

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 コムタン錠 100mg

〔一 般 名〕 エンタカポン

〔申 請 者〕 ノバルティス ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 4 月 14 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会において審議することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

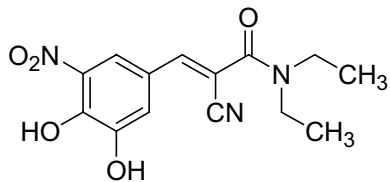
平成 18 年 11 月 20 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] コムタン錠 100mg
[一 般 名] エンタカポン
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 4 月 14 日
[剤型・含量] 錠剤：1 錠中エンタカポンを 100mg 含有するコーティング剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₁₄H₁₅N₃O₅

分子量：305.29

化学名：（日本名）(2*E*)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-*N,N*-ジエチルプロプ-2-エン
アミド

（英 名）(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N,N*-diethylprop-2-enamide

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 11 月 20 日

[販 売 名] コムタン錠 100mg
[一 般 名] エンタカポン
[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 4 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）

[審査結果]

エンタカポン（以下、本薬）は、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドによる治療を受け、かつwearing-off現象が認められるパーキンソン病患者を対象とした国内外の臨床試験において、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用投与によりwearing-off現象の改善効果（症状日誌によるON時間延長）を示した。国内臨床試験では、100mg/回で有効性が認められており、長期投与試験では、1回投与量を100mgから200mgに変更して増量効果が認められた症例もあったが、重篤な副作用を含む有害事象の発現率が用量の増加に伴って増加したことから、推奨用量は100mg/回とし、効果不十分でかつ安全性に問題のない症例については200mg/回への増量も可能とすることが妥当と判断した。安全性に関して、増量時にはジスキネジー等に注意する必要があるが、また、悪性症候群等の重篤な有害事象やレボドパの効果増強による有害事象等も報告されているが、添付文書において適切に注意喚起されており、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

本薬は、レボドパの代謝酵素の一つであるカテコール-*O*-メチル基転移酵素の阻害作用という新しい作用機序の薬剤であることから、本邦のパーキンソン病治療の選択肢を拡大する意義もあると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

[用法・用量]

本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併用する。

通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。

なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。

ただし、1日8回を超えないこと。

審査報告（１）

平成 18 年 10 月 25 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 コムタン錠 100mg

〔一 般 名〕 エンタカポン

〔申請者名〕 ノバルティス ファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 4 月 14 日（医薬品製造販売承認申請）

〔剤型・含量〕 錠剤：1 錠中エンタカポンを 100mg 含有するコーティング剤

〔申請時効能・効果〕

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

〔申請時用法・用量〕

通常、成人には、エンタカポンとして 1 回 100mg をレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併せて経口投与する。

なお、症状によりエンタカポンとして 1 回 200mg（100mg 錠を 2 錠）を投与することができる。

ただし、1 日 8 回（1,600mg）を超えないこと。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エンタカポン（以下、本薬）は、末梢選択的カテコール-*O*-メチル基転移酵素（以下、COMT）阻害剤である。パーキンソン病治療の中心は、黒質線条体のドパミン低下を補うためのドパミン前駆体（レボドパ）補充であるが、経口投与されたレボドパの大部分はドパ脱炭酸酵素（以下、DDC）及び COMT により末梢で代謝される。本薬は、レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤（以下、DCI）と併用するパーキンソン病治療薬として ORION PHARMA 社（フィンランド）により開発され、パーキンソン病患者の wearing-off 現象の改善を適応として、平成 10 年以降、アメリカ、イギリス、スイス及びフィンランド等 75 カ国以上で承認されている（平成 18 年 3 月現在）。本邦では、COMT 阻害剤として承認された医薬品はなく、本薬はノバルティス ファーマ株式会社により開発され、承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、分子式 $C_{14}H_{15}N_3O_5$ 、分子量 305.29 のニトロカテコール構造を有する化合物である。光学異性体は存在せず、原薬中にヒトに本薬を経口投与した時の代謝物でもある幾何異性体の Z 体が存在する可能性がある。ヒトへの本薬経口投与時の Z 体の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）は未変化体の AUC の 6.2% と規格限度値（■%）を上回り、また、毒性試験で代謝物の毒性は評価されており、Z 体の規格限度値における安全性は確認されている。

(1) 原薬

原薬は、下記の3工程により製造された。第1工程において、[] 及び [] を反応させ、[] (中間体1)を得た。第2工程において、中間体1を [] [] させ、得られた粗エンタカポン [] [] を [] で [] させた。第3工程において、[] を含む [] で粗エンタカポンを [] させる際に [] し、本薬を得た。なお、第 [] 及び第 [] 工程を重要工程とし、第 [] 及び第 [] 工程で生成する [] 及び粗エンタカポンについて 理規格を設定した。

原薬の構造は、元素分析、各種スペクトル (紫外吸収スペクトル (以下、UV)、赤外吸収スペクトル (以下、IR)、水素核磁気共鳴スペクトル、炭素核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトル)、X線結晶構造解析により確認された。

規格及び試験方法として、性状 (外観)、[]、確認試験 ([] IR)、純度試験 ([] []、重金属、類縁物質及び残留溶媒)、乾燥減量、強熱残分及び定量法が設定されている。

安定性試験として、ポリエチレン袋/ファイバードラム保存下での長期保存試験 (25℃、60%RH、60 ヶ月) 及び加速試験 (40℃、75%RH、6 ヶ月)、並びに無包装保存下での光安定性試験 (白色ランプ : 505 万 lx・hr、紫外ランプ : 1,346W・hr/m²) が実施された。性状 (外観)、類縁物質及び含量は、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験の全測定時点で検討され、純度 ([] []) は、光安定性試験でのみ測定された。長期保存試験、加速試験及び光安定性試験のいずれの試験項目においても経時的変化は認められず安定であった。以上の結果から、原薬は気密容器中室温で5年間安定とされた。

(2) 製剤

申請製剤 (本薬 100mg 錠、以下、本剤) は下記の工程により製造された。[] を [] の [] を用いて [] で篩過し (第1工程)、篩過した [] [] を [] で混合した (第2工程 (混合))。混合品を [] で [] して [] し、[] を [] で混合した (第3及び第4工程 ([]))。[] [] を [] の [] を用いて [] で篩過し (第5工程)、篩過した [] [] と第 [] 工程で得られた混合品を [] で混合し (第6工程 (混合))、得られた [] を打錠して素錠を得 (第7工程 (打錠))、調製したコーティング液によりフィルムコーティングを施した (第8工程 (フィルムコート))。ポリ塩化ビニル (以下、PVC) シートに press through pack (以下、PTP) 包装機を用いて錠剤を充填後、アルミニウム箔で加熱シートした、又は高密度ポリエチレン瓶 (以下、HDPE) に錠剤を充填後、ポリプロピレンキャップを巻き締めした (第9工程 (包装))。なお、海外における本薬 200mg 錠の製造工程は十分にバリデートされており、長期間にわたり製造を継続していること、及び固形製剤の製造方法として [] を採用していないことから、本剤の製造工程において、重要工程及び重要中間体は設定されなかった。規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定された。

安定性試験として、PTP 包装 (PVC []) 及び HDPE 瓶 (500 及び 1,000 錠) 保存下で長期保存試験 (25℃、60%RH、36 ヶ月)、加速試験 (40℃、75%RH、

6 ヶ月)、及び温度に対する苛酷試験 (50℃、2 ヶ月) が実施された。また、シャーレ/PVDC フィルム及びシャーレ/PVDC フィルム/アルミニウム箔保存下で光に対する苛酷試験 (D65 ランプ: 約 1,000lx、120 万 lx・hr) が実施された。性状 (外観)、確認試験 (IR)、XXXXXXXXXX、類縁物質、溶出試験 XXXXXXXXXX 及び含量は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の全測定時点で検討された。長期保存試験において、PTP 包装で水分の増加及び硬度の低下が、HDPE 瓶で硬度の上昇が認められ、加速試験において、PTP 包装で水分の増加、硬度の低下及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX が、HDPE 瓶で硬度の上昇が認められた。温度に対する苛酷試験では、PTP 包装で水分の低下及び硬度の上昇が認められ、HDPE 瓶で硬度の上昇が認められた。光に対する苛酷試験では、いずれも開始時と比較して変化は認められなかった。長期保存試験及び加速試験の保存期間を通じて規格項目には明確な品質の変化が認められず、PTP 包装又は HDPE 瓶で室温保存時の有効期間を 36 ヶ月とした。

なお、クロスカルメロースナトリウム (XXXXXXXXXX) は、使用前例を超える新規添加物に該当し、一日最大 XXXXXXmg 使用となるが、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び皮膚感作性試験の結果より、本剤の臨床使用において問題はないと考えられた。

<審査の概要>

機構は、製剤の製造工程において重要工程及び重要中間体の設定を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。XXXXXXXXXX の XXXXXX 並びに錠剤の XXXXXX 及び XXXXXX を決定付ける可能性が高い第 XXXXXX 工程の XXXXXX 工程、第 XXXXXX 工程の XXXXXX 工程及び第 XXXXXX 工程の XXXXXX 工程を重要工程とし、各工程のプロセスパラメーターを設定する。また、各重要工程で得られる中間体を重要中間体とし、管理値/幅を設けて品質管理する。

機構は、保存期間中に結晶形 I から II へ転移する可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ロット番号 XXXXXX を用いた原薬の加速試験 (40℃/75% RH) の結果、試験開始時及び各測定時点において XXXXXXXXXX は同様であり、試験期間を通して本薬の結晶形に変化は認められなかった。製剤に関しては、安定性試験 (長期保存試験及び加速試験) において XXXXXXXXXX 試験によって、結晶転移を示唆する XXXXXX の変化は認められてなかった。したがって、本薬の結晶形 I は安定であり、保存期間中に結晶形 II へ転移することはないと考えられた。

機構は、以上の回答を了承し、原薬及び製剤の規格及び安定性に特段の問題はないと判断した。また、新添加物に該当するクロスカルメロースナトリウムは医薬品添加物規格収載品であることから規格及び安定性に問題はなく、提出された資料からも本剤に使用される用量までの安全性は担保できるものと判断し、本剤における本添加物の使用には特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

1) COMT 阻害作用 (*In vitro*) (資料 4.2.1.1-1)

① COMT に対する阻害作用

本薬は、ラット脳、十二指腸、赤血球及び肝並びにヒト赤血球より調製した可溶性 COMT の活性を阻害し、50%阻害濃度（以下、 IC_{50} ）はそれぞれ 10、16、26、160 及び 33nM であった。

② 各種カテコールアミン代謝酵素に対する阻害作用

本薬の COMT（ラット脳由来、以下同様）に対する IC_{50} は 10nM であった。一方、ドパミン β 水酸化酵素（ウシ副腎髄質）に対する IC_{50} は 48,000nM であり、チロシン水酸化酵素（ウシ副腎髄質）、DDC（ラット脳）、A 型モノアミン酸化酵素（以下 MAO-A、ラット脳ミトコンドリア）及び B 型モノアミン酸化酵素（以下 MAO-B、ラット脳ミトコンドリア）に対する IC_{50} は 50,000nM 以上であり、本薬は COMT 選択的阻害剤と考えられた。

2) 末梢 COMT 阻害作用 (*Ex vivo*, *in vivo*)

① 末梢 COMT と線条体 COMT の阻害作用（資料 4.2.1.1-2）

Han:WIST 雄性ラット（体重 200g、 $n=4\sim6$ ）に本薬 0.3、1、3、10 及び 30mg/kg を経口投与し、その 1 時間後に採取した各組織における COMT 活性阻害作用の 50%有効用量（ ED_{50} ）値は、十二指腸 1.1mg/kg、肝 6.7mg/kg、赤血球 5.4mg/kg、線条体 24.2mg/kg 以上であり、本薬は末梢 COMT を選択的に阻害することが示唆された。

② レボドパ及び 3-*O*-メチルドパ（以下、3-OMD）の血清 AUC に関する効果（資料 4.2.1.1-3）

Han:WIST 雄性ラット（体重 190～230g、 $n=5\sim14$ ）にレボドパ 50mg/kg 及びカルビドパ 50mg/kg とともに本薬 0.3、3、10 又は 30mg/kg を経口投与した時、本薬の投与量に依存し、血清レボドパの AUC_{0-5} （投与開始 5 時間後までの AUC、以下同様）は増加したのに対し、3-OMD の AUC_{0-5} は低下しており、本薬の末梢 COMT 阻害作用が示唆された。

③ レボドパの血中動態に関する効果（資料 4.2.1.1-4）

カルビドパ 30mg/kg を経口投与した Han:WIST 雄性ラット（体重 200～300g、 $n=5\sim8$ ）に本薬 30mg/kg を経口投与し、さらにレボドパ 5mg/kg を静脈内投与又は 10mg/kg を経口投与した。本薬は、レボドパの $AUC_{0-\infty}$ を 3 倍、バイオアベイラビリティ（以下、BA）を 2.9 倍、消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）を 2.4 倍とすることが示唆された。

3) 線条体レボドパ及びその代謝物含量に対する効果（資料 4.2.1.1-3）

① レボドパ/カルビドパに対する増強効果

Han:WIST 雄性ラット（体重 190～230g、 $n=6$ ）にカルビドパ 50mg/kg を経口投与した 30 分後にレボドパ 50mg/kg 及び本薬 0.3、3、10 又は 30mg/kg を経口投与し、その 2 時間後に線条体を採取した。本薬は、用量依存的に線条体レボドパ、ドパミン及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（以下、DOPAC）含量を増加させ、3-OMD 含量を低下させたが、ホモバリン酸（以下、HVA）含量に影響を及ぼさなかった。

Han:WIST 雄性ラット（体重 190～230g、 $n=6$ ）にカルビドパ 50mg/kg、レボドパ 50mg/kg 及び本薬 10mg/kg を同様に投与し、1～5 時間後に線条体を採取した。カルビドパ/レボドパのみの投与群（対照群）と比較して、本薬併用群の線条体レボドパ及びドパミン含量は、投与 1 時間後から有意な高値を示し、2 時間後に最大となった後低下したが、各時点で対照群より有意に高かった。本薬併用群の DOPAC 及び HVA 含量は対照群より高く、3-OMD 含量は対照群より低かった。

② レボドパ節減効果

レボドパ 15、25 又は 50mg/kg とカルビドパ 50mg/kg を経口投与した Han:WIST 雄性ラット（体重 190～230g、n=6）に本薬 10mg/kg を経口投与し、その 3 時間後に線条体を採取した。レボドパ 50mg/kg 及びカルビドパ 50mg/kg を投与した対照群に比べ、本薬併用群では線条体のレボドパ及びドパミン含量は有意な高値を示し、3-OMD 含量は有意な低値を示した。また、レボドパを 15 又は 25mg/kg に減量しても、本薬 10mg/kg の併用で、線条体のレボドパ及びドパミン含量は対照群と同程度であったことから、本薬の併用によりレボドパ投与量の節減が可能と考えられた。

4) 線条体ドパミン及びその代謝物の放出に関する効果

① 単独効果（資料 4.2.1.1-5）

SD 系雄性ラット（体重 270～370g、n=4～6）に本薬 10、30 又は 100mg/kg を経口投与し、線条体におけるドパミンとその代謝物（DOPAC、HVA 及び 3-OMD）の細胞外濃度を *in vivo* マイクロダイアリシス法（細胞外液を 20 分間隔で回収、以下同様）で検討した。本薬 10 及び 30mg/kg 投与群の線条体細胞外ドパミン濃度に変化はなかったが、100mg/kg 投与群で、わずかに脳内に移行した本薬による直接的な影響と考えられる変化率の軽度上昇がみられた。また、本薬による末梢組織における DOPAC と HVA の変化を反映したと考えられる用量依存的な DOPAC の変化率の増加と HVA の変化率の減少がみられた。

② レボドパとの併用効果（資料 4.2.1.1-6）

SD 系雄性ラット（体重 280～350g、n=6～8）に本薬 10mg/kg 及びレボドパ 50mg/kg を単独又は併用経口投与し、線条体細胞外ドパミン及びその代謝物（DOPAC 及び HVA）濃度を *in vivo* マイクロダイアリシス法で検討した。レボドパ投与では線条体細胞外ドパミン、DOPAC 及び HVA 濃度は上昇し、本薬単独投与ではいずれも変化はなかったが、併用投与ではレボドパの作用が増強され、本薬は DCI 非併用でレボドパの細胞外ドパミン濃度上昇作用を増強することが示された。

③ レボドパ/カルビドパとの併用効果（資料 4.2.1.1-6）

SD 系雄性ラット（体重 280～350g、n=6）において、本薬 10mg/kg 単独投与群、レボドパ 50mg/kg 及びカルビドパ 50mg/kg の併用投与群並びにこれら 3 薬併用投与群（いずれも経口投与）の線条体細胞外ドパミン及びその代謝物（DOPAC、HVA 及び 3-OMD）濃度を *in vivo* マイクロダイアリシス法で検討した。レボドパ/カルビドパ併用投与群で線条体細胞外ドパミン、DOPAC、HVA 及び 3-OMD 濃度は上昇した。本薬単独投与群ではいずれも変化はなかったが、3 薬併用群でレボドパ/カルビドパ併用によるドパミン及び DOPAC 上昇作用は増強され、3-OMD 上昇作用は著明に抑制された。本薬は末梢におけるレボドパから 3-OMD への代謝経路を阻害し、脳内の 3-OMD 濃度上昇を抑制するとともにレボドパ/カルビドパのドパミン濃度上昇作用を増強したと考えられた。

5) パーキンソン病モデルにおける改善効果

① レセルピン処置マウス（資料 4.2.1.1-7）

Han:NMRI 雄性マウス（体重 23～26g、n=7～8）にレセルピン 5mg/kg を腹腔内投与し、18～20 時間後にカルビドパ 62.5mg/kg を経口投与した。その 30 分後にレボドパ 250mg/kg と本薬 3、10 又は 30mg/kg を経口投与し、レボドパ/本薬投与後 5 時間までの運動活性を測定した。本薬は、投与直後から 2 及び 5 時間までのレボドパ/カルビドパの運動活性増加を

有意に増強し、パーキンソン病におけるレボドパ/カルビドパの効果を増強する可能性が示唆された。なお、本薬 3～30mg/kg では薬効に用量依存性は認められなかった。

② 片側ドパミン神経破壊ラット（資料 4.2.1.1-1、-8、-9）

左腹側被蓋野に 6-ヒドロキシドパミン（以下、6-OHDA）を注入し、2 週間後のアポモルフィン投与で一定の回転運動数を示した Han:WIST 雄性ラット（体重 160～180g、n=8）を用い、レボドパ 10mg/kg 及びカルビドパ 10mg/kg を併用経口投与した群（対照群）と、同用量のレボドパ/カルビドパ及び本薬 1、3 又は 10mg/kg を併用経口投与した群について、投与終了直後から毎分当りの対側回転運動数を 5 時間測定した。本薬 3 及び 10mg/kg 併用投与群の 5 時間の総対側回転運動数は対照群に比べ有意に増加した。経時的には、本薬併用投与群では投与直後より 15 分当りの対側回転運動数が著明に増加し、60 分前後をピークとして漸減した。

同モデルラット（体重 160～180g、n=8）を用い、カルビドパ 30mg/kg 及びレボドパ 10mg/kg を併用経口投与した群（対照群）とカルビドパ 30mg/kg、レボドパ 2、5 又は 10mg/kg 及び本薬 10mg/kg を併用経口投与した群の対側回転運動数を 15 分毎に 5 時間測定した。カルビドパは測定 30 分前に投与した。カルビドパ（30mg/kg）/レボドパ（5mg/kg）/本薬群では、対照群を上回る対側回転運動数がみられ、カルビドパ（30mg/kg）/レボドパ（10mg/kg）/本薬群では更なる増強がみられ、本薬の併用により、レボドパ投与量が節減できることが示唆された。

同モデルラット（体重 160～180g、n=11～14）を用い、本薬 10mg/kg 又は溶媒を 2 週間反復経口投与した後、カルビドパ 30mg/kg を経口投与し、その 30 分後に溶媒及びレボドパ 10mg/kg 又は本薬 10mg/kg 及びレボドパ 10mg/kg を経口投与し、毎分当りの対側回転運動数を 5 時間測定した。溶媒反復処置動物に本薬を単回投与すると、レボドパ/カルビドパ投与による 5 時間の総対側回転運動数に増強がみられた。本薬反復処置動物に本薬を単回投与した場合にもレボドパ/カルビドパ投与に対する作用の増強が同様にみられた。経時的には、本薬投与群ではいずれもレボドパ投与直後から回転運動数が著明に増加し、有意な増加は投与後 210 分以降もみられた。本薬によるレボドパ/カルビドパの作用の増強には耐性が形成されにくいものと考えられた。

③ 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（以下、MPTP）処置マーモセット（資料 4.2.1.1-10）

MPTP 投与によりパーキンソン病様の運動機能障害を呈する雌雄マーモセット（体重 290～440g（3～8 歳）、n=4）にカルビドパ 12.5mg/kg を経口投与し、溶媒（溶媒群）、レボドパ 2.5mg/kg（60 分後）（レボドパ群）又はレボドパ 2.5mg/kg（60 分後）及び本薬 12.5mg/kg（30 分後）（レボドパ/本薬群）を経口投与した。動物の運動活性は自動測定装置にて 300 分間測定し、運動機能は 10 分毎の症状をスコア化（運動障害スコア）し 200 分間記録した。300 分間の累積運動活性は、溶媒群に比しレボドパ群で有意な増加がみられ、レボドパ/本薬群では更に増強された。経時的には（60 分毎の運動活性）、本薬による増強効果は投与 240 分後まで認められた。運動障害スコアは、レボドパ群では、投与後 30 分～120 分で改善効果がみられたが、130 分以降ではその効果は消失した。一方、レボドパ/本薬群では、投与 30 分後より改善し、いずれの時点でもレボドパ群を上回る改善効果がみられた。

6) 幾何異性体（Z 体）の COMT 阻害作用

① *In vitro* 試験 (資料 4.2.1.1-1、-11)

本薬 (E 体) の一部は、生体内で幾何異性体の Z 体へと変換されるが、ラットの脳、十二指腸、肝臓及び赤血球より調製した可溶性 COMT の阻害作用に関し、両異性体の IC₅₀ 値は、いずれの組織においても同程度 (本薬 : 10、16、160 及び 26nM、Z 体 : 20、24、280 及び 33nM) であった。

② *Ex vivo* 試験 (資料 4.2.1.1-2、-12)

本薬又は Z 体 10mg/kg を Han:WIST 雄性ラット (体重 200g、n=4~5) に経口投与後 1 時間の本薬による肝、十二指腸及び赤血球由来の COMT 阻害率は 98、68 及び 68% であったが、線条体由来の COMT 阻害率は 12% であった。一方、Z 体による十二指腸、肝臓及び赤血球由来の COMT 阻害率はそれぞれ 87.7、63.5 及び 27.4% であったが、線条体由来の COMT は阻害されなかった。ヒトにおける Z 体の血漿中 AUC は未変化体の 3~8% (25~800mg 投与時) であることから、Z 体の薬理学的影響は限定的と推察された。

(2) 副次的薬理試験 (資料 4.2.1.2-1~8)

本薬は、ヒト血小板のアラキドン酸誘発凝集抑制作用 (IC₅₀ 値 : 36μM)、ヒト多形核白血球のロイコトリエン B₄ (同 : 192μM) 及び C₄ (同 : 70μM) 生成抑制作用並びにウシ精囊ミクロソームのプロスタグランジン E₂ 生成増加作用を示した。また、本薬の経口投与は、ラットにおいて、システアミン誘発十二指腸潰瘍 (30mg/kg 及び 10mg/kg (1 日 2 回))、アセチルサリチル酸誘発胃潰瘍 (10、30 及び 100mg/kg) 及びエタノール誘発胃潰瘍 (30mg/kg) の抑制効果並びにカラゲニン誘発足蹠浮腫の抑制効果 (200mg/kg) を示した。さらに、本薬は抗酸化作用 (*in vitro*、IC₅₀ : 1.3~1.35μM、ラット脳)、鉄キレート作用 (*in vitro*、1mM 以上) 及び腎保護作用 (アルブミン (以下、Alb) 尿中排泄量の上昇抑制、30mg/kg 1 日 2 回 3 週間腹腔内投与、ラット) を示した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (資料 4.2.1.1-7、4.2.1.2-5、4.2.1.3-1~5、4.2.3.7.7-5)

ラットにおいて、本薬投与によりアンフェタミン誘発常同行動の増強 (30mg/kg 経口投与)、Randall-Selitto 法における痛覚閾値の上昇傾向 (10~100mg/kg 経口投与)、酢酸 writhing 法における鎮痛傾向 (100mg/kg 経口投与) 及び鎮痛効果 (10mg/kg 静脈内投与) が認められ、本薬 400mg/kg とレボドパ/カルビドパとの併用経口投与は体温を低下させた。

本薬は 100μM でラット線条体スライスにおけるドパミンの取込みを阻害した。本薬のヒト α₂ 受容体サブタイプ (α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}) に対する Ki 値はいずれも 100μM 以上であった。

2) その他の器官等に及ぼす影響 (資料 4.2.1.2-4、4.2.1.3-6~12)

呼吸器系について、摘出モルモット気管において、本薬は弛緩作用 (EC₅₀ : 40μM) を示し、本薬 1μM 以上でイソプレナリン誘発弛緩反応に対して増強作用がみられたが、サルブタモールの弛緩反応に影響を及ぼさなかった。また、心循環器系について、本薬 30mg/kg の経口投与は、ノルアドレナリン (1.6nmol/kg、静脈内投与) による大腿動脈の収縮期圧上昇速度を減弱させ、平滑筋について、本薬 100μM は、アセチルコリン誘発モルモット摘出回腸収縮を抑制させた。なお、消化管 (ラット胃液分泌及び腸管内輸送) 及び腎臓 (ラットの尿量、尿浸透圧及び尿中電解質、腎臓の非タンパク性 SH 分子群の含量) に及ぼす影響についても検

討されたが、本薬はいずれにも影響しなかった。

3) その他の作用 (資料 4.2.1.3-13)

本薬は 0.005~5mM の肝臓フェノールスルホトランスフェラーゼ (以下、PST) のアイソエンザイム PST-M に対する IC₅₀ 値は 500μM 以上であり、PST-P に対する IC₅₀ 値は 227μM であった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (資料 4.2.1.4-1)

アポモルフィンの投与で一定の回転運動数を示した 6-OHDA 片側ドパミン神経破壊ラット (n=12~14) に、MAO-B 阻害剤 (セレギリン) 2mg/kg 又は溶媒を 2 週間反復経口投与後、カルビドパ 30mg/kg 及びレボドパ 10mg/kg をそれぞれ回転運動測定開始 30 及び 0 分前に経口投与した。セレギリン 2mg/kg はカルビドパと同時に、本薬 10mg/kg はレボドパと同時にそれぞれ経口投与し、毎分当りの対側回転運動数を 5 時間測定した。セレギリン反復投与群は、溶媒反復投与群に比べてレボドパ/カルビドパによる 5 時間の総対側回転運動数増加作用を有意に増強した。セレギリン反復投与後本薬単回投与群ではセレギリン反復投与による回転運動数の増強効果は影響されず、セレギリン反復投与後セレギリン単回投与群の回転運動数は溶媒反復投与群と同様であった。一方、セレギリン反復投与後セレギリン及び本薬単回併用投与群では、セレギリン反復投与後本薬の単回併用投与群と比較して回転運動数は有意に増加した。経時的には、セレギリン反復投与群及びセレギリン反復投与後本薬単回併用投与群では 90 分後まで高値を維持し、その後漸減したのに対して、セレギリン反復投与後セレギリン及び本薬単回併用群では投与 30 分後から回転運動数は著明に増加し、240 分まで高値を維持した。本薬は、セレギリンによるレボドパ/カルビドパ増強効果を増幅した。

<審査の概要>

機構は、本薬によるレボドパ/カルビドパの作用増強に関し、線条体におけるレボドパ及び各代謝物の存在比及びその経時的変化に対する本薬の影響並びにその機序について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 各代謝物の生成場所 (末梢又は中枢) と脳内外への移行

① レボドパ: 本薬とカルビドパの併用により末梢 COMT 及び DDC が阻害され、投与されたレボドパの多くは脳内へ移行する。本薬が併用されない場合は、末梢組織中でレボドパの多くが 3-OMD となるため脳内移行量は減少し、線条体レボドパ、ドパミン、DOPAC 及び HVA 量も併用時と比べると低下する。血中のレボドパ及びその代謝物は PST により硫酸化され尿中へ排泄される。

