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

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	910.0 ± 521.36	—
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	1000.7 ± 463.03	90.7 ± 288.04
投与 2 週時	30	1016.2 ± 460.63	106.3 ± 277.07
投与 4 週時	30	1036.4 ± 430.02	126.4 ± 259.28
投与 6 週時	29	1037.5 ± 399.87	122.3 ± 280.21
投与 8 週時	30	998.5 ± 398.40	88.5 ± 283.59
投与 10 週時	30	1006.9 ± 408.91	97.0 ± 288.55
投与 12 週時	30	983.9 ± 401.48	73.9 ± 302.94
投与 16 週時	30	985.3 ± 404.75	75.3 ± 309.89
投与 20 週時	30	988.2 ± 408.59	78.2 ± 337.52
投与 24 週時	29	964.1 ± 419.53	52.9 ± 337.27
投与 28 週時	29	966.8 ± 438.76	51.6 ± 346.30
投与 32 週時	29	960.1 ± 445.66	44.9 ± 348.99
投与 36 週時	29	964.2 ± 432.17	49.0 ± 350.22
投与 40 週時	29	950.9 ± 429.11	35.7 ± 353.26
投与 44 週時	29	924.7 ± 422.58	9.5 ± 360.58
投与 48 週時	28	910.3 ± 424.05	−6.3 ± 371.65
投与 52 週時	29	899.6 ± 421.88	−15.6 ± 379.41
投与 56 週時	19	961.1 ± 499.34	47.5 ± 409.27
投与 60 週時	14	844.4 ± 439.23	89.3 ± 398.04
投与 64 週時	10	887.3 ± 448.99	−17.4 ± 340.76
最終来院日	30	871.4 ± 428.65	−38.6 ± 346.62

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 31

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

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	29	51.4 ± 49.02	--
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	19	47.4 ± 43.04	2.4 ± 36.17
投与 2 週時	20	60.0 ± 57.04	15.3 ± 29.96
投与 4 週時	18	73.3 ± 54.44	32.0 ± 33.25
投与 6 週時	18	78.1 ± 50.13	31.2 ± 39.32
投与 8 週時	20	76.3 ± 63.92	36.6 ± 41.66
投与 10 週時	20	66.6 ± 62.07	16.4 ± 56.52
投与 12 週時	20	75.0 ± 64.33	38.3 ± 42.23
投与 16 週時	21	69.9 ± 53.41	24.5 ± 41.70
投与 20 週時	19	71.2 ± 64.39	29.9 ± 45.55
投与 24 週時	21	71.0 ± 59.54	25.6 ± 46.08
投与 28 週時	22	70.6 ± 60.03	30.8 ± 42.89
投与 32 週時	22	73.5 ± 58.82	22.4 ± 61.83
投与 36 週時	21	72.3 ± 62.86	32.0 ± 48.85
投与 40 週時	20	79.2 ± 54.53	32.8 ± 53.14
投与 44 週時	21	78.2 ± 58.81	33.5 ± 54.63
投与 48 週時	18	87.3 ± 59.12	42.4 ± 55.54
投与 52 週時	24	66.3 ± 62.92	22.7 ± 71.62
投与 56 週時	13	65.0 ± 51.09	25.9 ± 58.01
投与 60 週時	10	62.9 ± 60.40	21.1 ± 66.50
投与 64 週時	7	47.8 ± 34.68	–0.5 ± 47.73
最終来院日	29	64.4 ± 62.16	19.7 ± 74.37

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 試験での 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 32

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

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	1146.0 ± 588.23	--
被験者の投与日誌			
投与 1 週時	30	1210.4 ± 522.60	64.4 ± 299.20
投与 2 週時	30	1240.6 ± 539.77	94.6 ± 290.09
投与 4 週時	30	1266.4 ± 508.57	120.4 ± 275.30
投与 6 週時	29	1268.0 ± 479.26	116.3 ± 301.18
投与 8 週時	30	1230.7 ± 480.85	84.8 ± 316.92
投与 10 週時	30	1233.4 ± 488.39	87.4 ± 315.60
投与 12 週時	30	1215.8 ± 480.73	69.8 ± 338.21
投与 16 週時	30	1214.8 ± 471.15	68.8 ± 330.64
投与 20 週時	30	1212.0 ± 469.09	66.0 ± 361.78
投与 24 週時	29	1195.5 ± 486.86	44.7 ± 367.59
投与 28 週時	29	1195.8 ± 504.54	44.1 ± 372.85
投与 32 週時	29	1190.8 ± 511.96	39.1 ± 378.00
投与 36 週時	29	1191.8 ± 497.22	40.1 ± 383.31
投与 40 週時	29	1180.4 ± 490.84	28.7 ± 385.71
投与 44 週時	29	1156.6 ± 486.15	4.8 ± 392.55
投与 48 週時	28	1140.4 ± 486.13	–16.6 ± 402.73
投与 52 週時	29	1126.8 ± 469.55	–25.0 ± 408.11
投与 56 週時	19	1189.7 ± 550.99	14.0 ± 457.32
投与 60 週時	14	1073.1 ± 488.86	69.7 ± 453.51
投与 64 週時	10	1115.3 ± 480.06	–59.0 ± 363.63
最終来院日	30	1107.6 ± 476.40	–38.4 ± 377.92

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 試験での 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 33

M12-921 試験と M12-923 試験の LCIG 療法の期間中に，最大 14 名が日誌に記載された投与日にレボドパ / カルビドパ配合錠を夜間（ポンプの電源を切っている時間帯）に内服していた。夜間のレボドパの平均投与量は 186.3～450.0 mg であり，投与理由は主として睡眠困難又は OFF 症状の対処であった。

2.7.3.2.2.2.2 有効性の結果の要約

今回の継続中の第 III 相多施設共同非盲検単一群 2 パート（パート 1：52 週間，パート 2：投与 52 週以降）延長試験の有効性に関する投与 52 週時の中間解析結果から，持続性運動合併症を伴い，レボドパに反応する進行期パーキンソン病患者の場合，LCIG 長期療法によって好ましい効果が得られるというエビデンスが提供されている。以下に要約されているとおり，これらの好ましい効果は，PEG-J 留置手技を受け，LCIG 療法を受け，有効性評価に組み入れられた，アジア人の進行期パーキンソン病患者 30 名の有効性評価項目に基づいて評価されている。

有効性評価項目のひとつは，1 日あたりの平均 OFF 時間（時間）のベースラインから PEG-J 期間の最終値までの変化量であり，被験者が LCIG 療法を受けている際のパーキンソン病症状日誌に基づいて評価した。有効性解析の結果，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間は，ベースラインから治療を少なくとも 52 週間以上行った時点で，統計学的に有意に平均–4.28 時間の変化（$P < 0.001$）が認められた（表 2.7.3-19）。

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

有効性の評価項目	N	平均値 ± SD（時間）			95% CI	*P* 値 [c]
		ベースライン [a]	投与 52 週以降 [b] の最終来院時エンドポイント	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	30	7.40 ± 2.245	3.12 ± 2.757	–4.28 ± 3.193	(–5.47, –3.09)	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験でのスクリーニング期の初回 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。

b. カットオフ日：2015 年 12 月 [redacted] 日

c. 1 標本 t 検定

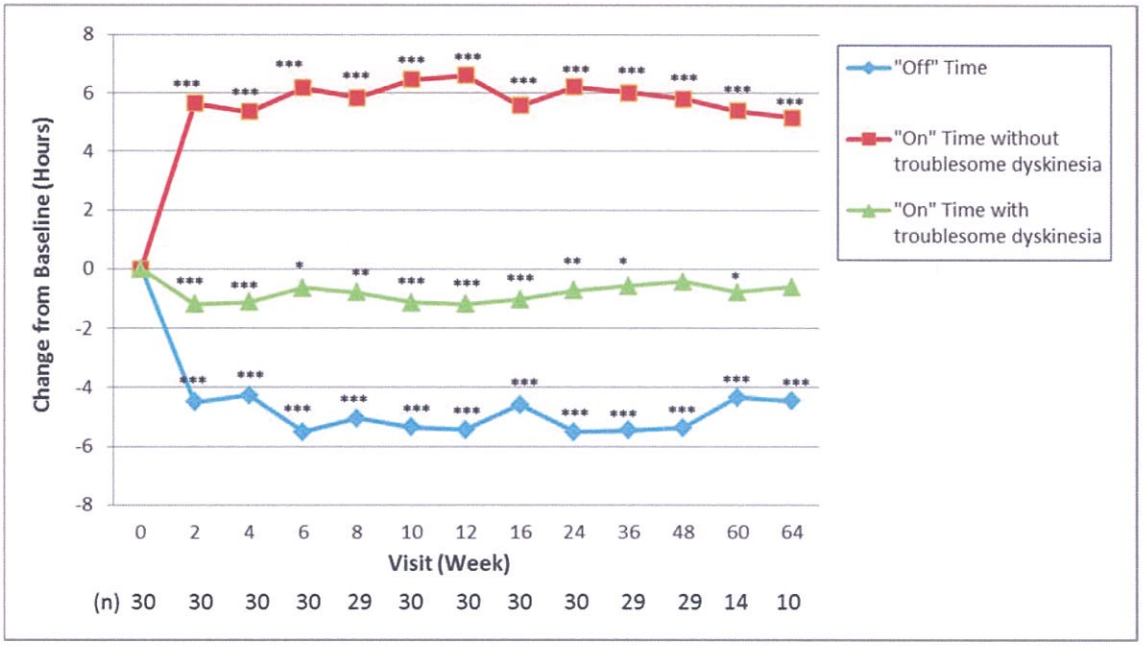
投与 52 週の[redacted]解析のデータカットオフ時点（M12-921 試験を完了した 28 名では，M12-921 試験における 12 週間の LCIG の投与を含む）

注: 1 日あたりの合計時間は 16 時間に標準化した。また，最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

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

本解析は，LCIG 療法を継続中の被験者の MMRM 解析によって裏付けられた。この効果は治療期間を通じて維持され，平均値はベースラインから投与 2 週時（30 名）～投与 64 週時（10 名）にかけて，統計学的に有意に減少した（$P < 0.001$）。パーキンソン病症状日誌に基づく MMRM 解析の結果を図 2.7.3-8 に示す。

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



*** $P < 0.001$; * *$P < 0.01$; * $P < 0.05$（ベースライン［M12-921 試験から継続した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期間における経口治験薬の初回投与前，M12-925 試験から登録された被験者では，M12-923 試験のスクリーニング期間における経口治験薬の投与前］からの変化量）

注: 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）Figure 5

M12-921 試験の登録被験者の場合，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の投与 12 週時からの平均変化量の観点から見た有効性は，投与 16 週（28 名）～投与 64 週（10 名）の各来院まで維持された。

サブグループ解析の結果，観測された標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の改善は，年齢，性別，民族とは無関係であることが証明された。

- 性別：男性（–4.25 時間，$P < 0.001$）と女性（–4.30 時間，$P < 0.001$）共に，平均値はベースラインから一貫して統計学的に有意に変化（改善）した。
- 年齢：65 歳未満群（–4.43 時間，$P < 0.001$）と 65 歳以上群（–3.92 時間，$P = 0.009$）共に、平均値はベースラインから一貫して統計学的に有意に変化（改善）した。

- 民族：日本人（–3.94 時間，$P < 0.001$）及び台湾人（–7.49 時間，$P = 0.044$）では，平均値はベースラインから一貫して統計学的に有意に変化（改善）した。韓国人では平均値は数値的に減少した（–3.84 時間，$P = 0.118$）。

OFF 時間が LCIG 療法によって減少した結果，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が増加したが，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間は増加しなかった。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間は，ベースラインから統計学的に有意に平均 4.64 時間増加（改善）した（$P < 0.001$）。標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均 ON 時間は，ベースラインから変化はなかった（–0.36 時間，$P = 0.342$）。

運動症状が LCIG 療法によって改善した結果，生活の質（QOL）も改善した。PDQ-39 の総スコアは，ベースラインから PEG-J 最終来院にかけて，統計学的に有意に平均–8.4 点変化（改善）した（$P < 0.001$）。運動能力（–16.6，$P < 0.001$），日常生活動作（–11.5，$P = 0.004$），認知（–7.9，$P = 0.012$），身体不快感（–10.8，$P = 0.025$）の各ドメインスコアの平均値もベースラインから統計学的に有意に変化した。

