被験者番号 101-004（41453）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	86.6	173.99

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（386）	386 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.	INTERMITTENT LEFT FACIAL DROOP	第７脳神経麻痺	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（189）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（219）
2.	LEFT FOOT WEAKNESS	筋力低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（201）	未回復
3.	DUODENAL BLEED SECONDARY TO PERFORATION DURING J-TUBE REPLACEMENT	小腸出血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（291）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（295）
4.	DUODENAL PERFORATION (DURING J-TUBE REPLACEMENT)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（291）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（295）
5.	DUODENAL PERFORATION (DURING J-TUBE REPLACEMENT)	十二指腸穿孔	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（291）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（295）
6.	DUODENAL HEMATOMA [DEVICE COMPLICATION]	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（367）	未回復
7.	DUODENAL HEMATOMA [DEVICE COMPLICATION]	腸血腫	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（367）	未回復

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当せず	軽度	関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当せず	中等度	関連なし	無し		該当せず
3.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
4.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
5.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
6.	該当	軽度	多分関連あり	無し		該当せず
7.	該当	軽度	多分関連あり	無し		該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳の白人男性である本被験者に，十二指腸穿孔，小腸出血，及び医療機器挿入合併症の有害事象が発現した。これらは入院に至り，処置を必要とする重大な医学的事象であった。

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。4 日目に PEG-J が留置された。290 日目に，被験者は，ポンプが「high pressure volume」のアラームを発しており，PEG-J チューブに水をフラッシュできないと報告した。291 日目に，蛍光透視法による X 線で，十二指腸内で PEG-J チューブがもつれていることがわかり，チューブを交換する必要があると決定された。手技中に十二指腸内に少量の「出血」が認められ，穿孔が疑われた。チューブ留置中の穿孔及び出血の疑いのため，被験者の十二指腸に 2 個の内視鏡クリップを留置した。手技後の X 線で後腹膜ガスが認められた。被験者は入院し，感染予防のために piperacillin-tazobactam の静脈内投与を受けた。腹痛を hydromorphone で治療し，腹膜炎の所見はみられなかった。293 日目に，被験者は下痢の非重篤な事象が発現した。295 日目に，Clostridium difficile 毒素 A 及び B は陰性であった。295 日目に，被験者は退院した。296 日目に，経口 metronidazole による救済治療を開始した。PEG-J チューブ留置中の穿孔に続発する十二指腸出血の事象は，その時点で回復したと判断された。その時点で被験者は神経学的に順調であると報告され，合併症を発症することなく LCIG の投与が続けられていた。298 日目に実施した臨床検査で，Campylobacter，Salmonella 及び Shigella は陰性であった。299 日目に，下痢の事象は大幅に改善したと判断された。

治験責任医師は，十二指腸穿孔，小腸出血，及び医療機器挿入合併症の事象はすべて治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，事象はすべて治療システムと関連あるかもしれないと判断し，十二指腸穿孔及び小腸出血は留置術中の偶発的事象であるとした。

事象 4 及び 5 の臨床経過：

367 日目に，被験者に腸血腫及び医療機器挿入合併症の医学的に重要な事象が発現した。被験者は下位肋骨に限局される右上腹部の圧痛を報告していた。386 日目に，造影及び非造影下で，腹部の CT スキャンを実施した。3.8 × 3.0 cm の嚢胞状の腫瘤が前遠位胃の外表面に入り込んで

おり，367 日目の直近の超音波で認められた複合嚢胞性病変と一致していた。この病変は，内視鏡下での胃空腸瘻チューブ留置中の粘膜損傷の疑いのために以前に内視鏡外科手術用クリップが留置された部位でもあった。病変の出現は非特異的であったが，既往歴から古い血腫であることが示唆された。これは 6 年前の検査では認められなかった。空腸内で腸重積を起こした 3 cm の部分は，臨床的に重要である可能性は低かった。わずかな心嚢液貯留又は肥厚については，以前の検査から変化はみられなかった。両側腎嚢胞が認められた。両肺底部の非特異的な点状の肺結節が 2 個認められた。4 mm の小舌小結節は以前の検査から安定しており，外側右肺下葉の 1 mm の小結節は以前の検査には含まれていなかった。アテローム硬化性血管疾患が認められた。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，医療機器挿入合併症及び腸血腫の事象はいずれも治療システムと多分関連ありと判断し，試験の 291 日目に報告された十二指腸穿孔及びその後の出血によって十二指腸血腫が引き起こされたとした。治験依頼者は，医療機器挿入合併症及び腸血腫の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，十二指腸血腫はもつれた機器のチューブ類が動いたことによる損傷の可能性があるとした。

被験者番号 102-002（41284）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	72.3	172.72

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（392）	392 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.	ANEMIA	貧血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（175）
2.	ACUTE ABDOMINAL PAIN (PROCEDURE COMPLICATION)	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）
3.	ACUTE ABDOMINAL PAIN (PROCEDURE COMPLICATION)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）
4.	PNEUMOPERITONEUM AFTER PEG-J TUBE PLACEMENT	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（28）
5.	PNEUMOPERITONEUM AFTER PEG-J TUBE PLACEMENT	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（28）
6.	BLEEDING HEMORRHOIDS	痔出血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（17）
7.	DYSPHAGIA	嚥下障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（18）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（28）
8.	GENERALIZED WEAKNESS	無力症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（209）	未回復

	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	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
3.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
4.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
5.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
6.	該当	高度	関連なし	無し	回復	該当せず
7.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
8.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず

事象 1，2，3，4，5，6 の臨床経過：

19[redacted] 年からパーキンソン病，20[redacted] 年から便秘，20[redacted]年から痔核の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，貧血，痔出血，気腹，処置後合併症，嚥下障害，及び腹痛が発現し，入院期間の延長に至り，また，随伴する非重篤な事象として誤嚥，及び食欲減退が発現した。ベースライン時の UPDRS で，被験者は時折息詰まりを発現することが示された。-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。6 日目に，痔核からの若干の出血（これは同日に回復した）及び貧血が発現した。8 日目に，経皮胃空腸瘻（PEG-J）チューブが留置された。9 日目に，急性腹痛が発現した。これは左肩に放散し，運動により悪化した。腹部コンピューター断層撮影（CT スキャン）で大量の腹腔ガスの存在が認められ，腹膜炎の所見はみられなかった。両側依存性無気肺がスキャンで認められるとともに，腹部膨満が観察された。状態が改善されたことから，被験者は 11 日目に退院し，その時点で腹痛は回復していた。12 日目に，腹部膨満，疼痛，限られた経口摂取，及び食欲不振が発現し始め，13 日目に出血性痔核が再発した。被験者は救急治療室を受診し，そこで腹部の CT スキャンを実施したところ，活動を制限する気腹の著しい悪化が認められ，PEG-J チューブは適切に留置されており，腹膜炎の所見はみられなかった。消化器病専門医は，腹腔内ガスの原因は，ストーマのバンパー接続が不良なためガスが漏れたことに続発するものと報告した。連続的な臨床検査を以下に示す。

試験日	ヘモグロビン （基準範囲：提示無し）	ヘマトクリット （基準範囲：提示無し）	赤血球 （基準範囲：提示無し）
3 日目	12.9 mg/dL	38.6%	報告無し
9 日目	13.1 mg/dL	37.9%	3.94 M/uL
10 日目	12.9 mg/dL	38.6%	4.02 M/uL
13 日目	11.2 mg/dL	30.9%	3.44 M/uL
14 日目	11.2 mg/dL	32.8%	3.44 M/uL
15 日目	10.6 mg/dL	30.9%	3.27 M/uL

17 日目に，被験者は貧血を伴う出血のため痔核切除術を受けた。18 日目に，嚥下能力の低下が認められ，そのため入院期間が延長された。19 日目の完全な動的バリウム飲み込み（試験）で，嚥下障害及び誤嚥が発現していることが示された。その後，被験者の栄養状態，筋力を向上させ，嚥下機能をモニタリングするため，経胃管栄養が実施された。被験者は，治療により，徐々に改善を続け，27 日目に再度行ったバリウム飲み込みで有意な改善が認められた。栄養管は抜去され，被験者は経口によるピューレ食に忍容性があった。治験責任医師によると，嚥下障害はパーキンソン病に関連するものであったが，挿管を伴う全身麻酔，貧血，及び経口摂取の減少に関連して減退が認められた。27 日目に，胸部 X 線で気腹の回復が認められた。28 日目に，嚥下障害及び気腹の事象は回復したと判断され，被験者は退院した。貧血の事象は 175 日目に回復したと判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，気腹，処置後合併症，嚥下障害，及び腹痛の事象は治療システムと多分関連ありと判断し，痔出血，及び貧血の事象は関連なしと判断した。治験依頼者は，すべての事象が治療システムと関連あるかもしれないと判断し，他の原因としては，以下の通りとした：気腹は経皮的腹部手術の既知のリスクである；痔出血は気腹による腹腔内圧上昇もしくは被験者が疼痛に反応していきんだことに関連する可能性の方が高い；嚥下障害も腹腔内圧上昇と関連あるかもしれない；腹痛は胃内視鏡手術が胃に損傷を引き起こした結果であるかもしれない；貧血は医療機器挿入手術に関連あるかもしれない；痔出血も一因であった可能性がある。

被験者番号 102-003（41284）

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	87.3	177.80

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（387）	387 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.	FACIAL LACERATION	裂傷	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（47）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57）

	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	関連なし	用量減量	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からパーキンソン病，20[redacted] 年から症候性起立性高血圧，20[redacted] 年[redacted]月から不安障害の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，不安，失神及び転倒の非重篤な有害事象及び顔面裂傷の重篤な事象が発現し，入院に至った。ベースライン時に，被験者は PDQ-39 の評価で時々不安を感じると報告し，時折の転倒を伴う中等度の歩行困難及び姿勢反射の欠如を UPDRS 評価ツールで報告した。-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。4 日目に PEG-J が留置された。被験者は，46 日目から不安発作が増加していると報告した（これが重症度の増加を意味するのか，頻度の増加を意味するのかの詳細は提供されなかった）。治験薬の用量が減量された（詳細は提供されなかった）。

47 日目に，失神エピソードを呈し，そのため床に転倒して顔面をロッキングチェアにぶつけた後，被験者は入院した。被験者は転倒前にめまいを感じたと報告した。被験者は短期間意識を失ったとも報告した。バイタルサインは正常と報告され（詳細は報告されなかった），被験者は左頬骨のすぐ下に顔面裂傷があり，救急治療部で縫合が行われた。臨床検査（CBC，ヘモグロビン，生化学検査，トロポニン及び尿検査を含む）及び胸部 X 線には，注目すべき結果はみられなかった。心電図で促進性接合部調律及び非特異的 ST 異常が認められた。しかし，被験者のパーキンソン病のため，ベースラインを得ることは困難であった。頭部，顎顔面，頸椎，胸椎，腰椎及び骨盤のコンピューター断層撮影（CT スキャン）は正常であった。失神エピソードは，パーキンソン病に関連した自律神経異常反射，起立性低血圧，及び徐脈に続発したものである可能性が高いと思われた。治験責任医師によると，被験者は複数回の失神エピソードの既往歴を有していた。入院中，被験者は相対的な血液量減少の治療のため静脈内補液の投与を

受け，不安の治療のため clonazepam，sertraline，及び trazadone に加えて fludrocortisones 及び venlafaxine の漸増投与を受けた。治験薬の投与は中断されなかった。不安，失神及び転倒の事象は 47 日目に回復していた。48 日目に被験者は退院した。退院の日に，被験者は非重篤な起立性低血圧を示したが，静脈内補液により，ベースラインの収縮期血圧である 100 まで改善した。被験者は 57 日目に顔面裂傷から回復した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，裂傷の事象は治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，当該事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 104-001（41279）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	68.2	186.69

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（385）	385 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.	PERITONITIS (SECONDARY PROCEDURE) PEGJ PROCEDURE	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（58）
2.	PERITONITIS (SECONDARY PROCEDURE) PEGJ PROCEDURE	処置後合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（58）

	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	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴がない 4[redacted] 歳白人男性である本被験者に，腹膜炎及び処置後合併症の有害事象が発現し，そのため入院期間が延長された。-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。8 日目に PEG-J チューブが留置された。8 日目に，被験者は腹痛を発現し，腹部 X 線で広範囲の気腹が認められた。10 日目に実施した腎臓・尿管・膀胱撮影（KUB スキャン）及び胸部 X 線で，右中肺野に線状無気肺が認められ，腹部に大量の遊離ガスが認められた。8 日目及び 11 日目に，ampicillin-sulbactam が静脈内投与された。被験者は 8 日目から 10 日目まで morphine の投与を受け，10 日目から 11 日目まで oxycodone の投与を，11 日目から 38 日目まで ketorolac の投与を受けた。被験者は退院したが，退院日は確認されていない。15 日目に，被験者は経過観察のため消化器病専門医の診察を受け，疲労，筋力低下，口内乾燥，発熱（詳細の提供なし），及び腹痛を有することが認められた。腹部は柔らかく，腸音が認められた。PEG-J チューブ部位は清潔で，乾燥し，無傷であった。被験者は，腹部膨満は軽減され，腹痛は着実に改善されていると報告した。

被験者は自由に食事を摂ることができており，必要に応じて鎮痛薬を服用していた。20 日目に，治験実施計画書に定められた腹部の X 線診断が実施され，以前に認められた気腹の回復がみられ，胃瘻ボタンは胃体部上にあり，結腸に大量の便が認められた。被験者の体温及び全血球数に関する詳細は提供されず，肝機能検査はベースライン時にも 8 日目及び 15 日目にも実施されなかった。処置後合併症及び腹膜炎の事象は 58 日目に回復したと判断され，同日には被験者はもう腹痛を訴えなかった。これらの事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹膜炎及び処置後合併症の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 104-002（41279）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	62.7	170.18

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（385）	385 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.	SEVERE ABDOMINAL PAIN	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（28）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（29）

	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	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 5[redacted] 歳白人女性である本被験者に，入院に至る腹痛の有害事象を発現し，また，悪心，嘔吐及び多汗症の非重篤な事象を発現した。–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。8 日目に PEG-J チューブが留置された。27 日目の夜に，被験者は頭痛を訴えた。28 日目に，被験者は悪心を発現し，2 時間後に腹痛を発現した。被験者は，急性腹痛，悪心，嘔吐及び多汗症のため胃腸科から救急治療室に送られた。入院時の腹部 X 線で少量の小腸ガスが認められ，経鼻胃チューブの非閉塞性パターン及び interval placement が認められた。小腸閉塞と穿孔とバンパー埋没を比較して除外するため，経口造影剤を用いた腹部及び骨盤のコンピューター断層撮影（CT スキャン）を行った。胃胃空腸瘻チューブの安定化ボタンの内側部分が幽門洞内に認められ，モリソン窩及び肝周囲腔内に少量の遊離液体が認められ，十二指腸の第 2 部分及び第 3 部分に軽度の非特異的な拡張がみられ，これはイレウスを反映したものである可能性が高く，機械的閉塞の所見はみられず，急性の骨盤異常もみられなかった。

被験者は入院し，hydromorphone 及び ondansetron による治療を受けた。入院中，治験薬の投与は中断された。治験薬がいつ再開されたかに関して詳細は提供されなかった。29 日目に，被験者は具合がよくなってきていると報告し，腹痛，悪心又は頭痛を否定した。PEG-J チューブの留置をチェックするための腹部 X 線で，胃体中部で PEG-J チューブの内部バンパーと外部バンパーが互いに近づいていることが認められた。PEG-J チューブから小腸内に伸びた長いワイヤーがあった。拡張していない結腸全体にコントラストがみられた。限られた仰臥位のフィルムで

は肉眼的に明白な遊離ガスはみられなかった。被験者は 29 日目に退院し，すべての事象は回復していた。その他の臨床情報は提供されなかった。

治験責任医師は，腹痛の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，腹痛の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。機器の苦情の解析で，PEG-J チューブの外部バンパーを被験者がストーマより遠位に動かしたことが示された。これにより，内部バンパーが遠位に動くようになり，これが原因となって胃閉塞，腹痛，悪心，嘔吐，多汗症及び入院が生じた。

被験者番号 106-002（41287）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	56.4	162.56

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（387）	387 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.	WORSENING OF BACK PAIN	背部痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（110）

	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	中等度	多分関連なし	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted]年から背部痛の既往歴を有する 6[redacted]歳白人女性である本被験者に，背部痛の有害事象が発現し，そのため入院に至った。-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。8 日目に PEG-J チューブが留置された。被験者は 48 日目に背部痛の増強を報告し，それについて神経外科医の評価を受けた（日付不明）。84 日目に，造影剤を用いない腰椎の核磁気共鳴画像法（MRI）で以下の所見が報告された。1）L5-S1 右後側椎間板突出が有意な外側窩の消失を引き起こし，また，包膜嚢から離れる領域の右 S1 root 近くに腫瘤効果を引き起こしていた。2）椎間関節の肥大及び黄色靭帯の肥厚を伴う L4-5 の椎間板膨隆，並びに高度の包膜嚢狭窄及び中等度以上の椎間孔狭窄が両側に認められた。3）左側の椎間板平坦化及び左椎間孔の密集を伴う L3-4 の非対称性の椎間板膨隆が認められた。このレベルで軽度の包膜嚢狭窄が認められている。107 日目に，被験者は入院し，L4-L5 の extreme lateral interbody fusion を受けた。手術後に，被験者は疼痛コントロールのため morphine 及び acetaminophen-oxycodone の投与を受けた。外科手技中，治験薬は約 7 時間中断されたと報告された。

109 日目に，左下肢の脱力及び疼痛の増強のため，帰宅するのは安全でないと判断された。110 日目までに，被験者の筋力は改善されており，歩行器でトイレに行くことができた。被験者は 110 日目に退院し，自宅での補助としてローリング歩行器，室内便器及び理学療法を利用した。当該事象は 110 日目に回復したと判断された。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，背部痛の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，背部痛の事象は治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 115-001（41270）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	91.4	167.64

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（399）	399 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.	IATROGENIC PNEUMOPERITONEUM [POSSIBLY RELATED TO PEG-J PROCEDURE]	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（60）
2.	IATROGENIC PNEUMOPERITONEUM [POSSIBLY RELATED TO PEG-J PROCEDURE]	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（60）
3.	PNEUMATOSIS INTESTINALIS OF CECUM	腸壁気腫症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）
4.	RIGHT UPPER ABDOMINAL PAIN [POSSIBLY RELATED TO THE PEG-J PROCEDURE]	上腹部痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
5.	RIGHT UPPER ABDOMINAL PAIN [POSSIBLY RELATED TO THE PEG-J PROCEDURE]	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
6.	RECTAL FECAL IMPACTION	糞塊	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）
7.	TRANSIENT ELEVATED ARTERIAL LACTATE	血中乳酸増加	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
8.	MINOR LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）

	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	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
4.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
5.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
6.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
7.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
8.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3，4，5，6，7 の臨床経過：

20[redacted] 年から便秘及び糖尿病の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，上腹部痛，腸壁気腫症，気腹，糞塊，血中乳酸増加，医療機器挿入合併症及び白血球増加症の有害事象が発現して，入院期間の延長に至り，胸部X線異常，肺高血圧症，下痢，及び嘔吐の非重篤な事象が発現した。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。4 日目に下痢の非重篤な事象が発現し，6 日目に回復した。9 日目に PEG-J チューブが留置された。

チューブの留置後に，著しい腹痛が発現したが，注目すべきものではないと考えられた。しかし，腹痛は持続し，9 日目にコンピューター断層撮影（CT スキャン）で虚血性大腸炎と一致する盲腸の腸壁気腫症が若干認められた。その時点で，胸部 X 線でも大量の遊離ガスが認められると考えられた。胸部 X 線では，医原性の気腹，肺静脈高血圧症及び左肺底部の板状無気肺が認められた。軽度の乳酸上昇（動脈血中乳酸値が 3.2 mmHg/L［n = 0.50–1.60］）が認められ，これは低下した（11 日目に 1.0 mmHg/L）。また，白血球数のわずかな上昇（10.1×10^9/L）がみられた。AST 及び ALT に上昇はみられなかった。被験者は 6 日間にわたり抗生物質の静脈内投与を受けた。埋伏骨片除去が施行され，被験者は浣腸を受けた。治験薬の投与は 10 日目に中止され，14 日目に再開された。右上腹部痛の事象は 13 日目に回復したと判断された。被験者は消化器病専門医の診察を受け，診察結果は良性であったが，15 日目に，退院の準備ができたと考えられたときに，嘔吐のエピソードを呈した。さらに，CT スキャンを含む腹部の検査が行われた。15 日目の CT で直腸及び結腸に大量の糞便が認められ，この時点で，気腫の疑いは S 状結腸内の大量の糞便及びガスによるものと思われた。15 日目に，嘔吐の有害事象及び左肺底部の板状無気肺は回復していた。治験薬の投与は 15 日目に再び中断され，16 日目に再開された。さ

らに，チューブ，胃ポートと空腸ポートの両方の完全性を検査する評価が行われ，16 日目に実施された X 線でこれらは正常に機能していることが確認された。虚血性大腸炎と一致する盲腸の腸壁気腫症の事象は 16 日目に回復し，直腸の宿便の事象は 35 日目に回復していた。57 日目に，被験者は退院し，通常の投薬計画が適用された。医原性の気腹の事象は 60 日目に臨床的に回復していた。

治験責任医師は，白血球増加症，血中乳酸増加，糞塊，気腹，腸壁気腫症，医療機器挿入合併症，及び上腹部痛の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，上腹部痛，腸壁気腫症，気腹，糞塊，血中乳酸増加，医療機器挿入合併症，及び白血球増加症の事象は関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 119-004（40750）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	75.0	177.80

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（389）	389 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.	HYPOREFLEXIA	反射減弱	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（-15）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（36）
2.	INVASIVE KERATINIZING SQUAMOUS CELL CARCINOMA	皮膚有棘細胞癌	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（103）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（125）

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

事象 1 の臨床経過：

20[redacted]年に扁平上皮癌（前頭部頭皮）及び基底細胞癌（鼻部，頸部）の既往歴を有する 7[redacted]歳白人男性である本被験者に，皮膚有棘細胞癌の有害事象が発現し，これは医学的に重要な事象と判断された。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 PEG-J チューブが留置された。被験者の担当皮膚科医から提供された情報により，被験者は 103 日目に鼻部の 2 個の病変の皮膚パンチ生検を受けたことがわかった。病理報告で，被験者は浸潤性角化型皮膚有棘細胞癌を有すると診断された。125 日目に，浸潤性角化型皮膚有棘細胞癌の外科的治療が行われた。病理報告で，第 1 の病変は 0.5 × 0.5 × 0.1 cm，第 2 の病変は 0.4 × 0.6 × 0.2 cm であることが明らかにされた。生検では，いずれの生検標本でも切除縁の浸潤が認められた。浸潤性角化型皮膚有棘細胞癌は同日に回復したと判断された。治験薬の投与は中断されなかった。

治験責任医師は，皮膚有棘細胞癌の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，皮膚有棘細胞癌の事象は治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 120-002 (41268)

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	93.6	189.99

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.	PARALYTIC ILEUS RELATED TO PEG SURGERY I.E: PEG-J TUBE PLACEMENT	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）
2.	PARALYTIC ILEUS RELATED TO PEG SURGERY I.E: PEG-J TUBE PLACEMENT	麻痺性イレウス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）
3.	PNEUMONIA	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）
4.	SMALL BOWEL INFARCTION	腸梗塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（100）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（106）
5.	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	小腸閉塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（100）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（106）

	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
2.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
3.	該当	高度	関連なし	無し	回復	該当せず
4.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
5.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，医療機器挿入合併症，麻痺性イレウス及び肺炎の有害事象が発現し，入院期間の延長に至った。スクリーニング時の UPDRS 評価ツールにて，まれに息詰まりが認められた。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 PEG-J チューブが留置された。被験者は，チューブ留置から予測され

る疼痛を上回る顕著な腹痛をきたし始めた。疼痛の管理のため，hydromorphone 及び acetaminophen-oxycodone を投与した。9 日目に被験者は，X 線上でみられた腸管ループ膨張及び結腸中の便の所見に基づいて，麻痺性イレウスと診断された。静脈内（IV）輸液とともに，腸管安静及び経鼻胃管留置による褐色液のドレナージなど，便秘及び麻痺性イレウスの治療ための処置も開始されると，患者は安定化した。Fleet 浣腸及びクエン酸マグネシウムの投与が開始された。被験者は無熱であり，白血球数正常であったが，抗生物質 levofloxacin 及び metronidazole の予防投与も開始された。腸穿刺，膿瘍又は腹部感染が疼痛及び合併症の原因である可能性を除外するため，被験者の腹部のコンピューター断層撮影（CT スキャン）が実施された。CT スキャンで穿刺及び膿瘍は認められなかったが，一部に無気肺が示され，肺炎の早期であることが懸念された。胸部 X 線により，両肺底部の気腔疾患を伴う限局性無気肺が右肺底に認められた。10 日目に鎮痛剤を麻薬剤に切り換えた。被験者はたそがれ症候群及び錯乱も発現したがこれらは麻薬剤のほかに被験者が病院にいることにも部分的に関連していた。臨床検査結果の一部を以下に示す。

基準範囲：提示無し	WBC (× 1000 /mm^3)	Hgb (g/dL)	Hct (%)	BUN (mg/dL)	クレアチニン (mg/dL)	総ビリルビン (mg/dL)
11 日目	4.7	11.1	32.2	33	1.7	1.5
14 日目	15.2	14.7	42.9	45	1.3	0.8
18 日目	38.9	10.9	32.3	25	0.8	提示無し
23 日目	15.6	10.6	31.4	23	0.8	0.2

13 日目の胸部 X 線により，PEG チューブ留置に続発した両側の顕著な横隔膜下遊離ガスが認められた。認められた両肺底部の気腔疾患及び / 又は無気肺が，このときにも存在した。14 日目に，感染症に関して専門医の意見を求めたところ，抗生物質を切り換えて cefepime と vancomycin を含めるよう勧められた。探索的な内視鏡的開腹が実施されたが，膿瘍又は穿刺は認められなかった。PEG-J チューブの位置が修正され，現行の管理が継続された。末梢穿刺中心静脈カテーテル（PICC）ラインを留置して ProcolAmine による栄養補給が開始され，後に完全非経口栄養法に切り換えられた。18 日目に，おそらく cefepime に続発した，いくつかの多巣性ミオクローヌスが発現した。抗生物質の投与が中止された。抗生物質の投与中止翌日に被験者のミオクローヌスが回復し，錯乱も回復した。24 日目に被験者から経鼻胃管及び PICC ラインが抜去された。ソフト食を用いた経口食に切り換え，退院に向けた準備が開始された。被験者は 25 日目に退院し，麻痺性イレウス，医療機器挿入合併症及び肺炎の事象は同日に回復と判断され，治験薬の投与の中断はなかった。

治験責任医師は，麻痺性イレウス及び医療機器挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験責任医師は，肺炎の事象を治療システムと関連がなく，入院と多分関連ありと述べた。麻痺性イレウスの事象は，パーキンソン病に続発した消化管運動低下と関連している可能性がより高く，術後に投与した麻薬性鎮痛薬も一部の要素をなすと判断された。

治験依頼者は，麻痺性イレウス，医療機器挿入合併症及び肺炎の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 4 及び 5 の臨床経過：

100 日目に被験者が小腸閉塞及び腸梗塞の有害事象により救急治療部に搬送され入院となった。101 日目に X 線で被験者の腹部前後像を撮影したところ，腹部中央部に複数の拡張した小腸ループの像が認められた。大腸への通気が非常に低いのが認められ，X 線画像上で造影剤の像がみられたのは，膀胱のみであった。骨盤部に静脈結石が認められた。これらの所見は，これらの部位の閉塞と合致すると思われると報告された。同日に腹部及び骨盤部の CT スキャンが実施され，複数の小腸ループに影響が及ぶ右下腹部の内ヘルニアの疑いが認められ，穿刺の所見は認められなかった。腹部 CT スキャンにより，高グレードの小腸閉塞の存在が確認された。探索的な腹腔鏡検査を行ったところ，腹部内の出血，右下腹部の癒着，腸管虚血を伴う内ヘルニア，及び腸間膜肥厚を伴う約 50 cm の腸管虚血の所見が認められたことから，開腹に切り換えなければならなかった。実施された処置は，癒着剥離，回腸結腸切除及び回腸結腸瘻造設であった。小腸梗塞が追加診断された。治験責任医師は，癒着は被験薬と関連なく，被験者に漏出の既往又は PEG チューブ留置後の腹膜炎はないと感じた。被験者に先行する手術歴はなかったが，PEG チューブ留置後の腹痛の既往は確かにあった。PEG チューブの位置は，手術時の位置のままであった。内ヘルニアの正確な位置は不明であった。106 日目に，被験者が安定な状態で自宅へと退院し，小腸閉塞及び腸梗塞の事象は回復と判断され，治験薬の投与は中断されなかった。

治験責任医師は，小腸閉塞及び腸梗塞の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 121-001（42049）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	黒人，アフリカ人又はアフリカ系アメリカ人	79.6	177.80

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（10）	10 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.	ABDOMINAL PAIN DUE TO DISPLACED J-TUBE	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
2.	ABDOMINAL PAIN DUE TO DISPLACED J-TUBE	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
3.	INTRAPERITONEAL AIR IN THE ABDOMINAL CAVITY(DUE TO J-TUBE DISLOCATION)	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
4.	INTRAPERITONEAL AIR IN THE ABDOMINAL CAVITY(DUE TO J-TUBE DISLOCATION)	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	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	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
4.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

20[redacted]年からの幻覚，並びに 20[redacted]年からの不眠症及びうつ病の既往歴を有する 5[redacted]歳黒人男性である本被験者が，腹痛，気腹及び医療機器位置異常の有害事象きたし，入院に至った。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。5 日目に PEG-J チューブが留置

された。9 日目から 12 日目まで，術後痛の治療のために acetaminophen-hydrocodone が被験者に投与された。治験薬を投与が分かっている最後の日は 10 日目であり，この日にこれらの事象により治験薬の投与が中断された。11 日目に腹痛により被験者は救急治療室（ER）に移送された。被験者は覚醒していたが，質問に対して言葉で応答することができず，指示に対し首尾一貫して従った。身体的診察により，柔軟な腹部，及び腹壁防御を伴い中等度のびまん性圧痛が認められた。腹部のコンピューター断層撮影（CT スキャン）により腹腔内に遊離ガスが示され，ガスの量は PEG-J チューブ留置の 6 日後よりも多いと判断された。また CT スキャンによって低吸収の小病変も各腎臓に示されたが，病変のサイズは最大 8 mm であり，特性を評価するには小さすぎた。X 線で上方終板内の顕著な T12（胸椎 12）のシュモール結節及び楔型変形が示された。腰椎変形性椎間関節症が認められた。尿のグラム染色を実施したところ，いずれの微生物も陰性であった。胸部 X 線が実施され，右横隔膜の持続的上昇，右横隔膜に隣接した無気肺の小病変と一致する細かい線状の X 線不透過部，及び肋骨横隔膜角の鈍角化を伴う両肺底部の一般的陰影が示された。被験者は胃内の遊離ガス及びチューブ置換のため入院した。被験者が，チューブ，ポンプ，並びにその他の医療及び日常生活活動に対して自宅での管理に支援を得られないことに気づき，治験中止を決断したことから，15 日目に PEG-J チューブが抜去された。腹痛，医療機器位置異常及び気腹の事象は，15 日目に回復と判断された。

治験責任医師は，腹痛，気腹及び医療機器位置異常の事象を，治験薬と関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，これらの事象を治験薬と関連あるかもしれないと判断し，胃腸管の位置異常は，腹部又は胃内のガスや腹痛を引き起こすことのある比較的よくみられる合併症であると述べた。

被験者番号 126-001（42098）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	94.1	167.64

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（387）	387 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.	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
2.	SYNCOPE	失神	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）

	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	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted]年からの高血圧の既往歴を有する 7[redacted]歳白人男性である本被験者が，失神及び起立性低血圧の有害事象をきたし，入院の延長に至った。1 日目に N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。8 日目に PEG-J チューブが留置された。10 日目に失神及び起立性低血圧が発現した。被験者が目覚めてシャワーを浴び，通路に歩いて行ったところ，通路の端で崩れ落ちるように倒れ，補助を受けてベッドに戻ったと報告された。立位でのバイタルサインは以下のとおりであった。

	寝た状態		座位		立位	
試験日	脈拍数	血圧	脈拍数	血圧	脈拍数	血圧
7 日目（入院時）	提示無し	127/72	提示無し	115/79	提示無し	146/67
10 日目（事象発現時）	106	124/78	100	90/53	101	102/57
10 日目（2 分間歩行後）	提示無し	提示無し	提示無し	提示無し	107	84/38

通路での短時間の歩行後に血圧の低下が認められ，被験者は浮動性めまいを訴え，蒼白となった。被験者が椅子に座っていられる時間は 1 時間しか延長せず，起立性低血圧により入院を続けた。臨床検査値は，白血球（WBC）数 16.09 K/cmm（基準範囲 4.0-10.4）及び好中球 88.2%（45.5-79.7）が顕著であった。治験薬は中断せずに投与が継続され，furosemide 及び lisinopril が 13 日目に中止された。失神の事象は 10 日目に回復と判断された。併用薬 tamsulosin の用量調整が行われた。被験者は 13 日目に起立性低血圧の事象から回復し，自宅へと退院した。退院時の被験者の血圧は 111/70 mmHg であった。

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

被験者番号 127-002（9339）

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	70.9	178.44

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（387）	387 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.	ACUTE ABDOMINAL PAIN (SECONDARY PEG-J PROCEDURE)	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
2.	ACUTE ABDOMINAL PAIN (SECONDARY PEG-J PROCEDURE)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
3.	MASSIVE AMOUNT FREE INTRAPERITONEAL AIR (SECONDARY TO PEG-J PROCEDURE)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
4.	MASSIVE AMOUNT FREE INTRAPERITONEAL AIR (SECONDARY TO PEG-J PROCEDURE)	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当	中等度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	中等度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
4.	該当	中等度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

関連する既往歴がない 7[redacted] 歳白人女性である本被験者が，医療機器挿入合併症，気腹及び腹痛の有害事象を発現し，入院に至った。1 日目に治験薬の投与が開始された。8 日目に PEG-J チューブが留置され，10 日目に退院して帰宅した。治験実施計画書に従って 22 時 00 分に治験薬の投与を中断した。11 日目の早朝に，被験者が急性の腹痛を訴えて救急部（ED）に戻ってきた。腹部及び骨盤部の CT スキャンにより，腹腔内に大量の遊離ガスが示された。PEG-J チューブの

バンパー間の距離が長く，胃壁前部が腸管壁前部の隣接部位から離れていた。以前留置した胃瘻管周辺の前腹壁に伏在肺気腫及びファットストランディングが認められた。肺底からの限られた像から，低依存性無気肺，及び肉芽腫と一致する両肺底部の石灰化結節が示された。患者を手術室に移動し，PEG-J チューブをしっかり固定した。同日の 12 時 15 分に治験薬の投与を再開した。その他に投与された薬剤は，clindamycin，gentamycin，morphine sulfate 及び鎮痛用の acetaminophen-oxycodone であった。退院に関する情報は示されなかった。これらの事象は，13 日目に回復と判断された。

治験責任医師は，気腹，医療機器挿入合併症及び腹痛の事象を治療システムと多分関連ありと判断し，その他に考えられる原因として医療機器との特別な関連を挙げた。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 128-001（41452）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	97.3	198.12

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（370）	370 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.	BILATERAL PARESTHESIAS (NOT POLYNEUROPATHY) IN FEET WHEN "OFF"	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（3）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（22）
2.	DELUSIONS OF FIRE STARTING	妄想	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（265）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（337）
3.	DIFFUSE POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（390）	継続中

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

事象 1 の臨床経過：

軽度のうつ病及び 20[redacted] 年からの軽度の幻聴の既往歴を有する 4[redacted] 歳白人男性である本被験者が，318 日目に処置を要する妄想の医学的に重要な有害事象が発現した。ベースライン時に UPDRS 評価ツールで示されたのは良性の幻覚のみであり，記憶障害又は気分障害は示されなかった。被験者のベースライン時の PDQ-39 から，抑うつ，怒りや苦痛，及び不安を時折感じていることが示された。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。7 日目に PEG-J チューブが留置された。318 日目に被験者が，戸口の上り段に放置されていたゴミ袋を取って袋に火をつけた。ゴミ袋は実際には燃えず，最終的にくすぶりが治まった。320 日目に警察が来て被験者が逮捕された。334 日目に，次回来院時のために日誌を記載するのを忘れないよう告げるため，治験実施医療機関の治験コーディネーターが被験者に電話をかけた。この時

点で介護者から治験コーディネーターに対し，被験者が投獄されていることが告げられた。投獄中に治験薬が中断されたかどうかの報告はなかった。治験実施医療機関が被験者を来院させることができた際に，被験者が 265 日目から火事を起こす妄想を抱いていたが，打ち消すことができるものであったことを明らかにしたが，被験者は 337 日目の治験来院の際に，いまだに火事を起こす考えを抱いていることを否定した。治験責任医師は，できるだけ安全な方法で治験薬の投与を止めて経口 sinemet の用量を調整できるようになるまで，被験者に対する治験薬の投与を継続することを決定した。妄想の事象は回復と判断された。本事象についてこれ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，妄想の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 2 の臨床経過：

