

パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンの  
レボドパ含有製剤増量調整に関する研究

## 統計解析計画書

---

Version 2.0

	所属	氏名	署名
作成	メビックス株式会社	木川 浩一	作成日：2021年11月16日 署名日： 署名：
確認	順天堂大学 医学部附属順天堂医院	柳澤 尚武	確認日：2021年11月18日 署名日： 署名：
承認	順天堂大学脳神経内科	波田野 琢	承認日：2021年11月18日 署名日： 署名：

※承認者の承認日を以て本文書を有効とする



作成・改訂の履歴

Version	作成・改訂日	改訂内容
1.0	2021年6月1日	1.0版作成
2.0	2021年11月18日	2.0版改訂

## 目次

1	本文書の目的	1
2	略号および用語の定義一覧表	1
3	使用するソフトウェア	1
4	研究デザインの概要	1
5	解析対象集団	4
5.1	研究対象集団	4
5.2	有効性解析対象症例	4
5.3	安全性解析対象症例	4
6	データの取り扱い	4
6.1	割付群	4
6.2	欠測、不採用及び異常データの取扱い手順	5
6.3	日数の取り扱い	5
6.4	導出変数の定義	5
6.5	ウェアラブルデバイスの定義	5
6.6	質的変数の取扱い	5
7	統計解析に関する一般的事項	6
7.1	多重性の調整	6
7.2	要約統計量	6
7.3	検定の有意水準	6
7.4	表示桁数	6
7.5	中間解析	6
8	解析方法	7
8.1	症例構成	7
8.1.1	症例構成	7
8.1.2	解析除外理由	7
8.1.3	中止理由	7
8.2	社会人口統計学のおよび臨床的特性	7
8.2.1	患者背景	7
8.2.2	既往歴	8
8.2.3	合併症	8
8.2.4	併用薬	8
8.3	主要評価項目の解析	8
8.3.1	レボドパ含有製剤の累積追加用量	8
8.4	副次評価項目の解析	9
8.4.1	レボドパ含有製剤の累積追加用量 (Week37 完遂例)	9
8.4.2	レボドパ含有製剤の1日あたりの追加投与量の比較	9
8.4.3	レボドパ含有製剤の初回増量までの日数の比較	9
8.4.3.1	要約統計量およびカテゴリー集計	9

8.4.3.2	生存時間解析 .....	9
8.4.4	CGI-S の変化 .....	10
8.4.4.1	量的変数 .....	10
8.4.4.2	質的変数 .....	10
8.4.5	CGI-I の変化 .....	10
8.4.6	PGI-S の変化 .....	10
8.4.6.1	量的変数 .....	10
8.4.6.2	質的変数 .....	11
8.4.7	PGI-I の変化 .....	11
8.4.8	改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類の変化 .....	11
8.4.8.1	オン .....	11
8.4.8.2	オフ .....	12
8.4.9	MDS-UPDRS .....	12
8.4.9.1	サブスコアの変化 .....	12
8.4.9.2	合計スコアの変化 .....	12
8.4.10	PDQ-39 .....	13
8.4.10.1	サブスコアの変化 .....	13
8.4.10.2	合計スコアの変化 .....	13
8.4.11	各スコアの相関 .....	13
8.4.12	累積追加投与量と背景因子の関連 (Logistic regression analysis) .....	14
8.4.12.1	単変量解析 .....	14
8.4.12.2	多変量解析 .....	14
8.4.13	ウェアラブルデバイスデータの評価 .....	14
8.4.13.1	要約統計量 .....	14
8.5	探索的評価項目 .....	15
8.5.1	ウェアラブルデバイスデータと有効性評価項目の相関 .....	15
8.5.2	ウェアラブルデバイスデータの装着時間の探索 .....	16
8.6	安全性の評価 .....	16
8.6.1	有害事象発現状況 .....	16
8.6.2	有害事象一覧 .....	16
9	研究計画書からの変更点 .....	16

