TVP-1012/232 において、本剤 1、2 mg 又はプラセボ錠を 6 ヵ月間投与されたパーキンソン病患者にチラミンを経口投与したときの影響を検討した。本剤 1 mg 群ではチラミンの影響はみられなかった。

TVP-1012/133 試験の治療期 26 週までを完了した被験者 55 例（本剤 0.5 mg 群 22 例、本剤 1 mg 群 13 例及びプラセボ群 22 例）を対象に、塩酸チラミン 50 mg の負荷投与を実施した。投与量の増加に応じた収縮期血圧が上昇した被験者の増加傾向はみられなかった。

以上より、本剤のチラミンに対する感受性は本剤の用量に依存して増加していること及び用量が高くなるほど MAO-B に対する選択性が相対的に低くなっていることが示唆されたが、いずれの試験においても本剤 1 mg 投与時とプラセボ投与時、又は同じ選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリン 1 日 10 mg 投与時ではチラミンに対する感受性に違いはみられなかった。

(2) DHPG の血漿中濃度

TVP-1012-120-TYR 試験において、健康成人に本剤 1、2、4 及び 6 mg を 1 日 1 回 14 日間、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン 15 mg を 1 日 3 回 14 日間又はセレギリン 5 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの DHPG（MAO-A により生成されるノルアドレナリンの代謝物）の血漿中濃度を測定した。非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン群及び選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリン群では、DHPG の血漿中濃度の低下がみられた。MAO-A 阻害活性はセレギリン群と比べてフェネルジン群で高かった。本剤 1 mg を 14 日間投与したときの DHPG の血漿中濃度は、プラセボ群と同程度であった。一方、本剤 4 及び 6 mg を 14 日間投与したときの DHPG の血漿中濃度は低下がみられ、DHPG の血漿中濃度は本剤の用量依存的に低下する傾向が示された。

同様に TVP-1012-P94159 試験において、健康成人に本剤 1、2 mg 又はセレギリン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの DHPG の血漿中濃度を測定し、本剤群では、本剤投与の有無にかかわらず DHPG の血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。一方、セレギリン 10 mg 群では、セレギリン投与時における DHPG の血漿中濃度のわずかな低下がみられた。

2.7.2.3.3.3 QT 延長作用

TQT-TVP1012-121 試験において、健康成人を対象に本剤 1、2 及び 6 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した場合の QT 延長作用について検討した。プラセボ対照とし、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg の単回投与群も設定した。主要評価項目である QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側 90%CI の上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で 10 ms 未満であった。陽性対照のモキシフロキサシン群では、プラセボ群との群間差の点推定値が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 12 評価時点、両側 90%CI の下限が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 11 時点（両側 90%CI の下限の範囲：5.5～11.9 ms）みられ、分析感度があることが示された。また、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の薬物動態／薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であり、心室再分極に対する本剤の影響がないことが示唆された。

なお、最新の Rasagiline mesylate PSUR（調査単位期間：2016 年 1 月 3 日～2017 年 1 月 2 日）（5.3.6-1）における製造販売後の報告では、MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA

Queries）Version[redacted]の「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」の狭域に該当する副作用はみられなかった。

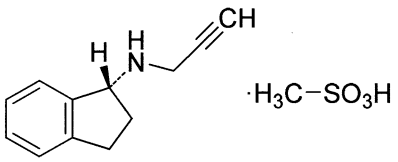
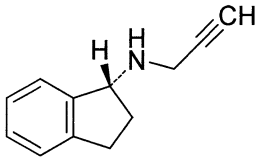
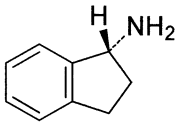
2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 41
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 97
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 108
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 126

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesylate ラサギリンメシル酸塩 （JAN）		原薬
ラサギリン	Rasagiline ラサギリン		フリー体
1-アミノインダン	-		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
C_{max}	maximum observed plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
COMT	catechol-*O*-methyltransferase〔カテコール-*O*-メチル基転移酵素〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
ITT	intention-to-treat
JAN	japanese accepted name〔（日本の）医薬品一般的名称〕
LOCF	last observation carried forward
MAO	monoamine oxidase〔モノアミン酸化酵素〕
MAO-B	monoamine oxidase type B〔モノアミン酸化酵素-B〕
MDS	movement disorders society〔パーキンソン病・運動障害疾患学会〕
PDQ-39	parkinson's disease questionnaire-39〔パーキンソン病 生活の質に関する質問票〕
PD-QUALIF	parkinson's disease quality of life scale
QOL	quality of life〔生活の質〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SE	standard error〔標準誤差〕
SS	steady state〔定常状態〕
$t_{1/2z}$	terminal elimination half-life〔見かけの終末消失相の消失半減期〕
t_{max}	time to reach C_{max}〔最高血漿中濃度到達時間（C_{max} に到達する時間）〕
TYR	tyramine〔チラミン〕
TYR30	tyramine dose associated with an increase from baseline in SBP of ≥ 30 mmHg maintained for at least 3 consecutive measurements in a period of 10 minutes or more〔3 回連続測定した収縮期血圧が 10 分以上にわたりベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量〕
UPDRS	unified parkinson's disease rating scale〔パーキンソン病統一スケール〕

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価は、国内でパーキンソン病患者を対象とした4試験（評価資料）、海外でパーキンソン病患者を対象とした3試験（評価資料2試験、参考資料1試験）の計7試験から検討した。

レボドパ非併用療法の有効性は、評価資料である国内で実施した第3相検証試験（CCT-001試験）、CCT-001試験からの継続試験である第3相継続長期投与試験（OCT-001試験）の計2試験、参考資料である海外で実施した第3相検証試験（232試験）を主な臨床試験として評価に用いた。OCT-001試験の評価は、原則として、先行試験であるCCT-001試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った。

レボドパ併用療法の有効性は、評価資料である国内で実施した第2/3相検証試験〔CCT-002試験（ブリッジング試験）〕及び第3相長期投与試験（OCT-002試験）の2試験、並びに海外で実施した第3相検証試験〔133試験（ブリッジング対象試験）〕及び第3相検証試験（122試験）の2試験の計4試験を主な臨床試験として評価に用いた。

レボドパ非併用療法の有効性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.7.3.1-1に、レボドパ併用療法の有効性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.7.3.1-2に示した。

（1）有効性評価

1）レボドパ非併用療法

国内では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験であるCCT-001試験、及びCCT-001試験からの継続長期投与試験であり、本剤1 mgをCCT-001試験に続き26週間投与した非盲検試験であるOCT-001試験に基づき有効性を検討した。

海外では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mg又は2 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験である232試験に基づき有効性を検討した。232試験では26週間の二重盲検試験（プラセボ対照期）の後、プラセボを投与された被験者を再度本剤に割り付け、26週間投与した実薬投与期を実施したが、本モジュールではプラセボ対照期のみを評価に用いた。

これらの臨床試験のうち、国内臨床試験であるCCT-001試験及びOCT-001試験は評価資料、海外臨床試験である232試験は参考資料とし、いずれも個々の臨床試験成績から有効性評価を行った。

CCT-001試験及びOCT-001試験の有効性の主な解析対象は、「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、それぞれ「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」及び「CCT-001試験において無作為化され、本剤を少なくとも1回以上投与された被験者」とした。

232試験の有効性の解析対象は、「ITT解析対象集団」とした。「ITT解析対象集団」の定義は、「無作為化されたすべての被験者」とした。

レボドパ非併用療法における主な有効性の評価項目として、CCT-001試験及びOCT-001試験では、MDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア、MDS-UPDRS Part II合計スコア及びMDS-UPDRS Part III合計スコアを用いた。232試験ではUPDRS Part I+Part II+Part III合計スコア、UPDRS Part II合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアを用いた。

2）レボドパ併用療法

国内では、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 又は 1 mg をプラセボを対照に 26 週間投与した二重盲検試験である CCT-002 試験、レボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg を 52 週間投与した非盲検試験である OCT-002 試験に基づき有効性を検討した。

海外では、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 又は 1 mg をプラセボを対照に 26 週間投与した二重盲検試験である 133 試験、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg 又はエンタカポンをプラセボを対照に 18 週間投与した二重盲検試験である 122 試験に基づき有効性を検討した。

これらの国内臨床試験及び海外臨床試験はいずれも評価資料とし、個々の臨床試験成績に基づき有効性評価を行った。

CCT-002 試験及び OCT-002 試験の有効性の解析対象は、「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、CCT-002 試験では「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」、OCT-002 試験では「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」とした。

133 試験及び 122 試験の有効性の解析対象は、「ITT 解析対象集団」とした。「ITT 解析対象集団」の定義は、133 試験及び 122 試験では「無作為化されたすべての被験者」とした。

レボドパ併用療法における主な有効性の評価項目として、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では 1 日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアを用いた。133 試験及び 122 試験では 1 日あたりの平均オフ時間、UPDRS Part II 合計スコア及び UPDRS Part III 合計スコアを用いた。

(2) ブリッジング試験による有効性成績の類似性の検討

有効性に関する海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性は、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、それぞれの臨床試験成績を比較し、主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、有効性成績（用量反応関係）の類似性を検討した。

CCT-002 試験及び 133 試験はいずれもプラセボを対照とし、本剤 0.5 mg 及び 1 mg の有効性の用量反応関係及び安全性を検討している。また、CCT-002 試験及び 133 試験の対象はそれぞれ「wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」としており類似している。よって、国内及び海外における有効性の用量反応関係及び安全性成績について類似性を検討することが可能と判断し、133 試験をブリッジング対象試験と位置付けた。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ非併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	最大の解析対象集団又はITT解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第3相	CCT-001 [評価資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤1 mg	126 117 （計）243	26週間	68	[redacted]～[redacted]	5.3.5.1-6
国内	第3相	OCT-001[1] [評価資料]	継続長期投与試験	早期パーキンソン病患者（CCT-001試験を完了した被験者）	多施設 非盲検	PA[2] AA[2]	95 117 （計）212	26週間（PA群）、52週間（AA群、CCT-001試験の投与期間も含む）	68	[redacted]～[redacted]	5.3.5.2-4
海外	第3相	232[3] [参考資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤1 mg 本剤2 mg	138 134 132 （計）404	26週間	32	[redacted]～[redacted]	5.3.5.1-7

1) OCT-001試験の評価は、原則として、先行試験であるCCT-001試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った
2) PA群：先行試験であるCCT-001試験でプラセボが割り付けられた群、AA群：CCT-001試験で本剤1 mgが割り付けられた群
3) 232試験はプラセボ対照期から有効性を検討

表 2.7.3.1-2　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	最大の解析対象集団又は ITT 解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第 2/3 相	CCT-002 [評価資料]	検証試験（ブリッジング試験）	Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	141 133 129 （計）403	26 週間	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-3
国内	第 3 相	OCT-002 [評価資料]	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 非盲検	本剤 1 mg	222 （計）222	52 週間	25	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
海外	第 3 相	133 [評価資料]	検証試験（ブリッジング対象試験）	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	159 164 149 （計）472	26 週間	57	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-4
海外	第 3 相	122 [評価資料]	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 ダブルダミー 無作為割付 プラセボ対照 エンタカポン参考対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg エンタカポン	229 231 227 （計）687	18 週間	74	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-5

(3) 試験デザイン及び評価項目

1) 試験デザイン

有効性評価に用いた試験のデザインを以下に示した。

① レボドパ非併用療法

i) 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

主な選択基準は、静止時振戦、無動・寡動及び筋強剛（筋固縮）のうち 2 つ以上の徴候がみられ、パーキンソン病と診断された者、観察期開始時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアが 14 以上の者、観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の者、観察期開始前 5 年以内にパーキンソン病と診断された者とした。

本剤の投与量は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。

主要評価項目は治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量〔治療期 26 週（LOCF）－観察期終了時〕、副次評価項目は各評価時点の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part I 合計スコア、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアとした。

治験期間は単盲検でプラセボを 2 週間投与した観察期の後、二重盲検の治療期 26 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-1 に示した。

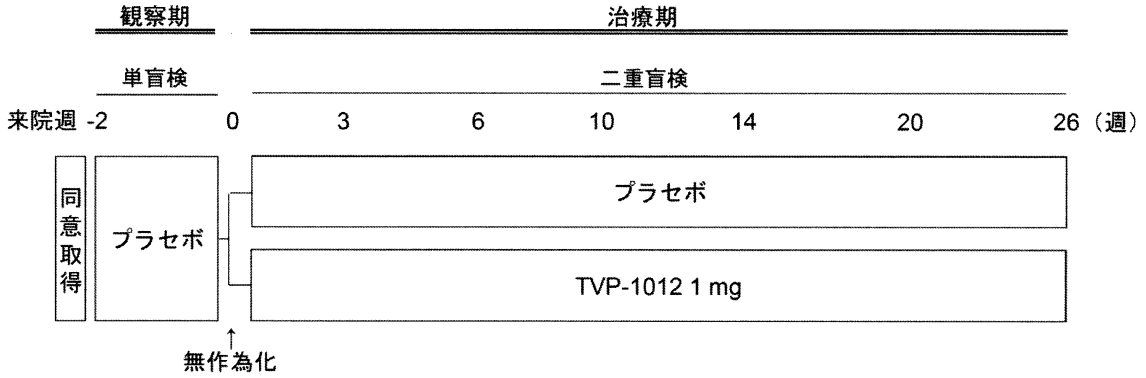


図 2.7.3.1-1　試験デザインの概略（CCT-001 試験）

ii) 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

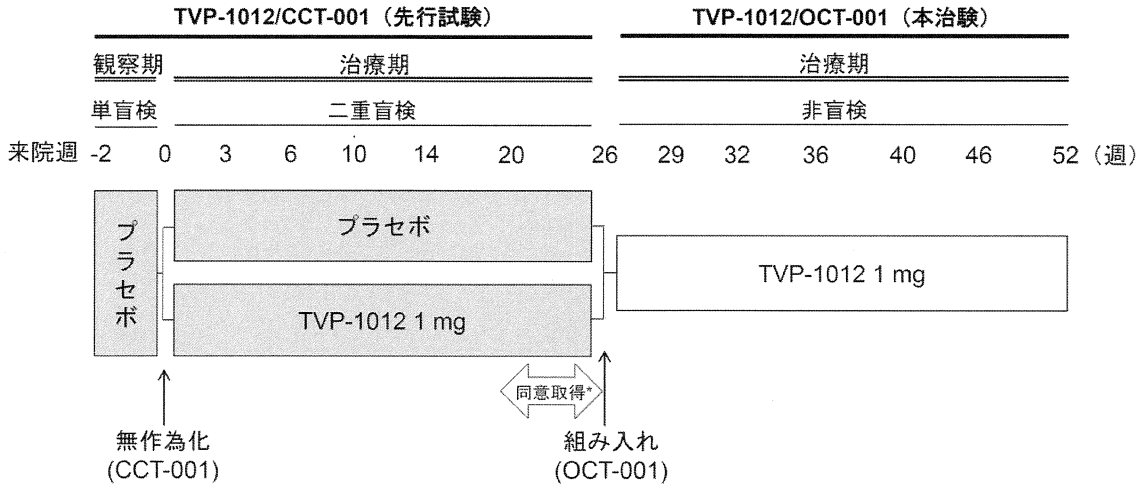
先行する CCT-001 試験の 26 週間の治療期を完了した日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を CCT-001 試験に続き 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。

主な選択基準は、先行試験を完了した者、先行試験において治験薬投与時の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者とした。

主要評価項目は有害事象、副次評価項目は臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重及び MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアとした。

治験期間は CCT-001 試験の 26 週間に引き続き治療期 26 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-2 に示した。



* CCT-001 試験の治療期 26 週（VISIT 8）の検査・観察・評価を実施する前に被験者の同意を取得した。本治験の参加に同意し、適格性基準を満たす被験者を組み入れ、VISIT 8 の翌日から本治験の治験薬投与を開始した。

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概略（OCT-001 試験）

iii） 第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

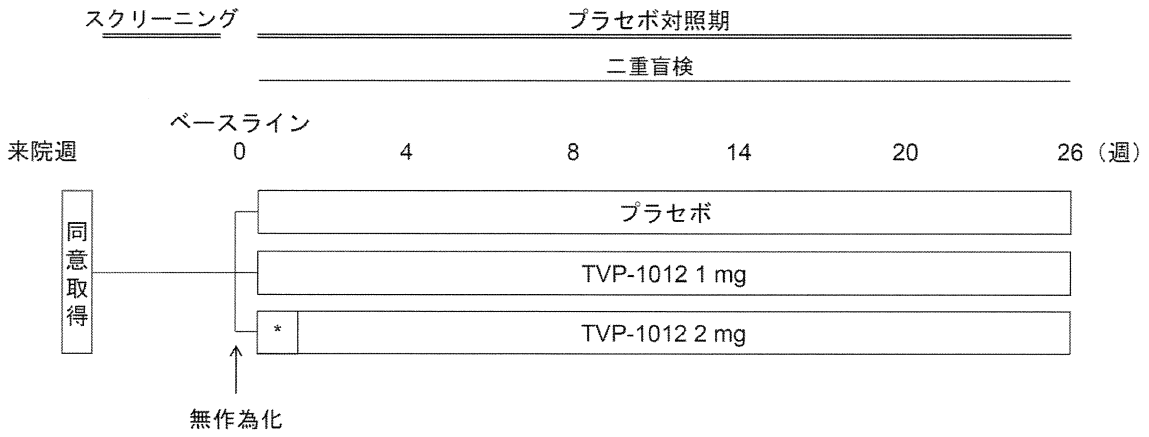
主な選択基準は、パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 3.0 以下（米国）又は 3.0 未満（カナダ）の者とした。

本剤の投与量は 1 mg 又は 2 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前に経口投与、プラセボ対照期の投与期間は 26 週間とした。

主要評価項目は治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（本剤 1 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群の比較）、副次評価項目は治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコア、UPDRS Part II 合計スコア及び UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量、レボドパ投与までの期間、治療期 26 週（LOCF）にレボドパ投与が不要だった被験者の割合、治療期 26 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類及び Scwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量とした。

治験期間はスクリーニング後、治療期 26 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-3 に示した。



* 本剤 2 mg 群は、Week1 は本剤 1 mg 錠を、Week2 以降は本剤 2 mg 錠を 1 日 1 回投与した。

図 2.7.3.1-3　試験デザインの概略（232 試験）

② レボドパ併用療法

i） 第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

Wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

主な選択基準は、UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者、観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 2～4 度の者、観察期開始時にレボドパを 6 ヵ月以上継続投与しており、かつ wearing off 現象がみられる者、及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上である者とした。

本剤の投与量は 0.5 mg 又は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。レボドパは、観察期開始時から観察期終了時までは一定の用法・用量（1 日 3 回以上投与）で投与し、観察期終了時から治療期 6 週の間は、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるレボドパの用法・用量の変更を可（レボドパの中止及び観察期開始時の 1 日投与量を超える増量は不可）とした。エンタカポンの用量は治療期 6 週までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。

主要評価項目は治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量、副次評価項目は 1 日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア並びに PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコアとした。

治験期間は観察期 2 週間、治療期 26 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-4 に示した。

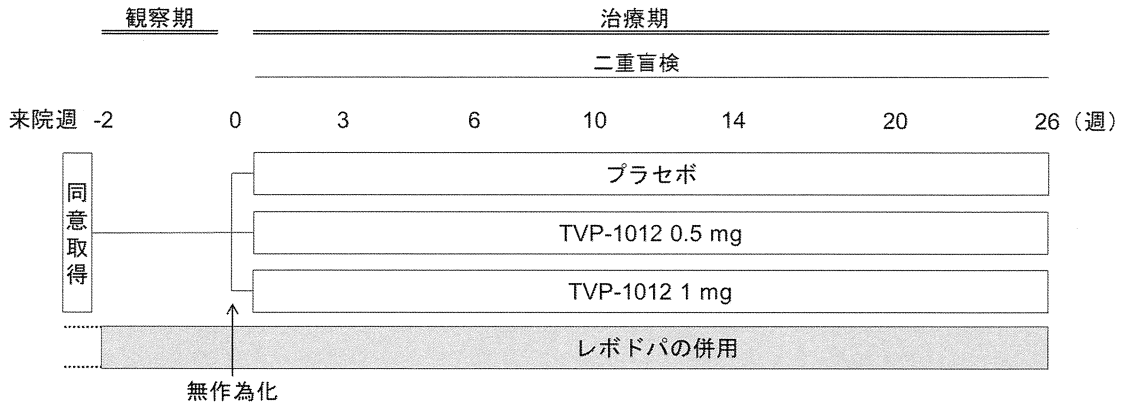


図 2.7.3.1-4　試験デザインの概略（CCT-002 試験）

ii）　第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

主な選択基準は、パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満の者、ベースライン前 14 日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパを投与している者、及び運動症状の日内変動があり、ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上である者とした。

本剤の投与量は 0.5 mg 又は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前に経口投与、投与期間は 26 週間とした。レボドパの用法・用量は治療期 6 週まで変更可としたが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。エンタカポンの用量は治療期 6 週までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。

主要評価項目は治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量、副次評価項目は臨床全般改善度、UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量、UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量及び治療期終了時における QOL スケールである PD-QUALIF のベースラインからの変化量とした。

治験期間はスクリーニング後、治療期 26 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-5 に示した。

