 (0.3)
	腸管狭窄	1 (0.3)
	過敏性腸症候群	1 (0.3)
	大腸穿孔	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	口唇水疱	1 (0.3)
	口腔内潰瘍形成	1 (0.3)
	悪心	62 (17.5)
	食道出血	1 (0.3)
	食道炎	1 (0.3)
	口腔内不快感	1 (0.3)
	口腔障害	1 (0.3)
	口腔内痛	1 (0.3)
	膵炎	1 (0.3)
	消化性潰瘍	1 (0.3)
	腹膜炎	10 (2.8)
	腸壁気腫症	1 (0.3)
	気腹	19 (5.4)
	歯状態不良	1 (0.3)
	直腸出血	1 (0.3)
	逆流性胃炎	1 (0.3)
	逆流性食道炎	4 (1.1)
	レッチング	2 (0.6)
	流涎過多	2 (0.6)
	小腸出血	1 (0.3)
	小腸閉塞	3 (0.8)
	口内炎	1 (0.3)
	舌潰瘍	1 (0.3)
	歯痛	1 (0.3)
	臍ヘルニア	1 (0.3)
	嘔吐	33 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		162 (45.8)
	医薬品副作用	1 (0.3)
	適用部位そう痒感	1 (0.3)
	無力症	4 (1.1)
	カテーテル留置部位出血	1 (0.3)
	胸部不快感	2 (0.6)
	胸痛	1 (0.3)
	悪寒	3 (0.8)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	医療機器挿入合併症	123 (34.7)
	医療機器除去合併症	2 (0.6)
	嚢胞	1 (0.3)
	死亡	2 (0.6)
	医療機器位置異常	7 (2.0)
	医療機器排出	1 (0.3)
	医療機器機能不良	1 (0.3)
	医療機器閉塞	5 (1.4)
	不快感	1 (0.3)
	薬効欠如	1 (0.3)
	顔面浮腫	1 (0.3)
	疲労	15 (4.2)
	熱感	1 (0.3)
	高熱	1 (0.3)
	埋込み部位硬結	1 (0.3)
	埋込み部位潰瘍	1 (0.3)
	炎症	1 (0.3)
	インフルエンザ様疾患	3 (0.8)
	注入部位紅斑	1 (0.3)
	易刺激性	2 (0.6)
	局所腫脹	1 (0.3)
	倦怠感	2 (0.6)
	医療機器合併症	1 (0.3)
	医療機器不快感	2 (0.6)
	非心臓性胸痛	5 (1.4)
	末梢性浮腫	9 (2.5)
	疼痛	15 (4.2)
	発熱	8 (2.3)
	予想外の治療反応	1 (0.3)
	患者による偶発的医療機器除去	2 (0.6)
	血管穿刺部位腫脹	1 (0.3)
肝胆道系障害		5 (1.4)
	胆嚢炎	1 (0.3)
	肝嚢胞	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	肝不全	1 (0.3)
	脂肪肝	1 (0.3)
	肝腫大	1 (0.3)
免疫系障害		3 (0.8)
	アナフィラキシーショック	1 (0.3)
	薬物過敏症	2 (0.6)
感染症および寄生虫症		135 (38.1)
	腹部感染	1 (0.3)
	腹壁膿瘍	1 (0.3)
	急性扁桃炎	1 (0.3)
	細菌尿	2 (0.6)
	気管支炎	2 (0.6)
	細菌性気管支炎	2 (0.6)
	カンジダ症	1 (0.3)
	カンジダ尿	1 (0.3)
	蜂巣炎	2 (0.6)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)
	細菌性結膜炎	1 (0.3)
	感染性結膜炎	1 (0.3)
	膀胱炎	3 (0.8)
	眼感染	1 (0.3)
	眼瞼感染	1 (0.3)
	真菌感染	1 (0.3)
	皮膚真菌感染	2 (0.6)
	せつ	1 (0.3)
	胃腸炎	3 (0.8)
	ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)
	ヘリコバクター感染	1 (0.3)
	単純ヘルペス	1 (0.3)
	帯状疱疹	1 (0.3)
	切開部位蜂巣炎	5 (1.4)
	インフルエンザ	3 (0.8)
	喉頭炎	1 (0.3)
	限局性感染	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	肺膿瘍	1 (0.3)
	爪感染	1 (0.3)
	鼻咽頭炎	7 (2.0)
	食道カンジダ症	2 (0.6)
	爪真菌症	2 (0.6)
	口腔カンジダ症	2 (0.6)
	腹膜膿瘍	1 (0.3)
	咽頭炎	2 (0.6)
	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)
	肺炎	12 (3.4)
	処置後感染	4 (1.1)
	術後膿瘍	1 (0.3)
	術後創感染	50 (14.1)
	前立腺感染	1 (0.3)
	腎盂腎炎	2 (0.6)
	急性腎盂腎炎	1 (0.3)
	慢性腎盂腎炎	1 (0.3)
	気道感染	2 (0.6)
	ウイルス性気道感染	1 (0.3)
	鼻炎	3 (0.8)
	敗血症	1 (0.3)
	敗血症性ショック	1 (0.3)
	副鼻腔炎	1 (0.3)
	皮膚感染	1 (0.3)
	ブドウ球菌感染	2 (0.6)
	足部白癬	3 (0.8)
	歯膿瘍	4 (1.1)
	歯感染	1 (0.3)
	上気道感染	9 (2.5)
	尿路感染	38 (10.7)
	細菌性尿路感染	1 (0.3)
	真菌性尿路感染	1 (0.3)
	尿路性敗血症	1 (0.3)
	ウイルス性下痢	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	ブドウ球菌性創感染	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症		171 (48.3)
	腹部創離開	1 (0.3)
	術後不安	1 (0.3)
	脳挫傷	1 (0.3)
	第 1 度熱傷	1 (0.3)
	第 2 度熱傷	1 (0.3)
	挫傷	5 (1.4)
	感電	1 (0.3)
	擦過傷	8 (2.3)
	転倒	51 (14.4)
	足骨折	2 (0.6)
	消化管損傷	1 (0.3)
	消化管ストーマ合併症	8 (2.3)
	手骨折	1 (0.3)
	頭部損傷	2 (0.6)
	股関節部骨折	6 (1.7)
	切開部位水疱	1 (0.3)
	切開部位合併症	1 (0.3)
	切開部位紅斑	43 (12.1)
	切開部位浮腫	2 (0.6)
	切開部位痛	21 (5.9)
	切開部位そう痒感	2 (0.6)
	関節脱臼	3 (0.8)
	関節損傷	1 (0.3)
	裂傷	12 (3.4)
	靭帯断裂	1 (0.3)
	口唇損傷	1 (0.3)
	半月板障害	1 (0.3)
	口腔内損傷	1 (0.3)
	肉離れ	1 (0.3)
	開放創	1 (0.3)
	処置後合併症	4 (1.1)
	処置後分泌物	26 (7.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	処置後不快感	4 (1.1)
	処置後出血	9 (2.5)
	外傷後疼痛	3 (0.8)
	術後発熱	3 (0.8)
	術後イレウス	2 (0.6)
	処置による悪心	1 (0.3)
	処置による疼痛	67 (18.9)
	処置後局所反応	32 (9.0)
	橈骨骨折	4 (1.1)
	肋骨骨折	2 (0.6)
	胸骨骨折	1 (0.3)
	熱傷	3 (0.8)
	胸椎骨折	1 (0.3)
	歯牙破折	4 (1.1)
	外傷性脳損傷	1 (0.3)
	尺骨骨折	1 (0.3)
	上肢骨折	1 (0.3)
	手首関節骨折	1 (0.3)
臨床検査		110 (31.1)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
	アミノ酸濃度増加	6 (1.7)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
	細菌検査	3 (0.8)
	前立腺生検	1 (0.3)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)
	血中コレステロール増加	1 (0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.0)
	血中クレアチニン増加	1 (0.3)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.3)
	血中ブドウ糖増加	2 (0.6)
	血中ホモシステイン減少	1 (0.3)
	血中ホモシステイン増加	20 (5.6)
	血中鉄減少	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
	血中乳酸増加	1 (0.3)
	血中カリウム減少	4 (1.1)
	血圧上昇	2 (0.6)
	収縮期血圧上昇	1 (0.3)
	血中ナトリウム減少	1 (0.3)
	血中ナトリウム増加	3 (0.8)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
	体温低下	1 (0.3)
	体温上昇	6 (1.7)
	呼吸音異常	1 (0.3)
	心雑音	1 (0.3)
	胸部 X 線異常	1 (0.3)
	結腸内視鏡検査	1 (0.3)
	コンピュータ断層撮影異常	1 (0.3)
	尿中結晶陽性	1 (0.3)
	嚢胞吸引	1 (0.3)
	膀胱鏡検査	1 (0.3)
	心電図異常	3 (0.8)
	心電図 QT 延長	1 (0.3)
	好酸球数増加	2 (0.6)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
	ヘマトクリット減少	1 (0.3)
	ヘモグロビン減少	3 (0.8)
	平均赤血球容積増加	3 (0.8)
	モノクローナル免疫グロブリン陽性	1 (0.3)
	血小板数減少	1 (0.3)
	総蛋白減少	1 (0.3)
	尿中蛋白陽性	1 (0.3)
	赤血球数減少	2 (0.6)
	大赤血球存在	1 (0.3)
	尿中赤血球陽性	1 (0.3)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)
	尿円柱	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	尿検査異常	5 (1.4)
	尿色調異常	2 (0.6)
	尿量増加	1 (0.3)
	ビタミン B_1 減少	1 (0.3)
	ビタミン B_{12} 減少	4 (1.1)
	ビタミン B_6 異常	1 (0.3)
	ビタミン B_6 減少	20 (5.6)
	体重減少	36 (10.2)
	体重増加	4 (1.1)
	白血球数減少	1 (0.3)
	白血球数増加	4 (1.1)
	尿中白血球陽性	2 (0.6)
	X 線異常	2 (0.6)
代謝および栄養障害		58 (16.4)
	悪液質	1 (0.3)
	食欲減退	19 (5.4)
	脱水	6 (1.7)
	糖尿病	1 (0.3)
	脂質異常症	1 (0.3)
	電解質失調	1 (0.3)
	体液貯留	1 (0.3)
	葉酸欠乏	1 (0.3)
	食物渇望	1 (0.3)
	痛風	1 (0.3)
	高血糖	1 (0.3)
	高ホモシステイン血症	4 (1.1)
	高カリウム血症	1 (0.3)
	高脂血症	1 (0.3)
	低血糖症	1 (0.3)
	低カリウム血症	7 (2.0)
	低ナトリウム血症	2 (0.6)
	血液量減少症	1 (0.3)
	栄養障害	4 (1.1)
	代謝性アシドーシス	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	2 型糖尿病	1 (0.3)
	ビタミン B_{12} 欠乏	6 (1.7)
	ビタミン B_6 欠乏	9 (2.5)
	ビタミン D 欠乏	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害		104 (29.4)
	関節痛	17 (4.8)
	関節炎	1 (0.3)
	関節障害	1 (0.3)
	背部痛	26 (7.3)
	滑液包炎	2 (0.6)
	側腹部痛	1 (0.3)
	足変形	1 (0.3)
	胤径部痛	2 (0.6)
	椎間板変性症	5 (1.4)
	椎間板突出	1 (0.3)
	関節腫脹	6 (1.7)
	筋固縮	4 (1.1)
	筋痙縮	10 (2.8)
	筋緊張	1 (0.3)
	筋力低下	5 (1.4)
	筋骨格系胸痛	3 (0.8)
	筋骨格痛	19 (5.4)
	筋骨格硬直	8 (2.3)
	筋肉痛	8 (2.3)
	筋膜疼痛症候群	2 (0.6)
	頚部痛	11 (3.1)
	変形性関節症	4 (1.1)
	骨減少症	1 (0.3)
	四肢痛	19 (5.4)
	関節周囲炎	2 (0.6)
	足底筋膜炎	1 (0.3)
	姿勢異常	1 (0.3)
	横紋筋融解症	1 (0.3)
	変形性脊椎症	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	滑液嚢腫	1 (0.3)
	腱炎	1 (0.3)
	腱鞘炎	1 (0.3)
	斜頸	1 (0.3)
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）		22 (6.2)
	基底細胞癌	9 (2.5)
	肝の良性新生物	1 (0.3)
	唾液腺の良性新生物	1 (0.3)
	大腸腺腫	1 (0.3)
	異形成母斑	2 (0.6)
	皮膚血管腫	1 (0.3)
	メラノサイト性母斑	2 (0.6)
	前立腺癌	2 (0.6)
	腎細胞癌	1 (0.3)
	脂漏性角化症	1 (0.3)
	脊髄血管腫	1 (0.3)
	扁平上皮癌	2 (0.6)
	皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)
	子宮平滑筋腫	1 (0.3)
神経系障害		154 (43.5)
	アカシジア	1 (0.3)
	無動	2 (0.6)
	健忘	1 (0.3)
	失語症	1 (0.3)
	平衡障害	4 (1.1)
	運動緩慢	3 (0.8)
	灼熱感	2 (0.6)
	手根管症候群	2 (0.6)
	脳血管発作	1 (0.3)
	舞踏病	1 (0.3)
	認知障害	3 (0.8)
	痙攣	1 (0.3)
	泣き	1 (0.3)
	認知症	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)
	浮動性めまい	18 (5.1)
	体位性めまい	6 (1.7)
	よだれ	1 (0.3)
	異常感覚	2 (0.6)
	味覚異常	3 (0.8)
	ジスキネジー	32 (9.0)
	ジストニー	7 (2.0)
	すくみ現象	2 (0.6)
	ギラン・バレー症候群	2 (0.6)
	頭痛	31 (8.8)
	肝性脳症	1 (0.3)
	運動過多	1 (0.3)
	感覚鈍麻	6 (1.7)
	運動低下	1 (0.3)
	嗜眠	1 (0.3)
	意識消失	1 (0.3)
	記憶障害	4 (1.1)
	片頭痛	1 (0.3)
	前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)
	単ニューロパチー	2 (0.6)
	単麻痺	1 (0.3)
	脊髄症	1 (0.3)
	神経痛	2 (0.6)
	末梢性ニューロパチー	2 (0.6)
	後頭神経痛	1 (0.3)
	オンオフ現象	7 (2.0)
	錯感覚	9 (2.5)
	パーキンソン病	33 (9.3)
	嗅覚錯誤	1 (0.3)
	部分発作	1 (0.3)
	末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.6)
	末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.8)
	多発ニューロパチー	10 (2.8)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	神経根痛	3 (0.8)
	神経根炎	1 (0.3)
	腰仙部神経根炎	1 (0.3)
	下肢静止不能症候群	5 (1.4)
	坐骨神経痛	2 (0.6)
	傾眠	7 (2.0)
	会話障害	1 (0.3)
	突発的睡眠	1 (0.3)
	失神	10 (2.8)
	緊張性頭痛	1 (0.3)
	振戦	6 (1.7)
	三叉神経痛	1 (0.3)
	第７脳神経麻痺	1 (0.3)
精神障害		162 (45.8)
	異常行動	1 (0.3)
	異常な夢	7 (2.0)
	急性精神病	1 (0.3)
	急性ストレス反応	1 (0.3)
	感情不安定	2 (0.6)
	感情障害	1 (0.3)
	攻撃性	1 (0.3)
	激越	11 (3.1)
	怒り	1 (0.3)
	不安	41 (11.6)
	精神緩慢	1 (0.3)
	自殺既遂	2 (0.6)
	強迫行為	1 (0.3)
	強迫性購買	2 (0.6)
	錯乱状態	8 (2.3)
	譫妄	2 (0.6)
	妄想	1 (0.3)
	抑うつ気分	5 (1.4)
	うつ病	29 (8.2)
	抑うつ症状	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	失見当識	2 (0.6)
	ドーパミン調節障害症候群	1 (0.3)
	不快気分	1 (0.3)
	多幸気分	2 (0.6)
	恐怖	1 (0.3)
	幻覚	18 (5.1)
	幻聴	1 (0.3)
	幻視	2 (0.6)
	混合性幻覚	1 (0.3)
	錯覚	2 (0.6)
	衝動制御障害	1 (0.3)
	衝動行為	4 (1.1)
	不眠症	67 (18.9)
	間欠性爆発性障害	1 (0.3)
	リビドー亢進	1 (0.3)
	神経過敏	1 (0.3)
	悪夢	2 (0.6)
	パニック発作	3 (0.8)
	パニック障害	1 (0.3)
	睡眠時随伴症	1 (0.3)
	病的賭博	2 (0.6)
	談話促迫	1 (0.3)
	精神病性障害	2 (0.6)
	レム睡眠異常	3 (0.8)
	落ち着きのなさ	2 (0.6)
	睡眠発作	25 (7.1)
	睡眠障害	8 (2.3)
	常同症	1 (0.3)
	ストレス	1 (0.3)
	物質乱用	1 (0.3)
	自殺企図	2 (0.6)
	緊張	1 (0.3)
	思考異常	1 (0.3)
腎および尿路障害		45 (12.7)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	急性腎前性腎不全	1 (0.3)
	膀胱機能障害	1 (0.3)
	尿管結石	2 (0.6)
	尿路結石	1 (0.3)
	結晶尿	1 (0.3)
	排尿筋の括約筋失調	1 (0.3)
	排尿困難	2 (0.6)
	遺尿	2 (0.6)
	血尿	2 (0.6)
	緊張性膀胱	1 (0.3)
	失禁	1 (0.3)
	ケトン尿	2 (0.6)
	尿意切迫	5 (1.4)
	腎結石症	5 (1.4)
	夜間頻尿	6 (1.7)
	頻尿	5 (1.4)
	蛋白尿	1 (0.3)
	腎仙痛	2 (0.6)
	腎嚢胞	1 (0.3)
	腎障害	1 (0.3)
	腎不全	1 (0.3)
	急性腎不全	1 (0.3)
	終末尿滴下	1 (0.3)
	尿失禁	2 (0.6)
	尿閉	10 (2.8)
	尿流量減少	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		9 (2.5)
	後天性陰嚢水瘤	1 (0.3)
	勃起不全	1 (0.3)
	卵巣嚢胞	1 (0.3)
	陰茎障害	1 (0.3)
	前立腺炎	3 (0.8)
	前立腺腫大	3 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		72 (20.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	無気肺	5 (1.4)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)
	咳嗽	9 (2.5)
	発声障害	1 (0.3)
	呼吸困難	16 (4.5)
	労作性呼吸困難	2 (0.6)
	肺気腫	1 (0.3)
	鼻出血	5 (1.4)
	鼻閉	2 (0.6)
	鼻部不快感	1 (0.3)
	口腔咽頭不快感	3 (0.8)
	口腔咽頭痛	25 (7.1)
	胸膜炎	1 (0.3)
	誤嚥性肺炎	2 (0.6)
	気胸	2 (0.6)
	肺石灰化	1 (0.3)
	肺うっ血	1 (0.3)
	肺塞栓症	2 (0.6)
	肺高血圧症	1 (0.3)
	呼吸不全	1 (0.3)
	鼻痛	1 (0.3)
	鼻漏	4 (1.1)
	睡眠時無呼吸症候群	2 (0.6)
	咽喉刺激感	4 (1.1)
皮膚および皮下組織障害		88 (24.9)
	日光性角化症	2 (0.6)
	脱毛症	2 (0.6)
	血性水疱	1 (0.3)
	冷汗	1 (0.3)
	接触性皮膚炎	8 (2.3)
	皮膚乾燥	1 (0.3)
	湿疹	1 (0.3)
	紅斑	1 (0.3)
	過剰肉芽組織	52 (14.7)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
	紅色汗疹	1 (0.3)
	多汗症	10 (2.8)
	過角化	1 (0.3)
	黒子	1 (0.3)
	斑	1 (0.3)
	寝汗	2 (0.6)
	色素沈着障害	1 (0.3)
	そう痒症	4 (1.1)
	アレルギー性そう痒症	1 (0.3)
	全身性そう痒症	3 (0.8)
	発疹	4 (1.1)
	全身性皮疹	1 (0.3)
	丘疹性皮疹	1 (0.3)
	丘疹落屑性皮疹	1 (0.3)
	そう痒性皮疹	2 (0.6)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.3)
	皮膚変色	1 (0.3)
	皮膚びらん	1 (0.3)
	皮膚出血	1 (0.3)
	皮膚硬結	2 (0.6)
	皮膚病変	4 (1.1)
	皮膚腫瘤	1 (0.3)
	皮膚反応	1 (0.3)
社会環境		1 (0.3)
	入獄	1 (0.3)
外科および内科処置		6 (1.7)
	手根管除圧	1 (0.3)
	白内障手術	1 (0.3)
	結腸ポリープ切除	1 (0.3)
	ジアテルミー療法	1 (0.3)
	膝関節形成	2 (0.6)
	抜歯	1 (0.3)
	尿管ステント挿入	1 (0.3)
	尿管ステント除去	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
血管障害		55 (15.5)
	大動脈瘤	1 (0.3)
	大動脈石灰化	1 (0.3)
	大動脈障害	1 (0.3)
	深部静脈血栓症	2 (0.6)
	潮紅	2 (0.6)
	血腫	1 (0.3)
	ほてり	3 (0.8)
	高血圧	11 (3.1)
	高血圧クリーゼ	1 (0.3)
	低血圧	8 (2.3)
	不安定血圧	1 (0.3)
	起立性低血圧	29 (8.2)
	蒼白	1 (0.3)
	血管石灰化	1 (0.3)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.4