370 日目に治験薬の投与が中止された。371 日目に PEG-J チューブが抜去された。390 日目に被験者に多発ニューロパチーの医学的に重要な有害事象が発現しているのが認められ，入院に至った。390 日目に被験者の左母指球が痩せているのが認められた。被験者の左第 4 指及び第 5 指が垂れ指であるのが認められた。正式な筋力検査により，左骨間筋の筋力低下がグレード 4/5 であり，左母指球の筋力低下がグレード 4/5 であるのが認められた。右母指球はグレード 4/5 の顕著な筋力低下であった。左手関節伸筋が 4/5 の筋力低下，左手指伸筋が 4/5 の筋力低下であった。下肢の筋力は両側とも正常であった。ティネル徴候は両側とも陰性であった。両側の二頭筋，三頭筋及び腕橈骨筋の深部腱反射は+ 1 であった。患者の両側の膝の反射は痕跡程度であり，両側のアキレス腱反射は正常であった。足底反射は両側の足趾とも底屈した。感覚検査では，左前腕及び左手に，触覚及び痛覚の一貫性のない低下の異常が認められた。関節位置感覚は両側とも正常であった。左上肢に右上肢を上回る筋力低下があり，左上肢に対する感覚変化を伴っていた。411 日目に神経伝導筋電図試験及びニードル検査を実施したところ，運動及び感覚の両神経のびまん性機能障害を裏づける所見である，感覚反応の消失及び運動反応の振幅低下が認められた。亜急性ギラン・バレー症候群を伴う感覚運動多発ニューロパチーと考えられる，軸索型及び脱髄性の混合的特性が認められた。被験者は，更に精密検査と評価を受けるために 412 日目に入院した。412 日目に腰椎穿刺が実施され，脳脊髄液の検査結果は，アルブミン，CSF IGG 及びたん白質の増加を除いては，正常限度内であった。ESK 及びメチルマロン酸は正常であった。被験者は多発ニューロパチー診断の 1 ヵ月前頃に，1 週間にわたってメトロニダゾール投与を受けていた。治験責任医師によれば，被験者が追跡不能となったので本事象の転帰は不明とのことであり，神経科医の最後の印象は，びまん性多発ニューロパチーで変更なかった。

治験責任医師は，多発ニューロパチーの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，その他に考えられる原因として，虚血性脳卒中，硬膜下血腫，脊髄の疾患，末梢性ニューロパチー，ミオパチー，治験薬の副作用，疾患の進行，及び尿路感染に続発した筋力低下を挙げた。治験依頼者は，治験薬の半減期が短いこと及びニューロパチーの進行から考えて因果

関係において多分関連なしであることが示唆されることを考慮し，多発ニューロパチーの事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。

被験者番号 128-004（41452）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	59.6	177.80

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（400）	400 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.	ABDOMINAL PAIN	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）
2.	EXACERBATION OF PARKINSON'S SYMPTOMS	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（105）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（111）

	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	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，入院の延長に至った腹痛の有害事象及び PEG-J チューブ留置位置不良によるパーキンソニズム増悪の非重篤な事象が発現した。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。6 日目に PEG-J チューブが留置されたが，留置後，疼痛の増悪，並びに硬直，振戦及びすくみなどのパーキンソン症状の増悪がみられた。腹部の CT スキャンにより，予想されるより多い腹腔内 遊離ガス，小腸内のチューブの位置不良，及び胃が前腹壁と直接接する位置にないことが認められた。穿孔を示唆する経口造影剤溢出の所見は認められなかった。チューブ留置位置不良により治験薬の投与が中止され，被験者は経口 sinemet の投与を受けた。7 日目に消化器病専門医がチューブの J 字状部分の位置を調節した。チューブの位置を確認し，本有害事象は回復と判断され，被験者への治験薬の投与が再開された。これ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹痛の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 2 の臨床経過：

本被験者でパーキンソン病が最初に診断されたのは 19[redacted] 年であった。105 日目に被験者にパーキンソン病症状増悪の有害事象が発現し，処置を要する医学的に重要な事象と報告された。具体的なパーキンソン病症状の増悪に関する詳細は示されなかった。重篤な有害事象を伴わない非重篤医療機器苦情報告において，105 日目に，固定されていない治験薬送出ポンプが床に落下し，内部の J 字管が経皮的内視鏡的胃瘻造設（PEG）機器の外部に出てしまったことが，治験実施医療機関から報告された。105 日目に治験薬の投与を中断し，経口 sinemet に切り換えた。106 日目に消化器病専門医が PEG-J チューブ（経皮的内視鏡的胃瘻造設-空腸瘻造設）を交換し，チューブの位置が正しいことが X 線で確認された。107 日目に治験薬の投与が再開され，本事象は 111 日目に回復した。これ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，パーキンソニズムの事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，医療機器位置異常による治験薬の送達への悪影響に対する留意を強調した。

被験者番号 129-002（41286）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	81.8	167.64

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（379）	379 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.	PNEUMONIA, PROBABLE ASPIRATION	誤嚥性肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（5）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（19）
2.	RESPIRATORY FAILURE	呼吸不全	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
3.	BILATERAL HAND WEAKNESS ETIOLOGY UNKNOWN	筋力低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（57）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）

	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	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
3.	該当せず	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

胃食道逆流症及び 20[redacted] 年からの良性前立腺肥大の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，入院の延長に至った生命を脅かす誤嚥性肺炎及び呼吸不全の有害事象，及び吐血，悪心，下腹部痛及び尿閉の非重篤な有害事象が発現した。ベースライン時の UPDRS の評価において，被験者に嚥下困難はなかったが，多少のよだれを伴う顕著な唾液分泌過多があるのが認められた。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。4 日目に PEG-J チューブが留置された。4 日目に被験者は下腹部痛を訴え，便塊除去を要する便秘であるのが認められた。便塊除去後の被験者に触診での疼痛増悪が認められ，フォーリーカテーテルを挿入した。1000 cc の尿を環流後にフォーリーカテーテルを 30 分間閉鎖し，その後に再開放した。尿閉のため，フォーリーカテーテルをそのまま留置した。被験者は 5 日目に朝食を食べたが，昼食は嘔吐して食べることができなかった。腹痛は 1 日中続き，hydromorphone 及び ketorolac が投与された。被験者は夕食を食べたが嘔吐し，吐物は粘液及び「コーヒー残渣」様であった。胸

部 X 線で肺炎が認められ，おそらく誤嚥と考えられた。被験者は華氏 100 度の発熱もきたし，paracetamol が投与された。被験者は，一段と速い努力性呼吸及び不快感の増加を伴って悪化が続いた。Bumetanide 及び morphine sulfate が投与されたが，改善はみられなかった。呼吸の治療を行われたが改善はなく，被験者は集中治療室に移送された。治験薬の投与が中断された。被験者は夜間を通して加圧マスクを使用し，6 日目の朝に挿管された。5 日目の尿培養に菌の増殖は認められなかった。6 日目の痰の分析に，数多くの白血球，グラム陽性球菌，及びまれにグラム陽性桿菌が認められた。6 日目及び 8 日目に採血した血液培養に，菌の増殖は認められなかった。被験者には，6 日目から 11 日目まで vancomycin，6 日目から 8 日目まで piperacillin-tazobactam，8 日目から 11 日目まで imipenem が投与された。悪心及び嘔吐の有害事象が 8 日目に回復し，呼吸不全の有害事象が 10 日目に回復した。被験者は 10 日目に抜管され，16 日目に用量を減量して治験薬の投与が再開された。誤嚥性肺炎の事象が 19 日目に回復し，被験者は退院してリハビリテーション施設に移った。

治験責任医師は，誤嚥性肺炎及び心不全の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，誤嚥性肺炎及び呼吸不全の事象を，関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 138-002（41470）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	101.8	185.42

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.	PROSTATE CANCER	前立腺癌	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（274）	継続中

	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	中等度	多分関連なし	無し		該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年からの勃起不全及び 19[redacted] 年からの良性前立腺肥大の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，274 日目に前立腺癌の医学的に重要な有害事象が発現した。家族歴から，父親が膵癌により 74 歳で死亡しているのが認められた。1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，4 日目に PEG-J チューブが留置された。240 日目に被験者の前立腺特異性抗原（PSA）の増加が認められ（値は報告されず），前立腺炎を発現していると推察された。被験者に ciprofloxacin が投与された。被験者の PSA を再確認したところ（日付不明），依然として PSA が増加しているのが認められた。被験者に 273 日目から levofloxacin が投与され，274 日目に生検が実施された。生検の結果から前癌細胞及び癌細胞が認められ，針生検の詳細は以下のとおりであった：前立腺右中部：腺癌，Gleason スコア 6（3＋3）（腫瘍の波及はコアの 5%未満）；前立腺左尖部：腺癌，Gleason スコア 6（3＋3）（腫瘍の波及はコアの 20%）；並びに右基部，右尖部，右側部，及び右移行部に高グレードの前立腺上皮細胞内新生物（PIN）がみられた。被験者を観察し，後に経過観察することが決定された。380 日目に被験者が試験 S187-3-004 を完了し，事象継続中のまま試験 S187-3-005 に登録された。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）に，被験者の PSA 検査結果が 20 となり，本疾患の治療を受けることを選んだ。コンサルタントの報告によれば，被験者に尿線途絶，尿意切迫感，尿勢低下及び夜間頻尿を含む複数の尿症状が発現し，国際前立腺症状スコア（IPSS）は 13 であった。試験 S187-3-005 の 302 日目の PSA 検査結果は 13.5（基準範囲：0.0–4.0 ng/mL）であった。30 mg の leuprolide 注射薬が投与された。310 日目の胸部 CT スキャンの結果により，肺基部に瘢痕及び小さな心嚢液貯留が認められ，胸部への本疾患の転移を裏づける所見は認められなかった。同日

に行った腹部及び骨盤部の CT スキャンから，前立腺肥大及び複数の腎嚢胞が示され，腹部又は骨盤部への本疾患の転移を裏づける所見は認められなかった。338 日目に被験者が一連の画像誘導放射線治療（IGRT）による毎週の治療を開始し，継続中であった。治験薬の投与は中断されなかった。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は前立腺癌の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，治療システムと前立腺癌の既知の成長速度特性との時間的関係から考えて，前立腺癌の事象を治療システムと関連なし，及び既存の癌と関連する可能性ありと判断した。

被験者番号 146-001（41266）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	93.6	186.69

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（378）	378 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.	PNEUMOPERITONEUM (RELATED TO PEG DISLOCATION)	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）
2.	PNEUMOPERITONEUM (RELATED TO PEG DISLOCATION)	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）
3.	NUMBNESS IN FEET-NOT POLYNEUROPATHY	感覚鈍麻	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（211）	継続中
4.	NUMBNESS IN HANDS-NOT POLYNEUROPATHY	感覚鈍麻	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（211）	継続中
5.	TINGLING IN FEET-NOT POLYNEUROPATHY	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（211）	継続中
6.	TINGLING IN HANDS-NO POLYNEUROPATHY	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（211）	継続中

	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	軽度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	軽度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
3.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
4.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
5.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
6.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 4[redacted] 歳白人男性である本被験者に，気腹及び医療機器位置異常の有害事象が発現し，5 日目に入院に至った。–2 日目に N–J チューブ留置術が施行され（ただし治験薬の投与は開始せず），1 日目に PEG-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。7 日目に被験者が高度の腹痛を発現して気腹及び経皮的内視鏡的胃瘻造設–空腸（PEG-J）チューブの位置異常により入院した。画像診断的介入治療を要請し，CT 誘導下で PEG-J チューブを引き戻し，次に T ピースに固定して腹壁に縫合し，G-チューブを介して PEG-J チューブを固定した。術後の 8 日目に被験者が改善し，PEG-J チューブからの注入が問題なく再開された。本事象の治療として，morphine，ondansetron，piperacillin-tazobactam，fentanyl，glucagon，lidocaine，cefazolin，sodium chlorhexidine gluconate，ammonium sulfate liquid gel 及び sinemet IR が投与された。報告された有害事象は 8 日目に回復した。9 日目に被験者が退院した。本事象に関し，この他の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者とも，気腹及び医療機器位置異常の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 146-004（41266）

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	47.3	157.48

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（85）	85 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.	NEUROGENIC PAIN-NOT POLYNEUROPATHY	神経痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（105）	継続中
2.	ACUTE ABDOMINAL PAIN	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（109）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（113）
3.	ABDOMINAL PAIN(DEVICE/PROCEDURE RELATED)	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（114）	継続中
4.	ABDOMINAL PAIN(DEVICE/PROCEDURE RELATED)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（114）	継続中
5.	SOLID FOOD DYSPHAGIA	嚥下障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（168）	継続中

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

事象 1，2，3，及び 4 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，急性の腹痛，処置後の腹痛，神経痛及び医療機器挿入合併症の有害事象が発現し，入院の延長に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，治験薬の投与が開始された。3 日目に PEG-J チューブが留置されたが，それから間もなく被験者に腹痛が発現した。腹部 CT スキャンを実施したが，結果は陰性であった。被験

者に対し，paracetamol，simethecone，hydromorphone 及び pantoprazole sodium sesquihydrate など，数多くの消化器治療薬及び鎮痛薬が投与された。7 日目に Tylox が開始され，投与継続中であった。被験者は 8 日目に退院したが，退院後も疼痛が持続した。85 日目に治験薬の投与が中止された。92 日目に緩和がみられないまま，被験者から J チューブが抜去された。99 日目に腹痛が緩和しないまま，被験者から PEG-G チューブが抜去された。PEG-J チューブ及び G チューブの抜去は外来で実施されたと報告された。105 日目に被験者が神経痛を発現し，高度の神経因性疼痛と記録された（位置の報告なし）。急性の腹痛により 109 日目に被験者は入院し，急性疼痛のために hydromorphone，metronidazole 及び levofloxacin が投与され，この他に悪心の予防のために ondansetron，不安のために lorazepam，神経因性疼痛のために pregabalin，腹部膨満のために omeprazole，及び不安のために duloxetine hcl が投与された。入院中の被験者で，不安，便秘及び腎結石症の併発症が診断された。腹痛の事象は 113 日目に回復したが後遺症が残り，被験者は退院した。114 日目に高度の腹痛及び医療機器挿入合併症が発現し，これにより治験を早期に終了した。7 ヵ月後の 326 日目に腹痛の治療のために gabapentin が追加され 338 日目に用量が増量され，364 日目に腹痛の治療のために ibuprofen が開始された。神経痛，腹痛及び医療機器挿入合併症の事象は，継続中と判断された。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腹痛の事象を治療システムと多分関連ありと判断し，神経痛の事象を多分関連なしと判断し，処置後腹痛及び医療機器挿入合併症の事象を関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，腹痛及び医療機器挿入合併症の事象を，いずれも治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 148-003（41457）

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	59.1	162.56

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（382）	382 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.	CONSTIPATION	便秘	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（4）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
2.	HAIRLINE FRACTURE OF LEFT HIP	股関節部骨折	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（26）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（109）

	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	多分関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連なし	無し	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からの便秘の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，便秘の有害事象が発現し，入院に至った。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。4 日目に PEG-J チューブが留置された。9 日目に，被験者の夫から治験実施医療機関に対して，被験者が 5 日間にわたるひどい便秘であることが告げられた。被験者の夫は被験者に対して Fleet 浣腸と生食浣腸を行い，緩下薬を服用させた。救急治療室で被験者を評価した後に，埋伏骨片除去のために被験者を入院させた。10 日目に便秘の事象が回復した。治験薬の投与の中断はなかった。

治験責任医師は便秘の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は便秘の事象を，治療システムと関連なしと判断した。

事象 2 の臨床経過：

ベースライン時の UPDRS 評価ツールから，被験者が，転倒に関連するまれな問題を有していることが示された。26 日目に被験者に，転倒，挫傷，裂傷，顔面損傷及び顔面浮腫の非重篤な有害事象，並びに入院に至った股関節部骨折の重篤な事象が発現した。26 日目に被験者は転倒したが，転倒時の周囲の状況を思い出せなかった。被験者は本エピソード後に再び眠ることが

できた。27 日目に被験者が目覚めて左股関節の疼痛に気づき，左股関節部痛，顔面挫傷及び裂傷の評価のために救急治療室に連れて行かれた。被験者は左股関節の毛髪様骨折と診断され，更なる評価及び理学療法の評価のために入院した。頭部及び眼窩の非造影 CT スキャンにて，右眼窩に眼窩隔膜前軟部組織腫脹があるのが示されたが，骨折はなかった。このほかには，脳の画像は正常であった。左股関節の X 線像に骨折又は脱臼を裏づける所見は示されなかったが，両側の股関節及び腰椎の軽度の変性変化が示された。しかし骨盤部の非 IV 造影 CT スキャンから，左寛骨臼の後壁のごくわずかに偏位した粉砕骨折が示された。28 日目に被験者が，補助のために杖及び歩行器を使用して退院した。股関節部骨折の治療として naproxen の投与及び外来での理学療法を行った。109 日目に左股関節部骨折の有害事象は回復したが，後遺症が残った。

治験責任医師は，股関節部骨折の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，股関節部骨折の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 149-001（43025）

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	61.9	172.72

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.	PARKINSON'S DISEASE PSYCHOSIS	精神病性障害	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（71）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（122）
2.	WORSENING OF ANXIETY	不安	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（71）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（122）

	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	用量減量	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	用量減量	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted] 年からの不安及びうつ病，並びにアマンタジンに起因する薬物性の錯乱及び幻覚の既往歴を有する 5[redacted]歳白人女性の本被験者に，精神病性障害及び不安の有害事象が発現し，入院に至った。被験者のベースライン時の PDQ-39 ではいかなる幻覚も否定され，時折のもの覚えの悪さが示された。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。4 日目に PEG-J チューブが留置された。58 日目に LCIG の用量が，1 日総用量 1420 mg から 1 日総用量 1604 mg に増量された．71 日目に被験者は，パーキンソン病性精神病及び不安により入院した。被験者はさまざまな用量で quetiapine fumarate の投与を受けた。入院のこれ以上の詳細は示されなかった。精神病性障害及び不安の事象は 122 日目に回復と判断され，治験薬の投与の中断はなかった。

治験責任医師は，精神病性障害及び不安の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，精神病性障害及び不安の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 149-002（43025）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	アジア人	80.9	172.72

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.	ILLICIT SUBSTANCE USE	物質乱用	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（71）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（74）
2.	WORSENING OF DEPRESSION	うつ病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（71）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（80）

	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	中等度	多分関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

19[redacted]年からの物質乱用，19[redacted] 年から 19[redacted] 年までのコカイン乱用，20[redacted] 年からの時折のパニック発作を伴う全般性不安障害及びうつ病の既往歴を有する 3[redacted] 歳アジア人男性である本被験者に，物質乱用及びうつ病の有害事象が発現し，入院に至った。ベースライン時の PDQ-39 評価ツールにて，被験者が抑うつ感，孤立感及び孤独感をしばしば感じており，時折，泣きやすくなることが示された。被験者は本事象の発現時に，oxycontin，acetaminophen-oxycodone，escitalopram 及び gabapentin を併用していた。–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，4 日目に PEG-J チューブが留置された。被験者は治験薬に対して反応良好であり，このことはパーキンソニズムの「OFF 時間」の短縮に反映されていた。70 日目に，最後の治験薬の投与が行われた。被験者は 71 日目に，妻に行き先を告げずに自宅を後にした。被験者から妻への連絡がなく，72 日目に警察に連絡をした。72 日目の午後に被験者が見つかったとき，被験者がコカインを使用していたことが確認された。被験者は近くの救急治療室に連れていかれ，精神医学的評価が実施され，一晩留め置かれて観察下に置かれた。心電図に正常洞調律及び左房拡大の可能性が認められ，頭部の非造影コンピューター断層撮影（CT スキャン）ではいかなる急性頭蓋内プロセスも認められなかった。73 日目に，うつ病及び物質乱用の更なる入院治療のため，被験者は別の施設に移送された。74 日目に治験薬が再開され，この投与中断期間中，被験者は sinemet 徐放剤で管理されていた。74 日目に物質乱用の事象が回復と

判断された。80 日目に「うつ病悪化」の事象が回復した。105 日目に「うつ病悪化」の非重篤な事象が報告され，これにより escitalopram の用量が増量された。本事象について，その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，物質乱用及びうつ病の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，物質乱用及びうつ病の事象を，治療システムと関連なしと判断し，被験者が薬物乱用，不安及びうつ病の既往歴を有しており，今回のコカイン乱用により，乱用中止時にうつ病のリバウンドに至ったと述べた。

被験者番号 151-002（41456）

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	53.6	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.	STOMA INFECTION; PEG-J SITE; NO CULTURES WERE PERFORMED	術後創感染	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（10）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（36）

	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	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年からの便秘の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者が，10 日目に術後創感染の有害事象が発現して入院に至り，このほかに腹痛の非重篤な事象もきたした。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。3 日目に PEG-J チューブが留置された。7 日目に，被験者から中等度の腹痛の愁訴があった。9 日目の夕方，被験者は PEG-J 部位周辺の分泌物を報告し，救急治療室に行くよう指導された。ストーマ PEG-J 部位の感染及び腹痛の評価のため，10 日目に被験者は入院した。10 日目に J チューブの位置を明らかにするために X 線透視検査が施行され，拡張していない小腸内に J チューブ先端があるのが認められた。同日，腹部及び骨盤部の IV 造影 CT スキャンが施行され，気腹，前部 / 上部腹腔内の少量の体液貯留，左下腹部小腸ループ内に先端が存在する胃空腸吻合（GJ）チューブが認められ，チューブが存在する空腸ループは腸管壁浮腫を示し，便秘と合致する結腸全体にわたる中等量の便，左腎萎縮及び肝嚢胞が認められた。被験者に piperacillin-tazobactam 及び vancomycin が投与された。被験者は 48 時間にわたって絶飲食（nil per os，NPO）とされ，腹痛が改善した。清澄流動食が開始され，耐えられるなら徐々に普通食に進んだ。腹痛は 11 日目に回復した。被験者は doxycycline 及び amoxicillin-clavulanate 投与下で，12 日目に退院した。培養を行わなかったことを治験責任医師が確認した。術後創感染の事象は，36 日目に回復と判断された。治験薬の投与は中断されなかった。本事象に関するその他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，術後創感染の事象を，治療システムと多分関係ありと判断した。治験依頼者は，術後創感染の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，また術後創感染が医療機器留置により腸病変から放出された細菌による感染である可能性が最も高いことを示した。

被験者番号 201-008（41438）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	86.0	174.00

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（385）	385 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.	PERIPHERAL NEUROPATHY LOWER LIMBS(SEVERE LENGTH DEPENDANT AXONAL SENSORY AND MOTOR NEUROPATHY)	末梢性ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（133）	継続中

	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	軽度	関連あるかもしれない	無し		該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 6[redacted]歳白人男性である本被験者に，末梢性ニューロパチーの医学的に重要な有害事象が発現した。本事象は特に注目すべき事象でもあった。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが留置された。8 日目及び 9 日目，被験者に metronidazole が投与された。133 日目に足の痛みが発現し，下肢にチクチク感があった。146 日目の赤沈（ESR）は正常レベルであり，抗核抗体（ANA）は 1：180 希釈で均質型（homogenous 型）のパターンが検出され，メチルマロン酸（MMA）は 13.00 µmol/L（基準範囲：0.06–0.34）であった。175 日目の血液検査にて，ビタミン B12 濃度が 118 pmol/L（基準範囲：125–780）であり，ESR が正常レベル，ANA 力価が 1：160 希釈で陽性であるが臨床的には重要でないことが認められた。全血球数及び血液生化学検査の成績は正常であり，梅毒の酵素免疫測定法による全抗体検査は「反応なし」であった。MMA が 0.81 mmol/L（基準範囲：0.06–0.34）に上昇し，臨床的に重要と判断され，ビタミン B12 欠乏が示唆された。身体的診察により，対称性の波及パターンの感覚運動性末梢性多発ニューロパチーが認められた。

216 日目の神経伝導検査により，高度の神経長依存性の軸索感覚性及び運動性ニューロパチーが確認された。225 及び 254 日目に被験者に対し cyanocobalamin が筋注投与された。

385 日目に被験者は S187-3-005 試験に移行し，治験薬の投与が継続された。S187-3-005 試験の 80 日目の神経生理学試験から，S187-3-004 試験の 216 日目の検査と比較してわずかに改善した高度の神経長依存性の軸索感覚性及び運動性ニューロパチーが示され，これに伴う下肢複合筋活動電位の振幅増加がみられた。127 日目に被験者は S187-3-005 試験への参加を完了した。PEG-J システムの抜去，LCIG の使用継続又は末梢性ニューロパチーの事象について，これ以上の情報は示されなかった。本事象は継続中である。

治験責任医師及び治験依頼者は，末梢性ニューロパチーの事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 201-012（41438）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	82.0	181.00

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（386）	386 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.	WORSENING PARKINSON'S DISEASE SYMPTOMS (SEVERE OFF PERIODS)	オンオフ現象	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（64）
2.	WORSENING PARKINSON'S DISEASE SYMPTOMS (SEVERE OFF PERIODS)	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（64）
3.	GUILLIAN BARRE SYNDROME (ACUTE ASCENDING MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY)	ギラン・バレー症候群	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（156）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（260）

	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	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
3.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴がない 5[redacted]歳白人男性である本被験者に，20 日目，パーキンソン病（の悪化）及びオンオフ現象の有害事象が発現した。ベースライン時の UPDRS 評価ツールから，覚醒中の被験者がその日の 1%–25%を「OFF」状態で過ごすことが示された。1 日目に被験者が入院し，N–J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。1 日目に cabergoline 療法が中止された。

7 日目に PEG-J チューブが挿入され，11 日目の退院時には最適な用量まで漸増した。20 日目に，深い「OFF」期を伴うパーキンソン病症状の悪化が発現した。被験者は夜間に必要に応じて sinemet 100/25 mg を服用した。治験薬の持続注入速度を 6.2 mL/hr から 6.9 mL/hr に増やしたが，増量に対する OFF 期の反応はなかった。31 日目に被験者が救急治療部に行き，午後に「OFF」症状が悪化し，日常生活動作の実施能力に影響すると訴えた。腹部 X 線で PEG-J チューブが十二指腸の位置にあることを確認し，注入機器をチェックした。感染症やその他の疾病の併発は認められなかった。おそらく cabergoline の投与中止に続発したものと考えられる運動緩慢の悪化により，再び治験薬の用量漸増のために被験者は入院となった。レボドパ / カルビドパの注入速度を 6.7 mL/hr から 7.0 mL/hr まで漸増した。被験者はわずかなジスキネジーを残して症状が改善し，35 日目に退院した。本事象は 64 日目に回復した。

治験責任医師は，パーキンソン病及びオンオフ現象の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，その他に考えられる原因として，「本被験者の疾患を管理するには，レボドパ / カルビドパの投与量が不十分と思われる」と示した。

事象 3 の臨床経過：

境界域のビタミン B12 欠乏，右股関節の関節表面置換術，坐骨神経痛，頚椎及び股関節の変形性関節症，右股関節の人工股関節全置換，右股関節の切除関節形成術及び抗生物質含浸スペーサーの挿入，並びに 2 回目の右股関節修復の既往歴を有する本被験者が，156 日目に特に注目すべき事象であるギラン・バレー症候群が発現して入院した。被験者は，10 日目から 241 日目及び 335 日目から 386 日目の間にビタミン B6 減少の非重篤な有害事象が発現し，10 日目から 386 日目の間にモノクローナル免疫グロブリン陽性の非重篤な有害事象が発現した。20 日目に深い「OFF」期を伴うパーキンソン病症状の悪化が発現し，再びレボドパ / カルビドパの用量漸増による治療を受け，64 日目に回復した。156 日目に足のピリピリ感及びしびれ感が発現した。この発現から数日間にわたって症状が拡大し，膝へと波及した。2 週後に手指に同様の症状が出現し，その数日後に顔面下部にも発現した。176 日目に被験者が通常の来院のために治験実施医療機関で身体的診察を受けたところ，足指及び足首の脱力，アキレス腱反射消失並びに足指及び足首それぞれの固有感覚の欠如及び振動感を含め，対称性の運動性及び感覚性ニューロパチーの特徴が認められた。これらの臨床特性から，急性又は亜急性の末梢性ニューロパチーが示唆された。被験者は感染症又は糖尿病をきたしておらず，毒素への曝露もなかった。同日，被験者は検査及び治療のために入院した。178 日目の神経伝導検査で，明確な軸索性又は脱髄性の因子がみられない全般性感覚運動混合ニューロパチーが示されたが，おそらく両側の手首に軽度から中等度の正中神経障害を併発していると思われた。脊髄の磁気共鳴画像（MRI）に急性の変化は認められなかった。体性感覚誘発電位（SEP）検査は脱髄性ニューロパチーを示唆する結果であり，さらにこれはギラン・バレー症候群を示すものであった。入院時の全血球数（CBC）は正常であった。被験者に静注用免疫グロブリン（IVIG）flebogamma が投与された。178 及び 182 日目に認められた GQ1b 抗体の結果は陰性であった。182 日目の脳脊髄液（CSF）

の検査では，白血球，赤血球，単核球及び多形核球いずれも陰性であった。CSF ブドウ糖は正常であり，CSF 蛋白質が 0.71 g/L とわずかに増加しており（基準範囲：0.25–0.55），グラム染色で細菌は示されなかった。183 日目に，CSF 培養に菌の増殖は認められなかったが，頚椎のコンピューター断層撮影（CT スキャン）でびらん性変化の分布が認められ，基礎疾患に関節リウマチがある可能性が示唆されたが，活動性パンヌスを示唆する急性びらんを裏づける所見は認められなかった。185 日目に被験者の白血球数（WBC）がわずかに減少して 3.2×10^9/L となったが（基準範囲：3.7–9.5），これ以外に CBC は正常であった。リウマチ因子を含むその他の臨床検査値は，C-反応性蛋白が 14 mg/L に増加（基準範囲：10 未満），鉄が 39.5 μmol/L に増加（基準範囲：7.0–29.0）及び総グロブリンが 56 g/L に増加（基準範囲：22–39）したのを除き，基本的に正常であった。入院期間中をとおして毎日の肺活量測定値は安定しており，予測できるレベルにあった。188 日目の被験者の感覚消失は頸骨下部のレベルのみであり，足首の筋力は 5/5 であり，依然として被験者は移動に多少の補助を必要とした。被験者は入院してリハビリテーションを受けるために別施設に移送された。リハビリテーション施設で被験者に進展はなく，状態が悪化した。190 日目に元の病院に戻り，このときのロンベルグ試験は陽性であった。被験者は再び静注用 flebogamma の投与を受けた。192 日目に再検査した神経伝導検査では，178 日目の検査と同様に，明確な脱髄性特性のない全般性運動性末梢性ニューロパチーが認められた。198 日目の全骨格検査にて，顕著な所見は認められなかった。226 日目に再検査した神経伝導検査では，以前の結果と比較して被験者の上肢感覚神経電位の振幅が低下しており，運動神経伝導が安定又はわずかに改善しているのが示された。234 日目の SEP 検査から，上肢に由来する大径線維感覚経路の病理特性が脱髄性である可能性が最も高いことが示唆された。178 日目の検査と比較して正中神経 SEP は安定であったが，遅延はしていても最初は存在した脛骨神経 SEP が，このときは記録不能であった。IVIG の副作用に続発して継続中の悪心，嘔吐及び便秘を，domperidone，pantoprazole，ondansetron，pariet，movicol 及び fleets enema で治療した。260 日目に被験者は退院し，このときの身体的診察で上肢及び下肢の正常な筋力，右膝に対する両側足首の反射消失，右膝に対する触覚消失，右膝及び左頸骨中間部に対する振動感覚消失，並びに rollator frame 歩行器での歩行距離に制限がないことが認められた。被験者は自分の身の回りの世話を自分で行うことができた。本事象は，260 日目に後遺症を残して回復と判断された。治験薬の投与は継続中であり，本事象中のパーキンソン病症状はコントロール良好であった。

治験責任医師は，ギラン・バレー症候群の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は本事象を治療システムと関連なしと判断し，別の原因として，自己免疫に起因する可能性が最も高いと考えられるが，免疫付与又は感染症による刺激が原因であることも少なくないことを示した。

被験者番号 202-003（41440）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	67.0	175.00

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（377）	377 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.	PROLONGED "OFF" PERIODS	オンオフ現象	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（73）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）

	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	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からのパーキンソン病の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，63 日目にオンオフ現象が発現し，入院した。ベースライン評価での UPDRS ツールから，被験者に頻繁なすくみ及びすくみによる時折の転倒があり，中等度の歩行困難であり，日中の 26%–50%を「OFF」状態で過ごしていることが示された。1 日目に N–J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが留置された。4 週目（26 日目）来院時の UPDRS ツールにて，歩行時のまれなすくみ，正常な歩行，及び日中の 1%–25%を「OFF」状態で過ごしていることが報告された。

68 日目の予定外来院時の放射線学的チェックにて，PEG-J チューブの位置が移動しているのが確認され，手術を行わずに交換された。73 日目，被験者に長期の「OFF」期が発現し始めた。85 日目に被験者は入院し，このときの敗血症の精密検査は陰性であった。86 日目に治験薬の持続注入速度を 3.8 mL/hr から 4.1 mL/hr へと増やした。87 日目のカテーテル像から，PEG-J チューブが開存しており，正しい位置にあることが示された。90 日目に治験薬の持続注入速度を更に 4.4 mL/hr まで増やした。91 日目に本事象は回復と判断された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，オンオフ現象の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。「長期 OFF 期」の有害事象の原因は不明であったが，治験責任医師は PEG チューブの遮断又は精神的ストレス増加の可能性が本有害事象の一因であるとした，治験依頼者は，本事象が他の

抗パーキンソン病薬と同様に，レボドパ / カルビドパ投与時に発現することがよく知られた事象であることから，本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 203-002（41471）

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	65.0	170.00

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（42）	42 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.	HOSPITALIZATION DUE TO WORSENING DIPHASIC DYSKINESIAS	ジスキネジー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（17）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（19）
2.	WORSENING DIPHASIC DYSKINESIAS	ジスキネジー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（43）	継続中

	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	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当せず	中等度	多分関連なし	投与中止		該当

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted]歳白人女性である本被験者に，17 日目，ジスキネジー悪化が発現して入院し，また 43 日目にジスキネジー悪化の非重篤な事象が発現して治験薬投与の中止に至った。被験者はベースライン時に，ジスキネジーを中等度の有痛性で，完全に消耗性であると評価し，UPDRS での評価では日中の 25%に及んでいた。1 日目に N–J チューブ留置が施行され，治験薬の投与が開始された。7 日目に PEG-J チューブが留置された。17 日目にジスキネジー悪化の症状が始まり，治験での治療が中断され，救急治療部を受診した。18 日目に治験責任医師が被験者の検査を行い，午後 7 時–10 時にのみ生じる運動悪化の愁訴があった。被験者には不全失語症性ジスキネジーが発現して「OFF」現象を呈していると考えられ，18 日目に入院した。治験薬の追加ボーラス投与を試すよう被験者に助言したが断られ，被験者は運動が悪化すると信じていた。運動は苦痛と疲労がきわめて大きいと表された。被験者及び被験者の夫は治験薬を中止することを決定し，経口薬 benserazide hydrochloride-levodopa を再開した。

被験者は当初，数週間で治験薬を再開する話しに喜んで応じ，PEG-J チューブはそのまま残された。臨床検査又は診断検査は実施されなかった。19 日目に被験者は自宅へと退院し，本事象

は回復した。38 日目，朝に 9 mL 及び 3 mL の持続注入及び 2 mL の追加投与で治験薬の投与を再開した。43 日目に再びジスキネジー悪化が発現し，中等度の非重篤な有害事象であるこのジスキネジー悪化の持続により，治験薬の投与が中止された。治験薬の最終投与は同日（43 日目）であった。64 日目に PEG-J チューブが抜去された。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，最初のジスキネジー悪化の重篤な事象を，治療システムと多分関連ありと判断し，その後のジスキネジー悪化の非重篤な事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は最初の重篤な事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 203-004（41471）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	62.7	150.00

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（381）	381 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.	WORSENING SENSORY POLYNEUROPATHY (REDUCED SENSATION IN UPPER AND LOWER LIMBS)	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（199）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（220）
2.	WORSENING SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（220）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（220）
3.	ELEVATED METHYLMALONIC ACID (BLOOD)	アミノ酸濃度増加	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（226）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（696）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当せず	中等度	関連なし	無し		該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
3.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

20[redacted]年からの感覚ニューロパチーの既往歴を有する 7[redacted]歳白人男性である本被験者に，入院に至った末梢性感覚ニューロパチー及びアミノ酸濃度増加の有害事象，並びに多発ニューロパチーの特に注目すべき事象が発現した。被験者に糖尿病の既往歴はなかったが，スクリーニング時に尿中ブドウ糖はごく微量に認められるか陽性であった。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。7 日目に PEG-J チューブが留置された。199 日目に被験者から上肢及び下肢の感覚低下の愁訴があり，多発ニューロパチーと判断された。

220 日目に神経伝導検査が施行され，右正中神経，尺骨神経及び腓腹神経の感覚活動電位の消失が示され，20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した前回の神経伝導検査から悪化した感覚障害を主徴とする軸索型の高度な多発ニューロパチーとの診断が確認された。治験責任医師は感覚ニューロパチー悪化が治療システムに起因するのではないかと疑い，治験薬の投与の中止及び PEG-J システムの抜去のために入院するよう被験者に助言した。232 日目に被験者が入院した。同日のメチルマロン酸（MMA）濃度が，ビタミン B12 欠乏に続発して増加しているのが認められた。一連の臨床検査結果は以下のとおりであった。

	メチルマロン酸 （基準範囲： 0.10–0.50 µmol/L）	ホモシステイン （基準範囲： 4–14 µmol/L）	ビタミン B12 （基準範囲： 140–700 pmol/L）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（226）	3.31	提示なし	提示なし
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（232）	3.31	提示なし	提示なし
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（233）	提示なし	33.0	提示なし
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（275）	0.89	28.5	421
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（696）	0.24	提示なし	713