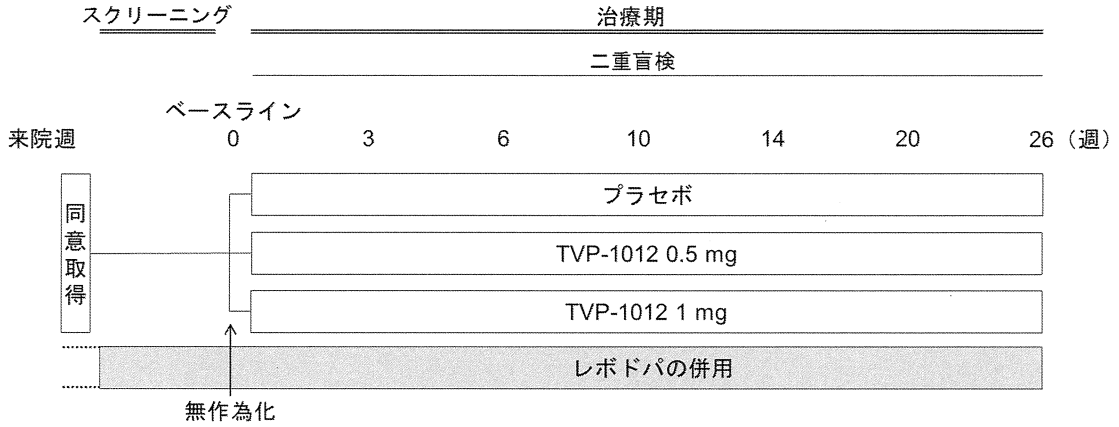


図 2.7.3.1-5　試験デザインの概略（133 試験）

iii）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、ダブルダミー、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、エンタカポン参考対照、並行群間比較試験とした。

主な選択基準は、パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満の者、ベースライン前 14 日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパを投与している者、及び 1 日あたりの平均オフ時間（覚醒時）が 1 時間以上である者とした。

本剤の投与量は 1 mg、エンタカポンの投与量は 200 mg、投与方法はいずれも 1 日 1 回、朝食前に経口投与、投与期間は 18 週間とした。レボドパの用量はスクリーニング後、2～4 週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。レボドパの用法・用量は治療期 6 週まで変更可としたが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。ただし、就寝時の投与を除き 1 日 3 回以上 8 回以下で投与した。

主要評価項目は治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量、副次評価項目は臨床全般改善度、UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量及び UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

治験期間はスクリーニング後、2～4 週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。その後、ベースライン前 14 日間以上一定の用法・用量でレボドパの至適用量を投与した後、治療期 18 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-6 に示した。

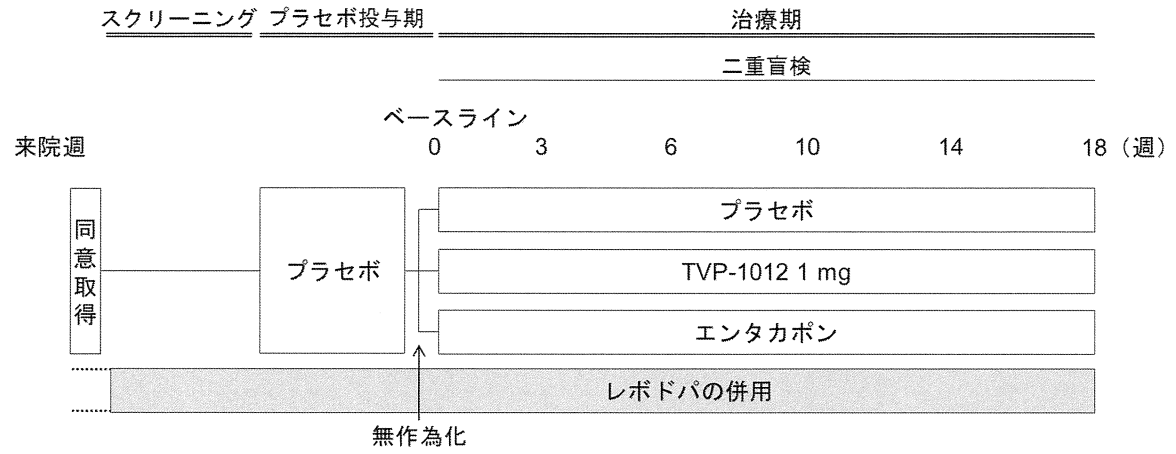


図 2.7.3.1-6　試験デザインの概略（122 試験）

iv）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。

主な選択基準は、UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者、観察期開始時にレボドパを 1 ヵ月以上継続投与しており、wearing off 現象がみられる者又はレボドパの効果減弱がみられる者とした。

本剤の投与量は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 52 週間とした。レボドパは、観察期開始時から治験期間を通して原則として一定の用法・用量で投与した。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合はレボドパの用法・用量の変更を可としたが、レボドパの中止は不可とした。

主要評価項目は有害事象、副次評価項目は臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重、1 日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアとした。

治験期間は観察期 2 週間、治療期 52 週間とした。

試験デザインの概略図を図 2.7.3.1-7 に示した。

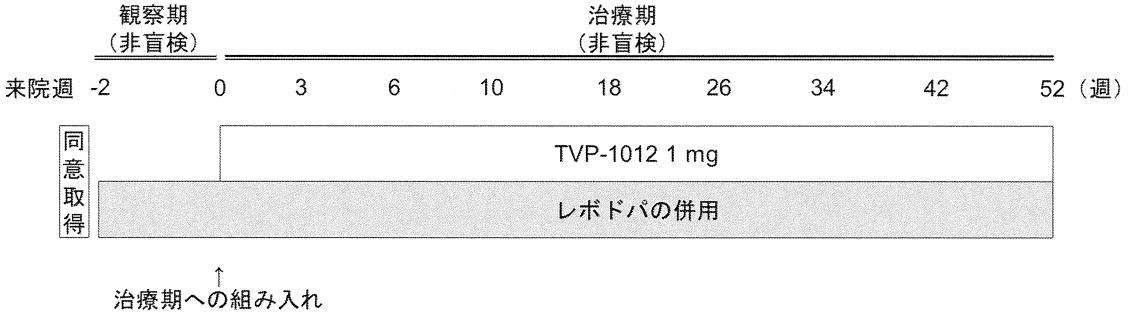


図 2.7.3.1-7　試験デザインの概略（OCT-002 試験）

2）評価項目

個々の試験における有効性の評価項目を表 2.7.3.1-3 に要約した。

レボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法におけるパーキンソン病の評価指標として、CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では MDS-UPDRS、232 試験、133 試験及び 122 試験では UPDRS を用いた。UPDRS は 1987 年に発表されて以降、パーキンソン病治療薬の臨床試験やパーキンソン病の臨床研究で広く用いられている評価指標であり、海外臨床試験（232 試験、133 試験及び 122 試験）では UPDRS を用いた[2]。一方、UPDRS は具体的な評価法や判断基準が示されていないこと、一部の文化的背景が考慮されていないこと等から、2008 年に MDS（パーキンソン病・運動障害疾患学会、以下、MDS）により、これらの問題点を改善し、Part I の非運動症状の評価項目を拡充した MDS-UPDRS が作成された[3]。したがって、[redacted]国内臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）では、パーキンソン病における評価指標として MDS-UPDRS を用いた。なお、MDS-UPDRS と UPDRS との間の相関が検討されており、特に Part II 及び Part III については高い相関が示されている[3]。

表 2.7.3.1-3　個々の試験における有効性の評価項目

評価項目	レボドパ非併用療法			レボドパ併用療法			
	国内	国内	海外	国内	海外	海外	国内
	評価		参考	評価			
	CCT-001	OCT-001	232	CCT-002	133	122	OCT-002
1 日あたりの平均オフ時間							
治療期における変化量	-	-	-	◎	◎	◎	-
各評価時点	-	-	-	○	△	△	○
レスポンダー解析	-	-	-	△	△	△	-
1 日あたりの平均オフ時間割合	-	-	-	△	-	-	-
生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間	-	-	-	△	■	■	-
生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間	-	-	-	●	●	●	-

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目、□：探索的評価項目、●：安全性の評価項目、■：事後解析、-：該当せず

表 2.7.3.1-3　個々の試験における有効性の評価項目（続き）

評価項目	レボドパ非併用療法			レボドパ併用療法			
	国内	国内	海外	国内	海外	海外	国内
	評価		参考	評価			
	CCT-001	OCT-001	232	CCT-002	133	122	OCT-002
MDS-UPDRS/UPDRS[1)]							
合計スコア	-	-	◎	-	■	■	-
Part II+Part III 合計スコア	◎[2)]	○	-	△	-	-	△
Part I 合計スコア	○	△	○	△	●	●	△
Part II 合計スコア	○	△	○	○	○[3)]	○[3)]	○
Part III 合計スコア	○	△	○	○	○[4)]	○[4)]	○
Part IV 合計スコア	△	△	-	△	●[5)]	●[5)]	△
振戦スコア	△	△	■	△	■	■	-
無動・寡動スコア	△	△	■	△	■	■	-
筋強剛スコア	△	△	■	△	■	■	-
項目別スコア	△	△	-	△	-	-	△
QOL	△[6)]	△[6)]	□[6)]	○[6)]	○[6), 7)]	△[6)]	△[6)]
レボドパ 1 日投与量	-	-	-	△	△	△	△
レボドパ投与までの期間	-	-	○	-	-	-	-
レボドパ投与が不要だった被験者の割合	-	-	○	-	-	-	-
臨床全般改善度（治験責任医師による評価）	-	-	□	-	○	○	-
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	-	-	○	-	-	-	-
Scwab and England ADL スコア	-	-	○	-	△	△	-
病態重症度	-	-	□	-	△	△	-
臨床全般改善度（被験者による評価）	-	-	-	-	△	△	-
Timed Motor Test	-	-	□	-	-	-	-
Beck Depression Inventory	-	-	□	-	-	△	-
すくみ足スコア	-	-	-	-	-	△	-

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目、□：探索的評価項目、●：安全性の評価項目、■：事後解析、-：該当せず

1) CCT-002 試験、OCT-002 試験、CCT-001 試験及び OCT-001 試験では MDS-UPDRS、133 試験、122 試験及び 232 試験では UPDRS

2) 治療期 26 週（LOCF）における変化量は主要評価項目、各評価時点は副次評価項目、レスポンダー解析はその他の評価項目

3) UPDRS Part II（オフ時）合計スコアは副次評価項目、UPDRS Part II（オン時）合計スコアはその他の評価項目

4) 133 試験及び 122 試験の UPDRS Part III（オン時）合計スコアは副次評価項目

5) UPDRS ジスキネジアスコアの変化量

6) CCT-002 試験、OCT-002 試験、CCT-001 試験及び OCT-001 試験は PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコア、122 試験は PDQ-39 合計スコア、133 試験及び 232 試験は PD-QUALIF

7) 治療期終了時における QOL スケールである PD-QUALIF のベースラインからの変化量は副次評価項目、パーキンソン症状の 3 ヵ月前との比較（PD-QUALIF の項目 33）はその他の評価項目

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約を以下に示した。なお、被験者の曝露状況及び安全性データの収集方法については 2.7.4.1 に記載した。

（1） レボドパ非併用療法

1） 第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（評価）

最大の解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。最大の解析対象集団は、プラセボ群 126 例及び本剤 1 mg 群 117 例の計 243 例であった。

観察期終了時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 33.8 及び 34.4 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-1 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.87（両側 95%CI：0.385, 3.347）及び-4.52（両側 95%CI：-6.068, -2.980）であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-6.39（両側 95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。

表 2.7.3.2-1　治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤 1 mg 群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）（CCT-001 試験）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	1.87 (0.752)	0.385	3.347	-	-	-	-
本剤 1 mg	-4.52 (0.784)	-6.068	-2.980	-6.39	-8.530	-4.250	<0.0001

-：該当せず

2） 第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

最大の解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。最大の解析対象集団は、CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群（以下、PA 群）95 例及び CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付られた群（以下、AA 群）117 例の計 212 例であった。

ベースライン（本剤投与前）の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 33.0 及び 34.4 であった。

本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（本剤投与終了時）を表 2.7.3.2-2 に示した。

本剤投与終了時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量〔本剤投与終了時－ベースライン（本剤投与前）〕の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-2.8（両側 95%CI：-4.05, -1.59）及び-2.8（両側 95%CI：-4.57, -1.01）であった。各評価時点にお

ける MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値は、いずれの群においてもすべての評価時点で低下がみられた。

表 2.7.3.2-2　MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（本剤投与終了時）（OCT-001 試験）

項目	群	平均値 (SD)	両側 95%CI	
			下限	上限
MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量（本剤投与終了時）	PA	-2.8 (6.01)	-4.05	-1.59
	AA	-2.8 (9.62)	-4.57	-1.01

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-7（参考）

ITT 解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。ITT 解析対象集団は、プラセボ群 138 例、本剤 1 mg 群 134 例及び 2 mg 群 132 例の計 404 例であった。

ベースラインの UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアの平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 24.54、24.69 及び 25.89 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を応答、群及びベースラインにおける UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-3 に示した。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 4.07、-0.13 及び 0.51 であった。治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-4.20（両側 95%CI：-5.66, -2.73）及び-3.56（両側 95%CI：-5.04, -2.08）であり、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.0001$）。

表 2.7.3.2-3　治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差
（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）（232 試験）

群	調整済み平均値 (SE)	プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
		点推定値	両側 95%CI		p 値
			下限	上限	
プラセボ	4.07 (0.5242)	-	-	-	-
本剤 1 mg	-0.13 (0.5272)	-4.20	-5.66	-2.73	<0.0001
本剤 2 mg	0.51 (0.5367)	-3.56	-5.04	-2.08	<0.0001

-：該当せず

（2）レボドパ併用療法

1）第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

最大の解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。最大の解析対象集団は、プラセボ群 141 例、本剤 0.5 mg 群 133 例及び本剤 1 mg 群 129 例の計 403 例であった。

観察期終了時の平均オフ時間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.05、6.33 及び 6.12 時間であった。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、両側 95%CI、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-4 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.51（両側 95%CI：-0.837, -0.182）、-1.11（両側 95%CI：-1.448, -0.763）及び-1.35（両側 95%CI：-1.700, -1.004）時間であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。

上記の共分散分析モデルを適用し、閉検定手順により、高用量から順に本剤各群とプラセボ群の比較を行った結果を表 2.7.3.2-5 に示した。その結果、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0006）。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0140）。

表 2.7.3.2-4　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）（CCT-002 試験）

群	調整済み平均値 (SE)	両側 95%CI		プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
				点推定値	両側 95%CI		p 値
		下限	上限		下限	上限	
プラセボ	-0.51 (0.167)	-0.837	-0.182	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-1.11 (0.174)	-1.448	-0.763	-0.60	-1.070	-0.122	0.0140
本剤 1 mg	-1.35 (0.177)	-1.700	-1.004	-0.84	-1.320	-0.364	0.0006

-：該当せず
単位：時間

表 2.7.3.2-5　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の対比検定の結果（CCT-002 試験）

	Contrast Coefficient [1)]	F-value	p 値
本剤 1 mg-プラセボ	-1 0 1	12.01	0.0006
本剤 0.5 mg-プラセボ	-1 1 0	6.10	0.0140

1) プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群に対する対比係数

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）

ITT 解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。ITT 解析対象集団は、プラセボ群 159 例、本剤 0.5 mg 群 164 例及び 1 mg 群 149 例の計 472 例であった。

ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 5.97、6.05 及び 6.27 時間であった。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-6 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.91、-1.41 及び-1.85 時間であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.94（両側 95%CI：-1.36, -0.51）及び-0.49（両側 95%CI：-0.91, -0.08）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0199）。

表 2.7.3.2-6　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤各群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）（133 試験）

群	調整済み平均値 (SE)	プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
		点推定値	両側 95% CI		p 値
			下限	上限	
プラセボ	-0.91 (0.156)	-	-	-	-
本剤 0.5 mg	-1.41 (0.152)	-0.49	-0.91	-0.08	0.0199
本剤 1 mg	-1.85 (0.159)	-0.94	-1.36	-0.51	<0.0001

-：該当せず
単位：時間

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（評価）

ITT 解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。ITT 解析対象集団は、プラセボ群 229 例、本剤 1 mg 群 231 例及びエンタカポン群 227 例の計 687 例であった。ただし、ITT 解析対象集団のうち、プラセボ群の 229 例中 11 例（4.8%）、本剤 1 mg 群の 231 例中 9 例（3.9%）及びエンタカポン群の 227 例中 9 例（4.0%）は、無作為化後の患者日誌がなかったため主要評価項目の解析から除外された。

ベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 5.54、5.58 及び 5.58 時間であった。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づ

き算出した各群の調整済み平均値、標準誤差、プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-7 に示した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.40、-1.18 及び-1.20 時間であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及びエンタカポン群－プラセボ群）はそれぞれ-0.78（両側 95%CI：-1.18, -0.39）及び-0.80（両側 95%CI：-1.20, -0.41）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0001）。また、エンタカポン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。

表 2.7.3.2-7　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値（標準誤差）及び群間差（本剤 1 mg 群及びエンタカポン群とプラセボ群との群間差の点推定値及び両側 95%CI）（122 試験）

群	調整済み平均値 (SE)	プラセボ群との調整済み平均値の群間差			
		点推定値	両側 95%CI		p 値
			下限	上限	
プラセボ	-0.40 (0.151)	-	-	-	-
本剤 1 mg	-1.18 (0.150)	-0.78	-1.18	-0.39	0.0001
エンタカポン	-1.20 (0.150)	-0.80	-1.20	-0.41	<0.0001

-：該当せず
単位：時間

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

最大の解析対象集団を有効性の主たる解析対象集団とした。最大の解析対象集団は 222 例であった。

観察期終了時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアは 28.8 であった。

治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量及び両側 95%CI を表 2.7.3.2-8 に示した。

治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量は-7.6 であった。

表 2.7.3.2-8　MDS-UPDRS Part III（オン時）合計スコアの観察期終了時からの変化量〔治療期 52 週（LOCF）〕（OCT-002 試験）

項目	平均値 (SD)	両側 95%CI	
		下限	上限
MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量	-7.6 (10.45)	-8.99	-6.18

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

レボドパ非併用療法における有効性を検討した CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験では「早期パーキンソン病患者」を、レボドパ併用療法における有効性を検討した CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験では「レボドパ投与中で wearing off 現象又は運動症状の日内変

動を伴うパーキンソン病患者」を、OCT-002 試験では「レボドパ投与中のパーキンソン病患者」を対象とした。

有効性の主たる解析対象集団は、CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、CCT-001 試験では「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」、OCT-001 試験では「CCT-001 試験において無作為化され、本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者」、CCT-002 試験では「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」、OCT-002 試験では「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」とした。232 試験、133 試験及び 122 試験では「ITT 解析対象集団」とし、「無作為化されたすべての被験者」と定義した。

(1) 対象の選択・除外基準

レボドパ非併用療法の臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験）における選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に、レボドパ併用療法の臨床試験（CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）における選択・除外基準を表 2.7.3.3-2 に示した。

1) レボドパ非併用療法

パーキンソン病診断基準について、CCT-001 試験及び 232 試験では、それぞれ「静止時振戦、無動・寡動及び筋強剛（筋固縮）のうち 2 つ以上の徴候がみられ、パーキンソン病と診断された者」及び「パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者」とした。

Hoehn & Yahr 重症度分類について、CCT-001 試験では 1～3 度の者、232 試験では 3.0 度以下（カナダでは 3.0 度未満）の者と規定した。

なお、OCT-001 試験は、CCT-001 試験の継続長期投与試験であることから、パーキンソン病診断基準及び Hoehn & Yahr 重症度分類に関する基準は設けなかった。

2) レボドパ併用療法

パーキンソン病診断基準について、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では「UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準[1)]に基づき、パーキンソン病と診断された者」とし、133 試験及び 122 試験では「パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない男性及び女性」とした。

Hoehn & Yahr 重症度分類について、CCT-002 試験ではオフ時で 2～4 度の者、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験では 5 度未満の者と規定した。

レボドパの投与期間について、CCT-002 試験では 6 ヵ月以上、OCT-002 試験では 1 ヵ月以上と規定しており、133 試験及び 122 試験では 14 日間以上と規定した。

[1)] 4大徴候に関する基準：動作緩慢を必須とし、安静時振戦、筋固縮又は姿勢反射障害のいずれか1つ以上、
治療所見に関する基準：5年以上にわたりレボドパに反応、その他の基準：左右差の反応

Wearing off 現象について、CCT-002 試験では wearing off 現象がみられる者、122 試験では運動症状の日内変動（wearing off 現象）がみられる者と規定し、133 試験では wearing off 現象の規定はしなかったものの、運動症状の日内変動がみられる者と規定した。OCT-002 試験については、wearing off 現象がみられる又はレボドパの効果減弱がみられる者と規定した。

選択・除外基準について、試験間で部分的な違いはみられるものの、いずれも有効性又は安全性評価の正確性を確保する目的で設定された項目であり、OCT-002 試験で wearing off 現象がみられる者に加え、wearing off 現象がみられない者（レボドパの効果減弱がみられる者）を対象患者としていることを除き、試験間で対象患者に大きな違いはないと考えた。

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（レボドパ非併用療法）

	評価資料	参考資料
試験番号	CCT-001／OCT-001	232
選択基準	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者／CCT-001 に同じ	—
	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者／CCT-001 に同じ	—
	静止時振戦、無動・寡動及び筋強剛（筋固縮）のうち 2 つ以上の徴候がみられ、パーキンソン病と診断された者／—	パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない者
	観察期開始時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアが 14 以上の者／—	—
	観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 度の者／—	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が米国では 3.0 以下、カナダでは米国での治験開始後に HPB（Health Protection Branch）からの要請により 3.0 未満の者に変更した。
	観察期開始前 5 年以内にパーキンソン病と診断された者／—	—
	外来、性別不問、同意取得時に年齢 30 歳以上、80 歳未満の者／—	年齢：35 歳以上
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与 1 ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者／CCT-001 に同じ	性別：不問。妊娠する可能のある女性の場合、適切な避妊法を用い、治験開始前の妊娠検査（血清 β-HCG 検査）が陰性であること。
	観察期終了時の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアが 14 以上の者／—	—
	—／—	抗コリン薬を除く抗パーキンソン病薬の投与を受けていない又は不要な者
	—／—	ベースライン前 42 日間以上、アマンタジンの投与を受けていない者
	—／—	ベースライン前 42 日間以上、レボドパ又はドパミンアゴニストの投与を受けていない者。カナダでは、本治験参加のためにこれらの薬剤を中止した場合、組み入れ不可とした。
	—／—	ベースライン前 90 日間以上、セレギリンの投与を受けていない者
	—／—	ベースライン前 42 日間以上、選択的セロトニン取込み阻害薬、他の抗うつ薬（アミトリプチリン及びトラゾドンを除く）及びメペリジン（ペチジン）の投与を受けていない者
	—／—	ベースライン前 7 日間以上、交感神経刺激薬（経口又は経鼻投与の市販の感冒薬を含む）の投与を受けていない者
	—／—	ベースライン前 14 日間以上、ゲンタマイシンの投与を受けていない者
	—／—	ベースライン前 14 日間以上、セントジョーンズワートの投与を受けていない者
	—／先行試験を完了した者、先行試験において治験薬投与時の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	—