## 1 本文書の目的

本統計解析計画書（以下、本文書という）は、学校法人順天堂（以下、順天堂という）および協和キリン株式会社（以下、協和キリンという）が実施する臨床研究「パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンのレボドパ含有製剤増量調整に関する研究（以下、本研究という）」の研究計画書「12 統計学的事項」に記載されている統計解析の詳細な内容を記載する目的で作成する。

本文書で記述した解析結果の出力内容については、別途作成する「統計解析図表見本」に記載する。

## 2 略号および用語の定義一覧表

以下に、本文書で用いる略語と用語の定義を示す。

略号	省略していない用語
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity scale
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement scale
PGI-S	Patient Global Impression – Severity scale
PGI-I	Patient Global Impression – Improvement scale
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
QOL	Quality of Life
MMSE	Mini-Mental State Examination
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities 日本語版
SOC	System Organ Class
PT	Preferred Term

## 3 使用するソフトウェア

以下に、本研究の統計解析業務で用いるソフトウェアとそのバージョンを示す。

ソフトウェア	バージョン
OS	Windows 10
SAS	9.4
Microsoft Office	Office 2016

## 4 研究デザインの概要

### 1) 目的

本研究の目的は、300mg 以上 400mg 以下のレボドパ含有製剤を使用し、かつウェアリングオフを発現しているパーキンソン病患者を対象に、イストラデフィリン治療介入有無におけるレボドパの累積追加用量を比較し、イストラデフィリンによるレボド

パ含有製剤の追加投与量への影響を検討することである。また、イストラデフィリンの有効性および安全性を下記に示す有効性評価項目（ウェアラブルデバイスを用いた評価を含む）および安全性評価項目を用いて評価することである。

## 2) 研究デザイン

多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較試験

## 3) 対象患者

パーキンソン病患者

## 4) 選択・除外基準

### ➤ 選択基準

- 1) レボドパ含有製剤を 1 日 3 回以上、かつ 1 日 300mg 以上 400mg 以下を服用している患者
- 2) ウェアリングオフ現象を有する患者
- 3) 登録日の年齢が満 30 歳以上 85 歳未満の患者
- 4) The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者
- 5) 改訂版 Hoehn& Yahr 重症度分類（オン）が、ステージ 3 以下の患者
- 6) 文書による同意が得られた患者  
研究対象者の病状により書字困難な場合は、本人から口頭同意を得た後、立会人による同意書への署名も可とする

### ➤ 除外基準

- 1) イストラデフィリンを服用した経験のある患者
- 2) 登録日前 4 カ月以内に治験薬の投与を受けた患者
- 3) 認知症または MMSE スコアが 23 点以下の患者
- 4) パーキンソン病に対する脳外科的手術（定位的破壊術、脳深部刺激療法、ガンマナイフ等）を受けた患者
- 5) 登録日にレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液による治療を受けている患者あるいは治療が予定されている患者
- 6) 中等度以上の肝障害のある患者
- 7) 登録日 4 週間前から登録日までに、抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容（薬剤の種類、用法・用量）の変更をした患者
- 8) 登録 14 日前から登録日までに、CYP3A4 を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を服用した患者

- 9) 授乳中、妊娠中または妊娠している可能性のある患者
- 10) 研究責任医師または研究分担医師により本研究の対象として不適格と判断された患者

5) 割付因子

- ① 年齢 60 歳以上、未満
- ② レボドパ含有製剤等価用量 400 mg/日以上、未満
- ③ ジスキネジアの有無

6) 評価項目

(1) 主要評価項目

レボドパ含有製剤の累積追加用量の比較（投与期間追加用量のグラフ下面積）

(2) 副次評価項目

<有効性評価項目>

Week4 以降の Week36 まで観察日毎の追加投与量の比較

Week4 以降の初回増量までの日数の比較

Week36 までのレボドパ含有製剤の投与量変化（Week36 の増量判断後）

CGI-S および CGI-S スコアの変化量

CGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

PGI-S および PGI-S スコアの変化量

PGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）および改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）スコアの変化量

