

スタレボ特定使用成績調査
(CEL200B1401, パーキンソン病の最終集計結果
(再審査終了))

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、スタレボ特定使用成績調査(CEL200B1401, パーキンソン病)の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

<留意点>

- 2015年5月～2018年7月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019年1月改訂(第4版)※ 抜粋

【効能又は効果】

パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off現象)が認められる場合〕

【用法及び用量】

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして1回50mg/5mg/100mg～200mg/20mg/200mgの間で1回1又は2錠を経口投与する。

なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1日総レボドパ量として1,500mg、総カルビドパ量として150mg、総エンタカポン量として1,600mgを超えないこと。また、投与回数は1日8回を超えないこと。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目次

目次	2
表一覧	4
図一覧	5
1 調査の要約	6
2 略号一覧	9
3 結果	10
3.1 対象患者及び施設数	10
3.2 症例構成	10
3.3 患者背景	12
3.3.1 安全性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性	12
3.3.2 有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性	15
3.4 観察期間及び本剤の投与状況	18
3.4.1 安全性解析対象症例	18
3.4.2 有効性解析対象症例	21
3.4.3 中止・脱落症例	22
3.5 安全性	23
3.5.1 有害事象発現状況	23
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	25
3.5.3 副作用発現状況	26
3.5.4 死亡例	28
3.5.5 重点調査項目	28
3.5.6 患者背景要因別安全性解析	28
3.5.7 特別な背景を有する患者	28
3.6 有効性	29
3.6.1 OFF 時間	29
3.6.2 ON 時間	31
3.6.3 Hehn-Yahr 重症度	34
3.6.4 UPDRS	36
3.6.5 患者背景要因別有効性解析	42
3.6.6 特別な背景を有する患者	42
3.7 その他の解析	42
3.7.1 有用性（患者の印象）	42
4 考察	53
4.1 調査結果及び結論	53
4.1.1 安全性	53
4.1.2 有効性	54
4.1.3 有用性	55

4.2	調査方法等の限界	56
4.3	結果の解釈	56
4.4	一般化可能性	56
5	結論	56

表一覧

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数及び症例数（調査票固定症例）	10
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例，既存治療別）	13
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象）	16
Table 3-4	観察期間及び本剤の投与状況（安全性解析対象，既存治療別）	19
Table 3-5	観察期間及び本剤の投与状況（有効性解析対象，既存治療別）	21
Table 3-6	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象）	23
Table 3-7	有害事象発現状況（SOC 別，PT 別）（安全性解析対象）	24
Table 3-8	重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象，既存治療別）	26
Table 3-9	副作用発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象，既存治療別）	27
Table 3-10	OFF 時間と変化量の推移（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	30
Table 3-11	OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC 切替え症例）	31
Table 3-12	ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	32
Table 3-13	ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC 切替え症例）	33
Table 3-14	Hoehn-Yahr 重症度の変化（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	34
Table 3-15	Hoehn-Yahr 重症度の変化（有効性解析対象，LC 切替え症例）	36
Table 3-16	UPDRS part 4-32 ジスキネジアの出現時間（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	38
Table 3-17	UPDRS part 4-33 ジスキネジアに起因する障害（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	38
Table 3-18	UPDRS part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）	39
Table 3-19	UPDRS part 4-32 ジスキネジアの出現時間（有効性解析対象，LC 切替え症例）	40
Table 3-20	UPDRS part 4-33 ジスキネジアに起因する障害（有効性解析対象，LC 切替え症例）	40
Table 3-21	UPDRS part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度（有効性解析対象，LC 切替え症例）	41
Table 3-22	利便性① パーキンソン病治療薬の服薬時の印象について（安全性解析対象，既存治療別）	44
Table 3-23	パーキンソン病前治療薬の使用状況（安全性解析対象，パーキンソン病前治療薬（L/C/E 以外）有の症例）	46
Table 3-24	レボドパ製剤とコムタン錠の服用時の印象について（安全性解析対象，LC/E 切替え症例）	48
Table 3-25	コムタン錠の服薬忘れについて（安全性解析対象，LC/E 切替え症例）	50
Table 3-26	本剤服薬時の患者の印象について（安全性解析対象，LC/E 切替え症例）	52

図一覧

Figure 3-1	症例構成	12
Figure 3-2	OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象, LC/E 切替え症例）	30
Figure 3-3	OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象, LC 切替え症例）	31
Figure 3-4	ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象, LC/E 切替え症例）	32
Figure 3-5	ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象, LC 切替え症例）	33

1 調査の要約

調査の標題	スタレボ配合錠 L50/L100 特定使用成績調査（パーキンソン病，CEL200B1401）
キーワード	日本，レボドパ／カルビドパ水和物／エンタカポン，パーキンソン病，非介入試験，製造販売後調査
根拠及び背景	本剤は申請にあたりレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンの併用との生物学的同等性試験を実施したものの，日本人患者での安全性及び有効性を確認するための臨床試験は実施されていない。よって，使用実態下で既存治療（レボドパ・カルビドパによる治療，あるいはレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療）から本剤に切り替えた際の本邦での本剤の安全性，有効性及び配合剤における有用性を確認する。
調査の課題及び目的	本調査は，パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合〕患者を対象に，既存治療（レボドパ・カルビドパによる治療，あるいはレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療）から，本剤に切り替えた際の使用実態下での本剤の安全性，有効性及び有用性を確認する。
調査デザイン	中央登録した本剤投与患者を，一定期間観察した，多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）である。
調査の要件	主に神経内科，内科等 30 施設（1 診療科あたり 30 症例かつ 1 医師あたり 10 症例を上限として契約した。）
対象患者	<p>本調査の対象となる患者は，下記の選択基準のすべてを満し，除外基準のいずれにも抵触しないパーキンソン病患者とした。</p> <p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 既存治療（レボドパ・カルビドパによる治療もしくは，レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療）から本剤への切り替えを行った患者 2. レボドパ・カルビドパ投与下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる患者 3. 患者登録前に本調査への参加を文書にて同意した患者 <p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去に本剤の投与経験のある患者 2. 登録時点で，本剤投与開始日より 15 日以上経過している患者
主な調査項目	患者背景，本剤投与前のパーキンソン病治療，本剤の投与状況，併用薬剤，パーキンソン病非薬物療法，臨床経過，有用性（患者アンケート），中止・脱落，有害事象
結果	<p><調査の概要></p> <p>調査開始時（2017 年 5 月 7 日）から 2017 年 6 月 7 日までに 304 名が登録され，303 名の調査票を固定した。</p> <p>安全性解析対象症例は 278 名，有効性解析対象症例は 151 名であった。</p> <p>既存治療としてレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンの併用治療から本剤に切り替えた患者を LC/E 切替え症例，レボドパ・カルビドパから本剤</p>

	<p>に切り替えた患者を LC 切替え症例とした。安全性解析対象症例における LC/E 切替え症例, LC 切替え症例はそれぞれ 92 名, 186 名であった。有効性解析対象症例における LC/E 切替え症例, LC 切替え症例はそれぞれ 47 名, 104 名であった。</p> <p>安全性解析対象症例の観察期間 (平均 ± 標準偏差) は, 81.4 ± 10.2 日, 本剤実総投与期間 (平均 ± 標準偏差) は, 53.4 ± 10.2 日であった。本剤 1 日平均投与量 (平均 ± 標準偏差) は本剤の成分であるレボドパ, カルビドパ, エンタカポンでそれぞれ, 319.85 ± 142.45 mg, 31.99 ± 14.24 mg, 345.86 ± 154.40 mg, 本剤 1 日平均投与量の最小値 - 最大値はそれぞれ, 50.0 - 900.0 mg, 5.0 - 90.0 mg, 100.0 - 900.0 mg であった。</p> <p><安全性></p> <p>安全性解析対象症例のうち副作用を発現した患者の割合は, 7.91% (22/278 名) であった。LC/E 切替え症例では 7.61% (7/92 名), LC 切替え症例では 8.06% (15/186 名) であった。高齢者では 9.42% (21/223 名), 非高齢者では 1.82% (1/55 名) であった。</p> <p>安全性解析対象症例に発現した PT 別の主な副作用 (2%) 以上は, 「ジスキネジア」のみで, 発現割合は 3.24% (9/278 名) であった。</p> <p><有効性></p> <p>・ OFF 時間</p> <p>LC/E 切替え症例では, 本剤投与開始時で 4.3 ± 2.4 時間, 最終評価時で 3.3 ± 2.6 時間と 1.1 ± 1.7 時間 (約 25%) 短縮した。</p> <p>LC 切替え症例では, 本剤投与開始で 3.8 ± 2.4 時間, 最終評価時で 2.3 ± 1.9 時間と 1.5 ± 2.1 時間 (約 40%) 短縮した。</p> <p>・ ON 時間</p> <p>LC/E 切替え症例では, 本剤投与開始時で 11.6 ± 3.0 時間, 最終評価時で 12.5 ± 3.1 時間と 0.9 ± 2.2 時間 (約 8%) 延長した。</p> <p>LC 切替え症例では, 本剤投与開始時で 12.6 ± 3.6 時間, 最終評価時で 14.1 ± 3.2 時間と 1.5 ± 3.0 時間 (約 12%) 延長した。</p> <p>・ Hoehn-Yahr 重症度</p> <p>本剤投与開始時から最終評価時の重症度が不変であった患者の割合は, LC/E 切替え症例, LC 切替え症例でそれぞれ 91.49% (43/47 名), 78.85% (82/104 名) であった。</p> <p>・ UPDRS Part 4-32~34</p> <p>本剤投与開始時から最終評価時のスコアが不変であった患者は, 各パートで LC/E 切替え症例では約 90% で, LC 切替え症例では, 80~90% と大多数を占めた。</p> <p><有用性></p> <p>安全性解析対象症例のうち, LC/E 切替え症例に対する本剤投与終了時の本剤服用時の印象についてのアンケートでは, 配合剤に対して「2錠だった薬の同じ成分を 1錠になった薬で飲む」ほうが良いとポジティブな回答を選択した患者は約 70% であり, その理由 (複数選択可のため, 合計は 100% を超える) は「薬の種類が減った方が良いから」及び「1 回に服薬</p>
--	---

	する薬の量（錠数）が減った方が良いから」を選択した症例がそれぞれ約70%、「1錠の方が飲みやすいから」及び「同時に服薬すべき薬が確実に一緒に飲めるから」を選択した症例はそれぞれ約40%であった。
考察	<p>パーキンソン病患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、レボドパ・カルビドパ及びエンタカポンそれぞれの薬剤を上回るリスクはなく、また本剤切替え後も切替え前のパーキンソン病に対する効果は維持されており、新たな問題を認めなかった。</p> <p>また、患者アンケートの結果から、薬剤が減ることによる服薬管理のしやすさや、1回服用時の負担軽減の点でレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンを別々に服用するよりも配合剤である本剤を服用することが好ましいと感じた症例が約70%いたことが示され、本剤の有用性が確認できたと考える。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール

3 結果

調査開始時（2015年5月7日）より調査終了日（2018年7月25日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、55施設から304名が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は303名であった。

調査票固定症例における設立主体別の調査医療機関数及び症例数を Table 3-1 に示す。

設立主体の内訳は、国立・府県立・市立・私立大学病院が5施設（9.09%）/38名（12.54%）、厚生労働省開設の国立病院が1施設（1.82%）/5名（1.65%）、都道府県立・市町村立病院が1施設（1.82%）/7名（2.31%）、上記以外の公的病院が10施設（18.18%）/42名（13.86%）、上記以外の法人・個人等の開設病院が12施設（21.82%）/75名（24.75%）、開業医・診療所が26施設（47.27%）/136名（44.88%）であった。

Table 3-1 設立主体別調査医療機関数及び症例数（調査票固定症例）

設立主体分類	設立主体	医療機関数*(%)	症例数(%)
全体		55(100.00)	303(100.00)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	5(9.09)	38(12.54)
B	厚生労働省開設の国立病院	1(1.82)	5(1.65)
C	都道府県立・市町村立病院	1(1.82)	7(2.31)
D	A～C以外の公的病院	10(18.18)	42(13.86)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	12(21.82)	75(24.75)
F	開業医・診療所	26(47.27)	136(44.88)

* 同一医療機関における診療科の区別はせず、医療機関の数を示す

3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

本調査の登録確定症例は304名であり、調査票固定症例は、調査票未収集症例（収集不能症例）1名を除く303名であった。

安全性解析対象症例数は、調査票が固定された303名のうち、「登録期間外登録症例」2名及び「適応外疾患/本剤調査対象外疾患症例」23名を除く278名とした。

「適応外疾患/本剤調査対象外疾患症例」の23名の内訳はすべて、パーキンソン病患者であったが、いずれも選択基準の1.既存治療（レボドパ・カルビドパによる治療もしくは、レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療）から本剤への切り替えを行った患者に合致していなかったため、解析対象外とした。

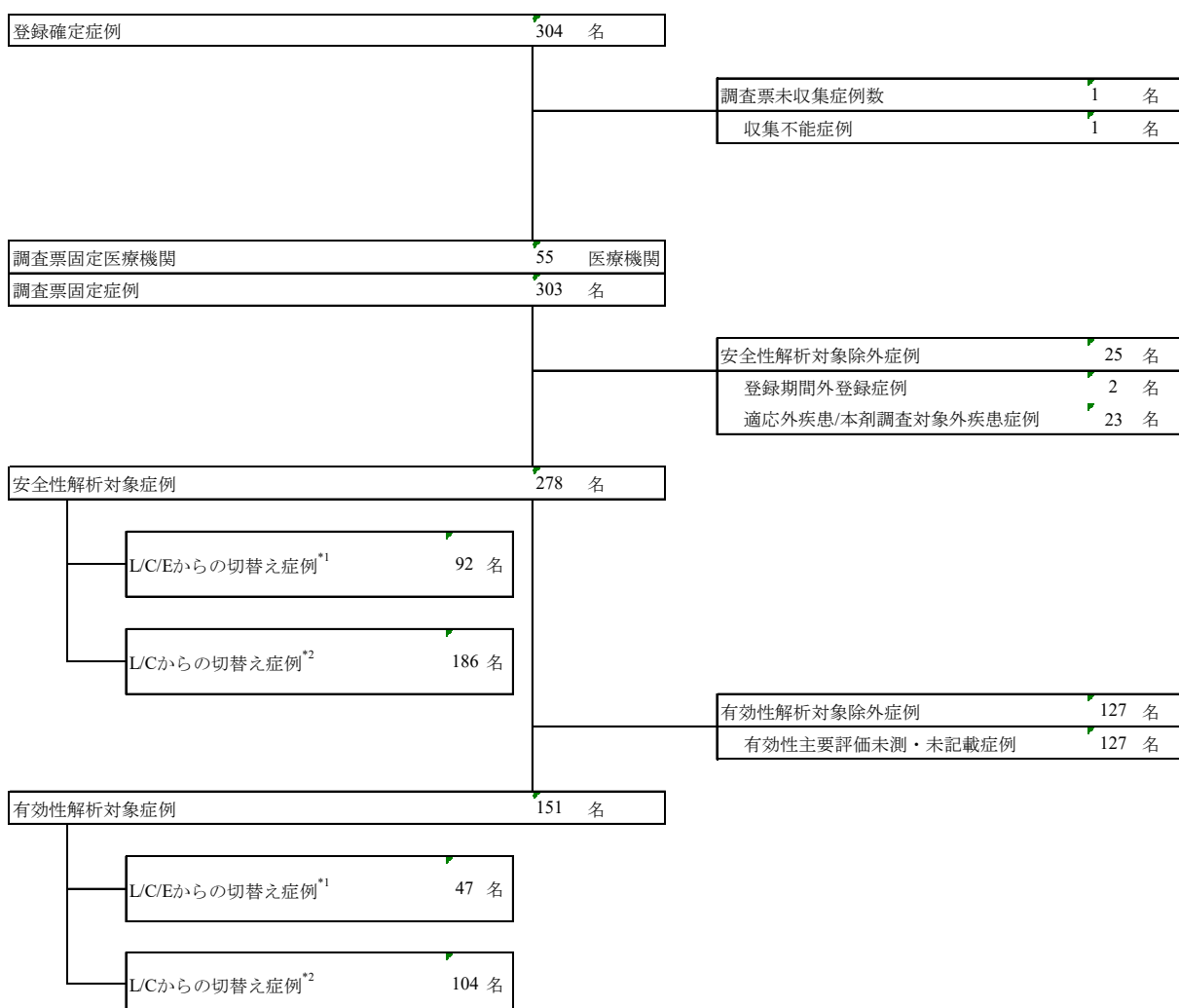
有効性解析対象症例数は、安全性解析対象症例 278 名のうち、「有効性主要評価未測・未記載症例」127 名を除く 151 名とした。有効性解析対象とした症例は、投与開始時及び本剤投与後の両方の OFF 時間のデータがある症例とした。本剤投与後については、投与後 4 週後、8 週後又は中止・脱落時の少なくとも 1 時点のデータがあれば解析対象とした。「有効性主要評価未測・未記載症例」127 名はすべて、この条件に合致しなかった症例であった。

