

審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] デュオドーパ配合経腸用液
[一 般 名] レボドパ/カルビドパ水和物
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日

[審議結果]

平成 28 年 5 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬、並びに生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 11	20	CTD 5.3.5.1-1 <u>(参考資料)</u>	CTD 5.3.5.1-1

以上

審査報告書

平成 28 年 5 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] デュオドーパ配合経腸用液
[一 般 名] レボドパ/カルビドパ水和物
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日
[剤形・含量] 1 mL 中にレボドパ 20 mg 及びカルビドパ水和物 5 mg を含有する懸濁液
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (21 薬) 第 224 号、平成 21 年 5 月 12 日付け薬食審査発第 0512001 号)
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動 (**wearing-off** 現象) の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、医療機器又は処置に関する事象 (消化管障害等)、ジスキネジア、ニューロパチーの有害事象の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動 (**wearing-off** 現象) の改善

[用法及び用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、朝の投与として 5~10 mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25~200/50 mg) を 10~30 分かけて投与した後、2~6 mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10~120/30 mg/

時間)で持続投与する。なお、1日の最大投与時間は16時間とする。1回あたりの追加投与は0.5～2.0 mL (レボドパ/カルビドパ水和物として10/2.5～40/10 mg)とする。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は15 mL (レボドパ/カルビドパ水和物として300/75 mg)、持続投与は10 mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として200/50 mg/時間)を超えないこととする。また、1日総投与量は100 mL (レボドパ/カルビドパ水和物として2000/500 mg)を超えないこととする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 28 年 3 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] デュオドーパ配合経腸用液

[一般名] レボドパ/カルビドパ水和物

[申請者] アヅヴィ合同会社

[申請年月日] 平成 27 年 10 月 23 日

[剤形・含量] 1 mL 中にレボドパ 20 mg 及びカルビドパ水和物 5 mg を含有する懸濁液

[申請時の効能又は効果] 通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病

[申請時の用法及び用量] 通常、成人には、経口レボドパ量を目安に初回投与量（朝の投与、持続投与、追加投与）を決め、症状により適宜増減する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時から無限大時間までの AUC
AUC _{X-Y}	AUC from time X to Y hour	投与開始 X 時間後から Y 時間後までの AUC
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum observed plasma concentration	最小血漿中濃度
CL _p	Plasma clearance	血漿クリアランス

CMQ	Company MedDRA query	企業指定 MedDRA 検索式
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyl-transferase	カテコール- <i>O</i> -メチルトランスフェラーゼ
D _{x-y}	Dose from time X to Y hour	投与開始 x 時間後から y 時間後までの投与量
DBS	Deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
DHPA	3,4-Dihydroxyphenylacetone	3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン
DHPPA	2-Methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propanoic acid	2-メチル-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸
FA Dataset	Full analysis dataset	最大の解析対象集団
FAS	Full analysis sample	最大の解析集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
H&Y 分類	Modified Hoehn and Yahr Scale	修正版 Hoehn & Yahr の重症度分類
J チューブ	Jejunal extension tube	空腸チューブ (経胃瘻空腸内投与用)
IARC	International Agency for Research on Cancer	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析
LC 配合錠	—	レボドパ及びカルビドパ水和物を含有する錠剤
MAO-B	Monoamine oxidases B	モノアミン酸化酵素 B 型
MF	—	原薬等登録原簿
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
N-J チューブ	Nasojejunal tube	経鼻空腸チューブ (経鼻空腸投与用)
N-J 投与期	N-J Period	N-J チューブを介した経鼻空腸投与での投与期
3-OMD	3- <i>O</i> -Methyldopa	3- <i>O</i> -メチルドパ
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PDQ-39	Parkinson's disease questionnaire-39	パーキンソン病生活の質に関する質問表
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
PEG チューブ	PEG tube	胃瘻チューブ
PEG-J チューブ	PEG - with jejunal extension tube	PEG チューブを介して空腸に挿入した J チューブ
PEG-J 投与期	PEG-J period	PEG-J チューブを介した経胃瘻空腸投与での投与期
S187-3-001/ S187-3-002 試験	—	S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験の併合
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Terminal phase elimination half-life	終末相消失半減期
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UKPDS	United kingdom parkinson's disease society	英国パーキンソン病協会
UPDRS	Unified parkinson's disease rating scale	パーキンソン病統一スケール
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	デュオドーパ配合経腸用液
日局	—	日本薬局方

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、レボドパ及びカルビドパ水和物を有効成分とするゲル状の配合剤（レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は4：1）である。本邦において、LC配合錠（レボドパ及びカルビドパの配合比は10：1）が「パーキンソン病、パーキンソン症候群」を効能・効果として承認されており、PD治療薬として広く用いられている。進行期PD患者ではLC配合錠を数時間間隔で投与されているが、通常の経口薬物療法では運動症状を十分コントロールできない場合があり、これらの症状はレボドパの血漿中濃度の変動と関係している。そのため、血漿中レボドパ濃度を至適治療濃度域に安定させることにより、運動症状の日内変動の誘発を抑制することを目的として、レボドパの持続的投与が可能な本剤が開発された。

本剤は、コンピュータ制御式携行輸液ポンプを用い、PEG-Jチューブを通して、レボドパ及びカルビドパを空腸に直接持続注入する製剤である。海外においては1998年にスウェーデンNeoPharma AB社（現、米国AbbVie Inc.）により臨床開発が開始され、2004年にスウェーデンで承認されたのをはじめとして、2016年2月現在、48カ国で承認されている。なお、海外ではLC配合錠におけるレボドパとカルビドパ水和物の配合比は4：1である。

本邦では、2009年からソルベイ製薬株式会社（現、アヅヴィ合同会社）により本剤の臨床開発が行われ、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病」を申請効能・効果として、本剤の製造販売承認申請がなされた。また、本剤は「(1) 通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症 (wearing-off, no on/delayed on 現象、on-off 現象、ジスキネジア) を有するパーキンソン病 (Hoehn&Yahr の重症度ステージIV・V)」を予定される効能・効果として、2009年5月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（21薬）第224号）。なお、希少疾病用医薬品指定時の効能・効果にはH&Y分類4及び5とされているが、申請者は、医療現場ではH&Y分類に関する規定をせずとも本剤の投与対象となる患者を適切に選択することが可能と判断し、申請効能・効果は「通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病」とした。機構は、当該申請効能・効果は希少疾病用医薬品指定時に予定されていた効能・効果よりも広い患者集団を対象としていると考えるが、本剤の医療上の必要性は高いことに加え、PDは指定難病であることから、H&Y分類を規定しない場合でも本剤は希少疾病用医薬品としての指定要件を満たすことも考慮し、本申請について優先審査を行うこととした（効能・効果については、「7.R.5 効能又は効果について」の項参照）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 レボドパ

原薬レボドパは、DIVI'S LABORATORIES LIMITED（インド）によりMFに登録されているレボドパ（MF登録番号：227MF10235）を[]として製造される。規格は、日局によるほか、[]が設定されている。

2.2.2 カルビドパ水和物

原薬カルビドパ水和物は、DIVI'S LABORATORIES LIMITED（インド）によりMFに登録されているカルビドパ水和物（MF登録番号：225MF10125）を[]として製造される。規格は、日局によるほか、[]が設定されている。また、審査の過程において、純度試験〔類縁物質（HPLC）、[]（TLC）〕が設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に、レボドパ、カルビドパ水和物として、それぞれ 20 mg 及び 5 mg を含有する経腸用懸濁剤であり、カルメロースナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。製剤は、輸液ポンプ用輸液セットのポンプ装着型カセットに充填されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、充填、包装、凍結、解凍及び包装工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（TLC、HPLC）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、粘度、pH、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は紙箱に入れた状態では光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	-20℃	カセット ^a	24 カ月
加速試験		5℃		15 週
		25℃、60%RH		14 日

a：ポリ塩化ビニル製の薬液バッグが格納されたポリカーボネート製のカセット

以上より、製剤の有効期間は、ポリカーボネート製カセットに格納されたポリ塩化ビニル製の薬液バッグに充填し、箱に入れて 2~8℃で遮光して保存するとき、解凍開始から 15 週間と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬、製剤及び輸液ポンプ用輸液セットのカセットの品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 不純物について

申請者は、製剤に含まれる可能性のあるカルビドパ水和物の分解生成物である DHPA、DHPPA 及びヒドラジンの管理について以下のように説明した。

DHPA、DHPPA 及びヒドラジンのうち XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX についてはカルビドパ水和物原薬にも含まれる可能性があるが、当該原薬は日局の他、欧州薬局方及び米国薬局方にも適合するものであり、原薬の製造所において分解生成物の量を管理していることから、原薬の規格項目に分解生成物を追加設定する。また、長期保存試験及び加速試験においてこれらの分解生成物が増加しないことを確認しており、当該安定性試験成績に基づき、原薬リテスト期間を設定している。

製剤については、原薬の懸濁液とすることでカルビドパ水和物の分解を抑制しているが、温度依存的にカルビドパ水和物の分解が進行することから、製剤の製造工程において、室温での操作時間を制限すること、容器充填後は凍結保管し、出荷時期等に応じて解凍すること、凍結後から解凍開始までの保管期間を設定すること、解凍前の最終中間製品に含まれる分解生成物の量を工程管理すること等を規定した。また、製剤の規格においても、DHPA、DHPPA 及びヒドラジンの量を管理しており、設定した製剤の保管条件（2～8℃、遮光）では有効期間（解凍開始から 15 週間）にわたって規格を満たすことを確認している。なお、規格値は、これらの分解生成物に係る安全性の評価（「5.2.1 不純物 DHPA 及び DHPPA の 4 週間反復投与毒性試験」の項参照）も考慮して設定したものである。さらに、製剤は、使用開始の 20 分前まで外箱（紙箱）に入れた状態で冷蔵庫に保管すること、冷蔵庫から取出し後は 16 時間以内の使用とし、16 時間経過後は残薬があっても廃棄及び交換することを添付文書において注意喚起し、旅行等の外出時にも適切な条件での保管が守られるように、予め移動時間や移動中の保冷方法、滞在先の設備等を確認する必要がある旨の情報提供を行う予定である。

以上より、原薬及び製剤の製造、輸送、保管を通じてカルビドパ水和物の分解を管理しており、DHPA、DHPPA 及びヒドラジンの管理は適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。日局カルビドパ水和物では個別の分解生成物の量等について規格は設定されていないが、DHPA、DHPPA 及びヒドラジンの安全性上の懸念（「5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）、並びに製剤の製造工程及び保管中にこれらの分解生成物が増加することを考慮すると、原薬の規格として日局において規定された項目に加え、原薬中に含まれる可能性のある [] 及び [] の量についても管理を行うとの申請者の方針は妥当であり、提出された資料から、設定された規格値は適切と判断する。

製剤については、カルビドパ水和物の分解が温度依存的に促進されることを考慮すると、製造時から使用時までを通じて、適切に温度及び時間の管理を行うことが重要である。製造工程については、提出された資料より、カルビドパ水和物の分解を抑制及び管理するための対策が講じられていると判断する。保管条件については、カルビドパ水和物の分解抑制の観点からはより低温での保管が望ましいが、製剤は解凍後に出荷されることから、保管温度を 2～8℃と設定したことは妥当であり、光安定性試験の結果も勘案し、添付文書において使用開始直前まで外箱に入れた状態で冷蔵庫（2～8℃）に保管するよう注意喚起するとした申請者の方針も適切である。製剤中の分解生成物の規格値については、保管条件及び有効期間を考慮した長期保存試験の成績に基づき厳格に設定されており、海外における本剤の市販後の安全性情報も考慮すると（「5.R 機構における審査の概略」の項参照）、妥当である。また、製剤の使用期限について、冷蔵庫から取出した後 16 時間以内の単回使用とするよう注意喚起することも妥当である。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、経腸投与における使用前例を超える新添加剤であるカルメロースナトリウムが使用されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

カルメロースナトリウムは日局収載品であるため、機構は、カルメロースナトリウムの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、カルメロースナトリウムの今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、レボドパ及びカルビドパ水和物の併用投与は長年 PD 治療に用いられている治療法であり、薬理作用は既に明らかとなっていることから、本申請にあたり新たな薬理試験の実施は不要と判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

レボドパ、カルビドパ、3-OMD、DHPA、DHPPA 及びヒドラジンの血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定された。レボドパの血漿中濃度の定量下限はミニブタで 10 ng/mL、カルビドパの血漿中濃度の定量下限はラット及びミニブタで 31 及び 10 ng/mL、3-OMD の血漿中濃度の定量下限はミニブタで 50 ng/mL、DHPA の血漿中濃度の定量下限はラットで 4.7 ng/mL、DHPPA の血漿中濃度の定量下限はラット及びミニブタで 4.5 及び 9.95 ng/mL ヒドラジンの血漿中濃度の定量下限はミニブタで 4.99 ng/mL であった。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差を記す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1)

雄ラットにカルビドパを単回経口又は静脈内投与したときのカルビドパ、DHPA 及び DHPPA の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2：カルビドパを単回投与したときのカルビドパ、DHPA 及び DHPPA の薬物動態パラメータ

測定物質	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	t _{max} ^a (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	CL _p (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} ^b (h)	F ^c (%)
カルビドパ	経口	1	3	1.5	0.051±0.014	0.071±0.021	—	—	N.C.	7.5±2.2
		100	3	2.0	0.81±0.37	3.72±0.91	—	—	2.5	3.9±1.0
	静脈内	1	3	—	—	0.94±0.50	1.3±0.6	0.91±0.53	0.47	—
DHPA	経口	100	3	2.0	0.004±0.001	0.004±0.001	—	—	N.C.	—
DHPPA	経口	100	3	3.0	0.076±0.040	0.30±0.09	—	—	2.3	—

—：算出せず、N.C.：算出できず、a：中央値、b：調和平均値、c：バイオアベイラビリティ

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.6-5)

雌ミニブタにレボドパ及びカルビドパを 1 日 23 時間 28 日間十二指腸内投与したときのレボドパ、カルビドパ、3-OMD、DHPPA 及びヒドラジンの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。投与開始 28 日後のレボドパの血漿中トラフ濃度は、45/11.25 mg/kg/日 (レボドパ/カルビドパの投与量、以下同様) 投与時で 5.56 µg/mL、90/22.5 mg/kg/日投与時で 14.8±0.6 µg/mL であった。

表 3：レボドパ及びカルビドパを十二指腸内投与したときの薬物動態パラメータ

測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	例数	測定日	t _{max} ^b (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC ^c (µg·h/mL)
レボドパ	45/11.25	2	2 又は 6	1.25	10.0	165
		2	28	1.0	12.2	179
	90/22.5	3	2 又は 6	1.0	22.9±1.5	438±32
		3	28	1.0	20.5±2.6	371±28.0
カルビドパ	45/11.25	2	2 又は 6	1.5	0.27	2.10
		2	28	1.8	0.22	1.78
	90/22.5	3	2 又は 6	2.0	0.41±0.13	3.32±0.60
		3	28	1.0	0.24±0.10	2.60±0.77
3-OMD	45/11.25	2	2 又は 6	3.0	13.6	306
		2	28	13.5	26.6	563
	90/22.5	3	2 又は 6	23.0	41.3±6.2	873±121
		3	28	2.0	50.8±33.0	1070±60.0
DHPPA	45/11.25	2	2 又は 6	1.5	0.0235	0.0600
		2	28	1.5	0.0230	0.0597
	90/22.5	3	2 又は 6	2.0	0.050±0.007	0.118±0.025
		3	28	1.0	0.036±0.005	0.087±0.015
ヒドラジン	45/11.25	1	2	4.0	0.0144	0.0418
		2	28	3.0	0.0219±0.0021	0.0607±0.0054
	90/22.5	2	2	2.0	0.0198±0.0007	0.0529±0.0026
		3	28	1.0	0.0232±0.0070	0.0641±0.0222

a：レボドパ/カルビドパの投与量

b：中央値

c：レボドパ、カルビドパ及び3-OMDはAUC₀₋₂₃、DHPPA及びヒドラジンはAUC₁₋₄

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 レボドパ及びカルビドパを空腸内投与したときの吸収について

申請者は、レボドパ及びカルビドパを空腸内投与したときの吸収について、以下のように説明した。経口投与時のレボドパは小腸へ移行した後に吸収され、ヒトにおける局所灌流試験により、レボドパの小腸での吸収は部分的に高分子量の中性アミノ酸に対する輸送担体により仲介されることが示唆されている (Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 243-50)。また、ラットにおいてレボドパは小腸全域から良好に吸収されるが、結腸又は直腸からは吸収されないことが報告されている (J Pharm Pharmacol 1997; 49: 687-90、Pharm Res 1988; 5: 587-91)。したがって、十二指腸内投与若しくは空腸内投与のいずれであっても同様にレボドパは吸収されると考えられることから、レボドパを空腸内投与したときのレボドパの薬物動態は、十二指腸への持続投与の検討により推察可能と考える。また、臨床試験において本剤の空腸内投与及び十二指腸内投与のいずれにおいても有効性が認められたことから、本剤は欧州では空腸内投与及び十二指腸内投与のいずれの投与経路でも承認されており、用法・用量についても空腸内投与と十二指腸内投与とで同じであることを考慮すると、空腸内投与と十二指腸内投与で同様なバイオアベイラビリティが得られると推察でき、レボドパ及びカルビドパを十二指腸内投与したときの薬物動態の成績から、レボドパ及びカルビドパを空腸内投与したときの薬物動態は推察可能と考える。

ミニブタにレボドパ及びカルビドパを 45/11.25 及び 90/22.5 mg/kg/日で 28 日間投与したとき、投与開始時 (2 又は 6 日目) 及び 28 日目のいずれにおいても、レボドパ及びカルビドパ濃度は、投与 4 時間後と 23 時間後と同程度であった (CTD 4.2.3.6-5)。また、ミニブタにレボドパ及びカルビドパを十二指腸に持続投与又は経口投与したときの血漿中レボドパ濃度は、十二指腸内投与時は投与開始から 24 時間後まで一定であった一方、経口投与後の C_{max}/トラフ濃度は 100 を超えた (CTD 4.2.3.6-4)。以上より、レボドパ及びカルビドパを空腸に持続投与したとき、LC 配合錠を経口投与したときと比べてレボドパ

の血漿中濃度を安定して維持できるという開発コンセプトに沿ったレボドパの血漿中濃度推移が認められていると判断できる。

機構は、以下のように考える。空腸内投与時のレボドパ及びカルビドパの吸収は、レボドパについては、十二指腸内投与時と大きく異ならないと判断できる。しかしながら、カルビドパについては、情報が限られており、十二指腸内投与時と同様と判断することは困難である。海外において本剤が十二指腸内投与及び空腸内投与いずれにおいても同様の用法・用量で用いられていることを考慮すると、ヒトにおいてレボドパ及びカルビドパの吸収が十二指腸内投与時と空腸内投与時で大きく異ならないと推測することは可能と考えられるが、本剤を空腸に持続投与したときのレボドパの血漿中濃度の変動については、臨床試験成績を踏まえて評価する必要がある（「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

レボドパ及びカルビドパを単独又は併用で経口投与したときの毒性は既に明らかであると申請者は判断しており、経腸投与である本剤の毒性試験としては、レボドパ及びカルビドパの併用投与によるミニブタを用いた消化管に対する刺激性試験が実施された。また、カルビドパの分解物である DHPA 及び DHPPA の毒性試験として、*in vitro* 遺伝毒性試験及びラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された。

5.1 局所刺激性試験

5.1.1 ミニブタを用いた 4 週間反復十二指腸持続投与試験 (CTD 4.2.3.6-5)

雌の Göttingen ミニブタにレボドパ及びカルビドパを 0 (生理食塩水、又は溶媒)、45/11.25 (レボドパ/カルビドパの投与量、以下同様) (低用量群) 及び 90/22.5 mg/kg/日 (高用量群)、十二指腸に 4 週間持続投与した。ただし、導入投与として、実薬群の 1 日目はいずれも 30/7.5 mg/kg/日を、2 日目は低用量群及び高用量群にそれぞれ 30/7.5 及び 45/11.25 mg/kg/日を持続投与した。実薬群では、投与 2 日目から不穏及び飛跳ね行動が認められた。その他、自発運動の増加、発声頻度の増加、無色尿等が認められたが、申請者は、毒性と考えられる変化ではないと判断した。体重及び摂餌量に影響は認められなかった。全ての投与群において十二指腸における刺激性を示唆する変化は認められず、申請者は、レボドパ及びカルビドパの最大耐量 (90/22.5 mg/kg/日) による十二指腸持続投与において、局所刺激性はないと判断した。

5.1.2 雄ミニブタを用いた 4 週間反復十二指腸持続投与試験 (CTD 4.2.3.6-6)

雄の Göttingen ミニブタにレボドパ及びカルビドパを 0 (生理食塩水、又は溶媒)、45/11.25 (レボドパ/カルビドパの投与量、以下同様) (低用量群) 及び 90/22.5 mg/kg/日 (高用量群)、十二指腸に 4 週間持続投与した。ただし、導入投与として、実薬群の 1 日目はいずれも 30/7.5 mg/kg/日を、2 日目は低用量群及び高用量群にそれぞれ 30/7.5 及び 45/11.25 mg/kg/日を持続投与した。実薬群では、投与 2 日目から不穏及び飛跳ね行動が認められた。一般状態をコントロールするため、投与 3 日目からジアゼパムが投与されたが、低用量群においては、投与 19 日目からレボドパ及びカルビドパを 30/7.5 mg/kg/日に減量し、投与 22 日目以降ジアゼパムの投与を中止した。その他、自発運動の増加、発声頻度の増加、無色尿等が認められたが、申請者は、毒性と考えられる変化ではないと判断した。体重及び摂餌量に影響は認

められなかった。溶媒対照群及び低用量群の各 1/4 例、並びに高用量群の 3/4 例の十二指腸粘膜固有層に、軽微から軽度のうっ血による赤色領域が認められたが、その発現頻度は試験実施施設の背景値と同程度であった。また、うっ血した部分の固有層においては、炎症細胞の増加が軽微から軽度に認められ、粘膜局所の刺激性を示唆する所見であったが、申請者は、投与のために留置したチューブの接触と関連した、毒性学的に意義のない所見と判断した。以上より、申請者は、レボドパ及びカルビドパの最大耐量（90/22.5 mg/kg/日）による十二指腸持続投与において、局所刺激性はないと判断した。

5.2 その他の試験

5.2.1 不純物 DHPA 及び DHPPA の 4 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1)

雌雄 SD ラットに DHPA 及び DHPPA を 0 (溶媒: 25 mmol/L クエン酸、pH 3.0)、3/2 (DHPA/DHPPA の投与量、以下同様) 及び 7.5/5 mg/kg、1 日 2 回 4 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床検査値に異常は認められなかった。DHPA/DHPPA 群で甲状腺重量の低値が認められたが、病理組織学的変化が認められていないことから、申請者は、毒性所見ではないと判断した。以上より、申請者は、無毒性量は 15/10 mg/kg/日と判断した。なお、この用量は、DHPA 及び DHPPA の規格値をそれぞれ本剤に含有されるカルビドパ水和物 (5.0 mg/mL) に対して 3.5% 及び 2.5% と設定した場合、ヒト最大 1 日投与量 (カルビドパ水和物 1000 mg に相当する本剤を 60 kg のヒトに投与した場合) の 25 倍及び 24 倍であった。