MDS-UPDRS Part I および MDS-UPDRS Part I スコアの変化量

MDS-UPDRS Part II および MDS-UPDRS Part II スコアの変化量

MDS-UPDRS Part III および MDS-UPDRS Part III スコアの変化量

MDS-UPDRS Part IV および MDS-UPDRS Part IV スコアの変化量

PDQ-39 および PDQ-39 スコアの変化量

上記スコア変化量の相関

<ウェアラブルデバイスから取得されるデータから抽出される情報を用いた評価>

ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報を用いて下記の評価を実施する。

運動に関する評価（抽出情報；①運動頻度、②運動強度）

歩行に関する評価（抽出情報；①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス）

睡眠に関する評価（抽出情報；①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④睡眠

効率、⑤入眠潜時、⑥睡眠中の運動頻度および運動強度、⑦離床分数)

<安全性評価項目>

有害事象、副作用

### (3) 探索的評価項目

ウェアラブルデバイスから取得された加速度データから抽出される情報を用いた評価と 主要評価項目および副次評価項目で記載した有効性評価項目との相関を評価する。

## 5 解析対象集団

### 5.1 研究対象集団

本研究に割り付けられた全ての症例を対象とする。

### 5.2 有効性解析対象症例

研究対象集団のうち、以下を除く症例を対象とする。

- 選択基準に合致しない、または除外基準に抵触する症例
- イストラデフィリン併用群に割り付けられたが、イストラデフィリンの投与を開始していない症例
- 観察期間開始 (Week0) 前に同意撤回した症例
- その他、研究代表医師が除外することが適切と判断した症例

### 5.3 安全性解析対象症例

研究対象集団のうち、以下を除く症例を対象とする。

- イストラデフィリン併用群に割り付けられたが、イストラデフィリンの投与を開始していない症例
- 観察期間開始 (Week0) 前に同意撤回した症例
- その他、研究代表医師が除外することが適切と判断した症例

## 6 データの取り扱い

### 6.1 割付群

- ・ イストラデフィリン投与群 (以下、投与群という)
- ・ イストラデフィリン非投与群 (以下、非投与群という)

## 6.2 欠測、不採用及び異常データの取扱い手順

- ・ 解析に用いるデータに欠落が発生した場合には欠測値として取扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わない。  
また、外れ値等異常データが発生した場合について、原則、全データを解析に含めた解析を行うが、除外する場合には、除外データを特定し、除外理由を明記する。
- ・ ただし、個々の研究対象者について研究開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについて症例取り扱い基準に記載する。

## 6.3 日数の取扱い

- ・ 1 週間 = 7 日
- ・ 1 年 = 365.25 日

## 6.4 導出変数の定義

### 1) 期間の計算

項目	定義
投与期間	投与終了日 - 投与開始日 + 1
投与以外の期間	終了日 - 開始日
パーキンソン病発症時年齢	生年月日(年) - 発病年

## 6.5 ウェアラブルデバイスの定義

### 1) 日中の定義

項目	定義
日中	8:00~18:00

### 2) データの採用方法

- (1) 各 Visit において、20 時間以上装着されている日が、3 日以上あること
- (2) (1)で採用したデータについて、各変数の平均値を算出し、Visit の値とする
- (3) 1 日の装着時間については、探索的に 20 時間以外のパターンを実施する。

## 6.6 質的変数の取扱い

量的変数または順序変数を質的変数として取り扱う場合、特に断らない限り、以下の定義を用いる。

項目	カテゴリー
年齢	65 歳未満 / 65 歳以上
パーキンソン病発症時年齢	65 歳未満 / 65 歳以上

パーキンソン病罹病期間	5年未満 / 5年以上7年未満 / 7年以上10年未満 / 10年以上
ウェアリングオフ罹病期間	1年未満 / 1年以上3年未満 / 3年以上
mH&Y 重症度 (オン、オフ)	3度未満 / 3度以上
レボドパ含有製剤等価用量	中央値未満 / 中央値以上

