

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トレリーフ錠 25mg

[一 般 名] ゾニサミド

[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 11 月 28 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報告することとされた。

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 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 20 年 11 月 12 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] トレリーフ錠 25mg
(トレモード錠 25mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] ゾニサミド
- [申 請 者] 大日本製薬株式会社 (現:大日本住友製薬株式会社)
- [申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)
- [剤型・含量] 1錠中、ゾニサミドとして 25mg 含有するフィルムコート錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 11 月 12 日

- [販 売 名] トレリーフ錠 25mg
(トレモード錠 25mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] ゾニサミド
- [申 請 者] 大日本製薬株式会社 (現: 大日本住友製薬株式会社)
- [申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)
- [審 査 結 果]

提出された資料から、レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかつたパーキンソン病に対するトレリーフ錠 25mg (以下、本剤) の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、開発の過程で得られた情報を基に、対象患者をレボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られないパーキンソン病患者とした第Ⅲ相試験が実施され、主要評価項目とした UPDRS PartⅢ合計スコアについて、25mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤の有効性は確認されたと考える。

安全性については、第Ⅲ相試験において、発現した有害事象とその頻度について、プラセボ群との間に大きな差は認められなかつたことから、本剤をパーキンソン病患者に投与することに大きな問題はないと考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかつた場合)

【用法・用量】 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 20 年 9 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トレリーフ錠 25mg (トレモード錠 25mg (申請時) から変更)
[一 般 名]	ゾニサミド
[申 請 者 名]	大日本製薬株式会社 (現: 大日本住友製薬株式会社)
[申 請 年 月 日]	平成 17 年 9 月 28 日
[剤 型・含 量]	1錠中、ゾニサミドとして 25mg 含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない場合)
[申請時用法・用量]	通常、成人にゾニサミドとして、1日 1 回 25~50mg を経口投与する。
[特 記 事 項]	なし

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独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、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

ゾニサミド（以下、本薬）は、大日本製薬株式会社（現: 大日本住友製薬株式会社）により合成された 1,2-benzisoxazole 誘導体であり、本邦では 1989 年 3 月 31 日に抗てんかん薬（販売名：エクセグラン錠 100mg、エクセグラン散（2004 年 1 月 19 日付でエクセグラン散 20% に変更））として承認された。また、海外においても抗てんかん薬として 2000 年 3 月に米国で承認されたのを始めとして、2008 年 5 月現在、36 カ国で承認されている。

本薬を日本人パーキンソン病患者に併発したけいれん発作の治療目的で投与したところ、けいれん発作の消失とともにパーキンソン病症状の改善が認められたことから、2001 年から抗パーキンソン病薬としての開発が進められ、今般、国内臨床試験成績等を基に「パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない場合）」を予定効能・効果として製造販売承認申請がなされた。

なお、本申請前の 20 [] 年 [] 月 [] 日に実施された [] 相談において、機構は、臨床試験に組み入れられた患者集団が均質でなく、本薬の対象となる患者集団が明確になっていないこと、得られた臨床及び非臨床試験成績を踏まえると本薬の臨床的位置付け及び臨床試験成績の解釈等に困難を伴う可能性があること、本薬の有効性を評価するための最適な指標に関する検討が必要であること、及び本薬のパーキンソン病に対する臨床推奨用量が決定したと判断することは困難であること等を指摘し、追加臨床試験の実施を勧めたが、[]

[] 新たな臨床試験を実施することなく承認申請した。その後、審査の過程において、[] 相談時に指摘された問題を解消するため、20 [] 年 [] 月より追加臨床試験が実施され、試験成績が提出された。

2. 物理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（分子式 C₈H₈N₂O₃S、分子量 212.23）は、日本薬局方外医薬品規格（以下、局外規）収載品の化合物であり、既承認製剤であるエクセグラン錠 100mg 及びエクセグラン散 20% の有効成分と同一である。

(1) 原薬

新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本薬 25mg 製剤（トレリーフ錠 25mg、以下、本剤）は、原薬、[REDACTED]（乳糖水和物、結晶セルロース）、[REDACTED]（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）、[REDACTED]（ヒドロキシプロピルセルロース）、及び[REDACTED]（ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸）からなる[REDACTED]と、[REDACTED]（ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、軽質無水ケイ酸）及び[REDACTED]（黄色三二酸化鉄）からなる[REDACTED]より構成される淡黄色のフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

本剤は、エクセグラン錠 100mg の[REDACTED]を[REDACTED]設計されたが、エクセグラン錠 100mg の[REDACTED]とした場合、[REDACTED]がエクセグラン錠 100mg の[REDACTED]

[REDACTED]、本剤の[REDACTED]は、エクセグラン錠 100mg から変更されている。また、白色のエクセグラン錠 100mg との識別を目的とし、[REDACTED]として黄色三二酸化鉄が配合されている。なお、エクセグラン錠 100mg と本剤の生物学的同等性（以下、BE）は確認されている。（4. (i) <提出された試験の概略> (1) 参照）。

3) 製造方法

本剤は下記の 7 工程により製造される。

[REDACTED]工程：[REDACTED]を[REDACTED]で[REDACTED]する。

[REDACTED]工程：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]及び[REDACTED]を[REDACTED]に入れ[REDACTED]し、[REDACTED]
[REDACTED]を[REDACTED]し、[REDACTED]する。その後[REDACTED]を行う。

[REDACTED]工程：[REDACTED]を[REDACTED]で[REDACTED]する。

[REDACTED]工程：[REDACTED]と[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]
[REDACTED]を[REDACTED]で[REDACTED]し[REDACTED]とする。

[REDACTED]工程：[REDACTED]を[REDACTED]で、[REDACTED]となるように[REDACTED]する。

[REDACTED]工程：[REDACTED]を[REDACTED]に入れ、[REDACTED]
[REDACTED] ([REDACTED]及び[REDACTED]) を[REDACTED]が[REDACTED]するまで[REDACTED]

■し、フィルムコート錠を製する。

包装・表示工程：Press Thorough Pack (PTP) 包装機を用い、ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートシートに錠剤を充填し、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断して PTP シートとし、紙箱に入れる。

以上の工程のうち、■工程、■工程及び■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法（以下、UV）、製剤均一性（含量均一性試験法（UV））、溶出性（溶出試験法（UV））、及び含量（UV）が設定されている。

5) 製剤の安定性

本申請にあたり、安定性試験としてポリ塩化ビニル/アルミニウム箔の PTP 包装（以下、通常 PTP 包装）保存下及びポリエチレン瓶包装（以下、瓶包装）保存下での各 3 ロット（以下、先行ロット）の加速試験（40°C/75%RH、6 カ月）成績が提出された。また、審査の過程において、本剤の安定性を議論する上で 6 カ月の加速試験成績のみでは不十分と判断されたことから、追加資料として、通常 PTP 包装保存下の長期保存試験（25°C/60%RH、■カ月）成績が提出された。

加速試験の開始時、■及び 6 カ月保存時、並びに長期保存試験の開始時、3、6、9、12、18、24、36、■、■及び■カ月保存時における性状、確認試験（UV）、溶出性（UV）、含量（UV 及び液体クロマトグラフィー（以下、HPLC））、類縁物質（HPLC）、水分、並びに硬度が測定された。加速試験においては、通常 PTP 包装品で硬度の低下が認められたものの、溶出率は規格の範囲内であり、また、他の項目に有意な変化は認められなかった。瓶包装品では全ての項目で有意な変化は認められなかった。長期保存試験においては、■カ月保存時点で個々の溶出率が申請時に設定した規格（以下、申請時規格、■分：■% ■、■分：■% ■）を下回るものが認められたが、追加試験の結果、申請時規格への適合が確認された。また、他の項目に有意な変化は認められなかった。

しかし、申請後に製造したロット（以下、追加ロット）の安定性試験において、保存中の吸湿が一因と考えられる溶出性の遅延傾向が認められたことから、通常 PTP 包装保存下に加え、ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレンラミネートシート/アルミニウム箔の PTP 包装（以下、高防湿 PTP 包装）保存下での追加ロット（各 3 ロット）の加速試験（40°C/75%RH、6 カ月）が、申請時規格及び治験薬の管理規格（以下、治験薬規格、■分：■% ■、■分：■% ■）に基づいて実施された。通常 PTP 包装品については、硬度の低下傾向及び溶出率の低下が認められ、1 ロットで申請時規格及び治験薬規格からの逸脱が認められた。高防湿 PTP 包装品については、硬度及び溶出率の低下傾向が認められ、1 ロットで平均溶出率の申請時規格からの逸脱が認められたものの、治験薬規格には全てのロットが適合した。なお、両包装形態において、他の項目に経時変化は認め

られなかった。

以上の検討結果等から、医療現場での使用に際し、長期間にわたる容器の開閉の繰り返しによる吸湿が懸念される瓶包装の申請が取り下げられ、PTP 包装についても、通常 PTP 包装から高防湿 PTP 包装に変更された。更に、高防湿 PTP 包装保存下においても申請時規格に適合しないロットが存在したことから、溶出試験の規格が「■分：■% ■、 ■分：■% ■ (申請時規格)」から「■分：■% ■、 ■分：■% ■ (治験薬規格)」に変更され、追加ロットの通常 PTP 包装及び高防湿 PTP 包装保存下の長期保存試験成績が提出された。

追加ロットの長期保存試験 (25°C/60%RH) は、12 カ月まで終了しており、通常 PTP 包装品では、1 ロットで個々の溶出率が治験薬規格を下回るものが認められたが、他の 2 ロットについては治験薬規格の範囲内であった。高防湿 PTP 包装品では、1 ロットで個々の溶出率が治験薬規格を下回るものが認められたが、他の 2 ロットについては治験薬規格の範囲内であり、個々の溶出率が治験薬規格を下回った 1 ロットについても追加試験が実施され、治験薬規格への適合が確認された。なお、全てのロットにおいて、溶出率以外の項目に有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は高防湿 PTP 包装下で保存するとき、長期間安定であると考えられる。なお、長期保存試験は、先行ロットについては ■ カ月まで、追加ロットについては 36 カ月まで継続して実施される。

(3) 標準品又は標準物質

局外規「ゾニサミド標準品」を用いる。

<審査の概要>

(1) 原薬の残留溶媒の管理について

原薬は、既承認製剤であるエクセグラン錠 100mg 及びエクセグラン散 20% と同一であることから、本申請に当たって新たな資料は提出されなかった。しかし、原薬の製造過程で「医薬品の残留溶媒ガイドライン」(平成 10 年 3 月 30 日、医薬審第 307 号別紙) でクラス 1 の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）に分類される ■ が使用されていることから、機構は、申請者に ■ を使用しない製造方法の開発を求めるとともに、止むを得ず使用する場合においても、■ の残留量を適切な管理基準を設定して厳格に管理することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。■ がクラス 1 の溶媒に分類されていることを踏まえ、これまでに代替溶媒について種々検討を重ねてきた。しかしながら、いずれの溶媒においても、副生成物の残留量増加、外観的品質不良等、■ を用いて製造した場合と同等の品質で最終原薬を製造することができず、止むを得ず ■ を使用するに至っている。なお、原薬中の ■ 残留量については、最終精製工程における ■ の削減操作により、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」における限度値 (■ ppm) 以下に管理することは十分可能と考える。しかしながら、■ が医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒であることを考慮し、残留量を恒常的に限度値以下で管理する観点から、■ の残留量を当該最終精

製工程の工程管理項目として設定することとした。なお、[REDACTED]の残留量の測定結果については、原薬の受け入れ時に規格項目の試験成績とともに確認することとする。

機構は、[REDACTED]は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」において、毒性に対する懸念からクラス1の溶媒に分類されており、今後とも当該溶媒を使用しない製造方法の開発・検討は必要であると考えるが、申請者の提示した管理方法及び管理基準については妥当と判断する。

(2) 製剤の溶出規格を申請時規格から治験薬規格に変更することの妥当性について

機構は、溶出試験の規格を、申請時規格「[REDACTED]分間の溶出率[REDACTED]%[REDACTED]、[REDACTED]分間の溶出率[REDACTED]%[REDACTED]」から、治験薬規格「[REDACTED]分間の溶出率[REDACTED]%[REDACTED]、[REDACTED]分間の溶出率[REDACTED]%[REDACTED]」に変更することの妥当性について、追加ロットの溶出率が先行ロットと異なった理由も踏まえて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。追加ロットの[REDACTED]分値の溶出率が先行ロットと異なった原因として、本剤は、原薬の初期放出を抑制した2点規格製剤であり、その初期放出の程度に依存して、[REDACTED]分値の溶出率にばらつきが生じたことが考えられる。また、製造上の理由として、各ロットは同一の製法にて製造されたものの、各工程([REDACTED])の[REDACTED]違い及び[REDACTED]変更に伴う[REDACTED]の違いにより、両者間にて[REDACTED]に違いが生じたためと推測しているが、本質的な原因の特定は困難であり、今後溶出率のばらつきに及ぼす主な変動因子を把握するための継続的な検討は実施するものの、現時点では今後製造されるロットについて、追加ロットと同様のばらつきが生じる可能性は否定できない。以上の理由から、追加ロットの試験成績を基に溶出試験の規格を、申請時規格から、治験薬規格に変更した。なお、本剤の溶出規格は、含量規格のような平均値及びばらつきに基づいて規格を設定するのではなく、個々の錠剤あるいはロット間のばらつきを考慮した規格を設定して製剤を管理することが適切であると考え、治験薬の管理に採用していた[REDACTED]分時点の溶出規格が「[REDACTED]%[REDACTED]」であったことを勘案し、溶出性の[REDACTED]分時点の規格は[REDACTED]%[REDACTED]と設定した。溶出性に関する申請規格の変更は、市販後の製剤をより厳しく管理するために設定した申請時規格から、臨床試験に使用した治験薬ロットの管理のために設定していた治験薬規格に戻すものであり、臨床試験で使用した製剤と同等の有効性及び安全性が期待できると考える。

機構は、製剤の溶出試験の規格値を治験薬規格で管理することの妥当性について、本剤の溶出挙動が本薬の薬物動態、並びに有効性及び安全性に与える影響等を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、予備的に実施したCaco-2細胞を用いた膜透過性試験において、膜透過性が良好であることが示されたことから、本薬投与後の吸收性は、消化管内での溶出性が律速過程となると考えられる。また、本薬の半減期（以下、 $T_{1/2}$ ）の平均値は約80時間、最高濃度到達時間（以下、 T_{max} ）の平均値は約3時間であったことを踏まえると、以下の点からも、投与初期（[REDACTED]分以内）の溶出性の違いが本薬の薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

- 1) 本申請で実施したエクセグラン錠100mgと本剤（25mg）の溶出試験において、[REDACTED]分時点では本剤の方が[REDACTED]～[REDACTED]%高い溶出率を示したが、両製剤を経口投与した時の最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）及び投与後最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(以下、AUC_{0-t}) は BE の適合基準を満たした (4. (i) <提出された試験の概略> (1) 参照)。

2) エクセグラン錠 100mg 及びエクセグラン散 20% の再評価の際に実施した溶出試験において、■分時点ではエクセグラン散の方が ■% 高く、■～■分時点の間ではエクセグラン錠の方が ■～■% 高い溶出率を示したが、両製剤を経口投与した時の薬物動態パラメータはいずれも両製剤で近似した値を示した (既承認時資料へ-12)。

3) 本申請で実施した BE 試験 (2) での本剤 (25mg) 4 錠投与時の実測値データを用いて、吸収過程のある 1-compartment model にあてはめて、PK/PD 解析ソフトウェア WinNonlin により、血漿中濃度をシミュレートし、得られた吸収速度定数推定値を 75% 及び 50% 低下させてシミュレートした結果と比較した。その結果、吸収速度定数の低下、すなわち溶出性の低下が定常状態の血漿中濃度に与える影響は小さいものと判断した。

以上より、薬物動態の観点からは、■分以内の溶出率の差が本薬の有効性及び安全性に与える影響は小さく、また、追加ロットの安定性試験で、■分時の溶出性が低かった製剤ロット (溶出率 ■±■%、平均値±標準偏差) の ■分時の溶出率は、■～■% とほぼ溶出されていたことから、本剤の溶出規格 (■分間の溶出率 ■% ■) を満たす製剤であれば薬物動態に与える影響は少ないものと考えられ、臨床試験と同様の有効性、安全性が期待できるものと判断する。

機構は、申請時規格と治験時規格の溶出性の違いが、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さく、製剤の溶出規格を治験薬規格に変更することは妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 製剤の有効期間の設定について

機構は、これまでに得られた安定性試験の結果 (追加ロット：長期保存試験 12 カ月、加速試験：6 カ月) から、本剤の有効期間を設定し、その妥当性を科学的根拠に基づき説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。追加ロットの高防湿 PTP 包装品について、これまでに試験が終了している長期保存試験 12 カ月までの治験薬規格の ■分時点の平均溶出率に基づき、長期保存試験 ■カ月の ■分時点の平均溶出率の予測を行った。通常、含量の低下や分解物の生成等の化学的な反応については反応速度論による予測を行うが、溶出性等の製剤特性の予測に際しては一般的な予測方法が確立されていないことから、保存期間と平均溶出率が ■及び ■に相関すると仮定した。

■した場合の各ロットの予測の結果、2 ロットについては、長期保存試験 ■カ月の ■分時点における平均溶出率の 95% 信頼区間の下限値はそれぞれ ■% 及び ■% であり、治験薬規格に適合することが推測された。しかしながら、1 ロットについては ■% であり、治験薬規格に適合しないことが予測された。なお、■分の溶出率 ■% を満たす最長期間は ■カ月であることが予測された。