5.2.2 不純物 DHPA 及び DHPPA の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-2~5)

DHPA 及び DHPPA の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験が実施され、細菌を用いる復帰突然変異試験の結果は陰性であったが、染色体異常試験の結果は陽性であった。しかしながら、DHPA 及び DHPPA はカルビドパの代謝物であり、カルビドパを用いた *in vivo* 小核試験やがん原性試験は陰性であったこと (レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合錠の米国添付文書、Toxicol Appl Pharmacol 1974; 29: 181-95)、及び既存のカルビドパ含有製剤と比較して本剤の投与により DHPA 及び DHPPA の曝露量が著しく増加する可能性は低いことから、申請者は、本剤中の DHPA 及び DHPPA は親化合物であるカルビドパに対して追加的なハザードになることはなく、染色体異常試験の結果はがん原性ポテンシャルを予測するものではないと判断した。

5.R 機構における審査の概略

本剤中のカルビドパ水和物は、製造工程及び保管中に分解が進み、分解生成物であるヒドラジンの経時的な増加が認められている (「2.R.1 不純物について」の項参照)。ヒドラジンは、IARC において group 2B (ヒトに対して発がん性があるかもしれない) と評価されている (Reevaluation of some organic chemicals 1999; 71: 991-1015) ことから、本剤投与時の遺伝毒性について、申請者は、以下のように説明した。ヒドラジンは動物において発がん性が認められているが、ヒトに対する外挿性については不明である。また、動物試験で発がんが認められなかった際の最大投与量は、ヒトに本剤を投与したときのヒドラジンの 1 日量 (本剤の最大 1 日量を 200 mL とした場合) と比較して、4 倍以上大きいことが示されている。海外の製造販売後における 2004 年 1 月 21 日から 2015 年 5 月 26 日までの本剤投与患者の腫瘍の自発報告は、100,000 人年当たり約 403 人であった。65~69 歳の年齢層における 100,000 人年当たりの特有のがん発生率は、英国では男性で 1,706.3 人、女性で 1,241.2 人であり (<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsen>

gland/2014-06-19#all-malignant-neoplasms-incidence-rates-by-sex-and-age -group-2012 (2016年3月)、米国では 100,000 人年当たり 1,700 人 (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=2&pageSEL=sect_O2_table.07.html (2016年3月)) であることから、本剤で治療された患者のがんの発病率は、同じ年齢の一般の母集団のデータと類似している。したがって、本剤使用患者に対するヒドラジンの発がんリスクは低いと考えるが、本剤に遺伝毒性物質であるヒドラジンが含有されることを添付文書において情報提供する。

機構は、以下のように考える。レボドパ及びカルビドパを単独又は併用で経口投与したときの毒性は既に明らかであることから、本剤の毒性試験としては、レボドパ及びカルビドパの併用による投与局所(十二指腸)の刺激性を評価する試験のみを実施したことは妥当であり、これらの試験成績から、本剤の局所刺激性は認められていないものと判断する。また、本剤の海外における市販後の安全性情報においては、本剤に含有されるヒドラジンによる発がんリスクは認められていないことを考慮すると、添付文書においてヒドラジンの遺伝毒性に関する情報提供を行った上で、本剤を医療現場に提供することは許容可能と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中のレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD 濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限はそれぞれ 10.0、0.50~10.0 及び 25.0~400 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載の薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における薬物動態

6.2.1.1 S187-1-002 試験 (CTD 5.3.3.2-1 (参考資料))

既に本剤を安定した用量で経胃瘻空腸内投与されていた白人進行期 PD 患者 19 例を対象に、被験者毎に最適化した用量の本剤を 1 日 16 時間、2 日間経胃瘻空腸内投与(朝の投与量の目安: 5~10 mL、維持投与量の目安: 2~6 mL/h、追加投与量の目安: 0.5~2.0 mL/回) したときの投与 2 日目のレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4: 本剤を空腸内投与したときの薬物動態パラメータ

測定物質	例数	1 日 総投与量 (mg)	t _{max} ^a (h)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} ^b (µg/mL)	AUC ₀₋₁₆ (µg·h/mL)	AUC ₀₋₁₆ /D ₀₋₁₆ (ng·h/mL/mg)	t _{1/2} ^c (h)	CL/F ^d (L/h)
レボドパ	18	1580±403	2.50	4.21±1.36	0.447±0.282	46.5±13.3	29.7±5.86	1.5±0.19	30.7±7.52 ^e
カルビドパ	18	395±101	3.50	0.371±0.149	0.103±0.0667	3.54±1.33	9.22±3.67	—	—
3-OMD	18	—	7.25	19.0±5.66	15.1±4.85	273±79.8	175±40.2	—	—

a: 中央値

b: 16 時間投与中の C_{min} の値は、投与開始後 0 又は 5 分のいずれかの時点の値

c: 調和平均値±疑似標準偏差

d: バイオアベイラビリティ

e: 14 例

6.2.1.2 M12-925 試験 (CTD 5.3.5.2-4)

既存の経口 PD 治療薬で十分な効果が得られず、重度の運動症状の日内変動が認められる日本人進行期 PD 患者 8 例を対象に、最長 28 日間かけて PD 治療薬を漸減中止し、LC 配合錠を被験者毎に最適化した用量で 1 日 6 回 3 時間毎に経口投与（導入観察期）した後、本剤を被験者毎に最適化した用量で 1 日 16 時間、21 日間経鼻空腸内投与（治療期）した。導入観察期及び治療期最終日におけるレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。また、導入観察期及び治療期における被験者内変動 (%CV) は血漿中レボドパ濃度で 38 及び 10%、血漿中カルビドパ濃度で 29 及び 20%であり、被験者間変動 (%CV) は血漿中レボドパ濃度で 19 及び 24%、血漿中カルビドパ濃度で 20 及び 24%であった。

表 5：レボドパ及びカルビドパ水和物を経口又は経鼻空腸内投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	1 日総投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} ^a (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ /D ₀₋₁₂ (µg·h/mL/mg)
レボドパ						
導入観察期	5	1230±246	5.96±0.768	0.734±0.425	28.4±3.08	0.036±0.008
治療期	5	1370±353	4.38±1.15	2.38±0.770	34.4±7.95	0.032±0.006
カルビドパ						
導入観察期	5	123±25	0.128±0.025	0.050±0.017	0.943±0.177	0.012±0.003
治療期	5	342±88	0.273±0.066	0.130±0.036	2.07±0.522	0.008±0.001
3-OMD						
導入観察期	5	—	9.27±2.17	5.72±1.53	88.3±23.1	0.112±0.029
治療期	5	—	11.7±1.25	8.14±0.936	118±14.7	0.113±0.022

a：朝の投与から 2～12 時間後の C_{min}

6.2.1.3 S187-3-001 試験/S187-3-002 試験 (CTD 5.3.5.1-1*)

既存の経口 PD 治療薬で十分な効果が得られず、重度の運動症状の日内変動が認められる外国人進行期 PD 患者 66 例を対象に、被験者毎に最適化した用量で本剤を経胃瘻空腸内投与又はレボドパ・カルビドパ水和物配合カプセルを経口投与（投与期間：12 週間）したときの投与開始 4 及び 12 週間後におけるレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の投与量で規格化した C_{max} 及び C_{min} は表 6、投与開始 4、6 及び 12 週間後の 2～16 時間後におけるレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度の被験者内変動係数は表 7 のとおりであった。

表 6：本剤又はレボドパ・カルビドパ水和物配合カプセルを経胃瘻空腸内投与又は経口投与したときの投与量で規格化した薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL) /mg	C _{min} ^b (ng/mL) /mg
レボドパ			
経胃瘻空腸内投与	20	3.4±1.1	2.0±0.91
経口投与	20	4.6±1.7	1.3±1.1
カルビドパ			
経胃瘻空腸内投与	20	1.2±0.4	0.60±0.26
経口投与	20	1.4±0.9	0.60±0.40
3-OMD ^a			
経胃瘻空腸内投与	20	35±21	18±13
経口投与	20	50±33	34±24

a：3-OMD の濃度はカルビドパの用量で規格化した

b：投与 2～8.4 時間後の C_{min}

表7：本剤又はレボドパ・カルビドパ水和物配合カプセルを
経胃瘻空腸内投与又は経口投与したときの被験者内変動係数

	投与経路	例数	被験者内変動係数 (%)
レボドパ	経胃瘻空腸内投与	33	21
	経口投与	28	67
カルビドパ	経胃瘻空腸内投与	33	25
	経口投与	28	39
3-OMD	経胃瘻空腸内投与	33	11
	経口投与	28	15

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 レボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態について

申請者は、本剤の開発コンセプトを踏まえたレボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態について、以下のように説明した。

進行期 PD 患者にレボドパ及びカルビドパを経口投与又は経鼻空腸内投与したとき、血漿中レボドパ濃度の被験者内変動係数 (%CV) は、経口投与で 38%、経鼻空腸内投与で 10%であり、経鼻空腸内投与による血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は、レボドパ及びカルビドパを経口投与したときと比較して小さかった（「6.2.1.2 M12-925 試験」の項参照）。また、S187-3-001/S187-3-002 試験におけるレボドパ及びカルビドパの血漿中濃度の被験者内変動も同様に、経口投与したときに比べて、空腸内投与したときの方が小さかった（「6.2.1.3 S187-3-001 試験/S187-3-002 試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。レボドパ及びカルビドパを空腸内投与することにより、経口投与したときと比べて、血漿中レボドパ濃度の被験者内変動が小さくなることが示されたことから、空腸へ持続投与することによって血漿中レボドパ濃度の変動を抑え、PD 症状を安定した状態に保つという本剤の開発コンセプトに沿った成績が得られていると判断できる。なお、M12-925 試験においては、本剤を空腸内投与したときの C_{max} は LC 配合錠を経口投与したときと比べて高くないことが示されているが、AUC については本剤の空腸内投与時に LC 配合錠の経口投与時よりも高くなる可能性が否定できないことから、LC 配合錠から本剤への切替え時の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある。本剤の用法・用量の妥当性については、「7.R.6 用法及び用量について」の項で引き続き検討する。

6.R.2 レボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態の国内外差について

申請者は、レボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。

レボドパ及びカルビドパ水和物の薬物動態は評価した用量の範囲で概ね直線性が得られており、レボドパをカルビドパと共に空腸内投与した場合のレボドパの生物学的利用率は84~99%と高いことが報告されている（Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 429-36、Neurology 1989; 39: 25-38）。また、レボドパのヒト血漿蛋白結合については6%未満であり、レボドパは腸管で吸収され、血液脳関門を通過し、脳内でドパミンに変換されるため、作用は全身性ではない（Arch Neurol 1972; 26: 245-52）。さらに、レボドパの代謝は脱カルボキシル化、O-メチル化、アミノ基転位、酸化等による複数の代謝経路がある（Clin Neuropharmacol 1984; 7: 35-49）。以上を考慮すると、レボドパ及びカルビドパは民族的要因の影響を受けにくい薬剤と考えられる。

日本人及び白人の薬物動態の差について、日本人 PD 患者を対象とした M12-925 試験及び白人 PD 患者を対象とした S-187-1-002 試験において、レボドパの AUC_{0-16}/D_{0-16} は、白人に比べて日本人で 17% 高く、カルビドパの AUC_{0-16}/D_{0-16} は、白人に比べて日本人で 11% 低かった。しかしながら、これらの曝露量の差は、個々の PD 患者に最適な効果が得られるよう本剤の投与量が調整されていた状況を考慮すると、臨床的意義のあるものではないと考えられ、日本人 PD 患者における本剤の有効性及び安全性評価にあたって、白人 PD 患者を対象とした海外臨床試験成績を利用することは薬物動態の観点から妥当であると考える。

日本人、韓国人及び台湾人の薬物動態の差について、これらを直接比較するデータはないが、S187-3-004 試験において、レボドパ濃度の中央値は、欧米人で 3.10 $\mu\text{g/mL}$ 、アジア人で 3.20 $\mu\text{g/mL}$ であり、レボドパ濃度の分布も両集団で同程度であったことから、レボドパの治療に重要な影響を及ぼすような薬物動態の民族差はないと考える。

以上より、日本人及び白人の薬物動態に大きな国内外差が認められなかったことも考慮すると、本剤空腸内投与後のレボドパの薬物動態は、日本人、台湾人及び韓国人の間でも類似していることが推定されたことから、M12-921 試験及び M12-923 試験を国際共同試験として実施したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。日本人被験者を対象とした M12-925 試験と欧米人被験者を対象とした S-187-1-002 試験の成績より、日本人と白人の薬物動態に大きな差は認められないと判断できる。韓国及び台湾人と日本人との薬物動態を比較できるデータは文献情報を含めて提示されておらず、本剤投与時の薬物動態が同様とまでは判断できないが、申請者の説明を考慮すると、大きく異なるものではないものと推察できる。なお、M12-921 試験を国際共同治験として実施したことの妥当性については、「7.R.2.1 M12-921 試験をアジア国際共同治験として実施したことの妥当性、及び全体集団と日本人集団の成績の一貫性について」の項で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験、国際共同試験として実施された第Ⅲ相試験及び長期投与試験、並びに海外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験の計 5 試験の成績が提出された（薬物動態については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」参照）。主な試験成績を以下に示す。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験（M12-925 試験、CTD 5.3.5.2-4、実施期間 2011 年 10 月～2012 年 7 月）

既存の PD 治療薬による最適化治療で十分な効果が得られず、継続した重度の運動症状の日内変動を有する日本人進行期 PD 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された（目標症例数：8 例）。

28 日間の導入観察期として、試験開始前に服用していた PD 治療薬を導入観察期開始 14 日以内に漸減し中止することとされ、被験者毎に最適化された用量の治験用 LC 配合錠（レボドパ及びカルビドパの配合比は 10 : 1）の 1 日 6 回 3 時間毎の単独投与に切り替えることとされた。その後、21 日間の治療期として、被験者毎に調整された用量で本剤の経鼻空腸内投与による単独療法が開始され、本剤の用量は、朝の投与、持続投与及び追加投与に分けて決定された。治療期開始時の本剤の用量は表 8 のとおりであり、ベースライン（導入観察期最終日の値、以下同様）に服用していた LC 配合錠のレボドパ量に

に基づき決定された。以降の本剤の用量は、表 9 に従って被験者の臨床症状に応じて治験責任（分担）医師が調節することとされ、本剤の目安となる用量範囲及び最大用量は表 10 のとおりとされた。投与時間は 1 日あたり 16 時間とされ、本剤投与終了後の夜間に必要に応じて LC 配合錠を補助的に服用することが許容された。

試験期間を通して、LC 配合錠を除く PD 治療薬は使用禁止とされた。

表 8：治療期開始時の本剤の用法・用量

朝の投与	投与量 (mL) = 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg) × 換算係数 ÷ 20 (mg/mL) ※換算係数は前日の朝のレボドパ量が 0~200mg の場合 0.8、201~399 mg の場合 0.7、400 mg 以上の場合 0.6 とする。 ※この他に、N-J チューブ内を満たすため、朝の投与にチューブ充填量として 4.5 mL を追加する。
持続投与	投与速度 (mL/h) = (前日の日中 16 時間における LC 配合錠のレボドパ量 (mg) - 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg)) × 0.9 ÷ (20 (mg/mL) × 16 (h))
追加投与	1 mL/回

表 9：治療期間中の本剤の用法・用量

朝の投与	前日の朝の有効性及び安全性を基に、0.5~1.0 mL 毎に増減する。 N-J チューブ内を満たすため、毎日の朝の投与にチューブ充填量として 4.5 mL を追加する。
持続投与	被験者の症状に応じて、0.1 mL/h 毎に適宜増減する。 1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は増量を考慮する。
追加投与	運動低下状態又は OFF になった場合に必要に応じて投与する。 投与間隔は 1 時間以上あけることとする。 1 回あたりの投与量は、用量調整期間中はいつでも調整可能である。

表 10：本剤の目安となる用量範囲及び最大用量

朝の投与	用量範囲	通常 5~10mL (100~200 mg)
	最大用量	15 mL (300 mg)
持続投与	用量範囲	多くの場合 1~10 mL/h (20~200 mg/h) 通常 2~6 mL/h (40~120 mg/h)
	最大用量	10 mL/h (200 mg/h) ただし、被験者の状態によっては、より高用量の投与が認められる。
追加投与	用量範囲	通常 0.5~2.0 mL/回 (10~40 mg/回)
	最大用量	2.0 mL/回 (40 mg/回) ただし、被験者の状態によっては、より高用量の投与が認められる。

括弧内はレボドパ換算量

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上の特発性 PD 患者とされた。

- H&Y 分類が OFF 状態で 4 又は 5 である
- 治験責任（分担）医師により、経口レボドパ含有製剤に治療反応性を有すると判断されている
- 被験者毎に最適化された最大限の既存の抗 PD 治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動を有し、他の治療方法が求められている
- PD 症状日誌から 1 日当たり少なくとも 3 時間の OFF 時間を有することが確認できる

導入観察期に LC 配合錠が投与された 8 例が全安全性解析対象集団とされた。そのうち、治療期に本剤が投与された 6 例が本剤安全性解析対象集団、ベースライン及び治療期の有効性データを有する 5 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、導入観察期 2 例（有害事象・同意撤回、その他）、治療期 1 例（有害事象・同意撤回）であった。

ベースラインにおける LC 配合錠及び治療期終了時における本剤のレボドパ量は、表 11 のとおりであった。

表 11：ベースライン及び治療期終了時のレボドパ量 (mg/日) (全安全性解析対象集団)

	ベースライン ^a	治療期終了時 ^b			
		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
例数	6	5	5	5	0
平均値±標準偏差	1233±246	1368±353	120.0±38.08	1158.4±317.11	—

a: LC 配合錠の日中 16 時間の投与量から算出

b: 本剤の 1 日量から算出

有効性について、主要評価項目とされた、ビデオ記録の点数化評価において治療反応スケール (I) (表 13) が正常状態 (-1~+1 の範囲) と判定された回数の割合 (1 日 10 回の評価のうち正常状態と判定された回数の割合) のベースラインから治療期終了日までの変化量は、表 12 のとおりであり、ベースラインからの変化量について有意差は認められなかった (p=0.074、対応のある t 検定)。

表 12：治療反応スケール (I) が正常状態と判定された回数の割合 (%) のベースラインから治療期終了時までの変化量 (FAS)

	ベースライン (5 例)	治療期終了時 (5 例)	変化量 (5 例)
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	62.7±18.17 [40.1, 85.2]	78.0±8.69 [67.2, 88.8]	15.3±14.26 [-2.4, 33.0]
p 値 ^a			0.074

a: 対応のある t 検定

表 13：治療反応スケール (I) の評価方法

各ビデオ評価日に 60 分間隔で 10 回、一連の運動課題 (UPDRS の 5 項目及びジスキネジアの計 6 項目) を被験者
に実施させ、それをビデオに記録した (各回 1~2 分)。ビデオ評価は、治験実施医療機関以外の 3 名の神経内科
専門医からなるビデオ評価委員により盲検下で独立して実施され、1 日 10 回の評価時点毎に以下の 7 段階からなる
治療反応スケールの判定が行われた。
-3: 重度の OFF (重度のパーキンソニズム)、-2: 中等度の OFF (中等度のパーキンソニズム)、-1: 軽度の
OFF (軽度のパーキンソニズム)、0: ジスキネジアを伴わない ON (パーキンソニズムなし)、+1: 軽度のジス
キネジアを伴う ON (パーキンソニズムなし)、+2: 中等度のジスキネジアを伴う ON (パーキンソニズムなし)、
+3: 重度のジスキネジアを伴う ON (パーキンソニズムなし)
各被験者の治療反応スケールは 3 名のビデオ評価委員の評価結果の平均とされた。

副次評価項目とされた症状日誌に基づく 1 日あたりの OFF 時間のベースラインから治療期終了時ま
での変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14：OFF 時間 (時間/日) のベースラインから治療期終了時までの変化量 (FAS)

	ベースライン (5 例)	治療期終了時 (5 例)	変化量 (5 例)
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	6.89±2.753 [3.47, 10.30]	5.87±3.175 [1.92, 9.81]	-1.02±3.729 [-5.65, 3.61]

安全性について、有害事象の発現割合は、導入観察期で 87.5% (7/8 例)、治療期で 66.7% (4/6 例) で
あり、導入観察期又は治療期で 2 例以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15：導入観察期又は治療期で 2 例以上に認められた有害事象

	導入観察期 ^a (8 例)	治療期 ^b (6 例)
転倒	12.5 (1)	33.3 (2)
ジスキネジー	0 (0)	33.3 (2)
悪心	25.0 (2)	16.7 (1)
便秘	37.5 (3)	0 (0)
不眠症	37.5 (3)	0 (0)

% (例数)

a：全安全性解析対象集団

b：本剤安全性解析対象集団

治療システム（治験薬、治験薬を投与するための医療機器又はチューブ挿入、以下同様）との関連が否定できない有害事象の発現割合は、導入観察期で 62.5% (5/8 例)、治療期で 50.0% (3/6 例) であり、いずれかの期間に 2 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、ジスキネジア（導入観察期 0 例、治療期 2 例、以下同順）、悪心（2 例、1 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期に 1 例（妄想）認められ、治療システムとの関連は否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、導入観察期で 1 例（パーキンソン病）、治療期で 1 例（妄想）に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（M12-921 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2013 年 10 月～2015 年 3 月）

既存の PD 治療薬による最適化治療で十分な効果が得られず、継続した重度の運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が日本、韓国及び台湾の 13 施設で実施された（目標症例数：32 例）。

28±7 日間のスクリーニング期として、試験開始前に服用していた PD 治療薬を本剤の投与開始前までに漸減し中止することとされ、被験者毎に調整された用量の治験用 LC 配合錠（日本ではレボドパ及びカルビドパの配合比は 10：1、韓国及び台湾ではレボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 4：1）の単独投与に切り替えることとされた。その後、最長 7 日間の N-J 投与期として、被験者毎に調整された用量の本剤の経鼻空腸内投与による単独療法が開始された。N-J 投与期に本剤に対して良好な治療反応性が示された被験者について PEG が施行され、12 週間の PEG-J 投与期として、本剤の経胃瘻空腸内投与が開始された。本剤の用量は、朝の投与、持続投与及び追加投与に分けて決定された。N-J 投与期開始時の本剤の用量は、表 16 のとおりであり、スクリーニング終了時に服用していた LC 配合錠のレボドパ量に基づき決定された。以降の本剤の用量は、表 17 に従って被験者の臨床症状に応じて治験責任（分担）医師が調節することとされた。また、本剤の目安となる用量範囲及び最大用量は表 18 のとおりとされた。N-J 投与期及び PEG-J 投与期を通して、本剤の投与時間は 1 日あたり 16 時間とされ、本剤投与終了後の夜間に必要に応じて LC 配合錠を補助的に服用することが許容された。

