

## 審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノウリアスト錠20 mg  
[一 般 名] イストラデフィリン  
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成24年3月30日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 8 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のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

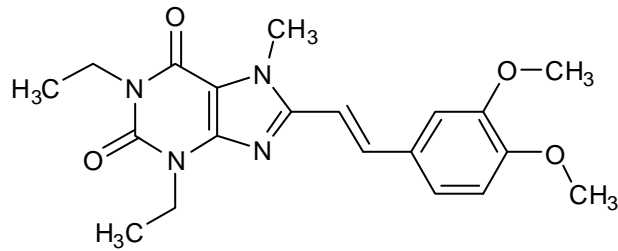
## 審査報告書

平成 25 年 2 月 22 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]	ノウリアスト錠 20 mg
[一般名]	イストラデフィリン
[申請者名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、イストラデフィリンとして 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
[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 :  $C_{20}H_{24}N_4O_4$

分子量 : 384.43

化学名 : (日本名) (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

(英名) (E)-8-(3,4-Dimethoxystyryl)-1,3-diethyl-7-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 25 年 2 月 22 日

[販 売 名] ノウリアスト錠 20 mg  
[一 般 名] イストラデフィリン  
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日

### [審査結果]

提出された資料から、レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、精神症状及びジスキネジーの発現状況、40 mg 投与例における安全性及び有効性、喫煙者、肝機能障害患者、虚血性心疾患患者及び呼吸障害を有する患者における安全性、並びに精神依存性、肺毒性等の潜在的リスクに関する情報については、製造販売後に情報収集する必要がある。

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] レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善  
[用法・用量] 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 8 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] ノウリアスト錠 20 mg  
[ 一 般 名 ] イストラデフィリン  
[ 申 請 者 名 ] 協和発酵キリン株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 平成 24 年 3 月 30 日  
[ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 錠中、イストラデフィリンとして 20 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[ 申請時効能・効果 ] レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発するパーキンソン病  
[ 申請時用法・用量 ] 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増量するが、イストラデフィリンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

パーキンソン病は、中脳黒質緻密層から線条体へ投射するドパミン神経細胞の変性脱落により線条体におけるドパミン含有量が低下し、無動、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害を主徴とした運動障害が発現する進行性の神経変性疾患である。

線条体－淡蒼球の間接経路の $\gamma$ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）作動性出力は、ドパミン $D_2$ 受容体を介した抑制性の制御を受けているため、ドパミン量が低下しているパーキンソン病ではドパミン作動性入力消失し、GABA作動性出力は増強すると考えられている。アデノシン $A_{2A}$ 受容体の選択的拮抗薬であるイストラデフィリン（以下、「本薬」）は、線条体－淡蒼球の間接経路におけるGABA作動性中型有棘細胞に発現するアデノシン $A_{2A}$ 受容体に拮抗作用を示し、間接経路の過度なGABA作動性出力を低下させることによって、ドパミン受容体やドパミン代謝酵素に作用する従来の抗パーキンソン病薬とは異なる作用でパーキンソン病の症状を改善することが期待される。本薬は協和発酵キリン株式会社により抗パーキンソン病薬として開発が進められ、2007年に米国で新薬承認申請が行われたが、

。2012年3月現在、本薬は、海外において承認取得及び販売は行われていない。

本邦においては、1996年から協和発酵工業株式会社（現：協和発酵キリン株式会社）により本薬の錠剤（以下、「本剤」）の開発が行われ、今般、国内の臨床試験成績等を基に、「レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発するパーキンソン病」を効能・効果（案）として、製造販売承認

申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は淡黄緑色の針状結晶であり、性状、粉末 X 線、融点、熱分析、溶解性、pH、吸湿性、酸解離定数 ( ) 及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV」)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR)、質量スペクトル (MS)、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬は を出発物質として合成される。

重要工程として 工程及び 工程が設定されている。また、

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (目視)、確認試験 (UV、IR)、純度試験 (重金属 (重金属試験法第 2 法)、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、強熱残分 (強熱残分試験法)、及び定量法 (HPLC) が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

実施された原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に対して不安定であった。

表 1：原薬の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) +ファイバードラム (遮光)	60 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」) に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで遮光し、室温保存するとき、60 ヶ月と設定された。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方

製剤は 1 錠中に原薬 20 mg 含有する黄褐色のフィルムコーティング錠である。製剤には乳糖

水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、トリアセチン及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

## 2) 製造方法

製剤は [REDACTED]、包装及び試験・保管からなる工程により製造される。

なお、重要工程として、 [REDACTED] 工程が設定され、 [REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（UV）、製剤均一性（含量均一性試験法）、溶出性（溶出試験法）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程で製剤均一性の試験方法が質量偏差試験法から含量均一性試験法に変更された。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	PTP 包装	24 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔）に包装し、室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

#### (1) 製剤均一性について

申請者は、本剤 20 mg が、日本薬局方で製剤均一性の試験方法として質量偏差試験法を適用するための条件とされている「有効成分含量が 25 mg 以上で、かつ製剤中の有効成分の割合が質量比で 25%以上」という基準を満たしていないものの、パイロットスケール 3 ロットで個々の製剤の有効成分濃度の相対標準偏差（以下、「RSD」）が [REDACTED] %以下であることから、製剤均一性の試験方法として質量偏差試験法を設定することは妥当であると申請時に説明した。

機構は、本剤の製造方法において製剤中の有効成分濃度の均一性を保証するための [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] が設定されておらず、3 ロットのデータで RSD が [REDACTED] %以下であることが示されているのみでは、今後製造されるロットで個々の製剤の有効成分濃度のばらつきが十分に小さいことが恒常的に担保されるとは判断できないことから、製剤均一性の試験方法として、

質量偏差試験法ではなく、含量均一性試験法を設定することを求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、製剤均一性の試験方法として含量均一性試験を設定した。

### 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略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) パーキンソン病モデル動物における作用

##### ①レセルピン処置マウス (添付資料 4.2.1.1-1)

###### i) 単独投与時

げっ歯類にレセルピンを投与すると、神経終末でのモノアミンが枯渇し、一過性の運動機能の低下及び筋硬直(カタレプシー)等のパーキンソン病に類似した症状が惹起される。

レセルピン5 mg/kgを皮下投与した翌日にカタレプシースコアが5 (重篤) となった雄性 ddYマウス (以下、「レセルピン処置マウス」) (5週齢、n=10、各群の例数、以下同様) を用い、本薬 (0.01、0.04、0.16、0.63、2.5 mg/kg)、L-DOPA (12.5、25、50、100、200 mg/kg)、プラミペキソール (0.01、0.04、0.16、0.63、2.5 mg/kg) 及びエンタカポン (0.63、2.5、10、40、160 mg/kg) 又は溶媒を経口投与後にカタレプシー評価を行った。カタレプシースコアは、0 (無し) から5 (重篤) の6段階で判定し、カタレプシースコア3以下を示した個体について、カタレプシー緩解作用が認められたと判断した。本薬0.04 mg/kg以上、L-DOPA 25 mg/kg以上、プラミペキソール0.16 mg/kg以上で溶媒群と比較して有意なカタレプシー緩解作用を示し、カタレプシー緩解作用が認められる個体数を指標としたときの50%効果用量 (以下、「ED<sub>50</sub>」) は本薬、L-DOPA及びプラミペキソールで0.19、59及び0.076 mg/kgであった。エンタカポンはカタレプシー緩解作用を示さなかった。

###### ii) L-DOPA 併用時

レセルピン処置マウス (5週齢、n=10) を用い、本薬及びエンタカポン又は溶媒と、L-DOPA (12.5 mg/kg) との併用時のカタレプシー緩解作用を、上記 i) と同様の方法で評価した。L-DOPA単独ではカタレプシー緩解作用は認められなかったが、本薬 (0.01、0.04、0.16、0.63、2.5 mg/kg) を併用したところ、0.04 mg/kg以上でL-DOPA単独群と比較して有意なカタレプシー緩解作用を示し、L-DOPA併用時において、カタレプシー緩解作用が認められる個体数を指標としたときの本薬のED<sub>50</sub>は0.019 mg/kgであった。また、L-DOPAとエンタカポン (0.63、2.5、10、40、160 mg/kg) を併用したところ、40 mg/kgでL-DOPA単独群と比較して有意なカタレプシー緩解作用を示し、L-DOPA併用時のエンタカポンのED<sub>50</sub>は21 mg/kgであった。

##### ②1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 処置マーマセット (添付資料 4.2.1.1-2)

###### i) 抗パーキンソン病作用 (運動症状改善作用)

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (以下、「MPTP」) は、ドパミン神経を傷害し、霊長類選択的に重篤な黒質ドパミン神経脱落を引き起こす。

雌雄コモンマーマセット (2歳齢以上) に、MPTP 2.5 mg/kgを約1週間の休薬期間で2回

静脈内投与し、2回目の投与から1週間後にパーキンソン様症状が十分に認められなかった個体についてはMPTP 1.5~2.0 mg/kgを追加投与した。MPTP初回投与約2ヵ月後にパーキンソン様症状の発現が確認でき、L-DOPAの抗パーキンソン病作用が確認できた個体（雌雄各n=6）に、本薬（0.3、1、3、10 mg/kg）又は溶媒を投与し、投与後8時間までの自発運動量及び運動不全スコアを測定した。その結果、本薬の用量依存的な自発運動量の増加及び運動不全スコアの低下（改善）が認められ、自発運動量では10 mg/kg群で、運動不全スコアでは0.3 mg/kg以上の群で溶媒群と比べて有意差が認められた。自発運動量増加作用及び運動不全改善作用は少なくとも投与後8時間まで持続した。

#### ii) ジスキネジア誘発性（添付資料 4.2.1.1-3）

雌雄コモンマーモセット（2歳齢以上）に、MPTP 2.0 mg/kgを1日1回5日間反復皮下投与し、約3週間後にMPTP 2.0 mg/kgを1回追加投与した。MPTP初回投与約2ヵ月後にパーキンソン様症状の発現が確認でき、L-DOPAの抗パーキンソン病作用が確認できたMPTP処置マーモセット（雌雄各n=4）にL-DOPA 10 mg/kgを1日2回4週間の反復経口投与し、四肢及び体幹のジスキネジアを発現させた（以下、「ジスキネジア原性獲得マーモセット」）。ジスキネジア原性獲得マーモセットに溶媒を投与し、1日後から本薬10 mg/kgを1日1回21日間反復投与したときのジスキネジアスコアは、本薬反復投与前に溶媒を投与したときと同程度であった。また、21日間の反復投与から1週間休薬した後に再度本薬10 mg/kgを投与した場合もジスキネジアは認められなかった。

#### iii) L-DOPA との併用効果（添付資料 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5）

MPTP処置マーモセット（2歳齢以上、雌雄各n=4）にL-DOPA（2.5、5.0、7.5 mg/kg）と本薬10 mg/kg又は溶媒を併用で単回経口投与し、投与後6時間までの自発運動量及び運動不全スコアを測定した。運動不全スコア（最大で17点）が9未満を示す状態をパーキンソン病の症状が改善していると判断してON状態と判定し、個体毎のON状態の継続時間（ON時間）についても計測した。L-DOPA用量の増加に伴い自発運動量の増加及び運動不全スコアの低下（改善）が認められた。本薬10 mg/kg併用時は各用量のL-DOPA単独投与時と比べ、自発運動量増加作用及び運動不全スコア改善作用が大きかった。また、L-DOPA投与時のON時間はいずれの用量のL-DOPAにおいてもL-DOPA単独投与時と比較して本薬併用で有意な延長が認められた。

#### iv) L-DOPA 誘発ジスキネジアに対する影響（添付資料 4.2.1.1-6）

ジスキネジア原性獲得マーモセット（2歳齢以上、雌雄各n=4）にL-DOPA 2.5 mg/kgと本薬10 mg/kgを併用で1日1回21日間反復経口投与し、投与後6時間までのジスキネジアスコアを測定した。併用による反復投与前にL-DOPA 2.5 mg/kgを単独投与したときのジスキネジアスコアは $1.50 \pm 0.27$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）であり、緩徐なジスキネジアが誘発された。また、L-DOPA 2.5 mg/kgと本薬10 mg/kg併用時のジスキネジアスコアは $0.63 \pm 0.18 \sim 1.00 \pm 0.33$ であった。さらに、21日間の反復投与から1週間休薬した後に再度L-DOPA 2.5 mg/kgと本薬10 mg/kgを併用した場合の最大ジスキネジアスコアは $0.50 \pm 0.19$ であった。



