2.2 諸言

パーキンソン病（PD）はアルツハイマー病に次いで多く見られる神経変性疾患である。PD の有病率は 65～69 歳において約 0.5～1%であり，80 歳以上では 1～3%まで上昇する。本疾患は，ドパミン作動性黒質線条体路の進行的変性とドパミンの枯渇を特徴としており，動作緩慢，固縮，振戦及び姿勢反射障害を主とする運動症状を発症する。レボドパはドパミンのアミノ酸前駆体であり，枯渇した線条体のドパミンを補充する。レボドパは，末梢でのレボドパのドパミンへの変換を減少させるために脳外のドパミン脱炭酸酵素の活性阻害剤（カルビドパ）とともに投与される。レボドパ - カルビドパ配合錠は PD 治療における第一標準薬となっている。

PD 患者は，約 40%がレボドパ治療開始から 4～6 年後に運動症状の日内変動及び／あるいはジスキネジアを経験し，治療開始から 9 年以上経過すると 90%近い患者がそれらを経験する。運動合併症のために何も出来ない患者は進行期 PD と分類され，乏しい運動性，動作緩慢及び固縮として定義される“オフ”時間と日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない運動症状が良好な状態として定義される“オン”時間を繰り返す。持続的で何も出来なくなる運動合併症が存在することにより，患者の生活の質は低下し，障害の重い負荷となる。

投与の終わりに起こる日常生活に支障を来たす運動症状の日内変更（ウエアリング・オフ），可動から不動への予期できない転換（“オン - オフ”現象），あるいはレボドパが誘発するジスキネジアは，レボドパの血漿中濃度の変動とドパミンの間歇刺激が密接に関係している。経口投与されたレボドパの血漿中濃度は，短い半減期と予測できない胃内容物排出のバラツキによって変動を来たす。進行期 PD に関しては，望まない副作用が起こらないように運動障害をコントロールするために治療戦略を注意深く検討しなければならない。残念ながら，ウェアリング・オフを減少する薬はジスキネジアを増加させる傾向がある。加えて，（“オフ”時間の最大の改善を起こす）ドパミンアゴニストは，ジスキネジアや幻覚及び衝動調節障害の発現率が高い。症状治療のゴールは，持続的な治療介入を行うことで，1 日の中で可能な限り多くの時間の間，患者に最適な動作を可能とすることである。継続的な（持続的な）レボドパ投与により，運動症状の日内変動を劇的に減少させ，更に，持続的なドパミン刺激により，運動症状の日内変動の発現するリスクを減少させる可能性を臨床的なエビデンスが示唆している。

レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液は，レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液を近位小腸に持続的に送達し，胃からの不安定な排出によって起こるレボドパ暴露のバラツキを減少させる対症療法を行えるように開発された。経皮的内視鏡的胃瘻造設術を行い，空腸への延長チューブを用い，携帯型の注入ポンプを用いてレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液を投与することにより，患者の機能改善を成し遂げる。レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液を近位小腸に直接投与することで，経口投与に比してレボドパとカルビドパの血漿中濃度のバラツキを小さくし，脳におけるドパミン受容体の間歇刺激よりもむしろ持続的な刺激を供給できると考えられている。

本製造販売承認申請において，本剤が治療の選択肢が限られ，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患者の治療において，リスク - ベネフィットの面から許容されるものであることを示す。