2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 パーキンソン病の疫学と病態 7
2.5.1.2 現行の治療選択肢，課題及びアンメットニーズ 7
2.5.1.2.1 内服薬（経口レボドパ / カルビドパ及びドパミンアゴニスト） 8
2.5.1.2.2 デュオドーパ 9
2.5.1.2.3 脳深部刺激療法 10
2.5.1.2.4 アンメットメディカルニーズ 11
2.5.1.3 ABBV-951 に関する背景情報 11
2.5.1.3.1 ABBV-951 の開発の経緯 11
2.5.1.3.2 新たな治療選択肢としての ABBV-951 の特徴 13
2.5.1.4 臨床開発計画 14
2.5.1.4.1 海外での臨床開発 14
2.5.1.4.2 国内での臨床開発 15
2.5.1.4.3 臨床試験の概要 15
2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ 19
2.5.1.5 規制当局の助言 21
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 23
2.5.1.7 参考文献 24
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 ABBV-951 の薬物動態 28
2.5.3.2 ABBV-951 の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 29
2.5.3.3 用量設定 30
2.5.3.4 製剤と関連機器の適合性 32
2.5.3.5 参考文献 32
2.5.4 有効性の概括評価 33
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 33
2.5.4.2 有効性の評価項目 33

2.5.4.2.1 評価項目 33
2.5.4.2.2 解析対象集団 34
2.5.4.2.3 統計解析 34
2.5.4.3 被験者の内訳及びベースライン特性 36
2.5.4.4 有効性の成績 38
2.5.4.4.1 パーキンソン病日誌 38
2.5.4.4.2 MDS-UPDRS 51
2.5.4.4.3 PDSS-2 56
2.5.4.4.4 生活の質 57
2.5.4.5 部分集団における結果の比較 57
2.5.4.5.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性 57
2.5.4.5.2 部分集団解析 63
2.5.4.6 効果の持続，耐薬性 63
2.5.4.7 有効性のまとめ 63
2.5.4.8 参考文献 64
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験 65
2.5.5.2 安全性の評価方法 65
2.5.5.3 曝露状況 66
2.5.5.4 有害事象 68
2.5.5.4.1 有害事象の概要 68
2.5.5.4.2 特に注目すべき有害事象 89
2.5.5.5 臨床検査及び他の安全性評価項目 95
2.5.5.6 日本人部分集団における安全性 96
2.5.5.6.1 曝露状況 96
2.5.5.6.2 有害事象 97
2.5.5.6.3 特に注目すべき有害事象 99
2.5.5.7 その他の安全性に関する項目 102
2.5.5.8 安全性のまとめ 103
2.5.5.9 参考文献 104
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 105
2.5.6.1 治療の背景 105

2.5.6.1.1 疾患又は症状 105
2.5.6.1.2 現行の治療 105
2.5.6.2 ベネフィット 106
2.5.6.2.1 運動合併症及び日常生活における運動症状の改善 107
2.5.6.2.2 睡眠の質の改善 108
2.5.6.2.3 生活の質の改善 108
2.5.6.2.4 デュオドーパと比較したときのベネフィット 109
2.5.6.2.5 全体集団と日本人集団の比較 110
2.5.6.3 リスク 110
2.5.6.3.1 注入部位感染 110
2.5.6.3.2 全体集団と日本人集団の比較 111
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 112
2.5.6.5 参考文献 113
2.5.7 参考文献 116

表一覧

表 2.5.1-1. 評価資料とした臨床試験一覧 20
表 2.5.1-2. 参考資料とした臨床試験一覧 21
表 2.5.5-1. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験 75
表 2.5.5-2. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（更新時） 78
表 2.5.5-3. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験 81
表 2.5.5-4. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（更新時） 84
表 2.5.5-5. 二重盲検期に発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-736 試験 87

図一覧

図 2.5.1-1. ABBV-951 の薬剤送達システム 12
図 2.5.1-2. 試験デザインの概略（M15-741 試験） 16
図 2.5.1-3. 試験デザインの概略（M15-737 試験） 17
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略（M15-736 試験） 18

図 2.5.4-1. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-741 試験 40
図 2.5.4-2. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-737 試験 41
図 2.5.4-3. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）：M15-736 試験 42
図 2.5.4-4. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-741 試験（更新時） 43
図 2.5.4-5. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-737 試験（更新時） 44
図 2.5.4-6. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-741 試験 46
図 2.5.4-7. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-737 試験 47
図 2.5.4-8. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-736 試験（ABBV-0951 投与群） 48
図 2.5.4-9. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-741 試験（更新時） 49
図 2.5.4-10. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-737 試験（更新時） 50
図 2.5.4-11. MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-741 試験 52
図 2.5.4-12. MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-737 試験 53
図 2.5.4-13. MDS-UPDRS Part II スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS）：M15-736 試験 54
図 2.5.4-14. MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-741 試験（更新時） 55
図 2.5.4-15. MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-737 試験（更新時） 56

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ABBV-951	Foslevodopa/Foscarbidopa hydrate	ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
aPD	advanced Parkinson's disease	進行期パーキンソン病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
C_{ave}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CD	carbidopa	カルビドパ
CD/LD	carbidopa/levodopa	カルビドパ/レボドパ
CDP/LDP	carbidopa phosphate/levodopa phosphate	カルビドパ一リン酸塩/レボドパ一リン酸塩
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
COMT	catechol-O-methyltransferase	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ
CSCI	continuous subcutaneous infusion	持続皮下注入
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DBS	deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DFL	degree of fluctuation	変動度
ECG	electrocardiogram	心電図
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions questionnaire	EuroQol 5 項目質問票
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IR	immediate release	速放性
J チューブ	jejunal tube	空腸チューブ
LCIG	levodopa-carbidopa intestinal gel	レボドパ・カルビドパ経腸用液
LD	levodopa	レボドパ
MAA	marketing authorization application	承認申請
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale	国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度
M-EDL	Motor Aspects of Experiences of Daily Living	日常生活における運動症状

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
3-OMD	3-O-methyldopa	3-O-メチルドパ
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PDQ-39	PD Questionnaire-39 item	パーキンソン病質問票
PDSS-2	PD Sleep Scale-2	パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡胃瘻造設術
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
[redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QUIP-RS	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale	パーキンソン病における衝動制御障害の評価尺度
SC	subcutaneous	皮下
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的評価尺度

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 パーキンソン病の疫学と病態

パーキンソン病（以下「PD」）は，一般的な神経変性疾患であり，2016 年において，全世界で 610 万人の PD 患者が存在し，年齢で標準化した有病率は 10 万人あたり 77–114 人と推定されている [1]。PD の有病率は，男女ともに年齢に伴い顕著に増加し [2]，一般的に女性と比較して男性の方が高く，男女比は 1.4：1 である [1]。PD は中脳の黒質線条体系のドパミン作動性ニューロンの進行性変性を特徴とする。その臨床所見は運動症状と非運動症状から特徴付けられる。脳内ドパミン（神経伝達物質）が漸減することにより，動作緩慢，筋固縮，振戦，やがて姿勢不安定などの運動症状が発現する [3]。神経変性に関連してその他の神経伝達物質が変化することで，それにより随伴する，あるいは時に先行する非運動症状が誘発され，患者の生活の質（以下「QOL」）に著しい影響をもたらす。

7 ヵ国で実施された多施設共同観察横断研究では，クリニックの患者における「重度」のパーキンソン病症例の割合は，種々の評価尺度で評価すると，Hoehn and Yahr では 19.3%，Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's disease では 15.1%，Clinical Global Impression of Severity では 20.6%，Patient Global Impression of Severity では 20.6%であった。更に，これらの尺度を統合し，Patient Global Impression of Severity のスコアと，他の 3 つの尺度のうち 2 つの尺度が「重度」である場合の PD 患者を重度と分類した。この結果では，患者集団全体の 16%が「重度」と判定された [4]。

本邦では，PD は「難病の患者に対する医療等に関する法律」に定められる基準に基づき，指定難病に認定されている [5]。本邦における有病率は 10 万人あたり約 100–180 人と推定されており，現在の国内 PD 患者数は約 16.2–20 万人程度と予想されている [6,7]。なお，PD 患者のうち特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は，2019 年度末時点で約 13.5 万人と報告されている [8]。

2.5.1.2 現行の治療選択肢，課題及びアンメットニーズ

PD は，慢性，進行性かつ消耗性疾患であり，根治療法がなく，現行治療の目的は症状を管理し，生活の質を改善し，機能的能力を回復させることにある [9]。

欧州神経学会 / 国際パーキンソン病・運動障害学会–欧州部会による PD の薬物管理ガイドラインには，レボドパ（以下「LD」），ドパミンアゴニスト，抗コリン作用薬，アマンタジン，モノアミンオキシダーゼ B 阻害剤及びカテコール-*O*-メチル基転移酵素阻害剤が記載されており [10]，本邦のパーキンソン病診療ガイドライン 2018 にも同様の抗 PD 薬が記されている [11]。いずれのガイドラインでも，治療薬剤の種類の記載のみならず，治療方針においても，LD 製剤を中心とした経口薬から開始し，経口薬では運動症状が十分にコントロールできなくなった際には，機器を用いた治療に移行することを勧めており，国内と海外の診療ガイドラインは類似している [12-14]。ほとんどの医療機器デバイス治療は手術を必要とするため，患者が手術を受けることを躊躇している。そのため，経口薬以外にも患者が利用可能な非外科的デバイス治療の大きなアンメットニーズが存在する。

2.5.1.2.1 内服薬（経口レボドパ / カルビドパ及びドパミンアゴニスト）

現時点で主要な PD 薬物治療は，LD（ドパミンとは異なり血液脳関門を通過するドパミン前駆体）と，末梢における LD のドパミンへの変換を阻害するためにカルビドパ（以下「CD」）などのドパ脱炭酸酵素阻害薬とを併用して経口投与することにより血液脳関門を通過する LD を最大にすることで，不足した脳内のドパミンを補充し，線条体におけるドパミン作動性刺激を回復させるという治療法である [15]。このような経口 LD と CD の併用（以下「CD/LD」）が PD に対する標準治療となっている [16]。しかしながら，疾患進行に伴い，経口 CD/LD による運動症状のコントロール効果が失われていき，患者は身体の可動性の低下（無動，アキネジアとも呼ぶ），動作緩慢，筋固縮が認められる時間と定義される「オフ」時間，日常生活に支障のあるジスキネジア（異常な不随意運動）を伴う「オン」時間，「オフ」状態での目覚め（朝の無動）及び日常生活に支障のあるジスキネジアがなく運動機能を良好に制御できる時間と定義される「オン」時間とを交互に繰り返す運動症状の日内変動がみられるようになる [17]。

また，疾患が進行するにつれて，脳内のドパミン濃度は不安定になり，予測できなくなる。これは，PD に伴うドパミン作動性ニューロンの継続的な変性により，ドパミンの産生，貯蔵及び放出能が低下し，脳内ドパミン濃度が血漿中 LD 濃度に完全に依存するようになるためである。LD の半減期の短さと PD の重症度の進行のため，経口 CD/LD の頻回投与が必要である。胃内容排出の変動時間 [16]，十二指腸及び十二指腸傍組織における LD の不規則な吸収により，血漿 LD 濃度が頻繁に大きく変動し，脳内のドパミン濃度が不安定になる。PD 患者の約 40%は，LD 治療の 4–6 年後にこのような運動症状の日内変動を経験し，治療開始後から 9 年以上後には，約 90%の患者がジスキネジアを経験する [18]。最終的にこれらの変化は，症状を適切にコントロールするための治療域の狭さと相まって，治療域への曝露の維持を困難にする [19]。

既存の PD 治療により運動症状を十分にコントロールできず，日常生活に支障を来すほどの運動合併症が次第に悪化する場合，患者は進行期パーキンソン病（以下「aPD」）と判断される。また，疾患の進行に伴い，排尿コントロール障害，胃腸機能障害及び性機能不全，自律神経障害，神経精神医学的症状及び睡眠障害などの非運動症状も発現する [20,21]。特に睡眠障害は顕著で，患者の健康関連の QOL に独立した重要な悪影響を及ぼす。加えて，PD 患者の睡眠障害は日中の過度の眠気をもたらし，PD 患者だけでなく介護者の日中機能にも影響を及ぼす。このような日常生活に支障のある運動合併症及び非運動合併症により，患者の QOL は大幅に低下する [21,22]。

経口 CD/LD は運動症状及び一部の非運動症状の軽減に有効であるが，PD の進行に伴って投与頻度が増加する場合（一部の患者では平均 10～11 錠 / 日の経口投与），患者及び介護者の双方の負担が著しく増大する [23]。この身体的及び心理的負担は，疾患進行に関連する運動変動を更に悪化させ，日常生活活動や QOL に悪影響を及ぼす可能性がある。経口投与の負担の大きさは，CD/LD 内服治療の非遵守の増加に繋がり，患者の臨床転帰を更に悪化させる可能性がある。

PD の代替治療にはドパミンアゴニストが含まれるが，忍容性及び安全性の懸念のためにその使用は著しく減少する傾向があり，また現実問題として，一般的に CD/LD より有効性が低い。以上のような，経口 CD/LD 薬での aPD 治療の課題のため，レボドパ・カルビドパ水和物配合経

腸用液（以下「LCIG」又は「デュオドーパ」）又は脳深部刺激療法（以下「DBS」）などのデバイス治療により LD 血漿中濃度を更に管理する必要がある。

2.5.1.2.2 デュオドーパ

レボドパの経口パルス投与によるドパミン濃度の変動性を制御する効果的な方法として，デュオドーパは，CD/LD を患者ごとに個別に用量調整し持続的に投与することで，血漿中の薬物濃度を一定に維持する [24]。デュオドーパは，携帯型輸液ポンプを用い，aPD 患者の胃瘻を介して日中 16 時間直接小腸に投与する CD/LD 経腸用液である。デュオドーパは，臨床試験において，aPD 患者における「オフ」時間の減少（経口 CD/LD 速放剤群 – 2.14 時間に対して，デュオドーパ群 – 4.04 時間）及び日常生活に支障のあるジスキネジアのない「オン」時間の増加（経口 CD/LD 速放剤群 2.24 時間に対して，デュオドーパ群 4.11 時間）について，経口 CD/LD 速放剤よりも優れていることを示した [25]。

デュオドーパの課題のひとつとして，導入に際し，CD/LD を小腸に直接送達させるため，侵襲的な外科的処置である経皮内視鏡胃瘻造設術（以下「PEG」）を必要とする点が挙げられる。このため，外科手術の合併症のリスクがある。更に，手術，入院，治療中の PEG-空腸チューブ（以下「J チューブ」）の交換が患者・介護者の負担となる。手術に対する高い障壁を考慮すると，デュオドーパの恩恵を得ることができる多くの aPD 患者は治療を開始せず，経口 CD/LD 療法を継続する。また，PEG が禁忌である患者及び抗凝固療法を行っているなどリスクが高い患者については，デュオドーパの使用を検討することができない場合がある。PEG によるリスクには，手術や術後の合併症に関連した重大な合併症（胃穿孔のような重篤な転帰を避けるために速やかな対処が必要とされる事象が含まれる）がある [26]。更に，デュオドーパ使用患者では，従来は固形物を摂取できない患者に使用される PEG チューブを，aPD 患者の治療に用いているため，固形物を摂取しなければ発生しない植物胃石関連の合併症が報告されている [27]。このようなリスクを踏まえ，本邦のパーキンソン病診療ガイドライン 2018 では，胃瘻及びデバイスに関わる合併症を減らすことが課題として指摘されている [28]。

通常，デュオドーパの治療管理には複数の医療従事者（例えば，PEG を行う消化器科医，J チューブを留置する際に消化器科医を X 線透視によって補助する放射線科医，患者の鎮静を維持する役割の麻酔科医，及び患者の主治医である神経内科医からなるチーム）が必要とされ，デュオドーパの使用は人的及び設備的資源が整った医療機関に限られる。

更に，日本では，デュオドーパの投与時間が日中の 16 時間に限定されているため，夜間の治療で効果が得られる患者の希望がかなえられない状況にある。aPD 患者では，無動，ジストニア，アカシジアなどの運動症状が，経腸投与期間中に効果的に管理できない場合，夜間に経口 CD/LD 薬の投与が必要となる。夜間の経口 CD/LD 投与を行うため，夜中に起きる必要があり，睡眠の質の低下と，16 時間のデュオドーパ投与での血漿中 LD 濃度水準の定常状態の中断をもたらし，運動症状の日内変動が制御不能となる可能性がある。そのため，「オフ」状態で夜中や早朝に目が覚めてしまい，歩行が不安定になったり，転倒したりすることがある。また，運動症状を十分に制御できないために寝返りがとれない，夜中に目が覚めてしまうなど睡眠が妨げ

られ，日中の機能や生活の質に直接影響を及ぼす重大な睡眠障害が生じる。このような朝の無動及び睡眠障害はaPDにおいて最も問題となり，かつ最初に発現する合併症である[29]。実際に朝の無動は80%のPD患者が診断から5年以内に経験し，そのうち26%が毎日朝の無動の症状を感じると報告されている[29]。オランダのコホートでは，調査開始時点で27%のPD患者が不眠症であり，更に不眠症を有していなかった患者の33%が1年間の追跡調査中に新たに不眠症を発症した[30]。日中の過度の眠気，不安，疲労及びうつ病などの他の疾患関連症状を引き起こしたり，増幅させたりする可能性がある[31,32]。

以上のように，デュオドーパはaPD患者の運動症状に対して，現在最も効果的なCD/LD治療のひとつではあるものの[25,33]，治療前及び治療中のいずれにおいても患者及び介護者の負担が続くため，患者及び介護者にとってデュオドーパによる治療を進める上での心理的な障壁は高い[34]。これには，導入のための PEG 手術及び適合性を確認するための経鼻空腸チューブ留置，手術を伴う約 1 ヵ月間の入院[35]，日中の投与時間が 16 時間と限られており朝の無動が続くために夜間症状の制御が不十分となる可能性があること，PEG J チューブ交換の負担と PEG J チューブに伴う有害事象などが含まれる。デュオドーパは患者にとって有効な治療選択肢であるが，24 時間症状を継続的に制御できる手術を伴わない有効な治療選択肢が依然として求められている。

2.5.1.2.3 脳深部刺激療法

aPD の運動症状の治療のため，別の治療選択肢として DBS がある。DBS は，デュオドーパ同様，機器を用いた日本で使用可能な治療法のひとつである。DBS は，埋め込まれた電極を介して，脳の特定の領域（視床下核及び淡蒼球内節）に電気インパルスを送ることにより，機能異常を生じた神経回路を回復させることを目的としている。電極は，胸郭上部の皮下に留置されたパルス発生器に，皮下を通した延長ワイヤで接続されている。パルス発生器から電気信号を送るこの方法は，脳の異常活動を遮断し，運動症状の原因となる特定の神経伝達物質に影響を及ぼす。

DBS は，多くの aPD 患者にとっての薬物療法の代替治療として知られているが，導入のために侵襲性の高い脳外科手術が必要であり，患者にとって大きな負担である。脳外科手術は，頭蓋内出血，脳卒中，感染症，痙攣発作などの脳外科手術全般にみられる直接的な周術期合併症のほか，錯感覚，ジストニア，会話障害，認知障害や気分動揺，躁病，うつ病などの精神障害などの間接的であるが，重篤なリスクを伴う。また，DBS 後にパルス発生器の不具合のために再手術を余儀なくされることがあり[36]，DBS 治療を受けている患者の約 8%がハードウェア関連の合併症で再手術が必要であったと報告されている[36]。DBS 後の長期入院の最も多い理由は，精神状態の変化と，患者の 5%程度に生じる脳出血である[36-38]。

DBS は，他の先進的外科治療と同様に，手術が必要であり，手術に関連する合併症が，患者が治療を受け入れるための心理的障壁となるという課題を抱えている[39]。患者の日常生活面でも，皮下に埋め込まれたパルス発生器の正常動作を保つためには電磁波及び磁気共鳴撮像を避けて生活する必要があり，数年に一度の電池交換も必要である。DBS を導入しても経口薬による症状制御が必要な場合がある。

DBS は専門医療機関で高度に訓練された脳神経外科医と神経科医の間の広範かつ継続的な連携を必要とする。したがって，DBS はすべての aPD 患者が容易に利用できるわけではない。更に，血管障害や脳卒中，精神障害の既往のある患者，及び 70 歳を超える高齢患者には，脳神経外科手術の副作用の可能性があり，DBS は推奨されない[36,40]。

2.5.1.2.4 アンメットメディカルニーズ

経口薬物療法では運動症状を適切にコントロールできない aPD 患者において，現在利用可能な治療法はデュオドーパや DBS などの外科的処置を要する侵襲性の高い治療のみとなる。手術の侵襲性の高さとリスク，手術のための入院及び術後の管理による患者の負担は大きく，これらの治療法の課題である。そのため，デュオドーパや DBS などの外科的治療の選択肢を検討することができない又は手術を拒否する患者は多く存在する[34]。aPD 患者においては，朝の無動や睡眠障害といった患者や介護者の QOL に影響を与える症状に対する治療ニーズも強く残っている。

以上から，現在の aPD 患者における重要なアンメットメディカルニーズは，パーキンソン病のゴールドスタンダード治療である CD/LD を最適な症状コントロールのために個別化し，予測可能かつ安定した用量で 24 時間提供できる治療法の開発である。更に，低侵襲であり，侵襲性の高い治療に伴う入院／合併症が避けられる治療法である必要がある。

2.5.1.3 ABBV-951 に関する背景情報

2.5.1.3.1 ABBV-951 の開発の経緯

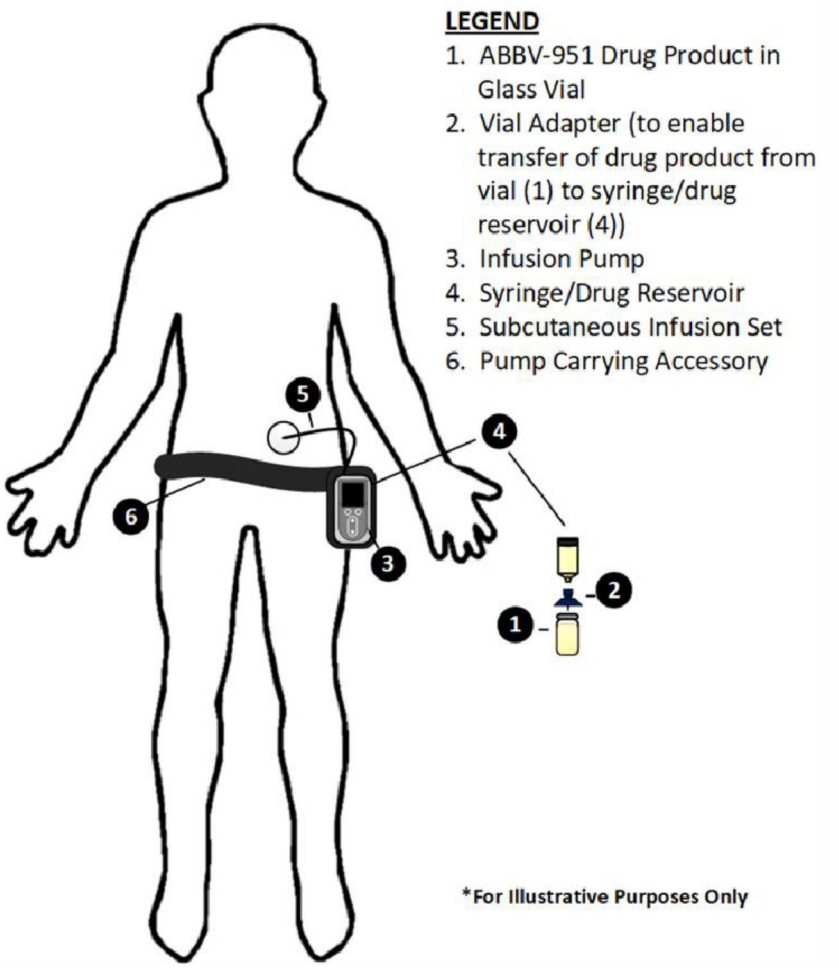
今日，CD/LD は PD 治療の標準治療のうち中心的な役割を担っているが，その投与方法の開発における大きな課題は，CD 及び LD いずれも生理的 pH レベル付近で水溶性が低いことである。デュオドーパの薬液がゲル状である理由も，含有有効成分である LD 及び CD が生理的な pH で水に難溶性であることが原因である。LD 及び CD 又は体内で LD 及び CD に変換される化合物の溶解度を高めることができれば，投与液中の薬液濃度を高めることができ，投与液量を減少させることができると考えられた。ABBV-951 は，米国アッヴィ社がこのコンセプトのもとに分子構造を改良して開発したものであり，レボドパ-4′-リン酸エステル（ホスレボドパ）及びカルビドパ-4′-リン酸エステル（ホスカルビドパ）から成る製剤である。両分子とも in vivo で内因性アルカリホスファターゼにより速やかにかつほぼ完全に（> 90%）LD 及び CD に生体内変換されるプロドラッグである。ホスレボドパ及びホスカルビドパはともに水への溶解性が高いため，薬液濃度を高めることができる。この高濃縮溶液により，ABBV-951 では，小型の携帯型注入ポンプを介して，個々の患者の治療用量に幅広く対応しながら，1 日 24 時間にわたって持続的に皮下投与できる。ABBV-951 投与システムの図解及び各構成品の概要を図 2.5.1-1 に示す。

ABBV-951 投与システムでは，薬液はバイアルに封入されている。バイアルアダプタをバイアルに接続し，シリンジをバイアルアダプタに接続することで，シリンジへの薬液移動を確実にする。薬液をシリンジに充填させた後，シリンジを輸液セットのチューブに接続し，輸液ポン

プに装填する。そして，ポンプ機構により，シリンジプランジャーの押し出しを制御することで溶液を送達する。

注入セット挿入器具は，ワンタッチ式のばね作動機構でカニューレを皮下に挿入する。カニューレパッチは，粘着テープになっており，パッチを皮膚に粘着させ，挿入したカニューレを正しい位置に保持できる。輸液セットは 72 時間まで使用できる。輸液セットのチューブは，入浴などの活動のために一時的にカニューレから取り外すことができる。このように，ABBV-951 投与システムは，PD 患者と介護者の双方が円滑に使用できるように設計されている。

図 2.5.1-1. ABBV-951 の薬剤送達システム



2.5.1.3.2 新たな治療選択肢としての ABBV-951 の特徴

本項では，aPD 患者に対する治療法として，ABBV-951 の特徴をデュオドーパ及び DBS と比較し，ABBV-951 が現在の aPD 患者におけるアンメットメディカルニーズを満たす画期的な治療選択肢となりうることを示す。

低侵襲性による安全性及び利便性の向上

手術を必要とし，手術関連合併症を引き起こし得る既存の治療選択肢の中から選ばなければならないため，aPD 患者は高いアンメットメディカルニーズに直面している。大多数の患者は症状の制御が不十分であるにもかかわらず，手術に対する恐怖から経口療法を継続することを選択し，患者 QOL 及び介護者の負担に影響が及んでいる。

経口薬物療法では十分な効果が得られず，臨床ニーズが満たされていない aPD 患者のうち，デュオドーパや DBS などの侵襲的な外科的治療が適応外，高リスクのために検討できない又は検討する意思のない患者は，既存の治療法では満たされていないメディカルニーズを有する集団である。デュオドーパ及び DBS は，侵襲的外科手術，外科手術に関連した合併症や，入院や管理などの導入のための負担により，患者及び介護者に勧められない又は受け入れられない可能性が高い。特に，DBS は高侵襲の手術が必要であり，脳出血のリスクが高く，脳血管障害及び脳卒中の既往がある場合には推奨されない [36,40]。このような患者に対し，ABBV-951 では外科手術を行うことなく，デュオドーパよりも侵襲性の低い皮下投与を行う。ABBV-951 は，PD 患者治療のゴールドスタンダードである LD を皮下注射する唯一の方法であり，極めて有効性が高く，非外科的かつ可逆的な治療オプションとして，このアンメットニーズに対処する。

また，ABBV-951 は個々の医師が入院を必要と判断しない限り，1 回の外来処置で導入することも可能であるが，デュオドーパは手術により長期間の入院を必要とする [34]。そのため，ABBV-951 は導入の障壁が低く，早期の治療開始が可能であり，外科的処置に伴う合併症のリスクがなく，より許容可能で安全な代替治療を提供できるという利点がある。また，ABBV-951 は外科的手技を行わないため，治療の開始，維持，及び中止時の管理は簡素であり，神経内科医のみで管理可能である。

夜間症状及び朝の無動の改善

デュオドーパの有効性は高いが，現在の承認は 16 時間の投与に限られているため，特に睡眠及び朝の無動に関して，24 時間の治療が有益となり得る多くの患者の希望に沿えない状態になっている。

ABBV-951 の 24 時間持続皮下投与（以下「CSCI」）における LD 曝露量は，デュオドーパと夜間の間欠経口投与を併用した場合と同程度であるが，経口投与による一過性の薬物濃度上昇がないため夜間 LD 曝露量の変動は小さい。

そのため，ABBV-951 では日中及び夜間を問わず，予測可能かつ安定した血漿中 LD 曝露量を維持し，個々の患者の症状に合わせて，一貫したドパミン作動性刺激が可能である。このよう

な点から，ABBV-951 による臨床的に意味のあるベネフィットのひとつとして，朝の無動を含む運動症状を顕著に改善させ，睡眠の質を改善し，夜間及び朝の症状に対するアンメットニーズを満たすことが期待される。

患者自身による有害事象への対処

ABBV-951 は非外科的であるので，デュオドーパ及び DBS の手術関連合併症に伴う多くのリスクを回避できる。皮下投与での局所的な皮膚の有害事象が発現するが，全体的な安全性プロファイルは手術関連の選択肢よりも良好である。

加えて，ABBV-951 は皮下投与製剤のため，発現した有害事象（以下「AE」）の大部分が非全身性で局所的な AE であったことを考慮すると，デュオドーパと比較して，患者自身が AE に対処できるというベネフィットが期待される。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外での臨床開発

欧州での ABBV-951 の臨床開発プログラムでは，M17-220 試験（5.3.1.2-1 項）において，デュオドーパとの薬物動態（以下「PK」）の類似性により，有効性を示し，M15-741 試験（5.3.5.2-1 項）及びその継続試験である M15-737 試験（5.3.5.2-2 項）により，安全性を確認することを目的とした。米国での臨床開発プログラムでは，ABBV-951 と経口 CD/LD 療法の比較対照試験である M15-736 試験（5.3.5.1-1 項）において有効性を示し，M15-736 試験及びその継続試験である M20-098 試験，M15-741 試験及びその継続試験である M15-737 試験により安全性を示すことを目的とした。

第 I 相試験として，8 試験（健康被験者を対象とした 6 試験及び PD 被験者を対象とした 2 試験）を実施し，そのうち 7 試験を申請資料に含めた（表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2）。M17-220 試験は，ABBV-951 とデュオドーパの PK 比較試験であり，既に完了している。M17-220 試験では，ABBV-951 を 24 時間投与したときの LD 曝露量は，デュオドーパを 16 時間経腸投与し，更に CD/LD を経口投与したときの LD 曝露量と同程度であることが示された。

第 III 相試験としては，aPD 被験者を対象とした，非盲検，単群，安全性及び忍容性試験を 3 試験，欧州，北アメリカ，日本又はオーストラリアで実施中であり，そのうち 2 試験に日本人が含まれている（表 2.5.1-1）。また，M15-736 試験を米国及びオーストラリアで実施した。

欧州では，デュオドーパとの PK 類似性を示す M17-220 試験を含むすべての第 I 相試験の最終データ，及びカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とした進行中の第 III 相試験である M15-741 試験及びその継続試験の M15-737 試験の中間データを用いて，20[redacted] 年 [redacted] 月に承認申請（以下「MAA」）を行った。この中間データには，26 週間以上 ABBV-951 を投与した 100 例以上の被験者のデータが含まれた。治験総括報告書（以下「CSR」）は MAA 後に更新され，今回申請資料に含めた 5.3.5.2-1 項及び 5.3.5.2-2 項となっている。

2.5.1.4.2 国内での臨床開発

国内での臨床開発プログラムでは，デュオドーパの有効性の外挿を可能とした M17-220 試験において，デュオドーパとの PK の類似性を示すこと，第 III 相非盲検試験である M15-741 試験及び M15-737 試験における安全性を検討することを目的として計画された。