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 15 に示す。

表 15. 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）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
すべての有害事象	323 (91.2)	322 (91.0)
血液およびリンパ系障害	13 (3.7)	12 (3.4)
貧血*	8 (2.3)	7 (2.0)
ビタミン B12 欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	3 (0.8)	3 (0.8)
リンパ球減少症	1(0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)
好中球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
血小板減少症*	2 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	18 (5.1)	18 (5.1)
狭心症	2 (0.6)	2 (0.6)
不整脈	1 (0.3)	1 (0.3)
冠動脈硬化症	1 (0.3)	1 (0.3)
心房細動	3 (0.8)	3 (0.8)
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)
第二度房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	3 (0.8)	3 (0.8)
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
頻脈	3 (0.8)	3 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)
耳および迷路障害	6 (1.7)	6 (1.7)
耳介腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
耳痛	3 (0.8)	3 (0.8)
耳鳴	4 (1.1)	4 (1.1)
内分泌障害	5 (1.4)	5 (1.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	2 (0.6)	2 (0.6)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	27 (7.6)	27 (7.6)
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
白内障	5 (1.4)	5 (1.4)
結膜出血	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	5 (1.4)	5 (1.4)
複視	1 (0.3)	1 (0.3)
眼乾燥	4 (1.1)	4 (1.1)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
眼刺激	1 (0.3)	1 (0.3)
眼痛	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼下垂	2 (0.6)	2 (0.6)
流涙増加	1 (0.3)	1 (0.3)
黄斑変性	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性視神経症	1 (0.3)	1 (0.3)
光視症	1 (0.3)	1 (0.3)
網膜障害	1 (0.3)	1 (0.3)
霧視	1 (0.3)	1 (0.3)
視力障害	2 (0.6)	2 (0.6)
胃腸障害	195 (55.1)	195 (55.1)
腹部不快感	15 (4.2)	15 (4.2)
腹部膨満*	16 (4.5)	15 (4.2)
腹部腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	102 (28.8)	102 (28.8)
下腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
上腹部痛	5 (1.4)	5 (1.4)
急性腹症	2 (0.6)	2 (0.6)
腹水	2 (0.6)	2 (0.6)
胃石	2 (0.6)	2 (0.6)
結腸異形成	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
便秘*	57 (16.1)	56 (15.8)
齲歯	2 (0.6)	2 (0.6)
下痢	27 (7.6)	27 (7.6)
憩室	1 (0.3)	1 (0.3)
腸憩室	1 (0.3)	1 (0.3)
口内乾燥	7 (2.0)	7 (2.0)
十二指腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
消化不良	24 (6.8)	24 (6.8)
嚥下障害*	9 (2.5)	8 (2.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
びらん性食道炎	1 (0.3)	1 (0.3)
おくび	1 (0.3)	1 (0.3)
便失禁	2 (0.6)	2 (0.6)
糞塊	3 (0.8)	3 (0.8)
鼓腸	12 (3.4)	12 (3.4)
胃出血	1 (0.3)	1 (0.3)
胃運動低下	2 (0.6)	2 (0.6)
胃潰瘍	2 (0.6)	2 (0.6)
胃炎	11 (3.1)	11 (3.1)
びらん性胃炎	5 (1.4)	5 (1.4)
胃食道逆流性疾患*	9 (2.5)	8 (2.3)
吐血	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	2 (0.6)	2 (0.6)
痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)
裂孔ヘルニア	4 (1.1)	4 (1.1)
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
胃排出不全	1 (0.3)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	3 (0.8)	3 (0.8)
閉塞性鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)
腸血腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腸梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	62 (17.5)	62 (17.5)
食道出血	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
食道炎	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔障害	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内痛	1 (0.3)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)
消化性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
腹膜炎	10 (2.8)	10 (2.8)
腸壁気腫症	1 (0.3)	1 (0.3)
気腹	19 (5.4)	19 (5.4)
歯状態不良	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
逆流性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
逆流性食道炎	4 (1.1)	4 (1.1)
レッチング	2 (0.6)	2 (0.6)
流涎過多	2 (0.6)	2 (0.6)
小腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)
口内炎	1 (0.3)	1 (0.3)
舌潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	33 (9.3)	33 (9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	162 (45.8)	162 (45.8)
医薬品副作用	1 (0.3)	1 (0.3)
適用部位そう痒感	1 (0.3)	1 (0.3)
無力症	4 (1.1)	4 (1.1)
カテーテル留置部位出血	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部不快感	2 (0.6)	2 (0.6)
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
悪寒	3 (0.8)	3 (0.8)
医療機器挿入合併症	123 (34.7)	123 (34.7)
医療機器除去合併症*	2 (0.6)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
死亡	2 (0.6)	2 (0.6)
医療機器位置異常*	7 (2.0)	6 (1.7)
医療機器排出	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器機能不良	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器閉塞	5 (1.4)	5 (1.4)
不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
薬効欠如	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	15 (4.2)	15 (4.2)
熱感	1 (0.3)	1 (0.3)
高熱	1 (0.3)	1 (0.3)
埋込み部位硬結	1 (0.3)	1 (0.3)
埋込み部位潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
炎症	1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	3 (0.8)
注入部位紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
易刺激性	2 (0.6)	2 (0.6)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.6)	2 (0.6)
医療機器合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器不快感	2 (0.6)	2 (0.6)
非心臓性胸痛	5 (1.4)	5 (1.4)
末梢性浮腫	9 (2.5)	9 (2.5)
疼痛	15 (4.2)	15(4.2)
発熱	8 (2.3)	8 (2.3)
予想外の治療反応	1 (0.3)	1 (0.3)
患者による偶発的医療機器除去	2 (0.6)	2 (0.6)
血管穿刺部位腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (1.4)	4 (1.1)
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)
脂肪肝	1 (0.3)	1 (0.3)
肝腫大*	1 (0.3)	0
免疫系障害	3 (0.8)	3 (0.8)
アナフィラキシーショック	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物過敏症	2 (0.6)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	135 (38.1)	133 (37.6)
腹部感染	1 (0.3)	1 (0.3)
腹壁膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
急性扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌尿	2 (0.6)	2 (0.6)
気管支炎	2 (0.6)	2 (0.6)
細菌性気管支炎	2 (0.6)	2 (0.6)
カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
カンジダ尿	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.6)	2 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	3 (0.8)	3 (0.8)
眼感染	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼感染	1 (0.3)	1 (0.3)
真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚真菌感染	2 (0.6)	2 (0.6)
せつ	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	3 (0.8)	3 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	2 (0.6)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位蜂巣炎	5 (1.4)	5 (1.4)
インフルエンザ	3 (0.8)	3 (0.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
喉頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)	1 (0.3)
肺膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
爪感染	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	7 (2.0)	7 (2.0)
食道カンジダ症	2 (0.6)	2 (0.6)
爪真菌症	2 (0.6)	2 (0.6)
口腔カンジダ症	2 (0.6)	2 (0.6)
腹膜膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.6)	2 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肺炎*	12 (3.4)	11 (3.1)
処置後感染	4 (1.1)	4 (1.1)
術後膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
術後創感染	50 (14.1)	50 (14.1)
前立腺感染	1 (0.3)	1 (0.3)
腎盂腎炎	2 (0.6)	2 (0.6)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)
慢性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)
気道感染*	2 (0.6)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻炎	3 (0.8)	3 (0.8)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	2 (0.6)	2 (0.6)
足部白癬	3 (0.8)	3 (0.8)
歯膿瘍	4 (1.1)	4 (1.1)
歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	9 (2.5)	9 (2.5)
尿路感染	38 (10.7)	36 (10.2)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
細菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)
真菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性下痢	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	171 (48.3)	170 (48.0)
腹部創離開	1 (0.3)	1 (0.3)
術後不安	1 (0.3)	1 (0.3)
脳挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)
第 1 度熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)
第 2 度熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)
挫傷	5 (1.4)	5 (1.4)
感電	1 (0.3)	1 (0.3)
擦過傷	8 (2.3)	8 (2.3)
転倒	51 (14.4)	51 (14.4)
足骨折	2 (0.6)	2 (0.6)
消化管損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管ストーマ合併症	8 (2.3)	8 (2.3)
手骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
頭部損傷	2 (0.6)	2 (0.6)
股関節部骨折	6 (1.7)	6 (1.7)
切開部位水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位紅斑*	43 (12.1)	42 (11.9)
切開部位浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)
切開部位痛	21 (5.9)	21 (5.9)
切開部位そう痒感	2 (0.6)	2 (0.6)
関節脱臼	3 (0.8)	3 (0.8)
関節損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
裂傷	12 (3.4)	12 (3.4)
靭帯断裂	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇損傷	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
半月板障害	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
肉離れ	1 (0.3)	1 (0.3)
開放創	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後合併症	4 (1.1)	4 (1.1)
処置後分泌物	26 (7.3)	26 (7.3)
処置後不快感	4 (1.1)	4 (1.1)
処置後出血	9 (2.5)	9 (2.5)
外傷後疼痛	3 (0.8)	3 (0.8)
術後発熱	3 (0.8)	3 (0.8)
術後イレウス	2 (0.6)	2 (0.6)
処置による悪心	1 (0.3)	1 (0.3)
処置による疼痛	67 (18.9)	67 (18.9)
処置後局所反応	32 (9.0)	32 (9.0)
橈骨骨折	4 (1.1)	4 (1.1)
肋骨骨折	2 (0.6)	2 (0.6)
胸骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
熱傷	3 (0.8)	3 (0.8)
胸椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
歯牙破折	4 (1.1)	4 (1.1)
外傷性脳損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
尺骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
上肢骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
手首関節骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	110（31.1）	108（30.5）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	2 (0.6)
アミノ酸濃度増加	6 (1.7)	6 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌検査*	3 (0.8)	2 (0.6)
前立腺生検	1 (0.3)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.0)	7 (2.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	2 (0.6)
血中ホモシステイン減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ホモシステイン増加*	20 (5.6)	19 (5.4)
血中鉄減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中乳酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中カリウム減少	4 (1.1)	4 (1.1)
血圧上昇	2 (0.6)	2 (0.6)
収縮期血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ナトリウム増加	3 (0.8)	3 (0.8)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
体温低下	1 (0.3)	1 (0.3)
体温上昇*	6 (1.7)	5 (1.4)
呼吸音異常	1 (0.3)	1 (0.3)
心雑音	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部 X 線異常	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸内視鏡検査	1 (0.3)	1 (0.3)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中結晶陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
嚢胞吸引	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱鏡検査	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図異常	3 (0.8)	3 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球数増加	2 (0.6)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	3 (0.8)	3 (0.8)
平均赤血球容積増加	3 (0.8)	3 (0.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
モノクローナル免疫グロブリン陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
総蛋白減少	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
赤血球数減少	2 (0.6)	2 (0.6)
大赤血球存在	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中赤血球陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇*	1 (0.3)	0
尿円柱	1 (0.3)	1 (0.3)
尿検査異常	5 (1.4)	5 (1.4)
尿色調異常	2 (0.6)	2 (0.6)
尿量増加	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B1 減少	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B12 減少	4 (1.1)	4 (1.1)
ビタミン B6 異常	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B6 減少	20 (5.6)	20 (5.6)
体重減少	36 (10.2)	36 (10.2)
体重増加	4 (1.1)	4 (1.1)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球数増加	4 (1.1)	4 (1.1)
尿中白血球陽性	2 (0.6)	2 (0.6)
X 線異常	2 (0.6)	2 (0.6)
代謝および栄養障害	58 (16.4)	57 (16.1)
悪液質	1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	19 (5.4)	19 (5.4)
脱水	6 (1.7)	6 (1.7)
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
脂質異常症	1 (0.3)	1 (0.3)
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)
体液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)
葉酸欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
食物渇望	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
高ホモシステイン血症	4 (1.1)	4 (1.1)
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
高脂血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低血糖症	1 (0.3)	1 (0.3)
低カリウム血症	7 (2.0)	7 (2.0)
低ナトリウム血症	2 (0.6)	2 (0.6)
血液量減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
栄養障害*	4 (1.1)	3 (0.8)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B12 欠乏	6 (1.7)	6 (1.7)
ビタミン B6 欠乏	9 (2.5)	9 (2.5)
ビタミン D 欠乏	2 (0.6)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	104 (29.4)	102 (28.8)
関節痛	17 (4.8)	17 (4.8)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)
関節障害	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛*	26 (7.3)	25 (7.1)
滑液包炎	2 (0.6)	2 (0.6)
側腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
足変形	1 (0.3)	1 (0.3)
鼡径部痛	2 (0.6)	2 (0.6)