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（レボドパ非併用療法）（続き）

	評価資料	参考資料
試験番号	CCT-001／OCT-001	232
除外基準	観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者／—	スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の治験に参加した者又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬の投与を受けた者、若しくは本剤の治験に参加した者
	過去に本剤の投与を受けたことがある者／—	—
	治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者／CCT-001 に同じ	—
	観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者／CCT-001 に同じ	—
	安定していない全身性疾患を有する者／—	—
	観察期開始時の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者／—	以下の精神疾患を有する者： · Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 23 以下の認知機能障害 · 同意能力又は治験参加に影響を及ぼす臨床上問題となる精神疾患 · 大うつ病／高度のうつ病
	統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者／—	
	本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者／—	セレギリンに対する忍容性がない者
	チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等がみられたことがある者／—	チラミン含有食品摂取により有害反応を発現したことがある者
	薬物濫用又はアルコール依存症の既往又は合併がある者／—	薬物を乱用している者
	パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者／—	—
	観察期開始前 6 ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者／—	—
	過去にアマンタジン又は抗コリン薬の投与を 180 日以上受けた者／—	—
	過去にセレギリン、レボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストの投与を 90 日以上受けた者／—	—
	観察期開始前 90 日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者／—	—
	観察期開始前 30 日以内にレボドパ含有製剤、ドパミンアゴニスト、アマンタジン又は抗コリン薬の投与を受けた者／—	—

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（レボドパ非併用療法）（続き）

	評価資料	参考資料
試験番号	CCT-001／OCT-001	232
除外基準（続き）	観察期開始前 14 日以内に精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の 14 日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。／—	—
	過去に COMT 阻害薬、ドロキシドパ、ゾニサミド又はイストラデフィリンの投与を受けた者／—	—
	併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者／CCT-001 に同じ	—
	妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性／同意取得前、本治験期間中又は治験薬最終投与後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性	—
	重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者／—	—
	臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 ・臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 ・NYHA 分類で 2 度以上の心不全患者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往又は合併がある者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往又は合併がある者 ・重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 ・臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） ・観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した者 ／—	臨床上問題となる又は不安定な以下の血管障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全〔New York Heart Association（NYHA）分類 2 度以上〕 ・過去 6 ヵ月以内の臨床上問題となる虚血性心疾患又は脳血管障害（不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） ・収縮期血圧が 180～209 mmHg、拡張期血圧が 110～119 mmHg の高度の高血圧 ・臨床上問題となる起立性低血圧（及び／又は収縮期血圧の変化が 30 mmHg を超える） ・過去 2 年以内の低血圧を伴う臨床上問題となる失神

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-1　対象の選択・除外基準（レボドパ非併用療法）（続き）

	評価資料	参考資料
試験番号	CCT-001／OCT-001	232
除外基準（続き）	治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者／CCT-001 に同じ	—
	観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とする。／—	臨床的に問題となる又は不安定な全身性の悪性腫瘍を有する者
	後天性免疫不全症候群（AIDS）（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とする。／—	—
	治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者／CCT-001 に同じ	—
	観察期間中にドパミントランスポーターシンチグラフィ検査を実施した場合、その結果に基づきパーキンソン病が否定された者／—	—
	観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 · クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 · 総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 · ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 · ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上 ／—	臨床的に問題となる臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の異常がみられる者
	観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者／—	—

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
選択基準	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者	—	—	治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者	同意の意思があり、同意取得可能な者	同意の意思があり、同意取得可能な者	治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者
	UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者	パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない男性及び女性	パーキンソン病の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性パーキンソン病と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない男性及び女性	UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された者
	観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 2～4 度の者	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満の者	改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満の者	観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 5 度の者（wearing off 現象がみられる場合は、オン時又はオフ時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 5 度の者） （除外基準）
	観察期開始時にレボドパ配合剤を 6 ヵ月以上継続投与しており、かつ wearing off 現象がみられる者	—	—	観察期開始時にレボドパ配合剤を 1 ヵ月以上継続投与しており、かつ以下のいずれかに該当する者 ・Wearing off 現象がみられる者 ・レボドパ配合剤の効果減弱がみられる者

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
選択基準（続き）	観察期開始時から一定の用法・用量（1日3回以上）でレボドパ配合剤の投与を受けている者	ベースライン前14日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパ・カルビドパ療法（速放性又は徐放性）又はレボドパ・ベンセラジド療法（治験責任医師の判断に基づく）を受けている者。被験者は就寝時の投与を除き1日3回以上レボドパを投与されている必要がある。徐放性のレボドパ・カルビドパ配合剤（Sinemet®CR）の使用に制限はない。	ベースライン前14日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパ／デカルボキシラーゼ阻害薬（治験責任医師の判断に基づく）を受けている者。被験者は就寝時の投与を除き1日3回以上8回以下でレボドパを投与されている必要がある。	観察期開始時から一定の用法・用量でレボドパ配合剤の投与を受けている者
	エンタカポンを併用している場合、観察期開始時から一定の用法・用量で投与を受けている者	エンタカポンの投与を受けている場合、ベースライン前14日間以上、一定の用量で投与を受けている者。エンタカポンの用量は、治験期間中レボドパの投与回数が変更となった場合のみ変更することができる。	エンタカポンの投与を受けたことがある者（除外基準）	—
	ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン又はゾニサミドを併用している場合、観察期開始時の14日前から一定の用法・用量で投与を受けている者	ドパミンアゴニスト及びその他の抗パーキンソン病薬を併用している場合、ベースライン前30日間以上、一定の用量で投与を受けている者。ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬の用量は治験期間中変更してはならない。	ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬を併用している場合、ベースライン前30日間以上、一定の用量で投与を受けている者。ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬の用量は治験期間中変更してはならない。	—
	外来、性別不問、同意取得時に年齢30歳以上、80歳未満の者	年齢が30歳以上の者	年齢が30歳以上の者	外来、性別不問、同意取得時に年齢30歳以上、80歳未満の者
	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与1ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者	閉経後の女性、不妊手術を実施した又は適切な避妊法を用いる女性。妊娠する可能性のある女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査（血清β-HCG）が陰性であること。	閉経後の女性、不妊手術を実施した又は適切な避妊法を用いる女性。妊娠する可能性のある女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査（血清β-HCG）が陰性であること。	避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与1ヵ月後まで、日常的に適切な避妊の実施に同意する者

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
選択基準（続き）	観察期終了時の来院前 7 日間のうち、4 日以上患者日誌を記録している者	無作為化される前に患者日誌を継続して正しく記入できる者（患者日誌の記載トレーニング期間中、被験者と治験責任医師／治験協力者の日誌が 75%以上一致した者）。また、トレーニング期間中に、1 回以上オンからオフ、又はオフからオンとなった者。さらに治験期間中、適切に患者日誌を付ける意思があり、実施可能な者。	無作為化前に患者日誌を継続して正しく記入できる者（患者日誌のトレーニング期間中、被験者と治験責任医師又は治験協力者の日誌が 75%以上一致した者）。また、トレーニング期間中に、1 回以上オンからオフ、又はオフからオンとなった者。さらに治験期間中、適切に患者日誌を記入する意思があり、実施可能な者。	—
	観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上である者	運動症状の日内変動があり、患者日誌にてベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上	1 日あたりの平均オフ時間（覚醒時）が 1 時間以上である者。ただし、早朝の寡動は除く。運動症状の日内変動（wearing off 現象）がみられる者。	—
	—	ベースライン前 90 日間以上、セレギリンの投与を中止している者	ベースライン前 90 日間以上、セレギリンの投与を中止している者	—
	—	ベースライン前 42 日間以上、トルカポン及び選択的セロトニン再取込み阻害薬等の抗うつ薬、三環系及び四環系抗うつ薬の投与を受けていない者（低用量で一定のアミトリプチリン、トラゾドン、シタロプラム、パロキセチン及びセルトラリンの投与を受けている場合は除く）	ベースライン前 42 日間以上、トルカポン及び選択的セロトニン再取込み阻害薬等の抗うつ薬、三環系及び四環系抗うつ薬の投与を受けていない者（低用量で一定のアミトリプチリン又はトラゾドンの投与を受けている場合は除く）	—

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

	評価資料			
試験番号	CCT-002	133	122	OCT-002
選択基準（続き）	—	ベースライン前 7 日間以上、交感神経様作用薬（経鼻又は経口投与の市販の感冒薬を含む）、デキストロメトルファン、メペリジン、セントジョーンズワート及びゲンタマイシンの投与を受けていない者	ベースライン前 7 日間以上、交感神経様作用薬（経鼻又は経口投与の市販の感冒薬を含む）、デキストロメトルファン、メペリジン、セントジョーンズワート及びゲンタマイシンの投与を受けていない者	—
	—	クロザピン及びクエチアピンフマル酸塩は使用可能とするが、治験期間中、同一の用量とする。クロザピンの投与を受けている被験者は添付文書に従い、少なくとも 1 週間ごとに白血球数をモニタリングしなければならない。	—	—
除外基準	観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者	ベースライン前 60 日以内に治験薬の投与を受けた者	ベースライン前 60 日以内に治験薬の投与を受けた者	観察期開始前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた者
	過去に本剤の投与を受けたことがある者	過去に本剤の治験に参加したことがある者	過去に本剤の治験に参加したことがある者	過去に本剤の投与を受けたことがある者
	治験実施医療機関の従業員、その家族又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者	—	—	治験実施医療機関の従業員、その家族又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：夫婦、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者
	観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者	—	—	観察期開始前 90 日以内に 400 mL 以上の献血を行った者
	安定していない全身性疾患を有する者	—	—	安定していない全身性疾患を有する者
	重度のジスキネジアがみられる者	重度のジスキネジアを有する者	重度のジスキネジアを有する者	重度のジスキネジアがみられる者

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料			
	CCT-002	133	122	OCT-002
除外基準（続き）	観察期開始時の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者	臨床上問題となる認知機能障害を有する者〔Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 以下〕	臨床上問題となる認知機能障害を有する者〔Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 以下〕	観察期開始時の Mini-Mental State Examination（MMSE）スコアが 24 点以下の者
	統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者	被験者の同意能力又は治験への参加に影響を及ぼす可能性のあるうつ病（Beck short form-depresion scale が 15 点以上）等の臨床上問題となる精神疾患を有する者	被験者の同意能力又は治験への参加に影響を及ぼす可能性のある大うつ病（DSM-IV 診断基準に準じて）等の臨床上問題となる精神疾患を有する者	統合失調症又はその既往歴のある者、大うつ病又は重症うつ状態の者、若しくは臨床上問題となる他の精神疾患を有する者
	本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者	セレギリンの投与により重篤な副作用を発現したことがある者	セレギリンの投与により重篤な副作用を発現したことがある者	本剤（賦形剤を含む）又はセレギリンに対して過敏症又はアレルギーの既往がある者
	チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等がみられたことがある者	チラミン含有食品摂取により有害反応を発現したことがある者	チラミン含有食品摂取により有害反応を発現したことがある者	チラミン高含有食品（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）を摂取したときに臨床的に問題となる血圧上昇等がみられたことがある者
	薬物濫用又はアルコール依存症の既往又は合併がある者	過去2年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある者	過去2年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往がある者	薬物濫用又はアルコール依存症の既往又は合併がある者
	パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者	ベースライン前 12 ヵ月以内にパーキンソン病に対する外科的処置（例：淡蒼球切除術、視床切除術、移植及び脳深部刺激療法）を受けた者	パーキンソン病に対する外科的処置（例：淡蒼球切除術、視床切除術、移植及び脳深部刺激療法）を受けたことがある者	パーキンソン病に対する脳外科的手術（破壊術、脳深部刺激療法等）を受けた者
	観察期開始前6ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者	—	—	観察期開始前6ヵ月以内に経頭蓋的磁気刺激療法による治療を受けた者

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
除外基準（続き）	観察期開始前90日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者	ベースライン前3ヵ月間以上、モノアミン酸化酵素阻害薬、レセルピン又はメチルドパの投与を受けていない者（選択基準）	過去3ヵ月以内にMAO阻害薬、レセルピン、メチルドパの併用療法を受けた者、又は過去6ヵ月以内にドパミンアンタゴニスト作用を有する制吐薬又は神経遮断薬の投与を受けた者	観察期開始前90日以内にセレギリン、ペチジン、トラマドール、レセルピン又はメチルドパの投与を受けた者
	観察期開始前14日以内にレボドパ単剤、精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の14日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。	ベースライン前6ヵ月間以上、ドパミンアンタゴニスト作用を有する制吐薬又は神経遮断薬の投与を受けていない者（選択基準）	—	観察期開始前14日以内にレボドパ単剤、精神神経用剤又はドパミンアンタゴニスト作用を持つ制吐剤の投与を受けた者。ただし、クエチアピン又はドンペリドンを観察期開始時の14日前から一定の用法・用量で投与継続している場合は除く。
	併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者	—	—	併用禁止薬の投与又は併用禁止治療が必要な者
	妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後1ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性	—	—	妊娠している又は授乳中の女性。本治験期間中又は治験薬最終投与後1ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性
	重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者	被験者の安全性及び試験完了を確保できない臨床上問題となる又は不安定な病状又は術後状態である者。これらの病状には、既往歴、身体所見、臨床検査、胸部X線又は心電図によって診断された心血管、肺、肝、腎又は代謝性疾患若しくは悪性腫瘍を含む。	被験者の安全性及び試験完了を確保できない臨床上問題となる又は不安定な病状又は術後状態である者。これらの病状には、既往歴、身体所見、臨床検査、胸部X線又は心電図によって診断された心血管、肺、肝、腎又は代謝性疾患若しくは悪性腫瘍を含む。	重篤な中枢系、心疾患系、肺、肝（軽度の肝硬変を含む）、腎、代謝性、消化器系、泌尿器系、内分泌系、血液の疾患を合併する者

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
除外基準（続き）	臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 ・臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 ・NYHA 分類で 2 度以上の心不全患者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往がある者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往がある者 ・重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 ・臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） ・観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した者	臨床上問題となる又は不安定な以下の血管障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全（NYHA 分類 2 度以上） ・過去 6 ヵ月以内に臨床上問題となる虚血性心疾患又は脳血管障害（不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） ・治験実施計画書で定義される収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmg 以上の重度の高血圧（家庭血圧は食後 45 及び 90 分に測定） ・臨床上問題となる起立性低血圧（及び／又は収縮期血圧の変化が 30 mmHg を超える） ・過去 2 年以内の低血圧を伴う臨床上問題となる失神	臨床上問題となる又は不安定な以下の血管障害を有する者 ・治験責任医師により臨床的に問題と判断された不整脈又は心臓弁膜症 ・うっ血性心不全（NYHA 分類 2 度以上） ・過去 6 ヵ月以内に臨床上問題となる虚血性心疾患又は脳血管障害（不安定狭心症、脳卒中又は心筋梗塞等） ・収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmg 以上の重度の高血圧 ・臨床上問題となる起立性低血圧（及び／又は収縮期血圧の変化が 30 mmHg を超える） ・過去 2 年以内の低血圧を伴う臨床上問題となる失神	臨床上問題となる又は安定しない脳・心血管系疾患を有する者 ・臨床上問題となる不整脈や心弁膜症のある者 ・NYHA 分類で 2 度以上の心不全患者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に虚血性心疾患の既往がある者 ・観察期開始前 6 ヵ月以内に臨床上問題となる脳血管系疾患の既往がある者 ・重症高血圧（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）の者 ・臨床上問題となる起立性低血圧を有する者（仰臥位又は坐位から立位への体位変換に伴い収縮期血圧が 30 mmHg 以上低下する者を含む） ・観察期開始前 2 年以内に低血圧による失神を経験した者
	治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者	—	—	治験中に入院が必要な手術の予定又は手術が必要な状態にある者
	観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とする。	—	—	観察期開始前 5 年以内に悪性腫瘍の既往がある者。ただし、完治後の子宮頸部上皮内癌は組入れ可とする。
	AIDS（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とする。	—	—	AIDS（HIV ウイルスキャリアを含む）又は肝炎〔ウイルス性肝炎キャリア（HBs 抗原陽性又は HCV 抗体陽性）を含む〕を合併している者。ただし、HCV 抗原陰性又は HCV-RNA 陰性の者は組入れ可とする。

—：特に規定せず

表 2.7.3.3-2　対象の選択・除外基準（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	評価資料 CCT-002	133	122	OCT-002
除外基準（続き）	観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 ・クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 ・ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上	—	—	観察期開始時の臨床検査結果が、以下のいずれかに該当する者 ・クレアチニン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・総ビリルビン値が臨床検査基準値上限の 2 倍以上 ・ALT 又は AST が臨床検査基準値上限の 1.5 倍以上 ・ALP が臨床検査基準値上限の 3 倍以上
	観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者	—	—	観察期間中に併用禁止薬の投与又は併用禁止治療を受けた者
	治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者	—	—	治験責任医師又は治験分担医師が、その他の何らかの理由で不適格と判断した者

—：特に規定せず

（2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

1） レボドパ非併用療法

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験について、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。

CCT-001 試験における年齢の平均値は 66.4 歳、性別の割合は男性が 43.9%、女性が 56.1%であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.42 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 1.76 年であった。また、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアは 34.1 であった。

OCT-001 試験における年齢の平均値は 66.5 歳、性別の割合は男性が 44.8%、女性が 55.2%であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.36 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 1.77 年であった。また、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアは 33.8 であった。

232 試験における年齢の平均値は 60.8 歳、性別は男性が 63.61%、女性が 36.39%であり、女性よりも男性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 171.7 cm、体重は 78.3 kg であった。また、UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアは 25.03 であった。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ非併用療法）

背景項目	CCT-001 n=244	OCT-001 n=212	232 n=404
年齢（歳）	66.4 (8.92)	66.5 (9.09)	60.8 (10.8)
65 歳未満	86 (35.2)	74 (34.9)	-
65 歳以上	158 (64.8)	138 (65.1)	-
性別			
男性	107 (43.9)	95 (44.8)	257 (63.61)
女性	137 (56.1)	117 (55.2)	147 (36.39)
身長（cm）	159.0 (9.04)	159.0 (9.04)	171.7 (9.4)
体重（kg）	57.42 (10.997)	57.36 (10.932)	78.3 (14.6)
喫煙歴			
無	139 (57.0)	119 (56.1)	241 (59.7)
有	13 (5.3)	12 (5.7)	20 (5.0)
過去に有（現在は無）	92 (37.7)	81 (38.2)	143 (35.4)
治験薬の投与タイミング			[2)]
朝食前	119 (48.8)	107 (50.5)	-
朝食後	125 (51.2)	105 (49.5)	-
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.76 (1.644)	1.77 (1.695)	-
1.5 年未満	129 (52.9)	112 (52.8)	-
1.5 年以上	115 (47.1)	100 (47.2)	-
MDS-UPDRS/UPDRS 合計スコア [1)]	34.1 (15.66)	33.8 (16.44)	25.03 (10.84)
MDS-UPDRS/UPDRS Part I 合計スコア [1)]	5.6 (3.70)	-	0.98 (1.16)
MDS-UPDRS/UPDRS Part II 合計スコア [1)]	7.1 (5.05)	-	6.26 (3.38)
MDS-UPDRS/UPDRS Part III 合計スコア [1)]	27.0 (12.68)	-	17.80 (8.43)

解析対象：無作為化された全例（CCT-001 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-001 試験）、ITT 解析対象集団（232 試験）

平均値 (SD)、ただし、年齢及びパーキンソン病の罹病期間の区分、並びに性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミングは例数 (%)

-：該当せず

1) CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS、232 試験は UPDRS

2) 朝食前投与

2） レボドパ併用療法

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験について、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

CCT-002 試験における年齢の平均値は 66.1 歳、性別の割合は男性が 38.9%、女性が 61.1%であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 156.8 cm、体重は 55.02 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.96 年、レボドパの投与期間は 6.53 年、1 日投与量は 409.0 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）は 2.46、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）は 3.26、1 日あたりの平均オフ時間は 6.17 時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコアは 13.6、MDS-UPDRS Part III 合計スコアは 27.7 であった。

133 試験における年齢の平均値は 63.3 歳、性別の割合は男性が 64.6%、女性が 35.4%であり、女性よりも男性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 170.4 cm、体重は 78.31 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 9.29 年、レボドパの投与期間は 8.23 年、1 日投与量は 794.3 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）は 2.05、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）は 2.59、1 日あたりの平均オフ時間は 6.09 時間、UPDRS Part II 合計スコアは 15.59、UPDRS Part III 合計スコアは 20.99 であった。

122 試験における年齢の平均値は 63.9 歳、性別の割合は男性が 61.9%、女性が 38.1%であり、女性よりも男性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 167.5 cm、体重は 72.3 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.9 年、レボドパの投与期間は 7.6 年、1 日投与量は 708.3 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）は 2.07、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）は 2.88、1 日あたりの平均オフ時間は 5.57 時間、UPDRS Part II 合計スコアは 19.03、UPDRS Part III 合計スコアは 23.58 であった。