また本剤は、添付文書上、既存治療（レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療、あるいはレボドパ・カルビドパによる治療）から切り替えて使用することになっていることから、既存治療別の患者集団（レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療からの切替え症例、レボドパ・カルビドパによる治療からの切替え症例）を設定し、既存治療別における安全性及び有効性解析を行った。

既存治療としてレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療から本剤への切替えを行った症例を「LC/E 切替え症例」、既存治療としてレボドパ・カルビドパによる治療から本剤への切替えを行った症例を「LC 切替え症例」として記載する。

安全性解析対象症例 278 名のうち、LC/E 切替え症例は 92 名（33.09%）、LC 切替え症例は 186 名（66.90%）であった。

有効性解析対象症例 151 名のうち、LC/E 切替え症例は 47 名（31.12%）、LC 切替え症例は 104 名（68.87%）であった。

Figure 3-1 症例構成

*1 L/C/E：レボドパ・カルビドパとエンタカボン

*2 L/C：レボドパ・カルビドパ

3.3 患者背景

3.3.1 安全性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性

安全性解析対象症例及び既存治療別の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名における性別の割合は男性が 39.93% (111/278 名)、女性が 60.07% (167/278 名) で、本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 72.3 ± 9.44 歳、中央値は 73.0 歳であった。本剤投与開始時のパーキンソン病の罹病期間は、「満 5 年～10 年未満」のカテゴリが 36.33% (101/278 名) と最も高かったが、1 年未満から満 10 年以上まで幅広く分布していた。Wearing-Off 発症時期の割合は「1 年未満以内」、「満 1 年～3 年未満以内」、「満 3 年以上」の各カテゴリに同程度に分布していた。本剤投与開始時の Hoehn-Yahr 重症度の割合は、「3 度以上 (重度)」のカテゴリが 73.74% (205/278 名) であり、重度の患者が多かった。また UPDRS part4 スコア評価によるジスキネジアの発現状況については、[Part4-32](#) ジスキネジアの出現時間 (起き

ている時間中の割合)は、「0:なし」が53.24% (148/278名), Part4-33 ジスキネジアに起因する障害の割合は「0:不自由はない」が61.51% (171/278名), Part4-34 ジスキネジアの痛みの程度の割合は「0:痛まない」が78.06% (217/278名)で、各要因のカテゴリで最も高い割合であった。

既存治療別では、人口統計学的特性に大きな差はなかったが、疾患特性については、LC/E 切替え症例は LC 切替え症例に比べてパーキンソン病の罹病期間が長い患者、Levodopa 治療開始時期及び Wearing-Off 発症時期が早い患者、Hoehn-Yahr 重症度が高い患者が多く、パーキンソン病の病態が進行している患者集団と言える。UPDRS part4 スコア評価によるジスキネジアの発現状況についても、LC/E 切替え症例は LC 切替え症例に比べてスコアが高い(病態が進んでいる)患者の割合が多かった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例, 既存治療別)

要因	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え 症例	LC 切替え 症例	合計
安全性解析対象症例 - N(%)		92 (100.00)	186 (100.00)	278 (100.00)
性別 - n (%)	男	39 (42.39)	72 (38.71)	111 (39.93)
	女	53 (57.61)	114 (61.29)	167 (60.07)
妊娠 (女性のみ) - n (%)	なし	53 (100.00)	114 (100.00)	167 (100.00)
	あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢 - n (%)	45 歳未満	2 (2.17)	1 (0.54)	3 (1.08)
	45 歳以上 55 歳未満	6 (6.52)	2 (1.08)	8 (2.88)
	55 歳以上 65 歳未満	13 (14.13)	31 (16.67)	44 (15.83)
	65 歳以上 75 歳未満	32 (34.78)	74 (39.78)	106 (38.13)
	75 歳以上	39 (42.39)	78 (41.94)	117 (42.09)
年齢 (高齢者) - n (%)	65 歳未満	21 (22.83)	34 (18.28)	55 (19.78)
	65 歳以上	71 (77.17)	152 (81.72)	223 (80.22)
年齢 (歳)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	71.7(10.88)	72.5(8.66)	72.3(9.44)
	中央値	73.0	73.0	73.0
	最小値 - 最大値	42-92	44-96	42-96
受診区分 - n (%)	外来	87 (94.57)	178 (95.70)	265 (95.32)
	入院	5 (5.43)	8 (4.30)	13 (4.68)
パーキンソン病の罹病 期間 - n (%)	1 年未満	2 (2.17)	7 (3.76)	9 (3.24)
	満 1 年～5 年未満	21 (22.83)	69 (37.10)	90 (32.37)
	満 5 年～10 年未満	31 (33.70)	70 (37.63)	101 (36.33)
	満 10 年以上	37 (40.22)	35 (18.82)	72 (25.90)
	不明	1 (1.09)	5 (2.69)	6 (2.16)

要因	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え 症例	LC 切替え 症例	合計
安全性解析対象症例 - N(%)		92 (100.00)	186 (100.00)	278 (100.00)
Levodopa 治療開始時期 - n (%)	1 年前(1 年未満)	6 (6.52)	15 (8.06)	21 (7.55)
	1 年～5 年前(1 年以上 5 年未満)	25 (27.17)	84 (45.16)	109 (39.21)
	5 年～10 年前(5 年以上 10 年未満)	38 (41.30)	58 (31.18)	96 (34.53)
	10 年以上前	22 (23.91)	21 (11.29)	43 (15.47)
	不明	1 (1.09)	8 (4.30)	9 (3.24)
Wearing-Off 発症時期 - n (%)	1 年未満以内に発症	16 (17.39)	67 (36.02)	83 (29.86)
	満 1 年～3 年未満以内に発症	30 (32.61)	72 (38.71)	102 (36.69)
	満 3 年以上前に発症	42 (45.65)	35 (18.82)	77 (27.70)
	発症なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明	4 (4.35)	12 (6.45)	16 (5.76)
エンタカポン治療開始 時期 - n (%)	1 年前(1 年未満)	31 (33.70)	0 (0.00)	31 (11.15)
	1 年～3 年前(1 年以上 3 年未満)	23 (25.00)	2 (1.08) ^{*1}	25 (8.99)
	3 年～5 年前(3 年以上 5 年未満)	18 (19.57)	1 (0.54) ^{*1}	19 (6.83)
	5 年以上	15 (16.30)	1 (0.54) ^{*1}	16 (5.76)
既往歴 - n (%)	なし	71 (77.17)	135 (72.58)	206 (74.10)
	あり	18 (19.57)	48 (25.81)	66 (23.74)
	不明・未記載	3 (3.26)	3 (1.61)	6 (2.16)
合併症 - n (%)	なし	35 (38.04)	84 (45.16)	119 (42.81)
	あり	57 (61.96)	102 (54.84)	159 (57.19)
合併症 (肝障害) - n (%)	なし	90 (97.83)	185 (99.46)	275 (98.92)
	あり	2 (2.17)	1 (0.54)	3 (1.08)
合併症 (腎障害) - n (%)	なし	91 (98.91)	180 (96.77)	271 (97.48)
	あり	1 (1.09)	6 (3.23)	7 (2.52)
体重*2 (本剤投与開始時) - n (%)	40 kg 未満	4 (4.35)	20 (10.75)	24 (8.63)
	40 kg 以上	75 (81.52)	133 (71.51)	208 (74.82)
	未測	13 (14.13)	33 (17.74)	46 (16.55)
体重*2 (本剤投与開始時) (kg)	症例数	47	94	141
	平均値 (標準偏差)	54.02(12.643)	52.42(9.824)	52.95(10.826)
	中央値	50.00	52.20	51.90
	最小値 - 最大値	38-95.7	33.9-83.2	33.9-95.7
Hoehn-Yahr 重症度 (本剤投与開始時) - n (%)	0 度	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	1 度	0 (0.00)	2 (1.08)	2 (0.72)
	1.5 度	1 (1.09)	5 (2.69)	6 (2.16)
	2 度	12 (13.04)	15 (8.06)	27 (9.71)
	2.5 度	6 (6.52)	23 (12.37)	29 (10.43)
	3 度	42 (45.65)	99 (53.23)	141 (50.72)
	4 度	24 (26.09)	29 (15.59)	53 (19.06)
	5 度	5 (5.43)	6 (3.23)	11 (3.96)
	不明・未記載	2 (2.17)	6 (3.23)	8 (2.88)
	2 度以下 (軽度)	13 (14.13)	23 (12.37)	36 (12.95)

要因	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え 症例	LC 切替え 症例	合計
安全性解析対象症例 - N(%)		92 (100.00)	186 (100.00)	278 (100.00)
	2.5 度 (中等度)	6 (6.52)	23 (12.37)	29 (10.43)
	3 度以上 (重度)	71 (77.17)	134 (72.04)	205 (73.74)
	不明・未記載	2 (2.17)	6 (3.23)	8 (2.88)
UPDRS part4-32 出現時 間 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : なし	39 (42.39)	109 (58.60)	148 (53.24)
	1 : 1~25%	27 (29.35)	27 (14.52)	54 (19.42)
	2 : 26~50%	12 (13.04)	27 (14.52)	39 (14.03)
	3 : 51~75%	2 (2.17)	6 (3.23)	8 (2.88)
	4 : 76~100%	5 (5.43)	2 (1.08)	7 (2.52)
	不明・未記載	7 (7.61)	15 (8.06)	22 (7.91)
UPDRS part4-33 起因す る障害 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : 不自由はない	49 (53.26)	122 (65.59)	171 (61.51)
	1 : 軽度に障害となる	23 (25.00)	23 (12.37)	46 (16.55)
	2 : 中等度に障害となる	15 (16.30)	20 (10.75)	35 (12.59)
	3 : 高度に障害となる	0 (0.00)	8 (4.30)	8 (2.88)
	4 : ジスキネジアのため ほとんど何もできない	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	5 (5.43)	13 (6.99)	18 (6.47)
UPDRS part4-34 痛みの 程度 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : 痛まない	67 (72.83)	150 (80.65)	217 (78.06)
	1 : 少し痛む	18 (19.57)	18 (9.68)	36 (12.95)
	2 : かなり痛む	2 (2.17)	5 (2.69)	7 (2.52)
	3 : とても痛む	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	4 : ものすごく痛む	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	5 (5.43)	12 (6.45)	17 (6.12)

*1 エンタカボンの服用歴有だが本剤投与開始前 28 日以内にエンタカボンを服用していない症例

*2 体重は、実測値又は不明 (40 kg未満) /不明 (40 kg以上) /未測定からの選択とし、平均値及び中央値は実測値が入力された症例で集計した

3.3.2 有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性

有効性解析対象症例及び既存治療別の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-3](#) に示す。

有効性解析対象症例 151 名の人口統計学的特性及び疾患特性は、安全性解析対象症例 278 名の患者構成割合との特筆すべき違いはなかった。

また、有効性解析対象症例における既存治療別の各要因別の患者構成割合についても、安全性解析対象例と同様に、LC/E 切替え症例は LC 切替え症例に比べて原疾患の病態の進行が進んでいる傾向がみられた。

Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象）

要因	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
有効性解析対象症例 - N(%)		47 (100.00)	104 (100.00)	151 (100.00)
性別 - n (%)	男	20 (42.55)	39 (37.50)	59 (39.07)
	女	27 (57.45)	65 (62.50)	92 (60.93)
妊娠（女性のみ） - n (%)	なし	27 (100.00)	65 (100.00)	92 (100.00)
	あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢 - n (%)	45歳未満	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
	45歳以上 55歳未満	4 (8.51)	2 (1.92)	6 (3.97)
	55歳以上 65歳未満	5 (10.64)	19 (18.27)	24 (15.89)
	65歳以上 75歳未満	16 (34.04)	37 (35.58)	53 (35.10)
	75歳以上	21 (44.68)	45 (43.27)	66 (43.71)
年齢（高齢者） - n (%)	65歳未満	10 (21.28)	22 (21.15)	32 (21.19)
	65歳以上	37 (78.72)	82 (78.85)	119 (78.81)
年齢（歳）	症例数	47	104	151
	平均値（標準偏差）	71.9(11.20)	72.0(9.09)	71.9(9.76)
	中央値	72.0	73.5	73.0
	最小値 - 最大値	42-91	44-90	42-91
受診区分 - n (%)	外来	44 (93.62)	100 (96.15)	144 (95.36)
	入院	3 (6.38)	4 (3.85)	7 (4.64)
パーキンソン病の罹 病期間 - n (%)	1年未満	0 (0.00)	1 (0.96)	1 (0.66)
	満1年～5年未満	8 (17.02)	32 (30.77)	40 (26.49)
	満5年～10年未満	11 (23.40)	49 (47.12)	60 (39.74)
	満10年以上	27 (57.45)	21 (20.19)	48 (31.79)
	不明	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
Levodopa 治療開始時 期 - n (%)	1年前(1年未満)	0 (0.00)	4 (3.85)	4 (2.65)
	1年～5年前(1年以上 5年未満)	11 (23.40)	45 (43.27)	56 (37.09)
	5年～10年前(5年以上 10年未満)	19 (40.43)	41 (39.42)	60 (39.74)
	10年以上前	16 (34.04)	11 (10.58)	27 (17.88)
	不明	1 (2.13)	3 (2.88)	4 (2.65)
Wearing-Off 発症時期 - n (%)	1年未満以内に発症	5 (10.64)	40 (38.46)	45 (29.80)
	満1年～3年未満以内に発症	17 (36.17)	39 (37.50)	56 (37.09)
	満3年以上前に発症	24 (51.06)	21 (20.19)	45 (29.80)
	発症なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明	1 (2.13)	4 (3.85)	5 (3.31)
エンタカポン治療開 始時期 - n (%)	1年未満	17 (36.17)	0 (0.00)	17 (11.26)
	1年以上 3年未満	11 (23.40)	0 (0.00)	11 (7.28)
	3年以上 5年未満	8 (17.02)	0 (0.00)	8 (5.30)
	5年以上	11 (23.40)	0 (0.00)	11 (7.28)
既往歴 - n (%)	なし	40 (85.11)	80 (76.92)	120 (79.47)
	あり	6 (12.77)	24 (23.08)	30 (19.87)
	不明・未記載	1 (2.13)	0 (0.00)	1 (0.66)