椎間板変性症*	5 (1.4)	4 (1.1)
椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.3)
関節腫脹	6 (1.7)	6 (1.7)
筋固縮	4 (1.1)	4 (1.1)
筋痙縮	10 (2.8)	10 (2.8)
筋緊張	1 (0.3)	1 (0.3)
筋力低下	5 (1.4)	5 (1.4)
筋骨格系胸痛	3 (0.8)	3 (0.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
筋骨格痛	19 (5.4)	19 (5.4)
筋骨格硬直	8 (2.3)	8 (2.3)
筋肉痛	8 (2.3)	8 (2.3)
筋膜疼痛症候群	2 (0.6)	2 (0.6)
頚部痛	11 (3.1)	11 (3.1)
変形性関節症	4 (1.1)	4 (1.1)
骨減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢痛*	19 (5.4)	18 (5.1)
関節周囲炎	2 (0.6)	2 (0.6)
足底筋膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
姿勢異常	1 (0.3)	1 (0.3)
横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.3)	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腱炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.3)	1 (0.3)
斜頚	1 (0.3)	1 (0.3)
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）	22(6.2)	22(6.2)
基底細胞癌	9 (2.5)	9 (2.5)
肝の良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
唾液腺の良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸腺腫	1 (0.3)	1 (0.3)
異形成母斑	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚血管腫	1 (0.3)	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	2 (0.6)	2 (0.6)
前立腺癌	2 (0.6)	2 (0.6)
腎細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.3)	1 (0.3)
脊髄血管腫	1 (0.3)	1 (0.3)
扁平上皮癌	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
神経系障害	154 (43.5)	153 (43.2)
アカシジア	1 (0.3)	1 (0.3)
無動	2 (0.6)	2 (0.6)
健忘	1 (0.3)	1 (0.3)
失語症	1 (0.3)	1 (0.3)
平衡障害	4 (1.1)	4 (1.1)
運動緩慢	3 (0.8)	3 (0.8)
灼熱感	2 (0.6)	2 (0.6)
手根管症候群	2 (0.6)	2 (0.6)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)
舞踏病	1 (0.3)	1 (0.3)
認知障害	3 (0.8)	3 (0.8)
痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
泣き	1 (0.3)	1 (0.3)
認知症	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
浮動性めまい	18 (5.1)	18 (5.1)
体位性めまい	6 (1.7)	6 (1.7)
よだれ	1 (0.3)	1 (0.3)
異常感覚	2 (0.6)	2 (0.6)
味覚異常	3 (0.8)	3 (0.8)
ジスキネジー	32 (9.0)	32 (9.0)
ジストニー	7 (2.0)	7 (2.0)
すくみ現象	2 (0.6)	2 (0.6)
ギラン・バレー症候群	2 (0.6)	2 (0.6)
頭痛	31 (8.8)	31 (8.8)
肝性脳症	1 (0.3)	1 (0.3)
運動過多	1 (0.3)	1 (0.3)
感覚鈍麻	6 (1.7)	6 (1.7)
運動低下	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.3)	1 (0.3)
意識消失	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
記憶障害	4 (1.1)	4 (1.1)
片頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
単ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
単麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)
脊髄症	1 (0.3)	1 (0.3)
神経痛	2 (0.6)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
後頭神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)
オンオフ現象	7 (2.0)	7 (2.0)
錯感覚	9 (2.5)	9 (2.5)
パーキンソン病*	33 (9.3)	31 (8.8)
嗅覚錯誤	1 (0.3)	1 (0.3)
部分発作	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.8)	3 (0.8)
多発ニューロパチー*	10 (2.8)	8 (2.3)
神経根痛	3 (0.8)	3 (0.8)
神経根炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腰仙部神経根炎	1 (0.3)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	5 (1.4)	5 (1.4)
坐骨神経痛	2 (0.6)	2 (0.6)
傾眠	7 (2.0)	7 (2.0)
会話障害	1 (0.3)	1 (0.3)
突発的睡眠	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	10 (2.8)	10 (2.8)
緊張性頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	6 (1.7)	6 (1.7)
三叉神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)
第 7 脳神経麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	162 (45.8)	161 (45.5)
異常行動	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
異常な夢	7 (2.0)	7 (2.0)
急性精神病	1 (0.3)	1 (0.3)
急性ストレス反応	1 (0.3)	1 (0.3)
感情不安定	2 (0.6)	2 (0.6)
感情障害	1 (0.3)	1 (0.3)
攻撃性	1 (0.3)	1 (0.3)
激越	11 (3.1)	11 (3.1)
怒り	1 (0.3)	1 (0.3)
不安	41 (11.6)	41 (11.6)
精神緩慢	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺既遂	2 (0.6)	2 (0.6)
強迫行為	1 (0.3)	1 (0.3)
強迫性購買	2 (0.6)	2 (0.6)
錯乱状態	8 (2.3)	8 (2.3)
譫妄	2 (0.6)	2 (0.6)
妄想	1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ気分	5 (1.4)	5 (1.4)
うつ病*	29 (8.2)	28 (7.9)
抑うつ症状	1 (0.3)	1 (0.3)
失見当識	2 (0.6)	2 (0.6)
ドーパミン調節障害症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
不快気分	1 (0.3)	1 (0.3)
多幸気分	2 (0.6)	2 (0.6)
恐怖	1 (0.3)	1 (0.3)
幻覚	18 (5.1)	18 (5.1)
幻聴	1 (0.3)	1 (0.3)
幻視	2 (0.6)	2 (0.6)
混合性幻覚	1 (0.3)	1 (0.3)
錯覚	2 (0.6)	2 (0.6)
衝動制御障害	1 (0.3)	1 (0.3)
衝動行為	4 (1.1)	4 (1.1)
不眠症*	67 (18.9)	66 (18.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
間欠性爆発性障害	1 (0.3)	1 (0.3)
リビドー亢進	1 (0.3)	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.3)	1 (0.3)
悪夢	2 (0.6)	2 (0.6)
パニック発作	3 (0.8)	3 (0.8)
パニック障害	1 (0.3)	1 (0.3)
睡眠時随伴症	1 (0.3)	1 (0.3)
病的賭博	2 (0.6)	2 (0.6)
談話促迫	1 (0.3)	1 (0.3)
精神病性障害	2 (0.6)	2 (0.6)
レム睡眠異常	3 (0.8)	3 (0.8)
落ち着きのなさ	2 (0.6)	2 (0.6)
睡眠発作	25 (7.1)	25 (7.1)
睡眠障害	8 (2.3)	8 (2.3)
常同症	1 (0.3)	1 (0.3)
ストレス	1 (0.3)	1 (0.3)
物質乱用	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺企図	2 (0.6)	2 (0.6)
緊張	1 (0.3)	1 (0.3)
思考異常	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	45 (12.7)	44 (12.4)
急性腎前性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)
尿管結石	2 (0.6)	2 (0.6)
尿路結石	1 (0.3)	1 (0.3)
結晶尿	1 (0.3)	1 (0.3)
排尿筋の括約筋失調	1 (0.3)	1 (0.3)
排尿困難	2 (0.6)	2 (0.6)
遺尿	2 (0.6)	2 (0.6)
血尿	2 (0.6)	2 (0.6)
緊張性膀胱	1 (0.3)	1 (0.3)
失禁	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
ケトン尿	2 (0.6)	2 (0.6)
尿意切迫	5 (1.4)	5 (1.4)
腎結石症	5 (1.4)	4 (1.1)
夜間頻尿	6 (1.7)	6 (1.7)
頻尿	5 (1.4)	5 (1.4)
蛋白尿	1 (0.3)	1 (0.3)
腎仙痛	2 (0.6)	2 (0.6)
腎嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
終末尿滴下	1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁	2 (0.6)	2 (0.6)
尿閉	10 (2.8)	10 (2.8)
尿流量減少	1 (0.3)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	9 (2.5)	9 (2.5)
後天性陰嚢水瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
勃起不全	1 (0.3)	1 (0.3)
卵巣嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
陰茎障害	1 (0.3)	1 (0.3)
前立腺炎	3 (0.8)	3 (0.8)
前立腺腫大	3 (0.8)	3 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72 (20.3)	72 (20.3)
無気肺	5 (1.4)	5 (1.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽	9 (2.5)	9 (2.5)
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	16 (4.5)	16 (4.5)
労作性呼吸困難	2 (0.6)	2 (0.6)
肺気腫	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻出血	5 (1.4)	5 (1.4)
鼻閉	2 (0.6)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
鼻部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	3 (0.8)	3 (0.8)
口腔咽頭痛	25 (7.1)	25 (7.1)
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	2 (0.6)
気胸	2 (0.6)	2 (0.6)
肺石灰化	1 (0.3)	1 (0.3)
肺うっ血	1 (0.3)	1 (0.3)
肺塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)
肺高血圧症	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻痛	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏	4 (1.1)	4 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.6)	2 (0.6)
咽喉刺激感	4 (1.1)	4 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	88 (24.9)	88 (24.9)
日光性角化症	2 (0.6)	2 (0.6)
脱毛症	2 (0.6)	2 (0.6)
血性水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
冷汗	1 (0.3)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	8 (2.3)	8 (2.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
過剰肉芽組織	52 (14.7)	52 (14.7)
紅色汗疹	1 (0.3)	1 (0.3)
多汗症	10 (2.8)	10 (2.8)
過角化	1 (0.3)	1 (0.3)
黒子	1 (0.3)	1 (0.3)
斑	1 (0.3)	1 (0.3)
寝汗	2 (0.6)	2 (0.6)
色素沈着障害	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
そう痒症	4 (1.1)	4 (1.1)
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性そう痒症	3 (0.8)	3 (0.8)
発疹	4 (1.1)	4 (1.1)
全身性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
丘疹落屑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	2 (0.6)	2 (0.6)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚びらん	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚出血	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚硬結	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚病変	4 (1.1)	4 (1.1)
皮膚腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚反応	1 (0.3)	1 (0.3)
社会環境	1 (0.3)	1 (0.3)
入獄	1 (0.3)	1 (0.3)
外科および内科処置	6 (1.7)	6 (1.7)
手根管除圧	1 (0.3)	1 (0.3)
白内障手術	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸ポリープ切除	1 (0.3)	1 (0.3)
ジアテルミー療法	1 (0.3)	1 (0.3)
膝関節形成	2 (0.6)	2 (0.6)
抜歯	1 (0.3)	1 (0.3)
尿管ステント挿入	1 (0.3)	1 (0.3)
尿管ステント除去	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	55 (15.5)	55 (15.5)
大動脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
大動脈石灰化*	1 (0.3)	0
大動脈障害	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
潮紅	2 (0.6)	2 (0.6)
血腫	1 (0.3)	1 (0.3)
ほてり	3 (0.8)	3 (0.8)
高血圧	11 (3.1)	11 (3.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)
低血圧	8 (2.3)	8 (2.3)
不安定血圧	1 (0.3)	1 (0.3)
起立性低血圧	29 (8.2)	29 (8.2)
蒼白	1 (0.3)	1 (0.3)
血管石灰化*	1 (0.3)	0

*：治療システムへの曝露終了から治療システムの曝露終了後 30 日までに発現した事象

プログラムソースコード：[redacted]

N-J 試験期間

被験者の 5%以上に報告された N-J 試験期間の有害事象を表 16 に示す。

N-J 試験期間中，46.9%（166/354 名）の被験者に有害事象が発現した。被験者の 5%以上に報告された有害事象は，不眠症（7.9%），医療機器挿入合併症（7.3%）及び口腔咽頭痛（6.5%）であった。

表 16. 被験者の 5%以上に報告された N-J 試験期間の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
有害事象		166 (46.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症 [a]	26 (7.3)[a]
精神障害		
	不眠症	28 (7.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
	口腔咽頭痛	23 (6.5)

a. 医療機器挿入合併症の有害事象は，1 種類以上の基本語（口腔咽頭痛，腹部膨満，腹痛，疼痛，咽喉刺激感，消化管損傷［胃裂傷］，食道出血［少量及び自己限定的］，嚥下障害）にも読み替えた。

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

PEG-J 後長期治療期間

被験者の 5%以上に報告された PEG-J 後長期治療期間の有害事象を表 17 に示す。

PEG-J 後長期治療期間中，LCIG システムにより 92.0%（298/324 名）の被験者に有害事象が発現したが，発現率は PEG-J 術後が最も高く，1 週目の 65.1%から 4 週目の 17.1%に低下した。個々の有害事象の基本語については，1 週目を過ぎると発現率が 5%未満に低下した。1 週目に 5%以上の被験者で報告されたすべての有害事象の基本語は，医療機器関連又は胃腸関連であった。最も多かった有害事象（被験者の 10%以上）は，医療機器挿入合併症（34.9%），腹痛（31.2%），処置による疼痛（20.7%），悪心（16.7%），過剰肉芽組織（16.0%），術後創感染（15.4%），転倒（15.1%），便秘（14.5%），不眠症（13.6%），切開部位紅斑（13.0%）及び尿路感染（11.4%）であった。これらの有害事象は大部分の被験者で軽度又は中等度であった。

表 17. 被験者の 5%以上に報告された PEG-J 後長期治療期間の有害事象（PEG-J 後安全性解析対象集団）

		PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間）				
器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	全体 N = 324 n (%)	1–12 週時 N = 324 n (%)	13–24 週時 N = 303 n (%)	25–36 週時 N = 295 n (%)	37–48 週時 N = 286 n (%)	49–54 週時 N = 276 n (%)
有害事象	298 (92.0)	266 (82.1)	178 (58.7)	151 (51.2)	128 (44.8)	99 (35.9)
胃腸障害						
腹痛	101 (31.2)	87 (26.9)	7 (2.3)	7 (2.4)	8 (2.8)	8 (2.9)
便秘	47 (14.5)	32 (9.9)	7 (2.3)	3 (1.0)	7 (2.4)	4 (1.4)
下痢	26 (8.0)	12 (3.7)	9 (3.0)	3 (1.0)	7 (2.4)	1 (0.4)
消化不良	20 (6.2)	11 (3.4)	1 (0.3)	5 (1.7)	3 (1.0)	0
悪心	54 (16.7)	35 (10.8)	12 (4.0)	6 (2.0)	7 (2.4)	4 (1.4)
気腹	19 (5.9)	19 (5.9)	0	0	0	0
嘔吐	28 (8.6)	16 (4.9)	4 (1.3)	4 (1.4)	6 (2.1)	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
医療機器挿入合併症	113 (34.9)	105 (32.4)	6 (2.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	5 (1.8)
感染症および寄生虫症						
術後創感染	50 (15.4)	30 (9.3)	8 (2.6)	9 (3.1)	8 (2.8)	6 (2.2)
尿路感染	37 (11.4)	13 (4.0)	13 (4.3)	13 (4.4)	3 (1.0)	6 (2.2)
傷害，中毒および処置合併症						
転倒	49 (15.1)	24 (7.4)	19 (6.3)	7 (2.4)	10 (3.5)	6 (2.2)
切開部位紅斑	42 (13.0)	31 (9.6)	5 (1.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.1)
切開部位痛	21 (6.5)	16 (4.9)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
処置後分泌物	26 (8.0)	14 (4.3)	6 (2.0)	3 (1.0)	4 (1.4)	2 (0.7)
処置による疼痛	67 (20.7)	59 (18.2)	4 (1.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
処置後局所反応	32 (9.9)	21 (6.5)	5 (1.7)	6 (2.0)	6 (2.1)	4 (1.4)
臨床検査						
血中ホモシステイン増加 [a]	20 (6.2)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (2.1)	9 (3.3)
ビタミン B_6 減少 [a]	20 (6.2)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	6 (2.1)	5 (1.8)
体重減少	31 (9.6)	8 (2.5)	8 (2.6)	4 (1.4)	7 (2.4)	4 (1.4)
代謝および栄養障害						
食欲減退	18 (5.6)	8 (2.5)	5 (1.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	25 (7.7)	6 (1.9)	5 (1.7)	10 (3.4)	5 (1.7)	4 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	全体 N = 324 n (%)	PEG-J 後長期治療期間（12 ヵ月間） 1–12 週時 N = 324 n (%)	13–24 週時 N = 303 n (%)	25–36 週時 N = 295 n (%)	37–48 週時 N = 286 n (%)	49–54 週時 N = 276 n (%)
筋骨格痛	17 (5.2)	11 (3.4)	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
神経系障害						
ジスキネジー	31 (9.6)	17 (5.2)	7 (2.3)	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)
頭痛	19 (5.9)	10 (3.1)	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)
パーキンソン病	29 (9.0)	13 (4.0)	6 (2.0)	8 (2.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
精神障害						
不安	31 (9.6)	18 (5.6)	6 (2.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.1)
うつ病	26 (8.0)	14 (4.3)	4 (1.3)	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
不眠症	44 (13.6)	31 (9.6)	12 (4.0)	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.1)
睡眠発作	21 (6.5)	9 (2.8)	3 (1.0)	5 (1.7)	6 (2.1)	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害						
過剰肉芽組織	52 (16.0)	17 (5.2)	13 (4.3)	14 (4.7)	13 (4.5)	3 (1.1)
血管障害						
起立性低血圧	25 (7.7)	14 (4.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.1)

a. ホモシステイン及びビタミン B_6 は，治験実施計画書の改訂 6 版後より評価を実施した。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.5, Table 14.3__1.2.8.2