国内での開発に向け計画した試験は，健康被験者を対象とした ABBV-951 の単回 24 時間 CSCI 時の安全性，忍容性及び PK を評価する非盲検試験（M16-769 試験［5.3.3.3-1 項］），既存の最も有効な抗 PD 治療にもかかわらず，運動症状を十分にコントロールできない PD 患者を対象とした ABBV-951 の 52 週間投与の局所及び全身の安全性と忍容性の評価及び有効性を調査する国際共同非盲検単群試験（M15-741 試験），並びに M15-741 試験の非盲検継続試験（M15-737 試験）の 3 試験であった。このうち，M16-769 試験は，日本人被験者 24 例が登録され，既に完了している。M15-741 試験及び M15-737 試験は，現在それぞれ日本人被験者 27 例及び 12 例が登録され，実施中であるため，本承認申請時には中間解析に基づく CSR を提出し，申請後に，長期安全性データ提出のため更新した CSR を提出した。

2.5.1.5 項のとおり，ABBV-951 の開発計画の相談を目的に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）との対面助言を実施し，[redacted]は [redacted] 試験で [redacted]，[redacted] [redacted] 試験で[redacted]とし，[redacted]で[redacted]と[redacted] 試験[redacted]を確認した。

ABBV-951 の申請に向け，[redacted] 試験の結果及び[redacted]について 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に対面助言が実施された。

2.5.1.4.3 臨床試験の概要

2.5.1.4.3.1 M16-769 試験

M16-769 試験は，日本人，中国人（漢民族）及び白人の健康被験者を対象とした第 I 相非盲検試験で，ABBV-951 を単回 24 時間 CSCI した。試験の目的は，異なる用量の ABBV-951 を単回 24 時間持続皮下注入したときの安全性，忍容性及び PK を評価し，また，日本人及び中国人（漢民族）の健康被験者の PK を白人の健康被験者の PK と比較することであった。

2.5.1.4.3.2 M17-220 試験

M17-220 試験は，健康被験者を対象とした，非盲検，ランダム化及び 2 期クロスオーバーデザインの第 I 相試験であった。レジメン A 又はレジメン B の 2 つの投与順序のいずれかに被験者を同数ずつ無作為に割り付けた。

レジメン A：LCIG

LCIG は携帯型注入ポンプを用いて経鼻空腸チューブから投与した。LCIG を CD/LD 12.5/50 mg の用量で負荷投与後，16 時間かけて CD/LD 87.5/350 mg の用量を注入投与した。その後，投与開始後 18 時間後及び 21 時間後に経口 CD/LD 製剤をそれぞれ 25/100 mg の用量で経口投与した。

レジメン B：ABBV-951

ABBV-951 は携帯型注入ポンプを用いて腹部皮下から投与した。ABBV-951 をカルビドパ一リン酸塩/レボドパ一リン酸塩（CDP/LDP）4/80 mg の用量で負荷投与後，24 時間かけて CDP/LDP 35/700 mg の用量を注入投与した。

試験の目的は，ABBV-951 を 24 時間持続注入したときの LD の PK とデュオドーパを 16 時間持続注入後に夜間に経口 CD/LD 製剤を投与したときの LD の PK を比較することであった。

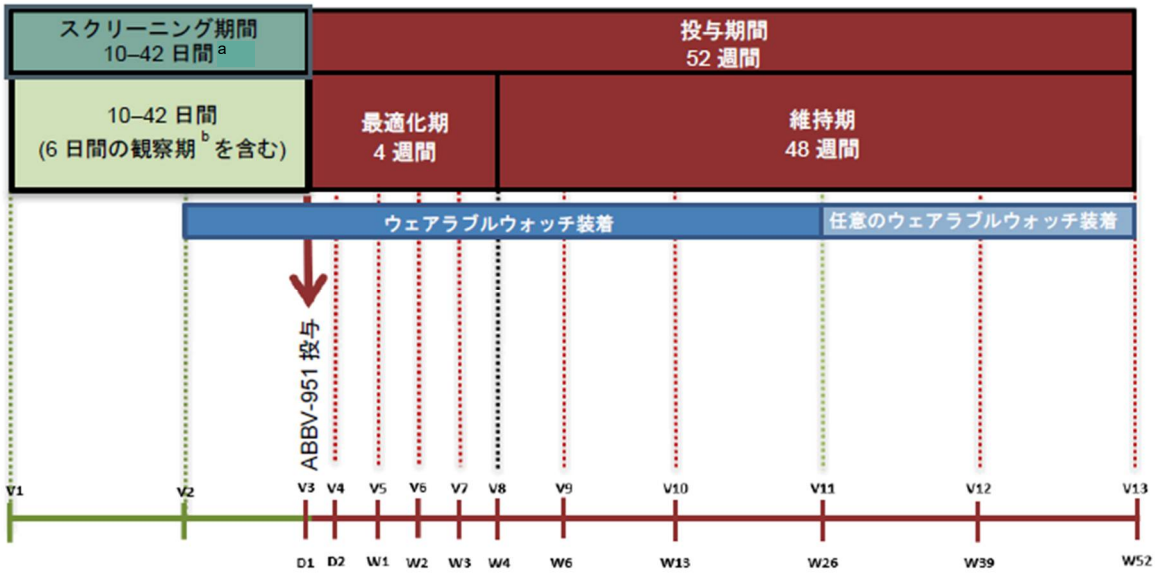
2.5.1.4.3.3 M15-741 試験

M15-741 試験は，PD 患者を対象とした ABBV-951 の CSCI による 1 日 24 時間投与時の安全性及び忍容性を評価する 52 週間，非盲検，単群試験であり，主要目的を，最大 52 週間，1 日 24 時間 CSCI したときの ABBV-951 の局所及び全身の安全性及び忍容性を評価すること，また，副次目的を，被験者報告及び評価者が評価した有効性評価項目を指標として ABBV-951 の有効性を評価することとして実施した。

試験デザインの概略を図 2.5.1-2 に示す。

治験薬投与期間は最大 52 週間（最適化期 4 週間及び維持期 48 週間），用法・用量は治験責任医師が事前に被験者ごとに設定した上で，ABBV-951（ホスカルビドパ／ホスレボドパ：12/240 mg/mL）の CSCI とした。ポンプは [redacted] 社の [redacted] ポンプ，輸液セットは Sample 1 では [redacted] 輸液セットであった。Sample 2 では Neria Guard 輸液セットが使用可能であった。

図 2.5.1-2. 試験デザインの概略（M15-741 試験）



ABBV-951＝ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物，D＝投与 X 日目，V＝来院，W＝投与 X 週時

a. 考慮すべき状況（供給上の制約など）がある場合は，スクリーニング期間を計 90 日間まで延長することができる。

b. 観察期は V3 までのいずれかの時点で 6 日間連日で実施。また，PD 日誌も観察期に 2 日以上連日で記入する。[redacted]（以下「[redacted]」）ウォッチが未承認の国では，PD 日誌の記入及び注入ポンプのトレーニングを考慮し，観察期を少なくとも 2 日間に短縮できる。

注：各国の規制で許容される場合，被験者はスクリーニング来院 1（V1）後に[redacted]を受領し，観察期中及び少なくとも 26 週来院（V11）完了まで[redacted]（最新の承認された製造元の指示を参照）を着用する必要がある。以降の[redacted]の使用は任意とする。観察期はスクリーニング期間（V3 前まで）に 6 日間以上連日で実施し，被験者は PD 日誌の記入と[redacted]の着用を同時に求められる。本治験実施計画書，付録を通してすべてのウェアラブルデバイスの使用には「各国の規制で許容される場合」が適用される。治験責任医師の判断で，[redacted]デバイスの使用を妨げる可能性の状況（宗教上の理由，アトピー性皮膚炎の問題など）がある場合は，治験依頼者の治験担当医学専門家（TA MD）に相談すること。輸送上の問題により[redacted]の入手が困難で着用できない被験者の場合は，本試験への参加は可能である。

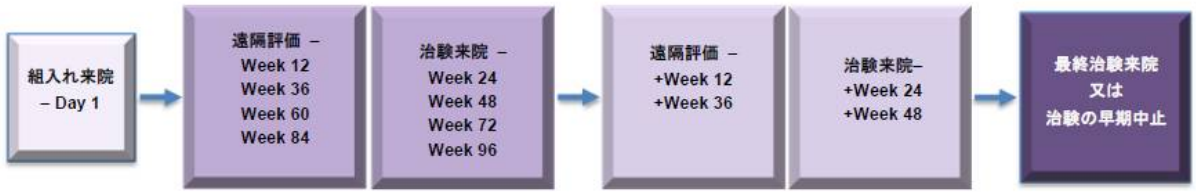
Cross References：M15-741 試験 Protocol Figure 1

2.5.1.4.3.4 M15-737 試験

M15-737 試験は，PD 患者を対象とした ABBV-951 の CSCI による 1 日 24 時間投与時の安全性及び忍容性を評価する M15-741 試験の非盲検継続試験であり，CSCI として 1 日 24 時間，ABBV-951 を投与した場合の局所及び全身の安全性及び忍容性の評価を目的として実施した。試験デザインの概略を図 2.5.1-3 に示す。

治験薬投与期間は最大 144 週（96 週間の投与期間＋48 週の延長投与期間），用法・用量は被験者ごとに M15-741 試験の用法・用量を継続した上で，ABBV-951（12/240 mg/mL）の CSCI とした。ポンプは[redacted]社の[redacted]ポンプ，輸液セットは[redacted]輸液セット，Neria Guard 輸液セットを使用した。

図 2.5.1-3. 試験デザインの概略（M15-737 試験）



Cross References：M15-737 試験 Protocol Figure 1

2.5.1.4.3.5 M15-736 試験

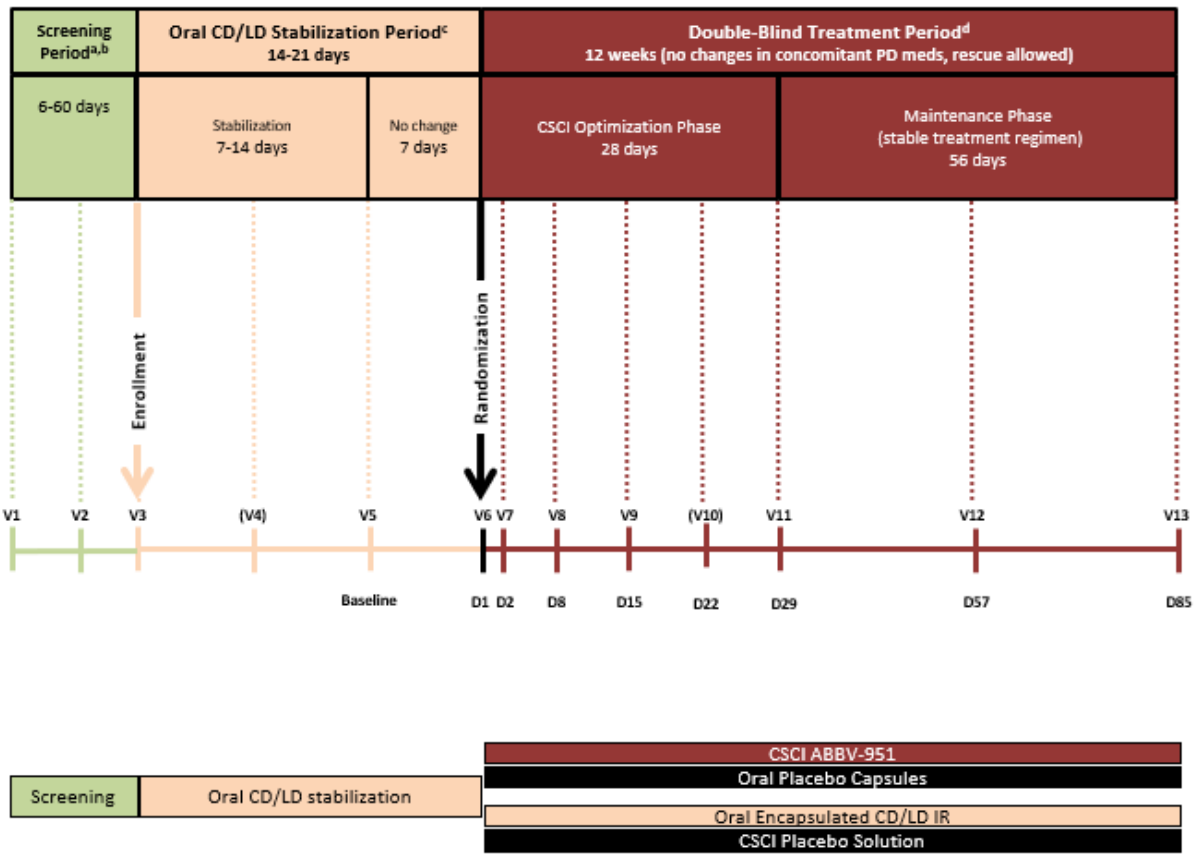
アメリカ食品医薬品局から提示された要件に従い，米国での承認根拠として，前述の試験とは異なる有効性比較試験を実施した。M15-736 試験は，aPD 患者を対象として，経口 CD/LD 製剤に対する ABBV-951 の有効性，安全性及び忍容性を比較する，ランダム化，二重盲検，ダブル

ダミー，実薬対照試験であった。主要目的を，投与 12 週時の運動症状の日内変動について，CD/LD 速放性（以下「IR」）製剤経口投与に対する，ABBV-951 CSCI 投与の優越性を確認すること，また，副次目的を，ABBV-951 を 12 週間 24 時間 CSCI したときの，局所及び全身の安全性，並びに忍容性を評価することとして実施した。輸液ポンプは [redacted] 社の輸液ポンプ，輸液セットは Neria Guard 輸液セットをそれぞれ使用した。

試験デザインの概略を図 2.5.1-4 に示す。

治験薬投与期間は経口 CD/LD 安定化期（最大 21 日間）及び二重盲検期 12 週間（CSCI 最適化期 28 日間，維持期 56 日間），用法・用量は，前 PD 治療薬を経口 CD/LD IR 製剤（CD/LD：25/100 mg）に相当量換算した上で，経口 CD/LD 安定化期において症状及び安全性評価に基づき CD/LD 用量を調節した。

図 2.5.1-4. 試験デザインの概略（M15-736 試験）



ABBV-951 = ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物，CD/LD = カルビドパ／レボドパ，CSCI = 持続皮下注入，D = 投与 X 日目，IR = 速放性の，PD = パーキンソン病，V = 来院

c. V3 は，V1 の結果に基づいて十分なレビューを可能とし，また，被験者が持続投与機器の操作を習熟し，かつこれを確認する意味で，V1 から少なくとも 6 日後以降とした。

d. スクリーニング期は，6 日間以上継続した。PD 日誌は，スクリーニング期の間，V2 までに 3 連続日以上記録した。PD 日誌記録は，必要に応じて，経口 CD/LD 安定化期開始前，かつ V3 までの間に追加の 3 連続日について 1 回のみ実施された。

e. 経口 CD/LD 安定化期は，スケジュールの遵守，予定外の追加来院及び必要に応じて実施される評価に対応するため，14 日から 21 日間確保された。PD 日誌は，ランダム化までに 3 連続日以上記録した。

f. 治験を完了せずに中止となった，又は治験は完了したが非盲検継続試験である M20-98 試験に組み入れられなかった被験者については，すべての治験薬投与による（重篤な）有害事象に対処するため，被験者の同意が得られた場合，最終投与後 30 日に追跡調査のための来院又は電話対応を実施した。

注：各国の規制で許容される場合，被験者はスクリーニング来院 1（V1）後に [redacted]を受領し，Day 85 来院（V13）まで [redacted]（最新の承認された製造元の指示を参照）を着用した。本治験実施計画書，付録を通してすべてのウェアラブルウォッチの使用には「各国の規制で許容される場合」が適用された。治験責任医師の判断で，[redacted]の使用を妨げる可能性の状況（宗教上の理由，アトピー性皮膚炎の問題など）がある場合は，治験依頼者の治験担当医学専門家（TA MD）に相談することとした。

Cross References：M15-736 試験 Protocol Figure 1

2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ

本承認申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

本承認申請では，健康被験者を対象とした M16-769 試験及び M17-220 試験，並びに PD 患者を対象とした M15-741 試験，M15-737 試験及び M15-736 試験の計 5 試験を評価資料とした。

表 2.5.1-1. 評価資料とした臨床試験一覧

Study Number	Phase	Title	Total Subjects	Japanese Subjects	Status
M16-769 (5.3.3.3-1)	I	A Phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ABBV-951 in healthy Japanese, Han Chinese, and Caucasian subjects	56	24	Completed
M17-220 (5.3.1.2-1)	I	A comparative pharmacokinetic study of the bioavailability of ABBV-951 and levodopa-carbidopa intestinal gel plus oral carbidopa-levodopa in healthy volunteers	25	–	Completed
M15-741 (5.3.5.2-1)	III	A 52-week, open-label, single-arm study to evaluate the safety and tolerability of 24-hour daily exposure of continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 in subjects with Parkinson's disease	244	27	Ongoing
M15-737 (5.3.5.2-2)	III	An open-label extension of Study M15-741 to evaluate the safety and tolerability of 24-hour daily exposure of continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 in subjects with Parkinson's disease	116	12	Ongoing
M15-736 (5.3.5.1-1)	III	A randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled study comparing the efficacy, safety and tolerability of ABBV-951 to oral carbidopa/levodopa in advanced Parkinson's disease patients	141	–	Completed

本承認申請で参考資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2. 参考資料とした臨床試験一覧

Study Number	Phase	Title	Total Subjects	Japanese Subjects	Status
M15-739 (5.3.3.2-2)	Ib	An open-label study in subjects with Parkinson's disease to evaluate the safety and tolerability of titration and continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 for up to 4 weeks in an outpatient environment	21	–	Completed
M18-763 (5.3.4.1-1)	I	A study to evaluate the safety and local tolerability of daily 24-hour subcutaneous infusions of ABBV-951 over 10 days in healthy volunteers	34	–	Completed
M18-764 (5.3.1.2-2)	I	A pilot comparative study of the bioavailability of formulations of ABBV-951 and levodopa-carbidopa intestinal gel in healthy volunteers	31 Part 1: 11 Part 2: 12 Part 3: 8	–	Completed
M15-733 (5.3.3.1-1)	I	A single dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ABBV-951 in healthy subjects	34 Group 1: 8 Group 2: 8 Group 3: 12 Group 4: 6	–	Completed
M15-738 (5.3.3.2-1)	I	A single ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of 24-hour and 72-hour subcutaneous infusions of ABBV-951 in subjects with Parkinson's disease	28 Part 1: 13 Part 2: 15	–	Completed

2.5.1.5 規制当局の助言

本承認申請に関して，機構との医薬品[redacted]相談及び[redacted]相談を実施した。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

機構より以下の助言を得た。

- 相談事項 1：[redacted]の[redacted]について
  - ・ ABBV-951 の開発において，[redacted]とした[redacted]，[redacted]を[redacted]として[redacted]するのであれば，少なくとも以下の点を示す必要がある。

  - [redacted] 試験において，照会事項に対する回答（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出）で示された[redacted]及び [redacted] のそれぞれの [redacted] の [redacted] 及びその [redacted] [redacted] が [redacted] の範囲に収まること）を満たすことに加え，[redacted] [redacted] についても [redacted] と [redacted] で同様であること。
  - 相談事項 2 の機構意見を反映した [redacted] [redacted] [redacted] （[redacted] 試験，以下，「本試験」）において，[redacted] [redacted] が確認され，[redacted] こと。

- 相談事項 2：本試験の [redacted] の [redacted] について
  - ABBV-951 の開発は，[redacted] は基本的に [redacted] [redacted] [redacted] で [redacted] とを [redacted] であることから，[redacted] と [redacted] [redacted] （[redacted]，[redacted]） [redacted] を [redacted] するべきであり，[redacted] [redacted] 場合は，それが [redacted] 必要がある。したがって，以下の点について [redacted] 必要がある。
    - ABBV-951 においても [redacted] とすべきと考える。
    - [redacted] となったような場合には，[redacted] [redacted] [redacted] を行う [redacted] と考える。
  - 少なくとも [redacted] する上では，[redacted] [redacted] [redacted] すべきと考える。

- 相談事項 3：[redacted] における [redacted] [redacted] するため，本試験における [redacted] の [redacted] について
  - [redacted] を [redacted] [redacted] [redacted] とすることは，受入れ可能である。

- 相談事項 4：[redacted] ことの [redacted] について
  - [redacted] （[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び [redacted]）において，[redacted] [redacted] [redacted] は，[redacted] することは受入れ可能である。

[redacted] 相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

機構より以下の助言を得た。

- 相談事項 1：[redacted] 試験 [redacted] [redacted] と [redacted] （[redacted] [redacted] [redacted]） [redacted] [redacted] [redacted] の受入れの可能性について

・ [redacted]において，[redacted]（[redacted]）の[redacted]として，[redacted]試験[redacted]することは受入れ可能である。

- 相談事項 2：[redacted]の[redacted]について
  ・ [redacted]場合，[redacted]（[redacted]試験，[redacted]試験，[redacted]試験及び[redacted]試験）は受入れ可能である。

- 相談事項 3：[redacted]について
  ・ [redacted]試験[redacted]及び[redacted]は，[redacted]及び[redacted]とし，[redacted]は受け入れ可能である。ただし，[redacted]試験[redacted]が，[redacted]は，[redacted]に[redacted]と考える。以上より，[redacted]（[redacted]），[redacted]する必要があると考える。

- 対面助言当日の議論等
  ・ 対面助言当日において，[redacted]に対する助言に関して相談者は，[redacted]と考えたことを述べた。機構からは，[redacted]と助言を受けた。また，[redacted]」という[redacted]との助言を受けた。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に使用した国内外で行われた ABBV-951 の臨床試験 10 試験（M16-769 試験，M17-220 試験，M15-741 試験，M15-737 試験，M15-736 試験，M15-739 試験，M18-763 試験，M18-764 試験，M15-733 試験及び M15-738 試験）は，GCP に準拠し治験を実施した。

2.5.1.7 参考文献

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459-80.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-90.
3. Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):114-7.
4. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Parkinsonism & Related Disord. 2015;21(1): 50-54.
5. 厚生労働省.平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110）[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html
6. 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策，政策評価担当）.平成 29 年患者調査（傷病分類編）[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf
7. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 序章.医学書院;2018.p.4-5
8. 難病情報センター.特定医療費（指定難病）受給者証所持者数[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354
9. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009;373(9680):2055-66.
10. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20(1):5-15.
11. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 第 I 編資料.医学書院;2018.p.20-24.
12. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 第 II 編第 2 章.医学書院;2018.p99-109
13. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 第 II 編第 3 章.医学書院;2018.p.110-29
14. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(8):1248-66.

15. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment (part 1). Neurologia. 2013;28(8):503-21.
16. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011;2010:480260.
17. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012;8(8):435-42.
18. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levopdopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord. 2001;16(3):448-58.
19. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22 Suppl 17:S379-84.
20. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18:435-50.
21. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(11):1641-9.
22. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov Disord. 2005;20(2):224-30.
23. Bhimani R. Understanding the burden on caregivers of people with Parkinson's: a scoping review of the literature. Rehabil Res Pract. 2014;2014:718527.
24. Müller T, Möhr JD. Long-term management of Parkinson's disease using levodopa combinations. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(9):1003-11.
25. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol. 2014;13(2):141-9.
26. Naik RP, Joshipura VP, Patel NR, et al. Complications of PEG--prevention and management. Trop Gastroenterol. 2009;30(4):186-94.
27. Russo P, Costa M, Silva M, et al. Fistulization of J-PEG Jejunal Tube into the Colon in a Patient Treated with Duodopa® Infusion: A Case Report. GE Port J Gastroenterol. 2017;24(3):147-50.
28. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 第 I 編第 1 章.医学書院;2018.p.25-33.
29. Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, et al. The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. J Neurol Sci. 2016;364:1-5.

30. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):121-8.

31. Bartolomei L, Pastore A, Meligrana L, et al. Relevance of sleep quality on caregiver burden in Parkinson's disease. Neurol Sci. 2018;39(5):835-9.

32. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). The Voice of the Patient. Patient-Focused Drug Development Initiative. Public Meeting 22 September 2015; Report date April 2016.

33. Ojo OO, Fernandez HH. Levodopa/carbidopa intestinal gel: an effective formulation for the management of advanced Parkinson's disease. Future Neurol. 2015;10(3):191-201.

34. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. BMC Neurol. 2019;19(1):50.

35. Ishibashi Y, Shimo Y, Yube Y, et al. Technique and outcome of percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy for continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of Parkinson's disease. Scand J Gastroenterol. 2019;54(6):787-92.

36. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. J. Neurosurg. 2014;120(1):132-9.

37. Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al. Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(6):440-5.

38. Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(3):139-45.

39. Marshall T, Pugh A, Fairchild A, et al. Patient Preferences for Device-Aided Treatments Indicated for Advanced Parkinson Disease. Value Health. 2017;20(10):1383-93.

40. Bouwyn JP, Derrey S, Lefaucheur R, et al. Age limits for deep brain stimulation of subthalamic nucleie in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2016;6(2):393-400.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物（以下「ABBV-951」）の承認申請における臨床データパッケージでは，バイオアベイラビリティ試験 2 試験（M17-220 試験及び M18-764 試験）を実施し，ABBV-951 を持続皮下注入（以下「CSCI」）したとき，又はレボドパ・カルビドパ経腸用液（以下「LCIG」）を空腸から注入したとき（夜間のレボドパ［以下「LD」］／カルビドパ［以下「CD」］経口投与を含む，あるいは含まない）の LD の薬物動態を比較した。M17-220 試験はピボタルな薬物動態比較試験であり，ABBV-951 を 24 時間皮下注入したときの LD の曝露量は，LCIG を空腸から 16 時間注入後，夜間に LD/CD を経口投与したときと同程度であった。M18-764 試験は，M17-220 試験での用量を決定するために実施したパイロット薬物動態比較試験であった。結果及び詳細は，2.5.3.1 項及び 2.7.2 項に記載した。

血漿中濃度測定のため，LD，CD，ホスレボドパ，ホスカルビドパ及び 3-O-メチルドパ（以下「3-OMD」）の生体試料分析法を，規制当局の最新の基準に従ってバリデートした。サンプル測定における選択性，精度，真度，感度，頑健性，及びマトリックス中での安定性が十分であることを確認した。本承認申請で提出する臨床試験における薬物濃度は，バリデートした分析法を用いて測定した。

本承認申請の臨床データパッケージとなる臨床試験 10 試験で使用した ABBV-951 の製剤組成及び治験機器については，2.7.1.1.2 項に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

これまでに，レボドパ・カルビドパ経腸用液（以下「LCIG」）治療が経口レボドパ（以下「LD」）／カルビドパ（以下「CD」）製剤治療と比べパーキンソン病（以下「PD」）患者のオフ時間を顕著に短縮させ，PD 患者における LD 及び CD の持続注入のベネフィットが示されている [1]。本邦におけるホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物（以下「ABBV-951」）の承認申請において，健康被験者又は PD 患者に ABBV-951 を持続注入した第 I 相試験 5 試験（M15-733 試験，M15-738 試験，M16-769 試験，M17-220 試験及び M18-764 試験）から得られたデータを用いて ABBV-951 の薬物動態（以下「PK」）を評価した。詳細は 2.7.2 項に記載した。

2.5.3.1 ABBV-951 の薬物動態

ABBV-951 として皮下（以下「SC」）注入投与されたホスレボドパ及びホスカルビドパは，速やかに吸収された後，アルカリホスファターゼにより活性体である LD 及び CD にそれぞれ変換される。ABBV-951 を単回ボーラス投与したとき，投与後の最初の採血時点（投与後 30 分）で血漿中に LD 及び CD が認められた。ABBV-951 を負荷投与後に持続皮下注入（以下「CSCI」）したときの血漿中 LD 濃度は，大部分の被験者で 2 時間以内に定常状態に到達した。ホスレボドパ及びホスカルビドパの血漿中濃度は LD 及び CD と比べそれぞれ低く，ホスレボドパ／ホスカルビドパ 960/48～4800/240 mg の用量範囲において，LD の最高血漿中濃度（C_{max}）はホスレボドパと比べ 9～12 倍高く，CD の C_{max} はホスカルビドパと比べ 21～33 倍高かった。また，ホスレボドパ／ホスカルビドパ 960/48～4800/240 mg の用量範囲で ABBV-951 を CSCI したときの LD 及び CD の曝露量（C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］）は用量に比例して増加した。ABBV-951 注入投与では，LD 及び CD の曝露量が定常状態に達した後，注入期間中は安定した LD 及び CD の曝露量が維持され，変動は極めて小さかった。この結果は，健康被験者及びパーキンソン病（以下「PD」）患者のいずれにおいても同様であった。

ホスレボドパ／ホスカルビドパの用量比が 20:1 の ABBV-951 を投与したとき，用量比が 4:1 の経口 LD/CD 製剤を投与したときと同程度の LD：CD の曝露量比が認められた。そのため，ホスレボドパ／ホスカルビドパの最適な用量比を 20:1 とし，ABBV-951 の最終用量比とした。

ABBV-951 は通常，腹部より CSCI するが，腹部，腕及び大腿部に ABBV-951 を投与したとき，いずれの部位から投与した場合でも LD 及び CD の曝露量はほぼ同程度であったことから，異なる SC 投与部位でも ABBV-951 の吸収は類似していると考えられる。

LCIG における有効性及び安全性は既に確立されている。ABBV-951 を投与したとき（ABBV-951 投与レジメン），及び，LCIG 投与後夜間に経口 LD/CD 製剤を投与したとき（LCIG 投与レジメン）の LD 及び CD の PK プロファイルを比較した。いずれのレジメンにおいても LD の PK は類似しており，C_{max} 及び AUC の比の点推定値及び 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。また，投与後 2～16 時間の定常状態における LD の C_{max} 及び最低血漿中濃度（C_{min}）の差を平均血漿中濃度（C_{ave}）で除した変動度（以下，「DFL」）を算出したところ，LCIG レジメン及び ABBV-951 レジメンで，それぞれ 0.404 及び 0.262 であった。この ABBV-951 で見られた

LD の曝露量における低い DFL は，進行期 PD 患者の狭い治療域に対する治療に望ましいと考える。

ABBV-951 を健康被験者に注入投与したときの LD 及び CD の消失半減期（調和平均）は，それぞれ約 1.5～2.7 時間及び約 2～3 時間であった。なお，PD 患者では消失半減期を求めるために十分なウォッシュアウト期間を設けることが困難であったことから，LD 及び CD の消失半減期は健康被験者においてのみ評価し，健康被験者を対象とした全ての試験は，進行期 PD 患者の年齢に近い 45～75 歳の被験者で実施した。

2.5.3.2 ABBV-951 の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

肝機能及び腎機能障害の影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者における ABBV-951 の PK は確立していない。

年齢の影響

ABBV-951 注入後の LD の PK に対する年齢の影響の評価は実施していない。健康被験者を対象としたすべての第 I 相試験は，進行期 PD 患者集団の年齢層とおおむね一致する 45～75 歳の被験者を対象として実施した。LCIG 製剤でこれまでに評価された母集団 PK モデルの結果では，年齢は LD のクリアランスに対し統計的有意に近い程度の影響を示した [2]。さらに，LD の見かけの経口クリアランスが高年齢群（65 歳超）で低かった報告例がある [3]。

ABBV-951 は LD 治療未経験の進行期 PD 患者への治療を対象とせず，ABBV-951 の開始用量は各患者個別のこれまでの経口 LD 治療レジメンを基に設定する（2.5.3.3 項）。したがって，LD のクリアランスに対する年齢の影響は，各患者の経口 LD 治療レジメンに既に反映されていると考えられる。

人種の影響

日本人及び白人に ABBV-951 をホスレボドパ／ホスカルビドパ 480/24～1440/72 mg の用量で CSCI したときの LD 及び CD の PK は類似していた。また，中国人（漢民族）及び白人に ABBV-951 をホスレボドパ／ホスカルビドパ 1440/72 mg の用量で CSCI したときの LD 及び CD の PK は類似していた。以上より，人種差が ABBV-951 投与後の PK に臨床上重大な影響を及ぼすことは予測されず，日本人を含むアジア人に対する用量調節は不要と考える。

性別の影響

ABBV-951 注入後の PK に対する性別の影響の評価は実施していない。これまでに報告されている複数の文献情報に基づくと，LD の曝露量において臨床的に意味のある性差はないと考えられる [4,5,6]。

体重の影響

ABBV-951 注入後の LD の PK に対する体重の影響の評価は実施していない。LCIG 製剤でこれまでに評価された母集団 PK モデルでは，分布容積に対し体重は有意な共変量であった（$p < 0.005$）[2]。

ABBV-951 は，LD 治療未経験の進行期 PD 患者への治療を対象とせず，ABBV-951 の開始用量は各患者個別のこれまでの経口 LD 治療レジメンを基に設定する（2.5.3.3 項）。したがって，LD の曝露量に対する体重の影響は，各患者の経口 LD 治療レジメンに既に反映されていると考えられる。