試験期間を通して、やむを得ない場合を除き、LC 配合錠以外の PD 治療薬は使用禁止とされた。

表 16 : N-J 投与期開始時の本剤の用法・用量

朝の投与	投与量 (mL) = 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg) × 換算係数 ÷ 20 (mg/mL) ※換算係数は前日の朝のレボドパ量が 0~200mg の場合 0.8、201~399 mg の場合 0.7、400 mg 以上の場合 0.6 とする。 ※この他に、N-J チューブ内を満たすため、朝の投与にチューブ充填量として 5 mL を追加する。
持続投与	投与速度 (mL/h) = (前日の日中 16 時間における LC 配合錠のレボドパ量 (mg) - 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg)) × 0.9 ÷ (20 (mg/mL) × 16 (h))
追加投与	1 mL/回

表 17 : N-J 投与期及び PEG-J 投与期における本剤の用法・用量

朝の投与	前日の朝の投与の 1 時間後の反応が不十分な場合、前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合には 1 mL 毎、6 mL 超の場合には 2 mL 毎に増量する。 日常生活に支障をきたすジスキネジアがある場合は減量する。 PEG-J 投与期は、PEG-J チューブ内を満たすため、毎日の朝の投与にチューブ充填量として 3 mL を追加する。
持続投与	被験者の症状に応じて、0.1 mL/h 毎に適宜増減する。 1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は増量を考慮し、増量の目安は、持続投与が 6 mL/h 以下の場合には 0.3 mL/h 毎、6 mL/h 超の場合には 0.4 mL/h 毎とする。 副作用が認められた場合は 0.2 mL/h 毎を目安として減量する。
追加投与	運動低下状態又は OFF になった場合に必要に応じて投与するが、投与間隔は 2 時間以上あける。 追加投与による副作用が認められた場合は 50%減量し、追加投与後に被験者が反応を示さなかった場合は増量を検討する。

表 18 : 本剤の目安となる用量範囲及び最大用量

朝の投与	用量範囲	通常 5~10 mL (100~200 mg)
	最大用量	15 mL (300 mg)
持続投与	用量範囲	多くの場合 1~10 mL/h (20~200 mg/h) 通常 2~6 mL/h (40~120 mg/h)
	最大用量	10 mL/h (200mg/h) ※まれにより高用量が必要な場合もある。
追加投与	用量範囲	通常 0.5~2.0 mL/回 (10~40 mg/回)
	最大用量	2.0 mL/回 (40 mg/回) ※まれにより高用量が必要な場合もある。

括弧内はレボドパ換算量

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上の特発性 PD 患者とされた。

- Hoehn & Yahr の修正重症度分類が OFF 状態で 4 又は 5 である
- 治験責任 (分担) 医師により、経口レボドパ含有製剤に治療反応性を有すると判断されている
- 各地域の標準的治療に基づき被験者毎に最適化された最大限の既存の抗 PD 治療では十分な効果が得られず、明確な運動症状の日内変動を有する
- PD 症状日誌から 1 日当たり少なくとも 3 時間の OFF 時間を有することが確認できる

1) 試験全体の成績

N-J チューブが挿入された 31 例 (日本人 23 例、台湾人 4 例、韓国人 4 例) が安全性解析対象集団とされた。そのうち、PEG-J チューブの留置を受けた 30 例が PEG-J 解析対象集団及び FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、N-J 投与期 1 例 (同意撤回)、PEG-J 投与期 2 例 (同意撤回、有害事象) であった。

スクリーニング期終了時及び PEG-J 投与期 12 週時のレボドパ量は、表 19 のとおりであった。

表 19：スクリーニング期終了時及び PEG-J 投与期 12 週時の
レボドパ投与量 (mg/日) (安全性解析対象集団)

		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
スクリーニング期終了時 ^a	例数	31			
	平均値±標準偏差	998.4±623.5			
PEG-J 投与期 12 週時 ^b	例数	28	28	28	19
	平均値±標準偏差	1206.3±493.62	120.9±64.45	976.1±410.91	72.6±65.19

a：LC 配合錠の 1 日量（夜間の投与量を含む）から算出

b：本剤の 1 日量から算出

有効性について、主要評価項目とされた、症状日誌に基づく標準化された OFF 時間¹⁾のベースライン（スクリーニング期の治験用 LC 配合錠投与開始前の値、以下同様）から最終評価時までの変化量は、表 20 のとおりであり、ベースラインからの変化量について有意な低下が認められた（ $p < 0.001$ 、1 標本 t 検定）。

表 20：標準化された OFF 時間（時間/日）のベースラインから最終評価時までの変化量（FA Dataset）

	ベースライン (29 例 ^b)	最終評価時 (29 例)	変化量 (29 例)
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	7.37±2.263 [6.50, 8.23]	2.72±2.320 [1.84, 3.61]	-4.64±2.992 [-5.78, -3.50]
p 値 ^a			<0.001

a：1 標本 t 検定

b：ベースライン後の OFF 時間の評価が行われなかった 1 例を除く

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (31/31 例) であり、3 例以上に認められた有害事象は、切開部位痛 13 例、過剰肉芽組織 10 例、便秘 7 例、下痢、鼻咽頭炎及び転倒各 6 例、処置による疼痛、血中ホモシステイン増加及びジスキネジア各 5 例、切開部位紅斑、貧血及び足部白癬各 3 例であった。

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は、96.8% (30/31 例) であり、3 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、切開部位痛 13 例、過剰肉芽組織 10 例、処置による疼痛 5 例、切開部位紅斑及びジスキネジア各 4 例であった。

死亡は 1 例（敗血症）認められたが、敗血症と治療システムとの関連は否定された。重篤な有害事象は、4 例（誤嚥性肺炎・医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔、大腿骨骨折・誤嚥性肺炎・敗血症・播種性血管内凝固、腹痛・便秘、メレナ）に認められ、このうち、誤嚥性肺炎、医療機器屈曲、医療機器位置異常、消化管穿孔、腹痛、便秘については、治療システムとの関連は否定されなかったが、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、1 例（敗血症・誤嚥性肺炎）に認められた。

2) 日本人集団の成績

N-J チューブが挿入された 23 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、PEG-J チューブの留置を受けた 22 例が PEG-J 解析対象集団及び FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、N-J 投与期 1 例（同意撤回）、PEG-J 投与期中 1 例（同意撤回）であった。

スクリーニング終了時及び PEG-J 投与期 12 週時のレボドパ量は、表 21 のとおりであった。

¹⁾1 日あたりの起きている時間を 16 時間に標準化し、「標準化された 1 日あたりの OFF 時間 = (1 日あたりの実際の OFF 時間 / 1 日あたりの実際に起きていた時間) × 16」とした。

表 21：スクリーニング終了時及び PEG-J 投与期 12 週時の
レボドパ量 (mg) (安全性解析対象集団) (日本人集団)

		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
スクリーニング終了時 ^a	例数	23			
	平均値±標準偏差	891.3±501.2			
PEG-J 投与期 12 週時 ^b	例数	21	21	21	12
	平均値±標準偏差	1112.8±301.39	120.5±60.43	892.3±241.81	70.0±53.13

a：LC 配合錠のレボドパ 1 日量 (夜間の投与を含む) から算出

b：本剤の 1 日量から算出

有効性について、主要評価項目とされた、症状日誌に基づく標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量は、表 22 のとおりであった。

表 22：標準化された OFF 時間 (時間/日) のベースラインから
最終評価時までの変化量 (FA Dataset) (日本人集団)

	ベースライン (21 例 ^a)	最終評価時 (21 例)	変化量 (21 例)
平均値±標準偏差	7.29±2.235	2.93±2.168	-4.37±2.667
[95%信頼区間]	[6.28, 8.31]	[1.94, 3.91]	[-5.58, -3.15]

a：ベースライン後の OFF 時間の評価が行われなかった 1 例を除く

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (23/23 例) であり、3 例以上に認められた有害事象は、切開部位痛 12 例、過剰肉芽組織 8 例、鼻咽頭炎及び転倒各 5 例、便秘、下痢及び処置による疼痛各 4 例、足部白癬、切開部位紅斑、血中ホモシステイン増加及びジスキネジア各 3 例であった。

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は 96.8% (30/31 例) であり、3 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、切開部位痛 12 例、過剰肉芽組織 8 例、処置による疼痛 4 例、切開部位紅斑 3 例であった。

死亡は 1 例 (敗血症) に認められたが、敗血症と治療システムとの関連は否定された。重篤な有害事象は、4 例 (誤嚥性肺炎・医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔、大腿骨骨折・誤嚥性肺炎・敗血症・播種性血管内凝固) 認められ、このうち、誤嚥性肺炎、医療機器屈曲、医療機器位置異常、消化管穿孔については、治療システムとの関連は否定されなかったが、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、1 例 (敗血症・誤嚥性肺炎) に認められた。

7.2.2 国際共同長期投与試験 (M12-923 試験、CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、実施期間 2014 年 3 月～継続中、データカットオフ：2015 年 12 月)

既存の PD 治療薬による最適化治療で十分な効果が得られず、継続した重度の運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者 (M12-921 試験又は M12-925 試験を完了した患者)²⁾を対象に、本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が日本、韓国及び台湾の 10 施設で実施された (目標症例数：37 例)。

M12-921 試験からの移行例については、PEG-J 投与期のみが設定され、M12-921 試験終了時と同一用量で投与を開始された。M12-925 試験からの移行例については、M12-921 試験と同様のスクリーニング期、N-J 投与期及び PEG-J 投与期が設定され、M12-925 試験からの移行例における本剤投与開始時の用

²⁾ 試験途中で試験計画が改定され、海外で既に本剤の投与経験があり、かつ本邦において継続した本剤投与が必要と治験責任 (分担) 医師が判断した患者も登録可能となった。なお、当該患者については、安全性及び有効性の解析対象集団に含めないこととされた。

法・用量は表 23 のとおりとされた。なお、M12-925 試験から移行した被験者では、治験責任（分担）医師の判断で N-J 投与期の省略が可能とされた。本剤の投与開始後の用量は表 24 に従って被験者の臨床症状に応じて治験責任（分担）医師が調節することとされた。また、本剤の目安となる用量範囲及び最大用量は表 25 のとおりとされた。本剤の投与時間は 1 日あたり 16 時間とされ、本剤投与終了後の夜間に必要に応じて LC 配合錠を補助的に服用することが許容された。

試験期間を通して、アポモルヒネ、レボドパ・ベンセラジド配合剤、レボドパ・カルビドパ・エンタカボン配合剤は併用禁止とされた。本剤投与期間中は、原則として単独投与とされ、PD 治療薬（併用禁止薬を除く）の併用はやむを得ない場合にのみ可能とされた（ただし、M12-925 試験からの移行例では本剤投与開始から 28 日間は単独投与とされた）。

M12-923 試験における本剤の投与開始時点から 52 週までが Part1、52 週以降が Part2 とされた。なお、M12-923 試験のベースラインは、スクリーニング期（M12-925 試験から参加した被験者については、M12-923 試験のスクリーニング期、M12-921 試験から参加した被験者については、M12-921 試験のスクリーニング期終了期、以下同様）の治験用 LC 配合錠投与開始直前の値とされた。

表 23：M12-925 試験から参加した被験者における本剤投与開始時の用法・用量

朝の投与	投与量 (mL) = 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg) × 0.8 ÷ 20 (mg/mL) ※この他に、N-J チューブ又は PEG-J チューブ内を満たすため、朝の投与にチューブ充填量として 5 mL (N-J チューブ) 又は 3 mL (PEG-J チューブ) を追加する。
持続投与	投与速度 (mL/h) = (前日の日中 16 時間における LC 配合錠のレボドパ量 (mg) - 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg)) × 0.9 ÷ (20 (mg/mL) × 16 (時間))
追加投与	1 mL/回

表 24：投与期間中の本剤の用法・用量

朝の投与	前日の朝の投与の 1 時間後の反応が不十分な場合、前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合には 1 mL 毎、6 mL 超の場合には 2 mL 毎に増量する。 日常生活に支障をきたすジスキネジアがある場合は減量する。 PEG-J 投与期は、PEG-J チューブ内を満たすため、毎日の朝の投与にチューブ充填量として 3 mL を追加する。
持続投与	被験者の症状に応じて、0.1 mL/h 毎に適宜増減する。 1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は増量を考慮し、増量の目安は、持続投与が 6 mL/h 以下の場合には 0.3 mL/h 毎、6 mL/h 超の場合には 0.4 mL/h 毎とする。 副作用が認められた場合は 0.2 mL/h 毎を目安として減量する。
追加投与	運動低下状態又は OFF になった場合に必要に応じて投与するが、投与間隔は 2 時間以上あける。 追加投与による副作用が認められた場合は 50%減量し、追加投与後に被験者が反応を示さなかった場合は増量を検討する。

表 25：本剤の目安となる用量範囲及び最大用量

朝の投与	用量範囲	通常 5~10 mL (100~200 mg)
	最大用量	通常 15 mL (300 mg)
持続投与	用量範囲	多くの場合 1~10 mL/h (20~200 mg/h) 通常 2~6 mL/h (40~120 mg/h) ^a
	最大用量	10 mL/h (200 mg/時) ※まれにより高用量が必要な場合もある。
追加投与	用量範囲	通常 0.5~2.0 mL/回 (10~40 mg/回)
	最大用量	2.0 mL/回 (40 mg/回) ※まれにより高用量が必要な場合もある。

括弧内はレボドパ換算量

a：M12-921 試験を完了した被験者に対する規定

1) 試験全体の成績

M12-921 試験を完了した 28 例全例及び M12-925 試験を完了した被験者 5 例のうち 2 例が M12-923 試験へ移行し、本試験に移行した 30 例（日本人 23 例、台湾人 3 例、韓国人 4 例）が安全性解析対象集団及び FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、M12-921 試験からの移行例については、M12-921 試験の本剤投与開始以降のデータが安全性解析対象に含まれた。中止例は、3 例（有害事象 2 例、有害事象・その他 1 例）であった。

スクリーニング終了時、並びに本剤投与開始後 24 及び 52 週時のレボドパ量は、表 26 のとおりであった。

表 26：各評価時期におけるレボドパ量 (mg/日) (安全性解析対象集団)

		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
スクリーニング終了時 ^a	例数	30			
	平均値±標準偏差	1040.0±637.50			
本剤投与開始後 24 週時 ^b	例数	29	29	29	21
	平均値±標準偏差	1195.5±486.86	120.0±61.51	964.1±419.53	71.0±59.54
本剤投与開始後 52 週時 ^b	例数	29	29	29	29
	平均値±標準偏差	1126.8±469.55	112.3±60.84	899.6±421.88	66.3±62.92

a：LC 配合錠の 1 日量（夜間の投与量を含む）から算出

b：本剤の 1 日量から算出

有効性について、症状日誌に基づく標準化された OFF 時間のベースラインから本剤投与開始後 24 及び 48 週時までの変化量は、表 27 のとおりであった。

表 27：標準化された OFF 時間（時間/日）のベースラインからの変化量 (FA Dataset)

	ベースライン (30 例)	本剤投与開始後 24 週時		本剤投与開始後 48 週時	
		測定値 (30 例)	変化量 (30 例)	測定値 (29 例)	変化量 (29 例)
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	7.40±2.245 [6.56, 8.24]	2.53±2.276 [1.68, 3.38]	-4.87±3.028 [-6.00, -3.74]	2.64±2.431 [1.72, 3.57]	-4.72±3.0625 [-5.88, -3.55]

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (30/30 例) であり、5 例以上に認められた有害事象は過剰肉芽組織 22 例、切開部位痛 15 例、鼻咽頭炎 11 例、便秘 10 例、下痢及び切開部位紅斑各 8 例、体重減少 7 例、処置による疼痛及び足部白癬各 6 例、嘔吐、転倒、血中ホモシステイン増加、ビタミン B6 欠乏及びジスキネジア各 5 例であった。

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は 100% (30/30 例) であり、5 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、過剰肉芽組織 22 例、切開部位紅斑 8 例、切開部位痛 15 例、処置による疼痛 6 例、体重減少 5 例であった。

死亡は 1 例（腸閉塞・敗血症・ショック）に認められたが、いずれの死亡に至った有害事象も治療システムとの関連が否定された。重篤な有害事象は、8 例（誤嚥性肺炎、硬膜下血腫、うつ病・譫妄、腹痛・便秘、メレナ・腸閉塞・敗血症・ショック、脱水、誤嚥性肺炎・医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔・腹膜炎、肺炎）認められ、これらのうち、誤嚥性肺炎、譫妄、腹痛、便秘、誤嚥性肺炎、医療機器屈曲、医療機器位置異常、消化管穿孔、腹膜炎については治療システムとの関連は否定されなかったが、関連の否定されなかった重篤な有害事象のいずれについても転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、3例（譫妄、腸閉塞・敗血症・ショック、医療機器屈曲・腹膜炎）に認められ、このうち譫妄、医療機器屈曲・腹膜炎については治療システムとの関連は否定されなかったが、治療システムとの関連の否定されなかった中止に至った有害事象のいずれについても転帰は回復であった。

2) 日本人集団の成績

M12-921 試験を完了した 21 例全例及び M12-925 試験を完了した患者 5 例のうち 2 例が本試験へ移行し、本試験に移行した 23 例が安全性解析対象集団及び FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、M12-921 試験からの移行例については、M12-921 試験の本剤投与開始以降のデータが安全性解析対象に含まれた。中止例は、2 例（有害事象 1 例、有害事象・その他 1 例）であった。

スクリーニング終了時、投与開始後 24 及び 52 週時のレボドパ量は、表 28 のとおりであった。

表 28：各評価時期におけるレボドパ量 (mg) (安全性解析対象集団) (日本人集団)

		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
スクリーニング終了時 ^a	例数	23			
	平均値±標準偏差	950.0±518.90			
投与開始後 24 週時 ^b	例数	22	22	22	15
	平均値±標準偏差	1099.7±320.79	122.9±59.61	870.0±263.62	68.7±47.32
投与開始後 52 週時 ^b	例数	22	22	22	19
	平均値±標準偏差	1021.5±311.89	112.7±58.99	788.6±252.20	69.6±68.41

a：LC 配合錠の 1 日投与量（夜間の投与量を含む）から算出

b：本剤の 1 日量から算出

有効性について、症状日誌に基づく標準化された OFF 時間のベースラインから投与開始後 24 及び 48 週時までの変化量は、表 29 のとおりであった。

表 29：標準化された OFF 時間（時間/日）のベースラインからの変化量 (FA Dataset) (日本人集団)

	ベースライン (23 例)	投与開始後 24 週時		投与開始後 48 週時	
		測定値 (23 例)	変化量 (23 例)	測定値 (22 例)	変化量 (22 例)
平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	7.31±2.171 [6.37, 8.25]	2.98±2.373 [1.95, 4.00]	-4.33±3.034 [-5.64, -3.02]	2.73±2.360 [1.68, 3.77]	-4.52±2.944 [-5.83, -3.21]

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (23/23 例) であり、5 例以上に認められた有害事象は、過剰肉芽組織 17 例、切開部位痛 14 例、鼻咽頭炎 10 例、便秘及び切開部位紅斑各 7 例、足部白癬 6 例、下痢、処置による疼痛、体重減少及びビタミン B6 欠乏各 5 例であった。

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は 100% (23/23 例) であり、5 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、過剰肉芽組織 17 例、切開部位痛 14 例、切開部位紅斑 7 例、処置による疼痛及び体重減少各 5 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 8 例（誤嚥性肺炎、硬膜下血腫、うつ・譫妄、脱水、誤嚥性肺炎・医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔・腹膜炎、肺炎）認められ、これらのうち、誤嚥性肺炎、譫妄、誤嚥性肺炎、医療機器屈曲、医療機器位置異常、消化管穿孔、腹膜炎については治療システムとの関連は否定されなかった。重篤な有害事象のいずれについても転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、2 例（譫妄、医療機器屈曲・腹膜炎）に認められ、いずれの有害事象についても治療システムとの関連は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (S187-3-001/S187-3-002 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2009 年 1 月～2011 年 10 月)

既存の PD 治療薬による最適化治療で十分な効果が得られず、継続した重度の運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 29 施設で実施された (目標症例数：各群 31 例、計 62 例 (2 試験合計の例数))。なお、S187-3-001/S187-3-002 試験は、臨床試験の計画段階では 2 つの独立した試験 (S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験) として実施する予定であったが、プラセボ投与のための侵襲的な処置を伴う可能性のある試験であったことなどから被験者の登録が進まなかったため、試験の途中 (開鍵前) に 2 試験 (実施地域は異なるが、試験デザインは同一) を併合して評価する計画に変更された。

28 日間のスクリーニング期として、試験開始前に服用していた経口レボドパ含有製剤を治験用 LC 配合錠 (レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 4 : 1) に切り替えた後、治験用 LC 配合錠を含む PD 治療薬の用量調整 (PD 症状のコントロールのために必要な場合のみ) を行い、一定用量で維持することとされた。その後 PEG を施行し、12 週間の二重盲検期として、本剤群では本剤 (経胃瘻投与) 及びプラセボカプセル (経口投与)、経口製剤群ではプラセボゲル (経胃瘻投与) 及びレボドパ・カルビドパ水和物配合カプセル (レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 4 : 1) (経口投与) を投与することとされた。本剤及びプラセボゲルの用量は、朝の投与及び持続投与に分けて、二重盲検期の 4 週目までに最適化され、4 週以降は原則として一定用量で維持された。二重盲検期開始時の本剤及びプラセボゲルの用法・用量は表 30 のとおりとされ、以降の用量は表 31 に従って被験者の臨床症状に応じて治験責任 (分担) 医師が調節することとされた。また、目安となる用量範囲及び最大用量は表 32 のとおりとされた。治験薬の投与時間は日中の 16 時間とされ、治験薬投与終了後の夜間に必要に応じて LC 配合錠を補助的に服用することが許容された。治験薬の経胃瘻空腸内投与について、追加投与は行われなかった。

試験期間を通して、アポモルヒネ、レボドパ・カルビドパ水和物の徐放性製剤、カルビドパ以外の DCI とレボドパが配合された製剤の併用は禁止とされた。また、試験参加前から服用している併用禁止薬を除く PD 治療薬の併用は可能とされたが、スクリーニング期に設定した一定の用法・用量を維持することとされた。

表 30 : 二重盲検期開始時の本剤及びプラセボゲルの用法・用量

朝の投与	投与量 (mL) = 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg) × 0.8 ÷ 20 (mg/mL) ※この他に、PEG-J チューブ内を満たすため、朝の投与にチューブ充填量として 3 mL を追加する。
持続投与	投与速度 (mL/h) = (前日の日中 16 時間における LC 配合錠のレボドパ量 (mg) - 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg)) ÷ (20 (mg/mL) × 16 (h))

