日本人及び欧米人被験者における LCIG 注入開始時を基準とした 2–16 時間のレボドパ及びカルビドパ血漿中濃度の被験者間及び被験者内変動係数を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7. 日本人及び欧米人の進行期パーキンソン病患者に LCIG 注入開始後 2–16 時間のレボドパ及びカルビドパ血漿中濃度の被験者間及び被験者内変動（% CV）

	日本人被験者（M12-925 試験）[N = 5]		欧米人被験者（S187-1-002 試験）[N = 18]	
分析対象物質	被験者間 CV (%)	被験者内 CV (%)	被験者間 CV (%)	被験者内 CV (%)
レボドパ	24	10	32	13
カルビドパ	23	21	40	19

注：対数濃度に関して時間を固定効果並びに被験者及び被験者内の投与機会を変量効果とした線形混合効果モデルに基づく算出

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。レボドパの不活性代謝物である 3-OMD の平均 C_{avg} は，欧米人被験者に比べて日本人被験者の方が低かった（それぞれ 10.3 μg/mL 及び 17.1 μg/mL）。16 時間の注入期間中，用量で規格化したレボドパの 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 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。

2.7.2.3.2 欧米の第 I 相及び第 III 相試験で得られたレボドパのデータの母集団薬物動態解析

欧米人被験者における S187-1-002 試験［5.3.3.2-1］及び S187-3-001/S187-3-002 試験［5.3.5.1-1］のデータを用いて，LCIG 及び経口レボドパ / カルビドパ水和物 IR 製剤（LC-oral，Sinemet 錠をカプセルに封入したもの）で得られるレボドパの薬物動態についての母集団モデルを開発した。最終モデルにおいて，上記試験のデータを用いた内部評価及び S187-3-004 試験［5.3.5.2-7］

（LCIG の非盲検 12 ヵ月安全性及び有効性試験）で得られた薬物動態データを用いた外部評価を実施した。レボドパの母集団薬物動態最終モデルは，吸収に関する通過コンパートメント，一次消失，LC-oral に対する LCIG のバイオアベイラビリティ，LCIG と LC-oral の異なる一次吸収通過速度定数及び LCIG と LC-oral の異なる残差変動（被験者内変動）を伴った 2 コンパートメントモデルである。クリアランス（CL），中央コンパートメント容積（V_C）及び一次吸収速度定数（K_{TR}）に関する被験者間変動は，指数関数モデルを用いて算出した。残差変動は，付加誤差モデルと比例誤差モデルを組み合わせて算出した。体重は，中央コンパートメント容積（体重について指数 1 でアロメトリック・スケーリングを行った中央コンパートメント容積）の統計学的に有意な共変量であった。レボドパの見かけのクリアランスと被験者の体重又は性別との間に統計学的に有意な相関関係はみられなかった（$P > 0.01$）。また，カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ阻害剤のエンタカポンの併用とレボドパのクリアランスとの間に統計学的有意な関係はみられなかった。年齢は，レボドパのクリアランスの共変量として組み込む有意性にほぼ達した（$P = 0.0057$）。

最終モデルに関する薬物動態パラメータの算出値及びそれらの変動を表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8. レボドパの母集団薬物動態最終モデルに関するパラメータの算出値及びブートストラップ評価の結果

パラメータ		点推定値 (%RSE)[a]	ブートストラップ中央値 [95% CI][b]
K_{TR} (h^{-1})	LCIG	9.2 (19)	9.7 [6.0–14.3]
	LC-oral	2.4 (30)	2.2 [0.85–5.2]
CL/F (L/h)		24.8 (5)	24.4 [20.4–26.8]
Vc/F (L)		58.5 (11) *体重(kg)/70	56.0 [36.6–71.0] *体重(kg)/70
Q/F (L/h)		6.8 (22)	7.9 [4.1–17.2]
Vp/F (L)		72.9 (49)	80.3 [22.9–407.8]
F_{rel}	LCIG	0.97 (1)	0.97 [0.95–0.98]
	LC-oral	固定値 1	固定値 1
ω^2_{KTR}		0.78 (31)	0.62 [0.13–1.3]
ω^2_{CL}		0.11 (17)	0.11 [0.07–0.15]
ω^2_{Vc}		0.37 (40)	0.33 [0.09–0.94]
$\omega^2_{KTR,CL}$		–0.14 (31)	–0.11 [–0.23– –0.005]
$\sigma^2_{,proportional}$	LCIG	0.03 (30)	0.02 [0.008–0.05]
	LC-oral	0.09 (28)	0.09 [0.000001–0.13]
$\sigma^2_{,additive}$	LCIG	0.09 (39)	0.08 [0.005–0.20]
	LC-oral	0.34 (30)	0.35 [0.09–0.66]

CI = 信頼区間; K_{TR} = = 一次吸収通過速度定数; CL/F =見かけのクリアランス; Q/F =見かけのコンパートメント間クリアランス; Vc/F = 見かけの中央コンパートメント容積; Vp/F = 見かけの末梢コンパートメント容積; F_{rel} =LC-oral に対する LCIG のバイオアベイラビリティ; ω^2 被験者間変動の分散; σ^2 残差変動の分散

a. による点推定値及びその相対標準誤差（%）（% RSE）

b. 1000 のブートストラップデータセットのうち，収束に成功したもの（977）のパラメータ推定値から算出した中央値及び 95%信頼区間（2.5 及び 97.5 パーセンタイル）.

相互参照：LCIG の母集団薬物動態報告書（R&D/12/248）［5.3.3.5-1］表 7

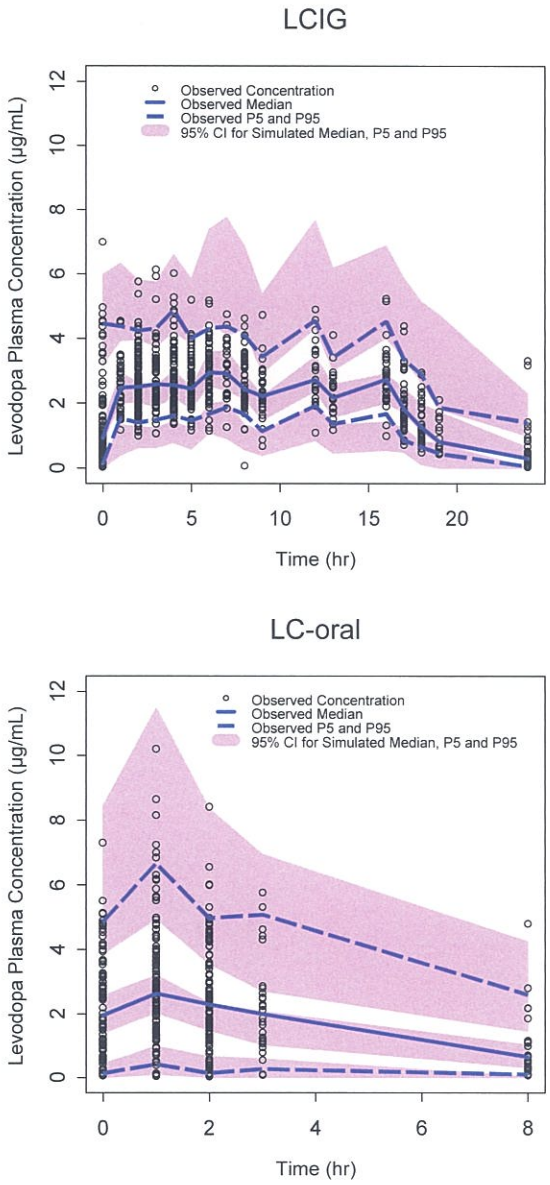
進行期パーキンソン病患者にレボドパをカルビドパと併用投与したときのレボドパの見かけのクリアランス（CL/F）は，モデルから 24.8 L/h と算出された。レボドパの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F, $V_c/F + V_p/F$）は，70 kg の被験者で約 130 L であった。LCIG は LC-oral と同程度のバイオアベイラビリティを示し，レボドパの相対的バイオアベイラビリティは 97%と推定された（ブートストラップにおける 95%信頼区間は 95%–98%）。レボドパは，LCIG の方が LC-oral より速く吸収され，レボドパ / カルビドパを LCIG として直接空腸に送達したときと一致した。一次吸収通過速度定数は LCIG が 9.2 h^{-1}，LC-oral が 2.4 h^{-1} と推定された。被験者間変動は，吸収通過速度定数が 88%，レボドパの見かけのクリアランスが 33%，レボドパの中央コンパートメント容積が 60%と算出された。進行期パーキンソン病患者に LCIG を投与した

ときのレボドパ濃度の被験者内変動は，LC-oral 投与時の約半分と算出された。これは，従来の統計計算を用いた他の解析において，LCIG での被験者内変動が LC-oral よりも低かった結果（2.7.2.1 項及び 2.7.2.2.2.項）と一致する。母集団解析において，比例残差（被験者内変動の第 1 成分）は LCIG が 15%，LC-oral が 29%と算出された。レボドパ濃度における付加残差の標準偏差（被験者内変動の第 2 成分）は，LCIG が 0.3 μg/mL，LC-oral が 0.59 μg/mL と算出された。

内部評価

開発したレボドパの母集団薬物動態モデルは頑健で，シミュレーションによるモデル構築に用いられたデータの特性が再現されている。投与ごとに分類した最終モデルの予測性の視覚的評価を図 2.7.2-8 に示す。

図 2.7.2-8. 投与ごとに層別化したレボドパの母集団薬物動態最終モデルの予測性の視覚的評価



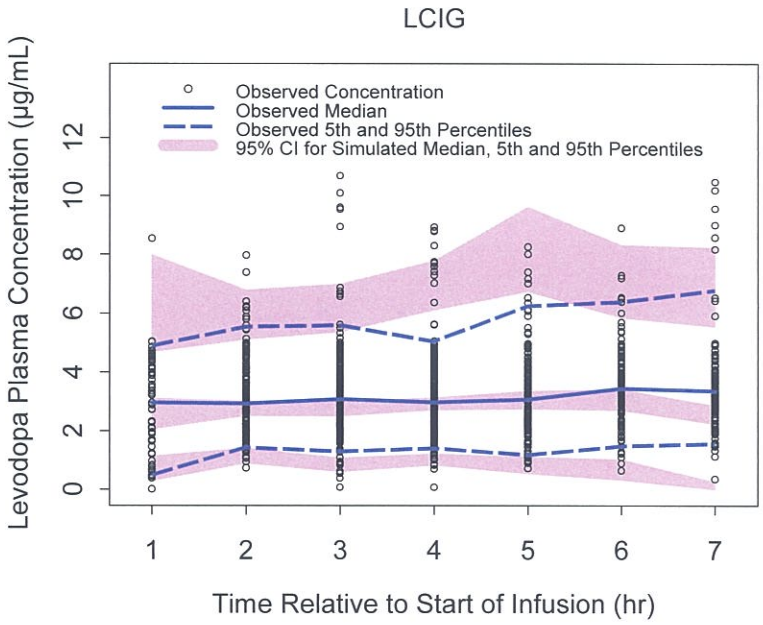
最終モデルを用いると，血漿中レボドパ濃度の実測値とシミュレーション値が十分に一致し，血漿中レボドパ濃度実測値の中央値，並びに 5 及び 95 パーセンタイルは，測定期間の大部分において，これらのパラメータのシミュレーション値の信頼区間内に入っていた。

外部評価

最終モデルの外部評価結果は良好で，モデル開発に使用していない LCIG の臨床試験における血漿中レボドパ濃度を十分に予測することが可能であった。

S187-3-004 試験における血漿中レボドパ濃度の測定値及び最終モデルによる予測値を図 2.7.2-9 に示す。S187-3-004 試験はモデル開発に用いたデータセットに含まれていないため，図 2.7.2-9 は最終モデルの予測性の外的評価を表している。最終モデルを用いると，外的評価データセットの血漿中レボドパ濃度の実測値とシミュレーション値が十分に一致し，血漿中レボドパ濃度実測値の中央値，並びに 5 及び 95 パーセンタイルは，測定時点の大部分において，これらのパラメータのシミュレーション値の信頼区間内に入っていた。

図 2.7.2-9. S187-3-004 試験における濃度の実測値及びシミュレーション値（レボドパの母集団薬物動態最終モデルの予測性の外部評価）



レボドパの母集団薬物動態解析の詳細については解析報告書（R&D/12/248）［5.3.3.5-1］に記載されている。

2.7.2.4 参考文献

1. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol. 1993; 45(2):117-22.
2. 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.
3. Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Sinemet CR (50/200) and standard Sinemet (25/100). Neurology. 1989; 39(11 Suppl 2):38-44.
4. Chan PL, Nutt JG, Holford NH. Importance of within subject variation in levodopa pharmacokinetics: a 4 year cohort study in Parkinson's disease. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2005; 32(3-4):307-31.
5. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Drugs. 1998; 55 Suppl 1:1-9.
6. Chen C, Cowles VE, Sweeney M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa delivered from gastric-retentive extended-release formulations in patients with Parkinson's disease. J Clin Pharmacol. 2012; 52(7):1069-77.
7. Clark WG, Oldendorf WH, Dewhurst WG. Blood-brain barrier to carbidopa (MK 486) and Ro 4-4602, peripheral dopa decarboxylase inhibitors. J Pharm Pharmacol. 1973; 25(5):416-8.
8. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64(5):573-6.
9. Contin M, Riva R, Albani F, et al. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2001; 50(5):687-8.
10. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol. 1991; 41(5):463-6.
11. Contin M, Martinelli P, Mochi M, et al. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and levodopa pharmacokinetic-pharmacodynamic pattern in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2005; 20(6):734-9.
12. Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic proile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in Parkinsonian patients. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(4):303-8. Erratum in: Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(7):577.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

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. Durso R, Evans JE, Josephs E, et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. J Clin Pharmacol. 2000; 40(8):854-60.

20. Fagerholm U, Lindahl A, Lennernäs H. Regional intestinal permeability in rats of compounds with different physicochemical properties and transport mechanisms. J Pharm Pharmacol. 1997; 49(7):687-90.

21. Frankel JP, Kempster PA, Bovingdon M, et al. The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; 52(9):1063-7.

22. Granerus AK, Jagenburg R, Svanborg A. Intestinal decarboxylation of L-Dopa in relation to dose requirement in Parkinson's disease. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1973; 280(4):429-39.

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

24. Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. Br J Clin Pharmacol. 1986; 22(4):429-36.

25. Heikkinen H, Varhe A, Laine T, et al. Entacapone improves the availability of L-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of L-dopa/carbidopa dose. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54(4):363-71.

26. 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(1):25-30.

27. Hinterberger H, Andrews CJ. Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa. Arch Neurol. 1972; 26(3):245-52.

28. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. Mov Disord. 2005; 20 Suppl 11:S11-6.

29. Jorga K, Banken L, Fotteler B, et al. Population pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease treated with tolcapone. Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(6):610-20.

30. Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al. Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. Neurology. 2002; 58(9):1418-22.

31. Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in Parkinsonism. Ann Neurol. 1988; 23(6):589-95.

32. Kurlan R, Rothfield K, Woodward WR, et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of Parkinsonian mobility. Neurology. 1988; 38(3):419-21.

33. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, et al. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in Parkinsonism: preliminary observations. Ann Neurol. 1986; 20(2):262-5.

34. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. Neurology. 1993; 43(9):1698-703.

35. Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I, et al. Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2001; 298(2):131-4.

36. Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius S-M, Ahrenstedt, 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(3):243-50.

37. LeWitt PA. The pharmacology of levodopa in treatment of Parkinson's disease: an update. In: Calne DB, editor. Drugs for the treatment of Parkinson's disease. Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 88. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 325-84.

38. Lin CH, Wang CL, Huang PF, et al. Genetic polymorphism of catechol O-methyltransferase and pharmacokinetics of levodopa in healthy Chinese subjects. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009; 31(6):389-95.

39. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, et al. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? Neurol Sci. 2003; 24(3):192-3.

40. Mearrick PT, Graham GG, Wade DN. The role of the liver in the clearance of L-dopa from plasma. J Pharmacokinet Biopharm. 1975; 3(1):13-23.

41. Movement Disorder Society. Management of Parkinson's Disease: An evidence-based review. Movement Disorders. 2002; 17 Suppl 4:S23-37.

42. Nagayama H, Ueda M, Kumagai T, et al. Influence of ageing on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2011; 17(3):150-2.

43. 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.

44. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. Acta Neurol Scand. 2001; 104(6):343 8.

45. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. Clin Neuropharmacol. 1984; 7(1):35-49.

46. Nutt JG, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2000; 23(10 Suppl):S109-15.

47. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokmetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of Parkinsonism. Ann Neurol. 1985; 18(5):537-43.

48. 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(8):483-8.

49. Nutt JG, Woodward WR. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating Parkinsonian patients. Neurology. 1986; 36(6):739-44.

50. 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.

51. Nyholm D, Johansson A, Aquilonius SM, et al. Complexity of motor response to different doses of duodenal levodopa infusion in Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2012; 35(1):6-14.

52. Nyholm D, Lennernäs H, Gomes-Trolin C, et al. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. Clin Neuropharmacol. 2002; 25(2):89-96.

53. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications: Lancet Neurol. 2006; 5(8):677-87.

54. Olanow CW, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2000; 23(10 Suppl):S117-26.

55. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology. 2001; 56(11 Suppl 5):S1-88.

56. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. Clin Neuropharmacol. 1986; 9(5):430-9.

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

58. Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, et al. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1991; 31(4):413-7.

59. Robertson DR, Wood ND, Everest H, et al. The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. Br J Clin Pharmacol. 1989; 28(1):61-9.

60. Sagar KA, Smyth MR. Bioavailability studies of oral dosage forms containing levodopa and carbidopa using column-switching chromatography followed by electrochemical detection. Analyst. 2000; 125(3):439-45.

61. Sage JI, McHale DM, Sonsalla P, et al. Continuous levodopa infusions to treat complex dystonia in Parkinson's disease. Neurology. 1989; 39(7):888-91.

62. Sage JI, Trooskin S, Sonsalla PK, et al. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in Parkinsonism. Ann Neurol. 1988; 24(1):87-9.

63. Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa V: absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs. J Pharm Sci. 1981; 70(10):1157-60.

64. Sharpless NS, Muenter MD, Tyce GM, et al. 3-methoxy-4-hydroxyphenylalanine (3-O-methyldopa) in plasma during oral L-dopa therapy of patients with Parkinson's disease. Clin Chim Acta. 1972; 37:359-69.

65. 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.

66. Stocchi F, Bonamartini A, Vacca L, et al. Motor fluctuations in levodopa treatment: clinical pharmacology. Eur Neurol. 1996; 36 Suppl 1:38-42.

67. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. Arch Neurol. 2005; 62(6):905-10.

68. Syed N, Murphy J, Zimmerman T Jr, et al. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. Mov Disord. 1998; 13(2):336-8.

69. Tintner R, Jankovic J. Treatment options for Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2002; 15(4):467-76.

70. Vickers S, Stuart EK, Bianchine JR, et al. Metabolism of carbidopa (1-(-)-alpha- hydrazino-3,4-dihydroxy-alpha-methylhydrocinnamic acid monohydrate), an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in the rat, rhesus monkey, and man. Drug Metab Dispos. 1974; 2(1):9-22.

71. Vickers S, Stuart EK, Hucker HB. Further studies on the metabolism of carbidopa, (minus)-L-alpha-hydrazino-3,4-dihydroxy-alpha-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, rhesus monkey, dog, and rat. J Med Chem. 1975; 18(2):134-8.

72. Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. Nature. 1973; 242(5398):463-5.

73. Watanabe M, Harada S, Nakamura T, et al. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and wearing-off and dyskinesia in Parkinson's disease. Neuropsychobiology. 2003; 48(4):190-3.

74. Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, et al. Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. J Med Chem. 1998; 41(25):4939-49.

75. Yeh KC, August TF, Bush DF, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. Neurology. 1989; 39(11 Suppl 2):25-38.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 試験デザイン及び対照群 17
2.7.3.1.1.1 M12-921 試験 17
2.7.3.1.1.2 M12-923 試験 18
2.7.3.1.1.3 M12-925 試験 19
2.7.3.1.1.4 S187-3-001/S187-3-002 試験 21
2.7.3.1.1.5 S187-3-003 試験 23
2.7.3.1.1.6 S187-3-004 試験 24
2.7.3.1.2 治験薬及び用量の設定根拠 25
2.7.3.1.3 試験期間 27
2.7.3.1.4 盲検化及びランダム割付け 28
2.7.3.1.5 統計的手法 28
2.7.3.1.5.1 個々の試験の統計解析手法 31
2.7.3.1.5.2 全試験を通しての有効性の比較に使用した統計解析手法 33
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 33
2.7.3.2.1 臨床的有効性の評価対象試験 33
2.7.3.2.2 試験の要約 33
2.7.3.2.2.1 M12-921 試験 34
2.7.3.2.2.1.1 レボドパの曝露状況 34
2.7.3.2.2.1.2 有効性の結果の要約 40
2.7.3.2.2.2 M12-923 試験 44
2.7.3.2.2.2.1 レボドパの曝露状況 45
2.7.3.2.2.2.2 有効性の結果の要約 51
2.7.3.2.2.3 M12-925 試験 54
2.7.3.2.2.3.1 レボドパの曝露状況 54
2.7.3.2.2.3.2 有効性の結果の要約 55
2.7.3.2.2.4 S187-3-001/S187-3-002 試験 59
2.7.3.2.2.4.1 レボドパの曝露状況 60
2.7.3.2.2.4.2 有効性の結果の要約 66
2.7.3.2.2.5 S187-3-003 試験 67
2.7.3.2.2.5.1 レボドパの曝露状況 68

2.7.3.2.2.5.2 有効性の結果の要約 69
2.7.3.2.2.6 S187-3-004 試験 69
2.7.3.2.2.6.1 レボドパの曝露状況 70
2.7.3.2.2.6.2 有効性の結果の要約 72
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 74
2.7.3.3.1 試験対象集団 74
2.7.3.3.1.1 全試験を通しての結果の比較と解析に用いた解析対象集団 74
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 74
2.7.3.3.1.3 既往歴及び神経学的既往歴 76
2.7.3.3.1.4 パーキンソン病の前治療薬 76
2.7.3.3.1.5 要約 76
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 77
2.7.3.3.2.1 要約 78
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 79
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80
2.7.3.4.1 申請用法・用量 80
2.7.3.4.2 非臨床データ 82
2.7.3.4.3 用量の設定と反応 82
2.7.3.4.3.1 用法・用量決定における第 II/III 相試験の重要性 83
2.7.3.4.3.1.1 背景 83
2.7.3.4.3.1.2 推奨用法・用量を裏付ける第 II/III 相試験 83
2.7.3.4.3.1.3 用量の決定及び投与方法 83
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 87
2.7.3.5.1 非臨床データ 87
2.7.3.5.2 臨床データ 88
2.7.3.6 引用文献 89
2.7.3.7 付録 90

表一覧

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験-アジア国際共同試験及び国内試験 11
表 2.7.3-2. 有効性評価に用いた臨床試験-海外試験 14
表 2.7.3-3. S187-3-001/S187-3-002 試験：投与群 22
表 2.7.3-4. 治験薬の同定 25
表 2.7.3-5. M12-921 試験：曝露期間，安全性解析対象集団 35
表 2.7.3-6. M12-921 試験：用量調整期間，PEG-J 解析対象集団 36
表 2.7.3-7. M12-921 試験：レボドパの朝の投与量の要約，PEG-J 解析対象集団 37
表 2.7.3-8. M12-921 試験：レボドパ持続投与量の要約，PEG-J 解析対象集団 38
表 2.7.3-9. M12-921 試験：レボドパ追加投与量の要約，PEG-J 解析対象集団 39
表 2.7.3-10. M12-921 試験：レボドパ 1 日総投与量の要約，PEG-J 解析対象集団 40
表 2.7.3-11. M12-921 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（LCIG 単独投与が継続中の被験者） 41
表 2.7.3-12. M12-921 試験：階層的検定を実施した有効性の副次評価項目，最大の解析対象集団 43
表 2.7.3-13. M12-923 試験：曝露期間，安全性解析対象集団 45
表 2.7.3-14. M12-923 試験：用量調整期間，安全性解析対象集団 46
表 2.7.3-15. M12-923 試験：レボドパの朝の投与量の要約，安全性解析対象集団 47
表 2.7.3-16. M12-923 試験：レボドパの持続投与量の要約，安全性解析対象集団 48
表 2.7.3-17. M12-923 試験：レボドパの追加投与量の要約，安全性解析対象集団 49
表 2.7.3-18. M12-923 試験：レボドパの 1 日総投与量の要約，安全性解析対象集団 50
表 2.7.3-19. 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 51
表 2.7.3-20. M12-925 試験：治験薬への曝露 55
表 2.7.3-21. M12-925 試験：ビデオによる評価（TRS I） 56
表 2.7.3-22. M12-925 試験：パーキンソン病症状日誌の評価 58
表 2.7.3-23. S187-3-001/S187-3-002 試験：治験薬への曝露 61
表 2.7.3-24. S187-3-001/S187-3-002 試験：治験薬として投与されたレボドパの 1 日投与量 62

表 2.7.3-25. S187-3-001/S187-3-002 試験：有効性主要評価項目の解析を実施した，有効なパーキンソン病症状日誌記録日のレボドパの 1 日投与量 66
表 2.7.3-26. S187-3-004 試験：自己投与した LCIG の追加投与 71
表 2.7.3-27. 解析に用いた解析対象集団 74
表 2.7.3-28. 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 75
表 2.7.3-29. 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 75
表 2.7.3-30. 第 III 相試験の有効性評価項目 78
表 2.7.3-31. M12-921 試験，M12-923 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験：LCIG を投与された被験者を対象とした OFF 時間（単位：時間）の変化量の部分集団解析 80
表 2.7.3-32. M12-925 試験: ベースライン評価日の朝の投与の経口レボドパ用量に対する LCIG 治療期開始日の朝の投与のレボドパ用量の割合 84
表 2.7.3-33. 有効性評価項目の定義 91

図一覧

図 2.7.3-1. M12-921 試験の試験デザイン 17
図 2.7.3-2. M12-923 試験の試験デザイン 19
図 2.7.3-3. M12-925 試験の試験デザイン 20
図 2.7.3-4. S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験の試験デザイン 21
図 2.7.3-5. S187-3-003 試験の試験デザイン 23
図 2.7.3-6. S187-3-004 試験の試験デザイン 24
図 2.7.3-7. 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，MMRM 解析，最大の解析対象集団 42
図 2.7.3-8. M12-923 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，MMRM 解析，最大の解析対象集団 52
図 2.7.3-9. S187-3-001/S187-3-002 試験：スクリーニング時及びベースライン時に治験薬として投与されたレボドパの 1 日投与量の平均値（±SD） 63

図 2.7.3-10. S187-3-001/S187-3-002 試験：救済療法として投与されたレボドパの 1 日投与量の平均値（± SD） 64
図 2.7.3-11. S187-3-001/S187-3-002 試験：全製剤によるレボドパの 1 日総投与量の最小二乗平均値（± SD） 65
図 2.7.3-12. S187-3-004 試験：治験薬投与期間中のレボドパの 1 日投与量の平均値（± SD） 72

略語及び用語の定義一覧

ANCOVA	共分散分析
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)
CGI-S	臨床全般印象度－重症度　(Clinical Global Impression - Severity)
CR	徐放性製剤
CSR	治験総括報告書
EQ-5D	EuroQol-5D 健康アンケート（QOL 評価指標）
ESC	登録管理委員会
FA	最大の解析対象集団
FAS	最大の解析集団
FDA	米国食品医薬品局
H & Y	Hoehn & Yahr
ICH	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IR	即放性の
LC	レボドパ / カルビドパ水和物（配合剤）　（Levodopa / carbidopa）
LC-oral	カプセルに封入したレボドパ / カルビドパ水和物即放錠
LS	最小二乗
LCIG	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
LC-IR	レボドパ / カルビドパ水和物即放錠
MMRM	混合効果・反復測定モデル
MMSE	ミニメンタルステート検査
NDA	新薬承認申請
N-J	経鼻空腸
PD	パーキンソン病
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
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
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差
UPDRS	統一パーキンソン病評価尺度　（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）
ZBI	Zarit 介護負担尺度での問診

用語の定義

LCIG 未治療群	S187-3-001/002 試験で LC-oral を投与された後，S187-3-003 試験で Duodopa に切り替えた被験者
LCIG 継続投与群	S187-3-001/S187-3-002 試験で Duodopa を投与され，その後（至適用量まで増量した後）も同一の治療を継続した被験者

2.7.3.1 背景及び概観

レボドパはドパミンのアミノ酸前駆体であり，枯渇した線条体ドパミンを補充する。レボドパは，末梢でレボドパからドパミンへの変換を阻害する脳外ドパ脱炭酸酵素の活性阻害剤であるカルビドパと併用される[1]。レボドパ / カルビドパ水和物配合錠は，パーキンソン病治療における第一選択薬である[2, 3]。

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）システムは，製剤を近位小腸（空腸）に持続的に注入し，不規則な胃排出に起因するレボドパ曝露のばらつきを抑える対症療法を行う目的で開発された。このシステムは，進行期パーキンソン病患者の運動機能を 1 日のうちできるだけ長時間にわたって改善するもので，携帯型注入ポンプから経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ（以下「PEG-J」）を介してゲルを注入することにより，LCIG を投与する。空腸上部に投与した場合，レボドパが近位小腸の能動的担体メカニズムによって速やかに吸収される。カルビドパの吸収はレボドパより遅く，レボドパの能動的担体メカニズムとは異なるメカニズムで吸収されると考えられる。LCIG を小腸近位部に直接注入すると，レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度のばらつきは経口投与に比べて減少することから，脳内のドパミン作動性受容体への刺激が間欠的にではなく，持続的になると考えられる。

LCIG システムの開発で，経口パーキンソン病治療薬で十分にコントロールできなかったレボドパ反応性の進行期特発性パーキンソン病患者における，運動症状の日内変動の長期治療という，未だ満たされていない重要な医療ニーズを満たしたいと考えている。