食事の影響

ABBV-951 を用いた食事の影響を評価する試験は実施していない。ABBV-951 は SC 投与であり，胃腸を通過しない。そのため，食物の摂取は ABBV-951 の吸収又は LD や CD の全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

薬物動態的薬物相互作用

ホスレボドパ及びホスカルビドパに臨床的に意味のある薬物相互作用は予想されない（2.4.3 項参照）。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内で速やかにレボドパ及びカルビドパに変換される。そのため，ABBV-951 に関する薬物相互作用は，レボドパ／カルビドパ製剤であるデュオドーパにおいてこれまでに特定されているものと同様と考えられる。詳細は 2.6.4.7 項に記載した。

2.5.3.3 用量設定

患者個別の症状を可能な限り速やかにコントロールするために ABBV-951 の開始用量を設定する。オン時間を最大にし，かつ，オフエピソード及び日常生活に支障をきたすジスキネジアを伴うオンエピソードの回数及び期間を最小にする臨床反応が得られるよう，ABBV-951 投与開始後に用量を調節することが可能である。

CD/LD 経口用量から ABBV-951 用量への換算

ABBV-951 は CD/LD 療法歴のない PD 患者の治療に用いることは想定していない。そのため，ABBV-951 の推奨開始用量は，患者個別の LD 含有製剤の一日用量及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（以下「COMT」）阻害薬の使用に基づく。

ABBV-951 の推奨開始用量の設定には以下を考慮する。

1. LD 含有製剤での患者個別の治療用量を基に，文献で報告されている各 LD 含有製剤での換算係数を用いて LD 等価量を算出する [7]

2. COMT 阻害薬併用時では LD のクリアランスが低下するため，COMT 阻害薬を併用していた場合には補正係数（1.33）を用いて LD 等価量を補正する [7]
3. ホスレボドパ及び LD の分子量の差（1.41 mg のホスレボドパは 1 mg の LD に相当）
4. わずかではあるが ABBV-951 と LCIG の LD のバイオアベイラビリティの差（M17-220 試験において ABBV-951 の LD のバイオアベイラビリティは 8%高い）
5. ABBV-951 製剤の濃度（240/12 mg/mL ホスレボドパ／ホスカルビドパ）
6. 患者個別の起床中時間

以上を考慮し，ABBV-951 の時間あたりの推奨注入速度を以下のように設定する。

時間あたりの ABBV-951 注入速度（mL/hr）＝[(LE_X × 0.92 × 1.41)／240]/X

LE_X は起床中時間（X）において患者個別に必要な LD 等価量である。0.92 及び 1.41 は ABBV-951 と LCIG の LD のバイオアベイラビリティの差，及び，ホスレボドパと LD の分子量の差に基づく。240 は ABBV-951 製剤のホスレボドパ濃度（mg/mL）であり，重量から容量へ変換する。

負荷投与

治療の開始時に患者がオフ状態である場合，あるいは，ABBV-951 の投与を 3 時間以上中断し，かつ，中断期間中に補助的な LD 含有製剤を服用していない場合，ABBV-951 の負荷投与が推奨される。負荷投与の用量（LD 用量として）は，ABBV-951 の治療以前に起床時間中に服用していた初回経口 CD/LD 投与時の用量である。負荷投与は，CD/LD 経口製剤投与，又は，ABBV-951 のボーラス SC 投与のいずかで実施する。ABBV-951 を用いて負荷投与する場合，負荷投与に必要な用量（LD 用量）から ABBV-951 の容量を換算する（2.7.2.3.5.2 参照）。

ABBV-951 持続注入を開始する直前に負荷投与を実施することで，速やかな症状のコントロールが可能となると考えられる。オフ状態で負荷投与を実施しない場合では PD 患者の症状のコントロールが遅れる可能性がある。持続注入が維持されている場合，追加の負荷投与は不要である。

LCIG 用量から ABBV-951 用量への換算

M17-220 試験では，LCIG の LD 用量と比べ約 1.3 倍高いホスレボドパ用量の ABBV-951 が投与した結果，同程度の LD の曝露量が得られた。そのため，16 時間の LCIG 投与における CD/LD の用量が 250/1000 mg の場合，ホスカルビドパ／ホスレボドパ 65/1300 mg の ABBV-951 が等価用量となる。また，ABBV-951 は 24 時間注入投与が推奨されるため，更に 1.5 倍高いホスカルビドパ/ホスレボドパ 97.5/1950 mg が 24 時間あたりの ABBV-951 の等価用量となる。したがって，LCIG 用量から ABBV-951 用量への換算式は以下となる。

16 時間あたりの LCIG での LD 用量（mg）× 1.3 × 1.5 ＝ 24 時間あたりの ABBV-951 でのホスレボドパ用量（mg）

また，時間あたりの ABBV-951 注入速度については，以下の式を用いて LCIG 注入速度から換算することができる。

LCIG 投与における時間あたりの LD 用量（mg/hour）× 1.3 = ABBV-951 投与における時間あたりのホスレボドパ用量（mg/hour）

2.5.3.4 製剤と関連機器の適合性

ABBV-951 製剤に直接接触する投与システムの様々な部品（ポンプ及び注入セット）について，製剤への適合性を評価した結果，ABBV-951 製剤と投与システムに物理的及び化学的適合性が示された。詳細は 3.2.P.2.6 項に記載した。

2.5.3.5 参考文献

1. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol. 2014;13(2):141-9.
2. Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):94-105.
3. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(5):463-6.
4. Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al. Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. Neurology. 2002;58(9):1418-22.
5. Chen C, Cowles VE, Sweeney M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa delivered from gastric-retentive extended-release formulations in patients with Parkinson's disease. J Clin Pharmacol. 2012;52(7):1069-77.
6. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, et al. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? Neurol Sci. 2003;24(3):192-3.
7. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(15):2649-53.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

ABBV-951（ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物）を 1 日 24 時間の持続皮下注入（以下「CSCI」）したときの有効性は，臨床データパッケージのうち，パーキンソン病（以下「PD」）患者を対象とした 3 つの第 III 相試験から評価した。

3 つの第 III 相試験はいずれも評価資料であり，ABBV-951 単群の日本人を含む非盲検国際共同試験の M15-741 試験（5.3.5.2-1 項［申請時］及び 5.3.5.2-1-2 項［更新時］）及びその継続試験であり，ABBV-951 単群の日本人を含む非盲検国際共同試験である M15-737 試験（5.3.5.2-2 項［申請時］及び 5.3.5.2-2-2 項［更新時］），並びに海外で経口薬と比較した二重盲検実薬対照並行群間比較試験の M15-736 試験（5.3.5.1-1 項）であった。試験対象は，M15-741 試験が経口 PD 治療薬では運動症状を十分にコントロールできないレボドパ（以下「LD」）反応性の特発性 PD と診断された患者，M15-737 試験が M15-741 試験を完了した成人被験者，M15-736 試験が現在の治療ではコントロール不十分な運動症状の日内変動を持つ進行期 PD 患者であった。本申請時点で，M15-741 試験及び M15-737 試験は実施中であり，M15-736 試験は終了している。実施中の M15-741 試験及び M15-737 試験の治験総括報告書（以下「CSR」）のデータカットオフ日は，いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。申請後に更新した M15-741 試験及び M15-737 試験の CSR（CSR update）のデータカットオフ日は，いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。本概括評価では，臨床的有効性は M15-741 試験及び M15-737 試験のデータカットオフまでの結果並びに M15-736 試験の結果に基づき評価した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施の[redacted]相談において，[redacted]として，[redacted] 試験[redacted]は受け入れ可能との機構からの助言があり（2.5.1.5 項），その結果は，2.7.2.2.4.1 項に記載している。

2.5.4.2 有効性の評価項目

2.5.4.2.1 評価項目

M15-741 試験，M15-737 試験及び M15-736 試験における有効性評価項目は，PD 日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間，Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale（国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度，以下「MDS-UPDRS」）Part I-IV（又は MDS-UPDRS の検証済み翻訳を利用できない国では UPDRS Part I-V）により評価した PD 症状，パーキンソン病質問票（以下「PDQ-39」）により評価した生活の質，EuroQol 5 項目質問票（以下「EQ-5D-5L」）により評価した健康に関連した生活の質，パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版（以下「PDSS-2」）により評価した睡眠症状（M15-741 試験及び M15-736 試験），ミニメンタルステート検査（以下「MMSE」）により評価した認知障害（M15-737 試験のみ），PD 日誌に基づく朝の無動（起床時以降に観察された最初の朝の症状としての「オフ」状態）の有無及び [redacted]

[redacted]（以下「[redacted]」）ウェラブルウォッチ（各国規制による）を用いて評価した PD 症状（M15-736 試験のみ）とした。

2.5.4.2.2 解析対象集団

臨床的有効性を評価した M15-741 試験，M15-737 試験及び M15-736 試験における，有効性解析対象集団（最大の解析対象集団，以下「FAS」）の概略を以下に示す。

M15-741 試験及び M15-737 試験においては，「ABBV-951 の注入を 1 回以上受け，かつ有効性の結果指標に関するベースライン及び投与期間中の 1 つ以上の評価値が得られたすべての被験者」を FAS と定義した。M15-736 試験においては，「二重盲検期に ABBV-951 の注入を 1 回以上受け，かつベースライン及び 1 回以上のベースライン後の有効性評価を受けたすべてのランダム化された被験者」を FAS と定義した。更に，M15-741 試験及び M15-737 試験には日本人被験者がそれぞれ 27 例及び 11 例（申請時），27 例及び 12 例（更新時）含まれ，日本人部分集団における有効性評価に関する解析を実施した。

2.5.4.2.3 統計解析

M15-741 試験では，別途記載がない限り，有効性評価項目に関するすべての解析は，ABBV-951 の注入終了後 1 日までに収集されたデータを含む FAS に対して実施された。ベースラインからの変化量については，対応のある t 検定を実施した。なお，多重性の調整は実施しなかった。全被験者及び以下に示す各部分集団について，すべての有効性評価項目の各規定来院時まで及び最終来院時までのベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。統計量には，観察回数，平均値，標準偏差，最小値，中央値及び最大値が含まれる。

- 用量
- 性別
- 人種（白人，アジア人及びその他）。その他（白人及びアジア人以外）については，同一人種として 3 例以上の場合に解析を実施する。
- 年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）
- 地域（北米，オーストラリア及び欧州，又は日本）
- PD 罹病期間（診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上）

M15-737 試験では，別途記載がない限り，ABBV-951 の注入終了後 1 日までに収集されたデータを用いて，FAS を対象にすべての有効性評価項目を解析した。ベースラインは，M15-737 試験で治験薬の投与を開始する前の最後の評価値と定義した。全被験者及び各部分集団に関する記述統計量の要約及び統計量は，M15-741 試験と同様とした。

M15-736 試験では，主要評価項目の主要解析には，反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用い，ベースライン後の各来院日における，PD 日誌から得られた標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインからの変化量をデータとして含めた。この混合モデルにはカテゴリカルな固定効果として，投与

群，実施国，来院日，投与群と来院日の交互作用，投与群とベースラインの交互作用，連続値の固定効果としてベースライン測定値を含めた。分散共分散行列は無構造とした。二重盲検期中に試験を完了せず中止された被験者の欠測データは，ランダムな欠測と仮定した MMRM で取り扱われた。モデルパラメータは，制限付き最尤推定法（以下「REML」）を用いて推定した。なお，二重盲検期の投与 12 週時における，ABBV-951 24 時間持続皮下注入群（以下「ABBV-951 投与群」）とカルビドパ／レボドパ（以下「CD/LD」）速放性製剤経口投与群（以下「CD/LD 経口投与群」）の対比を主要な比較とした。副次評価項目については，下記の主な副次評価項目及びその他の副次評価項目を設定し，試験全体について両側有意水準 0.05 のファミリーワイズエラー率を制御するために，第一種過誤の多重比較調整を適用した。これらの副次評価項目は，ゲートキーピング法により以下の固定順位で検定した。なお，主な副次評価項目（第 2 順位）である「MDS-UPDRS Part II による日常生活における運動症状（以下「M-EDL」）スコアの，ベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量」において，統計学的有意差が認められなかったことから，その後の順位の副次評価項目の結果及び nominal *P* 値を参考として記載することとした。また，[redacted]による評価については，本概括評価には記載しなかった。

- 主な副次評価項目
  - PD 日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量
  - MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアのベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量
  - PD 日誌に基づく投与 12 週時における朝の無動の有無
- その他の副次評価項目
  - PD 日誌に基づく標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量
  - PDSS-2 合計スコアにより評価された睡眠症状のベースラインから最終来院日までの変化量
  - PDQ-39 要約指標により評価された PD に関連した生活の質のベースラインから最終来院日までの変化量
  - EQ-5D-5L 要約指標により評価された健康に関連した生活の質のベースラインから最終来院日までの変化量
  - [redacted]評価による動作緩慢スコア中央値（BK50）のベースラインから投与 12 週時までの変化量
  - [redacted]評価による動作緩慢スコア 75-25%タイル（BK75-BK25）のベースラインから投与 12 週時までの変化量
  - [redacted]評価によるジスキネジアスコア中央値（DK50）のベースラインから投与 12 週時までの変化量
  - [redacted]評価によるジスキネジアスコア 75-25%タイル（DK75-DK25）のベースラインから投与 12 週時までの変化量

標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，MDS-UPDRS Part II スコア，標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間及び [redacted] データのベースラインから投与 12 週時までの変化量については，主要有効性解析と同様の MMRM を適用した。PDSS-2 合計スコア，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量については，カテゴリデータとして投与群及び実施国を固定効果，並びにベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデルを適用した。ベースライン後の各来院日における朝の無動の有無については，投与群間の朝の無動状態を呈する被験者の割合を比較するために，固定効果として投与群，実施国，来院日，来院日・投与群交互作用及び朝の無動状態のベースラインのカテゴリデータを含む，ロジットリンク関数による一般化線形モデルを適用した。分散共分散行列は無構造とした。なお，投与 12 週時における，ABBV-951 投与群と CD/LD 経口投与群のオッズ比を主要な比較とした。ベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの主要評価項目について，年齢（65 歳未満又は 65 歳以上），性別（男性又は女性），人種（白人又はその他），実施国，PD 罹病期間（10 年未満又は 10 年以上），ドパミンアゴニストの併用の有無，及び LD の用量（低用量又は高用量）を部分集団とし，部分集団変数の 1 カテゴリが FAS の 20%に満たない場合を除き，全体集団と同様の解析を実施した。

2.5.4.3 被験者の内訳及びベースライン特性

申請時

M15-741 試験では，244 例が登録され，全被験者が治験薬を投与された。有効性解析対象集団については，FAS が 244 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は全体で 115 例（47.1%），治験薬投与継続中は 26 例（10.7%），治験薬投与中止は 103 例（42.2%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 55 例（22.5%）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.1__1.1.1）。M15-741 試験では，予想を上回る脱落・中止例が認められ，その根本原因は注入部位の有害事象の発現及び投与システム使用の困難が考えられたことから，無菌操作を含む注入セットの使用方法に関する再教育を実施するとともに，使いやすさがより優れていると考えられる注入セット（Neria Guard）も使用できるように治験実施計画書の改訂（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を行った。これらの改善策は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに完全に実施されたことから，それよりも前に登録された被験者（以下「Sample 1」），及びそれ以降に登録された被験者（以下「Sample 2」）ごとに各評価項目を要約した。投与開始後 12 週時点の被験者の治験薬投与状況は，Sample 1（157 例）では，治験薬の投与を中止した被験者は 49 例（31.2%），治験薬投与継続中は 108 例（68.8%）であった。一方，Sample 2（87 例）では，治験薬の投与を中止した被験者は 17 例（19.5%），治験薬投与継続中は 70 例（80.5%）であり，中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，Sample 1 と比べて Sample 2 の中止例が大幅に減少した。有害事象の発現を主な中止理由とした被験者の割合も，Sample 1（16.6%）と比べて Sample 2（8.0%）で減少した。更に，中止の原因となった有害事象の種類では，注入部位感染と注入部位非感染反応が Sample 1 でそれぞれ 5.1%及び 6.4%であったものが，Sample 2 ではそれぞれ 0%及び 1.1%

と減少が認められた（M15-741 試験 CSR Table 14.1__1.1.2）。これらのことから，M15-741 で実施した改善策は，脱落・中止の抑制にある程度有効であったと考える。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 63.9 歳（範囲：34～86 歳），65 歳以上の割合が 51.2%，体重の平均値が 72.10 kg（範囲：34.1～120.7 kg），居住地域は欧米及びオーストラリア合わせて 88.9%，女性が 40.2%，民族は非ヒスパニック（非ラテン含む）が 91.8%，人種は白人が 84.8%，アジア人が 13.9%，PD 罹病期間は 10 年以上が 46.3%であった（M15-741 試験 CSR Table 14.1__2 及び Table 14.1__3.1）。

M15-737 試験では，105 例が登録された。有効性解析対象集団については，FAS が 81 例であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を完了した被験者はおらず，治験薬投与継続中は 97 例（92.4%），治験薬投与中止は 8 例（7.6%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 5 例（4.8%）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.1__1.1）。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 62.4 歳（範囲：34～86 歳），65 歳以上の割合が 42.9%，体重の平均値が 74.50 kg（範囲：38.9～110.9 kg），居住地域は欧米及びオーストラリア合わせて 89.5%，女性が 35.2%，民族は非ヒスパニック（非ラテン含む）が 93.3%，人種は白人が 85.7%，アジア人が 13.3%，PD 罹病期間は 10 年以上が 41.0%であった（M15-737 試験 CSR Table 14.1__2 及び Table 14.1__3.1）。

M15-736 試験では 145 例がランダム化され，141 例に盲検下での治験薬が投与された。有効性解析対象集団については，FAS が 141 例であった。ABBV-951 投与群（74 例）で治験薬の投与を完了した被験者は 48 例（64.9%），治験薬の投与を中止した被験者は 26 例（35.1%）で，治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 14 例（18.9%）であった。CD/LD 経口投与群（67 例）で治験薬の投与を完了した被験者は 62 例（92.5%），治験薬の投与を中止した被験者は 5 例（7.5%）で，治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは同意の撤回 3 例（4.5%）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.1__1.1）。また，安全性解析対象集団では，ABBV-951 投与群で年齢の平均値が 66.3 歳（範囲：39～83 歳），65 歳以上の割合が 63.5%，体重の平均値が 79.57 kg（範囲：39.1～142.6 kg），居住地域は米国 83.8%，女性が 32.4%，民族は非ヒスパニック（非ラテン含む）が 94.6%，人種は白人が 94.6%，アジア人が 0%，PD 罹病期間は 10 年以上が 31.1%であった。CD/LD 経口投与群では年齢の平均値が 66.6 歳（範囲：45～85 歳），65 歳以上の割合が 64.2%，体重の平均値が 81.85 kg（範囲：51.3～138.2 kg），居住地域は米国 86.6%，女性が 26.9%，民族は非ヒスパニック（非ラテン含む）が 98.5%，人種は白人が 91.0%，アジア人が 4.5%，PD 罹病期間は 10 年以上が 34.3%であり投与群間でおおむね同様であった（M15-736 試験 CSR Table 14.1__2.1 及び Table 14.1__3.1）。

更新時

M15-741 試験では，244 例が登録され，全被験者が治験薬を投与された。有効性解析対象集団については，FAS が 244 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は全体で 125 例（51.2%），治験薬投与継続中は 12 例（4.9%），治験薬投与中止は 107 例（43.9%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 56 例（23.0%）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1）。M15-741 試験の Sample 1 と Sample 2 の定義，投与開始後 12 週

時点の被験者の治験薬投与状況は申請時と同様であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.2）。安全性解析対象集団の人口統計学的特性は，申請時と同様であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__2.1 及び Table 14.1__3.1.1）。

M15-737 試験では，116 例が登録された。有効性解析対象集団については，FAS が 106 例であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を完了した被験者はおらず，治験薬投与継続中は 105 例（90.5%），治験薬投与中止は 11 例（9.5%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 7 例（6.0%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__1.1）。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 62.7 歳（範囲：34～86 歳），65 歳以上の割合が 44.8%，体重の平均値が 74.34 kg（範囲：38.9～110.9 kg），居住地域は欧米及びオーストラリア合わせて 89.7%，女性が 36.2%，民族は非ヒスパニック（非ラテン含む）が 92.2%，人種は白人が 85.3%，アジア人が 13.8%，PD 罹病期間は 10 年以上が 44.0%であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__2 及び Table 14.1__3.1）。

2.5.4.4 有効性の成績

2.5.4.4.1 パーキンソン病日誌

2.5.4.4.1.1 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない「オン」時間の増加及び「オフ」時間の減少

申請時

M15-741 試験では，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間（ジスキネジアを伴わない平均「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間の合計）及び標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，ベースラインと比較してすべての評価時点において改善した（nominal $P < 0.001$）。これらの改善は，ベースライン後の最初の評価時点である投与 1 週時から認められ，投与 26 週時まで経時的に改善し，その後安定した。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 3.65 時間，投与 52 週時に 3.58 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 26 週時に 3.27 時間，投与 52 週時に 3.39 時間減少した。標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間と同様に，（日常生活に支障があるか否かにかかわらず）標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴う平均「オン」時間も減少した。標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 4.31 時間，投与 52 週時に 3.78 時間増加した（図 2.5.4-1 及び M15-741 試験 CSR Table 14.2__1.1）。また，登録時期別（Sample 1 及び Sample 2）についても同様に，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は増加し，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間は減少した（M15-741 試験 CSR Table 14.2__1.7）。

M15-737 試験では，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間の M15-737 試験のベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）からの変化量は小さく，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後も，投与 48 週にわたって効果が維持されていた（図 2.5.4-2）。

M15-736 試験では，主要評価項目である標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群では統計学的に有意な改善（$P < 0.01$）を示した（M15-736 試験 CSR Table 14.2__2.1）。この改善は，ベースライン後の最初の評価時点である投与 8 日目から認められ，投与 12 週時（投与 85 日目）の二重盲検投与期間終了時まで持続した。CD/LD 経口投与群と比較した ABBV-951 投与群の改善は，投与 22 日目を除くすべての評価時点で nominal $P < 0.05$ であった（図 2.5.4-3）。また，主な副次評価項目（第 1 順位）である標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量も，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で統計学的に有意な改善（$P < 0.01$）を示した（M15-736 試験 CSR Table 14.2__2.1）。CD/LD 経口投与群と比較した ABBV-951 投与群の改善は，投与 22 日目を除くすべての評価時点で nominal $P < 0.05$ であった（M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.1）。その他の評価項目（第 4 順位）である標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.05$）（M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.1）。

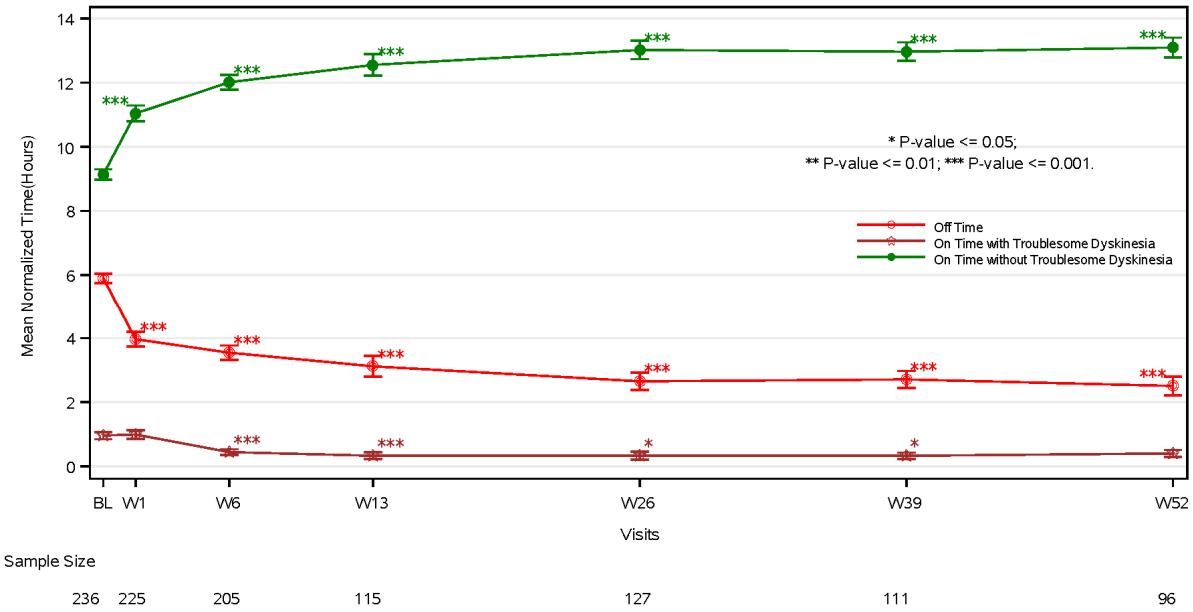
更新時

M15-741 試験では，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間（ジスキネジアを伴わない平均「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間の合計）及び標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，ベースラインと比較してすべての評価時点において改善した（nominal $P < 0.001$）。これらの改善は，ベースライン後の最初の評価時点である投与 1 週時から認められ，投与 26 週時まで経時的に改善し，その後安定した。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 3.79 時間，投与 52 週時に 3.46 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 26 週時に 3.34 時間，投与 52 週時に 3.36 時間減少した。標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間と同様に，（日常生活に支障があるか否かにかかわらず）標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴う平均「オン」時間も減少した。標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 4.44 時間，投与 52 週時に 3.79 時間増加した（図 2.5.4-4 及び M15-741 試験 CSR update Table 14.2__1.1）。また，登録時期別（Sample 1 及び Sample 2）についても同様に，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は増加し，標

準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間は減少した（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__1.7）。

M15-737 試験では，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間の M15-737 試験のベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）からの変化量は小さく，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後も，投与 72 週にわたって効果が維持されていた（図 2.5.4-5）。

図 2.5.4-1. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-741 試験

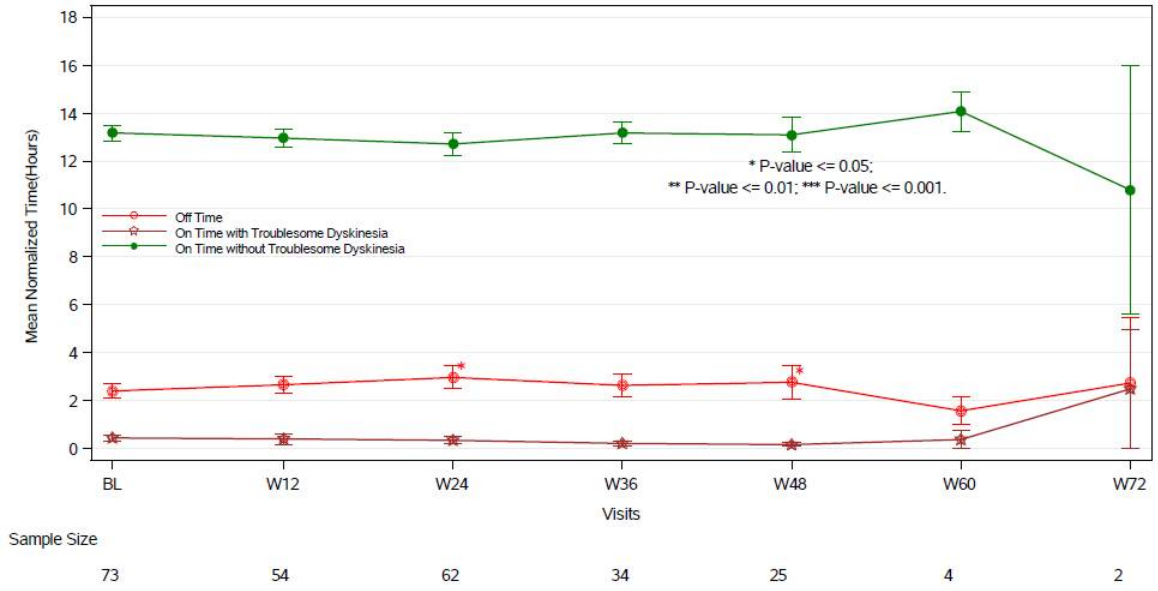


BL = ベースライン，FAS = Full Analysis Set，PD = パーキンソン病，W = 投与 X 週時

注：日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない「オン」時間は，ジスキネジアを伴わない「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う「オン」時間の合計

Cross References：M15-741 試験 CSR Figure 14.2__7.1

図 2.5.4-2. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-737 試験



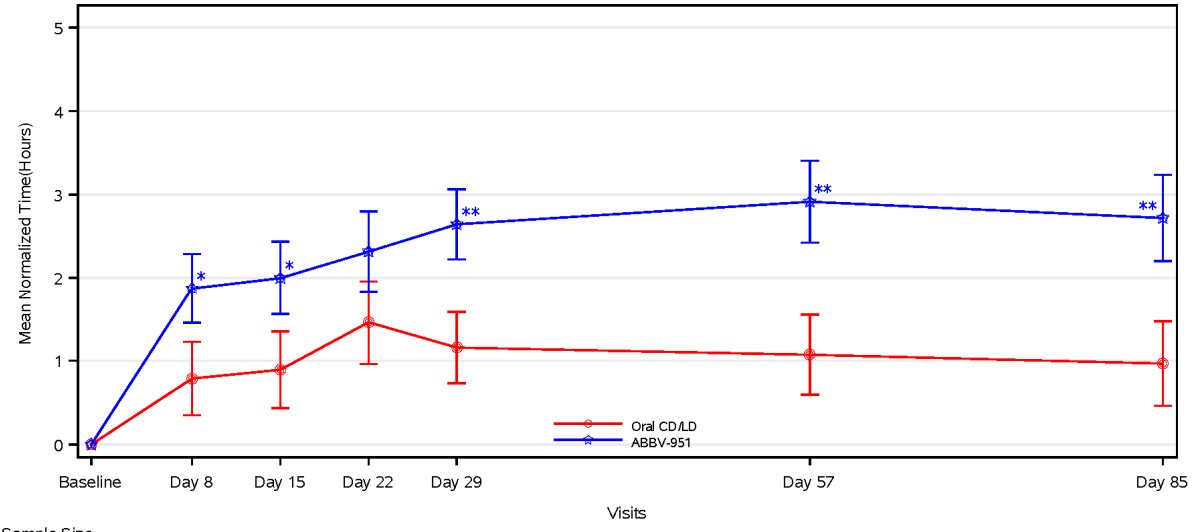
BL = Baseline; FAS = Full Analysis Set; PD = Parkinson's disease; W = Week

Notes:"On" time without troublesome dyskinesia is the sum of "On" time without dyskinesia and "On" time with non-troublesome dyskinesia.

Baseline value for efficacy variables was collected from the last assessment in parent Study M15-741.

Cross References：M15-737 試験 CSR Figure 14.2__6.1

図 2.5.4-3. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間のベースラインからの変化量の推移（FAS）：M15-736 試験



Sample Size							
Oral CD/LD	67	65	63	39	62	62	62
ABBV-951	73	70	66	39	54	47	47

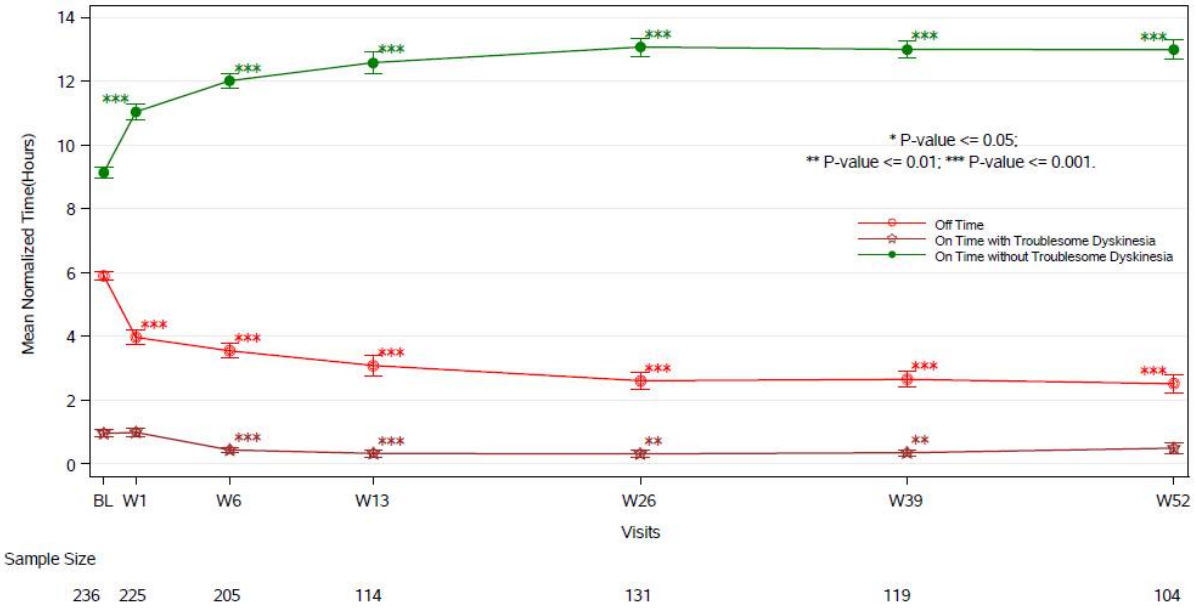
CD/LD = carbidopa/levodopa

Note: Day 22 was an optional visit.