要因	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
有効性解析対象症例 - N(%)		47 (100.00)	104 (100.00)	151 (100.00)
合併症 - n (%)	なし	13 (27.66)	43 (41.35)	56 (37.09)
	あり	34 (72.34)	61 (58.65)	95 (62.91)
合併症 (肝障害) - n (%)	なし	46 (97.87)	103 (99.04)	149 (98.68)
	あり	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
合併症 (腎障害) - n (%)	なし	47 (100.00)	102 (98.08)	149 (98.68)
	あり	0 (0.00)	2 (1.92)	2 (1.32)
体重*1 (本剤投与開始時) - n (%)	40 kg 未満	3 (6.38)	9 (8.65)	12 (7.95)
	40 kg 以上	42 (89.36)	77 (74.04)	119 (78.81)
	未測	2 (4.26)	18 (17.31)	20 (13.25)
体重*1 (本剤投与開始時) (kg)	症例数	27	60	87
	平均値 (標準偏差)	54.99(12.557)	52.55(10.350)	53.30(11.066)
	中央値	52.00	52.00	52.00
	最小値 - 最大値	38.5-95.7	33.9-83.2	33.9-95.7
Hoehn-Yahr 重症度 (本剤投与開始時) - n (%)	0 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1.5 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2 度	3 (6.38)	9 (8.65)	12 (7.95)
	2.5 度	3 (6.38)	15 (14.42)	18 (11.92)
	3 度	20 (42.55)	58 (55.77)	78 (51.66)
	4 度	18 (38.30)	17 (16.35)	35 (23.18)
	5 度	3 (6.38)	5 (4.81)	8 (5.30)
	2 度以下 (軽度)	3 (6.38)	9 (8.65)	12 (7.95)
	2.5 度 (中等度)	3 (6.38)	15 (14.42)	18 (11.92)
3 度以上 (重度)	41 (87.23)	80 (76.92)	121 (80.13)	
UPDRS part4-32 出現時間 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : なし	27 (57.45)	60 (57.69)	87 (57.62)
	1 : 1~25%	12 (25.53)	19 (18.27)	31 (20.53)
	2 : 26~50%	6 (12.77)	22 (21.15)	28 (18.54)
	3 : 51~75%	1 (2.13)	2 (1.92)	3 (1.99)
	4 : 76~100%	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
UPDRS part4-33 起因する障害 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : 不自由はない	31 (65.96)	70 (67.31)	101 (66.89)
	1 : 軽度に障害となる	9 (19.15)	16 (15.38)	25 (16.56)
	2 : 中等度に障害となる	7 (14.89)	12 (11.54)	19 (12.58)
	3 : 高度に障害となる	0 (0.00)	6 (5.77)	6 (3.97)
	4 : ジスキネジアのため ほとんど何もできない	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
UPDRS part4-34 痛みの程度 (本剤投与開始時) - n (%)	0 : 痛まない	37 (78.72)	84 (80.77)	121 (80.13)
	1 : 少し痛む	8 (17.02)	15 (14.42)	23 (15.23)
	2 : かなり痛む	2 (4.26)	4 (3.85)	6 (3.97)
	3 : とても痛む	0 (0.00)	1 (0.96)	1 (0.66)
	4 : ものすごく痛む	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

*1 体重は、実測値又は不明（40 kg未満）/不明（40 kg以上）/未測定からの選択とし、平均値及び中央値は実測値が入力された症例で集計した

3.4 観察期間及び本剤の投与状況

観察期間は、初回投与日から最終投与日+28日、中止・脱落があった場合には初回投与日から中止・脱落日+28日とした。

3.4.1 安全性解析対象症例

安全性解析対象症例の観察期間及び本剤の投与状況を Table 3-4 に示す。

安全性解析対象症例 278 名の観察期間（平均±標準偏差）は、 81.4 ± 10.23 日、本剤実総投与期間（平均±標準偏差）は、 53.4 ± 10.23 日であった。本剤 1 日平均投与量（平均±標準偏差）はレボドパ、カルビドパ、エンタカポンでそれぞれ、 319.85 ± 142.452 mg、 31.99 ± 14.245 mg、 345.86 ± 154.401 mg で、本剤 1 日平均投与量の最小値 - 最大値はそれぞれ、50.0 - 900.0 mg、5.0 - 90.0 mg、100.0 - 900.0 mg であり、平均値では、すべての症例で添付文書に規定した用法・用量の範囲内で使用されていた。

【添付文書の用法・用量】

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg ～ 200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。

観察期間及び本剤実投与期間は、既存治療別（LC/E 切替え症例と LC 切替え症例）で大きな差はなかった。一方、各薬剤の 1 日平均投与量（平均±標準偏差）は LC/E 切替え症例及び LC 切替え症例で、レボドパはそれぞれ 382.29 ± 151.545 mg、 288.97 ± 127.239 mg、カルビドパは 38.23 ± 15.154 mg、 28.90 ± 12.724 mg、エンタカポンは 403.91 ± 170.043 mg、 317.14 ± 137.720 mg であり、LC/E 切替え症例の方が投与量が多かった。この違いは LC/E 切替え症例では LC 切替え症例に比べ、パーキンソン病の病態が進行しているためと考える。

Table 3-4 観察期間及び本剤の投与状況（安全性解析対象, 既存治療別）

項目	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
安全性解析対象症例 - N(%)		92 (100.00)	186 (100.00)	278 (100.00)
観察期間*1 - n (%)	4 週未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4 週以上 8 週未満	5 (5.43)	8 (4.30)	13 (4.68)
	8 週以上	87 (94.57)	178 (95.70)	265 (95.32)
観察期間 (日)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	80.8(11.52)	81.6(9.55)	81.4(10.23)
	中央値	84.0	84.0	84.0
	Q1 - Q3	84.0-84.0	84.0-84.0	84.0-84.0
	最小値 - 最大値	29-84	30-84	29-84
本剤の使用期間*2 - n (%)	4 週未満	5 (5.43)	8 (4.30)	13 (4.68)
	4 週以上 8 週未満	2 (2.17)	7 (3.76)	9 (3.24)
	8 週以上	85 (92.39)	171 (91.94)	256 (92.09)
本剤の使用期間 (日)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	52.8(11.52)	53.6(9.55)	53.4(10.23)
	中央値	56.0	56.0	56.0
	Q1 - Q3	56.0-56.0	56.0-56.0	56.0-56.0
	最小値 - 最大値	1-56	2-56	1-56
本剤実総投与期間*3 - n (%)	4 週未満	5 (5.43)	8 (4.30)	13 (4.68)
	4 週以上 8 週未満	2 (2.17)	7 (3.76)	9 (3.24)
	8 週以上	85 (92.39)	171 (91.94)	256 (92.09)
本剤実総投与期間 (日)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	52.8(11.52)	53.6(9.55)	53.4(10.23)
	中央値	56.0	56.0	56.0
	Q1 - Q3	56.0-56.0	56.0-56.0	56.0-56.0
	最小値 - 最大値	1-56	2-56	1-56
本剤 1 日平均投与量*4 (mg) (レボドパ)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	382.29(151.545)	288.97(127.239)	319.85(142.452)
	中央値	350.44	300.00	300.00
	Q1 - Q3	300.00-450.00	200.00-300.00	300.00-400.00
	最小値 - 最大値	50.0-800.0	50.0-900.0	50.0-900.0
本剤 1 日平均投与量*4 (mg) (カルビドパ)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	38.23(15.154)	28.90(12.724)	31.99(14.245)
	中央値	35.04	30.00	30.00
	Q1 - Q3	30.00-45.00	20.00-30.00	30.00-40.00
	最小値 - 最大値	5.0-80.0	5.0-90.0	5.0-90.0
本剤 1 日平均投与量*4 (mg) (エンタカポン)	症例数	92	186	278
	平均値 (標準偏差)	403.91(170.043)	317.14(137.720)	345.86(154.401)
	中央値	400.00	300.00	300.00
	Q1 - Q3	300.00-500.00	300.00-300.00	300.00-400.00
	最小値 - 最大値	100.0-900.0	100.0-900.0	100.0-900.0

- *1 観察期間 = 最終観察日 - 初回投与日
- *2 本剤の使用期間 = 最終投与日 - 初回投与日 (休薬期間は考慮せず)
- *3 本剤実投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 (休薬期間は除く)
- *4 本剤 1 日平均投与量 = 本剤総投与量/本剤実投与期間

3.4.1.1 既存治療から本剤への切替え状況

本剤は、切替え後にジスキネジアが発現した場合、配合剤であるために各有効成分の調整が困難であることから既存治療で安定している場合に本剤へ切り替えることとしており添付文書に以下を記載している。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

[既存治療から本剤への切り替え]

1. レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与が行われている場合

本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量及びエンタカポン用量は、既存治療における各々の用量と一致させること。本剤 2 錠への切り替えは、既存治療において 1 回エンタカポン用量が 200mg であり、レボドパ用量が一致する場合にのみ行うこと。

2. レボドパ・カルビドパの投与が行われ、エンタカポンは併用されていない場合

(2) 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量は、既存治療における用量と一致させること。エンタカポンの通常用量は 1 回 100mg であることから、必ず本剤 1 回 1 錠へ切り替えること。

安全性解析対象症例における既存治療別の本剤への切替え状況について確認した結果を以下に詳述する。

LC/E 切替え症例

本剤への切替え前後の 1 回エンタカポン用量の一致状況を確認した。

1 回レボドパ用量については、本剤切替え後にレボドパ単剤を継続した症例がいたため、1 回投与量の算出に限界があった。

LC/E 切替え症例 92 名のうち、本剤 1 錠 (エンタカポン用量 100 mg) へ切り替えた症例は 75 名 (81.52%)、本剤 2 錠 (エンタカポン用量 200 mg) へ切り替えた症例は 15 名 (16.30%)、本剤 3 錠 (エンタカポン用量 300 mg) へ切り替えた症例は 2 名 (2.17%) であった。

LC/E 切替え症例 92 名のうち、切替えの前後のエンタカポン 1 回用量が一致していた症例は、77 名 (83.70%) であり、不一致であった症例は 15 名 (16.30%) で、その内訳は、本剤切替え前の 1 回エンタカポン用量 100 mg から本剤 2 錠 (エンタカポン用量 200 mg) へ切り替えた症例が最も多く 12 名、本剤切替え前の 1 回エンタカポン用量 100 mg から本剤 3 錠 (エンタカポン用量 300 mg) へ切り替えた症例が 2 名、本剤切替え前の 1 回エンタカポン用量 200 mg から本剤 1 錠 (エンタカポン用量 100 mg) へ切り替えた症例が 1 名であった。

LC/E 切替え症例では、80%以上の症例で、使用上の注意のとおり切替え前後の 1 回エンタカポン用量が一致するよう本剤への切り替えていた。また不一致であった理由は収集していないが、

不一致であった症例のうち、本剤切替え後にジスキネジアが発現した症例はおらず、既存治療から本剤への切替え及びその後の用量調整は問題なく行われていたと言える。

LC 切替え症例

本剤へ切替え直後の1回エンタカポン用量を確認した。

1回レボドパ用量については、本剤切替え後にレボドパ単剤を継続した症例がいたため、1回投与量の算出に限界があった。

LC切替え症例186名のうち、本剤1錠（エンタカポン用量100 mg）へ切り替えた症例は172名（92.47%）、本剤2錠（エンタカポン用量200 mg）へ切り替えた症例は13名（6.99%）、本剤0.5錠（エンタカポン用量50 mg）へ切り替えた症例は1名（0.54%）であった。

LC切替え症例では、90%以上の症例が、使用上の注意のとおり本剤1回1錠へ切り替えていた。本剤1回投与量が1錠以外へ切り替えた理由は収集していないが、本剤1回1錠以外へ切り替えた症例のうち、本剤切替え後にジスキネジアが発現した症例はおらず、既存治療から本剤への切替え及びその後の用量調整は問題なく行われていたと言える。

3.4.2 有効性解析対象症例

有効性解析対象症例の観察期間及び本剤の投与状況を Table 3-5 に示す。

有効性解析対象症例の観察期間及び本剤の投与状況は、安全性解析対象症例と特筆すべき違いはみられなかった。また、安全性解析対象症例と同様に LC/E 切替え症例では、LC 切替え症例と比べ、本剤1日平均投与量が多かった。

Table 3-5 観察期間及び本剤の投与状況（有効性解析対象、既存治療別）

項目	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
有効性解析対象症例 - N(%)		47 (100.00)	104 (100.00)	151 (100.00)
観察期間*1 - n (%)	4週未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4週以上8週未満	1 (2.13)	3 (2.88)	4 (2.65)
	8週以上	46 (97.87)	101 (97.12)	147 (97.35)
観察期間(日)	症例数	47	104	151
	平均値(標準偏差)	82.6(7.32)	82.6(7.56)	82.6(7.46)
	中央値	84.0	84.0	84.0
	Q1 - Q3	84.0-84.0	84.0-84.0	84.0-84.0
	最小値 - 最大値	38-84	31-84	31-84
本剤の使用期間*2 - n (%)	4週未満	1 (2.13)	3 (2.88)	4 (2.65)
	4週以上8週未満	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
	8週以上	45 (95.74)	100 (96.15)	145 (96.03)

項目	カテゴリ・要約統計量	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
有効性解析対象症例 - N(%)		47 (100.00)	104 (100.00)	151 (100.00)
本剤の使用期間 (日)	症例数	47	104	151
	平均値 (標準偏差)	54.6(7.32)	54.6(7.56)	54.6(7.46)
	中央値	56.0	56.0	56.0
	Q1 - Q3	56.0-56.0	56.0-56.0	56.0-56.0
	最小値 - 最大値	10-56	3-56	3-56
本剤実総投与期間* ³ - n (%)	4 週未満	1 (2.13)	3 (2.88)	4 (2.65)
	4 週以上 8 週未満	1 (2.13)	1 (0.96)	2 (1.32)
	8 週以上	45 (95.74)	100 (96.15)	145 (96.03)
本剤実総投与期間 (日)	症例数	47	104	151
	平均値 (標準偏差)	54.6(7.32)	54.6(7.56)	54.6(7.46)
	中央値	56.0	56.0	56.0
	Q1 - Q3	56.0-56.0	56.0-56.0	56.0-56.0
	最小値 - 最大値	10-56	3-56	3-56
本剤 1 日平均投与量* ⁴ (mg) (レボドパ)	症例数	47	104	151
	平均値 (標準偏差)	404.26(147.748)	297.75(149.615)	330.90(156.566)
	中央値	400.00	300.00	300.00
	Q1 - Q3	300.00-500.00	200.00-325.00	300.00-400.00
	最小値 - 最大値	100.0-800.0	50.0-900.0	50.0-900.0
本剤 1 日平均投与量* ⁴ (mg) (カルビドパ)	症例数	47	104	151
	平均値 (標準偏差)	40.43(14.775)	29.78(14.962)	33.09(15.657)
	中央値	40.00	30.00	30.00
	Q1 - Q3	30.00-50.00	20.00-32.50	30.00-40.00
	最小値 - 最大値	10.0-80.0	5.0-90.0	5.0-90.0
本剤 1 日平均投与量* ⁴ (mg) (エンタカボン)	症例数	47	104	151
	平均値 (標準偏差)	417.02(150.823)	322.00(152.747)	351.58(157.941)
	中央値	400.00	300.00	300.00
	Q1 - Q3	300.00-500.00	280.70-400.00	300.00-400.00
	最小値 - 最大値	100.0-800.0	100.0-900.0	100.0-900.0

*1 観察期間 = 最終観察日 - 初回投与日

*2 本剤の使用期間 = 最終投与日 - 初回投与日 (休薬期間は考慮せず)

*3 本剤実投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 (休薬期間は除く)

*4 本剤 1 日平均投与量 = 本剤総投与量/本剤実投与期間

3.4.3 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例及びその理由の内訳を [Table3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名のうち、22 名 (7.91%) が中止・脱落し、その理由の内訳は「有害事象の発現」が 11 件 (3.96%) と最も多く、次いで「治療効果が不十分」が 6 件 (2.16%)、「その他」が 3 件 (1.08%)、「転院」、「患者同意の撤回」及び「不明」が各 1 件 (0.36%) であった。同一症例で複数の中止・脱落理由に該当する場合、いずれの理由にも含めて集計した。

なお、中止・脱落症例は医師が中止と判断した症例かつ本剤投与が 8 週未満の症例とした。

Table 3-6 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象）

内訳	症例数 (%) ^{*1}
安全性解析対象症例	278 (100.00)
観察完了症例	256 (92.09)
中止・脱落症例 ^{*2}	22 (7.91)
中止・脱落理由 ^{*3}	
有害事象の発現	11 (3.96)
投与開始日以降一度も来院せず	0 (0.00)
治療効果が不十分	6 (2.16)
途中より来院せず	0 (0.00)
転院	1 (0.36)
患者同意の撤回	1 (0.36)
その他	3 (1.08)
不明	1 (0.36)

