2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 レボドパ/ カルビドパ水和物配合経腸用液システム 9
2.5.1.2 薬理学的分類 10
2.5.1.3 目標適応症 11
2.5.1.4 パーキンソン病の臨床的及び病態的側面 11
2.5.1.5 臨床開発計画 13
2.5.1.5.1 外国における臨床開発の経緯 13
2.5.1.5.2 日本における臨床開発の経緯 16
2.5.1.6 規制当局におけるガイダンス及び助言 20
2.5.1.7 臨床データパッケージ 24
2.5.1.8 治験の倫理的実施 26
2.5.1.9 参考文献 27
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 29
2.5.2.1 参考文献 29
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 30
2.5.3.1 薬物動態 30
2.5.3.1.1 LCIG 投与時のレボドパ及びカルビドパの薬物動態 30
2.5.3.1.2 LCIG 投与時のカルビドパの代謝物及び分解物の曝露量 32
2.5.3.1.3 日本人及び欧米人被験者における LCIG の薬物動態の比較 32
2.5.3.1.4 内因性及び外因性要因と関連した薬物動態 33
2.5.3.2 薬力学 34
2.5.3.2.1 作用機序 34
2.5.3.2.2 用量反応関係 35
2.5.3.3 薬剤と装置の適合性 36
2.5.3.4 参考文献 37
2.5.4 有効性の概括評価 39
2.5.4.1 有効性データパッケージ 39
2.5.4.2 有効性の評価方法 40
2.5.4.2.1 有効性試験の試験デザイン 40
2.5.4.2.2 有効性評価の方法 42
2.5.4.2.3 有効性評価集団 47

2.5.4.2.4 有効性の統計解析手法 48
2.5.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 49
2.5.4.4 有効性の結果 52
2.5.4.4.1 第 III 相試験（評価試験）：M12-921 試験 52
2.5.4.4.2 第 III 相試験（評価試験）：M12-923 試験 54
2.5.4.4.3 第 II 相試験（評価試験）：M12-925 55
2.5.4.4.4 海外第 III 相試験（評価試験）：S187-3-001/S187-3-002 試験 57
2.5.4.4.5 海外第 III 相試験（参考試験）：S187-3-003 試験 59
2.5.4.4.6 海外第 III 相試験（評価試験）：S187-3-004 試験 59
2.5.4.5 長期投与での有効性 60
2.5.4.6 有効性のまとめ 62
2.5.4.7 参考文献 64
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性データパッケージ 65
2.5.5.2 安全性の評価方法 66
2.5.5.2.1 試験デザイン 66
2.5.5.2.2 安全性評価の方法 68
2.5.5.2.3 安全性解析対象集団 70
2.5.5.2.4 安全性の統計解析手法 73
2.5.5.3 安全性解析対象集団の特性及び曝露状況 73
2.5.5.4 有害事象 77
2.5.5.4.1 第 III 相試験（評価試験）：M12-921 試験 77
2.5.5.4.2 第 III 相試験（評価試験）：M12-923 試験 80
2.5.5.4.3 第 II 相試験（評価試験）：M12-925 試験 89
2.5.5.4.4 海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験） 91
2.5.5.5 死亡及びその他の重篤な有害事象 99
2.5.5.5.1 死亡 99
2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象 102
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 106
2.5.5.6.1 中止に至った有害事象 106
2.5.5.6.2 注目すべき有害事象 108
2.5.5.6.3 治験機器の不具合 113
2.5.5.7 長期投与での安全性 114
2.5.5.8 アジア人種でのサブグループ解析 116
2.5.5.9 世界における安全性 117

2.5.5.10 安全性のまとめ 117
2.5.5.11 参考文献 120
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 121
2.5.6.1 アンメット・メディカル・ニーズ 121
2.5.6.2 LCIG システムのベネフィット 121
2.5.6.2.1 LCIG システムからベネフィットを得る患者集団 121
2.5.6.2.2 有効性及び安全性 121
2.5.6.2.2.1 アジアでの臨床試験（評価試験） 121
2.5.6.2.2.2 海外試験 123
2.5.6.3 LCIG システムのリスク 124
2.5.6.3.1 医薬品としてのリスク 124
2.5.6.3.1.1 アジアでの臨床試験 124
2.5.6.3.1.2 海外試験 126
2.5.6.3.1.3 市販後安全性情報 126
2.5.6.3.1.4 ヒドラジン 126
2.5.6.3.2 医療機器及び手技に伴うリスク 127
2.5.6.3.3 その他の潜在的リスク及び既知のリスク 128
2.5.6.3.4 LCIG システムの重要な特定されたリスク及び潜在的リスク 129
2.5.6.4 リスクの管理と最小化 130
2.5.6.5 結論 131
2.5.6.6 参考文献 134
2.5.7 参考文献 135

表一覧

表 2.5.1-1. 米国申請資料に使用された主な臨床試験一覧 15
表 2.5.1-2. [M12-921 試験] 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量 19
表 2.5.1-3. [M12-923 試験] 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量 19
表 2.5.1-4. 医薬品総合機構との治験相談の詳細 21
表 2.5.1-5. 臨床データパッケージ 25
表 2.5.3-1. レボドパ / カルビドパの民族的要因の影響の受けやすさの評価 34
表 2.5.4-1. LCIG の有効性評価に用いた試験 39
表 2.5.4-2. M12-921 試験，M12-925 試験及び M12-923 試験の被験者数設定の根拠 41

表 2.5.4-3. パーキンソン病症状日誌に記録された被験者の症状 43
表 2.5.4-4. 各試験での有効性の主要評価項目と副次評価項目（概略） 44
表 2.5.4-5. 有効性の評価指標から得られる評価項目 45
表 2.5.4-6. 各試験の有効性評価項目 47
表 2.5.4-7. 有効性評価に用いた解析対象集団 48
表 2.5.4-8. M12-921 試験，M12-923 試験，M12-925 試験： 人口統計学的特性及びベースライン特性（評価試験） 49
表 2.5.4-9. M12-921 試験，M12-923 試験，M12-925 試験：ベースラインのパーキンソン病症状日誌，PDQ-39 及び UPDRS データ（評価試験） 50
表 2.5.4-10. S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性 50
表 2.5.4-11. M12-923 試験：パーキンソン病治療のために用いた前治療薬及び併用薬：安全性解析集団 51
表 2.5.4-12. M12-921 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 12 週時）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団（LCIG 単独投与が継続中の被験者） 52
表 2.5.4-13. M12-923 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 52 週時以降）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団 54
表 2.5.4-14. M12-923 試験：パーキンソン病症状日誌に基づく，来院日別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（MMRM），最大の解析対象集団 55
表 2.5.4-15. M12-925 試験：ビデオによる評価（TRS I） 56
表 2.5.4-16. S187-3-001/S187-3-002 試験：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 時間のベースラインからエンドポイントまでの変化量（ANCOVA） 57
表 2.5.4-17. M12-921 試験及び M12-923 試験：PEG-J 投与期の最終来院時のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団 61
表 2.5.5-1. LCIG の安全性評価に用いた試験 65
表 2.5.5-2. CTD 第 5 部に追加したその他の安全性データ 66
表 2.5.5-3. M12-921 試験及び M12-923 試験での有害事象との因果関係の定義 68
表 2.5.5-4. M12-925 試験及び海外第 III 相試験での有害事象との因果関係の定義 69
表 2.5.5-5. 各試験で設定した注目すべき有害事象 70

表 2.5.5-6. 安全性評価に用いた解析対象集団（アジア国際共同試験及び国内試験）....71
表 2.5.5-7. 安全性評価に用いた解析対象集団（海外第 III 相試験）....71
表 2.5.5-8. M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の安全性評価解析手法....73
表 2.5.5-9. 曝露期間（M12-921 試験及び M12-923 試験，安全性解析対象集団）....74
表 2.5.5-10. 曝露期間（M12-925 試験，安全性解析対象集団）....74
表 2.5.5-11. 曝露期間（海外第 III 相試験）....75
表 2.5.5-12. 用量漸増期間（M12-921 試験：PEG-J 解析対象集団，M12-923 試験：安全性解析対象集団）....76
表 2.5.5-13. 有害事象の概要（M12-921 試験，安全性解析対象集団）....77
表 2.5.5-14. 2 名以上に発現した有害事象（M12-921 試験，安全性解析対象集団）....78
表 2.5.5-15. 有害事象の概要（M12-923 試験，安全性解析対象集団）....80
表 2.5.5-16. 2 名以上に発現した有害事象（M12-923 試験，安全性解析対象集団）....82
表 2.5.5-17. PEG-J 投与期に 2 名以上に発現した有害事象：12 週間ごとの集計（M12-923 試験，安全性解析対象集団）....85
表 2.5.5-18. PEG-J 投与期に 2 名以上に発現した有害事象：第 1 週 – 第 4 週まで（M12-923 試験，安全性解析対象集団）....88
表 2.5.5-19. 有害事象の概要（M12-925 試験）....90
表 2.5.5-20. 導入期又は LCIG 治療期に 2 名以上に発現した有害事象（M12-925 試験）....91
表 2.5.5-21. 有害事象の概要（海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set 及び Open-Label LCIG Analysis Set）....92
表 2.5.5-22. LCIG 投与被験者全体で発現率が 5%以上であった有害事象（処置及び機器関連有害事象を除く）の発現率（LCIG 投与被験者全体での発現率が高い順，海外第 III 相試験，Active-Controlled Analysis Set）....94
表 2.5.5-23. 被験者全体で発現率が 5%以上であった有害事象（処置及び機器関連有害事象を除く）の発現率の推移（発現率が高い順，海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set）....97
表 2.5.5-24. 死亡被験者の一覧（M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験）....99
表 2.5.5-25. 死亡被験者の一覧（S187-3-004 試験，S187-3-005 試験）....101
表 2.5.5-26. 重篤な有害事象の一覧（M12-921 試験）....102
表 2.5.5-27. 重篤な有害事象の一覧（M12-923 試験）....103

表 2.5.5-28. 重篤な有害事象の一覧（M12-925 試験）.....104
表 2.5.5-29. 海外第 III 相試験（評価試験及び参考試験）での重篤な有害事象.....105
表 2.5.5-30. 中止に至った有害事象.....107
表 2.5.5-31. M12-921 試験で認められた注目すべき有害事象.....108
表 2.5.5-32. M12-923 試験で認められた注目すべき有害事象：安全性解析対象集団.....109
表 2.5.5-33. M12-925 試験で認められた注目すべき有害事象.....110
表 2.5.5-34. 海外第 III 相試験で認められた注目すべき有害事象.....111
表 2.5.5-35. PEG-J を留置した被験者での処置及び機器関連有害事象の概要（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）.....112
表 2.5.5-36. 2 名以上の患者に発生したすべての軽度及び重度 SAE の発生率.....118
表 2.5.5-37. 5%以上の患者に発生した非重篤な AE の発生率.....119

図一覧

図 2.5.1-1. LCIG 投与システム.....9
図 2.5.1-2. 医薬品総合機構との治験相談の概要.....20
図 2.5.4-1. 有効性を評価した試験（評価試験：アジア国際共同試験）.....40
図 2.5.4-2. 有効性を評価した海外第 III 相試験.....42
図 2.5.4-3. M12-921 試験：パーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの OFF 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間のベースラインからの平均変化量，最大の解析対象集団（MMRM）.....53
図 2.5.4-4. S187-3-001/S187-3-002 試験：OFF 時間のベースラインからベースライン後の各来院時までの変化量.....58
図 2.5.4-5. M12-921/M12-923 試験：起きている時間を 16 時間としたパーキンソン病症状日誌による運動症状時間の分布.....62
図 2.5.5-1. 安全性を評価した試験（評価試験：アジア国際共同試験及び国内試験）.....67
図 2.5.5-2. 安全性を評価した試験（海外試験）.....67
図 2.5.5-3. 海外第 III 相試験の安全性併合解析集団の構成（評価試験及び参考試験）.....72
図 2.5.5-4. 処置及び機器関連有害事象を除き，10%以上で発現した有害事象（海外第 III 相試験，Open-Label LCIG Analysis Set）.....115
図 2.5.5-5. 5%以上で発現した処置及び機器関連有害事象（海外第 III 相試験，All PEG-J Analysis Set）.....116

略語及び用語の定義一覧

AESI	注目すべき有害事象　(Adverse Event of Special Interest)
ANCOVA	共分散分析　(Analysis of Covariance)
CGI-C	臨床全般印象度－変化　(Clinical Global Impression of Change)
CGI-I	臨床全般印象度－改善度　(Clinical Global Impression - Improvement)
CI	信頼区間　(Confidence Interval)
CMQ	企業指定 MedDRA 検索式
CSR	治験総括報告書　(Clinical Study Report)
EQ-5D	EuroQol-5D 健康アンケート (QOL 評価指標)
FA	最大の解析集団
FAS	最大の解析集団
FDA	米国食品医薬品局
ICH	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
LC	レボドパ / カルビドパ水和物 (配合剤) 即放錠　(Levodopa / carbidopa)
LS	最小二乗　(Least Square)
LCIG	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
MedDRA	ICH 国際医薬用語集　(Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMRM	混合効果・反復測定モデル　(Mixed Model Repeated Measures)
MMSE	ミニメンタルステート検査　(Mini Mental Status Examination)
N	被験者数
NDA	新薬承認申請　(New Drug Application)
N-J	経鼻空腸
PCS	臨床的に意義のある　(Potentially Clinically Significant)
PD	パーキンソン病　(Parkinson's Disease)
PD Diary	パーキンソン病症状日誌© (Parkinson's Disease Diary©)
PDQ-39	パーキンソン病質問票　(Parkinson's Disease Questionnaire)
PEG-J	経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ (経胃瘻空腸)
PGI-C	患者による全般的印象度評価－変化　(Patient Global Impression of Change)
PK	薬物動態　(Pharmacokinetics)
SAE	重篤な有害事象　(Serious Adverse Event)
SD	標準偏差　(Standard Deviation)
SE	標準誤差　(Standard Error)
SMQ	MedDRA 標準検索式　(Standardised MedDRA Queries)
TEAE	投与開始後に発現した有害事象　(Treatment Emergent Adverse Event)
TESAE	投与開始後 (治療中) に発現した重篤な有害事象　(Treatment Emergent Serious Adverse Event)