UPDRS を解析した結果，UPDRS 総スコアは若干悪化したことが証明され，ベースラインから平均 2.1 点増加した（$P = 0.447$）。第 II 部と第 III 部のスコアもまた，ベースラインから最終来院にかけて若干悪化した。第 IV 部のスコアはベースラインから統計学的に有意に改善し，平均変化量は–2.8 点であった（$P < 0.001$）。

CGI-C と PGI-C が 12 週及び最終評価時で有意な改善を示した。CGI-C が「非常に良くなった」又は「良くなった」となった被験者は 12 週（30 名中 25 名）及び最終評価時（13 名中 8 名）とも多かった。12 週及び最終評価時の CGI-C の平均値によって，スコア 4（変化なし）とは統計学的に有意差があることが示された（$P < 0.001$）。PGI-C が「良くなった」又は「非常に良くなった」となった被験者は 12 週で 30 名中 24 名であった。「非常に良くなった」又は「良くなった」となった被験者の割合は最終評価時で減少した。これらの結果によって，12 週及び最終評価時でスコア 4（変化なし）とは統計学的に有意差があることが示された（$P < 0.001$）。

以上より，LCIG 長期療法を行った結果，パーキンソン病の症状の改善に対して，統計学的有意かつ臨床的に有益な効果が発揮されたことが証明された。パーキンソン病症状日誌のデータに基づいて評価したところ，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間と OFF 時間が減少していたことによって，運動症状の改善が認められ，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が増加していた。この運動症状の改善は，臨床症状と日常生活動作の評価に幅広く使用かつ受容されている，バリデート済みのパーキンソン病 QOL & PDQ-39 によって評価した改善によって補強された。PDQ-39 の総スコアは，LCIG 療法によって統計学的に有意に改善したことが証明された。持続性運動合併症を伴い，レボドパに反応する進行期パーキンソン病患者の場合，LCIG 長期療法は有効であり，好ましい作用を発揮することが，これらの所見から証明された。

2.7.3.2.2.3 M12-925 試験

合計 8 名の日本人の被験者が試験に登録され（治験薬の経口製剤の投与を開始），6 名の被験者に N-J チューブを用いて LCIG が投与された。LCIG が投与された 6 名のうち，5 名が試験を完了し，1 名が LCIG 投与期中に有害事象（体感幻覚，妄想，幻聴）を発現し，同意を撤回したため試験を早期に中止した。

6 名（75.0%）の男性被験者が試験に登録された。本試験のベースライン時の平均年齢は，65.4 歳（範囲：58–72 歳）であり，ベースライン時，4 名（50.0%）が高齢者（65 歳以上）であった。

ベースライン時のパーキンソン病，wearing-off 現象，及びジスキネジアの平均持続期間は，それぞれ 14.86 年（範囲：7.8–19.9 年），6.14 年（範囲：1.3–12.3 年）及び 4.27 年（範囲：0.0–9.6 年）であった。ベースライン時のレボドパの平均投与期間は，12.07 年（範囲：6.3–15.1 年）であった。

TRS I スコアが–1 から+1 の区間の（「軽度の OFF」から「軽度のジスキネジアを伴う ON」）の平均割合は，62.92%（範囲：30.0–96.7%）であった。パーキンソン病症状日誌に基づく，1 日あたりの OFF 時間の平均持続期間は 6.17 時間（範囲：2.4–8.8 時間）であった。UPDRS 総スコアの平均値は，24.6（範囲：10–50）であった。Schwab & England ADL 尺度の平均割合は，76.3%（範囲：60–90%）であった。PDQ-39 スコアの平均値は，31.25（範囲：21.2–41.7）であった。本試験に登録された被験者 8 名中，CGI-S スコアに基づく重症度評価は，中等度が 5 名（62.5%），重度が 3 名（37.5%）であった。

2.7.3.2.2.3.1 レボドパの曝露状況

28 日間の導入観察期での経口 LC 錠の曝露状況の平均は，25.1 日（範囲：4–29 日，表 2.7.3-20）であった。21 日間の LCIG 投与期の LCIG 曝露状況の平均は，18.7 日（範囲：8–21 日）であった。導入観察期及び LCIG 投与期の平均レボドパ曝露量は，それぞれ 966.65 mg/日及び 1230.99 mg/日であった。

表 2.7.3-20.　　M12-925 試験：治験薬への曝露

全般的な曝露状況		FSS (最大の安全性解析対象集団) N = 8	
		導入観察期の経口 LC 錠剤	LCIG 投与期の LCIG
曝露状況（日）	n	8	6
	平均値 ± SD	25.1 ± 8.54	18.7 ± 5.24
	中央値	28.0	21.0
	最小値–最大値	4–29	8–21
レボドパの曝露状況（mg/日）	n	8	6
	平均値 ± SD	966.65 ± 266.355	1230.99 ± 235.613
	中央値	1029.46	1304.58
	最小値–最大値	453.6–1220.7	825.4–1464.4

相互参照：M12-925 試験 CSR Table 34

2.7.3.2.2.3.2 有効性の結果の要約

本試験の主要目的は，進行期パーキンソン病患者を対象に N-J チューブにより投与した LCIG の安全性及び忍容性を経口レボドパ/カルビドパ配合錠と比較し，評価することであった。

本試験の主要有効性解析は，TRS（I）（1 日あたり計 10 回評価）の-1～+1（軽度 OFF～軽度ジスキネジアを伴う ON，以下「正常」）の間隔の割合に基づいて，経口用 LC 錠のベースライン（Day -1）投与の有効性と，LCIG の LCIG 治療期間終了時点（Day 21）の空腸内投与の有効性とを比較検討することである。TRS（I）は評価担当者 3 名の盲検下のビデオ評価結果を平均して算出することとした。

表 2.7.3-21 に示すとおり，ビデオによる評価に基づく TRS I 評価が「正常」の状態の平均値は，それぞれ，ベースライン時で 62.7 ± 18.17%，LCIG 投与終了時で 78.0 ± 8.69%であった。TRS I 評価が「正常」の状態に，ベースラインから LCIG 投与終了時までの平均増加（改善）が認められた（15.3% [95% CI：–2.4–33.0%]）。しかし，統計学的に有意な改善は認められなかった（$P = 0.074$）。

表 2.7.3-21. M12-925 試験：ビデオによる評価（TRS I）

TRS I		ベースライン	LCIG の投与終了	ベースラインからの変化量
正常な状態	N	5	5	5
	平均値	62.7	78.0	15.3
	SD	18.17	8.69	14.26
	95% CI（下側，上側）	40.1, 85.2	67.2, 88.8	–2.4, 33.0
	P 値[a]			0.074
「OFF」の状態	N	5	5	5
	平均値	32.0	16.7	–15.3
	SD	20.36	9.72	13.04
	95% CI（下側，上側）	6.7, 57.3	4.6, 28.7	–31.5, 0.9
	P 値[a]			0.058
ジスキネジアの状態	N	5	5	5
	平均値	5.3	5.3	0.0
	SD	7.67	7.67	4.71
	95% CI（下側，上側）	–4.2, 14.9	–4.2, 14.9	–5.9, 5.9
	P 値[a]			1.000

注：Baseline = end of oral LC tablet at Baseline (Day –1)
TRS I に基づく正常の状態：–1 から+1 の区間（軽度の「OFF」から軽度のジスキネジアを伴う「ON」）
TRS I に基づく「OFF」の状態：–2 から–3 の区間（中等度の「OFF」–重度の「OFF」）
TRS I に基づくジスキネジアの状態：+2 から+3 の区間（中等度のジスキネジアを伴う「ON」–重度のジスキネジアを伴う「ON」）
a. *P* 値：対応のある t 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 21, Table 22

有効性の副次評価項目の一つとして，パーキンソン病症状日誌を評価した。

OFF 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–1.02 時間であった（$P = 0.574$）。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 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は，0.76 時間であった（$P = 0.661$）。これらのパーキンソン病症状日誌の評価では，統計学的に有意な改善は認められなかった（表 2.7.3-22）。Day 20 に，N-J チューブの位置ずれのため治験薬の投与が遵守されなかった。そこで，位置ずれのためチューブが LCIG 投与の適切な位置に留置されなかった 1 名を除外し，被験者 4 名のみを対象にパーキンソン病症状日誌の感度分析を実施した。その結果，

OFF 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は–2.68 時間であった（$P = 0.002$）。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 時間のベースラインから LCIG 投与終了時までの平均変化量は，2.35 時間であった（$P = 0.006$，表 2.7.3-22）。

表 2.7.3-22. M12-925 試験：パーキンソン病症状日誌の評価

カテゴリー 有効性の評価項目		FAS		
		ベースライン	評価項目	ベースラインからの変化量
パーキンソン病症状日誌の評価				
1 日あたりの OFF 時間（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	6.89 ± 2.753	5.87 ± 3.175	−1.02 ± 3.729
	95%CI （下側，上側）	(3.47，10.30)	(1.92，9.81)	(−5.65，3.61)
	P 値 [a]	—	—	0.574
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	8.52 ± 2.145	9.28 ± 2.284	0.76 ± 3.606
	95%CI （下側，上側）	(5.85，11.18)	(6.44，12.11)	(−3.71，5.24)
	P 値 [a]	—	—	0.661
1 日あたりの 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 時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間）（時間）	N	5	5	5
	平均値 ± SD	9.11 ± 2.753	10.13 ± 3.175	1.02 ± 3.729
	95%CI （下側，上側）	(5.70，12.53)	(6.19，14.08)	(−3.61，5.65)
	P 値 [a]	—	—	0.574
パーキンソン病症状日誌の評価（感度分析）				
1 日あたりの OFF 時間（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.51 ± 2.745	4.83 ± 2.513	−2.68 ± 0.524
	95%CI （下側，上側）	(3.14，11.87)	(0.83，8.83)	(−3.51，−1.84)
	P 値 [a]	—	—	0.002

カテゴリー 有効性の評価項目		FAS		
		ベースライン	評価項目	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1日あたりのON時間（ジスキネジアを伴わないON時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴うON時間）（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.74 ± 1.475	10.10 ± 1.572	2.35 ± 0.676
	95%CI（下側，上側）	(5.40，10.09)	(7.60，12.60)	(1.28，3.43)
	P 値[a]	—	—	0.006
1日あたりの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時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うON時間）（時間）	N	4	4	4
	平均値 ± SD	8.49 ± 2.745	11.17 ± 2.513	2.68 ± 0.524
	95%CI（下側，上側）	(4.13，12.86)	(7.17，15.17)	(1.84，3.51)
	P 値[a]	—	—	0.002

a. *P* 値：対応のあるt 検定
相互参照：M12-925 試験 CSR Table 23

本探索的試験の主要評価項目である，ビデオによる評価に基づくTRS I評価が「正常」の状態の結果では，本試験を完了した被験者 5 名に統計学的に有意な差は認められなかった。また，ビデオによる評価に基づく他の評価項目でも同様であった。N-J チューブが正しい位置に留置された被験者4名を対象とした感度分析を実施した。チューブがLCIG投与の適切な位置に留置されなかった 1 名を除外したこの感度分析により，パーキンソン病症状日誌の評価に基づく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時間に有意な改善が示された。

ビデオ評価によるスコア判定には盲検下で実施可能という利点があるが，評価委員 3 名による判定に一貫性のある結果は得られなかった。TRS Iの一致に関するKraemerのκ係数は0.220であり，本試験で指名された神経内科医 3 名の評価者間変動は大きいと考えられた。また，評価結果は医師及び患者の評価結果とも異なっていた。以上の結果から，第 III 相試験での有効性評価には患者日誌がより適切であると考えられた。

2.7.3.2.2.4 S187-3-001/S187-3-002 試験

主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験では，計 71 名がランダム割付けを受け，このうち 37 名がLCIG投与群，34名が経口LC投与群に割付けられた。本試験の被験者は典型的な進行期パーキンソン病患者であり，平均年齢は64.4歳，パーキンソン病の平均罹病期間は10.9年であった。ほとんどの被験者はベースラインにパーキンソン病治療薬を 3 剤以上併用していたにもかかわらず，ベースラインの平均OFF時間が6.64時間，ベースラインの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均ON時間が1.09時間及びベースラインの日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均ON時間が2.28時間であったことからでも明らかなように，運動症状の日内変