因果関係が否定できない有害事象

5%以上に報告された治療システムとの因果関係が否定できない有害事象を表 18 に示す。

PEG-J 後長期治療期間中，80.2%（260/324 名）の被験者に治療システムとの因果関係が否定できない（治験責任医師により「関連あるかもしれない」以上と判断された）有害事象が発現した。被験者の 10%以上に報告された有害事象は，医療機器挿入合併症（34.6%），腹痛（28.4%），処置による疼痛（20.1%），過剰肉芽組織（16.0%），術後創感染（15.4%）及び切開部位紅斑（12.7%）であった。

表 18. 被験者の 5%以上に報告された治療システムとの因果関係が否定できない有害事象（PEG-J 後安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
治療システムとの因果関係が否定できない有害事象		260 (80.2)
胃腸障害		
	腹痛	92 (28.4)
	便秘	20 (6.2)
	悪心	31 (9.6)
	気腹	19 (5.9)
	嘔吐	21 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	112 (34.6)
感染症および寄生虫症		
	術後創感染	50 (15.4)
傷害，中毒および処置合併症		
	切開部位紅斑	41 (12.7)
	切開部位痛	21 (6.5)
	処置後分泌物	26 (8.0)
	処置による疼痛	65 (20.1)
	処置後局所反応	32 (9.9)
臨床検査		
	血中ホモシステイン増加	17 (5.2)
	ビタミン B_6 減少	19 (5.9)
	体重減少	26 (8.0)
神経系障害		
	ジスキネジー	29 (9.0)
	パーキンソン病	19 (5.9)
精神障害		
	不眠症	17 (5.2)
皮膚および皮下組織障害		
	過剰肉芽組織	52 (16.0)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.5.1

治療システムとの因果関係が否定できないすべての有害事象を表 19 に示す。

表 19. 治療システムとの因果関係が否定できない全有害事象（PEG-J 後安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
治療システムとの因果関係が否定できない有害事象		260 (80.2)
血液およびリンパ系障害		7 (2.2)
	貧血	3 (0.9)
	ビタミン B_{12} 欠乏性貧血	1 (0.3)
	白血球増加症	1 (0.3)
	白血球減少症	2 (0.6)
	リンパ球減少症	1 (0.3)
	好中球減少症	2 (0.6)
眼障害		4 (1.2)
	眼瞼痙攣	1 (0.3)
	複視	1 (0.3)
	虚血性視神経症	1 (0.3)
	視力障害	1 (0.3)
胃腸障害		103 (31.8)
	腹部不快感	8 (2.5)
	腹部膨満	15 (4.6)
	腹部腫瘤	1 (0.3)
	腹痛	92 (28.4)
	上腹部痛	3 (0.9)
	急性腹症	2 (0.6)
	腹水	2 (0.6)
	胃石	2 (0.6)
	便秘	20 (6.2)
	下痢	8 (2.5)
	口内乾燥	4 (1.2)
	十二指腸穿孔	1 (0.3)
	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)
	消化不良	9 (2.8)
	嚥下障害	2 (0.6)
	心窩部不快感	1 (0.3)
	おくび	1 (0.3)
	糞塊	2 (0.6)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
	鼓腸	8 (2.5)
	胃潰瘍	1 (0.3)
	胃炎	2 (0.6)
	びらん性胃炎	1 (0.3)
	胃食道逆流性疾患	3 (0.9)
	麻痺性イレウス	1 (0.3)
	腸血腫	1 (0.3)
	腸梗塞	1 (0.3)
	腸管穿孔	1 (0.3)
	腸管狭窄	1 (0.3)
	大腸穿孔	1 (0.3)
	口唇水疱	1 (0.3)
	悪心	31 (9.6)
	口腔内不快感	1 (0.3)
	膵炎	1 (0.3)
	腹膜炎	10 (3.1)
	腸壁気腫症	1 (0.3)
	気腹	19 (5.9)
	歯状態不良	1 (0.3)
	レッチング	2 (0.6)
	小腸出血	1 (0.3)
	小腸閉塞	1 (0.3)
	嘔吐	21 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		127 (39.2)
	無力症	1 (0.3)
	胸部不快感	1 (0.3)
	医療機器挿入合併症	112 (34.6)
	医療機器除去合併症	2 (0.6)
	医療機器位置異常	7 (2.2)
	医療機器排出	1 (0.3)
	医療機器機能不良	1 (0.3)
	医療機器閉塞	4 (1.2)
	薬効欠如	1 (0.3)
	疲労	5 (1.5)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
	高熱	1 (0.3)
	埋込み部位硬結	1 (0.3)
	埋込み部位潰瘍	1 (0.3)
	易刺激性	1 (0.3)
	局所腫脹	1 (0.3)
	倦怠感	1 (0.3)
	医療機器合併症	1 (0.3)
	医療機器不快感	1 (0.3)
	末梢性浮腫	2 (0.6)
	疼痛	4 (1.2)
	発熱	2 (0.6)
	患者による偶発的医療機器除去	2 (0.6)
肝胆道系障害		1 (0.3)
	肝不全	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		50 (15.4)
	腹部感染	1 (0.3)
	腹壁膿瘍	1 (0.3)
	皮膚真菌感染	1 (0.3)
	切開部位蜂巣炎	5 (1.5)
	腹膜膿瘍	1 (0.3)
	処置後感染	4 (1.2)
	術後膿瘍	1 (0.3)
	術後創感染	50 (15.4)
傷害，中毒および処置合併症		108 (33.3)
	腹部創離開	1 (0.3)
	術後不安	1 (0.3)
	転倒	16 (4.9)
	消化管ストーマ合併症	8 (2.5)
	切開部位水疱	1 (0.3)
	切開部位合併症	1 (0.3)
	切開部位紅斑	41 (12.7)
	切開部位浮腫	2 (0.6)
	切開部位痛	21 (6.5)
	切開部位そう痒感	2 (0.6)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
	口唇損傷	1 (0.3)
	処置後合併症	3 (0.9)
	処置後分泌物	26 (8.0)
	処置後不快感	4 (1.2)
	処置後出血	8 (2.5)
	術後発熱	2 (0.6)
	術後イレウス	2 (0.6)
	処置による悪心	1 (0.3)
	処置による疼痛	65 (20.1)
	処置後局所反応	32 (9.9)
	橈骨骨折	2 (0.6)
	上肢骨折	1 (0.3)
臨床検査		53 (16.4)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
	アミノ酸濃度増加	6 (1.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
	血中ホモシステイン減少	1 (0.3)
	血中ホモシステイン増加	17 (5.2)
	血中乳酸増加	1 (0.3)
	血中カリウム減少	1 (0.3)
	体温上昇	1 (0.3)
	胸部 X 線異常	1 (0.3)
	尿中結晶陽性	1 (0.3)
	心電図異常	1 (0.3)
	好酸球数増加	1 (0.3)
	総蛋白減少	1 (0.3)
	赤血球数減少	1 (0.3)
	ビタミン B_1 減少	1 (0.3)
	ビタミン B_{12} 減少	4 (1.2)
	ビタミン B_6 異常	1 (0.3)
	ビタミン B_6 減少	19 (5.9)
	体重減少	26 (8.0)
	体重増加	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
代謝および栄養障害		30 (9.3)
	食欲減退	13 (4.0)
	脱水	2 (0.6)
	葉酸欠乏	1 (0.3)
	食物渇望	1 (0.3)
	高ホモシステイン血症	4 (1.2)
	低カリウム血症	1 (0.3)
	栄養障害	2 (0.6)
	ビタミン B_{12} 欠乏	5 (1.5)
	ビタミン B_6 欠乏	9 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害		15 (4.6)
	関節障害	1 (0.3)
	背部痛	1 (0.3)
	筋固縮	2 (0.6)
	筋痙縮	3 (0.9)
	筋緊張	1 (0.3)
	筋力低下	2 (0.6)
	筋骨格痛	2 (0.6)
	筋骨格硬直	2 (0.6)
	筋肉痛	1 (0.3)
	筋膜疼痛症候群	1 (0.3)
	頚部痛	4 (1.2)
	四肢痛	2 (0.6)
	関節周囲炎	1 (0.3)
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 (0.6)
	基底細胞癌	1 (0.3)
	異形成母斑	1 (0.3)
神経系障害		78 (24.1)
	アカシジア	1 (0.3)
	無動	2 (0.6)
	平衡障害	2 (0.6)
	運動緩慢	3 (0.9)
	灼熱感	1 (0.3)
	舞踏病	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
	浮動性めまい	5 (1.5)
	体位性めまい	2 (0.6)
	異常感覚	1 (0.3)
	味覚異常	2 (0.6)
	ジスキネジー	29 (9.0)
	ジストニー	5 (1.5)
	ギラン・バレー症候群	1 (0.3)
	頭痛	2 (0.6)
	肝性脳症	1 (0.3)
	感覚鈍麻	1 (0.3)
	運動低下	1 (0.3)
	嗜眠	1 (0.3)
	意識消失	1 (0.3)
	単ニューロパチー	1 (0.3)
	単麻痺	1 (0.3)
	末梢性ニューロパチー	2 (0.6)
	オンオフ現象	7 (2.2)
	錯感覚	4 (1.2)
	パーキンソン病	19 (5.9)
	末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.6)
	末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.9)
	多発ニューロパチー	8 (2.5)
	下肢静止不能症候群	1 (0.3)
	傾眠	2 (0.6)
	失神	6 (1.9)
	振戦	3 (0.9)
精神障害		63 (19.4)
	異常行動	1 (0.3)
	異常な夢	5 (1.5)
	急性精神病	1 (0.3)
	感情不安定	2 (0.6)
	激越	5 (1.5)
	怒り	1 (0.3)
	不安	10 (3.1)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
	精神緩慢	1 (0.3)
	強迫行為	1 (0.3)
	強迫性購買	2 (0.6)
	錯乱状態	4 (1.2)
	妄想	1 (0.3)
	抑うつ気分	2 (0.6)
	うつ病	8 (2.5)
	抑うつ症状	1 (0.3)
	失見当識	1 (0.3)
	ドーパミン調節障害症候群	1 (0.3)
	不快気分	1 (0.3)
	幻覚	14 (4.3)
	幻視	2 (0.6)
	混合性幻覚	1 (0.3)
	錯覚	2 (0.6)
	衝動制御障害	1 (0.3)
	衝動行為	4 (1.2)
	不眠症	17 (5.2)
	間欠性爆発性障害	1 (0.3)
	悪夢	1 (0.3)
	パニック発作	1 (0.3)
	病的賭博	1 (0.3)
	談話促迫	1 (0.3)
	精神病性障害	2 (0.6)
	レム睡眠異常	2 (0.6)
	落ち着きのなさ	1 (0.3)
	睡眠発作	16 (4.9)
	睡眠障害	3 (0.9)
	常同症	1 (0.3)
腎および尿路障害		6 (1.9)
	排尿困難	1 (0.3)
	尿意切迫	1 (0.3)
	夜間頻尿	1 (0.3)
	尿閉	3 (0.9)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		10 (3.1)
	無気肺	1 (0.3)
	咳嗽	1 (0.3)
	発声障害	1 (0.3)
	呼吸困難	5 (1.5)
	口腔咽頭痛	1 (0.3)
	誤嚥性肺炎	2 (0.6)
	気胸	1 (0.3)
	呼吸不全	1 (0.3)
	鼻漏	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害		61 (18.8)
	脱毛症	1 (0.3)
	冷汗	1 (0.3)
	接触性皮膚炎	5 (1.5)
	皮膚乾燥	1 (0.3)
	過剰肉芽組織	52 (16.0)
	紅色汗疹	1 (0.3)
	多汗症	7 (2.2)
	斑	1 (0.3)
	寝汗	2 (0.6)
	そう痒症	1 (0.3)
	全身性そう痒症	2 (0.6)
	皮膚硬結	1 (0.3)
	皮膚病変	1 (0.3)
社会環境		1 (0.3)
	入獄	1 (0.3)
血管障害		18 (5.6)
	深部静脈血栓症	1 (0.3)
	ほてり	1 (0.3)
	高血圧	1 (0.3)
	低血圧	2 (0.6)
	起立性低血圧	13 (4.0)
	蒼白	1 (0.3)

相互参照：S187-3-004 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否定できない有害事象を表 20 に示す。