*P <= 0.05, **P <= 0.01, ***P <= 0.001, P-value reflects treatment difference between groups

Cross References：M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.1

図 2.5.4-4. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-741 試験（更新時）

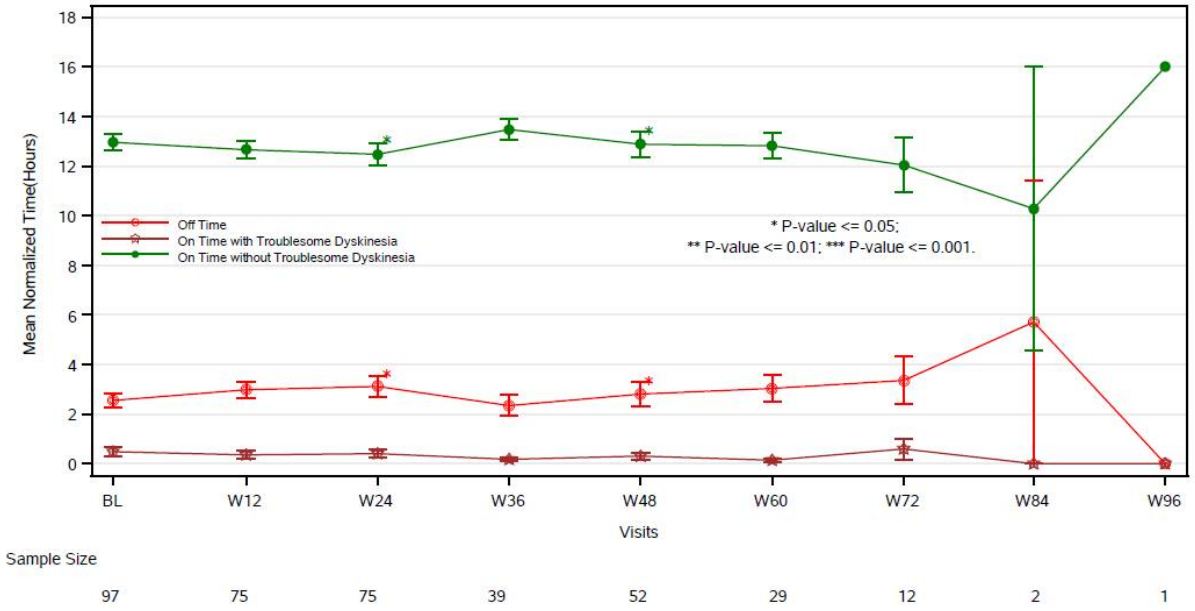


BL = ベースライン，FAS = Full Analysis Set，PD = パーキンソン病，W = 投与 X 週時

注：日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない「オン」時間は，ジスキネジアを伴わない「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う「オン」時間の合計

Cross References：M15-741 試験 CSR update Figure 14.2__7.1

図 2.5.4-5. PD 日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び「オン」時間の推移（FAS）：M15-737 試験（更新時）



BL = Baseline; FAS = Full Analysis Set; PD = Parkinson's disease; W = Week

Notes:"On" time without troublesome dyskinesia is the sum of "On" time without dyskinesia and "On" time with non-troublesome dyskinesia.

Baseline value for efficacy variables was collected from the last assessment in parent Study M15-741.

Cross References：M15-737 試験 CSR update Figure 14.2__6.1

2.5.4.4.1.2 朝の無動

申請時

M15-741 試験では，朝の無動状態を呈する被験者の割合はベースラインと比較して著しく減少した。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 77.7%に対して投与 1 週時には 31.0%，投与 26 週時で 19.4%であり，その後安定した。朝の無動状態の改善傾向と連動して，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 17.5%に対して投与 1 週時には 50.0%，投与 26 週時で 67.4%に増加し，その後安定した（図 2.5.4-6）。

M15-737 試験では，朝の無動状態を呈する被験者の割合は，投与 36 週にわたってベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）と比較して減少した。なお，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，すべての評価時点において 55%以上を維持していた（図 2.5.4-7）。

M15-736 試験では，主な副次評価項目（第 3 順位）である投与 12 週時における朝の無動は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.001$）（M15-736 試験 CSR Table 14.2__4.2）。ABBV-951 投与群では，朝の無動状態を呈する被験者の

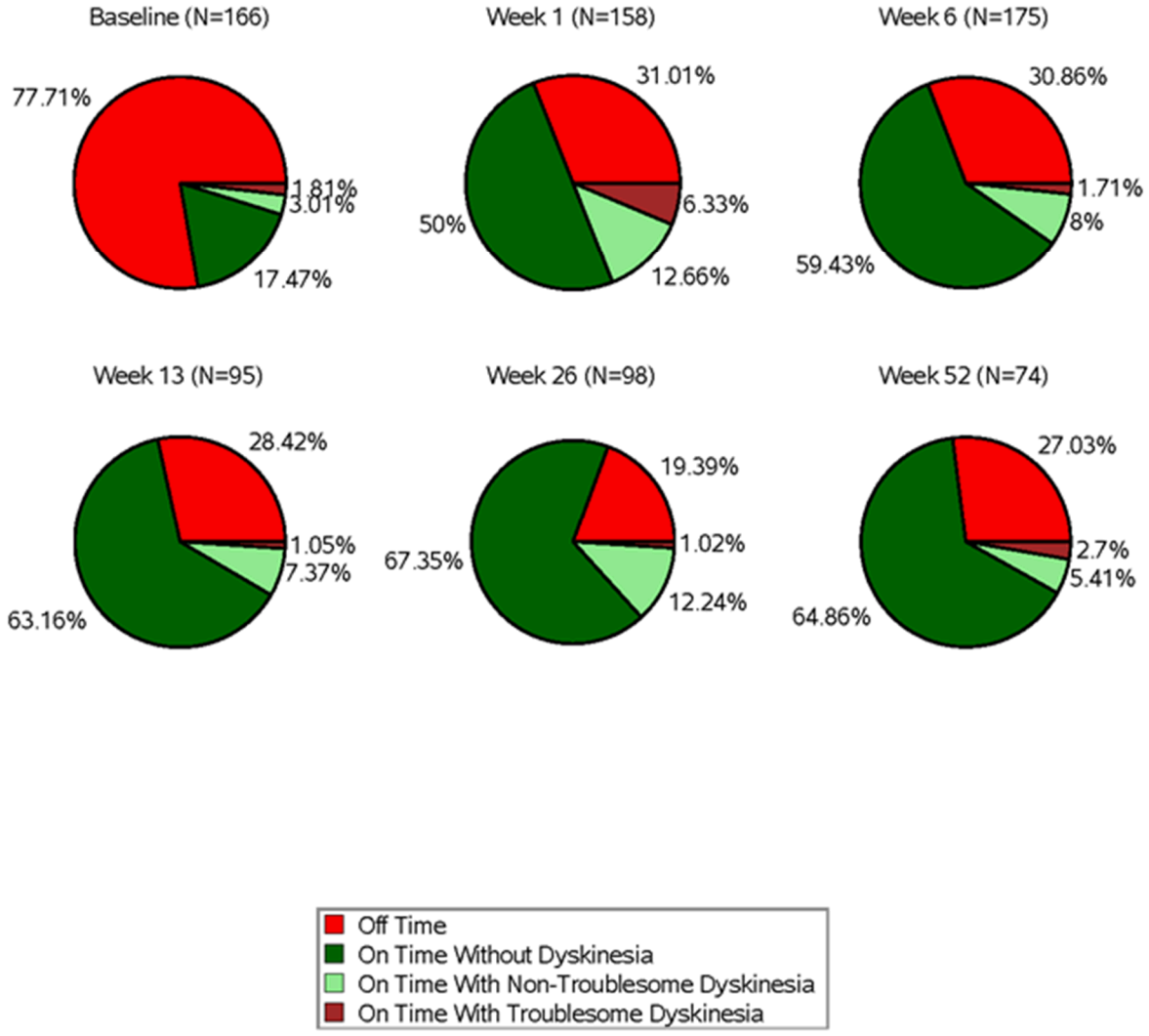
割合がベースライン時から著しく減少し，ABBV-951 投与後にジスキネジアを伴わない「オン」状態で覚醒したと報告した被験者の割合が大多数であった（図 2.5.4-8）。この改善は，ベースライン後の最初の評価時点である投与 8 日目に認められ，投与 85 日目（投与 12 週時）まで継続した。

更新時

M15-741 試験では，朝の無動状態を呈する被験者の割合はベースラインと比較して著しく減少した。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 77.7%に対して投与 1 週時には 31.0%，投与 26 週時で 19.2%であり，その後安定した。朝の無動状態の改善傾向と連動して，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 17.5%に対して投与 1 週時には 50.0%，投与 26 週時で 68.3%に増加し，その後安定した（図 2.5.4-9）。

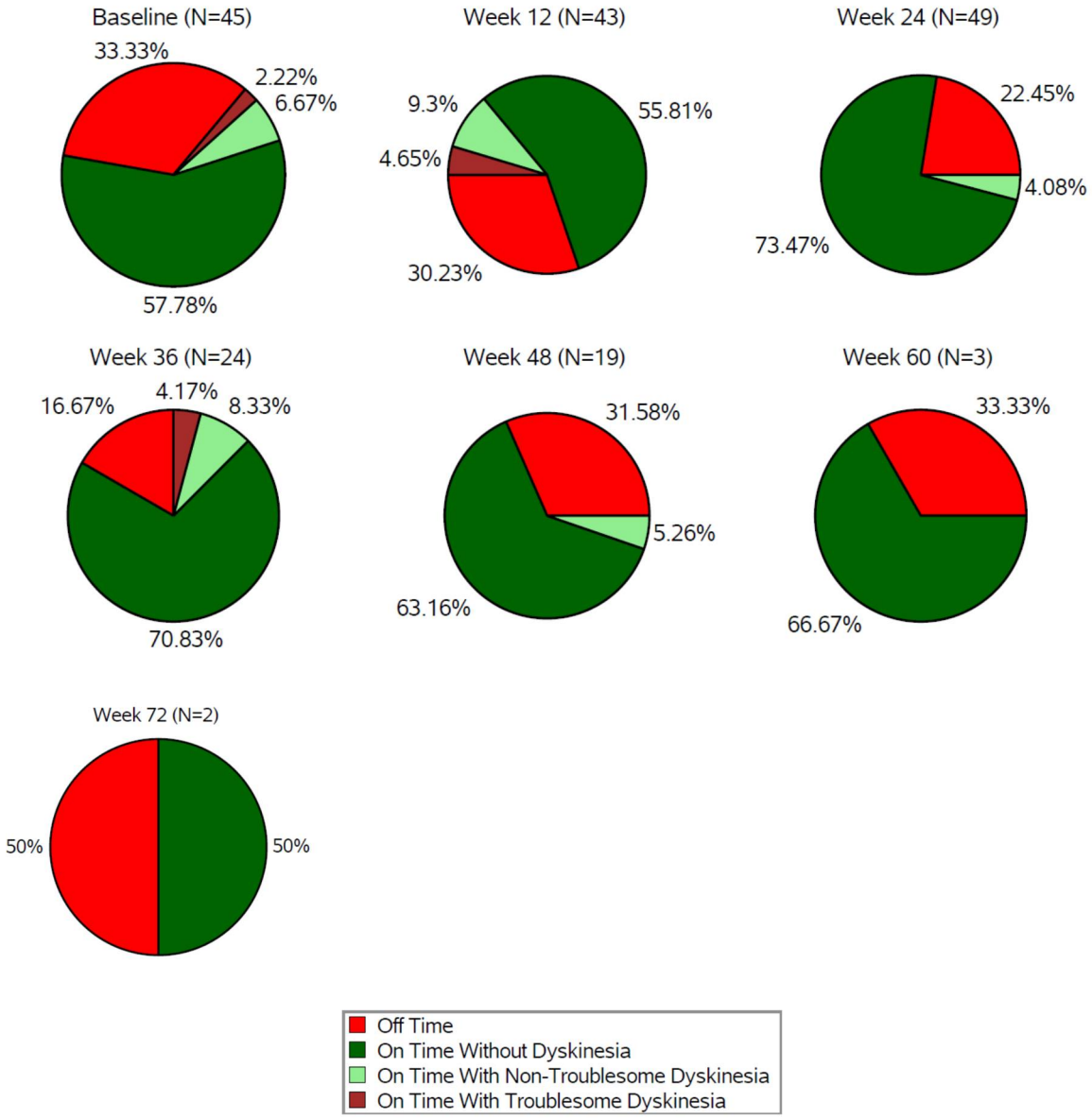
M15-737 試験では，朝の無動状態を呈する被験者の割合は，投与 36 週にわたってベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）と比較して減少した。なお，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，すべての評価時点において 50%以上を維持していた（図 2.5.4-10）。

図 2.5.4-6.　　PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-741 試験



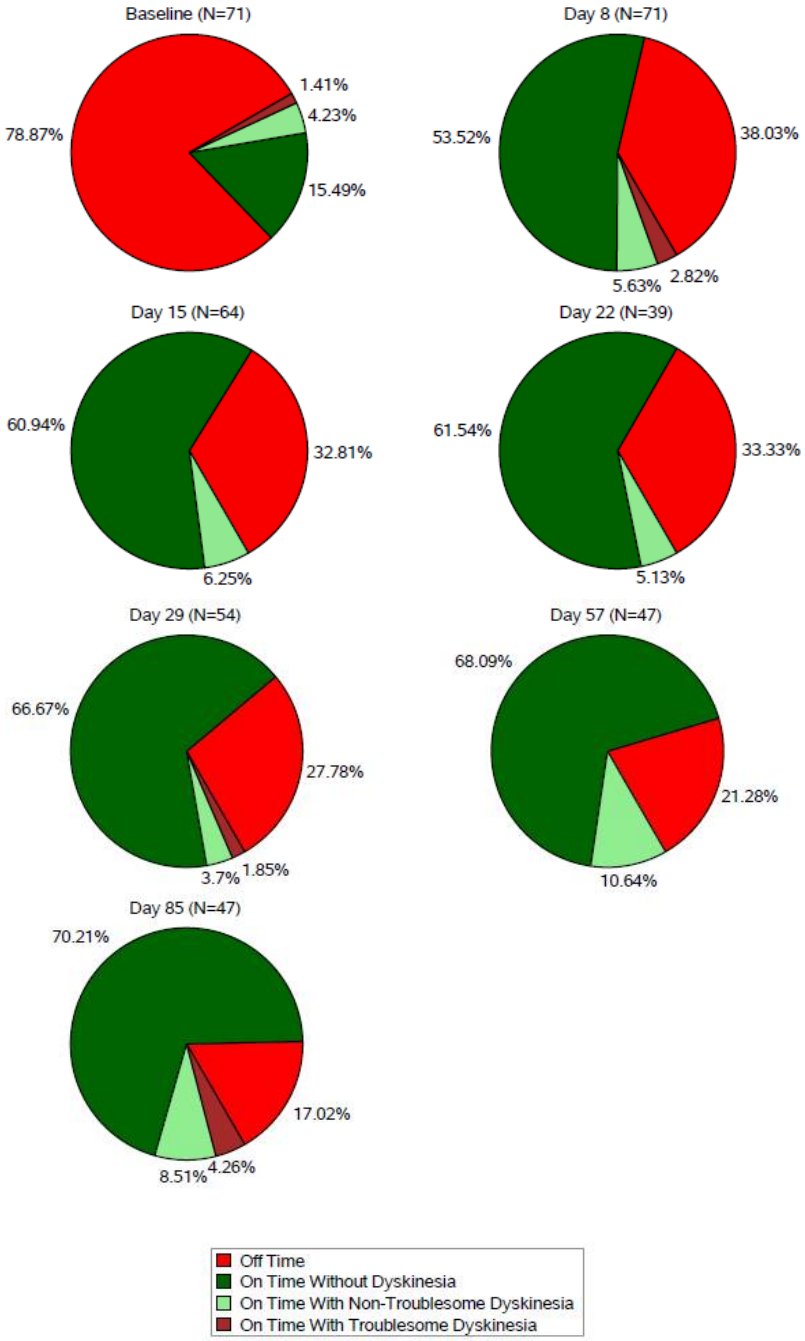
FAS = Full Analysis Set, PD = Parkinson's disease
Cross References：M15-741 試験 CSR Figure 14.2__7.3

図 2.5.4-7.　　PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-737 試験



FAS = Full Analysis Set, PD = Parkinson's disease
Cross References：M15-737 試験 CSR Figure 14.2　6.3

図 2.5.4-8. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-736 試験（ABBV-0951 投与群）



FAS = Full Analysis Set, PD = Parkinson's disease

Cross References：M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.4

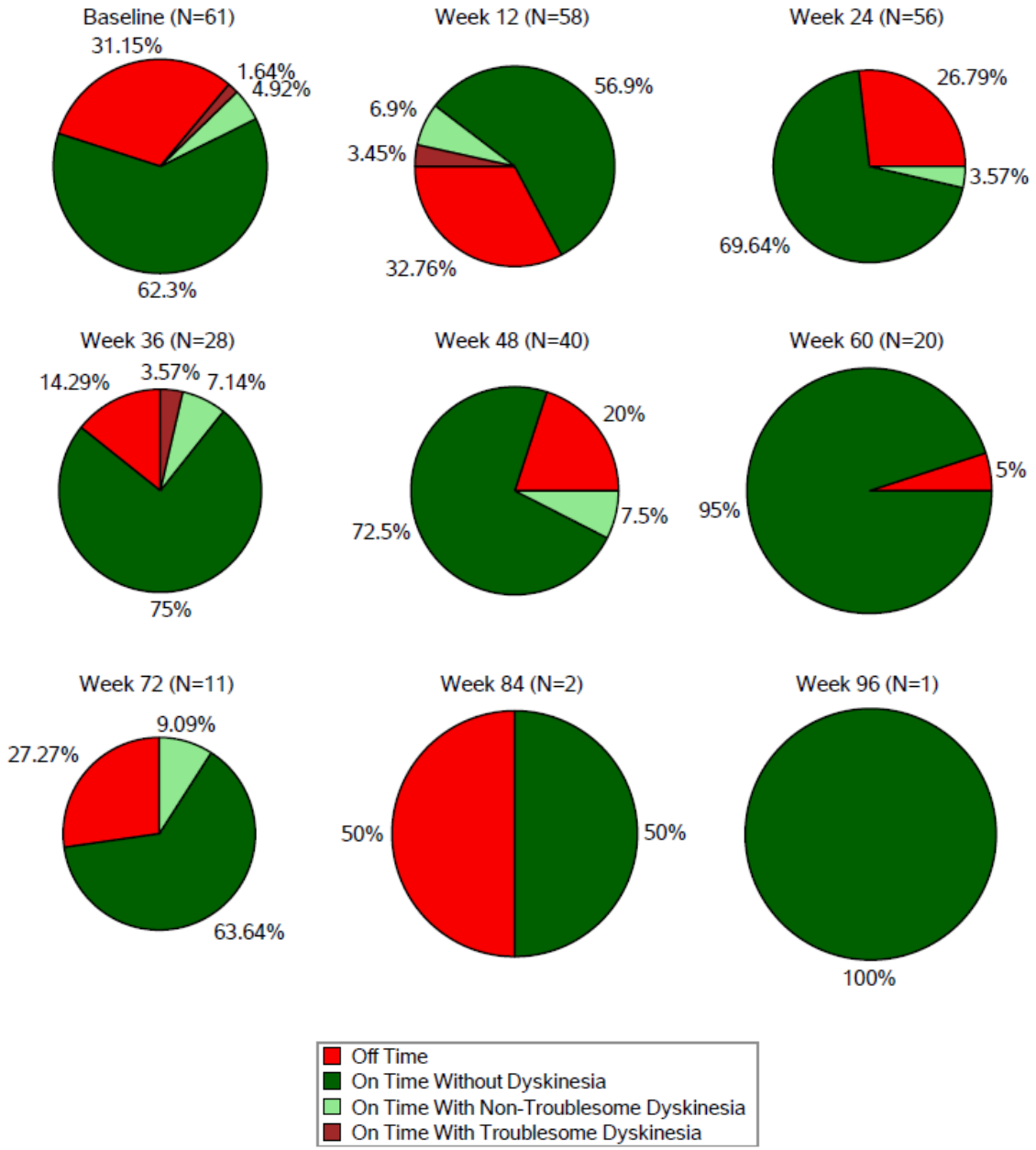
図 2.5.4-9. PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-741 試験（更新時）



FAS = Full Analysis Set, PD = Parkinson's disease

Cross References：M15-741 試験 CSR update Figure 14.2　7.3

図 2.5.4-10.　　PD 日誌に基づく，早朝覚醒時状態の分布（FAS）：M15-737 試験（更新時）



FAS = Full Analysis Set, PD = Parkinson's disease
Cross References：M15-737 試験 CSR update Figure 14.2__6.3

2.5.4.4.2 MDS-UPDRS

申請時

M15-741 試験では，MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアは，ベースラインと比較してすべての評価時点において改善した（nominal $P < 0.001$）（図 2.5.4-11）。MDS-UPDRS Part IV の運動合併症スコアも同様に，すべての評価時点において改善が認められた（nominal $P < 0.001$）。これらの改善は投与開始後早期（投与後 2 日目）からみられた（図 2.5.4-11 及び M15-741 試験 CSR Table 14.2__2.1）。

M15-737 試験では，ベースラインから投与 48 週時までの MDS-UPDRS スコアはおおむね同様であり，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後の治療効果が維持された（図 2.5.4-12）。

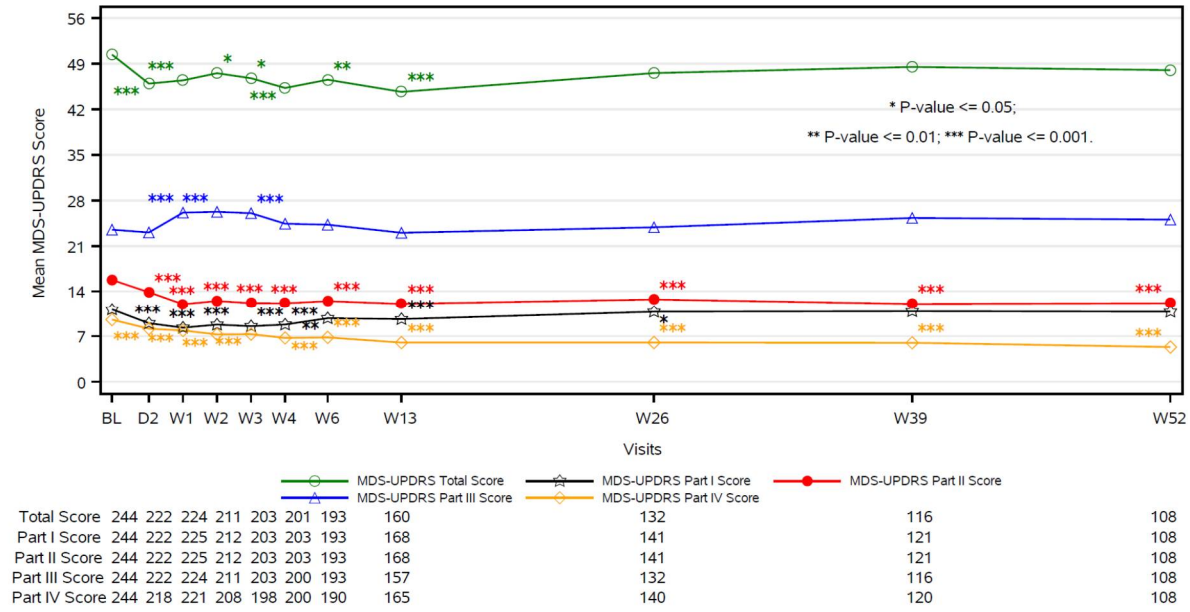
M15-736 試験では，主な副次評価項目（第 2 順位）である MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアのベースラインから投与 12 週時までの変化量は，CD/LD 経口投与群と ABBV-951 投与群で統計学的有意差は認められなかった（図 2.5.4-13 及び M15-736 試験 CSR Table 14.2__3）。

更新時

M15-741 試験では，MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアは，ベースラインと比較してすべての評価時点において改善した（nominal $P < 0.001$）（図 2.5.4-14）。MDS-UPDRS Part IV の運動合併症スコアも同様に，すべての評価時点において改善が認められた（nominal $P < 0.001$）。これらの改善は投与開始後早期（投与後 2 日目）からみられた（図 2.5.4-14 及び M15-741 試験 CSR update Table 14.2__2.1）。

M15-737 試験では，ベースラインから投与 72 週時までの MDS-UPDRS スコアはおおむね同様であり，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後の治療効果が維持された（図 2.5.4-15）。

図 2.5.4-11.　　MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-741 試験



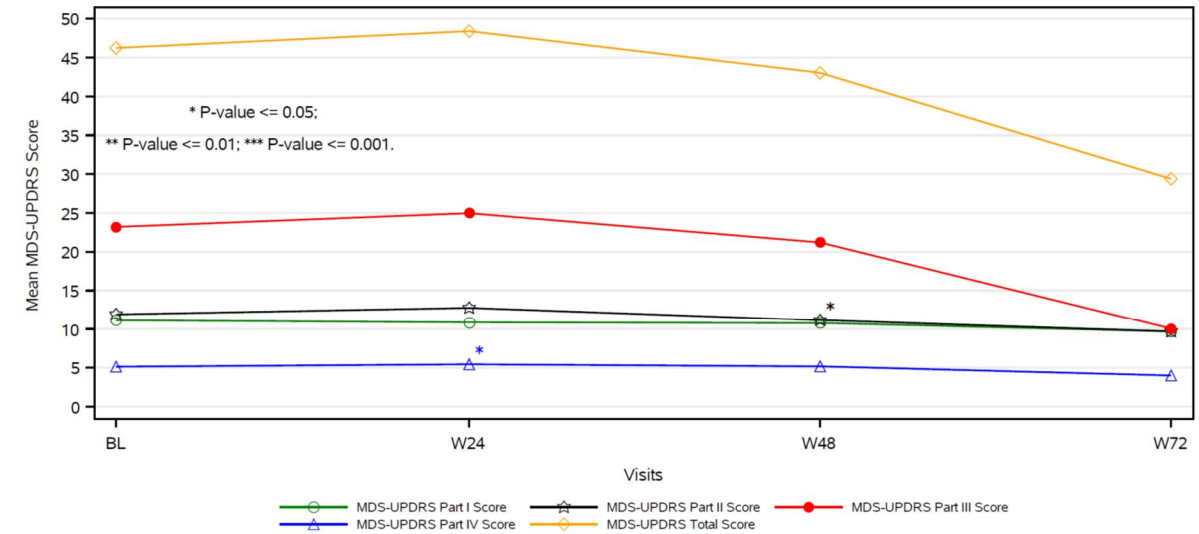
Total Score	244	222	224	211	203	201	193	160	132	116	108
Part I Score	244	222	225	212	203	203	193	168	141	121	108
Part II Score	244	222	225	212	203	203	193	168	141	121	108
Part III Score	244	222	224	211	203	200	193	157	132	116	108
Part IV Score	244	218	221	208	198	200	190	165	140	120	108

BL = ベースライン，D = 投与 X 日目，FAS = Full Analysis Set，MDS-UPDRS = 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度，W = 投与 X 週時

注：サンプルサイズについては，図の下を参照

Cross References：M15-741 試験 CSR Figure 14.2　8

図 2.5.4-12.　　MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-737 試験



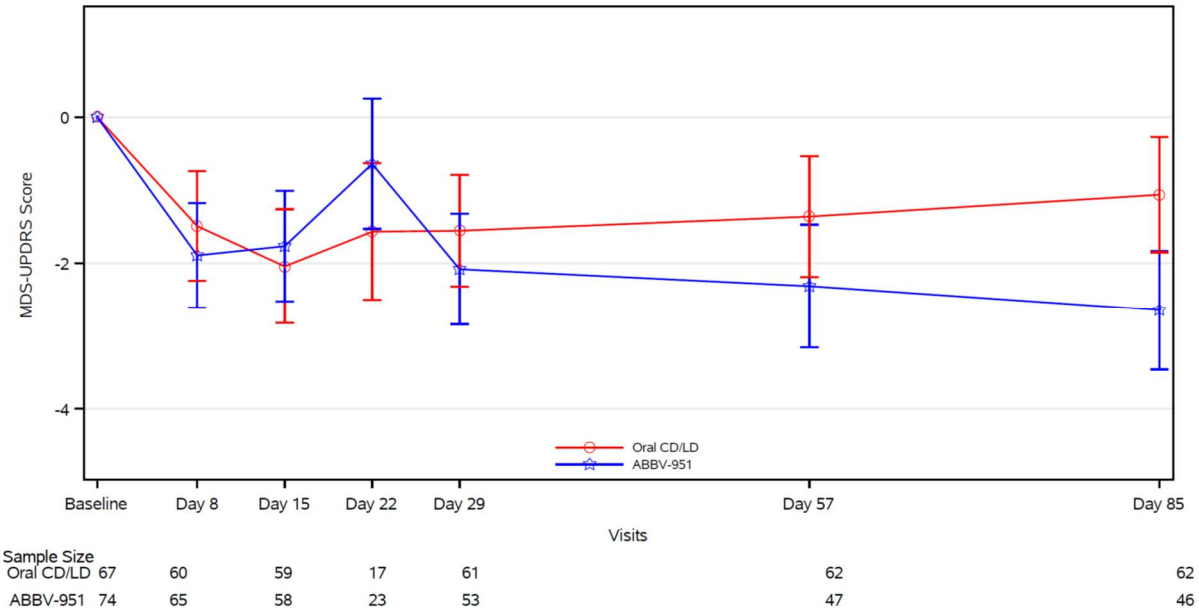
Total Score	81	69	24	3
Part I Score	81	73	29	3
Part II Score	81	73	29	3
Part III Score	81	69	24	3
Part IV Score	81	73	29	3

BL = ベースライン，FAS = Full Analysis Set，MDS-UPDRS = 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度，W = 投与 X 週時

注：サンプルサイズについては，図の下を参照

Cross References：M15-737 試験 CSR Figure 14.2__7

図 2.5.4-13. MDS-UPDRS Part II スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS）：M15-736 試験



Sample Size							
Oral CD/LD	67	60	59	17	61	62	62
ABBV-951	74	65	58	23	53	47	46

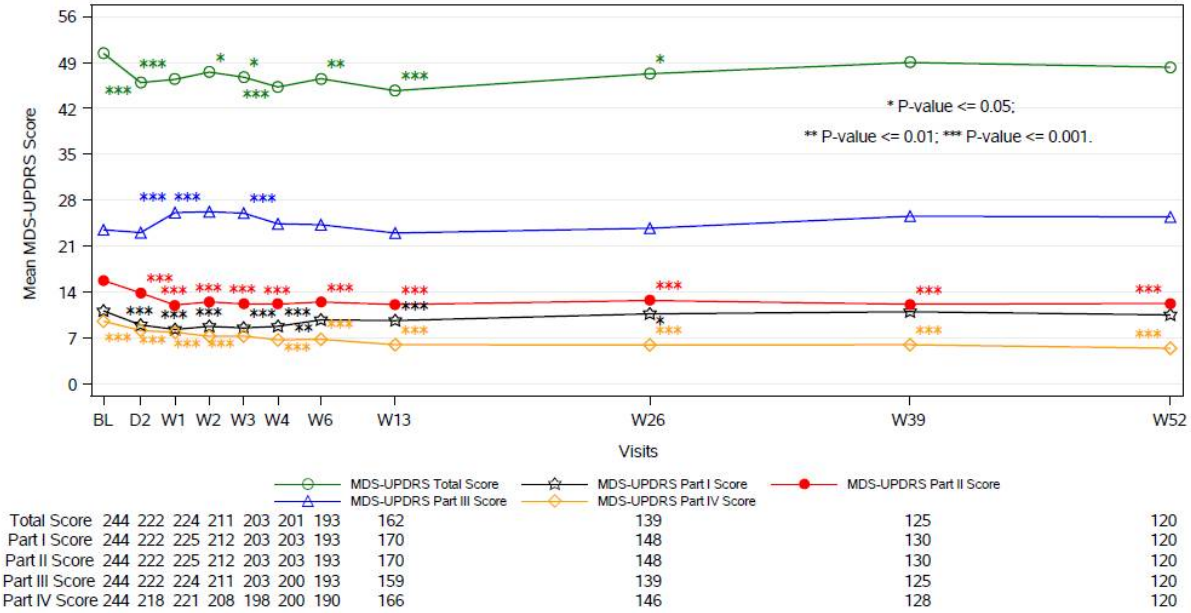
CD/LD = カルビドパ／レボドパ，FAS = Full Analysis Set，MDS-UPDRS = 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度

Note: Day 22 was an optional visit.