② ドパミン: 脳内レボドパの一部は COMT により 3-OMD となるが、それ以外はドパミンへと代謝され、併用しない場合に比べて線条体ドパミン量は増加する。なお、末梢ドパミンは血液-脳関門を通過しない。

③ 3-OMD: 投与したレボドパの多くは末梢組織で 3-OMD となり、大型中性アミノ酸トランスポーターより脳内へ移行する。本薬によりレボドパから 3-OMD への代謝経路が阻害されると、血中 3-OMD 量の上昇が抑制され、脳内への 3-OMD 移行量は低下する。

④ 3-メトキシチラミン (以下、3-MT): レボドパのドパミンへの代謝はカルビドパで抑制され、ドパミンから 3-MT への代謝も本薬により阻害されるため、末梢における 3-MT 生成量

は低下する。一方、脳内ではレボドパの移行促進でドパミン量が増加し、線条体 3-MT 量も増加する。

⑤ DOPAC：末梢側では本薬によりドパミンの代謝が阻害されるため、ドパミンから DOPAC への代謝経路が優位となり、さらに本薬は DOPAC から HVA への経路も抑制するため、血中 DOPAC レベルは上昇し、その一部は脳内へ移行する可能性が考えられる。一方、脳内へ移行したレボドパはドパミンを経て DOPAC となり、DOPAC は COMT により HVA へと代謝される。脳内 DOPAC の多くは脳内へ移行したレボドパ由来であり、DOPAC は、脈絡叢に局在する有機アニオントランスポーターより末梢側へ排出されるため、末梢 DOPAC の一部は脳由来である。

⑥ HVA：末梢側では本薬により DOPAC から HVA への代謝経路が阻害されるため、HVA は増加しない。一方、脳内へ移行したレボドパが代謝を経て HVA となるため、脳内では増加する。DOPAC 同様 HVA も血中へ排出されるため、末梢 HVA の一部は脳内由来であり、また、脳内 HVA の多くは脳内へ移行したレボドパ由来と考えられる。

2) ドパミン、DOPAC 及び HVA の経時的変化に対する本薬の影響

本薬投与群における線条体ドパミン、DOPAC 及び HVA 含量のピークは、それぞれ 2、4 及び 4 時間であり、対照群では、2、3 及び 3 時間であった。本薬とレボドパ/カルビドパとの併用によりレボドパの脳内移行が効率化するため、脳内ドパミン量も増加し、代謝物である DOPAC と HVA も増大するが、DOPAC と HVA の血中への排出量より脳内の生成量が上回り、DOPAC と HVA のピークが 1 時間遅延したものと考えられる。

3) カルビドパ及び本薬の脳内移行がわずかでもある場合の影響

カルビドパ及び本薬は、臨床用量で脳内 DDC 及び脳内 COMT を阻害しないと考えられるが、COMT 欠損マウスにレボドパ/カルビドパを投与すると、線条体における細胞外 DOPAC 濃度は、ホモ欠損型で著明に上昇し、レボドパ/カルビドパ投与後はさらに上昇すること、及びホモ欠損型の細胞外 HVA 濃度は、レボドパ/カルビドパの有無にかかわらず検出限界以下であること (Eur J Neurosci 15: 246-256, 2002) から、本薬の脳内移行がある場合、脳内 COMT が阻害され、レボドパから 3-OMD への代謝経路が抑制されるため、レボドパの多くはドパミンへと代謝される。ドパミンから 3-MT への経路と DOPAC から HVA への経路も阻害されることから、ドパミンから DOPAC への経路が優位となり、脳内 DOPAC は上昇し HVA は低下すると考えられる。さらに、カルビドパも脳内に移行すると仮定すると、脳内に移行したレボドパは 3-OMD への経路もドパミンへの経路も阻害され、レボドパは脳内で代謝を受けず本来の薬効は発揮されないと考えられる。

機構は、線条体における本薬の用量に依存的な DOPAC の増加及び HVA の減少について、末梢での本薬の作用が及ぼす影響を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。臨床用量に近い用量の本薬を単独投与した場合、末梢 COMT が阻害され、増加した血中 DOPAC が脳内へ移行し、線条体の細胞外 DOPAC 濃度は軽度上昇する。末梢の HVA 濃度は減少するため、脳内へ移行せず、むしろ脳内から血中への排出により線条体の細胞外濃度は低下すると考えられる。本薬をさらに高用量で投与した場合、脳内 COMT が阻害され、レボドパから 3-OMD、DA から 3-MT、DOPAC から HVA への経路がそれぞれ抑制されるため、DOPAC 濃度が上昇し HVA 濃度が低下する。一方、末梢 COMT も強力に阻害され、増加した血中 DOPAC の一部が脳内へ移行し、線条体 DOPAC はさらに上昇

する。これらが総合され、本薬の用量に依存的な DOPAC 及び HVA の変化が生じると考えられる。

機構は、片側ドパミン神経破壊ラットにおける検討で、本薬の用量により対側回転運動への作用が極大となる時間に相違がみられた理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。対照群と比較して、有意な回転運動増加が本薬 3mg/kg 群では 120 分後まで、10mg/kg 群では 195 分後まで用量依存的な作用持続時間の延長が示され、対側回転運動への作用が極大（最大）となる時間はそれぞれ 45 分と 75 分であった。しかしながら、各時点の標準誤差の重複を考慮すれば、対側回転運動への作用が極大（最大）となる時間はそれぞれ 30～75 分及び 45～120 分の区間と考えられ、一部重なるため、必ずしも相違があるとは考えていない。作用が極大（最大）となる時間が 10mg/kg 群で遅れて発現し、かつ長くなる理由は、本試験ではレボドパ/カルビドパの用量が固定されており、本薬の用量が増加すると血中レボドパの AUC が増加し、その薬効が増強されたためと考えられる。本モデルでは、レボドパの薬効は対側回転運動量として検出されるため、本薬 10mg/kg によりレボドパの薬効が増強され、作用が極大（最大）となる時間も延長されたと考えられる。

機構は、本薬の薬理学的プロファイルに関する申請者の説明には推定に基づく部分が多いが、概ね妥当であり、また、本薬投与の目的は直接的な薬理作用ではなく、レボドパの作用増強であり、パーキンソン病モデル動物等においてその効果は認められたことから、臨床におけるパーキンソン病治療効果を推察可能な成績は得られていると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

雌雄マウスに本薬 20mg/kg を単回経口投与した時、雌雄いずれも投与 5 分後に最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）（雄 16.3 μ g/mL、雌 26.7 μ g/mL）に達し、AUC は雄で 5.99 μ g $\cdot$ hr/mL、雌で 9.53 μ g $\cdot$ hr/mL であった。本薬 400mg/kg を単回経口投与した時、投与後 5 分で C_{max} （雄 131 μ g/mL、雌 149 μ g/mL）に達した後、1.1～1.2hr の $t_{1/2}$ で消失し、AUC は雄で 217 μ g $\cdot$ hr/mL、雌で 257 μ g $\cdot$ hr/mL であった。

雄性ラットに、本薬 10mg/kg を単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 6 分後に C_{max} （5.56 μ g/mL）に達し、AUC は 3.7 μ g $\cdot$ hr/mL であった。投与 3 時間後の血漿中本薬濃度は C_{max} の 1/10 以下であった。本薬 65 及び 400mg/kg を単回経口投与した時、 C_{max} （30.4 及び 97.2 μ g/mL）及び AUC（58.3 及び 444 μ g $\cdot$ hr/mL）は用量の増加に伴い増大した。本薬 10、65 及び 400mg/kg 経口投与時の BA は、それぞれ 18、44 及び 54% であった。

雌雄イヌに本薬の 14 C 標識体を 20mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 1.5～2 時間後に C_{max} （雄 1.87 μ g/mL、雌 3.47 μ g/mL）に到達した後、0.5～0.7hr の $t_{1/2}$ で消失し、投与 9 時間後以降は定量限界未満（ $\blacksquare$ μ g/mL）となった。AUC は雄で 3.27 μ g $\cdot$ hr/mL、雌で 6.14 μ g $\cdot$ hr/mL であった。本薬 20mg/kg 経口投与時の吸収率は 45～56% であり、BA は雄で 27%、雌で 31% であった。

マウス、ラット及びイヌにおいて、本薬とほぼ同等の薬理活性を有する幾何異性体（Z 体）への生体内変換が認められ、本薬を単回経口投与（雌雄マウス及び雌雄イヌ 20mg/kg、雄ラッ

ト 10mg/kg) したときの血漿中 Z 体の AUC は、マウス及びラットで未変化体の AUC の 2.5% 以下であったのに対し、イヌでは 20%以上であった。

本薬をラット (10mg/kg/日) 及びイヌ (20、40 及び 80mg/kg/日) に 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した後の本薬の薬物動態パラメータは、単回投与時又は投与 1 日目のパラメータと比較して著明な変動は認められず、反復投与による蓄積や体内動態の変動はないものと考えられた。

胃噴門部及び幽門部を結紮、又は腸 (十二指腸、小腸上部 (十二指腸下端より盲腸方向に 10cm 下部) 及び小腸下部 (盲腸下部を下端とし、十二指腸方向に 10cm 上部)) に結紮ループを作製した雄性ラットの結紮部位に本薬の ^{14}C 標識体約 3mg/kg を投与した。投与 5 分後における各消化管部位における吸収率は、小腸上部が最も高く (投与量の 71.9%)、次いで小腸下部、十二指腸、胃の順であった。小腸上部は投与 15 分、十二指腸は 30 分、胃及び小腸下部は 60 分で吸収率が最大となった。

(2) 分布

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を絶食下で単回経口投与した時、投与 1 時間後に胃及び腸上部 (十二指腸、空腸) の組織及びその内容物中に投与放射エネルギーの 72%が認められた。次いで腎臓及び肝臓に高い放射能濃度が認められ、それぞれ血漿中放射能濃度の 1.9 及び 1.4 倍を示した。他の臓器・組織中の放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 1/3 以下であり、脳内の放射能濃度は 1%未満であった。投与 24 時間後では、放射能は主として消化管及びその内容物中に認められ、特定臓器・組織への放射能の残留傾向は認められなかった。雄性ラットに ^{14}C 標識体 3mg/kg を単回経口投与した時、及び ^{14}C 標識体 10mg/kg/日を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の放射能の分布パターンは 10mg/kg 投与時と類似していた。

雄性ラットに麻酔下で本薬の ^{14}C 標識体を $^3\text{H}_2\text{O}$ と共に頸動脈内に単回投与し、投与 5 秒後の脳内と投与液の放射能 (^{14}C と ^3H の比) から、本薬の脳移行率は 2.0~3.1%と算出された。

本薬の血漿たん白結合率 (終濃度 5 $\mu\text{g/mL}$) はラット、ウサギ及びサルで 97%以上、マウス及びブタで 94.7%並びにイヌで 89.3%を示した。

In vitro における本薬のラットにおける血球移行率は、添加濃度 (終濃度 0.01~10 $\mu\text{g/mL}$) に依存せず 1~6%であった。一方、イヌでは、本薬 0.3~10 $\mu\text{g/mL}$ 添加時の血球移行率は 12~18%であったが、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度では、濃度の低下に伴って移行率は増大した (移行率: 28~32% (0.1 $\mu\text{g/mL}$) →70~73% (0.01 $\mu\text{g/mL}$))。

妊娠 13 日目のラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を非絶食下で単回経口投与した時、胎盤中の放射能は投与 8 時間後まで母動物の血液中濃度の約 1/2 で推移した。胎児中の放射能は投与 1 時間後で母動物の血液中濃度の約 1/2 を示し、投与 8 時間後では母動物の血液中濃度の 1/40 以下まで低下した。妊娠 18 日目のラットに同様に投与した時、胎盤中の放射能は、母動物の血液中濃度の 40~62%、胎児中の放射能は母動物の血液中濃度の 5%以下で推移していた。また、投与 24 時間後ではほとんどの臓器・組織において放射能は検出限界以下であった。妊娠 13 日目の胎児中放射能は、18 日目に比べてやや高い傾向は認められたが、いずれの妊娠時期においても胎児への放射能の移行は投与量の 0.6%未満であった。

(3) 代謝

本薬の ^{14}C 標識体又は非標識体を投与した各種動物から採取した生体試料中の代謝物の化学構造の推定から、本薬は 1) 異性化、2) アクリルアミドの炭素二重結合の還元、3) *N*-脱アルキル化、4) ニトロ基の還元とそれに続く *N*-アセチル化、5) *O*-メチル化、6) グルクロン酸、グリコシド等の抱合反応により代謝されると考えられた。

血漿及び尿の分析結果から、マウス及びラットでは本薬のグルクロン酸抱合及び *O*-メチル化反応が、ウサギ及びサルでは本薬のグルクロン酸抱合が、イヌでは異性体 (*Z* 体) 化及びそのグルクロン酸抱合が主代謝経路であると考えられた。マウス、ラット、ウサギ及びイヌでは *O*-メチル化体の生成が認められ、マウスの血漿中放射能に占める血漿中 *O*-メチル化体の割合 (投与 0.5 時間後 44%、2 時間後 94%) は他動物種 (<3~19%) に比べて高かった。また、*N*-脱アルキル化反応がラットで、アクリルアミドの炭素二重結合の還元がラット、ウサギ、イヌ及びサルで認められ、ニトロ基の還元とそれに続くアセチル化はウサギ及びサルで認められたが、これらの反応で生成する代謝物は、ほとんどが抱合体として尿中に排泄された。

ラットの胆汁中では、本薬のグルクロン酸抱合体が 31.0~45.8%、本薬のグリコシドが 10.1~14.3%、本薬が 5.3~7.6%、*Z* 体が 0.6~1.4% 及び *O*-メチル化体が 0~1.2% 認められ、他に *N*-脱アルキル体、アクリルアミドの炭素二重結合の還元体等の抱合体も存在した。

(4) 排泄

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回投与した時の糞尿中への放射能排泄から、いずれの動物種においても本薬の主たる排泄経路は糞中と考えられた。

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 及び 90mg/kg を絶食下で単回経口投与した時、投与 168 時間後までの尿中には投与放射能の 27.9~31.6% が、糞中には 65.5~74.7% が排泄された。雌性ラットでは、糞中排泄率は 59.2~65.2% と雄に比べて低かった。雌雄いずれも投与後 24 時間までの糞尿中への排泄率は 77% 以上であった。10mg/kg 経口投与時の未変化体の尿中排泄率は、投与量の 0.24% であった。

雄性イヌに本薬の ^{14}C 標識体 20mg/kg を経口投与及び 5mg/kg を静脈内投与した時、投与 168 時間後までの尿中にはそれぞれ投与放射能の 15.4 及び 18.2% が、糞中には 60.3 及び 52.7% が排泄された。雌性イヌにおいては、尿中に 18.7 及び 20.2%、糞中に 43.9 及び 77.9% 排泄された。経口投与及び静脈内投与した雌雄イヌの投与後 24 時間までの糞尿中への排泄率はそれぞれ投与量の 54 及び 52% 以上であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時、投与 24 時間毎の排泄率は尿中で 17.7~26.9% 及び糞中で 53.0~67.6% であった。尿及び糞中排泄率に投与日間で有意差は認められず、また、単回経口投与時の 24 時間後までの尿糞中排泄率とも差は認められなかったことから、反復投与による体内への蓄積はほとんどないものと推察された。

胆管カニューレを挿入したラットに、本薬の ^{14}C 標識体 10 及び 90mg/kg を絶食下で単回経口投与した時、投与 24 時間後までの胆汁中に、雄ラットでは投与量の 24.0~37.8% が、雌ラットでは 30.2~31.0% が排泄された。胆汁及び尿中への放射能の排泄率より、ラットに経口投与した時の吸収率は 48~60% と推定された。静脈内単回投与 24 時間後までの胆汁中への放射能の排泄率は雄ラットで投与量の 57.4%、雌ラットで 45.3% と経口投与時と比べて高かった。

本薬の ^{14}C 標識体 3mg/kg を静脈内単回投与し、投与 1 時間後までの胆汁を別の胆管カニューレを挿入したラットの十二指腸内に投与した時、投与 24 時間後までに投与放射能の 11.0% が胆

汁中に、5.4%が尿中に排泄され、胆汁中に排泄された放射能のうち 16%が再吸収されたと考えられた。

分娩後 16～17 日目の授乳期のラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与した時、投与 1 時間後の乳汁/血漿中放射能濃度比は 0.64 であった。その後の乳汁中の放射能は血漿に比べて緩やかに消失し、投与 24 時間後では投与 1 時間後の乳汁中放射能濃度の 1/9 まで低下したが、乳汁/血漿中濃度比は経時的に増大し、投与 24 時間後に 14.9 となった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

ラット又はサルに本薬（ラット：0～30mg/kg、サル：0～80mg/kg）及びカルビドパ（ラット：5～50mg/kg、サル：5～20mg/kg）をレボドパ（ラット：5～120mg/kg、サル：20～80mg/kg）と併用投与した時の本薬、Z 体（サルのみ）、カルビドパ及びレボドパ並びにその代謝物の体内動態が検討された。ラットでは、本薬をカルビドパ及びレボドパと併用投与することにより、レボドパの $t_{1/2}$ は延長し、AUC も本薬の用量とともに増加した。また、レボドパの代謝物である 3-OMD 及び HVA の $C_{\max}$ 及び AUC は低下し、DOPAC の $C_{\max}$ 及び AUC は増加した。ラットに本薬をベンセラジド（20mg/kg）及びレボドパ（10～80mg/kg）と併用投与した場合のレボドパ及びその代謝物の $C_{\max}$ 及び AUC への影響は、カルビドパ併用時とほぼ同様であった。3 剤を併用投与したサルにおけるレボドパの $C_{\max}$ 及び AUC は、本薬非併用群との間に差は認められなかったものの、3-OMD 及び HVA の $C_{\max}$ 及び AUC は低下し、DOPAC の $C_{\max}$ 及び AUC は増加した。

<審査の概要>

機構は、マウス及びイヌにおいて認められた本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の雌雄差の原因を尋ねた。

申請者の以下のように回答した。絶食下の雌雄マウスに本薬 20 又は 400mg/kg を経口単回投与した時、並びにマウスを用いたがん原性試験（「3. (iii) <提出された資料の概略> (4)」参照）の 26 週において、本薬及び Z 体の $C_{\max}$ 及び AUC は雌の方が高値を示した。マウスでは、3-O-メチル化体が主代謝物（血漿中放射能の 94%）であり、 $t_{\max}$ 時の 3-O-メチル化体の血漿中濃度は雄の方が雌よりも約 1.4～1.7 倍高い値を示したことから、本薬のマウスにおける代謝には、3-O-メチル化反応の寄与が大きいこと、及びその代謝活性は雌に比べて雄が高いことが雌雄差の要因と推察された。一方、非絶食下の雌雄イヌに本薬 20、40 及び 80mg/kg/日を反復経口投与した時、未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC 並びに用量補正した $C_{\max}$ 及び AUC について、投与日（1 及び 7 日目）、投与量、雌雄差の影響について交互作用も含めて検討した結果、雌雄及び投与日間において有意差は認められなかった。

機構は、本薬の分布に関し、本薬が脳血管内皮細胞に発現している P 糖タンパク質（Pgp）の基質あるいは阻害剤である可能性について説明を求めた。

申請者は、Pgp 発現量が異なる 3 種類の細胞を用いて Pgp 阻害剤等とともに検討した結果、本薬が Pgp の基質又は阻害剤となる可能性は低いと回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、抗原性、毒性発現の機序に関する試験が実施された。また、レボドパ及びカルビドパ又はベンセラジドとの併用投与による単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性試験が実施された。さらに、Z 体の単回投与毒性試験、本薬と *tolcapone* (同種同効薬) の比較試験 (*in vitro* 及び *in vivo* 試験) 及び毒性発現の機序に関する試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) 本薬

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いた経口投与、並びにイヌを用いた静脈内投与により実施された。マウス経口投与試験 (絶食下) において、概略の致死量は絶食下の雄で 1,500mg/kg、雌で 2,000mg/kg 超、非絶食下の雌で 1,500mg/kg と判断された。死亡例の剖検所見として、皮膚及び内臓の着色がみられた。ラット経口投与試験 (絶食下) における概略の致死量は、雄で 2,000mg/kg 超、雌で 1,500mg/kg と判断された。死亡例の剖検所見として、胃及び十二指腸で黄色液体内容物が、十二指腸で血液を含む粘液等が観察された。イヌを用いた試験では死亡例は認められず、経口投与 (非絶食下) における概略の致死量は 1,400mg/kg 超、静脈内投与 (非絶食下) では 55mg/kg 超と判断された。

2) 本薬+レボドパ+ベンセラジド (4 : 4 : 1)

本薬+レボドパ+ベンセラジド (1,000+1,000+250、1,250+1,250+313、1,500+1,500+375mg/kg) 並びにレボドパ+ベンセラジド (2,000+500mg/kg) を単回経口投与した結果、死亡例が本薬+レボドパ+ベンセラジドの 1,250+1,250+313mg/kg 及び 1,500+1,500+375mg/kg 群でみられた。死亡例の剖検所見として、胃及び腸管で炎症が認められた。一般状態として、立毛、自発運動低下及び常同行動等が本薬+レボドパ+ベンセラジド投与群及びレボドパ+ベンセラジド投与群で、円背位、着色尿、暗色便・軟便等が本薬+レボドパ+ベンセラジド投与群で観察された。以上の結果より、本薬+レボドパ+ベンセラジドの概略の致死量は 1,250+1,250+313mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 本薬の反復投与毒性試験

本薬の反復経口投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた 28 日間、13 週間及び 52 週間経口投与試験が実施され、主たる所見として、体重増加の抑制あるいは体重の減少、摂餌量の減少、貧血 (赤血球系パラメータの減少及び赤血球の形態学的変化) 及び流涎がラット及びイヌで、摂水量の増加及び腎臓の尿細管核大型化がラットで、腎臓の尿細管硝子滴及び慢性腎症がラットの雄でみられ、嘔吐及び投与に対する抵抗がイヌで観察された。流涎、嘔吐及び投与に対する抵抗の発現は、本薬の苦味等による影響と判断された。すべての動物において、着色尿等の本薬及び代謝物の色に起因した変化が低用量から観察された。各試験の無毒性量は以下のとおりである。

ラット 28 日間経口投与試験 (15、95 及び 600mg/kg/日) において、600mg/kg/日群の雄で体重増加の抑制、摂餌量の減少及び腎臓の尿細管硝子滴の発現頻度の増加、雌で赤血球系パラメータの減少がみられたことから、無毒性量は 95mg/kg/日と判断された。

ラット 13 週間経口投与試験 (10、65 及び 400mg/kg/日) 及び 52 週間経口投与試験 (20、

90 及び 400mg/kg/日) において、400mg/kg/日群で体重増加の抑制及び赤血球系パラメータの減少がみられ、52 週間経口投与試験の 400mg/kg 群の雌雄の腎臓で尿細管核大型化、雄で慢性腎症の発現頻度の増加がみられたことから、無毒性量はそれぞれ 65 及び 90mg/kg/日と判断された。

イヌ 28 日間経口投与試験 (10、80 及び 600mg/kg/日) において、600mg/kg/日群で嘔吐、鎮静及び体重の減少がみられたため、投与 4 日から投与量を 400mg/kg/日に変更したが、その後も流涎及び体重減少が認められたため、投与 15 日に投与を中断し、投与 22 日に 200mg/kg の投与量で投与を再開した。400~600mg/kg/日投与で一般状態の悪化及び体重の減少が認められたことから、無毒性量は 80mg/kg/日と判断された。

イヌ 13 週間経口投与試験では、前述のイヌを用いた 28 日間経口投与試験において、80mg/kg/日以上群で嘔吐が観察されたことから、嘔吐による影響を最小限にし、高用量を確保するため、1 週間の漸増期間後、ゼラチンカプセルに充填した本薬が投与された。投与量は 10mg/kg/日 (1 週間の内前半 3 日間は 2.5mg/kg/日、後半 4 日間は 5mg/kg/日、以下同様)、45mg/kg/日 (10mg/kg/日、20mg/kg/日) 及び 200mg/kg/日 (50mg/kg/日、100mg/kg/日) としたが、いずれの投与群においても 3 週間の投与で明らかな毒性所見が認められなかったことから、投与 22 日より投与量を 200 から 300mg/kg/日に変更した。200→300mg/kg/日群の雌雄で体重及び摂餌量の減少、雌で赤血球系パラメータの減少がみられたことから、無毒性量は 45mg/kg/日と考えられた。

イヌ 52 週間経口投与試験では、イヌ 13 週間経口投与試験と同様に 1 週間の漸増期間後、ゼラチンカプセルに充填した本薬が投与された。投与量は 20mg/kg/日 (前半 3 日間は 5mg/kg/日、後半 4 日間は 10mg/kg/日、以下同様)、80mg/kg/日 (20mg/kg/日、40mg/kg/日) 及び 300mg/kg (75mg/kg/日、150mg/kg/日) とした。300mg/kg/日群の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の減少、並びに赤血球系パラメータの減少及び赤血球の形態学的変化が認められたことから、無毒性量は 80mg/kg/日と考えられた。

2) 反復併用投与毒性試験

ラットを用いて、本薬+レボドパ+カルビドパ及び本薬+レボドパ+ベンセラジドの 28 日間及び 13 週間経口投与試験、並びに本薬+レボドパ+カルビドパ+セレギリンの 28 日間経口投与試験が実施された。また、サルを用いて、本薬+レボドパ+カルビドパの 13 週間経口投与試験が実施された。併用投与による本薬の毒性の増強及び新たな毒性は認められなかったが、本薬+レボドパ+カルビドパのラット 28 日間経口投与試験では易刺激性及び発声、13 週間経口投与試験では流涎、自発運動低下、筋緊張低下等の毒性所見が本薬非投与群に比して増強され、本薬の COMT 阻害作用によりレボドパの作用が増強されたと考えられた。

① 本薬+レボドパ+カルビドパの反復併用投与毒性試験

①-1 ラット 28 日間経口投与試験

1.2%メチルセルロース液に懸濁した本薬+レボドパ+カルビドパ (0+0+0、10+50+50、60+50+50、600+50+50 及び 0+50+50mg/kg/日) を、SD 系ラット (1 群雌雄各 10 例) に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。0+0+0mg/kg/日群の雌 1 例 (投与過誤による)、60+50+50mg/kg/日群の雌 1 例 (投与過誤による) 及び 600+50+50mg/kg/日群の雄 4 例 (3 例：投与過誤による、1 例：死因不明) が死亡した。一般状態として、10+50+50mg/kg/日以上群の雌雄又は雌で、着色尿、床敷の着色、立毛、投与後一過性の流涎並びにハンドリン

グ時における易刺激性及び発声が、600+50+50mg/kg/日群の雌雄では被毛及び尾の着色が認められた。また、立毛及び流涎は 0+50+50mg/kg/日群の雌雄においても観察された。易刺激性及び発声に関しては、レボドパ及び MAO 阻害薬を投与したラットにおいて闘争、発声等の運動過多が報告されていること (Acta Psychiatr Scand Suppl. 191: 193-199, 1966) から、本薬の COMT 阻害作用によりレボドパの作用が発現したものと考えられた。体重増加の抑制は、60+50+50mg/kg/日群の雌及び 600+50+50mg/kg/日群の雌雄で、摂餌量の減少は 10+50+50mg/kg/日群の雄及び 60+50+50mg/kg/日以上群の雌雄で、摂水量の増加は 10+50+50mg/kg/日以上群の雌雄で認められた。摂餌量の減少及び摂水量の増加はそれぞれ 0+50+50mg/kg/日群の雄及び雌雄においても認められた。血液学的検査では、ヘモグロビン (以下、Hb) 濃度の減少及びヘマトクリット (以下、Ht) 値の減少がそれぞれ 600+50+50mg/kg/日群の雌雄及び雄でみられた。血液生化学的検査では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 及び乳酸脱水素酵素 (以下、LDH) 活性の低下、並びにグルコースの減少が 10+50+50mg/kg/日以上群で認められた。ALT 活性の低下は、0+50+50mg/kg/日群の雌雄においてもみられた。尿検査では、ナトリウム (以下、Na) の減少が 600+50+50mg/kg/日群の雌で、着色尿が 10+50+50mg/kg/日群の雄及び 60+50+50mg/kg/日以上群の雌雄で、尿潜血が 600+50+50mg/kg/日群の雌で認められた。また、600+50+50mg/kg/日群の雌雄及び雌で腎臓及び肝臓の相対重量の増加がそれぞれみられ、剖検では、被毛の着色及び消化管の暗色内容物が観察された。病理組織学的検査では本薬投与に関連した変化は認められなかった。