## 2) 作用機序の検討

### ① アデノシン受容体サブタイプへの結合親和性 (添付資料 4.2.1.1-7)

ヒト又はラットの各種組換え型アデノシン受容体サブタイプを発現させた細胞より調製した細胞膜標本を用いて、アデノシン受容体と各放射性リガンドの結合に対する本薬の阻害定数 (以下、「 $K_i$ 」) を検討した結果、本薬のラット及びヒトのアデノシン $A_{2A}$ 受容体に対する $K_i$ は $8.18 \pm 0.232$ 及び $12.4 \pm 0.601$  nmol/Lであり、ラットのアデノシン $A_1$ 受容体に対する $K_i$ は $116 \pm 4.18$  nmol/Lであった。また、ヒトのアデノシン $A_1$ 受容体に対する50%阻害濃度 (以下、「 $IC_{50}$ 」) は1,000 nmol/L超であり、ラット及びヒトのアデノシン $A_3$ 受容体に対する $IC_{50}$ はいずれも10,000 nmol/L超であった。

### ② 各種神経伝達物質受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合阻害活性 (添付資料 4.2.1.1-9)

アドレナリン、ドパミン、GABA、ベンゾジアゼピン (BZP)、アセチルコリン、カンナビノイド、ヒスタミン、セロトニン、グルタミン酸、ニューロキニン、オピオイド等の各種受容体及びカルシウムチャネルと各放射性リガンドの結合に対する本薬10  $\mu$ mol/Lの阻害率 (%) を検討した結果、本薬のこれらに対する結合阻害率は29.59%以下であった。セロトニン5-HT $_7$ 受容体に対する結合阻害率が一番高く29.59%であったが、同受容体に対する陽性対照 (methiothepin) の阻害率は57.67%であった。

### ③ MAO 及び COMT に対する阻害活性 (添付資料 4.2.1.1-10)

ヒト組換え細胞由来のmonoamine oxidase (MAO) -A、MAO-B及びブタ肝臓由来のcatechol-O-methyltransferase (COMT) を用いて、各放射性基質の結合に対する本薬10  $\mu$ mol/Lの阻害活性を検討した結果、本薬はMAO-A及びCOMTに対する放射性基質の結合をほとんど阻害せず、MAO-Bに対する $IC_{50}$ は100,000 nmol/L超であった。

### ④ 細胞内 cAMP 蓄積に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1-11)

アデノシン $A_{2A}$ 受容体を発現しているPC-12細胞を用いて、アデノシン $A_{2A}$ 受容体作動薬 (CGS21680) により誘導される細胞内cAMP蓄積に対する本薬の影響を検討した結果、本薬 (1.5~10 nmol/L) はCGS21680による細胞内cAMP蓄積を濃度依存的に阻害し、阻害曲線の形式から本薬の作用は競合型の拮抗作用であると考えられた。CGS21680による細胞内cAMP蓄積に対する本薬の阻害の結合定数 ( $K_B$ ) は $0.74 \pm 0.23$  nmol/Lであった。一方、本薬単独処置では10 nmol/Lの濃度まで細胞内cAMP濃度に影響を示さなかった。

### ⑤ 大脳基底核の GABA 神経伝達に対する影響 (添付資料 4.2.1.1-12)

ラット脳スライス標本を用い、淡蒼球ニューロンにおけるGABA $_A$ 受容体を介した抑制性シナプス後電流 (以下、「IPSC」) をパッチクランプ法により記録した。CGS21680 1  $\mu$ mol/Lは、IPSCをCGS21680処置前(コントロール値)の145%まで増強し、本薬1  $\mu$ mol/Lは、CGS21680によるIPSC増強作用をコントロール値の104%まで減弱させた。

#### ⑥淡蒼球 GABA 遊離に対する影響（添付資料 4.2.1.1-13）

6-hydroxydopamine（以下、「6-OHDA」）を片側の内側前脳束に注入し、片側黒質ドパミン神経を破壊した雄性SD/IGSラット（以下、「6-OHDA処置ラット」）（体重250～340 g、n=10）を用い、マイクロダイアリシス法により淡蒼球の細胞外GABA濃度を測定し、GABA遊離に対する本薬の影響を検討した。6-OHDA未処置ラットにおけるGABAの基礎遊離量は $9.90 \pm 1.84 \sim 13.24 \pm 2.67$  nmol/Lであったのに対し、6-OHDA処置ラットでは $20.58 \pm 4.11 \sim 25.12 \pm 6.16$  nmol/Lであり、淡蒼球からのGABA遊離は黒質－線条体ドパミンニューロンの破壊によって有意に増加した。6-OHDA処置ラットに本薬1 mg/kg又は溶媒を経口投与し、投与後5時間までのGABA遊離量を測定したところ、溶媒群と比較して本薬群のGABA遊離量は低かった。

#### 3) 代謝物の薬理作用（添付資料 4.2.1.1-7）

ヒト又はラットの各種組換え型アデノシン受容体サブタイプを発現させた細胞より調製した細胞膜標本を用いて、放射性リガンドの結合を指標に、本薬並びにラット及びヒトの主代謝物であるM1のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対する結合親和性を検討した。ラット及びヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対する本薬のK<sub>i</sub>は $8.18 \pm 0.232$ 及び $12.4 \pm 0.601$  nmol/Lであり、M1のK<sub>i</sub>は $6.35 \pm 0.350$ 及び $12.6 \pm 0.869$  nmol/Lであった。

#### (2) 副次的薬理試験

資料は提出されていない。

#### (3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、特に示さない限り、投与は全て単回経口投与で実施された。

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

###### ①一般症状及び行動に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料）、4.2.1.3-2）

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=3）を用い、本薬（0.1～100 mg/kg）の一般症状及び行動への影響をIrwin法にて検討した結果、本薬1 mg/kg以上で常同症状、運動性、自律神経機能、警戒性及び刺激に対する反応性を亢進し、皮膚の赤色化、眼瞼拡大が認められた。また、本薬10 mg/kg以上で呼吸数の増加が認められた。

雄性CD-1マウス（6週齢、n=4）を用い、本薬（10～300 mg/kg）の影響をIrwin法にて検討した結果、本薬30 mg/kg以上で接触反応及びグルーミングの増加が投与90分後以降持続的に認められた。また、本薬100 mg/kgで啼鳴、300 mg/kgで接触反応の増加が投与30分後より認められた。これらの症状及び行動は用量の増加に伴って発現頻度が増加したが、投与24時間後には消失した。

###### ②自発運動量（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料）、4.2.1.3-3（参考資料））

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=5）に、本薬（0.01～300 mg/kg）を投与したとき、0.16 mg/kgでは投与90分後より、2.5 mg/kg以上では投与30分後より自発運動量が増加した。自発運動量の増加の程度は30 mg/kgで最大であり、100及び300 mg/kgでは更なる増加は認められ

なかった。

**③筋弛緩及び協調運動（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料））**

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=5）を用い、本薬（30～300 mg/kg）の筋弛緩及び協調運動に及ぼす影響を回転棒法、斜面法、懸垂法にて検討した結果、いずれの用量でも筋弛緩及び協調運動に影響は認められなかった。

**④ペントバルビタール誘発睡眠時間（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料））**

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=10）に、本薬（0.1～300 mg/kg）を投与したとき、10 mg/kg以上でペントバルビタール誘発睡眠時間が短縮した。

**⑤痙攣抑制及び助長（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料）、4.2.1.3-6（参考資料））**

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=5～10）に、本薬（1～300 mg/kg）を投与したとき、いずれの用量でもペンテトラゾール誘発及び電撃誘発痙攣に影響は認められなかった。

**⑥体温（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料）、4.2.1.3-7（参考資料）、4.2.1.3-9（参考資料）、4.2.1.3-10）**

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=10）に、本薬（0.01～100 mg/kg）を投与したとき、溶媒群と比較して最大で1.5°C（10 mg/kgの投与30分後）体温が上昇した。0.1 mg/kg以下では体温に影響は認められなかった。

雄性白色雑系ウサギ（体重2.5～3.2 kg、n=5～6）に、本薬（0.03～300 mg/kg）を投与したとき、300 mg/kgで溶媒群と比較して0.7°C体温が上昇した（投与5.5時間後）。30 mg/kg以下では体温に影響は認められなかった。

雄性ビーグル犬（14ヵ月齢、n=4）に、本薬（8～400 mg/kg）を投与したとき、いずれの用量でも体温に影響は認められなかった。

**⑦鎮痛（添付資料 4.2.1.3-1（参考資料））**

雄性ddYマウス（体重19～26 g、n=7～10）に、本薬（1～300 mg/kg）を投与したとき、いずれの用量でも0.7%酢酸腹腔内投与によるライジング回数及び尾根部への圧刺激による発痛に対する反応時間への影響は認められなかった。

**⑧脳波（添付資料 4.2.1.3-11（参考資料）、4.2.1.3-12（参考資料））**

雄性SDラット（体重220～280 g、n=6）に、本薬（0.1～300 mg/kg）を投与したとき、いずれの用量でも自発脳波に影響は認められなかった。

**⑨条件回避行動（添付資料 4.2.1.3-13（参考資料））**

雄性SDラット（体重220～280 g、n=10）に、本薬（0.03～300 mg/kg）を投与したとき、0.3 mg/kg以上で反応時間の短縮、3 mg/kgで回避率の上昇、30 mg/kgで移動回数の増加が認められた。

## 2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

### ①hERG 電流 (添付資料 4.2.1.3-14)

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャネルを発現させたHEK293細胞に、本薬 (0.1 ~2 µmol/L (実測値0.0729~1.71 µmol/L)) を添加した結果、いずれの濃度でもhERG電流に影響は認められなかった。

### ②イヌ及びラットの心血管系並びに呼吸系に対する影響 (添付資料 4.2.1.3-10、4.2.1.3-15 (参考資料))

雄性ビーグル犬 (14ヵ月齢、n=4) に、本薬 (8~400 mg/kg) を投与したとき、いずれの用量でも溶媒群と比較して、投与8時間後まで散発的に拡張期血圧及び平均血圧の有意な上昇が認められた。また、400 mg/kgで投与6時間後に、溶媒群と比較して心拍数の増加が認められたが、血圧、心拍数の有意な増加は溶媒群での投与前値からの減少に伴うものであると考えられた。この他の心血管系 (収縮期血圧、心電図) 及び呼吸系 (呼吸数、血液ガス) に影響は認められなかった。

雄性SDラット (体重270~330 g、n=6) に本薬 (0.3~10 mg/kg) を投与したとき、いずれの用量でも軽度な血圧上昇及び心拍数の増加が認められた。血圧の上昇及び心拍数の増加は全ての用量で同程度であった。

### ③イヌ心筋梗塞モデルにおける不整脈の発生頻度 (添付資料 4.2.1.3-16 (参考資料)、4.2.1.3-17、4.2.1.3-18 (参考資料))

雄性ビーグル犬 (15~25ヵ月齢、n=6~12) の左冠動脈前下行枝を部分結紮し、心筋梗塞モデルを作成した。心筋梗塞発症2日後に本薬10及び30 mg/kgを投与し、投与後10時間までの心電図を測定した結果、いずれの用量でも心室細動は認められず、持続性心室頻脈 (VTs) に影響は認められなかった。非持続性心室頻脈 (VTn) の発生率は、30 mg/kgでは変化が認められなかったが、10 mg/kgで溶媒群と比較して有意に高かった。なお、10 mg/kgでは投与前のVTn発生率も溶媒群と比較して有意に高かった。

### ④心冠動脈の反応性充血 (添付資料 4.2.1.3-21、4.2.1.3-22 (参考資料))

雄性ビーグル犬 (10~16ヵ月齢、n=6) に、本薬40~400 mg/kgを1日1回5日間反復経口投与し、冠動脈を結紮後に再灌流して惹起した反応性充血に対する本薬の影響を検討した結果、いずれの用量でも反応性充血、心行動態 (平均血圧、心拍数、心拍出量、左心室内圧、左室拡張末期圧及び最大左室内圧上昇速度) に影響は認められなかった。また、いずれの条件下においても心室細動及び心室頻脈は誘発されなかった。

## 3) 胃腸管系に及ぼす影響

### ①小腸輸送能 (添付資料 4.2.1.3-1 (参考資料))

雄性ddYマウス (体重19~26 g、n=10) を用い、炭末輸送法にて小腸輸送能に対する本薬 (10~300 mg/kg) の影響を検討した結果、いずれの用量でも小腸輸送能に影響は認められなかった。

## ②レボドパ/カルビドパ併用時の小腸輸送能、胃排出能（添付資料 4.2.1.3-25、4.2.1.3-26）

雄性SDラット（5週齢、n=6）を用い、炭末輸送法にて小腸輸送能に対する本薬100 mg/kgのみ、及び本薬100 mg/kgとレボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）併用時の影響を検討した結果、いずれにおいても小腸輸送能に影響は認められなかった。

雄性SDラット（5週齢、n=6）を用い、フェノールレッド法にて胃排出能に対する本薬100 mg/kgのみ、レボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）のみ、及び本薬100 mg/kgとレボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）併用時の影響を検討した。溶媒群、本薬のみ、レボドパ/カルビドパのみ、及び本薬/レボドパ/カルビドパ併用時の胃排出率は74.1±9.1、96.5±1.8、19.5±6.2、及び9.8±2.4%であり、本薬のみで胃排出能に影響は認められなかった。レボドパは胃排出能を抑制したが、本薬はレボドパによる胃排出能抑制作用に影響しなかった。