*1 安全性解析対象症例を分母とした

*2 中止脱落症例は、本剤投与期間が8週（56日）に満たなかった症例とした

*3 同一症例で複数の中止・脱落理由に該当する場合、いずれの理由にも含めて集計した

3.5 安全性

安全性解析期間は観察期間と同期間（初回投与日から最終投与日+28日、中止・脱落があった場合には初回投与日から中止・脱落日+28日）とした。最終投与日が不明の場合は初回投与日+84日とした。

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例及び既存治療別の有害事象発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名のうち、30 名に有害事象を認め、有害事象発現割合は 10.79% (30/278 名) であった。

主な有害事象（2%以上）は、SOC 別では「神経系障害」が 4.68% (13/278 名)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2.16% (6/278 名) であり、PT 別では「ジスキネジア」が 3.60% (10/278 名) であった。

既存治療別の有害事象を以下に記載する。

LC/E 切替え症例

安全性解析対象症例の LC/E 切替え症例 92 名のうち、9 名に有害事象を認め、有害事象発現割合は 9.78% (9/92 名) であった。

主な有害事象（2%以上）は、SOC 別では「神経系障害」が 4.35% (4/92 名)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2.17% (2/92 名) であり、PT 別では、「ジスキネジア」が 4.35% (4/92 名)、「疲労」が 2.17% (2/92 名) であった。

LC 切替え症例

安全性解析対象症例の LC 切替え症例 186 名のうち、21 名に有害事象を認め、有害事象発現割合は 11.29% (21/186 名) であった。

主な有害事象 (2%以上) は、SOC 別では「神経系障害」が 4.84% (9/186 名) , 「胃腸障害」が 2.69% (5/186 名) , 「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2.15% (4/186 名) であり、PT 別では、「ジスキネジア」が 3.23% (6/186 名) であった。

Table 3-7 有害事象発現状況 (SOC 別, PT 別) (安全性解析対象)

SOC PT	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
	N=92 発現割合(%)	N=186 発現割合 (%)	N=278 発現割合 (%)
合計	9 (9.78)	21 (11.29)	30 (10.79)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (1.09)	1 (0.54)	2 (0.72)
代謝および栄養障害		1 (0.54)	1 (0.36)
低ナトリウム血症		1 (0.54)	1 (0.36)
精神障害		2 (1.08)	2 (0.72)
初期不眠症		1 (0.54)	1 (0.36)
落ち着きのなさ		1 (0.54)	1 (0.36)
神経系障害	4 (4.35)	9 (4.84)	13 (4.68)
ジスキネジア	4 (4.35)	6 (3.23)	10 (3.60)
意識レベルの低下		1 (0.54)	1 (0.36)
浮動性めまい		1 (0.54)	1 (0.36)
傾眠		1 (0.54)	1 (0.36)
心臓障害		1 (0.54)	1 (0.36)
チアノーゼ		1 (0.54)	1 (0.36)
血管障害	1 (1.09)		1 (0.36)
ショック	1 (1.09)		1 (0.36)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
急性呼吸不全	1 (1.09)		1 (0.36)
咳嗽		1 (0.54)	1 (0.36)
誤嚥性肺炎		1 (0.54)	1 (0.36)
湿性咳嗽		1 (0.54)	1 (0.36)
胃腸障害		5 (2.69)	5 (1.80)
悪心		2 (1.08)	2 (0.72)
腹部不快感		1 (0.54)	1 (0.36)
腹部膨満		1 (0.54)	1 (0.36)
上腹部痛		1 (0.54)	1 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.09)		1 (0.36)
寝汗	1 (1.09)		1 (0.36)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.54)	1 (0.36)
四肢痛		1 (0.54)	1 (0.36)

SOC PT	LC/E	LC	合計
	切替え症例	切替え症例	
	N=92	N=186	N=278
	発現割合(%)	発現割合 (%)	発現割合 (%)
合計	9 (9.78)	21 (11.29)	30 (10.79)
腎および尿路障害	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
着色尿	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.17)	4 (2.15)	6 (2.16)
随伴疾患悪化		2 (1.08)	2 (0.72)
疲労	2 (2.17)		2 (0.72)
異常感		1 (0.54)	1 (0.36)
倦怠感		1 (0.54)	1 (0.36)
発熱		1 (0.54)	1 (0.36)
臨床検査		1 (0.54)	1 (0.36)
C-反応性蛋白増加		1 (0.54)	1 (0.36)
白血球数増加		1 (0.54)	1 (0.36)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.54)	1 (0.36)
転倒		1 (0.54)	1 (0.36)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1名として集計

SOCは国際合意順、PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 20.1

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例及び既存治療別の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名のうち、2 名に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象の発現割合は 0.72% (2/278 名) であった。

既存治療別の重篤な有害事象発現状況を以下に記載する。

LC/E 切替え症例

安全性解析対象症例の LC/E 切替え症例 92 名のうち、1 名に 3 件の重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象の発現割合は 1.09% (1/92 名) であった。

3 件の重篤な有害事象は、PT 別で「肺炎」、「ショック」及び「急性呼吸器不全」であった。これらの転帰はすべて死亡であった。詳細は [3.5.4](#) 項の「死亡例」に記載する。

LC 切替え症例

安全性解析対象症例の LC 切替え症例 186 名のうち、1 名に 10 件の重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象の発現割合は 0.54% (1/186 名) であった。

10 件の重篤な有害事象は、PT 別で「肺炎」、「低ナトリウム血症」、「意識レベルの低下」、「チアノーゼ」、「誤嚥性肺炎」、「湿性咳嗽」、「随伴疾患悪化」、「発熱」、「C-反応性蛋白増加」及び「白血球数増加」であった。これらの転帰はすべて回復又は軽快であった。

Table 3-8 重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象，既存治療別）

SOC PT	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
	N=92 発現割合 (%)	N=186 発現割合 (%)	N=278 発現割合 (%)
合計	1 (1.09)	1 (0.54)	2 (0.72)
感染症および寄生虫症	1 (1.09)	1 (0.54)	2 (0.72)
肺炎	1 (1.09)	1 (0.54)	2 (0.72)
代謝および栄養障害		1 (0.54)	1 (0.36)
低ナトリウム血症		1 (0.54)	1 (0.36)
神経系障害		1 (0.54)	1 (0.36)
意識レベルの低下		1 (0.54)	1 (0.36)
心臓障害		1 (0.54)	1 (0.36)
チアノーゼ		1 (0.54)	1 (0.36)
血管障害	1 (1.09)		1 (0.36)
ショック	1 (1.09)		1 (0.36)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.09)	1 (0.54)	2 (0.72)
急性呼吸不全	1 (1.09)		1 (0.36)
誤嚥性肺炎		1 (0.54)	1 (0.36)
湿性咳嗽		1 (0.54)	1 (0.36)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.54)	1 (0.36)
随伴疾患悪化		1 (0.54)	1 (0.36)
発熱		1 (0.54)	1 (0.36)
臨床検査		1 (0.54)	1 (0.36)
C-反応性蛋白増加		1 (0.54)	1 (0.36)
白血球数増加		1 (0.54)	1 (0.36)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1名として集計

SOCは国際合意順，PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 20.1

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例及び既存治療別の副作用発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名のうち，22 名に副作用を認め，副作用発現割合は 7.91%（22/278 名）であった。

既存治療別の副作用発現状況を以下に記載する。

LC/E 切替え症例

安全性解析対象症例の LC/E 切替え症例 92 名のうち，7 名に副作用を認め，副作用発現割合は 7.61%（7/92 名）であった。

主な副作用（2%以上）は，SOC別では「神経系障害」が 4.35%（4/92 名）であり，PT別では，「ジスキネジア」が 4.35%（4/92 名）であった。

LC 切替え症例

安全性解析対象症例の LC 切替え症例 186 名のうち、15 名に副作用を認め、副作用発現割合は 8.06% (15/186 名) であった。

主な副作用 (2%以上) は、SOC 別では「神経系障害」が 3.76% (7/186 名) であり、PT 別では、「ジスキネジア」が 2.69% (5/186 名) であった。

Table 3-9 副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象, 既存治療別)

SOC PT	LC/E 切替え症例	LC 切替え症例	合計
	N=92 発現割合(%)	N=186 発現割合 (%)	N=278 発現割合 (%)
合計	7 (7.61)	15 (8.06)	22 (7.91)
精神障害		1 (0.54)	1 (0.36)
初期不眠症		1 (0.54)	1 (0.36)
神経系障害	4 (4.35)	7 (3.76)	11 (3.96)
ジスキネジア	4 (4.35)	5 (2.69)	9 (3.24)
浮動性めまい		1 (0.54)	1 (0.36)
傾眠		1 (0.54)	1 (0.36)
胃腸障害		3 (1.61)	3 (1.08)
腹部不快感		1 (0.54)	1 (0.36)
上腹部痛		1 (0.54)	1 (0.36)
悪心		1 (0.54)	1 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.09)		1 (0.36)
寝汗	1 (1.09)		1 (0.36)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.54)	1 (0.36)
四肢痛		1 (0.54)	1 (0.36)
腎および尿路障害	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
着色尿	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.09)	3 (1.61)	4 (1.44)
随伴疾患悪化		1 (0.54)	1 (0.36)
疲労	1 (1.09)		1 (0.36)
異常感		1 (0.54)	1 (0.36)
倦怠感		1 (0.54)	1 (0.36)
傷害, 中毒および処置合併症		1 (0.54)	1 (0.36)
転倒		1 (0.54)	1 (0.36)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 名として集計

SOC は国際合意順, PT は発現割合が高い順→PT コード順に表示

MedDRA/J version 20.1

3.5.3.1 重篤な副作用

安全性解析対象症例 278 名に重篤な副作用を認めなかった。

3.5.4 死亡例

安全性解析対象症例 278 名のうち、1 名 (0.36%) が死亡した。

以下に死亡例の詳細を示す。

症例 1

84 歳女性、LC/E 切替え症例、パーキンソン病の罹病期間：10 年以上

本剤投与開始 30 日後に、「肺炎」、「急性呼吸不全」及び「ショック」の有害事象が発現し、同日に死亡に至った。報告医師はすべての事象で本剤との因果関係は関連なしと判断した。また本剤以外の要因は、原疾患（パーキンソン病）であった。

3.5.5 重点調査項目

重点調査項目は設定しなかった。

3.5.6 患者背景要因別安全性解析

患者背景要因別安全性解析は実施しなかった。

3.5.7 特別な背景を有する患者

3.5.7.1 小児（15 歳未満）

小児（15 歳未満）は登録されなかった。

また、欧州記載に基づく年齢区分である 18 歳未満の患者も登録されなかった。

3.5.7.2 高齢者

安全性解析対象症例 278 名のうち、223 名 (80.22%) が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の副作用発現割合は 9.42% (21/223 名) であり、非高齢者の副作用発現割合の 1.82% (1/55 名) と比べ高かった。

高齢者における PT 別の主な副作用 (1%以上) は、「ジスキネジア」が 3.59% (8/223 名)、「着色尿」が 1.35% (3/223 名) であり、いずれも報告医師は非重篤と判断した。

3.5.7.3 妊産婦

妊産婦は登録されなかった。

3.5.7.4 腎機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 278 名のうち、7 名 (2.52%) が本剤投与開始時点で腎機能障害を有する患者であった。この 7 名に副作用を認めなかった。

3.5.7.5 肝機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 278 名のうち、3 名 (1.08%) が投与開始時点で肝機能障害を有する患者であった。副作用発現割合は 33.33% (1/3 名) であり、肝機能障害のない患者の副作用発現割合の 7.63% (21/275 名) と比べ高かった。

肝機能障害を有する患者にみられた副作用は「疲労」であり、報告医師は非重篤と判断しており、転帰は軽快であった。

3.6 有効性

本剤の有効性は、OFF 時間、ON 時間、Hoehn-Yahr 重症度、UPDRS について、それぞれ本剤投与開始時から本剤投与後 4 週、8 週後又は中止・脱落時までの変化を評価した。ただし、総合的に本剤が有効又は無効であったかの判定はしていない。

有効性解析対象症例は、OFF 時間の投与開始時と本剤投与開始後の両方のデータが入力された症例とした。本剤投与開始後は、投与後 4 週後、8 週後又は中止・脱落時の少なくとも 1 時点以上のデータが入力されていることとした。

3.6.1 OFF 時間

本調査はレボドパ・カルビドパ投与下でパーキンソン症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる患者を対象にしていることから、OFF 時間を評価した。

なお、寝ている時間は評価ができないため、OFF 時間は 1 日の起きている時間のうち、薬効が消失していた時間とした。

有効性解析対象症例における既存治療別の OFF 時間について、本剤投与開始前から本剤投与後 4 週、8 週後又は中止・脱落及び最終評価時までの変化を評価した。最終評価時の値は観察期間中にその症例で得られた最後の値を用いて算出した。

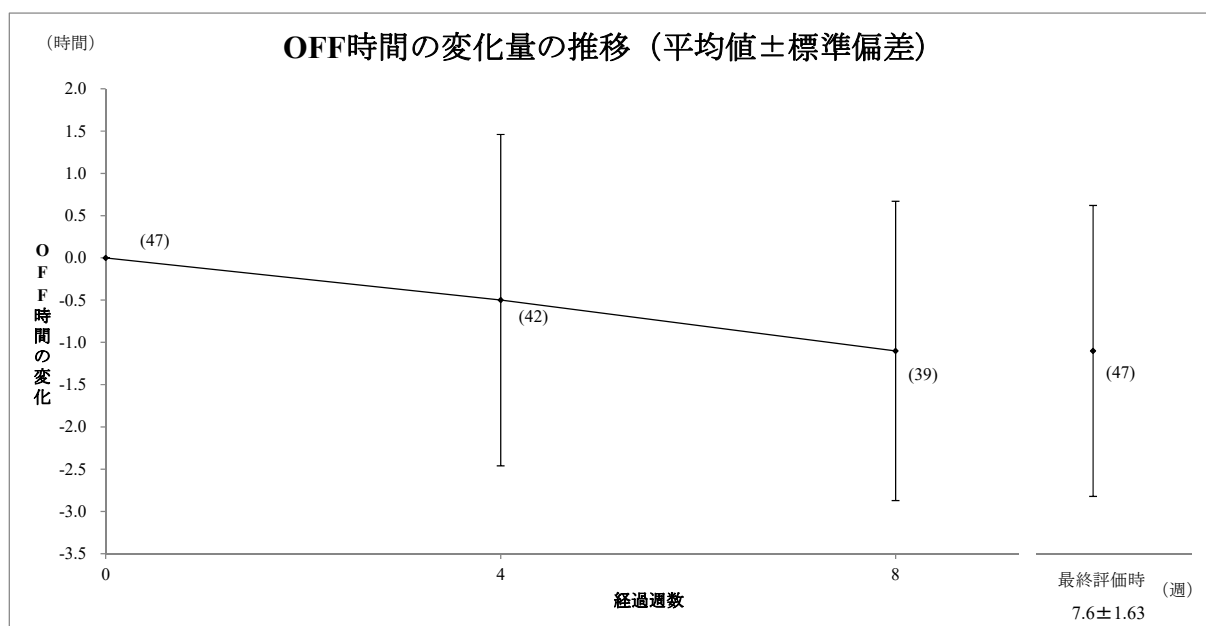
LC/E 切替え症例

有効性解析対象症例における LC/E 切替え症例の OFF 時間の変化量の推移を [Figure 3-2](#) 及び [Table 3-10](#) に示す。

OFF 時間（平均±標準偏差）は本剤投与開始時、投与 4 週後、8 週後でそれぞれ 4.3 ± 2.4 時間、 4.0 ± 2.7 時間、 3.3 ± 2.6 時間と、ベースラインを上回ることなく減少した。本剤投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は投与後 4 週、8 週後でそれぞれ -0.5 ± 2.0 時間、 -1.1 ± 1.8 時間であった。

また、最終評価時の OFF 時間（平均±標準偏差）は 3.3 ± 2.6 時間、本剤投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は -1.1 ± 1.7 時間（約-25%）であった。最終評価時点（平均±標準偏差）は 7.6 ± 1.6 週であった。