*P<=0.05,**P<=0.01,***P<=0.001, P-value reflects treatment difference between groups

Cross References：M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.5

図 2.5.4-14.　　MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-741 試験（更新時）



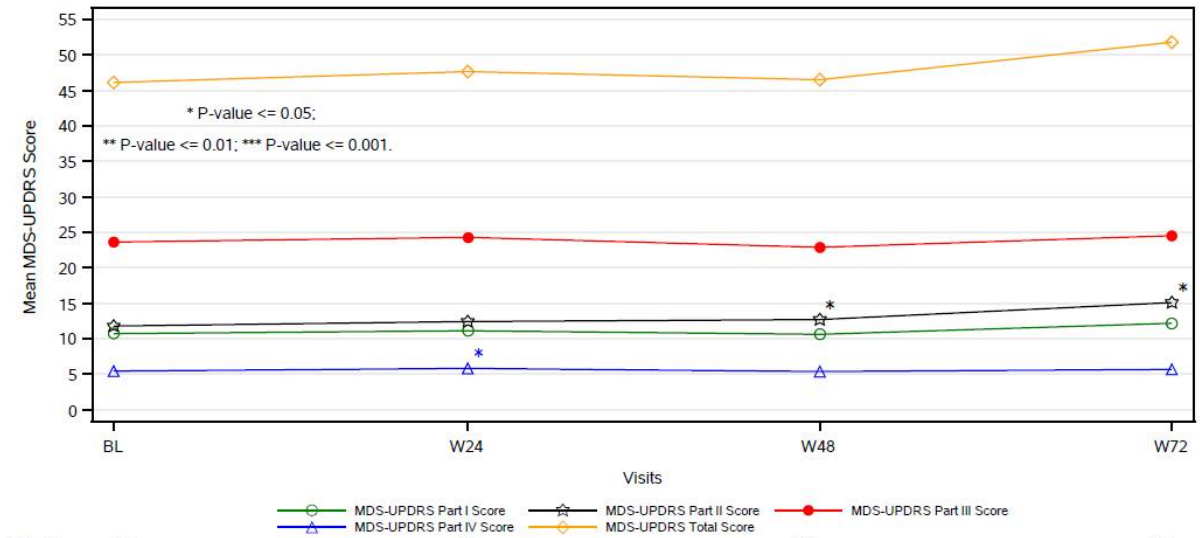
Total Score	244	222	224	211	203	201	193	162	139	125	120
Part I Score	244	222	225	212	203	203	193	170	148	130	120
Part II Score	244	222	225	212	203	203	193	170	148	130	120
Part III Score	244	222	224	211	203	200	193	159	139	125	120
Part IV Score	244	218	221	208	198	200	190	166	146	128	120

BL = ベースライン，D = 投与 X 日目，FAS = Full Analysis Set，MDS-UPDRS = 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度，W = 投与 X 週時

注：サンプルサイズについては，図の下を参照

Cross References：M15-741 試験 CSR update Figure 14.2__8

図 2.5.4-15.　　MDS-UPDRS スコアの推移（FAS）：M15-737 試験（更新時）



Total Score	106	79	57	12
Part I Score	106	83	64	12
Part II Score	106	83	64	12
Part III Score	106	79	56	12
Part IV Score	106	83	63	12

BL = ベースライン，FAS = Full Analysis Set，MDS-UPDRS = 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度，W = 投与 X 週時
注：サンプルサイズについては，図の下を参照
Cross References：M15-737 試験 CSR update Figure 14.2__7

2.5.4.4.3　　PDSS-2

申請時

M15-741 試験では，PDSS-2 合計スコア，夜間 PD スコア，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアは，すべての評価時点においてベースラインから改善した（nominal $P < 0.01$）（M15-741 試験 CSR Figure 14.2__9）。

M15-736 試験では，その他の副次評価項目（第 5 順位）である PDSS-2 合計スコアのベースラインから最終来院日までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.001$）。また，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアのベースラインからの最終評価時点までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.001$）（M15-736 試験 CSR Table 14.2__5）。

更新時

M15-741 試験では，PDSS-2 合計スコア，夜間 PD スコア，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアは，すべての評価時点においてベースラインから改善した（nominal $P < 0.01$）（M15-741 試験 CSR update Figure 14.2__9）。

2.5.4.4.4 生活の質

申請時

M15-741 試験では，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質，すなわち運動能力，日常生活動作，恥辱感及び身体的苦痛の各スコアは，ベースラインと比較して改善した（nominal $P < 0.05$）（M15-741 試験 CSR Table 14.2__4）。EQ-5D-5L 要約指標及び視覚的評価尺度（以下「VAS」）による結果も同様であった（M15-741 試験 CSR Table 14.2__5）。

M15-737 試験では，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標の投与後 48 週時までスコアの変化はみられず，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後の治療効果が維持された（M15-737 試験 CSR Table 14.2__3 及び Table 14.2__4）。

M15-736 試験では，その他の副次評価項目（第 6 順位）である PDQ-39 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.05$）。また，運動能力及び恥辱感の PDQ-39 ドメインスコアのベースラインからの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.05$）（M15-736 試験 CSR Table 14.2__6）。その他の副次評価項目（第 7 順位）である EQ-5D-5L 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量は，CD/LD 経口投与群と ABBV-951 投与群で差は認められなかった。EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.05$）（M15-736 試験 CSR Table 14.2__7）。

更新時

M15-741 試験では，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質，すなわち運動能力，日常生活動作，恥辱感及び身体的苦痛の各スコアは，ベースラインと比較して改善した（nominal $P < 0.05$）（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__4）。EQ-5D-5L 要約指標及び視覚的評価尺度（以下「VAS」）による結果も同様であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__5）。

M15-737 試験では，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標はベースラインから投与後 72 週時まで安定しており，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後の治療効果が維持された（M15-737 試験 CSR update Table 14.2__3 及び Table 14.2__4）。

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

2.5.4.5.1 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性

2.5.4.5.1.1 試験対象集団

申請時

M15-741 試験には 27 例の日本人が登録され，日本人部分集団の FAS は 27 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は 11 例（40.7%），治験薬投与継続中は 1 例（3.7%），治験薬投与中止は 15 例（55.6%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事

象並びに同意の撤回であり，各 6 例（22.2%）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.1.J）。Sample 1（18 例）では，投与開始後 12 週間において治験薬の投与を中止した被験者は 9 例（50.0%），治験薬投与継続中は 9 例（50.0%）であった。一方，Sample 2（9 例）では，投与開始後 12 週間において治験薬の投与を中止した被験者は 1 例（11.1%），治験薬投与継続中は 8 例（88.9%）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.2.J）。日本人部分集団の症例数が少ないことに注意は要するものの，中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，全体集団と同様に Sample 1 と比べて Sample 2 の中止例が大幅に減少した。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 63.3 歳（範囲：46～83 歳），65 歳以上の割合が 44.4%，体重の平均値が 56.23 kg（範囲：34.1～82.5 kg），女性が 51.9%であった。いくつかの項目で偏りが認められたものの，日本人部分集団と全体集団の被験者背景はおおむね同様であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__2.1.J 及び Japan Study Data Table 14.1__2.2.J）。なお，日本人部分集団の Sample 1 と Sample 2 では，Sample 2 で 65 歳未満の割合が高い以外は，両 Sample の被験者背景はおおむね同様であった。

M15-737 試験には M15-741 試験を完了した 11 例の日本人が登録され，日本人部分集団の FAS は 7 例であった。データカットオフ時点で治験薬投与継続中は 10 例（90.9%），治験薬投与中止は 1 例（9.1%）であり，治験薬の投与を中止した主な理由は有害事象であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.J）。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 61.0 歳（範囲：47～72 歳），65 歳以上の割合が 36.4%，体重の平均値が 61.45 kg（範囲：38.9～82.5 kg），女性が 36.4%であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__2.J）。

更新時

M15-741 試験には 27 例の日本人が登録され，日本人部分集団の FAS は 27 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は 12 例（44.4%），治験薬投与継続中は 0 例，治験薬投与中止は 15 例（55.6%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象及び同意の撤回であり，各 6 例（22.2%）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1.J）。M15-741 試験の Sample 1 と Sample 2 の投与開始後 12 週時点の被験者の治験薬投与状況は申請時と同一であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.2.J）。安全性解析対象集団の人口統計学的特性は，申請時と同様であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__2.1.J 及び Table 14.1__2.2.J）。また，日本人部分集団の Sample 1 と Sample 2 の被験者背景も申請時と同一であった。

M15-737 試験には M15-741 試験を完了した 12 例の日本人が登録され，日本人部分集団の FAS は 11 例であった。データカットオフ時点で治験薬投与継続中は 11 例（91.7%），治験薬投与中止は 1 例（8.3%）であり，治験薬の投与を中止した主な理由は有害事象であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__1.1.J）。安全性解析対象集団では，年齢の平均値が 61.1 歳（範囲：47～72 歳），65 歳以上の割合が 33.3%，体重の平均値が 61.52 kg（範囲：38.9～82.5 kg），女性が 33.3%であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__2.J）。

2.5.4.5.1.2 評価項目

2.5.4.5.1.2.1 パーキンソン病日誌

申請時

M15-741 試験では，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間（ジスキネジアを伴わない平均「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間の合計）は，投与 1 週時（nominal $P < 0.05$），6 週時（nominal $P < 0.05$），39 週時（nominal $P < 0.01$）及び 52 週時（nominal $P < 0.01$）にベースラインと比較して改善が認められた。標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 1 週時（nominal $P < 0.05$），39 週時（nominal $P < 0.05$）及び 52 週時（nominal $P < 0.05$）にベースラインと比較して改善が認められた。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 1.25 時間，52 週時に 3.26 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 26 週時に 0.89 時間，投与 52 週時に 2.92 時間減少した。標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 2.40 時間，投与 52 週時に 4.49 時間増加した（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Figure 14.2__7.1.J 及び Table 14.2__1.4）。また，登録時期別（Sample 1 及び Sample 2）についても，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は増加する傾向，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間は減少する傾向が認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__1.7.J）。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインと比較して著しく減少した。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 93.3%に対して投与 1 週時には 29.4%であった。また，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 0%に対して，投与 1 週時には 41.2%であった。これらの改善は，投与 52 週時まで持続した（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__1.5.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，「オン」時間が増加，「オフ」時間が減少し，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間の M15-737 試験のベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）からの変化量は小さく，日本人被験者数は少ないものの，全体集団の結果と同様の有効性の維持が示された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Figure 14.2__6.1.J 及び Table 14.2__1.3）。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，投与 36 週にわたってベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）と比較して減少した（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__1.4.J）。日本人被験者数が限られてはいたものの，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

更新時

M15-741 試験では，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間（ジスキネジアを伴わない平均「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間の合計）は，投与 1 週時（nominal $P<0.05$），6 週時（nominal $P<0.05$），39 週時（nominal $P<0.01$）及び 52 週時（nominal $P<0.01$）にベースラインと比較して改善が認められた。標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 1 週時（nominal $P<0.05$），39 週時（nominal $P<0.05$）及び 52 週時（nominal $P<0.05$）にベースラインと比較して改善が認められた。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 1.25 時間，52 週時に 2.74 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，投与 26 週時に 0.89 時間，投与 52 週時に 2.41 時間減少した。標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は，ベースラインと比較して投与 26 週時に 2.40 時間，投与 52 週時に 4.22 時間増加した（M15-741 試験 CSR update Figure 14.2__7.1.J 及び Table 14.2__1.4）。また，登録時期別（Sample 1 及び Sample 2）についても，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間は増加する傾向，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間は減少する傾向が認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__1.7.J）。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインと比較して著しく減少した。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 93.3%に対して投与 1 週時には 29.4%であった。また，覚醒時にジスキネジアを伴わない「オン」状態を呈する被験者の割合は，ベースラインの 0%に対して，投与 1 週時には 41.2%であった。これらの改善は，投与 52 週時まで持続した（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__1.5.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，「オン」時間が増加，「オフ」時間が減少し，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間の M15-737 試験のベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）からの変化量は小さく，日本人被験者数は少ないものの，全体集団の結果と同様の有効性の維持が示された（M15-737 試験 CSR update Figure 14.2__6.1.J 及び Table 14.2__1.3）。朝の無動状態を呈する被験者の割合は，投与 60 週にわたってベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）と比較して減少した（M15-737 試験 CSR update Table 14.2__1.4.J）。日本人被験者数が限られてはいたものの，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

2.5.4.5.1.2.2 MDS-UPDRS

申請時

M15-741 試験では，MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアは，すべての評価時点においてベースラインと比較して数値的に改善しており，投与 2 日目（nominal $P < 0.01$）及び投与 1 週時（nominal $P < 0.05$）ではベースラインと比較して改善が認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Figure 14.2__8.J 及び Japan Study Data Table 14.2__2.1.J）。MDS-UPDRS Part IV の運動合併症スコアは，投与 3 週時を除くすべての評価時点においてベースラインと比較して数値的に改善しており，投与 2 日目（nominal $P < 0.01$）及び投与 2 週時（nominal $P < 0.05$）ではベースラインと比較して改善が認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__2.1.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界があり，また，評価時点によっては改善が認められなかったスコアがあったものの，日本人被験者の傾向として，M-EDL スコア及び運動合併症スコアはいずれもベースラインから改善傾向を認め，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，日本人被験者数は少ないものの，ベースラインから投与 48 週時までの MDS-UPDRS スコアは，全体集団とおおむね同様の推移を示した。これは，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与したときのスコアとも同様であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Figure 14.2__7.J 及び Japan Study Data Table 14.2__2.1.J）。

更新時

M15-741 試験では，MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアは，すべての評価時点においてベースラインと比較して数値的に改善しており，投与 2 日目（nominal $P < 0.01$）及び投与 1 週時（nominal $P < 0.05$）ではベースラインと比較して改善が認められた（M15-741 試験 CSR update Figure 14.2__8.J 及び Table 14.2__2.1.J）。MDS-UPDRS Part IV の運動合併症スコアは，投与 3 週時を除くすべての評価時点においてベースラインと比較して数値的に改善しており，投与 2 日目（nominal $P < 0.01$）及び投与 2 週時（nominal $P < 0.05$）ではベースラインと比較して改善が認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__2.1.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界があり，また，評価時点によっては改善が認められなかったスコアがあったものの，日本人被験者の傾向として，M-EDL スコア及び運動合併症スコアはいずれもベースラインから改善傾向を認め，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，日本人被験者数は少ないものの，ベースラインから投与 72 週時までの MDS-UPDRS スコアは，全体集団とおおむね同様の推移を示した。これは，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与したときのスコアとも同様であった（M15-737 試験 CSR update Figure 14.2__7.J 及び Table 14.2__2.1.J）。

2.5.4.5.1.2.3 PDSS-2

申請時

M15-741 試験において，PDSS-2 合計スコア，夜間 PD スコア，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアの変化に，一定の傾向は認められなかった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__3.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，全体集団で認められたベースラインからの改善は認められなかった。

更新時

M15-741 試験において，PDSS-2 合計スコア，夜間 PD スコア，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアの変化に，一定の傾向は認められなかった（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__3.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，全体集団で認められたベースラインからの改善は認められなかった。

2.5.4.5.1.2.4 生活の質

申請時

M15-741 試験では，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質のうち，恥辱感及び身体的苦痛の各スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善傾向がみられた。EQ-5D-5L 要約指標及び VAS は，投与 52 週にわたって，おおむねベースラインからの改善が認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__4.J 及び Japan Study Data Table 14.2__5.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質（恥辱感及び身体的苦痛の各スコア），並びに EQ-5D-5L 要約指標及び VAS については，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，全体集団と同様，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標の投与後 48 週時までスコアの変化はみられなかった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.2__3.J 及び Japan Study Data Table 14.2__4.J）。

更新時

M15-741 試験では，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質のうち，恥辱感及び身体的苦痛の各スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善傾向がみられた。EQ-5D-5L 要約指標及び VAS は，投与 52 週にわたって，おおむねベースラインからの改善が認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__4.J 及び Table 14.2__5.J）。日本人被験者数が限られていたこと，評価時点によっては更に少数例での評価となったことなどの限界はあるが，日本人被験者の傾向として，PDQ-39 要約指標による PD 及び健康に関連した生活の質（恥辱感

及び身体的苦痛の各スコア），並びに EQ-5D-5L 要約指標及び VAS については，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。

M15-737 試験では，全体集団と同様，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標はベースラインから投与後 72 週時まで安定していた（M15-737 試験 CSR update Table 14.2__3.J 及び Table 14.2__4.J）。

2.5.4.5.2 部分集団解析

M15-741 試験では，2.5.4.2.3 項において定義された部分集団解析の結果，有効性解析の結果とおおむね一致していた（M15-741 試験 CSR Table 14.2__1.4）。ただし，白人を除く人種及び日本を含むいくつかの地域の被験者数は少なく，解析実施要件を満たしていない。更新時データも申請時データと同様の結果であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.2__1.4）。

M15-737 試験では，2.5.4.2.3 項において定義された部分集団解析の結果，各部分集団の有効性解析の結果に対する影響は認められなかった（M15-737 試験 CSR Table 14.2__1.3）。更新時データも申請時データと同様の結果であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.2__1.3）。

M15-736 試験では，2.5.4.2.3 項において定義された主要評価項目の部分集団解析の結果，性別，人種，実施国，PD 罹病期間，ドパミンアゴニストの併用及び LD の用量（低用量又は高用量）について，主要有効性評価項目に対する投与群と部分集団との交互作用は認められなかった。各部分集団の差異については，おおむね，主要有効性解析の結果との矛盾は見られなかった（M15-736 試験 CSR Figure 14.2__12.6 及び Table 14.2__9.1）。

2.5.4.6 効果の持続，耐薬性

LD の薬物動態や作用機序を考慮すると，ABBV-951 の投与中止後の効果の持続は期待できない。ABBV-951 の CSCI により，被験者ごとに調節された治療域内で血漿中濃度が安定して維持され（2.7.2 項），耐薬性は認められなかった。

2.5.4.7 有効性のまとめ

第 III 相試験における ABBV-951 の有効性評価に基づき，ABBV-951 は進行期 PD における下記の運動症状を改善することが示された。

- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない「オン」時間の延長
- 「オフ」時間の減少
- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴う「オン」時間の減少
- ジスキネジアを伴わない「オン」時間の延長
- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない「オン」時間延長の維持，「オフ」時間減少の維持

また，ABBV-951 により PD と関係した朝の無動の減少，睡眠症状の改善，生活の質の改善，及び健康アウトカムの測定可能な改善が示された。

M15-741 試験及び M15-737 試験における日本人被験者数が限られていたことから限界はあるものの，日本人部分集団の有効性は全体集団とおおむね同様であった。

2.5.4.8 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験

ABBV-951（ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物）を 1 日 24 時間の持続皮下注入（以下「CSCI」）したときの安全性は，非盲検国際共同第 III 相試験として実施した M15-741 試験（5.3.5.2-1 項［申請時］及び 5.3.5.2-1-2 項［更新時］），その継続投与試験である M15-737 試験（5.3.5.2-2 項［申請時］及び 5.3.5.2-2-2 項［更新時］）及び海外で実施した二重盲検第 III 相試験である M15-736 試験（5.3.5.1-1 項）の臨床成績を評価資料として評価した（表 2.7.4-1 及び表 2.7.3-1）。

第 III 相試験の M15-741 試験は，経口パーキンソン病（以下「PD」）治療薬では運動症状を十分にコントロールできないレボドパ（以下「LD」）反応性の特発性 PD 患者を対象とした ABBV-951 単群の日本人を含む非盲検国際共同試験であり，主要目的として 52 週間投与時の長期安全性及び忍容性を評価し，副次目的は有効性の評価であった。M15-741 試験の継続投与試験である M15-737 試験は，M15-741 試験を完了した被験者を対象とした ABBV-951 単群の日本人を含む非盲検国際共同第 III 相試験であり，主要目的は 96 週間投与時の長期安全性及び忍容性の評価であり，副次目的は有効性の評価であった。M15-741 試験及び M15-737 試験は実施中であり，各試験の治験総括報告書（以下「CSR」）のデータカットオフ日は，いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。申請後に更新した M15-741 試験及び M15-737 試験の CSR（CSR update）のデータカットオフ日はいずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

海外で実施された第 III 相試験の M15-736 試験は，投与期間 12 週間の二重盲検実薬対照並行群間比較試験であり，現在の治療ではコントロール不十分な運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者を対象とし，カルビドパ／レボドパ（以下「CD/LD」）速放性製剤経口投与と比較して，ABBV-951 CSCI の優越性を示すことを主要目的とし，安全性及び忍容性を副次目的とした。

2.5.5.2 安全性の評価方法

安全性評価に用いた第 III 相試験 3 試験（M15-741 試験，M15-737 試験及び M15-736 試験）の安全性の解析は，安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は，非盲検試験である M15-741 試験及び M15-737 試験では，治験薬が投与されたすべての被験者とし，二重盲検試験である M15-736 試験では，二重盲検期に治験薬が投与されたすべての被験者とし，被験者はいずれの投与群に割り付けられたかにかかわらず，実際に投与された治験薬に基づいて投与群に割り振られた。

また，日本人を含む国際共同第 III 相試験である M15-741 試験及び M15-737 試験では，日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象とした（M15-741 試験 CSR Appendix 16.1__9.3 Japan Study Data，M15-741 試験 CSR update，M15-737 試験 CSR Appendix 16.1__9.3 Japan Study Data，M15-737 試験 CSR update）。

安全性の評価項目は，有害事象（治験薬投与後に発現した有害事象），臨床検査，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数），体重（体格指数［以下「BMI」］を含

む），心電図（以下「ECG」），注入部位反応，PD における衝動制御障害の評価尺度（以下「QUIP-RS」）及びコロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）とした。なお，有害事象は，治験薬投与開始日から投与終了後 30 日までに発現した又は重症度が悪化した有害事象とした。また，本項では M15-736 試験について二重盲検期の治験薬投与後に発現した有害事象を示した。

2.5.5.3 曝露状況

申請時

M15-741 試験では，全体集団で治験薬が 244 例に投与され，治験薬の投与が 103 例（42.2%）で中止され，投与期間（52 週間）の完了例は，115 例（47.1%）であった。安全性解析対象集団は，244 例であった（M15-741 試験 CSR Table 14.1__1.1.1）。

M15-741 試験では，予想を上回る脱落・中止例が認められ，その根本原因は注入部位の有害事象の発現及び投与システム使用の困難が考えられたことから，無菌操作を含む注入セットの使用方法に関する再教育を実施するとともに，使いやすさがより優れていると考えられる注入セット（Neria Guard）も使用できるように治験実施計画書の改訂（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を行った。これらの改善策は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに完全に実施されたことから，それよりも前に登録された被験者を Sample 1，それ以降に登録された被験者を Sample 2 として登録時期別に有害事象を要約した。

登録時期について，Sample 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前に登録された）の被験者数は 157 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 33.2%（81 例），治験薬投与継続中の被験者はおらず，治験薬の投与中止は 31.1%（76 例）であった。一方，Sample 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録された）の被験者数は 87 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 13.9%（34 例），治験薬投与継続中は 10.7%（26 例），治験薬の投与中止は 11.1%（27 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.1__1.1.1 及び Table 14.1__1.1.2）。中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，Sample 1 と比べて Sample 2 の治験薬の投与中止例が大幅に減少した。

被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 229.7 日，投与の中断を除いたときに 223.6 日であった。投与の中断を含めた場合でもあるいは中断を除いた場合でも（以下「治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず」），被験者の約 50%は治験薬に 274 日以上曝露され，被験者の約 70%は 92 日以上曝露された。投与の中断を含めて，145 例（59.4%）が少なくとも 6 ヵ月間（180 日）ABBV-951 に曝露され，137 例（56.1%）が投与の中断を除いて少なくとも 6 ヵ月間 ABBV-951 に曝露された（M15-741 試験 CSR Table 14.1__10）。

M15-737 試験では，治験薬が 105 例に投与され，データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で治験薬の投与が中止された被験者は 8 例（7.6%）であった。安全性解析対象集団は，105 例であった（M15-737 試験 CSR Table 14.1__1.1）。

被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 239.1 日，投与の中断を除いたときに 238.6 日であった。被験者の 69.5%は，治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず，治験薬に 169 日以上曝露された（M15-737 試験 CSR Table 14.1__10）。投与の中断をした 11 例の被験者の 72.7%（8 例）は 1 日未満の中断であった（M15-737 試験 CSR Table 14.1__12.2）。

M15-736 試験では，145 例がランダム化され，141 例に治験薬が投与され，治験薬の投与が 31 例（22.0%）で中止され，治験薬の投与を完了した被験者は 110 例（78.0%）であった。安全性解析対象集団は 141 例であった。また，42 例（29.8%）で治験薬の投与が中断された（ABBV-951 投与群で 22 例，CD/LD 経口投与群で 20 例）が，中断は多くの被験者で 1 日未満であった（M15-736 試験 CSR Table 14.1__1.1）。

ABBV-951 投与群では，74 例に治験薬が投与され，治験薬の投与が 26 例（35.1%）で中止され，治験薬の投与を完了した被験者は 48 例（64.9%）であった。CD/LD 経口投与群では，67 例に治験薬が投与され，治験薬の投与が 5 例（7.5%）で中止され，治験薬の投与を完了した被験者は 62 例（92.5%）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.1__1.1）。

治験薬の投与中断の平均日数は，ABBV-951 投与群で 4.9 日，CD/LD 経口投与群で 2.5 日であった。

被験者が治験薬に曝露された平均日数は，ABBV-951 投与群で 62.4 日，CD/LD 経口投与群で 81.5 日であった。ABBV-951 投与群の被験者の 64.9%（48 例）及び CD/LD 経口投与群の被験者の 94.0%（63 例）は治験薬に 58 日以上曝露され，それぞれ被験者の 64.9%（48 例）及び 92.5%（62 例）は，12 週間の投与期間を完了した（M15-736 試験 CSR Table 14.1__10 及び Table 14.1__1.1）。

更新時

M15-741 試験では，全体集団で治験薬が 244 例に投与され，治験薬の投与が 107 例（43.9%）で中止され，投与期間（52 週間）の完了例は，125 例（51.2%）であった。安全性解析対象集団は，244 例であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1）。

登録時期について，Sample 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前に登録された）の被験者数は 157 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 33.2%（81 例），治験薬投与継続中の被験者はおらず，治験薬の投与中止は 31.1%（76 例）であった。一方，Sample 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録された）の被験者数は 87 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 18.0%（44 例），治験薬投与継続中は 4.9%（12 例），治験薬の投与中止は 12.7%（31 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1 及び Table 14.1__1.1.2）。中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，Sample 1 と比べて Sample 2 の治験薬の投与中止例が大幅に減少した。

被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 238.2 日，投与の中断を除いたときに 232.0 日であった。投与の中断を含めた場合でもあるいは中断を除いた場合でも（以下「治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず」），被験者の約 55%は治験薬に 274 日以上曝露され，被験者の約 70%は 92 日以上曝露された。投与の中断を含めて，153 例（62.7%）が

少なくとも 6 ヵ月間（180 日）ABBV-951 に曝露され，145 例（59.4%）が投与の中断を除いて少なくとも 6 ヵ月間 ABBV-951 に曝露された（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__10）。

M15-737 試験では，治験薬が 116 例に投与され，データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で治験薬の投与が中止された被験者は 11 例（9.5%）であった。安全性解析対象集団は，116 例であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__1.1）。

被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 320.8 日，投与の中断を除いたときに 320.1 日であった。被験者の 71.6%は，治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず，治験薬に 169 日以上曝露された（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__10）。投与の中断をした 15 例の被験者の 66.7%（10 例）は 1 日未満の中断であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__12.2）。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の概要

M15-741 試験

申請時

M15-741 試験の全試験期間での有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。

ABBV-951 の有害事象の発現割合は，低用量集団及び高用量集団で類似していた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.2）。そのため，有害事象の結果は，全体集団で記載することとした。

全体集団（244 例）で，すべての有害事象の発現割合は 94.3%（230 例）であった（表 2.5.5-1）。発現割合が 10%以上の有害事象は，注入部位紅斑 51.2%（125 例），注入部位結節 27.9%（68 例），注入部位蜂巣炎 23.0%（56 例），注入部位浮腫 19.3%（47 例），幻覚 16.8%（41 例），転倒 16.0%（39 例），注入部位疼痛 15.6%（38 例），注入部位反応 12.7%（31 例），不安 11.5%（28 例），注入部位膿瘍 10.7%（26 例）及び浮動性めまい 10.2%（25 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.15）。

重度の有害事象の発現割合は 25.4%（62 例）であり，他の多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.4）。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 91.8%（224 例）であり，発現割合が 10%以上の有害事象は，注入部位紅斑 48.4%（118 例），注入部位結節 27.9%（68 例），注入部位蜂巣炎 21.3%（52 例），注入部位浮腫 18.9%（46 例），幻覚 14.8%（36 例），注入部位疼痛 13.9%（34 例）及び注入部位反応 12.7%（31 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.6）。

死亡に至った有害事象の発現割合は 1.2%（3 例）であり，これらの有害事象（心肺停止，脳圧排効果及び硬膜下血腫，脳血管発作）は，ABBV-951 との関連なしと判定された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__2.1）。

重篤な有害事象の発現割合は 25.0%（61 例）であり，発現が 3 例以上の重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎が 10 例（4.1%），注入部位膿瘍が 8 例（3.3%），幻覚が 7 例（2.9%），パーキ

ンソン病及び精神病性障害が各 6 例（2.5%），敗血症及び尿路感染が各 4 例（1.6%），肺炎が 3 例（1.2%）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.11.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 25.4%（62 例）であり，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 5.7%（14 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象（発現が 3 例以上）は，幻覚が 10 例（4.1%），注入部位紅斑及び注入部位蜂巣炎が各 9 例（3.7%），ジスキネジアが 5 例（2.0%），注入部位結節及び注入部位浮腫が各 4 例（1.6%），注入部位反応，注入部位膿瘍，パーキンソン病及びオンオフ現象が各 3 例（1.2%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは，重症度が中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.8.1 及び Table 14.3__2.4）。

治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 70.1%（171 例）の被験者で報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.1）。発現割合が 10%以上の当該有害事象は，ABBV-951 の不具合に関連した有害事象で注入部位紅斑 19.3%（47 例）及び注入部位結節 13.1%（32 例），[redacted] 注入セットの不具合に関連した有害事象で注入部位紅斑 21.3%（52 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.10.5）。

すべての有害事象について，用量（低用量及び高用量），性別（男性及び女性），人種（白人，アジア人及びその他），年齢（65 歳未満及び 65 歳以上），PD 罹病期間（診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上）及び地域（北米，欧州及びオーストラリア，並びに日本）を部分集団として解析を行った。その結果，有害事象の発現割合は，ABBV-951 の低用量及び高用量で同程度であり，また，年齢，人種，性別，PD 罹病期間及び地域の部分集団の有害事象の発現割合は，全体集団と類似していた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.3 及び Table 14.3__1.2）。

登録時期別の有害事象の発現割合は，Sample 1（157 例）で，すべての有害事象が 96.8%（152 例），治験薬と関連ありの有害事象が 94.9%（149 例），死亡に至った有害事象が 1.9%（3 例），重篤な有害事象が 28.0%（44 例），治験薬の投与中止に至った有害事象が 31.2%（49 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 82.2%（129 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.5）。Sample 2（87 例）では，すべての有害事象が 89.7%（78 例），治験薬と関連ありの有害事象が 86.2%（75 例），重篤な有害事象が 19.5%（17 例），治験薬の投与中止に至った有害事象が 14.9%（13 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 48.3%（42 例）であり，死亡に至った有害事象はなかった。

すべての有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬と関連ありの有害事象及び治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象の発現割合は，Sample 1 と比較して Sample 2 で低かった。