## (4) 薬力学的相互作用試験

資料は提出されていない。

## <審査の概要>

### (1) パーキンソン病に対する作用について

申請者は、本薬の抗パーキンソン病作用について、以下のように説明した。本薬はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体が高い結合親和性を示し、他の神経伝達物質受容体やトランスポーター、ドーパミン代謝に関わるMAOやCOMTへは影響を示さず、アデノシンA<sub>2A</sub>作動薬による細胞内cAMP蓄積を阻害したことから、選択的なアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬であることが示された。また、種々のパーキンソン病のモデル動物（レセルピン処置マウス、MPTP処置マーモセットモデル）において、本薬は単独投与により抗パーキンソン病作用を示し、L-DOPA併用時には、本薬又はL-DOPA単独投与時と比較して強い抗パーキンソン病作用を示した。さらに、本薬は抗パーキンソン病作用を示す用量においてジスキネジアの誘発やL-DOPA誘発ジスキネジアの増悪を示さず、嘔吐、痙攣、常同行動等のドーパミンに由来する症状変化も示さなかった。一方、本薬は、パーキンソン病の病態発現において重要な役割を果たしていると考えられている線条体-淡蒼球間接経路の活性を抑制する作用を示した。以上の結果は、本薬が既存の抗パーキンソン病薬とは異なる作用機序で抗パーキンソン病作用を示すことを示唆しており、本薬がドーパミンに由来する副作用を示さずに抗パーキンソン病活性を示すこと、またアデノシンA<sub>2A</sub>受容体を介した線条体-淡蒼球間接経路のGABA神経活動の調節は当該経路におけるドーパミン作動性の調節とは非依存的であるため、L-DOPA等の各抗パーキンソン病薬と本薬の併用により、抗パーキンソン病作用が増強することが期待される。

機構は、ラット脳スライス標本を用いた非臨床試験において線条体-淡蒼球間接経路の活性を抑制した本薬の濃度（1 µmol/L）は、アデノシン受容体A<sub>2A</sub>に対するK<sub>i</sub>（12.4 nmol/L）と比べて高いが、ヒトに臨床用量を投与したときにも同様の作用が期待できるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の作用発現の濃度は、実験系で用いたアデノシン受容体作動薬CGS21680の濃度（1 µmol/L）やK<sub>i</sub>（19～27 nmol/L）（Fredholm BB et al. *Pharmacol Rev.*



たときの非結合型 $C_{max}$  (18.4 ng/mL) とほぼ同様であった。したがって、少なくとも臨床での有効血漿中濃度の範囲では本薬は不整脈を惹起する可能性は低いと考える。また、イヌ反応性充血モデルにおいて、本薬は短時間の虚血後に引き起こされる反応性充血に影響せず、不整脈を誘発しなかったことから、虚血からの回復を悪化させる可能性は低いと考えられる。パーキンソン病患者を対象とした本薬の国内臨床試験では、心電図変化及び不整脈の増加は認められておらず、心電図異常に関連する副作用としては上室性期外収縮 [0.6% (4/649例)]、動悸 [0.5% (3/649例)]、心房細動 [0.5% (3/649例)]、心電図T波逆転 [0.3% (2/649例)]、心室性期外収縮 [0.3% (2/649例)]、心電図ST部分下降 [0.2% (1/649例)]、上室性頻脈 [0.2% (1/649例)] が認められているが、いずれの事象も重症度は「軽度」又は「中等度」であり、重篤な有害事象は認められなかったことから、臨床上問題となるものではないと判断した。

機構は、以下のように考える。申請者は、イヌ心筋梗塞モデルを用いた非臨床試験の再解析結果より、臨床での有効血漿中濃度の範囲では本薬は不整脈を惹起する可能性は低いと考察しているが、ベースラインが適切にコントロールされていたとは言い難い当該非臨床薬理試験のみから本薬の作用機序により懸念される心筋梗塞急性期の不整脈悪化の可能性が否定されたとはいえないと考える。国内の臨床試験において心電図変化及び不整脈の増加のリスクを明確に示唆する成績は示されていないものの、国内臨床試験の対象から心臓等の諸器官系に臨床的に明らかな疾患（登録時の心電図検査による重篤な異常所見も含む）がある患者は除外されていたことも踏まえると、心筋虚血時における本薬の不整脈悪化リスクについて注意喚起を行う必要があると考える。注意喚起の具体的な記載については専門協議での議論を踏まえ検討する。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬の血漿中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー-紫外線検出（以下、「HPLC-UV」）法及び液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー（以下、「LC/MS/MS」）法により測定された。HPLC-UV 法によるラット及びイヌ血漿中濃度の定量下限は 5 ng/mL、LC/MS/MS 法によるマウス、ラット及びイヌ血漿中濃度の定量下限はいずれも 1 ng/mL であった。試料中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。血漿、尿及び糞中代謝物プロファイルを検討する試験では、試料中放射能は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分画した後、液体シンチレーションカウンター又は固体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与（添付資料 4.2.2.2-2～6）

雄性マウス（n=5/群）に本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{max}$ 」）は、0.5、1.0 及び 5.0 時間、最高血漿中濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）は、32.4、493.2 及び 4,270.0 ng/mL、投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-24}$ 」）は、195、2,478 及び 50,971 ng·h/mL であった。

雄性ラット（n=4）に本薬の  $^{14}C$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の  $t_{max}$  は 2.0 時間、 $C_{max}$  は 449.0 ng eq./mL、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、

「 $AUC_{0-\infty}$ 」)は5,620 ng eq.·h/mL、血漿中消失半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)は7.31時間であった。雄性ラット(n=4/群)に本薬0.3、3、30及び300 mg/kgを単回経口投与したとき、本薬の $t_{max}$ は2.0、3.0、4.0及び6.5時間、 $C_{max}$ は14.8、176、859、2,060 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は100、1,460、9,230及び33,700 ng·h/mLであった。 $t_{1/2}$ は0.3、3及び30 mg/kg投与群で3.32、3.26及び4.44時間であり、本薬300 mg/kg投与群では、本薬の血漿中濃度の低下に2相性がみられ、1相目の $t_{1/2}$ は5.56時間、2相目の $t_{1/2}$ は37.6時間であった。雄性ラット(n=4)に本薬0.3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は292 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は3.49時間、全身クリアランス(以下、「CL」)は1.05 L/h/kg、定常状態の分布容積(以下、「 $V_{dss}$ 」)は3.44 L/kgであった。雄性ラットに本薬0.3 mg/kgを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ(以下、「BA」)は34.3%であった。

雄性イヌ(n=3)に本薬の $^{14}C$ -標識体3 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能の $t_{max}$ は0.8時間、 $C_{max}$ は506.6 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ は5,906 ng eq.·h/mLであった。血漿中放射能濃度は3相性に消失し、終末相での $t_{1/2}$ は148.05時間であった。雄性イヌ(n=3)に本薬0.3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬の $AUC_{0-\infty}$ は281 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は6.69時間、CLは1.13 L/h/kg、 $V_{dss}$ は6.60 L/kgであった。雄性イヌ(n=3/群)に本薬0.3、3、30及び300 mg/kgを絶食下单回経口投与したとき、本薬の $t_{max}$ は1.0、1.0、1.2及び12時間、 $C_{max}$ は15.9、80.0、221及び793 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は90.7、454、1,930及び16,700 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は4.78、5.76、8.39及び8.85時間であった。雄性イヌに本薬0.3 mg/kgを絶食下経口投与したときの絶対的BAは30.5%であった。雄性イヌ(n=3/群)に本薬0.3、3、30及び300 mg/kgを摂餌後単回経口投与したとき、本薬の $t_{max}$ は1.0、1.3、3.3及び8.0時間、 $C_{max}$ は15.2、148、1,150、3,240 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は119、1,400、17,600及び80,400 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は7.51、5.88、7.57及び9.18時間であり、本薬0.3 mg/kgを摂餌後経口投与したときの絶対的BAは42.3%であった。

## 2) 反復投与(添付資料 4.2.3.2-3、4.2.3.2-18)

雌雄ラット(n=3/群)に本薬6、30、160及び800 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与したとき、投与1日目並びに28日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、用量の増加に伴い上昇したが、その上昇は用量比より小さかった。投与1日目及び投与28日目のいずれの投与量の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ にも顕著な雌雄差は認められなかった。また、投与1日目に比較して投与28日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ に顕著な上昇は認められなかった。

雌雄イヌ(n=4/群)に本薬25、100及び400 mg/kgを1日1回28日間反復経口投与し、投与1及び23日目の血漿中濃度を測定したとき、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、いずれも用量の増加に伴い上昇したが、その上昇は用量比より小さかった。投与1及び23日目のいずれの投与量の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ にも顕著な雌雄差は認められなかった。また、投与23日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は投与1日目と比較して上昇したが、その上昇の程度は約1.4~4.0倍及び約1.2~5.1倍であり、用量と反復投与による上昇の程度に明確な関係は認められなかった。

## (2) 分布

### 1) 組織分布(添付資料 4.2.2.3-1)

雄性白色ラット(n=4/時点)に本薬の $^{14}C$ -標識体3 mg/kgを単回経口投与し、投与2、6及び48時間後の組織中放射能濃度を検討した。小腸及び大腸では投与6時間後、小腸及び大腸以



外の組織では投与 2 時間後に最高濃度を示した。1 g あたりの組織中最高放射能濃度は、小腸、白色脂肪、大腸、褐色脂肪、肝臓、副腎、ハーダー腺、胃、腎臓、膵臓、腸間膜リンパ節、甲状腺の順で高かった。これらの組織 1 g あたりの組織中最高放射能濃度は、血漿 1 mL あたりの最高放射能濃度に対して、小腸、白色脂肪、大腸、褐色脂肪、及び肝臓では約 42、22、16、13 及び 8 倍であり、その他の組織では約 2~6 倍であった。脳内放射能濃度は、投与 2 及び 6 時間後では血漿中濃度の 1.26 及び 0.99 倍であり、投与 48 時間後では血漿中濃度の半分以下であった。ほとんどの組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に消失し、投与 48 時間後の組織中放射能濃度は投与 2 時間後に比較して大腸で約 1/3、甲状腺で約 1/9、その他の組織は約 1/15 以下であった。

なお、有色ラットを用いた組織分布試験は、実施されていないが、有色ラットを用いた光毒性試験が実施されている（毒性試験の項参照）。

## 2) 蛋白結合（添付資料 4.2.2.3-2~4、4.2.2.3-6）

ラット血清に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL を添加したとき（最終濃度、以下同様）の蛋白結合率は、95.6~96.1%であった。雄性ラット（n=3/時点）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 6 時間後の血漿中蛋白結合率は 95.1、94.1 及び 92.1%であった。

イヌ血清に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL を添加したときの蛋白結合率は、90.9~92.5%であった。雄性イヌ（n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 8 時間後の血漿中蛋白結合率は 94.0、91.8 及び 90.7%であった。

ウサギ血清に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL を添加したときの蛋白結合率は、97.8~98.1%であった。

## 3) 血球移行性（添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5）

雄性ラット（n=4）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度に対する血液中総放射能濃度の比は、投与 0.25~36 時間で 0.61~0.74 であった。

雄性イヌ（n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度に対する血液中総放射能濃度の比は、投与 0.25~48 時間で 0.65~0.89 であった。

## 4) 胎盤移行性（添付資料 4.2.2.3-7）

妊娠 12 及び 19 日目のラット（n=3/時点）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、妊娠 12 日目のラットでは投与 2、8 及び 24 時間後の母動物組織及び胎児中の放射能濃度を測定し、妊娠 19 日目のラットでは投与 2、8 及び 24 時間後の母動物及び胎児の組織中放射能濃度を測定した。妊娠 12 日目のラットでは、白色脂肪を除く母動物の各組織及び胎児中放射能濃度は投与 2 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後では投与 2 時間後の 15%以下に低下した。投与 2 時間後の母体血液中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は 0.7 であった。妊娠 19 日目のラットでは、胎児中放射能濃度は投与 2 時間後に最高濃度を示し、投与 24 時間後では投与 2 時間後の約 52.6%であった。母体血液中放射能濃度に対する胎児中放射能濃度の比は、全ての時点で 1 以上であった。

### (3) 代謝

#### 1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-7)

雄性及び雌性ラット肝細胞に本薬 10 µmol/L を添加し 37°C で 4 時間インキュベーションしたとき、雌雄いずれのラット肝細胞でも脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (3 種) 及び硫酸抱合体、1-脱エチル体、3-脱エチル体、M8 (本薬の 1-β-水酸化体)、本薬の *cis* 体、M1 (本薬の 4'-*O*-脱メチル体) が認められた。雄性及び雌性ラット肝細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し 37°C で 4 時間インキュベーションしたとき、雌雄いずれのラット肝細胞でも未変化体の残存率は 90%以上であり、代謝物では M1 が最も多く生成した。