TRS	治療反応スケール　(Treatment Response Scale)
UPDRS	パーキンソン病統一スケール　(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
VAS	視覚アナログ尺度　(Visual Analogue Scale)
ZBI	Zarit 介護負担尺度　(Zarit Caregiver Burden Interview)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 レボドパ/ カルビドパ水和物配合経腸用液システム

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液システム（以下「本システム」）は，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（以下「PD」）の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善を目的としている。本システムは，医療用カセット型容器に充填されたレボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液製剤（レボドパ 20 mg/mL 及びカルビドパ水和物 5 mg/mL），周辺機器が付属したコンピュータ制御式携行輸液ポンプ CADD Legacy® 1400，及び数種の経腸投与用チューブ製品から構成される。レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液製剤（以下「LCIG」）は，医療用カセット型容器から輸液ポンプを介して，経皮的内視鏡的胃瘻造設術により挿入した空腸チューブ（以下「PEG-J」）を通して患者の近位空腸に持続的に投与される（図 2.5.1-1 参照）。

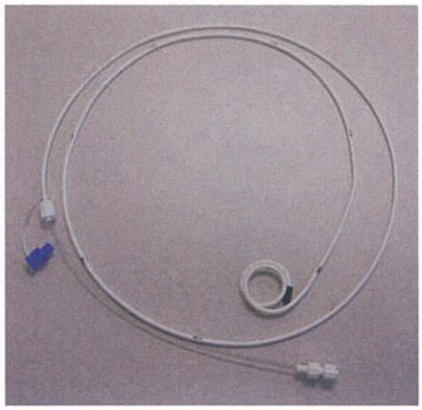
図 2.5.1-1. LCIG 投与システム



CADD-Legacy® 携帯用輸液ポンプ



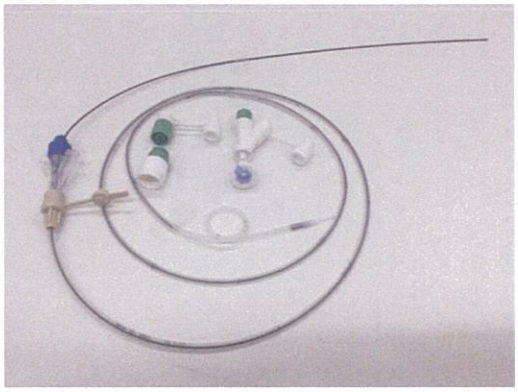
N-J チューブ



PEG-J キット



PEG-J チューブ



2.5.1.2 薬理学的分類

LCIG は，レボドパ（(-)-L-α-amino-β-(3,4-dihydroxybenzene) propanoic acid）及びカルビドパ（(-)-L-(α-hydrazino-(α-methyl-β-(3,4-dihydroxybenzene) propanoic acid monohydrate）を[redacted]を均一に分布させるのに適した粘性を有するカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に分散させた懸濁液である。LCIG の治療有効成分は，ドパミンの前駆物質であるレボドパである。ドパミンはカテコールアミン神経伝達物質であり，運動機能のコントロールに重要な役割を果たしている[1]（2.7.2.1 項）。カルビドパは芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）の阻害薬である。カルビドパは，レボドパと併用投与することにより，レボドパの末梢での脱炭酸化を減少させる。カルビドパ水和物はヒドラジノ基を持ち，このヒドラジノ基はカルビドパ分子のなかで最も反応性の高い部位であり，AAAD に対する阻害作用に不可欠である（2.7.2.1 項）。

2.5.1.3 目標適応症

本申請では，PD の病態が進行し，他の PD 治療薬では十分なコントロールが得られない継続した運動合併症を有する進行期 PD 患者に対する本システムの下記目標適応症を支持するデータを提示する。

〔目標適応症〕
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

本目標適応症は，2.5.4.3 項に示す臨床試験の対象患者集団の病態に基づいている。日本の第 III 相臨床試験（M12-921 及び M12-923）は，「OFF 期の Hoehn & Yahr の修正重症度分類が 4 又は 5 の進行期 PD 患者」を対象として実施し，第 II 相臨床試験（M12-925）及び海外の第 III 相臨床試験（S187-3-001/S187-3-002, S187-3-003, S187-3-004, S187-3-005） では，「既存治療で十分な効果が得られない，継続した運動合併症を有する進行期 PD 患者」を対象として実施した。
LCIG は，2009 年 5 月 12 日に「レボドパ・カルビドパ十二指腸投与用製剤」として，下記の予定される効能，効果で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）。

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 4，5）
2. パーキンソン病（Hoehn & Yahr の重症度ステージ 1～3）
   ただし，重度の嚥下障害又はその他の理由により経口薬物療法が困難であり，既に胃瘻造設が行われている場合に限る

2 の効能，効果については，対象となる患者は非常に限られ，臨床試験の実施は困難であると判断し，当該患者を対象とした臨床試験は実施しておらず，本申請の目標適応症にも含まれていない（2.5.1.6 項）。

2.5.1.4 パーキンソン病の臨床的及び病態的側面

PD は，アルツハイマー病に次いで 2 番目に多い神経変性疾患である[2]。PD の有病率は，65 歳から 69 歳では約 0.5 %から 1 %であり，80 歳以上では 1 %から 3 %に上昇する[2,3]。厚生労働省が平成 23 年に実施した患者調査（宮城県の石巻医療圏，気仙沼医療圏及び福島県を除く）では，日本における PD 患者の総数は 14.1 万人（男性：5.7 万人，女性：8.4 万人）と推定されており，年齢では 65 歳以上が 12.1 万人と全体のほとんどを占めている。これらのことから，高年齢化が進む日本では，今後，PD 患者数が増加していくものと推察される。また，PD 患者のうち，特

定疾患の認定基準（H&Y 重症度 III 以上で，かつ生活機能障害度 2～3 度）を満たす患者は，特定疾患患者として認定され，特定疾患医療受給者証が交付されている。

PD の特徴は，ドパミン作動性黒質線条体の進行性の変性及びドパミン枯渇であり，その結果，動作緩慢，筋固縮，振戦，姿勢反射障害などの中核的な運動症状が発現する[4]。レボドパはドパミンのアミノ酸前駆物質であり，脳内で脱炭酸化されることによりドパミンに変換され，枯渇した線条体ドパミンを補充する[5]。レボドパをカルビドパと併用することにより，レボドパの末梢での脱炭酸化が抑制され，より多くのレボドパが血液脳関門を通過し，線条体ドパミンレセプターに取り込まれる[5]。レボドパ及びカルビドパの配合錠は，PD 治療の第一選択薬であり，かつ主要な治療薬である[6]。

経口レボドパによる治療を受けている進行期 PD 患者は，次の服用前に効果が消失するウェアリングオフ現象やレボドパ誘発性ジスキネジア等の運動合併症が発現するようになってくる[7-9]。これらの患者は，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない良好な運動症状のコントロールが得られる時期と，身体の可動性の低下，動作緩慢及び筋固縮を伴う OFF 時間と呼ばれる時期が交互に，予測不能に現れる（ON -OFF 現象）継続的な運動症状の日内変動を経験する。これらの症状変化は，血漿中レボドパ濃度の変動と，それに一致した線条体ドパミン濃度の波状的な変化が密接に関係している[7-9]。経口投与したレボドパの血漿中濃度は，その半減期の短さと胃排出時間のばらつきにより，急峻な変動を示す[6,10]。運動症状の日内変動は，経口レボドパの投与量や投与回数を変更したり，他の PD 治療薬を追加したりしても更なる改善が見込まれないように個々の患者で最適に調整された治療を行っても，一旦，患者がこれらの症状を経験するようになると，永遠に継続するものと考えられている。レボドパの持続的投与による治療は，血漿中レボドパ濃度を安定させ，より持続的なドパミン受容体に対する刺激が可能になると考えられており，このことにより運動症状の日内変動及びジスキネジアの頻度及び重症度が軽減される[11]。

ドパミン受容体に対する持続的な刺激を可能とする手段として，レボドパ / カルビドパ配合徐放性製剤〔Sinemet® CR[12] 等（日本未承認）〕，レボドパ / カルビドパ水和物即放錠の頻回投与，長期作用型ドパミン受容体作動薬及びレボドパ代謝酵素阻害剤〔カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤：エンタカポン，tolecapone（日本未承認）〕[13] との併用，あるいはドパミン代謝酵素阻害剤〔モノアミン酸化酵素阻害剤：セレギリン，rasagiline（日本未承認）〕[9,13-16] 等の薬剤がある。しかしながら，これらの薬剤は，使用が制限される副作用発現の危険性があり，tolecapone は肝障害の危険性が添付文書の警告欄に記載されている。パーキンソン症状を悪化させることなしにジスキネジアを減少させるその他の薬剤としてアマンタジンがあるが，進行期 PD 患者では，使用が制限される認知機能及びその他の有害事象がある[17]。

上記のような経口 PD 治療薬を用いた治療最適化の試みにもかかわらず，多くの進行期 PD 患者は継続するコントロールできない運動症状の日内変動を経験し続けている。このような患者に対して，現在，唯一適応可能な非薬物療法は脳深部刺激療法（DBS）である[18-20]。視床下核又は淡蒼球内節に対する脳深部刺激は，一部の患者に振戦，動作緩慢，筋固縮，OFF 時間及びジスキネジアの改善を示し，著しい QOL の改善をもたらす。しかしながら，進行期 PD 患者の全

てが DBS 適用の対象になるわけではなく，全ての適応患者に有効であるとは限らない[21]。さらに，DBS は重大で，しばしば回復不能の合併症を伴う。DBS の合併症としては，手術手技及び機器に関連するもの（脳内出血，感染，システムの機械的不具合，電極の断線等）及び刺激そのものに関連するもの（構音障害，眼球運動障害，認知障害，うつ，自殺等）が報告されている[9,21-23]。

進行期 PD 患者のほとんどは，現在の経口治療薬で十分な症状コントロールが得られていない。そして多くの患者はリスクを伴う DBS に抵抗があるか，もしくは当該手術の適応とならないため[9]，運動症状の日内変動のある患者においては重要なアンメッドメディカルニーズが残されたままである。特に日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間と OFF 時間においては，運動機能低下に伴う合併症のリスクが上昇する[24]。これらの患者は，日常活動における多くの制限がある中で生活しており，低下した生活の質に苦しんでいる。運動機能のコントロールをもたらす他の治療の選択肢があるならば，生活の質を改善できるかもしれない。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 外国における臨床開発の経緯

欧州における臨床開発の経緯

1993 年に，スウェーデン ウプサラ大学の Bredberg 等はレボドパの頻回投与にもかかわらず重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者 5 名に対し，レボドパ / カルビドパ配合剤を粉砕し，水性懸濁液中に分散させた薬液を N-J チューブによりポンプを用いて持続的に投与した結果，経口投与（徐放製剤）と比較して，十二指腸投与では血漿中レボドパ濃度の安定，ON 時間の増加，ジスキネジアの減少が認められたことを報告した[25]。この報告を基に，スウェーデンの NeoPharma AB 社（現，米国アッヴィ社）は，[redacted]と共同で LCIG の開発に着手した。LCIG は，2001 年 5 月に欧州で希少疾病用医薬品に指定され，2004 年 1 月に「既存の PD 治療薬では十分な効果の得られない重度の運動症状の日内変動（motor fluctuations）及びジスキネジアを有するレボドパ反応性の進行期 PD」に対する治療薬として，世界で初めてスウェーデンで承認を取得している。その後，EU 諸国のフランス（2004 年），ドイツ（2005 年），イギリス（2005 年）等の主要国で承認が取得され，上市されている。

米国における臨床開発の経緯

米国では，Solvay Pharmaceuticals 社（現，米国アッヴィ社）2000 年 1 月に LCIG の米国における希少疾病用医薬品の指定を受け，開発に着手した。

米国での申請時の臨床データパッケージは，表 2.5.1-1 に示す臨床試験成績を中心に構築された。

なお，S187-3-001 試験と S187-3-002 試験は，[redacted]として開始されたが，20[redacted] 年 [redacted] 月に行われた米国 FDA との[redacted]