被験者に hydroxycobalamin が投与され，PEG-J システムは抜去せずに，治験薬の投与を継続した。末梢性感覚ニューロパチーの事象は 220 日目に回復と判断された。被験者は 233 日目に自宅へと退院した。696 日目にアミノ酸濃度増加の事象が回復と判断された。治験薬は中断することなく継続された。

治験責任医師は，末梢性ニューロパチー及びアミノ酸濃度増加の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験責任医師は，多発ニューロパチーの非重篤な事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，これらの事象を治療システムと関連なしと判断し，高度のパーキンソン病患者は飲食が困難であるため栄養障害になるのが珍しくないことから，これらの事象がビタミン B12 欠乏と関連している可能性の方が高いと述べた。

被験者番号 203-005（41471）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	55.0	147.00

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（437）	437 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.	WEIGHT LOSS OF 15KG SINCE BASELINE	体重減少	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	継続中
2.	PNEUMOPERITONEUM (PROCEDURE COMPLICATION)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（18）
3.	PNEUMOPERITONEUM (PROCEDURE COMPLICATION)	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（18）
4.	SEVERE RIGHT FOOT PALSY - MOST LIKELY SECONDARY TO POLYNEUROPATHY	単麻痺	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（437）	継続中
5.	SEVERE RIGHT FOOT PALSY - MOST LIKELY SECONDARY TO POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（437）	継続中

	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	中等度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
4.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
5.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し		該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人女性である本被験者が，気腹及び医療機器挿入合併症が発現し，これらの事象により入院が延長した。1 日目に N–J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。8 日目に PEG-J チューブが挿入され，明らかな合併症は認められなかったが，被験者は顕著な腹痛及び肩痛を訴えた。

腹部 X 線像にて，複数の拡張した小腸ループを伴って広範な腹腔内遊離ガスが認められ，内臓穿孔と合致する所見であった。試験開腹で穿孔はみられず，腹部に若干の遊離ガスが認められた。本事象の治療として，PEG-J チューブの抜去及びフォーリーカテーテルの挿入による PEG-J ストーマの維持を行った。8 日目に治験薬の投与が中断された。被験者はそのまま入院となり，疼痛管理のために parecoxib，fentanyl，ketamine 及び oxycodone が投与された。18 日目に被験者は退院し，本事象は回復と判断された。53 日目に新たな PEG-J チューブが挿入され，55 日目に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は，気腹及び医療機器挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，本事象は，内視鏡下又は外科的に医療機器が留置された際（特に腹壁又は穿孔された内臓を介して腹腔に空気が入りやすい経皮的医療機器の場合）にみられる比較的発生頻度の高い問題に，本治療システムと同程度又はより低い可能性で関連すると述べた。

事象 3 の臨床経過：

特に注目すべき有害事象（AESI）の質問票によれば，食道炎，胃食道逆流症（GERD），並びに栄養障害，食欲喪失及び嚥下障害のエピソードを伴う裂孔ヘルニアの既往歴を揺する本被験者に，本試験の 6 ヵ月間の過程で体重減少が経験し，処置を要する医学的に重要な事象と判断された。スクリーニング来院時の被験者の体重のベースライン値は 55 kg であった。120 日目に被験者が外来で最初に来院した際に，体重減少を考慮して，被験者の栄養状態を最適にするための話し合いを行った（実際の体重減少は報告されず）。不明日（日付の報告なし）に，この問題について話し合った後，被験者の体重は約 2 kg 増加していた。155 日目に被験者から，食物の嚥下困難が増しており，ピューレ状にした一部の食物や流動食しか食べられないと報告があった。ベースライン時の UPDRS においては，被験者は嚥下を正常と報告していた。被験者は，過去 2 週間での逆流，悪心及び嘔吐の頻度上昇も報告していた。医療言語聴覚士に被験者を紹介すると共に，ピューレ状にした食物の摂取を続けるように勧めた。不明日（日付の報告なし）に，被験者が補助栄養食を用いて逆流の積極的な治療を受けた後，失った体重の一部が回復し始めていた。437 日目の被験者の体重は 40 kg であった。治験責任医師は，被験者の体重減少は LCIG の用量漸増中に始まったと報告した。20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月の間に，被験者は体重を回復し始めた。増加した体重は約 4–5 kg であった。治験薬の投与は継続中であった。

治験責任医師は，体重減少の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，体重減少がレボドパ及びカルビドパの投与開始前であると思われること，及び本疾患では食道の運動障害が

よくみられる問題であることから，本事象が被験者の進行したパーキンソン病と関連している可能性の方が高いと述べた。

事象 4 及び 5 の臨床経過：

437 日目，高度の右足の麻痺と表現される下肢の単麻痺，及び処置を要する医学的に重要な事象と判断される多発ニューロパチーが発現した状態で，被験者は最後の治験来院に訪れた。身体的診察で明らかな右の垂れ足が認められ，前回の身体的診察以降に発現した右腓骨神経麻痺が示唆された。被験者は，来院前約 1 ヵ月間にわたり足を引きずっていたが，その他の症状はないと述べた。臨床検査の結果から，血清中のビタミン B12 が 147 pmol/L（基準範囲：140–775 pmol/L），ホモシステインが 16.5 µmol/L（基準範囲：5.0–12.0 µmol/L），メチルマロン酸が 1.16 µmol/L（基準範囲：0.00–0.40 µmol/L），ビタミン B6 が 12.9 nmol/L（基準範囲：20.0–125.0 nmol/L）であることが示された。血液検査の結果から，ビタミン B6 欠乏及びメチルマロン酸（MMA）増加が認められた。454 日目に pyroxidine 及び hydroxocobalamin の投与が開始された。506 日目の神経伝導検査から，右足首の背屈が困難であり，その他のニューロパチーの徴候がないことの説明となる，右総腓骨神経の病変を裏づける電気生理学的所見が示された。437 日目に本事象は継続中であり，麻痺の原因は判別されておらず，被験者は試験 S187-3-005 を開始した。

治験責任医師及び治験依頼者は，下肢の単麻痺及び多発ニューロパチーの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，ピリドキシン欠乏が関与したものと考えられるが，治験薬の影響を除外することはできないと述べた。

被験者番号 203-006（41471）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	58.0	169.00

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（395）	395 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.	ANAEMIA PROBABLY SECONDARY TO VIT B12 DEFICIENCY	ビタミン B12 欠乏性貧血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（161）	継続中

	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	中等度	関連あるかもしれない	無し		該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted]年[redacted]月に基底細胞癌の既往歴を有する 6[redacted]歳白人男性である本被験者に，ビタミン B12 欠乏性貧血の有害事象が発現し，処置を要する医学的に重要な事象と判断された。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。4 日目に PEG-J チューブが留置された。161 日目に被験者に軽度の貧血が発現し，おそらくビタミン 12 欠乏に続発したものと考えられた。395 日目の血液検査で顕著なビタミン欠乏が示され，その処置のために hydroxocobalamin 及び pyroxin の投与が開始された。

	ホモシステイン濃度（基準範囲 5.0–12.0）	葉酸（基準範囲 > 4.5）	ビタミン B12（基準範囲 148–775）	メチルマロン酸（基準範囲 0.00–0.40）	ビタミン B6（基準範囲 20.0–125.0）
395 日目	29.9 usol/L	27.9 mmol/L	138 pmol/L	0.59 usol/L	5.6 mmol/L

貧血の事象は継続中である。治験薬の最終投与は 395 日目であり，被験者が本試験を終了したため，PEG-J チューブの状態に関する情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者とも，貧血の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，レボドパ / カルビドパ-との時間的関係から治療システムとの関連が示唆されるが，進行したパーキンソン病では栄養障害も一因と考えられると述べた。

被験者番号 203-008（41471）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	77.0	173.00

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（385）	385 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.	INFECTED PEG-J STOMA SITE RESULTING IN HOSPITALIZATION	術後創感染	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（19）
2.	PARESTHESIA OF HANDS	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（344）	継続中
3.	SIGNIFICANT WEIGHT LOSS(LOSS OF 11 AND HALF% FROM BASELINE)	体重減少	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（386）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（448）

	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
2.	該当せず	中等度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
3.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted]歳白人男性である本被験者に，10 日目，術後創感染が発現し，入院に至った。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。4 日目に PEG-J チューブが挿入され，7 日目に退院した。10 日目にストーマ部位の疼痛が発現して救急治療部を訪れ，その後に，被験者は状態が悪化した場合は再来院するようにとの指示を受けて退出した。救急治療部への来院について，これ以上の詳細な情報は示されなかった。11 日目に，PEG-J チューブ部位の疼痛，紅斑及び中等度の化膿性分泌物により，被験者は入院した。PEG 創の培養及び検鏡は，グラム陽性及び陰性の桿菌，グラム陽性の球菌，並びに多形性菌を含め，嫌気性菌及び皮膚常在菌叢が混在して陽性であった。

身体的診察で PEG-J 部位周辺は圧痛を伴い柔軟な腹部であった。被験者に発熱はなく，血行力学は安定であった。主診断は PEG-J 漏出及び周囲の蜂巣炎であった。消化器科の顧問医が被

験者の PEG-J チューブを結束ケーブルで再固定し，ストーマ担当看護師がストーマのケアを行った。被験者に対し，静注用 vancomycin，flucloxacillin 及び cephazolin，並びに経口用 dicloxacillin，paracetamol，codeine phosphate 及び ibuprofen も投与された。本有害事象は 19 日目に回復し，被験者は同日，自宅へと退院した。事象中も治験薬の投与が継続された。

治験責任医師は，術後創感染の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 2 の臨床経過：

328 日目に嚥下障害クリニックで被験者はレビューを受けた。被験者は体重減少及び 20[redacted] 年[redacted]月からの嚥下症状の増加を報告した。被験者は食肉又は野菜ともミンチ状にした食物を受けつけず，液体では咳嗽を生じ，錠剤の服用も困難であった。被験者は焼飯を食べることはでき，これが被験者の主食であった。20[redacted] 年 [redacted] 月から唾液の状態に変化はなく，朝に枕カバーが断続的に濡れており，日中に時折よだれがあったが，このために治療薬を服用するつもりはなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月に実施したバリウム飲み込み造影検査変法による検査結果及びここで推奨される飲み込み方を再確認して話し合った。本被験者の能力障害 SA ケアマネージャと共同で，食事の準備を手伝い，1 日 3 回の食事を規則的に提供するための手配を行った。被験者は，ピューレ風の質感の食事を再考し，レシピの提供を受けるために，栄養士にも相談した。被験者は車椅子での生活を強いられており，「在宅」ケアを行うまでは，食事を準備するのが困難であった。本試験のベースライン時の被験者の体重は 77 kg であった。20[redacted] 年 [redacted] 月に「異常な」体重減少が最初に認められた。386 日目の被験者の体重は 67.5 kg であり，試験参加中の体重減少の総量は 12 ヵ月間で 9.5 kg であった。被験者にはうつ病の既往歴もあったが，体重減少の理由になるような重症度ではなかった。被験者は異なるクリニックで体重を計測していたので，常に同じ体重計で同じ時間に体重を計測していたかどうかは不明である。448 日目に被験者がクリニックで診察を受け，体重が増加し始めた。体重減少の事象は回復と判断された。本事象による治験薬の投与の中断はなかった。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は本事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，被験者に 20[redacted] 年から胃食道逆流が発現しており，20[redacted] 年から進行したパーキンソン病が発現していることを考えれば，進行したパーキンソン病による胃食道運動と関連する可能性の方が高いとした。

被験者番号 210-003（41441）

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	58.5	167.00

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（396）	396 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.	SYNCOPE	失神	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）

	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	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からの血管迷走神経性失神，20[redacted] 年からの軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流，軽度の左心房拡張，軽度-中等度の大動脈洞拡張，並びに 20[redacted] 年からの動悸の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，10 日目，失神が発現し，入院に至った。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。3 日目から 7 日目に被験者が症候性の起立性低血圧が発現し，これにより治験薬の用量が減量された。10 日目の朝，被験者は具合が悪かった。その後，被験者は座った姿勢で意識回復し，尿失禁をした状態で発見された。意識回復の期間は不明であった。被験者を床に寝かせ，下肢を挙上させた。救急車の到着時に被験者が目を覚ました。意識を取り戻したときに，被験者は錯乱していなかった。被験者が救急治療部に搬送された後，以前から予定されていた肝生検のために入院した。本事象による診断検査又は臨床検査は実施されなかった。治験責任医師から，被験者に低血圧による失神の既往歴があることが報告された。

本事象の際に血圧は測定されず，10 日目に本事象が回復した際も低血圧の治療は行われなかった。治験薬の投与は継続された。14 日目に PEG-J チューブが留置され，治験薬の投与は継続された。これ以上の情報は示されなかった。

治験薬の有効成分の一つが起立性低血圧を伴い失神の可能性があることが分かっており，治験責任医師は失神の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 211-002（41444）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	91.0	186.00

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（382）	382 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.	INTERMITTENT BURNING SENSATION IN LEGS.DYSESTHESIAS	異常感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（200）
2.	ANAEMIA	貧血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（108）	継続中
3.	ANOREXIA	食欲減退	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（176）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（382）
4.	WEIGHT LOSS 15KG	体重減少	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（176）	継続中
5.	AXONAL SENSORY MOTOR PERIPHERAL NEUROPATHY	末梢性感覚運動ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（301）	継続中
6.	LUNG ABCESS - INFECTIOUS	肺膿瘍	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（339）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（385）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当せず	軽度	関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
3.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
4.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し		該当せず
5.	該当	高度	多分関連あり	無し		該当せず
6.	該当	中等度	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

20[redacted] 年からの体重減少の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人男子である本被験者に，108 日目，貧血が発現し，176 日目に体重減少及び食欲減退が発現し，301 日目に末梢性感覚運動ニューロパチー

が発現したが，これらすべては永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものであり，また 339 日目に肺膿瘍が発現して入院に至った。被験者には糖尿病の既往歴はなかったが，スクリーニング時の尿ブドウ糖の結果は微量又は陽性であった。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，6 日目に PEG-J チューブが留置された。108 日目にヘモグロビン低値となり（正確な値は特定されず），貧血の発現と判断された。一連の臨床検査値を以下に示す。

	ヘモグロビン（基準範囲：130–175 G/L）	ヘマトクリット（基準範囲：0.40–0.52）	赤血球（基準範囲：4.3–6.0 × 10^{12}/L）	フェリチン（基準範囲：提示なし）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（78）	118	0.35	3.93	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（177）	112	0.33	提示なし	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（303）	95	0.29	3.35	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（365）	83	提示なし	提示なし	2 ng/dL
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（371）	100	0.30	3.41	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（415）	94	0.29	3.25	450 ng/L

被験者は 176 日目から体重減少及び嗜眠が発現し，79 日目の PEG-J チューブ部位の黄色ブドウ球菌感染及び 82 日目の PEG-J チューブ再挿入に続発したものと判断された。症状が継続中であったため 262 日目に胸部 X 線が実施され，異常は示されなかった。301 日目に被験者から両下肢のしびれ感及び寒気の愁訴があった。両下肢を触ると暖かであった。303 日目にも依然としてヘモグロビンは低値であったが，体重は安定しており，下肢の錯感覚は過換気の結果であると考えられた。316 日目時点でも両下肢のしびれ感が持続しており，夜に下肢のジストニーがあった。症状が持続していたため 339 日目にコンピューター断層撮影（CT スキャン）が実施され，「肺膿瘍」と表される右中肺葉の病変が認められ，後に 346 日目に感染であることが確認された。346 日目に amoxicillin-clavulanico の投与が開始された。ヘモグロビン低値が継続中であったため，358 日目に被験者は入院となり輸血を受けた（輸血の種類及び量は特定されず）。359 日目に，被験者は amoxicillin-clavulanico 投与により大量発汗が治まったことを認めたが，依然として咳嗽は持続していた。同日実施した胸部 X 線により，右中葉の陰影が 346 日目より大きく改善したことが示された。もう 1 クールの amoxicillin-clavulanico の投与が行われた。入院中にヘモグロビン濃度が改善した。不明日に被験者は退院した。365 日目に，運動悪化及び食欲減退により被験者は入院した。注目すべき身体的診察所見として，腸音欠如，運動緩慢などが認められ，腕の軽度の歯車様固縮とともに，無表情が認められた。神経学的検査から，能力，感覚及び反射が正常であることが示された。368 日目の神経伝導検査にて，四肢の感覚反応欠如が認められた。上肢の運動神経の振幅が軽度に低下していたが，下肢では痕跡程度であった。伝導速度が軽度に低下し，伝導ブロック又は時間的分散はみられなかった。腕の F 波は正常であった。針筋電図に，下肢の線維自発電位及び顕著な神経因性変化が認められ，遠位から近位へと

変化し，下肢での変化が最も大きかった。線維束性収縮電位又は反復的放電は認められなかった。両検査での所見は，軸索感覚性及び運動性末梢ニューロパチーと合致した。

	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (261)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (365)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (415)
ビタミン B12 （基準範囲：200–800 pmol/L）	200	220	> 1400
葉酸 （基準範囲：9–45 nmol/L）	17.4	15.1	> 45

ビタミン A 及び E の濃度は正常限度内にあった。被験者は入院中にニューロパチーのために cyanocobalamin，folic acid，ascorbic acid 及び pyridoxine の投与を受け，貧血のために 2 単位の濃厚赤血球の輸血と ferrous sulfate の投与を受けた。382 日目に食欲減退の事象が回復と判断された。被験者は退院し，これらの事象により治験薬の投与を中断することなく，本試験を完了した。被験者は S187-3-005 試験に登録された。385 日目に被験者の咳嗽が改善して喀痰がほとんど認められなくなり，胸部 X 線により，右中肺葉の膿瘍が回復し，ほぼみられなくなったことが示された。さらに 2 週間にわたって amoxicillin-clavulanico の服用を継続するよう被験者は助言されたが，肺膿瘍の事象は 385 日目に回復と判断された。末梢性感覚運動ニューロパチー，貧血及び体重減少の事象は，継続中であった。本試験の参加終了時における被験者の体重減少は計 15 kg であった。

治験責任医師は，貧血，体重減少及び食欲減退の事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，末梢性感覚運動ニューロパチーを治療システムと多分関連ありと判断し，肺膿瘍を治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。末梢性感覚運動ニューロパチーは，本事象に伴って高頻度に認められるビタミン欠乏と同等又はそれ以下の可能性で関連があり，一般的に本治療システムに末梢性ニューロパチーが伴う傾向がある。貧血は長期的に薬剤誘発性貧血の結果と同等又はそれ以下の可能性で関連があり，体重減少は食欲不振と同等又はそれ以下の可能性で関連があった。食欲不振は本治療システムの交感神経作動特性と同等又はそれ以下の可能性で関連があり，肺膿瘍はその原因として細菌と同等又はそれ以下の可能性で関連があったが，誤嚥によって本事象のプロセスが始まったと考えられる。

被験者番号 212-002（41442）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	85.0	175.00

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（370）	370 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.	SUICIDE DEATH BY HANGING	自殺既遂	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（370）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（370）

	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	関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 の臨床経過：

うつ病，衝動障害，20[redacted] 年からの前頭葉特性，及び 20[redacted] 年からの不眠症の既往歴を有する 4[redacted] 歳白人男性である本被験者は，最近妻と別居して複数のストレッサーに対処しなければならなくなり，370 日目に自殺した（既遂）。

ベースライン時の被験者からは，UPDRS 又は PDQ-39 のいずれの評価ツールでも，うつ病症状の報告はなかった。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，10 日目に PEG-J チューブが留置された。264 日目に抗うつ薬が fluoxetine から citalopram に変更された。266 日目に被験者は，clonazepam，tramadol，codeine 及び alcohol の過量投与・過剰摂取により自殺を企図した。この時点で被験者は，眠れるように薬剤を服用したと主張し，自殺の意図を否定した。被験者から，夫婦の問題に起因する精神的ストレス，転居が必要になるかもしれないこと，及び身体機能の悪化が報告された。clonazepam 及び codeine は本治験外の薬剤であったが，妻の codeine 及び tramadol も多少服用していた。被験者は当該錠剤の正確な服用数を覚えていなかったが，2 リットルの「サイダー」を飲んでいた。被験者は marijuana も使用していた。被験者は一晩観察のため入院し，治療は行われなかった。事象は同日に回復した。335 日目に精神科医の評価を受け，同医師により，被験者の前頭葉に病変がある可能性，並びに家族のストレッサーが顕著であることが認められた。被験者は自傷行為を考えていることを否定し，考えをクリアにして気分を改善するのに citalopram が役立つと感じていた。被験者は普段よりも静かになり，強迫感が低くなり，又は何か物思いにふけるようになり，時々，物事に集中するのに困難をきたしていた。被験者は，過量投与時の自分は自分自身の 25%であったのと比べ，今の自分は自分自身の 65%

であると感じており，過量投与が「助けを求める叫び」であったことを認めた。被験者は過量投与に関して困惑を口にし，追加カウンセリングの必要性を認めた。検査時の被験者の歩行は，異常な側方歩行であった。被験者は協力的であり，明晰な歴史学者のごとくであった。簡易認知検査で被験者には時間，場所及び人物に対する見当識があり，数年前から他者を識別しており，1 回のトライアルで 6 つの物を示したのに対して 10 分間で全 6 種類の項目を完全に想起した。一連の 7 つの問題の計算で小さな間違いがあり，現在の首相を知らなかったが，最近のスポーツのイベントは知っていた。印象として，結婚の解消及び身体機能の悪化を背景として発現した被験者のうつ病エピソードは，回復しつつあった。その他にも心理的苦悩の残存する要素があった。強迫性障害，精神病又は躁行動はなかった。370 日目に被験者が首を吊って自殺した。検死報告書では首吊りが死亡原因とされており，PEG-J チューブは左上腹部にあり，投薬ポンプと「ウエストポーチ状」になっていたと記載されていた。死亡時に治験薬の投与は継続中であった。

治験責任医師は，自殺既遂の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと関連なしと判断し，既存の確証されたうつ病や，最近の離婚，最近の何回もの転居，及び慢性疾患を含むリスク因子と関連する可能性の方が高いとした。

被験者番号 212-004（41442）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	112.0	179.00

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（262）	262 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.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（199）	継続中

	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	中等度	関連あるかもしれない	投与中止		該当

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴又は神経毒性薬への曝露歴のない 5[redacted] 歳白人男性である本被験者に，199 日目に多発ニューロパチーが急性発現し，医学的に重要であり処置を要すると判断された。1 日目に N–J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。7 日目に PEG-J チューブが挿入された。199 日目に，足指のしびれ感及びピリピリ感，並びにすべての手の指先のピリピリ感が発現した。症状は翌月をとおして比較的安定なままに持続した。ただし例外として，歩行の不均衡及び困難の程度が高く，何かにつかまる必要はなくとも，腫脹した足での歩行や歩行感覚に多少の不確実さがあるため，シャワー時の安全性は低かった。レルミット徴候は陰性であった。207 日目の被験者のビタミン B12 濃度は 125 pmol/L と低値であった（基準範囲は提示なし）。215 日目の腰椎穿刺結果から，開口初圧が 15 cm H_2O であることが示された。ボトル 4 の検体の肉眼的外見は澄明かつ無色であり，白血球細胞数が $3 \times 10^6 + /L$，赤血球細胞数が $2000 \times 10^6/L$ であった。蛋白質は 0.34 gm/L であり（正常と判断），ブドウ糖は 3.8 mmol/L であった。非免疫抑制下でモノクローナル IgGκ が 2 本の軽鎖バンドを示し，平均赤血球容積（MCV）は正常であった。赤沈（ESR），総白血球数及び可溶性核抗原は正常であった。一連のビタミン B12 の結果は以下のとおりであった。

試験日	ビタミン B12 定量 pmol/L（基準範囲は提示なし）
207 日目	125（低値）
215 日目	132
220 日目	115（低値）
421 日目	461

220 日目の神経科医による被験者の検査から，首の屈伸での脱力が示された。下肢の緊張は正常で衰弱はなく，短趾伸筋（EDB）の筋量は正常であり，足首の背屈を含めて下肢の緊張及び筋力は正常であった。左三頭筋反射消失，アキレス腱反射消失，及び足底屈筋反応が認められた。膝蓋腱反射は抑制されていたが，強化すると認められた。歩行はパーキンソン型であった。右足首に振動が 3 秒間認められたが母趾には認められず，足指の関節位置異常は認められなかった。足首及び頸骨下部のレベルへのコットンウール検査及びピン刺激痛覚検査への反応はなく，頸骨中間部では両検査とも反応が正常となり，手の触覚又は痛覚の障害はなかった。神経伝導検査から，腓腹感覚神経活動電位が 1.5–1.9 μV（被験者の年齢での正常値は 6 μV 超）と低振幅の軸索感覚性ニューロパチーの変化が示され，おそらく右浅腓骨感覚神経活動電位が 3.1–5.2 μV とわずかに低く，尺骨 F5 が 3.1 μV に低下しており（正常値：5 μV 超），第 1 指から第 4 指のすべての正中感覚神経活動電位が一般に 5 μV 未満と低値であった。複合筋活動電位の大きさ，伝導速度及び F 波の潜時は正常であった。神経科医の評価所見に基づき，被験者はニューロパチーの発現が比較的早く，その原因は不明とのことであった。炎症性の原因を示唆するような，CSF（脳脊髄液）の増加や運動神経伝達速度の遅れはなかった。被験者は cyanocobalamin の筋注投与を 2 週間にわたり毎日受けた後に，3 週間にわたり毎週注入を受け，本事象の治療用に amitriptyline の経口投与を受けた。しかし治療にもかかわらず，被験者のニューロパチーは悪化し続けた。262 日目の神経科医の評価で，膝のレベルへと感覚神経症状が上行しており，書字の困難があり，ペンを感じられないので保持できず，指に腫脹が感じられることが示された。被験者の筋力は正常であったが，反射が完全に消失していた。これは，右膝蓋腱反射及び一部の腕の反射があった 1 ヵ月前よりも悪化していた。膝の振動が 5 秒間へと悪化し，手指の振動は 3 秒間へと悪化した。右母趾の関節位置異常が中等度の移動へと悪化し，右第 2 指の終末インデックスにも小さな移動があった。過去の検査と同様に，頸骨上部までコットンウール検査は知覚されず，ピン刺激痛覚検査は頸骨中間部で痛覚として知覚された。膝のすぐ上まで，触覚は正常にならなかった。近位指骨間（PIP）関節までの手指にはコットンウールの知覚消失があり，手首では正常に知覚された。ピン刺激痛覚検査への影響も同様であった。ロンベルグ試験（Romberg's test）は，1 回の試みで劇的な陽性であった。262 日目に本事象により治験薬の投与が中止された。治験薬は sinemet と置き換えられた。PEG-J チューブが 269 日目に抜去された。被験者は 276 日目に試験を中止した。487 日目に，被験者から症状に変化がないとの報告があった。

治験責任医師は，被験者に併用薬投与歴はなく，cyanocobalamin での集中的治療にもかかわらず 3 週間にわたり悪化し続け，徐々に機能障害が増したことから，多発ニューロパチーの事象

を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，時間的関係及びその他の明らかな病因がないことから，本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 213-001（41443）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	67.8	174.00

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（393）	393 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.	CONSTIPATION	便秘	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（326）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（333）

	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	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 5[redacted] 歳白人男性である本被験者に，326 日目，便秘が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが留置された。319 日目に被験者が下痢を発現し，321 日目に嘔吐を発現した。322 日目に一般開業医の診察を受け，5 日間の roxithromycin 投与及び 1 日 4 回の butylscopolamine 投与が開始された。下痢及び嘔吐は 322 日目に回復した。323 日目，便培養の結果からは，病原菌又は便中の寄生虫は示されなかった。326 日目に再び嘔吐が発現し，抗生物質治療の終了後に便秘を発現した。327 日目に再び嘔吐しはじめ，butylscopolamine が中止された。331 日目に下痢及び嘔吐が悪化した。被験者は 332 日目に，嘔吐及び不快感を伴う腹部膨満により入院した。被験者の便秘は日を重ねるごとに悪化し，入院にまで至った。パーキンソン病症状の悪化により，入院中は約 20 時間にわたり治験薬の用量を増量した。検査にて被験者の腹部に中等度の膨満を認め，胃瘻造設部位周辺に軽度の圧痛があったが，蜂巣炎又は分泌物は認められなかった。PEG チューブは自由に動かすことができた。触知できるヘルニアは認められず，腸音は欠如していた。腹部 X 線により，便が直腸まで満ちている所見が示されたが，閉塞を裏づける所見は認められなかった。一連の腹部閉塞像は腹部中央の上の位置にチューブが蛇行して存在しており，おそらくこれが長く小さな腸管チューブによる PEG を示すと推察される。主診断は便秘と報告された。被験者は，macrogol，Fleet enema 及び lactulose による治療を受けた。

333 日目に被験者は退院し，便秘は回復と判断された。本事象による治験薬の投与の中断はなかった。

治験責任医師は，便秘の事象を，治療システムと多分関連なしと判断し，これと同等又はそれ以上の可能性で butylscopolamine と関連ありとした。治験依頼者は本事象を治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 310-001（41999）

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	54.0	164.00

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（393）	393 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.	ABDOMINAL PAIN,NOT RELATED TO DEVICE OR PROCEDURE	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
2.	FLATULENCE	鼓腸	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
3.	PARESTHESIA OF FEET	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（81）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（185）
4.	POLYNEUROPATHY OF THE LIMBS	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（149）	継続中
5.	POSTURAL INSTABILITY	平衡障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（261）	継続中

	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	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	無し	回復	該当せず
3.	該当せず	中等度	多分関連なし	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
4.	該当	中等度	多分関連なし	無し		該当せず
5.	該当せず	中等度	多分関連なし	無し		該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted] 年の子宮摘出及び 20[redacted] 年からの消化不良の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人女性である本被験者に，10 日目，腹痛及び鼓腸が発現し，入院の延長に至った。1 日目に N–J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。9 日目に PEG-J チューブが挿入された。10 日目に腹痛の急性発作が発現し，約 20 分間続いた。11 日目に腹痛の 2 回目の発作が発現した。疼痛に伴うチューブの機能不全はなかった。腹部 X 線から，PEG-J チューブの位置変化は示されなかった。血清

ASP，ALP 及び総ビリルビンは正常であった。消化器科及び外科での検査にて，病理学的所見は認められなかった。Tramadol の静脈内投与により疼痛が改善した。11 日目に再び腹痛と痙攣が発現した。治療では Drotaverine，metamizole 及び indomethacin が投与された。12 日目に腹部超音波検査にて鼓腸が認められ，被験者に dimeticone 及び omeprazole が投与された。15 日目に被験者は退院し，これらの事象は回復と判断された。これらの事象により，治験薬に対して講じられた処置はなかった。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腹痛及び鼓腸の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 3 の臨床経過：

ビタミン欠乏（詳細不明）の既往歴を有する本被験者に，149 日目，多発ニューロパチーの医学的に重要な事象が発現した。149 日目に，疼痛，ピリピリ感，そう痒，チクチク感，しびれ感及びアキレス腱反射消失が発現した。波及のパターンは対称性であった。178 日目に gabapentin 投与が開始された。185 日目，被験者は依然として下肢の錯感覚及び疼痛を呈しており，筋電図上で下肢遠位部に対称性の軸索感覚運動性多発ニューロパチーが認められた。

253 日目の血清・血中濃度の検査では，ビタミン B12 濃度が 211 ng/L（基準範囲：223–1132），電気泳動での蛋白 AB（アルブミン）の相対易動度が 0.660（基準範囲：0.540–0.650），電気泳動での蛋白 α1G の相対易動度が 0.022（基準範囲：0.030–0.050），電気泳動での蛋白 α2G の相対易動度が 0.097（基準範囲：0.060–0.100），電気泳動での蛋白 βG の相対易動度が 0.090（基準範囲：0.090–0.1(6)0），電気泳動での蛋白 γG の相対易動度が 0.131（基準範囲：0.130–0.200），葉酸（葉酸塩）が 5.31 µg/L（基準範囲：2.00–9.50）であり，パラプロテイン（電気泳動-免疫固定法）は示されなかった。脳脊髄液及び神経生検は実施されなかった。治験薬に関して講じられた処置はなかった。本事象は継続中である。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，多発ニューロパチーの事象を，治療システムと多分関連なしと判断し，おそらくこれと同等又はそれ以上の可能性で sertraline 及び bromazepam の使用と関連するとした。治験依頼者は，事象の発現が治験薬への一定の耐容期の後であること，及び抗不安薬と gabapentin の使用時期に近いことから，本事象を治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 312-003（41675）

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	66.3	172.00

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（387）	387 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.	UROINFECTION	尿路感染	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）

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

事象 1 の臨床経過：

腎結石症の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，2 日目，尿路感染が発現し，長期の入院に至った。1 日目に N–J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。2 日目の尿培養は，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌及び緑色レンサ球菌（Streptococcus viridans）が陽性であった。被験者の尿素及びクレアチニンの濃度は正常であったが，C-反応性蛋白増加が認められた（結果の提示なし）。被験者は無熱であった。被験者に 7 日間にわたり ampicillin/clavulanic が投与された後に，C-反応性蛋白濃度が正常化した。6 日目に PEG-J システムを挿入し，合併症は認められなかった。尿路感染の事象は 14 日目に回復した。事象中も治験薬の投与が継続された。被験者は 17 日目に退院した。その他の情報は得られていない。

治験責任医師は，尿路感染の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 312-006（41675）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	101.0	175.00

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（384）	384 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.	'ACCIDENTAL PEG REMOVAL WITH POSSIBLE OCCLUSION OF INTESTINES'	腸管狭窄	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（238）
2.	'ACCIDENTAL PEG REMOVAL WITH POSSIBLE OCCLUSION OF INTESTINES'	患者による偶発的医療機器除去	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（238）

	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	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，230 日目，腸管狭窄及び医療機器位置異常が発現し，入院に至った。1 日目に PEG-J システムを挿入し，2 日目に治験薬の投与が開始された。230 日目にスイッチを切った後，チューブが機能不全となった際に，「腸管閉塞の可能性」により治験実施医療機関による偶発的な PEG 除去があった。胃瘻造設術及び X 線により，ラバーリングと PEG プラスチックチューブの位置が胃内に移動した後に，空腸チューブが胃から引き抜かれたことが示された。脱落した PEG の部品が十二指腸に落下したことによるイレウスのリスクが考えられるため，被験者は 230 日目に入院となり，治験薬の投与が中断された。入院中は，fraxiparine，motilium，Stalevo，duphalac，dormicum 及び amoxi-clavulanico が投与された。238 日目に PEG-J システムが抜去された。治験薬の投与再開日に関する情報は示されなかった。事象は 238 日目に回復した。被験者は 241 日目に退院した。その他の情報は得られていない。

治験責任医師は，医療機器位置異常及び腸管狭窄の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，これと同等またそれ以下の可能性で，位置調節中の医療機器の機能不全と関連ありとした。

被験者番号 314-004（41676）

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	61.0	177.00

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（382）	382 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.	PEG COMPLICATION: PERITONITIS	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（38）
2.	PEG COMPLICATION: PERITONITIS	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（38）

	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	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

胃十二指腸潰瘍の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，6 日目，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の生命を脅かす事象が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。5 日目に PEG-J チューブが挿入された。6 日目に被験者に急性の腹痛が発現し，体温が 38.2°C に上昇した。経口造影 CT スキャンにて，腹腔内に大量の腹水を伴う大きな気腹が認められ，腹部超音波検査にて，肝臓，胆管，胆嚢，脾臓，膵臓及び両腎臓に適切な所見が認められた。腸管ループに病理学的所見は認められなかった。肝十二指腸間にごく少量の体液が認められ，膀胱は空であり，胸水は認められなかった。治験責任医師によれば，被験者は EPG 留置後の漏出に続発した腹膜炎が発現し，腹腔の外科的修復，洗浄，環状縫合による胃瘻造設の固定，及び後腹壁への胃の接合が行われた。治験薬の投与が中断された。7 日目に経腸栄養及び非経口栄養が開始され，治験薬の投与が再開された。全身性炎症反応症候群は認められなかった。被験者は 10 日間にわたり抗生物質 ciprofloxacin 及び clarithromycin の投与を受け，詳細不明のリハビリテーションを受けた。入院中に投与されたその他の薬剤として，citalopram，

famotidine, metoclopramide 及び enoxaparin があった。14 日目に経腸栄養及び非経口栄養が中止された。本事象は 38 日目に回復した。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 340-001（41670）

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	50.0	150.00

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（45）	45 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.	BILATERAL PLEURITIS	胸膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（22）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
2.	LEFT PNEUMONIA	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（22）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
3.	SEPTICEMIA	敗血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（22）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
4.	ACUTE RENAL FAILURE	急性腎不全	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
5.	METABOLIC ACIDOSIS	代謝性アシドーシス	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
6.	RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）
7.	SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）

	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	関連なし	無し	致死的	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず
3.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず
4.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず
5.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず
6.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず
7.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当

事象 1，2，3，4，5，6 及び 7 の臨床経過：

20[redacted] 年からの高血圧の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，胸膜炎，肺炎，敗血症，敗血症性ショック，横紋筋融解症，急性腎不全及び代謝性アシドーシスの致死的な有害事象が発現した。被験者は，ベースライン時の UPDRS 評価ツールにおいて，嚥下障害の徴候又は症状を「なし」としていた。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。10 日目に PEG-J チューブが留置された。19 日目に被験者は肺炎の初期症状である高熱（39.2℃）により入院し，同日中に次第に体温が上昇し，40.5℃になった。胸部 X 線及び腹部超