既存治療（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量と本剤における各成分（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量の違いや併用薬については検討していないが、LC/E 切替え症例では、本剤への切替え後の OFF 時間は、最終評価時まで約 25%短縮していた。

Figure 3-2 OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）

最終評価時点（平均 ± 標準偏差）：7.6 ± 1.6 週

Table 3-10 OFF 時間と変化量の推移（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）

測定時期	症例数	OFF 時間			OFF 時間の変化量		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
投与開始時	47	4.3	±	2.43	-	±	-
投与 4 週後	42	4.0	±	2.68	-0.5	±	1.96
投与 8 週後	39	3.3	±	2.60	-1.1	±	1.77
最終評価時	47	3.3	±	2.55	-1.1	±	1.72

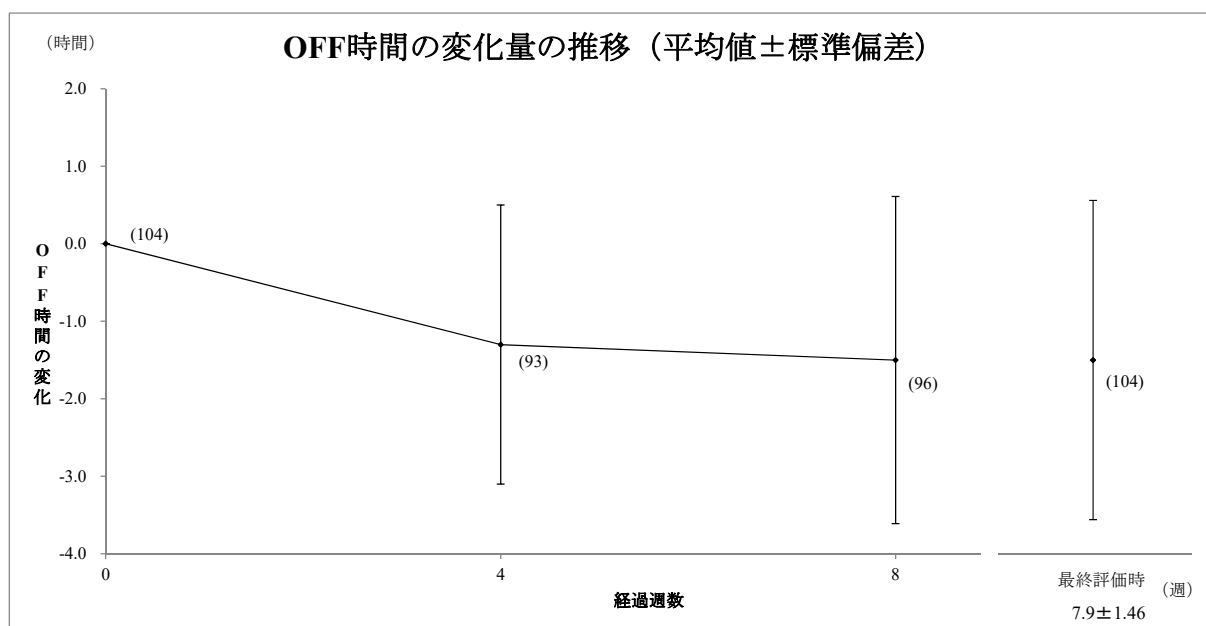
LC 切替え症例

有効性解析対象症例における LC 切替え症例の OFF 時間の変化量の推移を Figure 3-3 及び Table 3-11 に示す。

OFF 時間（平均 ± 標準偏差）は本剤投与開始時，投与 4 週後，8 週後でそれぞれ 3.8 ± 2.4 時間，2.5 ± 2.0 時間，2.3 ± 1.9 時間と，ベースラインを上回ることなく短縮した。本剤投与開始時からの変化量（平均 ± 標準偏差）は投与後 4 週，8 週後でそれぞれ -1.3 ± 1.8 時間，-1.5 ± 2.1 時間であった。

また，最終評価時の OFF 時間（平均 ± 標準偏差）は 2.3 ± 1.9 時間，本剤投与開始時からの変化量（平均 ± 標準偏差）は -1.5 ± 2.1 時間（約 40%）であった。最終評価時点（平均 ± 標準偏差）は 7.9 ± 1.5 週であった。

既存治療（レボドパ・カルビドパ）の投与量と本剤における各成分（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量の違いや併用薬については検討していないが，既存治療から本剤への切替え後の OFF 時間は，最終評価時まで約 40%短縮した。

Figure 3-3 OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC 切替え症例）

最終評価時点（平均 ± 標準偏差）：投与開始後 7.9 ± 1.5 週

Table 3-11 OFF 時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC 切替え症例）

測定時期	症例数	OFF 時間の測定値			OFF 時間の変化量		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
投与開始時	104	3.8	±	2.44	-	±	-
投与 4 週後	93	2.5	±	1.96	-1.3	±	1.80
投与 8 週後	96	2.3	±	1.90	-1.5	±	2.11
最終評価時	104	2.3	±	1.87	-1.5	±	2.06

最終評価時の値は観察期間中にその症例で得られた最後の値を用いた。

3.6.2 ON 時間

本調査はレボドパ・カルビドパ投与下で，パーキンソン症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる患者を対象にしていることから，ON 時間を評価した。

なお，寝ている時間は評価ができないため，ON 時間は 1 日の起きている時間のうち，薬効が持続していた時間とした。

有効性解析対象症例における既存治療別の ON 時間について，本剤投与開始前から本剤投与後 4 週，8 週後又は中止・脱落及び最終評価時までの変化を評価した。最終評価時の値は観察期間中にその症例で得られた最後の値を用いて算出した。

LC/E 切替え症例

有効性解析対象症例における LC/E 切替え症例の ON 時間の変化量の推移を Figure 3-4 及び Table 3-12 に示す。

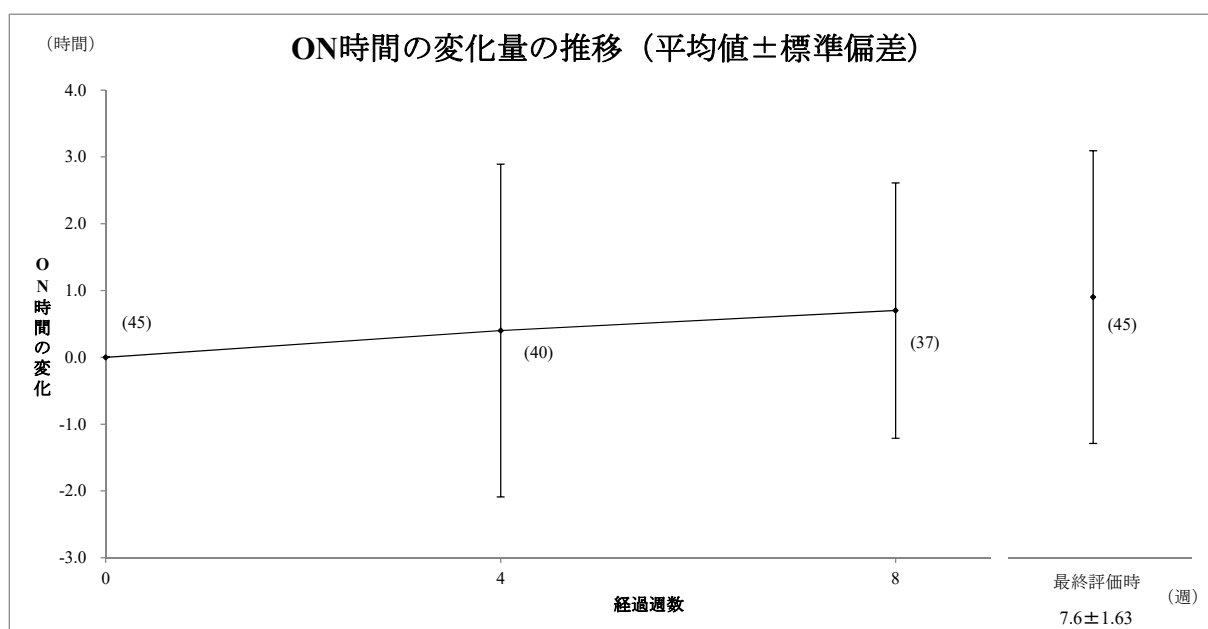
LC/E 切替え症例 47 名のうち，各評価日の許容範囲内のデータが得られたのは 45 名であった。

ON時間（平均±標準偏差）は本剤投与開始時，投与4週後，8週後でそれぞれ 11.6 ± 3.0 時間， 11.8 ± 3.5 時間， 12.1 ± 3.0 時間と，ベースラインを下回ることなく延長した。本剤投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は投与後4週，8週後でそれぞれ 0.4 ± 2.5 時間， 0.7 ± 1.9 時間であった。

また，最終評価時のON時間（平均±標準偏差）は 12.5 ± 3.1 時間，投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は 0.9 ± 2.2 時間（約8%）であった。最終評価時点（平均±標準偏差）は 7.6 ± 1.6 週であった。

既存治療（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量と本剤における各成分（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量の違いについては検討していないが，LC/E切替え症例では，本剤への切替え後のON時間は，投与開始時から最終評価時まで約8%延長した。

Figure 3-4 ON時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC/E切替え症例）



最終評価時点（平均±標準偏差）：投与開始後 7.6 ± 1.6 週

Table 3-12 ON時間の変化量の推移（有効性解析対象，LC/E切替え症例）

測定時期	症例数	ON時間			ON時間の変化量		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
投与開始時	45	11.6	±	3.04	-	±	-
投与4週後	40	11.8	±	3.50	0.4	±	2.49
投与8週後	37	12.1	±	3.02	0.7	±	1.91
最終評価時	45	12.5	±	3.12	0.9	±	2.19

最終評価時の値は観察期間中にその症例で得られた最後の値を用いた。

LC 切替え症例

有効性解析対象症例における LC 切替え症例の ON 時間/日の変化量の推移を Figure 3-5 及び Table 3-13 に示す。

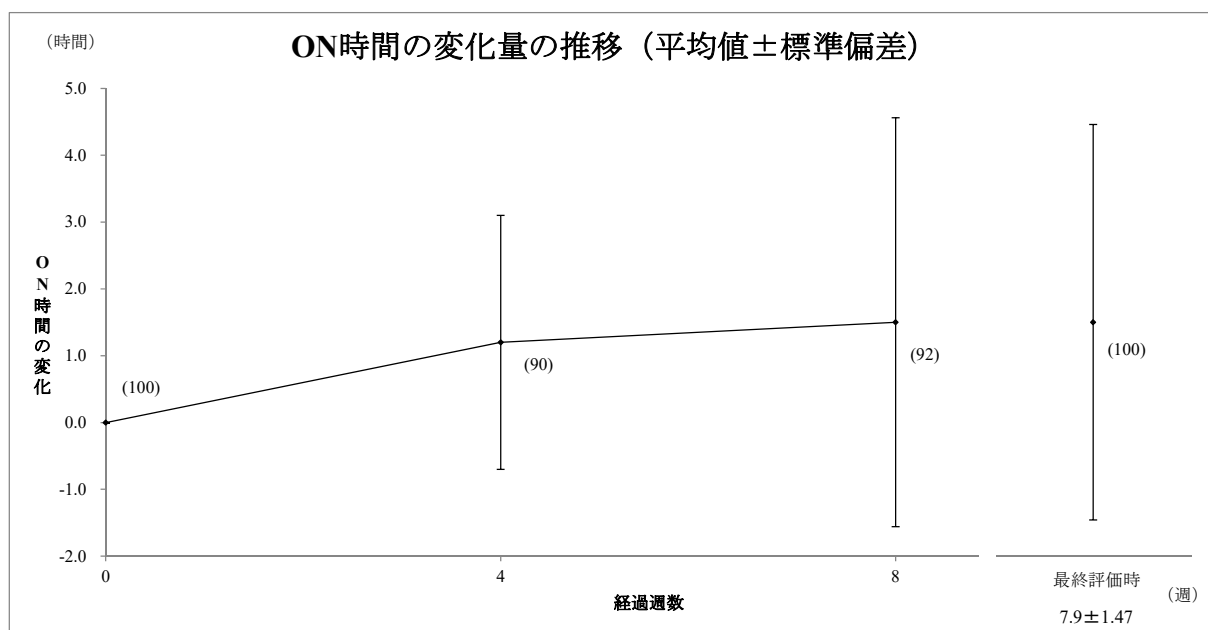
LC 切替え症例 104 名のうち、各評価日の許容範囲内のデータが得られたのは 100 名であった。

ON 時間（平均±標準偏差）は本剤投与開始時、投与 4 週後、8 週後でそれぞれ 12.6 ± 3.6 時間、 13.9 ± 3.1 時間、 14.0 ± 3.3 時間と、ベースラインを下回ることなく延長した。本剤投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は投与後 4 週、8 週後でそれぞれ 1.2 ± 1.9 時間、 1.5 ± 3.1 時間であった。

また、最終評価時の ON 時間（平均±標準偏差）は 14.1 ± 3.2 時間、投与開始時からの変化量（平均±標準偏差）は 1.5 ± 3.0 時間（約 12%）であった。最終評価時点（平均±標準偏差）は 7.9 ± 1.5 週であった。

既存治療（レボドパ・カルビドパ）の投与量と本剤における各成分（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与量の違いについては検討していないが、既存治療から本剤への切替え後の ON 時間は、投与開始時から最終評価時まで約 12% 延長した。

Figure 3-5 ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象、LC 切替え症例）



最終評価時点（平均±標準偏差）：投与開始後 7.9 ± 1.47 週

Table 3-13 ON 時間の変化量の推移（有効性解析対象、LC 切替え症例）

測定時期	症例数	ON 時間			ON 時間の変化量		
		平均値	±	標準偏差	平均値	±	標準偏差
投与開始時	100	12.6	±	3.56	-	±	-
投与 4 週後	90	13.9	±	3.07	1.2	±	1.90
投与 8 週後	92	14.0	±	3.26	1.5	±	3.06
最終評価時	100	14.1	±	3.17	1.5	±	2.96

3.6.3 Hehn-Yahr 重症度

有効性解析対象症例における既存治療別の Hoehn-Yahr 重症度について、本剤投与開始前から本剤投与後 4 週、8 週後又は中止・脱落及び最終評価時までの変化を悪化、不変、改善で評価した。

Hoehn-Yahr 重症度はパーキンソン病の重症度の評価指標として広く利用されており、パーキンソン病の症状を以下の 8 段階のスコアに分類する。スコアが高いほど重症度が高い。

- 0 度：パーキンソニズムなし
- 1 度：一側性パーキソニズム
- 1.5 度：一側性パーキソニズム及び体幹障害
- 2 度：両側性パーキソニズム だが平衡障害なし
- 2.5 度：軽度両側性パーキソニズム及び後方突進あるが自分で立ち直れる
- 3 度：軽度～中等度両側性パーキソニズム及び平衡障害，介助不要
- 4 度：高度パーキソニズム及び平衡障害，歩行は介助なしで何とか可能
- 5 度：介助なしで車椅子またはベッドに寝たきり，介助でも歩行困難

LC/E 切替え症例

有効性解析対象症例における LC/E 切替え症例の Hoehn-Yahr 重症度の変化を Table 3-14 に示す。

投与開始時から悪化した症例は、本剤投与後 4 週で 1 名 (2.27%) いたが、8 週及び最終評価時ではいなかった。

投与開始時に比べ最終評価時まで重症度が不変であった症例は 43 名 (91.49%)，改善した症例は 4 名 (8.51%) であり，ほとんどの症例で既存治療から本剤に切り替えた後の重症度に変化はなく，悪化した症例はいなかった。

Table 3-14 Hoehn-Yahr 重症度の変化 (有効性解析対象, LC/E 切替え症例)