雌性ウサギ肝細胞に本薬 10 µmol/L を添加し 37°C で 4 時間インキュベーションしたとき、脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (2 種) 及び硫酸抱合体、1-脱エチル体、3-脱エチル体、M8、本薬の *cis* 体、M1 が認められた。雌性ウサギ肝細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し 37°C で 4 時間反応させたとき、未変化体の残存率は 48.7%であり、生成代謝物の約 80%が脱メチル体のグルクロン酸抱合体であった。

#### 2) *In vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-1~6)

雄性マウス (n=6/時点) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、2 及び 6 時間後の血漿中代謝物を検討した。血漿中総放射能に対する本薬の割合は 44.73~55.13%であり、M5 (M1 のグルクロン酸抱合体) の割合は 35.92~41.95%であった。その他 M1 が 3.83~4.45%、M8 が 0.56~2.17%、M4 (M1 の硫酸抱合体) が 0.64%認められた。

雄性ラット (n=3/時点) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 及び 6 時間後の血漿中代謝物を検討した。血漿中には本薬、M5、M1、M4 及び M8 が存在し、投与 6 時間後の総放射能に対する割合は、それぞれ 45.03、17.39、7.78、1.41 及び 0.90%であった。その他、本薬の脱メチル体のグルクロン酸抱合体も認められた。

雄性ラット (n=3) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 17.6%が尿中へ排泄され、尿中へ排泄された主な代謝物は M3 (本薬の 3',4'-*O*-ジ脱メチル体) 及び M1 であり、それぞれ投与放射能の 5.31 及び 1.96%であった。本薬は尿中には認められなかった。また、糞中へは投与 48 時間後までに投与放射能の 68.3%が排泄され、糞中へ排泄された主な代謝物は M3、M1 及び M10 (M3 の還元体) であり、それぞれ投与放射能の 30.60、9.34 及び 8.33%であった。投与放射能の 1.62%が本薬として糞中へ排泄された。

胆管カニューレを施した雄性ラット (n=3) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 86.8%が胆汁中へ排泄された。胆汁中の主な代謝物は M5、M4 及び M1 であり、それぞれ投与放射能の 40.5、31.4 及び 4.00%であった。胆汁中に本薬は認められなかった。

雄性ラット (n=3/時点) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2 及び 6 時間後の血漿中代謝物及び脳中代謝物を検討した。脳中には本薬、次いで M1 が多く存在し、脳中総放射能に対する本薬及び M1 の割合は、79.5~85.7%及び 8.39~16.3%であった。血漿中放射能濃度に対する脳中放射能濃度の本薬及び M1 の比は、1.69~2.21 及び 1.42~2.85 であった。

雄性イヌ (n=3) に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には主に本

薬、M4、M5、M8 及び M1 が存在し、血漿中総放射能に対する血漿中の存在比は、それぞれ 43.82～74.49%、9.84～18.66%、1.91～13.11%、1.94～4.50%及び 0.79～2.40%であった。投与 48 時間後までに投与放射能の 4.5%が尿中に、83.3%が糞中に排泄され、本薬として投与放射能の 0.08%が尿中に、28.25%が糞中に排泄された。尿中の主要代謝物は M4（投与放射能の 1.38%）、糞中の主要代謝物は M10（投与放射能の 26.36%）であった。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿糞中排泄（添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5）

雄性ラット（n=4）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 21.2 及び 78.4%が排泄された。

雄性イヌ（n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 6.8 及び 92.7%が排泄された。

##### 2) 胆汁中排泄及び腸肝循環（添付資料 4.2.2.5-1～2）

胆管カニューレを施した雄性ラット（n=5）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 77.5%が胆汁に、6.9%が尿中に、12.6%が糞中に排泄された。

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与して採取した胆汁を、別の胆管カニューレを施した雄性ラット（n=3）に十二指腸内投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 75.8%が胆汁に、7.3%が尿中に、17.3%が糞中に排泄された。

##### 3) 乳汁中排泄（添付資料 4.2.2.5-3）

分娩 9 日目の授乳ラット（n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血液及び乳汁中の放射能濃度の  $t_{\max}$  は 2.8 及び 1.0 時間、 $C_{\max}$  は 419 及び 4,590 ng eq./mL、 $\text{AUC}_{0-t}$  は 4,580 及び 30,100 ng eq.·h/mL であった。乳児ラットの血液中からも放射能は検出され、血液中濃度は授乳ラットへの本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体投与 12 時間後に最高濃度 79 ng eq./mL を示し、その後緩やかに減少した。

#### (5) レボドパ/カルビドパとの薬物動態学的薬物相互作用（添付資料 4.2.2.6-1～3）

雄性ラット（n=3/群）に本薬 1、3 及び 100 mg を単独及びレボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）と併用単回経口投与したとき、単独投与群に対する併用投与群の本薬の最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-t}$ 」）の比は 1.05、1.19 及び 1.34 と用量の増加に伴い上昇したが、本薬に対する M1 の  $\text{AUC}_{0-t}$  の比は、単独投与群と併用投与群で差はなかった。

雄性ラット（n=3/群）に本薬 0.3 mg/kg を単独及びレボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）経口投与 30 分後に単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 403 及び 334 ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 2.70 及び 2.75 時間、CL は 0.762 及び 0.900 L/h/kg、 $V_{\text{dss}}$  は 2.59 及び 2.88 L/kg、血漿中 M1 の  $t_{\max}$  は 1.00 及び 0.56 時間、 $C_{\max}$  は 8.41 及び 7.74 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-t}$  は 30.6 及び 28.9 ng·h/mL であった。

雄性ラット（n=3）に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 mg/kg を単独及びレボドパ/カルビドパ（250/25 mg/kg）と併用単回経口投与したとき、投与 24 時間後の尿中には投与放射能の 14.9 及び 17.1%、糞中に

は 16.1 及び 15.7%が排泄され、体内には 5.42 及び 7.66%残存していた。雄性ラット (n=3) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 100 mg/kg を単独及びレボドパ/カルビドパと併用単回経口投与したとき、投与 24 時間後の尿中には投与放射能の 7.07 及び 12.4%、糞中には 55.7 及び 28.2%が排泄され、体内には 6.03 及び 21.1%残存していた。

## <審査の概要>

### (1) 食事の影響

イヌに本薬を単回経口投与したとき、本薬の血漿中濃度は絶食下投与に比べて摂餌後投与で高かったが、機構は、その食事の影響の程度が高用量ほど大きい原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。雄性イヌに本薬 0.3~300 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い上昇したが、その上昇は用量比より小さかった。本薬は高膜透過性の薬物であるが、水への溶解度は 0.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と低いことから、高用量では消化管における溶解が制限されたため、吸収率が低下したと推測している。一方、雄性イヌに同じ投与量を摂餌後単回経口投与したとき、3 mg/kg 以上の高用量における曝露量は絶食下投与のときより高く、 $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ともに 0.3~30 mg/kg の投与量範囲で概ね用量比どおりに上昇した。難溶性薬物の中には、食事で胆汁分泌が亢進することにより、溶解性が高まって吸収が良くなるものがあり、本薬も、食事によって消化管内における溶解性が上昇し、3 mg/kg 以上の高用量においても吸収率が維持され、曝露量が絶食下投与時より高くなったと推測している。

機構は、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響について以下のように考える。イヌを使用した非臨床試験では、摂餌後投与時には絶食下投与時と比較して本薬の血漿中濃度が増加し、血漿中濃度の増加の程度は用量の増加により顕著になることが示されているが、イヌを使用した非臨床試験で用量により食事の影響が異なるのは本薬の消化管内における溶解性が起因していると考えられる。また、ヒトにおいては、臨床投与量の範囲内では用量比例的に本薬曝露量が増加していること、及び 20~50 mg の範囲では投与量によって食事の影響の程度に大きな違いはないことが確認できていることから（「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、ヒトに本薬を臨床投与量の範囲で投与したとき、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度が用量によって異なることはないと考ええる。なお、ヒトにおける食後投与時の曝露量の増加の程度は、空腹時投与時と比較して 10~20%であり、食事の規定をせずに実施した第Ⅲ相試験（6002-009 試験）及び長期投与試験（6002-010 試験）で、本薬の有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の用法・用量に、食事に関する規定を設ける必要はないと考える。

### (2) 本薬とレボドパ/カルビドパとの相互作用について

申請者は、本薬とレボドパ/カルビドパとの相互作用について以下のように説明した。ラットを用いた検討の結果、レボドパ/カルビドパ併用による本薬の AUC の上昇は本薬の用量が高いほど大きかった。しかし、本薬に対する M1 の AUC の比は併用の有無に影響を受けず、また本薬の静脈内投与後の血漿中濃度推移も併用の有無で変わらなかったことから、本薬の代謝及び分布過程にはレボドパ/カルビドパの影響はないと考えられた。一方、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を使用した試験で併用による吸収率の上昇が本薬の高用量で認められたことから、ラットにおけるレボドパ/カルビドパ併用での相互作用は、吸収過程にあると考えられた。レボドパは胃排出能の抑制作用

用があり、本薬が胃から徐々に腸管に排出されることにより本薬の吸収量が増加したため、本薬の AUC は上昇したと考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、ヒトでも同様にレボドパ/カルビドパ併用により吸収率が上昇し、本薬の血漿中濃度が上昇する可能性があると考え。ヒトにおける本薬とレボドパ/カルビドパの相互作用については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項で検討する。

### (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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（抗原性試験、毒性発現機序に関する試験、依存性試験、光毒性試験、レボドパ/カルビドパ併用投与試験）が実施されている。

#### (1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1～5、4.2.3.1-8）

単回投与毒性試験は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた経口投与により実施され、概略の致死量は、マウスで 2,000 mg/kg 超、ラットで 2,000 mg/kg 超、イヌで 1,200 mg/kg 超、サルで 2,700 mg/kg 超と判断された。投与後の症状として、マウス及びラットでは自発運動の亢進、興奮症状が認められたが、イヌ及びサルでは明らかな毒性徴候は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット（4 週間及び 26 週間）、イヌ（4 週間、26 週間及び 52 週間）を用いて経口投与により実施された。主な毒性標的臓器は、肺（ラット、イヌ）、副腎（ラット、イヌ）、肝臓（ラット、イヌ）、脳（ラット）、膵臓外分泌部（ラット）、腎臓（ラット）、心臓及び血管（ラット）、骨格筋（ラット）、リンパ及び造血器系器官（ラット、イヌ）、外分泌腺（ラット）等であった。非臨床試験における無影響量と臨床曝露量との比が 1 倍未満を示した所見としてラット及びイヌのいずれにおいても、肺に対する影響（肺胞腔のマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の集簇及び肺炎）、副腎に対する影響（副腎皮質球状帯の肥大、副腎皮質束状帯の肥大、腫大、過形成）が認められ、ラットでは、視床及び中脳の細動脈壁及び毛細血管壁に発現する脳鉍質沈着が認められた。また、ラットでは、本薬の薬理作用と考えられる自発運動の亢進が認められた。

ラット（26 週間）の無毒性量（30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（雄 11,482 ng・h/mL、雌 6,869 ng・h/mL）は、ヒトの臨床曝露量（7,925 ng・h/mL）の 0.9～1.4 倍であった。イヌ（52 週間）の無毒性量（10 mg/kg/日）における本薬の曝露量（雄 6,556 ng・h/mL、雌 6,284 ng・h/mL）は、ヒトの臨床曝露量の 0.8 倍であった。

#### 1) ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験①（添付資料 4.2.3.2-2）

雌雄 SD ラット（各 n=15、各群の例数、以下同様）に本薬 0（媒体、以下同様）、6、30、160 及び 800 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。6 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、血中コレステロール（以下、「Cho」）及びリン脂質（以下、「PL」）の上昇、6 mg/kg/日以上群の雌雄で自発運動の増加（800 mg/kg/日群の雄を除く）、30 mg/kg/日以上群の雌雄で摂餌量の増加又は増加傾向、雌で体重の増加傾向、血中ア

ラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）上昇及びCl/Na比の減少、肝臓重量の高値又は高値傾向、160 mg/kg/日群の雄で尿量の増加、雌で過敏、160 mg/kg/日以上群の雌で血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）上昇及び血中カリウムの減少、副腎重量の高値、副腎束状帯細胞の腫大、800 mg/kg/日群の雌雄で血中Cho上昇、腎臓重量の高値、腎臓の淡色化、近位尿管上皮の空胞化、膵臓の腺房細胞の単細胞壊死の増加及び空胞化、雄で血中AST及びPLの上昇、 $\alpha$ 1-グロブリン分画及びKの減少、尿pHの上昇、副腎重量の高値、副腎束状帯細胞の腫大、雌で血中の血糖（以下、「Glu」）、総ビリルビン（以下、「T-Bil」）、アルブミン分画の上昇、血中Kの減少が認められた。なお、血液生化学パラメータ（ALT、AST、T-Bil、Cho及びPL）は、いずれも媒体対照群の値と比較して2倍未満であった。休薬期間初期に6及び30 mg/kg/日群の雄で摂餌量の減少が認められたが、腎臓重量の高値を除くいずれの変化も4週間の休薬期間中に回復した。血液生化学パラメータ（ALT、AST、T-Bil、Cho及びPL）の変化は、いずれも媒体対照群の値と比較して2倍未満であったことから、無毒性量は、30 mg/kg/日と判断された。