①-2 ラットを用いた 13 週間経口投与試験

本薬+レボドパ+カルビドパ (20+20+5, 50+50+12.5, 120+120+30, 120+0+0 及び 0+120+30 mg/kg/日) を SD 系ラット (1 群雌雄各 10 例) に 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。一般状態として、50+50+12.5mg/kg/日以上群の雌雄で、投与後の流涎、自発運動低下及び筋緊張低下が、120+120+30mg/kg/日群の雌雄又は雌で、不整呼吸、足踏み歩行及び四肢の漕ぎ運動が観察された。120+120+30mg/kg/日群で観察された流涎、自発運動低下及び筋緊張低下は 0+120+30mg/kg/日群より長時間にわたって発現し、これらの変化は本薬の COMT 阻害作用によりレボドパの作用が増強されたものと考えられた。120+120+30 mg/kg/日群の雄では、体重増加の抑制、摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められた。着色尿等の本薬及び代謝物の色に起因した変化は本薬の低用量群から観察された。血液学的検査では、120+120+30mg/kg/日群の雄で Hb 濃度及び平均赤血球血色素量の増加並びに網状赤血球数の減少が、雌で好酸球数の減少がみられた。血液生化学的検査では、50+50+12.5mg/kg/日以上群の雌雄で塩素 (以下、Cl) の減少が、雌で総たん白及び Alb の減少がみられ、120+120+30mg/kg/日群の雌雄では ALT 及び LDH 活性の低下並びに無機リンの増加が、雄で尿素の増加が、雌でクレアチニン (以下、CRE) の減少がみられた。Cl の減少は 120+0+0 及び 0+120+30mg/kg/日群の雌雄、LDH 活性の低下は 120+0+0mg/kg/日群の雄及び 0+120+30mg/kg/日群の雌雄、ALT 活性の低下は 0+120+30mg/kg/日群の雌雄、Alb の減少は 0+120+30mg/kg/日群の雌においても認められた。尿検査では、120+120+30mg/kg/日群の雄で尿量の減少、並びに尿浸透圧、カリウム (以下、K) 及び Cl の増加が、雌では K 総排泄量の増加が認められた。また、肝臓及び肺の絶対重量の減少、並びに脳及び心臓の相対重量の増加が 120+120+30mg/kg/日群の雄でみられた。剖検では、

被毛、生殖器周囲及び尾の着色が 20+20+5mg/kg/日以上以上の群の雌雄で、胃の前胃上皮あるいは幽門部の着色が 50+50+12.5mg/kg/日群の雌及び 120+120+30mg/kg/日群の雌雄で観察された。また、胃の腺胃上皮の赤色点が 20+20+5 及び 120+120+30mg/kg/日群の雌雄で観察され、病理組織学的検査では、胃の腺胃上皮びらんが 20+20+5mg/kg/日群の雌及び 120+120+30mg/kg/日群の雌雄でみられた。胃の腺胃上皮の赤色点は 120+0+0mg/kg/日群の雌雄及び 0+120+30mg/kg/日群の雄、胃の腺胃上皮びらんは、0+120+30mg/kg/日群の雄においても認められた。

①-3 サル 13 週間経口投与試験

サルを用いた 10～83 日間経口投与試験成績（最大耐用量は 80+80+20mg/kg/日）を踏まえ、本薬+レボドパ+カルビドパ(20+20+5、40+40+10、80+80+20、80+0+0 及び 0+80+20mg/kg/日)をカニクイザル（1 群雌雄各 4 例）に 1 日 1 回 13 日間反復経口投与した。一般状態として、着色尿、暗色便、嘔吐及び投与時の流涎が 20+20+5mg/kg/日以上以上の群で観察され、これらの所見は 80+0+0 及び 0+80+20mg/kg/日群の雌雄においても認められた。また、異常行動として、20+20+5mg/kg/日群の雌雄で静座不能様行動、雄で過度の口の運動及び興奮行動、雌で常同行動がみられた。40+40+10mg/kg/日群では、雌雄でジストニー様行動、雄で舞踏病様行動、雌で筋緊張異常も観察された。さらに、80+80+20mg/kg/日群ではアテトーシス様行動がみられた。80+80+20mg/kg/日群で観察された異常行動は、0+80+20mg/kg/日群の雌雄においても認められ、80+80+20mg/kg/日群と 0+80+20mg/kg/日群の発現頻度はほぼ同じ程度であった。また、80+0+0mg/kg/日群においても、静座不能様行動、過度の口の運動、常同行動及び舞踏病様行動が雌雄で、筋緊張異常が雄で、興奮行動及びアテトーシス様行動が雌でいずれも低頻度で観察された。眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、骨髄検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。尿検査では、20+20+5 及び 80+80+20mg/kg/日群の雌及び 40+40+10mg/kg/日以上以上の群の雄で着色尿が、40+40+10mg/kg/日以上以上の群で還元物質がみられた。着色尿及び還元物質は 80+0+0mg/kg 群においても認められた。

② 本薬+レボドパ+ベンセラジド

②-1 ラットを用いた 28 日間経口投与試験

本薬+レボドパ+ベンセラジド(20+50+50、110+50+50、600+50+50 及び 0+50+50mg/kg/日)を、SD 系ラット（1 群雌雄各 10 例）に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。本薬投与に起因した死亡例はみられなかった。一般状態として、20+50+50mg/kg/日以上以上の群において、流涎が投与前後で認められ、投与後の流涎は 0+50+50mg/kg/日群の雌でも観察された。体重及び摂餌量の増加はすべての群の雌でみられ、体重増加の抑制及び摂水量の増加は、600+50+50mg/kg/日群の雄及び雌雄でそれぞれみられた。血液学的検査では、Ht 値の減少及び白血球数の増加が 110+50+50mg/kg/日以上以上の群の雌雄及び雌で、Hb 濃度の減少が 110+50+50mg/kg/日群の雌及び 600+50+50mg/kg/日群の雌雄でみられた。赤血球数の減少はすべての群の雌で認められた。血液生化学的検査では、ALT 活性の低下及び無機リンの増加が 20+50+50mg/kg/日以上以上の群で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）活性の低下が 20+50+50mg/kg/日以上以上の群の雄及び 600+50+50mg/kg/日群の雌で、Cl の減少が 20+50+50mg/kg/日以上以上の群の雌で認められた。また、尿素の増加が 110+50+50mg/kg/日群の雄及び 600+50+50mg/kg/日群の雌で、グルコースの減少及び

ビリルビンの増加、総たん白及びグロブリンの減少並びに CRE の増加が、それぞれ 600+50+50mg/kg/日群の雌雄、雄及び雌で認められた。ALT 活性の低下、無機リンの増加及び Cl の減少は 0+50+50mg/kg/日群の雌雄、AST 活性の低下は 0+50+50mg/kg/日群の雄においてもみられた。尿検査では、着色尿が 20+50+50mg/kg/日群の雄及び 110+50+50 mg/kg/日以上群の雌雄で、尿量の増加が 600+50+50mg/kg/日群の雌でみられた。副腎及び子宮の相対重量の減少が 20+50+50mg/kg/日以上群の雌で、腎臓及び肝臓の相対重量の増加が 600+50+50mg/kg/日群の雄及び雌でそれぞれ認められた。剖検では、被毛又は尾の着色が 110+50+50mg/kg/日以上群で、盲腸の暗色内容物及び膨満が 600+50+50mg/kg/日群で観察された。病理組織学的検査では、600+50+50mg/kg/日群の雌で腎臓の尿細管鉍質沈着の発現例数が減少し、雌雄で腎臓の核大型化がみられた。

②-2 ラットを用いた 13 週間経口投与試験

本薬+レボドパ+ベンセラジド (20+10+20、60+30+20、160+80+20、160+0+0 及び 0+80+20 mg/kg/日)を、SD 系ラット (1 群雌雄各 10 例)に 1 日 1 回 13 週間経口投与した。0+80+20mg/kg/日群の雄の 1 例、160+80+20mg/kg/日群の雌雄各 1 例 (雌は投与過誤による)、及び 160+0+0mg/kg/日群の雄 1 例が死亡した。0+80+20mg/kg/日群及び 160+0+0mg/kg/日群の死亡は採血後 3 時間以内に認められ、死亡 1 週間前の血液生化学的検査で AST 及び ALT 活性の上昇が、病理組織学的検査で骨格筋及び心筋に壊死性変化がみられたことから、本薬投与との関連性はないものと考えられた。160+80+20mg/kg/日群の雄は、攻撃行動によりハンドリングが困難になったため投与を中止し、早期剖検を実施した。一般状態の変化として、投与後の流涎及び易刺激性が 20+10+20mg/kg/日以上群及び 160+0+0mg/kg/日群の雌雄で、軟便、粗毛、並びに足踏み歩行及び四肢の漕ぎ運動が 160+80+20mg/kg/日群で、攻撃行動、並びに発声及び闘争行動が 160+80+20mg/kg/日群の雄で認められた。着色尿等の本薬及び代謝物の色に起因した変化は本薬の低用量群から観察された。0+80+20mg/kg/日群では、床敷及び尾の着色、易刺激性並びに軟便が雌雄で、投与後の流涎、並びに発声及び闘争行動が雄でみられ、160+80+20mg/kg/日群の流涎は数時間にわたって発現したが、その他の群では一過性であった。体重の増加が 20+10+20mg/kg/日以上群の雌で、体重増加の抑制が 160+30+20mg/kg/日群の雄で認められ、摂水量は 60+30+20mg/kg/日以上群で増加し、0+80+20mg/kg/日群の雄においても増加が認められた。血液学的検査では、平均赤血球血色素濃度の増加が 60+30+20mg/kg/日以上群で、赤血球数、Ht 値及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、APTT) の減少が 160+80+20mg/kg/日群で認められた。APTT の減少は 160+0+0 及び 0+80+20mg/kg/日群においてもみられた。血液生化学的検査では、ALT 活性の低下及びグルコースの増加が 20+10+20mg/kg/日以上群の雄又は雌で、尿素の増加が 60+30+20mg/kg/日以上群で、コレステロール、総たん白、グロブリン及び Alb の減少が 160+80+20mg/kg/日群の雌雄又は雌でみられた。尿素及びグルコースの増加、ALT 活性の低下、並びにコレステロールの減少は 0+80+20mg/kg/日群においても認められた。尿検査では、着色尿が 20+10+20mg/kg/日以上群で、尿量、Cl 総排泄量及び CRE 総排泄量の減少、並びに尿浸透圧、K 及び Cl の増加が 160+80+20mg/kg/日群の雌又は雄でみられた。K の増加は 160+0+0 及び 0+80+20mg/kg/日群の雌においてもみられた。臓器重量では、子宮、心臓及び下垂体の相対重量の減少が 20+10+20mg/kg/日以上群及び 0+80+20mg/kg/日群の雌で、腎臓の相対重量の増

加が 60+30+20mg/kg/日以上群及び 0+80+20mg/kg/日群の雄で、心臓、前立腺、精巣及び精巣上体の相対重量の増加が 160+80+20mg/kg/日群の雄で認められた。また、前立腺の相対重量の増加は 0+80+20mg/kg/日群の雄でもみられた。剖検では、被毛、泌尿・生殖器周囲あるいは尾の着色が 20+10+20mg/kg/日以上群で、被毛あるいは尾の汚れが 160+80+20mg/kg/日群で観察された。被毛、泌尿・生殖器周囲あるいは尾の着色は 160+0+0mg/kg/日群の雌雄、被毛あるいは尾の汚れは同群の雄においてもみられた。病理組織学的検査では、腎臓の近位尿細管核大型化及び唾液腺のごく軽度の漿液腺房肥大が 160+80+20mg/kg/日群の雌雄でみられ、腎臓の近位尿細管核大型化及び腎臓の硝子滴の発現頻度の増加が 160+0+0mg/kg/日群の雄でみられた。160+80+20mg/kg/日群の唾液腺の組織学的変化は、流涎に起因する変化と考えられた。

③ 本薬+レボドパ+カルビドパ+セレギリン

ラットを用いた 28 日間経口投与試験

本薬+レボドパ+カルビドパ+セレギリン（20+40+10+2、120+40+10+2 及び 0+40+10+2 mg/kg/日）を SD 系ラット（1 群雌雄各 10 例）に 1 日 1 回 28 日間経口投与した。本薬投与に起因した死亡例はみられなかった。一般状態として、着色尿及び床敷の着色が本薬投与群で、流涎及び立毛はすべての群の雌雄で観察されたが、体重、摂餌量及び摂水量に異常は認められなかった。血液学的検査では、血小板数の減少が本薬投与群でみられたが、20+40+10+2mg/kg/日群の雌 1 例を除いて試験実施施設の背景値の範囲内であったことから毒性学的意義は低いと考えられた。血液生化学的検査では、Alb の減少及び尿素の増加が 20+40+10+2 及び 120+40+10+2mg/kg/日群の雌雄で、ALT 活性の低下及び Cl の減少が 120+40+10+2mg/kg/日群の雄で認められた。尿素の増加は、0+40+10+2mg/kg/日群においてもみられた。尿検査では、Na 及び Na 総排泄量の減少並びに着色尿が本薬投与群で認められた。Na の減少は 0+40+10+2mg/kg/日群においてもみられた。臓器重量では、脾臓の絶対重量の減少がすべての群で認められた。剖検では、尾の着色が 120+40+10+2mg/kg/日群での雌雄で観察された。病理組織学的検査では本薬投与に関連した変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験（以上 *in vitro*）、並びにマウスを用いた小核試験（*in vivo*）が実施された。

細菌を用いた復帰突然変異試験を代謝活性化系非存在下及び存在下で実施したが、本薬及び本薬+レボドパ+カルビドパの遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。本薬+レボドパ+カルビドパを用いたマウスの小核試験でも、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

マウスリンフォーマ試験をマイクロウェル法及びソフトアガー法により実施した結果、ソフトアガー法の代謝活性化系非存在下では本薬 25µg/mL 以上で、代謝活性化系存在下では 2.5µg/mL 以上で明らかな用量依存性を伴わない突然変異頻度の有意な増加が認められ、マイクロウェル法の代謝活性化系非存在下では本薬 25µg/mL 以上で、代謝活性化系存在下では 50µg/mL 以上で用量依存性を伴う突然変異出現頻度の有意な増加が認められた。また、マイクロウェル法で変異コロニーサイズを解析した結果、小コロニー変異体の発現頻度が軽度増加

したことから、本薬の染色体異常誘発作用が示唆された。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下では、構造的異常細胞数の増加は認められなかったが、代謝活性化系存在下では、ギャップを含む場合は100µg/mL以上で、ギャップを除く場合は400µg/mLで構造的異常細胞の出現頻度が増加した。また、代謝活性化系存在下、本薬400µg/mLにおいて倍数体の発現数の増加がみられた。

ラットを用いた不定期DNA合成試験では、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

以上より、本薬は*in vitro*において染色体異常誘発作用を示したものの、復帰突然変異試験の結果は陰性であり、*in vivo*で染色体異常誘発作用及びDNA損傷作用が認められなかったことから、ヒトにおける遺伝毒性は低いものと考えられた。

(4) がん原性試験

本薬20、100及び600mg/kg/日をICR系マウス（1群雌雄各50例）に1日1回104週間反復経口投与した。600mg/kg/日群の雌で、死亡例又は切迫殺例の増加が認められたため、95週間で投与を中止し、早期剖検を実施した。100mg/kg/日群で一般毒性が発現しなかったことから、マウスがん原性試験の再試験が本薬100、200及び400mg/kg/日（1群雌雄各70例）により実施された。400mg/kg/日群の雌では、死亡又は切迫殺例の増加が認められたため、81週間で投与を中止し、早期剖検を実施した。両試験の主たる所見として、被毛等の着色及び床敷の着色が観察された。20、90及び400mg/kg/日の投与量で実施されたラットでの試験では、雌性ラットで腫瘍性変化はみられなかったが、400mg/kg/日群の雄で腎臓腫瘍の発現頻度が増加した。しかし、雄性ラットで認められた腎臓腫瘍はα2ミクログロブリン（以下、α2MG）に関連した雄性ラット特異的な変化であり、ヒトにおける腎臓腫瘍発現の危険性は極めて低いものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、本薬については、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、本薬+レボドパ+カルビドパについては、ラット胚・胎児発生に関する試験が実施された。親動物の一般毒性に関する所見は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた摂水量の減少のみであった。ラット胚・胎児発生に関する試験では、胎児に対する毒性所見として骨化遅延が1,000mg/kg/日の群で、胎児体重及び胎盤重量の減少が100mg/kg/日以上群で認められたが、催奇形性は認められなかった。

なお、ラット及びイヌを用いた52週間経口投与試験、ラット及びマウスを用いたがん原性試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の最高投与量におけるC_{max}及びAUC_{0-24hr}はいずれもヒトの1日最大投与量(1,600mg)における値を上回っており、十分な全身曝露条件下で実施されたと判断された。本薬及び併用投与試験成績の概要は以下のとおりである。

1) 本薬

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬20、80及び350mg/kg/日をSD系ラット（1群雌雄各22例）に10時間間隔で1日2回（計40、160及び700mg/kg/日）経口投与した結果、雌雄親動物の一般毒性及び生殖発

生毒性に対する無毒性量、並びに胎児に対する無毒性量は 700mg/kg/日と判断された。

② ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

本薬 20、80 及び 500mg/kg/日を雌性 SD 系ラット（1 群 22 例）の妊娠 6～15 日に 10 時間間隔で 1 日 2 回（計 40、160 及び 1,000mg/kg/日）経口投与した結果、母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日と判断された。胎児に対する無毒性量は骨化遅延が 1,000mg/kg/日群でみられたことから、160mg/kg/日と考えられた。なお、妊娠 15 日における本薬の AUC_{0-10hr} は、40mg/kg/日群で 6µg・hr/mL、160mg/kg/日群で 60µg・hr/mL、1,000mg/kg/日群で 410µg・hr/mL であった。

③ ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

本薬 20、50 及び 150mg/kg/日を雌性ニュージーランドホワイトウサギ（1 群 19～21 例）の妊娠 6～19 日に 10 時間間隔で 1 日 2 回（計 40、100 及び 300mg/kg/日）経口投与した。対照群（0.5%メチルセルロース液投与群）で投与過誤による切迫殺が 1 例、100mg/kg/日群で流産が 1 例、300mg/kg/日群では死亡（妊娠 23 日目）1 例及び流産が 2 例みられた。300mg/kg/日群の死亡例の剖検において、胃に被毛、餌などの詰まりが確認されたことから、本薬投与との関連性はないものと考えられた。主たる所見として、一般状態では、300mg/kg/日群で体重増加の抑制が、100mg/kg/日以上で群で摂餌量及び摂水量の減少並びに胎児体重及び胎盤重量の軽度な減少がみられた。胎児の外表、内臓及び骨格検査では、いずれの検査においても異常は観察されなかったが、外表変異として小胎児の発現頻度の増加が、骨格変異として長骨骨端の骨化不全、並びに中手骨及び指節骨の骨化不全あるいは未骨化の発現頻度の軽度の増加が 300mg/kg/日群で認められた。母動物の摂餌量及び摂水量の減少が 100mg/kg/日以上で群でみられたことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 40mg/kg/日と考えられた。また、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。胎児に対する無毒性量は、胎児体重及び胎盤重量の減少が 100mg/kg/日以上で群でみられたことから、40mg/kg/日群と判断された。なお、妊娠 19 日における本薬の AUC_{0-10hr} は、40mg/kg/日群で 1.4µg・hr/mL、100mg/kg/日群で 3.2µg・hr/mL、300mg/kg/日群で 9.3µg・hr/mL であった。

④ ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

本薬 20、80 及び 350mg/kg を雌性 SD 系ラット（1 群 22 例）の妊娠 6 日～分娩後 20 日に 10 時間間隔で 1 日 2 回（計 40、160 及び 700mg/kg/日）経口投与した結果、母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量、並びに出生児に対する無毒性量は 700mg/kg/日と判断された。

2) 本薬+レボドパ+カルビドパ

① ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

本薬+レボドパ+カルビドパ（40+40+10、80+40+10、600+40+10、600+0+0 及び 0+40+10mg/kg/日）を雌性の SD 系ラット（1 群 19～21 例）妊娠 6～17 日に 1 日 1 回経口投与した結果、0+40+10mg/kg/日群の 1 例で死亡（妊娠 6 日目）がみられ、剖検では肺の退縮不全が確認された。本薬 600mg/kg/日投与群で体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられたが、母動物の一般状態及び剖検、黄体数、着床数、着床前死亡率、着床後死亡率、生存胎児数、胎児重量、並びに胎児の性比、外表、内臓及び骨格に異常は認められなかった。以上の結果、生殖パラメータ及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 600+40+10mg/kg/日と判断された。

② ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

本薬+レボドパ+カルビドパ (40+40+10、80+40+10、150+40+10、150+0+0 及び 0+40+10mg/kg/日) を雌性ニュージーランドホワイトウサギ (1 群 18~20 例) 妊娠 6~20 日に 1 日 1 回経口投与し、妊娠 29 日に剖検し、子宮内及び胎児検査を行った。母動物では、対照群の 1 例、80+40+10mg/kg/日群の 1 例及び 150+40+10mg/kg/日群の 1 例で投与初期に死亡がみられた。いずれにおいても死亡原因を示唆する剖検所見は観察されなかったが、対照群でも死亡が認められていることから、本薬投与との関連性はないものと考えられた。また、流産が 150+40+10mg/kg/日群の 1 例で認められた。母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検に異常はみられず、黄体数、着床数、着床前死亡率、着床後死亡率、生存胎児数、胎児重量、並びに胎児の性比、外表、内臓及び骨格に本薬投与との影響は認められなかった。以上、150mg/kg/日までの本薬に 40mg/kg/日のレボドパ 及び 10mg/kg/日のカルビドパを併用投与した時、生殖パラメータ及び胚・胎児発生への影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本剤の投与経路は経口であることから、局所刺激性試験は実施されなかった。

(7) 抗原性試験

抗原性試験は、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応、感作モルモット血清を用いた同種受身皮膚アナフィラキシー反応及び感作マウス血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応により検討され、いずれも陰性であった。

(8) 依存性試験

安全性薬理試験において中枢神経系に対して顕著な作用を示さなかったこと、及び反復投与毒性試験において本薬の中枢作用あるいは依存の形成を示唆する異常が認められなかったことから、本薬が依存性を有する可能性はないものと判断され、依存性試験は実施されなかった。

(9) 毒性発現の機序に関する試験

ラット及びビヌ反復投与毒性試験で貧血が、ラットがん原性試験で腎臓腫瘍が認められたことから以下の試験が実施された。

1) ラットを用いた 52 週間経口投与試験の肝臓及び脾臓標本を用いたヘモジデリン量の検討

ラット 52 週間経口投与試験の肝臓及び脾臓標本を用い、ヘモジデリン量の検討が行われた。本薬 0mg/kg/日群と比較して、400mg/kg/日群の肝臓ではヘモジデリン量の明らかな減少がみられ、400mg/kg/日群の脾臓ではヘモジデリン量の減少傾向が認められた。

2) フマル酸第一鉄の血漿中本薬濃度に及ぼす影響

本薬 400mg/kg/日、フマル酸第一鉄 200mg/kg/日+本薬 400mg/kg/日、本薬 400mg/kg/日+レボドパ 200mg/kg/日+カルビドパ 50mg/kg/日、及びフマル酸第一鉄 200mg/kg/日+本薬 400mg/kg/日+レボドパ 200mg/kg/日+カルビドパ 50mg/kg/日を SD 系ラットに単回経口投与した結果、出血及び骨髓毒性がみられないこと、さらに本薬は高濃度で鉄と弱いキレート複合体を作ることから、反復投与毒性試験でみられた貧血は本薬の大量投与による鉄吸収の減少に起因し

た変化と考えられた。

3) ラットを用いたがん原性試験の雄で認められた腎臓腫瘍に関する試験

① 雄性ラットががん原性試験で認められた腎臓腫瘍の発現の増加は $\alpha 2\text{MG}$ に関連した変化であることを検証するため、雄ラットの尿における $\alpha 2\text{MG}$ の有無及び病理組織を検査した結果、本薬が $\alpha 2\text{MG}$ と結合することが示された。

② 本薬 600mg/kg/日を、雌雄 SD 系ラット（1 群雌雄各 10 例）及び雄性 NBR 系ラット（1 群 5 例）に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、腎臓に及ぼす影響を比較した。雄性 SD 系ラットの腎臓の絶対重量及び相対重量は増加し、腎臓の病理組織学的検査において尿細管硝子滴の発現頻度及び MSB 染色強度の増加がみられた。雄性 NBR 系ラットでは腎臓の相対重量が増加したが、腎臓の組織学的変化は認められず、雌性 SD 系ラットでは腎臓の重量及び病理組織学的検査に本薬投与の影響はみられなかった。

以上より、雄性ラットががん原性試験で認められた腎臓腫瘍は雄性ラット特異的な変化であることが示唆された。

(10) Z 体の毒性試験

本薬の Z 体（雄：1,000、1,500 及び 2,000mg/kg、雌：1,500mg/kg）を雌雄 NMRI 系マウス（1 群雌雄各 5 例）に単回経口投与後 14 日間観察し、急性毒性について検討した。死亡例は雌雄の 1,500mg/kg 以上の群でみられたが、1,000mg/kg を投与した雄では認められなかった。一般状態として、跳躍が 1,000mg/kg 群で、着色尿及び立毛が 1,000mg/kg 以上の群で、自発運動低下及び強直性痙攣が 2,000mg/kg 群で観察された。体重及び剖検結果には、本薬投与に関連した変化はみられなかった。以上より、マウスにおける Z 体の概略の致死量は 1,500mg/kg と判断された。

(11) 本薬と tolcapone の比較試験

本薬の毒性を同種同効薬の tolcapone の毒性と比較するため、酸化的リン酸化の脱共役作用に関する *in vitro* 試験、モルモット摘出心臓を用いた試験及び経口投与試験が実施された。

tolcapone は、マウス T 細胞リンパ腫 L1210 細胞株、ラット単離肝ミトコンドリア及びモルモット摘出心臓を用いた *in vitro* 試験において、強い酸化的リン酸化反応の脱共役作用を示し、ラット経口投与試験では、酸化的リン酸化反応の脱共役作用が関連していると考えられる体温の上昇が 25mg/kg 以上の投与で認められた。一方、本薬については、*in vitro* 試験において、弱い脱共役作用がみられたものの、体温の上昇は 800mg/kg 群においても認められなかった。ラットを用いた 14 日間及び 8 日間反復投与試験では、肝臓の肝細胞空胞化、変性及び壊死が tolcapone 投与群（400～600mg/kg/日）で認められたが、本薬投与群（200～600mg/kg/日）で肝毒性は認められなかった。また、ラットを用いた 15 日間経口投与試験では、tolcapone の 300 及び 500mg/kg 群で肝障害に関連した血液生化学パラメータの変動、並びに単離肝ミトコンドリアにおける ATP/ADP 比及び呼吸コントロール比の減少が、500mg/kg 群では肝臓の組織学的変化がみられ、tolcapone の肝毒性の発現に酸化的リン酸化反応の脱共役作用が関連している可能性が示唆されたが、本薬の 500mg/kg 群でこれらの変化は認められなかった。以上の結果より、本薬投与により、酸化的リン酸化反応の脱共役作用に関連した毒性が発現する可能性は極めて低いものと考えられた。

<審査の概要>

機構は、ラット反復経口投与毒性試験でみられた尿潜血について、特にラット 28 日間経口投与試験でみられた腎臓の尿細管硝子滴の発現頻度の増加を毒性としない理由を尋ねた。

申請者は、尿潜血は雌雄で認められたが、腎臓の組織学的変化（尿細管硝子滴）は雄のみでみられており、尿細管硝子滴は α 2MG に関連した雄性ラット特異的な変化であると考えられ（「3. (iii) <提出された資料の概略> (9) 3」参照）、また、ラット 52 週間経口投与試験で尿沈渣を鏡検した結果、異常がみられなかったことから、尿潜血と尿細管硝子滴に関連性はないと判断され、本薬及びその代謝物の色に起因した着色尿が観察されていることから、尿潜血は着色尿の影響の可能性が考えられたと回答した。

機構はこの回答を了承した。

機構は、イヌ 52 週間経口投与毒性試験の 300mg 群で唾液腺相対重量の有意な増加がみられた理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。イヌ 52 週間経口投与試験における剖検時の体重、唾液腺の絶対及び相対重量並びに流涎の発現回数を検証した結果、これらの動物で流涎はほとんど観察されなかったこと、唾液腺の絶対及び相対重量が顕著に増加している動物は 1 例のみであったこと、並びに唾液腺の組織学的変化が認められなかったことから、当該所見は偶発的な変化と考えられた。