評価時期	投与開始時の Hoehn-Yahr 重症度	合計 症例数 (%)	Hoehn-Yahr 重症度の変化		
			悪化 症例数 (%)	不変 症例数 (%)	改善 症例数 (%)
	0 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	-
	1 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1.5 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2 度	3 (6.82)	0 (0.00)	3 (6.82)	0 (0.00)
4 週後	2.5 度	3 (6.82)	0 (0.00)	3 (6.82)	0 (0.00)
	3 度	19 (43.18)	1 (2.27)	18 (40.91)	0 (0.00)
	4 度	16 (36.36)	0 (0.00)	13 (29.55)	3 (6.82)
	5 度	3 (6.82)	-	2 (4.55)	1 (2.27)
	合計	44 (100.00)	1 (2.27)	39 (88.64)	4 (9.09)

評価時期	投与開始時の Hoehn-Yahr 重症度	合計		Hoehn-Yahr 重症度の変化						
				悪化		不変		改善		
		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		
8 週後	0 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-		
	1 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
	1.5 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
	2 度	3	(7.50)	0	(0.00)	3	(7.50)	0	(0.00)	
	2.5 度	3	(7.50)	0	(0.00)	3	(7.50)	0	(0.00)	
	3 度	17	(42.50)	0	(0.00)	16	(40.00)	1	(2.50)	
	4 度	16	(40.00)	0	(0.00)	14	(35.00)	2	(5.00)	
	5 度	1	(2.50)	-		1	(2.50)	0	(0.00)	
	合計	40	(100.00)	0	(0.00)	37	(92.50)	3	(7.50)	
最終 評価時	0 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-		
	1 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
	1.5 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
	2 度	3	(6.38)	0	(0.00)	3	(6.38)	0	(0.00)	
	2.5 度	3	(6.38)	0	(0.00)	3	(6.38)	0	(0.00)	
	3 度	20	(42.55)	0	(0.00)	19	(40.43)	1	(2.13)	
	4 度	18	(38.30)	0	(0.00)	16	(34.04)	2	(4.26)	
	5 度	3	(6.38)	-		2	(4.26)	1	(2.13)	
	合計	47	(100.00)	0	(0.00)	43	(91.49)	4	(8.51)	

評価時期ごとにデータがある症例（合計症例数）を分母とした

LC 切替え症例

有効性解析対象症例における LC 切替え症例の Hoehn-Yahr 重症度の変化を [Table 3-15](#) に示す。

投与開始時の重症度が悪化した症例は、本剤投与 4 週後で 1 名（1.06%）、8 週で 2 名（2.08%）、最終評価時では 3 名（2.88%）であった。

投与開始時と比べ最終評価時の重症度が悪化した症例は 3 名（2.88%）、不変であった症例は 82 名（78.85%）、改善した症例は 19 名（18.27%）で不変であった症例が大部分を占めた。

Table 3-15 Hoehn-Yahr 重症度の変化（有効性解析対象，LC 切替え症例）

評価時期	投与開始時の Hoehn-Yahr 重症度	Hoehn-Yahr 重症度の変化							
		合計		悪化		不変		改善	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
4 週後	0 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-	
	1 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	1.5 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	2 度	7	(7.45)	0	(0.00)	7	(7.45)	0	(0.00)
	2.5 度	13	(13.83)	0	(0.00)	10	(10.64)	3	(3.19)
	3 度	54	(57.45)	1	(1.06)	44	(46.81)	9	(9.57)
	4 度	15	(15.96)	0	(0.00)	13	(13.83)	2	(2.13)
	5 度	5	(5.32)	-		4	(4.26)	1	(1.06)
	合計	94	(100.00)	1	(1.06)	78	(82.98)	15	(15.96)
8 週後	0 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-	
	1 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	1.5 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	2 度	8	(8.33)	0	(0.00)	7	(7.29)	1	(1.04)
	2.5 度	13	(13.54)	0	(0.00)	8	(8.33)	5	(5.21)
	3 度	54	(56.25)	2	(2.08)	42	(43.75)	10	(10.42)
	4 度	16	(16.67)	0	(0.00)	14	(14.58)	2	(2.08)
	5 度	5	(5.21)	-		4	(4.17)	1	(1.04)
	合計	96	(100.00)	2	(2.08)	75	(78.13)	19	(19.79)
最終 評価時	0 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	-	
	1 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	1.5 度	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	2 度	9	(8.65)	0	(0.00)	8	(7.69)	1	(0.96)
	2.5 度	15	(14.42)	0	(0.00)	10	(9.62)	5	(4.81)
	3 度	58	(55.77)	3	(2.88)	45	(43.27)	10	(9.62)
	4 度	17	(16.35)	0	(0.00)	15	(14.42)	2	(1.92)
	5 度	5	(4.81)	-		4	(3.85)	1	(0.96)
	合計	104	(100.00)	3	(2.88)	82	(78.85)	19	(18.27)

評価時期ごとにデータがある症例（合計症例数）を分母とした

3.6.4 UPDRS

有効性解析対象症例における既存治療別 UPDRS スコアについて、本剤投与開始前から本剤投与 4 週後、8 週後又は中止・脱落及び最終評価時までの症例割合の変化を評価した。

UPDRS はパーキンソン病の病態を把握するための評価指標として広く利用されている。Part 1～4 で構成されており、Part 4 は治療の合併症を評価する項目である。さらに Part 4-32～34 はパーキンソン病治療薬の副作用により生じる合併症であるジスキネジアの発現状況を以下のスコア

に分類し評価する。スコアが高いほど症状が進行していることを示す。なお Part4-35 はジストニアの項目のため実施していない。

- Part4-32 ジスキネジアの出現時間（起きている時間中の割合）

- 0：なし
- 1：1～25%
- 2：26～50%
- 3：51～75%
- 4：76～100%

- Part4-33 ジスキネジアに起因する障害の割合

- 0：不自由はない
- 1：軽度に障害となる
- 2：中等度に障害となる
- 3：高度に障害となる
- 4：ジスキネジアのためほとんど何もできない

- Part4-34 ジスキネジアの痛みの程度

- 0：痛まない
- 1：少し痛む
- 2：かなり痛む
- 3：とても痛む
- 4：ものすごく痛む

LC/E 切替え症例

有効性解析対象症例における LC/E 切替え症例の UPDRS Part 4-32～34 の投与開始時から投与 4 週後、8 週及び最終評価時までの各スコアの症例割合の変化をそれぞれ [Table 3-16](#), [Table 3-17](#), [Table 3-18](#) に示す。

LC/E 切替え症例では、投与開始時と比べ最終評価時のスコアが不変であった症例の割合は、UPDRS Part 4-32 ジスキネジアの出現時間では 89.36% (42/47 名) , UPDRS Part 4-33 に起因する障害では 91.48% (43/47 名) , UPDRS Part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度では 93.61% (44/47 名) と、多くの症例で本剤へ切り替えた後のジスキネジアの発現状況は不変であった。また各パートでスコアが 2 以上悪化した症例は UPDRS Part 4-33 で 1 名、2 以上改善した症例は UPDRS Part 4-32 で 1 名であった。

Table 3-16 UPDRS part 4-32 ジスキネジアの出現時間（有効性解析対象, LC/E 切替え症例）

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-32 ^{*1}	UPDRS part4-32 ^{*1}							
		合計	0	1	2	3	4	不明・未記載	
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
4 週後	0	26 (59.09)	25 (56.82)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	1	10 (22.73)	0 (0.00)	9 (20.45)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	2	6 (13.64)	0 (0.00)	1 (2.27)	4 (9.09)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	3	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	4	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	合計	44 (100.00)	25 (56.82)	11 (25.00)	6 (13.64)	2 (4.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	
8 週後	0	24 (60.00)	23 (57.50)	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	1	9 (22.50)	1 (2.50)	7 (17.50)	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	2	6 (15.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	4 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	4	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.50)	0 (0.00)	
	合計	40 (100.00)	25 (62.50)	9 (22.50)	5 (12.50)	0 (0.00)	1 (2.50)	0 (0.00)	
最終評価時	0	27 (57.45)	26 (55.32)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	1	12 (25.53)	1 (2.13)	10 (21.28)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	2	6 (12.77)	1 (2.13)	1 (2.13)	4 (8.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	3	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	4	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)	
	合計	47 (100.00)	28 (59.57)	12 (25.53)	5 (10.64)	1 (2.13)	1 (2.13)	0 (0.00)	

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0 : なし 1 : 1~25% 2 : 26~50% 3 : 51~75% 4 : 76~100%

Table 3-17 UPDRS part 4-33 ジスキネジアに起因する障害（有効性解析対象, LC/E 切替え症例）

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-33 ^{*1}	UPDRS part4-33 ^{*1}						
		合計	0	1	2	3	4	不明・未記載
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
4 週後	0	30 (68.18)	29 (65.91)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	8 (18.18)	0 (0.00)	7 (15.91)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	6 (13.64)	0 (0.00)	2 (4.55)	4 (9.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	44 (100.00)	29 (65.91)	10 (22.73)	5 (11.36)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
8 週後	0	28 (70.00)	27 (67.50)	0 (0.00)	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	8 (20.00)	1 (2.50)	7 (17.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	4 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (7.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.50)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	40 (100.00)	28 (70.00)	7 (17.50)	4 (10.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.50)

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-33 *1	UPDRS part4-33 *1							不明・未記載 症例数 (%)
		合計	0	1	2	3	4		
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)		
	0	31 (65.96)	30 (63.83)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	9 (19.15)	1 (2.13)	8 (17.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
最終評価時	2	7 (14.89)	0 (0.00)	1 (2.13)	5 (10.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	47 (100.00)	31 (65.96)	9 (19.15)	6 (12.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0：不自由はない 1：軽度障害となる 2：中等度障害となる 3：高度障害となる 4：ジスキネジアのためほとんど何もできない

Table 3-18 UPDRS part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度（有効性解析対象，LC/E 切替え症例）

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-34 *1	UPDRS part4-34 *1							不明・未記載 症例数 (%)
		合計	0	1	2	3	4		
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)		
4 週後	0	36 (81.82)	36 (81.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	7 (15.91)	1 (2.27)	6 (13.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	44 (100.00)	37 (84.09)	6 (13.64)	1 (2.27)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
8 週後	0	32 (80.00)	30 (75.00)	1 (2.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.50)
	1	6 (15.00)	1 (2.50)	5 (12.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	40 (100.00)	31 (77.50)	6 (15.00)	2 (5.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.50)
最終評価時	0	37 (78.72)	35 (74.47)	1 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)
	1	8 (17.02)	1 (2.13)	7 (14.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	2 (4.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	47 (100.00)	36 (76.60)	8 (17.02)	2 (4.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.13)

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0：痛まない 1：少し痛む 2：かなり痛む 3：とても痛む 4：ものすごく痛む

LC 切替え症例

有効性解析対象症例における LC 切替え症例の UPDRS Part 4-32～34 の投与開始時から投与 4 週後，8 週及び最終評価時までの各スコアの症例の割合の変化をそれぞれ [Table 3-19](#)，[Table 3-20](#)，[Table 3-21](#) に示す。

LC 切替え症例のうち、投与開始時と比べ最終評価時のスコアが不変であった症例の割合は、UPDRS Part 4-32 ジスキネジアの出現時間では 80.76% (84/104 名) , UPDRS Part 4-33 起因する障害では 87.50% (91/104 名) , UPDRS Part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度では 90.38% (94/104 名) と、多くの症例で本剤へ切り替えた後のジスキネジアの発現状況は不変であった。また各パートでスコアが 2 以上悪化した症例はおらず、2 以上改善した症例は UPDRS Part 4-32 及び UPDRS Part 4-33 で各 2 名いた。

Table 3-19 UPDRS part 4-32 ジスキネジアの出現時間 (有効性解析対象, LC 切替え症例)

評価時期	投与開始時の UPDRS part4-32*1	UPDRS part4-32 *1						
		合計 症例数 (%)	0 症例数 (%)	1 症例数 (%)	2 症例数 (%)	3 症例数 (%)	4 症例数 (%)	不明・未記載 症例数 (%)
4 週後	0	55 (58.51)	55 (58.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	17 (18.09)	1 (1.06)	15 (15.96)	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	19 (20.21)	1 (1.06)	9 (9.57)	8 (8.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)
	3	2 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)	0 (0.00)
	合計	94 (100.00)	57 (60.64)	24 (25.53)	10 (10.64)	1 (1.06)	1 (1.06)	1 (1.06)
8 週後	0	55 (57.29)	53 (55.21)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	18 (18.75)	3 (3.13)	14 (14.58)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	20 (20.83)	2 (2.08)	9 (9.38)	9 (9.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.04)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	96 (100.00)	58 (60.42)	25 (26.04)	11 (11.46)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)
最終評価時	0	60 (57.69)	58 (55.77)	2 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	19 (18.27)	3 (2.88)	15 (14.42)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	22 (21.15)	2 (1.92)	10 (9.62)	10 (9.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	2 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.96)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	104 (100.00)	63 (60.58)	27 (25.96)	12 (11.54)	2 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0 : なし 1 : 1~25% 2 : 26~50% 3 : 51~75% 4 : 76~100%

Table 3-20 UPDRS part 4-33 ジスキネジアに起因する障害 (有効性解析対象, LC 切替え症例)

評価時期	投与開始時の UPDRS part4-33 *1	UPDRS part4-33 *1						
		合計 症例数 (%)	0 症例数 (%)	1 症例数 (%)	2 症例数 (%)	3 症例数 (%)	4 症例数 (%)	不明・未記載 症例数 (%)
4 週後	0	64 (68.09)	64 (68.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	16 (17.02)	2 (2.13)	14 (14.89)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	9 (9.57)	1 (1.06)	1 (1.06)	6 (6.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)
	3	5 (5.32)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (3.19)	2 (2.13)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	94 (100.00)	67 (71.28)	15 (15.96)	9 (9.57)	2 (2.13)	0 (0.00)	1 (1.06)

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-33 ^{*1}	UPDRS part4-33 ^{*1}							不明・未記載 症例数 (%)
		合計	0	1	2	3	4		
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)		
8 週後	0	64 (66.67)	63 (65.63)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	15 (15.63)	6 (6.25)	9 (9.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	11 (11.46)	1 (1.04)	1 (1.04)	9 (9.38)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	6 (6.25)	0 (0.00)	1 (1.04)	3 (3.13)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	96 (100.00)	70 (72.92)	12 (12.50)	12 (12.50)	2 (2.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
最終評価時	0	70 (67.31)	69 (66.35)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	16 (15.38)	6 (5.77)	10 (9.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	12 (11.54)	1 (0.96)	1 (0.96)	10 (9.62)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	6 (5.77)	0 (0.00)	1 (0.96)	3 (2.88)	2 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	104 (100.00)	76 (73.08)	13 (12.50)	13 (12.50)	2 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0：不自由はない 1：軽度障害となる 2：中等度障害となる 3：高度障害となる 4：ジスキネジアのためほとんど何もできない

Table 3-21 UPDRS part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度（有効性解析対象、LC 切替え症例）

評価時期	投与開始時のUPDRS part4-34 ^{*1}	UPDRS part4-34 ^{*1}							不明・未記載 症例数 (%)
		合計	0	1	2	3	4		
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)		
4 週後	0	76 (80.85)	76 (80.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	14 (14.89)	6 (6.38)	8 (8.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	3 (3.19)	0 (0.00)	1 (1.06)	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)
	3	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	94 (100.00)	82 (87.23)	9 (9.57)	1 (1.06)	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (1.06)	1 (1.06)
8 週後	0	77 (80.21)	77 (80.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	14 (14.58)	7 (7.29)	7 (7.29)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	4 (4.17)	0 (0.00)	3 (3.13)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	96 (100.00)	84 (87.50)	10 (10.42)	1 (1.04)	1 (1.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
最終評価時	0	84 (80.77)	84 (80.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	1	15 (14.42)	7 (6.73)	8 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2	4 (3.85)	0 (0.00)	3 (2.88)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	3	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	合計	104 (100.00)	91 (87.50)	11 (10.58)	1 (0.96)	1 (0.96)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