[redacted] [redacted]FDA との合意が得られている。

表 2.5.1-1. 米国申請資料に使用された主な臨床試験一覧

試験番号 目的	フェーズ	被験者数 対象	実施国	試験デザイン （投与期間）	実施期間
S187-1-002	I	19 名 少なくとも 30 日以上の LCIG 治療が行われた進行期 PD 患者	ドイツ スウェーデン	反復投与 非盲検 第 I 相 PK 試験	2010 年 4 月 ～ 2010 年 9 月
S187-3-001/ S187-3-002 有効性 安全性	III	71 名 最適に調整された既存の PD 治療薬では十分なコントロール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	米国 ドイツ ニュージーランド	無作為化 二重盲検 ダブルダミー 経口レボドパ/カルビドパ対照 並行群間試験	2009 年 1 月 ～ 2011 年 10 月
S187-3-003 安全性 有効性	III	62 名 最適に調整された既存の PD 治療薬では十分なコントロール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	米国 ドイツ ニュージーランド	非盲検 長期投与試験 （S187-3-001/S187-3-002 試験からの継続投与試験）	2009 年 6 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月
S187-3-004 安全性 有効性	III	354 名 最適に調整された既存の PD 治療薬では十分なコントロール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	米国，カナダ，オーストラリア，ニュージーランド，EU，イスラエル ロシア，タイ	非盲検 長期投与試験	2008 年 1 月 ～ 2012 年 6 月
S187-3-005 安全性	IIIb	220 名 最適に調整された既存の PD 治療薬では十分なコントロール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	オーストラリア，カナダ，EU，イスラエル，NZ，ロシア，タイ，米国	非盲検 長期投与試験 （S187-3-003/S187-3-004 試験の継続投与試験）	2009 年 11 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月

S187-1-002 試験は，進行期 PD 患者を対象とした，第 I 相，多施設共同，反復投与，非盲検試験であり，進行期 PD 患者における LCIG 投与後のレボドパ，カルビドパ及び 3-OMD（レボドパの代謝物）の薬物動態を明らかにすること，並びに，LCIG の安全性を評価することを目的として計画された。本治験には，LCIG レジメンを 1 日あたり約 16 又は 24 時間， PEG-J 介して投与されている欧米人男女被験者が登録された。

S187-3-001/S187-3-002 試験は，既存の PD 治療薬では最適に調整しても十分なコントロール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 71 名（LCIG 群 37 名，経口レボドパ/カルビドパ群 34 名）を対象とした無作為化，二重盲検，ダブルダミー，経口レボドパ/カルビドパ対照，並行群間比較試験であり，患者個々で最適に調整した LCIG と経口レボドパ/カルビドパ配合錠の有効性及び安全性を比較検討した。

S187-3-003 試験は，S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者 62 名を対象に，LCIG12 か月間投与時の安全性及び有効性を非盲検で検討する試験であった。

S187-3-004 試験では，既存の PD 治療薬では最適に調整しても十分なコントロール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 354 名を対象に，54 週投与時の LCIG の安全性及び有効性を非盲検で検討した。

S187-3-005 試験は，LCIG の非盲検試験（S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験）に参加した進行期 PD 患者 220 名を対象とし，LCIG の安全性及び有効性を評価することを目的とした長期継続試験である。当該試験は現在も継続中であるが，登録は S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験を完了した被験者 262 名で完了している。本治験の主な目的は，非盲検試験（S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験）の完了後に LCIG による継続治療を希望するが，LCIG が市販されていない国の患者に対して継続投与の機会を提供することであり，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]をカットオフ日として取りまとめた臨床試験データを，米国 FDA に新薬申請の資料として提出した。

これらの試験結果を基に，Abbott Laboratories 社（現，米国アッヴィ社）は 2013 年 5 月 28 日に FDA に新薬申請（NDA）を行い，2015 年 1 月 9 日に「進行期 PD 患者の運動症状の日内変動の治療」を適用として，DUOPA®の商品名で承認を得ている。

米国の新薬申請に提出されたこれらの臨床試験データは，日本人患者の LCIG の有効性及び安全性の評価を補助するものとして，当該新薬申請の評価資料及び参考資料の一部として提出する。

2.5.1.5.2 日本における臨床開発の経緯

日本での臨床試験実施に先立ち，総合機構と「医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」並びに「医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」を実施し，[redacted]を相談した（2.5.1.6 項）。

これらの相談における総合機構の助言に基づき，海外で実施した試験のデザインを参考に，アボット製薬株式会社（現，アッヴィ合同会社）は，重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者における LCIG（[redacted]）の N-J 投与による安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を経口レボドパ/カルビドパ配合錠と探索的に比較検討する多施設共同，非盲

検，単一治療群，ベースライン対照，[redacted]，並びに [redacted]を完了した患者に対し，[redacted]試験の治験計画届を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出した（[redacted]）。その後，新薬審査第二部より受領した照会事項に対する回答書を指定の期間内に提出し，その回答内容について総合機構の了承を得た。一方，[redacted]と同日に提出したこられの試験で LCIG の投与に用いる医療機器（国内未承認）の治験計画届（治験識別記号：[redacted]）に対する医療機器審査第二部よりの照会事項に対する回答に時間を要することが予測されたため，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にこれらの医療機器の治験計画届を取り下げた。このことに伴い，新薬審査第二部からの指導により，[redacted]試験の治験計画届も 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に取り下げた。

その後，アボット・ジャパン株式会社（現，アッヴィ合同会社）は，「胃・腸の中への薬液・栄養剤等を注入する」を使用目的，効能又は効果として有する国内承認の N-J チューブを用い，進行期 PD 病患者に対する LCIG の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を探索的に検討する多施設共同，非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験（M12-925 試験）を計画し，2011 年 10 月より進行期 PD 患者 8 名を対象に実施した。本試験は，スクリーニング期，導入観察期，LCIG 治療期及びフォローアップ期の 4 期からなり，導入観察期には，それまで被験者が服用していた抗 PD 薬を中止し，レボドパ/カルビドパ配合錠の単独治療に切り替え，起床してから就寝するまでの間，1 日 6 回，3 時間毎に服用し，用量は被験者個々で最適に調整した。夜間は，被験者の必要に応じて，レボドパ/カルビドパ配合錠の服用ができることとした。LCIG 治療期では，レボドパ/カルビドパ配合錠を中止し，N-J チューブを介して LCIG の投与を開始し，最適な運動症状，すなわち「OFF（動作緩慢）」及び「問題となるジスキネジアを伴うオ ON」の回数及び時間を最短にすることにより，実質的な「ON」の時間が最長となるように，LCIG の用量を被験者個々で最適に調整し，用量調整期間を含めて全 21 日間 LCIG の投与を行った。LCIG の投与は，1 日あたり 16 時間行い，夜間の投与は行わず，夜間に必要な場合には，レボドパ/カルビドパ配合錠の服用ができることとした。なお，被験者は，導入観察期終了日の前日から LCIG 治療期終了日まで入院にて試験を実施した。本試験では，レボドパ/カルビドパ配合錠の単独治療時である導入観察期終了日をベースラインとし，このベースラインと LCIG 単独治療時である LCIG 治療期終了日の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討した。主要有効性評価項目は，標準化された一連の運動課題を 1 日 10 回，60 分間隔で被験者に実施させたものをビデオに撮影し，そのビデオ記録を治験実施医療機関以外の 3 名の神経内科専門医が盲検下で個別に判定した「治療反応スケール（7 段階）」とした。

M12-925 試験の結果，主要有効性評価項目とした「治療反応スケール」はビデオ評価委員間の一致率が低く，科学的な評価が困難であった。一方、米国における LCIG の臨床試験の主要有効性評価項目として使用した「パーキンソン病症状日誌」は，有効性の副次評価項目として使用した M12-925 試験において海外試験で証明された有効性を再現する傾向を示したことから、第 III 相臨床試験（M12-921 試験）の主要有効性評価項目は「パーキンソン病症状日誌」とするこ

ととした。本件については 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総合機構との「医薬品[redacted]相談」で協議した（2.5.1.6 項）。その助言を踏まえ，アッヴィ合同会社は，既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期 PD 病患者を対象とした，LCIG 単独投与の有効性，安全性及び忍容性を検討する多*施設共同，非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験（M12-921 試験），及び既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期 PD 病患者を対象とした，LCIG 長期投与による安全性，忍容性及び有効性を検討する 2 部構成長期継続試験（M12-923 試験）を，日本，韓国及び台湾で実施することとした。

M12-921 試験は，2013 年 10 月より開始し，進行期 PD 患者 31 名を対象に実施した。本試験は，スクリーニング期，N-J 投与期，PEG-J 投与期，フォローアップ期（中止した被験者又は M12-923 継続試験に参加せず完了した被験者のみ）の 4 期からなる。スクリーニング期ではそれまで被験者が使用していた最適に調整された既存の抗 PD 薬治療時におけるパーキンソン病症状日誌の記載を含むベースラインの評価を行った後に，レボドパ/カルビドパ配合錠の単独治療に切り替えた。N-J 投与期では，被験者に N-J チューブを挿入し，レボドパ/カルビドパ配合錠の中止後，LCIG の N-J 投与を開始した。PEG-J 投与期では，N-J 投与期に LCIG 治療に対する良好な反応が得られたと判断された被験者に対し，PEG-J チューブの留置を行い，LCIG の投与開始後，LCIG の用量を被験者個々で最適に調整し，用量調整期間を含めた全 12 週間 LCIG の PEG-J 投与を行った。LCIG の投与は，N-J 投与期及び PEG-J 投与期を通して 1 日あたり 16 時間行い，夜間の投与は行わず，夜間に必要な場合には，レボドパ/カルビドパ配合錠の服用ができることとした。なお，被験者は，N-J 投与期開始時から PEG-J チューブ留置後，少なくとも 24 時間は入院することとした。本試験では，最適に調整された既存の抗 PD 薬治療時におけるベースラインと LCIG 単独治療時である PEG-J 投与期終了時（12 週）の有効性及び安全性を比較検討した。主要有効性評価項目は，パーキンソン病症状日誌による 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインから投与 12 週時への変化とした。

有効性評価においては，Full analysis set の 29 名における標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量は 12 週投与後で-4.64 時間であり，本剤の統計学的有意かつ臨床的意味のある OFF 時間の減少が示された。（**表 2.5.1-2** 参照）。

* 新薬承認情報提供時に誤記修正：「タ」→「多」

表 2.5.1-2. [M12-921 試験] 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量

N	平均値±SD（時間）			95%信頼区間	*P* 値*
	ベースライン	12 週の来院	ベースラインからの変化量 （時間）		
29	7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992	(–5.78, –3.50)	< 0.001

注：1 日の合計は，0–16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正している。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した

*：1 標本 t 検定

相互参照: M12-921 試験 CSR Table 16

M12-923 試験は，M12-921 試験を完了した患者 28 名並びに M12-925 試験に参加した患者 2 名の計 30 名が登録された現在進行中の長期継続投与試験である。M12-921 試験から移行した被験者は前試験の PEG-J 及び最終の LCIG 用量を継続することとした。一方，M12-925 試験に参加した被験者は，LCIG の投与が中断され，試験終了後既存の抗 PD 薬による治療が行われている。M12-923 試験に組み入れる上で，スクリーニング期，N-J 投与期及び PEG-J チューブ留置を経て，LCIG の PEG-J からの投与が開始されるが，M12-925 試験を完了した被験者については，治験責任（分担）医師の判断により，N-J 投与期を省略できることとした。本試験は，日本における LCIG の製造販売承認時まで継続する予定である。有効性評価において，1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量は，PEG-J 投与期間が少なくとも 52 週（M12-921 試験から参加した被験者は M12-923 試験の少なくとも 40 週，M12-925 試験から参加した被験者は M12-923 試験の少なくとも 52 週）の最終来院時点で–4.28 時間であった（表 2.5.1-3 参照）。ベースラインからの有意な減少は 2 週目 （–4.49 時間）より認められ，最大 64 週まで全ての来院で認められた。

表 2.5.1-3. [M12-923 試験] 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量

N	平均値±SD（時間）			95%信頼区間	*P* 値*
	ベースライン	少なくとも 52 週投与後の最終来院	ベースラインからの変化量 (時間)		
30	7.40 ± 2.245	3.12 ± 2.757	–4.28 ± 3.193	(–5.47, –3.09)	< 0.001

注：1 日の合計は，0–16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正している。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した

*：1 標本 t 検定

相互参照:：M12-923 [redacted] CSR（52 週時） Table 20

本申請には，第 II 相臨床試験の M12-925 試験と第 III 相臨床試験の M12-921 試験及び M12-923 試験の評価データを提出する。なお，M12-923 試験は継続中であり，本申請には 2015 年 12 月 [redacted] 日までのカットオフデータを提出した。

2.5.1.6 規制当局におけるガイダンス及び助言

下記の通り，これまで医薬品総合機構との治験相談を 4 回実施している。これら治験相談については，図 2.5.1-2 にその概要を示す。また，詳細については表 2.5.1-4 を参照とする。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 医薬品[redacted]相談（受付番号：#P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 医薬品[redacted]相談（受付番号：#P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 医薬品[redacted]相談（受付番号：#P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで（書面による助言） 医薬品[redacted]相談（受付番号：#P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

図 2.5.1-2. 医薬品総合機構との治験相談の概要

[redacted]

表 2.5.1-4. 医薬品総合機構との治験相談の詳細

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）#P[redacted]
1. [redacted] [redacted] 2. [redacted] ①[redacted] ②[redacted] ③[redacted] ④[redacted] ⑤[redacted] ⑥[redacted] ⑦[redacted]

[redacted]

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）#P[redacted]

1. [redacted]

[redacted]

2. [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）#P[redacted]

1. [redacted]

①

②

③

④

⑤

2. [redacted]

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの書面による助言）#P[redacted]

1. [redacted]

これらの助言を参考に，日本における第 II 相試験（M12-925 試験），アジア地域（日本，韓国及び台湾）における第 III 相試験（M12-921 試験）及び長期投与試験（M12-923 試験）を実施した。

なお，上記の治験相談の他に，総合機構医療機器審査部と下記の相談を実施している。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 医療機器[redacted]相談（受付番号：機 P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：[redacted]相談した。
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 医療機器[redacted]相談（受付番号：機 P[redacted]，薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：[redacted]相談した。