動が持続していた。LCIG 投与群では，効果不十分により試験を早期に中止した被験者はいなかった。

パーキンソン病の罹病期間は，LCIG 投与群（10.02 年）の方が経口 LC 投与群（11.85 年）より短かった。その他にベースラインで認められた群間差としては，LCIG 投与群（N＝36）では経口 LC 投与群（N＝33）と比較して，平均 OFF 時間がやや短く（LCIG 投与群：6.30 時間，経口 LC 投与群：7.01 時間，以下同順），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間が長く（8.69 時間，7.82 時間），PDQ-39 の総スコアの平均値（35.10，38.63）及び UPDRS 第 III 部のスコアの平均値（18.1，22.5）が低かった。このようなパーキンソン病の罹病期間及び症状におけるわずかな差から，LCIG 投与群では，ベースラインのパーキンソン病の重症度が経口 LC 投与群と比較してやや低かった可能性が示唆された。ベースラインのパーキンソン病の重症度でみられた潜在的な群間差に対処するため，ベースライン値を共変量とする有効性解析の共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，ベースラインの潜在的な不均衡を考慮に入れた治療効果の検証を行った。また，これらの潜在的な不均衡による有効性主要評価項目（OFF 時間）への影響を更に評価するため，事後解析として部分集団解析を実施した。

2.7.3.2.2.4.1 レボドパの曝露状況

S187-3-001/S187-3-002 試験での二重盲検投与期間は 12 週間であり，平均曝露期間は LCIG 投与群で 82.3 日（範囲：2–94 日），経口 LC 投与群で 78.7 日（範囲：2–97 日）であった（表 2.7.3-23）。持続投与に適した用量に達するまでの期間は，LCIG 投与群（平均 7.1 日）の方が経口 LC 投与群（平均 8.0 日）より短かった。用量調整に要した期間は，LCIG 投与群では，半数以上（19/37 名，51.4%）が 6 日以内であり，15 名（15/37 名，40.5%）が 7–9 日であった。一方，経口 LC 投与群では，34 名中 7 名（20.6%）が 6 日以内であり，半数以上（23/34 名，67.6%）が 7–9 日であった。

表 2.7.3-23. S187-3-001/S187-3-002 試験：治験薬への曝露

	投与群，被験者数（%）	
	LC 経口投与（N = 34）	LCIG（N = 37）
用量調整期間，n(%)		
1–3 日，n (%)	1 (2.9)	1 (2.7)
4–6 日，n (%)	6 (17.6)	18 (48.6)
7–9 日，n (%)	23 (67.6)	15 (40.5)
9 日超，n (%)	4 (11.8)	3 (8.1)
平均値（SD）	8.0 (2.5)	7.1 (2.5)
中央値	8.0	6.0
最小値–最大値	2–16	1–15
治療期間，日数		
平均値（SD）	78.7 (22.9)	82.3 (18.2)
中央値	85.0	86.0
最小値–最大値	2–97	2–94

N = 被験者数，SD = 標準偏差

注：解析対象の被験者数を分母として算出した。

解析対象集団は，同意書に署名し，ランダム割付けを受け，PEG-J チューブ留置術を受けた被験者 71 名とした。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__1.1.2.1，Table 14.3__1.1.2.2

レボドパの 1 日投与量

投与期間中に被験者が日常的にレボドパに曝露される状況としては，1）二重盲検用の治験薬（LCIG 又は LC 経口投与），2）救済療法用のレボドパ / カルビドパ IR 錠，3）夜間の時間帯に通常服用している経口レボドパ/カルビドパ IR 錠及び 4）代替療法用のレボドパ/カルビドパ IR 錠（注入を中断した場合）の 4 つの製剤が考えられた。曝露された製剤の種類を問わず，LCIG 投与群では，経口 LC 投与群と比較してレボドパの投与量が少なかった。

二重盲検用の治験薬によるレボドパの 1 日投与量

二重盲検用の治験薬から算出したレボドパの平均 1 日投与量は，用量調整の最終日（LCIG 投与群：1127.6 mg/日，経口 LC 投与群：1400.0 mg/日，以下同順），用量維持期全体（1146.1 mg/日，1394.2 mg/日）及び 12 週間の投与期間の平均値（1117.3 mg/日，1350.6 mg/日）のいずれでも，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（表 2.7.3-24 及び図 2.7.3-9）

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

レボドパの 1 日投与量，mg/日	投与群	
	LC 経口投与（N = 34）	LCIG（N = 37）
LCIG 用量調整期間の最終日 [a]		
N	34	37
平均値（SD）	1400.0 (698.5)	1127.6 (531.8)
最小値–最大値	500–3700	460–3452
持続投与量の平均値 [b]		
N	31	35
平均値（SD）	1394.2 (619.14)	1146.1 (478.34)
最小値–最大値	585.2–2920.4	603.9–2935.2
試験期間全体の平均値 [c]		
N	34	37
平均値（SD）	1350.6 (617.9)	1117.3 (473.7)
最小値–最大値	558–3096	632–2983

SD = 標準偏差

a. 至適用量に達したと被験者が判断され退院した用量調整最終日のレボドパの 1 日投与量。

b. 維持期間（投与 5–12 週時）のレボドパの平均 1 日投与量

c. 12 週間の二重盲検投与期を通じたレボドパの平均 1 日投与量。

注：1 日投与量の平均値（SD）は，約 16 時間にわたる投与時間での治験薬の投与量とし，非盲検下でレボドパ/カルビドパ 100/25 mg IR 錠として投与したレボドパは含めなかった（朝の投与量，持続投与量及びチューブ洗浄時に廃液されるプライミング液 3 mL に含まれる 60 mg の合計）。

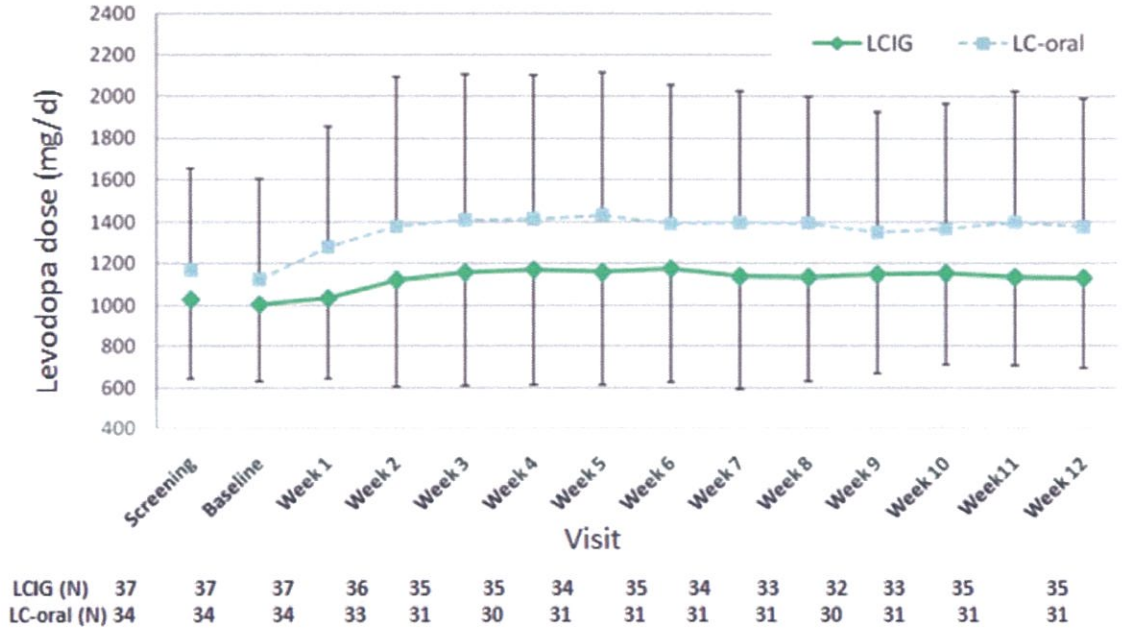
LCIG のレボドパの投与量は，PEG-J を用いて注入した LCIG の用量（mL）に LCIG 1 mL 中のレボドパ含有量である 20 mg を乗じて算出する。

レボドパ / カルビドパ配合カプセルは，レボドパの投与量をカプセルの数に 100 mg を乗じて算出する。

解析対象集団は，同意書に署名し，ランダム割付けを受け，PEG-J チューブ留置術を受けた全被験者とした。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__1.1.2.3, Table 14.3__1.1.5.3

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）



SD = 標準偏差，d = 日

注：スクリーニング時及びベースライン時の 1 日投与量の平均値（± SD）は，経口レボドパ/カルビドパの 24 時間投与量から算出した。二重盲検投与期間中の 1 日投与量の平均値（± SD）は，約 16 時間にわたる投与時間での治験薬の投与量とした（救済療法として投与したレボドパ／カルビドパ IR 錠及び通常の夜間投与法により服用されたレボドパ／カルビドパ IR 錠からのレボドパ投与量は含めない）。

解析対象集団は，同意書に署名し，ランダム割付けを受け，PEG-J チューブ留置術を受けた被験者 71 名とした。

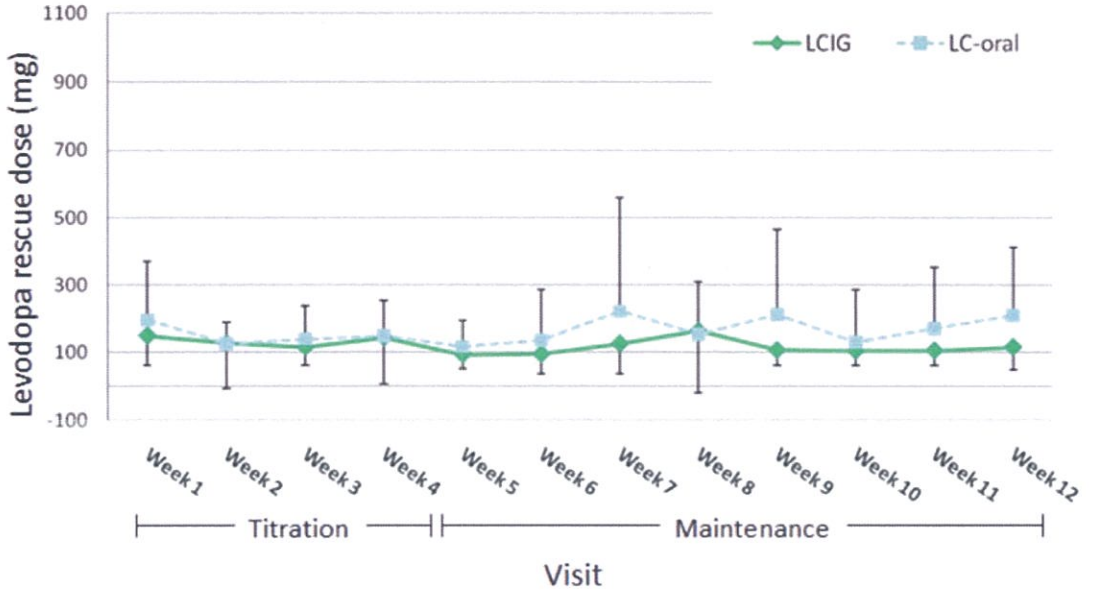
救済療法によるレボドパの 1 日投与量

本試験では，二重盲検用の LCIG の追加投与を認めなかったため，注入ポンプの追加投与機能は無効とした。医学的に重大な必要性が生じた場合には，救済療法としてレボドパ/カルビドパ 100/25 mg IR 錠を非盲検下で投与することを認めた。

大部分の被験者（各群 90%超）が投与期間中のいずれかの時点で救済療法を必要とした。救済療法を使用した被験者の割合が最も高かったのは，用量調整中の投与 1 週時（各群 85%以上）であった。救済療法の使用率は時間の経過とともに低下し，投与 12 週時には各群 42%未満であった。

救済療法の必要用量は，投与 2 週時及び 8 週時を除くいずれの評価時点でも LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低く，救済療法として投与した，投与期間全体のレボドパの平均 1 日投与量はそれぞれ 139.8 mg/日，180.6 mg/日であった（図 2.7.3-10）。