表 20. .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（S187-3-004 試験，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 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
すべての有害事象	272 (76.8)	271 (76.6)
血液およびリンパ系障害	7 (2.0)	7 (2.0)
貧血	3 (0.8)	3 (0.8)
ビタミン B12 欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)
心臓障害	2 (0.6)	2 (0.6)
徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	5 (1.4)	5 (1.4)
眼瞼痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
複視	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性視神経症	1 (0.3)	1 (0.3)
視力障害	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	156 (44.1)	156 (44.1)
腹部不快感	12 (3.4)	12 (3.4)
腹部膨満*	16 (4.5)	15 (4.2)
腹部腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	93 (26.3)	93 (26.3)
上腹部痛	3 (0.8)	3 (0.8)
急性腹症	2 (0.6)	2 (0.6)
腹水	2 (0.6)	2 (0.6)
胃石	2 (0.6)	2 (0.6)
便秘	27 (7.6)	27 (7.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
下痢	8 (2.3)	8 (2.3)
口内乾燥	5 (1.4)	5 (1.4)
十二指腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
消化不良	10 (2.8)	10 (2.8)
嚥下障害	4 (1.1)	4 (1.1)
心窩部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
おくび	1 (0.3)	1 (0.3)
糞塊	2 (0.6)	2 (0.6)
鼓腸	8 (2.3)	8 (2.3)
胃出血	1 (0.3)	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)
びらん性胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	3 (0.8)
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
腸血腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腸梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	36 (10.2)	36 (10.2)
食道出血	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腹膜炎	10 (2.8)	10 (2.8)
腸壁気腫症	1 (0.3)	1 (0.3)
気腹	19 (5.4)	19 (5.4)
歯状態不良	1 (0.3)	1 (0.3)
レッチング	2 (0.6)	2 (0.6)
流涎過多	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
小腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	23 (6.5)	23 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	144 (40.7)	144 (40.7)
無力症	2 (0.6)	2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	122 (34.5)	122 (34.5)
医療機器除去合併症*	2 (0.6)	1 (0.3)
医療機器位置異常*	7 (2.0)	6 (1.7)
医療機器排出	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器機能不良	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器閉塞	5 (1.4)	5 (1.4)
薬効欠如	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	6 (1.7)	6 (1.7)
高熱	1 (0.3)	1 (0.3)
埋込み部位硬結	1 (0.3)	1 (0.3)
埋込み部位潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.3)	1 (0.3)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器不快感	2 (0.6)	2 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)
疼痛	6 (1.7)	6 (1.7)
発熱	2 (0.6)	2 (0.6)
患者による偶発的医療機器除去	2 (0.6)	2 (0.6)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	59 (16.7)	59 (16.7)
腹部感染	1 (0.3)	1 (0.3)
腹壁膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
皮膚真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位蜂巣炎	5 (1.4)	5 (1.4)
腹膜膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後感染	4 (1.1)	4 (1.1)
術後膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
術後創感染	50 (14.1)	50 (14.1)
傷害、中毒および処置合併症	148 (41.8)	147 (41.5)
腹部創離開	1 (0.3)	1 (0.3)
術後不安	1 (0.3)	1 (0.3)
擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)
転倒	16 (4.5)	16 (4.5)
消化管損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管ストーマ合併症	8 (2.3)	8 (2.3)
切開部位水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位紅斑*	42 (11.9)	41 (11.6)
切開部位浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)
切開部位痛	21 (5.9)	21 (5.9)
切開部位そう痒感	2 (0.6)	2 (0.6)
口唇損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後合併症	4 (1.1)	4 (1.1)
処置後分泌物	26 (7.3)	26 (7.3)
処置後不快感	4 (1.1)	4 (1.1)
処置後出血	8 (2.3)	8 (2.3)
術後発熱	2 (0.6)	2 (0.6)
術後イレウス	2 (0.6)	2 (0.6)
処置による悪心	1 (0.3)	1 (0.3)
処置による疼痛	65 (18.4)	65 (18.4)
処置後局所反応	32 (9.0)	32 (9.0)
橈骨骨折	2 (0.6)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
上肢骨折	1(0.3)	1 (0.3)
臨床検査	65 (18.4)	65 (18.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
アミノ酸濃度増加	6 (1.7)	6 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ホモシステイン減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ホモシステイン増加*	17 (4.8)	16 (4.5)
血中乳酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中カリウム減少	1 (0.3)	1 (0.3)
体温上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部 X 線異常	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中結晶陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図異常	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
総蛋白減少	1 (0.3)	1 (0.3)
赤血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B1 減少	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B12 減少	4 (1.1)	4 (1.1)
ビタミン B6 異常	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B6 減少	19 (5.4)	19 (5.4)
体重減少	30 (8.5)	30 (8.5)
体重増加	3 (0.8)	3 (0.8)
X 線異常	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	34 (9.6)	34 (9.6)
食欲減退	14 (4.0)	14 (4.0)
脱水	3 (0.8)	3 (0.8)
葉酸欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
食物渇望	1 (0.3)	1 (0.3)
高ホモシステイン血症	4 (1.1)	4 (1.1)
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
栄養障害	2 (0.6)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
ビタミン B12 欠乏	5 (1.4)	5 (1.4)
ビタミン B6 欠乏	9 (2.5)	9 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	20 (5.6)	20 (5.6)
関節障害	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
筋固縮	2 (0.6)	2 (0.6)
筋痙縮	4 (1.1)	4 (1.1)
筋緊張	1 (0.3)	1 (0.3)
筋力低下	2 (0.6)	2 (0.6)
筋骨格痛	2 (0.6)	2 (0.6)
筋骨格硬直	2 (0.6)	2 (0.6)
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)
筋膜疼痛症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
頚部痛	4 (1.1)	4 (1.1)
四肢痛	2 (0.6)	2 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.3)	1 (0.3)
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 (0.6)	2 (0.6)
基底細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
異形成母斑	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	98 (27.7)	96 (27.1)
アカシジア	1 (0.3)	1 (0.3)
無動	2 (0.6)	2 (0.6)
平衡障害	2 (0.6)	2 (0.6)
運動緩慢	3 (0.8)	3 (0.8)
灼熱感	1 (0.3)	1 (0.3)
舞踏病	1 (0.3)	1 (0.3)
泣き	1 (0.3)	1 (0.3)
浮動性めまい	9 (2.5)	9 (2.5)
体位性めまい	2 (0.6)	2 (0.6)
異常感覚	1 (0.3)	1 (0.3)
味覚異常	2 (0.6)	2 (0.6)
ジスキネジー	30 (8.5)	30 (8.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
ジストニー	5 (1.4)	5 (1.4)
ギラン・バレー症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛*	4 (1.1)	3 (0.8)
肝性脳症	1 (0.3)	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)
運動低下	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.3)	1 (0.3)
意識消失	1 (0.3)	1 (0.3)
単ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
単麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
オンオフ現象	7 (2.0)	7 (2.0)
錯感覚	5 (1.4)	5 (1.4)
パーキンソン病*	23 (6.5)	21 (5.9)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.8)	3 (0.8)
多発ニューロパチー*	8 (2.3)	6 (1.7)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
傾眠	5 (1.4)	5 (1.4)
失神	7 (2.0)	7 (2.0)
振戦	5 (1.4)	5 (1.4)
精神障害	92 (26.0)	91 (25.7)
異常行動*	2 (0.3)	1 (0.3)
異常な夢	6 (1.7)	6 (1.7)
急性精神病	1 (0.3)	1 (0.3)
感情不安定	2 (0.6)	2 (0.6)
攻撃性	1 (0.3)	1 (0.3)
激越	5 (1.4)	5 (1.4)
怒り	1 (0.3)	1 (0.3)
不安	14 (4.0)	14 (4.0)
精神緩慢	1 (0.3)	1 (0.3)
強迫行為	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
強迫性購買	2 (0.6)	2 (0.6)
錯乱状態	5 (1.4)	5 (1.4)
譫妄	1 (0.3)	1 (0.3)
妄想	1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ気分	2 (0.6)	2 (0.6)
うつ病*	8 (2.3)	7 (2.0)
抑うつ症状	1 (0.3)	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)	1 (0.3)
ドーパミン調節障害症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
不快気分	1 (0.3)	1 (0.3)
多幸気分	2 (0.6)	2 (0.6)
幻覚	16 (4.5)	16 (4.5)
幻視	2 (0.6)	2 (0.6)
混合性幻覚	1 (0.3)	1 (0.3)
錯覚	2 (0.6)	2 (0.6)
衝動制御障害	1 (0.3)	1 (0.3)
衝動行為	4 (1.1)	4 (1.1)
不眠症*	24 (6.8)	23 (6.5)
間欠性爆発性障害	1 (0.3)	1 (0.3)
リビドー亢進	1 (0.3)	1 (0.3)
悪夢	1 (0.3)	1 (0.3)
パニック発作	2 (0.6)	2 (0.6)
睡眠時随伴症	1 (0.3)	1 (0.3)
病的賭博	1 (0.3)	1 (0.3)
談話促迫	1 (0.3)	1 (0.3)
精神病性障害	2 (0.6)	2 (0.6)
レム睡眠異常	3 (0.8)	3 (0.8)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)
睡眠発作	17 (4.8)	17 (4.8)
睡眠障害	5 (1.4)	5 (1.4)
常同症	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
腎および尿路障害	7 (2.0)	7 (2.0)
排尿困難	1 (0.3)	1 (0.3)
尿意切迫	1 (0.3)	1 (0.3)
夜間頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁	1 (0.3)	1 (0.3)
尿閉	3 (0.8)	3 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (9.6)	34 (9.6)
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	5 (1.4)	5 (1.4)
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻閉	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	3 (0.8)	3 (0.8)
口腔咽頭痛	17 (4.8)	17 (4.8)
誤嚥性肺炎	2 (0.6)	2 (0.6)
気胸	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻痛	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏	2 (0.6)	2 (0.6)
咽喉刺激感	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	70 (19.8)	70 (19.8)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)
冷汗	1 (0.3)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	5 (1.4)	5 (1.4)
皮膚乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)
過剰肉芽組織	52 (14.7)	52 (14.7)
紅色汗疹	1 (0.3)	1 (0.3)
多汗症	9 (2.5)	9 (2.5)
斑	1 (0.3)	1 (0.3)
寝汗	2 (0.6)	2 (0.6)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
全身性そう痒症	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚硬結	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚病変	1 (0.3)	1 (0.3)
社会環境	1 (0.3)	1 (0.3)
入獄	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	24 (6.8)	24 (6.8)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)
低血圧	6 (1.7)	6 (1.7)
起立性低血圧	15 (4.2)	15 (4.2)
蒼白	1 (0.3)	1 (0.3)

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

死亡に至った有害事象の一覧を表 21 に示す。

N-J 試験期間中に死亡は報告されなかった。PEG-J 後長期治療期間中，治験責任医師により治療と「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された死亡はなかった。有害事象による 7 件の死亡は，治験薬の投与と「関連なし」（6 件）又は「多分関連なし」（1 件）と判断され，その内訳は脳血管発作 1 件，悪液質 1 件，肺炎による複数の合併症 1 件，自殺既遂 2 件，病因不明 2 件であった。自殺既遂の 2 名は，うつ病の既往歴がある 4[redacted] 歳及び 5[redacted]歳の被験者であった。このうち 1 名は N-J チューブ留置の前日に抗うつ薬の投与を中止し，もう 1 名は妻と別れたばかりであった。残りの 5 件の死亡は 70 歳以上の被験者で報告された。

表 21. 死亡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	年齢/性別	人種	治験責任医師の報告語（基本語）	発現日/転帰日 [a]	治療システムとの因果関係 [b]
212-002	4[redacted]/男性	白人	Suicide death by hanging（自殺既遂）	370/370	関連なし
			注：関連する病歴として，うつ病，衝動障害，probable frontal lobe features，不眠症，最近の妻との別れが記録されていた。		
340-001	7[redacted]/女性	白人	Bilateral pleuritis（胸膜炎）	22/48	関連なし
			Left pneumonia（肺炎）	22/48	関連なし
			Septicemia（敗血症）	22/48	関連なし
			Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス）	48/48	関連なし
			Rhabdomyolysis（横紋筋融解症）	48/48	関連なし
			Septic shock（敗血症性ショック）	48/48	関連なし
			Acute renal failure（急性腎不全）	48/48	関連なし
			注：関連する病歴として高血圧が記録されていた。		
384-006	5[redacted]/女性	白人	Suicide（自殺既遂）	317/317	関連なし
			注：関連する病歴としてうつ病（投与–1 日目に抗うつ剤を中止），睡眠障害，不安，ジストニーが記録されていた。		
392-016	7[redacted]/女性	白人	Stroke（脳血管発作）	186/191	関連なし
395-008	7[redacted]/女性	白人	Death unknown etiology（死亡）	172/172	関連なし
			注：関連する病歴として高血圧，慢性気管支炎及び慢性腎盂腎炎が記録されていた。		
401-011	6[redacted]/女性	白人	Deep vien thrombosis (unrelated to device proceedure)（深部静脈血栓症）[c]	130/130	関連なし
435-011	7[redacted]/男性	白人	Patient deceased – cause unknown（死亡）	174/174	多分関連なし
			注：関連する病歴として，変形性股関節症，左股関節全置換術，高血圧，ペースメーカー，第 III 度 AV ブロック，脊椎骨折を伴う骨粗しょう症，継続している石綿肺症が記録され，同時に重篤な有害事象である腕の骨折が認められた（投与 164–174 日目）。		
447-001	8[redacted]/女性	白人	Cachexia（悪液質）	69/124	関連なし
			注：同時に重篤な有害事象である股関節骨折（投与 69 日目）が認められ，全股関節置換が必要になった。関連する既往歴として，片側甲状腺切除，下痢，不眠症，子宮筋腫及び筋痙攣が記録されていた。		

a. 1 日目 = N-J チューブの留置の初回施行日

b. 治験責任医師による評価

c. 試験治療下外での発現

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：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__2.3，Appendix 16.2__7.1，Appendix 16.2__4.6.1，Appendix 16.2__4.7.1，Section 14.3__3

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死亡に至った有害事象を表 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死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
すべての有害事象	7 (2.0)	7 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	2 (0.6)
死亡	2 (0.6)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	2 (0.6)
悪液質	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)
横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)	2 (0.6)
自殺既遂	2 (0.6)	2 (0.6)
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)

*：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は認められなかった。

プログラムソースコード：[redacted]

2.4.2.3 重篤な有害事象

被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象を表 23 に，重篤な有害事象の一覧を表 24 に示す。

30.5%（108/354 名）の被験者で重篤な有害事象が報告されたが，重篤な有害事象の大部分は回復し，被験者は治験薬の投与を継続した。

表 23. 被験者の 1%以上に報告された重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
重篤な有害事象		108 (30.5)
胃腸障害		
	腹痛	10 (2.8)
	腹膜炎	9 (2.5)
	気腹	8 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	21 (5.9)
	医療機器位置異常	5 (1.4)
感染症および寄生虫症		
	肺炎	7 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症		
	股関節部骨折	6 (1.7)
臨床検査		
	体重減少	4 (1.1)
神経系障害		
	パーキンソン病	8 (2.3)
	多発ニューロパチー	9 (2.5)
精神障害		
	うつ病	4 (1.1)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.1