機構はこの回答を了承した。

機構は、イヌの反復投与毒性試験において、本薬をゼラチンカプセルに充填して投与したにもかかわらず、流涎が認められた理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。ゼラチンカプセルに充填して投与したイヌの 13 及び 52 週間経口投与試験でみられた流涎に関しては、イヌでは嘔吐の前駆症状として流涎がみられること及び嘔吐の原因の一つとして消化管刺激が考えられること（国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター、毒性試験用語集、33-34、1993）、並びに嘔吐は給餌前に本薬を投与した 13 週間経口投与試験で認められたが、給餌後に投与を行った 52 週間経口投与試験で観察されなかったことから、本薬の苦味等によるごく軽度の消化管刺激によって発現したものと考えられた。

機構はこの回答を了承した。

機構は、ウサギ胚・胎児発生に関する試験について、矮小児の判定基準及び矮小児を奇形として扱わなかった理由について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。当該試験の矮小児は、原資料では「small fetuses (less than 32g)」と記載されており、実施試験施設で確認した結果、small fetuses は形態異常を前提とせず、試験施設の背景値より設定した胎児の体重分布の下限約 75% 値である 32g を下回る胎児と定義している。一方、矮小児は頭蓋の大きさは正常であるが、四肢長骨及び軟骨の長さが背骨と比較して短い胎児と定義していることから、「矮小児」は誤りであり、奇形に分類されない「小胎児」に記載を修正する。

機構はこの回答を了承した。

以上のことから、本薬単独投与において、同種同効薬にみられない新たな毒性の発現は認められず、本薬+レボドパ+カルビドパド/ベンセラジドの反復併用投与毒性試験においても、本薬の毒性の増強及び新たな毒性は認められなかった。しかしながら、レボドパの作用増強に関連する毒性が認められたことから、臨床使用において注意を要するものと考えられた。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) 製剤間での BA 比較及び生物学的同等性

海外において、BA に及ぼす製造法及び処方の違いの影響について、BA 比較試験及び生物学的同等性（以下、BE）試験により、本邦と同様の BE 試験の判定基準（ $C_{\max}$ 及び AUC に関し、比（試験製剤／標準製剤）の平均値の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内）を用いて検討された。

BE の評価については、本申請がブリッジングに基づくことを踏まえ、国内市販予定製剤と海外市販予定製剤の BE 試験、海外市販製剤と第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験の海外 2939033 試験、以下海外 33 試験等）で使用した製剤の BE 試験（海外 2939071 試験、以下、海外 71 試験）、海外第Ⅲ相試験で使用した製剤のバッチ間の BE 試験（海外 2939060 試験、以下、海外 60 試験）を中心に記述する。

1) 海外市販製剤（処方番号 200-55）と本剤の BE 試験

本剤は、海外市販製剤の 200-55 の 200mg 錠を基本処方とし、内核は 200mg 錠の半量処方、フィルム層も 200mg 錠と同一の組成（成分比率は若干異なる）で設計されており、国内の「含量が異なる経口固形製剤の BE 試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）」によると B 水準に該当する相違であったため、溶出試験成績より両製剤は生物学的に同等と判断された。

2) 本薬 200mg 錠の異なる処方間での BE 試験（海外 71 試験）

パイロットスケールで製造された 200mg 錠（処方番号 200-54）と実生産スケールで製造された 200mg 錠（処方番号 200-55：海外市販製剤）の BE が、健康成人を対象とした無作為化、2 剤 2 期のクロスオーバー法（休薬期間：7 日以上）による単回投与試験で検討された。外国人健康成人 25 例（男性 16 例、女性 9 例）に本薬 200mg 錠 1 錠が空腹時に経口投与され、有害事象のため投与中止された女性 2 例を除いた 23 例が解析対象とされた。各パラメータの処方番号 200-54 に対する 200-55 の比は、 $C_{\max}$ で 1.21（0.99～1.40）と同等性の基準を満たさなかったが、 AUC_{0-8} は 1.01（0.97～1.06）であり、基準を満たした。

なお、両製剤の製剤処方は、内核の成分・分量が同一で、フィルム層の着色剤（微量成分）の一部を別の着色剤に変更した違いしかなく、国内の「経口固形製剤の処方変更の BE 試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 67 号）」によると A 水準（BE 試験不要）に該当する処方変更であった。また、溶出試験において両製剤は生物学的に同等と判断される成績であった。

3) 本薬 200mg 錠の同一処方製剤の異なるバッチ間での BE 試験（海外 60 試験）

██████で製造した 200mg 錠（処方番号 200-54）の異なるバッチ間での BE 及び同一バッチ製剤を同一被験者に単回経口投与した時の薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動が、健康成人を対象とした無作為化、4 剤 4 期のクロスオーバー法（休薬期間：7 日以上）による単回投与試験で検討された。外国人健康成人（男性 16 例、女性 8 例）に本薬 200mg 錠 1 錠が空腹時に経口投与された。インフルエンザ様症状等のため投与中止とされた男性 2 例及び女性 3 例を除いた 19 例が解析対象とされた。バッチ番号 MTS03-T59-04 の錠剤を 4 期の試験日のうち 2 期で投与し、一方を MTS03-T59-04（A）、他方を MTS03-T59-04（B）と識別

し、(A)を試験製剤、(B)を標準製剤とした。その他の2期では試験製剤としてMTS03-U03-03及びMTS03-U04-03を投与した。各パラメータの標準製剤に対する試験製剤の比は、 $C_{\max}$ で1.03 (0.81~1.39) [試験製剤:MTS03-T59-04 (A)、以下同様]、0.96 (0.77~1.27) [MTS03-U03-03] 及び1.03 (0.84~1.39) [MTS03-U04-03]と同等性の基準を満たさなかったが、 AUC_{0-8} では1.01 (0.94~1.12) [MTS03-T59-04 (A)]、1.01 (0.92~1.10) [MTS03-U03-03] 及び0.98 (0.90~1.10) [MTS03-U04-03]であり基準を満たした。 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-8} に関する個体間変動(CV%)は56及び44%、個体内変動は43及び15%であり、個体間及び個体内の変動は AUC_{0-8} に比べ $C_{\max}$ で大きく、同一の製剤を2期にわたり同一の被験者に投与した場合においても $C_{\max}$ では同等性の基準を満たさなかった。

以上に加えて、XXXXXXXXXXで製造した100mg錠(処方番号100-2)とXXXXXXXXXXで製造した200mg錠(処方番号200-54)のBEが検討され、 $C_{\max}$ は同等性の基準を満たさなかったが、 AUC_{0-8} は基準を満たした(海外2939042試験)。100mg錠(処方番号100-1:1 バッチ及び処方番号100-2:2 バッチ)3剤3期のクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与した時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ には、製剤間で有意差は認められなかった(海外2939023試験)。

以上、国内外の主要な臨床試験で使用された100及び200mg錠の製剤間でのBEについては、200-55の200mg錠を介しての評価ではあるものの、本剤は、AUCについては海外の主要な試験で使用された製剤(100-2の100mg錠及び200-54の200mg錠)と同等と考えられたが、 $C_{\max}$ については同等性が確認できなかった。

<審査の概要>

申請者が、海外71及び60試験において、 $C_{\max}$ に関して製剤間又はバッチ間で同等性が確認できなかった理由として、 $C_{\max}$ の個体間及び個体内変動が大きいことを一因としていることから、機構は、海外71及び60試験の症例数設定の経緯を踏まえて、 $C_{\max}$ の評価について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外71及び60試験の実施前に行ったBE試験(海外2939039及び42試験)の成績から推定した $C_{\max}$ の個体間変動(CV%)は40及び65%、個体内変動は45及び30%であり、 $C_{\max}$ の同等性を示すための必要最低例数は32~80例で、パラメータ平均値の製剤間でのずれが5%以上の場合、少なくとも80例以上の例数が必要と考えられた。一方、AUCの同等性を示すためには最低10~14例以上が必要と考えられた。80例以上規模のBE試験の実施は困難であり、本薬の有効性には $C_{\max}$ よりもAUCが重要であると考えられたことから、海外60試験は、AUCの同等性を確認するために十分な例数(24例)で実施し、また、薬物動態パラメータへの個体内変動の影響をより正確に評価するため、同一製剤を同一被験者に2度投与した。なお、海外71試験は、製剤処方の変更もわずかであり、溶出試験成績も一致したことから、必ずしも必要ないと考えたが、本薬血中濃度推移の個体間及び個体内変動の原因も明確でないこと等も踏まえ、少なくともAUCについてヒトで同等性を確認するために例数を24例として実施した。

機構は、本薬の薬物動態と有効性の関連には $C_{\max}$ よりもAUCが重要であると考えた根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内ENTJ001試験及び海外293901/293903試験(以下、

海外 01/03 試験) の各試験内で、血漿中本薬濃度の対数と COMT 活性阻害の間にはほぼ直線的な関係がみられた。海外臨床試験成績に比べ国内臨床試験成績で COMT 阻害率が低い傾向がみられたが、日本人及び外国人ともに本薬 100 又は 200mg を患者に経口投与した際の C_{max} 付近(上記 3 試験での C_{max} の平均値の範囲は約 500~2,000ng/mL) では、血漿中本薬濃度と COMT 阻害の関係(濃度-反応曲線)は緩徐であり、本薬の C_{max} が仮に $\pm 20\%$ 変動した場合でも、COMT 活性阻害の変動幅は平均で $\pm 1.6\sim 2.7\%$ とわずかであったことから、BE 試験では C_{max} で約 21%の違いが見られたが、COMT 活性阻害の変動幅はわずかであると考えられた。また、本薬の有効性には、レボドパ服用後持続的に COMT を阻害しレボドパの消失を遅らせる(レボドパの $t_{1/2}$ の延長及び AUC の増大)ことが重要であることから、本薬の C_{max} より血漿中濃度推移全体の指標である AUCの方がより重要と考えられた。

機構は、本薬の血漿中濃度推移は、被験者によっては 2 峰性(単峰ではない推移)を示し、 C_{max} の個体内及び個体間変動が大きいため(「4. (ii) <審査の概要> (1)」参照)、本薬 C_{max} について同等性の基準を満たさなかったとの説明を了承した。さらに、本薬の有効性は、本薬の COMT 阻害作用を介して、併用されたレボドパの作用を持続又は増強させることにより発現することを踏まえると、 C_{max} について同等性の基準を満たさなかった点が国内外の臨床評価の比較検討に大きな影響を及ぼすものではないと判断した。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿タンパクへの結合及び血球分布

本薬のヒト血漿タンパク質への結合率は、検討した濃度範囲(終濃度: 0.4~200 μ g/mL)で 97.5~98.2%であり、濃度依存性はなかった。また、ヒト血清 Alb 及び α_1 -酸性糖タンパク質への結合率は、検討した濃度範囲(終濃度: 1~50 μ g/mL)で、99.4~99.7%及び 0~5.2%であり、血中において本薬は主に血清 Alb と結合することが示唆された。本薬のタンパク結合は、カルビドパ、ワルファリン、ジアゼパム、サリチル酸、フェニルブタゾン及び本薬の Z 体(異性化体)による置換を受けず、また、本薬はこれらの薬物のタンパク結合に影響を及ぼさなかった。

本薬の ^{14}C 標識体の血漿中での存在割合は 101~103%と算出され、検討した濃度範囲(終濃度: 0.01~10 μ g/mL)で血球にほとんど移行しないことが示唆された。

2) 本薬の代謝及び CYP 活性への影響

本薬のヒトにおける主代謝経路は、本薬及び Z 体のグルクロン酸抱合反応と考えられ、各種ヒト UGT 発現系 V79 細胞破碎物(UGT1A1、1A6、1A9、2B7 及び 2B15)に本薬(終濃度 10~500 μ mol/L)を添加したところ、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合体の生成割合が最も高かった。

CYP の特異的基質である ethoxyresorfin (CYP1A2、以下 CYP を省略)、coumarin (2A6)、tolbutamide (2C9)、mephenytoin (2C19)、dextromethorphan (2D6)、chlorzoxazone (2E1) 及び testosterone (3A) のヒト肝ミクロソームによる代謝に対する本薬の影響についての検討では、tolbutamide の代謝が抑制され、本薬は CYP2C9 を阻害することが示唆された (IC_{50} : 約 4 μ mol/L)。

(2) 健康成人における薬物動態/薬力学 (PK/PD)

本薬は、末梢でレボドパ代謝酵素である COMT を阻害し、レボドパの AUC を増大させることから、臨床薬物動態試験において、本薬、併用されたレボドパ及びカルビドパ、並びにレボドパの代謝物である 3-OMD の血漿中濃度が測定され、薬力学の指標として本薬による赤血球中 COMT 活性の阻害率（以下、COMT 阻害率）等が検討された。

1) 単回投与試験

① 国内 ENTJ001 試験

日本人健康成人男性 24 例に本薬 25、50、100、200、400 及び 800mg（各用量群 9 例）並びにプラセボ（3 例）を空腹時単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 1.5～2.4 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 193 ± 136 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 304 ± 118 、 497 ± 264 、 $1,188 \pm 830$ 、 $2,097 \pm 1,064$ 及び $3,614 \pm 1,526$ ng/mL）を示した。また、 AUC_{0-24} は 167 ± 61 、 553 ± 179 、 706 ± 278 、 $1,950 \pm 499$ 、 $3,750 \pm 840$ 及び $8,976 \pm 1,470$ ng·hr/mL、 $t_{1/2}$ は 1.3～1.8hr であった。血漿中 Z 体濃度は血漿中本薬濃度より低く、25mg 投与時には定量限界以下であったが、50～800mg 投与時では、血漿中本薬濃度とともに推移し、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は本薬の 6～7% 及び 3～8% であった。本薬及び Z 体の尿中排泄率は投与量の 0.1～0.2% 及び 0.1% 未満であり、本薬及び Z 体のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は 4.6～7.2% 及び 1.5～2.1% であった。

COMT 阻害率は、血漿中本薬濃度とともに推移し、最大阻害率到達時間は 1.3～2.4 時間、最大阻害率は、投与量の増加に伴い 21、30、35、42、53 及び 59% と増加した。

② 海外 01/03 試験

外国人健康成人男性 12 例に本薬 5、25、50、100、200、400 及び 800mg をそれぞれ、休薬期間を経て空腹時に単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 0.4～0.9 時間後に $C_{\max}$ （それぞれ 62 ± 25 、 324 ± 115 、 560 ± 192 、 $1,116 \pm 244$ 、 $1,808 \pm 763$ 、 $4,332 \pm 2,053$ 及び $7,284 \pm 2,667$ ng/mL）を示した。また、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 34 ± 7 、 161 ± 51 、 335 ± 74 、 724 ± 135 、 $1,646 \pm 279$ 、 $3,812 \pm 487$ 及び $8,388 \pm 796$ ng·hr/mL であったが、Z 体の $AUC_{0-\infty}$ は本薬の 4～6% であった。また、本薬 25mg を静脈内投与した時の $AUC_{0-\infty}$ （569 ng·hr/mL）より、本薬経口投与時の BA を算出すると 29～46% であった。各投与量群 12 例のうち 6 例で測定された COMT 阻害率は、すべての投与量で投与後 1 時間以内に阻害率は最大に達し、投与 8 時間後までにはほぼ投与前値まで回復した。各投与量における最大阻害率は 20、43、53、65、67、80 及び 85% であった。

③ 海外 293906 試験（以下、海外 06 試験）

外国人健康成人男性 8 例に本薬の ^{13}C 標識体 20mg の静脈内投与時の血漿中濃度を 3-コンパートメントモデルで解析した結果、定常状態分布容積（以下、 V_{ss} ）は 19.9L、全身クリアランス（以下、 CL_{tot} ）は 864 mL/min であった。また、本薬 100mg 経口投与後平均 0.9 時間で $C_{\max}$ （457 ng/mL）に達し、BA は 25% であった。静脈内及び経口投与後 48 時間までの尿中排泄率（本薬とグルクロン酸抱合体の合計）は、それぞれ 38 及び 13% であった。

④ 海外 293902/293922/2939083 試験（以下、海外 02/22/83 試験、参考資料）

外国人健康成人男性に本薬とレボドパ/カルビドパ製剤が単回併用投与された時のレボドパ、カルビドパ、3-OMD 等の血漿中濃度が測定された。

海外 293902 試験では、レボドパ/カルビドパ製剤（100/25mg）と本薬 0、50、100、200

及び 400mg を併用投与した時、レボドパの $C_{\max}$ (1,030~1,210ng/mL) は併用した本薬の用量により変動しなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2,340、2,830、3,020、3,330 及び 3,860ng·hr/mL であり、本薬の用量に応じて増加した。一方、カルビドパの薬物濃度は併用した本薬の用量によらず同様であった。3-OMD の $C_{\max}$ 及び AUC は本薬の用量に応じて減少した。

海外 293922 試験では、レボドパ/カルビドパ徐放製剤 (200/50mg) と本薬 0、100、200、400 及び 800mg を併用した時、レボドパの $C_{\max}$ はプラセボ併用時に比べ本薬 400mg 併用時で有意に高く、 AUC_{0-10} はプラセボ併用時と比べ本薬 200 及び 400mg 併用時で有意に高かった。また、カルビドパが検出可能であった最終サンプリング時間 t までの AUC (AUC_{0-t}) は本薬の用量に応じて減少し、本薬 400 及び 800mg 併用時にはプラセボ併用時と比べ有意に小さかったことから、高投与量の本薬投与はカルビドパの血漿中濃度を低下させる可能性が示唆された。

海外 2939083 試験では、用量及び用量比の異なるレボドパ/カルビドパ製剤 (50/12.5mg [用量比 4:1、以下同様]、100/10mg [10:1]、100/25mg [4:1]、150/37.5mg [4:1]、200/50mg [4:1]、250/25mg [10:1]) と本薬 200mg 又はプラセボを併用投与した時、レボドパ/カルビドパの用量及び用量比に関わらず、プラセボ投与群と比較して本薬投与群のレボドパ AUC は約 30~40%増加し、 $C_{\max}$ は減少した。

2) 反復投与試験

① 国内 CCOM998A 1101 試験 (以下、国内 1101 試験)

日本人健康成人男性 36 例 (各試験期の本薬群 9 例、プラセボ群 3 例) に、200 及び 400mg を反復経口投与したときの薬物動態及び COMT 阻害率を指標とした薬力学的効果が検討された。

第Ⅰ期及び第Ⅱ期では、それぞれ本薬 200 及び 400mg が、1 日目は単回、3 日目は 5 時間毎に 3 回、5 日目は 4 時間毎に 4 回投与された。2 及び 4 日目は休薬日とされた。第Ⅲ期では、本薬 400mg が 1 日 4 回 4 時間毎に 5 日間反復投与された。第Ⅰ期及び第Ⅱ期では、初回投与後に比べ反復投与後の $C_{\max}$ 及び AUC に顕著な累積は認められず、第Ⅲ期でもトラフ時血漿中本薬濃度に累積傾向は認められなかった。また、反復投与による COMT 阻害率への影響も認められなかった。第Ⅲ期 5 日目の最終投与 24 時間後までの総投与量に対する累積尿中排泄率は、本薬は 0.07%、Z 体は 0.02%、本薬及び Z 体のグルクロン酸抱合体は、9.4 及び 2.9%であった。

第Ⅰ~Ⅲ期の 1、3 及び 5 日目の血漿中本薬濃度と COMT 阻害率について、投与日毎の回帰分析で良好な相関 ($R^2=0.5386\sim0.7017$) が認められた。

② 海外 293904 試験 (以下、海外 04 試験)

外国人健康成人男性 24 例に本薬 100、200 及び 400mg を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与した時、いずれの投与量においても 1 日目と 10 日目の初回投与後における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は同様の値を示し、反復投与による大きな累積は認められなかった。血漿中本薬濃度に対する Z 体の割合は 4~6%であった。200 及び 400mg 投与時の 1 日目の初回投与 1 時間後の COMT 阻害率は 38 及び 42%であり、10 日目の初回投与 1 時間後では 28 及び 34%であった。

③ 海外 2939076 試験 (以下、海外 76 試験)

外国人健康成人男性 12 例に本薬 200mg を 2 時間毎に 1 日 8 回 (1 及び 6 日目) あるい

は10回(3～5日目)、6日間反復経口投与(2日目は休薬)し、1及び6日目の2回目投与時にレボドパ/カルビドパ(100/25mg)を併用した時、1及び6日目の8回投与後の本薬の C_{max} 及びAUCは同様の値を示し、また、トラフ時血漿中本薬濃度にも明確な累積傾向はみられなかった。投与0時間後のCOMT活性に対する1及び6日目のCOMT活性の変化率は、初回投与2時間後以降68～76%及び84～90%であり、最終投与4及び8時間後に90%以上となった。レボドパの薬物動態パラメータのうち、 t_{max} は1日目に比べて6日目で延長したが、AUC、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ に差はみられなかった。3-OMDのAUCは1日目に比べ6日目で小さい値を示したが、 C_{max} 及び t_{max} に差はみられなかった。カルビドパの薬物動態パラメータについては1日目と6日目で差はみられなかった。

3) 食事の影響

① 国内 ENTJ002 試験

日本人健康成人男性8例を対象に、本薬200mgを空腹時及び食後30分後に単回経口投与(休薬期間:7日間)した時、本薬の C_{max} (空腹時:1,360±876ng/mL、食後:1,164±523ng/mL、以下同様)、 AUC_{0-24} (1,887±692ng·hr/mL、1,783±394ng·hr/mL)、 t_{max} (1.8hr、1.7hr)及び $t_{1/2}$ (1.7hr、1.3hr)に、食事の影響は認められなかった。また、COMT阻害率も空腹時投与と食後投与で同様であった。

② 海外 293919 試験 (以下、海外 19 試験)

外国人健康成人男性8例に本薬200mgを空腹時及び食事開始15分後に投与した時の C_{max} 及びAUCに差は認められなかった。

4) 高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態

① 高齢者における薬物動態 (海外 2939045 試験、以下、海外 45 試験)

外国人高齢健康成人(65歳以上)16例(男性8例、女性8例)と若年健康成人(18～25歳)15例(男性8例、女性7例)に本薬200mg及びレボドパ/カルビドパ(100/25mg)を併用投与した時、本薬の C_{max} の平均値は、若年者に比べ高齢者で大きかったが、統計学的な有意差はなかった。本薬及びZ体のAUCは、高齢者と若年者で同様の値であった。レボドパ及び3-OMDのAUCは、若年者と比較して高齢者で大きかったが有意な差ではなかった。

② 腎機能障害患者における薬物動態 (海外 2939057 試験、以下、海外 57 試験)

外国人健康成人(腎機能正常群、クレアチニンクリアランス(以下、 CL_{cr})1.33mL/sec/1.73m²以上)7例及び腎臓機能障害患者28例(腎機能中等度障害患者(CL_{cr} :0.5～1mL/sec/1.73m²)12例、重度障害患者(CL_{cr} :0.1～0.5mL/sec/1.73m²)9例及び透析患者7例)に本薬25mgを静脈内投与した時、中等度及び重度障害患者における本薬のAUCは健康成人と比較して平均18%高かったが統計学的な有意差はみられなかった。一方、透析患者では57%高い値を示した。本薬200mgを経口投与した時、健康成人、腎機能中等度障害患者、重度障害患者及び透析患者の C_{max} は、1,104±453、2,219±1,382、1,205±483及び945±356ng/mLであり、 $AUC_{0-\infty}$ は、1,502±339、1,891±496、1,511±657及び1,860±455ng·hr/mLであった。中等度障害患者の C_{max} は健康成人と比較して約2倍と高かったものの、健康成人と重度障害患者及び透析患者の間には差は認められず、またAUC及び $t_{1/2}$ (1.18～2.18hr)は健康成人と中等度障害患者、重度障害患者及び透析患者で有意差は認められなかった。腎機能の低下は本薬の経口投与時の薬物動態に大きく影響しないと考えられた。

③ 肝機能障害患者における薬物動態（海外 2939058 試験、以下、海外 58 試験）

外国人健康成人 12 例及びアルコール性肝硬変を有する肝機能障害患者 10 例に本薬 25mg を静脈内投与した時、両群の AUC 及び $t_{1/2}$ に大きな差は認められなかった。一方、本薬 200mg を単回経口投与した時、健康成人及び肝機能障害患者の C_{max} は $1,418 \pm 1,048$ 及び $2,206 \pm 774 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $1,441 \pm 604$ 及び $2,817 \pm 1,091 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ と肝機能障害患者で有意に高く、肝機能障害患者では初回通過効果が低下し、薬物濃度が高くなった可能性が考えられた。

5) 薬物相互作用

本薬の投与は COMT により代謝されるエピネフリン及びイソプロテレノールの血中濃度に影響を及ぼさなかった（海外 293925 試験）。本薬及び moclobemide（MAO-A 阻害薬）をそれぞれ単独あるいは併用投与した時、血漿中ノルエピネフリン濃度及びエピネフリン濃度に違いは認められなかった（海外 2939047 試験）。また、本薬及びイミプラミン（ノルエピネフリン神経終末取り込み阻害剤）をそれぞれ単独あるいは併用投与した時、本薬の血漿中濃度に明らかな差は認められなかった（海外 2939056 試験）。外国人健康成人 14 例に、INR が 1.4～1.8 の範囲に維持される投与量のワルファリンを 1 日 1 回投与し、本薬 200mg 又はプラセボを 1 日 4 回 7 日間併用投与した時、ワルファリン S 体の C_{max} 及び AUC の比（本薬併用/プラセボ併用）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であったが、R 体の AUC の比の 90%信頼区間は 1.11～1.26 であり、本薬併用投与によるワルファリン AUC の若干の増加が示唆された。

(3) 患者における PK/PD

1) 単回投与

① 国内 1201 試験

日本人パーキンソン病患者 25 例（男性 17 例、女性 8 例）に、レボドパ/DCI 製剤（配合比は 10:1）と本薬 100 及び 200mg 又はプラセボを 3 期のクロスオーバー法（休薬期間：48 時間～2 週間）により単回併用投与した。本薬 100 及び 200mg 投与時の本薬の C_{max} は 873 ± 676 及び $1,903 \pm 1,222 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-4} は 979 ± 389 及び $2,246 \pm 880 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。レボドパの C_{max} はプラセボ併用と本薬併用で差は認められなかったが、AUC は本薬併用時に増大し、 $t_{1/2}$ は延長した。本薬 100mg に比べ 200mg で AUC が増大する傾向が認められた。3-OMD の AUC はプラセボ併用と比較して本薬 100mg 及び 200mg 併用投与で減少した。

② 海外 293926 試験（以下、海外 26 試験）

外国人パーキンソン病患者 22 例（男性 10 例、女性 12 例）に、レボドパ/DCI 製剤（配合比：2:1 又は 4:1）と本薬 50、100、200 及び 400mg 又はプラセボを 5 期のクロスオーバー法（休薬期間：1 週間±2 日間）により単回併用投与した。本薬 50、100、200 及び 400mg 投与時の C_{max} は、それぞれ 370 ± 178 、 667 ± 344 、 $1,161 \pm 667$ 及び $2,535 \pm 1,442 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-4} は 355 ± 117 、 678 ± 248 、 $1,564 \pm 616$ 及び $3,757 \pm 1,435 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。レボドパの AUC は、プラセボ投与時と比べて本薬の投与量の増加に伴い増大したが、200 及び 400mg 投与時で差はなかった。 $t_{1/2}$ は本薬投与で延長した（1.0hr→1.2～1.4hr）。 C_{max} に本薬投与による影響はみられなかった。3-OMD の AUC は本薬投与により減少した。本薬 50、100、200 及び 400mg 投与 1 時間後の COMT 阻害率は、21.3、29.4、37.8 及び 48.3%といずれの用量でも

プラセボ群に比べ有意に大きかった。

③ 海外 2201 試験

外国人パーキンソン病患者 31 例（男性 20 例、女性 11 例）に、レボドパ/DCI 製剤（配合比 10:1）と本薬 100 及び 200mg 又はプラセボを 3 期クロスオーバー法（休薬期間：3～15 日間）により単回併用投与した。本薬 100 及び 200mg 投与時の C_{max} は、それぞれ 705 ± 494 及び $1,352 \pm 648 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-4} は 835 ± 360 及び $1,787 \pm 618 \text{ ng-hr/mL}$ であった。レボドパの AUC はプラセボ投与と比べ本薬 100 及び 200mg 投与で増大し、100mg に比べ 200mg で AUC の増加が大きい傾向がみられた。 t_{max} 及び C_{max} に本薬投与による影響はみられなかった。3-OMD の AUC はプラセボ群と比較して本薬投与群で減少した。