日本で実施した LCIG システムの臨床試験は，アジア人パーキンソン病患者を対象に LCIG システムの安全性及び有効性を評価した第 III 相試験 1 試験（M12-921 試験），M12-921 試験と M12-925 試験の第 III 相継続投与試験 1 試験（M12-923 試験），並びに日本人パーキンソン病患者を対象に LCIG システムの安全性，薬物動態及び有効性を評価した第 II 相試験 1 試験（M12-925 試験）であった（表 2.7.3-1）。また，外国人被験者を対象とした第 III 相試験（S187-3-001/S187-3-002 試験），S187-3-001/S187-3-002 試験の継続投与試験である S187-3-003 試験，並びに非盲検，安全性試験の S187-3-004 試験についても，LCIG システムの有効性データが得られていることから，今回の臨床的有効性の概要に記載する（表 2.7.3-2）。これらの試験はすべて，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）ガイドラインの「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」及び関連する規制要件を遵守して実施した。

日本で実施した臨床試験では主に，パーキンソン病症状日誌©，パーキンソン病質問票（Parkinson's Disease Questionnaire，以下「PDQ-39」），統一パーキンソン病評価尺度（Unified Parkinson's Disease Rating Scale，以下「UPDRS」），患者による全般的印象度評価（Patient Global Impression of Change，以下「PGI-C」）及び臨床全般印象度－変化（Clinical Global Impression of Change，以下「CGI-C」）から有効性を評価した。患者自身が様々な運動症状の臨床状態（「OFF 時間」，「ON 時間」及び「睡眠の状態」）を記録するパーキンソン病症状日誌は，これらの臨床状態の 1 日の変化を評価するツールとしてその有用性が証明されている。パーキンソン病症状日誌は，質の低い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，質の高い時間とされるジスキネジアを伴わない ON 時間を効率的に区別することができ

る有用なツールである[4, 5]。OFF 時間が減少しても日常生活に支障のあるジスキネジアが増加する場合があるため，OFF 時間の減少のみでは必ずしも臨床状態が改善したとは言えない。そのため，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加は，OFF 時間の減少を補完する重要な有効性指標であるとされている[4]。

PDQ-39[6, 7]及び UPDRS[8, 9]は，パーキンソン病症状の変化を測定するための有用な評価尺度であり，臨床現場，臨床試験ともに広く受け入れられている。PDQ-39 は患者による自己記入式の質問票であり，内容妥当性を確認するためのパーキンソン病患者を対象とした定性調査（概念の生成，個人へのインタビュー）を経て開発された。計量心理学的妥当性確認（psychometric validation）試験により，PDQ-39 の測定特性（再現性，妥当性［構成概念妥当性，既知集団妥当性］など）に問題のないことが確認されている。その後の試験でも，PDQ-39 総スコアによって，パーキンソン病患者における生活の質の変化を検出できることが証明されている[6, 7]。PGI-C は治療開始後の臨床状態の変化を測定するための患者による全般的評価である。CGI-C は，治療開始後の臨床状態の変化を測定するための治験責任医師による全般評価であり，臨床試験で広く使用されている[10]。UPDRS は，パーキンソン病の長期の症状の推移を医師が点数化して評価する方法である[8, 9]。UPDRS は 5 部からなり，第 I 部では精神機能，行動及び気分，第 II 部では日常生活動作，第 III 部では運動能力検査，第 IV 部では治療の合併症（ジスキネジアを含む），第 V 部では Hoehn & Yahr の修正重症度分類を評価する。第 II 相試験（M12-925 試験）では，効果判定委員によりビデオ記録の点数化も行ったが，各委員の間で結果に相違がみられたため，第 III 相試験ではビデオ評価は行わなかった（2.7.3.2.2.3.2 項）。

アジア国際共同試験及び国内試験

第 III 相試験としてアジア諸国で実施した M12-921 試験は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，運動合併症が持続する進行期パーキンソン病患者に LCIG システムによる単独療法を 12 週間施行し，パーキンソン病症状日誌に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量を指標として有効性を評価する試験であった。本試験の有効性の主要評価項目は，PEG-J 投与期の最終来院時における標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（パーキンソン病症状日誌から算出）のベースラインからの平均変化量であった。

第 III 相，継続投与試験としてアジア諸国で実施した M12-923 試験は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，運動合併症が持続する進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG システムの長期安全性及び忍容性を評価する試験であった。また，これらの被験者を対象に，12 ヵ月にわたる LCIG システム長期使用時の効果の持続性も評価した。本試験には，M12-921 試験で投与を完了した被験者又は M12-925 試験に参加した被験者を組み入れ可能とした。

第 II 相試験として日本で実施した M12-925 試験は，進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG システムの安全性及び忍容性を評価する試験であった。また，探索的評価項目として，重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG システムの有効性を経口レボドパ / カルビドパ水和物（以下「LC」）と比較した。

海外試験

第 III 相試験として米国，ドイツ及びニュージーランドで実施した S187-3-001/S187-3-002 試験は，12 週間の治療中に，LCIG システムによる治療が最適化した経口レボドパ / カルビドパ水和物即放錠による治療より優れていること（優越性）を検証する試験であった。本試験の有効性の主要評価項目は，標準化した平均 OFF 時間（時間）のベースラインから第 12 週（エンドポイント）までの変化量であった。投与 12 週時の値は，パーキンソン病症状日誌に 3 日連続で記録した OFF 時間を標準化し，平均した値とした。

第 III 相試験として海外 16 ヵ国で実施した S187-3-004 試験は，最適化した既存のパーキンソン病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が生じているレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG システムの長期安全性及び忍容性を 12 ヵ月間にわたり評価する試験であった。また，これらの被験者を対象に長期有効性も評価した。

第 III 相試験として米国，ドイツ及びニュージーランドで実施した S187-3-003 試験は，最適化した既存のパーキンソン病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が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者のうち，S187-3-001/S187-3-002 試験でダブルダミー法による 12 週間の二重盲検投与を完了し，12 ヵ月間の本継続投与試験の組入れ基準を満たした被験者を対象に，LCIG の長期安全性及び忍容性を 12 ヵ月間にわたり評価する試験であった。また，これらの被験者を対象に長期投与時の効果の持続性も評価した。

今回の臨床的有効性の概要で評価した有効性データ

本概要では，M12-921 試験及び M12-925 試験の最終解析結果，並びに継続投与試験である M12-923 試験の中間解析結果を評価する。また，S187-3-001/S187-3-002 試験，S187-3-004 試験及び S187-3-003 試験（中間解析）で入手したデータのうち，米国承認申請時に FDA に提出した有効性データ，並びに S187-3-003 試験（最終解析）の有効性データも評価する。これらの臨床試験の要約を表 2.7.3-1 及び表 2.7.3-2 に示し，治験総括報告書（CSR）をモジュール 5，5.3 項に添付する。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験-アジア国際共同試験及び国内試験

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別（M/F） 年齢の中央値（範囲）	対象疾患 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験								
M12-921/ 13/ 日本，韓国，台湾 / 12 週間 / 完了 (5.3.5.2-1) 評価資料	2013 年 10 月 15 日 完了 2015 年 3 月 3 日 31/32 名	第 III 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同，有効性，安全性及び忍容性試験	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG × 16 時間/日（1 mL あたりレボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg） N-J 投与後，注入ポンプから PEG-J 投与 追加投与：通常は 0.5–2.0 mL。2 時間以上の間隔をあけて投与。	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，運動合併症が持続する進行期 PD 患者に LCIG を 12 週間単独投与し，パーキンソン病症状日誌に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量を指標として有効性を評価する。	LCIG: 31/28 名	12 / 19 名 62.0 (45–83)	- レボドパ反応性の特発性 PD 患者 - 抗 PD 療法の治療歴 - はっきりとした ON と OFF の状態（運動症状の日内変動） - OFF 時間が 1 日 3 時間以上	PEG-J 投与期の最終来院時における OFF 時間のベースラインからの変化量

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別（M/F） 年齢の中央値（範囲）	対象疾患 選択基準	主要評価項目
M12-923/ 10/ 日本，韓国，台湾 / 最低 52 週間 / 実施中 [a] (5.3.5.2-2 ， 5.3.5.2-3) 評価資料	2014 年 3 月 10 日 完了 実施中 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [b] 30 / 37 名	第 III 相，長期，非盲検，多施設共同， 2 パート，安全性， 忍容性及び有効性試験	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG × 16 時間/日 （1 mL あたり レボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg） 注入ポンプから PEG-J 投与（M12-925 試験から移行した被験者では，PEG-J 投与前の N-J 投与は任意とした） 追加投与：通常は 0.5–2.0 mL。2 時間以上の間隔をあけて投与。	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，運動合併症が持続する進行期 PD 患者を対象に， LCIG の長期安全性及び忍容性を評価する。	LCIG： 30/0 名 (27 名は継続中)	13/17 名 61.5 (45 – 77)	- M12-921 試験で 12 週間の LCIG 投与を完了した被験者 又は - M12-925 試験に参加した被験者	[副次評価項目] 以下の評価項目のベースラインからエンドポイントまでの変化量： - OFF 時間 - 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う 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 - UPDRS - PDQ-39 - PGI-C - CGI-C 本試験の主要目的は LCIG の長期安全性及び忍容性の評価

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別（M/F） 年齢の中央値（範囲）	対象疾患 選択基準	主要評価項目
第 II 相試験								
M12-925/ 5 施設 / 日本 / 21 日間 / 完了 (5.3.5.2-4) 評価資料	2011 年 10 月 13 日 完了 2012 年 7 月 25 日 8 / 8 名	第 II 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照試験	治験薬の投与量は個別に最適化： 導入観察期：最適化した用量の経口 LC の単独療法 治療期：LCIG × 16 時間 / 日（1 mL あたりレボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg）注入ポンプから N-J 投与 追加投与：通常は 0.5–2.0 mL。1 時間以上の間隔をあけて投与。	重度の運動合併症を有する進行期 PD 患者を対象に，LCIG の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を評価する。	導入観察期（経口 LC）： 8/6 名 LCIG： 6/5 名	6/2 名 65.5 (58–72)	- 最適化した既存の治療でも十分な効果が得られない，重度の運動合併症を有するレボドパ反応性の進行期特発性 PD 患者 - OFF の状態での PD の重症度が，Hoehn & Yahr 修正重症度分類で 4 度又は 5 度に相当する患者 - OFF 時間が 1 日 3 時間以上	効果判定委員が点数化したビデオ記録のスコア

CGI-C = 臨床全般印象度－変化，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，PD = パーキンソン病，PD Diary =パーキンソン病症状日誌 ©，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，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，PGI-C = 患者による全般的印象度評価，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度

a. 本臨床的有効性の概要で評価したデータを収載したデータベースカットオフ時点での状況。

b. 中間解析データのカットオフ時点。

表 2.7.3-2. 有効性評価に用いた臨床試験-海外試験

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与方法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別 (M/F) 年齢の中央値 (範囲)	対象疾患 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験								
S187-3-001 / S187-3-002 / 29 施設 / 米国，ドイツ，ニュージーランド / 12 週間 / 完了 (5.3.5.1-1) 評価資料	2009 年 1 月 6 日 完了 2011 年 10 月 26 日 71/62 名	第 III 相，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間	治験薬の投与量は個別に最適化： - LCIG × 16 時間/日（1 mL あたりレボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg）+プラセボカプセル 又は - プラセボゲル × 16 時間 / 日 + LC-oral（レボドパ 100 mg / カルビドパ 25 mg IR カプセル） LCIG 治験薬を注入ポンプから PEG-J 投与	12 週間の治療中に LCIG による治療が，最適化した経口レボドパ / カルビドパ水和物 IR による治療より優れていることを検証する（主要目的）。	LCIG：37/35 名 LC-oral：34/31 名	46/25 名 64.0 (39 – 83)	- レボドパ反応性の特発性 PD 患者 - 抗 PD 療法の治療歴 - はっきりとした ON と OFF の状態（運動症状の日内変動） - OFF 時間が 1 日 3 時間以上	以下の評価項目のベースラインから投与 12 週時までの変化量： - 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（ジスキネジアを伴わない ON 時間 + 日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間） 以下の評価項目のベースラインから投与 12 週時までの変化量：

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与方法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別 (M/F) 年齢の中央値 (範囲)	対象疾患 選択基準	主要評価項目
								- PDQ-39 - CGI-I - UPDRS 第 II 部，第 III 部 - EQ-5D - ZBI
S187-3-003 / 22 施設 / 米国，ドイツ，ニュージーランド / 12 ヵ月 ([redacted]報告書 5.3.5.2-5/ref, 最終報告書 5.3.5.2-6/ref) 参考資料	2009 年 6 月 15 日 完了 2012 年 10 月 25 日 62/70 名	第 III 相，長期，非盲検，単一治療群，（S187-3-001 / S187-3-002 試験の）継続投与試験	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG × 16 時間 / 日（1 mL あたりレボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg） 注入ポンプから PEG-J 投与 追加投与：通常は 0.5–2.0 mL。携帯型注入ポンプの追加投与機能を使って，2 時間以上の間隔をあけて投与。	LCIG を 12 ヵ月間投与したときの長期安全性を評価する（主要目的）。長期投与時の効果の持続性及び健康に関連する治療効果を評価する（副次目的）。	LCIG：62/55 名	44/18 名 64 (40–83)	- S187-3-001 / S187-3-002 試験で 12 週間の二重盲検投与を完了した被験者	以下の評価項目のベースラインからエンドポイントまでの変化量： - 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 - PDQ-39 - CGI-I - UPDRS - EQ-5D - ZBI

試験番号 / 施設数 / 実施国・地域 / 試験期間 / 状況	試験開始日，登録状況，完了日，登録被験者数 / 予定被験者数	デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与量 投与経路，投与方法	試験の目的	各投与群の登録被験者数 / 完了被験者数	性別 (M/F) 年齢の中央値 (範囲)	対象疾患 選択基準	主要評価項目
S187-3-004 / 83 施設 / 米国，オーストラリア，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，ドイツ，イスラエル，イタリア，オランダ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，ロシア，スペイン，タイ，英国 / 12 ヵ月 (5.3.5.2-7) 評価資料	2008 年 1 月 30 日 完了 2012 年 6 月 14 日 354 / 320 名	第 III 相，長期，非盲検	治験薬の投与量は個別に最適化： LCIG × 16 時間/日（1 mL あたりレボドパ 20 mg / カルビドパ 5 mg） N-J 投与後，注入ポンプから PEG-J 投与 追加投与：通常は 0.5–2.0 mL。携帯型注入ポンプの追加投与機能を使って，2 時間以上の間隔をあけて投与。	最適化した既存のパーキンソン病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が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG を 12 ヵ月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する（主要目的）。 長期投与時の効果の持続性及び健康に関連する治療効果を評価する（副次目的）。	LCIG：354 / 272 名	202 / 152 名 65 (32–83)	- 最適化した既存の治療でも十分な効果が得られない，重度の運動合併症を有するレボドパ反応性の進行期特発性パーキンソン病患者 - はっきりとした ON と OFF の状態（運動症状の日内変動）がある - OFF 時間が 1 日 3 時間以上	標準化した 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，CGI-I，UPDRS 総スコア及び第 I 部から第 III 部と第 IV 部（ジスキネジア関連項目）のサブスコア，PDQ-39 総スコア，EQ-5D，ZBI，EMP