## 7 統計解析に関する一般的事項

### 7.1 多重性の調整

本研究の主要評価項目は一つだけであること、また副次評価項目および探索的評価項目は探索的な側面があることから、多重性の調整は行わない。

### 7.2 要約統計量

量的変数の結果の要約統計には、平均値、標準偏差、中央値、四分位数、最大値、最小値が含まれる。質的変数または順序変数の要約統計には、頻度および割合 (%) が含まれる。その他の統計量を算出する場合には別途、記載する。

### 7.3 検定の有意水準

特に断らない限り、両側 5%とする。また、信頼区間を算出する場合は、両側 95%信頼区間とする。

### 7.4 表示桁数

原則として以下の通りとする。なお、表示桁数は、解析結果の出力時の表示桁数を示しており、特に断らない限り算出過程において値の丸め等の処理は行わない。

項目	表示桁
p値	小数点以下5桁目を四捨五入し、小数点以下4桁目までを表示する。ただし、0.0001未満の場合には<0.0001と表示する。
例数、件数	整数で表示する
平均値、標準偏差、中央値、四分位数	対象となるデータの有効桁の2桁下を四捨五入し、1桁下まで表示する。
最大値、最小値	対象となるデータの有効桁で表示する。
割合 (%)	小数点以下2桁目を四捨五入し、小数点以下1桁目までを表示する。
統計量	小数点以下4桁目を四捨五入し、小数点以下3桁目までを表示する。

### 7.5 中間解析

統計学的な中間解析は実施しない。

## 8 解析方法

### 8.1 症例構成

#### 8.1.1 症例構成

解析対象	研究対象集団
解析内容	有効性解析対象集団および除外症例数、安全性解析対象集団および除外症例数のフロー図を作成する。

#### 8.1.2 解析除外理由

解析対象	研究対象集団
解析内容	有効性、安全性の解析除外症例の一覧表を作成する。 各症例の除外理由も合わせて記載する。

#### 8.1.3 中止理由

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	中止の有無、有りの場合は中止理由別の例数と割合を算出する。

## 8.2 社会人口統計学のおよび臨床的特性

### 8.2.1 患者背景

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	定義に示す患者背景について要約統計量を算出する。 量的変数および順序変数のカテゴリー化については「6.6 質的変数の取扱い」を参照し、この他に割付因子（年齢 60 歳以上未満、レボドパ含有製剤等価用量 400 mg/日以上未満）も追加する。
定義	【変数】年齢、性別、身長、体重、BMI、介護者の有無、妊娠の有無、入院の有無、パーキンソン病罹病期間（登録年 - 発病年）、パーキンソン病発症時年齢、ウェアリングオフ罹病期間（登録年 - 発症年）、パーキンソン病家族歴の有無、ジスキネジアの有無、MMSE スコア、レボドパ治療年数（登録年 - 開始年）、レボドパ 1 日投与量、併用療法の有無、併用療法の詳細、レボドパ含有製剤等価用量 1 日投与量、mH&Y 重症度(オン、オフ)、MDS-UPDRS パート I 合計スコア～パート IV 合計スコア、PDQ-39 合計スコア、CGI-S、PGI-S、デバイスデータ

## 8.2.2 既往歴

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	既往歴の有無、有りの場合はその詳細の例数と割合を算出し、一覧表示する。

## 8.2.3 合併症

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	合併症の有無、有りの場合はその詳細の例数と割合を算出し、一覧表示する。

## 8.2.4 併用薬

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	併用薬について、薬剤種類別および薬剤別に使用例数と割合を算出し、一覧表示する。

## 8.3 主要評価項目の解析

### 8.3.1 レボドパ含有製剤の累積追加用量

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	レボドパ含有製剤の累積追加用量について、投与群別に要約統計量を算出する。また、併せて <b>Mann Whitney U test</b> による群間比較を行う。