■した場合の各ロットの予測の結果も ■同様、2 ロットについては、長期保存試験 ■カ月の ■分時点における平均溶出率の 95% 信頼区間の下限値はそれぞれ ■% 及び ■% であり、治験薬規格に適合することが推測されたが、1 ロットに

ついては [] %であり、治験薬規格に適合しないことが予測された。なお、[] 分の溶出率 [] %を満たす最長期間は [] カ月であることが予測された。

以上の結果を踏まえ、本剤の高防湿 PTP 包装保存下での有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号) の考え方に基づき、実測値が得られている 12 カ月に 12 カ月を加え、24 カ月と設定することが妥当であると考える。

機構は、申請者の回答は妥当と考えるが、有効期間の設定は、製剤の溶出規格とも関連することから、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

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) L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（以下、L-DOPA）併用下抗パーキンソン病効果

(*In vivo*)

① レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおける L-DOPA 惹起運動亢進に与える効果（資料 4.2.1.1-1）

レセルピン (5mg/kg) の皮下投与 23~25 時間後にパーキンソン病様症状を呈した雄性 Std: Wistar 系ラット（以下、レセルピン処置ラット）(n=7~8) に L-DOPA（塩基重量換算で 1/4 量塩酸ベンセラジド含有、以下同様）200mg/kg を経口投与し、投与直後から 210 分間の運動量を 15 分毎に測定した。本薬 (5, 15 及び 50mg/kg) 又はその溶媒は運動量測定開始約 90 分前に経口投与し、セレギリン塩酸塩（以下、セレギリン、3.3, 5 及び 7.5mg/kg）、プロモクリプチニメシル酸塩（以下、プロモクリプチン、1, 3 及び 10mg/kg）、アマンタジン塩酸塩（以下、アマンタジン、2.5, 5 及び 10mg/kg）又はそれぞれの溶媒は運動量測定開始直前に腹腔内投与した。

各被験薬の効果の検出力を上げるため、予備的検討結果に基づき、運動量測定開始後 90~210 分間の運動量を評価指標とし、0~210 分間の総運動量は副次指標とした。本薬群、セレギリン群及びプロモクリプチン群で 90~210 分間の運動量の用量依存的な増加がみられ、それぞれ 15mg/kg 以上、5mg/kg 以上及び 10mg/kg で有意な増加（それぞれの溶媒群との比較、以下同様）が認められた。アマンタジン群については、いずれの用量においても有意な増加は認められなかった。また、総運動量については、本薬群及びセレギリン群で用量依存的な増加がみられ、それぞれ 15mg/kg 以上及び 5mg/kg 以上で有意な増加がみられたが、プロモクリプチン群及びアマンタジン群では有意な増加はみられなかった。本薬 15mg/kg とセレギリン 5mg/kg の L-DOPA 惹起運動亢進の経時変化パターンは類似し、いずれの投与群においても溶媒群と比較してピーク出現時の運動量に大きな違いはみられなかったが、ピーク出現時以降に持続的な運動量増加がみられた。また、本薬 50mg/kg 群、プロモクリプチン 3mg/kg 以上の群及びアマンタジン 10mg/kg 群では溶媒群と比較して 15~30 分のピーク出現時間の遅延が認められた。

以上の結果より、効果発現パターンは既存の抗パーキンソン病薬と一部異なるもの

の、本薬の用量依存的な L-DOPA 起起運動亢進作用に対する増強効果が示唆された。

② 6-ヒドロキシドパミン（以下、6-OHDA）誘発片側黒質線条体ドパミン神経系破壊 パーキンソン病モデルラットにおける L-DOPA 起起回転行動に与える効果（資料 4.2.1.1-2、3）

6-OHDA 塩酸塩（ $9\mu\text{g}/4\mu\text{L}$ /部位）の片側内側前脳束注入後 4 週間目に、アポモルフィン塩酸塩（以下、アポモルフィン、 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ ）を皮下投与した後、1 時間の非破壊側方向への回転数が 150 回以上であった雄性 Std: Wistar ラット（以下、片側 6-OHDA 処置ラット）を以下の試験に供した。

i) L-DOPA 作用持続時間の延長効果

片側 6-OHDA 処置ラット（n=7～8）に L-DOPA $5\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与し、非破壊側方向への回転持続時間（回転行動開始時から 5 分以上非破壊側方向への回転を示さなくなった直前の行動時までの時間）を測定した。また、副次指標として総回転数及び 10 分毎の回転数を測定した。本薬（10、30 及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）又はその溶媒は L-DOPA 投与 2 時間前に経口投与し、セレギリン（1.0、5.0 及び $20\text{mg}/\text{kg}$ ）又はその溶媒は L-DOPA 投与 1 時間前に腹腔内投与した。

L-DOPA 起起回転行動の持続時間は、本薬 $100\text{mg}/\text{kg}$ 群及びセレギリン $20\text{mg}/\text{kg}$ 群で各溶媒群に対して有意な延長が認められた。一方、L-DOPA 起起回転行動の回転数は、本薬群で L-DOPA 投与後 45 分までの 10 分毎の回転数に減少傾向が認められたものの、総回転数に影響は認められなかった。また、セレギリン $20\text{mg}/\text{kg}$ 群では 10 分毎の回転数の持続的な上昇を伴う総回転数の増加が認められた。

以上の結果より、L-DOPA 起起回転行動の回転数に対する効果は本薬とセレギリンで一部異なっているものの、本薬単回投与による L-DOPA 起起回転行動の延長効果が示唆された。

ii) 高用量 L-DOPA メチルエステル塩酸塩（以下、メチル L-DOPA）反復投与による回転行動持続時間短縮現象に対する改善効果

片側 6-OHDA 処置ラットにアポモルフィン（ $0.05\text{mg}/\text{kg}$ ）を 2～4 日間隔で 12 又は 13 回反復皮下投与し、回転行動の発現が安定化したラットに、チャレンジ用量（運動持続を評価するための用量）のメチル L-DOPA（ $25\text{mg}/\text{kg}$ ）（高濃度の L-DOPA は水に不溶であるため、血中の加水分解酵素により容易に L-DOPA に変換されるメチル L-DOPA を使用した）を腹腔内投与し、非破壊方向への回転持続時間（初回投与時回転行動持続時間）を測定した。その後、高用量メチル L-DOPA（ $50\text{mg}/\text{kg}$ ）を 15 又は 16 日間 1 日 2 回（土日のみ 1 回）反復腹腔内投与し、wearing-off 様現象を惹起させた。

高濃度メチル L-DOPA（ $50\text{mg}/\text{kg}$ ）反復投与後、再度チャレンジ用量メチル L-DOPA（ $25\text{mg}/\text{kg}$ ）を腹腔内投与した時の回転運動持続時間の初回投与時回転行動持続時間に対する比率（短縮比率）が 85% 以下に短縮した動物（n=5～7）に、本薬（25、50 及び $100\text{mg}/\text{kg}$ ）、セレギリン $5\text{mg}/\text{kg}$ 、アマンタジン $50\text{mg}/\text{kg}$ 又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。被験薬投与第 1、7、14 日目の投与 1 時間後にメチル L-DOPA（ $25\text{mg}/\text{kg}$ ）を単回腹腔内投与し、回転行動持続時間を測定した。なお、メチル L-DOPA（ $25\text{mg}/\text{kg}$ ）投与による wearing-off 様現象維持のため、メチル L-DOPA（ $50\text{mg}/\text{kg}$ ）1 日 1 回反復投

与は被験薬投与第13日目まで継続した。溶媒群に比べ、本薬50及び100mg/kg群並びにセレギリン群の反復投与14日目において、回転行動持続時間の短縮比率に有意な上昇が認められたが、アマンタジン群では認められなかった。

以上の結果より、本薬の反復投与によりwearing-off様現象の改善が示唆された。

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）誘発ドパミン神経破壊パーキンソン病モデルザルにおけるL-DOPA作用に与える影響（資料4.2.1.1-4、5）

MPTP(0.6mg/kg)を1週間隔で2回、片側総頸動脈から持続投与（流速2mL/min、20分間）後、アポモルフィン(0.6mL/kg)を隔日で3回皮下投与し、非破壊側方向への回転行動の惹起を確認できた雄性カニクイザル（以下、片側MPTP処置ザル）を以下の試験に供した。なお、回転行動を惹起するメチルL-DOPAの用量（以下、チャレンジ用量）は、予試験において投与時の回転行動持続時間が10分以上であり、かつその2倍以上の用量において回転行動持続時間の増加が認められた用量とした。

i) 単回投与

同一の片側MPTP処置ザル(n=8)に、クロスオーバー法により本薬(12.5、25及び50mg/kg)又は溶媒を経口投与した2時間後にチャレンジ用量のメチルL-DOPA(7.5～15mg/kg)を筋肉内投与し、回転行動持続時間（回転行動開始時から10分以上非破壊側方向への回転を示さなくなった又は破壊方向へ360度回転行動を示した直前の行動時までの時間）を測定した。また、副次指標として非破壊側方向への総回転数、回転行動ピーク時片側パーキンソン病症状スコア及び本薬の血漿中濃度を測定した。本薬12.5及び25mg/kg群におけるL-DOPA惹起回転行動持続時間及び総回転数は、溶媒群と比べ増加傾向を示したもの、25mg/kg群は12.5mg群と比べ低値であり、更に50mg/kg群では溶媒群と比べ低値であった。また、片側パーキンソン病症状スコアは、いずれの用量においても顕著な変化は認められなかった。血漿中の本薬濃度は用量の増加に伴い上昇した。

ii) 反復投与

上記単回投与試験が終了した同一の片側MPTP処置ザル(n=8)に、クロスオーバー法により試験終了14日後から本薬1、3及び10mg/kg又は溶媒を約8時間間隔で14回(5日間)反復経口投与し、最終投与2時間後にチャレンジ用量のL-DOPAメチルエステル(7.5～20mg/kg)を筋肉内投与し、本薬単回投与時と同様に評価した。本薬群のL-DOPA惹起回転行動持続時間及び総回転数は、用量の増加に伴う増加傾向を示した。また、いずれの用量においても片側パーキンソン病症状スコアに顕著な変化は認められなかった。血漿中の本薬濃度は用量の増加に伴い上昇した。

以上i)及びii)の結果より、パーキンソン病モデルザルへの本薬の単回及び反復投与はL-DOPA惹起運動亢進作用の増強及び延長効果を示し、更に反復投与では単回投与時より高い血漿中濃度を示す用量においても有効性を示す可能性が示唆された。

2) 作用機序 (*In vitro*、*in vivo*)

① モノアミン酸化酵素（以下、MAO）活性に対する*in vitro*阻害作用（資料4.2.1.1-6、

7)

雄性 Std: Wistar 系ラット線条体組織より調製したミトコンドリア・シナプトソーム膜画分中の A 型 MAO (以下、MAO-A) 活性、B 型 MAO (以下、MAO-B) 活性を、 $[^{14}\text{C}]$ 5-hydroxytryptamine (5-HT)、 $[^{14}\text{C}]$ β-phenylethylamine (β-PEA) 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質 (それぞれ MAO-A、MAO-B 及び MAO-A と MAO-B 両者による酸化的脱アミノ反応) として測定し、本薬、クロルジリン塩酸塩 (以下、クロルジリン: 非可逆的 MAO-A 阻害薬) 及びセレギリン (非可逆的 MAO-B 阻害薬) による阻害作用が検討された。 $[^{14}\text{C}]$ 5-HT、 $[^{14}\text{C}]$ β-PEA 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした各活性に対する本薬の 50% 阻害濃度 (以下、IC₅₀) は、それぞれ 280、28 及び 96 μmol/L、 $[^{14}\text{C}]$ 5-HT 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした時のクロルジリンの IC₅₀ は、それぞれ 0.013 及び 0.011 μmol/L、 $[^{14}\text{C}]$ β-PEA 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした時のセレギリン塩酸塩の IC₅₀ は、それぞれ 0.051 及び 6.2 μmol/L であった。

膜画分と各被験薬をプレインキュベーション (37°C、30 分間) し、同様の検討を行ったところ、非可逆的阻害作用を示すクロルジリン及びセレギリンではプレインキュベーションを行わずインキュベートした場合と比較して IC₅₀ の低下が認められた一方で、本薬の IC₅₀ はプレインキュベーション実施による影響が認められなかった。

雄性カニクイザル線条体から調製したミトコンドリア・シナプトソーム膜画分を用いた同様の検討では、 $[^{14}\text{C}]$ 5-HT、 $[^{14}\text{C}]$ β-PEA 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした時の本薬の IC₅₀ はそれぞれ 520、58 及び 10 μmol/L、 $[^{14}\text{C}]$ 5-HT 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした時のクロルジリンの IC₅₀ はそれぞれ 0.013、及び 0.86 μmol/L、 $[^{14}\text{C}]$ β-PEA 及び $[^{14}\text{C}]$ ドパミンを基質とした時のセレギリンの IC₅₀ は、それぞれ 0.0023 及び 0.0075 μmol/L であった。

以上の結果より、本薬は MAO-B に対して比較的選択性の高い MAO 阻害作用を有することが示唆された。

② 各種受容体及びトランスポーターに対する親和性 (資料 4.2.1.1-8)

ドパミン、アセチルコリン、グルタミン酸、アドレナリン、アデノシン、γ-アミノ酪酸 (以下、GABA) /ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コレシストキニン (以下、CCK)、メラノコルチン、オピエート及びソマトスタチンを含む各種受容体、並びにモノアミン、ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン、GABA 及びアデノシントランスポーターとそれら代表的放射性リガンドの結合に対する本薬 (300 μmol/L) の阻害率は最大 21.14% であった。

以上の結果より、本薬のこれら各種受容体及びトランスポーターに対する親和性が認められないか、極めて低いことが示唆された。

③ *In vivo* 線条体組織中ドパミン代謝回転に与える作用 (資料 4.2.1.1-9、10)

雄性 Std: Wistar 系ラット (n=8) に本薬 (10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒を経口投与し、投与 3 時間後の線条体組織中のドパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (以下、DOPAC) 及びホモバニリル酸 (以下、HVA) 含量を測定した。線条体中ドパミン含量は、いずれの用量においても溶媒群と比較してほとんど変化がみられなかつたが、ドパミン代謝回転率 ((DOPAC+HVA) / ドパミン ; モル比) は、用量依存的に低下し、本薬

30 及び 100mg/kg 群では有意な低下が認められた。

また、雄性 Slc: Hartley 系モルモット (n=8) を用いた同様の検討においても、本薬の用量に応じたドパミン代謝回転率の低下が認められ、いずれの用量 (10、30 及び 100mg/kg) においても有意な低下が認められた。

以上の結果より、ラット（線条体において主に MAO-A が存在する）及びモルモット（線条体において主に MAO-B が存在する）の両動物種において、本薬は用量依存的にドパミン代謝回転を抑制し、その作用は MAO-B/MAO-A 存在比が大きいモルモットでより強く発現したと推定されたことから、ラット及びモルモットにおけるドパミン代謝回転抑制作用は、MAO-B に比較的選択性の高い本薬の MAO 阻害作用に基づき発現することが示唆された。

④ 脳微小透析法によるラット線条体細胞外液中ドパミンレベルに及ぼす影響（資料 4.2.1.1-11、12、13）

雄性 Std: Wistar 系ラット（以下、正常ラット、n=8）の線条体に微小透析膜プローブを埋め込んだ後、本薬（10、30 及び 100mg/kg）又は溶媒の経口投与前 64 分間及び投与後 320 分間に、16 分間隔で採取した線条体透析液中ドパミン量を測定した。本薬投与後 320 分間に採取された線条体透析液中総ドパミンレベルは、いずれの用量においても溶媒群と比較して有意な変化は認められなかった。

また、本薬（10、30 及び 100mg/kg）又は溶媒の経口投与 128 分後に L-DOPA 100mg/kg を腹腔内投与した正常ラット（n=8）で線条体透析液中ドパミン量を同様に評価した場合においても、L-DOPA 投与後 192 分間に採取された透析液中総ドパミンレベルは、いずれの用量においても溶媒群と比較して有意な変化は認められなかった。

線条体に微小透析膜プローブを埋め込んだ片側 6-OHDA 処置ラット（n=8）に、本薬（10、30 及び 100mg/kg）又は溶媒を経口投与した約 2 時間後に L-DOPA 10mg/kg を腹腔内投与し、本薬投与 1 時間前から L-DOPA 投与 4 時間後まで 20 分間隔で採取した破壊側線条体透析液中ドパミン量を測定した。L-DOPA 投与後 4 時間までの透析液中総ドパミン量に用量依存的な増加が認められ、本薬 100mg/kg 群は溶媒群と比較して有意な増加を示した。

以上の結果より、L-DOPA 併用、非併用下によらず、本薬は正常状態の線条体細胞外液中ドパミン量には顕著な影響を与えなかった一方で、黒質線条体ドパミン神経系の破壊によりドパミンの再取り込み機能が消失した状態では、L-DOPA 併用によるドパミン量の増強させたことから、本薬の抗パーキンソン病効果に線条体細胞外中ドパミン量の増加作用が関与している可能性が推察された。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験（資料 4.2.1.4-1）