2.5.1.7 臨床データパッケージ

医薬品第 II 相試験終了後相談の総合機構の助言に基づき，日本における第 II 相臨床試験（M12-925 試験），アジア地域（日本，韓国及び台湾）における第 III 相臨床試験（M12-921 試験）及び第 III 相長期投与試験（M12-923 試験）を承認申請時の評価資料とした。また，海外で実施され，米国の申請に使用された薬物動態を評価した第 I 相臨床試験（S187-1-002 試験）及びプラセボ対照の第 III 相臨床試験（S187-3-001/S187-3-002 試験），長期投与試験である S187-3-003 試験及び S187-3-004 試験を有効性及び安全性の評価資料又は参考資料とし，長期投与試験の

S187-3-005 試験を安全性の参考資料として国内申請の臨床データパッケージを構築した（表 2.5.1-5 参照）

なお，以下の点から，本邦における本剤の臨床データパッケージに海外臨床試験の成績を含めることは妥当であると考えた。

- PD は，日本と欧米で外因性民族的要因に大きな差はないと考えられていること[26]。
- PD 治療薬の経口 LC 剤は，海外において 42 年間（国際誕生年月日：1973 年 4 月 25 日），本邦においては 36 年間（メネシット錠及びネオドパストン錠の製造承認年月日：1979 年 5 月 22 日）の長きにわたり使用され，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。
- 国内で実施した M12-925 試験，M12-921 試験，M12-923 試験と，海外の S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-003 試験，S187-3-004 試験におけるそれぞれの被験者背景は類似しており，かつ有効性および安全性も類似した結果が得られたこと。

表 2.5.1-5.　　臨床データパッケージ

資料区分	試験の種類	試験番号	実施国	試験デザイン	被験者数 (N)
評価資料	第 II 相臨床試験	M12-925	日本	非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験	8
	第 III 相臨床試験	M12-921	日本，韓国，台湾	非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験	31
	第 III 相長期投与試験	M12-923[*1]	日本，韓国，台湾	非盲検長期投与試験	30
参考資料	第 I 相臨床試験	S187-1-002	ドイツ，スウェーデン	反復投与，単一治療群，非盲検 PK 試験	19
評価資料	第 III 相臨床試験	S187-3-001/S187-3-002	海外[*3]	無作為化，二重盲検，ダブルダミー，経口レボドパ/カルビドパ対象，並行群間試験	71
参考資料	第 III 相長期投与試験	S187-3-003[*2]	海外[*3]	非盲検長期投与試験（S187-3-001/S187-3-002 試験からの継続投与試験）	62
評価資料	第 III 相長期投与試験	S187-3-004	海外[*4]	非盲検長期投与試験	354
参考資料	第 III 相長期投与試験	S187-3-005[*2]	海外[*5]	非盲検長期投与試験（S187-3-003/S187-3-004 試験からの継続投与試験）	220

[*1]: 2015 年 12 月をデータカットオフ
[*2]: 20[redacted] 年 [redacted] 月をデータカットオフ
[*3]: 米国，ドイツ，ニュージーランド

*4: 米国，カナダ，オーストラリア，ニュージーランド，ドイツ，イギリス，イタリア，オランダ，フィンランド，ポーランド，ポルトガル，スペイン，チェコ，イスラエル，ロシア，タイ
*5: 米国，カナダ，オーストラリア，ニュージーランド，イギリス，ポーランド，ポルトガル，チェコ，イスラエル，ロシア，タイ

現在までに，M12-921 試験より明らかな有効性が示されたこと，及び M12-923 試験の追加データを含む少なくとも 6 ヵ月分の安全性の結果が追加で得られたことから，関連資料及び表 2.5.1-5 に示す海外承認申請時の参考データの結果と共に承認申請資料を提出することとした。なお，全被験者に関する 52 週までの安全性データが得られた時点で，本剤の審査中に追加報告する予定である。

2.5.1.8 治験の倫理的実施

本申請の臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH），医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），及びヘルシンキ宣言の倫理的概念に準拠して実施した。

2.5.1.9 参考文献

1. Barbeau A. Drugs affecting movement disorders. Annu Rev Pharmacol. 1974;14:91-113.
2. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med. 2003;348:1356-64.
3. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin. 1996;14:317-35.
4. Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. Neurodegener Dis. 2008;5:114-7.
5. Calne DB, Reid JL, Vakil SD, et al. Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. Br Med J. 1971;3:729-32.
6. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. Mov Disord. 2008;23(Suppl 3):S580-4.
7. Hornykiewicz O. The mechanisms of action of L-dopa in Parkinson's disease. Life Sciences. 1974;15:1249-59.
8. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. Neurology. 1975;25(12):1144-8.
9. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both? Ann Neurol. 2008;64(Suppl 2):S56-64.
10. Rivera-Calimlin L, Dujovne CA, Morgan JP, et al. Absorption and metabolism of L-dopa by the human stomach. Eur J Clin Invest. 1971;1:313-20.
11. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications: Lancet Neurol. 2006;5:677-87.
12. Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, et al. Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. An open-label and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation. The Dutch Sinemet CR Study Group. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94:205-11.
13. Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, et al. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 2001;24:295-9.

14. Talati R, Baker WL, Patel AA, et al. Adding a dopamine agonist to pre-existing levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. Int J Clin Pract. 2009;63(4):613-23.

15. Schlesinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. Eur Neurol. 2003;49:30-3.

16. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. Lancet. 2005;365:947-54.

17. Metman LV, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology. 1998;50:1323-6.

18. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet. 1991;337:403-66.

19. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998;43:180-92.

20. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 1994;62(1-4):76-84.

21. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson's disease in an elderly population? Neurology. 2007;68:1345-55.

22. Temel Y, Kessels A, Tan S, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2006;12:265-72.

23. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience. Mov Disord. 2007;22:1722-8.

24. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology. 1998;51(Suppl 2):S25-9.

25. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, Paalzow L. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimization of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. Eur J Pharmacol 1993;45:117-122

26. 衛研発第 3208 号（平成 15 年 7 月 22 日）

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

LCIG 製剤はレボドパ 20 mg/mL 及びカルビドパ水和物の 5 mg/mL の水性懸濁液である。懸濁液はカルメロースナトリウム（カルボキシメチルセルロースナトリウム［NaCMC］）により安定化され，各薬剤用カセットリザーバーに 100 g 調合されている。承認後市販で用いられるものと同じ剤形、製法及びスケールのものが，国内及び海外第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験用並びに主な安定性試験のバッチとして利用された。初期の製剤開発を 3.2.P.2.2.1 項に示す。

国内第 II 相試験において，レボドパのバイオアベイラビリティは経口レボドパ-カルビドパ 100/10 mg 即放（以下「IR」）錠と LCIG の N-J 投与とで同程度であった（2.5.3 項，2.7.2.2.1 項）。欧米人被験者における第 I 相 S187-1-002 試験（LCIG 投与；5.3.3.2-1）及び第 III 相 S187-3-001/S187-3-002 試験（LCIG 又は経口レボドパカルビドパ水和物［LC-oral；レボドパ-カルビドパ水和物 IR 錠をカプセルに封入したもの］投与；5.3.5.1-1/ref）のレボドパ薬物動態統合データを用いた母集団解析により，LCIG は経口レボドパ-カルビドパ水和物 100/25 mg IR（以下「LCIR」）錠と同程度のバイオアベイラビリティを有することが示された。LCIG におけるレボドパの経口レボドパ-カルビドパ水和物 IR 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは 97%と推定された（95%信頼区間［CI］は 95–98%）（2.7.2.3.2 項）。

メネシット®の添付文書に「高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。」と注意喚起されている [1]。鉄を含む塩（マルチビタミン錠剤）もレボドパのバイオアベイラビリティを減少させる可能性がある [2,3]。酸性度が過剰であると胃内容物排出が遅れるため，経口レボドパ-カルビドパ水和物の吸収が遅延する [4]。LCIG は空腸に直接伝送されるので，酸性度が過剰なことは LCIG としてレボドパ又はカルビドパの吸収に影響を及ぼさないと考えられる（Integrated Summary of Efficacy [ISE] R&D/12/078] 6.6 項；5.3.5.3-1）。

2.5.2.1 参考文献

1. メネシット®（レボドパ／カルビドパ水和物配合）添付文書 2013 年 8 月改訂（第 14 版），MSD 株式会社
2. Campbell NR, Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability:chelation as a possible mechanism. Clin Pharmacol Ther. 1989;45(3):220-25.
3. Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, et al. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1990;30(4):599-605.
4. Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, et al. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. B J Clin Pharmacol. 1991;31:413-7.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請には，日本人を対象とした第 II 相試験である M12-925 試験（レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液［以下「LCIG」］又は経口レボドパ / カルビドパ水和物［以下「LC-oral」］投与；5.3.5.2-4），欧米人を対象とした第 I 相試験である S187-1-002 試験（LCIG 投与；5.3.3.2-1）及び海外における重要な第 III 相試験である S187-3-001/S187-3-002 併合試験（LCIG 又は LC-oral 投与；5.3.5.1-1）で得られた進行期パーキンソン病患者におけるレボドパ，カルビドパ及びレボドパの代謝物 3-*O*-メチルドパ（以下「3-OMD」）の薬物動態データの要約を記載する（2.7.2.2 項）。本項では，日本人被験者と欧米人被験者（S187-1-002 試験と M12-925 試験）間での LCIG の薬物動態の比較（2.7.2.3.1 項），S187-1-002 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験で得られたレボドパの薬物動態データを組み合わせた母集団薬物動態解析の要約，並びに第 III 相試験である S187-3-004 試験（モデルの開発に使用しなかった LCIG の薬物動態データ；5.3.5.2-7）を用いたレボドパの薬物動態モデルの外部データによる評価についても記載する（2.7.2.3.2 項）。

重要な第 III 相試験である S187-3-001/S187-3-002 試験に組み入れられた被験者の一部におけるカルビドパの代謝物及び / 又は分解物（3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン［以下「DHPA」］，2-メチル-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）プロピオン酸［以下「DHPPA」］及びヒドラジン）の薬物動態データの要約も記載する。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 LCIG 投与時のレボドパ及びカルビドパの薬物動態

LCIG は経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）により空腸に挿入したチューブを介して投与した。レボドパはアミノ酸の高処理能輸送系を介して速やかにかつ効率的に吸収される[1,2,3]。カルビドパの腸管吸収はレボドパに比べて遅く，おそらくカルビドパはレボドパと輸送システムを共有していない[4]。変動しやすい胃内容物排出は経口レボドパ-カルビドパ療法に伴う血漿中レボドパ濃度の大きな被験者内変動に寄与すると考えられている。経口投与と異なり，LCIG では持続腸内注入により投与されるため，胃内容物排出速度はレボドパ及びカルビドパの吸収に影響を及ぼさないと考えられる。

日本人進行期パーキンソン病患者を対象とした LC-oral（比率 10：1）及び LCIG（レボドパ-カルビドパ比率 4：1）空腸内投与後のレボドパ及びカルビドパの薬物動態を M12-925 試験において評価した。本試験で合計 8 名の日本人進行期パーキンソン病被験者が登録され，6 名が LCIG の投与を受け，そのうち 5 名が 21 日間の LCIG の投与を完了した。初期のレボドパ-カルビドパ水和物経口投与治療期の導入期において，被験者は登録時点の抗パーキンソン病治療を LC-oral 3 時間間隔で 1 日 6 回投与に切り替えた。その後 LCIG 治療期に LCIG（レボドパ-カルビドパ比率 4：1）の経鼻空腸注入（以下「N-J 投与」）へ切り替え，LC-oral 投与と LCIG 注入を比較した。治療期それぞれの最終日（–1 日目 LC-oral 及び 21 日目 LCIG）に薬物動態用試料を連続的に採取した（2.7.2.2.1 項）。

薬物動態評価日において，LC-oral 及び LCIG 治療期間中の治験薬レボドパの 1 日総投与量の平均値は，それぞれ 1230 mg 及び 1370 mg であった。LC-oral 及び LCIG 治療期間中の治験薬カルビドパ水和物の総投与量は，それぞれ 123 mg 及び 342 mg であった。LC-oral 投与後の平均血漿中濃度（平均値±標準偏差［以下「SD」］）はレボドパが 2.37 ± 0.257 μg/mL，カルビドパが 0.079 ± 0.015 μg/mL であった。16 時間にわたる注入時の平均血漿中濃度（平均値±SD）はレボドパが 2.87 ± 0.663 μg/mL，カルビドパが 0.172 ± 0.044 μg/mL であった。

LCIG 投与後の血漿中レボドパ濃度の被験者内変動（投与開始後 2-12 時間）は，LC-oral 投与時に比べ約 1/4 になった（それぞれ 10%及び 38%）。同様に，カルビドパ濃度の被験者内変動も，LC-oral 投与後より LCIG 注入後の方が低かった（それぞれ 20%及び 29%）。

まとめると，薬物動態解析の結果，日本人被験者において空腸内 LCIG 注入による血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は，レボドパ－カルビドパ水和物錠剤の経口投与と比較して顕著に低下することが明らかになった。

欧米人進行期パーキンソン病患者を対象とした LCIG 空腸内投与後のレボドパ及びカルビドパの薬物動態を S187-1-002 試験（5.3.3.2-1）において評価した。本試験には LCIG 療法を 30 日以上受けている進行期パーキンソン病（平均年齢 65 歳）の 19 名の被験者が組入れられた。試験の薬物動態評価日に被験者は個別に選択した用量の LCIG を 16 時間投与された。血液試料を連続的に採取し，レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度を測定した。18 名の被験者が試験を完了した（2.7.2.2.2 項）。