評価時期ごとにデータがある症例を分母とした

*1 0：痛まない 1：少し痛む 2：かなり痛む 3：とても痛む 4：ものすごく痛む

3.6.5 患者背景要因別有効性解析

本調査では、有効又は無効であったかの判定はしていないため、患者背景要因別解析は実施していない。

3.6.6 特別な背景を有する患者

3.6.6.1 小児（15歳未満）

小児（15歳未満）は登録されなかった。

また、欧州記載に基づく年齢区分である18歳未満の患者も登録されなかった。

3.6.6.2 高齢者

高齢者及び非高齢者における有効性解析は実施していない。

3.6.6.3 妊産婦

妊産婦は登録されなかった。

3.6.6.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害患者及び非腎機能障害患者における有効性解析は実施していない。

3.6.6.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害患者及び非肝機能障害患者における有効性解析は実施していない。

3.7 その他の解析

3.7.1 有用性（患者の印象）

配合剤における有用性を確認するために、以下の1~4について患者の印象のアンケートを実施した。なお、LC/E切替え症例は1~4すべて、LC切替え症例は1のみを実施した。

本剤投与開始前のパーキンソン病治療に対するアンケート【実施時期：本剤投与開始前】

1. 利便性① パーキンソン病薬の服薬時の印象について（LC/E及びLC切替え症例）
2. 利便性② レボドパ製剤とコムタン錠の服薬時の印象について（LC/E切替え症例）
3. アドヒアランス コムタン錠の服薬忘れについて（LC/E切替え症例）

本剤に対するアンケート【実施時期：投与開始8週間後又は中止時】

4. 嗜好性 本剤服薬時の患者の印象について（LC/E切替え症例）

有用性に関する解析対象は、安全性解析対象症例とした。

3.7.1.1 利便性① パーキンソン病治療薬の服薬時の印象について（本剤投与開始前）

利便性① パーキンソン病治療薬の服薬時の印象について、以下の3項目のアンケートを実施した。

1. 薬の種類が多い
2. 1回に服用する薬の量（錠数）が多い
3. 薬によって服薬時間/回数が異なる

各項目に対し、以下の中から該当するものを1つ選択することとした。

- 困っている
- やや困っている
- どちらとも言えない
- あまり困っていない
- 気にならない

安全性解析対象症例 278 名におけるパーキンソン前治療薬（L/C/E 以外）の有無別及び既存治療別における本剤投与開始前の利便性① パーキンソン病薬の服薬時の印象を [Table 3-22](#) に示す。

また、パーキンソン前治療薬（L/C/E 以外）有の症例における、本剤への切替え直前のパーキンソン病治療薬（L/C/E 以外）の使用状況を [Table 3-23](#) に示す。

安全性解析対象症例 278 名のうち、本剤切替え前に L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬を使用していた症例は 259 名（93.17%）、L/C/E のみ使用していた症例は 19 名（6.83%）であった。また、LC/E 切替え症例で、本剤切替え前に L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬を併用していた症例は 88 名（31.65%）、L/C/E のみ使用していた症例は 4 名（1.44%）、また LC 切替え症例で、本剤切替え前に L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬を併用していた症例は 171 名（61.51%）、L/C/E のみ使用していた症例は 15 名（5.40%）であった。

本剤切替え前に使用していた L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬の種類（平均 ± 標準偏差）は、LC/E 切替え症例で、4.7±3.0 種類、LC からの切替え症例で 3.5±2.6 種類と LC/E 切替え症例でやや多かった。

パーキンソン病薬の服薬時の印象について、「薬の種類が多い」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は、安全性解析対象症例では 36.33%（101/278 名）、LC/E 切替え症例及び LC 切替え症例でそれぞれ 52.17%（48/92 名）、28.49%（53/186 名）であった。

「1回に服用する薬の量（錠数）が多い」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は、安全性解析対象症例では 35.25%（98/278 名）、LC/E 切替え症例、及び LC 切替え症例でそれぞれ 52.17%（48/92 名）、26.88%（50/186 名）であった。

「薬によって服用時間/回数が異なる」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は安全性解析対象症例では25.54% (71/278名), LC/E切替え症例及びLC切替え症例でそれぞれ35.87% (33/92名), 20.43% (38/186名)であった。

以上より, 安全性解析対象症例では「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例はいずれの設問でも40%以下であり, 半数を下回った。

なお, LC/E切替え症例ではLC切替え症例と比べて, 各設問で「困っている」又は「やや困っている」を選択する割合は15~25%程度高かった。

また, 本剤切替え前にL/C/E以外のパーキンソン病治療薬を併用していた症例では, L/C/Eのみ使用していた症例と比べて, 各設問で「困っている」又は「やや困っている」を選択する割合は10~20%程度高かった。

Table 3-22 利便性① パーキンソン病治療薬の服薬時の印象について (安全性解析対象, 既存治療別)

項目	カテゴリ	パーキンソン病前治療薬 (L/C/E*1以外)		合計	
		有	無		
安全性解析対象症例 - N(%)		259 (93.17)	19 (6.83)	278 (100.00)	
薬の種類が多い - n (%) ^{*2}	困っている	26 (10.04)	2 (10.53)	28 (10.07)	
	やや困っている	72 (27.80)	1 (5.26)	73 (26.26)	
	小計	98 (37.84)	3 (15.79)	101 (36.33)	
	どちらとも言えない	39 (15.06)	3 (15.79)	42 (15.11)	
	あまり困っていない	48 (18.53)	3 (15.79)	51 (18.35)	
	気にならない	66 (25.48)	8 (42.11)	74 (26.62)	
	小計	114 (44.02)	11 (57.89)	125 (44.96)	
	回答なし	8 (3.09)	2 (10.53)	10 (3.60)	
	1回に服用する薬の量 (錠数)が多い - n (%) ^{*2}	困っている	29 (11.20)	2 (10.53)	31 (11.15)
		やや困っている	66 (25.48)	1 (5.26)	67 (24.10)
小計		95 (36.68)	3 (15.79)	98 (35.25)	
どちらとも言えない		43 (16.60)	1 (5.26)	44 (15.83)	
あまり困っていない		56 (21.62)	2 (10.53)	58 (20.86)	
気にならない		57 (22.01)	11 (57.89)	68 (24.46)	
小計		113 (43.63)	13 (68.42)	126 (45.32)	
回答なし		8 (3.09)	2 (10.53)	10 (3.60)	
薬によって服薬時間/回数が異なる - n (%) ^{*2}	困っている	18 (6.95)	2 (10.53)	20 (7.19)	
	やや困っている	50 (19.31)	1 (5.26)	51 (18.35)	
	小計	68 (26.25)	3 (15.79)	71 (25.54)	
	どちらとも言えない	50 (19.31)	3 (15.79)	53 (19.06)	
	あまり困っていない	64 (24.71)	2 (10.53)	66 (23.74)	
	気にならない	71 (27.41)	9 (47.37)	80 (28.78)	
	小計	135 (52.12)	11 (57.89)	146 (52.52)	
	回答なし	8 (3.09)	2 (10.53)	10 (3.60)	

項目	カテゴリ	パーキンソン病前治療薬 (L/C/E*1以外)		合計		
		有	無			
安全性解析対象症例 - N(%)		259 (93.17)	19 (6.83)	278	(100.00)	
	回答なし	6 (2.32)	2 (10.53)	8	(2.88)	
安全性解析対象症例 (LC/E 切替え症例) N(%) ^{*3}		88 (31.65)	4 (1.44)	92	(33.09)	
薬の種類が多い - n(%) ^{*4}	困っている	14 (15.91)	2 (50.00)	16	(17.39)	
	やや困っている	31 (35.23)	1 (25.00)	32	(34.78)	
	小計	45 (51.14)	3 (75.00)	48	(52.17)	
	どちらとも言えない	12 (13.64)	0 (0.00)	12	(13.04)	
	あまり困っていない	13 (14.77)	0 (0.00)	13	(14.13)	
	気にならない	17 (19.32)	1 (25.00)	18	(19.57)	
	小計	30 (34.09)	1 (25.00)	31	(33.70)	
	回答なし	1 (1.14)	0 (0.00)	1	(1.09)	
	1回に服用する薬の量 (錠数)が多い - n(%) ^{*4}	困っている	16 (18.18)	2 (50.00)	18	(19.57)
		やや困っている	29 (32.95)	1 (25.00)	30	(32.61)
小計		45 (51.14)	3 (75.00)	48	(52.17)	
どちらとも言えない		12 (13.64)	0 (0.00)	12	(13.04)	
あまり困っていない		17 (19.32)	0 (0.00)	17	(18.48)	
気にならない		13 (14.77)	1 (25.00)	14	(15.22)	
小計		30 (34.09)	1 (25.00)	31	(33.70)	
回答なし		1 (1.14)	0 (0.00)	1	(1.09)	
薬によって服薬時間/回数 が異なる - n(%) ^{*4}		困っている	9 (10.23)	2 (50.00)	11	(11.96)
		やや困っている	21 (23.86)	1 (25.00)	22	(23.91)
	小計	30 (34.09)	3 (75.00)	33	(35.87)	
	どちらとも言えない	16 (18.18)	0 (0.00)	16	(17.39)	
	あまり困っていない	20 (22.73)	0 (0.00)	20	(21.74)	
	気にならない	21 (23.86)	1 (25.00)	22	(23.91)	
	小計	41 (46.59)	1 (25.00)	42	(45.65)	
	回答なし	1 (1.14)	0 (0.00)	1	(1.09)	
	安全性解析対象症例 (LC 切替え症例) N(%) ^{*3}		171 (61.51)	15 (5.40)	186	(66.91)
	薬の種類が多い - n(%) ^{*5}	困っている	12 (7.02)	0 (0.00)	12	(6.45)
やや困っている		41 (23.98)	0 (0.00)	41	(22.04)	
小計		53 (30.99)	0 (0.00)	53	(28.49)	
どちらとも言えない		27 (15.79)	3 (20.00)	30	(16.13)	
あまり困っていない		35 (20.47)	3 (20.00)	38	(20.43)	
気にならない		49 (28.65)	7 (46.67)	56	(30.11)	
小計		84 (49.12)	10 (66.67)	94	(50.54)	
回答なし		7 (4.09)	2 (13.33)	9	(4.84)	
1回に服用する薬の量 (錠数)が多い - n(%) ^{*5}		困っている	13 (7.60)	0 (0.00)	13	(6.99)
	やや困っている	37 (21.64)	0 (0.00)	37	(19.89)	
	小計	50 (29.24)	0 (0.00)	50	(26.88)	
	どちらとも言えない	31 (18.13)	1 (6.67)	32	(17.20)	

項目	カテゴリ	パーキンソン病前治療薬 (L/C/E*1以外)		合計
		有	無	
安全性解析対象症例 - N(%)		259 (93.17)	19 (6.83)	278 (100.00)
	あまり困っていない	39 (22.81)	2 (13.33)	41 (22.04)
	気にならない	44 (25.73)	10 (66.67)	54 (29.03)
	小計	83 (48.54)	12 (80.00)	95 (51.08)
	回答なし	7 (4.09)	2 (13.33)	9 (4.84)
薬によって服薬時間/回数が異なる - n(%) ^{*5}	困っている	9 (5.26)	0 (0.00)	9 (4.84)
	やや困っている	29 (16.96)	0 (0.00)	29 (15.59)
	小計	38 (22.22)	0 (0.00)	38 (20.43)
	どちらとも言えない	34 (19.88)	3 (20.00)	37 (19.89)
	あまり困っていない	44 (25.73)	2 (13.33)	46 (24.73)
	気にならない	50 (29.24)	8 (53.33)	58 (31.18)
	小計	94 (54.97)	10 (66.67)	104 (55.91)
	回答なし	5 (2.92)	2 (13.33)	7 (3.76)

*1 L/C/E：レボドパ・カルビドパとエンタカポン

*2 分母はパーキンソン病前治療薬（L/C/E以外）有無及び合計列ごとの“安全性解析対象症例”とした

*3 分母は“安全性解析対象症例”とした

*4 分母はパーキンソン病前治療薬（L/C/E以外）有無及び合計列ごとの“安全性解析対象症例（LC/E切替え症例）”とした

*5 分母はパーキンソン病前治療薬（L/C/E以外）有無及び合計列ごとの“安全性解析対象症例（LC切替え症例）”とした

Table 3-23 パーキンソン病前治療薬の使用状況（安全性解析対象，パーキンソン病前治療薬（L/C/E以外）有の症例）

	症例数	本剤への切替え直前のパーキンソン病前治療薬（L/C/E以外）の薬剤数（平均±標準偏差）
LC/E切替え症例	88	4.7±3.04
LC切替え症例	171	3.5±2.59

3.7.1.2 利便性② レボドパ製剤とコムタン錠の服薬時の印象について（本剤投与開始前）

利便性② レボドパ製剤とコムタン錠の服用時の印象について、以下の4項目のアンケートを実施した。

1. 他のパーキンソン病の薬と飲む回数が違う
2. 他のパーキンソン病の薬と飲む時間が違う
3. コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、1回に服用する薬の量（錠数）が増える
4. コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、服薬管理が面倒

各項目に対して、以下の中から該当するものを1つ選択することとした。

- 困っている
- やや困っている
- どちらとも言えない
- あまり困っていない
- 気にならない

安全性解析対象症例のうち LC/E 切替え症例における利便性② レボドパ製剤とコムタン錠の服薬時の印象を Table 3-24 に示す。

「他のパーキンソン病の薬と飲む回数が違う」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は 17.39% (16/92 名) であった。

「他のパーキンソン病の薬と飲む時間が違う」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は 19.57% (18/92 名) であった。

「コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、1 回に服用する薬の量 (錠数) が増える」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は 38.04% (35/92 名) であった。

「コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、服薬管理が面倒」に対し、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例は 30.43% (28/92 名) であった。

以上より、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例はいずれの設問でも 40%以下であり、半数を下回った。

Table 3-24 レボドパ製剤とコムタン錠の服用時の印象について（安全性解析対象、LC/E 切替え症例）

項目	カテゴリ	
安全性解析対象症例（LC/E 切替え症例） - N(%)		92 (100.00)
他のパーキンソン病の薬と飲む回数が違う - n (%)	困っている	3 (3.26)
	やや困っている	13 (14.13)
	小計	16 (17.39)
	どちらとも言えない	24 (26.09)
	あまり困っていない	18 (19.57)
	気にならない	29 (31.52)
	小計	47 (51.09)
	回答なし	3 (3.26)
	不明・未記載	2 (2.17)
	他のパーキンソン病の薬と飲む時間が違う - n (%)	困っている
やや困っている		15 (16.30)
小計		18 (19.57)
どちらとも言えない		25 (27.17)
あまり困っていない		13 (14.13)
気にならない		32 (34.78)
小計		45 (48.91)
回答なし		2 (2.17)
不明・未記載		2 (2.17)
コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、1回に服薬する薬の量（錠数）が増える - n (%)		困っている
	やや困っている	28 (30.43)
	小計	35 (38.04)
	どちらとも言えない	20 (21.74)
	あまり困っていない	12 (13.04)
	気にならない	20 (21.74)
	小計	32 (34.78)
	回答なし	3 (3.26)
	不明・未記載	2 (2.17)
	コムタン錠はレボドパ製剤と一緒に飲まなければいけないので、服薬管理が面倒 - n (%)	困っている
やや困っている		23 (25.00)
小計		28 (30.43)
どちらとも言えない		24 (26.09)
あまり困っていない		15 (16.30)
気にならない		20 (21.74)
小計		35 (38.04)
回答なし		3 (3.26)
不明・未記載		2 (2.17)

3.7.1.3 アドヒアランス コムタン錠の服薬忘れについて（本剤投与開始前）

アドヒアランス コムタン錠の服薬忘れについては以下の2項目のアンケートを実施した。

1. コムタン錠を飲み忘れたご経験
2. コムタン錠を，レボドパ製剤と一緒に飲まなかったご経験

各項目について，以下の中から該当するものを1つ選択することとした。

1. コムタン錠を飲み忘れたご経験
 - よく忘れる
 - 時々忘れる
 - あまり忘れたことはない
 - 決して忘れたことはない
 - 思い出せない
 - 回答なし
 - 不明・未記載
2. コムタン錠を，レボドパ製剤と一緒に飲まなかったご経験
 - よく一緒に飲まないことがある
 - 時々一緒に飲まないことがある
 - 一緒に飲まないことはあまりない
 - 必ず一緒に飲んでいる
 - 思い出せない
 - 回答なし
 - 不明・未記載