OCT-002 試験における年齢の平均値は 68.0 歳、性別の割合は男性が 43.7%、女性が 56.3%であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 156.4 cm、体重は 55.86 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.09 年、レボドパの投与期間は 4.61 年、1 日投与量は 355.0 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）は 2.47、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）は 3.19、1 日あたりの平均オフ時間は 4.99 時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコアは 11.9、MDS-UPDRS Part III 合計スコアは 28.8 であった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ併用療法）

背景項目	CCT-002 n=404	133 n=472	122 n=687	OCT-002 n=222
年齢（歳）[1]	66.1 (8.26)	63.3 (9.47)	63.9 (9.1)	68.0 (8.41)
55 歳未満	145 (35.9)	259 (54.9)	116 (16.9)	54 (24.3)
55 歳以上 65 歳未満			235 (34.2)	
65 歳以上 75 歳未満	259 (64.1)	213 (45.1)	272 (39.6)	168 (75.7)
75 歳以上			64 (9.3)	
性別				
男性	157 (38.9)	305 (64.6)	425 (61.9)	97 (43.7)
女性	247 (61.1)	167 (35.4)	262 (38.1)	125 (56.3)
人種				
白人	-	431 (91.3)	678 (98.7)	-
黒人	-	4 (0.8)	-	-
ヒスパニック	-	24 (5.1)	7 (1.0)	-
アジア人	-	9 (1.9)	-	-
アメリカンインディアン	-	1 (0.2)	-	-
その他	-	3 (0.6)	2 (0.3)	-
身長（cm）	156.8 (9.64)	170.4 (10.89)	167.5 (9.2)	156.4 (9.67)
体重（kg）	55.02 (12.377)	78.31 (17.543)	72.3 (13.1)	55.86 (12.292)
喫煙歴				
無	259 (64.1)	237 (50.2)	-	130 (58.6)
有	27 (6.7)	26 (5.5)	-	12 (5.4)
過去に有（現在は無）	118 (29.2)	209 (44.3)	-	80 (36.0)
治験薬の投与タイミング		[2]	[2]	
朝食前	196 (48.6)	-	-	106 (47.7)
朝食後	207 (51.4)	-	-	116 (52.3)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.96 (4.745)	9.29 (5.310)	8.9 (4.8)	7.09 (5.022)
10 年未満	258 (63.9)	286 (60.6)	-	180 (81.1)
10 年以上	146 (36.1)	186 (39.4)	-	42 (18.9)
レボドパの投与期間（年）	6.53 (4.420)	8.23 (5.197)	7.6 (4.6)	4.61 (4.217)
レボドパの 1 日投与量（mg）	409.0 (147.48)	794.3 (446.30)	708.3 (316.7)	355.0 (147.11)
300 mg 未満	37 (9.3)	6 (1.3)	-	49 (22.2)
300 mg 以上 600 mg 未満	301 (75.3)	151 (32.3)	-	152 (68.8)
600 mg 以上	62 (15.5)	311 (66.5)	-	20 (9.0)
レボドパの 1 日投与回数（回）	3.9 (1.26)	-	4.8 (1.4)	3.3 (1.00)
COMT 阻害薬併用				
有	167 (41.3)	163 (34.5)	-	75 (33.8)
無	237 (58.7)	309 (65.5)	-	147 (66.2)
ドパミンアゴニスト併用				
有	342 (84.7)	327 (69.3)	-	163 (73.4)
無	62 (15.3)	145 (30.7)	-	59 (26.6)
アマンタジン併用				
有	82 (20.3)	95 (20.1)	-	54 (24.3)
無	322 (79.7)	377 (79.9)	-	168 (75.7)

解析対象：無作為化された全例（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002 試験）

年齢、身長、体重、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの投与期間、レボドパの 1 日投与量及びレボドパの 1 日投与回数は平均値（SD）、年齢、パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの 1 日投与量の区分、性別、人種、喫煙歴、各抗パーキンソン病薬併用の有無並びに治験薬の投与タイミングは例数（%）

-：該当せず

1) CCT-002 試験、133 試験及び OCT-002 試験の年齢の区分は 2 カテゴリ（65 歳未満、65 歳以上）、122 試験の年齢の区分は 4 カテゴリ（55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）

2) 朝食前投与

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ併用療法）（続き）

背景項目	CCT-002 n=404	133 n=472	122 n=687	OCT-002 n=222
抗コリン薬併用				
有	38 (9.4)	26 (5.5)	-	36 (16.2)
無	366 (90.6)	446 (94.5)	-	186 (83.8)
ドロキシドパ併用				
有	30 (7.4)	-	-	15 (6.8)
無	374 (92.6)	-	-	207 (93.2)
イストラデフィリン併用				
有	92 (22.8)	-	-	26 (11.7)
無	312 (77.2)	-	-	196 (88.3)
ゾニザミド併用				
有	148 (36.6)	-	-	36 (16.2)
無	256 (63.4)	-	-	186 (83.8)
Wearing off 現象の発現期間（年）	3.03 (2.867)	-	-	3.02 (2.747)
有	-	-	-	116 (52.3)
無	-	-	-	106 (47.7)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）[1)]	2.46 (0.573)	2.05 (0.66)	2.07 (0.61)	2.47 (0.688)
3.0 未満	252 (62.4)	403 (85.9)	-	66 (56.9)
3.0 以上	152 (37.6)	66 (14.1)	-	50 (43.1)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）[1)]	3.26 (0.678)	2.59 (0.70)	2.88 (0.71)	3.19 (0.700)
3.0 未満	74 (18.3)	288 (62.3)	-	23 (19.8)
3.0 以上	330 (81.7)	174 (37.7)	-	93 (80.2)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）[1)]	6.17 (2.420)	6.09 (2.267)	5.57 (2.46)	4.99 (3.263)
1 日あたりの平均オフ時間割合（%）	37.47 (13.708)	-	-	-
MDS-UPDRS/UPDRS Part I 合計スコア[2)]	-	1.72 (1.67)	1.90 (1.70)	7.8 (4.72)
MDS-UPDRS/UPDRS Part II 合計スコア[2)]	13.6 (7.06)	15.59 (6.35)	19.03 (7.66)	11.9 (7.28)
MDS-UPDRS/UPDRS Part III 合計スコア[2)]	27.7 (13.46)	20.99 (11.11)	23.58 (12.70)	28.8 (13.14)
MDS-UPDRS/UPDRS Part IV 合計スコア[2)]	-	1.35 (1.49)	1.45 (1.87)	3.0 (3.61)
QOL[3)]	21.07 (12.909)	51.41 (16.68)	53.9 (25.6)	18.06 (12.121)

解析対象：無作為化された全例（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002 試験）

平均値 (SD)、ただし、各抗パーキンソン病薬併用の有無、wearing off 現象の発現期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類の区分は例数 (%)

-：該当せず

1) OCT-002 試験では、wearing off 現象の発現が有の場合

2) CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS

3) CCT-002 試験及び OCT-002 試験は PDQ-39 Summary Index、122 試験は PDQ-39 合計スコア、133 試験は PD-QUALIF スコア

(3) 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

国内でレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に実施したCCT-002試験及びOCT-002試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異について検討した。市販後に使用が予想される患者集団として、国内でパーキンソン病患者4278例を対象に実施した大規模患者調査[4]と、CCT-002試験及びOCT-002試験との比較を表2.7.3.3-5に示した。なお、参考までに国内で早期パーキンソン病患者を対象に実施したCCT-001試験もあわせて表2.7.3.3-5に示した。

大規模患者調査は、2013年5～7月に国内のパーキンソン病患者を対象として郵送による調査が行われた。レボドパの服薬率は95.3%であった。性別は男性が43.4%、女性が56.6%であり、男性よりも女性の割合が高かった。年齢の平均値は男性が71.1歳、女性が70.4歳であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は9.31年、レボドパの1日投与量の平均値は421.48 mgであった。

大規模患者調査におけるパーキンソン病患者とCCT-002試験及びOCT-002試験の対象集団を比較したところ、年齢の平均値は大規模患者調査で最も高かったが、いずれの年齢の平均値も65歳以上であった。性別の割合は大規模患者調査と比較してCCT-002試験及びOCT-002試験で大きな違いはみられなかった。

パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の平均値は、いずれも大規模患者調査で最も高く、OCT-002試験で最も低かった。パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の平均値は、大規模患者調査と比較してCCT-002試験で大きな違いはみられなかった。

表2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（大規模患者調査との比較）

背景項目	大規模患者調査 n=4278	CCT-002 n=404	OCT-002 n=222	CCT-001 n=244
年齢（歳）	-	66.1 (8.26)	68.0 (8.41)	66.4 (8.92)
男性	71.10 (8.58)	-	-	-
女性	70.35 (8.66)	-	-	-
性別（%）				
男性	43.4	38.9	43.7	43.9
女性	56.6	61.1	56.3	56.1
パーキンソン病の罹病期間（年）	9.31 (5.08)	8.96 (4.745)	7.09 (5.022)	1.76 (1.644)
レボドパの1日投与量（mg）	421.48	409.0	355.0	-

解析対象：無作為化された全例（CCT-002試験及びCCT-001試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002試験）
年齢及びパーキンソン病の罹病期間は平均値（SD）、性別は割合（%）、レボドパの1日投与量は平均値
-：該当せず

(4) 中止・脱落例

1) レボドパ非併用療法

CCT-001試験、OCT-001試験及び232試験の治験終了状態を表2.7.3.3-6に示した。

CCT-001試験において無作為化された例数は244例で、そのうち完了例は210例であった。また、主な中止理由は自発的な中止であり、17例であった。

OCT-001試験において治験薬を投与された例数は198例で、そのうち完了例は171例であった。また、主な中止理由は自発的な中止であり、14例であった。

232 試験において無作為化された例数は 404 例で、そのうち完了例は 382 例であった。また、主な中止理由は有害事象であり、8 例であった。

表 2.7.3.3-6　治験終了状態（レボドパ非併用療法）

	CCT-001 n=244	OCT-001 n=198	232 n=404
治験終了状態			
完了	210 (86.1)	171 (86.4)	382 (94.6)
中止・脱落	33	27	22
中止・脱落理由			
Pretreatment Event/有害事象	11	5	8
治験実施計画書からの重大な逸脱	1	0	1
追跡不能	0	0	1
自発的な中止	17	14	7
治験全体の中止	0	0	0
妊娠	0	0	0
有効性の欠如	4	7	3
その他	0	1	2

解析対象：無作為化された全例（CCT-001 試験）、OCT-001 試験へ移行した全例（OCT-001 試験）、ITT 解析対象集団（232 試験）
例数 (%)

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験の治験終了状態を表 2.7.3.3-7 に示した。

CCT-002 試験において無作為化された例数は 404 例で、そのうち完了例は 326 例であった。また、主な中止理由は有害事象であり、48 例であった。

133 試験において無作為化された例数は 472 例で、そのうち完了例は 414 例であった。また、主な中止理由は有害事象であり、32 例であった。

122 試験において無作為化された例数は 687 例で、そのうち完了例は 599 例であった。また、主な中止理由は有害事象及び自発的な中止であり、いずれも 34 例であった。

OCT-002 試験において治験薬を投与された例数は 222 例で、そのうち完了例は 162 例であった。また、主な中止理由は有害事象であり、46 例であった。

表 2.7.3.3-7　治験終了状態（レボドパ併用療法）

	CCT-002 n=404	133 n=472	122 n=687	OCT-002 n=222
治験終了状態				
完了	326 (80.7)	414 (87.7)	599 (87.2)	162 (73.0)
中止・脱落	77 (19.1)	58 (12.3)	88 (12.8)	60 (27.0)
中止・脱落理由				
Pretreatment Event/有害事象	48	32	34	46
治験実施計画書からの重大な逸脱	1	0	0	0
追跡不能	0	0	2	0
自発的な中止	17	9	34	12
治験全体の中止	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0
有効性の欠如	6	0	0	2
治験責任医師の判断	0	3	6	0
治験依頼者の判断	0	0	1	0
併用禁止薬の使用	0	0	1	0
死亡	0	2	9	0
パーキンソン病の悪化	0	10	0	0
その他	5	2	1	0

解析対象：無作為化された全例（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002 試験）
例数 (%)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 全有効性試験の結果の比較検討

（1）レボドパ非併用療法

1）MDS-UPDRS 又は UPDRS

① MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア又は UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコア

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア又は UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-8 に示した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.87 及び-4.52 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-6.39（両側 95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-2.8（両側 95%CI：-4.05, -1.59）及び-2.8（両側 95%CI：-4.57, -1.01）であった。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量は、PA 群では治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点で低下がみられ、AA 群では治療期 6 週から治療期 52 週までのすべての評価時点で低下がみられた。

232 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 4.07、-0.13 及び 0.51 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-4.20（両側 95%CI：-5.66, -2.73）及び-3.56（両側 95%CI：-5.04, -2.08）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.3.3-8　MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア又は UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期 32 週	治療期 36 週	治療期 40 週	治療期 46 週	治療期 52 週	治療期終了時 平均値 (SD)	治療期終了時 調整済み平均値 (SE) [1)]	治療期終了時 プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-001	二重盲検	26 週	プラセボ	126	33.8 (14.43) (n=126)	-0.7 (6.88) (n=125)	-0.7 (6.40) (n=115)	-1.1 (7.09) (n=109)	-1.0 (7.00) (n=105)	0.6 (8.01) (n=100)	-	-	-	-	-	1.9 (8.55) (n=125)	1.87 (0.752)	-
			本剤 1 mg	117	34.4 (16.95) (n=117)	-2.9 (5.78) (n=115)	-3.8 (7.09) (n=113)	-5.3 (7.28) (n=112)	-5.2 (8.12) (n=110)	-4.9 (8.25) (n=109)	-	-	-	-	-	-4.5 (8.23) (n=115)	-4.52 (0.784)	-6.39 [-8.530, -4.250]
OCT-001	非盲検	26 週	PA	95	33.0 (15.86) (n=95)	-2.7 (5.52) (n=91)	-3.5 (6.23) (n=86)	-3.6 (5.35) (n=87)	-3.2 (6.12) (n=85)	-3.2 (6.15) (n=84)	-	-	-	-	-	-2.8 (6.01) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	34.4 (16.95) (n=117)	-2.9 (5.78) (n=115)	-3.8 (7.09) (n=113)	-5.3 (7.28) (n=112)	-5.2 (8.12) (n=110)	-4.9 (8.25) (n=109)	-5.8 (8.43) (n=102)	-5.4 (8.17) (n=93)	-5.5 (9.09) (n=88)	-4.6 (8.45) (n=87)	-3.4 (9.39) (n=87)	-2.8 (9.62) (n=115)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-001 試験及び OCT-001 試験）

-：該当せず

CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS

MDS-UPDRS Part II：2.1 会話、2.2 唾液とよだれ、2.3 そしゃくと嚥下、2.4 摂食動作、2.5 着替え、2.6 身の回りの清潔、2.7 書字、2.8 趣味や娯楽、2.9 寝返り、2.10 振戦、2.11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり、2.12 歩行とバランス、2.13 すくみ

MDS-UPDRS Part III：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.3 固縮、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.6 手の回内回外運動、3.7 つま先のタッピング、3.8 下肢の敏捷性、3.9 椅子からの立ち上がり、3.10 歩行、3.11 歩行のすくみ、3.12 姿勢の安定性、3.13 姿勢、3.14 運動の全般的な自発性（身体の動作緩慢）、3.15 手の姿勢時振戦、3.16 手の運動時振戦、3.17 静止時振戦の振幅、3.18 静止時振戦の持続性

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-8　MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア又は UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）
（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 4 週	治療期 6 週	治療期 8 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期終了時		
													平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
232（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	138	24.54 (11.61) (n=138)	-0.24 (5.49) (n=137)	-	0.96 (6.13) (n=136)	-	1.26 (6.26) (n=135)	1.93 (6.67) (n=120)	3.31 (7.44) (n=115)	3.91 (7.45) (n=138)	4.07 (0.524)	-
			本剤 1 mg	134	24.69 (11.25) (n=134)	-1.01 (4.57) (n=134)	-	-1.59 (5.31) (n=128)	-	-1.56 (5.77) (n=125)	-0.85 (6.45) (n=118)	-0.00 (7.09) (n=115)	0.06 (6.82) (n=134)	-0.13 (0.527)	-4.20 [-5.66, -2.73]
			本剤 2 mg	132	25.89 (9.54) (n=132)	-1.41 (4.34) (n=132)	-	-1.49 (5.01) (n=127)	-	-1.30 (5.08) (n=122)	-0.76 (5.53) (n=117)	-0.05 (5.56) (n=107)	0.72 (5.82) (n=132)	0.51 (0.537)	-3.56 [-5.04, -2.08]

解析対象：ITT 解析対象集団（232 試験）
-：該当せず
232 試験は UPDRS
UPDRS Part I：1 知的機能障害、2 思考障害、3 抑うつ状態、4 意欲、自発性
UPDRS Part II：5 会話、6 流涎、7 嚥下、8 書字、9 食事と食器の扱い、10 着衣、11 入浴・トイレ、12 寝返り及びふとん直し、13 転倒（すくみによらない）、14 歩行中のすくみ、15 歩行、16 ふるえ、17 パーキンソニズムに関連した感覚症状
UPDRS Part III：18 言語、19 顔の表情、20 安静時振戦、21 手の動作時振戦又は姿勢振戦、22 固縮、23 指タップ、24 手の運動、25 手の回内回外運動、26 下肢の敏捷性、27 椅子からの立ち上がり、28 姿勢、29 歩行、30 姿勢の安定性、31 動作緩慢と運動減少
1) 治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

② MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコア

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-9 に示した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ-0.48 及び -4.47 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-3.98（両側 95%CI：-5.800, -2.165）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-2.9（両側 95%CI：-3.99, -1.91）及び-4.0（両側 95%CI：-5.44, -2.62）であった。

232 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.33、-0.38 及び 0.65 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-2.71（両側 95%CI：-3.87, -1.55）及び-1.68（両側 95%CI：-2.85, -0.51）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

表 2.7.3.3-9　MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 4 週	治療期 6 週	治療期 8 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期 32 週	治療期 36 週	治療期 40 週	治療期 46 週	治療期 52 週	治療期終了時		
																		平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-001（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	126	26.8 (11.59) (n=126)	-	-1.2 (5.57) (n=125)	-	-1.9 (5.08) (n=115)	-2.1 (5.91) (n=109)	-2.5 (5.76) (n=105)	-1.4 (6.72) (n=100)	-	-	-	-	-	-0.5 (7.07) (n=125)	-0.48 (0.639)	-
			本剤 1 mg	117	27.2 (13.80) (n=117)	-	-2.6 (4.93) (n=115)	-	-3.5 (5.96) (n=113)	-4.8 (6.29) (n=112)	-4.8 (7.18) (n=110)	-4.7 (7.31) (n=109)	-	-	-	-	-	-4.5 (7.21) (n=115)	-4.47 (0.666)	-3.98 [-5.800, -2.165]
OCT-001（国内）	非盲検	26 週	PA	95	24.9 (12.94) (n=95)	-	-2.1 (4.26) (n=91)	-	-2.7 (5.33) (n=86)	-2.9 (5.00) (n=87)	-2.9 (4.97) (n=85)	-3.3 (5.16) (n=84)	-	-	-	-	-	-2.9 (5.08) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	27.2 (13.80) (n=117)	-	-2.6 (4.93) (n=115)	-	-3.5 (5.96) (n=113)	-4.8 (6.29) (n=112)	-4.8 (7.18) (n=110)	-4.7 (7.31) (n=109)	-5.7 (7.15) (n=102)	-5.2 (7.20) (n=93)	-5.4 (7.69) (n=88)	-4.8 (7.28) (n=87)	-4.4 (7.48) (n=87)	-4.0 (7.64) (n=115)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-001 試験及び OCT-001 試験）

-：該当せず

CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS

MDS-UPDRS Part III：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.3 固縮、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.6 手の回内回外運動、3.7 つま先のタッピング、3.8 下肢の敏捷性、3.9 椅子からの立ち上がり、3.10 歩行、3.11 歩行のすくみ、3.12 姿勢の安定性、3.13 姿勢、3.14 運動の全般的な自発性（身体の動作緩慢）、3.15 手の姿勢時振戦、3.16 手の運動時振戦、3.17 静止時振戦の振幅、3.18 静止時振戦の持続性

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-9　MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 4 週	治療期 6 週	治療期 8 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期終了時		
													平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
232（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	138	17.59 (8.84) (n=138)	-0.10 (4.96) (n=137)	-	0.77 (5.01) (n=136)	-	0.54 (5.04) (n=135)	1.17 (5.54) (n=120)	1.91 (6.23) (n=115)	2.38 (6.29) (n=138)	2.33 (0.415)	-
			本剤 1 mg	134	17.85 (8.89) (n=134)	-0.76 (3.80) (n=134)	-	-1.15 (4.26) (n=128)	-	-1.38 (4.53) (n=125)	-1.06 (4.87) (n=118)	-0.29 (5.14) (n=115)	-0.29 (4.92) (n=134)	-0.38 (0.417)	-2.71 [-3.87, -1.55]
			本剤 2 mg	132	17.95 (7.52) (n=132)	-0.70 (3.50) (n=132)	-	-0.86 (3.90) (n=127)	-	-0.66 (4.18) (n=122)	-0.13 (4.19) (n=117)	0.43 (4.32) (n=107)	0.82 (4.46) (n=132)	0.65 (0.424)	-1.68 [-2.85, -0.51]

解析対象：ITT 解析対象集団（232 試験）

-：該当せず

232 試験は UPDRS

UPDRS Part III：18 言語、19 顔の表情、20 安静時振戦、21 手の動作時振戦又は姿勢振戦、22 固縮、23 指タップ、24 手の運動、25 手の回内回外運動、26 下肢の敏捷性、27 椅子からの立ち上がり、28 姿勢、29 歩行、30 姿勢の安定性、31 動作緩慢と運動減少