当該治験の薬物動態評価日において，LCIG の平均 1 日総投与量はレボドパ 1580 mg 及びカルビドパ水和物 395 mg であった。16 時間にわたる注入時の平均血漿中濃度（平均値 ± SD）は，レボトパが 2.91 ± 0.84 μg/mL，カルビドパが 0.22 ± 0.08 μg/mL であった。

LCIG 注入開始後，2–16 時間の間隔におけるレボドパの血漿中濃度の被験者内変動は小さく，13%であった。LCIG 注入開始後，2–16 時間の間隔におけるカルビドパの血漿中濃度の被験者内変動は小さく，19%であった。まとめると，上記のデータは LCIG の空腸内注入が 16 時間の投与期間の大部分に対して低い変動をもたらすことを示している。

LCIG の第 III 相試験 S187-3-001/S187-3-002（5.3.5.1-1）において薬物動態用試料を採取した。試験デザインを ISE（R&D/12/078；5.3.5.3-1）に示す。レボドパ-カルビドパ水和物カプセル（LC-oral，Sinemet®錠をカプセルに封入したもの）をダブルダミーデザインの陽性対照として用いた。4 週目，12 週目又は 6 週目に薬物動態用試料を連続的に採取した（2.7.2.2.3 項）。

薬物動態用試料採取日のレボドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群で 1004–1284 mg 及び LC-oral 投与群で 1211–1417 mg であった。カルビドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群で 251–321 mg 及び LC-oral 投与群で 303–354 mg であった。

LCIG 注入開始後又は LC-oral カプセルの初回朝投与後 2–16 時間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は LC-oral 投与群（それぞれ 67%及び 39%）より LCIG 投与群（それぞれ 21%及び 25%）の方が顕著に小さかった。同様に，レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度の被験者間変動は，LC-oral 投与群（それぞれ 93%及び 70%）より LCIG 投与群（それぞれ 35%及び 31%）の方が非常に小さかった。

LCIG 投与群のレボドパ及びカルビドパ血漿中濃度の被験者内変動が LC-oral 投与群より小さいのは，持続注入の結果であり，LCIG 投与により胃内容物排出速度の被験者内変動が吸収速度に影響を与えるのを回避している。LCIG 投与群のレボドパ及びカルビドパ血漿中濃度の被験者間変動が小さいことに寄与する因子は，薬物動態用試料採取日のレボドパ及びカルビドパ投与量の被験者間変動が，LC-oral 投与群（%変動係数［以下「CV」］：48%–63%）と比較して LCIG 投与群（%CV：27%–35%）で明らかに低いこと並びに LCIG の使用により胃内容排出速度の被験者間変動が回避されることであった。

欧米人患者における第 I 相試験（S187-1-002 試験；5.3.3.2-1）から第 III 相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験；5.3.5.1-1）で得られたレボドパのデータを NONMEM 使用して非線形混合効果母集団解析したところ，LCIG は LC-oral に比べて速やかに吸収されることが示された。このことはレボドパ-カルビドパが LCIG システムにより直接空腸に伝送されることと整合していた（2.7.2.3.2 項）母集団解析において，LCIG を投与したときのレボドパ濃度の被験者内変動（残差）は，LC-oral 投与時の約半分と算出された（2.7.2.3.2 項）。このことは従来の統計計算を用いて得られた他の解析結果 [5] と一致し，LCIG での被験者内変動が LC-oral よりも低かった。

2.5.3.1.2 LCIG 投与時のカルビドパの代謝物及び分解物の曝露量

DHPA 及び DHPPA はいずれも LCIG 中のカルビドパの代謝物であり分解物である。ヒドラジンも LCIG 中のカルビドパの分解物である。ヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の曝露量は S187-3-001/S187-3-002 試験に参加した 71 名の被験者中 16 名の被験者で測定され，それらの 16 名の被験者中 11 名は LCIG が無作為に割り付けられ，5 名は LC-oral が割り付けられた。LCIG を投与された被験者において，ヒドラジンに関して 11 名中 10 名及び DHPA に関して 11 名中 11 名で（定量下限近い濃度が得られて 1 試料を除き）血漿曝露量は定量されなかった（定量下限未満）。同様の結果が LC-oral でも得られた。LCIG を投与された被験者の DHPPA の血漿曝露量は，LC-oral を投与された被験者と同程度であった。ヒドラジン，DHPA 及び DHPPA の結果の詳細は 2.7.2.2.3 項及び薬物動態報告書（R&D/12/260；5.3.3.2-2）に示す。これらの結果は 2.4 項に記載された DHPA，DHPPA 及びヒドラジンの安全性評価を支持する。

2.5.3.1.3 日本人及び欧米人被験者における LCIG の薬物動態の比較

LCIG 注入後のレボドパ及びカルビドパの薬物動態を日本人被験者（M12-925 試験；5.3.5.2-4）及び欧米人被験者（S187-1-002 試験；5.3.3.2-1）で比較した。

個々の被験者ごとに用量を調節して空腸への LCIG 注入を行ったところ，レボドパ及びカルビドパ曝露量は全体的に見て，日本人及び欧米人被験者で同程度であった。日本人及び欧米人被験者に LCIG を空腸内注入したときの C_{avg} の値は，レボドパ（それぞれ 2.92 µg/mL 及び 2.91 µg/mL）及びカルビドパ（それぞれ 0.175 µg/mL 及び 0.221 µg/mL）で同程度であった。16 時間の注入期間中，用量で規格化したレボドパの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（以下「AUC」）は，以前欧米人被験者において観察された結果よりも日本人被験者の方が 17%高かった。体重

で規格化した用量で除したレボドパの AUC は，以前欧米人被験者において観察された結果よりも日本人被験者の方が 8%低かった。用量で規格化したカルビドパの AUC は，欧米人被験者に比べて日本人被験者の方が 11%低かった。体重で規格化した用量で除したカルビドパの AUC は，欧米人被験者よりも日本人被験者の方が 29%低かった。日本人及び欧米人におけるこれらのレボドパ及びカルビドパ曝露量のわずかな数値の差は，個々のパーキンソン病患者に最適な効果が得られるよう LCIG 投与量が調整されていた状況から判断して，臨床的意義のあるものではない。

LCIG 注入後のレボドパ及びカルビドパ濃度における被験者内変動は小さく，両集団で同程度であった。全体として，LCIG 注入後のレボドパ 濃度の変動は治療のほぼ全期間にわたって両集団において低かった。

2.5.3.1.4 内因性及び外因性要因と関連した薬物動態

LCIG の投与は至適効果を得るため用量調整により個別化される。そのため，レボドパ及びカルビドパの曝露量に関する潜在的な内因性及び外因性要因は間接的に用量調節において考慮される。

LCIG の第 I 相及び第 III 相試験から得られたレボドパの統合した薬物動態データの母集団解析より，性別がレボドパのクリアランスの有意な共変量ではないことが示された。最終モデルにおいて年齢はクリアランスに関する共変量として組込まれなかったが，モデルに組み込む基準にほぼ達していた（P=0.0057，2.7.2.3.2 項 ）。

まとめると，性別や人種がレボドパの薬物動態に影響することを示す決定的な文献的証拠はない。若年被験者に比べて高齢被験者において，レボドパのクリアランスがより低く，バイオアベイラビリティがより高いという文献的証拠がある。しかしながら，母集団薬物動態解析では，年齢はレボドパのクリアランスの被験者間変動を説明するための有意な共変量として見いだされなかった。レボドパのクリアランス及び / 又は分布容積が体重と相関するという証拠もある。LCIG の試験の母集団薬物動態解析において，体重はレボドパの分布容積の共変量として組み込まれた（2.7.2.3.2 項）。文献のレビューを 2.7.2.1 項に示す。

食事（2.5.2 項），喫煙，ストレス等の外因性要因はレボドパ / カルビドパの薬物動態（及び / 又は薬力学）に影響を及ぼす可能性がある。幾つかの薬物間相互作用（例えば COMT 阻害剤との相互作用）はレボドパの薬物動態に影響を及ぼすと報告されている。LCIG の第 I 相及び第 III 相試験から得られたレボドパの薬物動態データの母集団解析において，カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であるエンタカポンの併用とレボドパの見かけのクリアランスとの間に統計学的に有意な関係は見いだされなかった。しかしながら，エンタカポンのレボドパ-カルビドパとの併用は，レボドパの血漿曝露量（AUC）を 35%から 40%増加させることが報告されている（ISE［R&D/12/078］6.3 項；5.3.5.3-1）[6]。

レボドパ / カルビドパの民族的要因の影響の受けやすさについて表 2.5.3-1 に要約する。この評価結果において，本剤は民族的要因の影響を受けにくい薬剤と考えられた。

内因性又は外因性要因によってレボドパの薬物動態に差が認められるとしても，間接的に用量調節において考慮される。これはパーキンソン病患者における LCIG の投与量が至適効果を得るため個別に用量調整されるためである。

表 2.5.3-1. レボドパ / カルビドパの民族的要因の影響の受けやすさの評価

項目	デュオドーパ又はレボドパ/カルビドパ経口剤	内因的要因による影響の受けやすさ
薬物動態(PK)が線形であること	データは，評価の用量の範囲において，欧米人で直線性がほぼ成り立つ[2.7.2 参考文献 24]。	影響を受けにくい
推奨される用法・用量の範囲内で，有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学的(PD)（作用－濃度）曲線が平坦であること。（このことは，当該医薬品の忍容性がよいことを示唆する）	1. タイトレーションにより患者ごとに用量を最適化する 2. .空腸内投与により臨床反応のばらつきが最小化する	影響を受けにくい
治療量域が広いこと。（このことも，忍容性がよいことを示す指標となり得る）	治療濃度域に用量調整する方法が確立している。	影響を受けにくい
代謝がわずかであるか，又は複数の経路で代謝されること。	脱カルボキシル化，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［図 2.6.4-5］。	影響を受けにくい
生物学的利用率が高く，したがって薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと。	レボドパをカルビドパと共に空腸投与した場合の生物学的利用率は 84～99%と高い［2.7.2.1 項］。空腸投与は，経口投与と同様の生物学的利用率を持つ［2.7.2.3.2 項］。	影響を受けにくい
蛋白結合率が低いこと。	レボドパのヒト血漿蛋白結合は無視できるほどわずかである［2.6.4.4 項］。	影響を受けにくい
薬物間，薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性が少ないこと。	レボドパの血漿中濃度は，経口投与，空腸投与いずれにおいても高蛋白食の影響を受ける可能性がある。	影響を受けるかもしれない
作用が全身的でないこと。	レボドパは腸管で吸収され，血液脳関門を通過し［2.6.4.1 項］，脳内でドパミンに変換される[2.7.2.1 項]。	影響を受けにくい
不適切な使用の可能性が低いこと。	投与量調節は医療従事者のみ可能で患者は変更することはできない。	影響を受けにくい

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 作用機序

パーキンソン病の症状は線条体のドパミンの枯渇と関係がある。ドパミンの代謝的な前駆体であるレボドパは血液脳関門を通過し，脳内でドパミンに変換される。これはレボドパがパー

キンソン病の症状を緩和する機序と考えられる。カルビドパは末梢におけるレボドパの脱炭酸を阻害し，それによって脳内のレボドパのバイオアベイラビリティを増加させる。

レボドパが関係する運動性の合併症は従来の経口レボドパレジメンに特徴的な拍動性のドパミン作動性の刺激に関連すると考えられている[7,8,9]。レボドパは速やかに代謝され，約 90 分という短い血漿からの半減期を有する（カルビドパ併用時），したがって，現在承認されている剤形では頻繁に反復投与することが必要になる[8,10]。レボドパは主として近位の小腸で吸収されるので，胃内容物排出は，従来の経口製剤を摂取後の血漿中レボドパ濃度に対して重要な役割を果たす[11]。不規則な胃内容物排出はパーキンソン病で通常認められ，経口投与されたレボドパに伴う血漿中レボドパ濃度の変動及び予測不能な運動反応に寄与していると考えられる[8,10,12,13]。LCIG の持続空腸内注入は胃内容物排出を迂回し，レボドパ血漿中濃度の変動を減少させる[14,15]。

2.5.3.2.2 用量反応関係

レボドパの血漿曝露量とそのパーキンソン病の症状に対する治療効果との関係は広範に検討されてきた[16-22]。幾つかの単回投与試験により，レボドパの血漿曝露量とその薬力学的効果間の遅延が示され，このことは連結する仮想的な効果コンパートメントを用いて記述された。血漿中レボドパ濃度と作用部位濃度（又は効果のラグタイム）との間の平衡半減期は，安定状態のパーキンソン病患者では 2–3 時間と見積もられ，運動症状の日内変動を有する進行期パーキンソン病患者では約 30 分で大きな被験者間変動を伴った[16,18,19,22]。運動症状の日内変動を有する後期パーキンソン病患者は，安定した運動機能を有する初期の患者に比べると，レボドパの投与量（又は血漿曝露量）と治療反応との間により急峻な関係がある[22,23]。指タッピング反応に対する 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）は，パーキンソン病患者の運動緩慢の尺度であるが，運動症状の日内変動がみられる患者の方が，運動症状の日内変動がみられない患者よりも高いと推定されている[18,24,25]。しかしながら，ジスキネジアを誘発する EC_{50} は運動症状の日内変動の有り無しで差がない[25]が，運動症状の日内変動のある患者の治療濃度域を狭くすることが示唆されている。まとめると，レボドパの濃度-効果関係は疾患の進行とともに変化し，至適治療濃度域は患者個々で異なり，このことは進行期パーキンソン病患者における経口投与で認められる運動症状の日内変動及びジスキネジアを説明するための部分的な論拠となる。