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）



LCIG (N)	32	21	17	15	8	10	6	12	14	12	9	13
LC-oral (N)	29	13	12	11	13	15	13	11	13	13	12	13

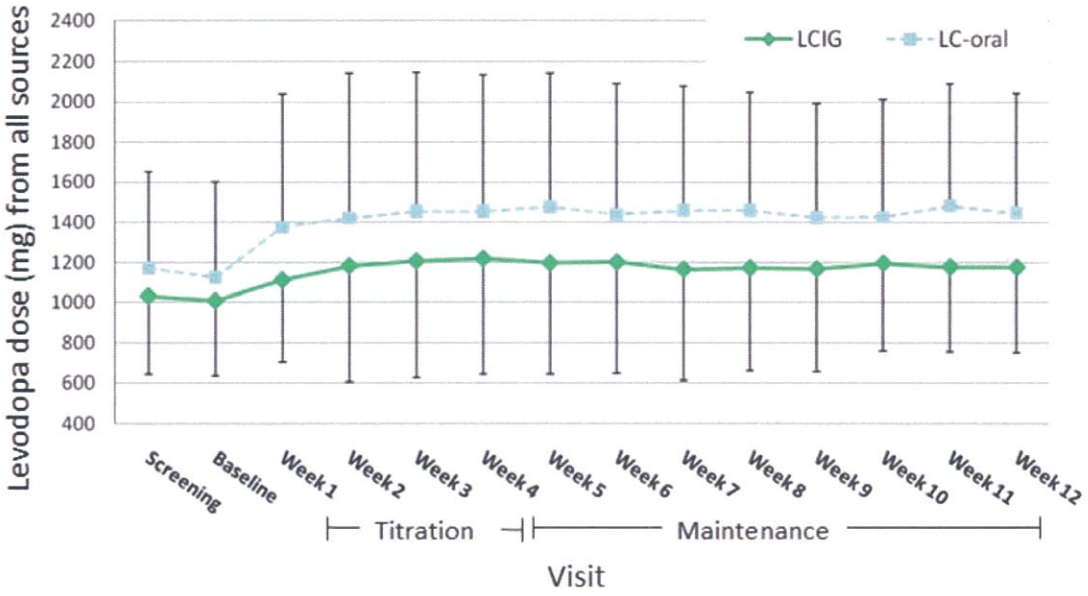
注：レボドパの 1 日投与量の平均値（± SD）は，救済療法として投与されたレボドパ/カルビドパ IR 錠の投与量から算出した。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.3

全製剤によるレボドパの 1 日総投与量

全製剤（治験薬，救済療法用の錠剤，夜間の投与及び代替療法用の錠剤）から算出したレボドパの平均 1 日総投与量は，いずれの評価時点でも，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（全体の平均値：LCIG 投与群 1163.7 mg，経口 LC 投与群 1409.0 mg）（図 2.7.3-11）。

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）



LCIG (N)	37	36	35	35	34	35	34	33	33	33	35	35
LC-oral (N)	34	33	31	30	31	31	31	31	30	31	31	31

注：二重盲検下で治験薬として投与されたレボドパの 1 日投与量と，救済療法，夜間の治療及び代替療法のためにレボドパ/カルビドパ IR 錠として投与されたレボドパの 1 日投与量が含まれる。

解析対象集団は，同意書に署名し，ランダム割付けを受け，PEG-J チューブ留置術を受けた全被験者とした。

相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.1__4.3，Table 14.3__1.1.5.3

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

有効なパーキンソン病症状日誌記録日（有効性の主要評価項目の解析が実施された日）に使用した，二重盲検用の治験薬，救済療法用の錠剤及び全製剤から算出したレボドパの平均 1 日投与量は，LCIG 投与群の方が経口 LC 投与群より低かった（表 2.7.3-25）。

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

レボドパ投与量（mg）	統計量	LC 経口投与（N = 33）	LCIG（N = 36）
二重盲検用の治験薬	n	30	35
	平均値（SD）	1415.6 (635.40)	1116.0 (447.93)
	中央値	1400.0	1021.7
	最小値–最大値	500.0–2800.0	380.3–2528.0
救済療法用の IR 錠	n	10	10
	平均値（SD）	187.3 (207.21)	117.5 (76.22)
	中央値	120.0	100.0
	最小値–最大値	50.0–733.3	50.0–300.0
夜間の投与用の IR 錠	n	9	6
	平均値（SD）	105.6 (39.09)	150.0 (54.77)
	中央値	100.0	150.0
	最小値–最大値	50.0–200.0	100.0–200.0
注入一時中断後の IR 錠 [a]	n	1	3
	平均値（SD）	100.0	277.8 (226.90)
	中央値	—	200.0
	最小値–最大値	—	100.0–533.3
全製剤	n	30	35
	平均値（SD）	1485.8 (621.04)	1176.5 (431.55)
	中央値	1433.3	1078.0
	最小値–最大値	600.0–2800.0	604.0–2528.0

a. 注入を一時中断した場合には，レボドパ/カルビドパ IR 錠を投与した。
相互参照：S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.3__1.1.5.2

2.7.3.2.2.4.2 有効性の結果の要約

以下に要約するとおり，本試験の結果から，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，継続した運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者に対して，LCIG は LC 経口投与よりも優れた確立された有効性を示すことが確認された。

- 有効性の主要評価項目である標準化した OFF 時間の変化量（ベースラインからエンドポイントまで）の，経口 LC 投与群に対する LCIG 投与群の最小二乗平均値の差は 1.91 時間であり（変化量の最小二乗平均値：LCIG 投与群–4.04 時間，経口 LC 投与群–2.14 時間），LCIG 投与群の方が統計学的に有意に優れた治療効果を示した（$P = 0.0015$）。

- 有効性の重要な副次評価項目である日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないON時間の変化量（ベースラインからエンドポイントまで）の，経口LC投与群に対するLCIG投与群の最小二乗平均値の差は1.86時間であり（変化量の最小二乗平均値：LCIG投与群4.11時間，経口LC投与群2.24時間），LCIG投与群の方が統計学的に有意に優れた改善効果を示した（$P = 0.0059$）。この改善効果は主に，ジスキネジアを伴わないON時間の改善からくるものであった（最小二乗平均値の差：2.28時間，$P = 0.0142$）。
- 有効性の主要評価項目の感度分析の結果と主要解析の結果に高い一致がみられ，完了例解析対象集団及び「治療抵抗例」解析対象集団を対象とした主要評価項目の解析でも同様の結果が得られた。
- レスポンダー解析の結果，12週時の標準化した1日あたりの平均OFF時間が減少した被験者の割合（0%～100%の減少について5%ごとに閾値を設定）は，設定したいずれの閾値でもLCIG投与群の方が経口LC投与群よりも高かった（群間差の分布，$P = 0.0026$）。
- ベースライン特性（年齢，性別，国，パーキンソン病罹病期間，ベースライン時のパーキンソン病治療薬の数，ベースラインのOFF時間，選択基準の項目3の違い［初版，改訂版］，試験［S187-3-001試験，S187-3-002試験］，レボドパの1日総投与量［1250 mg未満，1250 mg以上］）別に部分集団解析を実施した結果，OFF時間のベースラインからの平均変化量で，投与群と部分集団の交互作用は認められなかった。
- その他に副次解析としたPDQ-39の総スコア，CGI-Iスコア及びUDPRS第II部のスコアのいずれでも，LCIGはLC経口投与よりも統計学的に有意に優れた治療効果を示し，良好な結果が得られたことから，パーキンソン病症状日誌によるデータの解析結果が裏付けられた。

2.7.3.2.2.5　S187-3-003試験

S187-3-003試験は，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を対象とした非盲検，長期投与試験である。主要試験を完了した66名中62名が本継続投与試験に登録され，このうち33名は主要試験でLCIG及びプラセボカプセルを投与され（以下，「LCIG継続投与群」），29名は主要試験でプラセボゲル及びレボドパ/カルビドパカプセルを投与されていた（以下，「LCIG未治療群」）。主要試験を完了したがS187-3-003試験へ移行しなかったドイツの4名は，市販のLCIG製剤による治療を開始した。55名（88.7%）が試験を完了し，7名（11.3%）が早期に中止した。1名（LCIG継続投与群）が効果不十分により試験を早期に中止した。

平均年齢は64.1歳で，パーキンソン病の平均罹病期間は10.69年であった。S187-3-003試験におけるLCIGの用量調整初日に，33名（53.2%）がパーキンソン病治療薬を全く併用しておらず，29名（46.8%）がパーキンソン病治療薬を1剤以上併用中であった。

LCIG継続投与群とLCIG未治療群の間で，S187-3-003試験開始時のベースラインの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時間に差が認められた。これらのベース

ライン値の差は，主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験で LCIG を投与された被験者の方が，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 時間の改善が大きかったことが原因であった。LCIG 継続投与群では LCIG 未治療群と比較して，平均 OFF 時間が短く（LCIG 継続投与群：3.11 時間，LCIG 未治療群：5.08 時間，以下同順），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間が長く（11.83 時間，9.86 時間），PDQ-39 の総スコアの平均値（22.0，32.1），CGI-S の平均値（3.0，3.7）及び UPDRS 全体の平均値が低かった。

2.7.3.2.2.5.1 レボドパの曝露状況

主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験の盲検性を維持するため，主要試験のベースライン時の用量を本継続投与試験（S187-003-003 試験）の初回投与量とし，その後，至適用量に達するまで LCIG を再度調整した。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。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。治療効果を更に最適化するため，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。

S187-3-003 試験における LCIG の非盲検投与期間は 52 週間であった。LCIG 継続投与群では LCIG の曝露期間が最長 64 週間（主要試験での 12 週間と継続投与試験での 52 週間の合計）となるのに対し，LCIG 未治療群では最長 52 週間となる計画であった。

LCIG の平均（中央値）曝露期間は，LCIG 継続投与群で 349.6（367.0）日（範囲：31–384 日），LCIG 未治療群で 316.2（366.0）日（範囲：7–425 日）であった。最初の用量調整期間は試験の大部分の被験者で 6 日以下であった。用量調整最終日のレボドパの 1 日投与量は，LCIG 継続投与群（平均 1330.3 mg/日）の方が LCIG 未治療群（平均 1652.6 mg/日）より低かった。治験責任医師の判断で，主要試験で使用した補助的なパーキンソン病治療薬の投与を中止したため，レボドパの維持量は S187-3-003 試験の方が主要試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）より高かった。

2.7.3.2.2.5.2 有効性の結果の要約

有効性解析の結果，投与経験の有無にかかわらず，全被験者が S187-3-003 試験中に LCIG システムによる治療の効果が認められることが証明された。LCIG 継続群（LCIG を S187-3-001/S187-3-002 試験で投与され，本試験で LCIG を継続投与された群）の場合，長期治療によって，持続的に改善したことが証明された。LCIG 投与経験なし群（レボドパ / カルビドパ IR を S187-3-001/S187-3-002 試験で経口投与され，本試験で LCIG 投与を受けた群）の場合，パーキンソン病症状日誌に基づくと，改善量がより大きくなり，本試験中に改善が維持されたことが証明された。

ベースラインから終了時点までの OFF 時間の平均減少量は，LCIG 継続群の場合，–0.42 時間であったのに対し，LCIG 投与経験なし群の場合，一層大きかった（–2.34 時間，$P < 0.001$）。LCIG 投与経験なし群の場合，ベースラインからの統計学的に有意な OFF 時間の減少は投与 4 週時にはすでに認められており，この減少は試験期間を通じて持続した。

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，LCIG 継続群の場合，ベースラインから終了時点にかけて統計学的に有意に平均 1.00 時間増加（改善）し（$P = 0.036$），LCIG 投与経験なし群の場合，ベースラインから終了時点にかけて，より一層大きく統計学的に有意に平均 2.19 時間増加（改善）した（$P = 0.005$）。

OFF 時間と ON 時間の改善に関して，本試験の LCIG 継続群と LCIG 投与経験なし群との間に差が認められたことは予想外ではなかった。その理由は，ベースラインでは両群間に差があったからである。LCIG 投与経験なし群の方が LCIG 継続群よりも改善量が大きかったことが証明されたことは，経口用レボドパ / カルビドパから LCIG への切替えが有益であることを示している。