## 2) ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験②（添付資料4.2.3.2-11）

雌雄SDラット（各n=10）に本薬0、25、100及び400 mg/kg/日を4週間経口投与したとき、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。100 mg/kg/日以上群の雌雄で血中T-Bil・Choの上昇、尿量の増加、膵臓の腺房細胞空胞化、雄で肺及び腎臓重量の高値、肺泡マクロファージの増加、副腎束状体の肥大、膵臓の腺房細胞アポトーシス、雌で網赤血球率及び尿pHの上昇、脱毛、副腎及び脾臓重量の高値、400 mg/kg/日群の雌雄で血中AST・Gluの上昇、肝臓重量の高値、腎臓の皮質尿管の微細空胞化、肺泡中隔肥厚を伴う肺炎、雄で血中PLの上昇、脂肪組織の減少、副腎及び心臓重量高値、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、前立腺重量の低値及びコロイド減少、雌で血中ALTの高値、副腎の腫大、副腎束状帯の肥大、肺泡マクロファージの増加、膵臓腺房細胞のアポトーシスが認められた。なお、400 mg/kg/日群の肺の電子顕微鏡検査では、小胞、多層板状の細胞残渣、管状ミエリンを含む肺泡マクロファージ、肺胞腔内の管状ミエリンが確認された。以上より、無毒性量は25 mg/kg/日と判断された。

## 3) ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-5）

雌雄SDラット（各n=15）に本薬0、3、6、30及び160 mg/kg/日を26週間経口投与したとき、死亡例は認められなかった。3 mg/kg/日以上群の雌雄で自発運動の増加、歩行、身づくろい、立ち上がり等の増加、雌で体重及び摂餌量の増加又は増加傾向、6 mg/kg/日以上群の雌で過敏、30 mg/kg/日以上群の雄で血中Kの減少、160 mg/kg/日群の雌雄で血中抱合型ビリルビン（以下、「D-Bil」）及びT-Bilの上昇又は上昇傾向、大脳の鉍質沈着層が認められ、雌で過敏、体重及び摂餌量の増加又は増加傾向、腎臓重量の高値、肝臓の腫大及び淡色化並びに小葉中心性の肝細胞脂肪化、雌で血小板数の減少、プロトロンビン時間の短縮、血中Cl及びCl/Na比の減少、副腎重量の高値及び束状帯細胞の腫大、肝臓の重量の高値が認められた。なお、脳鉍質沈着巣は、視床及び中脳の細動脈壁及び毛細血管壁に発現し、過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色、コッサ法及びアリザリンレッド法により多糖類及びカルシウム塩の存在が確認され、また、髄鞘及び神経細胞に障害がないことが確認された。以上より、無毒性量は30 mg/kg/日と判断された。

#### 4) イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験① (添付資料 4.2.3.2-17)

雌雄ビーグル犬 (各 n=4) にゼラチンカプセルに充填した本薬 0、25、100 及び 400 mg/kg/日又は空カプセルを 4 週間経口投与したとき、100 mg/kg/日群の雌で副腎重量の高値、400 mg/kg/日の雌雄で体重の減少傾向、血中 ALT・AST・D-Bil・T-Bil の上昇又は上昇傾向、雄で血中 Cho の上昇、尿蛋白の増加、雌で摂餌量の減少傾向が認められた。4 週間の休薬後において、いずれの変化も回復した。100 mg/kg/日群で認められた副腎重量の高値については病理学組織学的な変化は認められておらず、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

#### 5) イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験② (添付資料 4.2.3.2-22)

雌雄ビーグル犬 (各 n=3) にゼラチンカプセルに充填した本薬 30、100 及び 300 mg/kg/日又は空カプセルを 4 週間経口投与したとき、100 mg/kg/日以上群の雌雄で副腎の束状帯肥大、雄では淡色便又は水様淡色便、体重増加量の減少、肝臓重量の高値傾向、雌では脾臓重量の低値傾向、肺胞腔内のマクロファージ増加、肺胞中隔の肥厚を伴う肺炎、300 mg/kg/日群の雌雄で血中 Cho の上昇又は上昇傾向、副腎重量の高値傾向、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び淡明化、雄では血中 ALT・AST の上昇、肺胞腔内のマクロファージ増加、肺胞中隔の肥厚を伴う肺炎、雌で淡色便又は水様淡色便、摂餌量の減少、脾臓の間質の細胞密度増加及び外分泌腺萎縮が認められた。以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

#### 6) イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-19)

雌雄ビーグル犬 (各 n=4) にゼラチンカプセルに充填した本薬 0、16、80 及び 400 mg/kg/日又は空カプセルを 26 週間経口投与したとき、80 mg/kg/日以上群の雌で副腎の腫大、副腎皮質束状帯細胞の過形成、肝臓の毛細胆管胆汁栓、400 mg/kg/日群の雌雄で血中 ALT・AST・D-Bil・T-Bil の上昇又は上昇傾向、副腎重量の高値、肺胞腔内のマクロファージ浸潤、雄で副腎の腫大、雌で血中 ALP・Cho の上昇傾向、肝細胞空胞化が認められた。以上より、無毒性量は 16 mg/kg/日と判断された。

#### 7) イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-26)

雌雄ビーグル犬 (各 n=5) にゼラチンカプセルに充填した本薬 10、30 及び 100 mg/kg/日又は空カプセルを 52 週間経口投与したとき、30 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 42 週に起立不能、痙攣、体温上昇を示したことから切迫屠殺され、病理組織学的検査結果から本薬投与の影響ではない偶発性の脳髄膜特発性多発性動脈炎と判断された。10 mg/kg/日以上群の雌では副腎の腫大、30 mg/kg/日以上群の雄で下垂体重量の高値、雌では副腎重量の高値又は高値傾向、副腎束状帯の肥大、100 mg/kg/日群の雌雄で白血球数の増加又は増加傾向、血中 ALT・AST・Cho の上昇又は上昇傾向、肺胞マクロファージの増加、雄で副腎重量の高値傾向、副腎の腫大、副腎束状帯肥大、雌で体重増加量の減少傾向が認められた。12 週間の休薬期間後、副腎の変化は回復傾向を示し、その他の変化は回復した。10 mg/kg/日群で認められた副腎の腫大については病理組織学的な変化は認められておらず、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1~3、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-3)

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株）を用いる染色体異常試験、マウスを用いる経口投与による骨髄の小核試験、及びラット初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

### (4) がん原性試験

#### 1) マウスを用いたがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-7)

雌雄 ICR マウス (各 n=69) に本薬 0、25、125 及び 250 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したとき、本薬投与と関連する腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。なお、雌で血管腫瘍発生頻度の増加傾向がみられたが (0 mg/kg/日 : 0/69 例、25 mg/kg/日 : 1/69 例、125 mg/kg/日 : 2/69 例、250 mg/kg/日 : 4/69 例)、施設背景値 (試験実施年に近い時期の 8 年間 : 1996~2003 年 : 11 試験、計 966 例) は雌で 4.0% (試験単位毎の最低発現率 0.0%、最高発現率 8.8%) であり、用いられた系統のマウスにおいて、稀な腫瘍ではなく、通常よくみられる腫瘍に適用される対比較での有意水準である  $P < 0.01^*$  を満たさないため、本薬投与との関連はないと判断された。非腫瘍性変化として、125 mg/kg/日以上の群の雌雄で副腎髄質の色素沈着、肺炎、膵臓の腺房細胞の空胞化、膵臓の色素沈着を示す組織球、骨格筋の筋細胞空胞化、雄で涙腺のアデノシス及び鉍質沈着、肝細胞肥大、雌で肝臓の色素沈着を示す組織球、250 mg/kg/日群の雌雄で肺の好酸性組織球、雄で唾液腺の線維化、雌で肝細胞の肥大、肺の泡沫状組織球が認められた。

#### 2) ラットを用いたがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-11)

雌雄 Wistar ラット (各 n=52) に本薬 0、30、100 及び 320 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した。その結果、320 mg/kg/日群で乳腺癌の発生頻度の増加 (0 mg/kg/日 : 5/52 例、30 mg/kg/日 : 1/52 例、100 mg/kg/日 : 7/52 例、320 mg/kg/日 : 10/52 例) が認められた。なお、乳腺癌発生頻度の施設背景値 (試験実施年に近い時期の 11 年間 : 1995~2005 年 : 29 試験、雌 : 計 1,574 例) は 4.1% (試験単位毎の最低発現率 0.0%、最高発現率 8.0%) であり、対照群も含め本薬投与群の発生頻度は試験実施施設の背景値の範囲値上限を上回った。また、甲状腺濾胞線種の発生頻度の増加傾向 (雄、0 mg/kg/日 : 5/52 例、30 mg/kg/日 : 5/52 例、100 mg/kg/日 : 8/52 例、320 mg/kg/日 : 9/52 例、雌、0 mg/kg/日 : 1/52 例、30 mg/kg/日 : 0/52 例、100 mg/kg/日 : 4/52 例、320 mg/kg/日 : 4/52 例) が認められたが、施設背景値 (試験実施年に近い時期の 11 年間 : 1995~2005 年 : 29 試験、雄 : 計 1,572 例、雌 : 計 1,570 例) は雄 7.2% (試験単位毎の最低発現率 0.0%、最高発現率 18.0%)、雌 3.2% (試験単位毎の最低発現率 0.0%、最高発現率 11.7%) であり、用いられた系統のラットにおいて、稀な腫瘍ではなく、通常よくみられる腫瘍に適用される対比較での有意水準である  $P < 0.01$  を満たさないため、本薬投与との関連はないと判断された。

生存率は、媒体対照群の雄で 83%、雌で 75% に対し、320 mg/kg/日群の雄で 46%、雌で 33% であり、本薬投与により低下した。320 mg/kg/日群の主な死因は雌雄ともに非腫瘍性の肺病変、雌では乳腺癌及び下垂体腫瘍と考えられた。なお、肺病変については、用量依存的な増加が認めら

\* FDA. Guidance for industry, Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals (Draft Guidance). 2001.



れ、下垂体腫瘍については、320 mg/kg群の発現頻度（雄4/52例、雌25/52例）は、対照群の発現頻度（雄11/52例、雌24/52例）と比し、雌雄ともに有意差は認められなかった。

非腫瘍性変化として、30 mg/kg/日以上群の雌雄で脳の鉍質沈着、肺の肺泡マクロファージ集簇を主とした炎症性変化、雌で心筋線維化、100 mg/kg/日以上群の雌雄で副腎皮質空胞化、雄で肝臓の小葉中心性肥大、雌で鼻腔嗅上皮の好酸性封入体、骨格筋の変性及び壊死、慢性進行性腎症、卵巣の黄体欠如、320 mg/kg/日群の雌雄で骨髄過形成、上皮小体のび慢性過形成、動脈炎、動脈周囲炎、雄で精巣上体の管腔内変性精子細胞、骨格筋の筋原線維の変性及び壊死、雌で膵臓の動脈瘤性の血管拡張、子宮の腺筋症、内膜腺の嚢胞様拡張、子宮頸部の扁平上皮嚢胞、膵臓の腺房細胞アポトーシス、並びに卵巣嚢の拡張が認められた。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、精巣及び精巣上体の小型化、精子運動能の低下、着床率の低値傾向、受胎率の低値等が認められた。胚・胎児発生に関する試験においては、胎児生存率の低下、胎児体重の減少、骨格変異（頸椎の椎弓骨化核の分離）、外表異常（小眼球及び欠指）等が認められた。また、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では、哺育後の出生児の生存率及び体重の低値傾向が認められた。胚・胎児に対する無毒性量（ラット、ウサギともに200 mg/kg/日）は、ヒト臨床用量での曝露量に対しラットで約3.5倍、ウサギで約3.1倍であった。本薬は胎盤通過性及び乳汁への移行性（「3. (ii) <提出された試験の概略> (2) 分布、(4) 排泄」の項参照）が認められており、出生児でみられた所見は、胎盤や乳汁を介した児への本薬曝露が影響したものであると判断された。

#### 1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-2）

雌雄SDラット（各n=16）に本薬0、160、360及び800 mg/kg/日を、雄では交配前4週から初回交配後6週まで、雌では交配前2週から妊娠7日まで経口投与し、交配は、雄の4週間投与時点で投与雌動物と、雄の約8週間投与時点で無処置雌動物と行った。160 mg/kg/日以上の群の雌雄で非睡眠姿勢及び自発運動の増加、体重の高値又は高値傾向、体重増加量の増加又は増加傾向、摂餌量の増加又は増加傾向、雄で副腎重量の高値又は高値傾向が認められた。また、雄動物においては、800 mg/kg/日群で授胎率の低値、腎臓の腫大、精巣及び精巣上体の小型並びに精子検査における精子運動能の低下が認められたが、胚発生への影響は認められなかった。雌動物においては、360 mg/kg/日以上群で着床率の低値傾向、800 mg/kg/日群で受胎率の低値が認められたが、胚発生への影響は認められなかった。以上より、雌雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は160 mg/kg/日未満、生殖能に及ぼす無毒性量は160 mg/kg/日、発生に対する無毒性量は800 mg/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（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠SDラット（n=20）に、本薬0、40、200及び1,000 mg/kg/日を妊娠7～17日まで経口投与したとき、40 mg/kg以上の群では自発運動及び摂餌量の増加、40及び200 mg/kg/日群では