#### 定義

#### 【投与日数】

投与日数：投与終了日 - 投与開始日 + 1

ただし、同意取得前から投与の場合は投与開始日を同意取得日に置き換える。

**Week37** 完遂例で「観察期間終了後も継続中」の場合は投与終了日を「観察開始日+259日(37週)」の日付に置き換え\*、中止症例の場合は中止直後來院日に置き換える。

※**Week37** の来院日は目安のため実際の来院日は前後し、この誤差が累積追加用量に影響を与える可能性がある。この誤差を除外するため、レボドパ含有製剤は投与し続けるという前提の下、**Week37** 完遂例で「観察期間終了後も継続中」の場合は「観察開始日+259日」に置き換えることとした。

#### 【採用範囲】

投与群：**Week4** 以降に増量されたレボドパ含有製剤の用量を合計する。

---

非投与群：Week0 も含め、増量されたすべてのレボドパ含有製剤の用量を合計する。

【累積追加用量の計算】

投与日数 × 1 日投与量

---

## 8.4 副次評価項目の解析

### 8.4.1 レボドパ含有製剤の累積追加用量 (Week37 完遂例)

---

解析対象	有効性解析対象集団 (投与群、非投与群)
解析内容	レボドパ含有製剤の累積追加用量について、投与群別に要約統計量を算出する。また、併せて Mann Whitney U test による群間比較を行う。

---

### 8.4.2 レボドパ含有製剤の 1 日あたりの追加投与量の比較

---

解析対象	有効性解析対象集団
解析内容	観察開始時以降のレボドパ含有製剤の 1 日あたりの追加投与量について、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。 また、併せて各時点の追加投与量について Mann Whitney U test による群間比較を行う。
定義	【追加投与量】 各時点における投与量 - 観察開始時投与量 【時点】 Week4, 8, 12, 16, 20, 24, 26, 30, 32, 36, 中止直後

---

### 8.4.3 レボドパ含有製剤の初回増量までの日数の比較

#### 8.4.3.1 要約統計量およびカテゴリー集計

---

解析対象	有効性解析対象集団 (投与群、非投与群)
解析内容	初回増量までの日数について、投与群別に要約統計量を算出する。
定義	【初回増量までの日数】 初回増量日 - 観察開始日

---

#### 8.4.3.2 生存時間解析

---

解析対象	有効性解析対象集団 (投与群、非投与群)
解析内容	開始時翌日以降の初回増量をイベントとしたとき、Kaplan-Meier 法を用いて開始時から初回増量までの期間のイベント発生率を推定し、プロットする。 また、4 週間ごとにイベント発生率を算出し、イベント発生までの期間の中央値およびその 95%信頼区間を算出する。

---

---

更に、生存時間解析としてログランク検定と Cox 比例ハザードモデルを用いてイベント発生率の群間比較を行う。

---

定義	<b>【初回増量までの日数】</b> 初回増量日 - 観察開始日 <b>【時点】</b> Week4(28 日)、Week8(56 日)、Week12(84 日)、Week16(112 日)、Week20(140 日)、Week24(168 日)、Week28(196 日)、Week32(224 日)、Week36(252 日)
----	---

---

## 8.4.4 CGI-S の変化

### 8.4.4.1 量的変数

---

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	CGI-S を量的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	<b>【時点】</b> Week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

---

### 8.4.4.2 質的変数

---

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	CGI-S を質的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。
定義	<b>【時点】</b> Week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

---

## 8.4.5 CGI-I の変化

---

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	CGI-I について、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。
定義	<b>【時点】</b> Week 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

---

## 8.4.6 PGI-S の変化

### 8.4.6.1 量的変数

---

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
------	---------------------

---

解析内容	PGI-S を量的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

#### 8.4.6.2 質的変数

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	PGI-S を質的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。
定義	【時点】 Week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

#### 8.4.7 PGI-I の変化

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	PGI-I について、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。
定義	【時点】 Week 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後