CGI-I = 臨床全般印象度 – 改善度，EMP= Employment Impairment Status，EQ-5D = EuroQol-5D 健康アンケート（QOL 評価指標），IR = 即放性，LC = レボドパ / カルビドパ水和物配合剤，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，PD = パーキンソン病，PDQ-39 = パーキンソン病質問票，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，UPDRS = 統一パーキンソン病評価尺度，ZBI = Zarit 介護負担尺度での問診

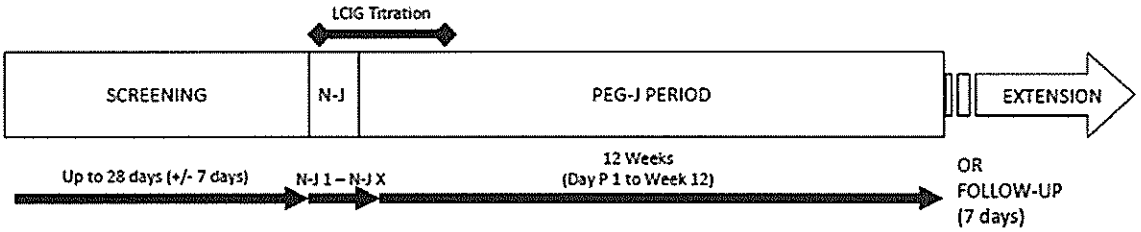
2.7.3.1.1 試験デザイン及び対照群

2.7.3.1.1.1 M12-921 試験

M12-921 試験は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，運動合併症が持続する進行期パーキンソン病患者を対象に，LCIG 単独投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する第 III 相，非盲検，単一治療群，ベースライン対照，多施設共同試験であった。

本試験は，図 2.7.3-1 に示すとおり，スクリーニング期，経鼻空腸（以下「N-J」）投与期，経胃瘻空腸（以下「PEG-J」）投与期及びフォローアップ期の合計 4 期から構成した。

図 2.7.3-1. M12-921 試験の試験デザイン



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 = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入したチューブ

スクリーニング期（最長 28＋7 日）：文書による同意が得られた被験者について，適格性を判定した。また，被験者又はその介護者に対してパーキンソン病症状日誌の記入方法に関するトレーニングを実施し，記入内容の一致性を確認した。被験者は，現在使用中のレボドパ / カルビドパ水和物配合剤及び / 又はレボドパ / ベンセラジド配合剤を，治験依頼者から供給された経口 LC に切り替えることとした。その他のパーキンソン病治療薬はすべて，N-J チューブによる LCIG 投与開始前までに，治験責任医師の判断で，個々の添付文書に従って漸減又は中止することとした。

N-J 投与期：被験者は，入院のうえ N-J チューブを留置された。N-J チューブを介して LCIG を投与し，PEG-J 投与期開始前に被験者の治療反応性を確認した。LCIG は毎日 16 時間かけて持続投与した。N-J チューブ留置期間は変更してかまわないものとしたが， 持続期間は 5 日以内にすることとした。N-J チューブは，PEG-J 留置術を施行するまで（又は試験を早期中止するまで）留置することとした。

PEG-J 投与期：N-J 投与期に LCIG に対して良好な治療反応性を示した被験者に，PEG-J チューブを留置した。PEG-J チューブを介した LCIG の投与量は，用量を漸増しながら被験者ごとに調整した。LCIG は，朝投与 1 回とそれに続く持続投与に分けて，1 日合計 16 時間にわたって投与

し，必要に応じて間欠的な追加投与も行った。PEG-J 注入システムによる LCIG の投与期間は 12 週間とした。

フォローアップ期：PEG-J 抜去から 7 日後に，安全性評価のためのフォローアップを実施することとした。

以下の項目に該当する特発性パーキンソン病患者のみを対象とした。

a. OFF の状態で修正 Hoehn & Yahr（以下「H & Y」）重症度が 4 度又は 5 度であり，経口レボドパ製剤に反応性を示す。
b. 1 日の OFF 時間が，連続する 16 時間（起きている時間が大半を占めていること）のうち 3 時間以上である。

LCIG の投与方法は被験者ごとに決定した。LCIG の 1 日総投与量を朝投与，持続投与及び追加投与に分けて投与した。LCIG 初回投与日の 1 日総投与量は，投与開始前日の LC の 1 日投与量（16 時間の投与量）に基づいて算出した。LCIG の注入速度は多くの場合，1–10 mL/時間（レボドパ 20–200 mg/時間）の範囲になると予想され，連続 16 時間にわたって投与した。LCIG は，N-J 投与期には N-J チューブを介して，PEG-J 投与期には PEG-J チューブを介して注入ポンプから空腸上部に直接投与した。LCIG は，朝投与 1 回とそれに続く持続投与に分けて，1 日合計 16 時間にわたって投与し，必要に応じて間欠的な追加投与も行った。経口 LC 錠は，夜間（16 時間の LCIG 投与終了後）に補助療法としてのみ使用可とした。機器関連の合併症により LCIG の投与を一時中断した場合の救済療法を除き，日中に経口 LC 錠を使用することは禁止した。

パーキンソン病治療薬の併用は治験実施計画書からの逸脱として取り扱うこととしたが，治験責任医師により試験継続は妥当であると判断され，かつ LCIG の治療効果が継続して得られている場合には，逸脱した被験者であっても試験を継続できるとした。

試験を完了し，治験責任医師により持続的な臨床効果が認められると判断されたすべての被験者は，フォローアップ期を経ずに，任意の継続投与試験（M12-923 試験）に移行して LCIG の投与を継続できるとした。PEG-J 留置後に投与を中止した被験者，又は任意の継続投与試験への不参加を申し出た被験者は，PEG-J 投与期終了時に最終評価を受けてから PEG-J チューブを抜去し，その 1 週間後にフォローアップのための来院を実施した。N-J 留置後に投与を中止した被験者は，N-J 抜去の 1 週間後にフォローアップのための来院を実施した。

2.7.3.1.1.2 M12-923 試験

本試験は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬による治療を行っているにもかかわらず，運動合併症が持続する進行期パーキンソン病患者を対象として，LCIG の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する継続中の第 III 相多施設共同非盲検 2 パート試験である。M12-923 試験には，アジア諸国で実施した試験である M12-921 試験を完了したか，あるいは日本の第 II 相試験である M12-925 試験に参加した適格被験者を登録した（図 2.7.3-2）。

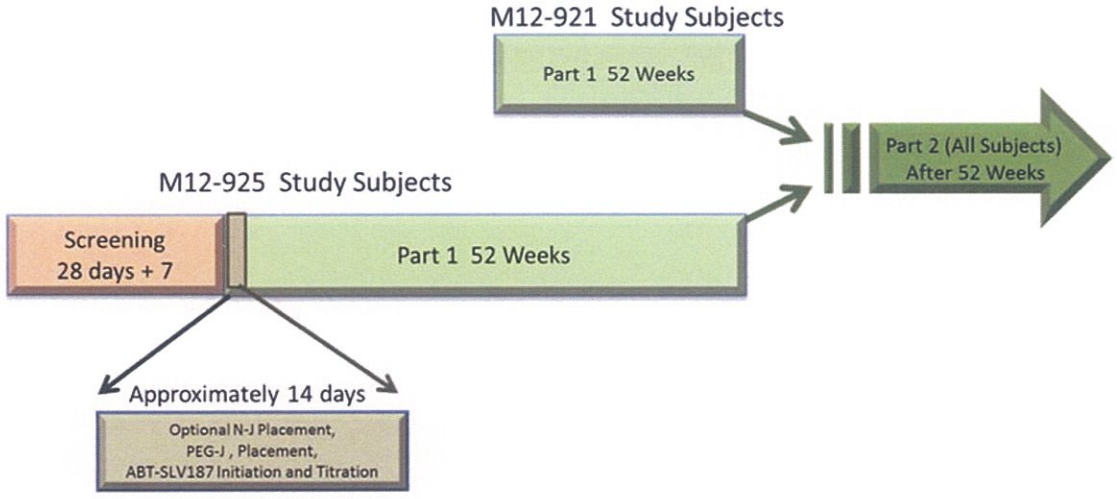
M12-921 試験の被験者は PEG-J 投与を介して，LCIG 療法を 12 週間受けており，現行の用量で M12-923 試験に組み入れた。これらの被験者の場合，M12-921 試験の最終来院を M12-923 試験のベースライン来院とした。

M12-921 試験の被験者の場合，M12-923 試験は以下の 2 つの期間から構成した：1）パート 1（52 週間），2）パート 2（52 週以降）。

M12-925 試験は，LCIG の 21 日間の N-J 投与によって被験者を治療するようデザインされた。N-J チューブは試験終了時点で抜去し，被験者は経口パーキンソン病治療薬レジメンを再開した。M12-925 試験に参加していた被験者の場合，M12-923 試験の参加にあたっては，N-J 留置と PEG-J 留置の準備をする必要があった。しかし，M12-925 試験を完了した被験者の場合，治験総括医師の判断に基づいて，N-J 留置は任意とした。

M12-925 試験の被験者の場合，M12-923 試験は以下の 3 つの期間から構成した：1）スクリーニング，2）パート 1：任意の N-J 留置，PEG-J 留置，LCIG 投与開始 / 漸増，パート 1 の残り（52 週間まで），3）パート 2（52 週以降）。

図 2.7.3-2.　　M12-923 試験の試験デザイン



N-J = 経鼻空腸，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

本試験は，M12-921 試験（日本，韓国，台湾の施設）を完了したか，あるいは M12-925 試験（日本の施設）に参加した被験者約 37 名を登録するデザインとした。

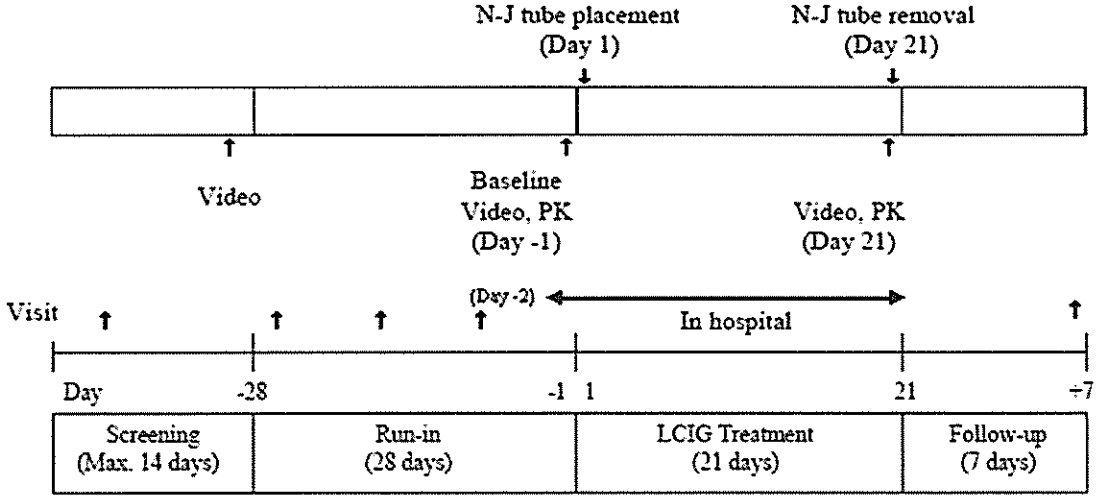
2.7.3.1.1.3　M12-925 試験

M12-925 試験は，最適化したパーキンソン病治療薬を経口投与しているにもかかわらず，重度の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に，LCIG 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，多施設共同試験であり，日本で実施された。本試験の主要目的は，進行期パーキンソン病患者に LCIG を N-J チューブを介して空腸内投与したときの安全性及び忍容性を評価すること，並びに日本人パーキンソン病患者を対象に LCIG と経口 LC の効果を比較することであった。

M12-925 試験は，図 2.7.3-3 に示すとおり，スクリーニング期（最長 14 日），導入観察期（28 日），N-J チューブによる LCIG 治療期（21 日）及びフォローアップ期（7 日）の合計 4 期から構成した。

図 2.7.3-3.　　M12-925 試験の試験デザイン



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，PK = 薬物動態

以下の項目に該当する特発性パーキンソン病患者のみを対象とした。

a. OFF の状態で修正 H & Y 重症度が 4 度又は 5 度であり，経口レボドパ製剤に反応性を示す。
b. 重度の運動症状の日内変動及びジスキネジアが認められ，1 日の OFF 時間が 3 日連続して，連続する 16 時間（起きている時間が大半を占めていること，午前 6 時－午後 10 時など）のうち 3 時間以上であることがパーキンソン病症状日誌から確認できる。

導入観察期には，通常服用しているパーキンソン病治療薬を，個別に最適化された経口 LC の単独投与に切り替えることとした。LCIG 治療期の投与量は，試験期間をとおして，治験責任医師が被験者の症状に応じて個別に調整することとした。導入観察期で起きている時間帯での LC 錠の投与を終了した後の時間帯及び LCIG 治療期で 1 日の LCIG の投与を終了した後の時間帯には，必要時に応じて，LC 錠を通常の夜間の用法・用量で自己投与してもよいとした。また，LCIG 治療期に，何らかの理由（注入ポンプの問題，チューブの移動など）で LCIG の投与に問

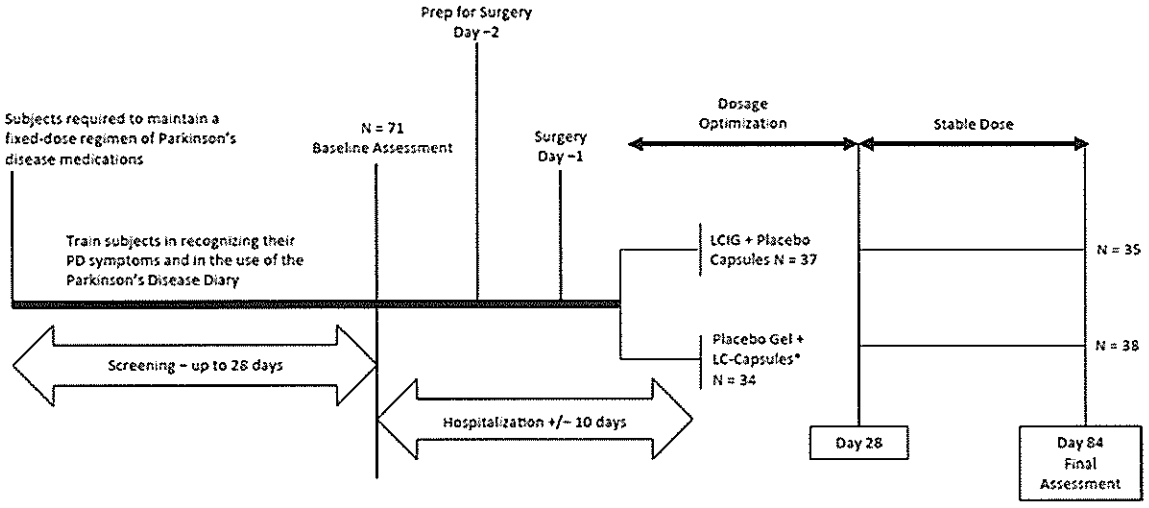
題が生じた場合にも，緊急の重大な医学的必要性に対処するための救済療法として LC 錠を使用できるとした。