その他、外国人パーキンソン病患者を対象に、レボドパ/カルビドパ又はレボドパ/DCI 製剤と本薬を単回併用投与した 3 試験、6- $[^{18}\text{F}]$ -フルオロドパ、カルビドパ及び本薬を単回併用投与し、6- $[^{18}\text{F}]$ -フルオロドパの線条体への移行を陽電子放射断層撮影像（PET imaging）により検討した 2 試験の成績が、参考資料として提出された。

2) 反復投与

海外 293912 試験（以下、海外 12 試験、参考資料 5.3.4.2-7）

外国人パーキンソン病患者 16 例（男性 11 例、女性 5 例）に、レボドパ/カルビドパ製剤と本薬 1,200mg（1 日 4～9 回に分割）を 8 週間併用投与した時、レボドパ/カルビドパ製剤の 1 日維持量（レボドパ量として $807 \pm 239 \text{ mg/日}$ ）は本薬の併用前の 1 日維持量（レボドパ量として $1,080 \pm 355 \text{ mg/日}$ ）より減量された。レボドパ/カルビドパ製剤の減量にもかかわらず、レボドパの 1 日平均血漿中濃度は本薬併用前（ $1,720 \pm 828 \text{ ng/mL}$ ）に比べ本薬併用後（ $2,118 \pm 1,192 \text{ ng/mL}$ ）に増大したが、本薬投与中止により低下した（ $1,442 \pm 938 \text{ ng/mL}$ ）。

その他レボドパ/カルビドパ又はレボドパ/DCI 製剤と本薬を反復併用投与した 2 試験が、参考資料として提出された。

3) 薬物相互作用

MAO-B 阻害剤との相互作用の検討（海外 2939035 試験）

外国人患者 13 例（男性 7 例、女性 6 例）に、レボドパ/ベンセラジド（200/50mg）、本薬 200mg 及びセレギリン 10mg 又はプラセボ（セレギリンのプラセボ）をクロスオーバー法により 1 日 3～4 回 14 日間併用投与した。本薬の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-t} はセレギリン併用に影響されなかった。レボドパの AUC は本薬併用投与により有意に増大したが、さらにセレギリンを併用しても影響は認められなかった。薬剤投与 1 時間後の赤血球 COMT 活性の阻害効果はレボドパ/ベンセラジドに本薬を併用投与することにより低下したが、本薬併用（阻害率 38%）と本薬及びセレギリン併用（同 36%）で同様であった。

4) 日本人と外国人の薬物動態比較

海外 2201 試験に比べ国内 1201 試験で本薬の血漿中濃度が高かった原因を検討するため、両試験で得られた C_{max} 及び AUC_{0-4} の投与量補正值の対数に対し、年齢、性別、体重及び人種を説明変数として、各因子 1 つを組み入れた 4 つのモデルで線形混合効果モデル解析を実施した。その結果、 C_{max} についてはいずれの変数も有意性を示さなかったものの、体重での影響が比較的大きく、外国人に比べ日本人で C_{max} が 26%大きい傾向が認められた。AUC に

については体重のみ有意な影響が認められ、外国人に比べ日本人で 22%大きい傾向があった。

＜審査の概要＞

機構における審査の概要は以下の通りである。

(1) 血漿中本薬濃度 (C_{max}) の個体間及び個体内変動について

機構は、血漿中本薬濃度が 2 峰性を示す原因について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験成績より、本薬は腸肝循環すること及び消化管部位で吸収速度に違いがあることが示唆されており、ヒトにおいてもこれらが要因となって 2 峰性を示すと考えられる。また、外国人健康成人男性を対象とした海外 19 試験では、本薬 200mg 錠の空腹時単回経口投与に加え、本薬溶液の空腹時単回経口投与及び単回静脈内投与が実施されたが、錠剤投与においてのみ 2 峰性が確認された。本薬の溶解度は酸性 (pH 1.2、0.015g/L) に比べて中性 (pH 6.8、2.1g/L) で高いため、本薬錠剤を経口投与した場合、溶解速度は消化管内の pH 変動の影響を受け、2 峰性を示すと考えられる。

機構は、本剤の投与回数は 1 日最大 8 回とされ、1.5～2 時間おきに投与される場合もあることから、本剤が繰り返し投与された時の本薬の C_{max} の変動幅、血漿中濃度推移及び本薬の C_{max} の変動幅が血漿中レボドパ濃度の推移に及ぼす影響について、血漿中本薬濃度に 2 峰性の推移や個体差が見られる点を踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血漿中本薬濃度の推移のパターンに 2 峰性の推移や個体間及び個体内変動が認められた国内 ENTJ001 及び 1201 試験の結果から、本薬を 1.5 時間おきに 1 日 8 回連続投与した場合の血漿中本薬濃度の推移について、重ね合わせ法によるシミュレーションを行った。国内 ENTJ001 試験では、本薬 25、50、100、200、400 及び 800mg の反復投与時の C_{max} は、それぞれ単回投与時の 1.09、1.52、1.37、1.61、1.59 及び 1.98 倍に増加し、国内 1201 試験では、本薬 100 及び 200mg の反復投与時の C_{max} はそれぞれ 1.42 及び 1.38 倍に増加した。両試験の成績から、反復投与時の C_{max} の投与量補正值は 2.72～35.1ng/mL/mg となり、本薬 100 及び 200mg を 1.5 時間毎に最大 8 回投与した場合の C_{max} の変動幅はそれぞれ 272～3,510ng/mL 及び 544～7,020ng/mL と予測された。また、8 回目投与終了後 24 時間で血漿中の本薬はほぼ完全に消失すると予測された。なお、健康成人男性を対象に実施された海外 76 試験では、本薬 200mg を 2 時間おきに 1 日 8 回あるいは 10 回 6 日間反復経口投与した時のトラフ時血漿中本薬濃度の推移に明確な累積傾向はなく、1 及び 6 日目の 8 回投与後の本薬の濃度推移にも累積傾向はみられず、 C_{max} は 184～2,543ng/mL (1 及び 6 日目を合わせた範囲) であった。本薬の C_{max} と血漿中レボドパ濃度の推移 (AUC 及び $t_{1/2}$) の関係については、パーキンソン病患者にレボドパ/DCI 製剤とプラセボ又は本薬を単回併用投与した国内 1201、海外 2201 及び 26 試験において、本薬の C_{max} (169～6,630ng/mL) と本薬投与後のレボドパの AUC の増加比及び $t_{1/2}$ 延長比の関係はほぼ平坦であったことから、本薬の C_{max} の変動は血漿中レボドパ濃度の推移に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) レボドパ濃度への影響について

機構は、本薬がレボドパの C_{max} を増加させず、AUC を増加及び $t_{1/2}$ を延長させる機序を尋ね

た。

申請者は以下のように回答した。COMT は様々な組織及び臓器に分布する細胞内酵素で、特に肝臓、消化管及び腎臓で活性が高いと報告されている (Pharmacol Rev 51: 593-628, 1999)。海外 12 試験において、カルビドパの投与量及び投与方法が、レボドパの経口投与時と静脈内投与時で異なることから厳密に比較することはできないものの、両投与方法間でレボドパの AUC の増加率や $t_{1/2}$ の延長の程度が同様であったことから、本薬とレボドパを併用した場合のレボドパの AUC 増大及び $t_{1/2}$ 延長は、主に本薬が体循環中のレボドパの COMT による代謝を阻害することにより生じることが示唆された。一方、レボドパ/DCI 製剤と本薬又はプラセボを併用投与した時のレボドパの t_{max} は、平均 0.61~1.08hr (国内 1201、海外 2201 及び 2201 試験) であることから、レボドパの C_{max} は体循環中での代謝よりも初回通過効果の影響を受けると推察される。レボドパの初回通過効果に対する本薬の COMT 阻害効果の影響はわずかであるため、レボドパの C_{max} に対する本薬併用の影響はわずかであると考えられる。

機構は、海外 22 試験において、高用量の本薬投与により血漿中カルビドパ濃度が低下する可能性が示唆されていることを踏まえ、本薬の用量増加に伴いレボドパの C_{max} がどのように変動するのか、レボドパ/カルビドパの配合比が異なる試験成績を比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。レボドパ/カルビドパ製剤を使用した 5 試験のうち、国内 1201 及び海外 2201 試験は 10 : 1 (レボドパ : カルビドパ、以下同様) の配合比、海外 26、17 及び 02 試験では、4 : 1 の配合比で、レボドパ投与量は国内 1201、海外 2201 及び 26 試験では患者毎に異なっていたが、海外 17 及び 02 試験ではそれぞれ一律 200/50mg 及び 100/25mg であった。これら 5 試験においては、本薬 800mg 投与によりレボドパ血漿中濃度のピークの遅れ (t_{max} の遅延) が比較的顕著であったが、本薬 400mg 以下の投与では、レボドパ/カルビドパ配合比の違いと血漿中レボドパ濃度の推移のパターンの間に明確な関連はみられなかった。また、各試験でのレボドパの C_{max} とその変化比 (プラセボ投与時に対する本薬投与時の比)、及びレボドパ/カルビドパ配合比とレボドパの C_{max} の変化比に明確な関連はみられなかった。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、本薬の投与量及び血漿中濃度がレボドパの投与量と血漿中濃度の関係に及ぼす影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 100mg を投与した時、レボドパの AUC_{0-4} の平均増加率は、国内試験で 16%、海外試験で 32 及び 20% (それぞれ海外 2201 及び 26 試験、以下同様)、200mg 投与では国内試験で 22%、海外試験で 38 及び 24%と、国内外で大きな差はなく、本薬の投与量、 AUC_{0-4} 及び C_{max} とレボドパの AUC_{0-4} 増加比の関係は比較的緩徐と考えられた。レボドパの投与量は患者毎に異なっていたが、レボドパの AUC_{0-4} の増加比は、レボドパの投与量に大きく依存しなかった。以上の結果から、本薬の投与量を 100mg から 200mg に増加した場合、有効性に大きな違いはなく、安全性についても、主な有害事象はレボドパに由来するジスキネジーであることから大きな違いはないと考えられる。

機構は、本薬 100mg 以上に増量してもレボドパの AUC の増加の度合いは大きくないため、200mg への増量の意義については専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい (「4. (iii) < 機構における審査の概略 > (4)」参照)。

(3) 国内外 PK/PD の比較について

機構は、①本薬の C_{max} 及び AUC と COMT 阻害活性の関係、②COMT 阻害活性とレボドパの C_{max} 及び AUC の関係、並びに③レボドパの C_{max} 及び AUC とジスキネジースコアの関係を整理した上で、国内外における本薬の有効性及び安全性を比較することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。①日本人及び外国人のいずれにおいても本薬の投与量の増加に伴い本薬の C_{max} 及び AUC は増大し、最大 COMT 阻害率及び阻害率－時間曲線下面積も増大する。COMT 阻害率はそれぞれの時点での血漿中本薬濃度と対応するものの、本薬 100 又は 200mg を経口投与した時の C_{max} 付近の比較的高い血漿中本薬濃度（約 500～2,000ng/mL）では阻害率は頭打ちの傾向であった（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1」参照）。②本薬の用量の増大に伴い、COMT 阻害率が増大するものの、臨床用量付近では、本薬の投与量、 C_{max} 及び AUC とレボドパの AUC の増大率（薬理学的効果）に関する用量－反応関係及び曝露－反応関係は緩徐であり、この薬力学的関係は民族間で類似した（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 5」参照）。③海外 26 試験では、ジスキネジースコアが上昇している期間はプラセボに比べ本薬投与群で延長したが、200～400mg の範囲では更に延長する傾向はなく、国内 1201 試験においてもジスキネジースコアが上昇している期間は、プラセボに比べ本薬併用で延長する傾向がみられたものの本薬 200mg に比べ 100mg で顕著であった。海外 2201 試験では、ジスキネジースコアに対する本薬投与の影響は明確ではなかった。これら 3 試験での検討より、ジスキネジーは脳内へ移行するレボドパ量の増大の結果生じると考えられ、血漿中本薬濃度ではなく、レボドパ濃度と直接関連すると考えられた。したがって、製剤や民族間での血漿中本薬濃度の違い（製剤間での約 21%の C_{max} の違い及び民族間での AUC の約 22～30%の違い）は、本薬の有効性及び安全性の比較に大きな影響を与えるものではないと考えられた。

機構は、本薬の血漿中濃度には、体重の差に起因すると考えられる国内外の相違は認められるものの、本薬の血漿中濃度、COMT 活性阻害作用及びレボドパの AUC の関係は国内外で類似しており、仮に臨床用量の本薬投与によるレボドパ AUC への作用に国内外差があったとしても、国内外における血漿中本薬濃度の違いほどの差は生じていないと判断した。また、国内外 3 試験における血漿中レボドパ濃度に対応してみられるジスキネジースコアの投与前値との差の推移は類似しており、本薬の PK/PD について国内外で類似していると判断した（「4. (iii) <審査の概要> (2)」参照）。

(4) 薬物相互作用について

機構は、薬物動態の観点から、本薬と併用が予想される抗パーキンソン病薬（レボドパ/カルビドパ製剤、レボドパ/DCI 製剤、ドパミン受容体作動薬、ドパミン放出促進剤、抗コリン剤、MAO-B 阻害剤、ノルエピネフリン前駆物質）との相互作用について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。レボドパ/カルビドパ製剤と本薬との相互作用として、高用量の本薬を併用した場合、血漿中カルビドパ濃度が低下する可能性が示唆されたが、臨床用量付近（本薬 100 及び 200mg）での併用では、カルビドパの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、高用量のレボドパ/カルビドパ製剤（300/75mg）との併用により、血漿中本薬濃度が低下する可能性がある。レボドパ/ベンセラジド製剤と本薬の併用がベンセラジド及び本薬の体内動態に及ぼす影響については検討されていない。本薬と併用する可能性のあ

るその他の抗パーキンソン病薬の中で、メシル酸ペルゴリドは主に CYP2D6 により、カベルゴリン及びメシル酸ブロモクリプチンは主に CYP3A4 により代謝されるが、本薬との併用により代謝を介する薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。塩酸タリペキソール、塩酸アマンタジン、塩酸トリヘキシフェニジル及びビペリデンについては代謝経路が不明であるため、薬物間相互作用の可能性について検討できなかった。抗コリン剤は胃酸分泌を抑制するため、消化管 pH を上昇させる可能性が報告されており、本薬の AUC が減少する可能性はあるものの（オメプラゾール併用で 13% 程度減少）、その影響の程度は大きくないと考える。MAO-B 阻害剤との相互作用については、海外 35 試験成績（添付資料 5.3.2.2-2）より、代謝を介する薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

機構は、薬物相互作用の有無については、市販後においても引き続き情報を収集する必要があると考えるが、現時点で薬物動態の観点からは臨床大きな問題となる相互作用が起こる可能性は低いと判断し、以上の回答を了承した。

(5) 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能が正常な健康成人に比べ約 2 倍となったことから、肝機能障害患者に対する本薬の用量調節及び用量に関する注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の有効性はレボドパ濃度の増加及び維持によって得られ、本薬自体では有効性を示さない。本薬 100mg 以上では本薬の AUC 及び C_{max} とレボドパの AUC 増加率との曝露－反応関係は緩徐であり、肝機能障害患者の血漿中本薬濃度が健康成人に比べ高くなったとしても有効性への影響は大きくない。一方、安全性については、肝機能障害患者と健康成人で有害事象の発現に大きな違いはなく、報告された有害事象はすべて軽度又は中等度であった。以上のことから、肝機能障害患者への国内での推奨用量 100mg/回投与については大きな問題はない。200mg への増量については、患者毎に検討を行い必要な場合のみに行うよう注意喚起していることから、肝機能障害患者での増量についても必要に応じて適切に行われるものと考えられる。また、肝障害又はその既往歴のある患者を慎重投与の項に示し注意喚起しており、さらなる注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、200mg への増量時の注意喚起等については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

提出された資料に基づき、機構が考える臨床データパッケージは下表のとおりであり、資料の概略を以下に示す。

3) 国内 1101 試験 (第 I 相試験 : 19■年 ■月~20■年 ■月、資料 5.3.3.1-3)

日本人健康成人男性を対象に、本薬の反復経口投与時の安全性、体内薬物動態及び COMT 活性が、プラセボ対照単盲検用量漸増試験で検討された。各期 12 名 (プラセボ群 3 例、本薬群 9 例) に、第 I 期では本薬 200mg を 1、3 及び 5 日目にそれぞれ 1、3 及び 4 回投与し (2 及び 4 日目は休薬)、第 II 期では本薬 400mg を同様に投与した。第 III 期では本薬 400mg を 1 日 4 回 5 日間反復投与した。36 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象は 1 例 (起立性低血圧、第 1 期 200mg 単回経口投与約 1 時間後) 認められたが、因果関係は関連なしとされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図において臨床上問題となる変動は認められなかった。

4) 国内 1201 試験 (第 II 相試験 : 20■年 ■月~20■年 ■月、資料 5.3.4.2-10)

Wearing-off 現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象に、本薬単回投与がレボドパの血中動態に及ぼす影響並びに安全性及び有効性を指標として、本薬の推奨臨床用量が、プラセボ対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験 (投与間隔 : 48 時間~2 週間) で検討された。レボドパ/DCI 製剤とともに、本薬 100 及び 200mg 並びにプラセボが各期で単回経口投与された。同意取得例 32 例のうち、治験薬が投与された 25 例が安全性解析対象集団とされた。中止例 1 例を除く 24 例 (A グループ (プラセボ→100mg→200mg) 8 例、B グループ (200mg→プラセボ→100mg) 8 例、C グループ (100mg→200mg→プラセボ) 8 例) が Full Analysis Set (以下、FAS) とされ、併用制限薬違反 2 例を除く 22 例が薬物動態における Per Protocol Set (以下、PPS) とされた。また、併用制限薬違反 3 例、タッピングテスト処置違反 1 例、タッピング及びジスキネジー評価ずれ 1 例を除く 19 例がタッピングテストの評価における PPS とされた。

主要評価項目である、4 時間のレボドパテスト中 15 分毎にタッピング回数/分を測定した時のタッピング回数に基づく ON 時間 (タッピング回数が投与前値と比較して 15%以上増加していた期間) は、プラセボ投与時 152.4±73.9 分 (平均値±標準偏差、以下同様)、100mg 投与時 129.5±78.0 分、200mg 投与時 148.4±59.1 分であり、本薬の有効性は認められず ($p=0.771$: 分散分析)、時期効果 ($p=0.009$: 分散分析) が認められた。タッピングテストの最大タッピング回数増加量においても同様に有効性は示されなかった。

安全性解析対象のうち、1 例 (症例 ph*-01) は本薬 100mg 投与前に中止となり、他の 1 例 (症例 gr*-04) は GCP 実地調査の結果、有害事象及び副作用のデータを除外したため、各投与群の解析対象例数は、プラセボ 24 例、本薬 100mg 23 例、本薬 200mg 24 例となった。有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は、プラセボ投与時 15 例 (62.5%) 33 件、100mg 投与時 18 例 (78.3%) 35 件、200mg 投与時 19 例 (79.2%) 49 件であり、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象として定位脳手術 1 例が認められたが、本薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、ジスキネジー (プラセボ : 9 件、100mg : 8 件、200mg : 5 件、以下同様)、血圧低下 (7 件、7 件、8 件)、心拍数減少 (2 件、5 件、4 件)、傾眠 (2 件、4 件、3 件)、尿変色 (1 件、2 件、5 件)、心拍数増加 (0 件、1 件、2 件)、幻覚 (0 件、0 件、1 件) 及び浮動性めまい (1 件、0 件、2 件) であった。なお、原資料紛失により症例削除とされた症例 gr*-04 では、ジスキネジー 2 件及び傾眠 1 件が発現し、すべて因果関係が疑われた。200mg 投与群の血圧低下 1 例は、重度 (臥位血圧 86/78mmHg) と判定されたが、経過観察にて消失した。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、血中クレアチンキナーゼ（以下、CK）増加（プラセボ群：1例、200mg群：1例）、血中尿素増加（200mg群：1例）、血中CRE増加（200mg群：1例）、血中ビリルビン増加（プラセボ群：1例、100mg群：1例、200mg群：1例）、血中血中アルカリホスファターゼ（以下、Al-p）増加（プラセボ群：1例、200mg群：1例）、血中LDH増加（プラセボ群：2例、200mg群：1例）、蛋白尿陽性（200mg群：1例）、血尿陽性（100mg群：1例）であった。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値は、いずれの投与時においても低下が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない心電図異常は、洞性徐脈（プラセボ群：2例、100mg群：1例、200mg群：1例）、心室性期外収縮（200mg群：1例）、第一度房室ブロック（200mg群：1例）、洞性不整脈（100mg群：1例）、不整脈（100mg群：1例）であった。

5) 国内 1203 試験（後期第Ⅱ相試験：20■年■月～20■年■月、資料 5.3.5.1-1~3）

Wearing-off 現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象に、本薬の有効性及び安全性が、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤（投与回数：1日3～8回）とともに、本薬 100 及び 200mg/回並びにプラセボが経口投与された。観察期は最長 4 週間、治療期は 8 週間、継続試験移行期は最長 4 週間とされた。同意取得例 389 例のうち 341 例が無作為化され、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 340 例（プラセボ：113 例、100mg：113 例、200mg：114 例、以下同様）が治験薬投与例とされ、全例が安全性解析対象例とされた。無作為化後の有効性評価が 1 回以上行われた症例の集団を FAS（112 例、113 例、113 例）とし、そのうち、主に投与期間が 4 週未満、コンプライアンス不良等の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる治験実施手順違反が確認された症例を除き、治験を完了した症例の集団を PPS（95 例、99 例、88 例）とし、PPS を有効性解析対象とした。

主要評価項目である、症状日誌に基づく 18 時間（6～24 時）の記録時間のうちの 1 日平均 ON 時間の投与前からの変化量（平均値±標準誤差）は、プラセボ群 0.5 ± 0.2 h、100mg 群 1.4 ± 0.3 h、200mg 群 1.4 ± 0.2 h であり、プラセボ群と比較して、200mg 群（ $p=0.0122$ ；t 検定、以下同様）、100mg 群（ $p=0.0107$ ）ともに有意に大きかった。FAS でも、プラセボ群 0.4 ± 0.2 h、100mg 群 1.4 ± 0.3 h、200mg 群 1.2 ± 0.3 h であり、PPS と同様に 200mg 群（ $p=0.0145$ ）、100mg 群（ $p=0.0081$ ）でプラセボ群との間に有意な差が認められた。なお、プラセボ群と各用量群の比較は閉検定手順により実施された。

副次評価項目については、UPDRS Part I、II（ON 時、OFF 時）及びⅢの各合計スコアの投与前後の変化量は、PPS、FAS いずれもプラセボ群との間に有意差が認められなかった（下表）。

表：UPDRS Part I～III <PPS>

	プラセボ群		E100mg 群		E200mg 群		変化量の投与群間差
	観察期 (n=89)	最終評価 (n=95)	観察期 (n=94)	最終評価 (n=99)	観察期 (n=81)	最終評価 (n=88)	変化量の差 (95%信頼区間) p 値
UPDRS Part I	1.0±1.3	0.9±1.3	0.9±1.3	0.7±1.2	1.2±1.7	0.9±1.5	E200 群-P 群：-0.1828 (-0.4035~0.0379) p=0.1040 E100 群-P 群：-0.0265 (-0.2391~0.1860) p=0.8060
UPDRS Part II (ON 時)	6.3±5.0	5.9±4.6	7.0±6.5	6.3±5.9	7.4±6.4	6.6±6.1	E200 群-P 群：-0.2407 (-1.0024~0.5211) p=0.5344 E100 群-P 群：-0.2254 (-0.9591~0.5082) p=0.5457
UPDRS Part II (OFF 時)	19.6±8.2*	18.5±8.3**	19.9±8.7	17.7±8.9	20.0±8.5	18.3±8.6	E200 群-P 群：-0.5090 (-1.5183~0.5003) p=0.3216 E100 群-P 群：-0.6074 (-1.5797~0.3650) p=0.2198
UPDRS Part III	23.4±14.5	20.7±13.7	22.6±13.0	18.6±13.4	25.0±13.5	20.3±12.7	E200 群-P 群：-1.4295 (-3.8936~1.0347) p=0.2544 E100 群-P 群：-0.6623 (-3.0356~1.7110) p=0.5831
UPDRS (Part I～ III の合計)	30.7±18.4	27.6±17.0	30.5±17.5	25.6±18.1	33.5±18.7	27.8±17.8	E200 群-P 群：-1.8530 (-4.6991~0.9932) p=0.2010 E100 群-P 群：-0.9143 (-3.6555~1.8269) p=0.5119

上記結果は平均値±標準偏差で要約した。

UPDRS Part I：精神機能、行動及び気分 UPDRS Part II：日常生活動作、UPDRS Part III：運動能力検査（スコアが低い方が改善を示す） E200：本薬 200mg、E100：本薬 100mg、P：Placebo、*：n=88、**：n=94

投与開始 8 週間後におけるレボドパ/DCI 製剤の 1 日投与量の投与前値からの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 -4.6±21.8mg、100mg 群 -4.9±20.8mg、200mg 群 -2.9±15.9mg であった。

安全性解析対象のうち、有害事象はプラセボ群 79/113 例（69.9%）、100mg 群 82/113 例（72.6%）、200mg 群 98/114 例（86.0%）に認められ、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（パーキンソニズムの増悪 2 件）、100mg 群 1 例（麻痺性イレウス 1 件）及び 200mg 群 7 例（胃不快感、食欲不振、心窩部不快感、脳梗塞、パニック障害、転倒、便秘増悪、不安増悪、幻覚、譫妄、血中 Na 減少、血中 K 減少及び血中塩化物減少各 1 件）に認められた。治験薬との関連が否定できなかった 4 例はすべて 200mg 群（脳梗塞、パニック障害、転倒を除く有害事象）であり、治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）はプラセボ群 42/113 例（37.2%）、100mg 群 59/113 例（52.2%）、200mg 群 83/114 例（72.8%）に認められ、主なもの（いずれかの投与群で 5%以上）は、便秘増悪（プラセボ群：2 例（1.8%）、100mg 群：12 例（10.6%）、200mg 群：14 例（12.3%）、以下同様）、ジスキネジー増悪（13 例（11.5%）、16 例（14.2%）、24 例（21.1%））、ジスキネジー（1 例（0.9%）、8 例（7.1%）、2 例（1.8%））、傾眠（1 例（0.9%）、7 例（6.2%）、6 例（5.3%））、着色尿（1 例（0.9%）、18 例（15.9%）、17 例（14.9%））であった。

治験薬との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常変動（本薬群で複数例）は、血中 CK 増加（プラセボ群：1 例（0.9%）、100mg 群：3 例（2.7%）、200mg 群：4 例（3.5%））、ALT 増加（プラセボ群：1 例（0.9%）、100mg 群：3 例（2.7%））、血中 LDH 増加（200mg 群：

3 例 (2.6%))、血中 K 減少 (200mg 群: 2 例 (1.8%))、白血球数増加 (200mg 群: 2 例 (1.8%)) であった。いずれの投与群においても、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に臨床的に意義のある変動は見られなかった。

治験薬との因果関係が否定できない心電図異常として、上室性期外収縮 (100mg 群: 1 例 (0.9%)、200mg 群: 1 例 (0.9%))、心室性期外収縮 (200mg 群: 1 例 (0.9%)) 及び狭心症 (200mg 群: 1 例 (0.9%)) が認められたが、いずれも軽度であり、特に処置を要することなく回復した。

6) 国内 1202 試験 (長期投与試験: 20■年■月～20■年■月 (中止例を除く全ての患者の投与後 2 年間の結果が得られた時点)、資料 5.3.5.2-1, -2)

国内 1201 試験に参加し、治験を終了した wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性が、非盲検試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤と同時に本薬が 100mg/回で投与され、投与開始 8 週間後から効果不十分かつ安全性に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、本薬は 200mg/回に増量可能とされた。治験期間は 1 年以上とされた。国内 1201 試験から 21 例が本試験に移行し、全例が安全性解析対象とされた。11 例が投与中止され、そのうち 5 例が有害事象 (一般臨床検査における異常値としての有害事象 2 例を含む) のためであった。8 例が 200mg/回へ増量された。

症状日誌に基づく起きている間の 1 日平均 ON 時間の変化量 (本試験の観察期と最終評価時の差) は、 1.6 ± 3.3 hr (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。