表 31 : 二重盲検期間中の本剤及びプラセボゲルの用法・用量

朝の投与	前日の朝の投与の 1 時間後の反応が不十分な場合、前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合は 1 mL 毎、6 mL 超の場合は 2 mL 毎に増量する。 日常生活に支障をきたさずジスキネジアがある場合は減量する。 用量調整は、用量最適化の期間に 1 日 1 回のみ可能だが、維持期間の調整は不可。 PEG-J チューブ内を満たすために、毎日の朝の投与にチューブ充填量として 3 mL を追加する。
持続投与	被験者の症状に応じて、0.1 mL/h 毎に適宜増減する。 持続投与が 6 mL/h 以下の場合は 0.3 mL/h 毎、6 mL/h 超の場合は 0.4 mL/h 毎を目安として増量する。 副作用が認められた場合は 0.2 mL/h 毎を目安として減量する。 用量調整は、用量最適化の期間に 1 日 1 回 100 mg 毎の調整は可能だが、維持期間の調整は不可。

表 32：本剤の目安となる用量範囲及び最大用量

朝の投与	用量範囲	通常 5~10 mL (100~200 mg)
	最大用量	15 mL (300 mg)
持続投与	用量範囲	通常 1~10 mL/h (20~200 mg/h)
	最大用量	規定なし

括弧内はレボドパ換算量

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上の特発性 PD 患者とされた。

- 治験責任（分担）医師により、経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性を有すると判断されている
- 被験者毎に最適化された最大限の既存の抗 PD 治療では十分な効果が得られず、明確な運動症状の日内変動を有する
- PD 症状日誌から 1 日当たり少なくとも 3 時間の OFF 時間を有することが確認できる

71 例が無作為化され、PEG-J チューブの留置を受けた 71 例（本剤群 37 例、経口製剤群 34 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン（スクリーニング期終了時、以下同様）及びベースライン後の有効性評価を受けた 69 例（36 例、33 例）が FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、5 例（2 例、3 例）であり、中止理由は、有害事象 3 例（1 例、2 例）、効果不十分 1 例（0 例、1 例）、治験実施計画書違反 1 例（1 例、0 例）であった。

ベースライン及び二重盲検期 12 週時のレボドパ量は、表 33 のとおりであった。

表 33：ベースライン及び二重盲検期 12 週時のレボドパ量（mg/日）（安全性解析対象集団）

		本剤群 ^a			経口製剤群 ^b
		総投与量	朝の投与量	維持投与量	総投与量
ベースライン ^b	例数	37	/	/	34
	平均値±標準偏差	1005.4±373.6			1123.5±477.9
二重盲検期 12 週時	例数	35	35	35	31
	平均値±標準偏差	1131.1±435.1	135.1±55.7	935.7±423.6	1374.1±615.0

a：本剤の 1 日量から算出（ベースラインを除く）

b：LC 配合錠の 1 日投与量（夜間の投与を含む）から算出

有効性について、主要評価項目とされた症状日誌に基づく標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量は表 34、変化量の群間差は表 35 のとおりであり、本剤群と経口製剤群の間に有意差が認められた（ $p=0.0015$ 、投与及び国を因子とし、標準化された OFF 時間のベースライン値及び有効な PD 症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数値を共変量とした共分散分析）。

表 34：OFF 時間（時間/日）のベースラインから最終評価時までの変化量（FA Dataset）

	本剤群			経口製剤群		
	ベースライン (35 例 ^a)	最終評価時 (35 例)	変化量 (35 例)	ベースライン (31 例 ^b)	最終評価時 (31 例)	変化量 (31 例)
平均値±標準偏差	6.32±1.72	3.05±2.52	-3.27±3.14	6.90±2.06	4.95±2.04	-1.96±2.33
最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^c			-4.04 [-5.35, -2.74]			-2.14 [-3.46, -0.82]

a：ベースライン後の OFF 時間の評価が行われなかった 1 例を除く

b：ベースライン後の OFF 時間の評価が行われなかった 2 例を除く

c：投与及び国を因子とし、標準化された OFF 時間のベースライン値及び有効な PD 症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数値を共変量とした共分散分析

表 35 : OFF 時間 (時間/日) のベースラインから投与最終評価時までの変化量の群間差 (FA Dataset)

	本剤群－経口製剤群
最小二乗平均値±標準誤差	－1.91±0.57
[95%信頼区間]	[－3.05, －0.76]
p 値	0.0015

投与及び国を因子とし、標準化された OFF 時間のベースライン値及び有効な PD 症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 94.6% (35/37 例)、経口製剤群 100% (34/34 例) であり、いずれかの群で 5 例以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 : いずれかの群で 5 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (37 例)	経口製剤群 (34 例)
医療機器挿入合併症	56.8 (21)	44.1 (15)
腹痛	51.4 (19)	32.4 (11)
処置による疼痛	29.7 (11)	35.3 (12)
悪心	29.7 (11)	20.6 (7)
便秘	21.6 (8)	20.6 (7)
切開部位紅斑	18.9 (7)	11.8 (4)
鼓腸	16.2 (6)	11.8 (4)
起立性低血圧	13.5 (5)	23.5 (8)
術後創感染	10.8 (4)	23.5 (8)
筋骨格痛	2.7 (1)	14.7 (5)

% (例数)

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群 78.4% (29/37 例)、経口製剤群 85.3% (29/34 例) であり、いずれかの群で 4 例以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 : いずれかの群で 4 例以上に認められた治療システムとの関連の否定できない有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (37 例)	経口製剤群 (34 例)
腹痛	51.4 (19)	32.4 (11)
医療機器挿入合併症	56.8 (21)	44.1 (15)
処置による疼痛	29.7 (11)	35.3 (12)
悪心	18.9 (7)	14.7 (5)
切開部位紅斑	16.2 (6)	11.8 (4)
鼓腸	13.5 (5)	11.8 (4)
便秘	13.5 (5)	5.9 (2)
術後創感染	10.8 (4)	23.5 (8)
ジスキネジア	10.8 (4)	11.8 (4)
気腹	10.8 (4)	2.9 (1)
起立性低血圧	5.4 (2)	11.8 (4)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 5 例、経口製剤群 7 例に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、錯乱状態 2 例 (2 例、0 例)、肺炎 2 例 (0 例、2 例) であり、いずれの事象も治療システムとの関連は否定されなかったが、錯乱状態の 1 例を除き、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（幻覚・精神病性障害）、経口製剤群 2 例（腹膜炎・処置後合併症、処置後分泌物）に認められた。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（S187-3-004 試験、CTD 5.3.5.2-7、実施期間 2008 年 1 月～2012 年 6 月）

既存の PD 治療薬による最適化治療で十分な効果が得られず、継続した重度の運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 83 施設で実施された（目標症例数：320 例）

最長 28 日間をスクリーニング期として、試験開始前に服用していた PD 治療薬を N-J チューブ留置開始直前までに中止し、治験用 LC 配合錠（レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比が 4:1 の即放性製剤）の単独投与に切り替えることとされた。その後、最長 14 日間の N-J 投与期として、被験者毎に調整された用量での本剤の経鼻空腸内投与による単独療法が開始された。N-J 投与期に本剤に対して良好な治療反応性が示された被験者について PEG 施行後、本剤の経胃瘻空腸内投与が開始され、最長 14 日間の期間に被験者毎に最適な投与量となるよう用量調整が行われた。その後、経胃瘻空腸内投与開始から 54 週後まで本剤の投与が継続された（PEG-J 投与期）。本剤の用量は、朝の投与、持続投与及び追加投与に分けて決定された。N-J 投与期開始時の本剤の用量は、表 38 のとおりであり、スクリーニング期終了時の LC 配合錠の投与量に基づき決定された。以降の本剤の用量は、表 39 に従って被験者の臨床症状に応じて治験担当（分担）医師が調節することとされた。また、本剤の目安となる用量範囲及び最大用量は表 40 のとおりとされた。本剤の投与期間中を通して、本剤の投与時間は 1 日あたり 16 時間とされ、本剤投与終了後の夜間に必要に応じて経口 LC 配合錠を補助的に服用することが許容された。

経胃瘻空腸内投与開始後 4 週時までは本剤が単独投与されたが、4 週以降は、治験責任（分担）医師の判断により併用禁止薬（アポモルヒネ、レボドパ・カルビドパ水和物の徐放性製剤、カルビドパ以外の DCI とレボドパが配合された製剤）を除く PD 治療薬の投与が許容された。

表 38：N-J 投与期開始時の本剤の用法・用量

朝の投与	投与量 (mL) = 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg) × 換算係数 ÷ 20 (mg/mL) ※換算係数は前日の朝のレボドパ量が 0～200mg の場合 0.8、201～399 mg の場合 0.7、400 mg 以上の場合 0.6 とする。 ※この他に、N-J チューブ内を満たすため、朝の投与にチューブ充填量として 7 mL を追加する。
持続投与	投与速度 (mL/h) = (前日の日中 16 時間における LC 配合錠のレボドパ量 (mg) - 前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量 (mg)) × 0.9 ÷ (20 (mg/mL) × 16 (h))
追加投与	1 mL/回

表 39：N-J 投与期及び PEG-J 投与期における本剤の用法・用量

朝の投与	前日の朝の投与の 1 時間後の反応が不十分な場合、前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合 1 mL 毎、6 mL 超の場合は 2 mL 毎に増量する。 日常生活に支障をきたすジスキネジアがある場合は減量する。 PEG-J 投与期は、PEG-J チューブ内を満たすため、毎日の朝の投与にチューブ充填量として 3 mL を追加する。
持続投与	被験者の症状に応じて、0.1 mL/h 毎に適宜増減する。 1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は増量を考慮し、増量の目安は、持続投与が 6 mL/h 以下の場合 0.3 mL/h 毎、6 mL/h 超の場合は 0.4 mL/h 毎とする。 副作用が認められた場合は 0.2 mL/h 毎を目安として減量する。 用量調整は、用量最適化の期間に 1 日 1 回可能だが、維持期間の調整は不可。
追加投与	運動低下状態又は OFF になった場合に必要に応じて投与するが、投与間隔は 2 時間以上あける。 用量調整は、0.2 mL 毎に調整する。 追加投与による副作用が認められた場合は 50%減量し、追加投与後に被験者が反応を示さなかった場合は増量を検討する。

表 40：本剤の目安となる用量範囲及び最大用量

朝の投与	用量範囲	通常 5~10 mL (100~200 mg)
	最大用量	15 mL (300 mg)
持続投与	用量範囲	多くの場合 1~10 mL/h (20~200 mg/h) 通常 2~6 mL/h (40~120 mg/h)
	最大用量	10 mL/h (200 mg/h) ※まれにより高用量が必要な場合もある
追加投与	用量範囲	通常 0.5~2.0 mL/回 (10~40 mg/回)
	最大用量	2.0 mL/回 (40 mg/回) ※まれにより高用量が必要な場合もある

括弧内はレボドパ換算量

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上の特発性 PD 患者とされた。

- 治験責任（分担）医師により、経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性を有する進行期 PD 患者と判断されている
- 被験者毎に最適化された最大限の既存の抗 PD 治療では十分な効果が得られず、重度の運動症状の日内変動を有する
- PD 症状日誌から 1 日当たり少なくとも 3 時間の OFF 時間を有することが確認できる

N-J チューブの留置及びベースライン（N-J 投与期の本剤投与前、以下同様）後の安全性評価を受けた 354 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン及び PEG-J 投与期に有効性評価を受けた 321 例が FA Dataset とされ、FA Dataset が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、82 例（N-J 投与期 30 例、PEG-J 投与期 52 例、以下同順）であり、主な中止理由は、有害事象 27 例（5 例、22 例）、同意の撤回 25 例（12 例、13 例）、管理上の理由 14 例（1 例、13 例）であった。

スクリーニング終了時、PEG-J 投与期 24 及び 54 週時のレボドパ量は、表 41 のとおりであった。

表 41：各評価時期におけるレボドパ量（mg/日）（安全性解析対象集団）

		総投与量	朝の投与量	維持投与量	追加投与量
スクリーニング終了時 ^a	例数	352			
	平均値±標準偏差	1085.78±590.88			
	中央値 [最小値, 最大値]	1000.00 [62.5, 3750.0]			
PEG-J 投与期 24 週時 ^b	例数	231	231	231	133
	平均値±標準偏差	1630.5±566.93	181.5±68.72	1314.9±516.81	128.8±107.17
	中央値 [最小値, 最大値]	1556.0 [592, 3846]	180.0 [50, 400]	1260.0 [420, 3406]	80.0 [20, 480]
PEG-J 投与期 54 週時 ^b	例数	210	210	112	210
	平均値±標準偏差	1549.7±555.54	175.9±65.35	1248.2±493.47	122.8±118.30
	中央値 [最小値, 最大値]	1489.0 [420, 3490]	160.0 [28, 380]	1199.5 [152, 3040]	80.0 [12, 660]

a：LC 配合錠の 1 日投与量（夜間の投与も含む）から算出

b：本剤の 1 日投与量から算出

有効性について、症状日誌に基づく標準化された OFF 時間のベースラインから PEG-J 投与期 24 週及び 54 週時までの変化量は、表 42 のとおりであった。

表 42：標準化された OFF 時間（時間/日）のベースラインからの変化量（FA Dataset）

	ベースライン ^a (316 例)	PEG-J 投与期 24 週時		PEG-J 投与期 54 週時	
		測定値 (277 例)	変化量 (277 例)	測定値 (250 例)	変化量 (250 例)
平均値±標準偏差	6.75±2.35	2.55±2.37	-4.21±3.14	2.21±1.97	-4.50±2.81
95%信頼区間	[6.49, 7.01]	[2.27, 2.83]	[-4.58, -3.84]	[1.96, 2.45]	[-4.85, -4.15]

a：ベースライン後の OFF 時間の評価が行われなかった 5 例を除く

安全性について、有害事象の発現割合は 91.0% (322/354 例) であり、10%以上に認められた有害事象は、医療機器挿入合併症 (123 例)、腹痛 (102 例)、処置による疼痛 (67 例)、不眠症 (66 例)、悪心 (62 例)、便秘 (56 例)、過剰肉芽組織 (52 例)、転倒 (51 例)、術後創感染 (50 例)、切開部位紅斑 (42 例)、不安 (41 例)、尿路感染 (38 例)、体重減少 (36 例) であった。

治療システムとの関連が否定できない有害事象の発現割合は 76.6% (271/354 例) であり、10%以上に認められた治療システムとの関連が否定できない有害事象は、医療機器挿入合併症 122 例、腹痛 93 例、処置による疼痛 65 例、過剰肉芽組織 52 例、術後創感染 50 例、切開部位紅斑 41 例、悪心 36 例であった。

死亡は 7 例 (自殺既遂、死亡各 2 例、胸膜炎・肺炎・敗血症・代謝性アシドーシス・横紋筋融解症・敗血症性ショック・急性腎不全、脳血管発作、深部静脈血栓症、悪液質各 1 例) が認められたが、いずれも治療システムとの関連は否定された。重篤な有害事象は 30.2% (107/354 例) に認められ、2%以上に認められた有害事象は医療機器挿入合併症 20 例、腹痛、及び腹膜炎各 9 例、気腹 8 例、多発ニューロパチー 7 例であったが、重篤な有害事象の大部分は回復し、被験者は治験薬の投与を継続した。

中止に至った有害事象は、7.6% (27/354 例) であり、2 例以上に認められた中止に至った有害事象は医療機器挿入合併症 7 例、腹痛 3 例、嘔吐、死亡、ジスキネジア及び自殺既遂各 2 例に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、対象患者の年齢、PD の重症度及び精神認知機能も考慮した上で、既存の PD 治療薬、非薬物療法との使い分けの観点も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。レボドパの経口投与による治療を受けている罹病期間の長い進行期 PD 患者においては、レボドパの長期間の使用に伴い、次の服用前に効果が消失する **wearing-off** 現象やレボドパ誘発性ジスキネジア等の運動症状の日内変動が発現するようになる。これらの運動症状の日内変動は、経口レボドパ含有製剤の投与量や投与回数の変更、及び他の PD 治療薬の追加によっても適切にコントロールすることが困難なことがあり、このような既存の PD 治療薬では症状コントロールできない進行期 PD 患者に対して、現在、唯一有効性が期待できる非薬物療法は DBS である。しかしながら、進行期 PD 患者の全てが DBS の適応となるわけではなく、DBS には、脳内出血・感染・システムの機械的不具合・電極の断線等の手術手技及び機器に関連する合併症や、構音障害・眼球運動障害・高次脳機能障害・うつ・自殺等の刺激そのものに関連する合併症があり、重大でしばしば回復不能な合併症を伴うことがある。すなわち、運動症状の日内変動のコントロールが不十分な進行期 PD 患者のほとんどは、既存の PD 治療薬で十分な症状コントロールが得られておらず、リスク・ベネフィットを熟慮した結果、脳に電極の刺入を伴う DBS に抵抗感があるか、当該手術の適応とならないことから、日常活動に多くの制限がある中で生活せざるを得ず、本領域には重要なアンメットメディカルニーズが残されたままであるといえる。本剤は、これらの患者に対し、運動症状の良好なコントロールをもたらす治療の選択肢となり得るため、当該患者の生活の質の改善に寄与すると考える。

また、本剤と PD 治療薬との併用について、S187-3-004 試験では PEG-J チューブの留置 4 週間から必要に応じて他の PD 治療薬との併用が可能とされ、M12-923 試験ではやむを得ない場合に LC 配合錠以外の PD 治療薬との併用が許容されたが、S187-3-004 試験では 76.5% (248/324 例)、M12-923 試験では 53.3% (16/30 例) の被験者が LC 配合錠以外の PD 治療薬の追加を必要としなかった。また、国内外臨床試験において、本剤は他の PD 治療薬と併用投与した場合においても単独投与時と有効性に大きな差

異はなく、安全性にも問題がなかったことから（「7.R.3.4 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による有効性への影響について」及び「7.R.4.2 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による安全性への影響について」の項参照）、他の PD 治療薬との併用も可能である。以上より、本剤は、患者の症状等に応じて単独あるいは他の PD 治療薬との併用のいずれについても使用可能であると考ええる。

さらに、非薬物療法との使い分けについて、DBS は、高齢者又は重篤な認知症を有する患者には勧められず、電極の感染並びに術後の認知又は精神症状が理由で中止される可能性もある一方で、本剤は DBS とは異なり、本剤と同一の有効成分を含有する既承認の LC 配合錠と同様に年齢制限はなく、軽度の認知症を有する患者にも導入できる可能性がある（Curr Med Res Opin 2011; 27: 907-19）。ただし、中等度以上の認知機能障害を呈する場合は、本剤のベネフィットとリスクを慎重に判断する必要がある。また、本剤の治療には、侵襲的外科手術を必要とするものであり、PEG の手技に伴う有害事象等が認められるおそれがあることから、PEG 手術の適応か否かを慎重に判断するとともに、本剤による治療が、侵襲的外科手術によるリスクを上回る臨床的ベネフィットが期待できるか慎重に判断する必要がある。

機構は、以下のように考える。罹病期間が長い進行期 PD 患者においては、レボドパ治療域が狭まり、血中レボドパ濃度が治療域を逸脱した際に生じる wearing-off 現象やレボドパ誘発性ジスキネジア等の運動症状の日内変動により日常生活に大きな支障が生じる場合がある。これらの運動症状の日内変動は既存の PD 治療薬の用法・用量をいかに調整しても適切に制御できないことがあり、このように制御困難な運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者に対しては新たな治療選択肢が必要とされている。本剤は、携行輸液ポンプを用い胃瘻を経て空腸に一定量のレボドパを持続注入する製剤であり、レボドパ治療域が狭まった進行期 PD 患者において、血中レボドパ濃度を治療域内で安定して維持することが可能と考えられる（「6.R.1 レボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態について」の項参照）。そのため、本剤は、既存の PD 治療薬では制御困難であった進行期 PD 患者の運動症状の日内変動を制御し、日常生活の質の改善に寄与することが期待できる。さらに、国内外臨床試験において本剤を単独で使用した場合と他の PD 治療薬を併用した場合とで有効性及び安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことから（「7.R.3.4 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による有効性への影響について」及び「7.R.4.2 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による安全性への影響について」の項参照）、本剤と他の PD 治療薬を併用して使用することも可能であり、患者の症状等に応じて単独あるいは他の PD 治療薬との併用のいずれについても使用可能であると判断する。ただし、本剤による単独治療に比べ、他の PD 治療薬の併用時には、血中レボドパ濃度の変動が大きくなる可能性があるとともに、有害事象が発生した場合や PD 症状への対応が必要な場合に本剤の用量調整が複雑となることから、本剤と他の PD 治療薬を併用する場合には必要最低限に留め、併用する PD 治療薬の用法・用量は可能な限り一定とすること、また、患者の症状をより慎重に観察することが適切である。

本剤と非薬物療法との使い分けについては、本剤の対象となる罹病期間の長い進行期 PD 患者の患者背景は症例毎に多様であること、現時点において、既存の PD 治療薬で制御困難な運動症状の日内変動に対して、本剤又は非薬物療法のいずれを選択すべきかに関するエビデンスは十分ではないことから、本剤と非薬物療法との使い分けを一律に示すことは困難である。DBS は数多くのランダム化試験において運動症状の日内変動の制御に有効とされており、特に、より若年かつ罹病期間の短い PD 患者において高い有効性を示すことが報告されているが（パーキンソン病治療ガイドライン 2011 医学書院 2011.

p130-45、Mov Disord 2010; 25: 1456-63 等)、70 歳以上の高齢者や体軸症状（嚙下、姿勢及び発声等）及び精神認知機能障害を有する患者においてはこれらの症状が悪化する可能性が指摘されており、一般的に適応外とされている（JNeurol 2013; 260: 2701-14）。一方で、本剤は、特に医療機器又は処置に関連する有害事象に注意する必要はあるが、経口レボドパ含有製剤の使用経験も考慮すると、DBS の適応外となりうる 70 歳以上の高齢者や軽度の認知機能障害を有する一部患者においても本剤の適応が可能な場合もあることが想定される。しかしながら、本剤を投与する際にも PEG のリスクや、医療機器の不具合及び処置に関連する有害事象も認められること等から、医師は、個々の患者の年齢、症状及び重症度等の患者背景を総合的に考慮した上で本剤投与のリスクとベネフィットを慎重に評価した上で、本剤投与の可否を判断すべきである。

7.R.2 臨床データパッケージについて

7.R.2.1 M12-921 試験をアジア国際共同試験として実施したことの妥当性、及び全体集団と日本人集団の成績の一貫性について

機構は、M12-921 試験に参加した地域における、本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因の異同、並びに実際に臨床試験に組み入れられた患者背景の異同等を考慮した上で、試験をアジア国際共同試験として実施したことの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本、台湾及び韓国における内因性及び外因性民族的要因については、これらの地域では類似した遺伝的背景を有しており、食習慣、PD の診断基準及び PD 治療薬に大きな差はない。PD 治療に用いられる LC 配合錠について、本邦ではレボドパ及びカルビドパの配合比が 10 : 1 であるのに対し、台湾及び韓国では主にレボドパ及びカルビドパ水和物の配合比が 4 : 1 であるという差異はあるが、M12-921 試験においては前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比によらず、本剤に安全に切り替えられた。また、本剤は、被験者毎に最適な用量を調節して投与するため、前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響する可能性は低いと考える。