1) L-DOPA 惹起運動亢進に与えるセレギリン、プロモクリプチン又はアマンタジンとの相互作用

レセルピン処置ラットに L-DOPA 200mg/kg を経口投与し、投与直後から 210 分間の運動量を 15 分毎に測定した。本薬 15mg/kg 又はその溶媒は運動量測定開始約 90 分前に経口投与し、相互作用検討対象物質（セレギリン 5mg/kg、プロモクリプチン 1mg/kg 及びアマンタジン 10mg/kg）又はそれぞれの溶媒は運動量測定開始直前に腹腔内投与した。本薬及び各相互作用検討対象物質の単独投与は、それぞれ溶媒群と比較して L-DOPA 投与後 90～210 分の運動量（120 分間）を有意に増加させ、本薬と各相互作用検討対象物質の併用投与時には各単独投与時と比較して更なる増加がみられた。しかしながら、本薬の有無、相互作用検討対象物質の有無及びこれらの交互作用を因子とした二元配置分散分析による解析の結果、いずれの相互作用検討対象物質においても本薬との併用による有意な交互作用は認められなかった。

レセルピン処置ラットにおける L-DOPA 惹起運動亢進に対して本薬とセレギリン、プロモクリプチン及びアマンタジンとの併用により、それが中等度の増強効果を示す用量において相加的作用が示された。

<審査の概要>

機構は、レセルピン処置ラットにおいて、より強い MAO 阻害作用を示すと考えられる本薬 50mg/kg ではなく、15mg/kg の L-DOPA 惹起運動亢進の経時変化パターンがセレギリンと類似したことについて、申請者の見解を求め、更に、片側 6-OHDA 処置ラットにおいて、本薬及びセレギリンがそれぞれ L-DOPA 惹起回転行動に与えた影響を比較した上で、本薬とセレギリンの作用に違いが生じた理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とセレギリンの抗パーキンソン病効果を示す作用機序の違いとして、セレギリンは MAO（主に MAO-B）阻害作用が関与しているのに対し、本薬では、比較的高い MAO-B 選択的阻害作用に加え、Ca²⁺誘発性の開口分泌によるドパミン遊離促進作用（Br J Pharmacol 134: 507-520, 2001）が関与している可能性がある。レセルピン処置ラットを用いた試験において、本薬 15mg 群とセレギリン 5mg 群の L-DOPA 惹起運動亢進の経時変化パターンは類似していたが、本薬 50mg/kg 群で異なっていた理由として、本薬 15mg/kg 群では MAO 阻害作用が主に、50mg/kg 群では MAO 阻害作用及びドパミン遊離促進作用の両方が発現した可能性が考えられる。また、片側 6-OHDA 処置ラットを用いた試験において、セレギリン 20mg/kg（MAO-A 及び MAO-B を十分に阻害する用量）と異なり、本薬 100mg/kg は総回転数を増加させず、ピーク時の回転行動数をむしろ低下させる傾向を示した理由としては、本薬 100mg/kg では MAO-A 及び MAO-B が十分に阻害されなかつた可能性、並びに L-DOPA 投与時にドパミン神経系非破壊側において本薬のドパミン遊離促進作用が発現し、ピーク時非破壊方向への回転行動を減弱させた可能性が考えられる。

機構は、ラットを用いた非臨床試験では本薬の用量増加に伴う L-DOPA 作用の増強効果がみられたのに対し、臨床試験では本薬の用量に依存した運動能力の改善効果が認められなかった（4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 参照）理由、及びサルにおける単回投与時と反復投与時の用量反応性に違い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。有効性の評価項目の違いがラットとヒトにおける本薬の用量反応性に違いを生じさせた可能性が考えられる。臨床試験の主要評価項目は Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Part IIIであったが、その下位項目にはヒトでのみ評価が可能な高次身体運動機能に関する項目が含まれているため、本薬によるドバミンレベル上昇が過度になることによってジスキネジア、精神症状等が発現し、見かけ上用量の増加に伴った効果減弱が引き起こされた可能性が考えられる。一方、ラットでは高用量メチル L-DOPA (50mg/kg) 反復投与時の稀にジスキネジアに類似した症状が認められ、その時の回転行動は不能の状態であったが、本薬反復投与時には同様の症状は認められなかつた。また、ラットにおいて精神症状（幻覚、妄想等）の発現を確認することは困難であるが、仮に発現したとしても、運動量や回転行動数等の直接的な評価指標に影響を与える可能性は低いため、用量反応性が示されたと考えられる。また、サルにおける単回投与時と反復投与時の用量反応性の違いについては、L-DOPA の用量増加により L-DOPA 起回転行動の発現パターンが、持続的な発現から周期的な増減を繰り返す発現パターンへと変化し、結果的に L-DOPA 作用が減弱する場合があること (Life Sciences 39: 7-16, 1986)、及び本薬の血漿中濃度增加によってドバミンレベルの上昇が起り得ることを踏まえると、本薬には、用量反応性を示す血漿中濃度域値と、それより高濃度側に逆用量反応性を示す血漿中濃度域値が存在し、低用量の反復投与を行うことで血漿中濃度の急激な上昇・低下が抑えられ、逆用量反応性を示す血漿中濃度域値に到達するリスクがなくなった可能性が推察される。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の結果より、既存の抗パーキンソン病薬の効果が確認できる動物モデルにおいて、本薬の抗パーキンソン病効果が示唆され、効果発現パターンの比較から類薬とは一部異なる L-DOPA 作用増強又は延長効果が推定されたことから、本薬は類薬と異なる作用機序を介して抗パーキンソン病作用を発現する可能性が示唆されるものの、本薬の作用機序に関する申請者の説明は、いずれも科学的なデータによる裏付けが乏しく、推定に基づくものが多い。したがって、申請者が本薬の作用機序であると主張する MAO 阻害作用に基づくドバミン代謝回転の抑制作用及びドバミン遊離促進作用が、ヒトにおける本薬の作用機序であると断定することは困難であり、ヒトでみられた用量依存的な運動能力の改善効果の減弱の機序等についても非臨床試験成績から十分説明されているとは言い難い。しかしながら、代表的なパーキンソン病モデル動物において、本薬の抗パーキンソン病効果がドバミン神経系への作用に基づくことが推察可能な成績は得られており、また、本薬の抗パーキンソン病効果は、臨床における使用経験から導き出されたものであり、効力を裏付ける試験はヒトでの効果を推定する目的で実施されたものではないことから、本薬の審査を進める上では、現時点で、更に薬効薬理試験の追加を求ることは必須ではないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たに薬物動態相互作用試験に関する資料が提出された。

(1) 薬物動態学的相互作用 (資料 4.2.2.6-2)

カニクイザル 5 例に本薬 30mg/kg 及び L-DOPA 100mg/body を 1 週間間隔でそれぞれ単回

経口投与した時（単独投与時）と、本薬 30mg/kg 経口投与 2 時間後に L-DOPA 100 mg/body を経口投与した時（併用投与時）の本薬の C_{max} は、それぞれ 23.58 ± 2.21 （平均値±標準誤差、以下同様）及び $25.46 \pm 1.62 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）はそれぞれ 373.56 ± 39.47 及び $435.01 \pm 35.06 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、L-DOPA 併用の有無により有意差は認められなかった。また、単独投与時及び併用投与時の L-DOPA の C_{max} は 9.28 ± 0.64 及び $7.89 \pm 0.55 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC は 18.71 ± 0.96 及び $18.06 \pm 1.15 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、本薬併用の有無により有意差は認められなかった。

<審査の概要>

機構は、今回新たに提出された資料について、特段の問題はないと考える。なお、本邦で承認されている各抗パーキンソン病薬と本薬が併用された時の薬物動態相互作用の有無及び注意喚起の必要性については、臨床の項（4. (i) <審査の概要> (3)）で検討する。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

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 BE

本薬の開発過程において用いられた錠剤（AD-810N 錠 50mg、AD-810N 錠 100mg、エクセグラン錠 100mg 及び本剤（25mg））について BE が検討された。

なお、第Ⅱ相試験（AD810N-202-1）及び長期投与試験（1）（AD810N-203-2）には、AD-810N 錠 50mg 及び AD-810N 錠 100mg が、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（AD810N-204-5）、第Ⅲ相試験（AD810N-303-8）及び長期投与試験（2）（AD810N-302-6）には本剤が使用された。また、継続投与試験（AD810N-301-4）には AD-810N 錠 50mg、AD-810N 錠 100mg、本剤及びエクセグラン錠 100mg が用いられた。

1) エクセグラン錠 100mg と AD-810N 錠 50mg、並びにエクセグラン錠 100mg と AD-810N 錠 100mg の BE（資料 5.3.1.3-1、2）

AD-810N 錠 50mg はエクセグラン錠 100mg の [REDACTED] であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）に基づいた処方変更水準は [REDACTED] 水準と判定されたため、また、AD-810N 錠 100mg はエクセグラン錠 100mg と同一処方であるため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号）に沿った溶出試験が実施され、いずれも生物学的に同等と判定された。

2) 本剤とエクセグラン錠 100mg の国内 BE 試験（1）（資料 5.3.1.2-3: 試験番号 AD810N-501-3 <20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 月>）

本剤とエクセグラン錠 100mg との処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物

学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号)に基づき [] 水準と判定され、ヒト BE 試験が実施された。

日本人健康成人男性 10 例（1 群 5 例）を対象に、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施され（休薬期間：21 日以上 28 日未満）、10 例全例が薬物動態評価対象とされた。本薬 100mg（本剤 4 錠）を絶食下単回経口投与した時、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の標準製剤（エクセグラン錠 100mg）に対する本剤の幾何平均値の比は、それぞれ 0.98～1.08 及び 1.00～1.06 であり、BE が確認された。しかし、クロスオーバーの第Ⅱ期の全被験者において、本薬の平均血漿中濃度推移が、投与 4～6 時間後に低下し、8 時間後に再度上昇する V 字型を示したが、この現象は第Ⅰ期には認められず、原因は不明であった。

3) 本剤とエクセグラン錠 100mg の国内 BE 試験(2) (資料 5.3.1.2-4: 試験番号 AD810N-502-7 <20[]年[]月～20[]年[]月>)

上記 2) の国内 BE 試験（1）において、本剤とエクセグラン錠の BE は確認されたものの、本薬の平均血漿中濃度に原因不明の V 字型推移が認められたことから、同じ試験条件で再試験が実施された。試験期間中に 2 例が脱落したため 8 例が薬物動態評価対象とされた。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の標準製剤に対する本剤の幾何平均値の比は、それぞれ 0.98～1.10 及び 0.98～1.04 であり、BE が確認された。また、V 字型の本薬の血漿中濃度推移は認められなかった。

(2) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 種々のチトクローム P-450（以下、CYP）分子種に対する本薬の影響（資料 5.3.2.2-2）

ヒト CYP の各分子種（CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に特異的な基質の代謝に及ぼす本薬の影響が、ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討された。本薬は 200 μ mol/L（50mg/日投与時の定常状態血清中本薬濃度（以下、 C_{ss} ）の約 10 倍）の濃度において、いずれの CYP 分子種の酵素活性にもほとんど影響しなかった。CYP2A6、2C9、2C19 及び 2E1 の酵素活性に対しては、濃度依存的な阻害を示したが、600 μ mol/L（同約 30 倍）においても 25% 前後の阻害率であった。本薬は CYP3A の基質となるが、CYP3A4 に対する阻害定数（以下、 K_i 値）は 1,076 μ mol/L と、50mg/日投与における C_{ss} の 50 倍以上高いことから、本薬の CYP3A4 に対する阻害作用は、臨床上ほとんど問題にならないと考えられた。

2) 抗パーキンソン病薬の代謝に対する本薬の影響（資料 5.3.2.2-1）

既存の抗パーキンソン病薬（ビペリデン塩酸塩、プロモクリプチン、セレギリン及びタリペキソール塩酸塩）の代謝に及ぼす本薬の影響が、ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で検討された。ヒト肝ミクロソームによるこれら薬物の代謝速度は、本薬（40、200 及び 1,000 μ mol/L : 50mg/日投与時の C_{ss} の約 2～50 倍）により影響を受けなかった。

(3) 臨床薬物動態

パーキンソン病患者における薬物動態に関する評価資料として、第Ⅱ相試験及び長期投与試験（1）の成績が、参考資料として、肝機能障害者を対象とした海外臨床試験及び薬物相

互作用試験 4 試験が提出された。

1) パーキンソン病患者における薬物動態

① 第Ⅱ相試験（資料 5.3.4.2-1：試験番号 AD810-SR-00009 (AD801N-202-1) <20■年
■月～20■年■月>）

L-DOPA 製剤が投与されているパーキンソン病患者に、本薬 50 及び 100mg を 1 日 1 回 2 週間投与した後、本薬 50、100 及び 200mg を 1 日 1 回 8 週間投与した時の投与開始前、投与開始 2、6 及び 10 週後（又は中止時）に本薬の血清中濃度が測定され、得られた 90 例、252 点の血清中濃度を用いて、母集団薬物動態解析が行われた。90 例の患者背景は、男性 38 例、女性 52 例、平均年齢 62.5 歳（最小値～最大値：39～79 歳、以下同様）、平均体重 54.3kg (33.0～77.0kg)、クレアチニクリアランス平均値 73.5mL/min (38.7～138mL/min) であった。本薬反復投与時の薬物動態は、1-コンパートメントモデルで解析され、変動要因として、医療施設、投与量、性別、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、併用薬及び臨床検査値が検討された。その結果、クリアランス（以下、CL/F）及び分布容積（以下、Vd/F）への体重の影響が認められた。また、CL/F の個体間変動及び個体内変動は比例誤差モデルとされた。最終モデル並びに個体間及び個体内変動の変動係数（CV 値）は以下のとおりである。

$$CL/F (L/h) = 0.0117 \times 54 \times (WT/54)^{0.579} \times \exp(\eta_{CL/F})$$

$$Vd/F (L) = 0.964 \times 54 \times (WT/54)^{0.579}$$

[ただし、WT：体重 (kg)、 $\eta_{CL/F}$ は CL/F の個体間変動（各被験者のパラメータと母集団パラメータとの差を表す）]

CL/F の個体間変動 (CV%) : 31.2%

個体内残差変動 (CV%) : 18.3%

C_{ss} の実測値は投与量に比例し、50mg 投与では $3.5 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ (63 例 125 測定サンプルの平均値±標準偏差) であった。また、各症例の推定パラメータから算出した C_{ss} の推定値も投与量に比例していた。

一方、有効性の評価指標である UPDRS Part II (ON 時及び OFF 時) 及び Part III 合計スコア変化量と本薬の血清中濃度との間に関連性は認められなかった。

② 長期投与試験 (1)（資料 5.3.4.2-2：試験番号 AD810-SR-00018 (AD801-203-2) <20■年
■月～20■年■月>）

上記①の第Ⅱ相試験終了後のパーキンソン病患者に、本薬 50mg を 1 日 1 回 2～4 週間投与後、50～200mg を 1 日 1 回 48～54 週間投与した。投与開始前、4、8、16、28、40 及び 52～56 週後又は投与中止時のうち、可能な場合に本薬の血清中濃度が測定され、37 例より、179 点の血清中濃度が得られた。本試験における本薬の血清中濃度の実測値は下表のとおりであり、第Ⅱ相試験で得られた成績とほぼ同様であった。また、第Ⅱ相試験で構築された母集団薬物動態モデルにあてはめ、各患者の実測値からベイジアン推定により求めた各患者の CL/F は投与期間を通じて、ほぼ一定に推移していた。

一方、有効性の評価指標である UPDRS Part II (ON 時及び OFF 時) 並びに Part III 合計スコア変化量と本薬の血清中濃度との間に関連性は認められなかった。

表：血清中本薬濃度

Dose (mg/日)	4週後 (25-31日)	8週後 (7-9週)	16週後 (15-17週)	28週後 (27-29週)	40週後 (39-41週)	52週後 (52-57週)
50	3.0±1.5 ^a (16)	3.1±1.3 (6)	4.3±2.8 (8)	4.6±2.1 (5)	4.2±1.9 (5)	2.5±1.1 (5)
100	6.8±2.7 (15)	6.8±2.0 (17)	6.9±2.2 (14)	6.4±3.0 (11)	7.5±3.3 (12)	8.7±2.6 (8)
150	10.7±7.0 (3)	15.4±5.1 (5)	13.9±5.4 (6)	15.6±3.9 (4)	12.3±0.2 (2)	12.3 (1)
200	15.7 (1)	13.4±3.4 (7)	14.2±3.4 (5)	15.0±4.1 (6)	16.3±3.0 (6)	15.7±4.0 (6)

^a 平均値±標準偏差 (μg/mL)、括弧内は症例数

2) 肝機能障害者における薬物動態 (参考資料) (資料 5.3.3.3-2 : 試験番号 RR-MEMO-764-01123)

外国人アルコール性肝硬変患者 2 名に本薬 300mg を単回経口投与した時の C_{max} は 2.15 及び 2.70 μg/mL、 T_{max} は 3 及び 9 時間、 $T_{1/2}$ は約 57 及び 84 時間、無限大時間までの濃度曲線下面積 (以下、 AUC_{∞}) は 196.7 及び 305.0 μg·h/mL であった。これらのパラメータの値は、外国人健康成人に本薬 300mg を投与した時のパラメータの値 (C_{max} : 1.90~7.93 μg/mL、 T_{max} : 1.0~9.0 時間、 $T_{1/2}$: 28.7~86.5 時間、 AUC_{∞} : 186~339 μg·h/mL) (試験番号 RR-764-00458) の範囲内であった。