安全性解析対象のうち、有害事象が 21 例 (100%) に認められ、死亡例は 2 例みられた。症例 ph*04 (66 歳男性) は、100mg が 1 日 3 回投与され、投与 315 日後に肺炎のため死亡した。肺炎と本薬との因果関係は否定されたが、同時期に尿閉、ジスキネジー増悪、敗血症性ショック、悪性症候群及び急性腎不全をきたしており、敗血症性ショック以外は因果関係が否定されなかった。症例 gr*04 (59 歳男性) は、100mg の 1 日 6 回投与で投与開始され、投与 334 日後に被験者自身が運転中に交通事故で死亡し、因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は 6 例に認められ、尿閉、食欲不振、上腹部痛、食道炎、胃潰瘍及び筋硬直 (すべて同一症例に各 1 件) は因果関係が否定されなかった。

本薬との因果関係が否定できない有害事象は 19 例 (90.5%) に認められ、主なもの (3 例以上) は、ジスキネジー増悪 12 例、貧血 3 例、嘔気 3 例、便秘増悪 3 例、血圧低下 3 例、血圧上昇 3 例、血尿陽性 3 例、傾眠 3 例、浮動性めまい 3 例及び尿変色 3 例であった。

本薬との因果関係が否定できない主な臨床検査値異常変動 (本薬群で複数例) は、血尿陽性 3 例 (14.3%)、血中 CK 増加、血中 LDH 増加、血中尿素増加、白血球減少各 2 例 (9.5%) であった。本薬との因果関係が否定できない血圧及び脈拍数に関する有害事象は、血圧上昇及び血圧低下が各 3 例認められたが、いずれも処置を要することなく軽快した。

本薬との因果関係が否定できない心電図に関する有害事象は、第一度房室ブロック、洞性徐脈、上室性期外収縮及び心室性期外収縮が各 1 例に認められた。

7) 国内 1204 試験 (長期投与試験: 20■年■月～20■年■月 (第 2 回目中間集計データカットオフ日)、資料 5.3.5.2-3, -4)

国内 1203 試験に参加し、治験を終了した wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性が、非盲検試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤 (1 日投与回数: 3～8 回) と同時に、国内 1203 試験で本薬が投与された被験者には同じ

用量（100 又は 200mg/回）で、プラセボが投与された被験者には無作為に 100 又は 200mg/回で投与開始され、投与開始 4 週間後から治験責任医師等の判断により適宜増減可能とされた。投与期間は 1 年から最長 2 年間とされた。国内 1203 試験から 285 例（プラセボ群：93 例、100mg 群：101 例、200mg 群：90 例、国内 1203 試験では 200mg 群であったが有害事象のため国内 1204 試験を 100mg/回で開始した 1 例）が本試験に移行し、全例が安全性解析対象とされた。

症状日誌に基づく起きている間の 1 日平均 ON 時間の変化量（国内 1203 試験の観察期と最終評価時の差）は、症状日誌が評価可能な 278 例で 1.2 ± 0.2 hr（平均値 $\pm$ 標準誤差）であった。

安全性解析対象のうち、有害事象（臨床検査値異常変動含む）が 273/285 例（95.8%）に認められた。死亡例が 1 例みられた。症例 08-09（62 才女性）は、国内 1203 試験ではプラセボ群であり、本試験では 200mg/回 1 日 3 回で投与開始され、本試験開始 10 ヶ月後に結腸癌の肝転移が疑われ、本薬の投与が中止されたが、その 10 週間後に結腸癌及び肝転移のため死亡した。本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、66 例（23.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない事象は 26 例 33 件であり、複数報告されたものは、ジスキネジー増悪 3 例 4 件、幻覚 2 例 3 件、パーキンソニズムの増悪、体重減少、発熱及び悪性症候群各 2 例 2 件、妄想 1 例 2 件、並びに溺死、出血性十二指腸潰瘍、浮動性めまい、嘔気、アップダウン現象、腸捻転、攻撃性、運動過多症候群、単径ヘルニア、心不全、心膜炎、麻痺性イレウス、リビドー亢進、上腹部痛、傾眠、日常生活動作障害各 1 例 1 件であった。このうち投与中止を要した事象は 9 例 12 件であった。

有害事象による投与中止例は 43 例 56 件であった。このうち、本薬との因果関係が否定できない事象は 30 例 40 件であり、その内訳は、ジスキネジー増悪 9 件、幻覚 3 件、ジスキネジー、妄想、貧血、悪性症候群及び血小板減少各 2 件等であった。

本薬との因果関係が否定できない有害事象は、217 例（76.1%）に認められ、主な事象（5% 以上）は、ジスキネジー増悪 72 例（25.3%）、便秘増悪 42 例（14.7%）、着色尿 37 例（13.0%）、ジスキネジー 32 例（11.2%）、幻覚 25 例（8.8%）、傾眠 18 例（6.3%）、貧血及び嘔気各 16 例（5.6%）及びジストニー 15 例（5.3%）であった。

有害事象とされた臨床検査値異常変動のうち、本薬との因果関係が否定できない主なもの（2% 以上）は、血中 CK 増加 11 例（3.9%）、血中 Al-p 増加 10 例（3.5%）及び血中 LDH 増加 7 例（2.5%）であった。本薬との因果関係が否定できない血圧及び脈拍数に関連する有害事象は、血圧低下 2 例、血圧上昇、最高血圧低下及び心拍数減少各 1 例であった。

本薬との因果関係が否定できない心電図に関する有害事象は 6 例 8 件（心室性期外収縮 3 件、上室性期外収縮、不整脈、心電図 ST 部分下降、伝導障害及び心電図 QT 延長各 1 件）であった。

（2）海外臨床試験

1）海外 35 試験（第Ⅱ相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.2.2-2）

外国人パーキンソン病患者を対象に、レボドパ/ベンセラジドに加えて、セレギリンと本薬を併用したときの安全性と忍容性が、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験で検討された。試験期（Day1～42）にレボドパ/ベンセラジド（200/50mg、3～4 回/日）と同時に本薬が 200mg/回で投与され、試験期の第Ⅰ期（Day1～14）及び第Ⅱ期（Day29～42）

にセレギリン 10mg 又はプラセボが併用投与された。なお、Day15～28 にはプラセボが投与された。13 例（男性 7 例、女性 6 例）が組み入れられ、1 例が有害事象で投与中止されたため、12 例（男性 7 例、女性 5 例）が試験を終了した。13 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象のうち、有害事象は 11/13 例（コントロール（レボドパ/ベンセラジド）群：6 例、本薬＋プラセボ群：9 例、本薬＋セレギリン群：9 例、本薬＋プラセボ（wash out 期）群：9 例）に認められ、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は 2 例に認められ、1 例は浮動性めまい、頭部ふらふら感、不眠、下痢、悪心、軟便、胸痛及び関節痛が、他の 1 例は発熱、咳嗽、頭痛、浮動性めまい、食欲消失、排尿困難及び夜間頻尿失禁が認められた。主な有害事象は、浮動性めまい（コントロール群：1 例、本薬＋プラセボ群：4 例、本薬＋セレギリン群：3 例、本薬＋プラセボ（wash out 期）群：3 例、以下同様）、疲労（0 例、4 例、2 例、4 例）、頭痛（3 例、4 例、2 例、2 例）であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査について、治験薬に起因した臨床問題のある変動はみられなかった。バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、レボドパ/ベンセラジド単独投与時と比較して、本薬/プラセボ又は本薬/セレギリン併用時に、臥位又は立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が有意に低下したが、本薬/プラセボ併用時と本薬/セレギリン併用時に違いはみられなかった。脈拍数に臨床問題のある変化はみられず、心電図にも重篤な問題は認められなかった。

2) 海外 25 試験（第 I 相試験：19■■年■■月～19■■年■■月、資料 5.3.2.2-3）

外国人健康成人男性を対象に、カテコールアミン代謝及び血行動態に対する本薬とイソプロテレノール及びエピネフリンの相乗効果が、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバーで検討されたが、試験途中で 2 例の治験中止例が出現し、並行群間試験に変更された。本薬 400mg 又はプラセボを空腹時に経口投与し、その 30 分後にイソプロテレノール（0.5、1、1.5 及び 2 μ g/mL）又はエピネフリン（1.5、3、6 及び 12 μ g/mL）を 5 分ずつ増量しながら計 20 分間静脈内投与された。12 例が組み入れられ、第 I 期及び第 II 期で本薬を服用していた各 1 例が有害事象（心室性期外収縮）のため第 II 期の途中で治験が中止された。12 例全例が安全性解析対象とされた。

イソプロテレノール静脈内投与時の心拍数のベースラインからの最大変化は、本薬群で 39.5bpm、プラセボ群で 26.9bpm と両群とも増加したが、プラセボ群に比べて本薬群で有意に大きかった（ $p=0.0496$, t 検定）。エピネフリン静脈内投与時では、それぞれ 25.1 及び 13.8bpm であり、両群間に有意差はみられなかった。イソプロテレノール静脈内投与時の脈圧のベースラインからの最大変化量は、本薬群で 57.6mmHg、プラセボ群で 61.8mmHg、エピネフリン静脈内投与時では、それぞれ 45.9 及び 47.4mmHg であり、ともに増加したものの、両群間に有意差はみられなかった。

安全性解析対象のうち、有害事象は 12 例全例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象は動悸（プラセボ＋イソプロテレノール群：2/6 例、プラセボ＋エピネフリン群：2/6 例、本薬＋イソプロテレノール群：6/8 例、本薬＋エピネフリン群：3/8 例、以下同様）、インフルエンザ様症状（0/6 例、0/6 例、18 例、1/8 例）、精神的動揺（1/6 例、1/6 例、0/8 例、1/8 例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、本薬＋イソプロテレノール群で 2 例 3 件（動悸 1 例 1 件、インフルエンザ様症状 1 例 2 件）、本薬

+エピネフリン群で2例3件（心室性頻脈1例1件、インフルエンザ様症状1例2件）であった。臨床検査において、臨床上問題のある変化は認められなかった。

3) 海外 47 試験（第 I 相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.2.2-4）

外国人健康成人男性に対し、安静時及び運動時での本薬及び moclobemide の血行動態及びカテコールアミン代謝に対する相乗効果が、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験（休薬期間：72 時間）で検討された。プラセボ、moclobemide 150mg+プラセボ、本薬 200mg+プラセボ、本薬 200mg+moclobemide 150mg のいずれかが単回投与された。

13 例が組み入れられたが、有害事象のため 1 例が投与中止とされ、12 例が治験を完了した。13 例が安全性解析対象とされた。

安静時及び運動中（最大運動負荷時：脈拍数 170bpm）の心拍数、収縮期及び拡張期血圧は、いずれの投与群間においても有意差が認められなかった。安全性解析対象のうち、有害事象は 6/13 例（46.2%）12 件に認められ、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。主な有害事象（複数例に見られたもの）は、浮動性めまい（プラセボ群：1 例、本薬 200mg+プラセボ群：2 例）及び頭痛（プラセボ群：2 例、moclobemide+プラセボ群：1 例）であり、因果関係が否定できない有害事象は、4 例 5 件（腹部仙痛、心室性頻脈、浮動性めまい、軽度頭痛、疲労）にみられた。

臨床検査において、臨床上問題のある変化は認められなかった。

4) 海外 56 試験（第 I 相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.2.2-5）

健康成人女性に対し、安静時及び運動時の本薬及びイミプラミンの血行動態及びカテコールアミン代謝に対する相乗効果が、プラセボ対照無作為化単盲検 4 期クロスオーバー試験（休薬期間：最低 7 日間）で検討された。プラセボ、イミプラミン 75mg+プラセボ、本薬 200mg+プラセボ、本薬 200mg+イミプラミン 75mg のいずれかが単回投与された。

13 例が組み入れられたが、有害事象（悪心、疲労、浮動性めまい及び嘔吐）のため 1 例が投与中止とされ、12 例が治験を完了した。13 例が安全性解析対象とされた。

安静時及び運動中の収縮期及び拡張期血圧には、いずれの投与群間においても有意差が認められなかったが、心拍数は、イミプラミン群と本薬+イミプラミン群で同程度（10～18bpm）増加した。

安全性解析対象のうち、有害事象は 11/13 例（84.6%）45 件に、悪心（プラセボ群：0 件、イミプラミン群：3 件、本薬群：0 件、本薬+イミプラミン群 5 件、以下同様）、疲労（2 件、9 件、0 件、7 件）、浮動性めまい（0 件、1 件、0 件、2 件）、嘔吐（0 件、0 件、0 件、1 件）、口内乾燥（0 件、4 件、0 件、4 件）、口渇及び温感に対する忍容性の低下（0 件、0 件、0 件、1 件）、食欲減退（0 件、2 件、0 件、2 件）並びに頭痛（0 件、0 件、1 件、0 件）が認められた。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査において、Hb 及び Ht 値に頻回採血によると考えられる有意な減少が見られたが、その他の項目に臨床上問題となる変動は認められなかった。

5) 海外 57 試験（第 I 相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.3.2-1）

腎機能障害を有する患者及び外国人健康成人に対し本薬を静脈内投与及び単回経口投与した時の本薬の薬物動態が、無作為化 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：最低 7 日間）で検討された。10 時間絶食後に本薬 200mg 錠 1 錠が経口投与又は本薬 1mg/mL 溶液が 5mL/min で 5 分間かけて静脈内投与（計 25mg）された。

35 例（中等度腎機能障害患者：12 例、重度腎機能障害患者：9 例、透析患者及び健康成人：各 7 例）が組み入れられ、治験薬の投与を受けた 31 例（中等度腎機能障害患者：10 例、重度腎機能障害患者、透析患者及び健康成人各 7 例）が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象のうち、有害事象は、経口投与の中等度腎機能障害患者で 1/10 例（10.0%、鼓腸 1 件）、重度腎機能障害患者で 1/7 例（14.3%、頭痛 2 件）、健康成人で 3/7 例（42.9%、浮動性めまい、頭痛、尿検査異常各 1 件）認められた。静脈内投与の中等度腎機能障害患者で 3/10 例（30.0%、消化不良 2 件、失神、味覚倒錯、鼓腸各 1 件）、重度腎機能障害患者で 1/7 例（14.3%、頭痛 2 件）、透析患者で 1/7 例（14.3%、悪心 1 件）、健康成人で 3/7 例（42.9%、頭痛 2 件、浮動性めまい、鼓腸各 1 件）認められた。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図に、臨床上問題のある変動又は変化はみられなかった。

6) 海外 58 試験（第 I 相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.3.2-2）

外国人の肝機能障害患者及び健康成人に対し本薬を経口投与及び静脈内投与した時の本薬の薬物動態が、無作為化 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：7～10 日間）で検討された。10 時間絶食後に本薬 200mg 錠 1 錠が経口投与又は本薬 1mg/mL 溶液が 5mL/min で 5 分間かけて静脈内投与（計 25mg）された。

肝機能障害患者 10 例及び健康成人 12 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた 20 例（肝機能障害患者 10 例及び健康成人 10 例）が安全性解析対象とされた。

有害事象は、経口投与の肝機能障害患者で 9/10 例（90.0%）23 件、健康成人で 10/10 例（100%）16 件、静脈内投与の肝機能障害患者で 9/10 例（90.0%）26 件、健康成人で 7/10 例（70.0%）15 件認められた。主な有害事象は、便秘（経口投与：肝機能障害患者 1 件、健康成人 0 件、静脈内投与：肝機能障害患者 1 件、健康成人 0 件、以下同様）、下痢（経口投与：1 件、0 件、静脈内投与：2 件、0 件）、鼓腸（経口投与：0 件、4 件、静脈内投与：1 件、1 件）、尿検査異常（経口投与：9 件、10 件、静脈内投与：10 件、6 件）及び疲労（経口投与：2 件、0 件、静脈内投与：0 件、0 件）等であり、いずれも先行する試験でも報告されている事象であった。本薬投与との関連が否定できなかった事象は、経口投与では、頭痛、下痢、鼓腸及び尿検査異常、静脈内投与では、注射部位疼痛、注射部位反応、下痢、鼓腸及び尿検査異常であった。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。臨床検査において、投与後肝機能障害患者では、MCH 減少、 γ -GTP 低下及び血中 K 上昇がみられ、健康成人では、赤血球数減少、Hb 量減少、Ht 値減少及び血中 K（上昇）について、投与前後で変化がみられた。バイタルサイン及び心電図に、臨床上問題のある変動又は変化はみられなかった。

7) 海外 26 試験（第 II 相用量探索試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.4.2-1）

外国人パーキンソン病患者に対し本薬を単回投与した時の運動応答及びレボドパの薬物動態に及ぼす影響が、プラセボ対照無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー試験（休薬期間：7±2 日）で検討された。各期において、本薬 50、100、200 及び 400mg 又はプラセボをレボドパ/DCI とともに単回経口投与された。

22 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。3 例に治験実施計画書からの逸脱が認められたため、19 例が有効性解析対象とされた。

有効性の結果は、下表のとおりであった。

表：運動応答における ON 時間

項目		プラセボ	本薬			
			50mg	100mg	200mg	400mg
UPDRS	ON 時間 (分) ¹⁾	160±39	180±62 (-0.14~0.69)	183±59 (-0.08~0.76)	193±60 (-0.08~0.94)	187±58 (-0.04~0.79)
タッピングテスト	ON 時間 (分) ²⁾	77±57	106±77	93±72	139±88	128±77
歩行テスト	ON 時間 (分) ³⁾	79±62	82±83	80±79	127±102	90±89

数値は平均値±標準偏差、() はプラセボとの差の 95%信頼区間を示す。

- 1) UPDRS 運動機能の合計スコアがベースラインより 10%低下したときの時間
- 2) タッピングスピードがベースラインより少なくとも 15%を上回った時間
- 3) 歩行テスト時間がベースラインより少なくとも 20%短縮した時間

安全性解析対象のうち、有害事象は、21/22 例 (95.5%) 103 件認められ、プラセボ投与時 13 例 (59.1%) 17 件、50mg 投与時 14 例 (63.6%) 19 件、100mg 投与時 13 例 (59.1%) 25 件、200mg 投与時 15 例 (68.2%) 22 件、400mg 投与時 12 例 (54.5%) 20 件に認められた。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象(本薬群で複数件)は、疲労(プラセボ：6 件、50mg：4 件、100mg：6 件、200mg：6 件、400mg：2 件、以下同様)、腹痛(0 件、0 件、3 件、2 件、2 件)、頭部ふらつき感(1 件、2 件、2 件、1 件、1 件)、体位性低血圧(0 件、3 件、2 件、2 件、1 件)、悪心(0 件、2 件、2 件、2 件、3 件)であった。

臨床検査及び心電図において、臨床上問題となる変動はみられなかったが、バイタルサインにおいて、本薬投与により血圧がわずかに低下する傾向が認められた。

8) 海外 33 試験 (第Ⅲ相試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.5.1-4)

Wearing-off を有する外国人パーキンソン病患者を対象に、本薬 200mg/回投与の有効性及び安全性が、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤とともに、プラセボ又は本薬 200mg/回が経口投与されたが、本薬の 1 日最高投与量は 2,000mg (200mg×10 回)、レボドパ/DCI 製剤の投与回数は 1 日 10 回までとされた。治験期間は計 28～30 週間とされ、治験開始前のスクリーニング期 (2～4 週間)、治療期 (24 週間) 及び投与終了後の追跡調査期間 (2 週間) より構成された。

無作為化され、治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者 171 例が、Intention-To-Treat (以下、ITT) 集団 (プラセボ群 86 例、本薬群 85 例) とされ、有効性及び安全性解析対象とした。治験の組み入れ基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験を完了した集団が PPS (プラセボ群 56 例、本薬群 62 例) 集団とされた。PPS 集団から除外されたのは主にコンプライアンス不良、日誌紛失等の症例であった。

主要評価項目である、症状日誌に基づく 18 時間 (6～24 時) の記録時間のうちの 1 日平均 ON 時間 (投与前→投与後 (8、16、24 週時の平均)) は、ITT 集団ではプラセボ群 9.2±2.5hr (平均値±標準偏差、以下同様) →9.4±2.6hr、本薬群 9.3±2.2hr→10.7±2.2hr であった。変化量 (投与後－投与前) の群間差は 1.34hr (95%信頼区間：0.75～1.93) であり、統計学的な有意差が認められた (p=0.0002：投与前値を共変量、治療群を固定効果、施設を変量効果とした繰返し測定共分散分析、以下、共分散分析)。PPS 集団でも同様の結果が得られた。

国内 1203 試験の評価時期とあわせて、投与 8 週間後の 1 日平均 ON 時間の投与前からの変化量についても解析が実施され、プラセボ群で 0.3±0.2hr (平均値±標準誤差、以下同様)、本薬群で 1.4±0.2hr であり、本薬群 (p=0.0051：分散分析) で有意に大きかった。

副次評価項目である、UPDRS Part I、II 及び III について、各合計スコアの投与後の変化 (ITT 解析) は、以下の通りであった。

表：UPDRS (Part I～III) (ITT 集団)

	本薬群		プラセボ群		変化量の投与群間差	
	投与前	投与 24 週後	投与前	投与 24 週後	変化量の差 (E-P) (95%信頼区間)	p 値
UPDRS Part I	1.8±1.4 (n=85)	1.8±1.4 (n=82)	2.0±1.5 (n=86)	2.2±1.7 (n=86)	-0.25 (-0.56～0.06)	p=0.1063
UPDRS Part II	11.2±5.0 (n=85)	9.5±5.4 (n=82)	11.0±4.5 (n=85)	10.6±4.8 (n=85)	-1.36 (-2.17～-0.55)	p=0.0026
UPDRS Part III	25.5±13.1 (n=85)	22.0±13.7 ^a (n=82)	24.6±12.3 (n=86)	22.8±12.3 ^a (n=86)	-1.87 (-3.6～-0.14)	p=0.0364
UPDRS (I～III の合計)	38.5±16.8 (n=85)	34.1±17.7 (n=85)	37.4±15.8 (n=85)	36.3±16.6 (n=85)	-3.57 (-6.00～-1.13)	p=0.0070

表中の数値：平均値±標準偏差、E：本薬、P：プラセボ

a: 投与 8、16、24 週の平均

UPDRS I：精神機能、行動及び気分、UPDRS II：日常生活動作、UPDRS III：運動能力検査 (スコアが低い方が改善を示す)

レボドパの平均 1 日投与量 (投与前→投与後 (8、16、24 週時の平均)、以下同様) は、プラセボ群で 723.3±305.7mg/日→734.5±329.7mg/日、本薬群で 698.5±294.2mg/日→620.5±251.9mg/日であった。変化量の群間差は-91.57mg/日 (95%信頼区間：-127.52～-55.61) であり、有意差が認められた (p=0.0001：共分散分析)。また、レボドパの平均 1 日投与回数は、プラセボ群で 6.3±1.7 回/日→6.3±1.8 回/日、本薬群 6.1±1.7 回/日→5.8±1.6 回/日であった。変化量の群間差は-0.42 回/日 (95%信頼区間：-0.64～-0.20) であり、有意差が認められた (p=0.0011：共分散分析)。

安全性解析対象のうち、有害事象 (臨床検査値異常を含む) はプラセボ群 45/86 例 (52.3%)、本薬群 64/85 例 (75.3%) に認められ、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、本薬群で 8 例 (下痢、憩室炎、感覚異常性大腿神経痛、胸痛、呼吸困難、悪心、疲労、四肢痛、注意力障害、人格変化等)、プラセボ群で 11 例 (心筋梗塞、疼痛、パーキンソン病、胸痛、パーキンソニズム、兎径部痛、尿路感染、ON-OFF 現象等) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、プラセボ群 25/86 例 (29.1%)、本薬群 46/85 例 (54.1%) に認められ、主な事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は、浮動性めまい (プラセボ群 3 例 (3.5%)、本薬群 7 例 (8.2%)、以下同様)、ジスキネジー (1 例 (1.2%)、7 例 (8.2%))、運動過多 (3 例 (3.5%)、7 例 (8.2%))、不眠症 (2 例 (2.3%)、5 例 (5.9%))、下痢 (4 例 (4.7%)、14 例 (16.5%))、腹痛 (3 例 (3.5%)、8 例 (9.4%))、悪心 (6 例 (7.0%)、9 例 (10.6%)) 及び尿検査異常 (0 例 (0%)、9 例 (10.6%)) であった。

有害事象とされた臨床検査値異常変動は、Al-p 増加 (本薬群 1 例) 及び尿検査異常 (本薬群 9 例) のみであった。

いずれの群においても治験薬投与後の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に、臨床的に意義があると考えられた変動はみられず、有害事象とされた心電図異常も認められなかった。

9) 海外 44 試験 (第Ⅲ相試験：19■■年■■月～19■■年■■月、資料 5.3.5.1-5)

Wearing-off を有する外国人パーキンソン病患者を対象に、本薬 200mg/回投与の有効性及び安全性が、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤とともに、プラセボ又は本薬 200mg/回が経口投与されたが、レボドパ/DCI 製剤の投与回

数は1日4～10回とされた。治験期間は計30～32週間とされ、治験開始前のスクリーニング期（2～4週間）、治療期（24週間）及び投与終了後の追跡調査期間（4週間）より構成された。

ITT 集団 205 例（プラセボ群 102 例、本薬群 103 例）が、有効性及び安全性解析対象とされ、中止、コンプライアンス不遵守、投与開始時の日誌が不適当等の症例を除く 118 例（プラセボ群 56 例、本薬群 62 例）が PPS とされた。

主要評価項目である、症状日誌に基づく起きている間の ON 時間の割合（投与前→投与後（8、16、24 週時の平均））は、プラセボ群 $60.8 \pm 14.0\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様） $\rightarrow 62.8 \pm 16.8\%$ 、本薬群 $60.0 \pm 15.2\% \rightarrow 66.8 \pm 14.5\%$ であった。変化量（投与後－投与前）の群間差は 4.45%（95%信頼区間：0.93～7.97）であり、統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0163$ ：投与前値を共変量、治療群を固定効果、施設を変量効果とした繰返し測定共分散分析、以下、共分散分析）。

副次評価項目である、症状日誌に基づく 1 日平均 ON 時間は、プラセボ群 $10.3 \pm 2.5\text{hr}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様） $\rightarrow 10.7 \pm 2.8\text{hr}$ 、本薬群 $10.2 \pm 2.5\text{hr} \rightarrow 11.2 \pm 2.3\text{hr}$ であった。変化量の群間差は 0.58（95%信頼区間：-0.04～1.19）であり、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.0633$ ：共分散分析）。

安全性解析対象のうち、有害事象はプラセボ群で 91/102 例（89.2%）、本薬群で 97/103 例（94.2%）に認められた。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7 例、本薬群 20 例にみられた。本薬群で複数例に発現した事象は、浮動性めまい（2 例）、悪心（2 例）及び胸痛（2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）はプラセボ群で 60/102 例（58.8%）、本薬群で 85/103 例（82.5%）に認められ、主な事象（いずれかの投与群で 5%以上）は、浮動性めまい（プラセボ群 9 例（8.8%）、本薬群 17 例（16.5%）、以下同様）、ジスキネジー（30 例（29.4%）、49 例（47.6%））、振戦（8 例（7.8%）、2 例（1.9%））、パーキンソニズムの増悪（16 例（15.7%）、20 例（19.4%））、幻覚（2 例（2.0%）、7 例（6.8%））、不眠症（5 例（4.9%）、7 例（6.8%））、魔夢（3 例（2.9%）、7 例（6.8%））、便秘及び腹痛（2 例（2.0%）、6 例（5.8%））、悪心（4 例（3.9%）、11 例（10.7%））及び尿検査異常（0 例（0%）、30 例（29.1%））であった。

有害事象とされた臨床検査値異常変動（いずれかの群で複数例以上）は、尿検査異常（本薬群 32 例（31.1%））、白血球減少症（プラセボ群 1 例（1.0%）、本薬群 2 例（1.9%））及び高血糖（プラセボ群 2 例（2.0%）、本薬 1 例（1.0%））であった。

いずれの群においても治験薬投与後の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の平均値に、臨床的に意義があると考えられた変動はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象とされた心電図異常は 200mg 群で 2 例認められた。

10) 海外 34 試験（長期投与試験：19■年■月～19■年■月、資料 5.3.5.2-5）

海外 33 試験に参加し、治験を終了した wearing-off を有するパーキンソン病患者を対象に、レボドパ/DCI 製剤併用下での本薬の長期安全性及び有効性が、非盲検試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤とともに、本薬 200mg/回が経口投与されたが、本薬の投与回数は 1 日 10 回までとされた。投与期間は最低 36 ヶ月とされ、一部地域では 56 ヶ月とされた。