更新時

M15-741 試験の全試験期間での有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

ABBV-951 の有害事象の発現割合は，低用量集団及び高用量集団で類似していた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.2）。そのため，有害事象の結果は，全体集団で記載することとした。

全体集団（244 例）で，すべての有害事象の発現割合は 94.3%（230 例）であった（表 2.5.5-2）。発現割合が 10%以上の有害事象は，注入部位紅斑 51.6%（126 例），注入部位結節 28.3%（69 例），注入部位蜂巣炎 23.0%（56 例），注入部位浮腫 19.3%（47 例），幻覚 17.2%（42 例），転倒 16.4%（40 例），注入部位疼痛 15.6%（38 例），注入部位反応 12.3%（30 例），不安 11.9%（29 例），注入部位膿瘍 11.1%（27 例）及び浮動性めまい 10.2%（25 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.15）。

重度の有害事象の発現割合は 25.8%（63 例）であり，他の多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.4）。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 91.8%（224 例）であり，発現割合が 10%以上の有害事象は，注入部位紅斑 48.8%（119 例），注入部位結節 28.3%（69 例），注入部位蜂巣炎 21.3%（52 例），注入部位浮腫 18.9%（46 例），幻覚 15.2%（37 例），注入部位疼痛 13.9%（34 例），注入部位反応 12.3%（30 例）及び注入部位膿瘍 10.2%（25 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.6）。

死亡に至った有害事象の発現割合は 1.2%（3 例）で，すべて申請時と同一の事象であり，申請時データカットオフ以降に死亡した被験者はいなかった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__2.1）。

重篤な有害事象の発現割合は 25.8%（63 例）であり，発現が 3 例以上の重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎が 10 例（4.1%），注入部位膿瘍が 8 例（3.3%），幻覚が 7 例（2.9%），パーキンソン病及び精神病性障害が各 6 例（2.5%），尿路感染が 4 例（1.6%），肺炎及び敗血症が各 3 例（1.2%）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.11.1）。なお，申請時データで敗血症を発現した 4 例のうちの 1 例の有害事象名が四肢膿瘍に修正された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 25.8%（63 例）であり，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は 5.7%（14 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象（発現が 3 例以上）は，幻覚が 10 例（4.1%），注入部位紅斑及び注入部位蜂巣炎が各 9 例（3.7%），注入部位結節及びジスキネジアが各 5 例（2.0%），注入部位浮腫が 4 例（1.6%），注入部位反応，注入部位膿瘍，パーキンソン病及びオンオフ現象が各 3 例（1.2%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは，重症度が中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.8.1 及び Table 14.3__2.4）。

治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 70.9%（173 例）の被験者で報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.1）。発現割合が 10%以上の当該有害事象は，ABBV-951 の不具合に関連した有害事象で注入部位紅斑 19.3%（47 例）及び注入部位結節 13.1%（32 例），[redacted] 注入セットの不具合に関連した有害事象で注入部位紅斑 21.3%（52 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.10.5）。

すべての有害事象について，用量（低用量及び高用量），性別（男性及び女性），人種（白人，アジア人及びその他），年齢（65 歳未満及び 65 歳以上），PD 罹病期間（診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上）及び地域（北米，欧州及びオーストラリア，並びに日本）を部分集団として解析を行った。その結果，有害事象の発現割合は，ABBV-951 の低用量及び高用量で同程

度であり，また，年齢，人種，性別，PD 罹病期間及び地域の部分集団の有害事象の発現割合は，全体集団と類似していた（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.3 及び Table 14.3__1.2）。

登録時期別の有害事象の発現割合は，Sample 1（157 例）で，すべての有害事象が 96.8%（152 例），治験薬と関連ありの有害事象が 94.9%（149 例），死亡に至った有害事象が 1.9%（3 例），重篤な有害事象が 28.0%（44 例），治験薬の投与中止に至った有害事象が 31.2%（49 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 82.8%（130 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.5.1）。Sample 2（87 例）では，すべての有害事象が 89.7%（78 例），治験薬と関連ありの有害事象が 86.2%（75 例），重篤な有害事象が 21.8%（19 例），治験薬の投与中止に至った有害事象が 16.1%（14 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 49.4%（43 例）であり，死亡に至った有害事象はなかった。

すべての有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬と関連ありの有害事象及び治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象の発現割合は，Sample 1 と比較して Sample 2 で低かった。

M15-737 試験

申請時

M15-737 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示す。

ABBV-951 の有害事象の発現割合は，低用量集団及び高用量集団で類似していた。そのため，有害事象の結果は，全体集団で記載することとした（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.1）。

全体集団（105 例）で，すべての有害事象の発現割合は 62.9%（66 例）であった。全体集団で 5 例以上発現した有害事象は，注入部位紅斑が 13 例（12.4%），転倒及び注入部位蜂巣炎が各 12 例（11.4%），幻覚が 7 例（6.7%），便秘及びオンオフ現象が各 5 例（4.8%）であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.15）。

重度の有害事象の発現割合は 11.4%（12 例）であり，多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.4）。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 41.9%（44 例）であり，5 例以上発現した有害事象は，注入部位蜂巣炎が 11 例（10.5%），注入部位紅斑が 10 例（9.5%），オンオフ現象が 5 例（4.8%）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.6）。

死亡に至った有害事象の発現割合は 2.9%（3 例）であり，これらの有害事象（パーキンソン病 2 例，誤嚥及び窒息 1 例）は，治験責任医師により ABBV-951 との関連なしと判定された M15-737 試験 CSR Table 14.3__2.1）。

重篤な有害事象の発現割合は 16.2%（17 例）であり，発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎，転倒，股関節部骨折，パーキンソン病及び精神病性障害が各 2 例（1.9%）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.11.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.8%（5 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，パーキンソン病が 1.9%（2 例），注入部位発疹，注入部位蜂巣炎，誤嚥及び窒息が各 1.0%（1 例）であった。パーキンソン病の 2 例，誤嚥及び窒息の 1 例は，死亡に

至った有害事象であった。これらは，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.8.1 及び Table 14.3__2.4）。

治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 24.8%（26 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.1）。発現が 3 例以上の有害事象は，ABBV-951 の不具合に関連した有害事象で注入部位蜂巣炎 3.8%（4 例）及び注入部位紅斑 2.9%（3 例），Neria guard 注入セットの不具合に関連した有害事象で注入部位蜂巣炎 4.8%（5 例）及び注入部位紅斑 2.9%（3 例）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.5.3）。

すべての有害事象について，用量（低用量及び高用量），性別（男性及び女性），人種（白人，アジア人及びその他），年齢（65 歳未満及び 65 歳以上），PD 罹病期間（診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上），地域（北米，欧州及びオーストラリア，並びに日本）を部分集団として解析を行った。その結果，有害事象の発現割合は，ABBV-951 の低用量及び高用量で同程度であり，また，年齢，人種，性別，PD 罹病期間及び地域による部分集団に基づく有害事象の発現割合と違いを認めなかった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.3 及び Table 14.3__1.2）。

更新時

M15-737 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示す。

ABBV-951 の有害事象の発現割合は，低用量集団及び高用量集団で類似していた。そのため，有害事象の結果は，全体集団で記載することとした（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.1）。

全体集団（116 例）で，すべての有害事象の発現割合は 75.9%（88 例）であった。全体集団で 5 例以上発現した有害事象は，注入部位紅斑が 19 例（16.4%），注入部位蜂巣炎が 16 例（13.8%），転倒が 14 例（12.1%），幻覚が 9 例（7.8%），不安が 8 例（6.9%），オンオフ現象及びパーキンソン病が各 7 例（6.0%），便秘，注入部位内出血，注入部位結節，COVID-19 及び尿路感染が各 5 例（4.3%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.15）。

重度の有害事象の発現割合は 17.2%（20 例）であり，多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.4）。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 51.7%（60 例）であり，5 例以上発現した有害事象は，注入部位紅斑が 16 例（13.8%），注入部位蜂巣炎が 15 例（12.9%），オンオフ現象が 7 例（6.0%），注入部位内出血，注入部位結節及び幻覚が各 5 例（4.3%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.6）。

死亡に至った有害事象の発現割合は 2.6%（3 例）で，すべて申請時と同一の事象であり，申請時データカットオフ以降に死亡した被験者はいなかった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__2.1）。

重篤な有害事象の発現割合は 22.4%（26 例）であり，発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎が 5 例（4.3%），転倒及びパーキンソン病が各 3 例（2.6%），股関節部骨折，変形性関節症及び精神病性障害が各 2 例（1.7%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.11.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.0%（7 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，パーキンソン病及び注入部位蜂巣炎が各 1.7%（2 例），注入部位発疹，注入部位膿瘍，誤嚥及び窒息が各 0.9%（1 例）であった。パーキンソン病の 2 例，誤嚥及び窒息の 1 例は，死亡に至った有害事象であった。これらは，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.8.1 及び Table 14.3__2.4）。

治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 37.1%（43 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.1）。発現例数が 3 例以上の有害事象は，ABBV-951 の不具合に関連した有害事象で注入部位蜂巣炎 6.9%（8 例）及び注入部位紅斑 4.3%（5 例），Neria guard 注入セットの不具合に関連した有害事象で注入部位蜂巣炎 6.0%（7 例）及び注入部位紅斑 5.2%（6 例），カテーテル留置部位内出血及び注入部位結節が各 2.6%（3 例），[redacted] 注入セットの不具合に関連した有害事象でオンオフ現象 2.6%（3 例）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.5.3）。

すべての有害事象について，用量（低用量及び高用量），性別（男性及び女性），人種（白人，アジア人及びその他），年齢（65 歳未満及び 65 歳以上），PD 罹病期間（診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上），地域（北米，欧州及びオーストラリア，並びに日本）を部分集団として解析を行った。その結果，有害事象の発現割合は，ABBV-951 の低用量及び高用量で同程度であり，また，年齢，人種，性別，PD 罹病期間及び地域による部分集団に基づく有害事象の発現割合と違いを認めなかった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.3 及び Table 14.3__1.2）。

M15-736 試験

M15-736 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-5 に示す。

二重盲検期のすべての有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群（74 例）で 85.1%（63 例），CD/LD 経口投与群（67 例）で 62.7%（42 例）であった。

発現割合がいずれかの投与群で 10%以上の有害事象は，ABBV-951 投与群では，注入部位の有害事象（注入部位紅斑 27.0%［20 例］，注入部位疼痛 25.7%［19 例］，注入部位蜂巣炎 18.9%［14 例］，注入部位浮腫 12.2%［9 例］）及びジスキネジア 10.8%（8 例）であり，CD/LD 経口投与群では，転倒 17.9%（12 例）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.6.1）。

重度の有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群で 9.5%（7 例），CD/LD 経口投与群で 1.5%（1 例）であった。有害事象の重症度は，各投与群の大多数の被験者で軽度又は中等度であった。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群で 70.3%（52 例），CD/LD 経口投与群で 22.4%（15 例）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象は，ABBV-951 投与群で注入部位紅斑 21.6%（16 例），注入部位疼痛 18.9%（14 例）及び注入部位蜂巣炎 16.2%（12 例）であった。CD/LD 経口投与群では認められなかった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.5）。

二重盲検期間中に，ABBV-951 投与群では死亡例は認められず，CD/LD 経口投与群では，急性呼吸不全による死亡が 1.5%（1 例）の被験者で認められた（M15-736 試験 CSR Table 14.3__2.1 及び Appendix 16.2__7.2）。急性呼吸不全は，治験薬と関連なしと判定された。

重篤な有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群で 8.1%（6 例），CD/LD 経口投与群で 6.0%（4 例）であった。発現が 2 例以上の重篤な有害事象は認められなかった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.3.2.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群で 21.6%（16 例），CD/LD 経口投与群で 1.5%（1 例）であった。発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，ABBV-951 投与群のみで，注入部位の有害事象（注入部位蜂巣炎が 5.4%［4 例］，注入部位疼痛が 4.1%［3 例］，注入部位内出血，注入部位出血及び注入部位浮腫が各 2.7%［2 例］）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.3.3.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどが，軽度又は中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.4，Table 14.3__1.5 及び Table 14.3__2.3）。

治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象の発現割合は，ABBV-951 投与群で 62.2%（46 例），CD/LD 経口投与群で 11.9%（8 例）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.2 及び Table 14.3__1.8.5）。発現割合が 10%以上の治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象は，ABBV-951 投与群のみで認められ，ABBV-951 の不具合に関連した有害事象で注入部位疼痛 17.6%（13 例）及び注入部位紅斑 14.9%（11 例），Neria guard 注入セットの不具合に関連した有害事象で注入部位疼痛 12.2%（9 例）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.8.1）。

すべての有害事象について，内因性要因（年齢［65 歳未満及び 65 歳以上］，人種［白人及びその他］，性別［男性及び女性］，BMI［25 未満及び 25 以上］及び PD 罹病期間［診断後経過期間，10 年未満及び 10 年以上］）及び外因性要因（ABBV-951 の用量［低用量及び高用量］，ドパミンアゴニストの併用の有無及び実施国［米国及びオーストラリア］）を因子とした部分集団解析を実施した。有害事象について，内因性要因及び外因性要因の部分集団で ABBV-951 投与群及び CD/LD 経口投与群間に意義のある差は示されなかった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.10.1.1）。

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
Entire study period	N=132	N=112	N=244
Subjects with:			
Any TEAE	122 (92.4)	108 (96.4)	230 (94.3)
Any severe TEAE	26 (19.7)	36 (32.1)	62 (25.4)
Any TEAE that is considered associated with study drug$	118 (89.4)	106 (94.6)	224 (91.8)
Any TEAE that is considered associated with product complaint$	91 (68.9)	80 (71.4)	171 (70.1)
ABBV-951	52 (39.4)	43 (38.4)	95 (38.9)
Infusion pump	9 (6.8)	8 (7.1)	17 (7.0)
Vial adapter	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	51 (38.6)	40 (35.7)	91 (37.3)
[redacted] infusion set 6 mm	37 (28.0)	26 (23.2)	63 (25.8)
[redacted] infusion set 9 mm	25 (18.9)	23 (20.5)	48 (19.7)
Neria guard infusion set (total)	14 (10.6)	16 (14.3)	30 (12.3)
Neria guard infusion set 6 mm	8 (6.1)	9 (8.0)	17 (7.0)
Neria guard infusion set 9 mm	9 (6.8)	12 (10.7)	21 (8.6)
[redacted]	3 (2.3)	4 (3.6)	7 (2.9)
Any TEAE that is considered associated with loading dose$	2 (1.5)	5 (4.5)	7 (2.9)
Any TEAE that is considered associated with rescue dose$	4 (3.0)	8 (7.1)	12 (4.9)
Any TEAE that is considered associated with COVID-19 infection	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Any TEAE leading to prematurely discontinuation of study drug	32 (24.2)	30 (26.8)	62 (25.4)
Any TEAE leading to death (fatal TEAE)	0	3 (2.7)	3 (1.2)
Any serious TEAE	31 (23.5)	30 (26.8)	61 (25.0)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
COVID-19 = coronavirus disease-2019, [redacted] = [redacted] or [redacted] (United States), TEAE = treatment-emergent adverse events

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（続き）

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
Any SAE that is considered associated with infusion pump$	14 (10.6)	8 (7.1)	22 (9.0)
Possible	6 (4.5)	5 (4.5)	11 (4.5)
Probable	5 (3.8)	3 (2.7)	8 (3.3)
Causal relationship	7 (5.3)	2 (1.8)	9 (3.7)
Any SAE that is considered associated with [redacted] infusion set$	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Possible	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Probable	0	0	0
Causal relationship	0	0	0
Any SAE that is considered associated with neria guards infusion set$	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Possible	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Probable	0	0	0
Causal relationship	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Any SAE that is considered associated with product complaint$	11 (8.3)	7 (6.3)	18 (7.4)
ABBV-951	4 (3.0)	3 (2.7)	7 (2.9)
Infusion pump	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	3 (2.3)	2 (1.8)	5 (2.0)
[redacted] infusion set 6 mm	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
[redacted] infusion set 9 mm	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Neria guard infusion set (total)	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Neria guard infusion set 6 mm	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Neria guard infusion set 9 mm	0	0	0
[redacted]	0	0	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
[redacted] = [redacted] or [redacted] (United States), SAE = serious adverse events

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（続き）

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
All deaths#	0	5 (4.5)	5 (2.0)
All TE-deaths	0	3 (2.7)	3 (1.2)
Deaths related to COVID-19 infection	0	0	0
AESI: polyneuropathy (narrow)	2 (1.5)	6 (5.4)	8 (3.3)
AESI: weight loss	12 (9.1)	13 (11.6)	25 (10.2)
AESI: hallucinations/psychosis	32 (24.2)	27 (24.1)	59 (24.2)
AESI: somnolence	9 (6.8)	3 (2.7)	12 (4.9)
AESI: infusion site related infections	41 (31.1)	43 (38.4)	84 (34.4)
AESI: infusion site related non infection reactions	103 (78.0)	96 (85.7)	199 (81.6)
AESI: falls and associated injuries	35 (26.5)	36 (32.1)	71 (29.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Includes non treatment-emergent deaths.
COVID-19 = coronavirus disease-2019

Cross References：M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.1

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（更新時）

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
Entire study period	N=132	N=112	N=244
Subjects with:			
Any TEAE	122 (92.4)	108 (96.4)	230 (94.3)
Any severe TEAE	27 (20.5)	36 (32.1)	63 (25.8)
Any TEAE that is considered associated with study drug$	118 (89.4)	106 (94.6)	224 (91.8)
Any TEAE that is considered associated with product complaint$	91 (68.9)	82 (73.2)	173 (70.9)
ABBV-951	52 (39.4)	44 (39.3)	96 (39.3)
Infusion pump	9 (6.8)	9 (8.0)	18 (7.4)
Vial adapter	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	51 (38.6)	41 (36.6)	92 (37.7)
[redacted] infusion set 6 mm	37 (28.0)	26 (23.2)	63 (25.8)
[redacted] infusion set 9 mm	25 (18.9)	24 (21.4)	49 (20.1)
Neria guard infusion set (total)	14 (10.6)	18 (16.1)	32 (13.1)
Neria guard infusion set 6 mm	8 (6.1)	9 (8.0)	17 (7.0)
Neria guard infusion set 9 mm	9 (6.8)	14 (12.5)	23 (9.4)
[redacted]	3 (2.3)	4 (3.6)	7 (2.9)
Any TEAE that is considered associated with loading dose$	2 (1.5)	5 (4.5)	7 (2.9)
Any TEAE that is considered associated with rescue dose$	4 (3.0)	8 (7.1)	12 (4.9)
Any TEAE that is considered associated with COVID-19 infection	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Any TEAE leading to prematurely discontinuation of study drug	33 (25.0)	30 (26.8)	63 (25.8)
Any TEAE leading to death (fatal TEAE)	0	3 (2.7)	3 (1.2)
Any serious TEAE	33 (25.0)	30 (26.8)	63 (25.8)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（更新時）（続き）

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
Any SAE that is considered associated with infusion pump$	14 (10.6)	8 (7.1)	22 (9.0)
Possible	6 (4.5)	5 (4.5)	11 (4.5)
Probable	5 (3.8)	3 (2.7)	8 (3.3)
Causal relationship	7 (5.3)	2 (1.8)	9 (3.7)
Any SAE that is considered associated with [redacted] infusion set$	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Possible	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Probable	0	0	0
Causal relationship	0	0	0
Any SAE that is considered associated with neria guards infusion set$	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Possible	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Probable	0	0	0
Causal relationship	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Any SAE that is considered associated with product complaint$	11 (8.3)	9 (8.0)	20 (8.2)
ABBV-951	4 (3.0)	4 (3.6)	8 (3.3)
Infusion pump	2 (1.5)	2 (1.8)	4 (1.6)
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	3 (2.3)	2 (1.8)	5 (2.0)
[redacted] infusion set 6 mm	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
[redacted] infusion set 9 mm	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.8)
Neria guard infusion set (total)	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Neria guard infusion set 6 mm	2 (1.5)	1 (0.9)	3 (1.2)
Neria guard infusion set 9 mm	0	0	0
[redacted]	0	0	0

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-741 試験（更新時）（続き）

	Dose Category		
	Low Dose n (%)	High Dose n (%)	All Subjects n (%)
All deaths#	0	5 (4.5)	5 (2.0)
All TE-deaths	0	3 (2.7)	3 (1.2)
Deaths related to COVID-19 infection	0	0	0
AESI: polyneuropathy (narrow)	2 (1.5)	6 (5.4)	8 (3.3)
AESI: weight loss	12 (9.1)	15 (13.4)	27 (11.1)
AESI: hallucinations/psychosis	32 (24.2)	29 (25.9)	61 (25.0)
AESI: somnolence	9 (6.8)	3 (2.7)	12 (4.9)
AESI: infusion site related infections	42 (31.8)	44 (39.3)	86 (35.2)
AESI: infusion site related non infection reactions	104 (78.8)	96 (85.7)	200 (82.0)
AESI: falls and associated injuries	36 (27.3)	37 (33.0)	73 (29.9)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Includes non treatment-emergent deaths.

Cross References：M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.1

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験

	Dose Category		
	Low Dose (N=45) n (%)	High Dose (N=60) n (%)	All Subjects (N=105) n (%)
Subjects with:			
Any TEAE	25 (55.6)	41 (68.3)	66 (62.9)
Any severe TEAE	4 (8.9)	8 (13.3)	12 (11.4)
Any TEAE that is considered associated with study drug$	16 (35.6)	28 (46.7)	44 (41.9)
Any TEAE that is considered associated with product complaint$	11 (24.4)	15 (25.0)	26 (24.8)
ABBV-951	3 (6.7)	9 (15.0)	12 (11.4)
Infusion pump	0	1 (1.7)	1 (1.0)
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	1 (1.7)	1 (1.0)
[redacted] infusion set (total)	4 (8.9)	2 (3.3)	6 (5.7)
[redacted] infusion set 6 mm	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.9)
[redacted] infusion set 9 mm	3 (6.7)	1 (1.7)	4 (3.8)
Neria guard infusion set (total)	5 (11.1)	8 (13.3)	13 (12.4)
Neria guard infusion set 6 mm	3 (6.7)	2 (3.3)	5 (4.8)
Neria guard infusion set 9 mm	2 (4.4)	7 (11.7)	9 (8.6)
Any TEAE that is considered associated with loading dose$	0	0	0
Any TEAE that is considered associated with rescue dose$	0	2 (3.3)	2 (1.9)
Any TEAE that is considered associated with COVID-19 infection	0	1 (1.7)	1 (1.0)
Any TEAE leading to prematurely discontinuation of study drug	1 (2.2)	4 (6.7)	5 (4.8)
Any TEAE leading to death (fatal TEAE)	1 (2.2)	2 (3.3)	3 (2.9)
Any serious TEAE	7 (15.6)	10 (16.7)	17 (16.2)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
COVID-19 = coronavirus disease-2019, TEAE = treatment-emergent adverse events

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（続き）

	Dose Category		
	Low Dose (N=45) n (%)	High Dose (N=60) n (%)	All Subjects (N=105) n (%)
Any SAE that is considered associated with infusion pump$	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.9)
Possible	0	0	0
Probable	0	1 (1.7)	1 (1.0)
Causal relationship	1 (2.2)	0	1 (1.0)
Any SAE that is considered associated with neria guards infusion set$	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.9)
Possible	0	1 (1.7)	1 (1.0)
Probable	1 (2.2)	0	1 (1.0)
Causal relationship	0	0	0
Any SAE that is considered associated with product complaint$	2 (4.4)	1 (1.7)	3 (2.9)
ABBV-951	1 (2.2)	0	1 (1.0)
Infusion pump	0	0	0
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	0	0	0
[redacted] infusion set 6 mm	0	0	0
[redacted] infusion set 9 mm	0	0	0
Neria guard infusion set (total)	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (1.9)
Neria guard infusion set 6 mm	1 (2.2)	0	1 (1.0)
Neria guard infusion set 9 mm	0	1 (1.7)	1 (1.0)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
SAE = serious adverse events

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（続き）

	Dose Category		
	Low Dose (N=45) n (%)	High Dose (N=60) n (%)	All Subjects (N=105) n (%)
All deaths#	1 (2.2)	2 (3.3)	3 (2.9)
All TE-deaths	1 (2.2)	2 (3.3)	3 (2.9)
Deaths related to COVID-19 infection	0	0	0
AESI: polyneuropathy (narrow)	0	0	0
AESI: weight loss	1 (2.2)	3 (5.0)	4 (3.8)
AESI: hallucinations/psychosis	4 (8.9)	6 (10.0)	10 (9.5)
AESI: somnolence	0	0	0
AESI: infusion site related infections	8 (17.8)	9 (15.0)	17 (16.2)
AESI: infusion site related non infection reactions	11 (24.4)	17 (28.3)	28 (26.7)
AESI: falls and associated injuries	4 (8.9)	11 (18.3)	15 (14.3)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
# Includes non treatment-emergent deaths.
AESI = adverse events of special interest, COVID-19 = coronavirus disease-2019

Cross References：M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.1

表 2.5.5-4. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（更新時）

	Dose Category		
	Low Dose (N=55) n (%)	High Dose (N=61) n (%)	All Subjects (N=116) n (%)
Subjects with:			
Any TEAE	39 (70.9)	49 (80.3)	88 (75.9)
Any severe TEAE	10 (18.2)	10 (16.4)	20 (17.2)
Any TEAE that is considered associated with study drug$	27 (49.1)	33 (54.1)	60 (51.7)
Any TEAE that is considered associated with product complaint$	21 (38.2)	22 (36.1)	43 (37.1)
ABBV-951	6 (10.9)	10 (16.4)	16 (13.8)
Infusion pump	3 (5.5)	3 (4.9)	6 (5.2)
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	1 (1.6)	1 (0.9)
[redacted] infusion set (total)	5 (9.1)	4 (6.6)	9 (7.8)
[redacted] infusion set 6 mm	1 (1.8)	3 (4.9)	4 (3.4)
[redacted] infusion set 9 mm	4 (7.3)	1 (1.6)	5 (4.3)
Neria guard infusion set (total)	10 (18.2)	11 (18.0)	21 (18.1)
Neria guard infusion set 6 mm	7 (12.7)	4 (6.6)	11 (9.5)
Neria guard infusion set 9 mm	3 (5.5)	8 (13.1)	11 (9.5)
Any TEAE that is considered associated with loading dose$	0	0	0
Any TEAE that is considered associated with rescue dose$	0	2 (3.3)	2 (1.7)
Any TEAE that is considered associated with COVID-19 infection	1 (1.8)	6 (9.8)	7 (6.0)
Any TEAE leading to prematurely discontinuation of study drug	3 (5.5)	4 (6.6)	7 (6.0)
Any TEAE leading to death (fatal TEAE)	1 (1.8)	2 (3.3)	3 (2.6)
Any serious TEAE	14 (25.5)	12 (19.7)	26 (22.4)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

表 2.5.5-4. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（更新時）（続き）

	Dose Category		
	Low Dose (N=55) n (%)	High Dose (N=61) n (%)	All Subjects (N=116) n (%)
Any SAE that is considered associated with infusion pump$	4 (7.3)	2 (3.3)	6 (5.2)
Possible	2 (3.6)	0	2 (1.7)
Probable	0	1 (1.6)	1 (0.9)
Causal relationship	2 (3.6)	1 (1.6)	3 (2.6)
Any SAE that is considered associated with neria guards infusion set$	2 (3.6)	2 (3.3)	4 (3.4)
Possible	0	1 (1.6)	1 (0.9)
Probable	2 (3.6)	0	2 (1.7)
Causal relationship	0	1 (1.6)	1 (0.9)
Any SAE that is considered associated with product complaint$	6 (10.9)	4 (6.6)	10 (8.6)
ABBV-951	2 (3.6)	3 (4.9)	5 (4.3)
Infusion pump	2 (3.6)	1 (1.6)	3 (2.6)
Vial adapter	0	0	0
Syringes	0	0	0
[redacted] infusion set (total)	0	0	0
[redacted] infusion set 6 mm	0	0	0
[redacted] infusion set 9 mm	0	0	0
Neria guard infusion set (total)	3 (5.5)	1 (1.6)	4 (3.4)
Neria guard infusion set 6 mm	2 (3.6)	0	2 (1.7)
Neria guard infusion set 9 mm	1 (1.8)	1 (1.6)	2 (1.7)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

表 2.5.5-4. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-737 試験（更新時）（続き）

	Dose Category		
	Low Dose (N=55) n (%)	High Dose (N=61) n (%)	All Subjects (N=116) n (%)
All deaths#	1 (1.8)	2 (3.3)	3 (2.6)
All TE-deaths	1 (1.8)	2 (3.3)	3 (2.6)
Deaths related to COVID-19 infection	0	0	0
AESI: polyneuropathy (narrow)	0	0	0
AESI: weight loss	1 (1.8)	5 (8.2)	6 (5.2)
AESI: hallucinations/psychosis	8 (14.5)	8 (13.1)	16 (13.8)
AESI: somnolence	0	0	0
AESI: infusion site related infections	11 (20.0)	11 (18.0)	22 (19.0)
AESI: infusion site related non infection reactions	18 (32.7)	21 (34.4)	39 (33.6)
AESI: falls and associated injuries	8 (14.5)	15 (24.6)	23 (19.8)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Includes non treatment-emergent deaths.