3) 薬物相互作用試験

① シメチジンとの相互作用試験 (参考資料) (資料 5.3.3.4-2 : 試験番号 RR-764-00605)

外国人健康成人 8 例 (1 群 4 例) を対象に、本薬 300mg 単回経口投与時の血漿中濃度に及ぼすシメチジン併用投与の影響が、2 群間クロスオーバー法により検討された。なお、シメチジンは、本薬の 4 日前から投与 9 日後まで 300mg を 1 日 4 回反復経口投与した。本薬単独及びシメチジン併用時の本薬の血漿中濃度の C_{max} は 3.42 及び 3.37 μg/mL、 $T_{1/2}$ は 60 及び 66 時間、 AUC_{∞} は 272 及び 290 μg·h/mL、CL/F は 0.241 及び 0.228 mL/min/kg であり、本薬の薬物動態パラメータはシメチジンの併用による影響を受けなかった。

② ケトコナゾールとの相互作用試験 (参考資料) (資料 5.3.3.4-3 : 試験番号 [REDACTED] 46046-109)

外国人健康成人 17 例に本薬 100mg を単回経口投与 (第 1 期) し、その後、本薬 100mg をケトコナゾール (400mg 1 日 1 回) の 12 日間反復経口投与 (本薬投与 2 日前から) 中に単回経口投与 (第 2 期) し、本薬の血漿中濃度が測定された。第 1 期と第 2 期の間は 10 日間であった。第 1 期及び第 2 期の本薬の C_{max} は、1.059±0.3054 及び 1.107±0.2479 μg/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、 T_{max} は 3.2±1.13 及び 6.1±5.08 時間、 $T_{1/2}$ は 75.2±17.08 及び 69.6±16.94 時間、最終定量可能時間までの濃度曲線下面積 (以下、 AUC_{last}) は 80.9±20.35 及び 96.6±20.95 μg·h/mL であった。 AUC_{last} の幾何平均の比の 90% 信頼区間は 1.12~1.29 であり、ケトコナゾール併用は本薬の AUC_{last} をわずかに上昇させた。なお、第 2 期に移行する直前に、大半の被験者において血漿中に本薬が検出され

たことから、第1期からのキャリーオーバー分（5～10%まで）を差し引き、薬物動態パラメータを算出したところ、AUC_{last}の幾何平均の比の90%信頼区間は1.06～1.22であった。

以上より、本薬の血中動態に及ぼすケトコナゾールの影響は大きなものではなく、ケトコナゾール又は他のCYP3A阻害薬との併用時に本薬の用量調整は必要ないと考えられた。

③ フェノバルビタールとの相互作用（参考資料）（資料5.3.3.4-4：試験番号RR-764-00616）

外国人健康成人8例に本薬300mgを単回経口投与し、その後、フェノバルビタール（90mg/日）反復経口投与開始22日目に再度本薬を併用投与した時、本薬のC_{max}及びT_{max}は、フェノバルビタール併用による影響が認められなかった。しかし、T_{1/2}は併用により58.0→38.0時間（0.66倍）と短くなり、AUC_∞は238→161μg·h/mL（0.68倍）と有意に減少するとともに、経口投与後のCL/Fは0.271→0.402mL/min/kg（1.48倍）と増加した。尿中未変化体排泄率は、17.0→9.5%（0.56倍）と低下した。

以上より、フェノバルビタールの反復投与により本薬のCL/Fは有意に増加することが示唆された。

④ フェニトインとの相互作用（参考資料）（資料5.3.3.4-5：試験番号RR-720-00900）

フェニトイン400～650mg/日投与により1ヵ月以上症状が安定している外国人てんかん患者6例に、本薬400mgを単回経口投与して、フェニトイン併用時の本薬の薬物動態が検討された。本薬の血漿中濃度は、投与2.5時間後にC_{max}4.8μg/mLに達した後、T_{1/2}27.1時間で消失した。CL/Fは0.565mL/min/kgであった。上記①及び③の本薬が単独経口投与された場合と比較すると、T_{1/2}は短く、CL/Fは大きかった。

⑤ カルバマゼピンとの相互作用（参考資料）（資料5.3.3.4-6：試験番号RR-720-02212）

カルバマゼピン500～1,400mg/日投与により1ヵ月以上症状が安定している外国人てんかん患者6例に、本薬400mgを単回経口投与して、カルバマゼピン併用時の本薬の薬物動態が検討された。本薬の血漿中濃度のC_{max}は5.1μg/mL、T_{1/2}は37.6時間、AUC_∞は268μg·h/mL、CL/Fは21.2mL/h/kg（0.353mL/min/kg）であった。上記①及び③の本薬が単独経口投与された場合と比較すると、T_{1/2}は短く、CL/Fは大きかった。

<審査の概要>

申請用法・用量は25～50mg/日であるにもかかわらず、申請時に50mg/日よりも低用量投与时の薬物動態は検討されていなかったことを踏まえ、機構は、以下の点を中心に検討した。

（1）臨床用量における薬物動態について

機構は、申請用量である本薬25～50mg投与時の薬物動態を、異なる用量範囲（100～400mg）で検討した試験成績に基づいて説明することの妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人を対象とした第I相臨床試験（単回投与及び

反復投与、既承認時資料へ-8、ト-1) 及び BE 試験 (4. (i) <提出された試験の概略> (1) 2)、3) 参照) の結果、 C_{max} 及び AUC は用量 (100~400mg) にほぼ相関し、 $T_{1/2}$ は約 50~90 時間の範囲にあり、用量增加に伴う $T_{1/2}$ の延長は認められなかった。パーキンソン病患者を対象とした第 II 相試験では、50~200mg/日投与時 (血清中濃度 30 μ g/mL 以下) の C_{ss} と用量の間に相関関係が認められた。本薬 25~50mg/日の範囲で有効性に用量依存性が認められなかつたこと (4. (ii) <提出された試験の概略> (2)、(3) 参照) が薬物動態の非線形性に起因したと仮定した場合、50mg より低用量投与時の血漿中薬物濃度は、用量比例より高めに推移することになる。しかしながら、本薬の吸収、分布、CL/F における非線形性プロセスを検討した結果、いずれの過程においても、50mg より低用量投与時に用量比例より高めの血漿中薬物濃度を示すことは考えにくい。したがって、エクセグランの承認時に検討された用量範囲 (100~400mg) とパーキンソン病患者について検討された用量範囲 (50~200mg) の検討結果から、用量比例を仮定して外挿することにより、パーキンソン病患者における 25~50mg の用量範囲の薬物動態を推察することは可能であると判断した。

機構は、パーキンソン病患者に 50mg を反復投与した時の 4~52 週時の C_{ss} の平均値 (2.5~4.6 μ g/mL) が、海外の腎機能正常者及び健康成人に 300mg を単回投与した時の C_{max} (3.64 及び 3.31~3.88 μ g/mL、既承認時資料へ-9、10、参考資料 5.3.3.3-2、5.3.3.4-1) と同程度まで上昇した理由を尋ねた。また、第 II 相試験における被験者毎の血清中濃度推移から、投与期間が長くなるに伴い血清中濃度が上昇する可能性が想定されないのか申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人における本薬 300mg 単回投与時の $T_{1/2}$ の平均値 (約 50 時間) 及び最大値 (約 90 時間) (参考資料 5.3.3.3-2) より算出される蓄積率はそれぞれ 3.5 及び 5.9 程度であることから、パーキンソン病患者に 50mg 反復投与後の C_{ss} が、その 6 倍量 (300mg) を単回投与した時の C_{max} と同程度であることは妥当と考えられる。一方、投与期間が長くなるに伴い血清中濃度が上昇するか否かについては、第 II 相試験において、反復投与開始 2、6、及び 10 週間後で 50mg 群の平均血清中濃度に差はなく、被験者毎の推移もほぼ一定であったこと、第 II 相試験終了後のパーキンソン病患者に再度投与して実施された長期投与試験 (1) の血清中濃度が、第 II 相試験で得られた濃度とほぼ同様であったことから、長期間投与しても本薬の血清中濃度はほぼ一定に推移し、投与期間が長くなるに伴い血清中濃度が上昇することはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。本申請用量が既承認用量の 1/8 程度と大きく異なることから、申請者は、25~50mg の用量範囲における薬物動態試験を承認申請までに実施すべきであった。しかし、現在、食事の影響試験が実施中であり、本薬 25mg 単回投与時の薬物動態情報が得られることは有用である。パーキンソン病患者において当該用量範囲の薬物動態試験を新たに実施しなかつたことの妥当性については、次項において引き続き検討する。

(2) パーキンソン病患者における薬物動態と本薬の有効性との関係からみた本薬の用量について

機構は、本薬の血中濃度と有効性の関係について、第 II 相試験における 50~200mg/日の用量範囲での検討に基づき考察されているものの、50mg より低用量投与時については検討されていないことを踏まえ、25~50mg の用量範囲における血中濃度と有効性の関係につい

て説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬 25～50mg での UPDRS PartIII 合計スコア変化量の絶対値が、それより高用量（高濃度域）での変化量の絶対値より大きいことから、各被験者には至適血中濃度域が存在し、その濃度範囲が被験者毎に異なる可能性がある。25mg 投与時と 50mg 投与時の血中濃度（曝露量）は用量に応じた差があると判断していることから、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、25 及び 50mg 群の有効性に差異が認められなかったのは、血中濃度（曝露量）が同程度であることに起因するものではないと考える。一方、25 及び 50mg 群間で有効性の差が明確にならなかった要因としては、両用量の近傍は、薬効が最大となる領域で、用量（血中濃度）と効果の関係が平坦になった可能性が考えられる。また、被験者間には本薬に対する反応性の個体差及び至適血中濃度域の違いがあると推定されることから、成績が集約されず不規則に分布したことの一因と考えられる。25～50mg 投与時の血中濃度域は効果が最大に達し、濃度と効果の関係がより平坦になる濃度域であると考えられる。

機構は、本薬の薬効発現メカニズムと UPDRS スコアとの関係を明らかにした上で、本薬投与後に採血された任意の一時点の血中濃度と UPDRS スコアを比較することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、MAO 阻害作用及びドパミン遊離促進作用により L-DOPA 作用を増強又は延長すると考えられており、血中の本薬が直接作用するのではなく本薬が脳内へ移行し、MAO 阻害作用やドパミン遊離促進作用を発揮し、それらの作用・生体反応の総合的結果として患者の運動能力の評価指標である UPDRS PartIII が変化する。本薬の $T_{1/2}$ が平均で約 50 時間、最大で 90 時間程度と長い薬物であるため、健康成人に 200mg を 1 日 1 回反復投与した場合のピーク濃度 (11.7 μ g/mL) のトラフ濃度 (9.7 μ g/mL) に対する比は 1.2 倍であり、各症例におけるピーク濃度、平均濃度（定常状態の AUC を投与間隔で除したものに相当）、トラフ濃度が近似している。したがって、本薬の血中濃度と有効性との相関を検討する場合は、実測血中濃度、各スコア評価時刻の推定濃度、ピーク濃度、平均濃度、トラフ濃度のいずれを用いても、類似の結果が得られることが予想され、各種推定濃度を使用するよりも確実な血中濃度実測値を用いて UPDRS スコアと比較することは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用を MAO 阻害作用及びドパミン遊離促進作用のみから説明することは困難であり、薬理試験成績から示唆されている本薬の薬理作用 (MAO 阻害作用及びドパミン遊離促進作用) についても、ヒトでの発現が直接的に確認されていないこと、プラセボを対照として本薬 25mg 投与時と 50mg 投与時の有効性及び安全性を比較した第Ⅲ相試験において、血中濃度が測定されていなかったことから、本薬の血中濃度と有効性の関係を考察する根拠はほとんど示されてない。したがって、本薬の投与量と有効性の関係について、25mg から 50mg に增量しても効果の増加が認められなかったことが、効果の飽和によるものなのか、何らかの理由で効果が減弱したことによるものなのか不明であり、25mg 未満の用量がどのような有効性を示すのかも不明である。臨床用量 (50mg を除く) における患者の薬物動態は検討されていないが、既承認用量よりも低用量であることに加え、25mg 投与時に特に問題となる有害事象は認められないことから、臨床上重要な問題になる可能性は低いと判断した。なお、50mg へ增量した際の、25mg 投与時と比較した血中濃度（曝

露量) の増加の程度、及び血中濃度(曝露量)の増加と有効性の関係は不明であることも踏まえ、50mg の必要性については、「4. (ii) <審査の概要> (4) 用法・用量について」の項で検討する。

(3) 薬物相互作用について

機構は、CYP3A4 誘導剤及び阻害剤と併用した時の薬物相互作用試験が本薬 100~400mg の用量範囲で検討されていることも踏まえ、CYP3A4 誘導剤及び阻害剤を併用した時の本薬 25~50mg の薬物動態に及ぼす影響、並びに本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CYP3A4 誘導剤(フェノバルビタール、フェニトイン又はカルバマゼピン)を併用した時、CYP3A4 の酵素量の増加により本薬の代謝クリアランスが増加する。薬物相互作用試験で用いられた本薬の投与量は、単独投与において体内動態の線形性が確認され、代謝クリアランスに飽和が認められない用量域であることから、CYP3A4 誘導剤による代謝クリアランスへの影響は 25~50mg の投与量においても同程度と考えられる。一方、CYP3A4 の阻害剤であるシメチジン及びケトコナゾールによる本薬の体内動態への影響を調べたところ、シメチジンでは有意な変化は認められず、ケトコナゾールでも大きな影響を及ぼさなかった。代謝クリアランスが影響を受けやすい高用量においても阻害剤の影響が認められなかつたことから、25~50mg の用量範囲においても、ほとんど影響はないものと考えられる。

以上より、本薬を CYP3A4 誘導剤と併用する場合には、 C_{ss} がやや低下する可能性があることから、有効性に影響を及ぼす可能性があるものの、安全性面での問題はなく、一方、本薬を CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、有効性面及び安全性面で臨床的に意味のある影響はないと考える。

機構は、本申請での用量は既承認用量より低用量であり、高用量で実施された薬物相互作用試験で示された CYP3A4 阻害剤の影響の程度から、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられること、及び添付文書(案)「併用注意」の項において、「フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。」との注意喚起がなされていることから、申請者の回答を了承した。

機構は、本薬は他の抗パーキンソン病薬と併用される薬剤であることから、本邦で承認されている各抗パーキンソン病薬と本薬が併用された時の薬物動態学的相互作用の有無を非臨床及び臨床試験成績、文献報告等に基づき検討した上で、注意喚起の必要性について申請者の見解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) 本薬が抗パーキンソン病薬の薬物動態に影響を与える可能性について

① L-DOPA 製剤

本薬と L-DOPA との薬物動態学的相互作用を、カニクイザルを用いて検討した結果(3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 参照)、両薬物間に薬物動態学的相互作用はないと考えられ、臨床においても、本薬は L-DOPA の血漿中動態に影響を与えないと推定される。

② ドパミンアゴニスト

本邦で承認されているドパミンアゴニストには、麦角アルカロイドのプロモクリプチン、カベルゴリン及びペルゴリドと非麦角系のロピニロール、タリペキソール及びプラミペキソールがある。プロモクリプチン及びカベルゴリンはCYP3A4により、ロピニロールは主としてCYP1A2（一部CYP3A4）により代謝されるが、本薬は臨床で問題となるようなCYP3A4及び1A2阻害作用を示さない（4.（i）＜提出された試験の概略＞（2) 1) 参照）。一方、ペルゴリド、タリペキソール及びプラミペキソールについては、併用薬によって代謝が阻害され、体内動態が影響を受けるという報告はない。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*試験で、本薬はプロモクリプチン及びタリペキソールの代謝に影響せず、臨床において本薬はCYP3A4を誘導しない（4.（i）＜提出された試験の概略＞（2) 2) 参照）。したがって、本薬は代謝阻害・酵素誘導によりドパミンアゴニストとの薬物動態学的相互作用を惹起する可能性は低いものと考えられる。

また、ペルゴリドは蛋白結合率が90%以上と高く、蛋白結合率が高い薬剤との併用に注意を要するが、本薬はヒト血清蛋白結合率が48.6%と低く、かつ他剤（スルチアム、フェニトイント、フェノバルビタール）と蛋白結合の相互作用を示さない。したがって、本薬はペルゴリドの蛋白結合に影響を与えないと考えられる。

プラミペキソールは、シメチジンやアマンタジン等のカチオン輸送系を介する腎排泄型薬剤との併用で腎クリアランスの低下が認められている。本薬の尿中排泄がカチオン輸送系を介するか否かは検討及び報告されていないが、シメチジン併用投与においても本薬の体内動態に有意な変化は認められないことから、本薬によるカチオン輸送系を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いものと推察される。

③ MAO-B阻害薬

セレギリンはCYP2D6及び3A4により代謝を受けるが、本薬は、ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*試験でセレギリンの代謝に影響を与える、また、CYP2D6及び3A4の阻害作用を示さないことが明らかとなっている（4.（i）＜提出された試験の概略＞（2) 1)、2) 参照）。したがって、本薬とセレギリンとの薬物相互作用が生じる可能性は低いものと考えられる。

④ 抗コリン薬

抗コリン薬（トリヘキシフェニジル、プロフェナミン、ビペリデン、メチキセン、ピロヘプチジン、マザチコール）の添付文書や文献（Clin Pharmacokinet 41: 261-309, 2002）には、代謝阻害や蛋白結合等を介した薬物動態学的相互作用上の注意喚起の記載はない。これらの薬剤のうち、ビペリデンの代謝に及ぼす本薬の影響を*in vitro*試験で検討しており、本薬はビペリデンの代謝に影響を与えないことを確認している（4.（i）＜提出された試験の概略＞（2) 2) 参照）。