投与期間を通じた体重増加量の増加又は増加傾向、投与期間後の体重増加量の減少並びに 40 mg/kg/日群で投与期間後の摂餌量の減少、1,000 mg/kg/日群で過敏、投与初期の体重増加量の一過性の減少が認められた。胎児においては、1,000 mg/kg/日群で体重の低値、骨格変異（頸椎の椎弓骨化核の分離）の発現率の増加が認められた。骨格変異については、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の用量設定試験（添付資料 4.2.3.5.3-1（参考資料））の 1,000 mg/kg 投与群の生後 4 及び 22 日の出生児において異常が認められなかったことから、分娩後に消失するものと考察されている。以上より、母動物の一般毒性に対して無毒性量は 40 mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

### 3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-3～4）

妊娠 JW ウサギ（n=20）に、本薬 0、50、200 及び 800 mg/kg/日を妊娠 6～18 日まで経口投与したとき、50 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 17 日に死亡発見され、投与過誤と判断された。50 及び 200 mg/kg/日群では投与期間での摂餌量の増加傾向、休薬期間での体重増加量の減少傾向、800 mg/kg/日群で体重増加量の減少及び摂餌量の減少傾向、休薬期間での体重増加量の減少が認められた。800 mg/kg/日群では、胎児生存率の低下、生存胎児体重及び胎盤重量の低値並びに外表異常（小眼球及び欠指）が認められた。なお、胎児においては、200 mg/kg/日以上群で骨格異常（胸骨癒合、胸椎配列異常、尾骨癒合等）を有する胎児の発現率の増加傾向が認められたが、媒体対照群との統計学的な有意差は認められないこと、個々の骨格異常の発現率は、概ね試験実施施設の背景データの変動範囲内であることから本薬の影響ではないと判断されている。以上より、母動物の一般毒性に対して無毒性量は 50 mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 800 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の用量設定試験において、妊娠ウサギへ本薬 800 mg/kg/日を投与したとき、無指、欠指、小下顎及び複合奇形（水頭、小下顎、小眼球）が認められた。

### 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（添付資料 4.2.3.5.3-3）

妊娠 SD ラット（n=20）に、本薬 0、6、25、100 及び 400 mg/kg/日を妊娠 7 日～授乳 21 日まで経口投与したとき、6 mg/kg/日群で摂餌量の増加、25 mg/kg/日群で一過性の体重の高値、100 mg/kg/日群で哺育期間中に全ての同腹児が死亡した母動物数の増加、400 mg/kg/日群で分娩後に便量の減少、削瘦、自発運動の減少が認められた。哺育期間中の出生児においては、6 mg/kg/日群で体重及び体重増加量の低値又は低値傾向、25 mg/kg/日以上群で哺育 4 日目の生存率の低値傾向、400 mg/kg 投与群で哺育 22 日目の生存率及び体重の低値傾向が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 100 mg/kg/日、母動物の生殖発生に及ぼす影響に対して 25 mg/kg/日と判断された。出生児に対する無毒性量は、体重増加量の低値は一過性の変化であることから、哺育 4 日目の生存率の低値傾向を指標に 6 mg/kg/日と判断された。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 抗原性試験

本薬の抗原性試験について、受身皮膚アナフィラキシー反応（以下、「PCA 反応」）、能

動的全身アナフィラキシー反応（以下、「ASA 反応」）を指標とした抗原性試験が実施され、本薬が抗原性を示す可能性は低いと判断された。

**①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試験（添付資料 4.2.3.7.1-1）**

雄 Balb/c マウス（n=5）に、本薬 0.01 及び 0.1 mg を水酸化アルミニウムゲルとともに 1 週間に 1 回計 3 回腹腔内投与して感作した。最終感作の 1 週間後に血清を採取し、雄 SD ラットに皮内投与した。また、投与 24 時間後に本薬試験液（5 mg/mL）0.2 mL 及び 1%エバンスブルー溶液を静脈内投与した。その結果、本薬投与による PCA 反応は認められなかった。

**②感作モルモットを用いた能動的全身アナフィラキシー試験及び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試験（添付資料 4.2.3.7.1-2）**

雄Hartleyモルモット（n=5）に、本薬0.1及び1 mg をフロイントの完全アジュバントとともに1週間に1回計3回筋肉内投与して感作し、最終感作の15日後に本薬（15 mg/mL）0.2 mLを静脈内投与した。その結果、本薬投与によるASA反応は認められなかった。

ASA反応に使用した動物の最終感作13日後に感作血清を採取し、雄Hartleyモルモットに皮内投与した。また、投与4時間後に本薬試験液（15 mg/mL）0.2 mL及び1%エバンスブルー溶液を静脈内投与した。その結果、本薬投与によるPCA反応は認められなかった。

**2) 毒性発現機序に関する試験（添付資料 4.2.3.7.3-2）**

雄のSDラット（n=8）に本薬0、2.5、10、25及び100 mg/kgを単回経口投与、100 mg/kg/日で7又は14日間反復経口投与した結果、単回投与では血中副腎皮質刺激ホルモン（以下、「ACTH」）、コルチコステロン（以下、「CORT」）及びアルドステロンの高値又は高値傾向が認められたが、反復投与においては、これらのホルモンの高値は認められなかった。また、本薬投与13日間反復投与後に、ACTH放出因子を投与した場合、明瞭なACTH、CORT及びアルドステロンの高値が誘発され、ACTH放出因子に対する下垂体の反応性は保持されていた。以上より、本薬による下垂体へのACTH分泌刺激が副腎への影響の一因であると考えられた。

**3) 依存性試験**

**①ラットを用いた身体依存形成試験（添付資料 4.2.3.7.4-3）**

雄SDラット（n=10）に、本薬（0.125→0.25 mg/g餌の順で2週間毎に増量、又は0.5 mg/g→1.0 mg/g餌の順で2週間毎に増量）又はジアゼパム（2→4→6→8 mg/g餌の順で1週間毎に増量）を4週間混餌経口投与し、その後1週間の休薬期間をおいたとき、ジアゼパム群では摂餌量及び体重の減少等の退薬症候が認められ、本薬群では休薬初期に一過性のわずかな摂餌量及び体重の減少が認められた。本薬群で認められた摂餌量及び体重の減少については、本薬はげっ歯類において摂餌量を亢進させる作用があることから投与期間中の摂餌量亢進のリバウンド現象と考えられること、摂餌量及び体重の減少の程度がジアゼパム群と比較して明らかに小さいことから退薬症候と判断されず、本薬が身体依存形成能を示す可能性は低いと判断された。

**②アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験（添付資料4.2.3.7.4-7）**

雄アカゲザル (n=4) にコカイン (4日間以上)、生理食塩水 (4日間以上) の順で自己投与させた後、媒体、本薬 0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg/回の順で、各 4 日間、1 日あたり 20 回までの条件で静脈内に自己投与させた。その結果、コカインの自己投与時において、1 日平均の自己投与回数の増加が認められた。また、本薬の自己投与時において、媒体の自己投与時と比し、1 日平均の自己投与回数が明らかに高い動物が 4 例中 2 例に認められ、本薬による強化作用が認められた。

#### 4) 光毒性試験

光毒性については、マウス由来 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験、ヘアレスラットを用いた単回及び 7 日間反復経口投与による光毒性試験、有色ラットを用いた 3 日間反復経口投与による光毒性試験が実施された。

##### ①マウス由来の 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.7-1)

マウス由来 3T3 線維芽細胞に、本薬を 0.69~14 µg/mL の用量範囲の濃度で添加し、UVA (8 J/cm<sup>2</sup>) 照射したとき、UVA 照射による細胞生存性への影響は認められなかった。

##### ②ヘアレスラットを用いた単回及び 7 日間反復経口投与による光毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.7-2 (参考資料))

雌ヘアレスラット (RORO-n) (n=6) に、本薬 0 及び 400 mg/kg/日を単回又は 7 日間反復経口投与し、それぞれ最終投与の 4 時間後に背部皮膚に UVA (5~35 J/cm<sup>2</sup>) を照射したとき、UVA 照射 24 時間後に単回投与では 30 J/cm<sup>2</sup> 以上、UVA 照射 4 時間後に反復投与では 20 J/cm<sup>2</sup> 以上の照射で軽度な皮膚紅斑反応が認められ、軽度な光毒性を惹起する可能性が示唆された。

##### ③有色ラットを用いた 3 日間反復経口投与による光毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.7-3)

雄 Long-Evans ラット (n=5) に、本薬 0、25、50、100 及び 400 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与し、3 日目投与の 6 時間後に背部皮膚及び眼球に最低紅斑誘発 UV 量の半量 (0.01 J/cm<sup>2</sup>) を照射したとき、いずれの投与量においても光毒性を示唆する変化は認められなかった。

#### 5) レボドパ/カルビドパとの併用時の毒性を検討した試験

本薬とレボドパ及びカルビドパを併用投与したときの毒性を評価するため、ラットを用いた単回経口投与によるトキシコキネティクス及び 4 週間反復経口投与試験、イヌを用いた 13 週間反復経口投与試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。その結果、ラットにおいて、単独投与時と比べ、レボドパ及びカルビドパとの併用により本薬の血漿中濃度は増加し、より低用量から毒性所見が認められた。併用による新たな毒性発現は認められなかった。また、ウサギを用いた胚・胎児試験においては、レボドパ及びカルビドパとの併用により、胎児生存率の低下、胎児体重の減少、骨格異常、外表異常、内臓変異等の催奇形性が認められた。

##### ①ラットを用いたレボドパ/カルビドパ併用による単回経口投与のトキシコキネティクス (添付資料 4.2.3.7.7-4)

雄 SD ラット (n=9) に本薬 100 mg/kg/日とレボドパ及びカルビドパを 0/0、250/25 及び 250/62.5 mg/kg/日で併用経口投与したとき、それぞれの群の本薬の  $t_{max}$  は、2、8 及び 8 時間、全身曝露量 (AUC) は、17,223 ng・h/mL、60,763 ng・h/mL、及び 49,949 ng・h/mL であり、レボドパ及びカルビドパの併用により本薬の  $t_{max}$  及び全身曝露量がそれぞれ延長及び増加することが確認された。

#### ②ラットを用いたレボドパ/カルビドパ併用による 4 週間反復経口投与毒性試験① (添付資料 4.2.3.7.7-5)

雌雄 SD ラット (各 n=10) に本薬 0、25、100 及び 400 mg/kg/日とレボドパ及びカルビドパを 250/25 mg/kg/日で 4 週間併用経口投与したとき、本薬とレボドパ及びカルビドパの併用投与群 400/250/25 mg/kg/日群では投与 7 日までに 9/20 例 (雄 4/10 例、雌 5/10 例) に死亡が認められ、投与 9 日後に全例を切迫屠殺した。死亡動物においては肺病変が認められ、レボドパ及びカルビドパの併用により、本薬単独投与時の全身曝露量 (400 mg/kg 日群 : 66,219~75,761 ng・h/mL) と比べ本薬の全身曝露量が増加することが確認され (400/250/25 mg/kg 日群 : 203,867~220,301 ng・h/mL)、併用時には本薬単独での致死的曝露量に達し、死亡に到ったものと考えられた。

レボドパ及びカルビドパ単独投与群を含む全ての被験物質投与群において、雌雄で褐色の汚れ、立毛、筋緊張の低下及び流涎、活性化トロンボプラスチン時間の短縮又は短縮傾向、血中トリグリセリドの減少又は減少傾向、雄で体重の低値傾向、体重増加量の減少、尿量の減少、雌で活動性亢進、攻撃行動、肝臓重量の高値、卵巣重量の高値、子宮重量の高値又は高値傾向が認められ、これらの変化はレボドパ及びカルビドパ投与により起因した変化と考えられた。

本薬とレボドパ及びカルビドパの併用群において、本薬 25 mg/kg/日以上併用群では、雌雄で血中総ビリルビンの上昇、腎臓重量の高値又は高値傾向、肺炎を伴う肺胞マクロファージの集簇、雄で白血球減少、腎臓皮質尿細管の好塩基性化、雌でヘモグロビンの低下、副腎重量の高値が認められた。本薬 100 mg/kg/日との併用群では、雌雄で肺重量の高値又は高値傾向、胸腺皮質のアポトーシス、雄で平均赤血球血色素濃度の低下及び乳腺腺房細胞の萎縮、雌で膵臓の腺房細胞のアポトーシス及び空胞化、顎下リンパ節髄質のアポトーシスが認められた。以上より、これらの併用群に認められた変化は、本薬単独投与の全身曝露量の増加に加え、一般状態の悪化に伴う二次的変化及びレボドパ及びカルビドパに起因する変化であり、併用による新たな毒性発現は認められなかった。