CGI-I と UPDRS の第 IV 部のスコアからは，パーキンソン病の症状が統計学的に有意に改善したことが証明された。

健康評価項目（PDQ-39 総スコア，EQ-5D 総スコア，ZBI スコア）からは，効果が維持されることが示され，全般的な効果減弱は生じないと考えられた。

2.7.3.2.2.6 S187-3-004 試験

S187-3-004 試験では，計 354 名の進行期パーキンソン病患者が LCIG 治療に割付けられた。年齢の範囲は 32–83 歳（平均年齢：64.1 歳）であり，パーキンソン病の平均罹病期間は 12.5 年であった。ほとんどの被験者はベースラインにパーキンソン病治療薬を 2 剤以上併用していたにもかかわらず，平均 OFF 時間が 6.75 時間，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均 ON 時間が 1.61 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均 ON 時間が 2.78 時間であることから明らかなとおり，運動症状の日内変動が持続していた。7 名（2.0%）が効果不十分により試験を早期に中止した（N-J 投与期：5 名，PEG 後長期投与期：2 名）。

2.7.3.2.2.6.1 レボドパの曝露状況

主要試験の S187-3-001/S187-3-002 試験と異なり，N-J 投与期開始時にすべてのパーキンソン病治療薬の投与を中止した。N-J 及び PEG-J を留置した後，安定した用量になるまで LCIG を増量し，PEG-J 留置の 4 週間後まで LCIG を 16 時間にわたり単独投与した。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。

S187-3-004 試験における LCIG の非盲検投与期間は，N-J 投与期を含め 54 週間であった。治療に割付けられた 354 名中 350 名が，N-J 投与期及び 52 週間の PEG 後長期投与期の両期間における曝露を含め，LCIG を最長 521 日間（平均：328.5 日）投与された。N-J 投与期には，350 名が LCIG を最長 42 日間（平均：5.6 日，範囲：1–42 日）投与された。ほとんどの被験者（324/354 名，91.5%）が N-J 投与期を完了し，PEG-J による LCIG の投与期に移行した（4 名が N-J を留置できなかった）。PEG-J を留置された 324 名中 323 名が，LCIG を最長 514 日間（平均：349.9 日）投与された（1 名が PEG-J を留置できなかった）。N-J 留置後の LCIG の用量調整期間は最長 14 日間（平均：4.5 日，範囲：1–14 日）であり，PEG-J 留置後の LCIG の用量調整期間は最長 15 日間（平均：3.8 日，範囲：1–15 日）であった。

レボドパの 1 日投与量

投与期間中に被験者が日常的にレボドパに曝露される状況としては，1）非盲検投与用の LCIG（追加投与を含む），2）通常の夜間の治療又は経口レボドパ / カルビドパ IR 錠及び 3）代替療法用のレボドパ/カルビドパ IR 錠（腸内注入を中断した場合）の 3 つの製剤が考えられた。

LCIG によるレボドパの 1 日投与量

レボドパの 1 日投与量はスクリーニング時（平均：1082.89 mg/日）とベースライン時（平均：1085.78 mg/日）で同程度であり，治験責任医師により，この期間中の経口レボドパ / カルビドパ配合錠及びその他のパーキンソン病治療薬による治療は最適に調整されていたと判断された。LCIG（追加投与を含む）として投与されたレボドパの平均 1 日投与量は，PEG-J 投与期の用量調整（LCIG を単独投与）終了時点で 1532.3 mg/日まで増加し，その後試験期間を通してほぼ一定に推移した（平均 1 日投与量の範囲：1551.0–1630.5 mg/日，エンドポイントの平均 1 日投与量：1572.4 mg/日）。PEG-J 投与期の用量調整終了時におけるレボドパの 1 日投与量の増加は，PEG-J 留置後少なくとも 28 日間は LCIG を単独投与し，他のパーキンソン病治療薬の休薬を補う用量で LCIG を投与するよう治験実施計画書で規定していたことを反映している。投与 54 週の時点で，75%を超える被験者がレボドパ/カルビドパ投与のみを継続しており，他のパーキンソン病治療薬の追加投与を受けていなかった。

被験者は，1 日の中でのパーキンソン病症状の変動をコントロールするために，注入ポンプ（すなわち，追加投与機能）を使って LCIG の追加の用量を，用量調整期中は 1 時間に最大 1 回，用量調整期終了後は 2 時間以上の間隔をあけて自己投与することが可能であった。自己投与し

た 1 日あたりの追加投与回数は LCIG の用量調整期間中が最も多く，追加投与回数の平均値（SD）は N-J 漸増期が 2.9（1.47）回，PEG-J 漸増期が 1.6（1.22）回であった。用量調整終了後の 1 日あたりの平均追加投与回数は，残りの試験期間をとおして低い値で推移し，約 1.0 回（範囲：0.8–1.2 回）であった。

表 2.7.3-26. S187-3-004 試験：自己投与した LCIG の追加投与

評価項目	投与回数 / 日 (N = 354)				投与を受けなかった被験者数（%）
	N	平均値（SD）	中央値	範囲	
N-J 留置後の用量調整	350	2.9 (1.47)	2.8	0–8	5 (1.4)
PEG 留置後の用量調整	272	1.6 (1.22)	1.4	0–5	33 (12.1)
PEG 後 4 週時	279	1.1 (1.31)	1.0	0–7	95 (34.1)
PEG 後 8 週時	278	1.2 (1.42)	1.0	0–8	98 (35.3)
PEG 後 12 週時	282	1.1 (1.37)	0.5	0–8	114 (40.4)
PEG 後 18 週時	266	0.9 (1.21)	0.5	0–6	114 (42.9)
PEG 後 24 週時	265	1.0 (1.22)	0.5	0–6	116 (43.8)
PEG 後 30 週時	266	1.0 (1.21)	0.5	0–5	119 (44.7)
PEG 後 36 週時	258	1.0 (1.20)	0.5	0–7	108 (41.9)
PEG 後 42 週時	250	0.9 (1.15)	0.5	0–7	123 (49.2)
PEG 後 48 週時	250	0.9 (1.15)	0.5	0–6	118 (47.2)
PEG 後 54 週時	251	0.8 (1.15)	0.3	0–7	125 (49.8)

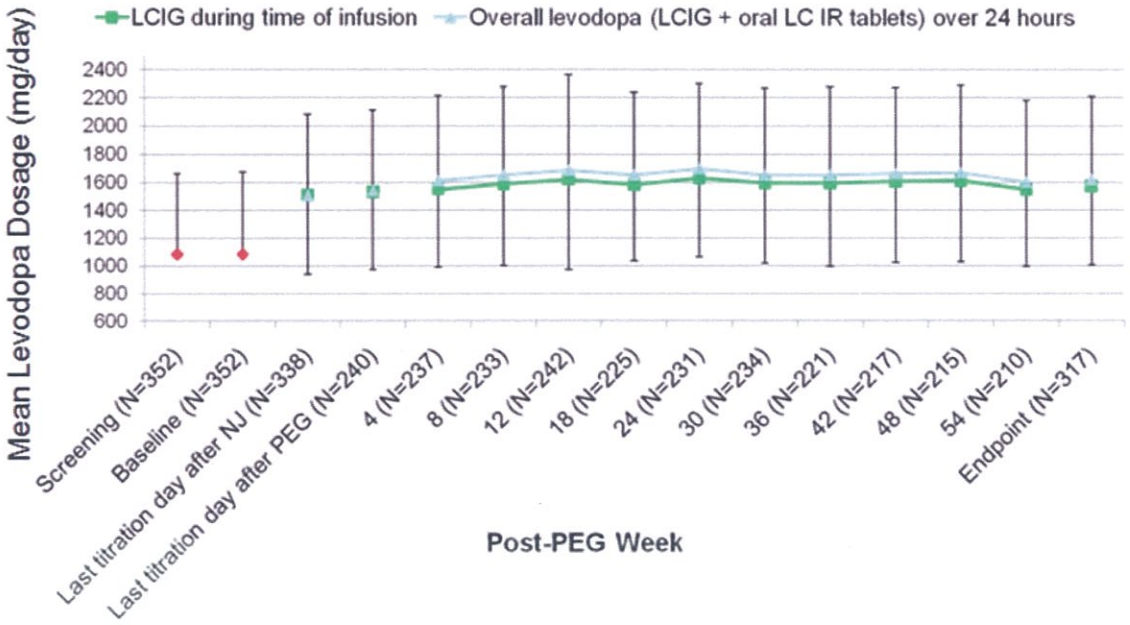
注：解析対象集団は，同意書に署名し，治療に割付けられ，N-J チューブの留置を開始し，ベースライン後に 1 時点以上で安全性評価を受けた被験者 354 名とした。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.4

全製剤によるレボドパの 1 日投与量

LCIG とレボドパ/カルビドパ IR 錠から算出した全体のレボドパの平均 1 日投与量は PEG 後投与期をとおして安定しており（図 2.7.3-12），投与 4 週時とエンドポイントでの平均 1 日投与量はほぼ同じであった（LCIG + レボドパ / カルビドパ IR 錠：それぞれ 1613.7 mg/日，1620.9 mg/日，LCIG：それぞれ 1551.0 mg/日，1572.4 mg/日）。

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）



SD = 標準偏差

注：LCIG の 1 日投与量の平均値（± SD）は，朝の投与量，持続投与量，追加投与量及びポンプをオフにした後のチューブ洗浄に用いるプライミング液（3 mL［レボドパ 60 mg］）として投与されたレボドパから算出した。

PEG 後の合計のレボドパ投与量は，来院日の前直近 24 時間（通常は，来院日の前日）の総投与量とした。用量調整日及び投与日誌記録日を含む。ただし，当該日に最初にポンプをオンにしてから最後にポンプをオフにするまでの時間が 12.8 時間以上であること（投与時間 16 時間の 80%以上を遵守していること）。

相互参照：S187-3-004 試験 CSR Figure 10

PEG 後長期投与期におけるパーキンソン病治療薬の使用状況

LCIG の投与期間のうち PEG 後から 4 週間は，91.7%の被験者がレボドパ/カルビドパ製剤のみを使用していた。PEG 後の最初の 4 週間にパーキンソン病治療薬の再開（メディカルモニターの承認が必要）が必要になった被験者は少なかった（10%未満）。PEG-J 留置後 28 日以上経過した被験者では，他のパーキンソン病治療薬の投与を再開することが可能であったが，ほとんどの被験者（75%超）が，PEG 後の投与期間をとおしてレボドパ/カルビドパ製剤以外の追加のパーキンソン病治療薬を必要としなかった。

2.7.3.2.2.6.2 有効性の結果の要約

経口レボドパ / カルビドパ配合錠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使用していたにもかかわらず，運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患

者に対して，LCIG による改善効果が認められた。本試験で得られた有効性の主な結果を以下に示す。

- LCIG の投与により，PEG 後 4 週時から 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 時間の意味のある改善が認められ，残りの投与期間をとおして効果が持続した。
- OFF 時間の臨床的に意味のある減少に伴い，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間及び日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）が同じ程度増加した。エンドポイント時点で，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間がベースラインから 4.44 時間減少（改善）し（$P < 0.001$），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均 ON 時間もわずかに減少した（–0.36 時間，$P = 0.023$）。これらの平均値の減少に伴い，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の平均値が 4.80 時間増加（$P < 0.001$）した。この増加分のうち，ジスキネジアを伴わない ON 時間の増加は 3.86 時間（$P < 0.001$），日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間の増加は 0.95 時間（$P < 0.001$）とジスキネジアを伴わない ON 時間の増加の方が大きかった。
- その他の有効性評価項目（PDQ-39，CGI-I，UPDRS 及び EQ-5D）でも，治療効果が認められた。運動機能の改善（OFF 時間の減少など）に加えて認められたこれらの評価項目の改善から，LCIG が被験者の全般的な健康状態及び日常生活動作の遂行能力にも良い影響を及ぼすことが示された。