Cross References：M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.1

表 2.5.5-5. 二重盲検期に発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-736 試験

	Oral CD/LD			ABBV-951			
	Low Dose (N=56) n (%)	High Dose (N=11) n (%)	All (N=67) n (%)	Low Dose (N=45) n (%)	High Dose (N=29) n (%)	All (N=74) n (%)	Total (N=141) n (%)
Double-blind treatment period	N=56	N=11	N=67	N=45	N=29	N=74	N=141
Subjects with:							
Any TEAE	35 (62.5)	7 (63.6)	42 (62.7)	39 (86.7)	24 (82.8)	63 (85.1)	105 (74.5)
Any TEAE that is							
Mild	31 (55.4)	6 (54.5)	37 (55.2)	33 (73.3)	19 (65.5)	52 (70.3)	89 (63.1)
Moderate	9 (16.1)	3 (27.3)	12 (17.9)	25 (55.6)	17 (58.6)	42 (56.8)	54 (38.3)
Severe	1 (1.8)	0	1 (1.5)	2 (4.4)	5 (17.2)	7 (9.5)	8 (5.7)
Any TEAE considered related with study drug$	12 (21.4)	3 (27.3)	15 (22.4)	32 (71.1)	20 (69.0)	52 (70.3)	67 (47.5)
Any TEAE associated with any product complaint$	7 (12.5)	1 (9.1)	8 (11.9)	29 (64.4)	17 (58.6)	46 (62.2)	54 (38.3)
ABBV-951 or Placebo solution*	1 (1.8)	1 (9.1)	2 (3.0)	20 (44.4)	8 (27.6)	28 (37.8)	30 (21.3)
CD/LD IR or Placebo capsules	0	0	0	0	0	0	0
Open label CD/LD IR tablets	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Infusion pump	1 (1.8)	0	1 (1.5)	5 (11.1)	2 (6.9)	7 (9.5)	8 (5.7)
Vial adapter	0	0	0	0	0	0	0
Syringes	0	0	0	0	0	0	0
Neria guard infusion set 6 mm	1 (1.8)	0	1 (1.5)	5 (11.1)	2 (6.9)	7 (9.5)	8 (5.7)
Neria guard infusion set 9 mm	4 (7.1)	0	4 (6.0)	10 (22.2)	10 (34.5)	20 (27.0)	24 (17.0)
[redacted]	1 (1.8)	0	1 (1.5)	1 (2.2)	0	1 (1.4)	2 (1.4)
Any TEAE considered associated with COVID-19 infection	1 (1.8)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)
Any TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (1.8)	0	1 (1.5)	12 (26.7)	4 (13.8)	16 (21.6)	17 (12.1)
Any TEAE leading to death	1 (1.8)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)
Any serious TEAE	3 (5.4)	1 (9.1)	4 (6.0)	3 (6.7)	3 (10.3)	6 (8.1)	10 (7.1)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
* ABBV-951 or placebo solution associates with ABBV-951 for ABBV-951 group, associates with placebo solution for Oral CD/LD group.
COVID-19 = coronavirus disease-2019, TEAE = treatment-emergent adverse events

表 2.5.5-5. 二重盲検期に発現した有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-736 試験（続き）

	Oral CD/LD			ABBV-951			
	Low Dose (N=56) n (%)	High Dose (N=11) n (%)	All (N=67) n (%)	Low Dose (N=45) n (%)	High Dose (N=29) n (%)	All (N=74) n (%)	Total (N=141) n (%)
Any SAE considered related with infusion pump$	0	0	0	1 (2.2)	2 (6.9)	3 (4.1)	3 (2.1)
Possible	0	0	0	0	0	0	0
Probable	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (2.7)	2 (1.4)
Causal relationship	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (0.7)
All deaths#	1 (1.8)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)
Deaths related to COVID-19	0	0	0	0	0	0	0
AESI: Any AESI	21 (37.5)	4 (36.4)	25 (37.3)	39 (86.7)	20 (69.0)	59 (79.7)	84 (59.6)
AESI: Infusion Related Infections	2 (3.6)	0	2 (3.0)	14 (31.1)	7 (24.1)	21 (28.4)	23 (16.3)
AESI: Infusion Related Reactions	5 (8.9)	0	5 (7.5)	31 (68.9)	15 (51.7)	46 (62.2)	51 (36.2)
AESI: Hallucinations/psychosis	1 (1.8)	1 (9.1)	2 (3.0)	5 (11.1)	6 (20.7)	11 (14.9)	13 (9.2)
AESI: Polyneuropathy	2 (3.6)	0	2 (3.0)	2 (4.4)	0	2 (2.7)	4 (2.8)
AESI: Somnolence	1 (1.8)	0	1 (1.5)	1 (2.2)	0	1 (1.4)	2 (1.4)
AESI: Falls and associated injuries	13 (23.2)	4 (36.4)	17 (25.4)	8 (17.8)	5 (17.2)	13 (17.6)	30 (21.3)
AESI: Weight loss	1 (1.8)	0	1 (1.5)	1 (2.2)	0	1 (1.4)	2 (1.4)

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
# Includes non treatment-emergent deaths. Same subject with the death on 14.3_1.1.1.
AESI = adverse events of special interest, COVID-19 = coronavirus disease-2019, SAE = serious adverse events

Cross References：M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.2

2.5.5.4.2 特に注目すべき有害事象

ABBV-951 に関して，特に注目すべき有害事象は以下のとおりとした。

- 注入部位感染
- 注入部位非感染反応
- 幻覚及び精神病
- 多発ニューロパチー
- 転倒及び関連する損傷
- 傾眠
- 体重減少

注入部位感染及び注入部位非感染反応を除き，他の特に注目すべき有害事象は，PD 患者で予想される有害事象であり，LD による治療とよく関連していた。これらの特に注目すべき有害事象で，ABBV-951 に特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。

特に注目すべき有害事象のうち，注入部位感染，注入部位非感染反応，並びに幻覚及び精神病について以下に要約した。

注入部位感染

申請時

M15-741 試験では，注入部位感染が，34.4%（84/244 例）の被験者で報告された。発現割合が5%以上の有害事象は，注入部位蜂巣炎 23.0%（56 例），注入部位膿瘍 10.7%（26 例）及び注入部位感染 7.0%（17 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.2）。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 32.4%（79 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位感染は，16 例（6.6%）で報告されたが，後に 1 例は注入部位の感染ではないことが判明した。重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎が 4.1%（10 例），注入部位膿瘍が 3.3%（8 例），注入部位感染及び蜂巣炎が各 0.4%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.9）。注入部位感染の多くは重篤ではなく，重症度の多くは軽度又は中等度であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.9%（12 例）の被験者で認められた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。これらのうち 1 例を除く有害事象は，治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__2.5.1）。致死的又は生命を脅かす注入部位感染は報告されなかった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。注入部位感染のために入院に至った 3 例は，敗血症及び/又は代謝性脳症の全身性の合併症を発症した。当該有害事象の被験者は，抗生物質及び/又は切開排膿による治療後に退院した（M15-741 試験 CSR Section 14.3__3）。注入部位感染は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.16）。

また，注入部位感染は，Sample 1 で 37.6%（59/157 例），Sample 2 で 28.7%（25/87 例）の被験者で報告され，Sample 1 と比較して Sample 2 で発現割合が低かった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.5）。

M15-737 試験では，注入部位感染が，被験者の 16.2%（17/105 例）で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位蜂巣炎 11.4%（12 例）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.2）。治験薬と関連ありの注入部位感染は 15 例（14.3%）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位感染は，3 例（2.9%）の被験者で報告され，注入部位蜂巣炎が 2 例（1.9%），注入部位膿瘍が 1 例（1.0%）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.9）。注入部位感染はほとんどの被験者で，重篤ではなく，重症度も軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（1.0%）の被験者で認められたのみであった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。注入部位感染は，ほとんどの被験者で回復と報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.16）。

M15-736 試験では，注入部位感染は，ABBV-951 投与群の 28.4%（21/74 例）及び CD/LD 経口投与群の 3.0%（2/67 例）の被験者で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象（基本語［以下「PT」］）は，CD/LD 経口投与群では認められず，ABBV-951 投与群で，注入部位蜂巣炎 18.9%（14 例）及び注入部位感染 5.4%（4 例）が認められた（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.9.1.1）。治験薬と関連ありと判定された注入部位感染は CD/LD 経口投与群では報告されず，ABBV-951 投与群の 23.0%（17 例）の被験者で報告された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。重篤な注入部位感染は，ABBV-951 投与群の 2.7%（2 例）及び CD/LD 経口投与群の 1.5%（1 例）の被験者で報告された。ABBV-951 投与群で，カテーテル留置部位蜂巣炎及び注入部位蜂巣炎が各 1.4%（1 例），CD/LD 経口投与群で，蜂巣炎が 1.5%（1 例）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.9.2.1）。いずれの投与群もほとんどの被験者で，注入部位感染は重篤ではなく，重症度は軽度又は中等度であった。（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.4, Table 14.3__2.2 及び Table 14.3__2.4）。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ABBV-951 投与群で 5.4%（4 例）及び CD/LD 経口投与群で 1.5%（1 例）で認められた（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。

更新時

M15-741 試験では，注入部位感染が，35.2%（86/244 例）の被験者で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位蜂巣炎 23.0%（56 例），注入部位膿瘍 11.1%（27 例）及び注入部位感染 7.4%（18 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.2.1）。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 32.8%（80 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位感染は，16 例（6.6%）で報告されたが，後に 1 例は注入部位の感染ではないことが判明した。重篤な有害事象は，注入部位蜂巣炎が 4.1%（10 例），注入部位膿瘍が 3.3%（8 例），注入部位感染及び蜂巣炎が各 0.4%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.9）。注入部位感染の多くは重篤ではなく，重症度の多くは軽度又は中等度であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.9%（12 例）の被験者で認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。これらのうち 1 例を除く有害事象は，治験薬と関連ありと判定された

（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__2.5.1）。致死的又は生命を脅かす注入部位感染は報告されなかった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。注入部位感染のために入院に至った 3 例は，敗血症及び / 又は代謝性脳症の全身性の合併症を発症した。当該有害事象の被験者は，抗生物質及び / 又は切開排膿による治療後に退院した（M15-741 試験 CSR update Section 14.3__3）。注入部位感染は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.16）。

また，注入部位感染は，Sample 1 で 37.6%（59/157 例），Sample 2 で 31.0%（27/87 例）の被験者で報告され，Sample 1 と比較して Sample 2 で発現割合が低かった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.5.1）。

M15-737 試験では，注入部位感染が，被験者の 19.0%（22/116 例）で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位蜂巣炎 13.8%（16 例）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.2）。治験薬と関連ありの注入部位感染は 20 例（17.2%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位感染は，6 例（5.2%）の被験者で報告され，注入部位蜂巣炎が 5 例（4.3%），注入部位膿瘍が 1 例（0.9%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.9）。注入部位感染はほとんどの被験者で，重篤ではなく，重症度も軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（2.6%）の被験者で認められた（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。注入部位感染は，ほとんどの被験者で回復と報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.16）。

注入部位非感染反応

申請時

M15-741 試験では，注入部位非感染反応が，被験者の 81.6%（199/244 例）で報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位紅斑 51.2%（125 例），注入部位結節 27.9%（68 例），注入部位浮腫 19.3%（47 例），注入部位疼痛 15.6%（38 例），注入部位反応 12.7%（31 例），注入部位血管外漏出 8.2%（20 例），注入部位内出血及び注入部位丘疹が各 7.4%（18 例），注入部位血腫 6.6%（16 例）及び注射部位紅斑 5.7%（14 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.3）。結節に関する有害事象が計 73 例（29.9%）の被験者で報告され，その内訳は，注入部位結節 27.9%（68 例），注射部位結節 3.7%（9 例）及び結節 0.4%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.3）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は 79.5%（194 例）の被験者で報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位非感染反応が 1.2%（3 例）で報告され（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1），注入部位損傷 0.8%（2 例）及び注入部位血腫 0.4%（1 例）であり（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.10），これらはすべて治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__2.5.2）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8.2%（20 例）の被験者で認められた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。注入部位非感染反応の多くは，重篤ではなく，重症度も軽度又は中等度であり，また，致死的又は生命を脅かす注

入部位非感染反応は報告されなかった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。注入部位非感染反応は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.17）。

また，注入部位非感染反応は，Sample 1 で 88.5%（139/157 例），Sample 2 で 69.0%（60/87 例）の被験者で報告され，Sample 1 と比較して Sample 2 で発現割合が低かった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.5）。

M15-737 試験では，注入部位非感染反応が，被験者の 26.7%（28/105 例）で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位紅斑 12.4%（13 例）であった。注入部部位結節は 1.9%（2 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.3）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は 24.8%（26 例）の被験者で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1.0%（1 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。すべての注入部位非感染反応は，重篤ではなく，重症度の多くは軽度又は中等度であった。注入部位非感染反応は，多数の被験者で回復と報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.17）。

M15-736 試験では，注入部位非感染反応は，ABBV-951 投与群の 62.2%（46/74 例）及び CD/LD 経口投与群の 7.5%（5/67 例）の被験者で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は，CD/LD 経口投与群では認められず，ABBV-951 投与群で，注入部位紅斑 27.0%（20 例），注入部位疼痛 25.7%（19 例），注入部位浮腫 12.2%（9 例），注入部位内出血，注入部位出血及び注入部位結節が各 8.1%（6 例），注入部位硬結及び注入部位そう痒感が各 5.4%（4 例）の被験者で報告された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.9.1.1）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は ABBV-951 投与群で 47.3%（35 例），CD/LD 経口投与群で 6.0%（4 例）の被験者で報告された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。重篤な注入部位非感染反応は，いずれの投与群でも認められなかった。各投与群の被験者のほとんどで，注入部位非感染反応は，重症度は軽度又は中等度であり，治療又は治療を行うことなく回復し，治験薬に対する処置は行われなかった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.4 及び Table 14.3__2.4）。

更新時

M15-741 試験では，注入部位非感染反応が，被験者の 82.0%（200/244 例）で報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位紅斑 51.6%（126 例），注入部位結節 28.3%（69 例），注入部位浮腫 19.3%（47 例），注入部位疼痛 15.6%（38 例），注入部位反応 12.3%（30 例），注入部位血管外漏出 8.2%（20 例），注入部位内出血，注入部位血腫及び注入部位丘疹が各 7.4%（18 例）及び注射部位紅斑 5.7%（14 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.3）。なお，申請時データで注入部位反応と報告された 31 例のうち 1 例の有害事象名が注入部位蒼白に修正された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__2.5.2）。結節に関する有害事象が計 74 例（30.3%）の被験者で報告され，その内訳は，注入部位結節 28.3%（69 例），注射部位結節 3.7%（9 例）及び小結節 0.4%（1 例）

であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.3）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は 79.9%（195 例）の被験者で報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。重篤な注入部位非感染反応が 0.8%（2 例）で報告され（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1），注入部位血腫及び注入部位損傷が各 0.4%（1 例）であり（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.10），これらはすべて治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__2.5.2）。なお，申請時データで重篤な注入部位損傷を発現した 2 例のうち 1 例で，注入部位損傷は同時に発現した注入部位膿瘍の症状の 1 つと判断され，当該事象の有害事象報告が取り下げられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8.2%（20 例）の被験者で認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。注入部位非感染反応の多くは，重篤ではなく，重症度も軽度又は中等度であり，また，致死的又は生命を脅かす注入部位非感染反応は報告されなかった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。注入部位非感染反応は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.17）。

また，注入部位非感染反応は，Sample 1 で 88.5%（139/157 例），Sample 2 で 70.1%（61/87 例）の被験者で報告され，Sample 1 と比較して Sample 2 で発現割合が低かった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.5.1）。

M15-737 試験では，注入部位非感染反応が，被験者の 33.6%（39/116 例）で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象は，注入部位紅斑 16.4%（19 例）であった。注入部位結節は 4.3%（5 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.3）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は 31.9%（37 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 0.9%（1 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。すべての注入部位非感染反応は，重篤ではなく，重症度の多くは軽度又は中等度であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。注入部位非感染反応は，多数の被験者で回復と報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.17）。

幻覚及び精神病

申請時

M15-741 試験では，幻覚及び精神病が，被験者の 24.2%（59/244 例）で報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。発現割合が 2%以上の有害事象は，幻覚 16.8%（41 例），幻視 6.1%（15 例），妄想 4.1%（10 例），幻聴及び精神病性障害が各 2.5%（6 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.6）。治験薬と関連ありの有害事象は 22.1%（54 例）で認められた（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。

重篤な幻覚及び精神病が 5.7%（14 例）で報告され，幻覚 2.9%（7 例），精神病性障害 2.5%（6 例），妄想 0.8%（2 例）及び妄想性障害、詳細不明 0.4%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.13）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.3%（13 例）の被験者で認

められ（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1），これらの有害事象はすべて，治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__2.5.5）。重度の有害事象は 4.5%（11 例）で認められた。

幻覚及び精神病の多くは重篤ではなく，重症度は軽度又は中等度であり，致死的又は生命を脅かす幻覚及び精神病は報告されなかった（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。幻覚及び精神病の転帰は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR Table 14.3__1.12.20）。

M15-737 試験では，幻覚及び精神病が，被験者の 9.5%（10/105 例）で報告された。発現割合が 2%以上の有害事象は，幻覚 6.7%（7 例）であった（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.6）。治験薬と関連ありの幻覚及び精神病は，6.7%（7 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.1）。重篤な幻覚及び精神病は，1.9%（2 例）の被験者で認められた。重症度は，ほとんどの被験者で軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。半数を超える幻覚及び精神病の転帰が回復と報告された（M15-737 試験 CSR Table 14.3__1.12.20）。

M15-736 試験では，幻覚及び精神病は，ABBV-951 投与群の 14.9%（11/74 例）及び CD/LD 経口投与群の 3.0%（2/67 例）で報告された。ABBV-951 投与群の幻覚及び精神病を有する 11 例のうち 6 例がドパミンアゴニストをベースラインで用い，二重盲検期間中併用していた。発現割合が 2%以上の有害事象（PT）は，CD/LD 経口投与群では認められず，ABBV-951 投与群で，幻覚 6.8%（5 例），幻視 5.4%（4 例），精神病性障害 4.1%（3 例）であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.9.1.1）。治験薬と関連ありの幻覚及び精神病は，ABBV-951 投与群の 12.2%（9 例）及び CD/LD 経口投与群の 3.0%（2 例）の被験者で報告された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。各投与群の被験者のほとんどで，幻覚及び精神病は，重篤ではなく，重症度は軽度又は中等度であった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.4 及び Table 14.3__2.4）。重篤な幻覚及び精神病が，ABBV-951 投与群の 1.4%（1 例）で報告された（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。いずれの投与群でも，致死的又は生命を脅かす幻覚及び精神病は報告されなかった（M15-736 試験 CSR Table 14.3__1.1.3）。

更新時

M15-741 試験では，幻覚及び精神病が，被験者の 25.0%（61/244 例）で報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。発現割合が 2%以上の有害事象は，幻覚 17.2%（42 例），幻視 6.1%（15 例），妄想 4.1%（10 例），幻聴及び精神病性障害が各 2.5%（6 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.6）。治験薬と関連ありの有害事象は 22.5%（55 例）で認められた（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。

重篤な幻覚及び精神病が 5.7%（14 例）で報告され，幻覚 2.9%（7 例），精神病性障害 2.5%（6 例），妄想 0.8%（2 例）及び妄想性障害、詳細不明 0.4%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.13）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.3%（13 例）の被験者

で認められ（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1），これらの有害事象はすべて，治験薬と関連ありと判定された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__2.5.5）。重度の有害事象は 4.5%（11 例）で認められた。

幻覚及び精神病の多くは重篤ではなく，重症度は軽度又は中等度であり，致死的又は生命を脅かす幻覚及び精神病は報告されなかった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。幻覚及び精神病の転帰は，多数の被験者で回復と報告された（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.20）。

M15-737 試験では，幻覚及び精神病が，被験者の 13.8%（16/116 例）で報告された。発現割合が 2%以上の有害事象は，幻覚 7.8%（9 例）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.6）。治験薬と関連ありの幻覚及び精神病は，9.5%（11 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1）。重篤な幻覚及び精神病は，1.7%（2 例）の被験者で認められた。重症度は，ほとんどの被験者で軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。幻覚及び精神病の有害事象の 41.7%が回復と報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.20）。

2.5.5.5 臨床検査及び他の安全性評価項目

申請時

ABBV-951 の臨床開発プログラムでは，臨床検査値のベースラインから臨床的に意義のある変化を認めなかった。また，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）の値が基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍を超える被験者を認めなかった。多発ニューロパチーの潜在的な交絡因子としてビタミン欠乏症を検出するために，特別な臨床検査（ビタミン B_{12}，ビタミン B_6，メチルマロン酸，ホモシステイン及び葉酸）が，第 III 相試験で評価されたが，これらの臨床検査結果のいずれも，ベースラインからの臨床的に意義のある変化を認めなかった。

バイタルサイン，ECG 又は QUIP-RS スコアのベースラインからの臨床的に意義のある変化を認めなかった。また，有害事象及び C-SSRS データの検討結果から，ABBV-951 による自殺傾向の増加のエビデンスを認めなかった。

更新時

ABBV-951 の臨床開発プログラムでは，臨床検査値のベースラインから臨床的に意義のある変化を認めなかった。また，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）の値が基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍を超える被験者を認めなかった。多発ニューロパチーの潜在的な交絡因子としてビタミン欠乏症を検出するために，特別な臨床検査（ビタミン B_{12}，ビタミン B_6，メチルマロン酸，ホモシステイン及び葉酸）が，第 III 相試験で評価されたが，これらの臨床検査結果のいずれも，ベースラインからの臨床的に意義のある変化を認めなかった。

バイタルサイン，ECG 又は QUIP-RS スコアのベースラインからの臨床的に意義のある変化を認めなかった。また，有害事象及び C-SSRS データの検討結果から，ABBV-951 による自殺傾向の増加のエビデンスを認めなかった。

2.5.5.6 日本人部分集団における安全性

2.5.5.6.1 曝露状況

申請時

M15-741 試験では，日本人被験者 27 例に治験薬が投与され，治験薬の投与が 15 例（55.6%）で中止され，投与期間（52 週間）の完了例は，11 例（40.7%）であった。安全性解析対象集団は，27 例であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.1.J）。

登録時期について，Sample 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前に登録された）の被験者数は 18 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 18.5%（5 例），現在投与中の被験者はおらず，治験薬の投与中止は 48.1%（13 例）であった。一方，Sample 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録された）の被験者数は 9 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 22.2%（6 例），現在投与中は 3.7%（1 例），治験薬の投与中止は 7.4%（2 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.1.J）。日本人部分集団の症例数が少ないことに注意を要するものの，中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，全体集団と同様に Sample 1 と比べて Sample 2 の中止例が大幅に減少した。

日本人部分集団の被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 199.2 日，投与の中断を除いたときに 188.3 日であった。被験者の 44.4%（12 例）は，治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず治験薬に 274 日以上曝露され，治験薬の中断を含めると被験者の約 63%，治験薬の中断を除くと被験者の約 59%が 92 日以上曝露された。投与の中断を含めて 51.9%（14 例）が少なくとも 6 ヵ月間（180 日）ABBV-951 に曝露され，投与の中断を除いて 44.4%（12 例）が少なくとも 6 ヵ月間 ABBV-951 に曝露された（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__10.J）。

M15-737 試験では，日本人被験者 11 例に治験薬が投与され，投与継続中は 10 例（90.9%），投与中止が 1 例（9.1%）であった。安全性解析対象集団は，11 例であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__1.1.J）。

日本人部分集団の被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 185.5 日，投与の中断を除いたときに 185.4 日であった。中断期間の包含・除外に関わらず，被験者の 45.5%（5 例）は，治験薬に 169 日以上曝露された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.1__10.J）。

更新時

M15-741 試験では，日本人被験者 27 例に治験薬が投与され，治験薬の投与が 15 例（55.6%）で中止され，投与期間（52 週間）の完了例は，12 例（44.4%）であった。安全性解析対象集団は，27 例であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1.J）。

登録時期について，Sample 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前に登録された）の被験者数は 18 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 18.5%（5 例），現在投与中の被験者はおらず，治験薬の投与中止は 48.1%（13 例）であった。一方，Sample 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録された）の被験者数は 9 例であり，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 25.9%（7 例），現在投与中の被験者はおらず，治験薬の投与中止は 7.4%（2 例）であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__1.1.1.J）。日本人部分集団の症例数が少ないことに注意を要するものの，中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，全体集団と同様に Sample 1 と比べて Sample 2 の中止例が大幅に減少した。

日本人部分集団の被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 200.7 日，投与の中断を除いたときに 189.8 日であった。被験者の 44.4%（12 例）は，治験薬の中断期間の包含・除外に関わらず治験薬に 274 日以上曝露され，治験薬の中断を含めると被験者の約 63%，治験薬の中断を除くと被験者の約 59%が 92 日以上曝露された。投与の中断を含めて 51.9%（14 例）が少なくとも 6 ヵ月間（180 日）ABBV-951 に曝露され，投与の中断を除いて 44.4%（12 例）が少なくとも 6 ヵ月間 ABBV-951 に曝露された（M15-741 試験 CSR update Table 14.1__10.J）。

M15-737 試験では，日本人被験者 12 例に治験薬が投与され，投与継続中は 11 例（91.7%），投与中止が 1 例（8.3%）であった。安全性解析対象集団は，12 例であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__1.1.J）。

日本人部分集団の被験者が治験薬に曝露された平均日数は，投与の中断を含めたときに 274.1 日，投与の中断を除いたときに 274.0 日であった。中断期間の包含・除外に関わらず，被験者の 58.3%（7 例）は，治験薬に 169 日以上曝露された（M15-737 試験 CSR update Table 14.1__10.J）。

2.5.5.6.2 有害事象

申請時

M15-741 試験では，日本人部分集団（27 例）の有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 92.6%（25 例），重篤な有害事象が 25.9%（7 例），死亡に至った有害事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象が 25.9%（7 例），治験薬と関連ありの有害事象が 92.6%（25 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 74.1%（20 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.1.J）。

発現割合が 10%以上の有害事象は，注入部位紅斑が 37.0%（10 例），幻覚が 33.3%（9 例），転倒が 29.6%（8 例），注入部位硬結及び妄想が各 18.5%（5 例），下痢，注入部位蜂巣炎及び

パーキンソン病が各 14.8%（4 例），注入部位腫瘤及び浮動性めまいが各 11.1%（3 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.15.J）。

登録時期別の有害事象の発現割合は，Sample 1（18 例）で，すべての有害事象が 94.4%（17 例），重篤な有害事象が 27.8%（5 例），死亡に至った有害事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象が 33.3%（6 例），治験薬と関連ありの有害事象が 94.4%（17 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 77.8%（14 例）であった。Sample 2（9 例）では，すべての有害事象が 88.9%（8 例），重篤な有害事象が 22.2%（2 例），死亡に至った有害事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象が 11.1%（1 例），治験薬と関連ありの有害事象が 88.9%（8 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 66.7%（6 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.5.1.J）。

中止例を減らすことを目的とした改善策の実施により，全体集団と同様，すべての有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬と関連ありの有害事象及び治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象の発現割合は，Sample 1 と比較して Sample 2 で低かった。

日本人部分集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。また，日本人部分集団に特有の有害事象は認められなかった。

M15-737 試験では，日本人部分集団（11 例）の有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 72.7%（8 例），重篤な有害事象が 18.2%（2 例），治験薬と関連ありの有害事象が 45.5%（5 例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 27.3%（3 例）であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は，それぞれ 9.1%（1 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.1.J）。死亡に至った有害事象は，誤嚥及び窒息であり，いずれも治験薬との関連なしと判定された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.11.1.J 及び M15-737 試験 CSR Table 14.3__2.1）。ほとんどの有害事象が重篤ではなく，重症度は重度が 1 例（9.1%）のみであった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.1.J）。発現例数が 2 例以上の有害事象は認められなかった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.15.J）。

日本人部分集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。また，日本人部分集団に特有の有害事象は認められなかった。

更新時

M15-741 試験では，日本人部分集団（27 例）の有害事象の発現割合及びその内容は申請時と同一であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.1.J）。日本人部分集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。また，日本人部分集団に特有の有害事象は認められなかった。

M15-737 試験では，日本人部分集団（12 例）の有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 75.0%（9 例），重篤な有害事象が 33.3%（4 例），治験薬と関連ありの有害事象が 58.3%（7

例），治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 50.0%（6 例）であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は，それぞれ 8.3%（1 例）の被験者で報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.1.J）。死亡に至った有害事象は，誤嚥及び窒息であり，いずれも治験薬との関連なしと判定された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.11.1.J 及び M15-737 試験 CSR update Table 14.3__2.1）。ほとんどの有害事象が重篤ではなく，重症度は重度が 1 例（8.3%）のみであった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.1.J）。発現例数が 2 例以上の有害事象は，注入部位蜂巣炎が 3 例（25.0%），注射部位紅斑及び注入部位硬結が各 2 例（16.7%）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.15.J）。

日本人部分集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。また，日本人部分集団に特有の有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.3 特に注目すべき有害事象

本項で評価した特に注目すべき有害事象を 2.5.5.4.2 項に示した。

特に注目すべき有害事象のうち，注入部位感染，注入部位非感染反応，並びに幻覚及び精神病について以下に要約した。他の特に注目すべき有害事象で，日本人における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。

注入部位感染

申請時

M15-741 試験では，注入部位感染は，日本人部分集団の 18.5%（5/27 例）の被験者で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は，注入部位蜂巣炎 14.8%（4 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.2.1.J）。治験薬と関連ありの注入部位感染は 14.8%（4 例）の被験者で報告された。重篤な有害事象は 1 例（3.7%）であり，重症度は重度が 1 例（3.7%）のみであり，他は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

M15-737 試験では，注入部位感染は，日本人部分集団 11 例中の 1 例（9.1%）で注入部位蜂巣炎が報告された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.2.J）。当該有害事象は治験薬との関連ありと判定されたが，重篤ではなく，重症度も重度ではなく，治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

全体集団での注入部位感染の発現割合は，M15-741 試験で 34.4%（84/244 例）及び M15-737 試験で 16.2%（17/105 例）であり，よく認められた有害事象は，両試験ともに注入部位蜂巣炎であった。全体集団の発現割合は日本人部分集団よりも高かったが，両集団でよく認められた有

害事象は注入部位蜂巣炎であった。全体集団及び日本人部分集団ともに，重篤な有害事象は少なく，重症度は軽度又は中等度がほとんどであった。

更新時

M15-741 試験では，日本人部分集団（27 例）での注入部位感染の発現割合及びその内容は申請時と同一であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J）。

M15-737 試験では，注入部位感染は，日本人部分集団 12 例中の 3 例（25.0%）で，注入部位蜂巣炎 3 例（25.0%）及び注射部位蜂巣炎 1 例（8.3%）が報告された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.2.J）。治験薬と関連ありと判定された注入部位感染は 25.0%（3 例）の被験者で報告され，重篤な有害事象は 1 例（8.3%）報告された。重症度はすべて軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J）。

全体集団での注入部位感染の発現割合は，M15-741 試験で 35.2%（86/244 例）及び M15-737 試験で 19.0%（22/116 例）であり，よく認められた有害事象は，両試験ともに注入部位蜂巣炎であった。M15-741 試験の全体集団の発現割合は日本人部分集団よりも高かったものの，両集団でよく認められた有害事象は注入部位蜂巣炎であり，M15-737 試験でも同様に両集団で注入部位蜂巣炎がよく認められた。全体集団及び日本人部分集団ともに，重篤な有害事象は少なく，重症度は軽度又は中等度がほとんどであった。

注入部位非感染反応

申請時

M15-741 試験では，注入部位非感染反応は，日本人部分集団の 74.1%（20/27 例）の被験者で報告された。発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は，注入部位紅斑が 37.0%（10 例），注入部位硬結が 18.5%（5 例），注入部位腫瘤が 11.1%（3 例），注入部位皮膚炎，注入部位発疹，注射部位腫脹及び穿刺部位硬結が各 7.4%（2 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.3.J）。治験薬と関連ありと判定された注入部位非感染反応は 66.7%（18 例）の被験者で認められた。重篤な有害事象は認められず，重症度は，すべての被験者で軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（7.4%）で認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

M15-737 試験では，注入部位非感染反応は，日本人部分集団の 27.3%（3/11 例）の被験者で報告された。認められた有害事象は，注入部位皮膚炎，注入部位硬結，注射部位紅斑及び注射部位硬結が各 9.1%（1 例）であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.3.J）。治験薬との関連ありと判定された注入部位非感染反応は 3 例（27.3%）の被験者で報告された。

重篤な有害事象は認められず，重症度は，すべて軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止の報告もなかった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

全体集団で，注入部位非感染反応の発現割合は，M15-741 試験で 81.6%（199/244 例）及び M15-737 試験で 26.7%（28/105 例）であり，最も多く認められた有害事象は，両試験ともに注入部位紅斑であった。日本人部分集団及び全体集団の発現割合に大きな差異はなく，両集団で最も多く認められた有害事象は注入部位紅斑であった。全体集団では重篤な有害事象が 3 例認められたが，日本人部分集団では重篤な有害事象は認められず，重症度は，全体集団では軽度又は中等度が多く，日本人部分集団ではすべて軽度又は中等度であった。

更新時

M15-741 試験では，日本人部分集団（27 例）での注入部位非感染反応の発現割合及びその内容は申請時と同一であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J，Table 14.3__1.12.3.J）。

M15-737 試験では，注入部位非感染反応は，日本人部分集団の 41.7%（5/12 例）の被験者で報告された。認められた有害事象は，注射部位紅斑及び注入部位硬結が各 16.7%（2 例），注入部位皮膚炎及び注射部位硬結が各 8.3%（1 例）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.3.J）。治験薬との関連ありと判定された注入部位非感染反応は 5 例（41.7%）の被験者で報告された。重篤な有害事象は認められず，重症度は，すべて軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止の報告もなかった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J）。

全体集団で，注入部位非感染反応の発現割合は，M15-741 試験で 82.0%（200/244 例）及び M15-737 試験で 33.6%（39/116 例）であり，最も多く認められた有害事象は，両試験ともに注入部位紅斑であった。日本人部分集団及び全体集団の発現割合に大きな差異はなく，両集団で最も多く認められた有害事象は注入部位紅斑であった。全体集団では重篤な有害事象が 2 例認められたが，日本人部分集団では重篤な有害事象は認められず，重症度は，全体集団では軽度又は中等度が多く，日本人部分集団ではすべて軽度又は中等度であった。

幻覚及び精神病

申請時

M15-741 試験では，幻覚及び精神病は，日本人部分集団の 44.4%（12/27 例）の被験者で報告された。発現割合が 2%以上の有害事象（PT）は，幻覚 33.3%（9 例），妄想 18.5%（5 例），幻視 7.4%（2 例）及び嫉妬妄想 3.7%（1 例）であった（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.6.J）。治験薬と関連ありと判定された有害事象は 40.7%（11 例）の被験者で認められた。重篤な幻覚及び精神病は 11.1%（3 例）で認められ，重症度は重度 1 例を除き，他は

軽度又は中等度であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 7.4%（2 例）で認められた（M15-741 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

M15-737 試験では，幻覚及び精神病は，日本人部分集団の 9.1%（1/11 例）で報告され，認められた有害事象（PT）は，幻覚 1 例（9.1%）であった（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.6.J）。当該有害事象は，重篤ではなく，重症度も重度ではなく，治験薬の投与中止もされなかったが，治験薬と関連ありと判定された（M15-737 試験 CSR Japan Study Data Table 14.3__1.12.1.J）。

全体集団で，幻覚及び精神病の発現割合は，M15-741 試験で 24.2%（59/244 例）及び M15-737 試験で 9.5%（10/105 例）であり，最も多く認められた有害事象は，両試験ともに幻覚であった。M15-741 試験での幻覚及び精神病の発現割合は，全体集団よりも日本人部分集団で高く，重篤な有害事象の発現割合も同様であった。治験薬の投与中止は，全体集団で 13 例が，日本人部分集団で 2 例が認められたのみであった。両集団ともに，重症度は軽度又は中等度が多く，また，両集団で最も多く認められた有害事象は幻覚であった。