音波検査が行われた，いずれも正常であった。被験者への imipenem 及び vancomycin の投与が開始された。20 日目の尿培養で，大便レンサ球菌（enterococcus faecalis）が陽性であった（200,000 CFU/mL）。24 日目の胸部 CT スキャンから，隣接する肺実質の圧迫による無気肺と共に，中等度の胸水が両側に示された。近傍の肺実質の陥入を引き起こす線維性線条が，末梢で実質密度が上昇する領域である両側の肺底錐体に認められ，長期の再評価が必要となる実質の病巣も左下葉の後肺底領域に存在した。主気道は通気性であったが，気管周囲網及び血管周囲網に広範囲の肥厚が認められた。大動脈肺動脈窓，気管前領域及び両側の気管気管支領域に，軸長が 1 cm 未満と短いリンパ節が認められた。治療のために gentamicin，piperacillin-tazobactam，metamizole，fluconazole，levofloxacin，teicoplanine，flebocortid，metylprednisolone 及び furosemide が投与された。被験者の臨床状態は依然として不安定かつ重篤であり，被験者への酸素供給が必要であった。一部の臨床検査値を以下に示す。

	WBC（基準範囲：4.0–10.0 × 10^3）	BUN（基準範囲：17–43 mg/dL）	クレアチニン（基準範囲：0.2–1.1 mg/dL）	CPK（基準範囲：29–168 U/L）
20 日目	13.10	78.0	1.0	216
23 日目	13.93	提示なし	提示なし	830
25 日目	9.74	47.0	0.8	提示なし
31 日目	14.31	58.0	0.9	51
43 日目	10.69	56.0	0.7	14
45 日目	28.73	187.0	4.3	622

20 日目の血液培養試験で嫌気性菌は陰性，表皮ブドウ球菌が陽性であり，31 日目の 2 回目の血液培養から vancomycin 感受性の Staphylococcus haemolyticus が示された。35 日目のドップラー心エコー図にて，心室サイズ正常な左心室，壁厚の増加，並びに部分的及び全体的な収縮機能が限度内であること（駆出率 55%）が示された。左大動脈起始部の拡張機能障害が限度内であった。軽度から中等度の大動脈弁逆流がみられ，心臓の右側及び左心房は正常限度内であった。収縮期肺動脈圧は評価不能であった。心嚢液貯留は認められなかった。45 日目に横紋筋融解症及び急性腎不全が発現した。被験者の急性腎不全により代謝性アシドーシスが生じた。45 日目に被験者は敗血症性ショックを発現して死亡した。剖検は実施されなかった。これらのいずれの事象でも治験薬の投与は中断されなかったが，死亡により投与が中止された。

治験責任医師は，胸膜炎，肺炎，敗血症，敗血症性ショック，横紋筋融解症，急性腎不全及び代謝性アシドーシスの致死的な事象を，治療システムと関連なしと判断し，これに替わって考えられる以下の原因を示した：すなわち代謝性アシドーシスは急性腎不全に起因し，急性腎不全及び横紋筋融解症は高熱及び大量の抗生物質投与に起因し，胸膜炎，肺炎，敗血症及び敗血症性ショックは感染性微生物に起因した。治験依頼者は，胸膜炎，肺炎，敗血症，敗血症性ショック，横紋筋融解症，急性腎不全及び代謝性アシドーシスの事象を，治療システムと関連

なしと判断し，代替の原因を以下のとおりに示した：代謝性アシドーシスは腎障害に起因し，肺炎は市中感染に起因し，胸膜炎及び敗血症は肺炎から拡大し，敗血症性ショックは感染性微生物に起因し，横紋筋融解症は敗血症による筋肉の破壊に起因し，急性腎不全は心機能低下を伴う発熱による血管拡張に起因して腎血流量低下に至った可能性が最も高い。

被験者番号 344-001（41672）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	65.0	195.00

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（399）	399 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.	COLON PERFORATION - PROCEDURE COMPLICATION	大腸穿孔	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）
2.	COLON PERFORATION - PROCEDURE COMPLICATION	処置後合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）

	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	投与中断	回復（後遺症あり）	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

腸閉塞及び単径部ヘルニア修復の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，12 日目に生命を脅かす処置後合併症及び大腸穿孔が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。10 日目に PEG-J チューブが挿入された。12 日目に被験者から軽度の腹部不快感の愁訴があり，直腸チューブ挿入後に腹部不快感は低下した。午後に疼痛が悪化し，夕方実施した身体的診察において，腹部膨満及び触診に伴う腹痛の増大が認められた。被験者は無熱であり，白血球は基準範囲内にあった。腹部エコー像により，傍回盲腸陥凹（explored peritoneal recesses）に遊離体液が示されたが，X 線では腹部に顕著な遊離ガスの存在が示された。経鼻胃管が留置され，治験薬の投与が中断された。被験者に ceftriaxone の投与が開始された。15 日目の腹部 X 線で気腹が確認された。

16 日目の CT スキャンからも，腹膜を通過する液体がなく，気腹であることが確認され，経鼻胃管を抜去した。17 日目に被験者の状態が悪化し，試験開腹，胃腹壁固定，及び穿孔腸管を人工肛門として外置する exteriorization を含む外科的処置が必要となった。剣状突起（xypho）-臍帯開腹時に，腹膜開口部に気腹が認められた。腹部の試験開腹にて，胃大彎への横行結腸の癒着が認められた。大彎の間近に（約 10 mm），膨隆した横行結腸中へと胃瘻造設カニューレが挿入されていた。結腸間膜を大彎から分離する手術を進め，2–0 vicryl 縫合糸で前腹

壁から横行結腸の exteriorization が行われた。胃瘻造設カニューレの挿入部位に止めた胃壁と腹膜の胃腹壁固定を実施した。横行結腸間膜の部位に，中等度の量の化膿性漿液が認められた。上述した癒着横行結腸間膜の解離のために，胃壁の腹膜を移動式胃瘻造設カニューレの挿入部位に止めた。結腸と外部バッグの間に瘻孔を形成した。手術後に腹腔の洗浄とドレナージが行われた。術中に，PEG 手術によってチューブが下に移動して患者の結腸を穿孔したのが認められ，これが気腹の原因であった。20 日目に治験薬の投与が再開され，被験者は PEG チューブによる瘻孔の後遺症を残して，大腸穿孔から回復した。28 日目に被験者は退院した。瘻孔の閉鎖その他に関する追加情報は示されなかった。

治験責任医師は，処置後合併症及び大腸穿孔の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 362-001（41680）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	60.9	168.00

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（42）	42 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.	PERITONITIS DURING PERIOD OF PEG-J IMPLANT	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）
2.	PERITONITIS DURING PERIOD OF PEG-J IMPLANT	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20）

	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	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

便秘の既往歴を有する 6[redacted]歳白人男性である本被験者に，14 日目，腹膜炎及び医療機器挿入合併症が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。8 日目に被験者は入院して PEG-J チューブ挿入を受けた。14 日目，被験者は気分が悪く，これは頭部ふらふら感のような感じと表され，夜間をとおして硬直を伴い，より高頻度となった。14 日目に被験者は入院した。入院中に発熱したが（37℃），血行力学的に安定であった。入院中の 17 日目に，硬直及び血液検査の感染関連項目の上昇により，経口・静注造影下で腹部 CT スキャンが実施された。CT スキャンの結果から，PEG チューブ先端が胃内の良好な位置で腔内にあること，膿瘍形成又は体液の貯留を明らかに示す所見がない腸間膜脂肪の極めてびまん性の硬結，及び遊離ガスを示す所見がないびまん性の腹膜炎が示された。肝右葉に血管腫と一致する染色病変が 2 ヵ所認められた。上腹部の活動性病理所見を示すその他の所見は認められなかった。胸部基部から両側背面の胸水，及び椎体 L4 の平坦化が認められた。CT スキャンの結果は腹膜炎と合致しており，膿瘍形成を示す所見は認められなかった。治療のために，amoxicillin，ciprofloxacin，metronidazole 及び sodium chloride が投与された。本事象をとおして治

験薬の投与が継続された。本事象は 20 日目に回復し，26 日目に被験者は退院した。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腹膜炎及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，同等又はそれ以下の可能性がある原因として，腹膜炎のリスク因子であることが既知である，PEG-J チューブ留置の埋込み手順との関連を挙げた。治験依頼者はこれらの事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断し，腹膜炎は胃及び経腹壁的経皮的医療器機の留置に既知の合併症であり，医療器機挿入にリスクはないと述べた。

被験者番号 375-003（41682）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	74.0	185.00

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（3）	3 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.	PNEUMONIA	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（3）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（3）

	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	中等度	関連なし	投与中止		該当

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からの糖尿病の既往歴を有する 5[redacted]歳白人男性である本被験者に，3 日目の肺炎により入院期間の延長が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。3 日目に高熱及び呼吸困難が発現した。胸部 X 線で肺炎の特徴は示されなかった。被験者に ceftriaxone が投与された。被験者に肺炎のリスク因子はなかった。3 日目に治験薬の投与が中止され，N-J チューブが抜去され，被験者は本治験を中止した。肺炎が PEG-J チューブ手術前のリスク因子であると判断されたため，被験者の試験は中止された。本事象の転帰は不明であった。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎の事象を，治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 382-001（41685）

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	64.0	157.00

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（433）	433 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.	INTESTINAL PERFORATION AND PERITONITIS RESULTING FROM PEG DISLOCATION	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（46）
2.	INTESTINAL PERFORATION AND PERITONITIS RESULTING FROM PEG DISLOCATION	腸管穿孔	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（46）
3.	INTESTINAL PERFORATION AND PERITONITIS RESULTING FROM PEG DISLOCATION	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（46）

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

事象 1，2 及び 3 の臨床経過：

裂孔ヘルニア及び 20[redacted]年からのバレット食道の既往歴があり，過去にリスク因子のない 6[redacted]歳白人女性である本被験者に，16 日目，腸管穿孔及び医療器機位置異常の生命を脅かす事象が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。7 日目に PEG-J チューブ挿入が実施された。16 日目に PEG-J チューブが被験者の体外に移動し，治験薬の投与が中断された。被験者は腹痛及び膨満を訴え，X 線及び腹部 CT スキャンにより十二指腸穿孔が示された。被験者は十二指腸縫合術及び PEG-J チューブの交換を受けた。被験者に対して最初は腹膜炎の予防のために meropenum が投与され，腹膜炎の確認後も投与が継続された。18 日目に治験薬の投与が再開された。46 日目に被験者は退院し，PEG 位置異常に起因する腸管穿孔及び腹膜炎は回復と判断された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腸管穿孔及び医療器機位置異常の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，穿孔は送達器機が引き起こした可能性があり，おそらく医療器機の故障による PEG 位置異常で治験器機が引き起こした穿孔の結果として，穿孔された腸管の汚染された内容物が感染を引き起こしたと判断した。

被験者番号 382-002（41685）

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	46.0	148.00

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（398）	398 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.	PERITONITIS POST PEG-J INSERTION	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（15）
2.	PERITONITIS POST PEG-J INSERTION	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）	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	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted]歳白人女性である本被験者に，13 日目に腹膜炎及び医療機器挿入合併症の生命を脅かす事象が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。9 日目に PEG-J チューブが挿入された。13 日目に被験者が腹痛を訴え，血液検査で C-反応性蛋白及び白血球数の増加が示された（具体的な結果の提示なし）。13 日目に治験薬の投与が中断された。医療器機合併症はなかった。14 日目の身体的診察から，腹痛に加え，腹膜の徴候が示された。腹部 CT スキャンにて，腹膜にガスが存在するのが示されたが，内臓穿孔の所見は示されなかった。本事象に伴う膿瘍，穿孔又は胃腸障害はなかった。被験者は meropenem の投与を受けた。15 日目に PEG-J 挿入後の腹膜炎が回復した。16 日目に治験薬の投与が再開された。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，同等又はそれ以下の可能性で医療器機に関連する手術合併症と関連ありとした。

被験者番号 383-001（41686）

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	49.0	163.00

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（405）	405 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.	PNEUMOPERITONEUM DUE TO PROCEDURE [PEG-J INSERTION]	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）
2.	PNEUMOPERITONEUM DUE TO PROCEDURE [PEG-J INSERTION]	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）

	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	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

虫垂切除の既往歴を有する 7[redacted]歳白人女性である本被験者に，10 日目に気腹及び医療器機挿入合併症の医学的に重要な事象が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。9 日目の PEG-J 挿入中に，消化器科医が空腸穿孔の発生を疑った。気腹，腹膜反応及び腹痛を裏づける臨床的所見があった。PEG-J 挿入手順は速やかに中断された。緊急の腹部 CT スキャンで，高輪郭が優勢，すなわち肝臓前縁部，傍十二指腸領域及び胃チェンバーに沿って，腸管の臨床パラメーター（医原性）の顕著な膨満が認められ，（得られた下部胸部断面に）気腹又は気縦隔症を裏づける所見は認められなかった。脂肪層の欠損及び過増殖性ガスの介在により，ガス漏出の由来を明確に識別することはできなかった。はっきりとした腹水は認められなかった。同日に実施した上部内視鏡検査にて，食道，胃又は十二指腸の異常は示されなかった。外科医と共同で，硬膜外麻酔下で試験開腹を実施し，腸管穿孔の可能性を確認することを決定した。本外科的処置は，手術合併症又は麻酔合併症もなく完了し，これにより腸管穿孔の可能性が除外された。試験開腹術下で，上部消化管内視鏡検査も実施された。小腸ループの検査にて穿孔の部位は認められなかった。経鼻胃管の拡張により，胃瘻造設器機に沿ってガス漏

出が検出された。本手術中に胃瘻造設器機が 3.0 vicryl 縫合糸で固定され，空腸チューブの位置が再調節されたた。

処置では予防用として cephazoline が投与され，術後痛の治療用に metamizole magnesium が投与された。被験者は 10 日目に合併症なく回復し，25 日目に退院した。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，PEG-J 挿入手順に起因することから，気腹及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，この気腹の症例では同等又はそれ以下の可能性で，合併症のリスクがある経皮的医療器機設置と関連ありとした。

被験者番号 384-004（41687）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	73.0	163.00

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（396）	396 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.	LOSS OF WEIGHT (8KG) IN 2 MONTHS	体重減少	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（19）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（55）
2.	TRANSITORY TOXIC PSYCHOSIS SECONDARY TO LCIG	精神病性障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（40）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（55）

	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	軽度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	軽度	多分関連あり	用量減量	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted] 年からの不安，うつ病及び不眠症の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，19 日目に体重減少，40 日目に精神病性障害が発現し，入院に至った。被験者のベースライン時の体重は 73 kg であった。ベースライン時の UPDRS 評価ツールにて，被験者の嚥下状態が軟らかい食事を要することが示されており，40 日目に被験者から，流涎過多および時折の息詰まりが報告された。被験者の回答から，ありありとした夢をみること，及びうつ病が持続していることも示された。1 日目に N–J チューブが留置され，2 日目に治験薬の投与が開始された。10 日目に PEG-J チューブが挿入された。19 日目より以前の被験者の体重は 75 kg であった。40 日目，ジスキネジー，軽躁と一致する進行性行動障害，社会的不適合，幻聴，並びに破産及び迫害の譫妄が発現した。55 日目に被験者は精神病性障害により入院し，治療システムと多分関連ある一過性中毒性精神病とされた。脳 CT スキャン及び血清検査が実施され，脳卒中，代謝性疾患及び感染症が精神病の原因である可能性が除外された。

被験者の体重は 68 kg であり，過去 2 ヵ月間で 8 kg の体重減少と判断された。治験薬の投与中に被験者の食事や運動レベルの変化はなく，体重減少の発現と同時にパーキンソン病症状の悪化又は摂食困難が生じることはなかった。治験薬灌流速度及び朝の投与量が，パーキンソン

病状態の結果として入院初日に顕著に低下したが，時間とともに徐々に上昇した。55 日目に精神病性障害及び体重減少の事象が回復した。被験者は 59 日目に退院した。その後の被験者は，治験薬の投与下で 11 ヵ月間で体重を 7 kg 回復した。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，体重減少及び精神病性障害の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。うつ病 / 精神病性障害は体重減少の原因因子とみなされており，精神病の明確な説明，具体的には治験薬による介入処置前後でのベースライン levodopa 用量からの著明な変化はなく，また被験者は経鼻十二指腸チューブ投与期の最初の治験薬用量漸増中に顕著な変動や高度のジスキネジーがなく，日中の運動が安定していた。治験依頼者はこれらの事象を，時間的関係及び治験薬の効果と一致する可能性のある治験薬の用量減量に伴う事象の改善から考慮して，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 384-006（41687）

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	78.5	152.00

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（316）	316 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.	SUICIDE	自殺既遂	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（317）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（317）

	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	関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 の臨床経過：

19[redacted]年からの軽度うつ病，20[redacted] 年からの睡眠障害による 1 日 400 mg の trazodone の服用，及び 20[redacted] 年からの不安の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人女性である本被験者は，317 日目に自殺した（既遂）。被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月から軽度うつ病の治療に duloxetine を服用しており，–1 日目に服用を中止していた。ベースライン時の UPDRS 評価ツールにて，思考障害又はうつ病は示されなかった。被験者はベースライン時の PDQ-39 で，しばしば抑うつ感があると回答していた。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。9 日目に PEG-J チューブが留置された。297 日目に被験者は予定どおりに治験責任医師の下に来院し，「幸福」と記録され，治療状態を喜んでいるようであった。この来院時に報告された精神症状はなく，治験責任医師から精神病性疾患の家族歴の報告はなかった。

317 日目の朝に被験者は首を吊った。発見者が誰か又は遺書が残されていたかの報告はなかった。被験者に既知のリスク因子又は過去の自殺企図がなかったこと，及び被験者が過去に精神病の治療をまったく受けていなかったことが，治験責任医師から示された。また素因となる社会的環境やきっかけがないこと，及び被験者が治験薬の投与下で大きく改善していたことが，治験責任医師から示された。被験者は sinemet 投与後に「オフうつ病」又は「オフ不安」を発現していなかった。分かっている最後の治験薬投与日は 316 日目であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者とも，自殺の事象を治療システムと関連なしと判断し，治験依頼者は別の自殺原因を特定中である。

被験者番号 392-010（39847）

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	47.0	155.00

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（13）	13 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.	PERITONITIS RELATED TO THE DEVICE/PROCEDURE	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）
2.	PERITONITIS RELATED TO THE DEVICE/PROCEDURE	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）

	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	関連あるかもしれない	投与中止	回復	該当
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	投与中止	回復	該当

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted]歳白人女性である本被験者に，12 日目に腹膜炎及び医療器機挿入合併症の生命を脅かす重篤な有害事象が発現した。1 日目に N-J チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。8 日目に PEG-J チューブが挿入された。12 日目に，嘔吐及び発熱を伴って腹痛が発現した。超音波検査にて，腹部に遊離体液が認められた。被験者は緊急に開腹術を受け，腹部にドレーンが挿入された。開腹時に観察したいずれの臓器にも穿孔はみられなかった。治験薬注入器機の破損又は移動はなかったが，治験責任医師の見解によれば，薬剤の分泌が一定でなかった。12 日目から 21 日目まで，非経口栄養法により保存的に治療が行われた。13 日目に被験者に meropenem が投与され，治験薬の投与が中止され，PEG-J システムが抜去された。これらの事象は 35 日目に回復した。被験者は 133 日目に本試験を中止した。これ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師は，被験者に胃瘻造設の問題（ストーマからの分泌）の結果として強いジスキネジーが発現したことから，腹膜炎及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと関連あ

るかもしれないと判断したが，医療器機 / 処置にも同等又はそれ以下の関連があるとした。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 392-011（39847）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	80.0	179.00

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（427）	427 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.	FUNCTIONAL DISORDER OF MUSCLES OF THE STOMACH	胃運動低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）

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

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 5[redacted] 歳白人男性である本被験者に，6 日目に胃運動低下が発現し，入院の延長に至った。ベースライン時の UPDRS では，被験者に食欲不振，悪心又は嘔吐はなかった。1 日目に NG チューブが挿入され，治験薬の投与が開始された。6 日目の PEG-J チューブの留置中に，被験者の胃の腫瘤形成により，胃瘻造設を行えないことが認められた。胃癌が疑われ，治験薬の投与が中断された。7 日目に胃のバリウム X 線検査にて，造影剤が不均一となる 2 ヵ所のカップ型の輪郭が 2 ヵ所認められた。胃のジスキネジー又は胃の陥凹形成（volumetric formation）が疑われた。12 日目に腹腔及び後腹膜部の CT スキャンにて，腹壁及び腰部の軟部組織のこれ以上の病的部位の形成は認められなかった。胃には後側に小内彎が形成され，胃壁は肥厚しておらず，胃癌の可能性は除外された。同日の対照バリウム X 線検査からは正常な形状の胃が示され，胃壁の欠損は認められなかった。病的部位の形成は認められなかった。被験者に胃運動低下が発現し，胃癌ではないとの結論が下された。治験責任医師は 12 日目に胃運動低下の事象が回復と判断した。36 日目に PEG-J チューブが問題なく挿入され，治験薬の投与が再開された。これ以上の情報は示さなかった。

治験責任医師は，胃運動低下の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，治療システムとの時間的関係を考えて，本事象を治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 392-016（39847）

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	43.2	160.00

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（191）	191 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.	INSIGNIFICANT BLEEDING FROM STOMA	処置後出血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（10）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）
2.	STROKE	脳血管発作	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（186）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（191）

	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	軽度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，処置後出血の事象が発現し，長期の入院に至った。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 PEG-J チューブが留置された。10 日目の包帯を巻く際に，小さな出血が認められた。本事象は，いずれの医療器機の処置とも関連するものではなかった。ストーマからの出血は，小さな表在毛細血管の損傷によるものであった。通常の血液検査が実施された。血小板，凝固及びその他の指標はすべて正常であった。11 日目に包帯を巻く際，出血は認められなかった。治験責任医師は，被験者の健康状態が十分であると述べた。治験薬の投与の中断はなく，本事象は 11 日目に回復と判断された。

治験責任医師は，処置後出血の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，処置後出血の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，別の原因として，医療器機挿入手順に関連する可能性が最も高いとした。

事象 2 の臨床経過：

186 日目に，致死的な脳血管発作の事象により，被験者は入院した。被験者には，脳血管系の関連する既往歴又は併発疾患はなかった。また被験者には，本事象の一因と考えられる家族歴もなかった。186 日目に，突然の会話障害が発現し，数分後に無呼吸及び意識消失が生じ，昏睡

に至った。被験者は死亡前の 24 時間以内に，息切れ / 呼吸困難，低血圧及び昏睡が発現した。被験者は入院して集中治療室に搬送され，人工肺換気を受けた。191 日目に被験者の状態が突然悪化し，急性の心血管系不全及び呼吸器不全により死亡したと報告された。被験者が人工肺換気を受けていたため，脳 CT スキャンは実施されなかった。有害事象の治療のため，etamselate, actovigen, magnesium sulfate, mexidol, sodium chloride 及び potassium chloride が投与された。宗教的な理由から，剖検は実施されなかった。分かっている最後の治験薬の投与日は，191 日目であった。その他の情報は示されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，脳血管発作の事象を，治療システムと関連なしと判断し，治験責任医師は，脳卒中が脳血管不全及び呼吸器不全に関連していると述べた。治験依頼者は，これらの事象を引き起こすのに必要な血管疾患が報告された曝露時に LCIG によって生じた可能性は極めて低く，血圧の問題は報告されなかったことを示した。また年齢もリスク因子であった。

被験者番号 392-019（39847）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	75.0	173.00

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（377）	377 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.	SUPPARATION OF THE STOMA - NOCULTURE DONE	術後創感染	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（72）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（90）
2.	SUPERFICIAL GASTRITIS - DEVICE COMPLICATION	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（115）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（120）
3.	SUPERFICIAL GASTRITIS - DEVICE COMPLICATION	胃炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（115）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（120）

	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	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
3.	該当	中等度	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] 歳白人男性である本被験者に，術後創感染の有害事象が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが挿入され，このとき合併症は認められなかった。72 日目に被験者がストーマの化膿により入院した。培養は行われなかった。治療として ceftriaxone の静注投与及び metronidazole の経口投与が行われた。87 日目に被験者は，当該部位がわずかに発赤した状態で退院した。90 日目に，創部に炎症の徴候は認められず，本事象は回復した。治験薬の投与は継続中であった。

治験責任医師は，術後創感染の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は本事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，感染は治験薬送達のために必要な経皮的医療器機と関連している可能性の方が高いと述べた。

事象 2 及び 3 の臨床経過：

115 日目に，医療器機挿入合併症及び胃炎の事象により被験者は入院した。外科医が，ストーマ周辺に炎症の領域を認めた。被験者は寝たきりでなく，腹壁を下に横になったりもしていなかった。ヘリコバクター・ピロリの検査は行われなかった。上部消化器鏡検査により「胃前部の潰瘍」が認められ，さらに胃炎であることが明らかとなった。PEG-J チューブが抜去され，治験薬の投与が中断された。被験者に ceftriaxone が静注投与された。120 日目に本事象が回復した。128 日目に創部が治癒し，被験者が退院した。134 日目に PEG-J チューブを再挿入し，治験薬の投与が再開された。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，胃炎及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，情報が不十分なことから，胃炎の事象は，治験薬送達のために必要な医療器機の留置プロセスの合併症と関連することが考えられると述べた。

被験者番号 395-007（41693）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	55.5	146.00

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（387）	387 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.	HIPERTENSIVE CRISIS	高血圧クリーゼ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（108）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（121）
	CEREBROVASCULAR CRISIS	高血圧クリーゼ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（213）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（231）

	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	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連なし	用量減量	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年からの動脈性高血圧，並びに 19[redacted] 年からの虚血性心疾患及び心不全（NYHA［ニューヨーク心臓協会］機能クラス II）の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，108 日目に高血圧クリーゼが発現した。被験者のベースライン時の脈拍数は 64–70 拍/分（bpm）であり，血圧は収縮期が 110–115 mmHg，拡張期が 70–75 mmHg であった。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。7 日目に PEG-J チューブが留置された。93 日目の被験者の脈拍数は 60–64 であり，血圧は収縮期が 110–120 mmHg，拡張期が 70–80 mmHg であった。108 日目に被験者は，「高血圧性疾患，グレード 3，ステージ 3，非常に高リスク，増悪」との診断で入院した。実際の血圧値は提示されなかった。心電図にて，103 bpm の洞性頻脈，部分的右脚ブロック，及び左室肥大が認められた。被験者が使用していた降圧剤 Lorista（losartan + hydrochlorothiazide）及び metoprolol の投与が 108 日目から 132 日目まで中断された。112 日目の ECG にて，心拍数が 72–74 であり，新たな重要な変化はないのが認められた。115 日目の神経科医の検査にて，脳血管発作を裏づける所見は認められなかった。入院中の被験者の治療として，potassium，magnesium，piracetam，metamizole sodium，procaine hydrochloride，lidocaine，aminophyllin，dexamethasone，glycerin trinitrate，enalapril, metoprolol 及び amlodipine が投与された。被験者の血圧が安定化し，心拍数が低下した。120 日目の ECG から，心拍数が 72–74 であり，新たな重要な変化がないことが示された。121 日目に被験者は退院し，本事象は

回復と判断された。本事象による治験薬の投与の中断はなかった。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，高血圧性クリーゼの事象を，治療システムと関連なしと判断した。

治験依頼者は本事象を，治療システムと多分関連なしと判断したが，特に血管に高血圧のその他の既存の後遺症があることを考慮して，同等又はそれ以上に関連が高い可能性がある事項として，既存の高血圧を挙げた。

事象 2 の臨床経過：

本被験者に 213 日目に高血圧クリーゼの事象が発現し，入院に至った。被験者から治験責任医師への報告によれば，213 日目に被験者の血圧が 180/100 に上昇して入院した。また被験者の報告によれば，すべての降圧剤の服用を遵守していた。腹部超音波検査にて，肝臓のびまん性変化，慢性膵炎，腎盂腎症，及び骨盤部の結石が示された。脳 CT スキャンにて，複合型代償性脳水腫（水頭症），脳血管のアテローム性動脈硬化症，慢性脳虚血，複合型真空水頭症（脳萎縮に伴う脳室拡大），及び主要脳血管のアテローム性動脈硬化症が示された。214 日目の肺の X 線は正常であり，胸部専門家が椎骨の骨軟骨症の徴候を示した。218 日目の ECG に洞調律が示され，部分的右脚ブロックを伴って心拍数が 80 bpm であった。左室肥大は中程度びまん性脱分極偏位であった。被験者は，高血圧性疾患ステージ III 及び脳粥状硬化症の診断とともに，脳血管疾患，循環不全性脳症グレード 2，及び脳血管クリーゼと診断された。被験者は，piracetam, ketoprofen, magnesium sulfate, vitamin C, novocaine, tolperisone, cyanocobalamin, thioril 及び midocalm の投与を受けた。治験薬の投与は中断されず，本事象は 231 日目に回復と判断された。

治験責任医師はこの高血圧クリーゼの事象を，治療システムと多分関連なしと判断し，治験依頼者は本事象を，治療システムと関連なしと判断し，特に被験者が 20[redacted] 年 [redacted] 月から高血圧クリーゼが発現していることを考えれば，19[redacted] 年からの既存の高血圧と関連する可能性の方が高いとした。高血圧クリーゼの最もよくみられる原因は，本態性高血圧の悪化である。

被験者番号 395-008（41693）

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	67.5	147.00

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（172）	172 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.	DEATH UNKNOWN AETIOLOGY	死亡	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（172）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（172）

	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	関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 の臨床経過：

19[redacted]年からの高血圧（amlodipine，bisoprolol，amiodarone の投与下），試験 3 日目に発現・回復した中等度の治療システムと関連ない心房細動の有害事象，及び 20[redacted]年[redacted]月の糖尿病の新規発現の既往歴を有する 7[redacted]歳白人女性である本被験者は，死亡の有害事象をきたした。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。5 日目に PEG-J チューブが留置された。被験者の最後の治験来院である 97 日目の 12 誘導心電図は正常，ストーマ部位の検査は正常，毎日「オフ」時間がないと報告された。治験責任医師は被験者を，臨床全般印象尺度（CGI-1）上で「非常によく改善」と評価した。被験者のジスキネジースコアがベースライン時の 17 から 97 日目には 5 へと低下し，Hoehn-Yahr ステージはベースライン時の 4 から 97 日目には 3 へと改善した。97 日目に，101 U/L のアルカリホスファターゼ（基準範囲：40–101），15.3 µmol/L のホモシステイン（基準範囲：5–12）及び 149 mmol/L のナトリウム（基準範囲：135–148）がわずかに増加し，2.4%の単球数（基準範囲：3–13）がわずかに減少していた。これらの臨床検査値のうち臨床的に重要と判断されたものはなかった。172 日目に被験者の娘から医師に電話があり，母親が自宅で死亡し，自分は死亡原因を知らないと述べた。既知の最後の治験薬投与日は 172 日目であった。治験責任医師によれば，被験者の家族はあらゆる死亡に関連する資料，剖検結果，又は死亡証明書の提出を望んでいないとのことであった。死亡原因は「死亡原因不明」と報告された。この他の情報は示されなかった。

治験責任医師は，死亡の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，死亡の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，高血圧，糖尿病及び進行パーキンソン病では，この死亡に至る複数の可能性が存在すると述べた。

被験者番号 401-009（41696）

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	78.5	

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（403）	403 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.	PERITONITIS (PROCEEDURE COMPLICATION)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）
2.	PERITONITIS (PROCEEDURE COMPLICATION)	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（9）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）

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

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人女性の本被験者に，腹膜炎及び医療器機挿入合併症の有害事象が発現し，入院の延長に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，治験薬の投与が開始された。8 日目に PEG-J チューブが留置された。9 日目に被験者から腹痛の愁訴があり，大学病院の病棟に移送された。同日夕方に腹部の CT スキャンが実施され，遊離ガスが認められ，PEG の位置は正しく，左腎腫瘤が認められた。

治験責任医師は，被験者が腹膜炎を発現したことを確認した（腹痛，悪心及び検査時の腹部圧痛）。絶食，及び omeprazole，piperacillin-tazobactam，paracetamol の投与で被験者を保存的に管理したところ，症状は落ち着いた。症状の回復に合わせて，飲食が許可された。腎腫瘤は偶発的な所見と考えられ，被包で十分に覆われており，泌尿器科医によって保存的に管理されていた。9 日目に治験薬の投与が中止された。被験者は 14 日目に，報告された腹膜炎の有害事象から回復した。PEG チューブはそのまま残されたが，使用されなかった。16 日目に被験者は退院した。27 日目に治験薬の投与が再開された。184 日目に再び CT スキャンが行われたが腎腫瘤の変化は示されなかった。6 ヵ月ごとに CT スキャンによる再評価が行われ，何か変化があるまでは組織学的評価を行わないことが決定された。

403 日目に被験者は試験 S187-3-005 に移行し，治験薬の投与が継続された。試験 S187-3-005 の 43 日目に，被験者は腎生検のために一晩入院した。63 日目に悪性腫瘍が確認された。98 日目に被験者は腎摘除を受けた。組織学検査により非定型腎明細胞癌と確認され，血管浸潤又は腎周囲脂肪の浸潤を裏づける所見は認められなかった。被験者に対し，amoxicillin，phosphate，phenytoin，clonazepam，ondansetron，fragmin 及び総合非経口栄養剤が投与された。腎腫瘤の事象による治験薬の投与中断の報告はなかった。これ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師は，腹膜炎及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者はこれらの事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，原因は送達システムに関連している可能性の方が高いと述べた。腎細胞癌の事象は重篤の基準を満たしてはいなかったが，治験責任医師及び治験依頼者とも，本事象を治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 401-011（41696）

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	94.0	157.48

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（65）	65 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.	SUICIDE ATTEMPT (SAE FORM COMPLETED)PATIENT PUT PLASTIC BAG OVER HEAD SHE SAYS SHE WAS FRIGHTENED	自殺企図	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（63）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（63）
2.	DEEP VIEN THROMBOSIS (UNRELATED TO DEVICE PROCEEDURE)	深部静脈血栓症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（130）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（130）

	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	多分関連なし	用量減量	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	無し	致死的	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted]年までの抑うつ気分及び衝動買い障害，20[redacted]年からの不安発作，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの幻視，20[redacted]年からのうつ病，及び 20[redacted]年の深部静脈血栓症の既往歴を有する 6[redacted]歳白人女性である本被験者に，自殺企図の有害事象が発現し，処置を要する医学的に重要な事象と判断された。

被験者はベースライン時の UPDRS 評価ツールで「持続的なうつ病」と示され，EuroQol-5 評価ツール上で「極めて強い不安又は抑うつ感」があることが示された。被験者はベースライン時に，mirtazapine，diazepam 及び quetiapine を服用していた。1 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に N-J チューブの留置が試みられたが，鉗子がチューブを離れて滑り落ちたことから，医師が所定の位置にチューブを進められなかったので，抜去された。29 日目（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に N-J チューブの留置に成功し，治験薬の投与が開始された。36 日目に PEG-J チューブが留置された。被験者が 54 日目に非重篤な尿路感染を発現し，58 日目に脱水が発現し，58 日目から 65 日目の間

に幻覚が発現した。63 日目に被験者の娘から，被験者がプラスチック製バッグに頭を入れて自殺しようとしたが 怖くなったとの報告があった。治験責任医師が GP（一般開業医）に電話連絡し，この GP が危機対応チームに被験者への対応を助言した。被験者の「自殺企図」の事象での入院はどの時点でもなかった。治験責任医師は自殺企図を重要とは判断しなかった。すなわち被験者は自殺しようとしたのではなく，おそらく助けを求めたのだと判断した。自殺企図の事象を受けて，65 日目に治験薬の用量は 7.4 mL/hr の 16 時間投与から 7.2 mL/hr の 16 時間投与へと減量された。97 日目に quetiapine の用量を増量したものの，被験者は 65 日目から 130 日目まで抑うつ気分の非重篤な有害事象の発現が続いた。被験者は 83 日目に自宅近くの地域病院から移送された後に入院した。治験薬の有益性を損なう社会的要因が多すぎたことから，93 日目の臨床評価後に治験薬の投与が中止された。自殺企図の事象により治験薬の投与が中止されたのではない。治験責任医師は本被験者の試験を取り止めることを決定した。

治験責任医師は，自殺企図の事象を，治療システムと多分関連なしと判断し，おそらくは最近のうつ病の発作及び最近の感染が，被験者の自殺企図の一因であろうと判断した。治験依頼者は，自殺企図の事象を，治療システムと関連なしと判断した。

事象 2 の臨床経過：

被験者が断続的に錯乱と妄想が発現したこと，及び被験者がパーキンソン病ではなくレヴィ小体病なのではないかと治験責任医師が懸念したことから，治験薬の最終投与日は 65 日目であった。PEG-J チューブが 93 日目に抜去され，経口薬の服用が開始された。「ソーシャルケアパッケージ」整備後の 127 日目に，被験者は退院した。家族によれば被験者は飲食を拒んでいるとのことであった。130 日目に被験者に肺塞栓症の事象が発現し，治験責任医師及び治験依頼者は本事象を治療システムと関連なしと判断した。同日，被験者に，深部静脈血栓症の致死的事象が発現した。蘇生法に関する情報は示されなかった。

治験責任医師は，深部静脈血栓症の事象を，治療システムと関連なしと判断した。治験依頼者は，深部静脈血栓症の事象を，治療システムと関連なしと判断し，本事象が進行パーキンソン病と関連する可能性の方が高いと述べた。被験者の死亡は，半減期が 2 時間である治験薬の最終投与から 37 日後であり，1 ヵ月以上にわたり被験者の血中に本剤は存在しなかったはずである。