表 24. 重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
101-002	5[redacted]/女性	アジア人	気胸	8/15	多分関連あり	高度	回復
101-003	5[redacted]/女性	白人	医療機器挿入合併症	16/21	多分関連あり	高度	回復
			腹膜膿瘍	16/21	多分関連あり	高度	回復
			腹膜炎	16/21	多分関連あり	軽度	回復
			消化管ストーマ合併症	16/21	多分関連あり	軽度	回復
101-004	6[redacted]/男性	白人	小腸出血	291/295	多分関連あり	中等度	回復
			腸血腫	367/	多分関連あり	軽度	未回復
			医療機器挿入合併症	367/	多分関連あり	軽度	未回復
			十二指腸穿孔	291/295	多分関連あり	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	291/295	多分関連あり	中等度	回復
102-002	7[redacted]/男性	白人	腹痛	9/11	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	9/11	多分関連あり	高度	回復
			貧血	6/175	関連なし	中等度	回復
			痔出血	13/17	関連なし	高度	回復
			嚥下障害	18/28	多分関連あり	高度	回復
			気腹	12/28	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	12/28	多分関連あり	高度	回復
102-003	5[redacted]/女性	白人	裂傷	47/57	関連なし	高度	回復
			橈骨骨折	248/250	関連なし	中等度	回復
			尺骨骨折	248/250	関連なし	中等度	回復
104-001	4[redacted]/男性	白人	腹膜炎	8/58	関連あるかもしれない	高度	回復
			処置後合併症	8/58	関連あるかもしれない	高度	回復
104-002	5[redacted]/女性	白人	腹痛	28/29	多分関連あり	高度	回復
106-002	6[redacted]/女性	白人	背部痛	48/110	多分関連なし	中等度	回復
107-002	7[redacted]/男性	白人	部分発作	248/297	関連なし	軽度	回復
112-001	7[redacted]/女性	白人	無力症	365/375	関連なし	軽度	回復
			低ナトリウム血症	349/350	関連なし	高度	回復
			嘔吐	379/384	多分関連なし	中等度	回復
			悪心	376/378	多分関連なし	中等度	回復
			悪心	379/384	多分関連なし	中等度	回復
			術後イレウス	8/11	関連あるかもしれない	高度	回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
112-001	7[redacted]/女性	白人	続発性副腎皮質機能不全	360/365	多分関連なし	中等度	回復
			嘔吐	376/378	多分関連なし	中等度	回復
			疼痛	382/383	関連なし	高度	回復
			医療機器挿入合併症	349/350	関連あるかもしれない	軽度	回復
			術後イレウス	349/350	関連あるかもしれない	軽度	回復
115-001	6[redacted]/男性	白人	気腹	9/60	関連あるかもしれない	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	9/60	関連あるかもしれない	中等度	回復
			白血球増加症	11/16	関連あるかもしれない	軽度	回復
			腸壁気腫症	9/16	関連あるかもしれない	中等度	回復
			糞塊	10/35	関連あるかもしれない	高度	回復
			上腹部痛	9/13	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器挿入合併症	9/13	関連あるかもしれない	高度	回復
			血中乳酸増加	10/10	関連あるかもしれない	軽度	回復
119-003	6[redacted]/女性	白人	股関節部骨折	88/89	関連なし	高度	回復
119-004	7[redacted]/男性	白人	皮膚有棘細胞癌	103/125	多分関連なし	中等度	回復
			小腸閉塞	189/191	関連なし	軽度	回復
120-002	7[redacted]/男性	白人	麻痺性イレウス	9/25	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	9/25	多分関連あり	高度	回復
			肺炎	11/25	関連なし	高度	回復
			腸梗塞	100/106	多分関連あり	高度	回復
			小腸閉塞	100/106	多分関連あり	高度	回復
121-001	5[redacted]/男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	腹痛	11/15	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器位置異常	11/15	関連あるかもしれない	高度	回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
121-001	5[redacted]/男性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	気腹	11/15	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器位置異常	11/15	関連あるかもしれない	高度	回復
126-001	7[redacted]/男性	白人	起立性低血圧	10/13	関連あるかもしれない	高度	回復
			失神	10/10	関連あるかもしれない	高度	回復
126-002	7[redacted]/女性	白人	パーキンソン病	57/59	多分関連あり	高度	回復
126-003	7[redacted]/男性	白人	前立腺癌	296/	関連なし	軽度	未回復
127-002	7[redacted]/女性	白人	腹痛	11/13	多分関連あり	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	11/13	多分関連あり	中等度	回復
			気腹	11/13	多分関連あり	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	11/13	多分関連あり	中等度	回復
128-001	4[redacted]/男性	白人	妄想	265/337	関連あるかもしれない	中等度	回復
			多発ニューロパチー*	390/	関連あるかもしれない	高度	未回復
128-004	6[redacted]/男性	白人	腹痛	6/7	関連あるかもしれない	中等度	回復
			パーキンソン病	105/111	関連あるかもしれない	高度	回復
			背部痛	371/	関連なし	高度	未回復
			背部痛	365/368	関連なし	高度	回復
129-002	6[redacted]/男性	白人	誤嚥性肺炎	5/19	多分関連あり	高度	回復
			呼吸不全	6/10	多分関連あり	高度	回復
136-003	7[redacted]/女性	白人	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	161/165	関連なし	高度	回復
138-002	7[redacted]/男性	白人	前立腺癌	274/	多分関連なし	中等度	未回復
144-001	7[redacted]/男性	白人	股関節部骨折	71/120	関連なし	高度	回復
146-001	4[redacted]/男性	白人	気腹	7/8	関連あるかもしれない	軽度	回復
			医療機器位置異常	7/8	関連あるかもしれない	軽度	回復
146-004	7[redacted]/女性	白人	腹痛*	114/	関連あるかもしれない	高度	未回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日 [a]	治療システムとの因果関係 [b]	重症度	転帰
146-004	7[redacted]/女性	白人	医療機器挿入合併症*	114/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			腹痛*	109/113	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
148-003	6[redacted]/女性	白人	便秘	4/10	多分関連なし	高度	回復
			股関節部骨折	26/109	多分関連なし	高度	後遺症を伴う回復
149-001	5[redacted]/女性	白人	唾液腺の良性新生物	211/212	関連なし	中等度	回復
			精神病性障害	71/122	多分関連あり	高度	回復
			不安	71/122	多分関連あり	高度	回復
149-002	3[redacted]/男性	アジア人	物質乱用	71/74	多分関連なし	中等度	回復
			うつ病	71/80	多分関連なし	中等度	回復
151-001	6[redacted]/男性	白人	肺炎	41/51	関連なし	中等度	回復
151-002	7[redacted]/女性	白人	術後創感染	10/36	多分関連あり	中等度	回復
201-003	6[redacted]/女性	白人	膝関節形成	374/374	関連なし	中等度	回復
201-008	6[redacted]/男性	白人	結腸ポリープ	43/	関連なし	軽度	未回復
			大腸腺腫	43/	関連なし	軽度	未回復
			腎結石症	31/35	関連なし	高度	回復
			尿管結石	31/35	関連なし	高度	回復
			末梢性ニューロパチー	133/	関連あるかもしれない	軽度	未回復
201-010	5[redacted]/男性	白人	尿管結石	147/219	関連なし	軽度	回復
201-012	5[redacted]/男性	白人	ギラン・バレー症候群	156/260	関連あるかもしれない	軽度	後遺症を伴う回復
			オンオフ現象	20/64	関連あるかもしれない	高度	回復
			パーキンソン病	20/64	関連あるかもしれない	高度	回復
202-003	6[redacted]/男性	白人	オンオフ現象	73/91	関連あるかもしれない	高度	回復
203-002	7[redacted]/女性	白人	ジスキネジー	17/19	関連あるかもしれない	中等度	回復
203-004	7[redacted]/男性	白人	アミノ酸濃度増加	226/696	多分関連あり	中等度	後遺症を伴う回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
203-004	7[redacted]/男性	白人	末梢性感覚ニューロパチー	220/220	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
203-005	6[redacted]/女性	白人	閉塞隅角緑内障	199/203	関連なし	高度	後遺症を伴う回復
			気腹	8/18	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	8/18	多分関連あり	高度	回復
			単麻痺	437/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			多発ニューロパチー	437/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			扁平上皮癌	227/231	関連なし	高度	回復
			体重減少	1/	関連あるかもしれない	中等度	未回復
203-006	6[redacted]/男性	白人	ビタミン B12 欠乏性貧血	161/	関連あるかもしれない	中等度	未回復
			基底細胞癌	72/149	関連なし	高度	回復
			基底細胞癌	395/492	関連なし	中等度	回復
203-008	6[redacted]/男性	白人	基底細胞癌	1/160	関連なし	高度	回復
			術後創感染	11/19	多分関連あり	高度	回復
			体重減少	386/448	関連あるかもしれない	軽度	回復
210-003	7[redacted]/女性	白人	脂肪肝	2/	関連なし	軽度	未回復
			失神	10/10	関連あるかもしれない	中等度	回復
211-002	5[redacted]/男性	白人	貧血	108/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			食欲減退	176/382	関連あるかもしれない	中等度	回復
			末梢性感覚運動ニューロパチー	301/	多分関連あり	高度	未回復
			肺膿瘍	339/385	多分関連なし	中等度	回復
			体重減少	176/	関連あるかもしれない	中等度	未回復
212-002	4[redacted]/男性	白人	自殺企図	266/266	関連なし	高度	回復
			自殺既遂	370/370	関連なし	高度	死亡
212-004	5[redacted]/男性	白人	多発ニューロパチー	199/	関連あるかもしれない	中等度	未回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
213-001	5[redacted]/男性	白人	便秘	326/333	多分関連なし	高度	回復
310-001	5[redacted]/女性	白人	腹痛	10/15	関連なし	中等度	回復
			鼓腸	10/15	関連なし	高度	回復
			多発ニューロパチー	149/	多分関連なし	中等度	未回復
311-003	7[redacted]/男性	白人	蕁麻疹[c]	–22/–19	関連なし	軽度	回復
312-002	7[redacted]/女性	白人	尿路感染[c]	–8/–4	関連なし	軽度	回復
312-003	6[redacted]/女性	白人	尿路感染	2/14	多分関連なし	中等度	回復
312-006	6[redacted]/男性	白人	腸管狭窄	230/238	多分関連あり	高度	回復
			患者による偶発的医療機器除去	230/238	多分関連あり	高度	回復
313-011	6[redacted]/男性	白人	滑液包炎	165/179	関連なし	高度	回復
314-004	6[redacted]/女性	白人	腹膜炎	6/38	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器挿入合併症	6/38	関連あるかもしれない	高度	回復
340-001	7[redacted]/女性	白人	急性腎不全	48/48	関連なし	高度	死亡
			胸膜炎	22/48	関連なし	高度	死亡
			肺炎	22/48	関連なし	高度	死亡
			代謝性アシドーシス	48/48	関連なし	高度	死亡
			横紋筋融解症	48/48	関連なし	高度	死亡
			敗血症性ショック	48/48	関連なし	高度	死亡
			敗血症	22/48	関連なし	高度	死亡
344-001	6[redacted]/男性	白人	大腸穿孔	15/20	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
			処置後合併症	15/20	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
362-001	6[redacted]/男性	白人	腹膜炎	14/20	関連あるかもしれない	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	14/20	関連あるかもしれない	中等度	回復
372-004	7[redacted]/女性	白人	胃腸潰瘍[c]	–37/–9	関連なし	中等度	回復
375-001	6[redacted]/男性	白人	第二度房室ブロック	15/31	関連なし	中等度	後遺症を伴う回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日 [a]	治療システムとの因果関係 [b]	重症度	転帰
375-002	6[redacted]/女性	白人	急性腎盂腎炎	59/68	関連なし	高度	回復
			腎盂腎炎	86/103	関連なし	中等度	回復
375-003	5[redacted]/男性	白人	肺炎	3/3	関連なし	中等度	不明
382-001	6[redacted]/女性	白人	腸管穿孔	16/46	多分関連あり	高度	回復
			腹膜炎	16/46	多分関連あり	高度	回復
			医療機器位置異常	16/46	多分関連あり	高度	回復
382-002	7[redacted]/女性	白人	腹膜炎	13/15	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	13/15	多分関連あり	高度	回復
383-001	7[redacted]/女性	白人	気腹	10/10	多分関連あり	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	10/10	多分関連あり	中等度	回復
384-004	6[redacted]/男性	白人	体重減少	19/55	多分関連あり	軽度	回復
			精神病性障害	40/55	多分関連あり	軽度	回復
384-005	6[redacted]/男性	白人	膝関節形成	137/145	関連なし	軽度	回復
384-006	5[redacted]/女性	白人	自殺既遂	317/317	関連なし	高度	死亡
392-010	6[redacted]/女性	白人	腹膜炎	12/35	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器挿入合併症	12/35	関連あるかもしれない	高度	回復
392-011	5[redacted]/男性	白人	胃運動低下	6/12	関連なし	中等度	回復
392-016	7[redacted]/女性	白人	処置後出血	10/11	多分関連あり	軽度	回復
			脳血管発作	186/191	関連なし	高度	死亡
392-019	5[redacted]/男性	白人	胃炎	115/120	多分関連あり	中等度	回復
			医療機器挿入合併症	115/120	多分関連あり	中等度	回復
			術後創感染	72/90	多分関連あり	中等度	回復
395-003	6[redacted]/女性	白人	気胸	40/57	関連なし	中等度	回復
			肋骨骨折	40/57	関連なし	中等度	回復
395-006	7[redacted]/女性	白人	肺炎	363/386	関連なし	中等度	後遺症を伴う回復
395-007	7[redacted]/女性	白人	高血圧クリーゼ	213/231	多分関連なし	中等度	回復
			高血圧クリーゼ	108/121	関連なし	中等度	回復
395-008	7[redacted]/女性	白人	死亡	172/172	関連なし	高度	死亡
401-009	6[redacted]/女性	白人	腹膜炎	9/14	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	9/14	多分関連あり	高度	回復
			腎細胞癌	9/	関連なし	高度	未回復
401-011	6[redacted]/女性	白人	深部静脈血栓症 c	130/130	関連なし	高度	死亡

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
401-011	6[redacted]/女性	白人	悪心	73/98	関連なし	中等度	回復
			尿路性敗血症	73/98	関連なし	中等度	回復
			胃腸炎	54/57	関連なし	中等度	回復
			肺塞栓症[c]	130/130	関連なし	高度	回復
			自殺企図	63/63	多分関連なし	高度	回復
401-014	5[redacted]/女性	白人	ギラン・バレー症候群	122/241	多分関連なし	高度	後遺症を伴う回復
413-001	5[redacted]/男性	白人	腹痛	26/31	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	26/31	多分関連あり	高度	回復
			埋込み部位潰瘍	26/113	多分関連あり	高度	回復
			医療機器合併症	26/113	多分関連あり	高度	回復
414-002	8[redacted]/女性	白人	肺炎	309/318	関連なし	高度	回復
414-004	7[redacted]/男性	白人	腎盂腎炎	31/33	関連なし	高度	回復
415-007	6[redacted]/女性	白人	閉塞性単径ヘルニア	73/78	関連なし	高度	回復
			気腹	12/16	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器挿入合併症	12/16	関連あるかもしれない	高度	回復
			挫傷	178/198	関連なし	中等度	回復
421-001	7[redacted]/男性	白人	心筋梗塞	197/203	多分関連なし	高度	後遺症を伴う回復
421-005	6[redacted]/男性	白人	胆嚢炎	111/128	多分関連なし	中等度	回復
421-007	7[redacted]/男性	白人	挫傷	184/299	関連なし	高度	後遺症を伴う回復
			脊髄症	184/299	関連なし	高度	後遺症を伴う回復
			胸椎骨折	184/291	関連なし	高度	回復
431-001	6[redacted]/男性	白人	単径ヘルニア	107/152	関連なし	軽度	回復
431-003	5[redacted]/女性	白人	うつ病	71/119	多分関連なし	軽度	回復
435-002	5[redacted]/女性	白人	パーキンソン病	67/85	関連あるかもしれない	中等度	回復
			急性腹症	81/85	関連あるかもしれない	中等度	回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
435-002	5[redacted]/女性	白人	医療機器位置異常	81/85	関連あるかもしれない	中等度	回復
435-004	6[redacted]/男性	白人	激越*	392/402	関連あるかもしれない	軽度	回復
			うつ病*	392/402	関連あるかもしれない	軽度	回復
			ウイルス性胃腸炎	308/309	多分関連なし	中等度	回復
			頭痛	62/64	多分関連なし	軽度	回復
			頭痛*	392/402	関連あるかもしれない	軽度	回復
			多発ニューロパチー*	395/	関連あるかもしれない	軽度	未回復
			背部痛	62/65	多分関連なし	軽度	回復
			パーキンソン病*	392/402	関連あるかもしれない	軽度	回復
435-010	7[redacted]/女性	白人	橈骨骨折	48/83	多分関連なし	高度	回復
435-011	7[redacted]/男性	白人	上肢骨折	164/174	関連あるかもしれない	高度	不明
			死亡	174/174	多分関連なし	高度	死亡
435-012	7[redacted]/女性	白人	股関節部骨折	208/337	多分関連なし	高度	回復
435-013	6[redacted]/女性	白人	腹痛	7/14	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	7/14	多分関連あり	高度	回復
435-014	7[redacted]/女性	白人	うつ病	38/62	関連あるかもしれない	高度	回復
435-015	8[redacted]/男性	白人	栄養障害	196/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			多発ニューロパチー	267/	多分関連あり	高度	未回復
			常同症	22/279	多分関連あり	軽度	後遺症を伴う回復
435-017	5[redacted]/男性	白人	多発ニューロパチー	300/	多分関連あり	中等度	未回復
435-019	7[redacted]/女性	白人	多発ニューロパチー	255/	多分関連あり	中等度	未回復
			ウイルス性下痢	8/11	多分関連なし	中等度	回復
435-020	7[redacted]/男性	白人	虚血性視神経症	122/	多分関連あり	高度	未回復
			肝性脳症	130/162	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
435-020	7[redacted]/男性	白人	高ホモシステイン血症	126/162	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
			葉酸欠乏	126/133	多分関連あり	高度	回復
			ビタミン B12 欠乏	126/133	多分関連あり	高度	回復
			栄養障害	95/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			肺炎*	136/201	関連なし	高度	回復
			多発ニューロパチー	126/	多分関連あり	高度	未回復
			ビタミン B6 欠乏	126/136	多分関連あり	高度	回復
			肝不全	130/162	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
440-001	6[redacted]/男性	白人	医療機器閉塞	284/285	多分関連あり	軽度	回復
			パーキンソン病	284/285	多分関連あり	軽度	回復
440-002	6[redacted]/女性	白人	過剰肉芽組織	212/373	多分関連あり	中等度	回復
			白内障	52/261	多分関連なし	中等度	後遺症を伴う回復
			運動過多	199/203	関連なし	中等度	回復
440-004	6[redacted]/男性	白人	急性腹症	12/80	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	12/80	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	30/35	関連あるかもしれない	軽度	回復
			深部静脈血栓症	30/35	関連あるかもしれない	軽度	回復
			肺塞栓症	30/33	関連なし	高度	回復
440-005	7[redacted]/男性	白人	脳挫傷	176/177	関連なし	中等度	回復
			股関節部骨折	58/112	関連なし	中等度	後遺症を伴う回復
442-002	7[redacted]/男性	白人	慢性閉塞性肺疾患	29/36	関連なし	中等度	回復
			幻覚	162/197	関連あるかもしれない	中等度	回復
443-001	7[redacted]/女性	白人	胸骨骨折	186/196	関連なし	中等度	回復
			パーキンソン病	239/260	多分関連あり	中等度	回復
443-002	7[redacted]/女性	白人	末梢性感覚運動ニューロパチー	261/	関連あるかもしれない	中等度	未回復