1) 治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

③ MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-10 に示した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.32 及び 0.13 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.19（両側 95%CI：-3.143, -1.235）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 0.1（両側 95%CI：-0.43, 0.73）及び 1.5（両側 95%CI：0.76, 2.24）であった。

232 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.20、0.16 及び-0.02 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-1.04（両側 95%CI：-1.60, -0.48）及び-1.22（両側 95%CI：-1.79, -0.65）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

表 2.7.3.3-10　MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 4 週	治療期 6 週	治療期 8 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期 32 週	治療期 36 週	治療期 40 週	治療期 46 週	治療期 52 週	治療期終了時		
																		平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-001（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	126	7.0 (4.64) (n=126)	-	0.5 (3.04) (n=126)	-	1.1 (3.44) (n=115)	1.1 (3.17) (n=109)	1.4 (3.41) (n=105)	2.0 (3.58) (n=100)	-	-	-	-	-	2.3 (3.88) (n=126)	2.32 (0.335)	-
			本剤 1 mg	117	7.2 (5.47) (n=117)	-	-0.2 (2.66) (n=116)	-	-0.4 (3.11) (n=113)	-0.5 (3.18) (n=112)	-0.3 (3.25) (n=111)	-0.1 (3.45) (n=110)	-	-	-	-	-	0.1 (3.63) (n=116)	0.13 (0.350)	-2.19 [-3.143, -1.235]
OCT-001（国内）	非盲検	26 週	PA	95	8.1 (5.20) (n=95)	-	-0.6 (2.45) (n=91)	-	-0.8 (2.15) (n=86)	-0.6 (2.17) (n=87)	-0.3 (2.52) (n=85)	0.1 (2.84) (n=84)	-	-	-	-	-	0.1 (2.83) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	7.2 (5.47) (n=117)	-	-0.2 (2.66) (n=116)	-	-0.4 (3.11) (n=113)	-0.5 (3.18) (n=112)	-0.3 (3.25) (n=111)	-0.1 (3.45) (n=110)	-0.2 (3.28) (n=102)	0.0 (3.35) (n=94)	-0.1 (3.73) (n=88)	0.2 (3.30) (n=87)	1.1 (3.59) (n=87)	1.5 (4.04) (n=116)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-001 試験及び OCT-001 試験）

-：該当せず

CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS

MDS-UPDRS Part II：2.1 会話、2.2 唾液とよだれ、2.3 そしゃくと嚥下、2.4 摂食動作、2.5 着替え、2.6 身の回りの清潔、2.7 書字、2.8 趣味や娯楽、2.9 寝返り、2.10 振戦、2.11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり、2.12 歩行とバランス、2.13 すくみ

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-10　MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 4 週	治療期 6 週	治療期 8 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 20 週	治療期 26 週	治療期終了時		
													平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
232（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	138	6.16 (3.53) (n=138)	-0.18 (1.86) (n=137)	-	0.11 (2.55) (n=136)	-	0.49 (2.57) (n=135)	0.60 (2.40) (n=120)	1.05 (2.48) (n=115)	1.18 (2.48) (n=138)	1.20 (0.203)	-
			本剤 1 mg	134	5.90 (3.35) (n=134)	-0.13 (1.70) (n=134)	-	-0.30 (2.21) (n=128)	-	-0.14 (2.10) (n=125)	0.11 (2.44) (n=118)	0.15 (2.61) (n=115)	0.21 (2.57) (n=134)	0.16 (0.206)	-1.04 [-1.60, -0.48]
			本剤 2 mg	132	6.73 (3.22) (n=132)	-0.55 (1.99) (n=132)	-	-0.48 (1.87) (n=127)	-	-0.45 (1.94) (n=122)	-0.41 (2.15) (n=117)	-0.25 (2.22) (n=107)	-0.06 (2.39) (n=132)	-0.02 (0.208)	-1.22 [-1.79, -0.65]

ITT 解析対象集団（232 試験）

-：該当せず

232 試験は UPDRS

UPDRS Part II：5 会話、6 流涎、7 嚥下、8 書字、9 食事と食器の扱い、10 着衣、11 入浴・トイレ、12 寝返り及びふとん直し、13 転倒（すくみによらない）、14 歩行中のすくみ、15 歩行、16 ふるえ、17 パーキンソニズムに関連した感覚症状

1) 治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

④ MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコア

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験における MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-11 に示した。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 0.98 及び 0.18 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.80（両側 95%CI：-1.504, -0.099）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part I 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-0.2（両側 95%CI：-0.74, 0.34）及び 0.3（両側 95%CI：-0.33, 0.87）であった。

232 試験における治療期 26 週（LOCF）の UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 0.29、0.15 及び 0.03 であり、本剤各群でプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.3-11　MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコアの測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期終了時		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-001（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	126	5.7 (3.58) (n=126)	1.0 (2.64) (n=125)	0.98 (0.247)	-
			本剤 1 mg	117	5.5 (3.83) (n=117)	0.2 (2.97) (n=116)	0.18 (0.257)	-0.80 [-1.504, -0.099]
OCT-001（国内）	非盲検	26 週	PA	95	6.0 (3.66) (n=95)	-0.2 (2.65) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	5.5 (3.83) (n=117)	0.3 (3.27) (n=116)	-	-
232（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	138	0.79 (1.08) (n=138)	0.34 (1.06) (n=138)	0.29 (0.107)	-
			本剤 1 mg	134	0.94 (1.11) (n=134)	0.15 (1.50) (n=134)	0.15 (0.107)	-0.14 [-0.437, 0.150]
			本剤 2 mg	132	1.20 (1.27) (n=132)	-0.04 (1.25) (n=132)	0.03 (0.109)	-0.26 [-0.557, 0.040]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-001 試験及び OCT-001 試験）、ITT 解析対象集団（232 試験）

-：該当せず

CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS、232 試験は UPDRS

MDS-UPDRS Part I：1.1 認知障害、1.2 幻覚と精神症状、1.3 抑うつ気分、1.4 不安感、1.5 無関心（アパシー）、1.6 ドパミン調節異常症候群の症状、1.7 睡眠の問題、1.8 日中の眠気、1.9 痛み及び他の感覚異常、1.10 排尿の問題、1.11 便秘、1.12 立ちくらみ、1.13 疲労

UPDRS Part I：1 知的機能障害、2 思考障害、3 抑うつ状態、4 意欲、自発性

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（232 試験のみ）及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

2）QOL 調査

CCT-001 試験及び OCT-001 試験の QOL 調査は、MDS により推奨されており、患者自身による自己記入式の QOL 調査票である PDQ-39 を用いた。232 試験では、PD-QUALIF を用いた。

CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験における各 QOL 調査の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-12 に示した。

CCT-001 試験における治療期 26 週（LOCF）の PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.84 及び 1.24 であった。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-1.60（両側 95%CI：-3.586, 0.381）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における PDQ-39 Summary Index のベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-1.50 及び 2.86 であった。

232 試験における治療期 26 週（LOCF）の PD-QUALIF のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.55、-0.36 及び-0.19 であった。

治療期 26 週（LOCF）における PD-QUALIF のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.91（両側 95%CI：-5.19, -0.64）及び-2.74（両側 95%CI：-5.02, -0.45）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

表 2.7.3.3-12　QOL 調査の測定値及び変化量（レボドパ非併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期終了時		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1]
CCT-001（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	126	11.98 (11.516) (n=126)	2.75 (8.121) (n=123)	2.84 (0.699)	-
			本剤 1 mg	117	10.50 (10.042) (n=117)	1.34 (7.474) (n=115)	1.24 (0.723)	-1.60 [-3.586, 0.381]
OCT-001（国内）	非盲検	26 週	PA	95	13.24 (10.864) (n=95)	-1.50 (6.599) (n=94)	-	-
		52 週	AA	117	10.50 (10.042) (n=117)	2.86 (8.509) (n=115)	-	-
232（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	138	26.95 (15.67) (n=138)	2.58 (10.46) (n=138)	2.55 (0.823)	-
			本剤 1 mg	134	28.20 (15.17) (n=133)	-0.36 (10.43) (n=133)	-0.36 (0.835)	-2.91 [-5.19, -0.64]
			本剤 2 mg	132	30.19 (16.79) (n=132)	-0.63 (8.62) (n=132)	-0.19 (0.843)	-2.74 [-5.02, -0.45]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-001 試験及び OCT-001 試験）、ITT 解析対象集団（232 試験）
-：該当せず
CCT-001 試験及び OCT-001 試験は PDQ-39、232 試験は PD-QUALIF
1) 治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index 又は PD-QUALIF の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（232 試験のみ）及び観察期終了時における PDQ-39 Summary Index 又は PD-QUALIF を因子とした共分散分析モデル

（2）レボドパ併用療法

1）1 日あたりの平均オフ時間

① 1 日あたりの平均オフ時間の変化量

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験における 1 日あたりの平均オフ時間及び治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-13 に示した。

CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.51、-1.11 及び-1.35 時間であった。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。

治療期26週（LOCF）における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.90（両側95%CI：-1.489, -0.301）及び-0.49（両側95%CI：-1.080, 0.100）時間であった。本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤0.5 mg群はプラセボ群と比較して有意な低下はみられなかった。

133試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ-0.91、-1.41及び-1.85時間であった。

治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.94（両側95%CI：-1.36, -0.51）及び-0.49（両側95%CI：-0.91, -0.08）時間であった。本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤0.5 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

治療期の各評価時点における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の平均値は、治療期6週から治療期26週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。

治療期26週（LOCF）における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.89（両側95%CI：-1.55, -0.23）及び-0.50（両側95%CI：-1.14, 0.14）時間であった。本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤0.5 mg群はプラセボ群と比較して有意な低下はみられなかった。

122試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.40、-1.18及び-1.20時間であった。

治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及びエンタカポン群－プラセボ群）はそれぞれ-0.78（両側95%CI：-1.18, -0.39）及び-0.80（両側95%CI：-1.20, -0.41）時間であった。本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、エンタカポン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

治療期の各評価時点における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の平均値は、治療期6週から治療期18週までのすべての評価時点でプラセボ群と比較して本剤1 mg群で低かった。

治療期18週（LOCF）における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及びエンタカポン群－プラセボ群）はそれぞれ-0.54（両側95%CI：-1.04, -0.05）及び-0.70（両側95%CI：-1.19, -0.21）時間であった。本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。また、エンタカポン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、-0.89 時間であった。

治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 52 週までのすべての評価時点で低下がみられた。

表 2.7.3.3-13　1 日あたりの平均オフ時間及び治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 26 週（LOCF）	治療期全体		
												平均値（SD）	調整済み平均値（SE）[1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値［両側 95%CI］[1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	6.05 (2.278) (n=141)	-0.45 (2.161) (n=138)	-	-0.62 (2.158) (n=127)	-	-0.67 (2.393) (n=119)	-0.46 (2.501) (n=138)	-0.47 (1.998) (n=138)	-0.51 (0.167)	-
			本剤 0.5 mg	133	6.33 (2.562) (n=133)	-1.21 (2.057) (n=126)	-	-1.25 (2.418) (n=119)	-	-1.33 (2.476) (n=104)	-1.05 (2.583) (n=126)	-1.15 (2.043) (n=126)	-1.11 (0.174)	-0.60 [-1.070, -0.122]
			本剤 1 mg	129	6.12 (2.430) (n=129)	-1.20 (2.097) (n=122)	-	-1.63 (2.361) (n=110)	-	-1.49 (2.535) (n=103)	-1.40 (2.504) (n=122)	-1.35 (2.146) (n=122)	-1.35 (0.177)	-0.84 [-1.320, -0.364]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	152	5.98 (2.23) (n=152)	-0.93 (2.02) (n=150)	-	-0.96 (2.30) (n=143)	-	-0.84 (2.78) (n=135)	-0.79 (2.82) (n=152)	-0.88 (1.98) (n=152)	-0.91 (0.156)	-
			本剤 0.5 mg	157	6.01 (2.01) (n=157)	-1.25 (2.21) (n=152)	-	-1.70 (2.35) (n=146)	-	-1.52 (2.45) (n=139)	-1.35 (2.46) (n=157)	-1.38 (1.96) (n=157)	-1.41 (0.152)	-0.49 [-0.91, -0.08]
			本剤 1 mg	142	6.25 (2.52) (n=142)	-1.77 (2.19) (n=140)	-	-1.82 (2.32) (n=135)	-	-2.05 (2.71) (n=132)	-1.97 (2.68) (n=142)	-1.85 (2.03) (n=142)	-1.85 (0.159)	-0.94 [-1.36, -0.51]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

単位：時間、-：該当せず

1) 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-13　1 日あたりの平均オフ時間及び治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 34 週	治療期 42 週	治療期 52 週	治療期 18 又は 52 週（LOCF）	治療期全体		
															平均値（SD）	調整済み平均値（SE）[1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値［両側 95%CI］[1)]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	218	5.54 (2.45) (n=218)	-0.17 (2.52) (n=215)	-0.19 (2.97) (n=209)	-0.71 (2.84) (n=197)	-0.73 (3.00) (n=192)	-	-	-	-	-0.56 (3.01) (n=218)	-0.35 (2.46) (n=218)	-0.40 (0.151)	-
			本剤 1 mg	222	5.58 (2.38) (n=222)	-1.21 (2.49) (n=221)	-1.09 (2.61) (n=215)	-1.29 (2.47) (n=211)	-1.30 (2.59) (n=208)	-	-	-	-	-1.15 (2.73) (n=222)	-1.17 (2.16) (n=222)	-1.18 (0.150)	-0.78 [-1.18, -0.39]
			エンタカポン	218	5.58 (2.56) (n=218)	-0.98 (2.48) (n=217)	-1.25 (2.50) (n=212)	-1.36 (2.44) (n=201)	-1.24 (2.52) (n=195)	-	-	-	-	-1.31 (2.53) (n=218)	-1.19 (2.19) (n=218)	-1.20 (0.150)	-0.80 [-1.20, -0.41]
OCT-002（国内）	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	4.99 (3.263) (n=111)	-0.93 (2.689) (n=105)	-1.11 (2.572) (n=100)	-	-0.99 (2.669) (n=96)	-0.84 (3.203) (n=88)	-0.86 (2.470) (n=85)	-0.76 (2.654) (n=84)	-0.88 (2.582) (n=81)	-0.89 (2.537) (n=106)	-	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

単位：時間、-：該当せず

1) 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル

② 1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合に関する解析

CCT-002試験では治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合に関する解析を実施し、同様に133試験及び122試験では治療期における1日あたりの平均オフ時間がベースラインから1時間以上減少した被験者の割合をレスポンダーと定義し、その割合に関する解析を実施した。各試験における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合に関する解析結果を表2.7.3.3-14に示した。

CCT-002試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ37.0%（51/138例）、53.2%（67/126例）及び54.1%（66/122例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤各群のプラセボ群に対する調整オッズ比（本剤0.5 mg群／プラセボ群及び本剤1 mg群／プラセボ群）はそれぞれ1.89（両側95%CI：1.136, 3.141）及び2.04（両側95%CI：1.219, 3.399）であり、プラセボ群と本剤各群の間に統計学的に有意な差がみられた。

133試験におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ45.4%（69/152例）、59.2%（93/157例）及び64.8%（92/142例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤0.5 mg群及び1 mg群のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ1.91（両側95%CI：1.16, 3.14）及び2.51（両側95%CI：1.49, 4.23）であり、プラセボ群と本剤各群の間に統計学的に有意な差がみられた。

122試験におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ32.1%（70/218例）、50.9%（113/222例）及び45.4%（99/218例）であった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤1 mg群のプラセボ群に対するオッズ比は2.50（両側95%CI：1.62, 3.85）であり、プラセボ群と本剤1 mg群の間に統計学的に有意な差がみられた。また、エンタカポン群のプラセボ群に対するオッズ比は1.98（両側95%CI：1.29, 3.06）であり、プラセボ群とエンタカポン群の間に統計学的に有意な差がみられた。

表2.7.3.3-14　1日あたりの平均オフ時間が観察期終了時から1時間以上減少した被験者の割合に関する解析（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	レスポンダー (%)	オッズ比[1] (vs プラセボ群)	オッズ比の両側95% CI[1]
CCT-002（国内）	二重盲検	26週	プラセボ	141	51 (37.0)	-	-
			本剤0.5 mg	133	67 (53.2)	1.89	1.136, 3.141
			本剤1 mg	129	66 (54.1)	2.04	1.219, 3.399
133（海外）	二重盲検	26週	プラセボ	152	69 (45.4)	-	-
			本剤0.5 mg	157	93 (59.2)	1.91	1.16, 3.14
			本剤1 mg	142	92 (64.8)	2.51	1.49, 4.23
122（海外）	二重盲検	18週	プラセボ	218	70 (32.1)	-	-
			本剤1 mg	222	113 (50.9)	2.50	1.62, 3.85
			エンタカポン	218	99 (45.4)	1.98	1.29, 3.06

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002試験）、ITT解析対象集団（133試験及び122試験）
-：該当せず
1) ロジスティック回帰分析

③ 1日あたりの平均オフ時間割合

CCT-002 試験における 1 日あたりの平均オフ時間割合の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-15 に示した。

CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-3.14（両側 95%CI：-5.184, -1.087）%、-6.09（両側 95%CI：-8.238, -3.948）%及び-7.98（両側 95%CI：-10.160, -5.806）%であった。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.96（両側 95%CI：-5.926, 0.012）%及び-4.85（両側 95%CI：-7.836, -1.859）%であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群は統計学的に有意な低下がみられた。

表 2.7.3.3-15　1 日あたりの平均オフ時間割合の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期全体		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	36.86 (13.373) (n=141)	-2.89 (12.446) (n=138)	-3.14 (1.042)	-
			本剤 0.5 mg	133	38.68 (14.278) (n=133)	-6.45 (12.829) (n=126)	-6.09 (1.091)	-2.96 [-5.926, 0.012]
			本剤 1 mg	129	36.89 (13.490) (n=129)	-7.90 (13.404) (n=122)	-7.98 (1.107)	-4.85 [-7.836, -1.859]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験）
単位：%、-：該当せず
1) 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間割合の観察期終了時からの変化量を応答、群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間割合を因子とした共分散分析モデル

2）1日あたりの平均オン時間

① 生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間

CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-16 に示した。なお、133 試験及び 122 試験では、事後解析として実施した。

CCT-002 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.36（両側 95%CI：-0.011, 0.725）、0.90（両側 95%CI：0.519, 1.290）及び 1.25（両側 95%CI：0.863, 1.646）時間であった。

治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ 0.55（両側 95%CI：0.014, 1.081）及び 0.90（両側 95%CI：

0.360, 1.435）時間であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な上昇がみられた。

133 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.49、1.01 及び 1.28 時間であった。

生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ 0.51（両側 95%CI：0.00, 1.03）及び 0.78（両側 95%CI：0.26, 1.31）時間であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な上昇がみられた。

122 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.03、0.85 及び 0.85 時間であった。

生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は、0.81（両側 95%CI：0.36, 1.27）時間であり、統計学的に有意な上昇がみられた。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は、0.81（両側 95%CI：0.36, 1.27）時間であり、統計学的に有意な上昇がみられた。

表 2.7.3.3-16　生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期全体		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	9.64 (2.729) (n=141)	0.33 (2.149) (n=138)	0.36 (0.187)	-
			本剤 0.5 mg	133	9.42 (2.588) (n=133)	0.94 (2.238) (n=126)	0.90 (0.196)	0.55 [0.014, 1.081]
			本剤 1 mg	129	9.60 (2.659) (n=129)	1.25 (2.491) (n=122)	1.25 (0.199)	0.90 [0.360, 1.435]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	152	9.72 (2.68) (n=152)	0.51 (2.14)	0.49 (0.192)	-
			本剤 0.5 mg	157	9.47 (2.60) (n=157)	1.13 (2.68)	1.01 (0.187)	0.51 [0.00, 1.03]
			本剤 1 mg	142	9.49 (2.98) (n=142)	1.32 (2.59)	1.28 (0.196)	0.78 [0.26, 1.31]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	218	9.18 (2.96) (n=218)	0.05 (2.75)	0.03 (0.173)	-
			本剤 1 mg	222	9.11 (2.88) (n=222)	0.89 (2.31)	0.85 (0.171)	0.81 [0.36, 1.27]
			エンタカポン	218	9.06 (3.24) (n=218)	0.89 (2.84)	0.85 (0.172)	0.81 [0.36, 1.27]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）
単位：時間、-：該当せず
1) 治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間を因子とした共分散分析モデル

② 生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間

CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-17 に示した。いずれの試験も生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間は安全性の評価項目として設定したが、1 日あたりの平均オフ時間及び生活に支障があるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間と関連するため、本モジュールに記載した。

CCT-002 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.09、0.01 及び 0.05 時間であった。

治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg

群－プラセボ群）はそれぞれ-0.08（両側 95%CI : -0.310, 0.153）及び-0.04（両側 95%CI : -0.271, 0.195）時間であった。本剤各群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

133 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.26、0.21 及び 0.62 時間であった。

生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.05（両側 95%CI : -0.41, 0.31）及び 0.37（両側 95%CI : 0.00, 0.74）時間であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群は統計学的に有意な上昇がみられた。

122 試験の治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.14、0.23 及び 0.18 時間であった。