⑤ アマンタジン

アマンタジンは投与量の約7割が48時間までに未変化体として尿中に排泄されるため、アマンタジンの腎排泄を低下させる薬剤（チアジド系利尿剤）との併用により血中濃度が上昇する可能性がある（Clin Pharmacokinet 41: 261-309, 2002）。一方、本薬は他剤の腎排泄を阻害する報告はなく、アマンタジンとの併用においても本薬はアマンタジンの腎排泄に影響を与えないものと推察される。

⑥ ドロキシドバ

ドロキシドパのヒト血清蛋白結合率は約22%と低く、本薬（本項②参照）との併用による相互作用の可能性は低いものと考えられる。他剤との併用によってドロキシドパの代謝が変化するという報告はなく、本薬との併用によってドロキシドパの体内動態が影響を受ける可能性は低いものと推測される。

⑦ カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬

エンタカポンの血漿蛋白結合率は約98%であるが、本項②同様、本薬とエンタカポンの相互作用の可能性は低いと考えられる。また、エンタカポンの代謝経路は、Z体への異性化とグルクロン酸抱合で、CYPによる代謝を受けないため、本薬がエンタカポンの代謝に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられる。

2) 抗パーキンソン病薬が本薬の薬物動態に影響を与える可能性について

麦角アルカロイドのプロモクリプチンやペルゴリドは、*in vitro*試験でCYP3A4を阻害し、カベルゴリンもCYP3A4阻害作用を持つ可能性を示唆する報告もある（Clin Ther 28: 1065-1078, 2006）。本薬の代謝にCYP3A4が関与するが、CYP3A4阻害剤のシメチジンとケトコナゾールが本薬の体内動態に大きな影響を及ぼさなかったことから、プロモクリプチン、ペルゴリド及びカベルゴリンとの併用によっても本薬の薬物動態は影響を受けないと考えられる。

また、抗パーキンソン病薬との併用による本薬の薬物動態への影響は、第Ⅱ相試験において母集団薬物動態解析により検討したが、併用された抗パーキンソン病薬について有意なパラメータは得られず、抗パーキンソン病薬併用によって本薬の薬物動態が影響を受けた可能性は低いものと推察された（4. (i) <提出された試験の概略> (3) 1) 参照）。

以上より、本邦で承認されている各抗パーキンソン病薬と本薬が併用された時に薬物動態的相互作用が起きる可能性は低く、注意喚起を行う必要性はないと考える。

機構は、抗パーキンソン病薬と併用される本薬の安全性については、製造販売後に情報収集する必要があると考える（4. (ii) <審査の概要> (6) 3) 参照）が、本薬と他の抗パーキンソン病薬との間に薬物動態学的相互作用が生ずる可能性は低いと判断し、申請者の回答を了承した。

(4) 食事の影響について

機構は、本申請にあたり、最終製剤での食事の影響試験は実施されておらず、既承認効能申請時に検討された食事の影響試験における用量が本申請用量の6～12倍であったことを踏まえ、最終製剤での食事の影響試験を実施するよう求めた。

申請者は、最終製剤での食事の影響を臨床試験で確認する旨回答した。

現在、健康成人における最終製剤（25mg錠1錠投与）の食事の影響を検討する試験が実施されており、結果については審査報告（2）で検討する。

(5) BE 試験について

機構は、国内BE試験（1）（AD810N-501-3）で認められたV字型の血漿中濃度推移は、

本質的なものでなく偶発的な事象であるとの申請者の判断の妥当性について、他の薬物動態試験成績も踏まえた説明を確認した上で、国内 BE 試験（2）（AD810N-502-7）成績に基づき本剤とエクセグラン錠 100mg との BE を判断することに問題はないと判断した。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、申請時に、いずれも国内で実施された第Ⅱ相試験（AD810N-202-1）1 試験、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（AD810N-204-5）1 試験、長期投与試験（AD810N-203-2 及び AD810N-302-6）2 試験の成績が提出され、審査の過程で追加実施された第Ⅲ相試験（AD810N-303-8）1 試験の成績が追加提出された。また、参考資料として後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、長期投与試験及び第Ⅲ相試験の継続投与試験（AD810N-301-4（継続中））の成績が提出された。

（1）第Ⅱ相試験（資料 5.3.5.1-1：試験番号 AD810N-202-1<20■年■月～20■年■月>）

L-DOPA 製剤（L-DOPA/DCI 合剤を含む、以下同様）による治療で十分な効果が得られないパーキンソン病患者（目標症例数 120 例、各群 30 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性について探索的に検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 26 施設で実施された。投与期間は、2 週間の観察期後に、試走期 2 週間、治療期 8 週間、減量期 2 週間が設定され、治療期には本薬 50、100 及び 200mg 又はプラセボが、試走期及び減量期には治療期の半量が 1 日 1 回経口投与された（50mg 投与群のみ半量とせず、治療期と同用量を投与）。

主な選択基準は、L-DOPA 製剤による治療歴が 6 カ月以上で同製剤の投与開始当初から効果が認められた患者で、かつ、L-DOPA 製剤による治療（用法・用量）が観察期開始 4 週間以上前より一定である患者（20 歳以上 80 歳未満）のうち、①Wearing-off 現象の発現している患者、②L-DOPA 製剤の効果が減弱してきた患者、③副作用等のため L-DOPA 製剤の增量を見合せている患者のいずれかに該当する患者で、症状変動を自分自身で症状日記へ記載できる患者とされた。

ゾニサミド製剤及び他の未承認薬又は治験薬の併用が禁止され、L-DOPA 製剤は観察期間 4 週間前から試験期間を通じて用法・用量の変更は不可とされた。また、L-DOPA 製剤以外の抗パーキンソン病薬、及びパーキンソン病症状に影響を及ぼすと思われる降圧剤、精神神経用剤等についても、併用される場合は L-DOPA 製剤と同様の規定とされた。

無作為化された 136 例（本薬 50mg 群 34 例、100mg 群 36 例、200mg 群 34 例、プラセボ群 32 例、以下同順）が安全性解析対象とされた。このうち試走期で中止した 4 例が「試走期間以外のデータの欠如」により除外され、治療期に移行した 132 例（33 例、36 例、32 例、31 例）が FAS（Full Analysis Set）とされた。132 例のうち併用薬・併用療法違反（4 例）、服薬期間不足（3 例）、除外基準違反（2 例）、服薬不遵守（2 例）（重複あり）により除外された 8 例を除く 124 例（31 例、32 例、30 例、31 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。

有効性評価項目のうち、最終評価時（治療期終了時又は治療期中止時）UPDRS Part III 合計スコアのベースライン（投与開始直前）からの変化量は、50mg 群-9.2±1.4（最小二乗平均値

±標準誤差：投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析、以下同様)、100mg 群- 6.5 ± 1.3 、200mg 群- 6.4 ± 1.4 、プラセボ群- 3.6 ± 1.4 であった。Wearing-off 現象が認められる患者における最終評価時 ON 時間のベースライン（投与開始直前）からの変化量は、50mg 群 1.3 ± 3.3 （平均値±標準偏差、以下同様）、100mg 群 0.5 ± 2.9 、200mg 群 1.3 ± 2.6 、プラセボ群 0.7 ± 2.1 であった。

安全性について、有害事象発現率及び発現件数は 50mg 群 76.5% (26/34 例) 126 件、100mg 群 86.1% (31/36 例) 177 件、200mg 群 97.1% (33/34 例) 158 件及びプラセボ群 84.4% (27/32 例) 117 件であり、本薬投与例として 5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡例は認められなかつたが、重篤な有害事象は、50mg 群 8.8% (3/34 例：心室性期外収縮、悪性症候群の疑い、顆粒球数減少・白血球数減少各 1 例)、100mg 群 8.3% (3/36 例：せん妄、好中球数減少症、幻覚・妄想各 1 例) 及び 200mg 群 5.9% (2/34 例：誤嚥、悪性症候群各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかつた。

表：本薬投与例として 5%以上に認められた有害事象

	50mg 群 (n=34)	100mg 群 (n=36)	200mg 群 (n=34)	プラセボ群 (n=32)	本薬投与例 (n=104)
恶心	23.5% (8)	13.9% (5)	17.6% (6)	12.5% (4)	18.3% (19)
傾眠	17.6% (6)	41.7% (15)	20.6% (7)	18.8% (6)	26.9% (28)
食欲不振	17.6% (6)	16.7% (6)	29.4% (10)	9.4% (3)	21.2% (22)
鼻咽頭炎	17.6% (6)	8.3% (3)	8.8% (3)	3.1% (1)	11.5% (12)
胃不快感	14.7% (5)	8.3% (3)	23.5% (8)	9.4% (3)	15.4% (16)
口渴	11.8% (4)	27.8% (10)	23.5% (8)	18.8% (6)	21.2% (22)
頭痛	11.8% (4)	22.2% (8)	17.6% (6)	12.5% (4)	17.3% (18)
血中 CK 増加	11.8% (4)	11.1% (4)	2.9% (1)	9.4% (3)	8.7% (9)
よろめき	11.8% (4)	8.3% (3)	14.7% (5)	12.5% (4)	11.5% (12)
便秘	8.8% (3)	13.9% (5)	14.7% (5)	9.4% (3)	12.5% (13)
動悸	8.8% (3)	11.1% (4)	14.7% (5)	6.3% (2)	11.5% (12)
体位性めまい	8.8% (3)	8.3% (3)	5.9% (2)	3.1% (1)	7.7% (8)
不眠症	5.9% (2)	27.8% (10)	11.8% (4)	9.4% (3)	15.4% (16)
倦怠感	5.9% (2)	22.2% (8)	11.8% (4)	15.6% (5)	13.5% (14)
幻覚	5.9% (2)	8.3% (3)	17.6% (6)	6.3% (2)	10.6% (11)
ジスキネジー	5.9% (2)	8.3% (3)	14.7% (5)	3.1% (1)	9.6% (10)
無力症	5.9% (2)	8.3% (3)	2.9% (1)	12.5% (4)	5.8% (6)
頻尿	5.9% (2)	8.3% (3)	2.9% (1)	0.0% (0)	5.8% (6)
精神的機能障害	2.9% (1)	11.1% (4)	8.8% (3)	9.4% (3)	7.7% (8)
気力低下	0.0% (0)	11.1% (4)	8.8% (3)	0.0% (0)	6.7% (7)
血中尿素增加	0.0% (0)	11.1% (4)	5.9% (2)	6.3% (2)	5.8% (6)
体重減少	0.0% (0)	8.3% (3)	8.8% (3)	3.1% (1)	5.8% (6)
不安	0.0% (0)	8.3% (3)	8.8% (3)	3.1% (1)	5.8% (6)
抑うつ気分	0.0% (0)	5.6% (2)	11.8% (4)	0.0% (0)	5.8% (6)

括弧内の数字は症例数、CK:クレアチニンキナーゼ

(2) 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 (資料 5.3.5.1-2 : 試験番号 AD810N-204-5<2004 年 1 月～12 月>)

L-DOPA 製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者（目標症例数 320 例、各群 80 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性について検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 58 施設で実施された。投与期間は、2 週

間の観察期後に、治療期 12 週間、減量期 2 週間が設定され、治療期には本薬 25、50 及び 100mg 又はプラセボが、減量期には治療期の半量が 1 日 1 回経口投与された（25mg 投与群のみ治療期と同用量を投与）。

選択基準は、症状日誌へ記載が可能な患者の規定を除いて第Ⅱ相試験と同一であり、併用治療に関する規定も同様に設定された。

無作為化された 347 例（本薬 25mg 群 84 例、50mg 群 87 例、100mg 群 87 例、プラセボ群 89 例、以下同順）のうち、治療期用の治験薬が服用されなかった 17 例を除く、330 例（79 例、85 例、83 例、83 例）が安全性解析対象とされた。このうち、治療期治験薬服用後の評価データ欠如等により除外された 4 例を除く 326 例（77 例、85 例、82 例、82 例）が FAS とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。更に、服薬期間不足（7 例）、服薬不良（5 例）、除外基準違反（5 例）、併用薬剤・併用療法違反（4 例）等の理由（重複あり）により除外された 14 例を除く 312 例（74 例、81 例、76 例、81 例）が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目である最終評価時 UPDRS PartⅢ合計スコアのベースライン（観察期終了時）からの変化量は、25mg 群-6.3±0.8（最小二乗平均値±標準誤差：投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析、以下同様）、50mg 群-5.8±0.8、100mg 群-4.6±0.8、プラセボ群-2.0±0.8 であり、25mg 群及び 50mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ $p=0.001$ 及び $p=0.003$ 、Dunnett 型検定）。PPS においても同様の結果であった。また、投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用い、4 つの用量反応パターンを表す対比による検討の結果、低用量で効果が飽和する対比係数（プラセボ群、25mg 群、50mg 群、100mg 群:-3、1、1、1）で p 値が最も小さかった（ $p<0.001$ ）。また、副次評価項目の一つである wearing-off 現象が認められる患者における最終評価時 ON 時間のベースライン（観察期終了時）からの変化量は、25mg 群 0.190±2.650（平均値±標準偏差、以下同様）、50mg 群 1.290±2.591、100mg 群 1.563±2.863、プラセボ群 0.349±1.941 であった。

安全性について、有害事象発現率及び発現件数は 25mg 群 70.9%（56/79 例）164 件、50mg 群 72.9%（62/85 例）195 件、100mg 群 79.5%（66/83 例）204 件及びプラセボ群 65.1%（54/83 例）153 件であり、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡例は認められなかつたが、重篤な有害事象は、25mg 群 2.5%（2/79 例：意識レベルの低下、発熱各 1 例）、50mg 群 2.4%（2/85 例：圧迫骨折、顆粒球数減少各 1 例）、100mg 群 3.6%（3/83 例：薬剤性皮膚炎・中毒性皮疹、体重減少、大腿骨頸部骨折各 1 例）、プラセボ群 2.4%（2/83 例：発熱・低ナトリウム血症・意識レベルの低下、血中クレアチニン増加・血中尿素增加・腎機能障害各 1 例）に認められた。

表：いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象

	25mg 群 (n=79)	50mg 群 (n=85)	100mg 群 (n=83)	プラセボ群 (n=83)
挫傷	10.1%（8）	3.5%（3）	4.8%（4）	3.6%（3）
血中 CK 増加	8.9%（7）	8.2%（7）	4.8%（4）	8.4%（7）
気力低下	7.6%（6）	7.1%（6）	10.8%（9）	6.0%（5）
体重減少	7.6%（6）	3.5%（3）	9.6%（8）	4.8%（4）
便秘	6.3%（5）	8.2%（7）	4.8%（4）	3.6%（3）
血中尿素增加	6.3%（5）	1.2%（1）	4.8%（4）	2.4%（2）

食欲減退	5.1% (4)	8.2% (7)	16.9% (14)	14.5% (12)
ALT 増加	5.1% (4)	4.7% (4)	4.8% (4)	0.0% (0)
抑うつ症状	5.1% (4)	3.5% (3)	6.0% (5)	4.8% (4)
不眠症	5.1% (4)	3.5% (3)	4.8% (4)	4.8% (4)
下痢	5.1% (4)	3.5% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)
倦怠感	5.1% (4)	2.4% (2)	3.6% (3)	1.2% (1)
体位性めまい	3.8% (3)	5.9% (5)	7.2% (6)	7.2% (6)
鼻咽頭炎	2.5% (2)	9.4% (8)	4.8% (4)	6.0% (5)
悪心	2.5% (2)	3.5% (3)	6.0% (5)	3.6% (3)
傾眠	1.3% (1)	15.3% (13)	15.7% (13)	4.8% (4)
発熱	1.3% (1)	5.9% (5)	2.4% (2)	4.8% (4)
口渴	1.3% (1)	2.4% (2)	7.2% (6)	2.4% (2)

括弧内の数字は症例数、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

(3) 第III相試験（資料 5.3.5.1-3：試験番号 AD810N-303-8<20■年■月～■月>）

L-DOPA 製剤投与中で、現行治療で十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者（目標症例数 150 例、各群 50 例）を対象に、本薬の有効性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 31 施設で実施された。投与期間は、2 週間の観察期後に、治療期 12 週間が設定され、観察期にはプラセボが、治療期には本薬 25 及び 50mg 又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準は、観察期開始直前の UPDRS Part III 合計スコアが 10 点以上で、L-DOPA 製剤による治療歴が 6 カ月（26 週）以上で同製剤の投与開始当初に効果が認められていた患者で、かつ、L-DOPA 製剤の効果が減弱してきた、L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬による治療が行われている患者（20 歳以上 75 歳未満）とされた。

L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬を必ず併用することとされ、ゾニサミド製剤及び他の未承認薬又は治験薬の併用は禁止とされ、L-DOPA 製剤を含む抗パーキンソン病薬及びパーキンソン病症状に影響を及ぼすと思われる降圧剤、精神神経用剤等については、観察期開始 4 週間前からの用法・用量の変更は不可とされた。