至適用量の決定，夜間の投与及び救済療法の目的で許可されている LC 錠を除き，いずれのパーキンソン病治療薬も，導入観察期開始時から LCIG 治療期終了時までの全期間をとおして使用禁止とした。

2.7.3.1.1.4 S187-3-001/S187-3-002 試験

S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験の 2 試験は，同一試験デザインのランダム化，二重盲検，ダブルダミー，多施設共同，並行群間比較試験であり，それぞれ別の施設で被験者の募集を行った。本書では，この統合した試験を S187-3-001/S187-3-002 試験と表記する。本試験は，カプセルに封入したレボドパ / カルビドパ水和物即放錠（LC-oral）による最適化した治療に加えて既存のパーキンソン病治療薬を補助療法として使用しているにもかかわらず，持続して運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象として，LCIG の有効性，安全性及び忍容性を評価する試験であった。試験は，スクリーニング期（パーキンソン病治療薬を固定用量で 28 日間投与し，ベースライン時の手順を実施する期間），PEG-J 留置のための入院期及び二重盲検投与期（ランダム割付け，用量調整及び 12 週間の治験薬投与を行う期間）で構成した（図 2.7.3-4）。

図 2.7.3-4. S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験の試験デザイン



LC = レボドパ / カルビドパ水和物配合剤，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液
* カプセルに封入したレボドパ / カルビドパ水和物即放錠（LC-oral）

表 2.7.3-3 に要約したとおり，計 71 名を 2 つの投与群のうちいずれかにランダムに割り付けた。経口 LC 投与群の被験者にも，LCIG 投与群の被験者と同じ PEG-J 機器の留置手技を行った。し

たがって，投与群間の主な違いはレボドパ / カルビドパ水和物の投与経路（経口投与，腸内投与）であった。

表 2.7.3-3. S187-3-001/S187-3-002 試験：投与群

投与群	投与群の名称
LCIG＋プラセボカプセル	LCIG 投与群
プラセボゲル＋レボドパ / カルビドパ水和物即放カプセル（LC-oral）	経口 LC 投与群

注：被験者は，米国，ドイツ及びニュージーランドの合計 26 施設でランダム割付けを受けた。

スクリーニング期に，被験者が試験開始前に使用していた製剤を経口 LC 錠 100/25 mg に切り替えた。この切り替え期間中は，パーキンソン病症状のコントロールのために必要であれば，パーキンソン病治療薬の用量調節を行ってもよいとした。ランダム割付け前には，すべての被験者に経口 LC 錠 100/25 mg 及び補助的なパーキンソン病治療薬を固定用量で 28 日間投与することとした。治験責任医師は，被験者の登録に先立ち，独立判定委員会である登録管理委員会（ESC）から承認を得ることとした。

被験者は入院（入院期：約 10 日）のうえ PEG-J 留置手技を受け，各投与群への割付け（二重盲検投与期の開始）後に，ダブルダミー法により二重盲検下で投与する治験薬の増量を開始した。至適用量に達したと判断された被験者は退院した。

PEG-J 手技及びランダム割付け（入院中）の完了後，すべての治験薬が至適用量に達するまで被験者ごとに用量を調節した。投与 1 週時から投与 4 週時までの来院日には，更なる用量最適化のために治験責任医師による用量調節を認めた。投与 4 週時の来院日以降は，有害事象により用量調節が必要であると治験責任医師が医学的に判断した場合を除き，治験薬は固定用量で維持した。

補助的なパーキンソン病治療薬は，両投与群の被験者とも，スクリーニング期に設定した用法・用量を維持し，変更しないよう規定した。また，いずれの投与群でも，医学的に重大な必要性が生じた場合には，救済療法として LC 100/25 mg を非盲検下で投与してもよいとした。

1 日のうち，ダブルダミー法による二重盲検用の治験薬の投与を終了した後の時間帯には，経口 LC 錠を通常の夜間の用法・用量で服用してもよいとした。なお，夜間の治療として経口 LC 徐放性製剤（LC-CR）を使用することは禁止した。

二重盲検，ダブルダミー法という試験デザインの完全性を損なわないよう，様々な対策を講じた。その中には治験薬の増量方法も含まれた。一方の治験薬で用量調節を行った場合は，必ずもう一方の治験薬にも同時に調節を行うよう規定した。用量調節は 1 日 1 回のみ可能とした。LCIG の注入を一時中断しなければいけないような LCIG システムの問題が発生した場合，二重盲検用のカプセルの投与も中止し，その問題が解決するまで経口 LC 100/25 mg に切り替えることとした。また，本試験では，携帯型注入ポンプの追加投与機能を無効にした。運動機能の急激な悪化などの緊急事態が生じ，他の LC 製剤の投与が必要となった場合には，救済療法として LC を経口投与してもよいとした。

LC-CR，レボドパとカルビドパ以外の末梢性脱炭酸酵素阻害剤との配合剤（レボドパ / ベンセラジドなど）及びアポモルヒネを除き，すべてのパーキンソン病治療薬の併用を認めた。

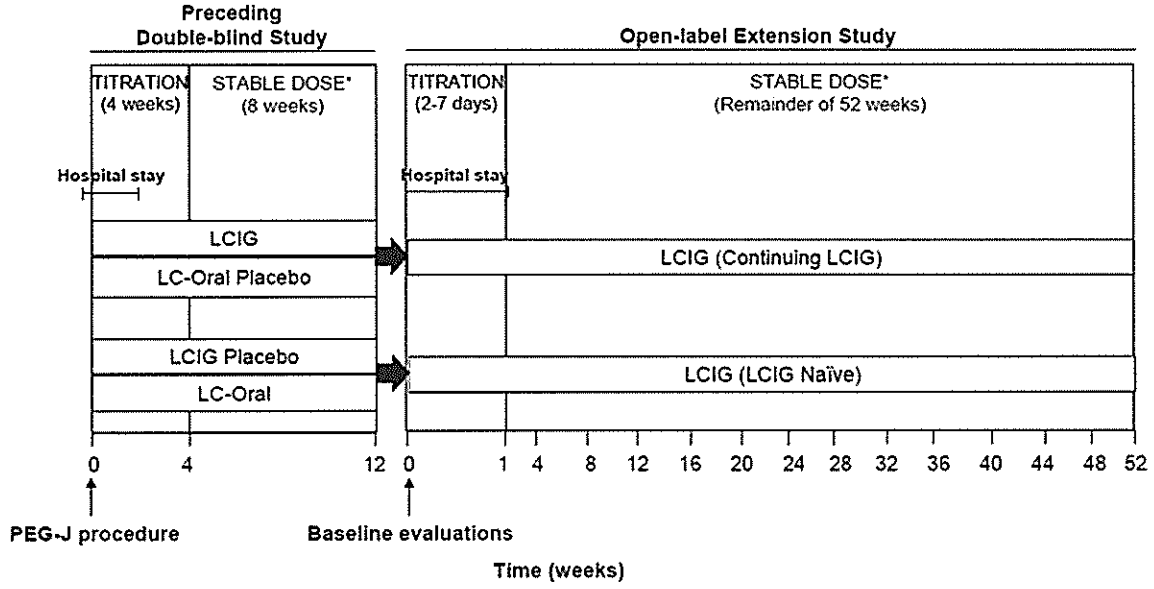
2.7.3.1.1.5 S187-3-003 試験

S187-3-003 試験は，最適化した既存の経口パーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，持続して運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性のパーキンソン病患者を対象として，LCIG の安全性，忍容性及び有効性を 12 ヵ月間にわたり評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同，継続投与試験であった。二重盲検，ダブルダミー試験の S187-3-001/S187-3-002 試験を完了した被験者のみが，本試験に参加可能であった（図 2.7.3-5）。本継続投与試験では，先行する主要試験で投与された治験薬の種類にかかわらず，すべての被験者に LCIG を投与した。

本試験では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として[redacted]解析を実施した。米国，ドイツ及びニュージーランドの 22 施設の計 62 名が LCIG の非盲検投与に割付けられた。

米国の NDA 用の本試験の[redacted]解析は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフを実施した。本試験は 2012 年 10 月 25 日に終了し，本文書に最終結果を記載した。

図 2.7.3-5. S187-3-003 試験の試験デザイン



LC = レボドパ / カルビドパ水和物，LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液，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

* 治験薬及び基礎療法として一定用量で使用していたパーキンソン病治療薬の両剤を投与

S187-3-001/S187-3-002 試験の完了後，S187-3-003 試験に登録された被験者はベースライン評価及び治験薬の増量のために 2–7 日間入院した。盲検性を維持するため，S187-3-001/S187-3-002 試

験のベースライン時の用量を S187-3-003 試験の用量調整期間の初回投与量とし，至適用量に達するまで再度増量した。退院後の LCIG の用量調節は，必要に応じて，被験者の来院時に治験責任医師が行った。主要試験で使用した補助的なパーキンソン病治療薬は，治験責任医師の判断で投与を中止した。身体活動の程度や食事内容の変化に合わせて治療効果を更に最適化するため又はパーキンソン病症状をコントロールするため，被験者は注入ポンプの追加投与機能を使って LCIG の追加の用量を自己投与することが可能であった。

1 日のうち，LCIG の投与を終了した後の時間帯には，経口 LC 錠を通常の夜間の用法・用量で服用してもよいとした。なお，夜間の治療として経口 LC-CR を使用することは禁止した。

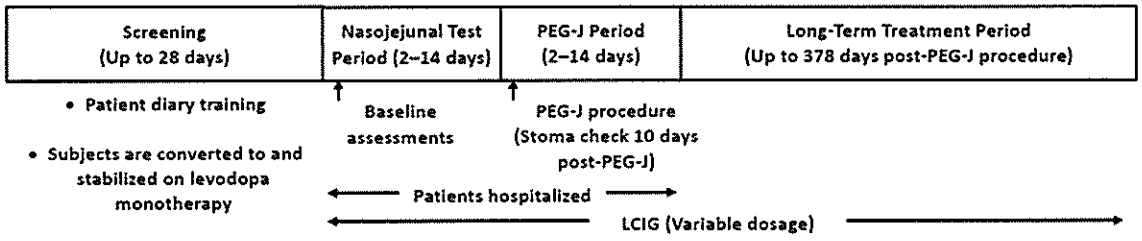
LC-CR，レボドパとカルビドパ以外の末梢性脱炭酸酵素阻害剤との配合剤（レボドパ / ベンセラジドなど）及びアポモルヒネを除き，すべてのパーキンソン病治療薬の併用を認めた。

2.7.3.1.1.6 S187-3-004 試験

S187-3-004 試験は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，持続して運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者を対象として，LCIG の長期安全性及び忍容性を 12 ヵ月間にわたり評価する，第 III 相，非盲検，多施設共同試験であった。本試験の副次目的は，長期投与時の効果の持続性の評価及び健康に関連する治療効果の評価であった。試験は世界 16 ヵ国，83 施設で実施され，計 354 名が登録された。

主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験及び継続投与試験の S187-3-003 試験と異なり，本試験では，PEG-J を留置する前に一時的に N-J チューブを使用して初期投与し（2–14 日間），LCIG の至適用量を決定した。試験デザインの概略図を図 2.7.3-6 に示す。

図 2.7.3-6. S187-3-004 試験の試験デザイン



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
LCIG = レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液

PEG-J 留置後少なくとも 28 日間は LCIG を単独投与した。その他のパーキンソン病治療薬はいずれも N-J 投与期開始前に中止した。N-J 投与期に LCIG 治療に対する良好な反応が得られた被験者のみ，PEG-J 手技に移行した。N-J 及び PEG-J の留置後，安定した用量になるまで LCIG の用量を調整し，投与 4 週時まで LCIG を単独投与した。PEG-J 留置後 28 日以上経過した被験者では，治験責任医師の判断によりパーキンソン病治療薬の投与を再開してもよいとした。

PEG-J チューブを介した投与により至適用量が決定された被験者は 12 ヵ月間（52 週間）の PEG-J 留置後長期投与期を開始し，その間は臨床症状に応じて LCIG の用量調節を可能とした。本試験では，用量調整及び運動症状のコントロールに追加投与機能を使用した。

1 日のうち，LCIG の投与を終了した後の時間帯には，経口 LC 錠を通常の夜間の用法・用量で服用してもよいとした。なお，夜間の治療として経口 LC-CR を使用することは禁止した。

2.7.3.1.2 治験薬及び用量の設定根拠

M12-921 試験及び M12-923 試験では，LCIG は，被験者が操作する携帯型注入ポンプに装着される薬剤カセットリザーバーに入れて供給された（7 カセット / 箱）。M12-925 試験では，LCIG は，被験者が操作する携帯型注入ポンプに装着されるカセットに入れて供給された。M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験で使用した LCIG のレボドパ濃度は 20 mg/mL，カルビドパ水和物濃度は 5 mg/mL であった。M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の各試験で使用した治験薬の情報は表 2.7.3-4 に記載した。

表 2.7.3-4. 治験薬の同定

治験薬	剤形
M12-921 及び M12-923 試験	
薬剤カセットリザーバーに入った LCIG	水性ゲル剤（レボドパ：20 mg/mL，カルビドパ水和物：5 mg/mL）
レボドパ / カルビドパ水和物 100 mg/10 mg IR 錠（日本）	経口錠（レボドパ：100 mg，カルビドパ：10 mg）
レボドパ / カルビドパ水和物 100 mg/25 mg IR 錠（韓国及び台湾）	経口錠（レボドパ：100 mg，カルビドパ：25 mg）
M12-925 試験	
LCIG	水性ゲル剤（レボドパ：20 mg/mL，カルビドパ水和物：5 mg/mL）
経口レボドパ / カルビドパ水和物配合錠	経口錠（レボドパ：100 mg，カルビドパ：10 mg）

IR = 即放性

<u>レボドパ / カルビドパ水和物即放錠</u>

M12-921 試験における LC（日本：100/10 mg，韓国及び台湾：100/25 mg）の初回投与量は，被験者ごとに，前回のレボドパ / カルビドパ水和物配合剤及び / 又はレボドパ / ベンセラジド配合剤の投与量に基づいて決定した。

その他のパーキンソン病治療薬はすべて，N-J チューブによる LCIG 投与開始前までに漸減又は中止した。N-J チューブによる LCIG 投与を開始するまで，被験者には日中 LC を投与した。

LCIG（レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液）

M12-921 試験では，LCIG を一時的に N-J チューブを介して近位小腸に投与し，その後，携帯型注入ポンプから PEG-J チューブを介して 1 日 16 時間にわたり持続投与した。M12-923 試験では，LCIG を PEG-J チューブから投与し，M12-925 試験から移行した被験者のみ，PEG-J 投与前に N-J 投与を行うことも可能とした。M12-925 試験では，LCIG を N-J チューブから投与した。