被験者番号 401-014（41696）

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	72.0	

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（354）	354 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.	GUILLAINE BARRIE SYNDROME	ギラン・バレー症候群	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（122）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（241）

	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	多分関連なし	用量減量	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1 の臨床経過：

ビタミン B12 減少（スクリーニング時が 145 pmol/L，95 日目が 123 pmol/L）の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人女性である本被験者に，ギラン・バレー症候群の事象が発現し，入院に至った。–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。8 日目に PEG-J チューブが留置された。122 日目に被験者が予定外で治験実施医療機関に来院し，運動能力の不良を訴えた。被験者の自宅の場所を考えて被験者を評価入院させ，その後にギラン・バレー症候群と診断された。多発ニューロパチー質問票によれば，事象発現前 4 週間の期間中に被験者は平衡障害及び歩行困難が発現しており，左足の感覚が弱かった。被験者に転倒が発現し，その後に四肢すべてのしびれ感の頻度上昇とともに，尿失禁が発現した。被験者に発熱又は下痢の発現はなかった。

身体的診察により，疼痛，ピリピリ感，しびれ感，歩行異常，脱力，及び対称的パターンのアキレス腱反射消失が認められた。108 日目の筋電図により，右前頸骨筋波及び内側腓腹筋波に散在性の線維自発電位及び陽性波が認められ，少数の複合多相性単位での持続時間と振幅が上昇した運動単位，並びに干渉パターンの低下が認められた。外側広筋及び第一背側骨間筋も，干渉パターンの低下とともに持続時間と振幅が上昇した運動単位を示した。これらの筋に，線維自発電位又は陽性波はみられなかった。H 波又は F 波の検査は報告されなかった。123 日目の EMG 再検査 / 神経伝導試験では，線維自発電位及び陽性鋭波が示された。右前頸骨筋からの随意運動単位電位は記録されなかった。下肢の続発的な軸索性変化を伴うギラン・バレー型の顕

著な全般性脱髄性多発ニューロパチーが確認された。128 日目の臨床検査から，脳脊髄液に以下の結果が示された。蛋白質：0.90（基準範囲：0.1–0.15），WBC：認められず，ブドウ糖：3.6 mmol/L（血中濃度の 50%–70%），糖脂質 GDIA，GMI，GTIb，GQIb，IgG/IgM：陰性。注目される点として，腰椎穿刺の 5 日前に静注用免疫グロブリンの投与が開始されていた。被験者には，acetaminophen-tramadol，intravenous immunoglobulin（静注用免疫グロブリン），hydroxocobalamin，folic acid，pyridoxine 及び dalteparin が投与された。本事象は 241 日目に回復と判断された。本事象により治験薬の用量が減量されたと報告されたが，詳細は示されなかった。

治験責任医師は，ギラン・バレー症候群の事象を，治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，ギラン・バレー症候群の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，より一般的な誘引のいずれも明らかには認められておらず，時間的関係から本事象は関連あるかもしれないと判断されると述べた。

被験者番号 413-001（41697）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	78.7	172.00

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（28）	28 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.	ABDOMINAL PAIN (RELATED TO DEVICE)	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（26）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（31）
2.	ABDOMINAL PAIN (RELATED TO DEVICE)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（26）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（31）
3.	INTESTINAL ULCERS DUE TO DUODENAL TUBE	埋込み部位潰瘍	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（26）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（113）
4.	INTESTINAL ULCERS DUE TO DUODENAL TUBE	医療機器合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（26）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（113）
5.	VOMITING	嘔吐	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（29）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（29）

	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	高度	多分関連あり	投与中止	回復	該当
4.	該当	高度	多分関連あり	投与中止	回復	該当
5.	該当せず	中等度	多分関連あり	投与中止	回復	該当

事象 1，2，3，4 及び 5 の臨床経過：

19[redacted]年からの十二指腸潰瘍の既往歴を有する 5[redacted]歳白人男性である本被験者に，腹痛，医療器機挿入合併症，医療器機合併症及び埋込み部位潰瘍の入院に至った有害事象，並びに嘔吐の非重篤な事象が発現し，これらすべての事象により本試験の中止に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，7 日目に PEG-J チューブが留置された。26 日目に被験者に，発熱なくびまん性の腹痛が発現し，29 日目に嘔吐が発現した（非重篤な事象）。腹部 X 線が実施されたが，顕著な異常は認められなかった。疼痛が続いたため，用手にてチューブの抜去を試みられたが，チューブが腸壁に固定されていた。これらの事象により，28 日目に治験薬の投与が中止された。

問題を明確にするために，29 日目に被験者の胃内視鏡検査が行われた。腸壁に潰瘍が認められ，印象としては，上部消化管へ右側及びカテーテルの固定であった。同日に腹部 CT スキャンが実施され，チューブ抜去のため，及び腸亜閉塞による疼痛と嘔吐を消散させるために外科手術が決定された。31 日目に被験者の手術が施行され腸管のチューブが除去された。腸管壁に潰瘍がいくつか認められ，生検が実施された。一つの潰瘍での生検結果から，壊死性炎症性組織が示され，腸内液及び上皮の成分は示されなかった。腹痛の事象は 30 日目に回復と判断された。35 日目に市販 Duodopa の胃内への直接投与を PEG で再開された（腸管チューブなし）。同日に以下のとおりに軽度のトランスアミナーゼ増加が報告された。

	AST（正常値 <35）	ALT（正常値 <41）	GGT（正常値<54）
35 日目	55 U/L	80 U/L	134 U/L

被験者の状態は改善し，38 日目に退院した。113 日目の胃内視鏡検査にて，腸潰瘍の回復が確認された。これ以上の情報は示されなかった。

治験責任医師は，埋込み部位潰瘍，医療器機挿入合併症，医療器機合併症，嘔吐及び腹痛の事象を，治療システムと多分関連ありと判断し，腸潰瘍は，おそらく固定されたチューブの張力により褥瘡性に引き起こされた可能性が最も高いと述べた。治験依頼者はこれらすべての事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 415-007（41699）

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	58.8	161.00

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（387）	387 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.	PNEUMOPERITONEUM POST PEG- J INSERTION	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）
2.	PNEUMOPERITONEUM POST PEG- J INSERTION	気腹	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（16）

	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	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴のない 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，気腹及び医療器機挿入合併症の有害事象が発現し，入院の延長に至った。1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，治験薬の投与が開始された。11 日目に PEG-J チューブが留置され，合併症は認められなかった。12 日目に腹痛及び胸痛が発現し，腹部及び胸部 X 線により気腹が認められた。被験者は胸痛を，右血胸へと放射し，呼吸とともに悪化すると表現した。本事象の治療として，絶対食，安静，並びに metamizole 及び paracetamol の鎮痛剤投与が行われた。感染予防のため，12 日目から 20 日目まで amoxi-clavulanico が投与された。本事象の 48 時間後に腹部及び胸部 X 線が実施され，X 線画像上で気腹の回復が確認された。報告された有害事象は，治験薬の投与を中断することなく，16 日目に回復した。

治験責任医師は，気腹及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，気腹及び医療器機挿入合併症の事象を，治療システムと関連あるかもしれないと判断し，これらの事象は PEG 手順での空気の偶発的注入に関連すると考えられると述べた。

被験者番号 421-001（43050）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	76.0	174.00

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（196）	196 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.	MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（197）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（203）

	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	多分関連なし	投与中止	回復（後遺症あり）	該当

事象 1 の臨床経過：

本被験者は，19[redacted] 年からの高コレステロール血症及び右脚ブロックの既往歴を有する 7[redacted] 歳白人男性である。治験責任医師は逸話的に，被験者には陳旧性前壁心筋梗塞（AMI），二相性心室補助人工心臓（VAD），陳旧性 AMI 及び二相性 VAD に続発する心肺停止，及び Citrobacter koseri による末梢カテーテル敗血症の既往歴もあったと報告した（日付の提示なし）。本被験者に，心筋梗塞の有害事象が発現し，入院及び試験の中止に至った。また，気道感染及び尿路感染の非重篤な事象が発現した。–1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，1 日目に治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが留置された。197 日目に，背部痛が発現したが，被験者はこれを運動による機械的疼痛と考え，診療を受けなかった。被験者は心肺停止後に入院した。妻によると，被験者とテレビを見ていた時に，突然，被験者が息をしておらず，意識がなく，蒼白であることに気がついたという。被験者の妻は，救急車が到着するまでの 15–20 分間，基礎的な心肺蘇生法（CPR）を実施した。救急救命士は Glasgow Coma Scale（GCS）で 4 を認め，経口気管内挿管及び機械的換気を開始した。被験者は急性心筋梗塞 Killip 分類 III の診断で集中治療室（ICU）に入院した。ECG で，洞調律 Mobitz 1 型第 2 度房室ブロック，V3–V4 の ST 上昇が認められた。

被験者には左気胸も認められた。これはおそらく基礎的な CPR 及び機械的換気が長引いたことによる外傷の疑いに続発するものであった。胸腔チューブの留置後に気胸は回復し，さらなるインシデントが生じることはなかった。治験薬の投与は 196 日目に中止された。心筋梗塞及

び気道感染の事象は 203 日目に続発症を伴って回復したと判断された。204 日目に抜管が行われた。208 日目に，ICU で何回か認められた心調律異常の持続のため（第 2 度房室ブロックが迷走神経刺激により第 3 度に進行），恒久的ペースメーカーが埋め込まれた。心不全要素のため，利尿用量での furosemide 及び dopamine 点滴が開始された。被験者には呼吸器感染も認められ，これは amoxicillin-clavulanate で治療された。Pseudomonas aeruginosa が尿中から分離され，Citrobacter koseri が血液培養及び末梢カテーテル培養から分離されたことを受け，imipenem の投与が開始された。尿路感染の事象は 222 日目に回復したと判断された。PEG-J システムは 518 日目に除去されたと報告された。詳細な情報は提供されなかった。

治験責任医師は，心筋梗塞の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，心筋梗塞の事象は治療システムとの関連なしと判断した。

被験者番号 421-005（43050）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	86.5	158.00

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（389）	389 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.	CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（111）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（128）

	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	中等度	多分関連なし	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，胆嚢炎の有害事象が発現し，入院に至った。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。3 日目に PEG-J チューブが留置された。111 日目に，被験者は腹痛及び嘔吐のため救急治療室で検査を受けた。臨床検査結果は正常であり，胸部 X 線も正常であった。腹部 X 線検査で結腸の含気が認められたため，胃空腸チューブを交換した。チューブの調整後に被験者は改善を示し，同日，退院した。118 日目に，被験者は疝痛として右側腹部に位置する腹痛が発現したため救急治療室に入院した。この腹痛は発症から 3 時間以内に背中に放散し，嘔吐の 2 回のエピソードを伴った。発熱や便通の変化は認められなかった。

胸部 X 線検査が実施され，結果は正常であった。腹部超音波検査で急性胆嚢炎が示唆された。123 日目に，インシデンスなしに腹腔鏡下胆嚢切除術が施行された。所見から，多数の結石を伴う急性壊疽性胆嚢炎が示された。手術のため，治験薬の投与は 1 時間中断された。本事象のため，metamizole，pantoprazole，enoxaparin，paracetamol，piperacillin/tazobactam 及び omeprazole が被験者に投与された。128 日目に，被験者は発熱することなく回復して退院し，本事象は回復したと判断された。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，胆嚢炎の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，胆嚢炎の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 421-007（43050）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	53.5	166.00

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（381）	381 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.	CONTUSIVE MYELOPATHY ON THORACIC 11 VERTEBRA	脊髄症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（184）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（299）

	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	関連なし	無し	回復（後遺症あり）	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，184 日目に脊髄症の特に注目すべき有害事象が発現した。これは特に注目すべき事象であり，持続的又は重大な障害又は不能状態を伴った。1 日目に，N-J チューブ留置術が施行された。2 日目に，治験薬の投与が開始された。5 日目に，PEG-J チューブが留置された。171 日目に，被験者は後ろに転倒して椅子で頭部を打ち，転倒及び挫傷（背面－腰部）の随伴する非重篤な事象が発現した。172 日目に，軽度から中等度の背部痛が発現し，X 線検査を実施したところ，L2 椎骨の変性関節障害及び圧迫が認められた。被験者は paracetamol 及び tetrazepam による救済治療を受けた。174 日目及び 175 日目に，それぞれ，被験者は中等度の背部痛を訴えて救急治療室（ER）を受診した。174 日目に，被験者は疼痛管理のため acetaminophen-tramadol の処方を受けた。184 日目に，被験者は不全対麻痺で ER を受診した。骨「RM」を実施したところ，胸椎骨折が認められるとともに，延髄背側浮腫を伴う挫傷性脊髄症が認められた。185 日目から 299 日目まで，被験者は本事象のため入院した。291 日目には，随伴する事象の胸椎骨折は回復していた。299 日目には，脊髄症の事象は続発症を伴って回復していた。治験薬の投与は継続中であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，脊髄症の事象は治療システムとの関連なしと判断し，脊椎骨折の他の原因は，損傷を伴う偶発的転倒であり，これは基礎疾患であるパーキンソン病と関連あるかもしれず，脊髄症は神経損傷を伴う椎骨粉砕の結果であるとした。

被験者番号 431-003（42937）

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	51.9	156.00

治験薬

治験薬	初回投与	最終投与	投与期間
Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) 20/5 mg/mL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（385）	385 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.	DEPRESSION	うつ病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（71）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（119）

	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	軽度	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年から不眠症の既往歴を有する本被験者に，うつ病の有害事象が発現し，入院に至った。被験者にはうつ病の既往歴はなかったが，スクリーニング来院時に，被験者は PDQ-39 で，疎外感 / 孤独感を感じること，気分が落ち込むことが時々あり，涙ぐむ / 泣きたくなることがよくあると回答した。しかし，UPDRS 評価ツールでは気分の落ち込みは否定された。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。5 日目に PEG-J チューブが留置された。71 日目にうつ病が発現し，89 日目に被験者は入院した。被験者が発現したうつ病の症状には，高度の抑うつ気分，絶望，無力感，恐怖，パニック，心配，及び活力の減退（loss of energy）が含まれた。被験者は，パーキンソン病のため気分が落ち込むと述べた。

甲状腺検査で，甲状腺分泌ホルモン（TSH）異常値，T3 減少，T4 減少，及び甲状腺受容体抗体（TRAK）が認められた（具体的な検査結果は提示されなかった）。89 日目から，睡眠障害の治療のため zopiclone が投与された。また，うつ病の治療のため，90 日目から escitalopram の投与も行われた。うつ病の事象は 119 日目に回復したと判断された。追加情報は得られなかった。

治験責任医師は，うつ病の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，うつ病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。

被験者番号 435-002（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	82.0	168.00

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（386）	386 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.	DETERIORATION OF MOBILITY RELATED TO WORSENING OF PD	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（67）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（85）
2.	DISLOCATION OF J-TUBE, 'ACUTE ABDOMEN, ABDOMINAL PAIN WITH MARKED PAIN STRICTLY DUE TO DISLOCATION OF J-TUBE, DISTAL J-TUBE WAS FIXED IN THE ILEOCOEC	急性腹症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（81）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（85）
3.	DISLOCATION OF J-TUBE, 'ACUTE ABDOMEN, ABDOMINAL PAIN WITH MARKED PAIN STRICTLY DUE TO DISLOCATION OF J-TUBE, DISTAL J-TUBE WAS FIXED IN THE ILEOCOEC	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（81）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（85）
4.	PATIENT S INABILITY TO DRINK DUE TO NAUSEA (AE IS RELATED TO AE NR 10)	嚥下障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（81）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（85）

	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	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	中等度	関連あるかもしれない	投与中断	回復	該当せず
4.	該当せず	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

20[redacted] 年に潰瘍性大腸炎の既往歴を有する 5[redacted] 歳白人女性である本被験者に，パーキンソン病悪化（aggravated Parkinson's disease）が 67 日目に発現し，81 日目に医療機器位置異常及び急性腹症が発現し，入院に至った。ベースライン時の UPDRS 評価ツールで，被験者は起きている間の 51%–75%は「OFF」状態であることが示された。治験責任医師によると，被験者には潰瘍性大腸炎の治療歴はなかった。1 日目に，N–J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。7 日目に PEG-J チューブが挿入された。67 日目，被験者の運動能は低下していた。81 日目に，腹痛が発現し，治験薬の投与は中断された。82 日目に，悪心，嘔吐，及び急性腹痛により被験者は入院した。腹部 X 線で J チューブの位置異常が確認された。J チューブは回腸遠位部に移動し，回盲弁に固定されていた。入院中，被験者の臨床検査結果では，ALT 正常，121 U/L へのアルカリホスファターゼ増加（基準範囲：35–104），13.9 /nL への白血球数増加（基準範囲：4.5–11）が示された。治験薬は近位空腸に到達しておらず，被験者は絶えずパーキンソン病の「オフ状態」にあった。被験者は食べられなかったため，非経口栄養法が開始された。その他の治療には，domperidon，dimenhydrinate，metamizol，botylscopolaminium，及び ondansetron が含まれた。85 日目に，J チューブを抜去したところ，チューブの末端に糞石が認められた。同日，新しい J チューブが挿入され，これらの事象は回復し，治験薬の投与が再開された。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器位置異常，急性腹症及びパーキンソン病悪化の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-004（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	81.2	164.00

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（386）	386 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.	HEADACHE	頭痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（62）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（64）
2.	WORSENING OF BACK PAIN	背部痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（62）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（65）
3.	GASTROENTERITIS (VIRAL)	ウイルス性胃腸炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（308）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（309）
4.	AGITATION	激越	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（392）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（402）
5.	DEPRESSION	うつ病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（392）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（402）
6.	HEADACHE	頭痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（392）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（402）
7.	WORSENING OF PD SYMPTOMS	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（392）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（402）
8.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（395）	継続中

	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	軽度	多分関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	軽度	多分関連なし	無し	回復	該当せず
3.	該当	中等度	多分関連なし	無し	回復	該当せず
4.	該当	軽度	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
5.	該当	軽度	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
6.	該当	軽度	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
7.	該当	軽度	関連あるかもしれない	用量増量	回復	該当せず
8.	該当	軽度	関連あるかもしれない	用量増量		該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

19[redacted] 年からの背部痛及び関節症，19[redacted] 年からの糖尿病の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，頭痛及び背部痛の有害事象が発現し，入院に至った。また，浮動性めまいの非重篤な事象が発現した。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 PEG-J チューブが留置された。62 日目に，被験者に頭痛及び背部痛及び浮動性めまいが発現し，入院を必要とした。入院時に体位性低血圧は報告されず，血圧は 137/78 であった。脳のコンピューター断層撮影（CT スキャン）では，被験者の頭痛の原因となった可能性のある異常は認められず，2 ヵ月前に実施した以前の脳 CT からの変化はみられなかった。

治療薬には ibuprofen，metamizol，tramadol，及び diazepam が含まれた。約 24 時間後に，被験者の頭痛及び背部痛は軽減された。64 日目に，頭痛及び浮動性めまいは止まった。65 日目に，背部痛の悪化は止まった。治験薬の投与は中断されなかった。

治験責任医師は，頭痛及び背部痛の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，頭痛及び背部痛の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

事象 3 の臨床経過：

本被験者に，有害事象としてウイルス性胃腸炎が発現し，入院に至った。308 日目に，下痢を伴うが嘔吐は伴わない急性腹痛が発現し，入院した。X 線で異常は認められなかった。イレウス，穿孔又は腸管チューブの位置ずれの所見はみられなかった。臨床検査結果はすべて正常であった。被験者はウイルス性胃腸炎と診断された。当該事象の治療には butylscopalomine が含まれた。309 日目に，被験者は退院し，当該事象は回復したと判断された。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，ウイルス性胃腸炎の事象は治療システムと多分関連なしと判断し，治験依頼者は，同事象は関連なしと判断した。

事象 4，5，6，7，8 の臨床経過：

本被験者に，有害事象として頭痛，パーキンソン病悪化，うつ病，多発ニューロパチー，及び激越が発現し，入院に至った。また，脊椎変性の非重篤な有害事象が発現した。386 日目に，被験者は市販薬の使用を開始した。392 日目に，被験者は頭痛，集中困難，及びパーキンソン病症状の悪化，振戦の増加，発疹，及びこわばり感を訴えて救急治療室に運ばれた。治験責任医師は，被験者は激越及び抑うつ状態にあると報告した。腹部 X 線で PEG-J チューブの位置異常は認められず，臨床検査でパーキンソン病の悪化又は発疹の原因は明らかにならなかった。身体的診察で，両足に軽度の感受性低下（左右対称な靴下状分布）が認められた。被験者は，数ヵ月間にわたり両足に軽度のピリピリ感及び疼痛を伴わない感覚低下があると訴えたが，正確な発現日を示すことはできなかった。筋電図検査を実施したところ，軽度の遠位軸索障害及び運動障害を伴わない感覚ニューロパチーが認められた。ビタミン B12 の結果は基準範囲下限の 197 ng/L であった（基準範囲：189–883）。393 日目に実施した腹部 X 線では，PEG–J チューブの位置異常は認められなかった。396 日目に，被験者の脊椎の磁気共鳴断層撮影（MRT）で脊椎のマルチセグメント変性が認められた。400 日目に，頭部の MRT も実施したが，症候性頭痛の所見は認められなかった。被験者は lorazepam，macrogol，及び mirtazapine による治療を受けた。市販薬は中断されず，用量が一時的に 5.8 mL/hr から 6.0 mL/hr に増量され，症状が安定化した後で以前の用量に戻された。頭痛，パーキンソン病悪化，うつ病及び激越の事象は，402 日目に回復したと判断された。多発ニューロパチーの事象は継続中と判断されている。

治験責任医師及び治験依頼者は，これらの事象はすべて治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，これらの事象の他の原因として以下を挙げた。1）変性脊椎は，1989 年から存在する既存の変性脊椎疾患に関連する可能性の方が高い。2）パーキンソン病症状の悪化は，パーキンソン病の自然な進行である可能性があるが，時間的にレボドパ / カルビドパと関連している可能性がある。3）多発ニューロパチーは糖尿病と関連あるかもしれないが，時間的にレボドパ / カルビドパとも関連している可能性がある。4）頭痛は，時間的にレボドパ / カルビドパと関連している可能性があるが，変性脊椎疾患も要因である可能性がある。5）激越は，パーキンソン病に伴ってみられる「オン－オフ」現象と関連している可能性がある。6）うつ病は，しばしばパーキンソン病に伴ってみられるが，時間的にレボドパ / カルビドパと関連している可能性がある。

被験者番号 435-010（42942）

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	68.0	157.00

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（385）	385 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 DISTAL RADIUS FRACTURE	橈骨骨折	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（48）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（83）

	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	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，橈骨骨折が 48 日目に発現し，入院に至った。

ベースライン時の UPDRS 評価ツールで，被験者は「すくみ」と関連のない転倒を頻繁に（平均して 1 日 1 回）発現していることが示された。1 日目に，N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。PEG-J システムが 9 日目に挿入された。48 日目に，被験者は自宅の階段を上っている時につまずいて転倒した。関連する浮動性めまいや意識消失はみられなかった。X 線検査で右橈骨遠位端骨折が認められた。49 日目に，被験者は骨折のため入院し，50 日目に矯正手術が予定された。53 日目に，X 線検査で骨接合が認められ，続発性脱臼は認められなかった。83 日目に，良好な治癒が認められ，手首の可動性喪失はわずかであり，ギプスが除去され，当該事象は回復したと判断された。この事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，橈骨骨折の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，同事象は治療システムと関連なしと判断した。

被験者番号 435-011（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	65.0	170.00

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（174）	174 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.	DISEQUILIBRIUM	平衡障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（25）
2.	DISEQUILIBRIUM	平衡障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）
3.	BROKEN LEFT ARM	上肢骨折	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（164）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（174）
4.	PATIENT DECEASED-CAUSE UNKNOWN	死亡	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（174）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（174）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
2.	該当せず	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
3.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	不明	該当せず
4.	該当	高度	多分関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 及び 2 の臨床経過：

本被験者は，19[redacted]年に変形性股関節症及び左人工股関節全置換，20[redacted]年からの高血圧，20[redacted]年にデュアルチャンバーペースメーカーの挿入，20[redacted]年からの第 3 度房室ブロック，20[redacted]年からの石綿肺症，及び 20[redacted]年からの脊椎骨折を伴う骨粗鬆症の既往歴を有する 7[redacted]歳白人男性である。本被験者に，上肢骨折の有害事象が発現して入院に至り，死亡の事象が発現した。ベースライン時の UPDRS 評価ツールで，被験者は時折転倒を発現しており，中等度の歩行困難を有することが示された。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，7 日目に PEG-J チューブが留置された。164 日目に，被験者は滑って転倒し，左上腕骨遠位部骨折で入院した。被験者の配偶者は，転倒の原因は偶発的なものと推定されるが，正確にはわからないと報告した。被験者は，血栓症予防として dalteparin sodium の皮下投与を受け，鎮痛として etoricoxib の経口投与を受け

た。左上顎の整復及び骨接合が 165 日目に実施された。治験責任医師は，被験者は手術後に非常に良好に回復する（状態の悪化はない）と思われると述べた。172 日目に，被験者はベッド脇の床に倒れているのを発見された。被験者は転倒を思い出すことができず，疼痛や血腫は発現しなかった。174 日目の夜に，被験者は突然死亡した。死亡時点で被験者はまだ入院中であった。死亡原因は不明であり，剖検は実施されず，死亡証明書は得られなかった。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，上肢骨折の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，死亡の事象は多分関連なしと判断した。治験依頼者は，上肢骨折の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，パーキンソン病患者は不安定であり，何度も転倒するが，この転倒の状況は不明であると指摘した。治験依頼者は，死亡の事象は関連あるかもしれないと判断し，被験者には潜在的に致死的な不整脈の既往歴があり，本死亡をめぐる状況はまったく不明であると指摘した。

被験者番号 435-012（42942）

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	67.0	164.00

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（379）	379 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.	INTERTROCHANTERIC FRACTURE (LEFT HIP)	股関節部骨折	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（208）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（337）

	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	多分関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年からの骨粗鬆症及び関節リウマチ，20[redacted] 年からの閉経後ホルモン補充，20[redacted] 年からの骨粗鬆症性 L1 及び L4 脊椎骨折及び慢性背部痛，20[redacted] 年からの脊柱管狭窄症，20[redacted] 年に L2 及び L4 骨折の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，208 日目に股関節部骨折が発現し，入院に至った。ベースライン時に，UPDRS の運動評価スケールで，被験者は高度の歩行障害を有し，姿勢反応がないことが示された。1 日目に，N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。PEG-J システムが 7 日目に挿入された。208 日目に，被験者は振り向こうとして転倒した。被験者によると，転倒の前に浮動性めまい，浮動性めまい感，又は失神はなかった。X 線検査で左股関節の転子部骨折が認められた。同日，骨折を股関節スクリューで外科的に固定した。治療には，疼痛のための novalgin 及び血栓症予防のための fraxiparin も含まれた。337 日目に，本事象は回復した。この事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，股関節部骨折の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，同事象は治療システムと関連なしと判断し，偶発的転倒の結果である可能性の方が高いとした。

被験者番号 435-013（42942）

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	48.0	159.00

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（13）	13 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.	INTOLERABLE ABDOMINAL PAIN DUE TO PEG CONTACT WITH LIVER CAPSULE	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）
2.	INTOLERABLE ABDOMINAL PAIN DUE TO PEG CONTACT WITH LIVER CAPSULE	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（14）

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

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴がない 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，7 日目に腹痛及び医療機器挿入合併症が発現し，それにより入院期間が延長され，試験の中止に至った。N-J チューブが 1 日目に留置され，治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが挿入された。7 日目に，波状的な腹痛が発現した。腹部 X 線で，腹腔内に遊離ガスが認められ（その量は PEG-J チューブ留置後として正常であると判断された），イレウスは認められず，結腸内に埋伏糞便が認められたことから，便秘が示唆された。9 日目に実施されたコンピューター断層撮影（CT スキャン）では，膿瘍は認められず，少量の遊離ガス及び液体が認められた。いずれの検査も結論に達するものではないと判断された。臨床検査で炎症過程は認められず，CRP（C-反応性蛋白）値は低下していた。治療薬には meperidine，paracetamol，及び metamizol が含まれた。耐えがたい腹痛が持続することから，消化器病専門医は当初，腸の運動機能障害の診断の可能性があることを考え，PEG-J チューブの抜去を勧めた。13 日目に，治験薬の投与が中止され，レボドパ / カルビドパの経口投与が開始された。PEG-J チューブが平均サイズを上回る被験者の肝葉と接触してい

ることが確認されたことから，PEG-J チューブは 14 日目に抜去された。抜去後に被験者は著しく具合がよくなり，当該事象は 14 日目には回復していた。被験者は 57 日目に試験を中止した。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，腹痛及び医療機器挿入合併症の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，これらの事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-014（42942）

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	人	58.0	164.00

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（51）	51 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.	ACUTE DEPRESSION	うつ病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（38）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（62）

	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	関連あるかもしれない	投与中止	回復	該当

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からのうつ病エピソードを有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，34 日目にうつ病が発現し，それにより入院期間が延長された。ベースライン時に，被験者は PDQ-39 で，気分が落ち込むこと，疎外感や孤独感を感じることがたまにあると回答し，また，UPDRS 評価ツールで，被験者は正常以上の悲しみや罪悪感をおぼえる期間があったことが示された。1 日目に，N-J チューブが留置され，治験薬の投与が開始された。6 日目に，PEG-J チューブが挿入された。35 日目に，治験薬の用量調節のため被験者は入院した。36 日目に，被験者の抗うつ薬 mirtazapine が中止された。37 日目に，sertaline による抗うつ治療が開始された。38 日目に，うつ病が発現し，それにより入院期間が延長されるとともに，非重篤な事象として激越が発現した。激越の治療のため lorazepam が投与され，うつ病の治療のため用量を調節して sertaline が継続された。被験者は PEG-J チューブへの適応に精神的に著しい困難を感じていた。51 日目に，うつ病及び激越のため治験薬の投与は中止された。連続的な臨床検査結果を以下に示す。

	カリウム（基準範囲：3.4–5.2 mmol/L）	ナトリウム（基準範囲：134–145 mmol/L）	クロール（基準範囲：提示なし）	ヘモグロビン（基準範囲：12.0–15.4 g/dL）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（55）	2.9	119	79	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（58）	提示なし	122	85	11.3
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（59）	3.3	126	89	11.9
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（60）	提示なし	127	92	提示なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（61）	提示なし	131	95	提示なし

56 日目に，sertaline 療法が被験者の電解質失調の原因として関係しているとされ，bupropion に変更された。55 日目に，PEG-J チューブが抜去された。62 日目に，被験者は急性うつ病の事象のため試験を中止し，うつ病及び激越の事象は回復したと判断された。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，うつ病の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。PEG 手術，結果としての身体的変化，及びポンプの適用が同事象の原因と特定された。治験依頼者は，同事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-015（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	65.0	168.00

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（385）	385 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.	BURNING SENSATION IN FEET	灼熱感	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（-3）	継続中
2.	PUNDING	常同症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（22）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（279）
3.	MALNUTRITION	栄養障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（196）	継続中
4.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（267）	継続中

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

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 8[redacted] 歳白人男性である本被験者に，栄養障害の有害事象が発現し，入院に至った。ベースライン時に，被験者は UPDRS 評価ツールで，飲み込むときに時折息詰まりが生じると回答した。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，2 日目に治験薬の投与が開始された。5 日目に PEG-J チューブが留置された。治験責任医師は，被験者に栄養障害が発現したのは 195 日目くらいであると考えた。266 日目に，全身状態及び栄養状態低下のため被験者は入院した。治験責任医師は，試験組み入れ時の被験者の体重は 65 kg であったのに対し，入院時には 55 kg であったことに注目した。被験者に，足首浮腫，5.8 g/dL の蛋白低値（n = 6.5–8.7），3.3 g/dL のアルブミン低値（n = 3.6–5.0），貧血—ヘモグロビン 12.0（n = 14.0–17.5）及びビタミン欠乏症が発現した。実施した検査には，「高カロリー検査」，腹部 X 線検査，腹部超音波検

査及び胸部 X 線検査が含まれた。結果はすべて正常であった。ECG 及び心エコーも実施され，心不全は評価されなかった。被験者は Fresubin（高カロリー飲料）及びビタミン補充による治療を受けた。栄養障害の事象は，試験参加終了時点の 385 日目に継続中と判断された。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，栄養障害の事象は関連あるかもしれないと判断し，被験者は治験薬と市販薬の両方の投与を受け，体重減少が発現したと指摘した。

事象 2 の臨床経過：

ベースライン来院時に，被験者は UPDRS で，四肢にしびれ感，ピリピリ感及び軽度のうずく痛みを時折感じると回答した。持続的又は重大な障害を伴う多発ニューロパチーの特に注目すべき有害事象が 267 日目に発現した。被験者は両足，両下腿及び両手に不快なピリピリ感，しびれ感及び脱力を報告した。身体的診察で，疼痛，ピリピリ感，そう痒，しびれてチクチクする感じ，脱力及びアキレス腱反射の消失が認められた。267 日目に，神経記録法が実施された。以下のような複合神経活動電位の低下が認められた：正中神経 1.5 mV（右），1.8（左）（基準範囲下限 4.0 mV），尺骨神経 2.6（右），2.3（左）（基準範囲下限 4.0 mV），腓骨神経 1.9（右），1.2（左）（基準範囲下限 3.0 mV），脛骨神経 1.2（右），1.6（左）（基準範囲下限 3.0 mV）。感覚には正中神経で 50%の低下が認められた。尺骨神経及び腓腹神経の結果は測定不能であった。伝導速度はわずかに低下した。治験責任医師は本事象を，主に軸索型の顕著な感覚運動ニューロパチーに分類した。臨床検査データは，ビタミン B1 が 30.2 mcg/L（n = 32–95），ビタミン B6 が 0.8 mcg/L（n ≥ 5.0），ビタミン B12 が 202 mcg/L（n = 191–663），葉酸が 5.6 mcg/L（n = 4.6–18.7）であった。被験者に対し，ビタミン B12 の皮下投与，ビタミン B1，B6，B12，及び葉酸の経口投与が行われた。多発ニューロパチーの事象は継続中と判断された。

治験責任医師は，多発ニューロパチーの事象は治験薬システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，時間的関係から LCIG が因果的役割を果たしている可能性が示唆されることから，多発ニューロパチーの事象は関連あるかもしれないと判断した。

事象 3 の臨床経過：

本被験者は，既往歴として 20[redacted] 年からの認知障害，20[redacted] 年からの幻覚を有していた。本被験者に，常同症の有害事象が発現し，入院期間の延長に至った。被験者は，7–9 mL/hr の持続速度で高用量の治験薬の投与を受けており，過剰な常同症が発現した。衝動性-強迫性障害が常同行動を呈し，被験者は 1 日中，技術的装置を組み立て直したり，特定の物を集めたり，童謡を歌ったりしていた。216 日目から 384 日目までの期間に持続投与量を 180 mg/hr から 90 mg に減量することにより，症状は回復した。278 日目には，「常同症」は続発症を伴って回復していた。280 日目に，被験者は腹痛及び嘔吐（重篤性の基準を満たさない症状）を訴えた。281 日目に，造影 X 線検査でカテーテルに蛇行部分が認められ，カテーテルの先端が胃の上部に突き出していた。282 日目に PEG の修正が実施され，同日のその後の造影放射線検査では，カテーテルの先端が最初の空腸ループ内の正しい位置にあるのが認められた。284 日目に，腹痛及び嘔吐のた

め造影放射線検査が実施され，小腸及び大腸ループの膨張が認められ，液面は認められず，結腸領域に残存造影剤が認められた。285 日目に，食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）が実施され，「正常 EGD」の所見が報告された。空腸カテーテルが挿入され，造影放射線検査でカテーテルの先端が最初の空腸ループに突き出しているのが認められた。嘔吐の事象は 280 日目に回復し，腹痛の事象は 281 日目に回復した。

治験責任医師は，常同症の事象は治験薬システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，常同症の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-017（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	113.0	186.00

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（385）	385 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.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（300）	継続中

	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	中等度	多分関連あり	無し		該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴がない 5[redacted] 歳白人男性である本被験者に，多発ニューロパチーの特に注目すべき有害事象が発現し，持続的又は重大な障害に至った。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。6 日目に PEG-J チューブが留置された。259 日目の臨床検査結果を以下に示す。

	ビタミン B6（基準範囲：20–125）	葉酸（基準範囲：≥4.5）	ホモシステイン（基準範囲：5.0–12.0）	ビタミン B12（基準範囲：148–775）	メチルマロン酸（基準範囲：0.00–0.40）
259 日目	9.3 mmol/L	10.2 mmol/L	17.2 mcmol/L	185 pMol/L	0.30 mmol/L

259 日目からの臨床検査値異常のため，300 日目に神経記録法が実施された。神経学的評価で，遠位軸索障害（両脚の対称性感覚運動障害及び両腕の感覚障害）が認められた。身体的診察で，疼痛，ピリピリ感，しびれてチクチクする感じ，しびれ感，歩行障害，筋痙攣，及びアキレス腱反射の消失が認められた。ビタミン B 群 forte の投与が開始された。当該事象は継続中と判断されている。

治験責任医師は，多発ニューロパチーの事象は治験薬システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，時間的関係から，多発ニューロパチーの事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-019（42942）

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	68.0	168.00

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（372）	372 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.	VIRAL DIARRHOEA	ウイルス性下痢	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（8）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（11）
2.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（255）	未回復

	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	中等度	多分関連なし	無し	回復	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	無し		該当せず