海外 33 試験から 132 例（本薬群 67 例、プラセボ群 65 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。36 ヶ月までに投与を中止した症例は、本薬からの移行群 25 例（37.3%）、プラセボからの移行群 29 例（44.6%）の計 54 例（40.9%）であり、主な投与中止理由は、死亡 6 例（本薬からの移行群 3 例、プラセボからの移行群 3 例、以下同様）、有害事象 19 例（9 例、10 例）、同意撤回 18 例（6 例、12 例）、治験実施計画書からの逸脱 7 例（4 例、3 例）であった。

安全性解析対象のうち、有害事象が 124 例（93.9%）に認められた。死亡は 8 例（肺炎 2 例、パーキンソン病、不整脈、呼吸窮迫、腎新生物、神経膠芽細胞腫及び熱傷各 1 例）に認められ、そのうち本薬との因果関係が否定できない死亡は肺炎 1 例及び腎新生物 1 例であった。重篤な有害事象は、54 例（本薬からの移行群 30 例（44.8%）、プラセボからの移行群 24 例（36.9%））に認められ、主な事象は、パーキンソニズム 15 件、幻覚 9 件、パーキンソン病 8 件、転倒 8 件、錯乱状態 6 件であった。投与を中止に至った有害事象は 19 例（14.4%）に認められ、主な事象（2 例以上）は、下痢 4 例、幻覚 3 例、ジストニー 2 例、腹痛 2 例であった。

本薬との因果関係が否定できない主な有害事象（5%以上）は、多汗 7 例（5.3%）、浮動性めまい 15 例（11.4%）、ジスキネジー 15 例（11.4%）、運動過多 9 例（6.8%）、パーキンソニズムの増悪 12 例（9.1%）、うつ病 8 例（6.1%）、幻覚 16 例（12.1%）、不眠症 10 例（7.6%）、便秘 7 例（5.3%）、下痢 10 例（7.6%）、腹痛 8 例（6.1%）、悪心 19 例（14.4%）、体位性低血圧 9 例（6.8%）であった。

11) 海外 54 試験（長期投与試験：19■■年■■月～20■■年■■月、資料 5.3.5.2-6）

海外 44 試験に参加し、治験を終了した wearing-off を有するパーキンソン病患者を対象に、レボドパ/DCI 製剤併用下での本薬の長期安全性及び有効性が、非盲検試験で検討された。レボドパ/DCI 製剤とともに、本薬 200mg/回が経口投与されたが、本薬の投与回数は 10 回までとされた。投与期間は最長 60 ヶ月（米国又はカナダでの販売承認を取得するまで）とされた。

海外 44 試験から 170 例（本薬群 82 例、プラセボ群 88 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。投与を中止した症例は、本薬からの移行群 57 例（69.5%）、プラセボからの移行群 67 例（76.1%）の計 124 例であった。主な投与中止理由は、死亡 8 例（本薬からの移行群 5 例、プラセボからの移行群 3 例、以下同様）、有害事象 42 例（19 例、23 例）、同意撤回 41 例（18 例、23 例）であった。

安全性解析対象のうち、有害事象が 168 例（98.8%）に認められた。死亡例は 8 例（嚥下性肺臓炎及び肺炎 2 例、肺腺癌 1 例、心停止 1 例、錐体外路疾患 1 例、突然死 1 例）に認められ、うち評価不能とされた肺炎 1 例を除く全てが本薬との因果関係なし又はほとんどなしとされた。重篤な有害事象は、82 例（48.2%）163 件認められ、主な事象は、淡蒼球切裁 14 件、錯乱状態 9 件、転倒 9 件、幻覚 8 件、うつ病 7 件、胸痛 7 件及び肺炎 7 件であった。投与中止に至った有害事象は 42 例（24.7%）64 件（錯乱 12 件、幻覚 9 件、ジスキネジー及びパーキンソニズムの増悪各 7 件、並びに浮動性めまい及びうつ病各 5 件等）認められた。

本薬との因果関係が否定できない主な有害事象（5%以上）は、ジスキネジー 74 例（43.5%）、パーキンソニズム増悪 37 例（21.8%）、幻覚 33 例（19.4%）、浮動性めまい 25 例（14.7%）、錯乱 22 例（12.9%）、不眠症及び悪心各 17 例（10.0%）、振戦、下痢及び体位性低血圧各 11 例（6.5%）、失調 10 例（5.9%）、ジストニー及び不安各 9 例（5.3%）、うつ病及び便秘各 15

例（8.8%）、尿検査異常 12 例（7.1%）、並びに鼓腸及び疲労 9 例（5.3%）であった。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、パーキンソン病治療における本薬の位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。パーキンソン病治療ガイドライン 2002（臨床神経学 42: 430-494, 2002）では、wearing-off 現象の発現時には、より持続的なドパミン受容体の刺激を図る目的で、MAO-B 阻害薬の追加やレボドパの増量又は頻回投与並びにドパミン受容体作動薬の追加併用又は増量が推奨されている。MAO-B 阻害薬の国内第Ⅲ相試験（医学の歩み 177: 157, 1996）では、wearing-off 現象の程度、OFF 時の重症度を wearing-off 現象の評価項目としていたが、これらの症状別改善度（中等度改善以上の症例の割合）において有効性は示されていない。ドパミン受容体作動薬を併用している多くの患者において wearing-off 現象が発現していることから、ドパミン受容体作動薬の追加併用や増量は wearing-off 現象に対して不十分と考えられ、副作用発現の問題もある。レボドパの増量については、頻回投与による服薬の煩雑さや血漿中レボドパ濃度の変動に伴うジスキネジー発現も問題となる。パーキンソン病治療ガイドラインでは、現在開発中と注釈した上で、レボドパの頻回投与の前に COMT 阻害剤の使用に言及している。海外のパーキンソン病治療ガイドライン（Neurology 56 (Suppl 5): S1-S88, 2001）では、治療初期のレボドパ維持量を 1 日 300～400mg とし、wearing-off 現象、ジスキネジー等の運動合併症発現リスクを考慮し、レボドパは効果発現に必要な最小用量にとどめるとともに治療早期からのレボドパとドパミン受容体作動薬との併用療法が推奨されている。wearing-off 現象に対する治療は、ジスキネジーの有無に拘らず、レボドパとドパミン受容体作動薬の併用療法の後に COMT 阻害剤の追加、その後にレボドパ増量・頻回投与することが推奨され、最後に外科的治療を考慮することとされている。

機構は、国内外ガイドラインを踏まえた本薬に関する申請者の説明は妥当であり、本薬は新たな作用機序によるパーキンソン病治療薬であり、パーキンソン病治療の選択肢を広げる意義があるものと判断する。

(2) 海外臨床成績の外挿可能性について

本申請は、ブリッジング戦略に基づき申請されたもので、申請者は、以下のような検討を行い、海外臨床試験成績を利用可能と考えたとしている。

パーキンソン病の診断基準、有病率、治療指針は日本と海外でほぼ同じであった。

国内外の健康成人及び wearing-off を有するパーキンソン病患者における本薬の PK/PD 比較からも、製剤や民族間での血漿中本薬濃度の違いは、本薬の有効性及び安全性を評価する上で大きな影響を与えるものではないと考えられた（「4. (ii) <審査の概要> (3)」参照）。

国内 1203 試験及び海外 33 試験の成績を比較すると、本薬 200mg 群の ON 時間延長効果は両試験で類似し、いずれもプラセボ群との比較で有意差が認められた。ON 時間割合、OFF 時間に対する効果についても試験間で違いは認められなかった。ON 時間の変化に関する各背景因子による部分集団の検討より、本剤の ON 時間延長効果は、年齢、性別、体重、レボドパ/DCI 製剤の種類等の主な因子によっても影響を受けないことが示された。

国内外の短期・長期投与試験の有害事象発現頻度、程度及び種類について比較した結果、副作用の発現率については国内外で違いがみられたが、発現した副作用の多くは、国内外ともドパミン作動性の副作用又は進行期パーキンソン病患者で同様によくみられるものであり、日本人特有の事象はなかった。重症度別、背景因子別の有害事象、重篤な有害事象及びその他の安全性評価項目でも国内外で異なる傾向はみられなかった。長期投与時の安全性データに関しても、短期投与時にも認められたものの他、レボドパ等のパーキンソン病治療薬に一般的に認められている事象あるいは原疾患の進行に伴う事象で、日本人に特有の事象はなかった。以上より、国内外で本薬の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられた。

機構は、本薬の薬物動態（「4. (i) (ii)」参照）に関して、本薬の血漿中濃度には、体重の相違に起因すると考えられる国内外の差が認められるものの、臨床用量の本薬投与がレボドパのAUCに与える影響は、国内外で大きな差異は認められておらず、また、ブリッジング及びブリッジング対象試験について、試験の組入れ患者の Hoehn&Yahr の重症度やレボドパ/DCI 製剤の投与回数、OFF 時間等に若干の違いはあるものの、ブリッジング成立の可否に関わる重大な問題はないと考える。なお、海外の用量設定の根拠とされた海外 26 試験と同様なデザインで実施された国内試験 1201 試験では本薬の臨床的な有効性が示されなかった点、ブリッジング試験とされた国内 1203 試験では 2 用量（100 及び 200mg）の検討が行われたのに対し、ブリッジング対象試験とされた海外 33 試験では 1 用量（200mg）のみの検討が行われたため、国内外での用量反応関係の厳密な比較が困難である点については、それぞれ「(3) 有効性とその評価方法の妥当性について」の項及び「(4) 用法・用量について」の項に示すような評価検討を行った。

(3) 有効性とその評価方法の妥当性について

初期の用量探索を目的とした海外 26 試験では、「タッピングテストによる ON 時間」を有効性評価項目としたプラセボ対照クロスオーバー試験で本薬の有効性が示されたものの、海外 26 試験と同様のデザインで実施した国内 1201 試験では、本薬の有効性は示されず、時期効果が認められたことから、機構は、試験デザインの妥当性及び国内外の試験成績の差異について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 26 試験及び国内 1201 試験は、ともに本薬の薬力学的効果の検討（血漿中レボドパ濃度の検討）を主目的とした臨床薬理試験であることから、クロスオーバー法を用いた。臨床症状の評価指標として海外 26 試験では、タッピングテスト、UPDRS 運動能力検査、walking test、ジスキネジースコアを採用した。国内 1201 試験では海外 26 試験で用いられた指標のうちタッピングテスト（主要評価項目）とジスキネジースコア（副次的評価項目）を採用した。国内 1201 試験でタッピングテストを主要評価項目として採用した理由は、容易に実施可能であること、海外 26 試験で延長効果が認められたこと、及び血漿中レボドパ濃度の推移と比較的密接な関係があるとの報告があること（Clin Neuropharmacol 13: 19-28, 1990、Neurology 44: 1287-1292, 1994）であった。タッピングテストは比較的症状が重い患者での薬効評価に適していると考えられたが、国内 1201 試験では「午前中に wearing-off 現象が認められる患者」を選択基準に規定した以外、パーキンソン病の重症度に関する基準は設定しておらず、目標症例数の設定において、タッピングテストによる薬効検出は考慮していなかった。また、国内 1201 試験では、タッピングテストにおいて、テストに対する学習効果と考

えられる時期効果が認められているが、国内 1201 試験、海外 26 試験ともに、計画時に学習効果は想定しておらず、タッピングテストの練習期は特に設けなかった。このように、国内 1201 試験は選択基準、被験者数、タッピングテスト実施方法について、タッピングテストで薬効を検出するための十分な設定を行っていない。しかし、レボドパの AUC を指標とした検討では、国内 1201 試験と海外 26 試験で類似した結果が得られていること、本薬の ON 時間延長効果をより適切に評価できる症状日誌を主要評価項目とした国内 1203 試験で ON 時間延長効果が認められ、かつ、その ON 時間変化量は海外 33 試験と類似していたことより、探索的試験である国内 1201 試験においてタッピングテストで本薬の効果が検出されなかったことが、ブリッジングを成立させる上で障害にはならないと判断している。

機構は、探索的な試験において「タッピングテストにおける ON 時間」を有効性評価項目とすることを否定するものではないが、国内 1203 試験及び海外 33 試験において評価項目とされた患者の症状日誌に基づく日中の「ON 時間」の評価は、パーキンソン病の治療においてより臨床的意義のある評価であり、本薬の臨床評価としてより妥当な有効性評価項目であると考えている。よって、本薬の有効性に関し、国内 1203 試験、海外 33 試験の結果から評価することに大きな問題はないと判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、ブリッジング試験と位置付けられた国内 1203 試験とブリッジング対象試験とされた海外 33 試験において、ドパミン製剤投与回数に関する組み入れ基準が一部異なっていたが、国内と同様の組み入れ基準（レボドパ/DCI 製剤 3～8 回/日）に該当する外国人患者群の臨床試験成績が国内臨床試験成績と異ならないのか説明を求めた。

申請者は、海外 33 試験の ITT 解析対象例について、国内 1203 試験と同様に観察期におけるレボドパ/DCI 製剤の投与量がレボドパとして 1 日 300mg 以上、かつ、投与回数 3～8 回の患者による部分集団解析を実施して検討したところ、両試験でみられた本薬の有効性は類似していたと説明した。

表：国内 1203、海外 33 試験における ON 時間延長効果の比較
(レボドパ 1 日投与量 300 以上、かつ 1 日投与回数 3～8 回の症例)

		国内 1203 試験 (FAS)			海外 33 試験 (ITT)	
	投与群 (8 週評価例数)	プラセボ (n=107)	E100mg (n=106)	E200mg (n=110)	プラセボ (n=86)	E200mg (n=85)
観察期	平均値±SD	8.2±1.9	8.0±2.1	8.3±2.3	9.2±2.5	9.3±2.2
治療期 8 週時 ^{a)}	平均値±SD	8.6±2.6	9.4±2.8	9.5±2.8	9.5±2.9	10.6±2.4
変化量 (治療期－観察期)	平均値±SE	0.4±0.2	1.4±0.3	1.2±0.3	0.3±0.2	1.4±0.2
変化量の群間比較 ^{b)} (E－P)	平均値±SE (95%信頼区間) 検定結果	—	0.97±0.33 (0.32～1.62) p=0.0036	0.82±0.33 (0.18～1.46) p=0.0126	—	1.20±0.37 (0.42～1.98) p=0.0051

E:本薬, P:プラセボ ON 時間の単位は hr

a) 治療期 8 週時：国内 1203 試験、海外 33 試験ともに 8 週時の LOCF データ（国内 1203 試験は最終評価時データ）

b) 国内 1203 試験では投与群を因子とした分散分析、海外 33 試験では投与群を固定効果、施設、施設×投与群の交互作用を変量効果とした分散分析

機構は、申請者が提示した解析結果から、国内外における本薬の有効性に大きな差異はないと考える。200mg/回投与については国内 1203 試験及び海外 33 試験の両試験においてプラセボに対する優越性が示されており、また、国内 1203 試験において海外 33 試験と同程度の ON 時

間の延長が認められていることから、海外臨床試験成績の外挿は可能と考える。なお、国内 1203 試験では 100mg/回投与についても検討されているが、平均 ON 時間の投与前からの変化量 (PPS) が、プラセボ群の 0.5 ± 0.2 hr (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) に対して、100mg 群 1.4 ± 0.3 hr、200mg 群 1.4 ± 0.2 hr であり、ともにプラセボ群と比較して有意に大きく、国内パーキンソン病患者における wearing-off 現象の ON 時間の延長効果は示されていることから、本邦において 1 回 100mg も有効な用量であると判断した。

また、国内臨床試験では、本薬はレボドパ/DCI 製剤 (投与回数：3～8 回/日) と併用投与されると規定され、8 回/日投与群で ON 時間延長が認められていること、安全性に関しても 8 回/日投与において特段の問題は認められていないことから、機構は 1 日 8 回までの本薬投与は妥当と判断した。

機構は、国内長期投与試験 (国内 1202 及び 1204 試験) における 1 回 100mg で投与を開始しその後 200mg に増量された症例について、増量する直前の ON 時間及び 200mg/回で継続投与した後の最終評価時の ON 時間を比較し、1 回 100mg から 200mg への増量効果について説明をするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。1 回 100mg で投与開始した 165 例中 56 例で評価期間中に 1 回以上 200mg への増量が行われ、増量理由は「効果不十分・効果減弱・症状不変のいずれか」が 30 例、「さらなる効果を期待して」が 10 例、「OFF 延長、パーキンソン病悪化などの有害事象」が 7 例、「薬物調節のため」が 6 例、「パーキンソン病悪化」、「改善の余地ありとの医師判断」、「規定の用法に是正」が各 1 例であった。増量前後で症状日誌が評価可能であった 42 例中 26 例 (61.9%) において増量後に ON 時間の延長 (0.2～6.3hr) がみられ、うち 15 例 (35.7%) では 1 時間以上の ON 時間延長がみられた。15 例中、最終評価時も 1 回 200mg による治療が行われた被験者は 11 例で、増量直前の ON 時間と比べ最終評価時も 1 時間以上の ON 時間延長がみられた被験者は 9 例であった。この 9 例中、初回増量後から最終評価時までの服薬日数が 365 日を超え、かつ評価期間中にレボドパ/DCI 製剤の増量、投与回数の増加がなかった被験者は 3 例で、効果不十分を理由に 200mg へ増量した被験者は 2 例であった。以上より、本薬 1 回 100mg 投与で十分な ON 時間延長が得られない場合は 1 回 200mg に増量することにより、患者によっては治療効果が得られる場合もあると考える。

長期投与試験において 200mg への増量により ON 時間が短縮している症例も認められているため、機構は、増量が有効と思われた症例とそれ以外の症例の背景因子の差異を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。増量後の ON 時間延長例と非延長例での背景因子の比較の結果、ON 時間延長例ではレボドパ 1 日投与量、投与回数が低い傾向がみられ、ON 時間非延長例ではレボドパ 1 日投与回数が 4 回以上の被験者の割合が高く、また MAO-B 阻害剤非併用の被験者の割合も高い傾向を示したものの、ON 時間延長例 26 例、ON 時間非延長例 16 例と検討症例数が少ないため、増量効果を期待できる患者を背景因子から特定することはできなかった。

機構は、国内 1203 試験において、パーキンソン病患者における wearing-off 現象の ON 時間の延長効果が示されたことから、1 回 100 及び 200mg は有効な用量であると判断した。海外の 1 回用量設定試験である海外 26 試験において、プラセボに対する臨床効果が 200mg でほぼ最大になることが示唆されたことを考慮すると、国内における有効性に関する用量反応関係につ

いては1回100mgから200mgでほぼ最大になっている可能性がある。また、1回200mgへの増量後にON時間延長がみられた症例は存在するが、増量効果がみられた症例の背景因子は明確でない。安全性の観点からは、国内で用量依存的に有害事象発現率が増加しており、特に本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も国内1203試験では200mg投与群で多く見られている。以上より、国内臨床試験に基づき、本薬のリスク/ベネフィットについて検討した結果、国内推奨用量を1回100mgとし、100mgが効果不十分でかつ安全性に問題のない症例においては注意深く200mgへの増量を検討することを可能とすることが妥当と考える。用法・用量に関しては、専門協議の議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 効能・効果について

機構は、症状日誌によるON時間を主要評価項目とした国内1203試験で本薬のON時間延長効果が認められているものの、少なくとも国内においては、wearing-off現象を有さないパーキンソン病患者における有効性及び安全性は評価されていないこと、国内1203試験ではUPDRS Part I、II及びIIIについての有効性は示されていないことなどから、wearing-off現象を有する患者を本剤の投与対象とすべきと判断した。申請効能・効果である「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善」は基本的に妥当であると考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 安全性について

1) 200mg/回投与の安全性について

機構は、国内1203試験において、因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群37.2% (42/113例)、100mg群52.2% (59/113例)、200mg群72.8% (83/114例)と、用量依存的に増加していること、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が、国内1203試験では200mg投与群のみに4例（胃不快感、食欲不振、心窩部不快感が1例、便秘増悪、不安増悪が1例、幻覚、譫妄が1例、血中Na減少、血中K減少、血中塩化物減少が1例）認められていることから、用量依存的に増加する主な有害事象及び副作用を提示した上で、増量時に注意すべき事項について説明するよう求めた。

申請者は、国内1203試験において、100mg群又は200mg群の有害事象あるいは副作用の発現率がプラセボ群に比べて3%以上高いものを示した上で、以下のように回答した。100mg群に比べ200mg群で有害事象あるいは副作用の発現率が増加したものは貧血、便秘増悪、下痢、上腹部痛、胃不快感、転倒、血中CK増加、ジスキネジー増悪、頭痛、不眠増悪で、これらの事象のうち100mg群に比べ200mg群で副作用の発現率が3%以上高いものは胃不快感、ジスキネジー増悪であった。これらは、レボドパ/DCI製剤の副作用としても報告されており、本薬のレボドパ作用増強による発現と考えられる。ジスキネジー増悪に対しては、レボドパ/DCI製剤の減量を必要とする場合が多かったものの、減量したほとんどの被験者で治験の継続が可能であった。また、国内継続投与試験では、1回200mgへの増量直後（増量後1週以内）に治験薬の投与中止を要したジスキネジー増悪が1例、治験薬の減量を要したジスキネジーが1例みられた。以上より、本薬200mgへの増量時には、本薬によるレボドパ作用増強に伴うジスキネジー増悪などが発現する可能性があり、200mgへの増量に際しては、患者を十分観察

して有害事象発現に注意する必要があると考える。

表：国内 1203 試験における用量依存的な有害事象及び副作用の一覧

事象名 (PT)	プラセボ (113 例)		E100mg (113 例)		E200mg (114 例)	
	有害事象 N (%)	副作用 N (%)	有害事象 N (%)	副作用 N (%)	有害事象 N (%)	副作用 N (%)
貧血	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	6 (5.3)	5 (4.4)
便秘増悪	2 (1.8)	2 (1.8)	17 (15.0)	12 (10.6)	19 (16.7)	14 (12.3)
下痢	3 (2.7)	0	6 (5.3)	3 (2.7)	8 (7.0)	3 (2.6)
上腹部痛	0	0	3 (2.7)	2 (1.8)	4 (3.5)	3 (2.6)
胃不快感	0	0	1 (0.9)	0	4 (3.5)	4 (3.5)
転倒	2 (1.8)	0	4 (3.5)	0	7 (6.1)	0
血中 CK 増加	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.5)	3 (2.7)	7 (6.1)	4 (3.5)
ジスキネジー増悪	14 (12.4)	13 (11.5)	16 (14.2)	16 (14.2)	24 (21.1)	24 (21.1)
傾眠	3 (2.7)	1 (0.9)	8 (7.1)	7 (6.2)	7 (6.1)	6 (5.3)
ジスキネジー	1 (0.9)	1 (0.9)	8 (7.1)	8 (7.1)	2 (1.8)	2 (1.8)
頭痛	1 (0.9)	0	5 (4.4)	2 (1.8)	4 (3.5)	3 (2.6)
不眠増悪	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (4.4)	2 (1.8)	6 (5.3)	4 (3.5)
着色尿	1 (0.9)	1 (0.9)	18 (15.9)	18 (15.9)	18 (15.8)	17 (14.9)

E:本薬

機構は、国内 1203 試験及び国内長期投与試験と海外のプラセボ対照試験及び長期投与試験における本薬の有害事象及び副作用を比較検討した上で、国内での発現率が高かった事象、特に 200mg 投与時に国内外で差異が認められた事象はなかったのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内における 200mg/回投与の安全性を海外における 200mg/回投与と比較したところ、死亡例の発現率では国内試験成績の方が低率であった。重篤な有害事象の発現率では、8 週間投与による比較試験成績において国内の方がやや高率だったが、治験薬との関連が否定されない事象の発現率では国内外で同様であり、長期投与試験では、国内の方が低率であった。8 週投与による副作用の発現率では海外に比べ国内でジスキネジー増悪が高くなったものの、国内のジスキネジー発現のほとんどがレボドパ減量で対処可能であった。また、国内外とも本薬の長期投与に伴う重大な事象は認められず、国内での有害事象発現率は海外試験成績の範囲内だった。これらのことより、国内 1 回 200mg 投与は海外 200mg 投与と比べても忍容性があると考ええる。

機構は、海外と比較して国内における 200mg/回投与のリスクが大きく異なるとまではいえないと考える。しかしながら、100mg/回の方がより安全性が高く、200mg への増量については、効果不十分でかつ安全性に問題のない症例において注意深く増量を検討することが妥当と考える。（「4. (iii) <審査の概要> (4)」参照）

2) 体重の影響について

機構は、日本人患者の体重が一般的に外国人より低いことを踏まえ、本薬の安全性に対する体重の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。体重 60kg 以上と未満で層別して検討した結果、全体の有害事象、副作用発現率は両患者層でほぼ同程度であった。事象別では、国内外ともにジスキネジー（増悪を含む）は 60kg 未満で発現率が高く、かつ重度のジスキネジーも 60kg 未満の被験者で発現率が高い傾向がみられた。この他、国内試験では便秘（増悪を含む）が、海外試験では悪心及び浮動性めまいが、低体重被験者で発現率が高くなる傾向がみられた。国内試験の平均体重は約 55kg であるに対し、海外試験では約 70kg であることから、国内 1203

及び 204 試験の体重をさらに細分化（40kg 未満、40～50kg 未満、50～60kg 未満、60～70kg 未満、70kg 以上）して検討した。ジスキネジーは他の部分集団と比較して 40kg 未満で発現率が高かったが、罹病期間、レボドパ治療期間が長いほど発現率が高くなる傾向も確認され、体重以外の他の因子がジスキネジーの発現率に影響している可能性も考えられた。海外 26、2201 試験及び国内 1201 試験でのプラセボ投与時のレボドパの C_{max} 及び AUC_{0-4} については、体重との間に有意な相関がみられ、低体重患者では血漿中レボドパ濃度が高くなると考えられた。重篤な有害事象は、国内外のプラセボ対照比較試験（国内 1203 試験、海外 33 及び 44 試験）で、60kg 未満の被験者で発現率が高かったが、事象別で発現率が高くなったものはなかった。一方、国内外の長期投与試験（国内 1204 試験、海外 34 及び 54 試験）では体重別で発現率に違いはみられなかった。以上、本薬の有効性及び安全性に対する体重の影響は大きくないと考えられる。国内試験では 40kg 未満の患者ではジスキネジーの発現率が高いとの結果が得られているが、ジスキネジー発現にはパーキンソン病罹病期間やレボドパ投与量など他の要因の影響も考えられ、ジスキネジー発現に関しては既に十分な注意喚起を行っていることから、低体重患者に対するさらなる注意喚起の必要はないと考える。

表：体重別の安全性データ

	国内 1203 試験						国内 1204 試験		国内 33 試験			
	60kg 未満			60kg 以上			60kg 未満	60kg 以上	60kg 未満		60kg 以上	
	E200 n=76	E100 n=70	P n=75	E200 n=31	E100 n=34	P n=32	E n=184	E n=84	E200 n=22	P n=22	E200 n=63	P n=64
有害事象	88.2	70	66.7	77.4	73.5	71.9	96.2	95.2	81.8	63.6	73	48.4
副作用	75	51.4	34.7	61.3	58.8	40.6	77.7	72.6	63.6	50	50.8	21.9
重度な有害事象	11.8	2.9	8	9.7	5.9	6.3	18.5	21.4	22.7	13.6	22.2	6.3
重篤な有害事象	7.9	1.4	0	3.2	0	3.1	22.8	22.6	13.6	4.5	4.8	10.9
死亡 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

a) 死亡した被験者数を示す（体重が不明の被験者は除く） E:本薬 P:プラセボ

機構は、本薬投与時の血漿中レボドパの C_{max} 及び AUC_{0-4} と体重に有意な相関がみられていること、プラセボ対照試験では、200mg/回群で低体重症例に重篤な有害事象が多いことから、低体重患者への 200mg 投与は慎重であるべきと考える。100mg から投与を開始し、安全性を確認した上で 200mg への増量を慎重に検討するのであれば、大きな問題はないと判断するが、本件に関する情報提供の詳細等については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

3) 死亡例と投与量、投与期間及び体重の関係について

機構は、低体重患者で重篤な有害事象が多く認められていることから、国内外の臨床試験における死亡例に関し、患者の体重、投与量、投与期間と死亡との関連について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内試験（1202、1203 及び 1204 試験）、海外試験（33、44、63、65、34、54、73 及び 69 試験）で報告された死亡例について検討した。国内試験での死亡例は3例と少数ではあるが、いずれの被験者も死亡時期は投与後約300日後であった。体重（40.3～60kg）、投与量（1回 100mg 投与例：2例、1回 200mg 投与例：1例）に一定の傾向はみられなかった。海外試験での死亡例 31 例の死因となった有害事象の発現時期（投与