LCIG の 1 日総投与量を被験者ごとに調整し，朝の投与，持続投与及び追加投与に分けて 16 時間にわたって投与した。各被験者の LCIG 携帯型注入ポンプへの朝の投与の投与量（mL），持続注入速度（mL/時）及び追加投与の投与量（mL）の設定は，治験実施施設のスタッフが行った。

- 朝の投与：朝の投与は，薬物濃度が治療域に達するよう，携帯型注入ポンプにより約 10–30 分かけて行った。LCIG 初回投与時の朝の投与量は，前日の朝の経口レボドパ製剤の投与量に，以下に示す割合を乗じて算出した。朝の投与量は通常 5–10 mL（レボドパ 100–200 mg）の範囲であり，多くの場合 15 mL（レボドパ 300 mg）を超えないと予想された。

経口レボドパ / カルビドパ水和物の朝の投与量	LCIG の用量の割合
0–200 mg	80%
201–399 mg	70%
≥ 400 mg	60%

- 持続投与：持続投与は，朝の投与に引き続いて行うこととし，全体の注入時間（16 時間）から朝の投与に要した時間を差し引いて投与した。LCIG の最初の持続投与量は，前日の経口レボドパ製剤の投与量に基づいて算出した。
- 追加投与：用量調整期間中は，1 時間単位で追加投与することが可能であった。用量調整期間終了後は，2 時間ごとに追加投与（通常は 0.5–2.0 mL［レボドパ 10-40 mg］の範囲）することが可能であった。1 日に 5 回を超える追加投与が必要な場合には，治験責任医師は持続投与量の増量を考慮することとした。

LCIG の投与と食事の時間に関する制限は設けなかった。

用量選択の根拠

米国の臨床開発プログラムで実施した 2 試験（S187-3-001 試験/S187-3-002 及び S187-3-004 試験）の結果を参考に，国内試験における LCIG の用量及び投与方法を選択した。S187-3-001/S187-3-002 試験は，最適化されたレボドパ / カルビドパ即放錠の経口投与に対する LCIG 持続投与の優越性を検証するための 12 週間，二重盲検，ダブルダミー，主要試験であった。一方，S187-3-004 試験は，LCIG 長期投与時の安全性及び忍容性を評価する 12 ヵ月間，非盲検試験であった。両試験とも，各被験者のパーキンソン病症状に応じて，個々にレボドパの至適用

量（主要な試験では LCIG 及び LC 経口投与として投与し，非盲検試験では LCIG として投与）を決定したが，主に試験デザインによる違いから，両試験の LCIG の投与条件は同一ではなかった。

主要な試験では，投与方法に盲検試験という制約が生じた。用量調節は 1 日 1 回までとし，安全上の理由を除き，補助療法として使用中のパーキンソン病治療薬の用量調節を禁止した。また，盲検性を維持するため，追加投与機能の使用を禁止した。これらの制約により用量調整期が長期化し，治験責任医師は当該期間中に速やかに LCIG の至適用量を決定することができなかった。

これに対し，S187-3-004 試験の LCIG 投与では用量調節及びパーキンソン病治療薬の併用に関して柔軟な対応が認められ，主要な試験と比較して個々の用量設定の許容範囲が広く，至適用量への速やかな増量が可能であった。本投与方法は欧州での LCIG の幅広い臨床経験に基づいて設定された。第 III 相，非盲検試験の S187-3-004 試験では，LCIG の投与開始前にすべてのパーキンソン病治療薬の使用を中止（臨床上必要であれば，各パーキンソン病治療薬の添付文書に従って漸減中止）した。各被験者が LCIG の至適用量に達するまでの平均期間は 5 日未満であった。PEG-J 留置後 28 日間はレボドパを単独投与したことなどから，試験期間中にレボドパの平均 1 日総投与量がベースラインよりも 411 mg/日増加し，率にして 38%の上昇であった。治験責任医師の判断により，他のパーキンソン病治療薬の併用を再開（ただし，PEG-J 留置後 28 日間は禁止）することが可能であったが，ほとんどの被験者（75%超）がパーキンソン病症状の治療に対して 54 週時までレボドパ / カルビドパ製剤のみの投与を継続した（添付資料 5.3.5.3-1 [ISE]）。

M12-925 試験では，侵襲的手技を最小限に抑えるため，PEG-J を使用せず N-J チューブを介して投与した（S187-3-004 試験でも一時的に実施）。被験者は臨床効果が得られる用量まで最適化された。

M12-921 試験では，N-J 投与期に引き続き，PEG-J を介して投与した。用量の計算を簡略化するため，S187-3-004 試験と同様，他の種類のレボドパ / カルビドパ即放錠をすべて切り替えることとした。また，S187-3-004 試験と同様，LCIG の単独投与から開始したが，他のパーキンソン病治療薬の併用は 12 週間が経過するまで禁止した。

M12-921 試験の非盲検継続投与試験である M12-923 試験では，医師が必要と判断した場合，他のパーキンソン病治療薬を追加することが可能であった。

以上のとおり，海外試験及び国内第 III 相試験のすべての被験者に対して，臨床効果が得られる用量まで最適化を行った結果，全体として，54 週時までの長期にわたる効果の持続性が確認された。

2.7.3.1.3 試験期間

M12-921 試験では，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，持続して運動症状の日内変動が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者に LCIG を 12 週間投与し，その有効性を評価した。

M12-921 試験で 12 週間の LCIG 投与期間を完了した被験者又は M12-925 試験に参加した被験者を対象とした進行中の M12-923 試験では，中間解析を実施して，最低 52 週間にわたる LCIG 長期投与時の効果の持続性について更なる情報を入手した（主要目的：LCIG の長期安全性）。

M12-925 試験では，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，重度の運動合併症を有するレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者に LCIG を N-J チューブから 21 日間投与し，その有効性を評価した（主要目的：LCIG の安全性及び忍容性）。

2.7.3.1.4 盲検化及びランダム割付け

M12-921 試験及び M12-925 試験は非盲検試験であり，すべての被験者に LCIG を投与した。M12-923 試験は進行中の非盲検試験であり，上記 2 試験と同様，すべての被験者に LCIG を投与する。

2.7.3.1.5 統計的手法

解析対象集団

LCIG 試験 3 試験（M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験）で入手したデータを，以下に示す 7 つの解析対象集団について示した。

- M12-921 試験：
  - 安全性解析対象集団（本試験の統計解析計画書［以下「SAP」］で規定）は，N-J 留置手技を受けた被験者とした。この安全性解析対象集団を対象に，N-J 投与期及び LCIG 治療期全体（N-J 投与期及び PEG-J 投与期）の安全性データを要約した（M12-921 試験 CSR Appendix 16.1__9）。
  - PEG-J 解析対象集団（本試験の SAP で規定）には，安全性解析対象集団の被験者のうち PEG-J 留置手技を受けた全被験者を組み入れた。PEG-J 期間中の安全性データは PEG-J 解析対象集団を用いて要約した（M12-921 試験 CSR Appendix16.1__9）。
  - 最大の解析対象集団（以下「FA」，本試験の SAP で規定）は，PEG-J 解析対象集団のうち，1）ベースライン及び PEG-J 投与期の両時点で，有効性評価項目であるパーキンソン病症状日誌，UPDRS 又は PDQ-39 のいずれか 1 つ以上のデータがある被験者，又は 2）PEG-J 投与期に CGI-C 又は PGI-C のデータがある被験者とした（M12-921 試験 CSR Appendix16.1__9）。

- M12-923 試験：
  - 安全性解析対象集団（本試験の SAP で規定）には，N-J/PEG-J 留置手技を受けた全被験者を組み入れた（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］Appendix16.1__9）。
  - FA（本試験の SAP で規定）には，安全性解析対象集団の被験者のうち，以下の a）又は b）を満たす被験者を組み入れた：a）パーキンソン病症状日誌，UPDRS 又は PDQ-39 のいずれか 1 つ以上のベースラインとパート 1 の双方の測定値が得られていること，b）CGI-C 又は PGI-C のパート 1 の測定値が得られていること

（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］Appendix16.1__9）。本試験のデータカットオフ日は 2015 年 12 月[redacted]日であった。

- M12-925 試験：
  - 最大の解析集団（以下「FAS」，本試験の SAP で規定）は，同意書に署名し，導入観察期に治験薬の LC を 1 回以上投与され，N-J 挿入後，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とした（M12-925 試験 CSR Appendix16.1__9.1）。
  - 最大の安全性集団（本試験の SAP で規定）は，同意書に署名し，導入観察期に治験薬の LC を 1 回以上投与された被験者とした（M12-925 試験 CSR Appendix16.1__9.1）。

規定された解析を実施するにあたり，各試験の SAP に記載したとおり，データ解析の様々な慣習（解析ウィンドウの定義を含む）に従った。

一般的事項

有効性評価項目の定義を，表 2.7.3-33 に記載した。

データを効果的に示すため，提示した図は必ずしも正確な縮尺になっていない。

特に明記しない限り，M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験の解析対象集団における「ベースライン」及び「エンドポイント」の定義は，各試験の SAP の有効性解析の項で規定したものと同一とした（M12-921 試験 CSR Appendix 16.1__9，M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Appendix16.1__9，M12-925 試験 CSR Appendix16.1__9.1）。

- M12-921 試験
  - 各評価項目のベースライン値は，治験薬（経口製剤）の初回投与前に収集した当該評価項目の最終測定値とした。パーキンソン病症状日誌の項目は，スクリーニング期の来院 2 の前に各自の日誌に記入した値をベースラインとした。
  - 有効性解析の最終来院時の値は，M12-921 試験の治験薬の最終投与から 1 日以内に収集した最終非欠測値と定義した。

- M12-923 試験
  - M12-921 試験から M12-923 試験に移行した被験者では，M12-921 試験のベースライン値をベースラインとした。M12-925 試験から M12-923 試験に移行した被験者では，M12-923 試験の治験薬（経口製剤）の初回投与前に収集した最終測定値をベースラインとした。
  - 各評価項目の最終測定値は，M12-923 試験の治験薬の最終投与から 1 日以内に収集した最終非欠測値と定義した。

- M12-925 試験
  - ベースライン値は，N-J チューブ挿入当日又は前日に記録された最終測定値（欠測値を除く）とした。1 日に複数回測定した場合，投与の直近に記録された測定値をベースラインとした。
  - 有効性評価項目のエンドポイントは，LCIG 治療期の最終投与後 1 日以内に記録された測定値とした。

<u>全試験で共通の有効性評価項目：M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験</u>

M12-921 試験における有効性の主要評価項目は，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（以下「OFF 時間」）とし，表 2.7.3-33 に定義を示した。M12-925 試験における有効性の主要評価項目は，効果判定委員が点数化したビデオ記録のスコアとし，OFF 時間は副次評価項目として評価した。

その他の有効性評価項目は以下のとおりであり，表 2.7.3-33 に定義を示した。

- 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（以下「日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間」）。本評価項目はパーキンソン病症状日誌の以下の 2 項目から構成される。
  - ジスキネジアを伴わない ON 時間
  - 日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間
- PDQ-39 総スコア及び各構成要素のスコア（運動能力，日常生活動作，情動的健康，恥辱感，社会的支援，認知能力，コミュニケーション，身体的苦痛）
- PGI-C スコア
- CGI-C スコア
- UPDRS 総スコア
- UPDRS の第 I～IV 部のスコア及びジスキネジア項目スコア

OFF 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 時間の平均値は，被験者がパーキンソン病症状日誌に記録したデータに基づいて算出した。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間は，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る。計算アルゴリズムは全試験共通であり，各試験の SAP に記載した。「パーキンソン病症状日誌の最終記録日」とは，日誌の記録を収集した最後の 3 日間を指し，この期間の平均値をそれぞれの評価項目の「最終観察値」として使用した。

2.7.3.1.5.1 個々の試験の統計解析手法

本項には，2.7.3.2.2 項で取り上げる M12 921 試験，M12 923 試験及び M12 925 試験で使用した統計解析手法の概要を示す。

この 3 つの試験（M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験）では，各試験の SAP で規定した統計解析手法を用いて，2.7.3.2.2 項に示した有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の解析・報告を行った。各試験の SAP は，各試験の CSR（M12-921 試験 CSR Appendix 16.1 9，M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］Appendix16.1 9 及び M12-925 試験 CSR Appendix16.1 9.1）に添付した。

M12-921 試験

有効性の解析は，FA を対象に実施した。

有効性の主要評価項目は，PEG-J 投与期の最終来院時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平均変化量（LCIG 単独投与時のパーキンソン病症状日誌から算出）であった。有効性の主要解析は，FA から収集したパーキンソン病症状日誌データのうち，PEG-J 投与期にパーキンソン病治療薬の併用を開始してから記録された全データを除外して実施した。主要解析には，1 標本 t 検定を用いた。

また，パーキンソン病症状日誌の OFF 時間について，以下の解析も実施した。

- 主要解析と同様の 1 標本 t 検定による解析で，全 PEG-J 投与期をとおして LCIG の単独投与を継続できなかったすべての被験者を除外した解析
- 主要解析と同様の 1 標本 t 検定による解析で，パーキンソン病症状日誌のデータが PEG-J 投与期のパーキンソン病治療薬の併用開始後に記録されたか否かを問わず，全データを対象とした解析
- また，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて，投与 12 週時までの各規定来院時におけるベースラインからの平均変化量を推定した。本モデルでは，民族及び来院日を固定効果とし，ベースライン値を共変量として，ベースライン値と来院日の交互作用を含めた。統計的推測には，タイプ III の平方和及び最小二乗平均値を用いた。

以下に示す有効性評価項目の連続変数についても，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 時間と同様，PEG-J 投与期の最終来院時におけるベースラインからの平均変化量の t 検定による解析及び MMRM 解析を実施した。

- パーキンソン病症状日誌から算出した，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間又は日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）

- パーキンソン病症状日誌から算出した，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間
- UPDRS 総スコア，第 I 部から第 IV 部のスコア及びジスキネジア関連項目のスコア
- PDQ-39 総スコア及び各構成要素のスコア

12 週時の PGI-C スコア及び CGI-C スコアについて，1 標本 Wilcoxon 符号順位検定による解析を実施した。

標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の平均減少量が統計学的に有意であり（$P \leq 0.050$），主要仮説が検証された場合，有効性の副次評価項目（パーキンソン病症状日誌の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，PDQ-39 総スコア及び各構成要素のスコア，CGI-C スコア，PGI-C スコア，並びに UPDRS 総スコア及びサブスコア）について，階層的検定を実施した。検定は，副次解析で統計学的有意性が検証できなかった時点で中止した。

有効性の主要評価項目の結果は，性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上）及び民族別の部分集団ごとに要約した。