進行期パーキンソン病患者における運動症状の日内変動及びジスキネジアの悪化は，レボドパ-カルビドパ経口投与時にみられる不規則な胃内容物排出による血漿中濃度の大きな変動によって説明できる。これは患者間での狭くて変動しやすい治療濃度域と結びついている。これらの進行期の患者において，LCIG はレボドパ-カルビドパの個別化された投与量での持続空腸内注入により，経口投与で得られるよりもより一貫性があり個別化された血漿中濃度をもたらす。持続空腸内注入の利点は，観察された血漿中レボドパ濃度の安定性及び運動症状の日内変動の改善によって明白である。LCIG を空腸内注入された被験者は，レボドパを経口投与された被験者に比べてより少ない血漿中レボドパ濃度の被験者内変動を示した（21%対 67%［欧米人］，10%対 38%［日本人］）。被験者内変動減少の臨床的意義は日本人及び欧米人におけるピボタルな試験結果により支持され，レボドパ-カルビドパを経口投与された被験者に比べて LCIG シス

テムを 12 週間投与された被験者において，統計学的に有意な OFF 時間の大きな減少及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加が認められた。

上記のように典型的なパーキンソン病運動症状に対するレボドパ-カルビドパの効果は個体間で高度に変動し，個体内でも時間とともに変動する。このことは，特に病態の進行とともに治療濃度域が狭くなるこの患者集団において投与量の個別化の重要性を示す。このことは米国におけるピボタルな試験で示され，LC-oral と比較したときの LCIG 投与の効果が低用量（< 1250 mg/day）群と高用量（≥ 1250 mg/day）群とで一貫性があり，すべての出典から得られたレボドパの 1 日総投与量によるすべてのパーキンソン病の症状の日誌の変数のサブグループ解析により確認された（ISE [R&D/12/078] Table 15, Figure 15, 及び Table 16；5.3.5.3-1）。レボドパの 1 日総投与量による解析で PDQ-39，CGI-I 及び UPDRS Part II スコアーに対して同様の知見が認められた（ISE [R&D/12/078] Table 14 及び Table 16）。これらの知見は，LCIG の投与量が至適化されれば，同程度の効果がレボドパ低用量群と高用量群で示されたように治療効果は投与量に依存しないことを示している（ISE [R&D/12/078] Table 15）。更に，ピボタルな試験及び補助的な S187-3-004 試験（5.3.5.2-7）の両方で，OFF 時間のベースラインからの変化とレボドパの 1 日総投与量との相関関係は認められず，個別化された投与レジメンの有利な効果を反映していた（ISE [R&D/12/078] Figure 17，Figure 32 及び Figure 33；5.3.5.3-1）。

進行期パーキンソン病患者での薬物動態 / 薬力学の関係におけるかなり大きな変動のため，投与の至適化のため広範囲の投与量が必要とされ，個々の患者に必要とされる投与量は前もって予測することは非常に難しい。したがって，日本及び米国での第 III 相試験の投与レジメンは用量調節により投与量を至適化し，1 日内で ON 時間を最大化し OFF 時間を最小化するとともに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を最小化するように開発された。このレジメンは広い治療範囲（412–3629 mg［欧米人］，482–2681 mg［日本人］）にわたり個別化用量を利用した（ISS［R&D/12/077；5.3.5.3-2］ Table 18 及び Table 19；M12-923 試験 52 週治験総括[redacted]報告書［5.3.5.2-3］，Table 14.3_1.1.3.4）。更にこのレジメンはピボタルな試験及び非盲検安全性試験（2.5.4.5 及び 2.5.4.6 項）のいずれにおいてもこの範囲を通して臨床的及び統計学的に有意な改善を示した。国内第 III 相試験（M12-921［5.3.5.2-1］及び M12-923）並びに安定したパーキンソン病の薬物治療を伴った米国でのピボタルな試験で用いられ，更に重要なことに単独療法としての S187-3-004 試験（5.3.5.2-7）で用いられたこの個別化投与レジメンは，提案した添付文書の推奨投与方法の基礎になるものである。この第 III 相試験の有効性の結果は 2.5.4.4 項で考察する。

2.5.3.3 薬剤と装置の適合性

LCIG 製剤と直接接触する LCIG 投与システムの種々の部品（薬剤用カセットリザーバー及び推奨チューブ）の物理化学的適合性を評価した。薬剤用カセットリザーバー及びチュービングの薬剤に及ぼす影響を検討したこれらの試験結果により，LCIG 製剤及び LCIG 投与システムの物理的及び化学的適合性が示された（3.2.P.2.4 項及び 3.2.P.2.6 項）。

2.5.3.4 参考文献

1. Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius SM, et al. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:243-50.
2. Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. Nature. 1973;242:463-5.
3. Hidalgo IJ, Borchardt RT. Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. Biochim Biophys Acta. 1990;1028:25-30.
4. Durso R, Evans JE, Josephs E, et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. J Clin Pharmacol. 2000;40:854-60.
5. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003;26(3):156-63.
6. Stalevo [package insert]. East Hanover, New Jersey; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2011
7. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications: Lancet Neurol. 2006;5:677-87.
8. Hauser RA. Levodopa: past, present, and future. Eur Neurol. 2009;62:1-8.
9. Stocchi F. The hypothesis of the genesis of motor complications and continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(Suppl 1):S9-S15.
10. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Drugs. 1998;55(Suppl 1):1-9.
11. Nyholm D, Lennernäs H. Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4:193-203.
12. Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. Neurology. 1988;38:419-21.
13. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, et al. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. N Engl J Med. 1984;310:483-8.
14. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonianpatients. Neurology. 1975;25(12):1144-8
15. Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. Neurology. 1984;34:1131-6.

16. Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius SM, et al. Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(4):385-9.

17. Nelson MV, Berchou RC, Lewitt PA, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of L-dopa plasma concentrations and clinical effects in Parkinson's disease after Sinemet. Clin Neuropharmacol. 1989;12(2):91-7.

18. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Response to a standard oral levodopa test in Parkinsonian patients with and without motor fluctuations. Clin Neuropharmacol. 1990;13(1):19-28.

19. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa: Clinical application in Parkinson's disease. Neurology. 1993;43(2):367-71.

20. Contin M, Riva R, Albani F, et al. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2001;50(5):687-8.

21. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: A kinetic–dynamic approach. Ther Drug Monit. 2001;23(6):621-9.

22. Harder S, Baas H, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease. Clin Pharmacokinet. 1995;29(4):243-56.

23. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Rate of motor response to oral levodopa and the clinical progression of Parkinson's disease. Neurology. 1996;46(4):1055-8.

24. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Longitudinal monitoring of the levodopa concentration-effect relationship in Parkinson's disease. Neurology. 1994;44(7):1287-92.

25. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in Parkinsonian patients: A 3-year follow-up study. Clin Neuropharmacol. 1997;20(5):409-18.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性データパッケージ

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）システムの有効性を評価するために，以下の試験を用いた。

表 2.5.4-1. LCIG の有効性評価に用いた試験

評価/参考	試験番号（添付資料番号）	試験の内容	国内/海外
評価	M12-921 試験（5.3.5.2-1）	第 III 相：非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同，アジア国際共同試験（12 週間投与）。既存のパーキンソン病治療薬による最適化した治療を受けていたにもかかわらず継続した運動合併症が認められる進行期パーキンソン病患者を対象とした LCIG 単独投与での有効性，安全性及び忍容性を評価する試験	アジア国際共同試験：韓国，台湾，日本（日本人 28 名，台湾人 8 名，韓国人 4 名を含む計 40 名スクリーニング）
	M12-923 試験（[redacted] 24 週時: 5.3.5.2-2, [redacted] 52 週時: 5.3.5.2-3）	第 III 相：非盲検，継続投与，多施設共同，アジア国際共同試験（52 週間以上投与）。運動合併症が継続している日本人を含むアジア人の進行期パーキンソン病患者を対象とした M12-921 試験及び M12-925 試験を完了した被験者が移行する，LCIG の安全性，忍容性及び有効性を評価する試験（Part 1 及び Part 2 より構成）（[redacted]解析 52 週のデータカットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日）。	アジア国際共同試験：韓国，台湾，日本（日本人 23 名，台湾人 3 名，韓国人 4 名を含む計 30 名登録）
	M12-925 試験（5.3.5.2-4）	第 II 相：非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同試験（21 日間投与）。日本人での進行期パーキンソン病患者を対象として LCIG を N-J 投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を探索的に評価する試験	日本（日本人 8 名登録）
	S187-3-001/ S187-3-002 試験（5.3.5.1-1）	第 III 相：LCIG 又は実薬対照を被験者ごとに決定した至適用量で 12 週間投与し，各治験薬の有効性を比較する，2 試験統合による主要な第 III 相試験	海外（71 名登録）
参考	S187-3-003 試験（[redacted] 5.3.5.2-5/ref, 最終: 5.3.5.2-6/ref）	第 III 相：主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した全被験者を対象とした，用量の再調整を含む，非盲検，単一治療群，52 週間継続投与試験	海外（62 名登録）
評価	S187-3-004 試験（5.3.5.2-7）	第 III 相：2 日間から 14 日間の N-J 投与期に引き続き，52 週間の PEG-J 投与期で LCIG を至適用量で投与する非盲検，単一治療群試験	海外（354 名登録）

LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経胃瘻空腸
各試験の概略は表 2.7.3-1（アジア国際共同試験及び国内試験），表 2.7.3-2（海外試験）に記載

M12-923 試験の試験総括報告書として，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフした 24 週[redacted]報告書を申請時に添付しており（M12-921 試験から継続した 12 週のデータを含む），今般 52 週[redacted]報告書を提出する。

2.5.4.2 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 有効性試験の試験デザイン

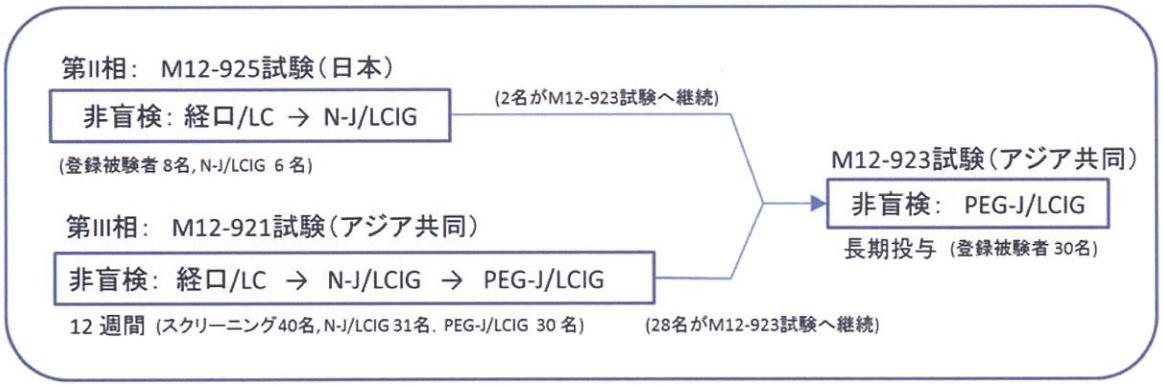
有効性の評価試験として用いた 3 つのアジア国際共同試験（日本人及びその他のアジア人を登録した）を，図 2.5.4-1 に示す。これらの有効性の評価試験は，すべて非盲検の単群で実施した。

M12-925 試験（第 II 相試験）では，導入観察期にレボドパ / カルビドパ即放錠（LC）を経口投与し（導入観察期登録被験者 8 名），その後治療期に LCIG を経鼻空腸（N-J）投与し両レジメンの有効性を比較した（LCIG 治療期登録被験者 6 名）。

M12-921 試験（第 III 相試験）では，まず LCIG を N-J 投与し治療反応性を確認した後に，12 週間 LCIG を経胃瘻空腸（PEG-J）投与して有効性を評価した（LCIG 登録被験者 30 名）。

M12-923 試験（第 III 相試験）は，M12-921 試験及び M12-925 試験を完了した被験者を組入れ，長期投与時の LCIG システムの安全性及び有効性を評価するために実施した（登録被験者数 30 名; M12-925 試験から 2 名，M12-921 試験から 28 名）。

図 2.5.4-1. 有効性を評価した試験（評価試験：アジア国際共同試験）



LCIG:レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液, LC:レボドパ / カルビドパ即放錠,
N-J:経鼻空腸, PEG-J: 経胃瘻空腸, アジア国際共同試験(日本, 台湾, 韓国)

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の被験者数設定の根拠を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2. M12-921 試験，M12-925 試験及び M12-923 試験の被験者数設定の根拠

試験	被験者数設定の根拠
M12-921 試験	海外で実施された第 III 相臨床試験では，354 名の被験者の症状日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間は，ベースラインの 6.7 時間から投与後 12 週時の 2.8 時間に変化し，3.9 時間の OFF 時間の減少が認められている。アジア人での 12 週間投与後の OFF 時間の減少を 3 時間，標準偏差を 4 時間と仮定し，両側検定で有意水準を 5.0%，検出力を 90%として 21 名が必要となる。20%の被験者から症状日誌の治験薬投与後の評価が得られず，更に，20%の被験者が経胃瘻空腸投与期間中 LCIG 単独投与を継続できず症状日誌の評価が得られないと仮定すると，必要な登録被験者数は 32 名となる。
M12-925 試験	海外で実施された NPP-001-998 試験（非盲検クロスオーバー試験）では，6 名の被験者が第 1 期にレボドパ経口製剤で治療を受け，第 2 期に LCIG で治療を受けた場合，本試験の主要評価項目である治療反応スケールとほぼ同様な評価で，ベースライン及び 3 週間の LCIG 治療期で–1 から+1 の範囲と判定された割合の対応のある差の平均値は–15.2 ± 6.0%（平均値 ± 標準偏差）であり，脱落率は 25%であった。上述の試験結果をもとに，検出する差の平均値を 14%と仮定し，これを検出力 80%，有意水準 5.0%（両側），推定標準偏差 7%で必要被験者数を算出すると，5 名となる。更に，本試験は，LCIG の本邦での初めての治験であり，経鼻空腸チューブでの比較的長い治療を要することから，海外での脱落率よりも高い 30%を想定し，目標被験者数を 8 名に設定した。
M12-923 試験	本試験は M12-921 試験及び M12-925 試験を完了した被験者による継続投与長期試験であるため，被験者数はそれらの試験の合計完了被験者数と推定した。

LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

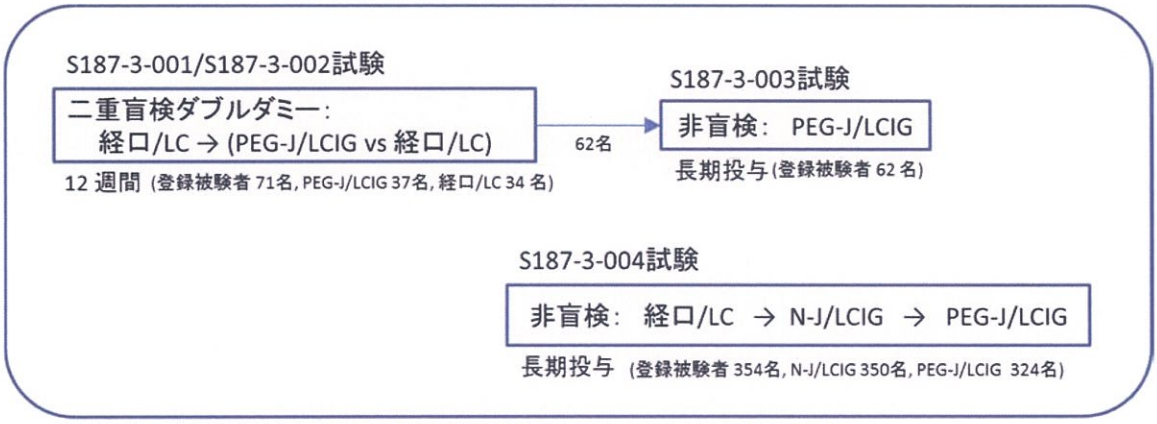
有効性を評価する試験として用いた 3 つ海外第 III 相試験を，図 2.5.4-2 に示す。

S187-3-001/S187-3-002 試験は，LCIG の有効性を評価する試験として米国，ドイツ及びニュージーランドで行われた。本試験は二重盲検ダブルダミー法で実施され，LCIG の PEG-J 投与と LC の経口投与を 12 週間比較して有効性を評価した（LCIG 登録被験者 37 名，LC 登録被験者 34 名）。

S187-3-003 試験は，S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者を組入れる第 III 相継続投与試験であり，非盲検下で LCIG を長期 PEG-J 投与（12 ヵ月）したときの安全性及び有効性を評価した（PEG-J/LCIG 登録被験者 62 名）。

S187-3-004 試験は，第 III 相試験として非盲検下で LCIG を長期 PEG-J 投与（12 ヵ月）したときの安全性及び有効性を評価した（PEG-J/LCIG 登録被験者 354 名）。

図 2.5.4-2. 有効性を評価した海外第 III 相試験



LCIG:レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液, LC:レボドパ / カルビドパ即放錠,
N-J:経鼻空腸, PEG-J: 経胃瘻空腸

2.5.4.2.2 有効性評価の方法

有効性の主要評価項目と重要な副次評価項目

進行期パーキンソン病患者では，経口投与治療の長期化により，薬剤の有効時間終了時の薬効低下に伴う日常生活に支障のある運動症状の日内変動（wearing-off 現象），可動状態から非可動状態への予測できない転換（on-off 現象），又はレボドパ誘発性ジスキネジアが発現しやすくなることが広く知られている [1,2]。経口投与治療ではレボドパの投与量及び投与間隔を調整し，ON 時間の増加と OFF 時間の短縮が試みられているが，進行期パーキンソン病患者では必ずしも十分な成果があがっていない。LCIG システムは，持続的な治療を行うことによりジスキネジアを悪化させずに，不規則な胃排出に起因すると考えられるレボドパ曝露のばらつきを抑え，進行期パーキンソン病患者に 1 日のうちできるだけ長時間にわたって最適な機能をもたらす目的で開発された。

M12-921 試験で有効性の主要評価項目としたのは，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（起きている時間を 16 時間として補正）のベースラインからの変化量であった。この変化量は，パーキンソン病症状日誌に記録された被験者の回答に基づいて算出した。パーキンソン病症状日誌は，OFF 時間の推移を視覚的に把握するほか，「質の低い ON 時間」とされる日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間と「質の高い ON 時間」を効率的に区別することにより，パーキンソン病患者での治療の有効性を評価するよう開発されたツールである [3,4]。この有効性主要評価項目は，パーキンソン病の症状の治療反応性を評価する際に臨床現場で広く使用されており，他の臨床試験でも有効性の指標として成果を上げていることから，主要な試験の評価項目として適切であると考えられる [3,5]。

パーキンソン病症状日誌に記録された被験者の症状を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3. パーキンソン病症状日誌に記録された被験者の症状

<table>
<tr><th colspan="2">被験者の症状</th><th>分類</th></tr>
<tr><td colspan="2">OFF 時間</td><td>主要評価項目として設定，パーキンソン病症状日誌に記録して集計</td></tr>
<tr><td rowspan="2">日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間

（質の高い ON 時間）</td><td>ジスキネジアを伴わない ON 時間</td><td rowspan="2">主要な試験での重要な副次評価項目として設定</td></tr>
<tr><td>日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間
（質の低い ON 時間）</td><td rowspan="2">パーキンソン病症状日誌に記録して集計</td></tr>
<tr><td colspan="2">睡眠時間</td></tr>
</table>

ジスキネジアを伴わない ON 時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間は，一般的に「質の高い ON 時間」[1,4] とみなされることから，この 2 種類の ON 時間の合計時間を日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間とし，重要な副次評価項目として設定した。主要な試験で，この有効性の副次評価項目（日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間のベースラインからの変化量）は，パーキンソン病の運動症状に対する改善効果を明らかにする上で欠かせない指標であり，有効性の主要評価項目である OFF 時間と相補的な関係にある。すなわち，OFF 時間の減少と，それと相補的な日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加が同時にみられた場合の臨床的重要性は，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間が同時にみられた場合よりも高いと考えられる。

各試験での有効性の主要評価項目と副次評価項目の概略を，表 2.5.4-4 に示す。M12-921 試験，海外 S187-3-001/S187-3-002 試験では，パーキンソン病症状日誌に記録された OFF 時間を主要評価項目とした。M12-925 試験では，主要評価項目として，治験実施医療機関以外の専門医が治療反応スケール I（TRS I）に基づき被験者のビデオ影像を判定した。M12-923 試験（評価試験），及び S187-3-003 試験（参考試験），S187-3-004 試験（評価試験）は長期投与時の安全性を評価することを主目的としているため，これらの試験の有効性評価項目とその結果は，それぞれ M12-921 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験の有効性評価を裏付けるためのデータとした。

表 2.5.4-4.　　各試験での有効性の主要評価項目と副次評価項目（概略）

試験		主要評価項目	副次評価項目
評価試験	M12-921 試験	パーキンソン病症状日誌に基づく，12 週後での 1 日あたりの平均 OFF 時間（起きている時間を 16 時間として補正）のベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量（OFF 時間，質の高い ON 時間，UPDRS，PDQ-39），PGI-C，CGI-C
	M12-923 試験	※長期投与時の安全性を評価する試験 ベースラインからの変化量（OFF 時間，質の高い ON 時間，UPDRS，PDQ-39），PGI-C, CGI-C	
	M12-925 試験	ビデオによる評価（TRS I）	ベースラインからの変化量（OFF 時間，質の高い ON 時間，TRS II，UPDRS，PDQ-39），CGI-C - Schwab & England の日常生活動作スケール - Hoehn & Yahr の修正重症度分類
評価試験	S187-3-001/ S187-3-002 試験	12 週後での標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（起きている時間を 16 時間として補正）のベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量（OFF 時間，質の高い ON 時間，UPDRS，PDQ-39，EQ-5D，ZBI），CGI-I
参考試験	S187-3-003 試験	※長期投与時の安全性を評価する試験 ベースラインからの変化量（OFF 時間，質の高い ON 時間，UPDRS，PDQ-39，EQ-5D，ZBI），CGI-I	
評価試験	S187-3-004 試験		

OFF 時間，質の高い ON 時間（表 2.5.4-3）は，被験者が記入したパーキンソン病症状日誌の記録から算出した。
PDQ-39 = パーキンソン病質問票，EQ-5D = EuroQol-5D 健康アンケート，UPDRS = パーキンソン病統一スケール，CGI-C = 臨床全般印象度－変化，PGI-C = 患者による全般的印象度評価－改善度，CGI-I = 臨床全般印象度－改善度，　ZBI = Zarit 介護負担尺度，TRS I/II = 治療反応スケール I/II

パーキンソン病症状日誌以外のその他の有効性評価項目

各試験では，有効性の評価項目として，パーキンソン病の臨床試験で被験者全体の全般的改善度を評価する上で重要とされている各評価指標を用いて，被験者，医師又は介護者が薬物療法による運動症状及び非運動症状への影響を判定した（表 2.5.4-5）。

このうち，パーキンソン病質問票（Parkinson's Disease Questionnaire-39，以下「PDQ-39」）は，生活の質に関する被験者による自己記入式の評価指標である。パーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson's Disease Rating Scale，以下「UPDRS」）は，パーキンソン病で最も使用頻度の高い評価ツールであり，日常生活動作（第 II 部）及び運動障害（第 III 部）などから構成される。臨床全般印象度－改善度（Clinical Global Impression-Improvement，以下「CGI-I」）は，総体的なパーキンソン病の症状やその影響といった全般的な健康状態を医師が判定する評価指標である。患者による全般的印象度評価－改善度（Patient Global Impression of Change，以下「PGI-C」）スコアは，治験責任（分担）医師又は適切な施設担当者が被験者に質問し，被験者のスクリーニングからの状態の変化を評価した。EuroQol-5D 健康アンケート（以下「EQ-5D」）は，

生活の質に関する被験者による自己記入式の評価指標である。Zarit 介護負担尺度（以下「ZBI」）は，介護者が判定する介護者負担度を評価する指標である。

表 2.5.4-5.　有効性の評価指標から得られる評価項目

<table>
<tr><th>評価指標</th><th colspan="2">評価項目</th></tr>
<tr><td rowspan="5">被験者が記入したパーキンソン病症状日誌の記録</td><td colspan="2">OFF 時間</td></tr>
<tr><td>ジスキネジアを伴わない ON 時間</td><td rowspan="2">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 時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の合計時間であり，日誌には記入しなかった。</td></tr>
<tr><td>日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">睡眠時間</td></tr>
<tr><td>パーキンソン病質問票（PDQ-39）の総スコア及び各構成要素のスコア</td><td colspan="2">PDQ-39 は，パーキンソン病患者特有の健康状態を評価するために開発された疾患特異的な評価ツールであり，多くの項目は一般的な健康関連の質問票には含まれないものである。PDQ-39 は自己記述式の質問票であり，8 つの構成要素，39 項目（運動能力［10 項目］，日常生活動作［6 項目］，情動的健康［6 項目］，恥辱感［4 項目］，社会的支援［3 項目］，認知能力［4 項目］，コミュニケーション［3 項目］及び身体的苦痛［3 項目］）について，被験者自身がパーキンソン病による負担を評価する。各項目は 0 点から 4 点の 5 段階のスケールで採点される：0＝まったくなかった，1＝たまにあった，2＝時々あった，3＝よくあった，4＝いつもあった（若しくはまったくできない）。各構成要素のスコア及び総スコアは 0 点から 100 点までの値をとり，スコアが低いほど被験者が感じる健康状態が良いことを示す。</td></tr>
<tr><td>臨床全般印象度－変化（CGI-C）/臨床全般印象度－改善度（CGI-I）</td><td colspan="2">CGI-C と CGI-I は 7 項目からなる評価尺度であり，全般的な症状のベースラインからの変化を評価するために開発された。（3 点以下：改善，4 点：変化なし，5 点以上：悪化）</td></tr>
<tr><td>患者による全般的印象度評価－改善度（PGI-C）</td><td colspan="2">治験責任（分担）医師又は適切な施設担当者が被験者に質問し，被験者のスクリーニングからの状態の変化を次の 7 段階で評価した。
1＝非常に良くなった（Very Much Improved），2＝良くなった（Much Improved），3＝やや良くなった（Minimally Improved），4＝変化なし（No Change），5＝やや悪くなった（Minimally Worse），6＝悪くなった（Much Worse），7＝非常に悪くなった（Very Much Worse）。
上記評価の 1，2，3 を，PGI-C レスポンダーとする。</td></tr>
<tr><td>パーキンソン病統一スケール（UPDRS）
第 I，II，III，IV，V 部</td><td colspan="2">UPDRS は治験責任（分担）医師による評価ツールであり，パーキンソン病の経過を次の項目から評価する。
第 I 部：精神活動，行動，気分，第 II 部：日常生活活動，第 III 部：運動検査，第 IV 部：治療の合併症（ジスキネジアを含む），第 V 部：Hoehn and Yahr の修正重症度分類。
UPDRS の総スコアは，第 I 部から第 III 部までの合計点数であり，0（症状が無い）から 176（最悪の症状）の範囲からなる。</td></tr>
</table>