患者背景については、台湾及び韓国から M12-921 試験に参加した被験者はそれぞれ 5 例及び 4 例と少数であるが、平均年齢は約 60 歳、診断から 11 年以上の罹病期間を有し、標準化された OFF 時間は 7 時間/日以上と、進行期 PD 患者に典型的な背景であり、各地域間で類似していると考えられた（表 43）。また、日本人部分集団の有効性の結果は M12-921 試験における全体集団の有効性の結果と類似しており（表 44）、安全性についても日本人集団と全体集団で顕著な相違は認められず、認められた事象の種類等も同様であった。

これらの結果を考慮すると、M12-921 試験をアジア国際共同試験として実施したことは適切であり、M12-921 試験結果を日本人における本剤の有効性と安全性の評価に用いることは妥当であると考えられる。

表 43 : M12-921 試験における各地域のベースライン時の患者背景
(安全性解析対象集団)

	全体集団	日本	台湾	韓国
例数	31	23	4	4
年齢 (歳)	61.6±10.5	55.9±11.8	59.5±3.0	62.0±7.4
罹病期間 (年)	12.4±5.1	12.3±5.5	12.0±5.1	13.2±3.5
標準化された OFF 時間 (時間/日)	7.4±2.3	7.3±2.2	7.4±2.5	7.8±2.8
1 日レボドパ量 (mg) ^a	998.4±623.5	891.3±501.2	1412.5±993.6	1200.0±2000.0

平均値±標準偏差

a : 経口レボドパ含有製剤中のレボドパ量から算出

表 44：M12-921 試験における各地域の主要評価項目の結果（FA Dataset）

	全体集団	日本	台湾	韓国
例数	30	22	4	4
標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量（時間/日） 平均値±標準偏差	-4.6±3.0	-4.4±2.7	-5.0±5.3	-5.7±2.4

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、M12-921 試験の参加地域間で本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因は類似しており、使用されている LC 配合錠の有効成分の配合比に差異が認められるが、試験全体の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断できること、また臨床試験に組み入れられた被験者の患者背景は各地域間で類似していることから、M12-921 試験をアジア地域での国際共同試験として実施したことは妥当である。

M12-921 試験の全体集団と日本人集団の成績の一貫性については、M12-921 試験の症例数が少数であったことから、全体集団の結果と日本人集団の結果を比較するには限界があるが、主要評価項目とした標準化された OFF 時間のベースラインからの変化量は全体集団と日本人集団で類似しており（表 44 参照）、副次評価項目及び有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかったことから、全体集団と日本人集団で一貫した成績が示されているものと判断できる。したがって、M12-921 試験を日本人の成績として評価することは可能である。

7.R.2.2 海外臨床試験成績の利用について

機構は、欧米人を対象に実施された海外第Ⅲ相臨床試験（S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験）の成績を日本人での本剤の有効性及び安全性評価に含めることの適切性について、本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に関する検討内容、並びに国内外の臨床試験の患者背景の異同等を考慮した上で、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因について、PD 治療においてレボドパ及びカルビドパ併用又は LC 配合錠は、国内外共に長期間の使用経験のもと、その有効性及び安全性は十分に確立されており、内因性民族的要因の影響を示唆する報告はないこと、また、M12-925 試験において、個々に最適化された用量における日本人の血漿中レボドパ濃度は海外臨床試験で得られた欧米人の血漿中レボドパ濃度とほぼ一致したことから（「6.R.2 レボドパ及びカルビドパ水和物を空腸内投与したときの薬物動態の国内外差について」の項参照）、内因性民族的要因の影響は小さいと考える。また、外因性民族的要因においても、PD 治療薬については、国内外における承認状況の違いを反映した差異があるが、日本と海外で、PD の診断、治療、疾患そのものの定義において大きな差異はないと考えられる。なお、PD 治療に用いられる LC 配合錠について、本邦ではレボドパ及びカルビドパの配合比が 10 : 1 であるのに対し、海外では主にレボドパ及びカルビドパ水和物の配合比が 4 : 1 であるという差異はあるが、本剤は、個々の被験者に適した用量で投与されるため、前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響する可能性は低いと考える。

患者背景については、国内外臨床試験において選択及び除外基準はほぼ同じであったが、M12-921 試験及び M12-923 試験は OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 の患者が対象であったのに対し、S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験では H&Y 分類上の規定は設けなかった。しかしながら、いずれの臨床試験においても、主な選択基準として、①PD の診断は UKPDS Brain Bank に基づくこと、②レボドパへの反応がみられること、③1 日平均 OFF 時間が 3 時間以上認められること等が規定され、表 45 に示す

ように各試験における患者集団の背景因子に顕著な差は認められなかった。また、本剤使用時における併用薬の規定については、M12-921 試験及び S187-3-004 試験は、経口レボドパ含有製剤以外の PD 治療薬は減量又は中止される規定であったのに対し、S187-3-001/S187-3-002 試験は、経口レボドパ含有製剤以外の PD 治療薬はそのまま継続される規定であったが、本剤投与中の PD 治療薬の用法・用量は一定とされていた。また、本剤の用法・用量の規定については、S187-3-001/S187-3-002 試験では、盲検性を維持するために追加投与は不可とし、用量調整は 1 日 1 回 100 mg のみと規定したのに対し、M12-921 試験及び M12-923 試験では、追加投与を可能とし、患者の状態に応じた細かな用量調整を許容した。以上のように、国内外臨床試験において対象患者の H&Y 分類、前治療薬及び試験期間中の併用薬の用法・用量や本剤の用量調整の規定に違いはあったが、患者背景、有効性及び安全性の結果に関して国内外で顕著な差は認められなかったことから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、海外臨床試験成績を日本人での本剤の有効性及び安全性評価に含めることは妥当であると考えられる。

表 45：国内外臨床試験におけるベースライン時の患者背景（安全性解析対象集団）

	M12-921 試験 試験 (31 例)	M12-923 試験 試験 (30 例)	S187-3-001/ S187-3-002 試験 (71 例)	S187-3-004 試験 (354 例)
年齢 (歳)	61.6±10.5	60.4±9.6	64.4±8.3	64.1±9.1
罹病期間 (年)	12.4±5.1	12.1±5.0	10.9±5.2	12.5±5.5
OFF 時間 (時間/日) ^a	7.4±2.3	7.4±2.3	6.6±1.9	6.8±2.4
質の高い ON 時間 (時間/日) ^{a, b}	7.5±2.5	7.5±2.4	8.3±2.3	7.7±2.5
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間 (時間/日) ^c	1.1±2.3	1.1±2.1	1.1±1.7	1.6±2.0
UPDRS 総スコア (パート I+II+III)	27.7±15.5	25.9±14.7	33.6±17.3	48.4±18.9
UPDRS パート III	16.5±9.7	15.9±9.6	20.2±10.9	28.8±13.7
UPDRS パート IV	8.7±3.2	8.7±3.1	7.9±2.6	9.2±2.9
UPDRS パート IV・ジスキネジアの項目 (32, 33, 34) サブスコア	3.7±3.0	3.5±3.0	2.4±1.8	3.7±2.4
本剤又はプラセボ投与開始直前のレボドパ 1 日投与量 (mg) ^c	998.4±623.5	1040.0±637.50	1062±427.7	1085.8±590.9

平均値±標準偏差

a: 標準化された ON 時間又は OFF 時間

b: 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均 ON 時間 (ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計)

c: LC 配合錠の 1 日量から算出

機構は、以下のように考える。内因性民族的要因の検討に関して、国内外で明らかな差はないものと判断できる。外因性民族的要因に関しては、国内外で LC 配合錠の有効成分の配合比が異なっているが、個々の被験者に適した用量で投与されるため、前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分の配合比の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響する可能性は低いとの申請者の説明は理解できるものであり、本剤の有効性及び安全性に関する評価に影響を及ぼすような差異ではないと判断できる。また、国内外の臨床試験において、試験間で併用薬及び本剤の用法・用量（追加投与の有無等）の規定は厳密に同一とはされていないが、いずれの試験でも有効性評価期間中は併用薬の用法・用量に変更のないように規定され、また、本剤は患者毎に最適化された投与量で投与されていることを考慮すると、本剤の有効性評価への影響は小さく抑えられていると考えられ、試験デザインの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるものではないと判断する。以上より、海外臨床試験の成績に基づき日本人での本剤の有効性及び安全性を推定することは可能であると判断する。

また、海外臨床試験（S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験）及び M12-921 試験における本剤の有効性及び安全性を比較したところ、主要評価項目とした標準化された OFF 時間のベースラインからの変化量は類似しており（「7.R.3.2 運動症状の日内変動に対する効果及びその臨床的意義について」の項の表 46 及び 47 参照）、副次評価項目や有害事象の発現状況にも大きな違いが認められていないこと、M12-921 試験における全体集団と日本人集団の有効性及び安全性に大きな差異はないものと判断できることから、海外臨床試験（S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験）で示された本剤の有効性及び安全性は、日本人でも期待できるものと判断する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 アジア国際共同第Ⅲ相試験（M12-921 試験）のデザインについて

機構は、アジア国際共同第Ⅲ相試験（M12-921 試験）のデザインについて、ベースラインとの比較による評価を行う非盲検非対照試験として実施した理由及びその妥当性、並びに有効性の評価指標の妥当性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外では経口レボドパ・カルビドパ水和物配合カプセル及びプラセボゲル対照の二重盲検並行群間比較試験として第Ⅲ相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）が実施されたが、当該試験の実施にあたり、①複雑な投与手順に対応可能とするために、治験実施施設は本剤による治療経験を有する医療機関に限定する必要があったこと、②経鼻投与期間が設定されず、はじめから胃瘻を造設する計画であったために被験者組入れが遅延したことを考慮すると、本邦を含む東アジア地域において同様の方法を採用することは実施可能性が低いと判断した。また、対象となる患者が少なく、M12-921 試験とほぼ同じ基準で実施した国内第Ⅱ相試験（M12-925 試験）での組入れ状況も考慮すると、症例数には限界があると考えた。M12-921 試験では、従来の PD 治療に対する本剤の有効性を示すことを目的のひとつとしたが、最適化された治療法は PD 患者毎に異なっており、M12-921 試験は小規模な試験となるため、均質な対照群を設定することは困難と判断した。以上より、M12-921 試験は、経鼻投与期間を設定した上で経胃瘻投与を行い、ベースラインからの変化を評価する非盲検非対照試験として実施することとした。なお、導入観察期にすべての PD 治療薬を LC 配合錠の単独投与に切り替え、本剤投与中は他の PD 治療薬の併用を禁止することで併用薬の影響を避けることとした。また、海外の非盲検非対照試験（S187-3-004 試験）において二重盲検比較試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）と同様の有効性が得られていることから、同様の有効性評価項目を設定した M12-921 試験でも本剤の有効性を評価可能であると判断した。以上のことから、M12-921 試験を非盲検非対照試験として実施したことは妥当と考える。

さらに申請者は、M12-921 試験に用いた有効性の評価指標について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（M12-925 試験）における有効性の評価は、3 名の神経内科専門医が盲検下で、被験者のビデオ映像に基づき被験者の状態を判定した結果が使用されたが、3 名の神経内科専門医の判定に一貫性のある結果は得られず、患者と評価者の間の評価結果にも差異が認められたことから、ビデオを用いた評価方法は本剤の有効性評価に適切な方法とは判断できなかった。また、進行期 PD 患者で問題となる様々な運動症状の日内変動の中でも、動作緩慢が最も重要な部分を占めていること、患者日誌を用いた OFF 時間の評価は、運動症状の日内変動を有する PD 患者における評価項目として汎用されていることを考慮し、M12-921 試験では患者日誌に基づく標準化された OFF 時間を主要評価項目に設定した。

機構は、以下のように考える。M12-921 試験が非盲検非対照試験として実施されたことについて、一般に、進行期 PD 患者を対象にした薬剤の臨床試験においてはプラセボ反応が大きいことが知られており (Mov Disord 2008; 23: 690-9)、本剤の有効性を適切に評価するにはプラセボ群を対照とした無作為化二重盲検比較試験が望ましい。しかしながら、本剤の投与経路は胃瘻を造設するという侵襲的手技を伴うものであり、二重盲検試験を実施するためにはプラセボ群にも胃瘻が造設される必要がある。国内外で実施された臨床試験における本剤の有害事象の大部分は胃瘻造設に伴う手技や機器に関連するものが多く、胃瘻造設に対する患者及び医療従事者の抵抗感は理解できるものであるため、胃瘻を造設する必要のあるプラセボ群を設定することは実施可能性の観点から困難であるという申請者の考え方も理解できる。また、M12-921 試験計画時において既に海外で実施された二重盲検試験 (S187-3-001/S187-3-002 試験) で経口レボドパ含有製剤 (レボドパ・カルビドパ水和物配合カプセル) に対する本剤の優越性が示されていたこと、本剤の投与対象となる日本人患者数は限られており、国内で本剤の優越性を示すために必要となる症例を確保することが困難であることも考慮すると、M12-921 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ないものと判断する。さらに、有効性評価項目について、進行期 PD 患者で問題となる様々な運動症状の日内変動の中でも動作緩慢が最も重要な部分を占めていること、OFF 時間は国内外で汎用されている評価項目であり、進行期 PD 患者における本剤の有効性評価に適切な指標と考えられることから、患者日誌に基づく標準化された OFF 時間を M12-921 試験の主要な有効性評価項目として設定したことは妥当である。以上より、M12-921 試験の成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断する。

7.R.3.2 運動症状の日内変動に対する効果及びその臨床的意義について

申請者は、国内外の臨床試験で認められた運動症状の日内変動の改善の臨床的意義について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における有効性評価の結果は表 46 及び表 47 に示すとおりであり、M12-921 試験及び S187-3-004 試験の本剤群の最終評価時における標準化された OFF 時間のベースラインからの平均変化量は、いずれの試験においてもベースラインから同程度の低下が認められた。S187-3-001/S187-3-002 試験においては、二重盲検期 12 週時の標準化された OFF 時間のベースラインからの変化量の本剤群と経口製剤 (レボドパ・カルビドパ水和物配合カプセル) 群の群間差 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は -1.91 ± 0.57 時間 (95%信頼区間: $[-3.0, -0.7]$) であり、経口製剤群に対する本剤群の優越性が示された。運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者におけるプラセボに対する OFF 時間短縮効果について、臨床的に意義のある最小変化量は -1.0 時間とされていることを考慮すると (Clin Neuropharmacol 2000; 23: 75-81、Mov Disord 2011; 26: 813-8)、これらの臨床試験成績から、本剤による OFF 時間の減少は臨床的意義があるものと判断する。

また、標準化された日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間、標準化された質の高い ON 時間 (日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間 (ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計)、以下同様)、PDQ-39 総スコアについて、M12-921 試験では本剤群でベースラインからの改善が認められ、S187-3-001/S187-3-002 試験においても本剤群で経口製剤群よりも改善が認められた。

さらに、長期投与試験である M12-923 試験、S187-3-003 試験 (S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者を対象とした非盲検非対照継続投与試験)、S187-004 試験においても、標準化された OFF 時間、標準化された質の高い ON 時間及び PDQ-39 総スコアに対する本剤の一貫した有効性が認められ、本剤の治療効果の持続性が示された。

以上より、最適化した既存の PD 治療薬でも十分な効果が得られない、重度の運動症状の日内変動を伴う進行期 PD 患者に対して、本剤の持続投与はレボドパ・カルビドパ水和物経口製剤よりも優れた有効性を示し、長期にわたって治療効果が持続することが示された。重度の運動症状の日内変動が認められる進行期 PD 患者では、このような本剤による運動症状の日内変動の改善が生活の質を改善するものとする。

表 46：国内外の臨床試験における有効性評価項目のベースラインから最終評価時までの変化量

		M12-921 試験 ^e	M12-923 試験 ^f	S187-3-003 試験 ^{d, f}	S187-3-004 試験 ^f
本剤治療期間 (週) ^a		12	48	52	54
OFF 時間 ^b (時間/日)	例数	29 例	30 例	59 例	307 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-4.64±2.992 [-5.78, -3.50]	-4.28±3.193 [5.47, -3.09]	-1.30±2.86 [-2.04, -0.55]	-4.44±2.89 [-4.77, -4.12]
質の高い ON 時間 ^{b, c} (時間/日)	例数	29 例	30 例	59 例	307 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	5.58±3.607 [4.21, 6.95]	4.64±3.263 [3.42, 5.86]	1.54±3.17 [0.72, 2.37]	4.80±3.42 [4.42, 5.19]
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間 ^b (時間/日)	例数	29 例	30 例	59 例	307 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-1.00±2.383 [-1.90, -0.09]	-0.36±2.062 [-1.13, 0.41]	-0.24±2.19 [-0.81, 0.33]	-0.36±2.77 [-0.67, -0.05]
UPDRS 総スコア (パート I + II + III)	例数	30 例	30 例	58 例	287 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-4.8±13.29 [-9.8, 0.1]	2.1±15.17 [-3.5, 7.8]	0.9±12.0 [-2.8, 4.0]	-11.7±18.3 [-13.8, -9.6]
UPDRS パート III	例数	30 例	30 例	58 例	286 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-2.1±8.54 [-5.3, 1.1]	1.4±10.89 [-2.7, 5.4]	0.6±8.6 [-1.6, 2.9]	-7.4±13.2 [-8.9, -5.8]
UPDRS パート IV	例数	30 例	30 例	59 例	287 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-3.2±3.33 [-4.4, -1.9]	-2.8±3.50 [-4.1, -1.5]	-1.5±2.7 [-2.2, -0.9]	-3.5±3.5 [-3.9, -3.1]
UPDRS パート IV・ジスキネジアの項目 (32, 33, 34) サブスコア	例数	30 例	30 例	59 例	287 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-0.9±3.04 [-2.1, 0.2]	-0.7±3.37 [-2.0, 0.6]	-0.5±1.7 [-1.0, -0.1]	-1.1±2.7 [-1.5, -0.8]
PDQ-39 総スコア	例数	30 例	30 例	58 例	317 例
	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	-12.0±11.50 [-16.3, -7.7]	-8.4±11.57 [-12.7, -4.1]	-0.7±13.2 [-4.2, 2.7]	-6.9±14.1 [-8.5, -5.4]

a：経胃瘻空腸内投与での投与開始から最終評価時までの期間

b：標準化された 1 日あたりの ON 時間又は OFF 時間 (S187-3-003 試験を除く)

c：日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間 (ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計)

d：S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者を対象とした非盲検非対照継続投与試験

e：FAS

f：FA Dataset

表 47 : S187-3-001/S187-3-002 試験における経口製剤に対する本剤の有効性

	例数	本剤群のベースラインから 最終評価時までの変化量 (平均値±標準偏差)	経口製剤群との差 (上段：最小二乗平均値±標準誤差 下段： [95%信頼区間])
OFF 時間 ^a (時間/日)	35	-4.04±0.65	-1.91±0.57 [-3.0, -0.76]
質の高い ON 時間 ^{ab} (時間/日)	35	3.25±3.25	1.86±0.65 [0.56, 3.17]
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間 (時間) ^a	35	0.02±2.27	-0.08±0.45 [-0.98, 0.82]
UPDRS 総スコア (パート I + II + III)	36	-4.3±10.2	-1.5±2.9 [-7.4, 4.4]
UPDRS パート III	36	-1.6±7.3	1.4±2.1 [-2.8, 5.6]
UPDRS パート IV	36	-2.0±2.5	-1.2±0.6 [-2.4, -0.1]
UPDRS パート IV・ジスキネジア の項目 (32, 33, 34) サブスコア	36	-0.2±1.9	-0.4±0.4 [-1.1, 0.4]
PDQ-39 総スコア	36	-11.4±13.2	-7.0±2.8 [-12.6, -1.4]

a: 標準化された 1 日あたりの ON 時間又は OFF 時間

b: 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間 (ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計)

機構は、以下のように考える。M12-921 試験において、標準化された OFF 時間の最終評価時におけるベースラインからの変化量に有意な低下が認められた。また、S187-3-001/S187-3-002 試験においては、本剤の投与により、LC 配合錠の経口投与時と比較して、標準化された OFF 時間及び質の高い ON 時間が改善することが示されており、その他の国内外の臨床試験においても、これらの評価指標について一貫した改善が示されている。海外臨床試験成績に基づき日本人での本剤の有効性及び安全性を推定することは可能と考えられることから（「7.R.2.2 海外臨床試験成績の利用について」の項参照）、以上の国内外の臨床試験成績を考慮すると、日本人においても、既存の PD 治療薬で効果不十分な進行期 PD 患者に本剤を投与したときに、既存の LC 配合錠を上回る PD の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善効果が認められるものと判断する。なお、標準化された日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間については M12-921 試験において改善することが示されたが、S187-3-001/S187-3-002 試験を含め国内外の臨床試験において一貫した改善は示されず、UPDRS パート IV スコア及びパート IV のジスキネジアの項目サブスコアについては改善が示されなかったことを考慮すると、現時点では、ジスキネジアに対する本剤の有効性について、明確に示されたとはまではいえない。一方で、PD 患者の生活機能障害や生活の質を把握する PDQ-39 総スコアの成績について一貫した改善が示されたことを考慮すると、本剤は PD の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善に伴い、進行期 PD 患者の生活の質を向上させる効果が期待できるものと判断する。

7.R.3.3 PD の運動症状（振戦、無動、固縮及び姿勢反射障害）に及ぼす影響について

機構は、本剤が PD の運動症状に及ぼす影響について、以下のように考える。有効性評価が主要な目的の試験ではない S187-3-004 試験においては最終評価時における UPDRS パート III スコアはベースラインに比べ改善する傾向を認めたが、M12-921 試験及び M12-923 試験において得られた UPDRS パート III スコアのベースラインからの変化に一貫した傾向が認められなかったこと、また、S187-3-001/S187-3-102 試験において経口製剤群と比較して本剤群の UPDRS パート III スコアの改善は認められなかったこと

〔7.R.3.2 運動症状の日内変動に対する効果及びその臨床的意義について〕の項の表 46 及び 47 参照)を考慮すると、本剤が PD の運動症状の改善効果を有するとは判断できない。したがって、本剤はあくまで進行期 PD 患者における wearing-off 現象の改善のために使用されるべきものであり、PD の運動症状の改善のために用いられるべきではない旨を添付文書における効能・効果若しくは効能・効果に関連する使用上の注意の項で適切に注意喚起する必要があると判断するが、具体的な記載内容については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による有効性への影響について

機構は、国内外臨床試験において、前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、本剤投与期間中に併用された LC 配合錠を除く PD 治療薬の種類及び用法・用量、並びに本剤の投与量が被験者毎に大きく異なることから、これらの差異が本剤の有効性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量が本剤の有効性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量の、前治療のレボドパ量別の結果は表 48 に示すとおりであり、いずれの試験においてもベースラインから最終評価時までの標準化された OFF 時間の変化量及びその他の評価項目について、前治療のレボドパ量別の結果に差は認められなかった。