#### 8.4.8 改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類の変化

##### 8.4.8.1 オン

##### 8.4.8.1.1 量的変数

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	オン時の Hoehn&Yahr 重症度分類を量的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

##### 8.4.8.1.2 質的変数

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	オン時の Hoehn&Yahr 重症度分類を質的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

## 8.4.8.2 オフ

### 8.4.8.2.1 量的変数

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	オフ時の Hoehn&Yahr 重症度分類を量的変数として扱い、 8.4.8.1.1 と同様の解析を実施する。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

### 8.4.8.2.2 質的変数

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	オフ時の Hoehn&Yahr 重症度分類を質的変数として扱い、 8.4.8.1.2 と同様の解析を実施する。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

## 8.4.9 MDS-UPDRS

### 8.4.9.1 サブスコアの変化

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	MDS-UPDRS パート I~IV の各サブスコアを量的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

### 8.4.9.2 合計スコアの変化

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	MDS-UPDRS パート I~IV の各合計スコアについて、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。 また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

## 8.4.10 PDQ-39

### 8.4.10.1 サブスコアの変化

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	PDQ-39 の各サブスコアを量的変数として扱い、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

### 8.4.10.2 合計スコアの変化

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	PDQ-39 の合計スコアについて、投与群別・時点別に例数と割合を算出する。 また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。 更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。
定義	【時点】 Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

## 8.4.11 各スコアの相関

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	CGI-S と、PGI-S ・ Hoehn&Yahr(on) ・ Hoehn&Yahr(off) ・ MDS-UPDRS (Part I, II, III, IV) ・ PDQ-39、デバイスデータの各因子との相関係数を算出し、散布図を作図する。 なお、相関係数・散布図とも Week0～36 までのすべてのデータを用いて一度の解析を行うが、一つ目と二つ目の因子はそれぞれ同じ時点のスコアを用いる。
定義	【時点】 ・ CGI-S ・ PGI-S Week 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 中止直後 ・ Hoehn&Yahr(オン、オフ) ・ MDS-UPDRS (Part I, II, III, IV) ・ PDQ-39 ・ デバイスデータ Week 0, 12, 24, 36, 中止直後

## 8.4.12 累積追加投与量と背景因子の関連 (Logistic regression analysis)

### 8.4.12.1 単変量解析

解析対象	有効性解析対象集団 (全例、Week37 完遂例) × (投与群、非投与群)
解析内容	定義に示す項目を説明変数、累積追加用量の中央値以上/未満を目的変数とした Logistic regression analysis を用いて単変量解析を実施する。
定義	<b>【説明変数】</b> <量的変数> BMI、レボドパ 1 日投与量、CGI-S、PGI-S、MDS-UPDRS Part I~IV、PDQ-39、ウェアラブルデバイスデータ (week0) <質的変数> 年齢、パーキンソン病発病時年齢、性別、パーキンソン病罹病期間、ウェアリングオフ罹病期間、mH&Y 重症度(オン)、レボドパ含有製剤等価用量、ジスキネジア有無

### 8.4.12.2 多変量解析

解析対象	有効性解析対象集団 (全例、Week37 完遂例) × (投与群、非投与群)
解析内容	定義に示す項目を説明変数、累積追加用量の中央値以上/未満を目的変数とした Logistic regression analysis を用いて多変量解析を実施する。 基本的にすべての説明変数を用いるが、イベント数不足等のため計算ができない場合は研究代表医師の医学的見地から因子を取捨選択する。
定義	<b>【説明変数】</b> <量的変数> BMI <質的変数> 年齢、性別、パーキンソン病罹病期間、mH&Y 重症度(オン)、レボドパ含有製剤等価用量、ジスキネジア有無