EQ-5D の総スコア及び EQ-5D の VAS（視覚アナログ尺度）スコア	EQ-5D は生活の質に関する被験者による自己記入式の評価指標であり，次の項目から構成される。 運動能力，身の回りの管理，痛み / 不快感，不安 / ふさぎ込み，健康状態 VAS では，0-100 の目盛を使って被験者自身が健康状態を数値化する（100：考え得る最も良い健康状態）。
Zarit 介護負担尺度（ZBI）の総スコア	ZBI は，介護者が感じる負担度を評価する評価指標であり，22 項目の質問票に介護者自身が回答する。質問は主に介護者と被験者の関係に関するものであり，介護者の健康状態，精神的健康，金銭的負担及び社会生活についても評価する。介護者の負担は，22 項目の小計から算出した総スコアで評価する。スコアが高いほど，介護者の負担度が高いことを示す。 介護者がいない被験者の場合は，ZBI は不要とした。
ビデオによる評価	治療反応スケール I（TRS I）では，治験実施医療機関以外の 3 名の専門医が，午前 8 時から午後 5 時までに 60 分ごとに撮影された被験者のビデオ映像を盲検下に評価した。この評価指標により，「OFF 時間」，「ON 時間」及び「ジスキネジアを伴う ON 時間」の各状態に費やした時間を算出することが可能であった。TRS I は，次の UPDRS の各項目及びジスキネジアに基づいて評価した。 指タップ（UPDRS #23），手の回内回外運動（UPDRS #25），イスから立ち上がる（UPDRS #27），歩行（UPDRS #29），動作緩慢及び運動機能低下（UPDRS #31），及びジスキネジア（Goetz のジスキネジア評価スケール［Goetz Dyskinesia Rating Scale］で評価） TRS II は，TRS I と同じ項目の他に，次の UPDRS の各項目に基づいて評価した。 安静時の振戦（UPDRS #20）及び姿勢の安定性（UPDRS #30） TRS I 及び TRS II のグレードは次のとおり判定した。 -3（重度の“OFF”），-2（中等度の“OFF”），-1（軽度の“OFF”），0（“ジスキネジアを伴わない ON”），+1（軽度のジスキネジアを伴う“ON”），+2（中等度のジスキネジアを伴う“ON”），+3（重度のジスキネジアを伴う“ON”）。 M12-925 試験では，TRS I で-1，0，+1 の 3 段階に判定された被験者の割合を有効性主要評価の項目とした。

各試験で用いた有効性評価項目を，表 2.5.4-6 で比較した。M12-925 試験で有効性の主要評価項目としてビデオによる評価を行ったことを除くと，評価試験，参考試験のいずれもほぼ同様な評価項目を用いて有効性の評価を行った。

表 2.5.4-6.　　各試験の有効性評価項目

評価項目	評価試験			評価試験	参考試験	評価試験
	M12-921 試験	M12-923 試験*	M12-925 試験	S187-3-001/ 002 試験	S187-3-003 試験*	S187-3-004 試験*
パーキンソン病症状日誌	◎(OFF 時間)	○		◎(OFF 時間)	○	
パーキンソン病質問票（PDQ-39）	○					
パーキンソン病統一スケール（UPDRS）	○					
患者による全般的印象度評価－改善度（PGI-C）	○		–			
臨床全般印象度－変化（CGI-C），改善度（CGI-I）	○					
EQ-5D スコア，EQ-5D VAS スコア	–			○		
Zarit 介護負担尺度（ZBI）	–			○		
ビデオによる評価治療反応スケール（TRS）I スコア	–		◎	–		

◎主要評価項目，○副次評価　*安全性を主要目的とした試験
EQ-5D = EuroQol-5D 健康アンケート，VAS = 視覚アナログ尺度

2.5.4.2.3　　有効性評価集団

有効性の評価に用いた各試験の解析対象集団を，表 2.5.4-7 に示す。

表 2.5.4-7.　　有効性評価に用いた解析対象集団

試験	有効性解析対象集団
M12-921 試験	Full Analysis Data Set（最大の解析集団：FA）：PEG-J 解析対象集団に含まれる被験者でベースラインの評価と PEG-J 投与期の有効性（症状日誌，UPDRS 若しくは PDQ-39）の評価を 1 回以上受けた被験者又は PEG-J 投与期の CGI-C 若しくは PGI-C の評価を受けた被験者。
M12-923 試験	FA：安全性解析対象集団のうち，以下の a 若しくは b を満たす被験者が含まれる。 a.　ベースラインの評価と Part 1 で少なくとも 1 回以上の症状日誌，UPDRS 若しくは PDQ-39 の有効性評価を受けた被験者。 b.　Part 1 で CGI-C 若しくは PGI-C の評価を受けた被験者。 すべての被験者に LCIG を PEG-J 投与した。ただし，M12-925 試験（第 II 相試験）から移行した被験者は，まず経口 PD 治療薬による治療を一度行い，その後に M12-923 試験での治療として PEG-J 投与を受けた。各評価項目のベースラインは，M12-925 試験から移行した被験者では，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。
M12-925 試験	FAS：安全性解析対象集団のうち，ベースライン評価及びベースライン後に 1 時点以上で有効性評価を受けた被験者。
S187-3-001/S187-3-002 試験	FA：同意書に署名し，ランダム割付けを受け，治験機器が留置され，ベースライン評価及びベースライン後に 1 時点以上で有効性評価を受けた被験者。
S187-3-003 試験	FA：同意書に署名し，LCIG 投与を受け，ベースライン評価及びベースライン後に 1 時点以上で有効性評価を受けた被験者。
S187-3-004 試験	FA：同意書に署名し，治療に割付けられ，経鼻空腸チューブの留置を開始し，ベースラインに有効性評価を受け，ベースライン後の PEG-J 後長期投与期間中に 1 時点以上で有効性評価を受けた被験者。

PEG-J＝経胃瘻空腸，UPDRS＝パーキンソン病統一スケール，PDQ-39＝パーキンソン病質問票，CGI-C＝臨床全般印象度－変化，PGI-C＝患者による全般的印象度評価－改善度，LC＝レボドパ / カルビドパ即放錠，LCIG＝レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

2.5.4.2.4　　有効性の統計解析手法

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験（アジア国際共同評価試験）は，非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験で実施した。M12-921 試験での有効性の主要評価項目は，投与 12 週時での標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（起きている時間を 16 時間として補正）のベースラインからの変化量である。特に記載しない限り，有効性と安全性の記述統計量（平均，標準偏差，中央値，最大値，最小値，95%信頼区間）を算出し，ベースラインからの変化に関して 1 標本 t 検定を用いて評価した。検定は両側検定を用い，有意水準 $\alpha = 0.050$ で帰無仮説を棄却した。

S187-03-001/S187-3-002 試験（海外評価試験）での有効性の主要評価項目は，投与 12 週時における標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（起きている時間を 16 時間として補正）のベースラインからの変化量である。有効性の主要解析には，投与群及び国を主効果とし，ベースライン

の標準化した OFF 時間及び症状日誌に欠測がなかった日に救済療法として使用したレボドパの平均 1 日投与量の自然対数値を共変量とする共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いた。また，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて，投与 12 週時及びその他のベースライン後の来院時における OFF 時間のベースラインからの変化量を解析した。

2.5.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験（評価試験）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.5.4-8 に，被験者のパーキンソン病疾患背景を表 2.5.4-9 に示す。これらの評価試験では，男性被験者の割合を除き，試験間で人口統計学的特性やパーキンソン病疾患背景に大きな偏りは認められなかった。

表 2.5.4-8. M12-921 試験，M12-923 試験，M12-925 試験：
人口統計学的特性及びベースライン特性（評価試験）

特性	統計量	M12-921 試験 安全性解析 対象集団 (N = 31)	M12-923 試験 安全性解析 対象集団 (N = 30)	M12-925 試験 安全性解析 対象集団 (N = 8)
年齢（歳）	平均値（SD）	61.6 (10.50)	60.4 (9.61)	65.4 (6.19)
男性	n（%）	12 (38.7)	13 (43.3)	6 (75.0)
日本人	n（%）	23 (74.2)	23 (76.7)	8 (100)
台湾人	n（%）	4 (12.9)	3 (10.0)	－
韓国人	n（%）	4 (12.9)	4 (13.3)	－
MMSE	平均値（SD）	28.5 (1.86)	28.7 (1.6)	－
PD 罹病期間（年）	平均値（SD）	12.4 (5.08)	12.1 (4.95)	14.86 (4.524)

SD = 標準偏差，MMSE = ミニメンタルステート検査，N = 被験者数，PD = パーキンソン病

相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Table 9，M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時） (5.3.5.2-3) Table 13，M12-925 試験 CSR (5.3.5.2-4) Table 11 及び Table 13

表 2.5.4-9. M12-921 試験，M12-923 試験，M12-925 試験：ベースラインのパーキンソン病症状日誌，PDQ-39 及び UPDRS データ（評価試験）

特性	統計量	M12-921 試験 最大の解析集団 (N = 30)	M12-923 試験 最大の解析集団 (N = 30)	M12-925 試験 最大の解析集団 (N = 5)
OFF 時間（単位：時間）	平均値（SD）	7.37 (2.263), (N = 29)	7.40 (2.245)	6.89 (2.753)
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間（単位：時間）	平均値（SD）	7.52 (2.505), (N = 29)	7.46 (2.434)	8.52 (2.145)
UPDRS スコア	平均値（SD）	27.7 (15.53)	25.9 (14.67)	22.00 (14.089)
PDQ-39 の総スコア	平均値（SD）	35.5 (13.75)	35.2 (13.13)	33.00 (15.675)

SD = 標準偏差，N = 被験者数，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，UPDRS = パーキンソン病統一スケール
注：項目間の被験者数には，欠測データによるわずかな差が認められた。
相互参照：M12-921 試験 CSR (5.3.5.2-1) Table 10，M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）(5.3.5.2-3) Table 14，M12-925 試験 CSR (5.3.5.2-4) Table 23，Table 25，Table 27

海外第 III 相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-004 試験）の人口統計学的特性及びパーキンソン病ベースライン特性を，表 2.5.4-10 に示す。海外第 III 相試験では，試験間で人口統計学的特性やパーキンソン病疾患背景に大きな偏りは認められなかった。

表 2.5.4-10. S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性

特性	統計量	S187-3-001/S187-3-002 試験 被験者全体 [a] N = 71	S187-3-004 試験 LCIG N = 354
年齢（歳）	平均値（SD）	64.4 (8.3)	64.1 (9.1)
男性	n（%）	46 (64.8)	202 (57.1)
白人	n（%）	66 (93.0)	328 (92.7)
PD 罹病期間（年）	平均値（SD）	10.9 (5.16)	12.5 (5.5)
OFF 時間 [b]（単位：時間）	平均値（SD）	6.64 (1.90)	6.75 (2.35)

SD = 標準偏差，N = 被験者数，PD = パーキンソン病，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
a. 被験者の内訳は，LCIG 群が 37 名，LC 経口投与群が 34 名であった。
b. 評価対象被験者の内訳は，S187-3-001/S187-3-002 試験が 69 名，S187-3-004 試験が 316 名であった。
相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 8，Table 9，S187-3-004 試験 CSR Table 9，Table 14.1__2.3，Table 14.2__1.1.1

パーキンソン病治療のために用いたスクリーニング時の前治療薬及び LCIG 治療（N-J 又は PEG-J 留置）後の併用薬を，表 2.5.4-11 に示す。全被験者（30 名）がスクリーニング時にパーキンソン病治療のための前治療薬を使用していた。そのうち 28 名は，2 剤以上のパーキンソン病治療薬を使用していた（調査表からの解析）。LCIG による治療を開始した後に，パーキンソン病治療のために併用薬を用いていた被験者は，46.7%（14/30 名）まで減少した。

表 2.5.4-11. M12-923 試験：パーキンソン病治療のために用いた前治療薬及び併用薬：安全性解析集団

薬剤名 一般名(WHO 2013Q1)	スクリーニング時の前治療薬 被験者全体, N = 30 n (%)	LCIG 治療後の併用薬 [a] 被験者全体, N = 30 n (%)
PD 治療薬を使用した被験者数	30 (100)	14 (46.7)
アマンタジン	12 (40.0)	4 (13.3)
アポモルヒネ	6 (20.0)	–
ブロモクリプチン	1 (3.3)	–
カベルゴリン	3 (10.0)	1 (3.3)
ドーパミン作動薬	1 (3.3)	–
ドロキシドパ	1 (3.3)	–
エンタカポン	16 (53.3)	–
イストラデフィリン	6 (20.0)	1 (3.3)
レボドパ	2 (6.7)	1 (3.3)
マドパー	10 (33.3)	–
ペルゴリド	1 (3.3)	–
プラミペキソール	9 (30.0)	4 (13.3)
ロピニロール	8 (26.7)	4 (13.3)
ロチゴチン	8 (26.7)	6 (20.0)
セレギリン	8 (26.7)	1 (3.3)
シネメット／メネシット [a]	22 (73.3)	–
トリヘキシフェニジル	4 (13.3)	2 (6.7)
ゾニサミド	12 (40.0)	–

PD：パーキンソン病，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，N = 被験者数

a. メネシット® (levodopa-carbidopa) 錠の夜間使用は本集計に含まれていない。

相互参照: M12-923 [redacted] CSR（52 週時） (5.3.5.2-3) Table 16, Table 18