表 48：前治療のレボドパ量別の OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量 (FA Dataset)

		M12-921 試験 ^a (本剤)	S187-3-001/S187-3-002 試験 ^b		S187-3-004 試験 ^c (本剤)
			本剤群	経口製剤群	
低用量集団	例数	14	18	17	141
	ベースライン時の OFF 時間 ^d (時間/日)	7.78±2.413	6.21±1.70	6.44±1.78	6.7±2.41
	OFF 時間 ^d のベースライン からの変化量 (時間/日)	-4.61±2.856	-3.12±2.91	-3.00±2.61	-4.5±2.8
高用量集団	例数	15	37	20	164
	ベースライン時の OFF 時間 ^d (時間/日)	6.98±2.1023	7.14±2.43	6.77±1.88	6.9±2.34
	OFF 時間 ^d のベースライン からの変化量 (時間/日)	-4.66±3.214	-3.43±3.44	-1.39±2.00	-4.4±3.0

平均値±標準偏差

a：LC 配合錠投与前の経口レボドパ含有製剤の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値：608 mg) が 600 mg 未満の集団を低用量集団、600 mg 以上の集団を高用量集団とした。

b：本剤投与開始前の LC 配合錠の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値：1062 mg) が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。

c：本剤投与開始前の LC 配合錠の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値：1086 mg) が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。

d：標準化された 1 日あたりの OFF 時間

② LC 配合錠を除く PD 治療薬との併用が本剤の有効性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量の、本剤投与期間中の併用薬の有無別の結果は表 49 に示すとおりであった。M12-921 試験において、LC 配合錠を除く PD 治療薬を本剤投与期間中に使用した被験者は 1 例のみ (ロチゴチン) であったが、当該被験者におけるベースラインから最終評価時までの標準化された OFF 時間の変化量は、それ以外の被験者と大きく異ならなかった。S187-3-001/S187-3-002 試験では、本剤単独投与例における標準化された OFF 時

間のベースラインから最終評価時までの変化量は改善を示さなかったが、本剤単独投与例は本剤群 6 例及び経口製剤群 2 例のみであり、症例数が PD 治療薬併用投与例に偏ったことによる患者背景の違いが影響したと考えられる。S187-3-004 試験において、最終評価時までの本剤単独投与例及び PD 治療薬併用投与例における標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量に差は認めなかった。また、いずれの試験においても、副次評価項目についても、本剤単独投与例と PD 治療薬併用投与例の間に差は認めなかった。

表 49 : LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用の有無別の
OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量 (FA Dataset)

		M12-921 試験 ^a (本剤)	S187-3-001/S187-3-002 試験 ^b		S187-3-004 試験 ^c (本剤)
			本剤群	経口製剤群	
併用無	例数	28	6	2	238
	ベースライン時の OFF 時間 ^a (時間/日)	7.32±2.29	4.73±1.00	6.34±2.96	6.8±2.27
	OFF 時間 ^a のベースライン からの変化量 (時間/日)	-4.65±3.05	0.70±3.13	-0.79±1.56	-4.7±2.8
併用有	例数	1	29	29	69
	ベースライン時の OFF 時間 ^a (時間/日)	8.7	6.65±1.66	6.94±2.05	6.6±2.67
	OFF 時間 ^a のベースライン からの変化量 (時間/日)	-2.7	-4.10±2.48	-2.04±2.37	-3.6±3.2

平均値±標準偏差

a : 標準化された 1 日あたりの OFF 時間

③ 本剤の投与量が本剤の有効性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における標準化された OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量の、本剤の経胃瘻空腸内投与期間中における本剤の 1 日平均レボドパ投与量別の結果は表 50 に示すとおりであり、いずれの試験においても、ベースラインから最終評価時までの標準化された OFF 時間の変化量及びその他の評価項目について、本剤の投与量による差は認められなかった。

表 50 : 本剤の経胃瘻空腸内投与期間中の本剤の平均レボドパ投与量別の
OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量 (FA Dataset)

		M12-921 試験 ^a (本剤)	S187-3-001/S187-3-002 試験 ^b		S187-3-004 試験 ^c (本剤)
			本剤群	経口製剤群	
低用量集団	例数	14	25	12	100
	ベースライン時の OFF 時間 ^d (時間/日)	7.59±2.747	6.46±1.87	6.63±1.94	6.6±2.17
	OFF 時間 ^d のベースライン からの変化量 (時間/日)	-4.55±3.578	-3.50±2.95	-2.30±2.70	-4.3±2.7
高用量集団	例数	15	10	19	207
	ベースライン時の OFF 時間 ^d (時間/日)	7.15±1.770	5.98±1.31	7.08±2.17	6.9±2.46
	OFF 時間 ^d のベースライン からの変化量 (時間/日)	-4.72±2.451	-2.72±3.67	-1.74±2.11	-4.5±3.0

平均値±標準偏差

a : 本剤 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1183 mg) が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。

b : 本剤 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1117 mg) が 1250 mg 未満の集団を低用量集団、1250 mg 以上の集団を高用量集団とした。

c : 本剤 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1478 mg) が 1250 mg 未満の集団を低用量集団、1250 mg 以上の集団を高用量集団とした。

d : 標準化された 1 日あたりの OFF 時間

以上①～③より、申請者は、前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、本剤と LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用の有無、及び本剤の投与量の違いが本剤の有効性に影響を及ぼすことはないと説明した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で組み入れられた進行期 PD 患者の重症度、罹病期間等は非常に多様であり（「7.R.2.2 海外臨床試験成績の利用について」の項の表 45 参照）、本剤は、医療現場においても、多様な背景を有する患者に使用されることが想定されるが、申請者の説明を考慮すると、本剤開始前に使用されていた経口レボドパ含有製剤の投与量、LC 配合錠を除く PD 治療薬と本剤との併用の有無、及び本剤の投与量によって、本剤の有効性に差異が生じる可能性は大きくないことが想定される。したがって、国内外臨床試験で共通の選択基準であった「既存の PD 治療薬の最適化によっても運動症状の日内変動の十分なコントロールが得られなかった進行期 PD 患者」が適切に選択された上で、wearing-off 現象の改善を目的として本剤が導入される場合においては、患者背景によらず安定した有効性が期待できると判断する。

7.R.3.5 本剤使用中のレボドパ総投与量について

機構は、M12-921 試験において本剤導入後に 1 日レボドパ総投与量が増加したこと（「7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項の表 19 参照）に関して、1 日レボドパ総投与量が増加しても本剤に切り替えることの臨床的意義が損なわれないといえるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の意義はレボドパ量を減少させることではなく、狭くなった患者の治療域に薬剤濃度を安定させることで運動症状の日内変動を改善することであり、実際に、M12-921 試験において本剤導入後はレボドパ換算量でより高用量となったにも関わらず、ベースラインから最終評価時までの標準化された OFF 時間の短縮が示されており、有効性が認められた。したがって、本剤の臨床的意義が損なわれることはないものと判断する。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験のいずれにおいても本剤導入により 1 日レボドパ総投与量は増加しているが、本剤導入後に OFF 時間の短縮が認められている。したがって、申請者が説明するとおり、狭まったレボドパ治療域を有する進行期 PD 患者において、wearing-off 現象の改善を目的として本剤を導入することで、運動症状の日内変動を適切に管理できるものと判断する。また、本剤の長期投与時の安全性を評価した M121-923 試験及び S187-3-004 試験において、維持用量決定後は最終評価時に至るまでの間、本剤中の 1 日レボドパ総投与量は増加せず一定量に維持されていた（M12-923 試験の 1 日レボドパ総投与量（平均値±標準偏差）：用量調整最終日 1146.0±588.23 mg→PEG-J 投与期 52 週時 1126.8±469.55 mg、S187-3-004 試験の 1 日レボドパ総投与量（平均値±標準偏差）：用量調整最終日 1537.0±585.22 mg→PEG-J 投与期 54 週時 1549.7±555.54 mg）。本剤により高用量のレボドパが長期にわたり投与されることによる多発ニューロパチーを含む有害事象についての懸念はあるが（「7.R.4.3 ニューロパチーについて」の項参照）、本剤導入により有害事象が明らかに増加することはなかった（「7.R.4.2 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による安全性への影響について」の項参照）ことから、本剤により 1 日レボドパ総投与量が増加することは、本剤のベネフィットを否定するものではないと考え、本剤を医療現場に提供する意義はあるものと判断する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 医療機器の不具合及び処置に関連する有害事象について

機構は、国内外臨床試験における医療機器の不具合及び医療機器又は処置に関連する有害事象について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の各臨床試験における医療機器の不具合及び医療機器又は処置に関連する有害事象は表 51 のとおりであった。不具合の多くでは有害事象を伴ったが、中止に至った不具合は 6%以下と低く、これらの事象のほとんどは軽度から中等度であり短期間に回復した。

また、医療機器の不具合及び医療機器又は処置に関連する有害事象の発現時期は PEG-J チューブの留置から 2 週間以内が多く、それ以降は減少した。また、国内外臨床試験における医療機器又は処置に関連する重篤な有害事象は、M12-921 試験 2 例（医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔、腹痛）、M12-923 試験 3 例（医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔・腹膜炎、腸閉塞、腹痛）、海外第Ⅲ相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験、S187-3-003 試験、S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験（S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験を完了した被験者を対象とした非盲検非対照継続投与試験）の併合）の PEG-J の留置を行った 395 例中 54 例（13.7%）（主な事象は医療機器挿入合併症 28 例、腹痛 13 例、腹膜炎 11 例、気腹 9 例）であり、国内外で大きく異なるものではなかった。重篤な有害事象による試験中止例は少なく、多くの重篤な有害事象は回復していたことから、医療機器に関する重篤な有害事象は適切に対処され、多くの被験者が継続可能であったことを示している。

以上より、日本人を対象とした M12-921 試験及び M12-923 試験における医療機器の不具合及び医療機器又は処置に関連のある有害事象は国内外で大きく異なるものではなく、外国人と比較して日本人でリスクが大きくなることはないと考える。

表 51：国内外臨床試験における医療機器の不具合及び医療機器又は処置に関連する有害事象

	M12-923 試験 (30 例)	海外第Ⅲ相試験 ^a (425 例)
全ての医療機器の不具合	96.7 (29)	87.5 (372)
有害事象を伴う不具合	90.0 (27)	67.5 (287)
投与中止に至った不具合	3.3 (1.3)	4.0 (17)
投与中断に至った不具合	26.7 (8)	11.3 (48)
ポンプの交換を伴う不具合	36.7 (11)	40.2 (171)
PEG チューブの交換を伴う不具合	3.3 (1)	16.5 (70)
J チューブの交換を伴う不具合	73.3 (22) ^b	40.5 (172)
医療機器又は処置に関連する有害事象	96.7 (29)	69.4 (295)

% (例数)

医療機器又は処置に関連する有害事象は以下のとおりとした。

M12-923 試験：MedDRA version 17.1 CMQ で「消化器障害及び手技に関連する有害事象」に該当する事象。

海外第Ⅲ相試験：MedDRA version 14.0 CMQ で「処置及び機器関連有害事象」に該当する事象。

a：S187-3-001/S187-3-002 試験、S187-3-003 試験、S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験の併合。

b：M12-923 試験の日本人に対してのみ J チューブの 6 カ月毎に定期交換することが規定され、定期交換も不具合として集計された。

また、国内外臨床試験において、医療機器屈曲、医療機器閉塞、医療機器位置異常等の医療機器の不具合に関連する有害事象や、腹膜炎、消化管穿孔等の処置に関連する有害事象が多く認められたことについて、申請者は、以下のように説明した。医療従事者向け研修プログラムの提供、及び患者向け資料の配布を行い、各事象について注意喚起及び情報提供を図ることとする。医療機器の屈曲、閉塞の予防策及び対処として、患者及び医療従事者に対して、ポンプ取付け部近位のカセットチューブがねじれやすいこと、投与中にチューブ閉塞の可能性を知らせるアラーム音が鳴った場合には、本剤の投与を一時

停止し、チューブにねじれ、屈曲、閉塞等がないか確認し、本剤の投与を再開してもアラーム音が鳴る場合は医療機関に連絡することを注意喚起する。さらに、医療従事者に対しては、体内でのチューブの屈曲やねじれ等の閉塞については、X線透視下で確認するよう注意喚起する。また、留置位置異常の予防策として、医療従事者に対して、PEG-Jチューブの留置時にX線透視下でJチューブの先端位置を確認する際にチューブのたわみやねじれがないことを確認し、たわみが多くある場合はX線透視下に余分な長さのチューブを引き出して適切な長さとなるよう調整すること、ねじれがある場合はJチューブを回してねじれの解消を行うことを注意喚起する。患者に対しても、カセットチューブとJチューブを接続する際は、Jチューブ側を回さずカセットチューブ側を回すよう指導する。腹膜炎の予防策として、医療従事者に対して、PEGの術前に抗生物質を予防投与するとともに、外部固定版により胃壁と腹壁を密着固定させるよう注意喚起する。誤嚥性肺炎の予防策として、医療従事者に対して、術前に口腔内の衛生を確保し、PEGの術中に積極的に胃内容物の吸引操作を実施するよう注意喚起する。消化管穿孔の予防策として、医療従事者に対して、PEGの術中に胃壁が適切に腹壁に密着していることを光源で確認した上で、チューブの留置を可視下で進めるとともに、ガイドワイヤーを適切に使用するよう注意喚起する。

さらに、医療機器のトラブルに対応できるよう、24時間体制のコールセンターを設置する。さらに、医療機器の不具合時等に備えて患者は常にLC配合錠を携帯する必要があること、医療機器の不具合が生じた場合には本剤の使用を一時中止し医療機関に連絡すること、またその問題が解決するまでLC配合錠を服用することを医療従事者から患者に指導するよう、情報提供を行うこととする。

機構は、以下のように考える。日本人を対象としたM12-921試験及びM12-923試験は海外臨床試験に比べて症例数が少なく、国内外臨床試験の成績の比較には限りがあるが、処置及び医療機器に関連する有害事象の種類や重症度は概ね類似しており、日本人において特段の懸念されるような事象は認められないことから、本剤使用時の医療機器の不具合や医療機器又は処置に関連する有害事象に対する日本人のリスクは欧米人に比べて特に高いものではないと判断する。しかしながら、本剤投与にあたって医療機器及び処置に関連した誤嚥性肺炎、消化管穿孔及び腹膜炎等の致命的な有害事象が起り得ることから、医療従事者は患者の症状に変化がないか慎重に観察するとともに、本剤を使用する際には、医師や看護師等の医療従事者だけでなく、患者及び介護者も含めて本剤の取扱いや発生する可能性のある医療機器の不具合及び有害事象に対する予防策及び対処法についての研修や指導を事前に行うこと、また、医療機器の不具合に対する予防策及び対処法を含めた胃瘻造設のアフターケアに関する資料を作成し、医療従事者及び患者並びに介護者に対して周知を徹底することが重要である。現在申請者より説明されている医療機器の不具合や処置に関連する有害事象に対する予防策及び対処法は概ね妥当なものと判断するが、より詳細な注意喚起及び情報提供の方法については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、医療機器の不具合発生時等、本剤の投与を一時中断するような場合に備えてLC配合錠を携帯することは重要な点であり、添付文書において注意喚起することが適切と判断する。

7.R.4.2 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、併用薬の有無、本剤の投与量による安全性への影響について

機構は、国内外臨床試験において、前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、本剤投与期間中に併用されたLC配合錠を除くPD治療薬の種類及び用法・用量、並びに本剤の投与量が被験者毎に大きく異なることから、これらの差異が本剤の安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量が本剤の安全性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における前治療のレボドパ量別の有害事象の発現割合は表52に示すとおりであり、いずれの試験においても、有害事象の発現状況に前治療のレボドパ量による臨床的に意義のある差異は認められなかった。なお、S187-3-004試験では、前治療のレボドパ量が低用量の集団と比較して高用量の集団でパーキンソン病の発現率が高かったが、これは、本剤によるものではなく高用量の集団で重度のPD患者がより多く含まれていたことが原因と推察され、当該有害事象を発現した患者はいずれも有害事象を理由に試験を中止しておらず、一過性で回復していることから安全性上許容できるものとする。

表 52：前治療のレボドパ量別の有害事象（安全性解析対象集団）

		M12-923 試験 ^a	S187-3-001/S187-3-002 試験 ^b		S187-3-004 試験 ^c
		(本剤)	本剤群	経口製剤群	(本剤)
例数	低用量	14	19	13	168
	高用量	16	18	21	184
有害事象	低用量	100 (14)	100 (19)	100 (13)	89.9 (151)
	高用量	100 (16)	88.9 (16)	100 (21)	91.8 (169)
悪心	低用量	21.7 (3)	21.1 (4)	7.7 (1)	20.2 (34)
	高用量	6.3 (1)	38.9 (7)	28.6 (6)	15.2 (28)
ジスキネジア	低用量	21.7 (3)	10.5 (2)	15.4 (2)	7.1 (12)
	高用量	12.5 (2)	11.1 (2)	9.5 (2)	10.9 (20)
パーキンソン病	低用量	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	4.8 (8)
	高用量	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	12.5 (23)
うつ病	低用量	7.1 (1)	21.1 (4)	0 (0)	8.3 (14)
	高用量	6.3 (1)	0 (0)	4.8 (1)	7.6 (14)

% (例数)

- a: LC 配合錠投与前の経口レボドパ含有製剤の1日量から算出したレボドパ量（平均値：650 mg）が 600 mg 未満の集団を低用量集団、600 mg 以上の集団を高用量集団とした。
- b: 本剤投与開始前の LC 配合錠の1日量から算出したレボドパ量（平均値：1062 mg）が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。
- c: 本剤投与開始前の LC 配合錠の1日量から算出したレボドパ量（平均値：1086 mg）が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。

② LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用が本剤の安全性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における、本剤投与期間中の LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 53 に示すとおりであった。M12-921 試験及び M12-923 試験において、LC 配合錠を除く PD 治療薬を本剤投与期間中に併用した被験者はそれぞれ 6.5% (2/31 例) 及び 46.7% (14/30 例) であり、有害事象の発現率に関して本剤単独投与例と併用投与例の間に臨床的に意義のある差異は認められなかった。S187-3-001/S187-3-002 試験では、本剤単独投与例は本剤群 6 例及び経口製剤群 2 例のみと、併用投与例に偏った症例数であるため評価は困難であるが、併用薬の有無による顕著な違いは認められなかった。S187-3-004 試験において、54 週間の本剤投与期間中の全ての有害事象の発現率に関して、本剤単独投与例と併用投与例の間に臨床的に意義のある差異は認めなかった。なお、S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験では、本剤単独投与例に比べて本剤併用投与例でジスキネジアの発現割合が高かった。S187-3-001/S187-3-002 試験では少数例のため評価が偶発的な可能性も考えられること、ジスキネジアの発現した症例においても OFF 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の延長が確認されていること、S187-3-004 試験では本剤併用投与例で本剤単独投与例に比べて PD の罹病歴が長く長期のドパミン製剤による治療に起因したものと考えられることから、本剤単独投与例と本剤併用投与例で臨床的に意義のある違いはないものとする。

表 53 : LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用の有無別の有害事象 (安全性解析対象集団)

		M12-923 試験 (本剤)	S187-3-001/S187-3-002 試験		S187-3-004 試験 (本剤)
			本剤群	経口製剤群	
例数	併用無	16	6	2	248
	併用有	14	31	32	76
有害事象	併用無	100 (16)	88.3 (5)	2 (100)	90.7 (225)
	併用有	100 (10)	96.8 (30)	32 (100)	94.7 (72)
悪心	併用無	12.5 (2)	33.3 (2)	0 (0)	15.7 (39)
	併用有	14.3 (2)	29.0 (9)	21.9 (7)	19.7 (15)
ジスキネジア	併用無	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	6.5 (16)
	併用有	21.4 (3)	12.9 (4)	12.5 (4)	19.7 (15)
パーキンソン病	併用無	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.3 (18)
	併用有	0 (0)	3.2 (1)	3.1 (1)	11.8 (9)
うつ病	併用無	1 (6.3)	16.7 (1)	0 (0)	6.9 (17)
	併用有	1 (7.1)	9.7 (3)	3.1 (1)	10.5 (8)

% (例数)

③ 本剤の投与量が本剤の安全性に及ぼす影響について

国内外臨床試験における本剤の経胃瘻空腸内投与期間中の本剤の投与量別の有害事象の発現割合は表 54 のとおりであった。M12-923 試験において、本剤の投与量によらず、有害事象の発現状況に臨床的に意義のある差異は認められなかった。S187-3-001/S187-3-002 試験においては、本剤の投与量によらず、有害事象の発現状況に臨床的に意義のある差異は認められなかったが、S187-3-004 試験では、パーキンソン病 (OFF 時間の延長、PD 症状の悪化等)、体重減少及びうつの発現率が本剤低用量集団よりも本剤高用量集団で高かった。当該試験においては、本剤高用量集団の患者の方が低用量集団と比較して病歴にうつ病及び多発ニューロパチーが多く含まれており、また前治療のレボドパ量が高用量であったことから、基礎疾患である PD がより重度であった可能性があるが、本剤高用量集団で発現率が高かった有害事象があることも考慮し、他の経口レボドパ含有製剤と同じように、本剤を開始した場合、医師は患者の症状の変化を観察し、症状の管理のために選択する用量のリスクとベネフィットを慎重に比較検討すべきと考える。

表 54 : 本剤の経胃瘻空腸内投与期間中の本剤の投与量別の有害事象 (安全性解析対象集団)

		M12-923 試験 ^a (本剤)	S187-3-001/S187-3-002 試験 ^b		S187-3-004 試験 ^c (本剤)
			本剤群	経口製剤群	
例数	低用量	10	27	15	129
	高用量	20	10	19	221
有害事象	低用量	100 (10)	96.3 (26)	100 (15)	89.1 (115)
	高用量	100 (20)	90.0 (9)	100 (19)	92.8 (205)
悪心	低用量	10.0 (1)	29.6 (8)	6.7 (1)	16.3 (21)
	高用量	15.0 (3)	30.0 (3)	31.6 (6)	18.6 (41)
ジスキネジア	低用量	0 (0)	11.1 (3)	13.3 (2)	10.9 (14)
	高用量	25.0 (5)	10.0 (1)	10.5 (2)	8.1 (18)
パーキンソン病	低用量	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	4.7 (6)
	高用量	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	11.3 (25)
うつ病	低用量	10.0 (1)	14.8 (4)	0 (0)	5.4 (7)
	高用量	5.0 (1)	0 (0)	5.3 (1)	9.5 (21)

% (例数)

a : 本剤の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1183 mg) が 1000 mg 未満の集団を低用量集団、1000 mg 以上の集団を高用量集団とした。

b : 本剤の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1117 mg) が 1250 mg 未満の集団を低用量集団、1250 mg 以上の集団を高用量集団とした。

c : 本剤の 1 日量から算出したレボドパ量 (平均値 : 1478 mg) が 1250 mg 未満の集団を低用量集団、1250 mg 以上の集団を高用量集団とした。