無作為化された 196 例（本薬 25mg 群 64 例、50mg 群 66 例、プラセボ群 66 例、以下同順）のうち、治療期用治験薬が投与されなかった 7 例を除外した 189 例（63 例、63 例、63 例）が安全性解析対象とされた。また、治療期の有効性データがない 11 例及び選択基準違反 3 例の合計 11 例（重複例を含む）を除外した 185 例（61 例、61 例、63 例）が FAS とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。このうち、服薬期間不足 4 例、除外基準違反及び有効性評価に影響を及ぼすと考えられる計画書規定違反各 1 例の合計 6 例を除外した 179 例（59 例、57 例、63 例）が PPS とされた。

有効性の主要評価項目は、最終評価時 UPDRS Part III 合計スコアのベースライン（観察期終了時）からの変化量とされた。最終評価時の UPDRS Part III 合計スコア変化量の最小二乗平均値±標準誤差（投与群を固定効果、ベースラインの UPDRS Part III 合計スコアを共変量とする共分散分析、以下同様）は、25mg 群-5.9±0.9、50mg 群-5.5±0.9 及びプラセボ群-2.9±0.9 であり、25mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p=0.029$ 、Dunnett 型検定）。また、最終評価時 UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の用量反応性の検討においては、投与群を固定効果、ベースラインの UPDRS Part III 合計スコアを共変量とする共分散分析モデルを用い、3 つの用量反応パターンを表す対比による検討の結果、低用量で

効果が飽和する対比係数（プラセボ群、25mg 群、50mg 群：-2、1、1）で p 値が最も小さかった（p=0.010）。

安全性について、有害事象発現率及び発現件数は 25mg 群 55.6%（35/63 例）79 件、50mg 群 60.3%（38/63 例）86 件及びプラセボ群 65.1%（41/63 例）97 件であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡例は 25mg 群に 1 例（突然死）認められ、死亡を含む重篤な有害事象は、25mg 群 6 例 6 件（突然死、幻覚、蜂巣炎、気管支肺炎、低血糖性意識消失、尿路感染各 1 例）、50mg 群 3 例 4 件（体重減少、大腿骨頸部骨折各 1 例、血中アルカリホスファターゼ（以下、ALP）増加及び前立腺癌 1 例）、プラセボ群 2 例 3 件（発熱及び発疹 1 例、頸椎骨折 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、25mg 群 4 例 4 件、50mg 群 5 例 6 件及びプラセボ群 2 例 2 件であった。

表：いずれかの群で 5%以上認められた有害事象

	25mg 群 (n=63)	50mg 群 (n=63)	プラセボ群 (n=63)
不眠症	4.8% (3)	4.8% (3)	7.9% (5)
鼻咽頭炎	4.8% (3)	3.2% (2)	11.1% (7)
血中 CK 増加	4.8% (3)	1.6% (1)	6.3% (4)
食欲減退	4.8% (3)	1.6% (1)	6.3% (4)
挫傷	3.2% (2)	0% (0)	6.3% (4)
便秘	1.6% (1)	1.6% (1)	6.3% (4)
体重減少	0% (0)	4.8% (3)	6.3% (4)

括弧内の数字は症例数

(4) 長期投与試験 (1) (資料 5.3.5.2-1 : 試験番号 AD810N-203-2<20■年■月～20■年■月>)

第 II 相試験を終了したパーキンソン病患者で継続投与を希望した 44 例を対象に、本薬長期投与による L-DOPA 製剤併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が国内 23 施設で実施された。用法・用量は、試走期として本薬 50mg を 2~4 週間投与後、本薬 50~200mg を 48~52 週間、1 日 1 回の経口投与とされた。

ゾニサミド製剤及び他の未承認薬又は治験薬の併用が禁止され、第 II 相試験での併用制限薬は、試験終了時の用法・用量を維持し、新規の併用は禁止とされた。

組み入れられた 44 例全例が安全性解析対象及び FAS とされた。このうち、治験薬治験薬服用期間不足の 2 例を除外した 42 例が PPS とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。26 週間以上投与された症例は 32 例で、そのうち 26 例が 52 週投与された。1 日の最大投与量は、50mg が 11.9% (5/42 例)、100mg が 31.0% (13/42 例)、150mg が 28.6% (12/42 例)、200mg が 28.6% (12/42 例) であり、1 日あたりの最大投与量別症例数は 100~200mg でほぼ同様であった。

PPS における平均投与日数は 305.5±113.2 日（平均値±標準偏差）であった。また、最終投与の 1 日投与量は、50mg/日が 38.1% (16/42 例)、100mg/日が 33.3% (14/42 例)、150mg/日が 9.5% (4/42 例)、200mg/日が 19.0% (8/42 例) であった。なお、最高 1 日投与量は、50mg/日が 11.9% (5/42 例)、100mg/日が 31.0% (13/42 例)、150mg/日が 28.6% (12/42 例)、200mg/日が 28.6% (12/42 例) であった。

有効性については、UPDRS Part III合計スコアは投与開始前と比較して投与4～28週後まで減少が認められ、wearing-off現象が認められる患者におけるON時間は、第II相試験の観察期と比較して投与4～36週後まで増加が認められた。

安全性について、有害事象は88.6%（39/44例）269件に認められ、5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡例は認められなかつたが、6例に重篤な有害事象が認められた（胸椎骨折、回腸炎、虫垂炎、易興奮性、幻覚、錯乱状態、抑うつ気分、気力低下、妄想、易刺激性、異常行動、尿路結石、イレウス、便秘、肺炎、胃腸炎、腹痛、食欲不振、下痢、頭痛、恶心、嘔吐、各1件）。

表：5%以上認められた有害事象

	(n=44)
鼻咽頭炎	31.8% (14)
傾眠	22.7% (10)
便秘	18.2% (8)
口渴	18.2% (8)
体位性めまい	15.9% (7)
恶心	13.6% (6)
歩行異常	13.6% (6)
頭痛	13.6% (6)
精神的機能障害	13.6% (6)
抑うつ気分	13.6% (6)
幻覚	13.6% (6)
胃不快感	11.4% (5)
発熱	11.4% (5)
不安	11.4% (5)
気力低下	11.4% (5)
食欲不振	9.1% (4)
ジスキネジー	9.1% (4)
倦怠感	6.8% (3)
末梢性浮腫	6.8% (3)
体重減少	6.8% (3)
血中ALP増加	6.8% (3)
不眠症	6.8% (3)
発疹	6.8% (3)

括弧内の数字は症例数

(5) 長期投与試験 (2) (資料 5.3.5.4-1 : 試験番号 AD810N-302-6 <20■年■月～20■年■月>)

パーキンソン病患者（目標症例数70例）を対象に、本薬長期投与によるL-DOPA製剤併用時の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が国内6施設で実施された。用法・用量は、本薬25～100mgを適宜増減して1日1回の経口投与とされた。

主な選択基準は、L-DOPA製剤による治療が本治験薬投与開始4週間以上前より一定（用法・用量）である患者（20歳以上80歳未満）とされた。

ゾニサミド製剤及び他の未承認薬又は治験薬の併用を禁止とされ、当該薬剤以外については併用可能とされた。治験薬が投与された92例全例が安全性評価対象とされ、データなし

の2例を除外した90例がFASとされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与期間不足、選択基準違反等の7例を除外した83例がPPSとされた。

FASにおける平均投与日数は 291.9 ± 126.2 日（平均値±標準偏差）であった。また、最終投与の1日投与量は、25mg/日が72.2%（65/90例）、50mg/日が23.3%（21/90例）、75mg/日が3.3%（3/90例）、100mg/日が1.1%（1/90例）であった。なお、最高1日投与量は、25mg/日が31.1%（28/90例）、50mg/日が47.8%（43/90例）、75mg/日が16.7%（15/90例）、100mg/日が4.4%（4/90例）であり、50mg/日以下の投与量であった症例は全体の約80%を占めた。

有効性は、ベースライン（投与開始直前）と比較して検討され、UPDRS PartⅢ合計スコアは、投与4週後～最終評価時までいずれの評価時期においても減少が認められた。

安全性について、有害事象は94.6%（87/92例）554件に認められ、5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。死亡例が1例（心肺停止）認められたが、パーキンソン病に伴う嚥下障害から誤嚥性肺炎、呼吸性アシドーシス、高カリウム血症、心肺停止の経路を辿ったものと考えられ、治験薬との関連性は否定された。また、8例に死亡以外の重篤な有害事象が認められた（脂肪腫、心筋症、意識レベルの低下、肺炎、脳出血、胃癌各1例、大腿骨頸部骨折及び転倒1例、貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少1例）が、転倒を除いた有害事象は治験薬との因果関係は否定され、いずれの事象も消失又は回復した。

表：5%以上認められた有害事象

	(n=92)
背部痛	23.9% (22)
鼻咽頭炎	22.8% (21)
便秘	17.4% (16)
傾眠	17.4% (16)
食欲減退	14.1% (13)
ジスキネジー	12.0% (11)
気力低下	12.0% (11)
悪心	9.8% (9)
挫傷	9.8% (9)
うつ病	9.8% (9)
幻覚	9.8% (9)
不眠症	9.8% (9)
浮腫	8.7% (8)
体重減少	8.7% (8)
浮動性めまい	8.7% (8)
体位性めまい	8.7% (8)
湿疹	8.7% (8)
頭痛	7.6% (7)
関節痛	7.6% (7)
発熱	6.5% (6)
ヘマトクリット減少	6.5% (6)
ヘモグロビン減少	6.5% (6)
赤血球数減少	6.5% (6)
下痢	5.4% (5)
口内炎	5.4% (5)

口渴	5.4% (5)
咽喉頭炎	5.4% (5)
ALT 増加	5.4% (5)
AST 増加	5.4% (5)
血中乳酸脱水素酵素増加	5.4% (5)
食欲不振	5.4% (5)
頸肩腕症候群	5.4% (5)

括弧内の数字は症例数、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(6) 継続投与試験（参考資料）（資料 5.3.5.4-2：試験番号 AD810N-301-4<20■年■月～継続中>）

長期投与試験（1）、長期投与試験（2）、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験を終了したパーキンソン病患者で継続投与を希望した患者を対象に、本薬長期投与によるL-DOPA製剤併用時の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が国内4施設で実施された。用法・用量は、25～100mg 1日1回の経口投与とし、適宜増減することとされた。なお、本試験移行前に1日量100mgを超えて投与されている場合にはその用量まで可とされた（最大用量200mg）。

ゾニサミド製剤及び他の未承認薬又は治験薬の併用は禁止とされた。

20■年■月■日までに28例が組み入れられたが、その後13例が中止となり、15例が投与を継続されている。治験薬投与開始日から20■年■月■日又は中止日までの日数は、最長1666日間（継続中）、最短27日間であり、治験薬の1日投与量（最高投与量）は、200mgが2例、150mgが2例、100mgが5例、75mgが5例、50mgが9例、25mgが5例であった。

20■年■月■日までに有害事象は28例中25例に153件発現した。主な有害事象は感冒、CK上昇、不眠、体重減少、腰痛、ジスキネジア等であった。また、10例に重篤な有害事象（気分不快、嘔吐及び血圧低下1例、好中球減少症、白血球減少及び分葉核球減少1例、抑うつ状態（自殺企図の疑い）及び意識障害（急性薬物中毒）1例、そけいヘルニア及び腸骨骨折1例、睡眠発作及び腰椎圧迫骨折1例、並びに左人工股関節置換術後骨頭破損、前立腺癌、幻視の悪化、誤嚥性肺炎、ヘモグロビン減少、各1例）が認められた。

<審査の概要>

（1）第Ⅲ相試験実施の経緯について

機構は、申請時に提出された臨床試験成績には、以下に示す問題点があり、対象患者の選択が適切でないこと、及び用量設定根拠が不十分であること等から、想定される本薬の臨床的位置付けを踏まえ、本薬の投与が適当と考えられる患者集団を明確に規定した上で、用量反応性の検討も含めた検証的試験を実施する必要があると判断し、申請者に追加臨床試験を実施するよう求めたところ、申請者は追加臨床試験を実施する旨回答し、第Ⅲ相試験が実施された。

対象患者に関する問題点

後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験には、「wearing-off現象の発現している患者」、「L-DOPA製剤の効果が減弱してきた患者」及び「副作用のためL-DOPA製剤の增量を見合わせている患者」のいずれかに該当する患者が組み入れられたが、①L-DOPA製剤の効果減弱がみられない

患者において、主要評価項目である最終評価時 UPDRS PartIII合計スコアのベースラインからの変化量は、25mg 群で -5.6 ± 1.2 （最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）、50mg 群で -4.5 ± 1.0 、100mg 群で -3.6 ± 1.1 であり、プラセボ群 (-4.0 ± 1.0) に比べていずれの用量でも有意な改善はみられず、変化量の分布もプラセボ群と同様であったこと、②副作用のために L-DOPA 製剤の增量を見合わせている患者は症例数が少なく、本薬投与の妥当性を評価することは困難であったこと、③本薬の作用機序が必ずしも明らかでないにもかかわらず、併用薬の制限等がなされないまま試験が行われ、併用薬の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性が否定できなかったことから、本薬の投与が適切と考えられる患者集団は明確になっていないと考えられた。

有効性に関する問題点

後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験において、主要評価項目である UPDRS PartIII合計スコアの変化量の絶対値は用量の増加に伴い小さくなつた一方で、副次評価項目の一つである wearing-off 時間（ON 時間変化量、ON 時間割合変化量、OFF 時間変化量及び OFF 時間割合変化量）は、用量依存的な改善が認められたことから、本薬の用量反応性の検討が不十分であり、本薬の有効性を検討するための評価指標は明確となっていないと考えられた。

(2) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の投与対象として適切と考えられる患者集団を示した上で、追加実施された第Ⅲ相試験における対象患者の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験では、「L-DOPA 製剤による治療で十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者」を対象とするため、「wearing-off 現象の発現している患者」、「L-DOPA 製剤の効果が減弱してきた患者」及び「副作用のために L-DOPA 製剤の增量を見合わせている患者」のいずれかに該当する患者が組み入れられた。第Ⅲ相試験では、本薬の有効性をより明確に評価するため、第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験の主な選択基準である上記三つの基準のうち、本薬群の UPDRS PartIII合計スコア変化量の絶対値がプラセボ群と比較して大きかった「L-DOPA 製剤の効果が減弱してきた患者」を採用した。更に併用薬に関する基準として「L-DOPA 製剤による治療歴が 6 カ月以上で同製剤の投与開始当初に効果が認められていた患者」、「L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬による治療が行われている患者」を設定し、「十分な効果が得られていない患者の基準」として「観察期開始直前の UPDRS PartIII合計スコアが 10 点以上の患者」を設定した。以上より、「L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬を併用しても運動機能障害（症状）が残存し、十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者」が組み入れられると考えた。

機構は、第Ⅲ相試験で設定された対象患者を踏まえ、本薬の臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。進行期パーキンソン病患者の治療には、L-DOPA 製剤に加え、他の抗パーキンソン病薬を薬剤の特徴及び患者の病態に合わせて追加投与することが基本とされ、臨床現場では進行期パーキンソン病患者に複数の抗パーキンソン病薬が併用されている。抗パーキンソン病薬の併用制限を行わず実施したプラセボ対照比較試験（第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験、以下同様）においても、L-DOPA 製剤によ

る治療で十分な効果が得られていない患者の多くは、L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬（平均併用薬剤数 3.2 剤）が投与されていた。後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験では本薬の有効性が示されたことから、本薬は現在の医療水準で標準的な治療が行われているにもかかわらず、十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者に有効な薬剤であり、本薬の追加併用投与は臨床現場において有用な選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象は、L-DOPA 製剤に加え他の抗パーキンソン病薬を併用しても運動機能障害（症状）が残存し、十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者であり、既承認の抗パーキンソン病薬の投与対象と異なるが、パーキンソン病は進行性の疾患であること、及び臨床現場において複数の抗パーキンソン病薬が併用されても十分な効果が得られていない患者が存在すると踏まえると、当該患者においても運動機能障害の改善が期待できる薬剤の医療上の必要性はあると判断できる。追加実施された第Ⅲ相試験の患者選択基準は、本薬の対象患者を選択する上で適切に設定されており、また、第Ⅲ相試験において、有効性に関し、プラセボ群に対する 25mg 群の優越性が検証されたことから、本薬は、L-DOPA 製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者に適用される薬剤として一定の有効性が期待できる。

(3) 有効性及び用量反応関係について

機構は、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験において、主要評価項目である UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量の絶対値は用量の増加に伴い減少した一方で、副次評価項目の一つである wearing-off 時間（ON 時間変化量、ON 時間割合変化量、OFF 時間変化量及び OFF 時間割合変化量）は用量依存的な増加が認められたことを踏まえ、申請者が、第Ⅲ相試験において本薬の有効性を評価するための主要評価項目を UPDRS PartⅢ合計スコアとしたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。パーキンソン病の四大症候である振戦、固縮、無動、歩行障害を評価する項目が含まれている UPDRS PartⅢは、ドパミンレベルの上昇作用によりパーキンソン病患者の運動能力の改善が期待できる薬剤の薬効評価に適している。プラセボ対照比較試験では、いずれの試験においても、同様に本薬による UPDRS PartⅢ合計スコアの改善がみられ、その用量反応関係は 3 つの試験で特に矛盾はないと考えられた。一方、wearing-off 現象に伴う ON 時間、ON 時間割合、OFF 時間及び OFF 時間割合も本薬の有効性評価項目として有用であると考えられたが、各試験で一貫した結果が得られていないことを考慮すると、患者の運動能力を客観的に評価できる UPDRS PartⅢ合計スコアが本薬の評価項目としては最も適しており、主要評価項目として妥当であったと考えられた。