安全性解析対象症例のうち LC/E 切替え症例におけるコムタン錠の服薬忘れについて，[Table 3-25](#) に示す。

「コムタン錠を飲み忘れたご経験」に対し，「よく忘れる」又は「時々忘れる」を選択した症例は 17.39%（16/92 名），「あまり忘れたことはない」又は「決して忘れたことはない」を選択した症例は 77.17%（71/92 名）であった。

「コムタン錠を，レボドパ製剤と一緒に飲まなかったご経験」に対し，「よく一緒に飲まないことがある」又は「時々一緒に飲まないことがある」を選択した症例は 14.13%（13/92 名），「一緒に飲まないことはあまりない」又は「必ず一緒に飲んでいる」を選択した症例は 79.35%（73/92 名）であった。

以上より、コムタン錠の服薬忘れや、レボドパ製剤と一緒に服薬しなかった経験をした症例がそれぞれ約 15%いたことがわかった。一方で、約 80%の症例では本剤切替え前もレボドパ製剤とコムタンの服用について良好なアドヒアランスが保たれていたことが示された。

Table 3-25 コムタン錠の服薬忘れについて（安全性解析対象、LC/E 切替え症例）

項目	カテゴリ			
安全性解析対象症例（LC/E 切替え症例） - N(%)		92	(100.00)	
コムタン錠を飲み忘れたご経験 - n (%)	よく忘れる	0	(0.00)	
	時々忘れる	16	(17.39)	
	小計	16	(17.39)	
	あまり忘れたことはない	30	(32.61)	
	決して忘れたことはない	41	(44.57)	
	小計	71	(77.17)	
	思い出せない	1	(1.09)	
	回答なし	2	(2.17)	
	不明・未記載	2	(2.17)	
	コムタン錠を、レボドパ製剤と一緒に飲まなかったご経験 - n (%)	よく一緒に飲まないことがある	1	(1.09)
		時々一緒に飲まないことがある	12	(13.04)
小計		13	(14.13)	
一緒に飲まないことはあまりない		20	(21.74)	
必ず一緒に飲んでいる		53	(57.61)	
小計		73	(79.35)	
思い出せない		2	(2.17)	
回答なし		2	(2.17)	
不明・未記載	2	(2.17)		

3.7.1.4 嗜好性 本剤服薬時の患者の印象について（投与開始 8 週後又は中止時）

嗜好性 本剤服用時の患者の印象について、以下のアンケートを実施した。

本剤服薬時の印象について、以下の中から該当するものを 1 つ選択することとした。

- | | | |
|---|---|-----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • 別々に飲む方が良い • どちらかというと別々の方が良い • どちらとも言えない | } | ① 2 種類の薬を別々に飲む |
| <ul style="list-style-type: none"> • どちらかというと配合剤の方が良い • 配合剤の方が良い • 回答なし | } | ② 2 錠だった薬の同じ成分を 1 錠になった薬で飲む |

それぞれ①又は②に該当する項目を選択した患者は、その理由を以下から該当するものを複数選択するものとした。

①2 種類の薬を別々に飲むを選択した理由（複数選択）

- 薬の種類が多い方が確実に効く気がするから
- 1 回 2 錠が 1 錠になっても同じ効果があるか心配だから
- 2 種類に分かれていた方が調節可能だから
- 2 錠でも特に飲みにくいとは思っていなかったから
- その他
- 回答なし

「②2 錠だった薬の同じ成分を 1 錠になった薬で飲む」を選択した理由（複数選択）

- 薬の種類が減った方が良いから
- 1 回に服薬する薬の量（錠数）が減った方が良いから
- 同時に服薬すべき薬が確実に一緒に飲めるから
- 1 錠の方が飲みやすくなるから
- その他
- 回答なし

安全性解析対象症例のうち LC/E 切替え症例 92 名における本剤服用時の患者の印象について Table 3-26 に示す。

「①2 種類の薬を別々に飲む」を選択した症例は 9.78% (9/92 名) , 「②2 錠だった薬の同じ成分を 1 錠になった薬で飲む」を選択した症例は、70.65% (65/92 名) , 「どちらとも言えない」が 11.96% (11/92 名) , 「回答なし」が 7.61% (7/92 名) であった。

「②2錠だった薬の同じ成分を1錠になった薬で飲む」を選択した理由（複数選択可のため合計は100%を超える）で最も多かったのは「1回に服薬する薬の量（錠数）が減った方が良いから」が72.31%（47/65名），続いて「薬の種類が減った方が良いから」が69.23%（45/65名），「1錠の方が飲みやすくなるから」が43.08%（28/65名）「同時に服薬すべき薬が確実に一緒に飲めるから」が41.54%（27/65名）であった。

以上より，約70%の症例が本剤服用時の症例の印象は配合剤の方が良いと回答し，その理由として，半数を上回ったのは「1回に服薬する薬の量（錠数）が減った方が良いから」及び「薬の種類が減った方が良いから」で，それぞれ配合剤の方が良いと選択した症例の約70%で選択された。

Table 3-26 本剤服薬時の患者の印象について（安全性解析対象，LC/E切替え症例）

項目	カテゴリ		
安全性解析対象症例（LC/E切替え症例） - N(%)		92	(100.00)
2種類の薬を別々に飲む - n(%) ^{*1}		9	(9.78)
	別々に飲む方がよい - n(%)	5	(5.43)
	どちらかというと別々の方がよい - n(%)	4	(4.35)
その理由は何ですか? - n(%) ^{*2} (複数選択)			
	薬の種類が多い方が確実に効く気がするから	2	(22.22)
	1回2錠が1錠になっても同じ効果があるか心配だから	0	(0.00)
	2種類に分かれていた方が調節が可能だから	2	(22.22)
	2錠でも特に飲みにくいとは思っていなかったから	3	(33.33)
	その他	4	(44.44)
	回答なし	0	(0.00)
どちらとも言えない - n(%) ^{*1}		11	(11.96)
2錠だった薬の同じ成分を1錠になった薬で飲む - n(%) ^{*1}		65	(70.65)
	どちらかというとな配合剤の方がよい - n(%)	24	(26.09)
	配合剤の方がよい - n(%)	41	(44.57)
その理由は何ですか? - n(%) ^{*3} (複数選択)			
	薬の種類が減った方が良いから	45	(69.23)
	1回に服薬する薬の量（錠数）が減った方が良いから	47	(72.31)
	同時に服薬すべき薬が確実に一緒に飲めるから	27	(41.54)
	1錠の方が飲みやすくなるから	28	(43.08)
	その他	3	(4.62)
	回答なし	0	(0.00)
回答なし - n(%) ^{*1}		7	(7.61)

*1 分母は“安全性解析対象症例（LC/E切替え症例）”とした

*2 分母は“2種類の薬を別々に飲む”の症例数とした

*3 分母は“2錠だった薬の同じ成分を1錠になった薬で飲む”の症例数とした

4 考察

4.1 調査結果及び結論

調査開始（2015年5月7日）から2017年6月7日までに304名が登録され、303名の調査票を回収し固定した。

安全性解析対象症例は278名、有効性解析対象症例は151名であった。

安全性解析対象症例におけるLC/E切替え症例、LC切替え症例はそれぞれ92名、186名であった。有効性解析対象症例におけるLC/E切替え症例、LC切替え症例はそれぞれ47名、104名であった。

安全性解析対象症例278名の観察期間（平均±標準偏差）は、 81.4 ± 10.2 日、本剤実総投与期間（平均±標準偏差）は、 53.4 ± 10.2 日であった。本剤1日平均投与量（平均±標準偏差）は本剤の成分であるレボドパ、カルビドパ、エンタカポンでそれぞれ、 319.85 ± 142.45 mg, 31.99 ± 14.25 mg, 345.86 ± 154.40 mg、本剤1日平均投与量の最小値 - 最大値はそれぞれ、50.0 - 900.0 mg, 5.0 - 90.0 mg, 100.0 - 900.0 mgであった。

4.1.1 安全性

- 有害事象発現割合は10.79%（30/278名）であった。LC/E、LC切替え症例ではそれぞれ9.78%（9/92名）、11.29%（21/186名）であった。
- 重篤な有害事象発現割合は0.72%（2/278名）であった。LC/E、LC切替え症例ではそれぞれ1.09%（1/92名）、0.54%（1/186名）であった。
- 副作用発現割合は7.91%（22/278名）であった。LC/E、LC切替え症例ではそれぞれ7.61%（7/92名）、8.06%（15/186名）であった。
- 重篤な副作用の発現はなかった。
- PT別の主な副作用（2%以上）は、「ジスキネジア」のみで3.24%（9/278名）であった。LC/E、LCからの切替え症でも「ジスキネジア」のみで、それぞれ4.35%（4/92名）、2.69%（5/186名）であった。
- 死亡症例は1名（0.36%）であった。報告医師は、死亡に至ったすべての有害事象と本剤との因果関係は関連なしと判断した。また本剤以外の要因は、原疾患（パーキンソン病）であった。
- 特別な背景を有する患者では、疾患の特性上80.22%（223/278名）が65歳以上の高齢者であったが、PT別の主な副作用（2%以上）は「ジスキネジア」のみで、その発現割合は3.59%（8/223名）であり、高齢者に特異的に発現した副作用はなかった。

本剤は申請にあたり、日本人患者での臨床試験は実施されていないため、臨床試験結果との比較はできない。

本調査で認められた主な副作用であるジスキネジアは、本剤の添付文書に記載された発現頻度（5%以上）よりも低く、既に十分に注意喚起されているため、追加の安全対策は不要であると考えられる。

4.1.2 有効性

- OFF 時間（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与開始時から最終評価時まで LC/E 切替え症例で、 4.3 ± 2.4 時間から 3.3 ± 2.6 時間まで 1.1 ± 1.7 時間（約 25%）短縮、LC 切替え症例で 3.8 ± 2.4 時間から 2.3 ± 1.9 時間まで 1.5 ± 2.1 時間（約 40%）短縮した。LC 切替え症例では本剤投与後 4 週までに大きく OFF 時間が短縮しており、エンタカポン製剤の追加によるためと考えられるが、LC/E 切替え症例でも、OFF 時間は経時的に短縮していた。本剤の切替え前後の投与量の違いや併用薬については検討していないが、OFF 時間で評価した本剤の効果は切替え後も維持されていたと考える。
- ON 時間（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与開始時から最終評価時まで LC/E 切替え症例で、 11.6 ± 3.0 時間から 12.5 ± 3.1 時間まで 0.9 ± 2.2 時間（約 8%）延長、LC 切替え症例で 12.6 ± 3.6 時間から 14.1 ± 3.2 時間まで 1.5 ± 3.0 時間（約 12%）延長した。本剤の切替え前後の投与量の違いや併用薬については検討していないが、ON 時間で評価した本剤の効果は切替え後も維持されていたと考える。
- Hoehn-Yahr 重症度は本剤投与開始時から最終評価時までで、重症度が不変であった症例の割合は、LC/E 切替え症例では 91.49%（43/47 名）、LC 切替え症例では 78.85%（82/104 名）であった。本剤投与後のパーキンソン病の症状は不変の症例が大部分を占めたが、改善した症例の割合は LC/E 切替え症例では 8.51%（4/47 名）、LC 切替え症例では 18.27%（19/104 名）であり、やや改善傾向にあった。
- UPDRS スコアは、LC/E 切替え症例では、投与開始時から最終評価時までのスコアが不変であった症例の割合は、UPDRS Part 4-32 ジスキネジアの出現時間では 89.36%（42/47 名）、UPDRS Part 4-33 に起因する障害では 91.48%（43/47 名）、UPDRS Part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度では 93.61%（44/47 名）であった。LC 切替え症例では、投与開始時から最終評価時までのスコアが不変であった症例割合は、UPDRS Part 4-32 ジスキネジアの出現時間では 80.76%（84/104 名）、UPDRS Part 4-33 起因する障害では 87.50%（91/104 名）、UPDRS Part 4-34 ジスキネジアの痛みの程度では 90.38%（94/104 名）であった。いずれの既存治療別でも本剤へ切り替えた後のジスキネジアの発現状況不変の症例が大部分を占めた。

本剤は申請にあたり、日本人患者での臨床試験は実施されていないため、臨床試験結果との比較はできない。

本調査で認められた LC 切替え症例の ON 時間の変化量（ $+1.5 \pm 3.0$ 時間）を、本剤の添付文書に記載のあるエンタカポン単剤の承認時まで実施した二重盲検比較試験（CCOM998A1203 試験）の ON 時間の変化量*と比較したところ、同程度であった。

※Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象としレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド配合錠にエンタカポン単剤 1 回 100 mg 及び 1 回 200 mg を併用した結果、投与開始から投与後 8 週までの ON 時間の変化（平均±標準偏差）は、エンタカポン 100 mg 併用群で 1.4±0.3 時間、200 mg 併用群で 1.4±0.2 時間延長した。

4.1.3 有用性

- 安全性解析対象症例の 90%以上の症例で、本剤切替え前に L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬を約 3~5 種類併用しており、併用する薬剤の種類は LC 切替え症例と比べ LC/E 切替え症例でやや多かった。
- 本剤投与開始前のパーキンソン病薬の服薬時の印象についてのアンケートでは、安全性解析対象症例では「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例はいずれの設問でも 40%以下であり、半数を下回った。LC/E 切替え症例では LC 切替え症例と比べて、各設問で「困っている」又は「やや困っている」を選択する割合は 15~25%程度高かった。
- 本剤切替え前に L/C/E 以外のパーキンソン病治療薬を使用していた症例では、L/C/E のみ使用していた症例と比べて、各設問で「困っている」又は「やや困っている」を選択する割合が 10~20%程度高く、薬剤の種類が多いほどネガティブな回答の症例が多かった。
- 本剤投与開始前のレボドパ製剤とコムタン錠の服用時の印象についてのアンケートでは、「困っている」又は「やや困っている」を選択した症例はいずれの設問でも 40%以下であり、半数を下回った。
- 本剤投与開始前のコムタン錠の服薬忘れについてのアンケートでは、コムタン錠の服薬忘れや、レボドパ製剤と一緒に服薬しなかった経験をした症例が約 15%程度いたことが分かった。一方で、約 80%の症例では良好なアドヒアランスが保たれていたことが示された。
- 本剤投与終了時の本剤服用時の印象についてのアンケートでは、配合剤の方が良いと回答した症例は約 70%であった。その理由（複数選択可のため、合計は 100%を超える）で最も多かったものは、「薬の種類が減った方が良いから」であった。

本剤投与開始前に L/C/E 以外を含むパーキンソン病治療薬の服用及びレボドパ製剤とコムタン錠の服用について、ネガティブな回答をした症例は全体の半数以下であった。しかしながら本剤投与終了時には、別々に服用するよりも配合剤の方が良いと回答した症例が全体の約 70%を占めた。その理由は、パーキンソン病治療薬全体の種類が減ること、1 回服用時の錠数が減ること、配合剤の飲みやすさ、服薬管理が簡便になることであった。

本剤により、パーキンソン病治療薬全体の服用時の負担軽減、服薬管理の負担の軽減及び飲み忘れを防止しアドヒアランスの向上に貢献する可能性、またコムタン錠の使用によって生じるこれらの課題を解決できる可能性があると考えられる。

4.2 調査方法等の限界

比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤の有効性及び安全性を比較検証し、客観的に評価することはできなかった。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査では、対象患者について選択・除外条件を設定しているものの、特定の集団を選択するものではなく、本邦で本剤を使用すると想定される患者を反映していると考えられる。したがって、本調査の結果は本邦の本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

パーキンソン病患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、レボドパ・カルビドパ及びエンタカポンそれぞれの薬剤を上回るリスクはなく、また本剤切替え後も切替え前の効果は維持されており、新たな問題を認めなかった。

今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

また、患者アンケートの結果から、薬剤が減ることによる服薬管理のしやすさや、1回服用時の負担軽減の点でレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンを別々に服用するよりも配合剤である本剤を服用することが好ましいと感じた症例が約70%いたことが示され、本剤の有用性が確認できたと考えられる。