生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は 0.09（両側 95%CI : -0.28, 0.46）時間であり、有意な差はみられなかった。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は 0.04（両側 95%CI : -0.32, 0.41）時間であり、有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.3-17　生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期全体		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	0.73 (1.613) (n=141)	0.08 (1.021) (n=138)	0.09 (0.081)	-
			本剤 0.5 mg	133	0.53 (1.273) (n=133)	0.03 (0.776) (n=126)	0.01 (0.085)	-0.08 [-0.310, 0.153]
			本剤 1 mg	129	0.80 (1.586) (n=129)	0.04 (1.115) (n=122)	0.05 (0.086)	-0.04 [-0.271, 0.195]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	152	0.96 (1.72) (n=152)	0.25 (1.23)	0.26 (0.132)	-
			本剤 0.5 mg	157	1.06 (2.21) (n=157)	0.08 (1.57)	0.21 (0.125)	-0.05 [-0.41, 0.31]
			本剤 1 mg	142	0.93 (2.05) (n=142)	0.51 (2.10)	0.62 (0.131)	0.37 [0.00, 0.74]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	218	1.32 (2.24) (n=218)	0.17 (1.70)	0.14 (0.135)	-
			本剤 1 mg	222	1.40 (2.38) (n=222)	0.21 (1.76)	0.23 (0.131)	0.09 [-0.28, 0.46]
			エンタカポン	218	1.35 (2.48) (n=218)	0.11 (2.11)	0.18 (0.131)	0.04 [-0.32, 0.41]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）
単位：時間、-：該当せず
1) 治療期における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における生活に支障があるジスキネジアを伴う 1 日あたりの平均オン時間を因子とした共分散分析モデル

3）MDS-UPDRS 又は UPDRS

① MDS-UPDRS Part III 合計スコア（オン時）又は UPDRS Part III 合計スコア（オン時）

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-18 に示した。

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ -3.50、-5.24 及び-5.65 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.74（両側 95%CI：-3.449, -0.031）及び-2.14（両側 95%CI：-3.871, -0.419）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.89、-1.02 及び-0.98 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.91（両側 95%CI：-4.59, -1.23）及び-2.87（両側 95%CI：-4.58, -1.16）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.48、-3.41 及び-3.21 であった。

治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.94（両側 95%CI：-4.28, -1.60）であり、統計学的に有意な低下がみられた。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-2.73（両側 95%CI：-4.07, -1.39）であり、統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は-7.6 であった。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 52 週まですべての評価時点で低下がみられた。

表 2.7.3.3-18　MDS-UPDRS Part III 合計スコア（オン時）又は UPDRS Part III 合計スコア（オン時）の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期終了時		
											平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	26.8 (13.99) (n=141)	-2.9 (6.16) (n=140)	-	-3.3 (6.32) (n=129)	-	-3.8 (6.82) (n=121)	-3.3 (7.42) (n=140)	-3.50 (0.605)	-
			本剤 0.5 mg	133	28.7 (13.28) (n=133)	-3.6 (6.19) (n=132)	-	-5.2 (7.11) (n=120)	-	-5.9 (7.72) (n=107)	-5.4 (7.56) (n=132)	-5.24 (0.623)	-1.74 [-3.449, -0.031]
			本剤 1 mg	129	27.5 (13.09) (n=128)	-4.0 (5.70) (n=126)	-	-5.3 (6.87) (n=111)	-	-6.6 (7.15) (n=103)	-5.6 (7.36) (n=126)	-5.65 (0.637)	-2.14 [-3.871, -0.419]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	157	20.8 (10.3) (n=157)	-	-	-	-	-	1.2 (7.3) (n=157)	1.89	-
			本剤 0.5 mg	162	21.4 (12.0) (n=162)	-	-	-	-	-	-1.5 (8.9) (n=162)	-1.02	-2.91 [-4.59, -1.23]
			本剤 1 mg	145	21.0 (11.1) (n=145)	-	-	-	-	-	-1.2 (6.9) (n=145)	-0.98	-2.87 [-4.58, -1.16]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

-：該当せず

CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS

MDS-UPDRS Part III：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.3 固縮、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.6 手の回内回外運動、3.7 つま先のタッピング、3.8 下肢の敏捷性、3.9 椅子からの立ち上がり、3.10 歩行、3.11 歩行のすくみ、3.12 姿勢の安定性、3.13 姿勢、3.14 運動の全般的な自発性（身体の動作緩慢）、3.15 手の姿勢時振戦、3.16 手の運動時振戦、3.17 静止時振戦の振幅、3.18 静止時振戦の持続性

UPDRS Part III：18 言語、19 顔の表情、20 安静時振戦、21 手の動作時振戦又は姿勢振戦、22 固縮、23 指タップ、24 手の運動、25 手の回内回外運動、26 下肢の敏捷性、27 椅子からの立ち上がり、28 姿勢、29 歩行、30 姿勢の安定性、31 動作緩慢と運動減少

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-18　MDS-UPDRS Part III 合計スコア（オン時）又は UPDRS Part III 合計スコア（オン時）の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 34 週	治療期 42 週	治療期 52 週	治療期終了時		
														平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95% CI] [1)]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	220	23.7 (13.4) (n=220)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.8 (7.7) (n=220)	-0.48 (0.511)	-
			本剤 1 mg	225	23.7 (12.0) (n=225)	-	-	-	-	-	-	-	-	-3.8 (6.8) (n=225)	-3.41 (0.506)	-2.94 [-4.28, -1.60]
			エンタカポン	223	23.0 (12.3) (n=223)	-	-	-	-	-	-	-	-	-3.5 (8.1) (n=223)	-3.21 (0.506)	-2.73 [-4.07, -1.39]
OCT-002（国内）	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	28.8 (13.14) (n=218)	-5.5 (7.89) (n=213)	-7.4 (8.32) (n=201)	-	-8.0 (9.39) (n=187)	-8.5 (8.72) (n=176)	-9.4 (8.92) (n=169)	-9.5 (9.53) (n=165)	-9.1 (10.03) (n=162)	-7.6 (10.45) (n=215)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

-：該当せず

CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS

MDS-UPDRS Part III：3.1 言語、3.2 顔の表情、3.3 固縮、3.4 指タッピング、3.5 手の運動、3.6 手の回内回外運動、3.7 つま先のタッピング、3.8 下肢の敏捷性、3.9 椅子からの立ち上がり、3.10 歩行、3.11 歩行のすくみ、3.12 姿勢の安定性、3.13 姿勢、3.14 運動の全般的な自発性（身体の動作緩慢）、3.15 手の姿勢時振戦、3.16 手の運動時振戦、3.17 静止時振戦の振幅、3.18 静止時振戦の持続性

UPDRS Part III：18 言語、19 顔の表情、20 安静時振戦、21 手の動作時振戦又は姿勢振戦、22 固縮、23 指タップ、24 手の運動、25 手の回内回外運動、26 下肢の敏捷性、27 椅子からの立ち上がり、28 姿勢、29 歩行、30 姿勢の安定性、31 動作緩慢と運動減少

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコア又は UPDRS Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

② MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア（オフ時）

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの測定値及び変化量を表 2.7.3.3-19 に示した。

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.97、-0.30 及び-0.30 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.27（両側 95%CI：-2.418, -0.113）及び-1.27（両側 95%CI：-2.437, -0.102）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.78、-0.42 及び-0.56 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.20（両側 95%CI：-2.08, -0.32）及び-1.34（両側 95%CI：-2.24, -0.43）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.63、-2.34 及び-2.01 であった。

治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-1.71（両側 95%CI：-2.49, -0.93）であり、統計学的に有意な低下がみられた。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-1.38（両側 95%CI：-2.16, -0.60）であり、統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は 0.0 であった。

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 52 週（LOCF）を除く治療期 6 週から治療期 52 週まですべての評価時点で低下がみられた。

表 2.7.3.3-19　MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア（オフ時）の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期終了時		
											平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	13.0 (7.29) (n=141)	-0.3 (3.78) (n=141)	-	1.1 (4.68) (n=129)	-	1.0 (4.70) (n=121)	1.0 (4.64) (n=141)	0.97 (0.408)	-
			本剤 0.5 mg	133	13.7 (6.65) (n=133)	-1.4 (3.87) (n=132)	-	-0.6 (4.46) (n=120)	-	-0.6 (5.41) (n=107)	-0.3 (5.23) (n=132)	-0.30 (0.421)	-1.27 [-2.418, -0.113]
			本剤 1 mg	129	14.1 (7.23) (n=128)	-1.3 (4.00) (n=126)	-	-0.7 (4.03) (n=112)	-	-0.6 (4.91) (n=103)	-0.3 (4.79) (n=126)	-0.30 (0.431)	-1.27 [-2.437, -0.102]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	157	15.5 (5.7) (n=157)	-	-	-	-	-	0.7 (3.9) (n=157)	0.78	-
			本剤 0.5 mg	163	15.7 (6.6) (n=163)	-	-	-	-	-	-0.6 (4.1) (n=163)	-0.42	-1.20 [-2.08, -0.32]
			本剤 1 mg	145	15.6 (6.9) (n=145)	-	-	-	-	-	-0.7 (4.6) (n=145)	-0.56	-1.34 [-2.24, -0.43]

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

-：該当せず

CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS

MDS-UPDRS Part II：2.1 会話、2.2 唾液とよだれ、2.3 そしゃくと嚥下、2.4 摂食動作、2.5 着替え、2.6 身の回りの清潔、2.7 書字、2.8 趣味や娯楽、2.9 寝返り、2.10 振戦、2.11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり、2.12 歩行とバランス、2.13 すくみ

UPDRS Part II：5 会話、6 流涎、7 嚥下、8 書字、9 食事と食器の扱い、10 着衣、11 入浴・トイレ、12 寝返り及びふとん直し、13 転倒（すくみによらない）、14 歩行中のすくみ、15 歩行、16 ふるえ、17 パーキンソニズムに関連した感覚症状

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

表 2.7.3.3-19　MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア（オフ時）の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）（続き）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期 6 週	治療期 10 週	治療期 14 週	治療期 18 週	治療期 26 週	治療期 34 週	治療期 42 週	治療期 52 週	治療期終了時 平均値 (SD)	治療期終了時 調整済み平均値 (SE) [1)]	治療期終了時 プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	219	18.8 (7.6) (n=219)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.9 (4.4) (n=219)	-0.63 (0.298)	-
			本剤 1 mg	224	18.9 (7.7) (n=224)	-	-	-	-	-	-	-	-	-2.6 (4.2) (n=224)	-2.34 (0.295)	-1.71 [-2.49, -0.93]
			エンタカポン	224	19.0 (7.7) (n=224)	-	-	-	-	-	-	-	-	-2.3 (4.9) (n=224)	-2.01 (0.294)	-1.38 [-2.16, -0.60]
OCT-002（国内）	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	11.9 (7.28) (n=221)	-1.0 (4.14) (n=216)	-1.4 (3.89) (n=203)	-	-0.9 (4.45) (n=190)	-1.2 (4.71) (n=178)	-0.9 (4.70) (n=171)	-0.7 (4.66) (n=167)	-0.3 (4.81) (n=164)	0.0 (5.08) (n=218)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）

-：該当せず

CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS

MDS-UPDRS Part II：2.1 会話、2.2 唾液とよだれ、2.3 そしゃくと嚥下、2.4 摂食動作、2.5 着替え、2.6 身の回りの清潔、2.7 書字、2.8 趣味や娯楽、2.9 寝返り、2.10 振戦、2.11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり、2.12 歩行とバランス、2.13 すくみ

UPDRS Part II：5 会話、6 流涎、7 嚥下、8 書字、9 食事と食器の扱い、10 着衣、11 入浴・トイレ、12 寝返り及びふとん直し、13 転倒（すくみによらない）、14 歩行中のすくみ、15 歩行、16 ふるえ、17 パーキンソニズムに関連した感覚症状

1) 治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコアを因子とした共分散分析モデル

③ MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-2.48、-5.59 及び-5.93 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-3.11（両側 95%CI：-5.325, -0.898）及び-3.45（両側 95%CI：-5.686, -1.213）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は-7.5 であった。

④ MDS-UPDRS Part I 合計スコア又は UPDRS Part I 合計スコア

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.00、1.01 及び 0.94 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）の点推定値はそれぞれ 0.01（両側 95%CI：-0.931, 0.942）及び-0.06（両側 95%CI：-1.009, 0.888）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

133 試験及び 122 試験の UPDRS Part I 合計スコアは安全性の評価項目として設定したが、国内臨床試験では MDS-UPDRS Part I 合計スコアを有効性の評価項目として設定したため、本モジュールに記載した。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.14、0.21 及び 0.02 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ 0.07（両側 95%CI：-0.22, 0.36）及び-0.12（両側 95%CI：-0.42, 0.18）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.02、0.01 及び-0.01 であった。

治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.00（両側 95%CI：-0.27, 0.26）であり、有意な差はみられなかった。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-0.03（両側 95%CI：-0.29, 0.23）であり、有意な差はみられなかった。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part I 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は 0.3 であった。

⑤ MDS-UPDRS Part IV 合計スコア又は UPDRS Part IV 合計スコア

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ -0.23、-0.80 及び-1.11 であった。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.58（両側 95%CI：-1.093, -0.060）及び-0.88（両側 95%CI：-1.405, -0.358）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験及び 122 試験の UPDRS Part IV 合計スコアは安全性の評価項目として設定したが、国内臨床試験では MDS-UPDRS Part IV 合計スコアを有効性の評価項目として設定したため、本モジュールに記載した。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.15、0.39 及び 0.52 であった。

治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ 0.24（両側 95%CI：-0.08, 0.57）及び 0.37（両側 95%CI：0.04, 0.70）であった。本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群は統計学的に有意な上昇がみられた。

122 試験における治療期 18 週（LOCF）の UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 0.003、-0.030 及び 0.047 であった。

治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part IV 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-0.03（両側 95%CI：-0.26, 0.19）であり、有意な差はみられなかった。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は 0.04（両側 95%CI：-0.18, 0.27）であり、有意な差はみられなかった。

OCT-002 試験における治療期 52 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part IV 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は-0.2 であった。

4）QOL 調査

CCT-002 試験及び OCT-002 試験の QOL 調査は PDQ-39 Summary Index、122 試験は PDQ-39 合計スコア、133 試験は PD-QUALIF スコアを用いた。

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験における各 QOL 調査の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-20 に示した。

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.84、0.33 及び-1.00 であった。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.51（両側 95%CI：-4.787, -0.232）及び-3.84（両側 95%CI：-6.158, -1.518）であり、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における PD-QUALIF のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 3.19、1.01 及び 1.71 であった。

治療期 26 週（LOCF）における PD-QUALIF のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.18（両側 95%CI：-4.49, 0.14）及び-1.48（両側 95%CI：-3.86, 0.90）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における PDQ-39 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.34、-3.14 及び-2.85 であった。

治療期 18 週（LOCF）における PDQ-39 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.80（両側 95%CI：-6.48, 0.89）であり、有意な差はみられなかった。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-2.51（両側 95%CI：-6.21, 1.19）であり、有意な差はみられなかった。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の平均値は、-0.64 であった。

表 2.7.3.3-20　QOL 調査の測定値及び変化量（レボドパ併用療法）

試験番号	試験デザイン	投与期間	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	治療期終了時		
						平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 [両側 95%CI] [1)]
CCT-002（国内）	二重盲検	26 週	プラセボ	141	19.97 (13.177) (n=139)	2.97 (9.171) (n=138)	2.84 (0.809)	-
			本剤 0.5 mg	133	20.94 (12.393) (n=132)	0.34 (9.622) (n=131)	0.33 (0.829)	-2.51 [-4.787, -0.232]
			本剤 1 mg	129	22.39 (13.115) (n=129)	-1.15 (10.065) (n=123)	-1.00 (0.857)	-3.84 [-6.158, -1.518]
133（海外）	二重盲検	26 週	プラセボ	154	51.76 (14.89) (n=154)	3.10 (10.53) (n=154)	3.19	-
			本剤 0.5 mg	158	51.15 (17.34) (n=158)	0.80 (10.82) (n=158)	1.01	-2.18 [-4.49, 0.14]
			本剤 1 mg	143	50.94 (17.95) (n=143)	1.46 (11.21) (n=143)	1.71	-1.48 [-3.86, 0.90]
122（海外）	二重盲検	18 週	プラセボ	151	53.2 (25.1) (n=151)	-1.8 (19.5) (n=151)	-0.34 (1.501)	-
			本剤 1 mg	145	53.4 (26.3) (n=145)	-4.9 (15.1) (n=145)	-3.14 (1.532)	-2.80 [-6.48, 0.89]
			エンタカポン	147	51.2 (23.9) (n=147)	-3.8 (14.6) (n=147)	-2.85 (1.457)	-2.51 [-6.21, 1.19]
OCT-002（国内）	非盲検	52 週	本剤 1 mg	222	18.06 (12.121) (n=221)	-0.64 (9.413) (n=213)	-	-

解析対象：最大の解析対象集団（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）
-：該当せず
CCT-002 試験及び OCT-002 試験は PDQ-39 Summary Index、133 試験は PD-QUALIF、122 試験は PDQ-39 合計スコア
1) 治療期における PDQ-39 Sumary Index 又は合計スコア、又は PD-QUALIF の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験及び 122 試験のみ）及び観察期終了時における PDQ-39 Sumary Index 又は合計スコア、又は PD-QUALIF を因子とした共分散分析モデル

2.7.3.3.2.2 海外臨床試験データの日本人への外挿

本剤に関する海外臨床試験データの日本人への外挿について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審第 672 号、1998 年 8 月 11 日）を参照のうえ、検討した。以下に、（1）内因性民族的要因の類似性、（2）外因性民族的要因の類似性、（3）海外臨床試験データの外挿可能性の評価、及び（4）海外臨床試験データの日本人への外挿に関する結論を示した。

(1) 内因性民族的要因の類似性

日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤 0.5、1 又は 2 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討した（PK-10002 試験）。

1) 薬物動態

本剤 0.5、1 又は 2 mg を反復投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ 1.48 及び 1.20、白人ではそれぞれ 1.68 及び 1.22 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

本剤 0.5 mg を反復投与したときの白人に対する日本人の $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比は 1.06 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比は 1.43 であり、白人と比較して日本人で高かった。$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比は、本剤 1 mg ではそれぞれ 1.06 及び 1.00、本剤 2 mg ではそれぞれ 1.09 及び 1.07 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。本剤 0.5 mg の $AUC_{\tau,ss}$ を除き、幾何平均値の比の両側 90%CI は 1 を含んでいた（2.7.2.2.2.1）。

2) 薬力学的作用

本剤 0.5、1 又は 2 mg を反復投与したときの薬力学的作用を、本剤反復投与 10 日目の投与前及び投与 10 日目（最終投与）の 24 時間後の血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率を指標に検討した。なお、検体の取扱いに関する技術的な問題のため、薬力学的作用の評価に使用可能な検体数は少なかったため、薬力学的作用の結果の解釈には限界がある。

血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で大きかった。血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率（平均値及び中央値）は、日本人及び白人のいずれにおいてもすべての評価時点で本剤 0.5 mg 群では 70%以上、本剤 1 mg 及び 2 mg 群では 100%であった。また、血小板 MAO-B 活性（平均値及び中央値）について、いずれの群又は評価時点においても、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった（2.7.2.2.2.1）。

(2) 外因性民族的要因の類似性

1) パーキンソン病の診断基準

日米欧の代表的なパーキンソン病診断基準の比較を表 2.7.3.3-21 に示した。

国内で汎用されている厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班の診断基準[5]では、パーキンソン病の 4 大徴候及び抗パーキンソン病薬に対する反応に関する基準を設定しており、この点は、欧州の UK Brain Bank criteria[6]及び米国の Gelb らの診断基準[7]と同様である。細部では若干の違いはみられるものの、診断基準について日米欧で明らかな差異はないと考えられる。

表 2.7.3.3-21　日米欧のパーキンソン病の診断基準

	日本	米国	欧州（英国）
	厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班の診断基準（1996）	Gelb らの診断基準 （1999）	UK Brain Bank criteria （1992）
4 大徴候に関する基準	自覚症状：（以下のいずれか 1 つ以上） 安静時のふるえ 動作がのろく拙劣 歩行がのろく拙劣 神経所見：（以下のいずれか 1 つ以上） 安静時振戦 無動・寡黙 歯車現象を伴う筋固縮 姿勢・歩行障害	以下のいずれか 3 つ以上 安静時振戦 筋固縮 動作緩慢 姿勢反射障害	動作緩慢を必須とし、以下のいずれか 1 つ以上 安静時振戦 筋固縮 姿勢反射障害
治療所見に関する基準	抗パーキンソン病薬による治療で自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる	レボドパに反応すること	5 年以上にわたりレボドパに反応
その他の基準	脳血管障害性、薬物性及びその他の脳変性疾患ではない	症候の左右差	左右差の存在

2）パーキンソン病の疫学

日本でのパーキンソン病の有病率は 10 万人あたり 100～150 人と推定されている[8]。欧米では 10 万人あたり 150～200 人であり、日本の有病率は欧米をやや下回るものの、日本と欧米で大きな差はないと考えられる。

日本において、年齢及び性別で調整したパーキンソン病発生率は、10 万人あたり年間約 10 例と推測されている[9]。一方、海外でも 10 万人あたり年間 8～18 例と推定されており[10]、発生率についても日米欧で大きな違いはないと考えられる。

3）抗パーキンソン病薬

日米欧で承認されている抗パーキンソン病薬の比較（2017 年 10 月時点）を表 2.7.3.3-22 に示した。国内のみで使用可能な抗パーキンソン病薬はゾニサミド及びイストラデフィリンである。その他については、欧米のみで使用可能な抗パーキンソン病薬はあるものの、使用可能な抗パーキンソン病薬は概ね一致している。

表 2.7.3.3-22　日米欧で承認されている抗パーキンソン病薬の比較

分類	薬剤名	日本	米国	欧州
レボドパ含有製剤	レボドパ単剤	○	○	○
	レボドパ／ベンセラジド合剤	○	×	○
	レボドパ／カルビドパ合剤	○	○	○
	レボドパ／カルビドパ／エンタカポン合剤	○	○	○
COMT 阻害剤	エンタカポン	○	○	○
	tolcapone	×	○	○
	opicapone	×	×	○
ドパミンアゴニスト	ブロモクリプチン、プラミペキソール、ロチゴチン等	○	○	○
抗コリン薬	トリヘキシフェニジル等	○	○	○
DA 放出促進剤	アマンタジン	○	○	○
MAO-B 阻害剤	セレギリン	○	○	○
	ラサギリン	×	○	○
	Safinamide	×	○	○
ノルエピネフリン前駆物質	ドロキシドパ	○	○	×
アデノシン A2A 受容体拮抗薬	イストラデフィリン	○	×	×
その他	ゾニサミド	○	×	×