被験者番号	年齢/性別	人種	重篤な有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
443-003	7[redacted]/女性	白人	幻覚	329/343	関連あるかもしれない	高度	回復
443-004	7[redacted]/男性	白人	患者による偶発的医療機器除去	143/145	多分関連あり	高度	回復
			転倒	143/145	多分関連あり	高度	回復
			幻覚	219/224	関連あるかもしれない	中等度	回復
			腹膜炎	7/13	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	7/13	多分関連あり	高度	回復
			肺塞栓症	91/100	多分関連なし	高度	後遺症を伴う回復
			医療機器位置異常*	200/212	関連あるかもしれない	高度	後遺症を伴う回復
			パーキンソン病*	200/212	関連あるかもしれない	高度	後遺症を伴う回復
447-001	8[redacted]/女性	白人	悪液質	69/124	関連なし	高度	死亡
			股関節部骨折	69/69	関連なし	高度	後遺症を伴う回復
447-002	6[redacted]/男性	白人	胃石	48/50	多分関連あり	高度	回復
			医療機器閉塞	48/50	多分関連あり	高度	回復
			膵炎	48/54	多分関連あり	中等度	回復
470-010	7[redacted]/男性	白人	急性精神病	6/6	関連あるかもしれない	中等度	回復
			腹部感染	6/6	関連あるかもしれない	中等度	回復
502-002	5[redacted]/女性	白人	腹痛	91/103	多分関連あり	高度	回復
			医療機器閉塞	91/103	多分関連あり	高度	回復

a. 1日目＝N-Jチューブの留置の初回施行日
b. 治験責任医師による評価
c. 試験治療下外での発現
*：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：S187-3-004 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表 25 に示す。

表 25. 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）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
すべての有害事象	108 (30.5)	107 (30.2)
血液およびリンパ系障害	4 (1.1)	4 (1.1)
貧血	2 (0.6)	2 (0.6)
ビタミン B12 欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)	2 (0.6)
第二度房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	3 (0.8)	3 (0.8)
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	1 (0.3)
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性視神経症	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	40 (11.3)	39 (11.0)
腹痛	10 (2.8)	9 (2.5)
上腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腹症	2 (0.6)	2 (0.6)
胃石	1 (0.3)	1 (0.3)
結腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
便秘	2 (0.6)	2 (0.6)
十二指腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.3)
糞塊	1 (0.3)	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)	1 (0.3)
胃運動低下	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)
閉塞性鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)
腸血腫	1 (0.3)	1 (0.3)
腸梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	2 (0.6)	2 (0.6)
膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腹膜炎	9 (2.5)	9 (2.5)
腸壁気腫症	1 (0.3)	1 (0.3)
気腹	8 (2.3)	8 (2.3)
小腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸閉塞	2 (0.6)	2 (0.6)
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (8.8)	30 (8.5)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器挿入合併症	21 (5.9)	20 (5.6)
死亡	2 (0.6)	2 (0.6)
医療機器位置異常	5 (1.4)	4 (1.1)
医療機器閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)
埋込み部位潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)
患者による偶発的医療機器除去	2 (0.6)	2 (0.6)
肝胆道系障害	3 (0.8)	3 (0.8)
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)
脂肪肝	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
感染症および寄生虫症	20 (5.6)	19 (5.4)
腹部感染	1 (0.3)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肺膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
腹膜膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
肺炎	7 (2.0)	6 (1.7)
術後創感染	3 (0.8)	3 (0.8)
腎盂腎炎	2 (0.6)	2 (0.6)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性下痢	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	19 (5.4)	19 (5.4)
脳挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)
挫傷	2 (0.6)	2 (0.6)
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管ストーマ合併症	1 (0.3)	1 (0.3)
股関節部骨折	6 (1.7)	6 (1.7)
裂傷	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後合併症	2 (0.6)	2 (0.6)
処置後出血	1 (0.3)	1 (0.3)
術後イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
橈骨骨折	2 (0.6)	2 (0.6)
肋骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
胸骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
胸椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
尺骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
上肢骨折	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
臨床検査	6 (1.7)	6 (1.7)
アミノ酸濃度増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中乳酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)
体重減少	4 (1.1)	4 (1.1)
代謝および栄養障害	6 (1.7)	6 (1.7)
悪液質	1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)
葉酸欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
高ホモシステイン血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
栄養障害	2 (0.6)	2 (0.6)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B12 欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン B6 欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.4)	5 (1.4)
背部痛	3 (0.8)	3 (0.8)
滑液包炎	1 (0.3)	1 (0.3)
横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)
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）	9 (2.5)	9 (2.5)
基底細胞癌	2 (0.6)	2 (0.6)
唾液腺の良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸腺腫	1 (0.3)	1 (0.3)
前立腺癌	2 (0.6)	2 (0.6)
腎細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
扁平上皮癌	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	29 (8.2)	27 (7.6)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)
ジスキネジー	1 (0.3)	1 (0.3)
ギラン・バレー症候群	2 (0.6)	2 (0.6)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
肝性脳症	1 (0.3)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
運動過多	1 (0.3)	1 (0.3)
単麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)
脊髄症	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
オンオフ現象	2 (0.6)	2 (0.6)
パーキンソン病	8 (2.3)	6 (1.7)
部分発作	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.6)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
多発ニューロパチー	9 (2.5)	7 (2.0)
失神	2 (0.6)	2 (0.6)
精神障害	14 (4.0)	13 (3.7)
急性精神病	1 (0.3)	1 (0.3)
激越	1 (0.3)	0
不安	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺既遂	2 (0.6)	2 (0.6)
妄想	1 (0.3)	1 (0.3)
うつ病	4 (1.1)	3 (0.8)
幻覚	2 (0.6)	2 (0.6)
精神病性障害	2 (0.6)	2 (0.6)
常同症	1 (0.3)	1 (0.3)
物質乱用	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺企図	2 (0.6)	2 (0.6)
腎および尿路障害	3 (0.8)	3 (0.8)
尿管結石	2 (0.6)	2 (0.6)
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.0)	7 (2.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
気胸	2 (0.6)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	曝露終了後 30 日 (N=354) n (%)	曝露終了時 (N=354) n (%)
肺塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)
過剰肉芽組織	1 (0.3)	1 (0.3)
外科および内科処置	2 (0.6)	2 (0.6)
膝関節形成	2 (0.6)	2 (0.6)
血管障害	3 (0.8)	3 (0.8)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)
起立性低血圧	1 (0.3)	1 (0.3)

*：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

プログラムソースコード：[redacted]

N-J 試験期間

N-J 試験期間中，6 名の被験者（1.7%）に重篤な有害事象が発現した。失神及び体重減少（各 1 件）の重篤な有害事象は，治験責任医師により治験薬の投与との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断され，残りの重篤な有害事象は治験薬の投与と関連なしと判断された。肺炎の 1 件の重篤な有害事象は中止に至り，体重減少の 1 件の重篤な有害事象は未回復であった。その他の重篤な有害事象はすべて回復した。

PEG-J 後長期治療期間

被験者の 1%以上に報告された PEG-J 後長期治療期間の重篤な有害事象を表 26 に示す。

PEG-J 後長期治療期間中，32.4%（105/324 名）の被験者で重篤な有害事象が報告され，これらの事象の大部分は回復し，被験者は治験薬の投与を継続した。発現率が 5%超の重篤な有害事象は，医療機器挿入合併症（6.5%）のみであった。被験者の 2%以上に報告された他の重篤な有害事象は，腹痛（3.1%），腹膜炎（2.8%），多発ニューロパチー（2.8%），気腹（2.5%）及びパーキンソン病（2.5%）であった。

表 26. 被験者の 1%以上に報告された PEG-J 後長期治療期間の重篤な有害事象（PEG-J 後安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
重篤な有害事象		105 (32.4)
胃腸障害		
	腹痛	10 (3.1)
	腹膜炎	9 (2.8)
	気腹	8 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	21 (6.5)
	医療機器位置異常	5 (1.5)
感染症および寄生虫症		
	肺炎	6 (1.9)
傷害，中毒および処置合併症		
	股関節部骨折	6 (1.9)
神経系障害		
	パーキンソン病	8 (2.5)
	多発ニューロパチー	9 (2.8)
精神障害		
	うつ病	4 (1.2)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.2.2

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 27 に，中止に至った有害事象の一覧を表 28 に示す。
有害事象により 7.6%（27/354 名）の被験者が中止した。

表 27. 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）	全被験者 N = 354 n (%)
中止に至った有害事象		27 (7.6)
心臓障害		
	心筋梗塞	1 (0.3)
胃腸障害		
	腹部不快感	1 (0.3)
	腹痛	3 (0.8)
	下痢	1 (0.3)
	嚥下障害	1 (0.3)
	腹膜炎	1 (0.3)
	嘔吐	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	7 (2.0)
	死亡	2 (0.6)
	埋込み部位潰瘍	1 (0.3)
	医療機器合併症	1 (0.3)
肝胆道系障害		
	肝不全	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
	腹膜膿瘍	1 (0.3)
	肺炎	1 (0.3)
	敗血症性ショック	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症		
	転倒	1 (0.3)
臨床検査		
	心電図 QT 延長	1 (0.3)
代謝および栄養障害		
	悪液質	1 (0.3)
神経系障害		
	平衡障害	1 (0.3)
	脳血管発作	1 (0.3)
	ジスキネジー	2 (0.6)
	多発ニューロパチー	1 (0.3)
	下肢静止不能症候群	1 (0.3)

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 354 n (%)
精神障害		
	不安	1 (0.3)
	自殺既遂	2 (0.6)
	うつ病	1 (0.3)
	幻覚	1 (0.3)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.1

表 28. 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	年齢/性別	人種	中止に至った有害事象（基本語）	発現日/転帰日[a]	治療システムとの因果関係[b]	重症度	転帰
101-003	5[redacted]/女性	白人	医療機器挿入合併症	16/21	多分関連あり	高度	回復
			腹膜膿瘍	16/21	多分関連あり	高度	回復
106-001	6[redacted]/男性	白人	下肢静止不能症候群	8/49	関連あるかもしれない	中等度	回復
110-002	5[redacted]/女性	黒人又はアフリカ系アメリカ人	下痢	216/263	多分関連あり	高度	回復
115-004	5[redacted]/男性	白人	嚥下障害	1/1	多分関連あり	軽度	回復
			嘔吐	1/1	多分関連あり	軽度	回復
			医療機器挿入合併症	1/1	多分関連あり	軽度	回復
146-004	7[redacted]/女性	白人	腹痛	114/	関連あるかもしれない	高度	未回復
			医療機器挿入合併症	114/	関連あるかもしれない	高度	未回復
203-002	7[redacted]/女性	白人	ジスキネジー	43/	多分関連なし	中等度	未回復
212-002	4[redacted]/男性	白人	自殺既遂	370/370	関連なし	高度	死亡
212-004	5[redacted]/男性	白人	多発ニューロパチー	199/	関連あるかもしれない	中等度	未回復
340-001	7[redacted]/女性	白人	敗血症性ショック	48/48	関連なし	高度	死亡
342-002	6[redacted]/男性	白人	ジスキネジー	14/36	関連あるかもしれない	中等度	回復
346-002	6[redacted]/男性	白人	出血性胃炎[c]	78/	関連なし	中等度	未回復
375-003	5[redacted]/男性	白人	肺炎	3/3	関連なし	中等度	不明
384-003	7[redacted]/男性	白人	転倒	337/337	関連なし	軽度	回復
			平衡障害	337/337	関連なし	軽度	回復
384-006	5[redacted]/女性	白人	自殺既遂	317/317	関連なし	高度	死亡
392-010	6[redacted]/女性	白人	腹膜炎	12/35	関連あるかもしれない	高度	回復
			医療機器挿入合併症	12/35	関連あるかもしれない	高度	回復
392-016	7[redacted]/女性	白人	脳血管発作	186/191	関連なし	高度	死亡
395-008	7[redacted]/女性	白人	死亡	172/172	関連なし	高度	死亡
413-001	5[redacted]/男性	白人	腹痛	26/31	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	26/31	多分関連あり	高度	回復

被験者番号	年齢/性別	人種	中止に至った有害事象（基本語）	発現日/転帰日 [a]	治療システムとの因果関係 [b]	重症度	転帰
413-001	5[redacted]/男性	白人	埋込み部位潰瘍	26/113	多分関連あり	高度	回復
			医療機器合併症	26/113	多分関連あり	高度	回復
			嘔吐	29/29	多分関連あり	中等度	回復
413-005	7[redacted]/男性	白人	心電図 QT 延長	4/	多分関連なし	軽度	未回復
413-006	5[redacted]/男性	白人	不安	1/1	関連なし	高度	回復
421-001	7[redacted]/男性	白人	心筋梗塞	197/203	多分関連なし	高度	後遺症を伴う回復
435-011	7[redacted]/男性	白人	死亡	174/174	多分関連なし	高度	死亡
435-013	6[redacted]/女性	白人	腹痛	7/14	多分関連あり	高度	回復
			医療機器挿入合併症	7/14	多分関連あり	高度	回復
435-014	7[redacted]/女性	白人	うつ病	38/62	関連あるかもしれない	高度	回復
435-020	7[redacted]/男性	白人	肝不全	130/162	多分関連あり	高度	後遺症を伴う回復
447-001	8[redacted]/女性	白人	悪液質	69/124	関連なし	高度	死亡
461-004	4[redacted]/男性	アジア人	腹部不快感	4/277	関連あるかもしれない	軽度	回復
			医療機器挿入合併症	4/277	関連あるかもしれない	軽度	回復
461-007	5[redacted]/女性	アジア人	幻覚	2/	多分関連あり	中等度	未回復

a. 1 日目 = N-J チューブの留置の初回施行日
b. 治験責任医師による評価
c. 試験治療下外での発現
相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__2.2

N-J 試験期間

N-J 試験期間の中止に至った有害事象を表 29 に示す。

N-J 試験期間中，肺炎の重篤な有害事象により 1 名が中止し，嚥下障害，嘔吐，医療機器挿入合併症，心電図 QT 延長，不安及び幻覚を含む非重篤な有害事象により，4 名が中止した。

表 29. N-J 試験期間の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）	全被験者 N = 354 n (%)
中止に至った有害事象		5 (1.4)
胃腸障害		
	嚥下障害	1 (0.3)
	嘔吐	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
	肺炎	1 (0.3)
臨床検査		
	心電図 QT 延長	1 (0.3)
精神障害		
	不安	1 (0.3)
	幻覚	1 (0.3)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.3

PEG-J 後長期治療期間

PEG-J 後長期治療期間の中止に至った有害事象を表 30 に示す。

PEG-J 後長期治療期間中，合計 22 名の被験者（6.8%）で中止に至った有害事象が報告された。被験者の 1%超（1.9% [6/324 名]）で中止に至った有害事象は，医療機器挿入合併症のみであった。

表 30. PEG-J 後長期治療期間の中止に至った有害事象（PEG-J 後安全性解析対象集団）

器官別大分類	基本語（MedDRA 14.0）	全被験者 N = 324 n (%)
中止に至った有害事象		22 (6.8)
心臓障害		
	心筋梗塞	1 (0.3)
胃腸障害		
	腹部不快感	1 (0.3)
	腹痛	3 (0.9)
	下痢	1 (0.3)
	腹膜炎	1 (0.3)
	嘔吐	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
	医療機器挿入合併症	6 (1.9)
	死亡	2 (0.6)
	埋込み部位潰瘍	1 (0.3)
	医療機器合併症	1 (0.3)
肝胆道系障害		
	肝不全	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
	腹膜膿瘍	1 (0.3)
	敗血症性ショック	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症		
	転倒	1 (0.3)
代謝および栄養障害		
	悪液質	1 (0.3)
神経系障害		
	平衡障害	1 (0.3)
	脳血管発作	1 (0.3)
	ジスキネジー	2 (0.6)
	多発ニューロパチー	1 (0.3)
	下肢静止不能症候群	1 (0.3)
精神障害		
	自殺既遂	2 (0.6)
	うつ病	1 (0.3)

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.3.2

2.4.2.5 医療機器合併症

N-J 試験期間中，医療機器合併症は，被験者の 25.4%で報告された。

PEG-J 後長期治療期間中，医療機器合併症は，腸チューブ合併症（165 名），ポンプ合併症（116 名），PEG-J 合併症（114 名），ストーマ合併症（116 名），その他（114 名）として被験者の 87.0%で報告された。有害事象は，被験者の 68.5%（222/324 名）で医療機器合併症と関連していた。全体では，医療機器合併症と関連した有害事象の中で最も高い頻度で報告された事象は，医療機器挿入合併症（33.6%），腹痛（26.5%）及び処置による疼痛（20.4%）であった。