事象 1 の臨床経過：

関連する既往歴のない 7[redacted] 歳白人女性である本被験者に，ウイルス性下痢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，治験薬の投与が開始された。3 日目に PEG-J チューブが留置された。7 日目に，ロタウイルス感染による下痢が発現し，そのため入院期間が延長された。8 日目に，検便が実施され，ロタウイルス感染の存在が確認された。被験者は，悪心，水様性下痢，及び強い脱力感を数日間訴えた。経口補水による治療が行われた。ウイルス性下痢の事象は，治験薬の投与を中断することなく 11 日目に回復した。

治験責任医師は，ウイルス性下痢の事象を治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，ウイルス性下痢の事象を治療システムとの関連なしと判断した。

事象 2 の臨床経過：

本被験者は，19[redacted] 年から甲状腺機能低下症の既往歴を有しており，持続的又は重大な障害を伴う多発ニューロパチーの特に注目すべき有害事象を 255 日目に発現した。両脚のアキレス腱反射の低下及び reduced polyhypoasthesias のため，255 日目に神経記録法が実施された。神経記録法で，遠位軸索障害（両脚の対称性感覚障害及び両腕にも症状の始まりあり）が認められた。255 日目の臨床検査では，ビタミン B6 値は 9.4 mmol/L（基準範囲：20–125）であり，高システイン血症（hypercysteinemia）は 26.5 mmol/L（基準範囲：5.0–12.0）であった。身体的診察で，

ピリピリ感，しびれてチクチクする感じ，しびれ感，歩行障害，及びアキレス腱反射の消失が認められた。患者に対して thiamin nitrate，pyridoxine，及び cyanocobalamin による治療が行われた。多発ニューロパチーの事象は未回復のままである。判明している治験薬の最終投与は 372 日目であった。試験における被験者との最後の接触は 392 日目に行われ，その際に PEG-J システムが交換された。LCIG の継続使用や他の治験への組み入れに関する情報は提供されなかった。

治験責任医師は，多発ニューロパチーの事象は治験薬システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，時間的関係から LCIG と因果関係がある可能性が高いことが示唆されるとし，多発ニューロパチーの事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 435-020（42942）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	72.0	176.00

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（130）	130 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.	MALNUTRITION	栄養障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（95）	未回復
2.	ANTERIOR OPTIC ISCHEMIC NEUROPATHY	虚血性視神経症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（122）	未回復
3.	HYPERHOMOCYSTEINEMIA	高ホモシステイン血症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（126）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（162）
4.	HYPOVITAMINOSIS: 1) FOLATE DEFICIENCY	葉酸欠乏	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（126）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（133）
5.	HYPOVITAMINOSIS: 2) DECREASED MARGINAL COBALAMINE LEVELS	ビタミン B12 欠乏	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（126）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（133）
6.	POLYNEUROPATHY	多発ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（126）	未回復
7.	PYRIDOXINE (DEFICIENCY)	ビタミン B6 欠乏	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（126）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（136）
8.	HEPATIC ENCEPHALOPATHY	肝性脳症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（130）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（162）
9.	SEVERE LIVER FAILURE	肝不全	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（130）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（162）
10.	PNEUMONIA	肺炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（136）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（201）

	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	関連あるかもしれない	無し		該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断		該当せず
3.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復（後遺症あり）	該当せず
4.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
5.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
6.	該当	高度	多分関連あり	投与中断		該当せず
7.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
8.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復（後遺症あり）	該当せず
9.	該当	高度	多分関連あり	投与中止	回復（後遺症あり）	該当
10.	該当	高度	関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10 の臨床経過：

20[redacted] 年からの神経障害性疼痛の既往歴を有し，pregabalin による治療を受けていた 7[redacted] 歳の白人男性である本被験者に，栄養障害，肝性脳症，肝不全，虚血性視神経症，高ホモシステイン血症，葉酸欠乏，ビタミン B12 欠乏，ビタミン B6 欠乏，及び肺炎の有害事象が発現し，また，多発ニューロパチーの特に注目すべき有害事象が発現し，結果として入院に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，2 日目に治験薬の投与が開始された。4 日目に PEG-J チューブが留置された。122 日目に，右眼の急性の無痛性単眼盲が発現した。神経学的検査で，右眼に瞳孔反応の消失が認められ，一方，左眼には直接及び間接瞳孔反応が認められた。126 日目に，精神運動遅延及び進行性の体重減少が示す栄養障害のため，被験者は入院した。一連の体重を以下に示す。

	-30 日目	1 日目	13 日目	58 日目	95 日目	123 日目
体重（Kg）	78.4	76.2	75.2	74.8	70.8	67.4

一連の臨床検査を以下に示す。

	アルブミン (3.6–5.0 g/dL)	ホモシステイン (5.5–16.2 mmol/L)	ビタミン B-12 (191–633 mcg/L)	ビタミン B-6 (> 5 mcg/L)
126 日目	3.4	206.1	217	4.9
130 日目	提示なし	202.1	提示なし	提示なし
133 日目	提示なし	提示なし	> 4000	30.1
134 日目	3.2	48.6	提示なし	提示なし
147 日目	3.0	提示なし	提示なし	提示なし

被験者の栄養障害状態のため，また被験者の手及び脚に脱力及びしびれ感が発現したため，神経記録法が実施された。その結果，脛骨神経複合活動電位が基準範囲下限の約 3%まで低下していることが示された（下限値が 3 mV であるのに対し，0.1 mV 未満）。腓骨神経活動電位は基準範囲下限からそれぞれ約 15%及び約 50%低下していた（下限値 3 mV に対し，右は 2.6 mV，左は 1.4 mV）。下肢の感覚神経活動電位は測定不能であった。神経伝導速度はわずかに低下していた（下限値 40 m/s に対し，腓骨神経で 37 m/s 及び 34 m/s）。被験者にはアルブミン低値，コバラミン限界レベル，ピリドキシン低値及びホモシステイン過剰が認められた。128 日目に，眼科医により前部虚血性視神経症が認められた。治験責任医師によると，視神経虚血がおそらく左眼の不可逆性黒内障につながった。視神経の梗塞は，血管疾患リスク因子と考えられるホモシステイン高値に起因する可能性が高かった。PEJ を介した Fresubin の追加補給とともに，非経口栄養が開始された。肝酵素及び INR の増加が以下のように認められた。

	アルカリホスファターゼ (40-129 U/L)	SGOT/AST (< 50 U/L)	SGPT/ALT (< 45 U/L)	総ビリルビン (< 1 mg/dL)	INR (0.9-1.25)
126 日目	110	20	9	提示なし	1.23
131 日目	129	951	416	提示なし	3.2
133 日目	提示なし	1,343	840	3.0	5.74
135 日目	提示なし	174	356	5.8	2.16
141 日目	提示なし	67	122	提示なし	1.41
143 日目	143	提示なし	84	7.6	1.45
155 日目	139	提示なし	提示なし	2.4	1.31

130 日目に，肝不全が確認された後で，尿路性敗血症の疑いのため ciprofloxacin が投与された。治験薬の投与は 130 日目に肝不全の事象のため中止され，レボドパ / カルビドパの経口投与に置き換えられた。131 日目には，cobalamin，folate，ならびに thiamine 及び pyridoxine も投与された。131 日目の尿培養からプロテウス・ミラビリス（Proteus mirabilis）が分離された。133 日目に，被験者は ICU に入院し，昏睡状態に陥ったため人工呼吸が開始された。被験者は midazolam 及び fentanyl による鎮静を受けた。肝生検で中毒性肝不全が認められた。133 日目に，

血清学的検査で抗 HAV IgM，抗 HBc IgM，抗 HCV は陰性であり，抗 HBs は 44 IU/L であった。AMA，LKM，SMA，抗 SLA/LP-AK も陰性であった。抗 HAV は陽性であった。不明日に，気管切開術が施行された。核磁気共鳴画像法（MRI）検査（128 日目及び 133 日目）では，急性脳虚血及び眼の病態は認められなかったが，中等度の脳萎縮及び微小血管性白質脳症のわずかな徴候が認められた。頭蓋外動脈の超音波検査では，関連する異常は認められなかった。頭蓋内動脈又は静脈の病態は認められなかった。134 日目の腹部のコンピューター断層撮影（CT スキャン）で，肝周囲，脾周囲及び腸内の腹水が認められたが，体重減少の潜在的原因として特定された悪性経過の徴候はなかった。喀痰培養及び胸部 X 線により 136 日目に診断された活動性肺炎によって，人工呼吸器からの離脱過程は困難になった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が気管粘液から分離された。146 日目に，酸素値の低下（詳細不明）のため再挿管された。被験者の状態は依然として重篤であった。治験責任医師は，この入院中初めて entacapone 及び ciprofloxacin を投与する直前に肝不全が発症していたことに注目した。また，被験者が以前に Entacapone 及び Tolcapone の投与を受け，合併症を発症しなかったことも注目に値した。被験者は異常な凝固値を呈する前に Nadroparin の投与を受けていた。ICU に入院していた 3 週間の間，持続的な心臓洞調律が認められた。急性肝疾患中，凝血異常ならびに血球数を安定化するため，被験者は新鮮凍結血漿の輸血を 22 回，赤血球濃厚液の輸血を 4 回，血小板濃厚液の輸血を 4 回受けた。連続的な胸部 X 線により，呼吸状態の回復の経過観察を行った。ビタミン欠乏症の事象は栄養補助剤の投与により 133 日目に回復した。高ホモシステイン血症，肝不全及び肝性脳症の事象は 162 日目に回復したと判断された。肺炎の事象は 201 日目に回復し，栄養障害及び多発ニューロパチーの事象は未回復と判断されている。

治験責任医師は，虚血性視神経症，肝不全，高ホモシステイン血症，葉酸欠乏，ビタミン B12 欠乏，ビタミン B6 欠乏，多発ニューロパチー，及び肝性脳症の事象は治療システムと多分関連あり，栄養障害の事象は関連あるかもしれない，肺炎の事象は関連なしと判断した。治験依頼者は，8 件の事象はすべて治療システムと関連あるかもしれないと判断し，主な問題として進行パーキンソン病の進行である可能性の方が高いが，時間的経過は LCIG の投与と一致しており，LCIG を病因から除外することはできないと指摘した。

被験者番号 440-001（43044）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	92.0	180.00

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（387）	387 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.	WORSENING OF PD DUE TO TUBE BLOCKAGE	医療機器閉塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（284）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（285）
2.	WORSENING OF PD DUE TO TUBE BLOCKAGE	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（284）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（285）

	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	軽度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	軽度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

関連する既往歴がない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，パーキンソン病及び医療機器閉塞の有害事象が発現し，入院に至った。1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，9 日目に PEG-J チューブが留置された。284 日目に，被験者は腸管チューブの閉塞を報告し，外来を受診した。腹部の X 線で，チューブのループ及び屈曲の可能性が認められた。被験者は絶食状態ではなかったため，同日に胃内視鏡検査を実施することはできなかった。被験者は入院し，レボドパ / カルビドパ 100/25 mg 1 日 6 回の経口投与が開始された。LCIG を経口 sinemet に切り替えた結果，運動機能変動の増大が発現した。285 日目に，胃内視鏡検査が実施され，チューブのループ及び空腸チューブの 1 ヵ所の屈曲が認められた。まずチューブを引き抜き，10 cm 短くして，適切に再留置した。ポンプ機能をチェックし，注入を再開した。被験者は 285 日目に退院し，当該事象は同日に回復したと判断された。

治験責任医師は，パーキンソン病及び医療機器閉塞の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，パーキンソン病及び医療機器閉塞の事象は治療システムと関連あるかもしれないが，胃腸管内の J チューブの異常な配置のためレボドパ / カルビドパの送達量が減少したことが原因である可能性が高いと判断した。

被験者番号 440-002（43044）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
女性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	55.0	172.00

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（386）	386 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.	WORSENING OF CATARACT BOTH EYES	白内障	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（52）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（261）
2.	GRANULATION TISSUE AT PEG ENTRY AREA	過剰肉芽組織	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（212）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（373）

	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	中等度	多分関連なし	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
2.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

19[redacted] 年からの遠視，20[redacted] 年からの開放隅角緑内障，20[redacted] 年から両側白内障の既往歴を有する 6[redacted] 歳白人女性である本被験者に，白内障の有害事象が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，20 日目に PEG-J チューブが留置された。52 日目に，両眼の白内障の悪化が発現し，視力低下は左眼の方が右眼より高度であった。108 日目に，被験者は大学病院の眼科を受診し，視力は右眼が 0.4，左眼が 0.05 であった。被験者にはパーキンソン病に起因する振戦がみられたため，外科手術は全身麻酔下でのみ可能であった。162 日目に，被験者は入院したが，麻酔科医が必要とするインフォームドコンセントが得られなかったため，外科手術は実施されなかった。180 日目に，被験者は再入院し，181 日目に，左眼の超音波乳化吸引術及び後眼房眼内レンズ挿入術を受け，合併症は生じなかった。被験者の左眼の視力は術後に 0.05 から 0.7 に改善された。被験者は 181 日目に退院した。術後に，白内障の治療のため prednisolone 1% 及び sodium hyaluronate の投与が開始された。右眼の超音波乳化吸引術及び後眼房眼内レンズ挿入術が 260 日目に施行された。被験者は，必要に応じて prednisolone 及び sodium hyaluronate の投与を受けた。被験者は 261 日目に回復（後遺症あり）し，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，白内障の事象は治療システムと多分関連なしと判断し，個人差があるものの，被験者の白内障の進行が比較的速いことの明確な原因は不明であると指摘した。治験依頼者は，白内障の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。

事象 2 の臨床経過：

212 日目に，過剰肉芽組織が初めて認められた。PEG 導管の拡張は，被験者の運動性の改善によるものと思われた。PEG 部位に認められた発赤が感染に起因するものか，胃酸による刺激に起因するものかは不明であった。303 日目に，被験者は入院し，胃内視鏡検査中に，治験治療を継続できるよう経鼻空腸チューブが挿入された。Nystatin paste 及び bepanthen が 304 日目に開始された。307 日目に被験者は退院した。308 日目に，PEG 注入部位のスワブ検査が実施された。同定された細菌には，肺炎桿菌（Klebsiella pneumonia）及び表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermitis）が含まれた。顕微鏡所見には，顆粒球（大量），扁平上皮（散在），及び細菌（陰性）が含まれた。さらなる局所の炎症を認めることなく，創傷は治癒した。373 日目に，経鼻空腸チューブが抜去され，新しい PEG-J が問題なく挿入された。過剰肉芽組織の事象は 373 日目に回復したと判断された。

治験責任医師は，過剰肉芽組織の事象は治療システムと多分関連ありと判断し，治験依頼者は，同事象は関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 440-004（43044）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	98.0	190.00

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（399）	399 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.	ACUTE ABDOMEN DUE TO INTRAOPERATIVE TRANSMESOCOLICAL INJURY DURING PEG INSERTION	急性腹症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（80）
2.	ACUTE ABDOMEN DUE TO INTRAOPERATIVE TRANSMESOCOLICAL INJURY DURING PEG INSERTION	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（12）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（80）
3.	DEEP VEIN THROMBOSIS BOTH LEGS (DEVICE COMPLICATION)	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（30）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）
4.	DEEP VEIN THROMBOSIS BOTH LEGS (DEVICE COMPLICATION)	深部静脈血栓症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（30）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（35）
5.	PULMONARY EMBOLISM - NO DEVICE/PROCEDURE RELATION	肺塞栓症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（30）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（33）

	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
2.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
3.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
4.	該当	軽度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず
5.	該当	高度	関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3，4 の臨床経過：

関連する既往歴がない 6[redacted] 歳白人男性である本被験者に，急性腹症及び関連する医療機器挿入合併症，肺塞栓症及び深部静脈血栓症ならびに関連する医療機器挿入合併症の有害事象が発現し，入院期間の延長に至るとともに，肺炎，誤った医療機器での薬剤投与及び処置合併症の非重篤な事象が発現した。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，9 日目に PEG-J チューブが留置された。12 日目に，被験者は左上腹部の疼痛を報告し，PEG の位置異常のため急性腹症が発現した。疼痛は日中に増大し，腹部のコンピューター断層撮影（CT）を実施したところ，横行結腸が変則的な位置にあり，胃と腹壁の間に位置しているのが認められた。13 日目に，外科手術で横行結腸は無傷であることがわかり，腹膜炎の徴候は認められなかったが，PEG チューブが横行結腸の結腸間膜を通って留置されていた。PEG/PEG-J システムが除去され，新しい PEG が留置された。被験者は臓器病態外科の集中治療室に留まった後，16 日目に神経科に戻された。術後の疼痛治療のため metamizole が投与された。その時点で，被験者は非常に衰弱しており，経口抗パーキンソン病薬に戻された。さらに，20 日目に発熱を伴う肺炎が発現し，metronidazole による治療が行われた。緊急手術中に留置された新しい PEG は治験対象の PEG-J システムへの適合性がないことが治験責任医師に知らされた。被験者は 23 日目に新しい経鼻空腸チューブの留置を問題なく受け，20 CH PEG システムはそのままで治験薬の投与が再開された。30 日目に，経鼻空腸チューブは抜去され，空腸 PEG 延長チューブが最終的に PEG を通して留置された。チューブ内に造影剤を用いた X 線により，空腸チューブの位置が確認された。PEG-J の留置から回復した後，被験者は背部痛を報告した。被験者は PEG 手術後の下背部痛の治療のため metamizole の投与を受けた。30 日目に，血液分析で D-ダイマーの増加（4.5 mg/L）が認められた（閾値は 0.5 mg/L 超）。造影剤を用いた胸部 CT が実施され，チューブの右下部及び左上部に区域性 / 亜区域性肺塞栓症が認められた。上葉の浸潤及び拡張不全を両側性に伴う胸水及び肺気腫も認められた。34 日目に，両側の下肢静脈の二重超音波検査で，膝窩静脈，後脛骨静脈，左筋静脈の深部静脈血栓症（DVT）及び右後脛骨静脈の血栓症が認められた。経食道心エコー像で，50%の駆出率及び拡張機能障害が認められた。肺塞栓症は生命を脅かす可能性があると判断され，31 日目から 51 日目まで nadroparin による治療が行われ，36 日目から 225 日目まで phenprocoumon による治療が行われた。肺炎の事象は 31 日目に回復し，肺塞栓症事象は 33 日目に，深部静脈血栓症の事象は 35 日目に，急性腹症の事象は 81 日目に回復した。回復は遅く，運動機能が弱い状態が続いたため，43 日目にリハビリテーションセンターに移送された。長い入院期間を通じて，治験治療は常に順調であり，被験者がリハビリテーションセンターに写された時点で日中の変動はごくわずかであった。

治験責任医師は，急性腹症の事象は治療システムと多分関連ありと判断し，深部静脈血栓症の事象は関連あるかもしれない，肺塞栓症の事象は関連なしと判断し，肺塞栓症は深部静脈血栓症に起因するものであり，深部静脈血栓症は PEG 手術後の長引く不活動に起因する可能性が最も高いと指摘した。治験依頼者は，すべての事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。医療機器挿入合併症の事象については，因果関係は提示されなかった。

被験者番号 442-002（43037）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	106.0	178.00

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（383）	383 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.	ACUTE EXACERBATION OF HALLUCINATION	幻覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（162）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（197）

	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	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted]年からの幻覚の既往歴を有する 7[redacted]歳白人男性である本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20 日目）まで quetiapine を服用していた。この被験者に，幻覚の有害事象が発現し，入院に至った。ベースライン時の UPDRS 評価では，幻覚は報告されなかった。1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，2 日目に治験薬の投与が開始された。5 日目に PEG-J チューブが留置された。109 日目に，幻覚の悪化の非重篤な有害事象が発現し，その治療として quetiapine が再開されるとともに，以下の表に示すように quetiapine 及び escitalopram の用量調節が数回行われた。

薬剤／用途	開始日	終了日	1 日の投与量
quetiapine／幻覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（109）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（116）	50 mg
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（117）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（131）	100 mg
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（132）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（188）	75 mg
escitalopram／うつ病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（134）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（140）	10 mg
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（141）	20[redacted]年[redacted]月（日不明）	20 mg
	20[redacted]年[redacted]月（日付不明）	継続中	15 mg

幻覚の悪化の非重篤な事象は 131 日目に回復した。154 日目に，幻覚の急性増悪のため併用薬に clozapine が追加され，162 日目に，幻覚の急性増悪のため被験者は入院した。163 日目に，被験者のヘモグロビンは 11.1 g/L（基準範囲：13.5–17.5）であり，クレアチニンは 1.54 mg/dL（基準範囲：0.7–1.3），BUN は 66 mg/dL（基準範囲：8–26），C-反応性蛋白は 32 mg/dL（基準範囲：<5）であった。試験 188 日目に quetiapine は中止された。被験者は 193 日から 197 日目まで，尿路感染の非重篤な有害事象も同時に発現しており，その治療として torasemide，furosemide 及び trimethoprim/sulfamethoxazole が投与された。197 日目に，被験者は幻覚の急性増悪から回復した。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，幻覚の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 443-001（43015）

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	69.5	160.00

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（384）	384 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.	WORSENING OF PARKINSONS DISEASE	パーキンソン病	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（239）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（260）

	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	中等度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted] 年からのパーキンソン病に起因する悪寒，19[redacted] 年からの多発ニューロパチーの既往歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性である本被験者に，有害事象としてパーキンソン病が発現し，入院に至った。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，3 日目に治験薬の投与が開始された。42 日目に PEG-J チューブが留置された。パーキンソン病の症状は 20[redacted] 年 [redacted] 月から悪化しており，頻繁な悪心及び食欲減退が認められた。四肢すべてに振戦の症状があり，237 日目に急な無動による転倒など，パーキンソン病の悪化のため，238 日目に被験者は入院した。239 日目に，造影剤を用いた腹部 X 線で，プローブの先端がトライツ靭帯の近位の十二指腸に位置していることが認められた。240 日目にチューブを交換し，胃内視鏡により正しい位置に戻された。治験薬の投与はこの手技のため一時的に中断され，術後に再開された。被験者は四肢すべての振戦の再発エピソードを訴えた。こうしたエピソードを医師が目撃しており，発作の可能性があると解釈された。てんかんエピソードの可能性が疑われたため，240 日目に levetiracetam による治療が開始され，同じ用量で神経障害性疼痛に対する同時作用があるため，臨床経過中に増量した pregabalin に変更された。247 日目の脳波で，正常なαベースの律動が認められ，前頭部間欠性律動性δ活動を伴っていた。これは全脳損傷を意味する可能性が最も高かったが，レヴィ小体型認知症（LBD）の発現との関連もあった。しかしながら，疾患の臨床経過及びミニメンタルステート検査（MMSE）で 28 ポイントという現状の所見からは，LBD は示されなかった。入院中，運動性の改善がみられた。パーキンソン病の悪化の事象は回復したと判断され，被験者は 260 日目に自宅に退院した。

治験責任医師は，パーキンソン病の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，パーキンソン病の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，パーキンソン病の悪化は医療機器位置異常のため治験薬が基礎疾患を適切に治療できなかったことに関連している可能性が高いと指摘した。

被験者番号 443-002（43015）

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	70.0	164.00

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（379）	379 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.	PAINFUL DZSAESTHESIAS	異常感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（233）	未回復
2.	SENSOMOTORIC POLYNEUROPATHIA	末梢性感覚運動ニューロパチー	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（261）	未回復

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

事象 1 の臨床経過：

高ホモシステイン血症の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人女性である本被験者は，葉酸の投与歴があった。本被験者に，末梢性感覚運動ニューロパチーの重篤な有害事が発現し，入院に至った。−4 日目に N–J チューブ留置術が施行され，1 日目に PEG-J チューブが留置された。255 日目に，末梢性感覚運動多発ニューロパチーのため被験者は入院した。検査の結果，深部腱反射の低下が認められ，感覚消失はみられなかった。255 日目に実施された筋電図検査（EMG）で，脛骨神経の神経伝導速度遅延，F 波潜時の延長及び振幅 MSAP の低下が認められた。腓腹神経の感度神経記録法では，神経伝導速度に同様の遅延がみられ，感覚神経活動電位（SNAP）の振幅の低下がみられた。EMG の所見は多発ニューロパチーの診断と一致していた。同日の心電図では，50 /minute の HR，洞調律，正常な位置型が認められ，正常と解釈された。臨床検査で確認されたビタミン状態は，ビタミン B12 が 251 n/L（基準範囲：191–663），ビタミン B1 が 91.2 microgram/L（基準範囲：28.0–85.0），ビタミン B6 が 1 未満（基準範囲：4.0–20.0），ビタミン E が 16.0 mg/L（基準範囲：4.0–18.0）であった。治験責任医師は，被験者が過去数週間に両足の感覚消失及び疼痛を訴え，pregabalin の投与が開始されていたことも指摘した。被験者は 257 日目に退院したが，当該有害事象は未回復と判断された。261 日目に，ビタミン B6 欠乏が

診断され，ビタミン B6 欠乏による末梢性感覚運動多発ニューロパチーの治療のため cyanocobalamin の投与が開始された。治験薬の投与は中断されなかった。

治験責任医師は，末梢性感覚運動ニューロパチーの事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，末梢性感覚運動ニューロパチーの事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，ピリドキシン低値が記録されたが，治験薬の影響は除外できないと指摘した。

被験者番号 443-003（43015）

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	70.0	163.00

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（389）	389 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.	WORSENING OF HALLUCINATION	幻覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（329）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（343）

	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	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 の臨床経過：

20[redacted]年からの幻覚の既往歴を有する 7[redacted]歳白人女性である本被験者に，幻覚の有害事象が発現し，入院に至った。ベースライン時に，UPDRS で「ありありとした夢を見る」のみが異常思考障害として記録され，PDQ-39 評価ツールでは集中，記憶の時折の問題，いやな夢や幻覚が記録された。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。2 日目に PEG-J チューブが留置された。152 日目に，幻覚の非重篤な有害事象が発現し，quetiapine の投与が開始された。329 日目に，幻覚の急性増悪が生じた。被験者は 1 日中自宅に数人の人が見え，現実と幻視を区別できなかった。被験者はわずかに精神病的となり，薬物療法を拒否した。被験者は自宅で身の回りのことができず，注意散漫で，それまで，よくコントロールされた幻覚を見ていたが，試験下での幻覚はより顕著であった。336 日目に治療のため被験者は入院した。被験者の治療には quetiapine fumarate の用量調節が含まれた。343 日目に，被験者は幻覚の急性増悪から回復し，退院した。治験薬の投与は中断されなかった。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，幻覚の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，幻覚の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 443-004（43015）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	59.5	178.00

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（178）	178 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.	PERITONITIS - DEVISE COMPLAINT	医療機器挿入合併症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
2.	PERITONITIS - DEVISE COMPLAINT	腹膜炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（7）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（13）
3.	PULMONARY EMBOLISM	肺塞栓症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（100）
4.	FALL - TUBE DISPLACEMENT	転倒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（143）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（145）
5.	FALL - TUBE DISPLACEMENT	患者による偶発的医療機器除去	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（143）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（145）
6.	TUBE DISLOCATION WITH WORSENING OF PARKINSONS DISEASE	医療機器位置異常	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（200）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（212）
7.	TUBE DISLOCATION WITH WORSENING OF PARKINSONS DISEASE	パーキンソン病	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（200）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（212）
8.	HALLUCINATIONS	幻覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（219）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（224）

	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	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
3.	該当	高度	多分関連なし	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
4.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
5.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
6.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
7.	該当	高度	関連あるかもしれない	無し	回復（後遺症あり）	該当せず
8.	該当	中等度	関連あるかもしれない	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

19[redacted] 年からの慢性閉塞性肺疾患及び肺塞栓症の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の有害事象が発現し，入院期間の延長に至った。-4 日目に N-J チューブ留置術が施行され，1 日目に PEG-J チューブが留置された。7 日目に，被験者は腹痛を訴え，胸部 X 線で遊離ガスが認められた。腹部のコンピューター断層撮影（CT）画像には，開放性穿孔の所見はみられなかったが，術後腹膜炎の臨床的疑いがあった。imipenem/cilastatin による経験的な抗生物質治療が開始された。被験者は絶食となり，高カロリーの非経口栄養法が行われた。治験薬の投与は 2 日目に中断され，rotigotine の経皮投与に切り替えられた。

疼痛管理のため meperidine が使用され，忍容できる食事が与えられるようになった。13 日目に，当該有害事象は回復したと判断され，17 日目に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の事象は治療システムと多分関連ありと判断したが，スタッフによる腸管チューブの移動が早すぎ，そのため腹部創を通したバクテリアルトランスロケーションが潜在的に可能になったことが原因である可能性もあるとした。治験依頼者は，腹膜炎及び医療機器挿入合併症の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，治験薬の送達プロセスの問題と関連する可能性が最も高いが，治験薬のそのものとの関連はないと指摘した。

事象 3 の臨床経過：

91 日目に肺塞栓症の有害事象が発現し，そのため入院を必要とした。被験者に疲労，浮動性めまい及び無動が発現した。治験薬の用量調節後も症状は持続し，救急センターを受診した。ここで，91 日目に，胸部のコンピューター断層撮影（CT）で右中葉及び下葉の亜区域性塞栓が認められた。同日，心エコー検査が実施され，右心不全の徴候は認められなかった。heparin の

静脈内投与が行われ，その後，phenprocoumon の投与が続けられた。症状が改善して被験者は100 日目に退院し，当該有害事象は回復（後遺症あり）した。

治験責任医師は，肺塞栓症の事象は治療システムと多分関連なしと判断した。治験依頼者は，肺塞栓症の事象は時間的関係から関連あるかもしれないと判断した。

事象 4 及び 5 の臨床経過：

ベースライン時に，UPDRS 評価ツールで，被験者はまれに転倒を伴う中等度の歩行困難を示した。143 日目に，有害事象として転倒が発現し，結果として医療機器位置異常に至り，またパーキンソン病の増悪が発現し，入院に至った。自宅で転倒した際に被験者は外からチューブの位置を変えた。143 日目に，被験者は入院し，チューブの修正が必要であり，ポンプ療法は中断された。145 日目に，胃内視鏡でチューブが正しい位置に戻され，治験薬の投与が再開され，当該有害事象は回復した。146 日目に被験者は退院した。

治験責任医師は，転倒及び医療機器位置異常の事象は治療システムと関連なしと判断し，パーキンソン病の悪化は多分関連ありと判断した。治験依頼者は，3 件の事象はすべて治療システムと関連あるかもしれないと判断し，転倒は基礎疾患であるパーキンソン病に関連した事故及び協調運動障害であり，医療機器位置異常は転倒の結果であり，パーキンソン病の悪化は基礎疾患に関連したものであるとした。

事象 6 及び 7 の臨床経過：

200 日目に医療機器位置異常及びパーキンソン病の増悪の有害事象が発現し，入院に至った。200 日目に，パーキンソン病の悪化を伴うチューブの位置異常が発現した。治験薬の投与は中止され，中間的に経口薬が投与された。チューブの位置異常の結果，パーキンソン病の悪化が生じた。庭仕事や家事をしているときにチューブを数回引っかけてしまい，機器のことが非常に気にかかると報告した。被験者は不満を感じており，繰り返される位置異常のため試験への参加を終了した（同意を撤回した）。当該事象は 212 日目に回復したと判断され，被験者は同日に退院した。チューブの抜去に関する詳細は提供されなかった。治験責任医師によると，「当該事象は医療機器合併症と判断された。日常生活や日常の作業において，被験者はポンプを取り扱うことができず，機器がいくつかの問題を引き起こした。」

治験責任医師は，医療機器位置異常及びパーキンソン病の増悪の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，医療機器位置異常及びパーキンソン病の増悪の事象は多分関連ありと判断し，医療機器に伴う合併症は，薬剤送達に影響を及ぼすチューブの位置異常を含め，よくみられると指摘した。

事象 8 の臨床経過：

試験のベースライン時に，被験者は PDQ-39 及び UPDRS 評価ツールで，集中困難，記憶力低下，いやな夢及び幻覚を示した。219 日目に幻覚の有害事象が発現し，入院に至った。219 日目に，幻視のため被験者は入院した。被験者は現実と幻覚を区別することができなかった。200 日

目に，チューブの位置異常のためポンプは中止されており，投薬は経口投与に変更された。Piribedil は減量され，治療として quetiapine が開始された。224 日目に，幻覚の事象は回復した。

治験責任医師は，幻覚の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断したが，パーキンソン病治療薬の副作用である可能性が最も高いと判断した。治験依頼者は，同事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，治験薬による脳の刺激が一部の被験者において幻覚を引き起こす可能性があると指摘した。

被験者番号 447-001（42939）

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	63.0	174.00

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（91）	91 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.	DYSPHAGY AFTER NASOJEJUNAL TUBE PLACEMENT	嚥下障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（4）
2.	CACHEXIA	悪液質	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（69）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（124）

	重篤性	重症度	治療システムとの関連性	処置	転帰	中止
1.	該当せず	軽度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
2.	該当	高度	関連なし	投与中止	致死的	該当

事象 1 の臨床経過：

関連するうつ病の既往歴がない 8[redacted] 歳白人女性である本被験者に，重篤な有害事象として致死的な悪液質が発現した。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。3 日目に PEG-J チューブが留置された。69 日目に，被験者は自宅での転倒による骨折のため，右股関節の全人工股関節置換術を受けた。被験者は股関節骨折後に貧血であった。

日付 / 試験日	ヘモグロビン
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（88）	9.64 g/dL（正常値 12–16）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（92）	8.8 g/dL（正常値 >9）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（106）	9.97 g/dL（正常値 12–16）

被験者の全身症状は悪化した。被験者の脱力は悪化し，可動化が困難になった。うつ病が発現し，適切に飲食せず，体重が減少したという。スクリーニング時の被験者の体重は 63.0 kg であり，その他の時点の体重は提示されなかった。うつ病または栄養補給剤が投与された適応症のために処方された併用薬はなかった。ベースラインの PDQ-39 で，被験者は「時折」涙ぐむ / 泣きたくなると回答した。TSH は正常であった。124 日目に，被験者はいつもの時間に目覚めた

が，衰弱がひどく，最終的に「消耗」で死亡した。被験者は呼びかけに適切に応答しなかった。被験者は再び眠り込み，二度と目覚めなかった。被験者は自宅で死亡し，被験者の夫，息子及びかかりつけ医が死亡に立ち会った。家族が許可しなかったため，剖検は実施されなかった。衰弱状態のために治験薬の用量が変更されることはなかった。ただし，判明している治験薬の最終投与日は 91 日目であった。死亡証明書には，直接死亡につながった症状又は疾患として，被験者は 10 年以上パーキンソン病に苦しんでいたと記載された。また，死亡の一因となったその他の重要な疾病として，無動の増加及び大腿骨骨折後の状態が記載された。

治験責任医師は，悪液質の事象は治療システムとの関連なしと判断した。治験依頼者は，悪液質の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 447-002（42939）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	78.0	196.00

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（92）	92 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.	J-TUBE OBSTRUCTION / PHYTOBEZOAR / KNOT AT THE TIP OF THE TUBE	胃石	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（50）
2.	J-TUBE OBSTRUCTION / PHYTOBEZOAR / KNOT AT THE TIP OF THE TUBE	医療機器閉塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（50）
3.	PANCREATITIS	膵炎	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（48）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（54）

	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
2.	該当	高度	多分関連あり	無し	回復	該当せず
3.	該当	中等度	多分関連あり	無し	回復	該当せず

事象 1，2，3 の臨床経過：

20[redacted]年からの原因不明の貧血の既往歴を有する 6[redacted]歳白人男性である本被験者に，膵炎，医療機器閉塞，及び胃石の有害事象が発現し，入院に至るとともに，医療機器位置異常，胃腸潰瘍及び貧血の非重篤な事象が発現した。1 日目に N-J チューブ留置術が施行され，6 日目に PEG-J チューブが留置された。48 日目に，被験者は突然の腹痛を呈し，無熱であり，腸音は正常であった。臨床検査結果は膵炎と一致していた。連続的な臨床検査結果を以下に示す。

	C-反応性蛋白（基準範囲：<8）	アミラーゼ（基準範囲：<100 U/L）	リパーゼ（基準範囲：13–60 U/L）	総ビリルビン（基準範囲：3.9–5.6 mmol/L）	ヘモグロビン（基準範囲：13.5–17.5 g/dL）
48 日目	4	649	891	提示なし	12.5
49 日目	78	469	818	14	提示なし
54 日目	31	47	43	提示なし	15.7

臨床検査結果では軽度の貧血（Hgb が 12.5 g/L）も認められた。これはベースライン値と同じであった。コンピューター断層撮影（CT スキャン）で腸閉塞が確認され，胃内視鏡検査で閉塞及び胃腸通過障害の原因として植物性胃石が認められた。植物性胃石は主に未消化のアスパラガス繊維から成っていた。植物性胃石を内視鏡で除去し，J チューブを交換した。空腸プローブで十二指腸潰瘍が認められたが，非重篤と判断された。被験者は絶食（NPO）とされ，膵炎の治療のため ceftriaxone が投与された。PEG チューブの位置異常及び J チューブの閉塞 / 植物性胃石は 50 日目に回復したと判断された。膵炎の事象は 54 日目に回復した。被験者は後遺症なしに回復し，56 日目に退院した。これらの事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，膵炎，医療機器閉塞及び胃石の事象は治療システムと多分関連ありと判断し，これらの事象は薬剤との関連はないが，ハードウェアと関連があると考えられると指摘した。治験依頼者は，膵炎，胃石，及び医療機器閉塞の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 470-010（43049）

性別	民族	人種	体重（kg）	身長（cm）
男性	非ヒスパニック又はラテン系	白人	96.0	196.00

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（389）	389 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.	ACUTE PSYCHOSIS	急性精神病	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）
2.	SUSPECTED INFECTION OF ABDOMEN	腹部感染	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（6）