M12-923 試験

有効性解析は FA を用いて行った。

パーキンソン病症状日誌の評価項目を以下のように解析した。

- ベースライン（M12-921 試験から継続している被験者の場合，M12-921 試験のスクリーニング期間中の治験薬の初回経口投与前，M12-925 試験の被験者の場合，M12-923 試験のスクリーニング期間中の治験薬の初回経口投与前）から各規定来院までの平均変化量，及び最終来院までの平均変化量を記述統計量を用いて要約した。
- ベースラインから最終来院までの平均変化量は 1 標本 t 検定を用いて評価した。
- ベースラインから各規定来院までの平均変化量は，MMRM を用いて推定した。本モデルには，固定効果として国と来院を，共変量としてベースライン値をそれぞれ組み入れ，またベースラインと来院の交互作用も組み入れた。統計学的比較検討は，タイプ III の平方和と最小二乗平均値を用いて行った。

パーキンソン病症状日誌の評価項目を検討するための解析は，以下の有効性評価項目の連続変数についても行った。

- UPDRS 総スコア，第 I～IV 部スコア，ジスキネジア項目スコア
- PDQ-39 総スコアとドメインスコア
- PGI-C 及び CGI-C の各反応カテゴリーの被験者数と割合を要約して，変化なし（スコア = 4）の仮説を 1 標本 Wilcoxon 符号付き順位検定で検証した。PGI-C のスコアが「やや良くなった」，「良くなった」，又は「とても良くなった」ことに基づいて示された反応例数と割合を要約した。

また，M12-921 試験の OFF 時間の投与 12 週から各規定来院及び最終来院までの平均変化量を記述統計量を用いて要約した。

M12-925 試験

有効性の解析は，FAS を対象に実施した。

本試験の有効性の主要解析では，治療効果判定スケール I（Treatment Response Scale I，以下「TRS I」）でグレード–1 から+1（「軽度の OFF」から「軽度のジスキネジアを伴う ON」）と判定された被験者の割合を指標に，LCIG 治療期終了時（投与 21 日目）における LCIG 空腸内投与の有効性を，ベースライン（投与–1 日目）における LC 錠の有効性と比較した。TRS I のグレードは，評価者 3 名によるビデオ記録の評価結果を平均して判定した。有効性の主要評価項目を要約するため，95%信頼区間を含む要約統計量を算出した。LCIG 治療期終了時とベースライン間での有効性の主要評価項目の比較には，有意水準両側 5%の対応ある t 検定を用いた。95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。

有効性の副次解析では，TRS II，パーキンソン病症状日誌に基づく 1 日あたりの OFF 時間，UPDRS 総スコア及びサブスコア，PDQ-39 総スコア，並びに CGI-S / CGI-I スコアについて，LCIG 治療期終了時（投与 21 日目）におけるベースライン（投与－1 日目）からの変化量を評価した。

2.7.3.1.5.2 全試験を通しての有効性の比較に使用した統計解析手法

各試験のデザインが異なるため，有効性評価項目の比較は実施しなかった（全試験を通しての有効性の比較の実施を予定していないが，比較する場合は実施した統計解析に基づいてその方法を記載する）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床的有効性の評価対象試験

臨床的有効性及び安全性の評価対象試験の概要を表 2.7.3-1（評価試験）及び表 2.7.3-2（評価試験及び参考試験）に示した。薬物動態試験の S187-1-002 試験では有効性評価は行わなかったが，LCIG システムの参考資料として本試験の薬物動態データを示す。

2.7.3.2.2 試験の要約

本書に要約する臨床試験は，1）主要試験と 2）参考試験の 2 種類に分類される。試験デザインの特長，治験実施施設の数，性別の被験者数及び主な被験者の組み入れ基準は，表 2.7.3-1（評価試験）及び表 2.7.3-2（評価試験及び参考試験）に要約した。いずれの試験も各施設の治

験審査委員会/施設内倫理委員会による承認を受けて実施され，すべての被験者から試験手順の開始前に文書による同意を取得した。

2.7.3.2.2.1　M12-921 試験

合計 40 名のアジア人の被験者がスクリーニングを受け，31 名の被験者に LCIG が投与された。LCIG が投与された 31 名の被験者のうち，28 名（90.3%）が試験を完了し，3 名（9.7%）が試験を早期に中止した。PEG-J 投与期に 1 名が有害事象（敗血症及び誤嚥性肺炎）により試験を中止した。同意撤回により，N-J 投与期に 1 名，PEG-J 投与期に 1 名が試験を中止した。

本試験には，アジア人の進行期パーキンソン病患者のみが登録された。本試験の被験者は，平均年齢は 61.6 歳，平均体重は 56.1 kg であった。被験者の大半は，日本人（23 名［74.2%］），女性（19 名［61.3%］），65 歳未満（20 名［64.5%］）であった。

安全性解析対象集団の被験者では，初期診断からのパーキンソン病罹病期間の平均値は 12.4 年，平均ミニメンタルステート検査（以下「MMSE」）総スコアは 28.5 であった。試験組入れ時点で，全被験者がパーキンソン病の UKPDS Brain Bank 診断基準［運動緩慢，3 種類の副次症状（筋固縮，安静時振戦，姿勢の不安定）のうちひとつ以上など］を満たしていた。これらの各主要徴候の存在に関する別の過去のデータはパーキンソン病の症状の初回発現時に収集した。パーキンソン病の主症状のうち，運動緩慢（パーキンソン病症状の初回発現に基づく）は 26 名（83.9%），筋固縮は 21 名（67.7%），安静時振戦は 21 名（67.7%），姿勢の不安定は 25 名（80.6%）に認められた。

ベースラインにおける，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 時間は 7.37 時間（範囲：3.0–11.6 時間），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間は 7.52 時間（範囲：1.0–11.8 時間），UPDRS 総スコアの平均値は 27.7（範囲：2–60），PDQ-39 総スコアの平均値は 35.5（範囲：8–67）であった。

被験者のベースラインの有効性特性は進行期パーキンソン病患者集団を反映していた。

2.7.3.2.2.1.1　レボドパの曝露状況

LCIG の平均曝露期間は，N-J 投与期で 6.9 日（範囲：3–14 日），PEG-J 投与期で 81.5 日（範囲：18–87 日）（表 2.7.3-5）であった。

表 2.7.3-5. M12-921 試験：曝露期間，安全性解析対象集団

LCIG への曝露期間		被験者全体
N-J 投与期（日），N＝31	平均値 ± SD	6.9 ± 2.13
	中央値	7
	最小値–最大値	3–14
PEG-J 投与期（日），N＝30	平均値 ± SD	81.5 ± 13.82
	中央値	85
	最小値–最大値	18–87

N-J＝経鼻空腸，PEG-J＝経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD＝標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 26

PEG-J 解析対象集団の被験者では，用量調整期の平均日数は 15.8 日（範囲：5–36 日）であったが，朝の投与量，持続投与量及び追加投与量が安定した用量に達するまでの期間は 5.6 日（範囲：2–11 日）と短かった（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6.　　M12-921 試験：用量調整期間，PEG-J 解析対象集団

LCIG 用量調整期間		被験者全体
N-J 投与期		
用量調整期間，N = 30	平均値 ± SD	6.0 ± 2.09
	中央値	6.5
	最小値–最大値	2–13
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	3.1 ± 1.50
	中央値	3.0
	最小値–最大値	1–7
PEG-J 投与期		
用量調整期間，N = 30	平均値 ± SD	9.8 ± 5.80
	中央値	8.5
	最小値–最大値	2–29
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	2.5 ± 2.01
	中央値	2.0
	最小値–最大値	0–9
全用量調整期間，（N-J 及び PEG-J 投与期）		
用量調整期間，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 7.16
	中央値	15.5
	最小値–最大値	5–36
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	5.6 ± 2.61
	中央値	5.0
	最小値–最大値	2–11

注：安定した用量は，2 日間連続してポンプの設定に変更がないことと定義した。
N-J = 経鼻空腸，PEG-J = 経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入した，SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 27

LCIG（レボドパ換算量）の朝の投与量，持続投与量，追加投与量及び 1 日総投与量の要約を表 2.7.3-7，表 2.7.3-8，表 2.7.3-9 及び表 2.7.3-10 にそれぞれ示す。LCIG の 1 日総投与量は，（1）朝の投与量，（2）持続投与量及び（3）追加投与量からなる。

表 2.7.3-7. M12-921 試験：レボドパの朝の投与量の要約，PEG-J 解析対象集団

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD (mg/日)
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	30	122.8 ± 66.55	—
用量調整 2 日目	29	111.9 ± 54.90	—
用量調整 3 日目	30	121.3 ± 56.42	—
用量調整 4 日目	30	124.0 ± 60.68	—
用量調整 5 日目	30	114.5 ± 56.68	—
用量調整 6 日目	29	122.1 ± 63.56	—
用量調整 7 日目	27	125.6 ± 64.19	—
用量調整最終日	30	124.7 ± 68.43	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	116.0 ± 58.36	–8.7 ± 34.21
投与 2 週時	30	120.7 ± 65.32	–4.0 ± 15.22
投与 4 週時	29	124.5 ± 65.59	–1.7 ± 14.66
投与 6 週時	28	120.4 ± 64.47	–4.6 ± 20.27
投与 8 週時	28	121.1 ± 64.35	–5.4 ± 20.45
投与 10 週時	28	121.1 ± 64.35	–5.4 ± 20.45
投与 12 週時	28	120.9 ± 64.45	–5.5 ± 20.57
最終来院日	30	118.2 ± 63.05	–6.5 ± 20.86

SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 28

表 2.7.3-8. M12-921 試験：レボドパ持続投与量の要約，PEG-J 解析対象集団

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD（mg/日）	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	30	610.5 ± 323.80	—
用量調整 2 日目	29	913.2 ± 363.42	—
用量調整 3 日目	30	965.6 ± 419.16	—
用量調整 4 日目	30	1005.0 ± 427.12	—
用量調整 5 日目	30	993.3 ± 435.79	—
用量調整 6 日目	29	1002.9 ± 455.92	—
用量調整 7 日目	27	1004.2 ± 467.82	—
用量調整最終日	30	880.9 ± 519.10	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	995.7 ± 446.40	114.9 ± 322.05
投与 2 週時	30	1018.4 ± 452.52	137.6 ± 307.49
投与 4 週時	29	1028.9 ± 433.09	131.4 ± 260.62
投与 6 週時	28	1025.2 ± 397.02	122.7 ± 285.12
投与 8 週時	28	988.3 ± 404.83	93.1 ± 292.69
投与 10 週時	28	995.4 ± 414.50	100.2 ± 298.42
投与 12 週時	28	976.1 ± 410.91	80.8 ± 311.07
最終来院日	30	987.3 ± 400.01	106.4 ± 322.53

SD = 標準偏差，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 29

表 2.7.3-9. M12-921 試験：レボドパ追加投与量の要約，PEG-J 解析対象集団

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD（mg/日）	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	13	58.9 ± 31.94	—
用量調整 2 日目	14	70.0 ± 68.36	—
用量調整 3 日目	13	62.0 ± 60.43	—
用量調整 4 日目	20	43.7 ± 29.91	—
用量調整 5 日目	10	51.0 ± 48.86	—
用量調整 6 日目	12	51.7 ± 59.97	—
用量調整 7 日目	13	63.1 ± 60.19	—
用量調整最終日	29	52.8 ± 49.25	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	20	58.7 ± 56.03	12.0 ± 46.40
投与 2 週時	20	71.0 ± 69.41	24.3 ± 46.15
投与 4 週時	18	73.3 ± 54.44	30.9 ± 33.77
投与 6 週時	18	79.6 ± 50.99	31.6 ± 39.37
投与 8 週時	18	77.4 ± 66.86	38.9 ± 43.07
投与 10 週時	19	64.9 ± 63.26	15.2 ± 57.79
投与 12 週時	19	72.6 ± 65.19	37.1 ± 43.07
最終来院日	25	74.5 ± 68.43	28.7 ± 62.50

SD = 標準偏差，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 30

表 2.7.3-10. M12-921 試験：レボドパ 1 日総投与量の要約，PEG-J 解析対象集団

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD (mg/日)	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD (mg/日)
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整 1 日目	30	758.9 ± 367.32	—
用量調整 2 日目	29	1059.0 ± 404.48	—
用量調整 3 日目	30	1115.8 ± 473.76	—
用量調整 4 日目	30	1166.2 ± 482.52	—
用量調整 5 日目	30	1136.8 ± 457.92	—
用量調整 6 日目	29	1162.9 ± 520.53	—
用量調整 7 日目	27	1186.8 ± 555.69	—
用量調整最終日	30	1116.5 ± 585.13	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	1210.9 ± 508.32	94.3 ± 345.35
投与 2 週時	30	1246.4 ± 533.70	129.9 ± 336.24
投与 4 週時	29	1258.8 ± 513.10	124.5 ± 276.18
投与 6 週時	28	1256.7 ± 478.75	116.8 ± 305.90
投与 8 週時	28	1219.1 ± 489.59	87.8 ± 327.33
投与 10 週時	28	1220.5 ± 497.68	89.2 ± 325.77
投与 12 週時	28	1206.3 ± 493.62	75.0 ± 346.48
最終来院日	30	1227.6 ± 482.82	111.0 ± 375.36

SD = 標準偏差
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 31

投与日誌記録日の間，13 名（43.3%）が，ポンプのスイッチがオフの夜間にレボドパ / カルビドパ配合錠を服用した。夜間のレボドパの平均投与量は 192.9–243.9 mg であり，主な服用理由は睡眠困難又は OFF 症状であった。

2.7.3.2.2.1.2 有効性の結果の要約

本試験の主要目的は，最適化した既存のパーキンソン病治療薬でも十分な効果が得られない，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に LCIG を 12 週間単独投与し，パーキンソン病症状日誌に基づく OFF 時間のベースラインからの変化量を指標として有効性を評価することであった。

有効性の主要評価項目は，LCIG が単独投与されている被験者が記録するパーキンソン病症状日誌を指標とした，投与 12 週時における 1 日あたりの平均 OFF 時間のベースラインからの変化量であった。有効性の主要解析の結果，投与 12 週時の標準化した 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–4.64 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であることが認められた（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11. M12-921 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（LCIG 単独投与が継続中の被験者）

有効性の評価項目	N	平均値 ± SD（時間）			95% CI	*P* 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
標準化した 1 日あたりの OFF 時間	29	7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992	(–5.78 , –3.50)	< 0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