#### ③ラットを用いたレボドパ/カルビドパ併用による 4 週間反復経口投与毒性試験② (添付資料 4.2.3.7.7-7)

雌雄 SD ラット (各 n=10) に本薬、レボドパ及びカルビドパを、0/0/0、0/10/1、0/50/5、0/250/25、100/10/1、100/50/5、100/250/25 及び 100/0/0 mg/kg/日の用量で 4 週間併用経口投与したとき、100/250/25 mg/kg/日の併用群において 4/20 例 (雄 0/10 例、雌 4/10 例) に死亡が認められ、レボドパ及びカルビドパの併用により、本薬単独投与時の全身曝露量 (100 mg/kg 日群雌 : 51,015 ng・h/mL) と比べ併用投与時の本薬の全身曝露量 (100/250/25 mg/kg 日群雌 : 173,649 ng・h/mL) が増加することが確認された。なお、レボドパ及びカルビドパ併用によ

る新たな毒性発現は認められなかった。

#### ④イヌを用いたレボドパ/カルビドパ併用による 13 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-8）

雌雄ビーグル犬（各 n=4）にゼラチンカプセルに充填した本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg/日とレボドパ及びカルビドパの 80/20 mg/kg/日を 13 週間併用経口投与した。なお、レボドパ及びカルビドパの催吐作用による本薬の吐出を避けるため、本薬の投与 4 時間後にレボドパ及びカルビドパを投与した。その結果、レボドパ及びカルビドパ単独投与群の雄 1 例が死亡した。レボドパ及びカルビドパ単独投与群で、雌雄で嘔吐及び流涎、血中 ALT の低値、雄で摂餌量の増加、雌で顎下腺重量の高値又は高値傾向が認められた。本薬とレボドパ及びカルビドパ併用群では、雌雄で嘔吐及び流涎、血中 ALT の低値、雄で体重増加量の低値、顎下腺腺房細胞の肥大、心拍数の減少、雌で副腎重量の高値又は高値傾向、顎下腺重量の高値又は高値傾向が認められた。心拍数の減少については、レボドパ及びカルビドパ投与後 2 時間後に起こった変化であることから、レボドパ及びカルビドパに起因する変化と判断された。本薬及び併用投与群では、100/80/20 mg/kg/日群の雄で体重増加量の低値、100/80/20 mg/kg 以上の併用投与群の雌で副腎重量の高値又は高値傾向が認められたが、4 週間の休薬期間後にこれらの変化は認められなかった。レボドパ及びカルビドパの併用により、本薬単独投与と比べ本薬の全身曝露量への影響は認められなかった。以上、レボドパ及びカルビドパ併用による新たな毒性発現は認められなかった。

#### ⑤ウサギを用いたレボドパ/カルビドパ併用による胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.7.7-12）

妊娠 JW ウサギ（n=20）に本薬とレボドパ及びカルビドパを 400/0/0、50/80/20、200/80/20、400/80/20、0/80/20 mg/kg/日及び溶媒を反復経口投与したとき、レボドパ及びカルビドパ単独群では、母動物の一般状態及び生殖発生並びに胎児発生に対する影響は認められず、本薬単独群では、母動物で休薬初期に一過性の摂餌量減少、胎児で体重の低値が認められた。本薬とレボドパ及びカルビドパ併用群では、母動物で、休薬期間の体重増加量低値、休薬初期に一過性の摂餌量減少、胎児で、200/80/20 mg/kg/日以上併用群で体重の低値、指の奇形（欠指、欠爪、指節骨の欠損）、400/80/20 mg/kg の併用群で胎児生存率、胎盤重量の低値、外表異常（無指、短指等）、内臓異常（心室中隔膜性部の欠損、総動脈幹遺残）、骨格異常（指節骨の小型）の発現率増加が認められ、被験物質投与の影響と判断された。また 50/80/20 mg の併用群でも、1 例の胎児に複合奇形（欠指、欠爪、半肢、頭蓋の複合異常及び指節骨の欠損）が認められたが、複合奇形はより高用量の併用群では認められていないことから偶発性的変化であると判断された。本薬の全身曝露量については、妊娠 18 日においてレボドパ及びカルビドパの併用によるわずかな増加が認められた。以上、レボドパ及びカルビドパ併用による新たな毒性発現は認められなかった。

### <審査の概要>

#### (1) 肺の所見について

機構は、本薬の毒性試験で認められた肺病変の発現機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肺には本薬の標的であるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体が分布していることが知られていることから (Dixon AK et al., *Br J Pharmacol*, 118:1461-8, 1996, Yan L et al., *Exp Opin Emerging Drug*, 8:537-76, 2003)、発現機序は明確ではないが本薬そのものが肺に影響を与えている可能性が考えられる。ラット及びイヌの反復投与毒性試験の電子顕微鏡検査では肺胞マクロファージやⅡ型肺胞上皮細胞においてミエリンや多層板状構造物の出現が確認されていることから、Ⅱ型肺胞上皮細胞による界面活性物質(サーファクタント)の過剰産生や肺胞マクロファージの機能異常を原因としたサーファクタントの蓄積が原因となった可能性がある。また、ラットにおいては、Ⅱ型肺胞上皮細胞の増殖が認められており、これはⅠ型肺胞上皮細胞が脱落した際に誘発されると考えられていることから、本薬がⅠ型肺胞上皮細胞に影響を及ぼした可能性も考えられる。さらに、本薬投与に直接関連のない要因としては、肺の変化として泡沫状マクロファージの出現が認められていることから、投与液又はゼラチンカプセルに充填された本薬や媒体の誤嚥に起因した異物に対する反応である可能性も考えられる。

機構は、ヒトでの肺に対する安全性を考察し、毒性試験で認められた肺の所見に関する添付文書の注意喚起及び製造販売後の対応の必要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。毒性試験で認められたマクロファージを主体とする肺の炎症性変化がヒトで長期間にわたり発現した場合には、慢性的肺胞障害として肺胞蛋白症やびまん性肺胞障害に類似した病状をきたす可能性が考えられる。慢性的肺胞障害は国内臨床試験では有害事象として報告されていないが、臨床試験では肺の変化が検出可能な検査を必須項目として規定しておらず、本薬の非臨床試験の結果及び想定される発現機序を考慮すると、ヒトで肺毒性に関連する有害事象が発現する可能性を完全には否定することはできない。以上を踏まえ、添付文書に、非臨床性試験において肺の炎症性変化が認められた旨記載し、さらに本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部 X 線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行う旨の注意喚起を記載する。また、息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、肺炎の発現症例については、製造販売後にその発現要因の特定に努める。

機構は、以下のように考える。本薬の標的であるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は肺以外にも分布しており、肺で認められた所見が発現する直接的な機序は不明であるものの、本薬投与による肺への影響が検討された全ての動物種で発現していること、イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験において肺炎の増加に対する無毒性量とヒトの臨床用量での曝露量比は 1.0~1.1 倍であり、その他にも肺に対する安全域が 3 倍未満の毒性試験があること、ラットがん原性試験において 104 週間の長期反復投与を行った際にイヌを用いた上記の試験より低用量から肺の変化が発現し、一般状態の悪化や死亡の原因となっていることから、肺に対する安全域が十分とは言えないと考える。また、臨床試験では肺の変化が検出可能な検査を必須項目として規定しておらず、臨床試験で確認できる肺への影響には限界があることを踏まえると、毒性試験で認められた肺毒性に関連する有害事象がヒトに発現する可能性を否定することはできないと考える。本薬 20 及び 40 mg を用いた臨床試験において、慢性的肺胞障害に起因すると考えられる問題は示唆されていないこと(「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照)、52 週間以上長期投与した海外臨床試験において、咳嗽、呼吸困難、肺炎等が有害事象として認められているものの、慢性的肺胞障害に類似する病変の進行は認められていないこと等を踏まえると、本剤を臨床適用することは可能

と考えるものの、添付文書において十分な注意喚起を行う必要があると考える。申請者が提示した注意喚起の内容の妥当性については専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

## (2) 脳の所見について

機構は、ラットの視床及び中脳の細動脈壁及び毛細血管壁にみられた脳鉍質沈着について、発現機序を説明するとともに、当該所見の臨床上的リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬による脳鉍質沈着巣の発現頻度及び程度の亢進は、毒性試験を実施した動物種のうちラットのみに認められた。この脳鉍質沈着巣の成因及び種差が生じるメカニズムについては不明であるが、形態学的な特徴は加齢性に認められる脳鉍質沈着巣と類似していた。脳での鉍質沈着巣はカルシウム及びリンを主成分としているが血中カルシウム及び無機リンに一貫した変動はみられていないこと、全身性の鉍質沈着を伴うものではないことから、転移性鉍質沈着の可能性は低く、脳内の好発部位での局所的な血管構築又は代謝に関連する可能性が考えられた。神経実質組織の変化（神経細胞の壊死、変性、炎症性変化、グリアの出現、出血等）を伴うものではなく無症候性の変化であったこと、ラットのみにみられた変化であることから、臨床上で問題となる可能性は低いと考える。また、ヒトにおいても、大脳基底核を主体とした血管性鉍質沈着は健康高齢者やパーキンソン病を含む中枢疾患及び甲状腺機能の異常を伴う疾患においても観察されるが、無症候性の事象である。

なお、脳鉍質沈着の発症及び進行を的確に評価できる検査方法は現時点で存在せず、脳鉍質沈着と関連する臨床症状の特定は困難であることから、当該所見の文献等での情報収集に努め、今後新たな知見が得られた場合には、本薬の安全性監視計画の見直しを行う。また、本剤の添付文書においては、当該所見について情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。脳鉍質沈着に種差が生じるメカニズムは不明であること、当該所見の無毒性量投与時の曝露量は臨床曝露量の3.3倍未満であることから、ヒトでも同様の変化がおこる可能性は否定できないが、脳鉍質沈着が認められたラットにおいて無症候性の変化であったことから、現時点では毒性学的な観点からは大きな懸念はないと考える。しかしながら、脳鉍質沈着の発症及び進行を的確に評価できる検査方法がない現時点では、脳鉍質沈着の臨床上の意義については必ずしも明確ではない点があることから、認められた毒性については添付文書等により注意喚起することで、当該所見のリスク管理に寄与しうると考え、回答を了承した。

## (3) 副腎皮質の所見について

機構は、ラット及びブイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の重量増加及び束状帯細胞の肥大等ステロイドホルモン分泌亢進を示唆する変化が認められ、副腎の変化における無毒性量投与時の曝露量がヒトの臨床曝露量を下回っていることから、副腎毒性の発現機序及びヒトにおけるリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。副腎の変化の発現機序については、アデノシン A<sub>2A</sub> レセプターノックアウトマウスでは下垂体-副腎皮質軸の活性化が報告されていること (Jegou S, et al., *J Neuroendocrinol*, 15:1171-7, 2003)、副腎皮質関連ホルモンへの影響に関する試験の結果、本薬単回投与後に血中 ACTH、CORT 及びアルドステロンの上昇が認められたことから、本薬の下垂体-副腎皮質軸への影響に起因するものと考えられた。このため、本薬の副腎への影響を確認す



る目的で、国内第 I 相試験において血中の ACTH 及びコルチゾールの測定を行った結果、ACTH 値及びコルチゾール値ともに明らかな異常変動は認められておらず、これまで実施された国内外の臨床試験においても、副腎に関する有害事象の発現は認められなかった。また、ステロイドホルモンの変化の影響が考えられる生殖機能への副作用も認められていない。以上より、非臨床試験で認められた副腎の肥大性変化がヒトで発現する可能性は低く、臨床上問題となる変化ではないと考える。

機構は、毒性試験で認められた本薬の副腎毒性の直接的な発現機序については明確とはいえないと考えるものの、臨床上問題となる所見ではないと判断し、申請者の回答を了承した。