以上①～③より、申請者は、前治療の経口レボドパ含有製剤の投与量、本剤と LC 配合錠を除く PD 治療薬の併用の有無、及び本剤の投与量の違いが本剤の安全性に大きな影響を及ぼすことはないことを説明した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を考慮すると、本剤開始前に使用されていた経口レボドパ含有製剤の投与量、及び LC 配合錠を除く PD 治療薬と本剤との併用の有無によって、本剤の安全性に差異が生じる可能性は大きくないことが想定される。海外臨床試験においては、前治療の経口レボドパ含有製剤中のレボドパ量が高用量の患者で PD 症状の悪化が、他の PD 治療薬との併用のある患者ではジスキネジアの発現が、本剤が高用量となる PD 患者においては、PD の症状の悪化、体重減少及びうつつの発現が多く認められたが、これらは既存の経口レボドパ含有製剤を使用している進行期 PD 患者においても同様に認められる事象であり、本剤に特有の懸念事項ではないと判断する。したがって、本剤を高用量で使用している間は特に注意が必要であると判断するが、既存の経口レボドパ含有製剤を使用する場合と同様の注意喚起や情報提供により対応可能であるものと判断する。

7.R.4.3 ニューロパチーについて

機構は、国内外臨床試験において認められたニューロパチーの発現時期、重症度及び発現した患者背景を考慮した上で、特定の患者に対する注意喚起や本剤使用中のビタミン等のモニタリングを含めた予防策及び対処法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。多発ニューロパチーに該当する事象は、表 55 のとおりであり、M12-923 試験においては台湾人 1 例（神経根障害・筋力低下）、S187-3-001/S187-3-002 試験では、本剤群 1 例（平衡障害・感覚鈍麻・錯感覚）、経口製剤群 3 例（平衡障害・会話障害、無力症、末梢性ニューロパチー）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。また、海外臨床試験（S187-3-003 試験、S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験）においては 6.6%（27/412 例）に多発ニューロパチーに該当する事象が認められ、27 例中 7 例の重症度は重度（ギラン・バレー症候群が認められた 1 例を含む）であり、5 例の転帰は回復であった。また、27 例中 10 例はニューロパチー又はその既知のリスクファクター（ビタミン B6 及び B12 の欠乏、糖尿病及び甲状腺機能低下症等）を含む病歴を有していた。国内外臨床試験で認められたニューロパチーの発現頻度は、海外における PD 患者のニューロパチーの有病率（37.8%～55.1%）（Neurology 2011; 77: 1947-50、Ann Neurol 2010; 67: 28-36）に比べて低かった。なお、本剤の海外製造販売後（2004 年 1 月 21 日～2015 年 10 月 1 日）における多発ニューロパチー（MedDRA version 14.0 SMQ（狭義検索）で「ギラン・バレー症候群」及び「末梢性ニューロパチー」に該当する事象）の報告件数は 1,936 件であった（20,791 人年）。レボドパ及びカルビドパ水和物が末梢神経系に与える毒性機序は明確にはされておらず、海外第Ⅲ相試験において設置された多発ニューロパチーについての独立判定委員会によると、本剤の投与回数及び用量とニューロパチーの発現に因果関係は認められなかった。また、ビタミン B6 及び B12 欠乏はほとんどの報告例でニューロパチーと関連していたが、ビタミン補給がニューロパチーの進行抑制あるいは症状改善をもたらすかどうか結論付けるほどのデータは十分ではないと判断された。ある程度進行した PD 患者においては健常人に比べニューロパチーの発現頻度は高いと報告されているが、その原因として、ニューロパチーが原疾患の一部として起こりうる事象であるのか、PD 患者が使用しているレボドパ製剤が影響しているのかどうかは明確ではなく、さらにレボドパ及びカルビドパ水和物とビタミン等の欠乏症及び多発ニューロパチーとの因果関係は明確ではないこと（Neurology 2011; 77: 1947-50、Ann Neurol 2010; 67: 28-36）を考慮すると、ビタミン等の

モニタリング及び補充療法については、本剤の使用に関わらずビタミン欠乏症を呈した患者に適切に行われるべきであると考え。

表 55：国内外の臨床試験における多発ニューロパチーの発現状況

	M12-923 試験 (本剤) (30 例)	S187-3-001/S187-3-002 試験		海外第Ⅲ相試験 ^a (本剤) (412 例)	
		本剤群 (37 例)	経口製剤群 (34 例)		
発現割合	3.3 (1)	2.7 (1)	8.8 (3)	6.6 (27)	
重症度	軽度・中等度	3.3 (1)	2.7 (1)	8.8 (3)	4.9 (20)
	重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (7)
重度のギラン・バレー症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	
転帰	回復	0 (0)	2.7 (1)	2.9 (1)	1.2 (5)
	未回復	3.3 (1)	0 (0)	5.9 (2)	5.3 (22)

% (発現例数)

各試験において多発ニューロパチーに該当する事象は以下のとおりとした。

M12-923 試験：MedDRA version 17.1 SMQ で「ギラン・バレー症候群」、「末梢性ニューロパチー」に該当する事象。

S187-3-001/S187-3-002 試験：MedDRA version 14.0 SMQ (広義検索) で「ギラン・バレー症候群」及び「末梢性ニューロパチー」に該当する事象。

海外第Ⅲ相試験：MedDRA version 14.0 SMQ (狭義検索) で「ギラン・バレー症候群」及び「末梢性ニューロパチー」に該当する事象。

a：S187-3-003 試験、S187-3-004 試験及び S187-3-005 試験の併合 (非盲検投与期の結果)

機構は、以下のように考える。PD 患者の罹病期間や重症度、レボドパを含めた PD 治療薬の用法・用量等の患者背景は多様であり、本剤の国内外臨床試験におけるニューロパチーの発現頻度を、PD 患者におけるニューロパチーの発現割合について調べた文献報告と比較することについては限界がある。国内臨床試験においては重度のニューロパチーは認められなかったが、海外臨床試験において重度のギラン・バレー症候群を含む重度のニューロパチー及び未回復のニューロパチーを認め、頻度は低いながらも不可逆的若しくは生命に関わる重大な有害事象が生じる懸念がある。本剤使用中は 1 日レボドパ総投与量が高用量となる可能性があること (「7.R.3.5 本剤使用中のレボドパ総投与量について」の項参照)、高用量のレボドパがニューロパチーの発現に与える影響については完全には否定できないこと (Ann Neurol 2010; 67: 28-36)、及び本剤の米国添付文書においてニューロパチーの発現リスクについて注意喚起されていることを考慮すると、本邦の添付文書においてもニューロパチーの発現リスクに関して注意喚起を行う必要がある。また、ビタミン B6、B12 及び葉酸の欠乏に関しては、これらはニューロパチーの重要なリスクファクターであり、特にビタミン B12 欠乏症は M12-921 試験及び M12-923 試験の組入れ時の除外基準であった。ビタミン等の定期的なモニタリング及び補充療法が本剤におけるニューロパチーの予防及び改善に有用であるかどうかに関するエビデンスは十分ではないことから、ビタミン値のモニタリング頻度を一律に規定することは困難であるが、臨床試験成績及び事象の重大性を考慮すると、本剤の使用前及び使用中においてはビタミン B6、B12 及び葉酸の血清中濃度に注意し、低下を認めた患者においては必要に応じてビタミン補充療法を行うことが適切と判断するが、機構の判断の適切性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、申請時効能・効果である「通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病」について、「通常の薬物療法」の内容を説明した上で、本剤の投与対象となる患者について説明するよう求めた。

申請者は、PD 治療ガイドライン（2011 年度版）において、本剤の投与対象となる進行期 PD 患者ではレボドパの頻回投与、ドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬及びゾニサミドを個々の患者に応じて適切に組み合わせ、増量を図ることが推奨されていることから、「通常の薬物療法」とはこれらを指しており、これらの薬物コントロールを行っても効果不十分の患者に対して本剤を使用することを想定していると説明した。

機構は、本剤の対象となる PD 患者の H&Y 分類上の重症度についてどのように考えるのか説明した上で、効能・効果において H&Y 分類を規定する必要があるか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。M12-921 試験では、OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者を対象に実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。M12-923 試験においては、選択基準として H&Y 分類を規定していなかったが、M12-925 試験から参加した 1 例（OFF 時の H&Y 分類 2.5）を除き、OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 であった。海外 S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験では、H&Y 分類は選択基準として設定されておらず、ON 時の H&Y 分類のみが評価されたため、H&Y 分類 1～5 の多様な患者が組み入れられたが、国内外臨床試験におけるベースライン時の OFF 時間等の患者背景は国内外で類似していた（「7.R.2.2 海外臨床試験成績の利用について」の項の表 45 参照）。また、国内外臨床試験において、一貫して同程度の有効性を示し（「7.R.3.2 運動症状の日内変動に対する効果及びその臨床的意義について」の項の表 46 及び表 47 参照）、安全性プロファイルも大きく異ならなかった。なお、海外では OFF 時の H&Y 分類が 3 以下の患者に対しても本剤が使用され、OFF 時間の減少が認められた例が報告されており、安全性上の懸念は特段報告されていない（*Neurology* 2005; 64: 216-23、*Parkinsonism and Related Disorders* 2010; 16: 218-21）。以上のように、M12-921 試験で対象とした OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者が本剤の主な投与対象と考えるが、臨床試験では H&Y 分類の規定の有無に関わらず本剤の投与に適した患者を選択可能であったこと、H&Y 分類は医療機関により評価時期（OFF 時もしくは ON 時）が一貫していないことを考慮すると、効能・効果において H&Y 分類を規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験では、既存の PD 治療薬で最適化した治療で十分な効果が得られない運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者を対象として本剤の有効性が示されていること、本剤の投与には侵襲性を伴う胃瘻造設が必要であり、処置及び医療機器に関連する有害事象等が認められること（「7.R.4.1 医療機器の不具合及び処置に関連する有害事象について」の項参照）を考慮すると、本剤は、患者毎に最適化された最大限の PD に対する薬物療法を行っても十分な効果が得られない PD 患者に対して使用するとした申請者の方針は適切と判断する。

また、国内外臨床試験（M12-921 試験、S187-3-001/S187-3-002 試験、S187-3-004 試験）においては、主要評価項目として OFF 時間が設定され、いずれの試験においても OFF 時間の一貫した改善が認められたことから、本剤は PD の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善に対して使用できるものと判断する。

本剤の投与対象となる PD 患者の H&Y 分類については、次のように判断する。日本人を対象とした M12-921 試験及び M12-923 試験では、OFF 時における H&Y 分類が 4 又は 5 であることが選択基準として設定され、本剤の有効性及び安全性が示された。海外臨床試験においては H&Y 分類が選択基準としては規定されていなかったため、H&Y 分類別に国内外の試験成績を比較することはできないが、国内外臨床試験におけるベースライン時の OFF 時間等の患者背景は国内外で類似していたことを考慮すると、患者層は類似していたと推察され、国内外臨床試験において、本剤の有効性及び安全性に大きな違いは

みられなかった。したがって、本剤を OFF 時における H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者に対して投与することは可能と判断する。本剤のリスク・ベネフィットを考慮すると、投与対象である進行期 PD 患者が適切に選択される必要があり、本剤の適用の可否の判断にあたっては、患者の年齢、PD の罹病期間、既存の PD 治療薬による治療歴（期間、種類、用法・用量の推移等）、重症度（1 日平均 OFF 時間等の運動症状の日内変動の程度）は重要な指標になるため、これらの情報を正確に把握し、適切に評価することが必要不可欠である。H&Y 分類を評価することは、対象患者を適切に選択する上で有用であるが、医療現場において厳密に H&Y 分類を評価することは困難な場合があることも考慮すると、H&Y 分類を効能・効果で規定しないことは妥当と判断する。また、効能・効果に H&Y 分類を規定しない場合、医療現場において OFF 時の H&Y 分類が 3 以下の患者にも本剤が使用される可能性も想定されるが、海外においては OFF 時の H&Y 分類が 3 以下の患者に対しても本剤の投与経験があり、有効性が示されたとの報告があること、安全性上の懸念は特段報告されていないことから、このような患者に対して本剤を使用した場合においても本剤の有効性及び安全性が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。以上より、日本人 PD 患者において本剤の有効性及び安全性が示されているのは OFF 時における H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者であることを適切に情報提供する必要があるが、本剤の効能・効果において、H&Y 分類上の規定を設けないことは可能と判断する。しかしながら、上述したように本剤の適用の可否については患者背景及び本剤のリスク・ベネフィットを考慮した上で、慎重に判断する必要がある。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

7.R.6 用法及び用量について

7.R.6.1 朝の投与量について

機構は、朝の投与量の設定根拠及びその妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。朝の投与は、血中レボドパ濃度を治療域内に速やかに到達させることを目的として、ボーラス投与することとした。また、投与初日からジスキネジアが発現すると本剤の用量調整が困難になり、ジスキネジアが消失するまで時間がかかるため調整期間も長期化することから、これらを避けるため、前日朝の経口レボドパ量よりも低い用量から徐々に用量を上げる調整が適切であると判断し、本剤開始時の朝の投与量を設定することとした。S187-3-004 試験においては、表 56 に示すように前日朝の経口レボドパ量の 60～80%とする規定を設定し、S187-3-001/S187-3-002 試験においては、前日朝の経口レボドパ量に関わらず、その 80%と規定した。M12-925 試験、M12-921 試験においては、M12-925 試験が日本人にはじめて本剤を投与する臨床試験であったことや、本剤（レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 4:1）は本邦における LC 配合錠（レボドパ及びカルビドパの配合比は 10:1）と比較してカルビドパの割合が高いため、末梢でのレボドパの分解が少ないと考えたこと等から、S187-3-004 試験と同様の規定とした。

表 56 : S187-3-004 試験及び M12-925 試験、M12-921 試験における
本剤投与開始時の朝のレボドパ量

前日朝の経口レボドパ量	本剤の朝のレボドパ量
200 mg 以下	(前日朝の経口レボドパ用量×0.8) mg
201 mg 以上 399 mg 以下	(前日朝の経口レボドパ用量×0.7) mg
400mg 以上	(前日朝の経口レボドパ用量×0.6) mg

また、投与 2 日目以降の朝の投与量の用量調整については、M12-921 試験、M12-923 試験、S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験においては、本剤の用量調整期間が長期化しないよう、海外臨床試験及び海外における臨床経験に基づき、前日朝の投与 1 時間後の反応が不十分な際には、前日朝の投与量が 6 mL 以下の場合は 1 mL 毎、6 mL を超えている場合は 2 mL 毎に増量し、日常生活に支障をきたすジスキネジアがある場合は減量する規定とした。

さらに、本剤の海外における臨床経験の規定や、本邦の医療現場における PD 患者の経口レボドパ含有製剤の朝の投与量のほとんどがレボドパとして 100~200 mg の範囲内であることも考慮し、M12-921 試験では、本剤投与期間中の朝の投与量の範囲は通常レボドパとして 100~200 mg（本剤投与量として 5~10 mL）、最大レボドパとして 300 mg（本剤投与量として 15 mL）と設定した。

このような規定で実施された国内外臨床試験において、本剤の朝のレボドパ量は表 57 のとおりであり、これらの臨床試験で本剤の有効性及び安全性が示された。

表 57：国内外臨床試験における経胃瘻空腸内投与期間中の
本剤の朝の投与量（レボドパ換算）（mg/日）（安全性解析対象集団）

	M12-921 試験	M12-923 試験	S187-3-001/ S187-3-002 試験 ^a	S187-3-004 試験
例数	30	30	37	323
平均値±標準偏差	120.8±61.25	119.8±60.70	131.8±56.8	179.6±61.7
中央値 [最小値, 最大値]	90.7 [40.0, 263]	89.0 [40, 255]	151.7 [1, 279]	176.4 [49, 390]

a：本剤群の結果

以上より、日本人を対象とした M12-921 試験における規定に基づき、本剤投与開始日の朝の投与量の算出方法、朝の投与量の範囲及び用量調整方法を添付文書に記載することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。海外での承認用法・用量や製造販売後の経験に基づき朝の投与量が規定された M12-921 試験において有効性及び安全性は示されたことから、M12-921 試験での規定と同様の朝の投与量を添付文書において規定することは妥当と判断するが、機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 持続投与量について

機構は、持続投与量の設定根拠及び妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤開始時の持続投与量について、S187-3-001/S187-3-002 試験においては、前日の日中 16 時間（起床している時間かつ本剤を投与する時間と想定）の LC 配合錠のレボドパ量から前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量を差し引いたレボドパ量を 16 時間かけて投与することと規定していたが、S187-3-004 試験では、前日の日中 16 時間の LC 配合錠のレボドパ量から前日の朝の LC 配合錠のレボドパ量を差し引いたレボドパ量の 90%を 16 時間かけて投与することと規定していた。M12-925 試験、M12-921 試験及び M12-923 試験では、S187-3-004 試験と同様の規定としたが、その理由は、朝の投与量と同様に、ジスキネジアの発現を避けるために、本剤投与開始日は、前日の経口レボドパ量よりも低い用量から徐々に用量を上げる調整が適切であると判断したためである。

また、投与 2 日目以降の持続投与量の用量調整については、国内外臨床試験（M12-921 試験、M12-923 試験、S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験）において、持続投与量は患者の症状に応じて 0.1 mL/h（レボドパとして 2.0 mg/h）毎に調節するよう規定した。なお、本剤の投与に用いるポンプで調整

可能な最小の増量幅は0.1 mL/h であることから、個々の患者に応じたより細かな用量調整を可能とする目的で、0.1 mL/h (レボドパとして 2.0 mg/h) 毎に調整するとした規定は妥当と考える。また、これらの試験では、1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は持続投与量の増量を考慮することとされ、増量する場合の目安は、前日の持続投与量が 6 mL/h 以下の場合 0.3 mL/h 毎、6 mL/h を超えている場合は 0.4 mL/h 毎とし、減量する場合の目安は 0.2 mL/h 毎と規定した。

さらに、M12-921 試験においては、欧州の添付文書における記載や、S187-3-004 試験における投与量分布等を考慮し、本剤投与期間中の持続投与量の範囲の目安として、多くの場合 1~10 mL/h (レボドパとして 20~200 mg/h) であり、通常 2~6 mL/h (レボドパとして 40~120 mg/h) であることを規定した。

このような規定で実施された国内外臨床試験において、本剤のレボドパとしての持続投与量は表 58 のとおりであり、これらの臨床試験で本剤の有効性及び安全性が示された。

表 58：国内外臨床試験における経胃瘻空腸内投与期間中の
本剤の持続投与量 (レボドパ換算) (mg/h) (安全性解析対象集団)

	M12-921 試験	M12-923 試験	S-187-3-001/ S-187-3-002 試験 ^a	S-187-3-004 試験
例数	30	30	37	323
平均値±標準偏差	68.6±26.71	66.2±25.71	58.4±28.5	82.0±30.2
中央値 [範囲]	61.8 [27, 143]	60.2 [28, 138]	53.7 [25.9, 73.7]	77.6 [25.6, 189.2]

a: 本剤群の結果

以上より、日本人を対象とした M12-921 試験で規定した維持投与量に基づき、本剤投与開始日の持続投与量の算出方法及び持続投与量の範囲を添付文書に記載することは妥当と考える。なお、持続投与量の用量調整については、本剤の投与に用いるポンプで調整可能な最小の増量幅が 0.1 mL/h であることから、個々の患者に応じた細かな用量調整を可能とする目的で、0.1 mL/h (レボドパとして 2 mg/h) 毎とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。欧州及び米国の添付文書では、本剤開始前日の経口レボドパ量に係数を乗じることなく、そのまま本剤投与開始日の持続投与量としている。しかしながら、日本人を対象とした臨床試験 (M12-921 試験) では、本剤の導入開始時におけるジスキネジアの発症や増悪等の有害事象を防ぐことを目的に、本剤投与開始日の持続投与量を前日の経口レボドパ量に 0.9 を乗じることによって算出しており、この方法において本剤の有効性及び安全性に特段の問題がないことが確認されていることを考慮すると、本邦の添付文書においても、本剤開始日の持続投与量として M12-921 試験での方法と同様の記載をすることは妥当である。持続投与量の用量範囲については、日本人を対象とした臨床試験での規定に基づき、用法・用量に規定することが適切である。また、進行期 PD 患者における狭いレボドパ治療域に血中レボドパ濃度を調節するためには、患者毎に適した細かな用量調整が必要であり、臨床試験での規定と同様に、持続投与量の用量調整幅の目安を 0.1 mL/h としたことは妥当である。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.3 追加投与量について

機構は、追加投与量の設定根拠及び妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の追加投与は、運動機能が急激に低下した場合や、日常生活 (入浴時等) で本剤使用を一時中断する前に、患者が必要に応じて自己投与するものである。PD の徴候

の検出可能な最小限の改善に必要なレボドパの最小用量は約 0.5 mg/kg であるとされている (Ann Neurol 1989; 25: 523-6) ことから、既に血中レボドパ濃度が定常状態にある PD 患者において検出可能な効果を得るために必要となるレボドパ量は 35 mg より少なくなると考え、国内外臨床試験 (M12-925 試験、M12-921 試験と M12-923 試験及び S187-3-004 試験) において追加投与量の開始用量は 1 mL/回 (レボドパ量として 20 mg/回) と設定した。

追加投与の用量調整については、M12-921 試験、M12-923 試験及び S187-3-004 試験では、追加投与による副作用が認められた場合は 50%減量することとされ、追加投与後に被験者が反応を示さなかった場合は増量を検討することとされた。追加投与の用量調整幅については、臨床試験では S187-3-004 試験においてのみ 0.2 mL (レボドパとして 4 mg) 毎に調整することと規定され、米国添付文書でも S187-3-004 試験と同様の調整幅が規定されているが、小刻みな調整のみでは用量調整に要する期間が長期化することから、本邦の添付文書では用量調整幅に関する規定は設定せず、医師の判断に委ねることが適切であると考へた。

追加投与の投与間隔については、レボドパの消失半減期である約 90 分以上の間隔をあけることが必要と考へ、国内外臨床試験 (M12-921 試験、M12-923 試験及び S187-3-004 試験) において 2 時間以上と規定し、1 日 5 回を超えて追加投与が必要となった場合は持続投与量の増量を考へることを規定した。

さらに、国内外臨床試験 (M12-925 試験、M12-921 試験、M12-923 試験及び S187-3-004 試験) では、LC 配合錠を進行期 PD 患者に対する治療で投与するときの臨床推奨用量に基づき、追加投与の推奨用量の範囲は通常 0.5~2.0 mL/回 (レボドパとして 10~40 mg/回) と規定した。実際に、M12-921 試験では、追加投与を行った 25 例中 22 例が 0.5~2.0 mL/回の範囲 (残りの 3 例は 2.5 mL/回) であった。