## 8.4.13 ウェアラブルデバイスデータの評価

### 8.4.13.1 要約統計量

解析対象	有効性解析対象集団 (投与群、非投与群)
------	----------------------

解析内容	<p>定義に示すウェアラブルデバイスデータについて、投与群別・時点別に要約統計量を算出する。</p> <p>また、併せて各時点のスコアについて Mann Whitney U test による群間比較を行う。</p> <p>更に、Week0 からの変化量の要約統計量を算出し、Wilcoxon signed-rank test を用いて群内比較を行う。</p>
定義	<p>【時点】 Week0, 12, 24, 36, 中止直後</p> <p>【ウェアラブルデバイスデータ】</p> <p>1日の歩数(歩)、歩行ピッチ(歩/分)、歩行バランス、1日の運動頻度(回数/分)、覚醒時の運動頻度(回数/分)、睡眠時の運動頻度(回数/分)、1日の運動強度(METs/分)、覚醒時の運動強度(METs/分)、睡眠時の運動強度(METs/分)、1日当たりの中高度運動強度(3METs 以上)の時間、1日当たりの軽運動強度(1.5METs 以上 3METs 未満)の時間、1日当たりの低運動強度(1.5METs 未満)の時間、日中の不動時間(分)、睡眠時間、睡眠効率(%)、離床分数(分)、入眠潜時(分)</p> <p>&lt;日誌の睡眠時間を用いたデータ&gt;</p> <p>睡眠時間(時間)、睡眠効率(%)、離床分数(分)</p>

## 8.5 探索的評価項目

探索的評価項目として、以下の解析を行う。

### 8.5.1 ウェアラブルデバイスデータと有効性評価項目の相関

解析対象	有効性解析対象集団 (投与群、非投与群)
解析内容	<p>定義に示すウェアラブルデバイスデータと有効性評価項目の相関係数を算出し、散布図を作図する。</p> <p>なお、相関係数・散布図とも Week0~36 までのすべてのデータを用いて一度の解析を行うが、一つ目と二つ目の因子はそれぞれ同じ時点のスコアを用いる。</p>
定義	<p>【時点】 Week0, 12, 24, 36, 中止直後</p> <p>【相関項目】</p> <p>1日の歩数(歩) × MDS-UPDRS II, III</p> <p>覚醒時の運動頻度(回数/分) × MDS-UPDRS II, III</p> <p>1日当たりの運動強度別の時間(分) × MDS-UPDRS II, III,</p> <p>睡眠効率(%) × MDS-UPDRS 1.7,1.8,</p> <p>睡眠効率(%) (日誌) × MDS-UPDRS 1.7,1.8</p>

睡眠時間(時間) × MDS-UPDRS 1.7, 1.8  
 睡眠時間(時間)(日誌) × MDS-UPDRS 1.7, 1.8  
 日中の不動時間(分) × MDS-UPDRS I, II, III

### 8.5.2 ウェアラブルデバイスデータの装着時間の探索

解析対象	有効性解析対象集団（投与群、非投与群）
解析内容	8.4.13 で実施した解析について、必要な1日の装着時間を探索的に検討した解析を実施する。 必要に応じて、8.4.12、8.5.1 の解析についても必要な1日の装着時間を変更した解析を実施する。

## 8.6 安全性の評価

### 8.6.1 有害事象発現状況

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	定義に示す有害事象情報について要約統計量を算出する。
定義	【有害事象情報】発現の有無、重篤度、重篤区分、研究との因果関係、関連が疑われる薬剤、転帰

### 8.6.2 有害事象一覧

解析対象	有効性解析対象集団（全体、投与群、非投与群）
解析内容	有害事象および副作用について、MedDRA/JのSOCおよびPT別に例数および割合と、件数の集計を行う。
定義	【有害事象情報】発現の有無、重篤度、重篤区分、研究との因果関係、関連が疑われる薬剤、転帰

## 9 研究計画書からの変更点

以下の項について、研究計画書からの変更を行う。

項目番号	内容	理由
4 研究デザインの概要 - 6) 評価項目	「離床回数」を「離床分数」に変更	デバイスの特性から研究代表医師が離床分数の方が適切と判断したため。

以上