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

事象 1 及び 2 の臨床経過：

20[redacted] 年からのうつ病，不安及び不眠症の既往歴を有する 7[redacted] 歳白人男性である本被験者に，急性精神病及び腹部感染の有害事象が発現し，入院期間の延長に至った。ベースライン時の UPDRS では，進行中の幻覚，ありありとした夢又は記憶喪失は示されなかった。1 日目に N–J チューブ留置術が施行され，2 日目に治験薬の投与が開始された。6 日目に PEG-J チューブが留置された。6 日目に，急性精神病が発現した（詳細の提示なし）。6 日目に，被験者の C-反応性蛋白は 500 超に上昇し，腹部感染の疑いがあった。発熱は報告されなかった。被験者の体温は 37.5 度であった（基準範囲：摂氏 36.1–37.8 度）。脳及び腹部のコンピューター断層撮影（CT スキャン）は正常であった。EEG では全般的「徐波化」がみられた。胸部 X 線は正常であり，横隔膜挙上がみられた。感染の治療のため ciprofloxacin，ampicillin，及び metronidazole が 6 日間投与され，精神病の治療のため promethazine 及び haloperidol も投与された。急性精神病及び腹部感染の疑いの有害事象は 6 日目に回復したと判断された。被験者は 12 日目に退院した。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，急性精神病及び腹部感染の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断し，急性精神病の原因は感染であると確認した。治験依頼者は，急性精神病及び腹部感染の事象は治療システムと関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号 502-002（42313）

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	46.9	167.64

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（296）	296 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.	J-TUBE KINKED AND KNOTTED IN DUODENUM, RESULTING IN ABDOMINAL PAIN	腹痛	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（103）
2.	J-TUBE KINKED AND KNOTTED IN DUODENUM, RESULTING IN ABDOMINAL PAIN	医療機器閉塞	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（91）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（103）
3.	DIFFICULTY SPEAKING	会話障害	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）
4.	RIGHT ARM TINGLING	錯感覚	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）
5.	RIGHT ARM WEAKNESS	筋力低下	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（230）

	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	投与中断	回復	該当せず
2.	該当	高度	多分関連あり	投与中断	回復	該当せず
3.	該当せず	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず
4.	該当せず	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず
5.	該当せず	中等度	関連なし	無し	回復	該当せず

事象 1 及び 2 の臨床経過：

本被験者は 5[redacted] 歳白人女性であり，試験の 28 日目に医療機器位置異常が発現し，腹痛及び医療機器閉塞の有害事象が発現し，これらの事象は医学的に重要であり，処置を必要とすると判断された。1 日目に N-J チューブが留置され，2 日目に治験薬の投与が開始された。3 日目に PEG-J チューブが挿入された。91 日目に，機器ポンプが高圧を示し，チューブのフラッシュ時に抵抗があった。被験者は来院し，治験コーディネーターが状況を評価した結果，抵抗はあるが，薬剤の注入は可能であると判断した。2 時間後，ポンプは断続的にアラームを発していた。

93 日目に，被験者は再び来院した。J チューブを再度フラッシュしたところ，フラッシュが容易になった。しかし，被験者が帰宅した後，ポンプは断続的に高圧のアラームを発し始めた。95 日目に，被験者は再び来院し，新しいポンプが取り付けられた。ポンプは断続的にアラームを発し続け，その状態はその後数日間続いた。103 日目に，被験者は病院に運ばれ，内視鏡検査で J チューブが交換された。消化器病専門医がスコープを挿入すると，被験者の小腸内で J チューブがいくつも絡み合っているのが認められた。J チューブを外から切断し，グラスパーで除去した。

新しい J チューブを挿入し，X 線で留置を確認した。103 日目に，医療機器閉塞及び腹痛の事象は回復した。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，医療機器閉塞及び腹痛の事象は治療システムと多分関連ありと判断した。治験依頼者は，医療機器閉塞の事象は治療システムと多分関連あり，腹痛の事象は関連あるかもしれないと判断した。治験依頼者は，医療機器の移動の合併症がチューブのもつれを引き起こし，それが刺激及び有痛性の腸の部分閉塞につながった可能性があると指摘した。

S187-3-005 試験

1 試験方法

表 1. 試験の概要

治験の標題： Open-Label Continuation Treatment Study with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) in Subjects with Advanced Parkinson's Disease (PD) and Severe Motor-Fluctuations Who Have Exhibited a Persistent and Positive Effect to Treatment in Previous Studies	
治験調整医師： [redacted]	
治験実施施設： 11 ヵ国 70 施設で被験者の組入れを想定しており，今回の中間報告では，10 ヵ国 57 施設で組入れた被験者を対象とした。	
公表文献：なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2009 年 11 月 13 日 最後の被験者の最終来院：未実施 データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：III
目的： 本試験の主な目的は，レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）治療の非盲検，安全性及び有効性試験（S187-3-003 又は S187-3-004 試験）に既に参加し，LCIG の市販開始まで治療の継続が必要であり，その必要性が定期的評価により確認されている被験者に対し，十分にコントロールされた条件下で，LCIG 治療の継続的な機会を与えることである。	
治験方法： 本試験は，持続的な運動症状の日内変動の治療に関して LCIG に良好な治療反応を示した進行期パーキンソン病の被験者に対する治療を継続し，LCIG の長期安全性及び忍容性を検討する第 III 相多施設共同非盲検試験である。LCIG が医学的に必要と判定され，市販されていない場合に，すべての被験者に LCIG を提供するものとする。収集するデータは，被験者の継続的な試験参加の妥当性を定期的に評価しながら行う，継続的な安全性のモニタリングに限定する。本報告の時点で，LCIG が市販されていない国で S187-3-003 又は S187-3-004 試験を完了している被験者のみを本試験への組入れに適格とした。ただし，カナダは例外とし，試験終了のために S187-3-004 試験を中止した被験者は，S187-3-004 試験で LCIG を 6 ヵ月以上投与されている場合に S187-3-005 試験に参加可能であった。 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）： LCIG の非盲検臨床試験を完了した被験者約 275 名を組入れることを予想している。本中間報告には合計 220 名の被験者を含めた。S187-3-005 試験では，すべての被験者は治験薬を 1 回以上投与された。	

診断及び主要な組入れ基準：

以下の基準に適合する患者を本試験に組入れた。

1. S187-3-003 試験，S187-3-004 試験，又は治験依頼者が開始した LCIG の新たな第 III 相非盲検試験への参加を完了し，治験責任医師の判断により，LCIG の長期治療によりベネフィットが得られると考えられる患者。組入れの適格性に関し，治験依頼者による中止時点で S187-3-004 試験に参加していた患者は，S187-3-004 試験の参加を完了したものとみなし，S187-3-005 試験への参加を許可した。
2. 試験の性質を理解し，試験に関連する手順を受ける前に同意した患者。

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患者は，試験への参加から除外した。

1. 治験責任医師が臨床的に重大と判断し，患者の試験参加の妨げになるおそれがある内科的問題，臨床検査上の問題，精神医学的問題，あるいは外科的問題を有すること。

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る。LCIG 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，経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ（以下「PEG-J」）を通じて持続投与した。

すべての被験者は，先行する S187-3-001/S187-3-002 試験（S187-3-003 試験の前試験）又は S187-3-004 試験において LCIG の持続投与のために PEG-J を留置されていた。本試験では，LCIG が市販されるまで，すべての被験者に LCIG を非盲検で投与した。

試験開始時の投与は，被験者が LCIG の先行する非盲検試験と同様の投与法により行った。投与法は個々の被験者に合わせて最適化し，臨床的な必要性に応じて試験中のどの時点でも用量の増減の調節が可能であった。

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での 3 つの個別に調節する用量から構成された。

投与する用量は，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，各被験者に合わせた個別の最適化を継続することとした。投与速度は，ほとんどの場合，1–10 mL/h（レボドパ 20–200 mg/h）の範囲内になると想定した。投与は約 16 時間継続し，就寝時に PEG-J をインフュージョンポンプから外した。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。

朝の投与：

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投与した。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 であった。

朝の投与の合計用量は，通常，15 mL（レボドパ 300 mg）以下であった。しかし，例外的に，この推奨量に対して，治験責任医師の臨床的判断に基づき，より高い用量の投与が可能であった。

持続投与：

持続投与は，2 mg/h（0.1 mL/h）ごとに調節が可能であった。補助薬を中止する場合又は治療法に追加する場合は，LCIG の用量を調整すべきである。持続用量は，個別に調節した。持続用量は 1–10 mL/h（レボドパ 20–200 mg/h）の範囲内に維持するようにし，通常は 2–6 mL/h（レボドパ 40–120 mg/h）である。例外的に，治験責任医師の臨床判断に基づき，より高い用量の投与が可能であった。

例：

LCIG としてのレボドパの 1 日の摂取量：1640 mg/day

朝の用量：140 mg = 7 mL

その後の持続維持用量：1500 mg/day

20 mg/mL で 1500 mg/day = 1 日に LCIG 75 mL

16 時間で算出した摂取量：75 mL/16 h = 4.7 mL/h

被験薬，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号（続き）：

追加投与：

運動症状の急速な悪化等の緊急の医学的ニーズに対処するために，被験者による LCIG の追加投与が可能であった。追加投与は，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できる。追加用量は個別に調節すべきであり，通常は 0.5–2.0 mL であった。まれに，より高い用量が必要になる場合がある。1 日に 5 回を超えて追加投与が必要になった場合，維持投与での増量を検討すべきである。また，必要に応じて朝の投与，持続投与及び追加投与の用量の細かい調節を行うこが可能であった。

治療中は，治験責任医師は，治療反応の悪化が生じる場合を考慮しておくべきである。チューブの遠位部が腸上部から胃に移動すると，ポンプのアラーム通知がないまま治療反応が突然悪化し，運動症状の日内変動が再発することがあり得る。チューブの位置は，X 線検査により特定した。必要に応じて，チューブの端部を小腸近位部に再配置し，その配置を X 線検査により確認した。

ストーマを含むチューブ挿入部位は，各来院時に検査した。

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]

併用療法

非選択的モノアミン酸化酵素（以下「MAO」）阻害剤の併用を禁止した。また，選択的 MAO-A 阻害剤の併用も禁止した。

以下の薬剤を LCIG と併用する場合には注意を必要とした。

降圧剤，抗うつ剤，抗コリン剤，カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤，ドーパミン受容体拮抗薬，ベンゾジアゼピン，イソニアジド，フェニトイン，パパベリン，選択的 MAO-B 阻害剤，アマンタジン，交感神経作用薬，鉄剤

治療期間：

被験者が試験に参加している各国で完成品が市販されるまで治療を行う予定である。

対照療法，用量 / 強度 / 濃度，投与方法，ロット番号：

該当せず。

評価基準

有効性（被験者の試験継続について）：

- 試験継続の妥当性の定期的評価
- 継続の可否は，治験責任医師の臨床的判断に基づき決定する。

安全性：

以下の項目により安全性を評価した。

- 体重を含む身体的検査
- 神経学的検査
- バイタルサイン
- 安静時心電図（以下「ECG」）
- 血液生化学検査，血液学的検査，尿検査，ビタミン欠乏の有無を監視するための特殊臨床検査を含む，臨床検査の評価
- 併用薬の使用
- 有害事象の観察（睡眠発作，並びに衝動行動，自殺行為，自殺念慮及び黒色腫の発現を含む）
- インフュージョン機器の合併症の観察

忍容性は，中止した被験者数により評価した。

統計手法：

本試験の主要な統計的目的は，LCIG の長期安全性を評価することである。

有効性：

該当せず。

安全性：

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団は，本試験の参加に同意し，S187-3-005 試験に組入れられ，データカットオフ日（2012 年 5 月 4 日）又はそれより前に S187-3-005 試験で LCIG の投与を 1 回以上受けている，すべての被験者とした。すべての解析に安全性解析対象集団を使用した。

以下の安全性パラメータの解析を行うこととした。

- 有害事象の発現率，医療機器合併症，臨床的に意義のある（以下「PCS」）バイタルサイン及び体重値
- バイタルサイン及び体重値のベースラインからの変化量
- 睡眠発作の質問及びミネソタ衝動制御障害面接（以下「MIDI」）に対する回答の要約

本中間報告書のために収集したデータの量が限られているため，臨床検査の評価，ECG の結果，並びに神経学的検査所見は，一覧表としてのみ提示した。本報告書のためのデータカットオフ日の時点で，自殺行為及び自殺念慮に関する結果はなかった。

表 2.　　試験スケジュール

来院	ベースライン	6 ヵ月来院	試験終了	フォローアップ[a]
日	先行試験の最終評価	± 14 日	–	終了時の来院 +7 日
同意説明・取得	X			
選択 / 除外基準	X			
身体的所見	X[b]	X	X	
神経学的検査	X[b]	X	X	
体重	X[b]	X	X	
バイタルサイン測定	X[b]	X	X	X
12 誘導 ECG	X[b]	X[c]	X	
臨床検査	X[b]	X[c]	X	
葉酸，ビタミン B_6，B_{12}，メチルマロン酸及びホモシステイン値	X[b]	X	X	
β-hCG[d]	X[b]	X	X	
有害事象	X[b]	X	X	X
併用薬	X[b]	X	X	X
睡眠発作	X[b]	X	X	
悪性黒色腫の検査	X[b]	X[e]	X	
継続の妥当性の決定[f]	X	X	X	
MIDI	X[b]	X	X	
C-SSRS[g]	X[b]	X	X	X
医療機器合併症	X[b]	X	X	
ストーマ部位の検査	X[b]	X	X	X
PEG-J 交換の必要性の評価[h]	X	X[e]		
治験薬の交付	X	6 週間ごと[i]		
PEG-J の抜去[j]			X	

β-hCG = β ヒト絨毛性ゴナドトロピン，C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール，ECG = 心電図，MIDI = ミネソタ衝動制御障害面接，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ

a. PEG-J を取り除く場合，又は試験終了後に被験者が薬剤の投与を継続しない場合のみ来院する。
b. 先行の LCIG 非盲検試験の最終評価を本項目のベースライン値とする。
c. 臨床的に必要な場合のみ実施する。
d. 妊娠の可能性のある女性のみ実施する。
e. 評価は年に 1 度実施する。

f. 患者が LCIG 治療を継続するか否かの決定は，治験責任医師の臨床的な判断に基づく。
g. S187-3-003 試験の最終来院日に C-SSRS の評価を実施した被験者は，当該評価を本試験のベースライン値とする。その他の被験者は，本試験で最初に実施する C-SSRS をベースライン値とする。
h. 年に 1 回，消化器病専門医が LCIG システムを評価する。交換の頻度は，その地域での慣行に従う。
i. 治験薬供給のため 6 週 ±7 日ごとに来院する。これらの来院は治験薬の交付と付属品の供給を唯一の目的とし，病院の薬局で行う。
j. 治験責任医師が試験継続に適さないとみなした被験者，又は LCIG 治療を継続しないことを選択した被験者の PEG-J を取り除き，1 週間後にフォローアップ来院を実施する。

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。

本試験は，LCIG の非盲検試験（S187-3-003 又は S187-3-004 試験）に既に参加した被験者を対象とした継続試験である。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までに登録された 220 名のうち，199 名（90.5%）が S187-3-004 試験からの継続被験者，21 名（9.5%）が S187-3-003 試験からの継続被験者であった。本試験では 220 名の被験者が LCIG の投与を 1 回以上受け，データカットオフ日の時点で大部分（179 名，81.4%）が試験を継続中であった。合計 20 名（9.1%）の被験者が試験を完了し（市販の LCIG に移行），21 名（9.5%）が中止した。主な中止理由は，有害事象が 17 名（7.7%），同意撤回が 2 名（0.9%），効果不十分が 1 名（0.5%）及び治験実施計画書違反が 1 名（0.5%）であった。被験者 313-002 は，S187-3-004 試験を完了後 171 日目に効果不十分で中止となった。被験者 313-002 は 79 歳の男性で，パーキンソン病に 19.6 年間罹病していた。パーキンソン病治療薬は併用していなかった。105 日目に重篤な気管支肺炎を発現したが，試験期間中に他の有害事象は発現していなかった。

表 3. 被験者の内訳（同意取得した被験者）

	LCIG (N = 220) n (%)
S187-3-003 試験から継続の被験者	21 (9.5)
S187-3-004 試験から継続の被験者	199 (90.5)
同意取得した被験者	220 (100)
試験を完了した被験者	20 (9.1)
中止した被験者	21 (9.5)
主な中止理由	
有害事象	17 (7.7)
効果不十分	1 (0.5)

	LCIG (N = 220) n (%)
追跡不能	0
同意撤回	2 (0.9)
管理上の問題	0
治験実施計画書違反	1 (0.5)
継続中の被験者	179 (81.4)

相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.1__1.1

2.2 被験者背景

2.2.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及び被験者特性を表 4 及び表 5 にそれぞれ示す。

被験者の平均年齢は 64.3 歳であり，約半数（50.5%）の被験者が 65 歳未満であった。全被験者のうち 61.4%が男性であり，90.5%が白人であった。ほとんどの被験者は米国（38.2%）で登録され，次いでロシア連邦（19.1%），チェコ共和国（10.0%），ポルトガル（6.4%），オーストラリア（5.5%），タイ（5.5%），イギリス（5.0%），ニュージーランド（4.5%），イスラエル（4.1%），ポーランド（1.8%）の順であった。

パーキンソン病の平均罹病期間は 11.7 年であり，半数を少し超える被験者（55.0%）が，10 年以上パーキンソン病に罹病していた。全被験者が進行期パーキンソン病と診断された。パーキンソン病の主な症状として，全被験者に運動緩慢，98.6%の被験者に筋固縮，85.5%の被験者に安静時振戦，78.0%の被験者に姿勢の不安定が認められた。

表 4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	LCIG (N = 220) n (%)
年齢（歳）	
平均値（SD）	64.3 (9.0)
中央値	64.0
最小値 / 最大値	39/84
年齢分布	
65 歳未満	111 (50.5)
65 歳以上	109 (49.5)
性別	
男性	135 (61.4)
女性	85 (38.6)
民族性	
ヒスパニック又はラテン系	4 (1.8)
非ヒスパニック又はラテン系	216 (98.2)
人種	
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.5)
アジア人	19 (8.6)
アフリカをルーツとする黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.5)
白人	199 (90.5)
国籍	
オーストラリア	12 (5.5)
チェコ共和国	22 (10.0)
イスラエル	9 (4.1)
ニュージーランド	10 (4.5)
ポーランド	4 (1.8)
ポルトガル	14 (6.4)
ロシア連邦	42 (19.1)
タイ	12 (5.5)
イギリス	11 (5.0)
米国	84 (38.2)

SD = 標準偏差
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.1__2.1

表 5. 試験特有の被験者特性（安全性解析対象集団）

	LCIG (N = 220) n (%)
パーキンソン病の罹病期間	
10 年未満	99 (45.0)
10 年以上	121 (55.0)
パーキンソン病の罹病期間（年）	
平均値（SD）	11.7 (5.4)
中央値	10.5
最小値 / 最大値	2/31
運動緩慢の診断	
あり	220 (100)
筋固縮の診断	
あり	217 (98.6)
4 – 6 Hz の安静時振戦の診断	
あり	188 (85.5)
姿勢の不安定の診断（N = 218）[a]	
あり	170 (78.0)

Hz = ヘルツ，SD = 標準偏差

a. パーセンテージはベースラインデータのある 218 名に基づき算出した。他の項目はすべて，データセットに含まれる 220 名全員に基づき算出した。

相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.1__2.1, Table 14.1__2.3

2.2.2 併用薬

安全性解析対象集団の被検者の大部分（88.2%）が少なくとも 1 剤の併用薬を使用した。特に多く（10%以上）併用された薬剤は，Sinemet®（48.6%），クロナゼパム（21.8%），パラセタモール（17.7%），オメプラゾール（14.1%），アセチルサリチル酸（12.3%），クエチアピン（11.8%），ミダゾラム（11.8%），アマンタジン（10.9%），シアノコバラミン（10.0%），総合ビタミン剤（10.0%）及びマクロゴール（10.0%）であった。

本試験において，治験責任医師は，被験者の管理に適切と感じられた場合，パーキンソン病治療薬の追加が可能であった。先行試験が完了した時点で，52.3%がパーキンソン病に対して LCIG 以外の薬剤を使用しておらず，28.6%がドパ又はドパ誘導体のみを併用していた。本試験中は，39.1%がパーキンソン病に対して LCIG 以外の薬剤を使用しておらず，37.7%がドパ又はドパ誘導体のみを併用していた。パーキンソン病治療薬を併用していた被験者で，最も多く使

用されていた薬剤はドパ及びドパ誘導体であった。本試験中にレボドパ / カルビドパのみ（LCIG 若しくは経口ドパ又はドパ誘導体）を使用していた被験者の割合は，6 ヵ月間隔のいずれの期間でも少なくとも 70%であったが，被験者数が少ない 25–30 ヵ月の期間（N = 16）では 70%未満であった（1–6 ヵ月目：80.5%，7–12 ヵ月目：77.4%，13–18 ヵ月目：74.0%，19–24 ヵ月目：70.0%，25–30 ヵ月目：50.0%，全体：76.8%）。

2.3 有効性の結果

該当せず。

2.4 安全性の結果

2.4.1 曝露状況

2.4.1.1 投与期間

治験薬の投与期間を表 6 に示す。

すべての被験者が，S187-3-005 試験への組入れ前に 1 年以上 LCIG の投与を受けていた。被験者の半数超（74.5%）では S187-3-005 試験での LCIG の投与期間が 6 ヵ月を超え，1/3 超（43.6%）が 12 ヵ月超，22.7%が 18 ヵ月超，7.3%が 24 ヵ月超であった。LCIG の投与期間が 30 ヵ月を超えた被験者はいなかった。本試験の最長治療期間は，データカットオフ日の時点で 890 日であった。

表 6. 投与期間（安全性解析対象集団）

	LCIG (N = 220) n (%)
治療日数	
平均値（SD）	357.6 (223.8)
中央値	334.0
最小値 / 最大値	2/890
曝露期間区分	
1 日以上	220 (100.0)
6 ヵ月（180 日）超	164 (74.5)
12 ヵ月（360 日）超	96 (43.6)
18 ヵ月（540 日）超	50 (22.7)
24 ヵ月（720 日）超	16 (7.3)
30 ヵ月（900 日）超	0

SD = 標準偏差

注：曝露期間区分を超えて治験薬に曝露された被験者をその期間でカウントした。治療日数 =（治験薬の最終投与日 - S187-3-005 試験の初回投与日）+ 1
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__1.1.1

2.4.1.2 投与量

S187-3-004 試験終了時の投与量を表 7 に示す。

本試験期間中及び先行の S187-3-003 試験終了時に，投与量に関する情報は収集しなかった。S187-3-004 試験から本試験に移行した被験者の，S187-3-004 試験終了時における LCIG の朝の投与量は，平均でレボドパ 172.46 mg（中央値 164 mg，範囲 28 mg–360 mg）であった。S187-3-004 試験終了時における平均注入速度は，レボドパ 80.79 mg/時（中央値 78 mg/時，範囲 12 mg–200 mg/時）であった。

表 7. 先行の S187-3-004 試験終了時の投与量（安全性解析対象集団）

	LCIG (N = 199)
朝の投与（mg）	
n	199
平均値（SD）	172.46 (62.80)
中央値	164.00
最小値 / 最大値	28.0/360.0
注入速度（mg/時）	
n	199
平均値（SD）	80.79 (32.61)
中央値	78.00
最小値 / 最大値	12.0/200.0

SD = 標準偏差
注：S187-3-004 試験から移行した被験者のみを含む。S187-3-003 試験から移行した被験者の投与量に関する情報は得られなかった。
相互参照：S187-3-005 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 8 に示す。

試験期間中に 10 件（4.5%）の死亡があり，そのすべてが試験治療下で発現した。49 名（22.3%）の被験者が重篤な有害事象を 1 つ以上発現し，そのうち 44 名（20.0%）が試験治療下での発現であった。17 名（7.7%）の被験者が試験治療下で中止に至った有害事象を 1 つ以上発

現した。半数以上の被験者（62.3%）が試験治療下で有害事象を 1 つ以上発現し，46.4%の被験者が試験治療下で治療システムとの因果関係が否定できない有害事象を 1 つ以上発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日までに，被験者の 1/3 超（37.7%）では有害事象の報告がなかった。

なお，以下の項目では，特に記載しない限り，有害事象は試験治療下で発現した有害事象について記す。

表 8. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	LCIG (N = 220) n (%)
死亡	10 (4.5)
試験治療下での死亡	10 (4.5)
重篤な有害事象を 1 つ以上発現した被験者	49 (22.3)
試験治療下で重篤な有害事象を 1 つ以上発現した被験者	44 (20.0)
試験治療下で中止に至った有害事象を 1 つ以上発現した被験者	17 (7.7)
試験治療下で有害事象を 1 つ以上発現した被験者	137 (62.3)
試験治療下で高度の有害事象を 1 つ以上発現した被験者	42 (19.1)
試験治療下で治療システムとの因果関係が否定できない有害事象を 1 つ以上発現した被験者	102 (46.4)
試験治療下で有害事象を発現しなかった被験者	83 (37.7)

注：高度 = 重症度が「高度」と判断された事象，又は重症度の報告がなかった事象
治療システムとの因果関係が否定できない = 治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された事象，又は因果関係の報告がなかった事象
（試験治療下での）死亡は，（試験治療下で）発現した（重篤な）有害事象による死亡と定義した。
試験治療下で発現した有害事象とは，本試験の治験薬初回投与日から投与終了後 30 日までの期間に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象と定義した。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.1

全有害事象

全有害事象の発現率を表 9 に示す。

被験者 137 名（62.3%）に有害事象が発現し，発現率が高かった有害事象（被験者の 5%以上）は，血中ホモシステイン増加（8.2%），過剰肉芽組織（8.2%），術後創感染（7.7%），転倒（7.7%），尿路感染（6.8%），悪心（5.9%），医療機器挿入合併症（5.9%）及び体重減少（5.5%）であった。これらの有害事象の大半は，軽度から中等度であった。

表 9. 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）	LCIG (N = 220) n（%）
有害事象	137 (62.3)
血液およびリンパ系障害	7 (3.2)
貧血	3 (1.4)
出血性貧血	1 (0.5)
白血球増加症	1 (0.5)
大赤血球症	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)
心臓障害	6 (2.7)
狭心症	1 (0.5)
心停止	1 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.5)
洞不全症候群	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.5)
心室性頻脈	1 (0.5)
耳および迷路障害	4 (1.8)
耳垢栓塞	2 (0.9)
回転性めまい	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)
内分泌障害	1 (0.5)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.5)
眼障害	5 (2.3)
眼瞼痙攣	1 (0.5)
白内障	1 (0.5)
複視	1 (0.5)
眼乾燥	1 (0.5)
黄斑変性	1 (0.5)
胃腸障害	44 (20.0)
腹部膨満	2 (0.9)
腹部腫瘤	1 (0.5)
腹痛	8 (3.6)
下腹部痛	1 (0.5)
上腹部痛	4 (1.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
便秘	8 (3.6)
齲歯	1 (0.5)
下痢	9 (4.1)
口内乾燥	2 (0.9)
十二指腸潰瘍	1 (0.5)
消化不良	4 (1.8)
嚥下障害	2 (0.9)
びらん性十二指腸炎	1 (0.5)
びらん性食道炎	1 (0.5)
鼓腸	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)
胃炎	1 (0.5)
胃腸出血	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)
巨細胞歯肉腫	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	1 (0.5)
麻痺性イレウス	1 (0.5)
鼠径ヘルニア	1 (0.5)
腸管虚血	1 (0.5)
腸閉塞	1 (0.5)
メレナ	1 (0.5)
悪心	13 (5.9)
流涎過多	1 (0.5)
小腸出血	1 (0.5)
小腸閉塞	2 (0.9)
小腸潰瘍	1 (0.5)
舌腫脹	1 (0.5)
嘔吐	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (10.9)
無力症	1 (0.5)
カテーテル留置部位びらん	1 (0.5)
医療機器挿入合併症	13 (5.9)
医療機器位置異常	2 (0.9)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n (%)
医療機器材質の問題	1 (0.5)
医療機器閉塞	2 (0.9)
薬効低下	1 (0.5)
薬効欠如	1 (0.5)
疲労	2 (0.9)
歩行障害	1 (0.5)
全身健康状態低下	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.5)
多臓器不全	1 (0.5)
非心臓性胸痛	4 (1.8)
発熱	1 (0.5)
突然死	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (0.5)
肝炎	1 (0.5)
免疫系障害	2 (0.9)
季節性アレルギー	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	49 (22.3)
菌血症	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.5)
気管支肺炎	1 (0.5)
蜂巣炎	2 (0.9)
クロストリジウム感染	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.5)
歯肉膿瘍	1 (0.5)
切開部位蜂巣炎	1 (0.5)
切開部位感染	2 (0.9)
インフルエンザ	3 (1.4)
限局性感染	2 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.5)
食道カンジダ症	1 (0.5)
口腔感染	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
咽頭炎	1 (0.5)
肺炎	6 (2.7)
処置後感染	2 (0.9)
術後創感染	17 (7.7)
鼻炎	1 (0.5)
敗血症	1 (0.5)
皮膚カンジダ	1 (0.5)
足部白癬	1 (0.5)
癜風	1 (0.5)
歯膿瘍	2 (0.9)
上気道感染	1 (0.5)
尿路感染	15 (6.8)
腸球菌性尿路感染	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)
シュードモナス性創感染	1 (0.5)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	42 (19.1)
鎖骨骨折	1 (0.5)
複雑骨折	1 (0.5)
挫傷	3 (1.4)
擦過傷	3 (1.4)
硬膜外血腫	1 (0.5)
転倒	17 (7.7)
大腿骨骨折	1 (0.5)
手骨折	1 (0.5)
股関節部骨折	3 (1.4)
切開部位紅斑	6 (2.7)
切開部位そう痒感	1 (0.5)
関節脱臼	1 (0.5)
裂傷	5 (2.3)
投薬過誤	1 (0.5)
肉離れ	1 (0.5)
プロテーゼ周囲骨溶解	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
処置後分泌物	5 (2.3)
処置後不快感	1 (0.5)
処置後出血	1 (0.5)
外傷後疼痛	1 (0.5)
処置による高血圧	1 (0.5)
処置による疼痛	4 (1.8)
処置後局所反応	9 (4.1)
橈骨骨折	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (0.5)
引っかき傷	1 (0.5)
骨格損傷	1 (0.5)
軟部組織損傷	1 (0.5)
硬膜下血腫	1 (0.5)
歯牙破折	1 (0.5)
臨床検査	50 (22.7)
アミノ酸濃度増加	3 (1.4)
細菌検査	3 (1.4)
リンパ節生検異常	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)
血中ブドウ糖減少	1 (0.5)
血中ホモシステイン増加	18 (8.2)
血圧上昇	2 (0.9)
血中ナトリウム増加	2 (0.9)
血中尿素増加	1 (0.5)
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)
好酸球数増加	1 (0.5)
INR 増加	1 (0.5)
平均赤血球容積増加	3 (1.4)
血小板数減少	1 (0.5)
赤血球数減少	1 (0.5)
赤血球数増加	1 (0.5)
尿中赤血球陽性	1 (0.5)
呼吸数増加	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
尿検査異常	2 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.5)
ビタミン B12 減少	3 (1.4)
ビタミン B6 減少	9 (4.1)
ビタミン B6 増加	1 (0.5)
ビタミン D 減少	1 (0.5)
体重減少	12 (5.5)
体重増加	1 (0.5)
白血球数増加	1 (0.5)
尿中白血球陽性	1 (0.5)
X 線異常	1 (0.5)
代謝および栄養障害	21 (9.5)
食欲減退	3 (1.4)
脱水	2 (0.9)
食物渇望	1 (0.5)
高ホモシステイン血症	1 (0.5)
高カリウム血症	1 (0.5)
低血糖症	1 (0.5)
低カリウム血症	2 (0.9)
低マグネシウム血症	1 (0.5)
ビタミン B12 欠乏	4 (1.8)
ビタミン B6 欠乏	7 (3.2)
ビタミン D 欠乏	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	28 (12.7)
関節痛	3 (1.4)
関節炎	1 (0.5)
背部痛	10 (4.5)
骨痛	1 (0.5)
尾骨痛	1 (0.5)
足変形	1 (0.5)
関節腫脹	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
筋力低下	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
筋骨格系胸痛	1 (0.5)
筋骨格痛	3 (1.4)
筋骨格硬直	1 (0.5)
筋肉痛	3 (1.4)
頸部痛	1 (0.5)
変形性関節症	3 (1.4)
骨粗鬆症	1 (0.5)
四肢痛	3 (1.4)
病的骨折	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5)
変形性脊椎症	1 (0.5)
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）	11 (5.0)
急性白血病	1 (0.5)
基底細胞癌	3 (1.4)
結腸癌	1 (0.5)
皮膚血管腫	1 (0.5)
ケラトアカントーマ	1 (0.5)
悪性黒子、病期不明	1 (0.5)
末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.5)
直腸癌	1 (0.5)
脂漏性角化症	2 (0.9)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)
扁平上皮癌	1 (0.5)
神経系障害	43 (19.5)
失語症	1 (0.5)
平衡障害	2 (0.9)
灼熱感	1 (0.5)
脳出血	1 (0.5)
脳虚血	1 (0.5)
脳血管発作	1 (0.5)
頚原性頭痛	1 (0.5)
認知障害	3 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n (%)
認知症	1 (0.5)
浮動性めまい	4 (1.8)
味覚異常	1 (0.5)
ジスキネジー	6 (2.7)
ジストニー	5 (2.3)
脳症	1 (0.5)
てんかん	1 (0.5)
すくみ現象	3 (1.4)
頭痛	3 (1.4)
運動低下	1 (0.5)
意識消失	1 (0.5)
記憶障害	1 (0.5)
代謝性脳症	1 (0.5)
単麻痺	1 (0.5)
神経痛	1 (0.5)
後頭神経痛	1 (0.5)
オンオフ現象	2 (0.9)
パーキンソン病	6 (2.7)
多発ニューロパチー	3 (1.4)
精神運動亢進	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	2 (0.9)
鎮静	1 (0.5)
失神	3 (1.4)
振戦	1 (0.5)
精神障害	38 (17.3)
異常行動	2 (0.9)
異常な夢	1 (0.5)
不安	9 (4.1)
譫妄	1 (0.5)
妄想	1 (0.5)
抑うつ気分	4 (1.8)
うつ病	10 (4.5)
ドーパミン調節障害症候群	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG （N = 220） n （%）
幻覚	4 (1.8)
幻聴	1 (0.5)
せっかち	1 (0.5)
衝動制御障害	1 (0.5)
衝動行為	1 (0.5)
不眠症	8 (3.6)
強迫性障害	1 (0.5)
妄想症	1 (0.5)
精神病性障害	1 (0.5)
レム睡眠異常	1 (0.5)
睡眠発作	7 (3.2)
常同症	1 (0.5)
腎および尿路障害	12 (5.5)
膀胱機能障害	1 (0.5)
排尿困難	1 (0.5)
血尿	2 (0.9)
夜間頻尿	2 (0.9)
頻尿	2 (0.9)
蛋白尿	1 (0.5)
腎不全	1 (0.5)
急性腎不全	1 (0.5)
腹圧性尿失禁	1 (0.5)
尿失禁	2 (0.9)
尿閉	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	5 (2.3)
良性前立腺肥大症	2 (0.9)
前立腺炎	2 (0.9)
前立腺腫大	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.0)
誤嚥	2 (0.9)
息詰まり	1 (0.5)
咳嗽	2 (0.9)
呼吸困難	3 (1.4)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
肺浸潤	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.5)
呼吸停止	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.5)
上気道うっ血	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	26 (11.8)
発汗障害	1 (0.5)
過剰肉芽組織	18 (8.2)
多汗症	1 (0.5)
黒子	1 (0.5)
発疹	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)
皮膚びらん	1 (0.5)
皮膚病変	3 (1.4)
蕁麻疹	1 (0.5)
尋常性白斑	1 (0.5)
外科および内科処置	2 (0.9)
脊椎椎弓切除	1 (0.5)
抜歯	1 (0.5)
血管障害	9 (4.1)
血腫	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)
低血圧	1 (0.5)
血液量減少性ショック	1 (0.5)
起立性低血圧	4 (1.8)
表在性静脈炎	1 (0.5)
帽状腱膜下血腫	1 (0.5)

注：パーセンテージは，解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__1.2.1.2

因果関係が否定できない有害事象

治療システムとの因果関係が否定できない有害事象の発現率を表 10 に示す。

被験者 102 名（46.4%）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，発現率が高かった有害事象（被験者の 5%以上）は，血中ホモシステイン増加（8.2%），過剰肉芽組織（7.7%），術後創感染（6.8%），医療機器挿入合併症（5.9%）及び体重減少（5.5%）であった。