○：承認済み、×：未承認

4）パーキンソン病の治療指針

国内の治療指針では、レボドパがパーキンソン病の薬物治療の中心に位置している[11]。しかし、レボドパによる治療では、その長期化に伴いしばしば wearing off が問題となることが知られている。現在の wearing off に対する日米欧の治療指針の比較を表 2.7.3.3-23 に示した。

Wearing off への対応については、日米欧で若干の違いはあるものの、基本的な考え方として、レボドパに対して COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬又はドパミンアゴニストを追加するという点では一致している[11][12][13]。

以上のことから、wearing off への対応について、日本と欧米で明らかな差異はないと考えられる。

なお、米国では 1994 年にパーキンソン病の治療アルゴリズムが発表され、[redacted]2001 年にエンタカポンが含められたアルゴリズム[14]が発表されている。また、[redacted]2006 年に進行期パーキンソン病の運動症状の日内変動及びジスキネジアに関する治療ガイドライン[13]が発表された。国内では 2002 年にパーキンソン病治療ガイドライン[15]が発行され、その後 2011 年に改訂版が発表されている[11]。

表 2.7.3.3-23　Wearing off に対する日米欧の治療指針の比較

日本	米国 1)	欧州 1)
1) レボドパを 1 日 3～4 回投与又は ドパミンアゴニストを開始・増量・変更。 2) ジスキネジアがない場合： ⇒エンタカポン（COMT 阻害薬）、セレギリン（MAO-B 阻害薬）又はゾニサミド（ドパミン作用増強）併用 ジスキネジアがある場合： ⇒レボドパ 1 回量を減量し、エンタカポン又はゾニサミド併用 3) レボドパを頻回投与及び ドパミンアゴニストを開始・増量・変更。 4) 手術療法	1) エンタカポン（COMT 阻害薬）とラサギリン 2) ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール（以上、ドパミンアゴニスト）、トルカポン（COMT 阻害薬） 3) アポモルヒネ、カベルゴリン（以上、ドパミンアゴニスト）、セレギリン（MAO-B 阻害薬） 4) 徐放性レボドパ／カルビドパ、ブロモクリプチン（ドパミンアゴニスト）	1) レボドパの用量調節 2) COMT 阻害薬又は MAO-B 阻害薬の追加 3) ドパミンアゴニスト追加 4) レボドパ徐放性製剤に変更 5) アマンタジン又は抗コリン薬を追加

1) 米国・欧州についてはガイドラインの記載順

また、CCT-002 試験及び 133 試験の実施国、実施時期及び各試験実施期間中の wearing off 現象に対する主な治療オプションを表 2.7.3.3-24 に示した。

133 試験の実施時期において、wearing off 現象に対する主な治療オプションとして、ペルゴリド等の麦角系ドパミンアゴニストに加え、非麦角系ドパミンアゴニストであるプラミペキソール及びロピニロールの速放製剤並びにエンタカポンが用いられていた。CCT-002 試験の実施時期において、133 試験で用いられていた抗パーキンソン病薬に加え、プラミペキソール及びロピニロールの徐放製剤、タリペキソール、ロチゴチンの経皮吸収型製剤、ゾニサミド並びにイストラデフィリンが利用可能となっている。

表 2.7.3.3-24　CCT-002 試験及び 133 試験の実施国、実施時期及び各試験実施期間中の wearing off 現象に対する主な治療オプション

抗パーキンソン病薬	CCT-002 試験 実施国：日本 実施期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	133 試験 実施国：米国、カナダ 実施期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
プラミペキソール（速放製剤）	○	○
プラミペキソール（徐放製剤）	○	—
ロピニロール（速放製剤）	○	○
ロピニロール（徐放製剤）	○	—
タリペキソール	○	—
ロチゴチン（経皮吸収型製剤）	○	—
エンタカポン	○	○
ゾニサミド	○	—
イストラデフィリン	○	—

5）レボドパの使用状況

レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした国内外の臨床試験報告に基づき、日米欧のレボドパの使用状況の比較を表 2.7.3.3-25 に示した。

UPDRS 合計スコアやレボドパの薬物動態は日本人と白人で同程度であるにもかかわらず、レボドパの投与量は、日本では約 400 mg/日、欧米では 700～800 mg/日であり、日本でのレボドパの投与量は欧米の約半分であった。他の抗パーキンソン病薬の併用は、各試験で結果にばらつきがあるものの、併用割合は欧米と比較して日本で同程度又は高い傾向がみられた。

表 2.7.3.3-25　国内外の臨床試験におけるレボドパ含有製剤の使用状況

	日本[1)] (2013)	日本[2)] (2003)	日本[3)] (2007)	米国[4)] (2005)	米国[5)] (2007)	欧州[6)] (2005)	欧州[7)] (2010)
パーキンソン病の罹病期間（年）	9.31	5.19	10.2	9.7	7.7	8.8	7.0
UPDRS 合計スコアの平均値	-	35	30.7	28.5	39.7	33.7	-
レボドパの投与量（mg/日）	421.48	401.9	431.1	821	753	667	-
ドパミンアゴニスト併用（%）	82.9	-	87	69.8	-	-	73.2
抗コリン薬併用（%）	-	-	17	-	15	10	1.8
アマンタジン併用（%）	-	-	43	23.9	14	20	32.8
MAO-B 阻害薬併用（%）	39.5	-	41	-	17	19	11.0
COMT 阻害薬併用（%）	42.1	-	-	40.9	-	-	31.4

-：該当せず
1) 国内で実施した大規模患者調査[4]
2) プラミペキソール国内臨床試験[16]
3) エンタカポン国内臨床試験[16]
4) PRESTO 試験（TVP-1012/133 試験）[16]
5) ロチゴチン第 3 相試験[16]
6) LARGO 試験（TVP-1012/122 試験）[16]
7) 本剤の海外市販後臨床試験[16]

以上のように、抗パーキンソン病薬の治療オプション及びレボドパの使用状況に日本と欧米で違いはみられた。しかしながら、国内外の臨床試験におけるベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間は、日本では約 6.0～6.6 時間、欧米では約 5.6～6.3 時間であり、大きな違いはみられなかった（表 2.7.3.3-26）。したがって、抗パーキンソン病薬の治療オプション及びレボドパの使用状況に関する日本と欧米での差異は、ブリッジングの成立の可否に影響するほどの大きな差異ではないと判断した。

表 2.7.3.3-26　国内外の臨床試験におけるベースラインの 1 日あたりの平均オフ時間

	日本[1)]（イストラデフィリン）			日本[2)]（ゾニサミド）			米国[3)]（本剤）			欧州[4)]（本剤）		
	プラセボ	20 mg	40 mg	プラセボ	25 mg	50 mg	プラセボ	0.5 mg	1 mg	プラセボ	1 mg	エンタカポン
時間（SD）	6.31 (2.47)	6.55 (2.72)	5.97 (2.45)	6.30 (2.46)	6.44 (2.18)	6.38 (2.29)	5.97 (2.213)	6.05 (2.036)	6.27 (2.552)	5.55 (2.44)	5.58 (2.37)	5.60 (2.59)

1) イストラデフィリン国内臨床試験[17]
2) ゾニサミド国内臨床試験[18]
3) PRESTO 試験（TVP-1012/133 試験）
4) LARGO 試験（TVP-1012/122 試験）

（3）海外臨床試験データの外挿可能性の評価

海外臨床試験データの日本人への外挿可能性は、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、それぞれの臨床試験成績を比較し、主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、有

効性成績（用量反応関係）の類似性を検討した。CCT-002 試験及び 133 試験の対象はそれぞれ「wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」としており類似している。さらに、試験デザイン〔2.7.3.1（3）〕も類似していることから、国内及び海外における有効性の用量反応関係及び安全性成績について類似性を検討することが可能と判断し、133 試験をブリッジング対象試験と位置付けた。ブリッジング試験である CCT-002 試験の開始にあたり、医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）において、[redacted]相談を行い、[redacted]ブリッジング[redacted]した。

[redacted]ブリッジング[redacted]

[redacted]

・有害事象発現頻度に大きな違いがみられないこと
・日本人に特徴的な有害事象がみられないこと

[redacted]にあたり、CCT-002 試験及び 133 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量及び有害事象等の発現頻度を検討するとともに、CCT-002 試験と 133 試験の試験成績を比較検討した。また、治験薬の投与タイミングについて、CCT-002 試験では朝食前又は朝食後に経口投与、133 試験では朝食前に経口投与とした。そこで、CCT-002 試験の治験薬投与タイミング別の人口統計学的及び他の基準値の特性、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量及び有害事象の発現頻度について、本剤の食事の影響を検討した。

1）CCT-002 試験及び 133 試験の各試験成績

① 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCT-002 試験及び 133 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-27 に示した。

CCT-002 試験及び 133 試験を比較したところ、男性の割合、身長、体重、レボドパの投与期間及びレボドパの 1 日投与量の平均値は CCT-002 試験と比較して 133 試験で高かった。抗パーキンソン病薬の併用の有無について、CCT-002 試験のみで使用されている抗パーキンソン病薬の併用があった他、COMT 阻害薬及びドパミンアゴニスト有の割合が 133 試験と比較して CCT-002 試験で高かったが、アマンタジン及び抗コリン薬有の割合に大きな違いはみられなかった。年齢の平均値は、大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-27　人口統計学的及び他の基準値の特性（CCT-002 試験及び 133 試験）

背景項目	CCT-002			133		
	プラセボ n=141	本剤 0.5 mg n=133	本剤 1 mg n=129	プラセボ n=159	本剤 0.5 mg n=164	本剤 1 mg n=149
年齢（歳）	66.3 (7.62)	66.1 (8.77)	65.8 (8.48)	64.5 (9.86)	62.6 (9.50)	62.9 (8.95)
性別						
男性	53 (37.6)	57 (42.9)	46 (35.7)	104 (65.4)	102 (62.2)	99 (66.4)
女性	88 (62.4)	76 (57.1)	83 (64.3)	55 (34.6)	62 (37.8)	50 (33.6)
身長（cm）	156.7 (9.61)	157.0 (10.50)	156.6 (8.78)	169.8 (10.98)	169.7 (10.89)	171.9 (10.70)
人種	1)	1)	1)			
白人	-	-	-	145 (91.2)	150 (91.5)	136 (91.3)
黒人	-	-	-	1 (0.6)	-	3 (2.0)
ヒスパニック	-	-	-	9 (5.7)	6 (3.7)	9 (6.0)
アジア人	-	-	-	3 (1.9)	6 (3.7)	-
アメリカンインディアン	-	-	-	-	1 (0.6)	-
その他	-	-	-	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
体重（kg）	54.30[2)] (12.723)	56.54[3)] (12.545)	54.23 (11.762)	77.65 (16.509)	77.94 (18.949)	79.43 (17.060)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.90 (4.465)	8.56 (4.776)	9.49 (4.992)	9.68 (4.853)	9.32 (5.611)	8.83 (5.435)
レボドパの投与期間（年）	6.49 (4.402)	5.96 (3.990)	7.17 (4.800)	8.53 (4.695)	8.28 (5.494)	7.87 (5.381)
レボドパの 1 日投与量（mg）	399.3[2)] (141.03)	407.8[3)] (134.15)	420.7 (166.42)	821.3 (485.10)	749.7 (379.02)	814.7 (470.45)
COMT 阻害薬併用						
有	54 (38.3)	59 (44.4)	54 (41.9)	60 (37.7)	54 (32.9)	49 (32.9)
無	87 (61.7)	74 (55.6)	75 (58.1)	99 (62.3)	110 (67.1)	100 (67.1)
ドパミンアゴニスト併用						
有	122 (86.5)	106 (79.7)	114 (88.4)	109 (68.6)	112 (68.3)	106 (71.1)
無	19 (13.5)	27 (20.3)	15 (11.6)	50 (31.4)	52 (31.7)	43 (28.9)
アマンタジン併用						
有	23 (16.3)	26 (19.5)	33 (25.6)	37 (23.3)	32 (19.5)	26 (17.4)
無	118 (83.7)	107 (80.5)	96 (74.4)	122 (76.7)	132 (80.5)	123 (82.6)
抗コリン薬併用						
有	12 (8.5)	13 (9.8)	13 (10.1)	9 (5.7)	11 (6.7)	6 (4.0)
無	129 (91.5)	120 (90.2)	116 (89.9)	150 (94.3)	153 (93.3)	143 (96.0)

解析対象：最大の解析対象集団
年齢、身長、体重、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの投与期間及びレボドパの 1 日投与量は平均値 (SD)、性別、人種及び各抗パーキンソン病薬併用の有無は例数 (%)
-：該当せず
1) 日本人
2) n=139
3) n=132

② 有効性

CCT-002 試験及び 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量を表 2.7.3.3-28 に示した。また、1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験のみ）及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づき算出した各群の調整済み平均値及び両側 95%CI をそれぞれ図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示した。

CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤

0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。さらに、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた。

133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.94（両側 95%CI：-1.364, -0.507）及び-0.49（両側 95%CI：-0.911, -0.079）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。さらに、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた。

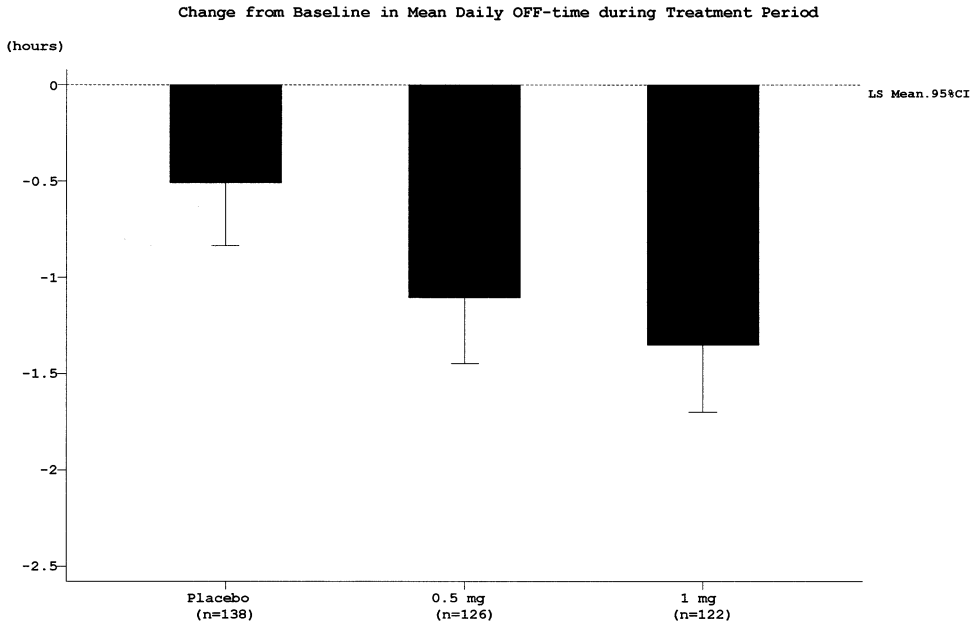
表 2.7.3.3-28　1 日あたりの平均オフ時間の測定値及び変化量（CCT-002 試験及び 133 試験）

					治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量		
地域	試験番号	群	解析対象例数	投与前〔測定値〕	平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE) [1)]	プラセボ群との調整済み平均値の群間差点推定値 [両側 95%CI] [1)]
国内	CCT-002	プラセボ	141	6.05 (2.278)	-0.47 (1.998) (n=138)	-0.51 (0.167)	-
		本剤 0.5 mg	133	6.33 (2.562)	-1.15 (2.043) (n=126)	-1.11 (0.174)	-0.60 [-1.070, -0.122]
		本剤 1 mg	129	6.12 (2.430)	-1.35 (2.146) (n=122)	-1.35 (0.177)	-0.84 [-1.320, -0.364]
海外	133	プラセボ	159	5.97 (2.213)	-0.88 (1.980) (n=152)	-0.91 (0.156)	-
		本剤 0.5 mg	164	6.05 (2.036)	-1.38 (1.958) (n=157)	-1.41 (0.152)	-0.49 [-0.911, -0.079]
		本剤 1 mg	149	6.27 (2.552)	-1.85 (2.026) (n=142)	-1.85 (0.159)	-0.94 [-1.364, -0.507]

解析対象：最大の解析対象集団

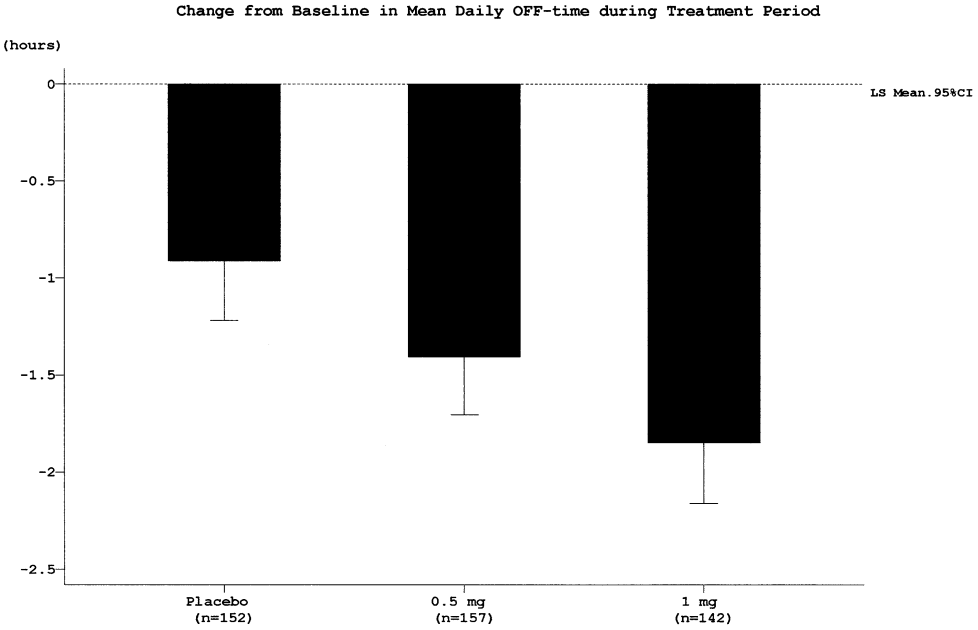
単位：時間、-：該当せず

1) 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、群、施設（133 試験のみ）及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.3.3-1　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量（調整済み平均値・両側 95%CI）（CCT-002 試験）



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.3.3-2　治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（調整済み平均値・両側 95%CI）（133 試験）

③ 安全性

CCT-002 試験と 133 試験の安全性について、有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度からその類似性を検討した。

その結果、133 試験と比較して CCT-002 試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった（2.7.4.2.1.7）。

2）CCT-002 試験と 133 試験の試験成績の比較

CCT-002 試験と 133 試験の試験成績を比較検討したところ、有効性について、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったものの、いずれの試験においてもプラセボ群に対する本剤 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していた。

安全性について、133 試験と比較して CCT-002 試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったこと、及び有害事象等の発現頻度が高かったことの原因について、レボドパの 1 日投与量、医療環境の違い（治療オプションの変化及び治療の進歩）及び国内外における本剤の情報量の違いの観点から検討した。

① レボドパの 1 日投与量

レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした国内外の臨床試験報告に基づき、日米欧のレボドパの 1 日投与量を比較したところ、日本と比較して欧米で高かった（表 2.7.3.3-25）。また、CCT-002 試験と 133 試験の比較においても、レボドパの 1 日投与量の平均値は、CCT-002 試験と比較して 133 試験で高かった（表 2.7.3.3-27）。

そこで、CCT-002 試験のレボドパの 1 日投与量別（300 mg 未満、300 mg 以上 600 mg 未満及び 600 mg 以上）の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間及び有害事象の発現頻度を検討した。

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間について、各群における層間の比較ではいずれの群においても明らかな傾向はみられなかった。一方、有害事象の発現頻度について、各群における層間の比較では、レボドパの 1 日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられた（2.7.4.5.2）。

レボドパの 1 日投与量が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、有効性については明らかな傾向はみられなかったが、安全性についてはレボドパの 1 日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられた。なお、CCT-002 試験のレボドパの 1 日投与量別（中央値以上、未満）の有害事象の発現頻度についても検討したところ、各群におけ

る層間の比較では、レボドパの1日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられた（表2.7.3.3-29）。

これらを踏まえると、CCT-002試験と比較して133試験でレボドパの1日投与量が高かったため、CCT-002試験と比較して133試験の有害事象等の発現頻度が高かった原因の1つである可能性が考えられた。

表2.7.3.3-29　レボドパの1日投与量別の有害事象の発現頻度（CCT-002試験）

	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
レボドパの1日投与量			
中央値未満	n=68 28 (41.2)	n=63 43 (68.3)	n=57 37 (64.9)
中央値以上	n=71 41 (57.7)	n=69 49 (71.0)	n=72 58 (80.6)

上段：カテゴリ例数、下段：例数 (%)

② 医療環境の違い

i) 治療オプションの変化

CCT-002試験及び133試験の対象はそれぞれ「wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」を対象とした。そこで、各試験の実施時期を踏まえ、wearing off現象に対する治療オプションの違いについて検討した。

表2.7.3.3-24に示したとおり、133試験の実施時期において、wearing off現象に対する主な治療オプションとして、ペルゴリド等の麦角系ドパミンアゴニストに加え、非麦系ドパミンアゴニストであるプラミペキソール及びロピニロールの速放製剤並びにエンタカポンが用いられた。

CCT-002試験の実施時期において、133試験で用いられていた抗パーキンソン病薬に加え、プラミペキソール及びロピニロールの徐放製剤、タリペキソール、ロチゴチンの経皮吸収型製剤、ゾニサミド並びにイストラデフィリンが利用可能となっている。