すべての医療機器関連の有害事象は医療機器関連の基本語と有害事象の病態を表す有害事象（基本語）に二重に読み替えていたため，医療機器挿入合併症に読み替えられた重篤な有害事象が発現した被験者 21 名中 17 名では，同じ有害事象が腹痛（5 名），腹膜炎（6 名）及び気腹（6 名）の重篤な有害事象にも読み替えられていた。医療機器挿入合併症（14/21 名），腹痛（6/10 名），腹膜炎（7/9 名）及び気腹（8/8 名）からなる重篤な有害事象が発現した被験者の大半では，重篤な有害事象が PEG-J チューブ留置から 1 週間以内に発現した。これらの基本語に読み替えられた重篤な有害事象は，1 名の被験者（医療機器挿入合併症）を除く全被験者で回復し，4 名（3 名が腹痛，1 名が腹膜炎）では中止に至った。

2.4.3 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のベースラインからの平均変化量を表 31～表 33 に示す。

いずれの臨床検査評価項目にも，ベースラインからの平均変化量又は正常範囲外値への個々の被験者のシフトにおいて，一定の傾向又は臨床的に重要な傾向は認められなかった。

表 31. 血液学的検査のベースラインからの平均変化量（PEG-J 後安全性解析対象集団）

			エンドポイント[a]	
評価項目	N	ベースライン 平均値	平均値	ベースラインからの平均変化量（SD）
ヘモグロビン（g/L）	315	135.7	131.1	−4.7 (9.4)
ヘマトクリット（%）	312	40.44	39.30	−1.13 (2.91)
赤血球数（$\times 10^{12}$/L）	315	4.34	4.22	−0.12 (0.29)
血小板数（$\times 10^{9}$/L）	313	224.8	231.3	6.6 (43.7)
白血球数（$\times 10^{9}$/L）	315	6.33	6.52	0.19 (1.76)
好中球（$\times 10^{9}$/L）	315	4.293	4.507	0.213 (1.654)
リンパ球（$\times 10^{9}$/L）	315	1.484	1.478	−0.006 (0.403)
単球（$\times 10^{9}$/L）	315	0.395	0.388	−0.008 (0.167)
好酸球（$\times 10^{9}$/L）	315	0.127	0.131	0.004 (0.153)
好塩基球（$\times 10^{9}$/L）	315	0.028	0.024	−0.004 (0.021)

SD = 標準偏差

a. 評価項目 = PEG-J 抜去後 1 日以内のベースライン後最終測定値。又は，市販製剤若しくは S187-3-005 試験に移行した被験者の場合は，S187-3-004 試験の最終 LCIG 投与日のベースライン後最終測定値。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__4.1.1

表 32. 血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量（PEG-J 後安全性解析対象集団）

評価項目	N	ベースライン 平均値	エンドポイント[a] 平均値	エンドポイント[a] ベースラインからの平均変化量（SD）
ALT（U/L）	315	14.3	10.1	−4.2 (9.3)
AST（U/L）	315	18.8	16.7	−2.1 (7.8)
GGT（U/L）	315	22.8	17.3	−5.5 (20.0)
LDH（U/L）	311	175.6	167.2	−8.4 (33.4)
クレアチンキナーゼ（U/L）	315	113.7	101.7	−12.0 (102.5)
アルカリホスファターゼ（U/L）	315	80.9	82.1	1.2 (23.1)
総ビリルビン（μmol/L）	315	8.8	8.5	−0.3 (4.0)
クレアチニン（μmol/L）	315	77.3	70.9	−6.4 (12.1)
BUN（mmol/L）	77	6.659	6.732	0.074 (1.626)
尿酸（μmol/L）	315	264.9	249.7	−15.2 (55.8)
カルシウム（mmol/L）	315	2.359	2.319	−0.041 (0.134)
ナトリウム（mmol/L）	315	142.1	142.6	0.5 (3.9)
カリウム（mmol/L）	315	4.32	4.35	0.03 (0.47)
塩素（mmol/L）	315	104.1	104.7	0.5 (3.6)
重炭酸塩（mmol/L）	308	26.3	26.7	0.5 (2.7)
食後血糖（mmol/L）	314	5.68	5.34	−0.34 (1.43)
総たん白（g/L）	315	68.6	66.7	−1.8 (4.4)
コレステロール（mmol/L）	315	4.916	4.491	−0.425 (0.773)
中性脂肪（mmol/L）	315	1.256	1.181	−0.075 (0.665)

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，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

a. 評価項目＝PEG-J 抜去後 1 日以内のベースライン後最終測定値。又は，市販製剤若しくは S187-3-005 試験に移行した被験者の場合は，S187-3-004 試験の最終 LCIG 投与日のベースライン後最終測定値。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__4.1.2

表 33. 尿検査のベースラインからの平均変化量（PEG-J 後安全性解析対象集団）

			エンドポイント[a]	
		ベースライン		ベースラインからの平均
評価項目	N	平均値	平均値	変化量（SD）
pH	311	5.99	6.21	0.22 (0.73)
尿比重	311	1.0229	1.0242	0.0013 (0.0086)

SD＝標準偏差

a. 評価項目＝PEG-J 抜去後 1 日以内のベースライン後最終測定値。又は，市販製剤若しくは S187-3-005 試験に移行した被験者の場合は，S187-3-004 試験の最終 LCIG 投与日のベースライン後最終測定値。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__4.1.3

2.4.4 バイタルサイン

被験者の 15%超が起立時の血圧低値に関する規定の基準に該当した（収縮期血圧［以下「SBP」］は 24.7%，拡張期血圧［以下「DBP」］は 18.2%）が，起立性低血圧は大部分の被験者で慢性ではなく，最終評価時に起立時の SBP 及び DBP の両方が低値であったのは 2 名のみであった。7.7%（25/324 名）の被験者で起立性低血圧が有害事象として報告され，これらの有害事象のうち中止に至ったものはなかった。

被験者の 29.0%に 7%以上の体重減少が発現したが，試験集団のベースラインの BMI は 24.79 kg/m^2 であった。企業指定 MedDRA 検索式で特定された体重減少において重篤な有害事象で発現した被験者 8 名では，19 kg/m^2 を下回る BMI は報告されなかった。

2.4.5 心電図

ペースメーカーを必要とした 1 名を含む被験者 5 名では，ECG の結果が治験責任医師により臨床的に意義のあるベースラインからの変化と評価され，有害事象として報告された。これらの有害事象のうち中止に至ったものはなかった。

2.5 薬物動態の結果

該当なし。

2.6 結論

本試験の結果は，LCIG の持続投与治療の安全性，忍容性，有効性を証明している。LCIG 治療は，経口レボドパ / カルビドパ及び他の利用可能なパーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず運動症状の日内変動を有する進行期パーキンソン病の被験者において，統計学的に有意で，臨床的に意味のある改善を示した。運動症状の改善，すなわち 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 時間の補完的増加を，PDQ-39，CGI-I 及

びUPDRSの健康関連及びQOLの指標での改善と合わせて検討した結果，LCIG治療の症状改善の全体が示された。報告された有害事象は，医療機器に関連した処置及びレボドパで治療されている進行期の疾患の患者集団での発現が予想されたものであり，大半は軽度又は中等度であり，経時的に軽減した。統計学的に有意で，臨床的に意味のある有効性及び許容できる安全性及び忍容性の結果から，LCIG の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。本試験から得られたデータは，LCIG システムが，進行期パーキンソン病で治療上の選択肢が限られた患者に臨床的に意味のある長期的なベネフィットをもたらす可能性があることを示している。

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 101-002（41453）

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	アジア人	42.7	154.94

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG 20/5 mg/mL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（380）	380 日

重篤な有害事象，多発ニューロパチー，死亡に至った有害事象，中止に至った有害事象

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	RIGHT TENSION PNEUMOTHORAX	気胸	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	多分関連あり	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] 歳アジア人女性である本被験者に，生命を脅かし，入院期間の延長をもたらす，気胸の有害事象が発現した。1 日目に，N-J チューブ留置術が施行され，治験薬の投与が開始された。8 日目に，被験者は経皮内視鏡的胃瘻（PEG）造設術を受け，J チューブが試みられたが，消化器病専門医はトライツ靭帯に進めることができなかった。術中の腹部 X 線では，内視鏡は適切な位置にあり，新たに留置された胃瘻チューブは遠位端がトライツ靭帯領域にあった。腹腔内遊離ガスが認められ，小腸のループはガスで満たされていた。これは手術に続発するものである可能性が最も高かった。被験者は病室に戻ると高度の腹痛及び呼吸困難を訴え始め，疼痛治療のため paracetamol と meperidine の投与を受けた。被験者は発汗し，酸素飽和度は 74%であり，右側の呼吸音低下がみられた。再度の腹部 X 線で，大きな右緊張性気胸の interval development が認められ，腹腔内遊離ガスは持続しており，PEG は先の X 線と同様であった。胸部 X 線で，右側に高度の緊張性気胸が認められ，縦隔の左への移動を伴っていた。呼吸器内科で胸腔チューブを留置したところ，即座に症状が緩和された。しかし，気腹に続発する著しい腹痛は持続した。41 日目に，疼痛治療のため morphine が投与され，その後，2 日間の meperidine 投与に切り替えられ，その後さらに，2 日間 acetaminophen-hydrocodone 投与に切り

替えられた。経過観察の胸部 X 線で右側の肺再拡張が認められた。その後，Gastrografin 及びバリウム飲み込み検査を行ったが，食道裂傷は認められなかった。

その後の数日間，経過観察の胸部 X 線で引き続き右肺の再拡張が認められ，気腹の残存若干があり，酸素飽和度は安定し，息切れの訴えはなかった。10 日目に，被験者は胸腔チューブが抜けていたことに気がついた。息切れはないようであり，酸素飽和度は安定を保っていた。この後の胸部 X 線で，わずかな右側気胸の再発がわずかに認められた。退院前に胸部 CT を行ったところ，右側気胸の残存が若干認められたが，食道裂傷の所見は認められなかった。12 日目の退院日には，治験薬の注入速度は 4.8 mL/時であり，これにより全体的なジスキネジアの程度が軽減される一方で，被験者は最大限ベネフィットを得ているようであった。被験者は頭部ふらふら感，悪心又は眠気を否定し，息切れ又は歩行障害はみられなかった。気胸の事象は，治験薬の投与を中断することなく 15 日目に回復したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，気胸の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。本事象の他の原因として提示されたものは，時間的な順序が示唆するものであり，手技が多分関連ありとされ，また，気腹が存在したことから，腹腔内ガスが経横隔膜リンパ管又は横隔膜欠損を通して胸膜腔に入った可能性があった。

被験者番号 101-003（41453）

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	50.5	160.02

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
LCIG 20/5 mg/mL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	16 日

重篤な有害事象，多発ニューロパチー，死亡に至った有害事象，中止に至った有害事象

	報告語	MedDRA 基本語	開始日（試験日）	終了日（試験日）
1.	PERITONEAL ABSCESSES STATUS POST PEG-J INSERTION	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（21）
2.	PERITONEAL ABSCESSES STATUS POST PEG-J INSERTION	腹膜膿瘍	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（21）
3.	PERITONITIS [STOMA COMPLICATION]	消化管ストーマ合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（21）
4.	PERITONITIS [STOMA COMPLICATION]	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（21）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	高度	多分関連あり	投与中止	回復	該当
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中止	回復	該当
3.	該当	軽度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
4.	該当	軽度	多分関連あり	無し	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 5[redacted] 歳の白人女性である本被験者に，腹膜膿瘍，腹膜炎，医療機器挿入合併症及び消化管ストーマ合併症の有害事象が発現し，入院期間の延長に至った。–1 日目に N–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。被験者は治験薬に対して良好な反応を示し，8 日目に PEG-J が留置された。9 日目に，創部排液及び PEG-J 部位周囲の紅斑が認められた。消化器外科に相談したが，臨床的に重大であるとは思われなかった。透明な黄色がかった創部排液が続き，9 日目から間欠的な低グレードの発熱が発現し，10 日目には最高で華氏 100.6 度であった。PEG-J がストーマ内にまで進んだため胃液が漏れているものと思われた。チューブを調整したが排液は続き，約 2–3 時間ごとにドレッシングがほぼ完全な飽和状態

となりドレッシングの交換を必要とした。11 日目に，消化器外科に相談したところ，被験者は安定しており退院が可能であり，その時点で抗生物質は必要ないとされた。14 日目に被験者は経過観察のため来院して PEG-J 部位の再評価を受け，ストーマ部位の縫合が行われた。

全血球数の測定及び創部培養・感受性検査を行った。15 日目に，臨床検査結果及び予備段階の創部培養結果が得られた。結果から，被験者が臨床的に症候性でないことを考えると，「strep A（A 群溶連菌）」は胃内細菌叢のものである可能性が高いことが示された。華氏 101.6 度の体温は臨床的に重大であるとは思われず，抗生物質は不要と判断された。16 日目に，被験者から電話があり，悪心，嘔吐又は食欲減退はないと報告された。被験者は軟便を呈しており，PEG-J 部位の著しい不快感は否定した。PEG-J 部位周囲の発赤は依然として持続しており，わずかに腫脹を伴っていたが，2 日前の来院以降に悪化はみられなかった。神経学的に，被験者は治験薬がまだ効いていると感じており，治験に満足していた。1 時間後，被験者から再び電話があり，PEG-J チューブ内に明るいオレンジ色の液体があることにたった今気付いたと報告された。LCIG カセットから出た時は白色であったが，ポート通過後，明るいオレンジに変わり始め，その後，外部固定プレートに達する時までに暗いオレンジ色 / 褐色に変わったとのことであった。LCIG カセットから出た時は白色であったが，ポート通過後，明るいオレンジに変わり始め，その後，外部固定プレートに達する時までに暗いオレンジ色 / 褐色に変わったとのことであった。造影及び非造影の腹部のコンピューター断層撮影（CT スキャン）を行い，創部培養，臨床検査，血液培養 × 2 及び尿培養・感受性検査を行った。被験者は腹膜膿瘍の一次診断を受けて入院した。CT スキャンで，2 個の大きな腹部膿瘍，軽度の腹膜炎，腹水，左下肺葉無気肺，及び右横隔膜下の大量のガスが確認された。臨床検査結果では，白血球（WBC）数は 27.5 thou/mcL（基準範囲：提示無し），好中球絶対数（ANC）は 23.9 thou/mcL（基準範囲：1.4–6.5）であった。標準的な腎臓・尿管・膀胱撮影（KUB）で，PEG-J チューブ類が胃内にあることが認められた。治験薬は中止され，膿瘍の CT ガイド下ドレナージが行われ，わずかに 25 mL の液体がガスとともに除去された。17 日目に，胸部 X 線で腹腔内遊離ガス及び大量の左滲出液が認められた。被験者は診断的腹腔鏡検査を受け，同時に腹腔の洗い出し及び膿瘍のドレナージが行われた。胃が腹壁から離れているところでチューブの位置ずれが認められ，また，チューブ周囲の穴が非常に大きく，腹腔内への胃内容物の漏出が認められた。胃縫合術が行われ，胃の穴が縫合された。この時点で PEG-J チューブも抜去され，sinemet の投与が開始された。18 日目に，胸部 X 線で結腸に造影剤の像が認められ，気腹は減少したようであり，左胸水，左肺底部のコンソリデーション / 無気肺が認められ，他の肺浸潤物には以前の検査と比べて変化はみられなかった。その後の数日間，被験者は無熱であり，vancomycin，piperacillin-tazobactam 及び fluconazole の投与を受けた。

21 日目の臨床検査結果では，WBC 数は 11.7，ANC は 9.2 であった。腹部創から 16 日目に採取した嫌気培養の最終報告で，Bacteroides fragillis β-ラクタマーゼ陽性，稀な Prevotela loescheii β-ラクタマーゼ陽性，及び Streptococcus intermedius 陽性が示された。治験責任医師は，無気肺，腹水，腹膜炎，及び白血球数増加はすべて重篤とはみなさず，21 日目に回復したと報

告した。被験者は 21 日目に退院した。腹膜膿瘍，腹膜炎，消化管ストーマ合併症，及び医療機器挿入合併症はすべて，21 日目に回復したと判断された。

治験責任医師は，腹膜膿瘍，腹膜炎，医療機器挿入合併症及び消化管ストーマ合併症の事象は治療システムと多分関連ありと判断し，腹膜膿瘍及び医療機器挿入合併症が治験薬中止の理由であるとした。治験依頼者は，これらの事象は治療システムとの関連あるかもしれないと判断した。