このような規定で実施された国内外臨床試験における本剤のレボドパとしての追加投与量は表 59 のとおりであり、これらの臨床試験で本剤の有効性及び安全性が示された。

表 59 : 国内外臨床試験における経胃瘻空腸内投与期間中の
本剤の追加投与量 (レボドパ換算) (mg/日) (安全性解析対象集団)

	M12-921 試験	M12-923 試験	S187-3-004 試験
例数	29	30	323
平均値±標準偏差	64.9±54.61	61.8±47.53	64.9±77.5
中央値 [最小値, 最大値]	47.7 [12, 204]	49.1 [12, 205]	40.3 [0, 531.3]

以上より、日本人を対象とした M12-921 試験で規定した追加投与量に基づき、追加投与の用量幅及び回数を添付文書に記載することは妥当と考へる。

機構は、以下のように考へる。本剤の追加投与は、急激な OFF 症状に対して患者が必要に応じて自己投与するものであるため、過量投与に伴うジスキネジアの発症若しくは増悪等の有害事象を避けるために、本剤 1 mL/回 (レボドパとして 20 mg/回) という比較的少量から開始することは妥当である。また、国内外臨床試験では進行期 PD 患者におけるレボドパの半減期等を考へして追加投与の間隔及び回数について規定されており、その規定により実施された臨床試験において、有効性及び安全性が示されていることから、国内外臨床試験での規定と同様に、追加投与の間隔を 2 時間以上あけること、及び追加投与が 1 日 5 回を超える場合は持続投与量の増量を考へることは妥当である。追加投与の用量の範囲についても、日本人を対象とした臨床試験での規定に基づき、添付文書に記載するとして申請者の方針は妥当である。追加投与の用量調整幅については、患者毎にその時々々の症状は変動することが想定されることから、一律に規定を設けずに医師の判断に委ねることが妥当である。ただし、追加投与は患者の自

己投与によるものであることから、医師が規定した用量を患者の自己判断により変更しないよう、また、適切なタイミングで必要量を追加投与するように注意喚起や指導することが適切である。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.4 最大1日量について

機構は、申請用法・用量（案）に本剤の最大1日量の上限が規定されていないが、欧州及び米国の添付文書では、本剤の最大1日量は200 mL（レボドパとして2000 mg）と規定されていることも考慮した上で、その妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州の添付文書における本剤の最大1日推奨量（200 mL）は、既承認のLC配合錠の最大推奨量を参考に設定された。また、米国においては、既承認のLC配合錠の情報に加え、S187-3-001/S187-3-002試験においてレボドパとして2000 mgを超えて投与された被験者は少数であったため、最大1日推奨量がレボドパとして2000 mgと規定された。しかしながら、米国の添付文書においては、本剤の用量は臨床効果にあわせて調整されるため、患者の治療に関する医師の裁量を許容する旨も記載されている。また、国内外臨床試験の経胃瘻空腸内投与期間中における本剤のレボドパとしての1日総投与量は表60のとおりであった。朝の投与、持続投与、追加投与のそれぞれについては目安となる投与量を添付文書に記載することとしていることも考慮し、用法・用量に最大1日量を規定する必要はないと考える。

表60：国内外臨床試験の経胃瘻空腸内投与期間中の
本剤の総投与量（レボドパ換算）（mg/日）（安全性解析対象集団）

	M12-921 試験	M12-923 試験	S187-3-001/ S187-3-002 試験 ^a	S187-3-004 試験
例数	30	30	37	323
平均値±標準偏差	1183.1±494.16	1138.5±465.36	1117.3±473.7	1477.5±517.2
中央値 [最小値, 最大値]	1045.8 [519, 2644]	1000.6 [541, 2496]	1013.4 [632, 2983]	1430.6 [415, 3428]

a：本剤群の結果

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験において実際に使用された本剤の投与量（表60）を考慮すると、朝の投与、持続投与、追加投与それぞれを最大量で投与した場合、臨床試験で日本人PD患者における有効性及び安全性が確認されている本剤の投与量を超えることになるため、本剤の最大1日量についても規定する必要がある。また、本邦の既承認のLC配合錠で最大1日量が規定されていることから、同一有効成分を含有する本剤についても最大1日量を規定することが適切である。日本人を対象とした臨床試験での本剤の投与量、並びに海外における規定を考慮すると、本邦においても本剤の最大1日量は200 mL（レボドパとして2000 mg）と設定することが妥当と判断するが、最大1日量の妥当性は専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.5 本剤開始前に前治療のPD治療薬をLC配合錠に切り替える必要性について

M12-921試験及びM12-923試験では、本剤の導入前に前治療のPD治療薬をLC配合錠単独に切り替えることが規定されていたが、本邦の添付文書（案）においては、本剤の導入前に前治療の経口レボドパ含有製剤についてのみLC配合錠に切り替えることとされている。機構は、前治療のPD治療薬をLC配合錠単独に切り替えずに本剤が導入された場合の本剤の有効性及び安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。M12-921 試験、M12-923 試験においては、全例が本剤投与前に前治療の PD 治療薬を中止し、LC 配合錠単独に切り替えてから本剤の投与を開始した。一方、S-187-3-001/S-187-002 試験においては、前治療の PD 治療薬に対して本剤を上乗せ投与する試験デザインであり、LC 配合錠単独に切り替えることなく本剤が導入されたが、M12-921 試験と有効性及び安全性のプロファイルは類似しており、特段の問題は認められなかった。本剤と他の PD 治療薬を併用している多剤併用時に比べ、本剤の単独治療は、有害事象が発生した場合や PD 症状への対応が必要な場合において用量調整が容易と考えるが、以上の臨床試験成績を考慮すると、本剤と他の PD 治療薬を併用した状態で開始することも、本剤の単独使用で開始することも可能と考えられる。したがって、前治療の PD 治療薬を LC 配合錠単独投与に切り替える必要はないものとする。

機構は、以下のように考える。レボドパ治療域の狭まった進行期 PD 患者において血中レボドパ濃度を安定して維持させることを目的に開発された本剤のベネフィットを最大限活用するため、また、本剤開始時の適切な用量算出のためには、原則として、本剤開始前までにレボドパ含有製剤については LC 配合錠に切り替え、それ以外の PD 治療薬は可能な限り中止し、本剤単独投与下で患者毎の臨床症状を確認しながら本剤の用量を最適化することが適切である。医療現場において、やむを得ず、本剤を他の PD 治療薬と併用して開始する場合でも、他の PD 治療薬の併用は必要最低限に留めるとともに、本剤開始後の併用薬の用法・用量は可能な限り一定とし、特に血中レボドパ濃度を変動させる可能性のある PD 治療薬との併用下で本剤を開始する場合等には有害事象の発現により一層注意することが必要である。以上の点について、添付文書上で注意喚起する必要があると判断するが、具体的な注意喚起の内容については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.6 胃瘻造設前に経鼻空腸内投与を実施する必要性について

胃瘻の造設は侵襲性が高いことから、機構は、本剤の投与開始にあたっては経鼻空腸内投与での開始を必須の規定とし、本剤に対して良好な反応が認められた患者についてのみ胃瘻造設を実施して本剤の経胃瘻空腸内投与を開始する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。M12-921 試験、M12-923 試験及び S187-3-004 試験においては、胃瘻造設前に本剤の経鼻空腸内投与を必須とし、本剤に対する良好な反応が得られた被験者に対してのみ胃瘻の造設及び本剤の経胃瘻空腸内投与が実施され、本剤の有効性が示された。M12-921 試験及び M12-923 試験において経鼻空腸内投与から胃瘻造設に移行できなかった例はなく、S187-3-004 試験では、本剤の経鼻空腸内投与中に効果欠如のために本剤の投与を中止した脱落例は 1.4% (5/354 例) と少数であった。S187-3-001/S187-3-002 試験においては、経鼻空腸内投与が実施されることなく胃瘻が造設されたが、本剤の有効性が示され、安全性にも問題がなかった。さらに、国内外臨床試験の選択基準はレボドパ反応性を有する PD 患者であったこと、N-J チューブ挿入は痛みを伴い、患者にとって侵襲的な医療行為であることを考慮すると、胃瘻造設前に経鼻空腸内投与を必須とする必要性はなく、胃瘻造設前に経鼻空腸内投与を行うか否かは患者毎に判断することが妥当である。

機構は、以下のように考える。本治療システムによる本剤投与は侵襲性が高いため、胃瘻造設前に経鼻空腸内投与を行い、事前に本剤の反応性を評価しておくことが望ましいが、経鼻空腸内投与自体も消化管の損傷及び出血等の重篤な有害事象のリスクを伴うものであることを考慮すると、医師が経鼻空腸内投与を不要と判断した場合においては、経鼻空腸内投与を実施せずに胃瘻を造設し、本剤の治療を経

胃瘻空腸内投与で開始することも可能と判断する。本剤開始時に経鼻空腸内投与を必須としないことの妥当性、及び関連する注意喚起の妥当性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.7 夜間の症状管理について

国内外臨床試験では本剤の使用は日中（起床中）の16時間に制限されていたことから、機構は、夜間の症状管理の方法、及び夜間に本剤が使用された場合の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外臨床試験では、本剤の日中16時間の投与終了後の夜間はLC配合錠の投与を可能としていたことから、本邦の医療現場においても、本剤投与終了後の夜間は、LC配合錠を使用することで症状管理が可能であると考ええる。

また、米国においては、本剤を夜間の症状管理に使用することは認められていないが、欧州の添付文書では、医学的に正当な理由がある場合、本剤を夜間も投与可能としており、欧州においては実際に夜間も含めた1日あたり24時間の本剤の使用が行われており、これにより患者の睡眠の質が改善したとする文献報告も存在することから（Mov Disord 2009; 24: 1468-74）、本邦においても医学的に必要と考えられる場合は、本剤の夜間使用は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。進行期PD患者においては夜間の就寝後も症状管理のためにレボドパの追加投与が必要とされる場合も想定されるが、日本人PD患者に1日あたり16時間を超えて夜間の就寝中に本剤を投与した場合の有効性及び安全性に関するエビデンスの集積は不十分であることから、本剤の夜間使用は適切とは判断できず、患者の安全確保の観点から、本剤は日中の16時間以内の使用とすべきである。国内外臨床試験では夜間はLC配合錠により症状管理していたことを考慮すると、夜間の症状管理にはLC配合錠を用いることが適切である。

以上について、添付文書における注意喚起が必要であると判断するが、機構の判断の妥当性及び具体的な注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤は、医療機器であるコンピュータ制御式携行輸液ポンプを用い、PEG-Jチューブ又はN-Jチューブを介して投与が行われることから、製造販売後には、本剤だけでなくこれらの医療機器も含めた治療システムとしての安全性情報について収集する。国内臨床試験における症例数は限られていたことから、使用実態下における本治療システムの安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：2年間）を全例調査方式で実施する。

当該調査では、特に、医療機器による消化管事象及び手術手技による合併症、ニューロパチー等の情報を収集する。

目標症例数については、以下のように設定した。本剤による治療の位置付け等から41カ月での使用施設数を29施設と予測し、全例調査方式により目標症例数330例（安全性解析対象301例）が登録されるとした。なお、安全性解析対象として301例を収集した場合、発現率が3.0%の有害事象を99.4%の確率で3例以上検出することができ、本剤の重要なリスクと考える医療機器による消化管事象及び手術手技による合併症、ニューロパチー（いずれも治験時の発現割合が3.0%以上）についても検出が可能である。

また、本剤投与にあたっては、医師を含む医療従事者に対して本治療システムに関する研修を行い、PD治療経験がある神経内科医や、PEG-Jチューブ留置に対応できる消化器内視鏡の手技に精通した医師

等、有害事象発生時に適切な対応をとることが可能な体制のもとで、本剤のリスクや医療機器の操作方法等を十分に理解した上で、患者の状態を十分に観察し投与することが重要であると考えている。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた日本人例数は極めて限られていることから、製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施し、臨床現場における本治療システムの安全性及び有効性、医療機器の不具合、医療機器又は処置に関連する事象、ニューロパチー、ジスキネジア等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付、薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、通常の薬物療法で十分な効果が得られないPDにおける症状の日内変動（wearing-off 症状）の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は進行期PD患者における通常の薬物療法では制御困難な症状の日内変動の改善に有用と考えられ、進行期PD患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 10 日

申請品目

[販 売 名]	デュオドーパ配合経腸用液
[一 般 名]	レボドパ/カルビドパ水和物
[申 請 者]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	平成 27 年 10 月 23 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 効能又は効果について

デュオドーパ配合経腸用液（以下、「本剤」）はあくまで進行期パーキンソン病（以下、「PD」）患者における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善のために使用されるべきものであり、PD の運動症状（振戦、無動、固縮及び姿勢反射障害）の改善のために用いられるべきではないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

投与対象における OFF 時における修正版 Hoehn & Yahr の重症度分類（以下、「H&Y 分類」）を本剤の効能・効果で制限しないことについて、専門委員より、臨床的意義のある有効性が期待できる本剤の対象患者集団は OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者であるとの意見、OFF 時の H&Y 分類が 2 又は 3 の PD 患者であれば既存の薬物療法で十分であり、侵襲的手技を伴う本剤を使用することは不適切であるとの意見が出された。一方で、専門委員より、医療現場では OFF 時における H&Y 分類が 3 以下であっても本剤の使用が適切と判断される PD 患者も想定されることから、適切な情報提供を行った上で、効能・効果では OFF 時における H&Y 分類を規定しないことが適切であるとの意見が出された。

これらの意見について、機構は、以下のように説明した。本剤は、患者の年齢、PD の罹病期間、既存の PD 治療薬による治療歴、重症度を考慮して、本剤の治療システムが適切と判断される症例においてのみ使用するよう注意喚起した上であれば、本剤の効能・効果に H&Y 分類上の制限を設けないことは可能と判断した。なお、日本人 PD 患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が示されているのは OFF 時における H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者であることを適切に情報提供することは必要と判断した。以上の機構の説明を踏まえ、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、機構は、本剤の効能・効果を以下のようにすることが妥当と判断し、修正するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。また、機構は、本剤の投与にあたっては、PD 治療に精通し、本剤の治療システムについて十分な知識のある医師又はその指導の下で、本治療システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用することを注意喚起すること、及び日本人 PD 患者において本剤の有効性及び安全性が示されているのは OFF 時の H&Y 分類が 4 又は 5 の PD 患者であることについて情報提供するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

1.2 用法及び用量について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6.1 朝の投与量について」、「7.R.6.2 持続投与量について」、「7.R.6.3 追加投与量について」、「7.R.6.4 最大1日量について」、「7.R.6.5 本剤開始前に前治療のPD治療薬をLC配合錠に切り替える必要性について」、「7.R.6.6 胃瘻造設前に経鼻空腸内投与を実施する必要性について」、「7.R.6.7 夜間の症状管理について」の項に記載した機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤の投与に用いるポンプは患者又は介護者が操作することから、患者等の判断で追加投与、用量変更等が行われることも想定されるため、外来受診時に医師が実際の投与量、投与時間、症状変化等を把握可能な体制が必要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量及び及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のようであることが妥当と判断し、修正するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。また、機構は、患者及び介護者に対して、本剤の投与量及び投与時間等は医師の指示に従うことを徹底するよう指導するとともに、日誌等を配布して、本剤及びレボドパ含有製剤の投与量、投与時間並びに症状変化等を記録するよう指導し、医療機関への受診時に医師に提示するよう注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

[用法及び用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、朝の投与として5～10 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として100/25～200/50 mg）を10～30分かけて投与した後、2～6 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として40/10～120/30 mg/時間）で持続投与する。なお、1日の最大投与時間は16時間とする。1回あたりの追加投与は0.5～2.0 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として10/2.5～40/10 mg）とする。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は15 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として300/75 mg）、持続投与は10 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として200/50 mg/時間）を超えないこととする。また、1日総投与量は100 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として2000/500 mg）を超えないこととする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の投与開始時は、原則として入院管理下で十分な観察を行い、患者毎の適切な投与量を決定すること。
- (2) 本剤は専用のポンプ（CADD-Legacy 1400 ポンプ）及びチューブ等（アッヴィ PEG キット及びアッヴィ J チューブ）を使用して投与すること。
- (3) 胃瘻造設前に本治療システムが患者に適合することを確認するため、専用の経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）を使用した、本剤の短期間の経鼻空腸内投与を考慮すること。

- (4) 本剤の投与時間は日中の16時間以内とすること。本剤投与終了後の夜間及び就寝後にパーキンソン病の症状管理が必要な場合は、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を用いて管理を行うこと。〔日中16時間を超えて投与したとき、及び夜間の就寝中に投与したときの有効性及び安全性は確立していない〕
- (5) 本剤開始前までに、使用中の全てのレボドパ含有製剤を経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤に切り替え、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量をもとに本剤投与開始日の投与量を決定すること。その他のパーキンソン病治療薬は、本剤開始前までに可能な限り中止することが望ましいが、やむを得ず本剤と併用する場合には、当該薬剤の用量を漸減し、本剤の用量調整中は当該薬剤の用量を変更しないこと。なお、併用薬を中止する場合は各薬剤の添付文書を参照し、必要に応じて用量を漸減すること。
- (6) 朝の投与は以下に従い行うこと。

1) 本剤投与開始日の朝の投与量

前日の朝に使用した経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量に応じ、以下に従って算出すること。

前日朝のレボドパ量	本剤投与開始日の朝の投与量
0~200 mg	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.8 \div 20 \text{ (mg/mL)}]$ (mL)
201~399 mg	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.7 \div 20 \text{ (mg/mL)}]$ (mL)
400 mg 以上	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.6 \div 20 \text{ (mg/mL)}]$ (mL)

2) チューブ充填量

本剤を経胃瘻空腸内投与する場合、毎日、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。本剤を経鼻空腸内投与する場合は、本剤投与開始日のみ、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。なお、チューブ充填量は、以下のとおりである。

チューブの種類	チューブ充填量
経胃瘻空腸内投与用チューブ (アッヴィ J チューブ)	3 mL
経鼻空腸内投与用チューブ (アッヴィ NJ チューブ)	5 mL

3) 用量調整

前日の朝の投与後 1 時間以内の臨床反応が不十分な場合、以下に従って朝の投与量を調整すること。

- ・前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合：1 mL 毎に増量する。
- ・前日の朝の投与量が 6 mL を超えている場合：2 mL 毎に増量する。

(7) 持続投与は以下に従い行うこと。

1) 本剤投与開始日の持続投与速度

前日に使用したレボドパ量に応じ、下式に従って算出すること。

$$1 \text{ 時間あたりの投与速度 (mL/時間)} = [\text{前日の日中 16 時間の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量 (mg)} - \text{前日朝の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量 (mg)}] \times 0.9 \div 20 \text{ (mg/mL)} \div 16 \text{ (時間)}$$

2) 用量調整

持続投与速度の調整は 0.1 mL/時間 (レボドパとして 2 mg/時間) 毎を目安とすること。

(8) 追加投与を行う場合には、以下に従い行うこと。

- 1) 1 回あたり 1 mL (レボドパとして 20 mg) から開始すること。
- 2) 前回の追加投与から 2 時間以上あけることとし、頻回 (1 日 5 回を超える) の追加投与が必要となった場合は持続投与量の増量を検討すること。

1.3 安全性について

本剤投与にあたって医療機器及び処置に関連した致死的な有害事象が起こり得ることから、医療従事者及び患者並びに介護者に対して、医療機器の不具合や有害事象に対する予防策及び対処法について周知徹底することが必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

ニューロパチーの発現リスクに関して、本剤の海外臨床試験成績及び事象の重大性等を考慮すると、ニューロパチーの発現リスクについて添付文書上で注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、必ずしもビタミン値のモニタリングを行わなくとも、感覚障害等の関連症状に基づき、必要な検査や治療を行うことが可能であるとの意見、及び製造販売後調査において引き続きニューロパチーの発現状況について情報収集する必要があるとの意見が出された。

これらの意見を踏まえ、機構は、以下のように判断した。添付文書の重要な基本的注意の項において、ニューロパチーがあらわれることがあるため、本剤投与中は感覚障害等の関連症状に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施や必要なビタミン等の補充を考慮するよう注意喚起することが適切である。また、添付文書の適用上の注意の項において、医療機器の不具合発生時等、日中に一時的に本剤を中断する場合に備えて経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を携帯することを注意喚起する必要がある。さらに、医療従事者及び患者並びに介護者に対して、胃瘻造設のアフターケアに関する資材を含む医療従事者向け資材及び患者向け資材の配布、事前の研修や指導を行い、医療機器の不具合や有害事象に対する予防策及び対処法並びにニューロパチーが発現する可能性について周知徹底する必要がある。以上について、必要な対応を行うよう申請者に求めたところ、申請者はいずれに対しても適切に対応した。また機構は、製造販売後調査においてニューロパチーに関する情報について収集することについても求め、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 63 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 61：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象 ・悪性症候群 ・幻覚・錯乱・抑うつ ・胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化 ・溶血性貧血・血小板減少症 ・突発的睡眠 ・悪性黒色腫 ・ジスキネジア ・閉塞隅角緑内障 	<ul style="list-style-type: none"> ・ニューロパチー 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 62：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・適正使用の確認 ・医療従事者向け資材の作成・配付 ・患者向け資材の作成・配付

a：本剤の承認取得後に M12-923 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 63：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	「レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善」に対して本治療システムを使用する PD 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	330 例（安全性評価対象として 301 例）
主な調査項目	医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象、ジスキネジア、ニューロパチー等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
19	22-23	重篤な有害事象は、 <u>4</u> 例	重篤な有害事象は、 <u>2</u> 例
40	表 51 (投与中止に至った不具合)	3.3 (<u>1.3</u>)	3.3 (<u>1</u>)
42	表 52 (M12-923 試験・悪心・低用量)	<u>21.7</u> (3)	<u>21.4</u> (3)
42	表 52 (M12-923 試験・ジスキネジア・低用量)	<u>21.7</u> (3)	<u>21.4</u> (3)
43	表 53 (経口製剤群・有害事象・併用無)	<u>2</u> (<u>100</u>)	<u>100</u> (<u>2</u>)
43	表 53 (経口製剤群・有害事象・併用有)	<u>32</u> (<u>100</u>)	<u>100</u> (<u>32</u>)
45	20-21	国内臨床試験においては	M12-923 試験においては
51	7	200 mL (レボドパとして 2000 mg)	それぞれ 200 mL 及びレボドパとして 2000 mg
51	32	200 mL (レボドパとして 2000 mg)	100 mL (レボドパとして 2000 mg)
53	29	国内臨床試験における症例数	臨床試験に組み入れられた日本人症例数

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師等の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更又は修正する運用を行っていた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、試験の信頼性あるいは結果の評

価への影響は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬、並びに生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

[用法及び用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、朝の投与として 5～10 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25～200/50 mg）を 10～30 分かけて投与した後、2～6 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10～120/30 mg/時間）で持続投与する。なお、1 日の最大投与時間は 16 時間とする。1 回あたりの追加投与は 0.5～2.0 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5～40/10 mg）とする。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は 15 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75 mg）、持続投与は 10 mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50 mg/時間）を超えないこととする。また、1 日総投与量は 100 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500 mg）を超えないこととする。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上