機構は、申請者が第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験成績から、本薬の有効性として運動機能改善効果が期待できると考察し、第Ⅲ相試験の主要評価項目として UPDRS PartⅢ合計スコアを用いたことについて受け入れ可能と考える。

なお、本薬の wearing-off 現象に対する有効性については、第Ⅲ相試験では検討されておらず、第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験において、選択基準の一つとして設定され、副次評価項目として探索的に検討はされているものの、十分な評価はなされていないことから、今回提出された資料からは明確になっていないと考える。

機構は、本薬は、投与量が異なるものの抗てんかん薬として承認されている薬剤であることを踏まえ、UPDRS PartIIIの下位項目の特定の項目が改善することに伴い、結果としてUPDRS PartIII合計スコアが改善した可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、プラセボ対照比較試験における本薬群の UPDRS PartIII 下位項目別スコア変化量を確認したところ、特定の項目に偏らず投与時の症状の程度に応じて広く効果が示されていたことから、本薬による UPDRS PartIII 合計スコアの改善は、一部の下位項目の改善に依存しないと考えられると説明した。

機構は、本薬の UPDRS PartIII 合計スコアの改善が、一部の下位項目の改善のみに依存しているという結果は示されておらず、下位項目として設定されている様々な症状が発現している患者を対象とした第III相試験において、25mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、作用機序は明らかになっていないものの、本薬が有効なパーキンソン病患者は存在すると評価することは可能であると考える。

申請時に提出された第II相試験及び後期第II相/第III相試験において、UPDRS PartIII合計スコアに関しては高用量になるにつれて、その有効性が減弱する傾向にあり、追加で行われた第III相試験においても、主要評価項目である UPDRS PartIII合計スコアは、25mg 群でプラセボ群に対する優越性が検証されたものの、50mg 群ではプラセボ群に対する優越性は検証されておらず、用量増加に伴う有効性の増強はみられていない。申請者は、UPDRS PartIII合計スコアで用量反応性が認められなかった理由として、本薬によるジスキネジア等が運動能力に影響し、高用量では運動能力の指標である UPDRS PartIII を悪化させた可能性を主張していることから、機構は当該主張の妥当性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。後期第II相/第III相試験及び第III相試験では、本薬の薬理作用の一つと考えられるドパミンレベルの上昇に伴う副作用が発現し、運動能力又はその評価に影響を及ぼす可能性が考えられた。そこで、ドパミンレベル上昇と関連する副作用評価項目である UPDRS Part I (精神機能、行動及び気分) 及び UPDRS PartIV (A.ジスキネジア) 並びに治療期における有害事象 (精神障害及びジスキネジア) の各項目が複合的に影響していた可能性を考え、後期第II相/第III相試験及び第III相試験の最終評価時 UPDRS PartIII 合計スコア変化量に関して、上記の 4 項目のいずれか 1 項目以上の症状の発現又は悪化の有無で層別した部分集団で検討した。その結果、「あり」であった集団は、後期第II相/第III相試験では 100mg 群の変化量の絶対値が、25 及び 50mg 群に比べ小さく、第III相試験では 50mg 群の変化量の絶対値が 25mg 群に比べ小さかった。一方、「なし」であった集団は、両試験とも本薬用量群間で変化量はほぼ同程度であった。以上より、本薬の薬理作用の一つと考えられるドパミンレベルの上昇に伴ってジスキネジアもしくは精神症状が発現し、それらが運動能力の指標である UPDRS PartIII 合計スコア変化量に影響を及ぼしたことが、用量依存的な有効性が示されなかつた一因になったのではないかと考えられる。

機構は、申請者の説明では、25mg よりも高用量で本薬の有効性が劣る傾向にあることと、25mg から 50mg に增量した場合に本薬が有効な患者が存在することを同時に説明できるものではなく、用量反応性がみられなかつた原因は解明されていないと考える。しかしながら、少なくとも 25mg に関しては後期第II相/第III相試験及び第III相試験のいずれにおいても有効

性が示されており、有効用量と判断することは可能と考える。50mg を有効用量として認め
るかどうかについては次項において引き続き検討する。

(4) 用法・用量について

機構は、第Ⅲ相試験において、プラセボ群に対する優越性が検証された投与群は 25mg 群
だけであったことを踏まえ、本薬 50mg を用法・用量に含めることの妥当性について、申請
者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与試験（2）において、本薬 25mg から投与を
開始し、50mg へ增量した患者 51 例のうち、增量前評価（25mg 投与時評価）及び增量後評
価の存在する 30 例中 21 例で UPDRS PartⅢ合計スコアが改善し、UPDRS PartⅢ合計スコア
が 5 以上改善した症例は 13 例、10 以上改善した症例は 5 例であった。また、後期第Ⅱ相/
第Ⅲ相試験で UPDRS PartⅢ合計スコアが 25 以上改善した症例は 50mg 群 1 例に対し、25mg
群 4 例、第Ⅲ相試験で 15 以上改善した症例は 50mg 群 5 例に対し、25mg 群 8 例と、両試験
とも本薬 50mg 群よりも 25mg 群で大きな効果が認められた患者がやや多いものの、その効
果のばらつきは大きい（後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験：25mg 群 -6.7 ± 8.5 、50mg 群 -5.7 ± 7.3 、第Ⅲ
相試験：25mg 群 -5.8 ± 7.8 、50mg 群 -5.7 ± 6.8 、平均値±標準偏差）。更に、反応例解析（UPDRS
PartⅢ合計スコアがベースラインより 30% 以上改善した症例（反応例）の割合）では、50mg
群の割合がやや 25mg 群よりも大きい（後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験：25mg 群 38.2%（29/76 例）、
50mg 群 45.1%（37/82 例）、第Ⅲ相試験：25mg 群 41.0%（25/61 例）、50mg 群 45.8%（27/59
例））。

以上より、本薬 25mg で効果が不十分と考えられる場合、50mg へ增量することにより
UPDRS PartⅢ合計スコアが改善し、治療上のベネフィットが得られる患者が存在すると考
えられること、また、パーキンソン病は進行性の疾患であり、現在の医療水準で根治療法は確
立されていないことも鑑み、「本薬 50mg へ增量する」という選択肢を提供することは医療
上の有用性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性をより明確に評価するために適切と考えられる
対象患者集団を再設定した第Ⅲ相試験において、主要評価項目（最終評価時 UPDRS PartⅢ
合計スコアのベースラインからの変化量）でプラセボ群に対して優越性が検証できた投与群
は 25mg 群のみであったことから、本薬の推奨用量は 25mg とすることが妥当であると考え
る。一方、50mg 群については、プラセボ群に対する優越性が示されていないこと、用量を
増加することにより有効性が期待できる患者集団が明確になっていないこと、及び後期第Ⅱ
相/第Ⅲ相試験においても用量の増加に伴う UPDRS PartⅢ合計スコアの改善が得られていな
いことから、本薬 25mg から 50mg に增量することにより更に高い有効性が得られることに
関する根拠が示されているとは言い難い。

機構は、本薬は用量増加に伴い、UPDRS PartⅢ合計スコア変化量の絶対値が減少している
ことから、25mg よりも低用量側に更に有効な用量が存在する可能性について、申請者に尋
ねた。

申請者は、以下のように回答した。25mg 群及び 50mg 群の UPDRS PartⅢ合計スコア変化
量はほぼ同程度で、その絶対値はプラセボ群より大きかったことから、25～50mg は用量-

反応曲線の中で効果が頭打ちとなる部分に相当する用量であると考えられた。また、①プラセボ対照比較試験における 25mg 群と 50mg 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であり、本投与量範囲での安全性が高いこと、②プラセボ対照比較試験の結果、本薬 25mg 及び 50mg はパーキンソン病治療に有効であり、その効果はほぼ同程度であったこと、③後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の UPDRS PartⅢ合計スコア反応例解析の結果、25mg 群に比べ 50mg 群で高い効果がみられたこと、④長期投与試験（2）において本薬 25mg で効果不十分な場合 50mg に增量することで UPDRS PartⅢ合計スコアが改善し、パーキンソン病治療上のベネフィットが得られる患者が存在したことから、本投与量範囲内で臨床効果が期待できることから、安全性、有効性両面から本投与量範囲よりも低い用量が推奨用量になり得る可能性を検討する必要性はないと考える。

機構は、本薬 25mg より低用量の有効性については、全く検討されておらず、25～50mg で本薬の抗パーキンソン病効果が頭打ちとなるとの申請者の主張の根拠も明らかでないことから、より低用量で更に高い効果を示す可能性は否定できない。本来であれば、より低用量を含めた用量反応性も検討すべきであったと考えるが、適切と考えられる患者集団を対象に追加実施された第Ⅲ相試験において、25mg の有効性が検証されたことは意義があるものと考える。

機構は、提出された臨床成績を踏まえると、用法・用量を「通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。」とすることが妥当であると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

（5）効能・効果について

機構は、本薬の有効性が検証された第Ⅲ相試験においては、全症例に L-DOPA 製剤が投与されており、L-DOPA 製剤が投与されていないパーキンソン病患者に対する本薬の有効性を示すデータは示されていないこと、L-DOPA 製剤に加え、何らかの他の抗パーキンソン病薬が併用されても効果が不十分な患者を対象としてプラセボに対する本薬の優越性が検証されていることから、申請効能・効果である「パーキンソン病（レボドバ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない場合）」は適当であると考えるが、専門協議の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) 悪性症候群

機構は、プラセボ対照比較試験で認められた本薬投与による CK 値上昇症例が悪性症候群であった可能性について説明するとともに、本薬投与による悪性症候群の発現リスクに関する考察し、注意喚起の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。プラセボ対照比較試験で CK 値の異常変動ありとされた 29 例において、ほとんどの症例で発熱やその他、悪性症候群が疑われる症状は認められず、悪性症候群と報告されている症例以外に悪性症候群の症例が含まれている可能性は低いと考える。しかし、第Ⅱ相試験において 3 例（50mg 群、100mg 群、200mg 群各 1 例）の悪性症候群（及び悪性症候群の疑い）がたことから、発現リスクを完全に否定する

ことはできないと考えられる。実際に臨床試験で悪性症候群が発現していること、及び悪性症候群は抗パーキンソン病薬の重篤な副作用の一つであることに鑑み、添付文書（案）において使用上の注意の「2.重要な基本的注意」及び、「4.副作用（1）重大な副作用」の項に悪性症候群について記載している。

機構は、抗パーキンソン病薬においては、悪性症候群は注意すべき重大な有害事象としてよく知られており、実際に本薬の臨床試験においても治験薬との因果関係が否定されていない悪性症候群が認められていることから、注意喚起は必要であり、申請者の対応は妥当なものであると考える。

2) 幻覚・妄想

機構は、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象として、幻覚及び妄想が多く挙げられたことから、本薬の作用機序や投与量との関係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。幻覚及び妄想は、ドパミンレベル増加作用により生じた可能性が高いと考えられ、プラセボ対照比較試験の投与群別有害事象発現率でみると、幻覚は、プラセボ群 2.8% (5/178 例)、25mg 群 2.8% (4/142 例)、50mg 群 2.7% (5/182 例) と、ほぼ同様であったが、100mg 群 5.0% (6/119 例)、200mg 群 17.6% (6/34 例) と用量依存的に発現率が高くなる傾向が認められた。また、第Ⅲ相試験での幻覚の有害事象発現率は、プラセボ群 1.6% (1/63 例)、25mg 群 3.2% (2/63 例)、50mg 群 3.2% (2/63 例) であり、投与中止に至ったものではなく、妄想の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、幻覚・妄想を含め、精神障害に関する事象は、少なくともプラセボ投与時と比較して 25mg では明らかに発現率が高くなるとはいえないが、用量依存的に発現する傾向にあり、また、因果関係が否定されていない症例も多いことから、本薬を投与する際には精神症状に注意しつつ、発現時には投与を中止する旨の注意喚起は必要である。申請者は、幻覚の発現率はてんかんの適応症承認取得時よりも高く、他の抗パーキンソン病薬でも報告されている有害事象であることから、添付文書（案）において使用上の注意の「4.副作用（1）重大な副作用」の項に幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状について記載しており、申請者の対応に特段の問題はないと考える。

3) 併用薬との関係

機構は、本薬はレボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬併用下で使用されることになるため、特定の抗パーキンソン病薬との併用で注意すべき有害事象がなかったのか、また、特に死亡、重篤な有害事象を認めた症例で特定の併用薬が関係していなかったか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。併用薬と安全性の関係について、併用薬である L-DOPA 製剤の用量別及び他の抗パーキンソン病薬（ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ）の併用の有無別に有害事象発現状況を検討した（5 試験（第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験（1）、長期投与試験（2））合計）。L-DOPA 製剤の 1 日投与量を 1,000mg/日以下、1,001～2,000mg/日、2,001mg/日以上に分けて有害事象発現状況を検討したところ、L-DOPA 製剤の用量増

加に伴い有害事象発現率、有害事象による中止率が高くなつた。L-DOPA 製剤の用量増加に伴う有害事象発現率の上昇は、プラセボ群でも同様に認められており、L-DOPA 製剤の用量増加そのものによる有害事象発現率の上昇である可能性が高いと考えられた。また、各抗パーキンソン病薬の併用の有無による有害事象発現状況を検討したところ、ドパミンアゴニスト及びドロキシドパについて、有害事象発現率は「併用あり」が「併用なし」に比べ高かつたが、プラセボ投与例でも同様に「併用あり」が「併用なし」に比べ高かつた。個々の有害事象でみても特に注意が必要となる事象は認められなかつた。その他の抗パーキンソン病薬の併用の有無による有害事象発現状況に一定の傾向はなかつた。また、死亡又は重篤な有害事象が認められた 39 例については、本薬投与例で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、幻覚（4 /613 例）、妄想（3 /613 例）、大腿骨頸部骨折（3 /613 例）及び肺炎（3/613 例）であった。このうち幻覚については、4 例中 3 例でアマンタジンを併用していた。そのため、重篤度に関わらず幻覚の有害事象発現率をアマンタジン併用有無で検討したところ、「併用あり」、「併用なし」でほぼ同程度であり、アマンタジン併用による影響はみられなかつた。以上より、特定の抗パーキンソン病薬との併用で注意すべき有害事象は認められず、本薬は他の抗パーキンソン病薬と併用しても安全性上特に問題ないと考える。

機構は、重篤な有害事象のうち、幻覚についてはアマンタジン併用群に多く認められたことから、必ずしもアマンタジンの併用が安全性上問題ないと判断できず、また、本薬と併用される可能性のある抗パーキンソン病薬の組合せは多岐にわたるため、本薬の安全性については製造販売後に引き続き情報収集が必要であると考えるが、現時点で特定の抗パーキンソン病薬との併用について注意喚起する必要性は低いと判断し、申請者の説明を了承した。

（7）製造販売後調査等について

機構は、本薬の投与対象がレボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない患者であることを踏まえると、本薬は複数の抗パーキンソン病薬と長期間併用投与されることが予測されるため、使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性（併用薬の種類、併用薬の用量の変更、追加、又は中止の有無等を含む）については、製造販売後に情報収集が必要であると考える。申請者からは、長期投与時の安全性及び有効性等の情報収集を目的とした製造販売後の特定使用成績調査計画書（調査症例数 500 例、標準観察期間 1 年）が提出されているが、症例数、標準観察期間の妥当性、及び詳細な評価項目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. 機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果

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、特に問題は認められなかつたことから、提出された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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-3、5.3.1.2-4、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.4.1-1、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等にかかる治験の継続に関する治験審査委員会の審議で医師が参加していない事例が認められた。また、治験依頼者において薬事法施行規則第 273 条に規定する副作用等情報の一部が情報入手から治験責任医師及び医療機関の長への伝達までに 1 カ月以上を要していた事例が認められたが、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、提出された資料から、パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない場合）の治療に関する本薬の有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、第Ⅲ相試験の主要評価項目である UPDRS PartⅢ合計スコアにおいて、プラセボ群に対して 25mg 群の優越性が検証されたことから、本薬 25mg の有効性は確認されたと考える。

安全性については、第Ⅲ相試験において、プラセボ群に比べて特に問題となる有害事象は認められず、発現率についても大きな差は認められなかったことから、本薬 25mg において大きな問題はないと考える。

本薬の用量、本薬を適正に使用するための情報提供、及び適切な製造販売後の調査の内容等については、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 20 年 11 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] トレリーフ錠 25mg
(トレモード錠 25mg (申請時) から変更)
[一 般 名] ゾニサミド
[申 請 者] 大日本製薬株式会社 (現: 大日本住友製薬株式会社)
[申請年月日] 平成 17 年 9 月 28 日 (医薬品製造販売承認申請)
[特記事項] なし

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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

第Ⅲ相試験において、プラセボ群に対する 25mg 群の優越性が検証されたことから、本薬は、L-DOPA 製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない進行期パーキンソン病患者において運動機能障害の改善が期待できること、及び臨床現場において複数の抗パーキンソン病薬が併用されていても十分な効果が得られていない患者が存在することを踏まえると、本薬を臨床現場に提供する医療上の必要性はあるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、L-DOPA 製剤と他の抗パーキンソン病薬に本薬を上乗せした際の本薬の有効性について、専門委員から、運動機能障害の改善が十分でないパーキンソン病患者にとって、UPDRS PartⅢ の各スコアの中で、いずれかの項目でも 1 改善することは意義のある変化であり、25mg 群において、UPDRS PartⅢ 合計スコアの変化量がプラセボ群と比較して 3 多く改善 (25mg 群: -5.8±7.8、プラセボ群: -2.8±6.8、平均値±標準偏差) したことは、臨床上意義のある改善を示したと考えられるとの意見が出された。