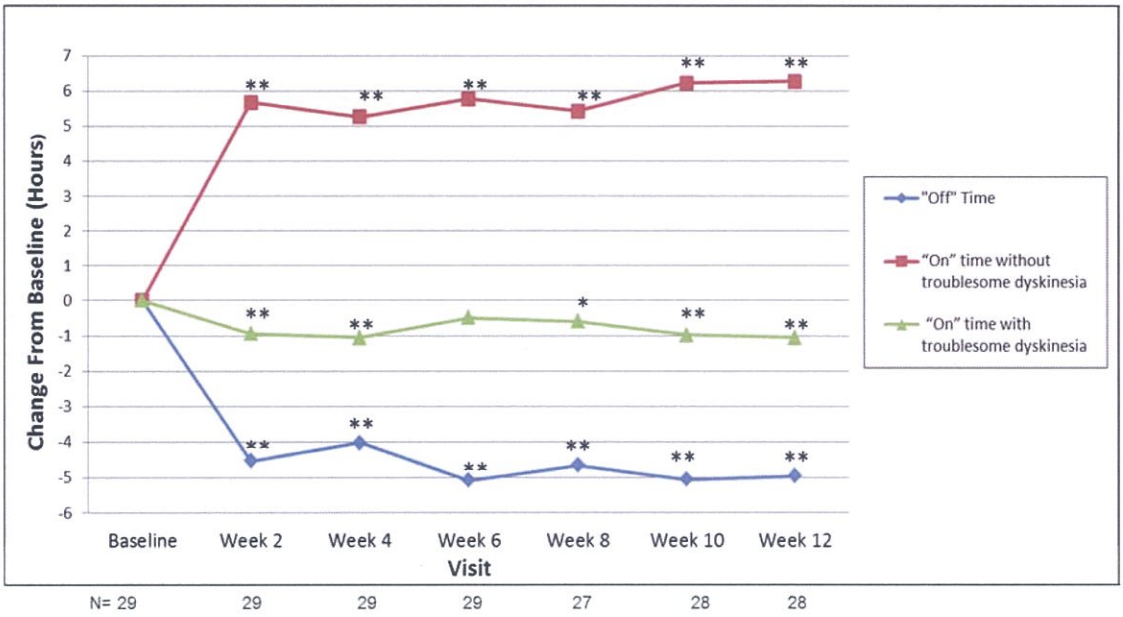
注：1 日の合計は，0–16 時間の尺度（起きている時間を 16 時間として）に対して補正している。最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

a. 1 標本 t 検定。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 16

主要解析では，LCIG 単独投与を継続した被験者を対象とした MMRM 解析により裏付けられ，すべての解析時点で統計学的に有意なベースラインからの平均変化量が一貫して示された（$P < 0.001$）：投与 2 週時：–4.53 時間，投与 4 週時：–4.02 時間，投与 6 週時：–5.08 時間，投与 8 週時：–4.74 時間，投与 10 週時：–5.09 時間，投与 12 週時：–5.03 時間（M12-921 試験 CSR Table 19）。パーキンソン病症状日誌に基づく MMRM 解析の結果を図 2.7.3-7 に示す。

図 2.7.3-7. 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，MMRM 解析，最大の解析対象集団



** $P < 0.001$; * $P < 0.05$（ベースラインからの変化量）
相互参照：M12-921 試験 CSR Figure 3

有効性の結果は，海外の試験対象集団を対象に実施された先行試験と類似していた。標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の平均変化量は，S187-3-001/002 対照試験の LCIG 投与群では –4.04 時間，S187-3-004 非盲検試験の投与 12 週時で–3.93 時間であった。

本試験では，LCIG の単独投与は十分に維持された。PEG-J 投与期全体を通じて LCIG が単独投与されなかったのは，最大の解析対象集団の 1 名（被験者番号 1403）のみであった。

部分集団解析の結果，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間は，年齢，性別及び民族に関係なく改善したことが示された。

- 性別：統計学的に有意なベースラインからの平均変化量（改善）が，男性（–4.43 時間，$P < 0.001$）及び女性（–4.79 時間，$P < 0.001$）被験者のいずれにも一貫して認められた。
- 年齢：統計学的に有意なベースラインからの平均変化量（改善）が，65 歳未満（– 4.79 時間，$P < 0.001$）及び 65 歳以上（–4.31 時間，$P = 0.010$）の被験者いずれにも一貫して認められた。

- 民族：統計学的に有意なベースラインからの平均変化量（改善）が，日本人（–4.37 時間，$P < 0.001$）及び韓国人（–5.71 時間，$P = 0.018$）の被験者いずれにも一貫して認められた。台湾人被験者では，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間は一貫して改善を示し，ベースラインからの平均変化量は–5.00 時間（$P = 0.155$）であった。

LCIG により OFF 時間が減少した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間を悪化させることなく，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間に増加が認められた。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからの平均変化量（改善）は 5.58 時間であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）であることが認められた。日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間のベースラインからの平均変化量（改善）は–1.00 時間であり，統計学的に有意（$P = 0.032$）であることが認められた（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12. M12-921 試験：階層的検定を実施した有効性の副次評価項目，最大の解析対象集団

有効性評価項目	N	平均値 ± SD			95% CI	*P* 値 [a]
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化量		
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	29	7.52 ± 2.505	13.10 ± 2.453	5.58 ± 3.607	(4.21, 6.95)	< 0.001
PDQ-39 の総スコア	30	35.5 ± 13.75	23.5 ± 13.59	–12.0 ± 11.50	(–16.3, –7.7)	< 0.001
CGI-C	29	–	1.9 ± 0.77	–2.1 ± 0.77 [b]	NA	< 0.001 [c]
PGI-C	29	–	2.0 ± 0.94	–2.0 ± 0.94 [b]	NA	< 0.001 [c]
UPDRS 第 II 部のスコア	30	9.4 ± 6.63	7.6 ± 6.93	–1.8 ± 5.82	(–4.0, 0.4)	0.101
UPDRS 第 III 部のスコア	30	16.5 ± 9.70	14.3 ± 11.30	–2.1 ± 8.54	(–5.3, 1.1)	0.182
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した 1 日あたりの ON 時間（単位：時間）	29	1.12 ± 2.311	0.12 ± 0.394	–1.00 ± 2.383	(–1.90, –0.09)	0.032

CI = 信頼区間，NA = 該当せず，SD = 標準偏差

a. 1 標本 t 検定。

b. スコア「4」からの変化量として算出した。

c. 1 標本 Wilcoxon 符号付順位検定。

注： 標準化した 1 日あたりの ON 時間については，最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 20

LCIG 投与により運動性の症状が改善した結果，生活の質（QOL）が改善した。PDQ-39 総スコアのベースラインからの平均変化量（改善）は–12.0 であり，統計学的に有意（$P < 0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。運動能力（–19.2），日常生活動作（–16.0），認知能力（–14.0）及び身体的苦痛（–17.8）のスコアのベースラインからの平均変化量に統計学的に有意な減少が認められた（$P < 0.001$）。

CGI-C と PGI-C に有意な改善がみられた。CGI-C スコアと PGI-C スコアの間に相関が認められた。CGI-C スコアは，「良くなった」又は「非常に良くなった」が 24 名（82.8%）であった。29 名中 9 名（31%）が「非常に良くなった」と判定された。いずれの結果も，CGI-C スコア 4 点（変化なし）と比較して統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。PGI-C スコアは，「良くなった」又は「非常に良くなった」が 23 名（79.3%）であった。「非常に良くなった」は，29 名中 8 名（27.6%）であった。いずれの結果も，PGI-C スコア 4 点（変化なし）と比較して統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$）。

UPDRS の解析により，UPDRS 総スコアの改善が示されたが，平均変化量（–4.8）に統計学的な有意差は認められなかった（$P = 0.056$）。UPDRS 第 II 部又は第 III 部のスコアは，ベースラインから最終来院時までの統計学的な有意な変化は認められなかったため，この時点で逐次検定を終了した。

しかし，UPDRS 第 II 部及び第 III 部のスコアのベースラインからの平均変化量は，LCIG の先行試験の観測所見と一致していた。

これらの結果から，継続した運動合併症が認められるレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者における，LCIG 投与の有効性及び優れた治療効果が示された。

2.7.3.2.2.2 M12-923 試験

登録は中間データカットオフ時点で（2015 年 12 月 [redacted] 日）完了していた。本試験にはアジア人被験者計 30 名（M12-921 試験：28 名，M12-925 試験：2 名）を登録した。全被験者が LCIG 療法を受けた。中間データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）では，試験継続中の被験者は 27 名（90.0%）であり，3 名（10.0%）が試験を早期中止した。1 名（被験者番号 1403）が PEG-J 投与後 27 週時に有害事象（医療機器屈曲，腹膜炎）及び他の理由（合併症のリスクが高い）により中止した。2 名（被験者番号 1301 及び被験者番号 4101）がそれぞれ PEG-J 投与後 71 週時及び 78 週時に有害事象により中止した（被験者番号 1301：譫妄，被験者番号 4101：腸閉塞，ショック及び敗血症）。

提示した曝露と有効性の結果は，M12-921 試験と M12-923 試験から収集したデータを集計したものである。

本試験にはアジア人の進行期パーキンソン病患者のみ登録した。被験者の平均年齢は 60.4 歳，平均体重は 57.7 kg であった。被験者はほとんどが日本人［23 名（76.7%），女性 17 名（56.7%），65 歳未満 21 名（70.0%）］であった。

安全性解析対象集団の被験者の場合，パーキンソン病の罹病期間は初回診断以降平均 12.1 年間であり，平均 MMSE 総スコアは 28.7 点であった。先行試験（M12-925 試験又は M12-921 試験）への組入れ時点では，全被験者が UKPDS Brain Bank 診断基準［運動緩慢，3 種類の副次症状（筋固縮，安静時振戦，姿勢の不安定）のうちひとつ以上など］を満たしていた。これらの各主要徴候の存在に関する別の過去のデータはパーキンソン病の症状の初回発現時に収集した。パーキンソン病の症状の初回発現時点で，運動緩慢，筋固縮，安静時振戦，姿勢の不安定が認められた被験者は，それぞれ 26 名（86.7%），22 名（73.3%），20 名（66.7%），24 名（80.0%）であった。

ベースライン時点（M12-921 試験から継続している被験者の場合，M12-921 試験のスクリーニング期間中の治験薬の初回経口投与前，M12-925 試験の被験者の場合，M12-923 試験のスクリーニング期間中の治験薬の初回経口投与前）では，パーキンソン病症状日誌に記載されている，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間は 7.40 時間（範囲：3.0～11.6 時間），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない，標準化した 1 日あたりの平均 ON 時間は 7.46 時間（範囲：1.0～11.8 時間），平均 UPDRS 総スコアは 25.9 点（範囲：2～60 点），平均 PDQ-39 の総スコアは 35.2 点（範囲：8～67 点）であった。

被験者のベースラインの有効性特性は，進行期パーキンソン病患者集団を反映していた。

2.7.3.2.2.2.1 レボドパの曝露状況

LCIG の平均投与期間は，N-J 試験期間中では 7.1 日間（範囲：3～14 日間）（M12-925 試験の被験者 2 名は任意の N-J 試験期間を受けなかった），PEG-J 期間中では 436.2 日間（範囲：184～696 日間）であった（表 2.7.3-13）。データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）で，LCIG 療法を 24，36，48，60，64 週間受けていた被験者は，それぞれ 29，29，28，14，10 名であった（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］Table 30）。

表 2.7.3-13. M12-923 試験：曝露期間，安全性解析対象集団

LCIG への曝露期間		被験者全体
N-J 投与期（日），N = 28	平均値 ± SD	7.1 ± 2.02
	中央値	7.5
	最小値–最大値	3–14
PEG-J 投与期（日），N = 30	平均値 ± SD	436.2 ± 99.78
	中央値	418.0
	最小値–最大値	184– 696

SD = 標準偏差，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸
投与 52 週の[redacted]解析のデータカットオフ時点（M12-921 試験を完了した 28 名では，M12-921 試験における 12 週間の LCIG の投与を含む）。
相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 28

被験者の用量漸増の平均期間は 15.8 日間（範囲：6～36 日間）であったが，一定の朝方，継続，追加用量への到達期間はわずか 5.4 日間（範囲：2～11 日間）であった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14.　　M12-923 試験：用量調整期間，安全性解析対象集団

LCIG 用量調整期間		被験者全体
N-J 投与期		
用量調整期間，N = 28	平均値 ± SD	6.1 ± 2.02
	中央値	6.5
	最小値–最大値	2–13
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 28	平均値 ± SD	3.0 ± 1.35
	中央値	3.0
	最小値–最大値	1–6
PEG-J 投与期		
用量調整期間，N = 30	平均値 ± SD	10.1 ± 5.66
	中央値	10.0
	最小値–最大値	2–29
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	2.6 ± 1.99
	中央値	2.0
	最小値–最大値	0–9
全用量調整期間，（N-J 及び PEG-J 投与期）		
用量調整期間，N = 30	平均値 ± SD	15.8 ± 6.85
	中央値	15.0
	最小値–最大値	6–36
ポンプによる安定した用量に達するまでの日数，N = 30	平均値 ± SD	5.4 ± 2.51
	中央値	5.0
	最小値–最大値	2–11

SD = 標準偏差，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸
M12-921 試験を完了した 28 名では，LCIG 用量調整は M12-921 試験中に行った。
注：　安定した用量とは，2 日連続してポンプの用量設定に変更がないことと定義
相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR （52 週時） Table 29

LCIG の 1 日あたりの朝の投与量，持続投与量，追加投与量，1 日総投与量の要約（安全性解析対象集団）を，それぞれ表 2.7.3-15，表 2.7.3-16，表 2.7.3-17，表 2.7.3-18 に示す。

表 2.7.3-15. M12-923 試験：レボドパの朝の投与量の要約，安全性解析対象集団

評価項目 / 時間	N	平均値の観測値 ± SD（mg/日）	用量調整最終日からの変化量の平均値 ± SD（mg/日）
用量調整日誌（N-J 及び PEG-J 投与期）			
用量調整最終日	30	126.3 ± 70.01	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	119.7 ± 59.47	–6.7 ± 32.84
投与 2 週時	30	124.3 ± 66.04	–2.0 ± 10.95
投与 4 週時	30	126.0 ± 66.14	–0.3 ± 12.45
投与 6 週時	29	122.1 ± 65.20	–3.1 ± 18.73
投与 8 週時	30	121.3 ± 64.40	–5.0 ± 19.78
投与 10 週時	30	122.0 ± 63.85	–4.3 ± 20.29
投与 12 週時	30	121.9 ± 63.94	–4.5 ± 20.41
投与 16 週時	30	120.5 ± 62.22	–5.8 ± 23.83
投与 20 週時	30	118.7 ± 61.78	–7.7 ± 25.69
投与 24 週時	29	120.0 ± 61.51	–8.6 ± 26.15
投与 28 週時	29	115.5 ± 61.60	–9.7 ± 25.84
投与 32 週時	29	115.0 ± 62.09	–10.2 ± 26.45
投与 36 週時	29	115.2 ± 62.11	–9.9 ± 25.94
投与 40 週時	29	114.9 ± 62.34	–10.3 ± 25.87
投与 44 週時	29	115.2 ± 61.70	–9.9 ± 26.08
投与 48 週時	28	113.9 ± 60.56	–13.6 ± 29.39
投与 52 週時	29	112.3 ± 60.84	–12.9 ± 31.67
投与 56 週時	19	124.1 ± 66.12	–19.6 ± 33.28
投与 60 週時	14	123.7 ± 62.14	–14.4 ± 30.65
投与 64 週時	10	134.6 ± 66.29	–17.0 ± 35.29
最終来院日	30	113.9 ± 60.43	–12.4 ± 30.41

SD = 標準偏差，N-J =経鼻空腸，PEG-J =経胃瘻空腸

投与 52 週の[redacted]解析のデータカットオフ時点（M12-921 試験を完了した 28 名では，M12-921 試験における 12 週間の LCIG の投与を含む）

相互参照：M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 30