以上の結果が得られた本試験では，ほとんどの被験者（75%超）が試験期間をとおして，パーキンソン病の症状のコントロールにレボドパ/カルビドパ療法以外の治療を必要とせず，PEG 後の投与期間中に効果不十分により中止した被験者は 324 名中 2 名（1%未満）のみであった。これらの結果から，継続した運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者では，LCIG の長期投与が有効であることが示された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

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

2.7.3.1.5 項に示した 3 試験の解析対象集団の被験者数を表 2.7.3-27 に要約した。

表 2.7.3-27. 解析に用いた解析対象集団

解析集団	治療期間	被験者数
M12-921 試験	12 週間	—
FA	—	30
安全性解析対象集団	—	31
M12-923 試験 [a]	52 週間以上 [b]	—
FA	—	30
安全性解析対象集団	—	30
M12-925 試験	21 日間	—
FAS	—	5
最大の安全性集団	—	8

a. 投与 52 週（[redacted] 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）。

b. M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験における 12 週間の投与を含む。

相互参照：M12-921 試験 CSR Table 8，M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）Table 12，M12-925 試験 CSR Table 10。

試験対象集団の情報を，各試験別に示した。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

M12-921 試験及び M12-925 試験の試験対象集団は同様であった（M12-921 試験 CSR 9.3 項，M12-925 試験 CSR 9.3 項）。被験者は，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であり，典型的な進行期パーキンソン病患者であった。

M12-923 試験は，M12-921 試験を完了又は M12-925 試験に参加した被験者が登録された継続投与試験であった。被験者のほとんど（28/30 名）は M12-921 試験を完了した被験者であり，人口統計学的特性及び疾患特性は M12-921 試験（表 2.7.3-28 及び表 2.7.3-29）と類似していた。

ベースラインの平均 OFF 時間が M12-921 試験で 7.37 時間，M12-925 試験で 6.17 時間であったことから明らかなとおり，いずれの試験でも，登録されたレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者集団におけるパーキンソン病症状のコントロールは十分ではなかった。両試験の平

均年齢，パーキンソン病罹病期間及びベースラインの OFF 時間は類似していた。M12-921 試験及び M12-925 試験に登録された被験者は，パーキンソン病症状日誌，PDQ-39 及び UPDRS データに基づく疾患特性及びベースライン特性が類似していた。

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

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)
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 Table 9，M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）Table 13，M12-925 試験 CSR Table 11，Table 13。

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

項目	統計量	M12-921 試験 最大の解析対象集団 (N = 30)	M12-923 試験 最大の解析対象集団 [a] (N = 30)	M12-925 試験 最大の解析対象集団 (N = 5)
OFF 時間（単位：時間）	平均値（SD）	7.37 (2.263)	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)	7.46 (2.434)	8.52 (2.145)
UPDRS 総スコア	平均値（SD）	27.7 (15.53)	25.9 (14.67)	22.00 (14.089)
PDQ-39 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 = 統一パーキンソン病評価尺度
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。
a. 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の治験薬（経口製剤）の初回投与前に収集した値をベースラインとした。M12-925 試験から移行した被験者では，M12-923 試験のスクリーニング期の治験薬（経口製剤）の初回投与前に収集した値をベースラインとした。
相互参照：M12-921 試験 CSR Table 10，M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時）Table 14，M12-925 試験 CSR Table 23, Table 25 及び Table 27

2.7.3.3.1.3 既往歴及び神経学的既往歴

M12-921 試験で最も高頻度（被験者全体の 20%超）に報告された既往歴は，睡眠障害（25 名［80.6%］），慢性便秘（18 名［58.1%］），腰痛（11 名［35.5%］），眼疾患/障害（10 名［32.3%］）胃腸疾患の手術（10 名［32.3%］），筋骨格系疾患の手術（8 名［25.8%］），認知又は精神障害（7 名［22.6%］），振戦（7 名［22.6%］）であった（M12-921 試験 CSR Table 11）。また，M12-925 試験で最も高頻度（被験者全体の 20%超）に報告された既往歴は，胃潰瘍及び幻覚（各 2 名［25.0%］）であった（M12-925 試験 CSR Table 15）。

M12-923 試験は，M12-921 試験を完了又は M12-925 試験に参加した被験者が登録された継続投与試験であった。本試験で報告された既往歴及び神経学的既往歴は，M12-921 試験と類似していた（M12-923 試験[redacted] CSR［52 週時］Table 15）。

2.7.3.3.1.4 パーキンソン病の前治療薬

主な（20%超）パーキンソン病の前治療薬は，M12-921 試験では Sinemet®/メネシット（カルビドパ / レボドパ）（25 名［80.6%］），エンタカポン（15 名［48.4%］），ゾニサミド（12 名［38.7%］），アマンタジン（10 名［32.3%］），ロピニロール（9 名［29.0%］），及び マドパー，プラミペキソール，ロチゴチン（各 8 名［25.8%］）（M12-921 試験 CSR Table 12），M12-925 試験ではエンタカポン，セレギリン塩酸塩（各 5 名［83.3%］），塩酸アマンタジン（4 名［66.7%］），カベルゴリン，プラミペキソール二塩酸塩，ゾニサミド（各 3 名［50.0%］），クロナゼパム，Ledopsan，マドパー，メベンダゾール，Sinemet®（各 2 名［33.3%］）（M12-925 試験 CSR Table 18）。

M12-923 試験は，M12-921 試験を完了又は M12-925 試験に参加した被験者が登録された継続投与試験であった。本試験のパーキンソン病の前治療薬は，M12-921 試験と類似していた（M12-923 試験 [redacted] CSR［52 週時］Table 16）。

2.7.3.3.1.5 要約

M12-921 試験及び M12-925 試験ともに，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登録した。両試験に登録された被験者間に，人口統計学的特性及びベースライン特性の大きな差は認められなかった。

M12-923 試験は，M12-921 試験を完了又は M12-925 試験に参加した被験者が登録された継続投与試験であった。被験者のほとんどは M12-921 試験を完了した被験者であり，人口統計学的特性，ベースライン特性，既往歴及び神経学的既往歴，並びにパーキンソン病の前治療薬は M12-921 試験と類似していた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

アジア人（日本人を含む）を対象とした M12-921 試験，日本人を対象とした M12-925 試験，継続投与試験である M12-923 試験の各成績から，進行期パーキンソン病患者に対する LCIG 療法の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が証明された。

海外試験である S187-3-001/S187-3-002 試験の結果からは，進行期パーキンソン病患者を対象として，標準療法（LC 経口療法）と比べて，LCIG 療法で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果を裏付けるエビデンスが得られている。他の試験よりも多い被験者（300 名超）を対象として，約 1 年間（54 週間）にわたって行われた非盲検試験である S187-3-004 試験の結果からは，LCIG 療法の効果は長期的に維持されることが証明されている。また，S187-3-004 試験で観測された LCIG 療法の有効性及び効果の長期的維持は，参考試験とした非盲検試験である S187-3-003 試験結果によっても裏付けられている。

第 III 相評価試験（M12-921 試験，M12-923 試験）及び海外の第 III 相試験の有効性評価項目は OFF 時間の減少であった。主要な試験である M12-921 試験の結果からは，PEG-J を介して LCIG 療法を受けた被験者の場合，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間はベースラインから投与 12 週時にかけて有意に減少したことが証明された（–4.64 時間，$P < 0.001$）。この標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の改善は，LCIG 療法の投与 2 週時で統計学的に有意であり，試験期間を通じて最長 12 週間にわたって維持された（平均変化量の範囲：–4.02～-5.09 時間，$P < 0.001$）。OFF 時間が LCIG 療法によって減少したため，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が増加し（5.58 時間，$P < 0.001$），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間は増加しなかった（–1.00 時間，$P = 0.032$）。

延長試験である M12-923 試験の場合では，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間が，ベースラインから少なくとも治療を 52 週間行った後まで（M12-921 試験から継続している被験者の場合，M12-921 試験の 12 週間の治療期間を含む），統計学的に有意に平均 4.28 時間減少（改善）した。この標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の改善は，LCIG 療法の投与 2 週時で統計学的に有意であり，試験期間を通じて維持され，投与 2 週時（30 名）から投与 64 週時（10 名）にかけて認められた（$P < 0.001$，図 2.7.3-8）。パーキンソン病症状日誌のデータに基づいて評価すると，この OFF 時間の減少は，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加を伴っていたが（4.64 時間，$P < 0.001$），日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間の増加は伴わなかった（–0.36 時間，$P = 0.342$）。

これらの有効性の結果は，他の集団を対象として行われた海外の LCIG の先行試験の結果と類似しており，比較対照試験である S187-3-001/S187-3-002 試験で LCIG 療法を受けた被験者の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の平均減少（改善）量は 4.04 時間であり，また非盲検試験である S187-3-004 試験の投与 12 週時の平均減少量は 3.93 時間である。この OFF 時間の減少は，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加を伴っており，主要な比較対照試験である S187-3-001/S187-3-002 試験でも同様の所見が認められた。この改善は，試験期間を通じて，パーキンソン病の症状に対してレボドパ / カルビドパ療法のみ必要としていた被験者の大半（75%超）で認められた。

パーキンソン病症状日誌のデータに基づく結果は，他の副次的評価項目の解析から得られた好ましい結果によって更に裏付けられた。運動症状が LCIG 療法によって改善したため，生活の質も改善した。M12-921 試験の場合，PDQ-39 総スコアの平均変化量に基づくと，被験者の症状が投与 12 週に統計学的に有意に改善していることが証明されると共に（–12.0，$P < 0.001$），CGI-C と PGI-C 反応の相関関係も認められた。延長試験である M12-923 試験の場合，PDQ-39 の平均変化量に基づくと，被験者の症状が最終評価時点で統計学的に有意に改善した（–8.4，$P < 0.001$）。海外の試験の場合，PDQ-39，CGI-I，UPDRS に基づくと，被験者の症状は改善した。

表 2.7.3-30.　　第 III 相試験の有効性評価項目

評価項目	ベースラインからの平均変化量 (±SD)			
	評価試験		評価試験	
	M12-921 試験 (N = 29)	M12-923 試験 (N = 30)	S187-3-004 試験 (N = 321)	
	投与 12 週時	投与 52 週以降の最終評価時 [a]	投与 12 週時	エンドポイント
標準化した 1 日あたりの OFF 時間（時間）	–4.64 ± 2.992 < 0.001	–4.28 ± 3.193 < 0.001	–3.93 ± 3.22 < 0.001	–4.44 ± 2.89 < 0.001
標準化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（時間）	5.58 ± 3.607 < 0.001	4.64 ± 3.263 < 0.001	4.54 ± 3.64 < 0.001	4.80 ± 3.42 < 0.001
標準化した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間（時間）	–1.00 ± 2.383 0.032	–0.36 ± 2.062 0.342	–0.61 ± 2.65 < 0.001	–0.36 ± 2.77 0.023
UPDRS 総スコア	–4.8 ± 13.29 0.056	2.1 ± 15.17 0.447	–14.4 ± 16.8 < 0.001	–11.7 ± 18.3 < 0.001
PDQ-39 総スコア	–12.0 ± 11.50 < 0.001	–8.4 ± 11.57 < 0.001	–9.9 ± 14.8 <0.001	–6.9 ± 14.1 < 0.001

a.　投与 52 週の中間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：M12-921 試験 CSR Table 16, Table 20, Table 24, M12-923 試験 [redacted] CSR（52 週時）Table 20, Table 22, Table 23, Table 24, S187-3-004 試験 CSR Table 10, Table 11, Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.4.1, Table 14.2__1.5.1, Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__4.1.1

2.7.3.3.2.1　要約

LCIG 投与により，統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるパーキンソン病症状の改善が認められた。パーキンソン病症状日誌のデータを評価した結果，OFF 時間の減少に加え，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間の増加も認められ，運動症状が改善したことが示されたが，この症状改善効果は，パーキンソン病患者の臨床症状及び日常生活動作を評価する

評価尺度として有用性が証明され，広く使用・認知されている各種尺度における改善効果からも裏付けられた。

主要試験の M12-921 試験で得られた投与 12 週時の有効性データは，実薬対照試験の海外 S187-3-001/S187-3-002 試験（評価試験）で確立された，LCIG の LC 経口投与よりも優れた有効性を裏付けるものであった。有効性の評価尺度の種類を問わず，LCIG 投与時に認められた治療効果の大きさは，いずれの試験でも同程度であった。評価試験における有効性データの主な比較結果を以下に示す。