2. 用法・用量について

本剤の用法・用量を「通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。」とすることが妥当とした機構の判断について、専門委員から、第Ⅲ相試験も含めた臨床試験の成績から本薬の有効性について用量反応性があるとはいはず、50mg に增量する根拠はないとの意見、第Ⅲ相試験におけるプラセボ群との比較で、25mg 群では有意な効果が認められ、50mg 群では有意な効果が認められなかったことから、25mg のみを用法・用量とすることが厳密な意味では合理的であるとの意見等が出された一方、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験ではプラセボ群と 50mg 群との間に有意差が示されていることを踏まえ、50mg への增量効果を示すことができるよう

臨床試験を承認後に実施することを前提とすれば、今回 50mg を用法・用量に加えてもよいとの意見、長期投与試験(2)において 25mg から 50mg に增量した患者で、增量前後の UPDRS Part III 合計スコアが評価できた症例のうち、5 以上の改善が 4 割以上いることは臨床上十分意味のあることと考えられ、また、25mg 投与群と比較して 50mg 投与群の有害事象発現状況に大きな差は認められていないことから、承認後に增量効果が得られる集団を確認することを前提として、50mg までの增量を可能とすることにより、利益を受ける患者の方が不利益を被る患者よりも多いと考えるとの意見、本薬の作用は血中濃度のみからは説明できず、至適用量には個人差があると考えられるため、50mg への增量により更に改善を示す症例も存在する可能性があり、また、後期第 II 相/第 III 相試験では、50mg 投与群で wearing-off 現象の改善が認められており、wearing-off 現象が一番の問題である患者も存在することから、50mg に增量しても目立った副作用の増加がないことも考慮すれば、50mg までを承認用量とし、承認後に臨床試験を実施して詳細に確認することが望ましく、その際、25mg より低用量の有効性についても詳細に調べる必要があるとの意見等が出された。

機構は、以下のように述べた。本薬の有効性をより明確に評価するために適切と考えられる対象患者集団を設定した第 III 相試験において、本薬 50mg は主要評価項目（最終評価時 UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量）でプラセボ群に対して優越性が示されなかったことに加えて、UPDRS Part III 合計スコアの変化量の絶対値は後期第 II 相/第 III 相試験及び第 III 相試験のいずれにおいても用量の増加に伴い減少したこと、及び本薬の作用機序が明確になっていないことを踏まえると、本薬を增量する意義は不明確であり、現時点で 50mg を承認用量とすることは困難である。また、長期投与試験(2)は対照群が設定されていない非盲検試験であり、この結果をもって 50mg への增量効果を評価することも困難である。更に、申請者は、第 II 相試験と後期第 II 相/第 III 相試験で wearing-off 現象に対する本薬の改善効果に一貫した結果が得られなかつたことから、第 III 相試験では wearing-off 現象に対する改善効果を評価しておらず、今回新たに提出された資料からは wearing-off 現象に対する本薬の有効性について明らかになっていない。したがって、50mg への增量効果等の有効性が臨床試験で別途確認されなければ、本申請において 50mg を用法・用量に加えることはできないと考える。

これに対し、専門委員から、仮に 25mg からの增量時に効果の増強があるとしても、一部の患者でしか期待できないと考えられ、50mg を承認用量に含めた場合、25mg で有効性が認められなくなった患者に対して、安易な增量がなされる可能性も考えられるため、增量効果が期待できる患者集団が明確でない以上、本申請では 25mg のみを承認用量とすることが妥当であるとの意見、本薬の申請にあたり、作用機序が解明されていない、50mg の有効性が期待できる適切な患者集団が明確にされていない、25mg よりも低用量の有効性が確認されていない、半減期が長く定常状態に到達するまで日数を要するにもかかわらず本薬の血中濃度と有効性の関係が明確にされていない等、様々な検討が不十分であるため、50mg の有効性の判断が困難となっているとの意見等が出され、本申請においては、「通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。」とすべきとの機構の判断は、最終的に専門委員より支持された。

また、専門委員から、本薬 25mg 承認後であっても、50mg への增量効果及び 25mg より低用量の有効性を検討する臨床試験を新たに実施することには意義があるとの意見が出された。

専門協議での議論も踏まえ、機構は、申請者に用法・用量の変更を指示するとともに、本薬

50mg への增量効果及び 25mg より低い用量の有効性を検討する臨床試験を承認後に実施し、用量の追加を検討することについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、上記の議論結果及び本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験（第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験（1）、長期投与試験（2））はすべて L-DOPA 製剤併用中の患者を対象とし、治験期間中も L-DOPA 製剤を必ず併用するよう規定されていたことを踏まえ、用法・用量を以下のように修正すると回答し、50mg への增量効果及び 25mg より低い用量の有効性を検討する臨床試験の実施については、50mg へ増量することにより有効性が期待できる患者集団、增量効果を示すための試験デザイン、25mg よりも低い用量の有効性を検討する妥当性、低用量製剤の作成、並びに試験規模を含む実施可能性等について検討した上で、必要に応じ実施することとしたいと回答した。

【用法・用量（改訂前）】

通常、成人にはゾニサミドとして 1 日 1 回 25mg を経口投与する。なお、効果不十分な場合には 1 日 1 回 50mg まで増量することができる。

【用法・用量（改訂後）】（下線部は変更箇所）

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして 1 日 1 回 25mg を経口投与する。

機構は、以上の回答を了承した。

3. 効能・効果について

本薬の効能・効果を「パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない場合）」とすることが妥当とした機構の判断について、専門委員から、機構の判断を支持するとの意見が出された一方、機構の判断は基本的には妥当なものと考えるもの、臨床現場では恶心等の消化器系副作用、幻覚・妄想等の精神神経系副作用、ジスキネジア等の不随意運動の発現により抗パーキンソン病薬を中止せざるを得ない場合もあるため、L-DOPA 製剤の併用は必須としても、「他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない患者」に加えて、「副作用等で他の抗パーキンソン病薬を併用できない患者」も本薬の対象とすべきとの意見、L-DOPA 製剤にドバミンアゴニストを追加するのが一般的な治療であるが、麦角系ドバミンアゴニストには心臓弁膜症の副作用が懸念され、非麦角系ドバミンアゴニストは眠気をはじめとした副作用により投与が困難な症例も少なくないことから、本薬の対象を「L-DOPA 製剤にもう一剤服用している患者」に限定するのではなく、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験で本薬の有効性が示唆されている「L-DOPA 製剤のみを服用している患者」にも本薬の併用を可能にすることが望ましいとの意見等が出された。

機構は、第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験では、L-DOPA 製剤のみが併用されている症例は、わずかであり（FAS でそれぞれ 132 例中 0 例及び 326 例中 5 例（1.5%））、いずれの試験の被験者もほとんどが 2 剤以上（それぞれ平均 3.3 剤及び 3.2 剤）の併用薬を投与されていたことから、基本的には、「レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られていない患者」を本薬の対象患者とすることが妥当であると考える。一方、上記の専門

委員の意見、及び現在の臨床現場では、パーキンソン病患者を対象としたドパミンアゴニスト以外の臨床試験に、L-DOPA 製剤のみが投与されている患者を組み入れることは困難であるとの専門委員の意見も考慮して効能・効果を検討するべきであると判断した。

以上を踏まえ、機構は、臨床現場においては、L-DOPA 製剤に加えて、一旦他の抗パーキンソン病薬が併用されたものの当該抗パーキンソン病薬の投与が中断され、結果的に L-DOPA 製剤のみが投与されている患者が本薬の投与対象から除外されないような効能・効果を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果を以下のように修正すると回答した。

【効能・効果（改訂前）】

パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を併用しても十分な効果が得られない場合）

【効能・効果（改訂後）】（下線部は変更箇所）

パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかつた場合）

機構は、以上の回答を了承した。

4. 安全性について

各臨床試験において、本薬群で発現率の高かった有害事象は、本薬をてんかん患者に投与したときの副作用として既に知られているものであり、本薬を抗パーキンソン病薬として使用する場合に特に注意すべき悪性症候群、及びてんかんの承認取得時よりも発現率が高かった幻覚については、添付文書（案）において適切に注意喚起が行われており、パーキンソン病患者に対する本薬の安全性について、現時点で新たな注意喚起等は必要ないとする機構の判断は、専門委員より支持された。また、本薬と併用される可能性のある抗パーキンソン病薬の組合せは多岐にわたることから、本薬の安全性については製造販売後に引き続き情報収集が必要であるが、現時点で、本薬と特定の抗パーキンソン病薬併用時の新たな注意喚起は必要ないとする機構の判断についても、専門委員より支持された。

専門委員より、本薬は複数の抗パーキンソン病薬と併用されることが明らかであることから、複数の抗パーキンソン病薬併用時の薬物動態学的相互作用を不明のままにしておくことは不適切であり、承認後に検討すべきであるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、本薬の血中濃度が測定された第Ⅱ相試験及び長期投与試験（1）のデータを精査した上で、複数の抗パーキンソン病薬との組合せが本薬の血中濃度に影響を与える可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相試験（投与量 50～200mg）の母集団薬物動態解析対象症例（90 例）のうち、L-DOPA 製剤及び本薬に加えて、他の抗パーキンソン病薬が併用されていた被験者について、多剤併用による本薬クリアランス（以下、CL/F）の影響を検討した。L-DOPA 製剤及び本薬に加えて併用されていた他の抗パーキンソン病薬 2 剤の組合せについて、薬剤毎に検討し、同じ組合せが 3 例以上あった組合せ毎に併用の有無で比較した結果、組合せ 2

剤の両方とも併用していない被験者における個別推定 CL/F 平均値に対する 2 剤の両方を併用した被験者の個別推定 CL/F 平均値の比は 0.918 以上 1.36 以下であり、また、L-DOPA 製剤及び本薬に加えて 3 剤以上の組合せについても同様に検討した結果、組合せ 3 剤のすべてを併用していない被験者に対する 3 剤のすべてを併用した被験者の個別推定 CL/F 平均値の比は 0.954 以上 1.31 以下であった。更に、長期投与試験（1）（投与量 50～200mg）において CL/F が推定された被験者 29 例についても同様に検討した結果、組合せ 2 剤の両方とも併用していない被験者に対する 2 剤の両方を併用した被験者の個別推定 CL/F 平均値の比は 0.992 以上 1.43 以下であり、第Ⅱ相試験での各組合せにおける比と比較して、大小関係に特定の傾向はみられなかった。

以上、本薬の血中濃度を測定した第Ⅱ相試験及び長期投与試験（1）のデータを精査した結果、L-DOPA 製剤に加えて種々の抗パーキンソン病薬の組合せで併用した場合でも、本薬の CL/F に大きな変動はなく、併用薬の組合せによって本薬の血中濃度に影響を与える可能性はないと考えられた。

機構は、製造販売後調査において引き続き多剤併用時の安全性について、情報収集を行う必要はあるものの、提出された資料からは、現時点で、本薬と抗パーキンソン病薬との多剤併用による薬物動態学的相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。また、承認後に、何らかの臨床試験を実施する場合には、種々の抗パーキンソン病薬の併用が本薬の血中濃度に及ぼす影響についても併せて検討すべきと考える。なお、機構の判断は、専門委員から支持された。

5. 食事の影響

日本人健康成人男性 12 例（1 群 6 例）を対象に、2 期クロスオーバー法（休薬期間：21 日間）により、本薬の最終製剤（25mg）を空腹時及び食後に単回経口投与した時、 C_{max} はそれぞれ 0.1177 ± 0.0185 （平均値±標準偏差、以下同様）及び $0.0959 \pm 0.0137 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-t} はそれぞれ 6.683 ± 1.574 及び $5.392 \pm 1.764 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 94.049 ± 26.276 及び 138.670 ± 139.200 時間であった。また、 T_{max} の中央値はともに 4.0 時間であった。なお、有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図検査及び診察（自覚症状及び他覚所見）についても、空腹時投与及び食後投与のいずれも臨床的に問題となるものは認められなかった。

申請者は、以下のように説明した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} の空腹時投与に対する食後投与の最小二乗幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 81.60%（76.24～87.34%）及び 78.85%（71.25～87.25%）であり、食事摂取により C_{max} 及び AUC_{0-t} に低下傾向が認められたものの、本剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんどないと考えられる。

申請時において、申請者は、既承認時に検討された用量範囲（100～400mg）とパーキンソン病患者について検討された用量範囲（50～200mg/日での定常状態時）で本薬の薬物動態に用量比例関係が認められたことから、パーキンソン病患者における 25～50mg/日の用量範囲の薬物動態を推察することは可能である旨の説明をしていたが、今回提出された成績では、臨床用量である 25mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、100mg 単回投与時（資料 5.3.1.2-4）の C_{max} ($0.86 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$) 及び AUC_{0-t} ($52.3 \pm 7.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)、並びに 300mg 単回投与時（資料 5.3.3.4-2）の C_{max} ($3.31 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、相対標準偏差 11.7%) 及び AUC_{∞} ($220.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、相対標準偏差 14.1%) と比較し、用量比より低かったことから、機構は、その理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。25～300mg の用量範囲で単回投与時の AUC_{∞} と用量の関

係についてパワーモデルを用いて解析したところ、AUC_∞は 25mg 単回投与時で 14.7μg·h/mL、100mg 単回投与時で 94.3μg·h/mL であり、用量におおよそ比例していることから、バイオアベイラビリティや CL/F は用量間で大きく異なると推定された。また、上記各試験において T_{max} はほぼ同程度であることから、用量間の吸収速度の違いは小さいと考えられた。一方、本薬の赤血球移行は約 3μg/mL 以上の濃度で一部飽和することが示唆されており（既承認時資料～4）、25～200mg では、C_{max} が 3μg/mL 未満であることから、この用量範囲（25～200mg）の単回投与時には、高用量投与時に比較して用量が低いほど赤血球移行率が高く、分布容積が増大していると推定された。

機構は、申請者の説明は一つの考え方としては可能であるものの、100mg 単回投与時の C_{max} と比較し、25mg 単回投与時の C_{max} が用量比より低かった理由の説明としては十分とは言い難い。しかしながら、今回、臨床用量である 25mg の薬物動態及び本剤の食事の影響について、日本人を対象とした臨床試験において検討されたことには意義があると考え、試験成績を添付文書で情報提供することが妥当と判断した。

6. 製造販売後の調査等

本剤の投与対象が「レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった」患者であることを踏まえると、本剤は複数の抗パーキンソン病薬と長期間併用されることが想定されるため、使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性（併用薬の種類、用量の変更等を含む）について、製造販売後に情報収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員から、本剤が投与される前に一部の抗パーキンソン病薬の投与が中止される可能性も考えられるため、前治療薬に関する情報も収集すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は上記の内容が適切に情報収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。特定使用成績調査では、パーキンソン病と診断され、本剤が新規投与された患者（本薬の服用歴のある患者（抗てんかん剤として投与されていた場合も含む）を除く）を対象に、調査期間 2 年 6 カ月で標準観察期間 1 年、目標症例数 500 例の計画とする。なお、パーキンソン病に対する前治療薬については、薬剤名、本剤投与開始時の投与状況（中止・継続）、中止の場合は中止理由を収集する。併用抗パーキンソン病薬については、薬剤名、用法・用量、使用期間、本剤投与中に変量・中止された場合はその理由を収集する。本剤については、用法・用量、使用期間、変量・中止された場合はその理由を収集する。

機構は、提出された試験計画及び調査計画の骨子について、細部の検討は今後必要であると考えるが、申請者の回答を概ね妥当と判断した。

7. 製剤の溶出規格及び有効期間について

申請者より提示された、本剤の溶出試験の規格を、申請時規格「[] 分間の溶出率 [] % []」、「[] 分間の溶出率 [] % []」から、治験薬規格「[] 分間の溶出率 [] % []」、「[] 分間の溶出率 [] % []」に変更する案について、申請時規格と治験薬規格の溶出性の違いが、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さく、製剤の溶出規格を治験薬規格に変更することは妥当とする機構の判断は、専門委員より支持された。

また、長期保存試験 12 カ月時点までの溶出率の実測値及び 24 カ月時点までの溶出率の予測値は治験薬規格を満たすことから、機構は、本剤の有効期間を「24 カ月」と設定することについても妥当なものであると判断した。

8. 審査報告書（1）の訂正

審査報告書（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）。

13 頁 32 行目 線条体細胞外中→線条体細胞外液中

35 頁 7~8 行目 進行期パーキンソン病患者であり、既承認の抗パーキンソン病薬の投与対象と異なるが → 進行期パーキンソン病患者であるが

37 頁 25 行目 有用性があると考えられる。 → 有用性があると考えられる。また、これらの考察を踏まえ、申請時の用法・用量（通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25~50mg を経口投与する。）を次のように変更する。「通常、成人にはゾニサミドとして 1 日 1 回 25mg を経口投与する。なお、効果不十分な場合には 1 日 1 回 50mg まで增量することができる。」

38 頁 15~16 行目 意義があるもののと考える。 → 意義があるものと考える。

38 頁 40 行目 （及び悪性症候群の疑い）がたことから → （及び悪性症候群の疑い）が認められたことから

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬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、本申請品目は、新效能医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

また、本剤は劇薬に該当し、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】

パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかつた場合）

【用法・用量】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25mg を経口投与する。