表 10. 治療システムとの因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
治療システムとの因果関係が否定できない有害事象	102 (46.4)
血液およびリンパ系障害	3 (1.4)
貧血	2 (0.9)
白血球増加症	1 (0.5)
心臓障害	2 (0.9)
心停止	1 (0.5)
心室性頻脈	1 (0.5)
胃腸障害	30 (13.6)
腹部膨満	1 (0.5)
腹痛	7 (3.2)
下腹部痛	1 (0.5)
上腹部痛	2 (0.9)
便秘	7 (3.2)
下痢	6 (2.7)
口内乾燥	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	1 (0.5)
消化不良	4 (1.8)
びらん性十二指腸炎	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)
胃腸出血	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)
麻痺性イレウス	1 (0.5)
腸管虚血	1 (0.5)
腸閉塞	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
メレナ	1 (0.5)
悪心	9 (4.1)
小腸出血	1 (0.5)
小腸閉塞	2 (0.9)
小腸潰瘍	1 (0.5)
嘔吐	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**16 (7.3)**
カテーテル留置部位びらん	1 (0.5)
医療機器挿入合併症	13 (5.9)
医療機器位置異常	1 (0.5)
医療機器閉塞	1 (0.5)
薬効低下	1 (0.5)
薬効欠如	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.5)**
肝炎	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**18 (8.2)**
皮膚真菌感染	1 (0.5)
切開部位蜂巣炎	1 (0.5)
食道カンジダ症	1 (0.5)
処置後感染	2 (0.9)
術後創感染	15 (6.8)
皮膚カンジダ	1 (0.5)
シュードモナス性創感染	1 (0.5)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	**29 (13.2)**
挫傷	1 (0.5)
転倒	8 (3.6)
切開部位紅斑	6 (2.7)
切開部位そう痒感	1 (0.5)
処置後分泌物	5 (2.3)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n (%)
処置後不快感	1 (0.5)
処置後出血	1 (0.5)
処置による高血圧	1 (0.5)
処置による疼痛	4 (1.8)
処置後局所反応	9 (4.1)
歯牙破折	1 (0.5)
臨床検査	**35 (15.9)**
アミノ酸濃度増加	3 (1.4)
血中ホモシステイン増加	18 (8.2)
平均赤血球容積増加	1 (0.5)
血小板数減少	1 (0.5)
赤血球数減少	1 (0.5)
赤血球数増加	1 (0.5)
ビタミン B12 減少	3 (1.4)
ビタミン B6 減少	8 (3.6)
ビタミン B6 増加	1 (0.5)
体重減少	12 (5.5)
体重増加	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**13 (5.9)**
食欲減退	3 (1.4)
脱水	1 (0.5)
食物渇望	1 (0.5)
高ホモシステイン血症	1 (0.5)
高カリウム血症	2 (0.9)
ビタミン B12 欠乏	2 (0.9)
ビタミン B6 欠乏	6 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (2.3)**
筋骨格痛	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)
筋肉痛	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.5)
神経系障害	**22 (10.0)**

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n (%)
灼熱感	1 (0.5)
認知障害	3 (1.4)
浮動性めまい	2 (0.9)
味覚異常	1 (0.5)
ジスキネジー	4 (1.8)
ジストニー	2 (0.9)
脳症	1 (0.5)
すくみ現象	1 (0.5)
運動低下	1 (0.5)
単麻痺	1 (0.5)
オンオフ現象	1 (0.5)
パーキンソン病	4 (1.8)
多発ニューロパチー	3 (1.4)
精神運動亢進	1 (0.5)
失神	1 (0.5)
精神障害	**17 (7.7)**
異常行動	2 (0.9)
不安	2 (0.9)
妄想	1 (0.5)
抑うつ気分	1 (0.5)
うつ病	2 (0.9)
ドーパミン調節障害症候群	1 (0.5)
幻覚	4 (1.8)
せっかち	1 (0.5)
衝動制御障害	1 (0.5)
衝動行為	1 (0.5)
不眠症	2 (0.9)
強迫性障害	1 (0.5)
妄想症	1 (0.5)
精神病性障害	1 (0.5)
睡眠発作	1 (0.5)
常同症	1 (0.5)
腎および尿路障害	**3 (1.4)**

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n (%)
血尿	1 (0.5)
夜間頻尿	1 (0.5)
尿閉	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.8)
誤嚥	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	19 (8.6)
過剰肉芽組織	17 (7.7)
発疹	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)
尋常性白斑	1 (0.5)
血管障害	5 (2.3)
高血圧	1 (0.5)
低血圧	1 (0.5)
血液量減少性ショック	1 (0.5)
起立性低血圧	3 (1.4)

注：パーセンテージは，解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
注：被験者が同じ器官別大分類又は基本語の有害事象を 2 つ以上報告した場合，最も因果関係の強い有害事象の器官別大分類又は基本語でカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
注：本表には，治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象，又は因果関係の報告がなかった有害事象を含む。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__1.2.5.2

発現時期別の有害事象

有害事象の発現率は，試験の最初の 6 ヵ月間（52.7%）の方が次の 6 ヵ月間（7–12 ヵ月目：42.1%）より高かった。その後の 6 ヵ月間の治療期間での発現率は同程度に推移した（13–18 ヵ月目：32.3%，19–24 ヵ月目：34.0%）。いずれかの 6 ヵ月間の治療期間で発現率が高かった有害事象は，過剰肉芽組織，転倒，尿路感染，術後創感染，血中ホモシステイン増加及び腹痛であった。6 ヵ月間の治療期間を通じて有害事象の発現率に臨床的に意味のある差はなかった。

部分集団別の有害事象

有害事象の発現率を，性，年齢，パーキンソン病の罹病期間及び国の部分集団別に評価したが，いずれの有害事象についても部分集団間の差は10%未満であり，顕著ではなかった。

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 11 に示す。

試験期間中に 10 件の死亡（4.5%）があり，そのすべてが試験治療下で発現し，うち 1 件の死亡に至った心停止は治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。その他の 9 名の死亡に至った有害事象（呼吸停止，脳出血，誤嚥性肺炎，心筋梗塞，急性白血病，突然死，肺炎，全身健康状態低下及び多臓器不全，並びに胸水及び肺炎）は，治療システムとの因果関係が「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。

表 11. 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	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TEAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
107-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	RESPIRATORY ARREST./呼吸停止	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
129-002	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CARDIAC ARREST/心停止	*	113/113	113	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	死亡/あり
210-003	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	LARGE LEFT CEREBRAL HAEMORRHAGE/脳出血	*	683/689	689	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
211-002	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎	*	215/220	190	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	死亡/なし
310-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	WORSENING OF GENERAL CONDITION/全身健康状態低下	*	458/465	465	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	死亡/なし
			MULTIORGAN FAILURE/多臓器不全	*	465/465	465	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
313-006	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CORONARY INFARCTION/心筋梗塞	*	159/169	169	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
382-002	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ACUTE LEUKEMIA/急性白血病	*	597/710	669	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
382-006	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	SUDDEN DEATH/突然死	*	390/390	390	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
382-008	S187-3-004	男性/7[redacted]/ヒスパニック又はラテン系/白人	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA/肺炎	*	296/345	295	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
460-006	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	PLURAL EFFUSION/胸水	*	116/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
			PNEUMONIA/肺炎	*	147/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：日付は，S187-3-005 試験の LCIG 治療開始日を起点とした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__2.3

2.4.2.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 12 に，一覧を表 13 に示す。

44 名の被験者（20.0%）に重篤な有害事象が発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（6 名，2.7%），医療機器挿入合併症（4 名，1.8%），術後創感染，尿路感染，転倒，股関節部骨折（各 3 名，1.4%），貧血，腹痛，小腸閉塞，非心臓性胸痛及び体重減少（各 2 名，0.9%）であり，その他の重篤な有害事象はすべて 1 名のみで報告された。被験者 21 名（9.5%）で，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象が発現した。「関連あるかもしれない」以上と判断され，2 名以上の被験者で発現した重篤な有害事象は，医療機器挿入合併症（4 名），術後創感染（2 名），小腸閉塞（2 名）及び体重減少（2 名）であり，その他の「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すべて 1 名で報告された。

表 12. 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 (N = 220) n（%）
重篤な有害事象	44 (20.0)
血液およびリンパ系障害	3 (1.4)
貧血	2 (0.9)
出血性貧血	1 (0.5)
心臓障害	5 (2.3)
心停止	1 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.5)
洞不全症候群	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.5)
心室性頻脈	1 (0.5)
胃腸障害	10 (4.5)
腹痛	2 (0.9)
便秘	1 (0.5)
下痢	1 (0.5)
嚥下障害	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.5)
巨細胞歯肉腫	1 (0.5)
麻痺性イレウス	1 (0.5)
腸管虚血	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
腸閉塞	1 (0.5)
メレナ	1 (0.5)
小腸出血	1 (0.5)
小腸閉塞	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11 (5.0)**
医療機器挿入合併症	4 (1.8)
医療機器位置異常	1 (0.5)
医療機器材質の問題	1 (0.5)
医療機器閉塞	1 (0.5)
全身健康状態低下	1 (0.5)
多臓器不全	1 (0.5)
非心臓性胸痛	2 (0.9)
発熱	1 (0.5)
突然死	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**14 (6.4)**
菌血症	1 (0.5)
気管支肺炎	1 (0.5)
肺炎	6 (2.7)
術後創感染	3 (1.4)
敗血症	1 (0.5)
尿路感染	3 (1.4)
シュードモナス性創感染	1 (0.5)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	**9 (4.1)**
複雑骨折	1 (0.5)
硬膜外血腫	1 (0.5)
転倒	3 (1.4)
大腿骨骨折	1 (0.5)
股関節部骨折	3 (1.4)
裂傷	1 (0.5)
投薬過誤	1 (0.5)
プロテーゼ周囲骨溶解	1 (0.5)
処置後局所反応	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
橈骨骨折	1 (0.5)
硬膜下血腫	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.4)
血小板数減少	1 (0.5)
体重減少	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.8)
骨痛	1 (0.5)
筋力低下	1 (0.5)
変形性関節症	1 (0.5)
病的骨折	1 (0.5)
横紋筋融解症	1 (0.5)
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）	3 (1.4)
急性白血病	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.5)
末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1 (0.5)
直腸癌	1 (0.5)
神経系障害	5 (2.3)
平衡障害	1 (0.5)
脳出血	1 (0.5)
脳虚血	1 (0.5)
脳血管発作	1 (0.5)
てんかん	1 (0.5)
代謝性脳症	1 (0.5)
単麻痺	1 (0.5)
多発ニューロパチー	1 (0.5)
鎮静	1 (0.5)
失神	1 (0.5)
精神障害	5 (2.3)
異常行動	1 (0.5)
不安	1 (0.5)
譫妄	1 (0.5)
精神病性障害	1 (0.5)
睡眠発作	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
腎および尿路障害	2 (0.9)
急性腎不全	1 (0.5)
腹圧性尿失禁	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)
前立腺腫大	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.2)
誤嚥	1 (0.5)
息詰まり	1 (0.5)
肺浸潤	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.5)
呼吸停止	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.5)
外科および内科処置	1 (0.5)
脊椎椎弓切除	1 (0.5)

注：パーセンテージは，解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 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	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
101-004	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	DUODENAL HEMATOMA [DEVICE COMPLICATION]/腸血腫		-19/127	557	軽度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			DUODENAL HEMATOMA [DEVICE COMPLICATION]/医療機器挿入合併症		-19/127	557	軽度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/なし	回復/なし
102-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT/脳血管発作	*	857/857	886	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			FALL DUE TO CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT/転倒	*	857/857	886	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	後遺症を伴う回復/なし
			FALL/転倒	*	883/883	886	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			HIP FRACTURE/股関節部骨折	*	883/883	886	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			METABOLIC ENCEPHALOPATHY/代謝性脳症	*	883/887	886	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			STAPHYLOCOCCUS AUREUS CELLULITIS STOMAS SITE/術後創感染	*	883/896	886	軽度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	回復/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
102-003	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	INCREASED ORTHOSTATIC HYPOTENSION/起立性低血圧	*	381/	543	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
			POSTURAL INSTABILITY/平衡障害	*	381/	543	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
			URINARY TRACT INFECTION/尿路感染	*	381/394	543	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			CHEST PAIN NON-CARDIAC/非心臓性胸痛	*	399/399	543	中等度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			CHRONIC BILATERAL PULMONARY EMBOLI/肺塞栓症	*	399/	543	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
			ACUTE BLOOD LOSS ANEMIA/出血性貧血	*	471/476	543	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			EPIDURAL HEMATOMA/硬膜外血腫	*	522/	543	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
			FALL - RELATED TO PARKINSON'S DISEASE/転倒	*	522/522	543	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			SUBDURAL HEMATOMA/硬膜下血腫	*	522/	543	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
106-003	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	PSYCHOTIC EPISODE/精神病性障害	*	308/311	308	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
106-005	S187-3-004	女性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ABDOMINAL PAIN [DEVICE COMPLAINT]/腹痛	*	352/373	373	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
			ABDOMINAL PAIN [DEVICE COMPLAINT]/医療機器挿入合併症	*	352/373	373	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
107-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	FRACTURE OF LEFT HIP/股関節部骨折	*	108/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			FEVER/発熱	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			PNEUMONIA/肺炎	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			RESPIRATORY ARREST./呼吸停止	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
			RIGHT LOWER LOBE PULMONARY INFILTRATE/肺浸潤	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
107-104	S187-3-003	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	POSSIBLE FOOD ASPIRATION DUE TO ENDOSCOPY FOR J-TUBE PLACEMENT./医療機器挿入合併症	*	5/6	282	高度/重篤	多分関連あり	投与中断/なし	回復/なし
			POSSIBLE FOOD ASPIRATION DUE TO ENDOSCOPY FOR J-TUBE PLACEMENT./誤嚥	*	5/6	282	高度/重篤	多分関連あり	投与中断/なし	回復/なし
110-003	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	SICK SINUS SYNDROME/洞不全症候群	*	55/	88	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	継続中/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
111-001	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ABDOMINAL PAIN [NO DEVICE COMPLICATION NO PROCEDURE COMPLICATION]/腹痛	*	105/107	534	中等度/重篤	多分関連なし	投与中断/あり	回復/なし
			ISCHEMIC BOWEL/腸管虚血	*	515/516	534	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
			SMALL BOWEL OBSTRUCTION/小腸閉塞	*	539/542	534	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	回復/なし
111-004	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA/上室性頻脈	*	615/673	656	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			ANXIETY/不安	*	648/649	656	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
119-004	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	FRACTURED LEFT HIP/股関節部骨折	*	214/220	600	軽度/重篤	関連なし	投与中断/なし	後遺症を伴う回復/なし
			ACUTE RENAL FAILURE/急性腎不全	*	592/596	600	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			MILD RHABDOMYOLSIS/横紋筋融解症	*	592/596	600	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			OBSTRUCTED FOLEY CATHETER/医療機器閉塞	*	592/596	600	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			PROTEUS MIRABILIS BACTEREMIA/菌血症	*	592/596	600	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			SEPSIS/敗血症	*	592/596	600	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			URINARY TRACT INFECTION/尿路感染	*	592/596	600	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
126-003	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PROSTATE CANCER/前立腺癌		-83/	500	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
			ARM WEAKNESS/筋力低下	*	45/	500	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
			INCREASED DIFFICULTY SWALLOWING/嚥下障害	*	314/326	500	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	後遺症を伴う回復/なし
127-102	S187-3-003	男性/8[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PNEUMONIA/肺炎	*	248/252	298	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
128-004	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	INTRACTABLE BACK PAIN/背部痛		-29/	338	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
			LUMBAR LAMINECTOMY FOR INTRACTABLE BACK PAIN/脊椎椎弓切除	*	40/40	338	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
129-002	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CARDIAC ARREST/心停止	*	113/113	113	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	死亡/あり
130-002	S187-3-004	女性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ACUTE DELIRIUM/譫妄	*	268/345	345	高度/重篤	多分関連なし	投与中断/あり	不明/なし
			BLADDER SUSPENSION FOR URINARY STRESS INCONTINENCE/腹圧性尿失禁	*	268/	345	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
131-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CHOKING/息詰まり	*	148/148	417	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
136-003	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CELLULITIS AT THE SITE OF GASTRONOMY TUBE. NO CULTURE PERFORMED./術後創感染	*	393/438	394	中等度/重篤	多分関連あり	投与中断/あり	回復/なし
138-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PROSTATE CANCER/前立腺癌		-106/	396	中等度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
146-001	S187-3-004	男性/4[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION-DEVICE COMPLICATION/小腸閉塞	*	41/79	320	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	回復/なし
149-002	S187-3-004	男性/4[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	CLINICALLY SIGNIFICANT WEIGHT LOSS OF THIRTY POUNDS/体重減少	*	236/	360	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
201-003	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	BEHAVIOURAL CHANGE (DISINHIBITED SOCIAL BEHAVIOUR)/異常行動	*	237/372	491	中等度/重篤	関連あるかもしれない	減量/なし	回復/なし
201-005	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	FELL ASLEEP WHILST DRIVING/睡眠発作	*	183/183	358	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
201-008	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CAECAL POLYP: TUBULOVILLOUS ADENOMA WITH LOW GRADE DYSPLASIA/結腸ポリープ		-342/	127	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			CAECAL POLYP: TUBULOVILLOUS ADENOMA WITH LOW GRADE DYSPLASIA/大腸腺腫		-342/	127	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし
203-005	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	WEIGHT LOSS OF 15KG SINCE BASELINE/体重減少		-457/	85	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
			SEVERE RIGHT FOOT PALSY - MOST LIKELY SECONDARY TO POLYNEUROPATHY/単麻痺	*	1/	85	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
			SEVERE RIGHT FOOT PALSY - MOST LIKELY SECONDARY TO POLYNEUROPATHY/多発ニューロパチー	*	1/	85	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
210-002	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	HYPOVOLAEMIC SHOCK/血液量減少性ショック	*	584/588	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			INTESTINAL BLEED: PROXIMAL JEJEUNUM (DEVICE COMPLICATION)/小腸出血	*	584/587	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			INTESTINAL BLEED: PROXIMAL JEJEUNUM (DEVICE COMPLICATION)/医療機器挿入合併症	*	584/587	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			SEVERE ANAEMIA/貧血	*	584/590	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			LOW PLATELETS SECONDARY TO INTESTINAL BLEED/血小板数減少	*	585/589	778	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			MALAENA-DEVICE COMPLICATION/メレナ	*	585/592	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			MALAENA-DEVICE COMPLICATION/医療機器挿入合併症	*	585/592	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			RESPIRATORY FAILURE-LCIG PROCEDURE COMPLICATION./医療機器挿入合併症	*	587/588	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			RESPIRATORY FAILURE-LCIG PROCEDURE COMPLICATION./呼吸不全	*	587/588	778	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			VT RHYTHM ON ECG, CLINICALLY SIGNIFICANT/心室性頻脈	*	588/588	778	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA/末梢性 T 細胞性リンパ腫，組織型不明	*	715/	778	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	継続中/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
210-003	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	BENIGN FATTY INFILTRATION OF LIVER/脂肪肝		-394/689	689	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	後遺症を伴う回復/なし
			UNDISPLACED FRACTURE OF RIGHT DISTAL RADIUS/橈骨骨折	*	86/156	689	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			CONSTIPATION/便秘	*	161/162	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			EXACERBATION OF RECENTLY HEALED RIGHT DISTAL RADIUS: A HEALING DISTAL RADIAL FRACTURE IS DEMONSTRATED, WITH A MORE ACUTE INJURY ON 21 AUG 2010. ALIGNMENT UNCHANGED. ULNAR STYLOID TIP FRACTURE./複雑骨折	*	161/177	689	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			OVERFLOW DIARRHOEA/下痢	*	161/162	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			SITUATIONAL SYNCOPY/失神	*	161/161	689	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			NON-CARDIAC CHEST PAIN/非心臓性胸痛	*	275/275	689	軽度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			VASOVAGAL SYNCOPY/失神	*	502/502	689	高度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	後遺症を伴う回復/なし
			FALL (NON WITNESSED)/転倒	*	555/555	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	後遺症を伴う回復/なし
			LACERATION RIGHT SIDE HEAD/裂傷	*	555/579	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			LOWER SPINAL PAIN/骨痛	*	555/689	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			RIGHT PARIETAL SUBGALEAL HAEMATOMA DUE TO FALL/帽状腱膜下血腫	*	555/579	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			SACRAL INSUFFICIENCY FRACTURE/病的骨折	*	555/638	689	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし
			SEDATION POST FALL/鎮静	*	555/555	689	軽度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			LARGE LEFT CEREBRAL HAEMORRHAGE/脳出血	*	683/689	689	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
211-002	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	AXONAL SENSORY MOTOR PERIPHERAL NEUROPATHY/末梢性感覚運動ニューロパチー		-81/	190	高度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	継続中/なし
			WORSENING ANAEMIA/貧血	*	34/	190	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	継続中/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎	*	215/220	190	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	死亡/なし
310-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	INFLAMATION AROUND PEJ/処置後局所反応	*	144/148	465	中等度/重篤	多分関連あり	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			ISCHEMIA OF THE BRAIN/脳虚血	*	433/436	465	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			SYMPTOMATIC EPILEPTIC SEIZURE/てんかん	*	433/436	465	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			HAEMORRHAGE IN GASTROINTESTINAL TRACT-NO DEVICE/PROCEDURE RELATION/胃腸出血	*	458/465	465	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	不明/なし
			WORSENING OF GENERAL CONDITION/全身健康状態低下	*	458/465	465	高度/重篤	多分関連なし	なし又は該当なし/あり	死亡/なし
			MULTIORGAN FAILURE/多臓器不全	*	465/465	465	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
313-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	BRONCHOPNEUMONIA - NO ASPIRATION ETIOLOGY/気管支肺炎	*	105/149	171	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
313-004	S187-3-004	女性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA RIGHT/肺炎	*	371/	395	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	継続中/なし

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
313-006	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CORONARY INFARCTION/心筋梗塞	*	159/169	169	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
314-003	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ILEUS PARALYTIC/麻痺性イレウス	*	294/296	294	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/あり	回復/あり
372-004	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PURULENT INFLAMMATION OF SOFT TISSUES OF STOMA CANAL (2XPOSITIVE CULTURE FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA ESBL NEGATIVE + 1XPOSITIVE FOR STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE)/シュードモナス性創感染	*	54/69	55	軽度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
			PURULENT INFLAMMATION OF SOFT TISSUES OF STOMA CANAL (2XPOSITIVE CULTURE FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA ESBL NEGATIVE + 1XPOSITIVE FOR STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE)/ブドウ球菌性創感染	*	54/69	55	軽度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
382-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	RIGHT FEMUR FRACTURE FROM FALL/大腿骨骨折	*	551/	739	高度/重篤	関連なし	投与中断/なし	継続中/なし
382-002	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PNEUMONIA/肺炎	*	560/576	669	軽度/重篤	関連なし	投与中断/なし	回復/なし
			ACUTE LEUKEMIA/急性白血病	*	597/710	669	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
382-006	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	LOW URINARY TRACT INFECTION/尿路感染	*	227/230	390	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	回復/なし
			SUDDEN DEATH/突然死	*	390/390	390	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
382-008	S187-3-004	男性/7[redacted]/ヒスパニック又はラテン系/白人	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA/肺炎	*	296/345	295	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
384-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	HIP SURGERY FOR RIGHT PROTHESIS SUBSTITUTION DUE TO DETERIORATION OF OLD TUBE/医療機器材質の問題	*	28/45	767	中等度/重篤	関連なし	投与中断/なし	回復/なし
			RIGHT PERI-PROSTHETIC OSTEOLYSIS/プロテーゼ周囲骨溶解	*	458/469	767	高度/重篤	多分関連なし	投与中断/あり	回復/なし
			POSTERIOR DISLOCATION OF RIGHT PROSTHESIS/医療機器位置異常	*	512/560	767	高度/重篤	多分関連なし	投与中断/あり	回復/なし
384-005	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	RECTUM AND SIGMOID ADENOCARCINOMA/結腸癌	*	232/279	279	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/あり	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			RECTUM AND SIGMOID ADENOCARCINOMA/直腸癌	*	232/279	279	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/あり	回復/あり
392-008	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	GIGANTOCELLULAR EPULIS OF LOWER JAW DEXTRA/巨細胞歯肉腫	*	364/397	660	中等度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
392-011	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	SUPPURATION OF THE STOMA. A CULTURE WASN'T PERFORMED./術後創感染	*	98/107	415	中等度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/あり	回復/なし
401-002	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	MEDICATION ERROR/投薬過誤	*	331/339	360	高度/重篤	関連なし	減量/なし	回復/なし
401-006	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ENLARGED PROSTATE GLAND/前立腺腫大	*	97/191	281	高度/重篤	関連なし	投与中断/あり	回復/なし
401-008	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	BRADYCARDIA .PERMENANT PACEMAKER FITTED 31/1/12./徐脈		-210/103	197	軽度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
401-009	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	RENAL CELL CARCINOMA/腎細胞癌		-394/98	141	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/なし	回復/なし
460-005	S187-3-004	女性/4[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	GUT (LOWER INTESTINAL) OBSTRUCTION (DEVICE COMPLICATION)/腸閉塞	*	116/122	116	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE SAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			GUT (LOWER INTESTINAL) OBSTRUCTION (DEVICE COMPLICATION)/医療機器挿入合併症	*	116/122	116	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
460-006	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	WEIGHT LOST FROM 47 KGS TO 39 KGS (COMPARE WITH BASELINE VISIT), 8 KGS LOST/体重減少	*	92/122	211	軽度/重篤	関連あるかもしれない	なし又は該当なし/なし	回復/なし
			PLURAL EFFUSION/胸水	*	116/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
			PNEUMONIA/肺炎	*	147/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
461-006	S187-3-004	女性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	OSTEOARTHRITIS RT KNEE/変形性関節症	*	186/191	232	高度/重篤	関連なし	なし又は該当なし/あり	後遺症を伴う回復/なし

TESAE = 試験治療下で発現した重篤な有害事象
注：日付は，S187-3-005 試験の LCIG 治療開始日を起点とした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 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発現率を表 14 に，一覧を表 15 に示す。

合計 17 名の被験者（7.7%）が有害事象により中止し，そのうち 9 名は死亡に至った有害事象であり，残りの 8 名は後遺症なく回復した。被験者 3 名は肺炎（チューブ留置又は再配置のための内視鏡検査とは無関係）により中止し，被験者 2 名は医療機器事象に伴う医療機器挿入合併症により中止した。その他の中止に至った有害事象はすべて 1 名での発現であった。被験者 8 名が，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象により中止した。その内訳は精神病性障害，腸管虚血，心停止，誤嚥性肺炎及び麻痺性イレウスが各 1 名，腹痛及び医療機器挿入合併症が 1 名，シュードモナス性創感染及びブドウ球菌性創感染が 1 名，腸閉塞及び医療機器挿入合併症が 1 名であった。

表 14. 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）	LCIG (N = 220) n（%）
中止に至った有害事象	17 (7.7)
心臓障害	2 (0.9)
心停止	1 (0.5)
心筋梗塞	1 (0.5)
胃腸障害	4 (1.8)
腹痛	1 (0.5)
麻痺性イレウス	1 (0.5)
腸管虚血	1 (0.5)
腸閉塞	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.3)
医療機器挿入合併症	2 (0.9)
多臓器不全	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)
突然死	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	4 (1.8)
肺炎	3 (1.4)
シュードモナス性創感染	1 (0.5)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.5)
股関節部骨折	1 (0.5)

器官別大分類 基本語（MedDRA 14.0）	LCIG (N = 220) n（%）
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 (0.9)**
急性白血病	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.5)
直腸癌	1 (0.5)
神経系障害	**1 (0.5)**
脳出血	1 (0.5)
精神障害	**1 (0.5)**
精神病性障害	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (1.4)**
肺浸潤	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)
呼吸停止	1 (0.5)

注：中止に至った有害事象は，有害事象の記入用紙の情報に基づいた。
注：パーセンテージは，解析対象集団の被験者数を分母として算出した。
注：各被験者は，各器官別大分類及び各基本語内で 1 回のみカウントした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__1.2.3

表 15. 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	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TE AE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
106-003	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	PSYCHOTIC EPISODE/精神病性障害	*	308/311	308	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
106-005	S187-3-004	女性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ABDOMINAL PAIN [DEVICE COMPLAINT]/腹痛	*	352/373	373	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
			ABDOMINAL PAIN [DEVICE COMPLAINT]/医療機器挿入合併症	*	352/373	373	高度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
107-002	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	FRACTURE OF LEFT HIP/股関節部骨折	*	108/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			FEVER/発熱	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			PNEUMONIA/肺炎	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
			RESPIRATORY ARREST/呼吸停止	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
			RIGHT LOWER LOBE PULMONARY INFILTRATE/肺浸潤	*	109/116	115	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	不明/あり
111-001	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ISCHEMIC BOWEL/腸管虚血	*	515/516	534	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
129-002	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CARDIAC ARREST/心停止	*	113/113	113	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	死亡/あり
210-003	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	LARGE LEFT CEREBRAL HAEMORRHAGE/脳出血	*	683/689	689	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TEAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
211-002	S187-3-004	男性/5[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ASPIRATION PNEUMONIA/誤嚥性肺炎	*	181/211	190	中等度/非重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
310-001	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	MULTIORGAN FAILURE/多臓器不全	*	465/465	465	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
313-006	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	CORONARY INFARCTION/心筋梗塞	*	159/169	169	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
314-003	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ILEUS PARALYTIC/麻痺性イレウス	*	294/296	294	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/あり	回復/あり
372-004	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	PURULENT INFLAMMATION OF SOFT TISSUES OF STOMA CANAL (2XPOSITIVE CULTURE FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA ESBL NEGATIVE + 1XPOSITIVE FOR STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE)/シュードモナス性創感染	*	54/69	55	軽度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TEAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			PURULENT INFLAMMATION OF SOFT TISSUES OF STOMA CANAL (2XPOSITIVE CULTURE FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA ESBL NEGATIVE + 1XPOSITIVE FOR STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE)/ブドウ球菌性創感染	*	54/69	55	軽度/重篤	多分関連あり	投与中止/あり	回復/あり
382-002	S187-3-004	女性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	ACUTE LEUKEMIA/急性白血病	*	597/710	669	高度/重篤	関連なし	投与中止/あり	死亡/あり
382-006	S187-3-004	男性/7[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	SUDDEN DEATH/突然死	*	390/390	390	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
382-008	S187-3-004	男性/7[redacted]/ヒスパニック又はラテン系/白人	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA/肺炎	*	296/345	295	高度/重篤	関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
384-005	S187-3-004	男性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/白人	RECTUM AND SIGMOID ADENOCARCINOMA/結腸癌	*	232/279	279	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/あり	回復/あり
			RECTUM AND SIGMOID ADENOCARCINOMA/直腸癌	*	232/279	279	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/あり	回復/あり
460-005	S187-3-004	女性/4[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	GUT (LOWER INTESTINAL) OBSTRUCTION (DEVICE COMPLICATION)/腸閉塞	*	116/122	116	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり

被験者番号	先行試験	性別/年齢/民族性/人種	医師報告名/基本語	TEAE	有害事象発現日/転帰日	最終投与日	重症度/重篤性	治療システムとの因果関係	治験薬に対する処置/開始した併用療法	転帰/中止の有無
			GUT (LOWER INTESTINAL) OBSTRUCTION (DEVICE COMPLICATION)/医療機器挿入合併症	*	116/122	116	高度/重篤	関連あるかもしれない	投与中止/なし	回復/あり
460-006	S187-3-004	女性/6[redacted]/非ヒスパニック又はラテン系/アジア人	PLURAL EFFUSION/胸水	*	116/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり
			PNEUMONIA/肺炎	*	147/211	211	高度/重篤	多分関連なし	投与中止/なし	死亡/あり

TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
注：日付は，S187-3-005 試験の LCIG 治療開始日を起点とした。
注：有害事象は，MedDRA version 14.0 を用いて読み替えた。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__2.2

2.4.2.5 その他の重要な有害事象

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，医療機器合併症，睡眠発作，衝動行動，並びに注目すべき有害事象（以下「AESI」）として，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及び心血管系死亡のカテゴリーを検討した。得られた結果は，PEG-J デリバリーシステムを介した LCIG の安全な投与を裏付けている。

<u>医療機器合併症</u>

医療機器合併症は，被験者 137 名（62.3%）で発現した。そのうち，被験者 87 名（39.5%）にポンプ合併症が生じ，それらの大半は医療機器機能不良（80 名，92.0%）であった。被験者 71 名（32.3%）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位置異常（40 名，56.3%）であった。被験者 46 名（20.9%）に経皮内視鏡的胃瘻造設術（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位置異常及び医療機器閉塞（各 14 名，30.4%）であった。被験者 31 名（14.1%）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（22 名，71.0%）であった。被験者 30 名（13.6%）にその他の合併症が発現し，その中で最も多かったのは医療機器破損又は医療機器接続不具合（各 7 名，23.3%）であった。

最も高い頻度で報告された処置は，ポンプ合併症にはポンプ交換（81 名，93.1%），腸チューブ合併症には手術によるチューブの交換（29 名，40.8%），PEG 合併症には手術によるチューブ交換（21 名，45.7%），ストーマ合併症には無処置（25 名，80.6%），その他の合併症には「その他」（21 名，70.0%）であった。3 名の被験者では，医療機器合併症は中止に至った有害事象と関連していた。

医療機器合併症に関連した有害事象が 40 名の被験者（18.2%）に発現した。医療機器挿入合併症は被験者の 5.5%（12 名）に発現し，医療機器合併症に関連した術後創感染及び過剰肉芽組織は，それぞれ被験者の 5%（各 11 名）に発現した。医療機器合併症と関連した，その他すべての事象は，被験者の 5%未満で発現した。医療機器合併症に関連した有害事象のほとんどは，軽度又は中等度であった。

<u>睡眠発作及び衝動行動</u>

睡眠発作及び衝動行動では，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

注目すべき有害事象

体重減少の AESI カテゴリーでは，被験者 16 名（7.3%）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（5.5%），食欲減退（1.4%）及び嚥下障害（0.9%）が発現した。体重減少のカテゴリーの事象を報告した被験者 16 名のほとんど（14 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，そのうちの 2 名で重篤な有害事象が発現した。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 AESI カテゴリーの有害事象が，被験者 13 名（5.9%）に発現した。多発ニューロパチーに関連した有害事象の中で，発現率が高かった事象は，多発ニューロパチー（3 名，1.4%），嚥下障害（2 名，0.9%）及び平衡障害（2 名，0.9%）であった。6 名の被験者に重篤又は高度の事象が発現した。2 名の被験者に，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（多発ニューロパチー及び呼吸不全）が発現した。3 名の被験者に，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された，多発ニューロパチーのカテゴリーの重篤な有害事象が発現した（筋力低下及び嚥下障害の 1 名，平衡障害の 1 名，死亡に至った呼吸停止の 1 名）。1 名の被験者には，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「多分関連なし」と判断された高度の神経痛の事象が発現した。残りの 7 名の被験者には，多発ニューロパチーと関連した軽度又は中等度の事象が発現した。1 名の被験者は，治験責任医師により治療システムとの因果関係が「多分関連あり」と判断された中等度の運動低下により治験薬を中断した。死亡に至った呼吸停止を除き，多発ニューロパチーに関連した事象により中止した被験者はいなかった。

心血管系死亡及び気道誤嚥の AESI カテゴリーにおいて，LCIG システムと有害事象を関連付ける，臨床的に意味のある傾向はなかった。

2.4.3 臨床検査値

本中間報告では，臨床検査パラメータは解析しなかった。

2.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインで PCS 値に該当した被験者数を表 16 に示す。

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変化はなかった。PCS 値に該当するバイタルサインで発現率が高かった（被験者の 5%超から報告）のは，起立性収縮期血圧の

低下（24/168 名，14.3%），体重減少（32/167 名，19.2%）及び体重増加（13/167 名，7.8%）であった。

表 16.　　バイタルサインで PCS 値に該当した被験者数（安全性解析対象集団）

PCS 基準	LCIG n (%)
仰臥位収縮期血圧，mm Hg	N = 170
≤90 かつベースラインから >30 の低下	0
≥180 かつベースラインから >40 の上昇	1 (0.6)
立位収縮期血圧，mm Hg	N = 168
≤90 かつベースラインから >30 の低下	5 (3.0)
≥180 かつベースラインから >40 の上昇	0
収縮期血圧の起立性変化，mmHg	N = 168
≥30 の低下（仰臥位から立位）	24 (14.3)
仰臥位拡張期血圧，mmHg	N = 170
≤50 かつベースラインから >30 の低下	0
≥105 かつベースラインから >30 の上昇	0
立位拡張期血圧，mmHg	N = 168
≤50 かつベースラインから >30 の低下	1 (0.6)
≥105 かつベースラインから >30 の上昇	2 (1.2)
拡張期血圧の起立性変化，mmHg	N = 168
≥20 の低下（仰臥位から立位）	7 (4.2)
仰臥位脈拍，bpm	N = 170
≤50 かつベースラインから >30 の低下	0
≥120 かつベースラインから >30 の上昇	0
立位脈拍，bpm	N = 169
≤50 かつベースラインから >30 の低下	0
≥120 かつベースラインから >30 の上昇	1 (0.6)
体温，°C	N = 168
≥38.3°C かつベースラインから ≥1.1°C の上昇	0
体重，kg	N = 167
ベースラインから ≥7%の減少	32 (19.2)
ベースラインから ≥7%の増加	13 (7.8)

注：評価項目ごとのパーセンテージは，当該評価項目のベースライン後の測定値が 1 つ以上存在する被験者数に基づき算出した。
相互参照：S187-3-005 試験 CSR Table 14.3__5.2.1

2.4.4.2 ECG

本中間報告では，ECG の評価項目は解析しなかった。

2.4.4.3 安全性に関するその他の観察項目

睡眠発作及び強い衝動行動に，ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。黒色腫の確認された症例は報告されなかった。

2.5 結論

本試験の結果から，治療選択肢が限られている，レボドパ反応性の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 システムの長期の安全性及び忍容性が示された。被験者の大半（179 名，81.4%）は試験を継続し，9.1%（20 名）の被験者が試験を完了し，市販の LCIG に移行した。本試験で報告された有害事象は，臨床及び市販後に関する安全性の経験に基づき，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すると，予想されたものであった。