- 主要試験（M12-921 試験）の LCIG 群で，PEG-J 投与後 12 週時に認められた統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OFF 時間の減少効果及び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 時間の増加効果は，実薬対照試験（S187-3-001/S187-3-002 試験）及び非盲検長期投与試験（S187-3-004 試験）で認められた効果と同程度であった。
- M12-921 試験を完了した全被験者 28 名が，継続投与試験の M12-923 試験に移行して LCIG の投与を継続することを選択した。主要試験の M12-921 試験でも LCIG の 12 週間投与時に認められた確かな有効性は，継続投与試験の M12-923 試験でも持続した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

評価試験とした第 III 相試験（M12-921 試験及び M12-923 試験），並びに評価試験とした海外 S187-3-001/S187-3-002 試験及び S187-3-004 試験を対象に，OFF 時間の変化量の部分集団解析を実施した。M12-921 試験，M12-923 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験では，性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上）及び民族（M12-921 試験及び M12-923 試験：日本人，台湾人，韓国人）又は国（S187-3-001/S187-3-002 試験：米国，米国以外）別に部分集団解析を実施した。この 3 試験の部分集団解析の結果から，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間の改善効果に年齢，性別及び民族／国による影響はなく，その効果は全試験で同程度であったことが示された（表 2.7.3-31）。

S187-3-004 試験では，ベースラインに使用していたパーキンソン病治療薬の薬剤数（2 剤以下の被験者，3 剤以上の被験者）別に，OFF 時間の変化量の部分集団解析を実施した。2 剤以下の被験者では，ベースライン（n = 188）の平均 OFF 時間は 7.03 時間であったが，エンドポイント（n = 184）では 4.58 時間の減少（95% CI：−5.00 – −4.15，$P < 0.001$）が認められた。3 剤以上の被験者では，ベースライン（n = 128）の平均 OFF 時間は 6.33 時間であったが，エンドポイント（n = 123）では 4.24 時間の減少（95% CI：−4.74 – −3.74，$P < 0.001$）が認められた。

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

	アジア国際共同評価試験 [a]				海外評価試験 [b]	
	M12-921 試験		M12-923 試験 [c,d]		S187-3-001/S187-3-002 試験	
	N = 29		N = 30		N = 36	
性別						
男性	12	–4.43	13	–4.25	24	–3.84
女性	17	–4.79	17	–4.30	11	–4.27
年齢						
65 歳未満	20	–4.79	21	–4.43	20	–4.24
65 歳以上	9	–4.31	9	–3.92	15	–3.76
民族／国						
日本人	21	–4.37	23	–3.94	–	–
台湾人	4	–5.00	3	–7.49	–	–
韓国人	4	–5.71	4	–3.84	–	–
米国	–	–	--	–	28	–3.24
米国以外	–	–	--	–	7	–4.59

a. ベースラインからの平均変化量
b. 最小二乗平均値（LS mean）変化量
c. ベースライン値は，M12-921 試験から PEG-J 投与を継続した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期間における経口治験薬の初回投与前に収集した最終測定値とし，M12-925 試験から登録された被験者では，M12-923 試験のスクリーニング期間における経口治験薬の初回投与前に収集した最終測定値とした。
d. 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: M12-921 試験 CSR Table 25, M12-923 試験[redacted] CSR（52 週時） Table 27, S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR Table 14.2__1.1.14.1, Table 14.2__1.1.14.2, Table 14.2__1.1.14.3

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 申請用法・用量

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

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

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

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与開始時は，原則として入院管理下で十分な観察を行い，患者毎の適切な投与量を決定すること。
2. 本剤は専用のポンプ（CADD-Legacy 1400 ポンプ）及びチューブ等（アッヴィ PEG キット及びアッヴィ J チューブ）を使用して投与すること。
3. 胃瘻造設前に本治療システムが患者に適合することを確認するため，専用の経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）を使用した，本剤の短期間の経鼻空腸内投与を考慮すること。
4. 本剤の投与時間は日中の 16 時間以内とすること。本剤投与終了後の夜間及び就寝後にパーキンソン病の症状管理が必要な場合は，経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を用いて管理を行うこと［日中 16 時間を超えて投与したとき，及び夜間の就寝中に投与したときの有効性及び安全性は確立していない］
5. 本剤開始前までに，使用中の全てのレボドパ含有製剤を経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤に切り替え，経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量をもとに本剤投与開始日の投与量を決定すること。その他のパーキンソン病治療薬は，本剤開始前までに可能な限り中止することが望ましいが，やむを得ず本剤と併用する場合には，当該薬剤の用量を漸減し，本剤の用量調整中は当該薬剤の用量を変更しないこと。なお，併用薬を中止する場合は各薬剤の添付文書を参照し，必要に応じて用量を漸減すること。
6. 朝の投与は以下に従い行うこと。

1）本剤投与開始日の朝の投与量

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

前日朝のレボドパ量	本剤投与開始日の朝の投与量
0 – 200 mg	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.8÷20（mg/mL）］（mL）
201 – 399 mg	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.7÷20（mg/mL）］（mL）
400 mg 以上	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.6÷20（mg/mL）］（mL）

2）チューブ充填量

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

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

3）用量調整

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

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

7. 持続投与は以下に従い行うこと。

1）本剤投与開始日の持続投与速度

前日に使用したレボドパ量に応じ，下式に従って算出すること。

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

2）用量調整

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

8. 追加投与を行う場合には，以下に従い行うこと。

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

2.7.3.4.2 非臨床データ

非臨床でのレボドパ及びカルビドパの作用は，これまでに十分明らかとなっている。LCIG システム使用時の推奨用法・用量に影響を及ぼすような，用量反応関係又は血中濃度反応関係に関する新たな非臨床データはない。

2.7.3.4.3 用量の設定と反応

レボドパ及びカルビドパの用量範囲及び用量反応関係に関するデータは，これまでに十分検討されている。

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

2.7.3.4.3.1.1 背景

投与方法及び用法・用量の設定根拠（臨床現場での用法・用量を調整，迅速な増量が必要な場合の対応）は，国内第 II/III 相評価試験に基づき考慮された。

2.7.3.4.3.1.2 推奨用法・用量を裏付ける第 II/III 相試験

進行期パーキンソン病患者に対する LCIG の用量は，2.7.3.2 項で述べられているように，評価試験である 3 つの第 II/III 相試験（M12-921 試験，M12-923 試験及び M12-925 試験）の評価結果に基づいて選択した。

2.7.3.4.3.1.3 用量の決定及び投与方法

LCIG の用法・用量は，国内第Ⅱ相臨床試験（M12-925 試験）及び日本，韓国，台湾で実施した第Ⅲ相臨床試験（M12-921 試験及び M12-923 試験）の結果に基づき設定した。

M12-925 試験

M12-925 試験は，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ために本邦で実施した第 II 相臨床試験である。本試験において，LCIG は注入ポンプを用い，N-J チューブを介して小腸内に投与された。LCIG 投与開始前の導入観察期間では，それまで患者が服用していたすべてのパーキンソン病治療薬を経口 LC 製剤単独治療に切り替え，経口 LC 製剤に含まれるレボドパ用量を基に LCIG 投与開始日の投与量を決定した。1 日総投与量は「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類からなり，個々に調整した。LCIG 治療期 21 日間を通して，LCIG の投与量は，被験者の症状（有効性及び安全性）に基づき，個々の被験者に最適となるように治験責任医師により調整された。LCIG は，1 日当たり 16 時間にわたって投与され，N-J チューブは就寝前に注入ポンプから外した。その後，N-J チューブは十分な量の微温湯（10 mL 以上）を用いてフラッシングを行った。なお，1 日の平均レボドパ投与量は 1370 mg であった（2.7.2.2.1 項）。

朝の投与

朝の投与は，レボドパの血漿中濃度が治療ウィンドウ内に速やか（10 分から 30 分以内）に到達するように，注入ポンプよりボーラス投与した。総投与量は，通常 5-10 mL（レボドパ 100 - 200 mg）で，15 mL（レボドパ 300 mg）を超えないこととした。LCIG 治療期開始日の LCIG 朝の投与は，ベースライン評価日の朝に服用した経口 LC 製剤に含まれるレボドパ用量に応じ，表 2.7.3-32 に示す割合のレボドパを含む LCIG を投与した。

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

ベースライン評価日（Day -1）の朝の経口レボドパ用量（mg）	ベースライン評価日（Day -1）の朝の経口レボドパ用量に対する LCIG 治療期開始日（Day 1）の LCIG 朝の投与に含まれるレボドパ用量の割合
0 – 200	80%
201 – 399	70%
400 以上	60%

なお，LCIG 治療期を通して，投与開始時に N-J チューブ内を満たす必要があるため，LCIG の朝の投与量を追加（4.5 mL，レボドパ 90 mg）した。

LCIG 治療期は，LCIG 治療期終了日（Day 21）を除き，前日の有効性及び安全性を基に，朝の投与量を 0.5 - 1.0 mL（レボドパ 10 - 20 mg）の単位で増減した。

持続投与

持続投与量はレボドパとして 2 mg/時間（0.1 mL/時間）単位で調整した。用量は，以前服用していたレボドパの 1 日用量に基づいて計算し，個々に調整した。

持続投与量は 1 - 10 mL/時間（レボドパ 20 - 200 mg/時間）の範囲であり，通常は 2 - 6 mL/時間（レボドパ 40 - 120 mg/時間）であった。まれに，より高用量が必要になる場合があった。

LCIG 治療期開始日の持続投与量は，被験者のベースライン評価日における経口レボドパの 1 日総投与量から朝の投与量及び N-J チューブ内を満たすための用量（4.5 mL）を差し引いて算出した。その後，残りの総投与量の 90%の量を計算し，その量を 16 時間かけて投与した。

経口レボドパの 1 日総投与量の算出には，日中の 16 時間（例えば，6 時から 22 時）の間に服用した経口 LC 製剤に含まれるレボドパ用量のみを対象とし，夜間の服用量は含めない。

上述を，持続投与量の算出式としてまとめると，以下のようになる。

$$\frac{(\text{「Day -1のレボドパ1日総用量*」} - \text{「Day -1の朝の経口レボドパ用量」} - \text{「経鼻空腸チューブ内量(90 mg)」}) \times 0.9}{20\ \text{mg} \times 16\text{時間(午前6時} \sim \text{午後10時までの投与時間)}}$$

*:「ベースライン評価日のレボドパ1日総用量」には，夜間(午後10時から翌朝6時まで)服用したレボドパ用量は含めない。

追加投与

被験者が日中に運動低下状態に陥った場合，必要に応じて追加投与を行った。追加投与量は 1.0 mL（レボドパ 20 mg）から開始し，通常 0.5 - 2.0 mL（レボドパ 10 - 40 mg）の範囲で個々に変更した。被験者の状態によっては，より高用量が必要な場合があった。追加投与を 1 日複数回行う場合には，1 時間以上間隔をあけた。追加投与が 1 日 5 回を超えて必要となる場合には，持続投与量の増量を検討することとした。

本試験でのLCIGの用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIGの用法・用量の選択

レボドパの至適用量は，個々の被験者によって大きく異なることから，本治験における LCIG の開始用量は，最適に調整したベースライン評価日（Day −1）の経口 LC 製剤に含まれるレボドパ用量を基に決定し，その後，被験者の症状（有効性及び安全性）に基づき，個々の被験者に最適となるようにLCIGの用量を調整した。

LCIG 治療期開始日の朝の投与量に含まれるレボドパ用量算出（表 2.7.3-32）の根拠は，以下の通りである。

- 本治験が本邦で実施する初めてのLCIGの治験であること
- 本剤は経口 LC 製剤に比べて約 2.5 倍のカルビドパ（レボドパ / カルビドパ水和物の配合比は本剤で 4：1，レボドパ / カルビドパの配合比は経口 LC 製剤で 10：1）を含有しており，LCIG 投与時では全身でのレボドパの分解が少ないと考えられること
- 本剤はレボドパの吸収部位近くの空腸上部に直接投与されるため，経口 LC 製剤投与時と比べてレボドパの吸収が短時間で行われ，血中濃度が上昇すると予測されること。