日数)は、70～1,788日(n=31、中央値:462日)、発現時1日投与量は600～1,800mg(n=31、中央値1,000mg)、被験者の体重は36～96kg(n=23、中央値:70kg)であり、投与日数、1日投与量及び体重に一定の傾向はみられなかった。以上のように、死亡例の体重、投与量、投与期間に一定の傾向はみられなかった。

機構は、以上の回答を了解した。

4) 傾眠、突発性睡眠について

機構は、国内臨床試験において睡眠発作、傾眠が認められているが、海外におけるプラセボ対照比較試験及び長期投与試験においては認められなかったとされていることに関して、睡眠発作の発現に国内外で差がないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内では2003年3月19日に厚生労働省医薬局安全対策課より、レボドパ、レボドパ/DCI製剤、及びドパミン受容体作動薬による「突発的睡眠(睡眠発作)」に関する事務連絡が出され、本薬も睡眠発作を惹起する可能性があるかと判断し、国内1202、1203及び1204試験の3試験において睡眠発作・傾眠に関する情報提供と注意喚起を行った。国内3試験での睡眠発作発現例5/6例は、治験担当医師に睡眠発作・傾眠に関する情報提供と注意喚起が行われた後に報告された。残る1例は睡眠発作に関する注意喚起前の発現で、事象名は「交通事故」であったが、本薬投与初期に「傾眠」がみられていたことから、睡眠発作の可能性も否定できないと判断し、睡眠発作発現例とした。一方、海外33試験を含む海外のプラセボ対照比較試験及び長期投与試験8試験は、2011年中にすべての試験が完了していた。市販後に報告された睡眠発作について、1998年1月1日～2004年9月30日までの情報を基に集計した結果、睡眠発作発現例6例は、いずれも2001年以降に報告されている。よって、国内では臨床試験実施中に当該注意を喚起したことが、海外臨床試験では報告がなかった「睡眠発作」が国内臨床試験でのみ報告された可能性が考えられた。また、「睡眠発作」はドパミン受容体作動薬投与時に発現するリスクが高いとの報告があり

(Movement disorders 18: 659-67, 2003)、国内の睡眠発作(睡眠発作が疑われる事象も含む)発現例6例は、いずれもレボドパ及びドパミン受容体作動薬を併用していた。海外市販後における報告例6例のうち2例がドパミン受容体作動薬を併用していた。国内症例のパーキンソン病罹病期間は6例中4例が10年以上と長かったことから、「睡眠発作」は「ドパミン作動薬併用時に多い」及び「罹病期間が長い被験者に多い」とする海外の文献報告あるいは市販後での報告を支持するものであり、「睡眠発作」の発現リスクが国内外で同様であるとは結論できないものの、「睡眠発作」発現例の背景因子の比較でも国内外で明らかな違いは認められなかった。以上、「睡眠発作」は日本人でのみ特有に発現する事象ではないと考える。

機構は、「睡眠発作」は海外でも市販後に報告されており、国内でのみ特異的に発現する事象ではないことは認めるが、試験実施時期による「睡眠発作」に対する認識の違いが、「傾眠」も含め、これらの有害事象の国内外試験での発現率の相違の原因と結論することはできないと考える。国内1202試験において、被験者の運転中の交通事故死が報告されており、詳細は不明ではあるが「睡眠発作」に起因した可能性は否定できず、また、国内臨床試験及び海外市販後で報告されている症例では、発現時期に関しては一定の傾向は見られず、「傾眠」等が重大な事故等の原因となる可能性もあることから、適切な情報提供、注意喚起が必要と考える。本件に関する情報提供、注意喚起等については、専門協議での議論も踏まえ、更に検討

したい。

5) ジスキネジーについて

国内 1203 試験において、発現率の高かった有害事象としてジスキネジー及びジスキネジー増悪があり、投与中止に至った有害事象としてもジスキネジー及びジスキネジー増悪がある。ジスキネジー及びジスキネジー増悪については、国内 1203 試験と海外 33 試験を比較すると、国内で発現率が高い（ジスキネジー：国内 100mg 群 7.1%、国内 200mg 群 1.8%、海外 200mg 群 8.2%、ジスキネジー増悪：国内 100mg 群 13.3%、国内 200mg 群 20.2%、海外 200mg 群 0%）。申請者は、海外試験では被験者にみられた「ジスキネジー症状」をより広義の「運動過多」として集計していることや「WHO-ART」では、「ジスキネジー増悪」は「ジスキネジー」に読み替えられるため、運動過多を含むジスキネジー、ジスキネジー増悪を「ジスキネジー」としてまとめ、ジスキネジーの発現率について検討したところ、ジスキネジーは国内プラセボ群、100mg 群、200mg 群でそれぞれ 11.5%、20.4%、21.9%（ジスキネジー増悪＋ジスキネジー）、海外プラセボ群、200mg 群ではそれぞれ 2.3%、15.3%（ジスキネジー＋運動過多）に発現し、プラセボ群を含め国内試験で発現率が高いと説明している。一方、国内 1203 試験ではジスキネジー関連の UPDRS スコア（IV item 32～34）が悪化した場合、治験担当医師に有害事象として取り扱うか否かの問い合わせを徹底したとのことであり、国内 1203 試験、海外 33 試験での UPDRS スコア IV item 32～34 の推移に明らかな違いはみられていないと説明している。

機構は、国内 1203 試験及び海外 33 試験について、UPDRS スコア（IV item 32～34）をそれぞれ、変化なし、改善、増悪に分けて比較するように申請者に求めた。

申請者は以下の表を提出した。

UPDRS IV item 32（ジスキネジーの出現時間）

試験	投与群	評価時期	例数	改善 ^{a)}		変化なし		増悪 ^{a)}	
				n	%	n	%	n	%
1203 試験	プラセボ	4 週後	95	13	13.7	79	83.2	3	3.2
		8 週後	96	16	16.7	76	79.2	4	4.2
	E 100mg	4 週後	107	6	5.6	91	85.0	10	9.3
		8 週後	106	5	4.7	86	81.1	15	14.2
	E 200mg	4 週後	96	7	7.3	79	82.3	10	10.4
		8 週後	96	10	10.4	72	75.0	14	14.6
33 試験	プラセボ	4 週後	86	3	3.5	73	84.9	10	11.6
		8 週後	86	9	10.5	68	79.1	9	10.5
	E 200mg	4 週後	85	6	7.1	65	76.5	14	16.5
		8 週後	85	11	12.9	61	71.8	13	15.3

a) 改善：投与開始時よりスコアが 1 以上減少，増悪：投与開始時よりスコアが 1 以上増加 E:本薬

UPDRS IV item 33 (ジスキネジーに起因する障害)

試験	投与群	評価時期	例数	改善 ^{a)}		変化なし		増悪 ^{a)}	
				n	%	n	%	n	%
1203 試験	プラセボ	4 週後	95	2	2.1	93	97.9	0	0.0
		8 週後	96	5	5.2	89	92.7	2	2.1
	E 100mg	4 週後	107	4	3.7	99	92.5	4	3.7
		8 週後	106	5	4.7	96	90.6	5	4.7
	E 200mg	4 週後	96	6	6.3	86	89.6	4	4.2
		8 週後	96	8	8.3	78	81.3	10	10.4
33 試験	プラセボ	4 週後	86	10	11.6	72	83.7	4	4.7
		8 週後	86	9	10.5	67	77.9	10	11.6
	E 200mg	4 週後	85	8	9.4	61	71.8	16	18.8
		8 週後	85	9	10.6	64	75.3	12	14.1

a) 改善：投与開始時よりスコアが1以上減少，増悪：投与開始時よりスコアが1以上増加 E:本薬

機構は、海外でも UPDRS IV item 32 (ジスキネジーの出現時間) 及び UPDRS IV item 33 (ジスキネジーに起因する障害) が増悪している症例が存在することを確認したが、それぞれのプラセボ群での増悪例の割合は、国内で低い傾向にあることから、有害事象の取り扱いの相違が国内外でのジスキネジー及びジスキネジー増悪の出現率相違の原因とは判断できず、国内でジスキネジーが出現しやすい可能性は否定しきれないことから、市販後の情報収集・検討が必要と考える。なお、添付文書(案)で「2.重要な基本的注意 (1)本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用(ジスキネジー等)があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。」との注意喚起がなされていることは妥当と判断した。

6) 幻覚について

国内 1203 試験では、プラセボ群 4 例 (3.5%)、200mg/回投与群 2 例 (1.8%)、海外 33 試験ではプラセボ 5 例 (5.8%)、200mg/回投与群 1 例 (1.2%) に幻覚が認められている。また、長期投与試験において、国内 1204 試験(第 2 回目中間集計データ)では、34 例 (11.9%)、海外長期投与試験(海外 34、54、73、69 試験併合)では、103 例 (15.9%) に幻覚が認められている。これらの結果から、本薬による幻覚の発現率は国内で特に高いとは言えず、添付文書(案)でも関連の注意喚起がなされているが、幻覚は注意すべき事象であることから、機構は、本件に関する情報提供、注意喚起等については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

7) 肝機能障害について

機構は、本薬の類薬(tolcapone)では劇症肝炎(Lancet 352: 958, 1998)の報告があることも踏まえて、本薬による肝機能障害について検討した。国内試験における肝胆道系障害及び臨床検査異常の副作用の発現率は以下の表のとおりであった。

国内臨床試験では「肝機能障害、それに関連する症状[出血傾向、意識障害等の肝不全症状(劇症肝炎)、肝硬変、肝腫瘍、黄疸、肝腫大、右季肋部痛、脂肪肝)、検査値異常(総ビリルビン: 3.0mg/dL 又は AST、ALT あるいは Al-p が基準値上限の 2.5 倍以上)]」を「重要な有害事象」として規定し集計が行われており、10 例が該当し、そのうち 3 例の因果関係は否定されていないが、全て回復又は軽快している。

表：肝・胆管系の副作用（国内試験）

SOC	MedDRA PT	プラセボ対照比較試験						長期投与試験	
		プラセボ (n=113)		本薬 100mg (n=113)		本薬 200mg (n=114)		本薬 (n=169)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
肝胆道系障害	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	1	0.9	1	0.6
	肝障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6
臨床検査	血中 Al-p 増加	3	2.7	1	0.9	0	0.0	5	3.0
	肝機能検査異常	0	0.0	1	0.9	1	0.9	0	0.0
	ALT 増加	1	0.9	3	2.7	0	0.0	0	0.0
	AST 増加	0	0.0	1	0.9	0	0.0	1	0.6
	γ-GTP 増加	0	0.0	1	0.9	0	0.0	2	1.2
	血中 Al-p 減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.6

表：国内試験で発現した肝機能障害の一覧

試験	被験者番号	投与群 ^{a)}	発現時治療薬 1回投与量	事象名	発現時期 (日)	程度	因果関係
				MedDRA PT			
1202	dj*-04	E	100mg	肝障害	468	中等度	疑われる
1203	03-04	E100	100mg	肝機能検査異常	70	中等度	なし
	20-03	E200	200mg	肝機能検査異常	13	中等度	なし
1204	08-19	E200_E200	投与中止後	血中 Al-p 増加	202	中等度	なし
	21-09	P_E100	100mg	肝機能検査異常	52	軽度	なし
	29-15	P_E200	200mg	肝機能検査異常	273	軽度	なし
	03-03	E200_E200	投与中止後	肝障害	392	中等度	なし
	12-04	E200_E200	200mg	血中 Al-p 増加	237	軽度	なし
	16-16	E200_E200	200mg	血中 Al-p 増加	279	軽度	疑われる
	29-12	E200_E200	200mg	肝機能検査異常	224	中等度	疑われる

E:本薬, P:プラセボ

海外においても、本薬による肝機能障害のリスクが高いとの結論には至っておらず、海外文献（Neurology 55 (Suppl 4): s51-s52, 2000、Neurology 62 (Suppl 1): s39-46, 2004）においても、本薬における肝機能障害のリスクは低いとされている。

機構は、現在得られているデータからは、本薬に tolcapone と同様の肝機能障害のリスクがあるとは考えないが、海外では市販後に胆汁うっ滞性肝炎及び黄疸、肝不全、肝機能検査異常で各 1 例の死亡が報告されており、適切な情報提供が必要と考える。添付文書（案）では、重大な副作用として、肝機能障害（頻度不明）胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬する等の適切な処置を行う旨の注意喚起がなされているが、情報提供、注意喚起等に関しては、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

8) 起立性低血圧について

機構は、ドパミン作動薬による有害事象として起立性低血圧が知られており、本薬はレボドパの BA を増大させることから、起立性低血圧の発現を増加させる可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。プラセボ対照比較試験での起立性低血圧の発現率は本薬群で 0～2.0%、プラセボ群で 0～4.1%であり、国内外試験ともに重篤な有害事象として報告された起立性低血圧はなく、本事象により治験薬の投与を中止した被験者は、国内 1203 試験のプラセボ群で 1 例、海外プラセボ対照試験の本薬群で 1 例のみであった。長期投与試

験では、起立性低血圧は 0.7～8.2%に発現し、治験薬との関連が疑われたものは 0～6.5%であった。国内 1204 試験では重篤な有害事象あるいは投与を中止された起立性低血圧はなく、海外試験では重篤な起立性低血圧を発現した 1 例が投与中止された。なお、当該被験者は投与中止後回復した。本薬投与中にみられた起立性低血圧はレボドパ、あるいはドパミン受容体作動薬との併用による症状、あるいは疾患そのものの症状と考えられる。米国及び EU の添付文書における注意喚起を踏まえ、重要な基本的注意の項に「(3) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。」との記載を追加する。

表：起立性低血圧の発現率

	国内 1203 試験			海外 33 試験		海外 44 試験		国内 1204 試験		海外 34 試験
	P (113 例)	E100mg (113 例)	E200mg (114 例)	P (86 例)	E200mg (85 例)	P (102 例)	E200mg (103 例)	P (144 例)	E200mg (141 例)	E200mg (132 例)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
起立性低血圧	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (4.9)	1 (0.7)	4 (3.0)
起立性低血圧 (関連あり)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	3 (2.3)

E:本薬, P:プラセボ

機構は、本薬はレボドパの作用を増強する薬剤であり、レボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させる可能性はあることから、適切な注意喚起が必要と考える。この点に関しては、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

9) 悪性症候群等について

機構は、国内臨床試験において、本薬との因果関係の判断は困難ではあるものの、悪性症候群が本薬 100mg 群に 2 例（国内 1202 及び 1204 試験）、本薬 200mg 群に 1 例（国内 1204 試験）例認められていること、海外においても市販後に 9 例の報告があることから、本薬の減量時には漸減することが必要と考える。提出されている添付文書（案）では、本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドを増量するなど注意深く行う旨の注意喚起がなされており、機構はこれを妥当と判断した。

10) 貧血について

機構は、国内臨床試験において有害事象として貧血が多く認められていること、欧州の添付文書には鉄製剤と併用する場合は、少なくとも 2～3 時間あけて服用することの記載があること等を踏まえ、本薬の貧血のリスクについて、国内外の比較も含めて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。貧血の副作用はプラセボ対照比較試験のうち、海外 33 及び 44 試験ではみられなかったものの、国内 1203 試験の本薬 100mg 群で 1.8%、本薬 200mg 群で 4.4%発現した。しかし、国内外臨床試験で得られた貧血に関連する臨床検査値の変化を確認した結果、Hb 量の低下傾向がみられるものの、臨床的に意義のある Hb 量低下（男性 11.5g/dL 以下、女性 9.5g/dL 以下）の発現率は、国内 1203 試験ではプラセボ群 0%、本薬 100mg

群 1.8%、本薬 200mg 群 0.9%、海外 33 試験ではプラセボ群 0%、本薬 200mg 群 3.5%で、海外 44 試験ではプラセボ、本薬 200mg 群ともに 0%と、国内外で大きな違いはみられなかった。また、国内 1204 試験での発現率は 6.7%、海外 34 試験 3.8%、海外 54 試験 9.4%と長期投与試験でも国内外で大きな違いはなかった。貧血にて治験薬の投与中止に至った被験者は、国内外試験を通じて国内 1204 試験の 2 例であり、これら 2 例の貧血は治験薬投与中止後に回復している。海外の市販後において、推定曝露 710,877 patient years（1998 年 6 月から 2006 年 2 月）での貧血に関連する重篤な有害事象は 18 例に 18 件報告され、16 件は本薬投与との関連性について完全には否定されなかった。重篤な有害事象のうち、本薬の投与が中止されたものは 13 例、本薬による治療を継続したものが 3 例で、本薬投与を中止した 13 例の転帰は、回復あるいは軽快が 11 例、不明が 2 例であった。不明のうち 1 例（貧血）は CT で後腹膜血腫と診断、他の 1 例（正色素性正球性貧血）は、本薬とは関連のない敗血症性ショックのため死亡した患者であった。本薬を継続した 3 例は、いずれも回復あるいは軽快していた。以上より、本薬による貧血のリスクはあるものの、その頻度及び重篤度は高くないと考えられ、副作用の項において貧血及び貧血に関連する検査値異常について記載して注意喚起することとし、さらなる注意喚起の必要はないと判断した。なお、鉄剤との併用についても、添付文書（案）の併用注意の項において「鉄剤の効果が減弱する。鉄剤と併用する場合は、少なくとも 2～3 時間以上あけて服用すること」と記載し注意喚起している。

表：臨床的に意義のある血液学的検査の異常変動発現率（投与後新規発生）の一覧

		国内 1203 試験			海外 33 試験		海外 44 試験	
		投与群 プラセボ	E100mg	E200mg	プラセボ	E200mg	プラセボ	E200mg
		例数	113	113	86	85	102	103
白血球数	高値	0	0	0	0	0	0	0
	低値	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.9)
赤血球数	高値	0	0	0	0	0	0	0
	低値	7 (6.2)	7 (6.2)	10 (8.8)	4 (4.7)	6 (7.1)	3 (3.0)	7 (6.8)
Hb 量	低値	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (3.5)	0	0
	2.0g/dL を超える低下	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.0)
Ht 値	低値	3 (2.7)	5 (4.4)	2 (1.8)	5 (5.8)	8 (9.4)	6 (5.9)	20 (19.4)
血小板数	高値	0	0	0	0	0	0	0
	低値	0	0	0	0	0	0	0

E:本薬

機構は、非臨床試験成績から本薬と鉄吸収の低下との関連も示唆されており、貧血に関する注意喚起は必要と考えるが、臨床検査値の変動等から、海外と比較して国内で特にリスクが高いとは結論できず、添付文書において適切に注意喚起はなされており、以上の回答を了承した。

(7) 製造販売後の調査等について

海外における本薬の 1 回投与量は 200mg の 1 用量であるが、本邦では、リスク/ベネフィットのバランスを考慮し、1 回 100mg を開始用量として、症状等から効果不十分と判断された場合には 1 回投与量を 200mg まで増量できるよう用法・用量で規定するのが妥当と考える。この場合、製造販売後に、本薬の用量毎の有効性及び安全性に関する情報とともに、本薬の 1 回投与量を 1 回 100mg から 200mg へ増量する際の判断理由及び患者背景についての情報も収集し、

本薬の用量とリスク/ベネフィットの関係を確認する必要があると考えているが、詳細については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱への対応の不備（1例）が認められたが、結果の評価に大きな影響を及ぼさないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1～3、5.3.4.2-10、5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.2-9）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備（以上、治験依頼者）、治験実施計画書からの逸脱、治験中の副作用報告等の不備等（以上、治験実施医療機関）が認められた。また、資料 5.3.4.2-10 において、原資料（入院カルテ）の紛失（1例）が認められたが、当該症例を削除するなどした上で、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、パーキンソン病の治療に関し、本薬の海外試験成績は外挿可能であり、国内外の臨床試験成績から、レボドパ/DCI 製剤の併用経口投与下で、wearing-off 現象のある患者の ON 時間の延長について、本薬の有効性は示されていると判断した。また、本薬は、COMT 阻害作用という新たな作用機序の薬剤であり、本邦のパーキンソン病治療における選択肢拡大の意義も大きいと考える。一方、本薬の安全性については、レボドパの効果増強による有害事象に対する注意が必要であり、本薬 200mg への増量は慎重に行う必要があると考えるが、これらに関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] コムタン錠 100mg
[一 般 名] エンタカポン
[申請者名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 4 月 14 日 (医薬品製造販売承認申請)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

国内外の臨床試験成績より、効能・効果は「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善」とすることが、現在の本邦の臨床現場及び神経内科領域の学会等で汎用されている用語を踏まえると妥当ということで専門委員の意見は一致した。また、専門委員から、本薬の投与対象はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドが投与されており、かつ wearing-off 現象が認められる患者に限るべきであり、効能・効果に関連する使用上の注意等において適切に注意喚起すべきとの機構の意見を支持する意見があった。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に効能・効果に関連する使用上の注意の見直しを求めた。

申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意として、本薬の投与対象はwearing-off現象が認められているパーキンソン病患者である旨明記すると回答した。

機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。

(2) 用法・用量について

国内臨床試験成績に基づき 100mg/回を推奨用量とし、症状及び忍容性により医師の判断で 200mg/回まで増量可とすることが妥当であり、また、国内臨床試験に組み入れられた患者のレボドパ製剤の 1 日最高投与回数から 1 日投与回数の上限を 8 回とすることについては、臨床現場でのレボドパ製剤投与の実状から、特に問題はないと考えられるということで専門委員の意見は一致した。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、1 日投与回数の上限及び投与量等の記載の整備を求め、申請者は適切に対応した。

(3) 有効性及び安全性に関する情報の提供等について

国内臨床試験において UPDRS Part I ～Ⅲの改善効果は認められていない旨添付文書により情報提供すべきとの機構の意見は専門委員から支持された。また、専門委員から、低体重患者への投与に関し、200mg/回への増量は慎重に検討する旨注意喚起すべきとの意見、肝機能障害患者では、本薬の血

中濃度が上昇するため、200mg/回への増量は特に必要な場合に限り慎重に検討するよう注意喚起すべきとの意見等が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の記載の整備を求め、また、海外の添付文書等も参考に、重大な副作用の項の記載の整備、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項における非臨床試験で認められたラット胎児での骨化遅延についての情報提供等、添付文書の記載の整備を求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意、副作用、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、その他の注意を修正する等、添付文書の記載を整備する旨回答した。

機構は、申請者の回答は妥当なものと判断した。

(4) 製造販売後の情報収集について

製造販売後に、本薬の用量毎の有効性及び安全性に関する情報とともに、本薬の1回投与量を100mgから200mgへ増量した場合の判断理由及び患者背景等の情報も収集し、本薬の用量とリスク/ベネフィットの関係を検討すべきとの機構の意見は専門委員から支持された。また、専門委員から、本薬の効果と副作用であるジスキネジーの評価方法については事前に十分検討すべきとの意見、現時点で想定されている有害事象については特に重点的に情報を集めるべきとの意見等が出された。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、本薬を100mg/回から200mg/回へ増量した場合の有効性及び安全性、本薬を200mg/回へ増量した場合の判断理由及び増量効果がみられた症例の背景因子、肝機能障害患者及び低体重患者への本薬投与時の有効性及び安全性、肝機能障害、ジスキネジー及び突発的睡眠（睡眠発作）の発現並びに本薬の有効性及び安全性全般に関する性差の有無について判断が可能となるような情報を収集する製造販売後調査計画の骨子案の提出を求めた。

申請者から、以下のような案が提出された。予定症例数500例、観察期間6ヵ月、調査期間2.5年の本剤使用実態下における未知の副作用、副作用の発現状況及び安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる因子を確認する使用成績調査、並びに予定症例数100例、観察期間2年、調査期間3.0年の本剤長期使用下における有効性及び安全性を確認する特定使用成績調査を実施する。なお、機構が求めた本薬を100mg/回から200mg/回へ増量したときの有効性及び安全性をはじめとする各調査・検討項目については、調査票に独立した記入欄を設ける等の方策をとり、検討する。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査計画の骨子案について、細部に関する検討は今後も必要であるが、基本的に妥当であると考えている。

(5) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

5 頁 4 行目 全測定時点で → 全測定時点（確認試験は開始時及び最終保存時点のみ）で

16 頁 10 行目 マウス経口投与試験（絶食下）において → マウス経口投与試験において

20 頁 12 行目 （20+10+20、 → （0+0+0、20+10+20、

20 頁 13 行目、15 行目 0+80+20mg → 0+0+0mg

22 頁 28 行目 に関する試験が → に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験が

22 頁 29 行目 摂水量の減少 → 摂餌量及び摂水量の減少

22 頁 30 行目 の群で、胎児体重 → の群で、ウサギ胚・胎児発生試験では、胎児体重

26 頁 24 行目 1993) → 1994)

29 頁 3 行目 (上記 3 試験 → (国内 1201 試験、海外 293926 試験及び海外 2201 試験
 32 頁 38 行目 $t_{1/2}$ (1.18～ → $t_{1/2}$ (1.03～
 34 頁 31 行目 COMT 活性の阻害効果は → COMT 活性は
 36 頁 9 行目 、海外 2201 及び 2201 試験 → 、海外 26 及び 2201 試験
 40 頁 7 行目 、第 1 期 200mg → 、第 I 期 200mg
 40 頁 31 行目 15 例 (62.5%) 33 件、 → 17 例 (70.8%) 39 件、
 40 頁 32 行目 35 件 → 37 件 、 49 件 → 53 件
 41 頁 4 行目 血中血中アルカリホスファターゼ → 血中アルカリホスファターゼ
 41 頁 5 行目 、蛋白尿陽性 → 、血中 LDH 減少 (プラセボ群 : 1 例、100mg 群 : 1 例、200mg 群 :
1 例)、蛋白尿陽性
 41 頁 26 行目 (p=0.0145) → (p=0.0126) 、 (p=0.0081) → (p=0.0036)
 43 頁 16 行目 が 200mg/回へ増量された。 → の最終評価時 1 回投与量が 200mg であった。
 43 頁 36 行目 **20■年■月** → **20■年■月**
 43 頁 37 行目 **資料 5.3.5.2-3, -4)** → **資料 5.3.5.2-9)**
 45 頁 37 行目 0/6 例、18 例、1/8 例 → 0/6 例、1/8 例、1/8 例
 47 頁 26 行目 否定できかった → 否定できなかった
 49 頁 14 行目、15 行目 -3.6～ → -3.61～ 、 (I～III の合計) (n=85) (n=85) → (I～III の合計)
 (n=85) (n=82)
 50 頁 5 行目 118 例 (プラセボ群 56 例、本薬群 62 例 → 130 例 (プラセボ群 65 例、本薬群 65 例
 51 頁 35 行目 64 件 → 89 件
 52 頁 1 行目 9 例 → 各 9 例
 52 頁 9 行目 157, → 157-231.
 53 頁 15 行目 国内試験 1201 試験 → 国内 1201 試験
 54 頁 19 行目 ドパミン製剤 → レボドパ/DCI 製剤
 54 頁 28 行目 300 以上、 → 300mg 以上、
 54 頁 31 行目、32 行目、33 行目、34 行目、36 行目、37 行目、38 行目 (n=86) → (n=74) 及び (n=85)
 → (n=73) 、 9.3 ± 2.2 → 9.2 ± 2.1 、 9.5 ± 2.9 → 9.3 ± 2.9 及び 10.6 ± 2.4 →
 10.6 ± 2.5 、 0.3 ± 0.2 → 0.1 ± 0.3 及び 1.4 ± 0.2 → 1.4 ± 0.3 、 1.20 ± 0.37 →
 1.36 ± 0.39 、 $0.42 \sim 1.98$ → $0.52 \sim 2.20$ 、 $p=0.0051$ → $p=0.0036$
 55 頁 3 行目 標準偏差、以下同様 → 標準誤差、以下同様
 55 頁 17 行目 パーキンソン病悪化 → パーキンソニズム増悪
 58 頁 1 行目 204 試験 → 1204 試験
 59 頁 6 行目 突発性睡眠について → 突発的睡眠について
 59 頁 14 行目 5/6 例は、 → 4/5 例は、
 59 頁 27 行目 6 例中 4 例が → 5 例中 3 例が
 63 頁 27 行目) 例認められて →) 認められて
 64 頁 6 行目 (1998 年 6 月から → (1998 年 9 月から
 64 頁 8 行目 。重篤な → 。本薬投与との関連性を完全に否定されなかった重篤な

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

[用法・用量]

本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併用する。

通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。

なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。

ただし、1日8回を超えないこと。