そこで、CCT-002試験のドパミンアゴニスト、イストラデフィリン又はゾニサミド併用の有無別の有効性及び安全性を検討した。

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を表2.7.3.3-30に示した。

各層における群間での比較では、本剤0.5 mg群のイストラデフィリン併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低い結果であった。

各群における層間での比較では、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

表 2.7.3.3-30　ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン又はゾニサミド併用有無別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量（CCT-002 試験）

群	項目	平均値（SD）	プラセボ群との平均値の群間差		
			点推定値	両側 95%CI	
				下限	上限
プラセボ	ドパミンアゴニスト併用の有無				
	有	n=119 -0.48 (2.083)	-	-	-
	無	n=19 -0.38 (1.386)	-	-	-
本剤 0.5 mg	ドパミンアゴニスト併用の有無				
	有	n=99 -1.07 (1.856)	-0.58	-1.116	-0.052
	無	n=27 -1.48 (2.635)	-1.10	-2.433	0.236
本剤 1 mg	ドパミンアゴニスト併用の有無				
	有	n=107 -1.39 (2.068)	-0.91	-1.453	-0.363
	無	n=15 -1.07 (2.707)	-0.69	-2.144	0.769
プラセボ	イストラデフィリン併用の有無				
	有	n=32 -1.08 (2.137)	-	-	-
	無	n=106 -0.28 (1.926)	-	-	-
本剤 0.5 mg	イストラデフィリン併用の有無				
	有	n=22 -0.58 (1.484)	0.50	-0.552	1.560
	無	n=104 -1.28 (2.128)	-0.99	-1.546	-0.442
本剤 1 mg	イストラデフィリン併用の有無				
	有	n=34 -1.21 (2.053)	-0.12	-1.155	0.906
	無	n=88 -1.41 (2.190)	-1.12	-1.707	-0.540
プラセボ	ゾニサミド併用の有無				
	有	n=43 -0.18 (1.639)	-	-	-
	無	n=95 -0.60 (2.136)	-	-	-
本剤 0.5 mg	ゾニサミド併用の有無				
	有	n=48 -1.18 (2.434)	-0.99	-1.866	-0.116
	無	n=78 -1.14 (1.776)	-0.55	-1.143	0.053
本剤 1 mg	ゾニサミド併用の有無				
	有	n=48 -1.00 (2.178)	-0.82	-1.629	-0.008
	無	n=74 -1.58 (2.110)	-0.98	-1.630	-0.330

解析対象：最大の解析対象集団
単位：時間

CCT-002 試験のドパミンアゴニスト、イストラデフィリン及びゾニサミド併用の有無別の有害事象の発現頻度を表 2.7.3.3-31 に示した。

有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で発現頻度が高い結果であった。各群における層間での比較では、いずれの群においても明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.3.3-31　ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン又はゾニサミド併用有無別の有害事象の発現頻度（CCT-002 試験）

		プラセボ	本剤	
			0.5 mg	1 mg
		n=141	n=133	n=129
有害事象	ドパミンアゴニスト併用の有無			
	有	n=122	n=106	n=114
		61 (50.0)	75 (70.8)	82 (71.9)
	無	n=19	n=27	n=15
		10 (52.6)	18 (66.7)	13 (86.7)
	イストラデフィリン併用の有無			
	有	n=33	n=24	n=35
		18 (54.5)	17 (70.8)	25 (71.4)
	無	n=108	n=109	n=94
		53 (49.1)	76 (69.7)	70 (74.5)
	ゾニサミド併用の有無			
	有	n=45	n=51	n=52
		24 (53.3)	33 (64.7)	41 (78.8)
	無	n=96	n=82	n=77
		47 (49.0)	60 (73.2)	54 (70.1)

解析対象：安全性データの解析対象集団
例数（%）

ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン及びゾニサミドの併用の有無について、これらの相違が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、試験間の成績の比較に及ぼす影響は大きくないと考えられた。しかしながら、133 試験実施時期には現在より治療オプションが少なかったことから、被験者の新薬に対する期待が大きく、このことが CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかった原因の 1 つである可能性が考えられた。

ii） 治療の進歩

米国では 1994 年にパーキンソン病の治療アルゴリズムが発表され、[redacted]2001 年にエンタカポンが含められたアルゴリズム[14]が発表された。また、[redacted]006 年に進行期パーキンソン病の運動症状の日内変動及びジスキネジアに関する治療ガイドライン[13]が発表された。さらに、[redacted]レボドパの代表的な臨床研究である ELLDOPA 試験[19]等、新たな知見が得られている。

国内では 2002 年にパーキンソン病治療ガイドライン[15]が発行され、その後 2011 年に改訂版が発表された[11]。特に、2011 年に改訂されたパーキンソン病治療ガイドラインは、新たに Q&A 方式で記述されており、wearing off 現象を含め標準的なパーキンソン病の治療が

普及してきたと考えられる。また、レボドパや治療オプションに関する新たな知見が得られたことに伴い、米国と同様にパーキンソン病の治療は進歩している。

これらを踏まえると、133 試験と比較して CCT-002 試験の実施時期では、パーキンソン病の治療がより進歩していると考えられ、このことが 133 試験と比較して CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が小さく、有害事象等の発現頻度が低かった原因の 1 つである可能性が考えられた。

③ 国内外における本剤の情報量の違い

本剤は[redacted]年[redacted]月時点では世界 50 ヵ国以上で承認されている。また、本剤はパーキンソン病治療ガイドライン 2011 でも紹介されており、レボドパ非併用療法の 232 試験、レボドパ併用療法の 133 試験及び 122 試験等の論文が公表されている。したがって、CCT-002 試験と 133 試験の実施時期では、本剤の有効性及び安全性に関する情報量が異なると考えられる。

有効性について、パーキンソン病はプラセボ効果が大きい疾患であり[20]、有効性に関する情報量の違いが影響した場合、133 試験と比較して CCT-002 試験でプラセボ群及び本剤群のオフ時間の変化量の程度が大きくなることが推察される。しかしながら、133 試験と比較して CCT-002 試験でプラセボ群及び本剤各群のオフ時間の変化量が小さかったことから、情報量の違いの影響は大きくないと考えられた。一方、安全性については、133 試験の実施期間は本剤の使用経験が限定されていたことから、治験責任医師及び被験者が本剤投与後の自他覚症状により着目して観察・評価及び報告されていたものと推察され、133 試験での有害事象等の発現頻度が高くなった可能性が考えられた。

④ CCT-002 試験と 133 試験の試験成績の比較についての考察

CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったこと、及び有害事象等の発現頻度が高かったことの原因について、レボドパの 1 日投与量、医療環境の違い（治療オプションの変化及び治療の進歩）及び国内外における本剤の情報量の違いの観点から検討した。

レボドパの 1 日投与量が各試験の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、有効性については明らかな傾向はみられなかったが、安全性についてはレボドパの 1 日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられたため、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象等の発現頻度が高かった原因の 1 つである可能性が考えられた。治療オプションについて、133 試験の実施時期は現在より治療オプションが少なかったことから、新薬に対する期待が大きく、このことが CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかった原因の 1 つである可能性が考えられた。また、133 試験と比較して CCT-002 試験では、パーキンソン病の治療がより進歩していると考えられ、このことが 133 試験と比較して CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が小さく、有害事象等の発現頻度が低かった原因の 1 つである可能性が考えられた。さらに、国内外における本剤の情報量の違いを検討したところ、有効性について、133 試験と比較して CCT-002 試験でプラセボ群及び本剤群のオフ時間の変化量の程度が大きくなることが推察される。しかしながら、133 試験と比較して CCT-002 試験でプラセボ群及び本剤群のオフ時間の変化量が小さかったことから、情報量の違いの影響は大きくないと考えら

れた。安全性については、133 試験の実施期間は本剤の使用経験が限定されていたことから、治験責任医師及び被験者が本剤投与後の自他覚症状により着目して観察・評価及び報告されていたものと推察され、133 試験での有害事象等の発現頻度が高くなった可能性が考えられた。

3) 本剤の食事の影響の検討

① 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCT-002 試験における、治験薬の投与タイミング別（朝食前又は朝食後）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-32 に示した。

各群における層間の比較について、プラセボ群では改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）3.0 以上及びアマンタジン併用有の割合が「朝食前」の層で高い結果であった。本剤 0.5 mg 群では抗コリン薬併用有の割合が「朝食前」の層で高く、65 歳以上、女性及びドパミンアゴニスト併用有の割合が「朝食後」の層で高い結果であった。本剤 1 mg 群では女性、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）3.0 以上及びドパミンアゴニスト併用有の割合が「朝食前」の層で高く、65 歳以上及びゾニサミド併用有の割合が「朝食後」の層で高い結果であった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性は、層間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-32　治験薬の投与タイミング別の人口統計学的及び他の基準値の特性（CCT-002 試験）

	朝食前			朝食後		
	プラセボ	本剤		プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg		0.5 mg	1 mg
	n=68	n=61	n=67	n=73	n=72	n=62
年齢（歳）	66.0 (7.62)	64.7 (8.99)	65.2 (8.45)	66.7 (7.66)	67.3 (8.46)	66.5 (8.54)
65 歳未満	26 (38.2)	26 (42.6)	30 (44.8)	22 (30.1)	21 (29.2)	19 (30.6)
65 歳以上	42 (61.8)	35 (57.4)	37 (55.2)	51 (69.9)	51 (70.8)	43 (69.4)
性別						
男性	27 (39.7)	30 (49.2)	20 (29.9)	26 (35.6)	27 (37.5)	26 (41.9)
女性	41 (60.3)	31 (50.8)	47 (70.1)	47 (64.4)	45 (62.5)	36 (58.1)
パーキンソン病の罹病期間（年）	9.34 (4.744)	8.58 (4.387)	9.51 (4.903)	8.48 (4.179)	8.54 (5.113)	9.47 (5.125)
10 年未満	42 (61.8)	40 (65.6)	38 (56.7)	51 (69.9)	51 (70.8)	35 (56.5)
10 年以上	26 (38.2)	21 (34.4)	29 (43.3)	22 (30.1)	21 (29.2)	27 (43.5)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）	2.49 (0.605)	2.42 (0.620)	2.54 (0.535)	2.40 (0.612)	2.47 (0.474)	2.47 (0.600)
3.0 未満	41 (60.3)	38 (62.3)	35 (52.2)	49 (67.1)	47 (65.3)	41 (66.1)
3.0 以上	27 (39.7)	23 (37.7)	32 (47.8)	24 (32.9)	25 (34.7)	21 (33.9)
改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）	3.30 (0.697)	3.31 (0.684)	3.40 (0.654)	3.15 (0.715)	3.21 (0.670)	3.19 (0.636)
3.0 未満	11 (16.2)	10 (16.4)	8 (11.9)	20 (27.4)	15 (20.8)	10 (16.1)
3.0 以上	57 (83.8)	51 (83.6)	59 (88.1)	53 (72.6)	57 (79.2)	52 (83.9)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）	6.15 (2.373)	6.58 (2.583)	6.30 (2.523)	5.95 (2.198)	6.11 (2.542)	5.93 (2.332)
MDS-UPDRS Part II 合計スコア	14.3 (7.40)	14.3 (6.41)	15.5 (7.49)[1)]	11.8 (7.00)	13.2 (6.85)	12.5 (6.66)
MDS-UPDRS Part III 合計スコア	28.8 (13.29)	28.4 (14.79)	30.5 (13.77)[1)]	25.0 (14.46)	29.0 (11.95)	24.3 (11.60)
レボドパの 1 日投与量（mg）	431.4 (141.78)[1)]	414.6 (146.5)[2)]	432.1 (190.83)	370.2 (134.80)	402.1 (123.74)	408.5 (135.72)
300 mg 未満	4 (6.1)	4 (6.7)	8 (11.9)	11 (15.1)	4 (5.6)	6 (9.7)
300 mg 以上 600 mg 未満	49 (74.2)	48 (80.0)	44 (65.7)	53 (72.6)	61 (84.7)	46 (74.2)
600 mg 以上	13 (19.7)	8 (13.3)	15 (22.4)	9 (12.3)	7 (9.7)	10 (16.1)
COMT 阻害薬併用の有無						
有	29 (42.6)	24 (39.3)	30 (44.8)	25 (34.2)	35 (48.6)	24 (38.7)
無	39 (57.4)	37 (60.7)	37 (55.2)	48 (65.8)	37 (51.4)	38 (61.3)

解析対象：無作為化された全例

平均値 (SD)

解析項目のうち、年齢、パーキンソン病の罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類及びレボドパの 1 日投与量の区分、並びに性別及びパーキンソン病薬併用の有無は例数 (%)

1) n=66

2) n=60

表 2.7.3.3-32　治験薬の投与タイミング別の人口統計学的及び他の基準値の特性（CCT-002 試験）（続き）

	朝食前			朝食後		
	プラセボ	本剤		プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg		0.5 mg	1 mg
	n=68	n=61	n=67	n=73	n=72	n=62
ドパミンアゴニスト併用の有無						
有	59 (86.8)	45 (73.8)	64 (95.5)	63 (86.3)	61 (84.7)	50 (80.6)
無	9 (13.2)	16 (26.2)	3 (4.5)	10 (13.7)	11 (15.3)	12 (19.4)
アマンタジン併用の有無						
有	16 (23.5)	12 (19.7)	18 (26.9)	7 (9.6)	14 (19.4)	15 (24.2)
無	52 (76.5)	49 (80.3)	49 (73.1)	66 (90.4)	58 (80.6)	47 (75.8)
抗コリン薬併用の有無						
有	4 (5.9)	11 (18.0)	7 (10.4)	8 (11.0)	2 (2.8)	6 (9.7)
無	64 (94.1)	50 (82.0)	60 (89.6)	65 (89.0)	70 (97.2)	56 (90.3)
ドロキシドパ併用の有無						
有	6 (8.8)	3 (4.9)	5 (7.5)	2 (2.7)	8 (11.1)	6 (9.7)
無	62 (91.2)	58 (95.1)	62 (92.5)	71 (97.3)	64 (88.9)	56 (90.3)
イストラデフィリン併用の有無						
有	16 (23.5)	12 (19.7)	19 (28.4)	17 (23.3)	12 (16.7)	16 (25.8)
無	52 (76.5)	49 (80.3)	48 (71.6)	56 (76.7)	60 (83.3)	46 (74.2)
ゾニサミド併用の有無						
有	20 (29.4)	21 (34.4)	22 (32.8)	25 (34.2)	30 (41.7)	30 (48.4)
無	48 (70.6)	40 (65.6)	45 (67.2)	48 (65.8)	42 (58.3)	32 (51.6)

解析対象：無作為化された全例
例数 (%)

② 有効性

CCT-002 試験の治験薬の投与タイミング別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値について、各層におけるプラセボ群との比較では、本剤各群で低下がみられた（表 2.7.3.4-2）。本剤 0.5 mg 群との比較では、本剤 1 mg 群の「朝食前」の層でより大きな低下がみられ、本剤 1 mg 群の「朝食後」の層でより大きな低下はみられなかった。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

③ 安全性

CCT-002 試験の治験薬の投与タイミング別の有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、全体の結果と同様、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で高かった（表 2.7.3.4-3）。また、各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高く、本剤 0.5 mg 群では層間で大きな違いはみられなかった。

④ 本剤の食事の影響についての考察

CCT-002 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を検討したところ、各群における「朝食前」と「朝食後」の層で違いのある項目がみられたものの、大きな違いはみられなかった。有効性について、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値を検討したところ、各層におけるプラセボ群との比較では、本剤各群で低下がみられた。本剤 0.5 mg 群との比較では、本剤 1 mg 群の「朝食前」の層でより大きな低下がみられ、本剤 1 mg 群の「朝食後」の層でより大きな低下はみられなかった。安全性について、有害事象の発現頻度を検討したところ、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。また、各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高く、本剤 0.5 mg 群では層間で大きな違いはみられなかった。

本剤は非可逆的特異的 MAO-B 阻害剤であり、一般に非可逆的阻害剤の阻害作用に影響を与える薬物動態学的パラメータは AUC であると考えられる[21]。外国人の健康成人に本剤 2 mg 錠を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討し、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 23%及び約 22%低下した（2.7.1.2.6）。食事の影響により食後投与では AUC は約 20%減少するものの、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC は本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg を食後投与した場合には本剤 0.5 mg の有効性を上回ることが期待される。

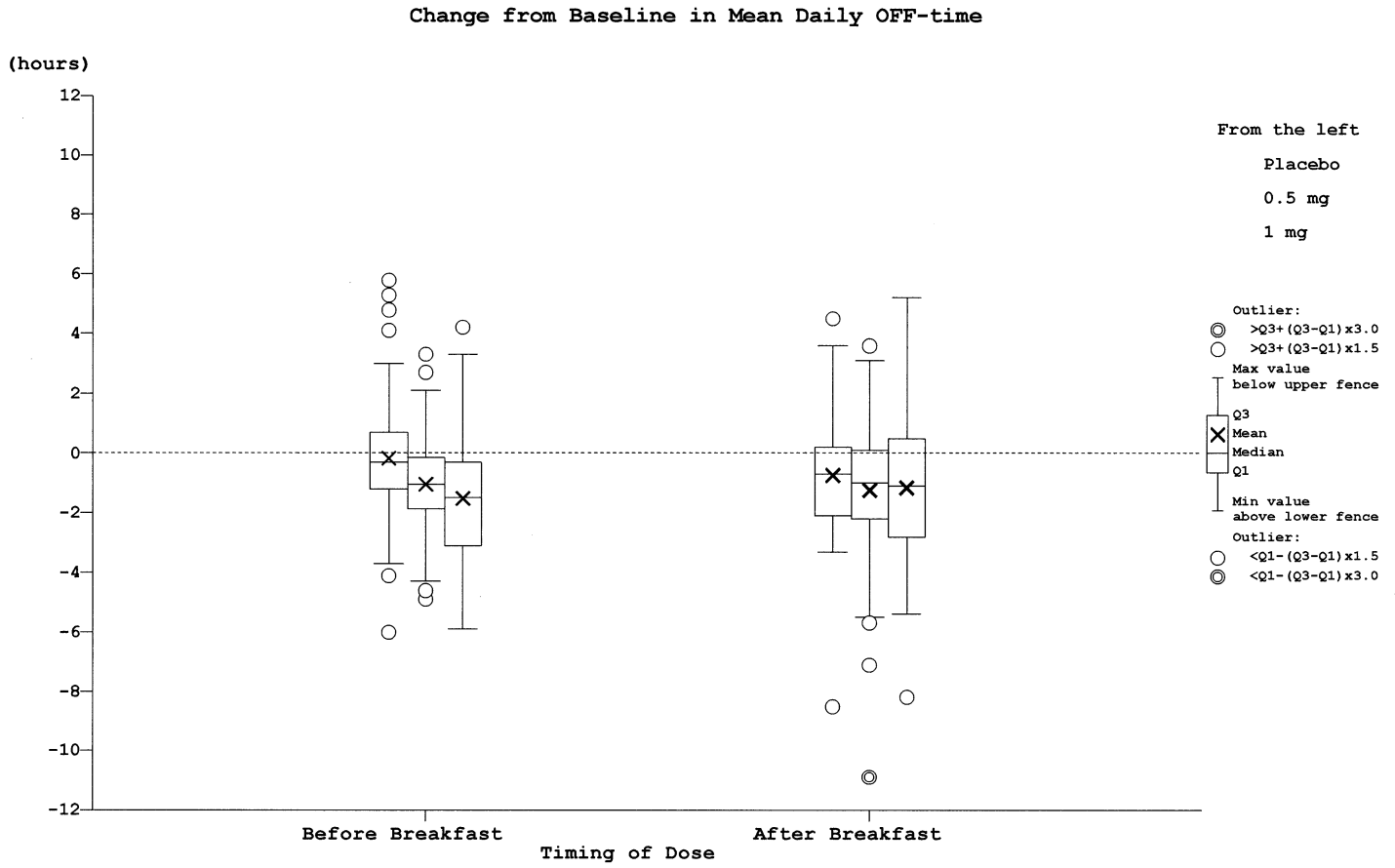
しかしながら、上記のとおり、本剤の食事の影響を検討したところ、CCT-002 試験の有効性について、「朝食後」の層において全体の結果と異なる傾向がみられた。そこで、CCT-002 試験の各群の治験薬の投与タイミング別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の分布を検討した。また、レボドパ非併用療法である CCT-001 試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体の結果と同様の結果（表 2.7.3.4-2）であり、レボドパ併用療法である CCT-002 試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体と異なる傾向がみられたことから、レボドパの影響を考察した。

i) 治験薬の投与タイミング別の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の分布

各群の治験薬の投与タイミング別の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の箱ひげ図を図2.7.3.3-3に示した。

各群の治験薬の投与タイミング別の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の分布において、「朝食後」の層における一部の被験者において大きな低下がみられた。

治験薬の投与タイミング別の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量について、平均値は「朝食後」の層において本剤1 mgで本剤0.5 mgよりも変化の程度が小さかったが、外れ値の影響を受けにくい中央値は「朝食前」及び「朝食後」の層のいずれにおいても本剤1 mgで本剤0.5 mgよりも治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の変化の程度が大きい結果であった（表2.7.3.4-2）。なお、CCT-002試験における観察期終了時の1日あたりの平均オフ時間について、各群の平均値が約6時間であったことに基づき6時間を基準として検討したところ、治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量について6時間を超える低下がみられた被験者は、「朝食前」の層ではみられず、「朝食後」の層のプラセボ群で1例（-8.5時間）、本剤0.5 mg群で2例（-7.1及び-10.9時間）及び本剤1 mg群で1例（-8.2時間）であった。該当した各被験者の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を確認したところ、特記すべき特徴はみられなかった（5.3.7.1-1）。



解析対象：最大の解析対象集団

図 2.7.3.3-3　治験薬の投与タイミング別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量の箱ひげ図（CCT-002 試験）