特に高用量投与時の被験者の安全性を考慮し，上記の基準を設定した。

LCIG 治療期開始日の持続投与量は，本治験が日本人を対象として初めて実施する治験であり，LCIG 治療期開始日の朝の投与と同様に，被験者の安全性に十分に考慮する必要があると考えられることから，ベースライン評価日のレボドパ 1 日総投与量（朝の投与量を除く）の 90%のレボドパ用量をLCIGの日中16時間の持続投与の初回用量として算出した。

M12-921 試験

M12-921 試験は，既存治療で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ことを目的とした第 III 相臨床試験で，日本，韓国，台湾で実施した。

本試験において，LCIG は注入ポンプを用いて直接投与した。また，胃瘻造設前に本治療システムが患者に適合することを確認するため，N-J チューブによる本剤の短期間の投与を開始した。N-J チューブからの投与期間は被験者毎に異なるが，平均 6.9 日間であった（M12-921 試験 CSR Table 26）。この後， PEG-J を介して小腸内に本剤を投与した。PEG-J からの投与期間は 12 週間とした。LCIG の 1 日総投与量は，M12-925 試験と同様に「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類を個々に調整し決定した。

LCIG の N-J チューブからの投与開始時の 1 日の総投与量は，投与開始前の 1 日 16 時間にあたるレボドパ / カルビドパ水和物（治験薬）に含まれるレボドパ用量を基に算出した。なお，M12-925 試験では，N-J チューブのフラッシングを必要としたため，LCIG 投与開始時の持続投与量は，経口レボドパの 1 日総投与量から朝の投与量及び N-J チューブ内を満たす用量を差し引いて算出したが，M12-921 試験では，過量投与の危険性を考慮し N-J チューブのフラッシングは実施していないため，LCIG 投与開始時の持続投与量は，N-J チューブ内を満たす用量を差し引かず，以下の通り算出した。

$$\frac{(\text{「Day-1 のレボドパ 1 日総用量*」} - \text{「Day-1 の朝の経口レボドパ用量」}) \times 0.9}{20\text{mg} \times 16\text{時間}}$$

*：「ベースライン評価日のレボドパ 1 日総用量」には，夜間服用したレボドパ用量は含めない

PEG-J チューブは 1 日の LCIG 投与終了時に十分な量の飲用水（20 mL 以上）を用いてフラッシングを行った。12 週間の PEG-J 投与期間における，各来院日に調査した 1 日の平均レボドパ総投与量は，1206 mg －1259 mg の範囲であった（M12-921 試験 CSR Table 31）。

本試験での LCIG の用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIG の用法・用量の選択

本試験における LCIG の用法・用量は，国内第Ⅱ相臨床試験（M12-925 試験）の日本人の薬物動態及び忍容性をもとに決定した。M12-925 試験における血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は，レボドパ / カルビドパ水和物投与時に比べ少なく，日本人及び白人におけるレボドパ及びカルビドパ曝露量は同程度であった。また，進行期パーキンソン病患者の運動症状に対する有効性は，海外で実施された第Ⅲ相臨床試験で確認されていたことから，国内第Ⅱ相臨床試験の投与量をもとに，第Ⅲ相臨床試験（M12-921 試験）の用法・用量を設定した。LCIG の用法については，当該治療システムによる進行期 PD 患者の治療は長期にわたることが予想されるため，長期使用に適した PEG-J からの投与とした。ただし，PEG-J の留置前に，患者にとって LCIG の投与

が好ましいことを確認するため，N-J チューブによる短期間の投与を行った後，PEG-J による投与を開始することとした。

M12-923 試験

M12-923 試験は，既存治療で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として，LCIG の長期投与による安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 III 相長期投与試験で，日本，韓国，台湾で実施した。

当該試験には，M12-921 試験を完了した被験者，あるいは日本で実施した第 II 相臨床試験である M12-925 試験に参加し，本治験のすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しない被験者が，当該試験に登録された。

本試験において，LCIG は，M12-921 試験と同様に，注入ポンプを用い PEG-J を介して小腸内に直接投与した。なお，M12-925 試験を完了した被験者は，当該試験においては，治験総括医師の判断で N-J 投与期の省略を可能とした。

LCIG の 1 日の総投与量は，M12-921 試験と同様に「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類が被験者ごとに調整された。M12-925 試験から登録された被験者の LCIG 投与開始時の 1 日の総投与量は，M12-921 試験と同様に，投与開始前の 1 日 16 時間にあたるレボドパ / カルビドパ水和物（治験薬）に含まれるレボドパ用量を基に算出した。なお，最終来院時（投与 52 週時以降）までの各来院日に調査した 1 日のレボドパ平均総投与量は，1073 mg～1268 mg の範囲であった（M12-923 試験中間 CSR［52 週時］Table 33）。

本試験での PEG-J からの投与は，本剤承認時まで継続可能であり，本試験は現在進行中である。

本試験での LCIG の用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIG の用法・用量の選択

本試験は M12-921 試験及び M12-925 試験から続く継続試験であるため，用法及び用量は M12-921 試験及び M12-925 試験と同様とした。M12-921 試験から移行した被験者の本剤の用法及び用量は，M12-921 試験で投与されていた用量に基づいた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1 非臨床データ

LCIG の効果の持続及び / 又は耐薬性に関する新たなデータはない。

2.7.3.5.2 臨床データ

2.7.3.2 項で述べられているように，M12-923 試験による中間結果では，M12-921 試験における 12 週間の治療及び M12-923 試験における 12 週間の治療を含む 52 週間以上の治療期間中に，LCIG の有効性及び効果の持続がもたらされた。

M12-923 試験は，アジア人被験者 30 名を対象に少なくとも 52 週間かけて実施した（M12-921 試験完了者は M12-921 試験における 12 週間の曝露を含む）。「OFF」時間の臨床的に意味のある減少（–4.28 時間）が，少なくとも 52 週間の治療後に観察された。効果は，2 週目から 64 週目まで持続した（範囲：–4.27～–5.50 時間）。「OFF」時間の減少（–4.28 時間）は，「ON」時間の増加を伴った。2.7.3.2 項で述べられているように，被験者数が多い参考試験である S187-3-003 試験及び評価試験である S187-3-004 試験では，有効性の維持に関するさらなるエビデンスが得られている。

2.7.3.6 引用文献

1. Calne DB, Reid J, Vakil S, et al. Idiopathic Parkinsonism Treated with an Extracerebral Decarboxylase Inhibitor in Combination with Levodopa. British Medical Journal. 1971, 3, 729-732.
2. Nutt JG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa. Mov Disord, 2008, 23: S580–S584.
3. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. Mov Disord. 1999;14:911-3.
4. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. Clin Neuropharmacol. 2000;23(2):75-81.
5. Hauser RA, Deckers F, Lehert P. Parkinson's disease home diary : further validation and implications for clinical trials. Mov Disord. 2004;19:1409-13.
6. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Qual Life Res. 1995;4:241-8.
7. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39 : a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. J Neurol. 1998;245 Suppl 1:S10-4.
8. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. Mov Disord. 1994;9(1):76-83.
9. Fahn S, Elton RL; UPDRS Program Members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In : Fahn S, Marsen CD, Goldstein M, et al, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease. Macmillan Healthcare Information. 1987;2:153-63,293-304.
10. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised. Rockville, MD : US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration. NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976:534-7. DHEW publication number ADM 76-338.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-33. 有効性評価項目の定義

評価尺度	有効性の評価項目	計算方法	範囲 / 優劣の方向
パーキンソン病症状日誌：日誌記録日に，0.5 時間ごとに計 48 回記録する。被験者に対し，0.5 時間ごとに「睡眠の状態」，「OFF」，「ジスキネジアを伴わない ON」，「日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON」又は「日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON」のいずれの状態にあったか記録するよう指導した。起きている時間（単位：時間）とは，「OFF」，「ジスキネジアを伴わない ON」，「日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON」又は「日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON」の状態で過ごした時間とする。OFF 時間及び各種 ON 時間は，一般的な 1 日の生活時間と 1 日 16 時間の投与が必要な LCIG の用法・用量を考慮して，起きている時間を 16 時間として補正している。	OFF 時間（単位：時間）	「OFF 時間」にチェックした回数 * 0.5	0–24 / 低いほど良好な状態
	ジスキネジアを伴わない ON 時間（単位：時間）	「ジスキネジアを伴わない ON」にチェックした回数 * 0.5	0–24 / 高いほど良好な状態
	日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間（単位：時間）	「日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間」にチェックした回数 * 0.5	0–24 / 高いほど良好な状態
	日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間（単位：時間）	「日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間」にチェックした回数 * 0.5	0–24 / 低いほど良好な状態
	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）	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	0–24 / 高いほど良好な状態
	「睡眠の状態」の時間（単位：時間）	「睡眠の状態」にチェックした回数 * 0.5	0–24 / 優劣の方向なし
	標準化した OFF 時間（単位：時間）	OFF 時間 / 起きている時間 * 16	0–16 / 低いほど良好な状態
	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 ON 時間（単位：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 / 起きている時間 * 16	0–16 / 高いほど良好な状態
	ジスキネジアを伴わない標準化した ON 時間（単位：時間）	ジスキネジアを伴わない ON 時間 / 起きている時間 * 16	0–16 / 高いほど良好な状態
	日常生活に支障のないジスキネジアを伴う標準化した ON 時間（単位：時間）	日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間 / 起きている時間 * 16	0–16 / 高いほど良好な状態
	日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した ON 時間	日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間 / 起	0–16 / 低いほど良好な状態

評価尺度	有効性の評価項目	計算方法	範囲 / 優劣の方向
	（単位：時間）	きている時間 * 16	
PDQ-39：全部で 39 項目。各項目を 5 段階のスケールで採点（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］）。	PDQ-39 総スコア	全 39 項目の合計 /156 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「運動能力」のスコア	項目 1–10 の合計 /40 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「日常生活動作」のスコア	項目 11–16 の合計 /24 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「情動的健康」のスコア	項目 17–22 の合計 /24 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「恥辱感」のスコア	項目 23–26 の合計 /16 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「社会的支援」のスコア	項目 27–29 の合計 /12 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「認知能力」のスコア	項目 30–33 の合計 /16 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「コミュニケーション」のスコア	項目 34–36 の合計 /12 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
	「身体的苦痛」のスコア	項目 37–39 の合計 /12 * 100	0–100 / 低いほど良好な状態
PGI-C：7 段階のスケールで採点（1＝非常に良くなった，2＝良くなった，3＝やや良くなった，4＝変化なし，5＝やや悪くなった，6＝悪くなった，7＝非常に悪くなった）。	PGI-C スコア及びレスポンダー区分	7 段階スケールでの実測値	1–7 / 低いほど良好な状態
CGI-I：7 段階のスケールで採点（1＝非常に良くなった，2＝良くなった，3＝やや良くなった，4＝変化なし，5＝やや悪くなった，6＝悪くなった，7＝非常に悪くなった）。	CGI-I スコア	7 段階スケールでの実測値	1–7 / 低いほど良好な状態

評価尺度	有効性の評価項目	計算方法	範囲 / 優劣の方向
UPDRS：全部で 42 項目。 第 I 部（項目 1–4）， 第 II 部（項目 5–17）， 第 III 部（項目 18–31）及び 第 IV 部（項目 32–42）。項目 35–38 及び 40–42 は 2 段階（0 及び 1）で採点し，その他の項目はすべて 5 段階（0–4）で採点。	第 I 部のスコア	項目 1–4 の合計	0–16 / 低いほど良好な状態
	第 II 部のスコア	項目 5–17 の合計	0–52 / 低いほど良好な状態
	第 III 部のスコア	項目 18–31 の合計。ただし，項目 20–26 は 1 項目につき複数の部位を評価するため，得られる回答は計 27 個になる。	0–108 / 低いほど良好な状態
	総スコア（第 I，II，III 部）	第 I 部，第 II 部，第 III 部のスコアの合計	0–176 / 低いほど良好な状態
	第 IV 部のスコア	項目 32–42 の合計	0–23 / 低いほど良好な状態
	第 IV 部のジスキネジア関連のスコア	項目 32–34 の合計	0–12 / 低いほど良好な状態