更新時

M15-741 試験では，日本人部分集団（27 例）での幻覚及び精神病の発現割合及びその内容は申請時と同一であった（M15-741 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J 及び Table 14.3__1.12.6.J）。

M15-737 試験では，幻覚及び精神病は，日本人部分集団の 16.7%（2/12 例）で報告され，認められた有害事象（PT）は，幻覚及び妄想が各 8.3%（1 例）であった（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.6.J）。これらの有害事象は，重篤ではなく，重症度も重度ではなく，治験薬の投与中止もされなかったが，幻覚 1 例は治験薬と関連ありと判定された（M15-737 試験 CSR update Table 14.3__1.12.1.J 及び Table 14.3__1.6.J）。

全体集団で，幻覚及び精神病の発現割合は，M15-741 試験で 25.0%（61/244 例）及び M15-737 試験で 13.8%（16/116 例）であり，最も多く認められた有害事象は，両試験ともに幻覚であった。M15-741 試験での幻覚及び精神病の発現割合は，全体集団よりも日本人部分集団で高く，重篤な有害事象の発現割合も同様であった。治験薬の投与中止は，全体集団で 13 例が，日本人部分集団で 2 例が認められたのみであった。両集団ともに，重症度は軽度又は中等度が多く，また，両集団で最も多く認められた有害事象は幻覚であった。

2.5.5.7 その他の安全性に関する項目

いずれの試験でも，臨床検査値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。ABBV-951 の臨床試験では，ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍を超えた被験者はいなかった。第 III 相試験では，多発ニューロパチーの潜在的交絡因子としてのビタミン欠乏症を検

出するため，特別な臨床検査（ビタミン B_{12}，ビタミン B_6，メチルマロン酸，ホモシステイン及び葉酸）を評価した。これらの特殊な臨床検査値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

バイタルサイン，ECG 及び QUIP-RS スコアに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。有害事象及び C-SSRS データのレビューに基づき，ABBV-951 による自殺傾向の増加を示すエビデンスは認められなかった。

過量投与，薬物乱用，衝動及び脅迫行動，離脱症状及び反跳現象に関連して，安全性の懸念は認められなかった。

ヒドラジンは CD の分解物であり，ABBV-951 に存在すると予想される。ヒドラジンは，国際がん研究機関（以下「IARC」）により，前臨床データに基づきヒト発がん性物質の可能性があると考えられている（ただし，ヒドラジンの発がん性に関するヒトのデータは限定的である）。

医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）M7 ガイダンスで定義されているヒドラジンの 1 日あたりの許容摂取量は，生涯曝露量（70 年）に基づくと 1/100000 のリスクで 39 µg/日である。提案されている ABBV-951 の 1 日あたりの最大推奨用量は，ホスレボドパ/ホスカルビドパ 6000/300 mg/日であり，1 日あたりのヒドラジンの曝露量は 525 µg/日を超えないと考えられる。ヒドラジンのリスク評価は 2 つの方法を用いて計算され，2.6.6 項で詳細に考察された。最大 20 年間の曝露を考慮して，適切な調整が行われた場合，結果として生じるリスクは，曝露期間に依存して 0.1～3.8/100000 になる。

ABBV-951 の臨床開発プログラムで，悪性腫瘍が 6 例で報告され（基底細胞癌 4 例，ケラトアカントーマ 1 例及び皮膚有棘細胞癌 1 例），治験薬と関連なしと考えられた。

疾患の重症度及び進行期 PD 患者の利用可能な治療選択肢の限界を考えると，進行期 PD 患者における ABBV-951 による治療のベネフィットは ABBV-951 によるヒドラジンの曝露に関連する潜在的なリスクを上回る。

2.5.5.8 安全性のまとめ

ABBV-951 の長期投与における全身性の安全性プロファイルは，CD/LD の確立された安全性プロファイルと一致していた。特に注目すべき有害事象として評価した幻覚及び精神病，多発ニューロパチー，転倒及び関連する損傷，体重減少並びに傾眠の有害事象は，PD の一般的な兆候/症状であり，LD の投与とよく関連している。これらの有害事象では，ABBV-951 に特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。また，PD 患者を対象としたアポモルヒネ持続皮下投与療法の臨床試験結果及び文献報告と同様に，ABBV-951 では，注入部位感染及び注入部位非感染反応を含む注入部位関連の有害事象 [1-6] が認められたものの，大部分が非重篤で軽度又は中等度であり，抗生物質及び切開・排膿などの小規模な介入による処置により，又はそれらの処置なしに回復した。M15-741 試験では，当初，予想を上回る脱落・中止例が認められたが，注入セットの使用方法に関する再教育を実施するとともに，使いやすさがより優れていると考えられる注入セットも使用できるように改善策を講じた結果，中止例は減少し，有害事象，重篤な有害

事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象及び注入部位関連の有害事象の発現割合は低下した。

2.5.5.9 参考文献

1. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2018;17:749-59.
2. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. Parkinsonism Relat Disord. 2021;83:79-85.
3. Bhidayasiri R, Garcia Ruiz PJ, Henriksen T. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. Parkinsonism Relat Disord. 2016;33:S42-S48.
4. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. Mov Disord. 2008;23:1130-6.
5. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21:1023-30.
6. Jick SS, Oleske DM, Persson R, et al. Epidemiology of skin event rates among users of pumps for the subcutaneous administration of drugs for chronic conditions. Curr Med Res Opin. 2021;37:1563-71.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

パーキンソン病（以下「PD」）は，黒質線条体のドパミン作動系の慢性かつ進行性の神経変性疾患である。PD の臨床所見は運動症状と非運動症状の双方により特徴付けられる。脳内ドパミン（神経伝達物質）が漸減することにより，動作緩慢，筋固縮，振戦及び姿勢不安定などの運動症状が発現する [1]。運動症状は，日中のみならず夜間及び起床時にも見られ，患者及び介護者の生活の質（以下「QOL」）に影響を与える睡眠障害及び朝の無動として現れる [2,3]。脳幹から大脳皮質までの核やニューロンの進行性変性は，神経伝達物質（セロトニン，ノルエピネフリン，アセチルコリンなど）の機能障害を引き起こし，嗅覚減退，睡眠障害，血圧調節障害，膀胱調節障害，胃腸障害，性機能障害，精神神経症状（幻覚，うつ病など）などの非運動症状を引き起こす [3-5]。更に，ほとんどの PD 患者は，朝の「オフ」状態（朝の無動）で目覚めるため，経口薬を服用するまで機能が制限される。

PD はまれに 40 歳未満にみられ，発病率は 50 歳を過ぎると年齢とともに急増する [6]。2016 年において，全世界で推定 610 万人の PD 患者が存在し，年齢で標準化した有病率は 10 万人あたり 77–114 人と推定されている [7]。

本邦では，PD は「難病の患者に対する医療等に関する法律」に定められる基準に基づき，指定難病に認定されている [8]。本邦における有病率は 10 万人あたり約 100–180 人と推定されており，現在の国内 PD 患者数は約 16.2–20 万人程度と予想されている [9,10]。なお，PD 患者のうち特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は，2019 年度末時点で約 13.5 万人と報告されている [11]。

PD 患者の死亡率は一般集団と比べて高く，重篤で対応が急務な疾患である。多くの試験において，同年齢の集団に対して PD 患者の死亡率は 1.2–2.4 倍となっている [12]。追跡調査によると，PD 患者の平均生存率は毎年約 5%ずつ低下し [12]，発病から死亡までの期間は 7–14 年であった [12]。

2.5.6.1.2 現行の治療

PD は，現時点では根本的な治療法がない慢性かつ進行性の消耗性疾患であり，治療の目的は症状の管理並びに QOL 及び機能的能力の改善である [13]。

現在，PD の主な薬物治療は，ドパミン前駆体のレボドパ（以下「LD」）又はその他の薬剤により，線条体におけるドパミン作動性刺激を回復させることである [14]。LD は枯渇した線条体ドパミンを補充する。末梢における LD のドパミンへの転換を抑制するため，ドパ脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパ（以下「CD」）又はベンセラジドとともに，LD は投与される。経口 CD と LD の（以下「CD/LD」）併用療法は PD の第一の標準治療である [15]。

経口 CD/LD には PD に対する効能が認められているが，その効果は約 5 年後には疾患進行及び随伴する胃の運動障害と同時に減弱し始める。そして，良好な運動系のコントロールが得られる時期（「オン」時間）と，身体の可動性の低下，振戦，動作緩慢及び筋固縮を伴う時期（「オフ」時間）の突然の転換が生じる，「オン」-「オフ」現象などの日常生活に支障のある

運動症状の日内変動が発現する[16,17]。この運動症状がもはや経口薬で十分コントロールできないことが，進行期 PD（以下「aPD」）の特徴である。日常生活に支障のある運動合併症は，QOL の大幅な低下をもたらす[18]。

aPD の運動合併症の症状を適切にコントロールするためのひとつの治療法は，レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「デュオドーパ」）を直接腸内に持続送達する方法である。デュオドーパは運動合併症に対する極めて有効な治療法であるが，経皮内視鏡胃瘻造設術（以下「PEG」）処置と手術及び適合性を確認するための経鼻空腸内投与用チューブ留置に伴う長期入院，並びに空腸チューブ（以下「J チューブ」）の永続的な留置が必要であることは患者にとって負担であり，外科処置に関連する有害事象や合併症のリスクを伴う。また，デュオドーパの承認用法用量は日中 16 時間までの投与であるため，一晩中 PD 治療薬を服用しない場合は，夜間症状や朝の無動に影響を及ぼすことがあり，夜間に CD/LD の経口薬を服用し LD の補充が必要であれば，睡眠が中断され，なおかつ LD 曝露量に変動が生じる。

aPD 治療の別の治療選択肢として，脳深部刺激療法（以下「DBS」）がある。DBS は，脳に対する侵襲的処置であり，運動調節に重要な役割を有する脳領域に電気刺激装置を埋め込む。DBS により運動合併症の改善が得られる[19,20]。しかし，DBS は頭蓋内出血，脳卒中，感染症，痙攣発作，死亡などのリスクを伴い，また，血管障害，脳卒中歴，精神障害又は心理学的 / 認知的問題を有する患者，及び 70 歳を超える患者には推奨されない[21,22]。

経口薬物療法では運動症状を適切にコントロールできない aPD 患者において，現在利用可能な治療法はデュオドーパや DBS などの外科的処置を要する治療のみとなるが，手術は侵襲性が高いために大きなリスクを伴う。外科的治療の選択肢を検討することができない又は手術を拒否し，運動症状が十分にコントロールできない患者は一定数存在する。侵襲性を最小限にした外科的治療を伴わない安定した方法で，CD/LD の 24 時間持続投与を可能とし，個々の PD 患者の症状を十分軽減できる治療法が aPD 患者における重要なアンメットメディカルニーズである。

2.5.6.2 ベネフィット

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言において，[redacted] 試験により，[redacted]が示され，[redacted]として受け入れ可能として，本申請を行っている。ABBV-951 の有効性の主要な根拠は，デュオドーパの有効性により提供され，ABBV-951 の臨床試験プログラムの結果によって更に裏付けられている。そのため，本項ではデュオドーパとの比較の観点を含めて考察する。

まず，本承認申請の評価資料とした M15-741 試験（5.3.5.2-1 項［申請時］及び 5.3.5.2-1-2 項［更新時］），M15-737 試験（5.3.5.2-2 項［申請時］及び 5.3.5.2-2-2 項［更新時］）及び M15-736 試験（5.3.5.1-1 項）における有効性の各評価項目の結果（2.7.3.3 項）から示されたベネフィットについて記載する。M15-736 試験は日本人被験者を組み入れていないが，比較対照試験データは M15-741 試験及び M15-737 試験の結果解釈に有用であると考え，記載した。最後に ABBV-951 療法の導入に際して侵襲性の高い外科手術が不要であることによるベネフィットについて記載する。なお，M15-741 試験では被験者全体で 244 例，日本人は 27 例を組み入れ，

M15-737 試験では被験者全体で 116 例，日本人は 12 例を組み入れた（2.5.1.4.4 項）。M15-741 試験及び M15-737 試験での全体集団と日本人集団における有効性の結果の比較については 2.5.6.2.5 項に記載する。

2.5.6.2.1 運動合併症及び日常生活における運動症状の改善

ABBV-951 の 24 時間持続皮下注入（以下「CSCI」）により，PD 患者の血漿中 CD/LD 濃度の変動を小さく抑えることが可能になる。M15-741 試験の PD 日誌に基づくと，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間（ジスキネジアを伴わない「オン」時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う「オン」時間の合計）及び標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間は，ベースラインと比較してすべての評価時点において改善した（nominal $P < 0.001$）。投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間はそれぞれベースラインと比較して 3.79 時間及び 3.46 時間増加し，また標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間はそれぞれ 3.34 時間及び 3.36 時間減少した。標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間と同様に，標準化した 1 日あたりの（日常生活に支障があるか否かにかかわらず）ジスキネジアを伴う平均「オン」時間も減少した。投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間はそれぞれベースラインと比較して 4.44 時間及び 3.79 時間増加した（2.7.3.3.2.1.1 項）。M15-737 試験では，ABBV-951 投与によって，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均「オン」時間及び標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均「オン」時間の M15-737 試験のベースライン（すなわち親試験である M15-741 試験の最終評価）からの変化はあまり見られなかった。これらの結果から，M15-741 試験で ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後も，運動症状に対する効果が長期間持続することが示された（2.7.3.3.2.1.2 項）。M15-736 試験では，標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均「オン」時間，標準化した 1 日あたりの平均「オフ」時間，標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均「オン」時間が，ABBV-951 群で同様に改善が示された。結論として，ABBV-951 が，血漿 CD/LD 濃度の変動を減少させ，脳内ドパミン受容体を持続的に刺激することで，運動症状を改善することが示された（2.7.3.3.2.1.3 項）。

M15-741 試験において，ABBV-951 投与によって，国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度（以下「MDS-UPDRS」）Part II に基づく日常生活における運動症状（以下「M-EDL」）スコアも（nominal $P < 0.001$），MDS-UPDRS Part IV の運動合併症スコアも（nominal $P < 0.001$）ベースラインと比較して，投与開始後早期（Day 2）から有意に改善した（2.7.3.3.2.2.1 項）。M15-737 試験では，ベースラインから投与 72 週時までの MDS-UPDRS スコアはおおむね同様であった。M15-741 試験で，ABBV-951 を 12 ヵ月間投与した後と，これらのスコアは同様であった（2.7.3.3.2.2.2 項）。M15-736 試験では，MDS-UPDRS Part II による M-EDL スコアのベースラインから投与 12 週時における変化量は，CD/LD 経口投与群と

ABBV-951 投与群で統計学的有意差は認められなかったが，数値的には改善した（2.7.3.3.2.2.3 項）。以上から，MDS-UPDRS においても，ABBV-951 による運動症状の改善効果が支持された。

M17-220 試験の結果から，ABBV-951 を 24 時間かけて投与したときとデュオドーパを 16 時間かけて投与した後，デュオドーパ注入開始から 18 及び 21 時間後に CD/LD を経口投与したときの LD の PK プロファイルは同様であった（M17-220 試験［5.3.1.2-1 項］）。したがって，ABBV-951 の有効性はデュオドーパの有効性から外挿され，M15-741 試験及び M15-737 試験の結果からも支持される。標準化した 1 日あたりの平均「オン」及び「オフ」時間の成績は，aPD 患者を対象としたデュオドーパの試験結果と同様であった [23]。

PD 患者で認められる朝の無動は，患者の QOL を著しく低下させる [2]。予想されたように，24 時間 CSCI で夜間の血漿中 CD/LD 濃度を安定的に維持することで，朝の無動の著明な改善が認められた。すなわち，M15-741 試験では，投与開始前に 77.7%の患者が朝の「オフ」を経験していたが，ABBV-951 の投与 1 週時には 31.0%に減少し，投与 26 週時には 19.2%に減少し，投与 26 週時以降も安定していた（2.7.3.3.2.1.1 項）。

2.5.6.2.2 睡眠の質の改善

M15-741 試験において，PD における睡眠評価尺度改訂版（以下「PDSS-2」）により睡眠症状を評価した結果，PDSS-2 合計スコア，夜間 PD スコア，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアは，すべての評価時点においてベースラインから改善した（nominal $P < 0.01$）（2.7.3.3.2.3.1 項）。M15-736 試験でも，PDSS-2 合計スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.001$）。また，夜間運動症状スコア及び睡眠中断スコアのベースラインからの変化量は，CD/LD 経口投与群に比べ ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.05$）（2.7.3.3.2.3.2 項）。以上から，ABBV-951 投与は夜間睡眠障害を改善し，24 時間投与の利点が示唆された。

2.5.6.2.3 生活の質の改善

M15-741 試験において，ABBV-951 投与によって，PD 質問票（以下「PDQ-39」）要約指標に基づく PD 及び健康に関連した QOL，すなわち運動能力，日常生活動作，恥辱感及び身体的苦痛の各スコアは，ベースラインと比較して改善した（nominal $P < 0.05$）。また，EuroQol 5 項目質問票（以下「EQ-5D-5L」）要約指標及び視覚的評価尺度（以下「VAS」）による結果も同様であった（2.7.3.3.2.4.1 項）。M15-737 試験では，ABBV-951 を投与したとき，PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標について，ベースラインから投与 72 週時までスコアはおおむね同様であり，ABBV-951 の有効性は維持されていた（2.7.3.3.2.4.2 項）。M15-736 試験においては，PDQ-39 要約指標のベースラインから最終評価時点までの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善が認められた（nominal $P < 0.05$）。また，運動能力及び恥辱感の PDQ-39 ドメインスコアのベースラインからの変化量は，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.05$）。また，EQ-5D-5L VAS のベースライ

ンからの変化量では，CD/LD 経口投与群と比較して ABBV-951 投与群で高い改善を示した（nominal $P < 0.05$）（2.7.3.3.2.4.3 項）。以上から，ABBV-951 投与による QOL の改善が裏付けられた。

2.5.6.2.4 デュオドーパと比較したときのベネフィット

ABBV-951 の有害事象はほとんどが非重篤かつ軽度/中等度であった

ABBV-951 で認められた投与部位の有害事象を含む有害事象は，そのほとんどが非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。ABBV-951 は自宅環境下で皮下投与されるため，投与部位をより頻繁に変更し，適切な無菌操作を行うことで，投与部位の有害事象を軽減することができる。全身性の有害事象も十分に同定でき，医療従事者及び患者によく知られている他の CD/LD 治療薬の確立された安全性プロファイルとおおむね一致していた。

日中及び夜間の持続した投与

ABBV-951 は 24 時間持続した投与が可能なことから，夜間の症状改善，夜間経口投与の必要性低減，朝の無動の軽減が期待される。それに伴って睡眠の質及び QOL の改善も期待される。ABBV-951 の持続投与は，第 III 相試験である M15-741 試験，M15-737 及び M15-736 で重要なベネフィットを示した。夜間の注入速度は，医師によって調節され，日中と同様の速度，又は低い速度も選択することができ，ポンプのボタン操作のみで簡単に設定しうる。

導入時に侵襲性の高い外科手術及び長期入院が不要

デュオドーパが開発されるまで，経口薬で運動合併症の症状をコントロールできない aPD 患者に対し，唯一適応可能な非薬物療法は DBS であった。しかし，DBS は侵襲性が高い手術とそれを支える多くの医療従事者と設備を必要とする。DBS は脳外科手術全般に見られる直接的かつ周術期における合併症に加えて，頭蓋内出血，脳卒中，感染症，痙攣発作，死亡などの重篤な合併症のリスクと関連している。重篤な合併症のリスクから，患者自身による治療の受け入れが制限され，適応とならない患者もいる。こうした状況を踏まえて，デュオドーパシステムが開発されたが，デュオドーパも侵襲性の高い PEG 処置，処置に伴う長期入院，及び J チューブの永続的な留置を必要とするため，その使用は人的及び設備的資源が整った医療機関に限定され，また，治療に伴う有害事象及び合併症のリスクもあることから，患者がこの治療を選択するための心理的障壁は高い。

デュオドーパ療法が胃瘻を介した CD/LD の持続経腸投与であるのに対し，ABBV-951 療法は CD/LD の持続皮下投与であり，侵襲的な手術を必要としないため，治療開始及び維持のための外科的手技に伴うリスクや有害事象を回避できる。皮下投与経路であることを考慮すると，デバイスを除去するために外科的処置を必要とするデュオドーパ及び DBS とは対照的に，患者が

ABBV-951 による治療を選択することは容易である。ABBV-951 による治療の開始，維持，中止時の管理は簡素であり，神経内科医のみで治療管理が可能である。

また，患者にとっても外科手術に伴う負担及びリスクの懸念がなく，ポンプが小型であることや，ABBV-951 の使いやすさからも，心理的に日常使用しやすい治療法である。

以上から，ABBV-951 は一般の日常診療で広く使用され，aPD 患者のアンメットニーズを満たすことが期待される。

ABBV-951 による治療は導入に際して外科手術を必要とせず，それに関連したコストを削減できるため，医療経済学的な観点からも望ましい。ABBV-951 の使用時には注入セットを 2，3 日に 1 回交換するため，そのコストはデュオドーパに比べてかかるものの，入院の面ではコスト削減効果が期待できる。デュオドーパは手術を伴う長期の入院が必要となるが，ABBV-951 は，個々の医師が入院を必要と判断しない限り，1 回の外来処置で導入することも可能である。

2.5.6.2.5 全体集団と日本人集団の比較

M16-769 試験では，ABBV-951 投与後の CD 及び LD の曝露量に臨床的に意味のある民族差は認められなかった。日本人及び漢民族中国人被験者における CD 及び LD 曝露量（C_{max} 及び AUC）は白人被験者と同程度であった（2.7.2.3.2.4 項）。

M15-741 試験では全被験者 244 例のうち日本人は 27 例であり，M15-737 試験では全被験者 116 例のうち日本人は 12 例であった。これらの試験では，日本人集団が少数例という限界はあるものの，M15-741 試験では，日本人被験者の傾向として「オン」時間が増加し，「オフ」時間が減少し，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた。また，M15-737 試験では，日本人被験者の傾向として，ベースラインからの効果の低下はみられず，全体集団と同様の有効性が認められたと考えた（2.7.3.3.3.1.2.1.1 項及び 2.7.3.3.3.1.2.1.2 項）。

2.5.6.3 リスク

本項では，ABBV-951 投与中に最も多く認められた有害事象である注入部位皮膚事象の中で，特に注目すべき有害事象のひとつに定義した「注入部位感染」を中心に記載する。

2.5.6.3.1 注入部位感染

ABBV-951 投与中には，皮下の薬剤送達システムで一般に認められる，注入部位反応（紅斑，結節，浮腫，疼痛など）及び注入部位感染（蜂巣炎，膿瘍など）を含む注入部位皮膚事象が比較的よく見られた（2.7.4.2.1.2 項）。特に注入部位感染は，複数の併存疾患を有する aPD 患者で敗血症などの重篤な全身性の合併症に至る潜在的リスクがあり注意を要する。これらの事象を軽減するためには，無菌操作，適切なカニューレ挿入及び注入部位の頻繁な移動に焦点を当てた適切な薬剤送達システムの使用が不可欠である。本項では，長期安全性試験である M15-741 試験及び M15-737 試験で認められた注入部位感染事象の発現割合，重症度，経過及び処置につ

いて記載する（2.7.4.2.1.9.1 項）。なお，全体集団と日本人集団における安全性の結果の比較について，2.5.6.3.2 項に記載する。

注入部位感染事象は，M15-741 試験の被験者の 35.2%（86/244 例）で報告され，発現割合が 5%以上の有害事象の基本語（以下「PT」）は，注入部位蜂巣炎 23.0%（56 例），注入部位膿瘍 11.1%（27 例）及び注入部位感染 7.4%（18 例）であった（2.7.4.2.1.9.1.1 項）。M15-737 試験における注入部位感染事象は，被験者の 19.0%（22/116 例）で報告され，発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は，注入部位蜂巣炎 13.8%（16 例）であった（2.7.4.2.1.9.1.2 項）。

M15-741 試験における注入部位感染は，多くの被験者で重篤ではなく，重症度は軽度又は中等度であった。重篤な注入部位感染は，6.6%（16 例）の被験者で報告されたが，後に蜂巣炎の 1 例は注入部位の感染ではないことが判明した。注入部位蜂巣炎が 4.1%（10 例），注入部位膿瘍が 3.3%（8 例），注入部位感染及び蜂巣炎が各 0.4%（1 例）であった（2.7.4.2.1.9.1.1 項）。M15-737 試験では，注入部位感染は，ほとんどの被験者で，重篤ではなく，重症度も軽度又は中等度であった。重篤な注入部位感染は 5.2%（6 例）の被験者で報告され，注入部位蜂巣炎 4.3%（5 例）及び注入部位膿瘍 0.9%（1 例）であった（2.7.4.2.1.9.1.2 項）。

注入部位感染のために治験薬の投与が中止された被験者は，M15-741 試験では 4.9%（12 例）（2.7.4.2.1.9.1.1 項），M15-737 試験では 2.6%（3 例）（2.7.4.2.1.9.1.2 項）であった。

致死的又は生命を脅かす注入部位感染は報告されなかった。

なお，M15-741 試験で認められた注入部位感染を含む注入部位事象による中止脱落に対応し，本試験期間中に治験実施計画書の改訂を行い，別の注入セット（Neria Guard）の選択を可能とし，薬剤送達システムを適正使用するためのトレーニング及び被験者に対する無菌操作の指導を再度徹底するなどのリスク軽減策を実施した。軽減策実施以前に登録された被験者（Sample 1［N = 157］）の主要安全性パラメータを，軽減策実施以降に登録された被験者（Sample 2［N = 87］）と比較した結果，注入部位事象による中止脱落の減少が認められた（表 2.7.3-6）。

2.5.6.3.2 全体集団と日本人集団の比較

M15-741 試験では全被験者 244 例のうち日本人は 27 例であり，M15-737 試験では全被験者 116 例のうち日本人は 12 例であった。これらの試験では，日本人における安全性の結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。全体集団と日本人集団の間で注入部位感染の発現状況に大きな違いは認められなかった。注入部位感染の大部分は軽度又は中等度であり，治療の有無にかかわらず回復した。M15-741 試験において，幻覚及び精神病の発現割合は全体集団（61/244 例；25.0%）と比較して日本人集団（12/27 例；44.4%）で高かった（2.7.4.2.1.9.3.1 項及び 2.7.4.5.1.7.3.1 項）が，いずれの試験も日本人被験者数が少なく，データから結論を導くことは困難であった。幻覚及び精神病の大部分は非重篤で，重症度は軽度又は中等度であり，aPD 患者における他の CD/LD 治療薬で知られている内容とおおむね一致していた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

aPD 患者では機能及び QOL に著しく影響を及ぼす運動症状と非運動症状がともに発現する（2.5.6.1.1 項）。aPD 患者では経口薬で運動合併症を十分コントロールできないため，別のアプローチによる治療が必要である。デュオドーパや DBS などの適応が認められている治療法は，有効性が認められているが，導入には侵襲性の高い外科手術を要し，術中・術後の有害事象や合併症のリスクがある。これらの治療法は患者にとって負担が大きいため，適応とならない又は手術を望まない aPD 患者にとって，現在，運動合併症の症状を十分コントロールできる治療法はない。ABBV-951 は，携帯型ポンプに接続された注入セットを介して 1 日 24 時間持続皮下投与されるものであり，日中及び夜間を問わず，安定的で持続的な脳内ドパミン作動性受容体の刺激が可能である。ABBV-951 臨床試験（評価資料）では，aPD 患者に対する運動症状と非運動症状への治療効果が広範囲の治療用量にわたり評価された。

ABBV-951 とデュオドーパとの間で PK の類似性（M17-220 試験）から，ABBV-951 の有効性は，デュオドーパの有効性と同様であると予測でき，更に ABBV-951 の第 III 相試験（M15-741 試験，M15-737 試験，M15-736 試験）から得られたエビデンスに裏付けられ，ABBV-951 は以下に示すように PD の運動症状を改善することが示された。

- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない「オン」時間の延長
- ジスキネジアを伴わない「オン」時間の延長
- 「オフ」時間の減少
- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴う「オン」時間の減少
- 日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない「オン」時間延長の維持，「オフ」時間減少の維持

また，ABBV-951 は PD に関連した朝の無動の減少，睡眠症状の改善及び QOL の改善が認められること，侵襲性の高い外科手術による有害事象や合併症のリスクがなく，コスト削減効果が期待できることなど，医療従事者と患者の双方の立場から見て，PD 治療における新たなベネフィットを提供すると期待できる。

一方，ABBV-951 の全身的な安全性プロファイルは CD/LD 治療薬の確立された安全性プロファイルと一致しており，そのため ABBV-951 を処方する医療従事者にとって予測可能かつ管理可能であり，熟知しているものである。ABBV-951 臨床プログラムでは，薬剤送達システム及び皮下投与経路に起因する注入部位反応及び注入部位感染などの注入部位皮膚事象が認められたが，これらは持続皮下注入でよく見られる事象である。ABBV-951 による注入部位感染の大部分は非重篤で，重症度は軽度又は中等度であり，抗生物質及び切開・排膿などの小規模な介入処置により又はそれらの処置なしに回復した。特に複数の併存疾患を有する高齢の aPD 患者において，注入部位感染からの敗血症などの重篤な全身性の合併症の可能性はあるため，この主要リスクについては，市販後において所定の医薬品安全性監視活動によりモニタリングする。このようなリスクを予防し，管理するためのガイダンスについて添付文書案でも注意喚起する。

全体集団と日本人集団との比較では，有効性の結果は「オン」時間が増加し，「オフ」時間が減少する傾向は両集団でおおむね一貫していた。安全性の結果もおおむね一貫していたが，

幻覚については全体集団と比較して，日本人集団で発現割合が高かった。しかしながら，これらの事象の多くは非重篤かつ軽度又は中等度であり，他の CD/LD 治療薬及び基礎疾患の PD で知られている事象とおおむね一致していた。これまでに M15-741 試験及び M15-737 試験の日本人集団及び全体集団において，幻覚及び精神病による死亡は認められていない。幻覚及び精神病は，すべての CD/LD 治療薬のクラスリスクとしてよく知られており，ABBV-951 の添付文書案に記載されている。以上より，ABBV-951 投与後の幻覚の発現は許容可能と考える。

以上から，ABBV-951 試験のデータ全体に基づくと，全体として ABBV-951 のベネフィット/リスクプロファイルは良好である。経口投与では運動合併症を十分にコントロールできないことが aPD の特徴であり，別の治療法が必要となる。承認されている治療選択肢は限られており，低侵襲性の非外科的アプローチにより安定かつ一貫した LD 及び CD 曝露量をもたらすという aPD 患者に対するアンメットニーズは依然として大きい。ABBV-951 は PD 治療におけるアンメットニーズを満たす新たな治療選択肢であり，デュオドーパなどの既存治療を受けていない aPD 患者にも適応可能であるため，日常診療において広く aPD 患者に適用される治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 参考文献

1. Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):114-7.
2. Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, et al. The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. J Neurol Sci. 2016;364:1-5.
3. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(11):1641-9.
4. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18(8):509.
5. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. Mov Disord. 2006;21(7):916-23.
6. Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study. Mov Disord. 2010;25(3):341-8.
7. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459-80.

8. 厚生労働省.平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110）[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html
9. 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策，政策評価担当）.平成 29 年患者調査（傷病分類編）[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf
10. 日本神経学会.パーキンソン病診療ガイドライン 2018 序章.医学書院;2018.p.4-5
11. 難病情報センター.特定医療費（指定難病）受給者証所持者数[cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354
12. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1615-22.
13. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009;373(9680):2055-66.
14. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment (part 1). Neurologia. 2013;28(8):503-21.
15. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011;2010:480260.
16. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012;8(8):435-42.
17. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor complications of dopaminergic medications in Parkinson's Disease. Semin Neurol. 2017;37(2):147-57.
18. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov Disord. 2005;20(2):224-30.
19. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(1):63-73.
20. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006;355(9):896-908.
21. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. J Neurosurg. 2014;120(1):132-9.
22. Bouwyn JP, Derrey S, Lefaucheur R, et al. Age limits for deep brain stimulation of subthalamic nuclei in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis. 2016;6(2):393-400.

23. Murata M, Mihara M, Hasegawa K, et al. Safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: results from an open-label extension study in Japanese, Korean and Taiwanese patients with advanced Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord. 2018:11:1-11.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。