#### (4) がん原性について

機構は、ラットがん原性試験において、本薬群の乳腺癌の発現率に用量依存的な増加傾向が認められ、本薬群の発現率が試験実施施設の背景データの範囲値上限を超えていたことから、本薬投与と乳腺癌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。ラットがん原性試験の各投与群の乳腺癌について、発現時期、がん発生数、大きさ、発現頻度等を対照群と比較し、乳腺癌発生リスクの増加の有無を検討した。その結果、初めて腫瘍が確認された発生時期についての比較を行った場合、対照群で最も早く腫瘍発生が観察された個体（74 週）と比較し、320 mg/kg/日群において若干早期に腫瘍発生が観察された個体（59 週）が存在したが、試験実施施設における自然発生事例がより早期の時点（31 週）でも観察されることから、生物学的に意味のある差とは考えられなかった。癌発生数、腺癌の大きさについては、群間に明らかな差は認められなかった。発現率の比較においては通常よくみられる腫瘍に適用される対比較での有意水準である  $P < 0.01$  を満たしておらず、本薬投与によるリスクの増加はないと考える。以上の結果から、対照群と比較した際の乳腺癌発生について程度及び頻度においてもリスクの増加はないものと考えられること、ラット乳腺癌は良性腫瘍とともに実験施設においてもよくみられる腫瘍であることから、本薬による乳腺癌誘発の可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答について、以下のように考える。ラットがん原性試験で認められた乳腺癌について自然発生事例と比べて程度及び頻度において大きな差は認められないこと、マウスがん原性試験では乳腺癌の発現例数の増加は認められていないこと、本薬の遺伝毒性は陰性であること、ラットにおいて下垂体腫瘍の発現率の変化等も認められておらずホルモン恒常性の変化に誘発された可能性も低く、本薬によるラット乳腺癌の増加に対し本薬の直接的な関与が疑われるような機序も特定されていないこと等を総合的に考慮すると、臨床使用時に本薬投与に起因する乳腺癌が発現する可能性は低いと判断した。

#### (5) 生殖発生毒性について

申請時の添付文書（案）の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項で、「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」となっていることについて、本薬単独（ラット及びウサギ）及びレボドパ/カルビドパ併用（ウサギ）投与時の生殖発生毒性試験において催奇形性等胎児への影響が認められており、胚・胎児発生における無毒性量とヒト臨床投与量との曝露量での比較では、単独投与時の安全域はラットで約 3.5 倍、ウサギで約 3.1 倍、レボドパ/カルビドパ併用投与時（ウサギ）では約 1.5 倍と十分とは言えないことから、機構は、妊婦又は

妊娠している可能性のある婦人を「禁忌」とし、胚・胎児発生に関する試験の所見を具体的に記載するよう求め、申請者は、適切に対応した。

機構は、上記の対応に加え、添付文書においては、ラットにおける骨格変異及びレボドパ・カルビドパ併用毒性試験において認められた胎児の発育遅延と考えられる内臓異常等の所見についても情報提供を行う必要があると考える。さらに、ウサギにおいて認められた骨格異常の増加傾向について、申請者は本薬投与による毒性とは判断していないものの、本薬投与に基づくものである可能性を否定できないこと、用量相関性を前提とした対照群との比較（傾向検定）においては有意差が認められていること、本薬群には施設背景値を超える群も認められていること、ラットにおいても同様の毒性所見である骨格変異が本薬の毒性として判断されていることから、添付文書において情報提供を行うことが必要であると考ええる。

### (6) 依存性について

本薬の依存性については、申請時に [REDACTED] が提出されていたが [REDACTED]

[REDACTED] から申請者は [REDACTED] 実施されていなかった。

機構は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号）及び「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について」（昭和 50 年 3 月 14 日 薬麻第 113 号）を踏まえ、 [REDACTED] を実施するよう求め、申請者は、アカゲザルを用いた精神依存性評価の試験結果（添付資料 4.2.3.7.4-7）を提出した。

機構は、アカゲザルにおいて本薬の静脈内自己投与により認められた強化効果の発現機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。中脳腹側被蓋野と側坐核を結ぶ中脳辺縁系の一部である腹側線条体は、脳における報酬中枢として知られており、薬物乱用が報告されている多くの薬物での耽溺性との関連が知られている。アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は、腹側線条体（側座核及び嗅結節）に発現しており、本薬のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用がこれらの部位で強化効果発現に関与した可能性が考えられる。しかしながら、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の欠損マウスにおいては、コカイン、アンフェタミン、オピオイド等の薬物の強化効果が減弱することが報告されており（Soria G. et al., *Neuropsychopharmacology*, 31: 978-87, 2006、Chen JF et al., *Neuropsychopharmacology*, 28: 1086-95, 2003、Brown RM et al., *Neuropsychopharmacology*, 34: 844-56, 2009）、本薬のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用が、本薬の強化効果発現の機序にどの程度直接的に関与しているかは不明である。また、本薬は、薬物依存と関連すると考えられる受容体（ドパミン、オピオイド、カンナビノイド）、トランスポーター（モノアミントランスポーター）に親和性を示さず、神経伝達物質代謝酵素（モノアミノキシダーゼ、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）に作用は示さず、これらの受容体、トランスポーターが直接的に関わっている可能性は否定的と考えている。

なお、既知の依存性薬物との類似性の評価では、被験物質と同様の中枢神経効果を有する依存性薬物を利用し評価することが一般的である。本薬は同じキサンチン骨格で中枢神経興奮作用を

有するカフェインとの類似性が推測されるが、カフェインは嗜好品の一つで精神依存性は弱いことが知られており、本薬の薬物弁別試験から得られる情報の毒性学的意義は高くないと考え、薬物弁別試験は実施しなかった。

機構は、以下のように考える。依存性試験の結果から、強化効果の程度や般化の情報等の本薬による強化効果の機序については明確ではないこと、国内外の臨床試験では依存性等の薬物乱用を検討項目とする評価は実施されていないことから、本薬摂取により、ヒトにおいて精神依存性を有する可能性は否定できないと考え、添付文書上で精神依存に関する注意喚起を行い、臨床でのリスク管理を行う必要があると考える。また、ヒトでの影響については、引き続き製造販売後調査等で検討する必要があると考える。添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後調査において収集すべき情報については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

#### (7) 光毒性について

機構は、ヘアレスラットを用いた反復投与による光毒性試験では、 $20 \text{ J/cm}^2$ 以上の UVA で軽度な皮膚紅斑反応が惹起され、光毒性が認められたことから、ヒトにおける安全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。本試験で光毒性が認められた  $20 \text{ J/cm}^2$  は、長時間の野外活動によって曝露される可能性のある光量であり、また、本試験で使用した本薬の用量は  $400 \text{ mg/kg/日}$  の 1 用量のみであるため、過量の UVA 照射条件下でのラットでの光毒性の無毒性量について正確に評価はできていない。しかし、過量の UVA 照射時に誘発される皮膚反応が軽度であったこと、 $400 \text{ mg/kg/日}$  投与時のラットにおける推定曝露量はヒトの最大臨床用量を反復投与したときの全身曝露量の 10 倍以上であったことから、ヒトで重篤な光毒性が発現するリスクは低いと考える。また、本薬の国内臨床試験において、光毒性に関連すると疑われる有害事象として日光性角化症 1 例及び紅斑 1 例が認められているが、本薬投与との因果関係は否定されており、本薬による光毒性が強く疑われる副作用の発現は認められていない。

機構は、 $20 \text{ J/cm}^2$  の条件はヒトが曝露しうる光量であること、 $20 \text{ J/cm}^2$  照射条件下での光毒性に対する無毒性量が評価されておらず、臨床用量でも起こりえない変化とは言えないことから、本薬のヒトでの光毒性のリスクを完全に否定できないと考え、当該所見を添付文書で情報提供するよう求めた。申請者は、添付文書に当該所見を記載すると回答し、機構は申請者の回答を了承した。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

##### <提出された資料の概略>

国内外の臨床試験では、本薬及び代謝物の血漿中濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフィー-紫外線検出（以下、「HPLC-UV」）法又はバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法、尿中濃度は HPLC-UV 法で測定された。HPLC-UV 法による本薬及び M1（本薬の 4'-O-脱メチル体）の血漿中濃度の定量下限はともに  $5 \text{ ng/mL}$ 、*cis* 体の血漿中濃度の定量下限は  $25 \text{ ng/mL}$ 、本薬及び M1 の尿中濃度の定量下限はともに  $1 \text{ ng/mL}$ 、*cis* 体の尿中濃度の定量下限は  $5 \text{ ng/mL}$  であった。LC/MS/MS 法による本薬及び M1 の血漿中濃度

の定量下限は試験により異なり、それぞれ 0.5~1 ng/mL 及び 0.2~1 ng/mL であった。

国内第Ⅲ相試験で用いられた 20 mg 錠は申請製剤 20 mg 錠と同一処方である。国内第Ⅲ相試験では、20 mg 投与群は 10 mg 錠が 2 錠、40 mg 投与群は 20 mg 錠が 2 錠投与された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差を記す。

#### (1) 含量が異なる製剤間の生物学的同等性試験 (6002-012 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 30 例に、国内第Ⅲ相試験で用いられた本剤 10 mg 錠 2 錠及び本剤 20 mg 錠 1 錠を 2 群 2 期のクロスオーバー法により、空腹時単回経口投与し (休薬期間 12 日間以上)、投与 168 時間後までの血漿中濃度を測定したところ、本剤 20 mg 錠 1 錠投与に対する本剤 10 mg 錠 2 錠投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.068 [1.001~1.140] 及び 0.985 [0.928~1.046] であった。

#### (2) 食事の影響

##### 1) 20 mg 錠の食事の影響試験 (6002-011 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

日本人健康成人男性 20 例に、本剤の最終製剤 20 mg 錠を 2 群 2 期のクロスオーバー法により、空腹時及び食後に単回経口投与し (休薬期間 21 日間以上)、投与 168 時間後までの血漿中濃度を測定したところ、本剤の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 $t_{max}$ 」) の中央値は 2.00 及び 3.00 時間、最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{max}$ 」) は  $112.9 \pm 24.1$  及び  $136.4 \pm 36.0$  ng/mL、最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-t}$ 」) は、 $3,397 \pm 1,373$  及び  $3,833 \pm 1,465$  ng·h/mL、血漿中消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は  $57.09 \pm 31.51$  及び  $53.56 \pm 22.33$  時間であり、空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.193 [1.115~1.277] 及び 1.136 [1.055~1.223] であった。

##### 2) 50 mg 錠の食事の影響試験 (6002-9601 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 12 例に、本剤 50 mg 錠を 2 群 2 期のクロスオーバー法により、空腹時及び食後に単回経口投与したとき (休薬期間 2 週間)、本剤の  $t_{max}$  の中央値は、4.00 及び 2.00 時間、 $C_{max}$  は  $225.5 \pm 55.2$  及び  $313.7 \pm 42.3$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は  $5,021 \pm 1,599$  及び  $5,730 \pm 1,567$  ng·h/mL であった。

#### <審査の概要>

##### (1) 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

申請者は、国内第Ⅲ相試験で用いた 10 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出挙動の類似性が示されたことから、国内第Ⅲ相試験で示された 20 mg 群 (10 mg 錠 2 錠) の有効性及び安全性の評価は申請製剤に外挿できると説明した。しかしながら、国内第Ⅲ相試験で用いた 10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性 (以下、「BE」) については、両製剤の処方変更水準等から「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」 (以下、「含量違い BE ガイドライン」) (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号) に準ずると、溶出試験のみで説明するのは困難である。機構は、検証試験で使用された 10 mg 錠と申請製剤である 20 mg 錠の BE は、原則として含量違い BE ガイドラインに則って示す必要があると考えることから、国内第Ⅲ相試験の 20 mg 錠 (申請製剤と同一処方) と 10 mg 錠の BE を示すために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガ

イドライン」(以下、「後発品 BE ガイドライン」)(平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)に従ったヒト BE 試験を実施して、20 mg 錠と 10 mg 錠の BE を説明するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、後発品 BE ガイドラインに基づきヒト BE 試験を実施して、第Ⅲ相試験で使用された 10 mg 錠と申請製剤の 20 mg 錠の BE は示されたと説明した。

機構は、試験成績を踏まえ、申請者の説明を了承した。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

##### 1) 膜透過性及び P 糖蛋白阻害作用(添付資料 4.2.2.2-7~8)

トランスウェルに播種した Caco-2 細胞の頂端膜(以下、「AP」)側に、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体(0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、 $^3\text{H}$ -マンニトール、ナドロール(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、フロセミド(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、プロプラノロール(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )又はナプロキセン(100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )(最終濃度、以下同様)を添加し、37°C 30~120 分間の基底膜(以下、「BL」)側への輸送を検討したとき、本薬の AP 側から BL 側への見かけの膜透過係数(以下、「 $P_{\text{app}}$ 」)は  $32.3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  であり、高膜透過性の化合物であるプロプラノロール及びナプロキセンの  $P_{\text{app}}$  は  $22.0 \times 10^{-6}$  及び  $107 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  であった。また、本薬の AP 側から BL 側への  $P_{\text{app}}$  に対する BL 側から AP 側への  $P_{\text{app}}$  の比(以下、「排出比」)は 0.495 と 1 を下回っており、また、P 糖蛋白の阻害剤であるキニジン(30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )存在下で排出比(0.853)は低下しなかったことから、本薬は P 糖蛋白の基質ではないと考えられた。

Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験において、P 糖蛋白の基質であるジゴキシンの排出比は本薬の濃度依存的に阻害され、その 50%阻害濃度(以下、「 $\text{IC}_{50}$ 」)は 0.667  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

##### 2) 蛋白結合(添付資料 4.2.2.3-5)

ヒトの血清に本薬の  $^3\text{H}$ -標識体 10、100 及び 1,000 ng/mL を添加したときの蛋白結合率は 95.0~96.6%であった。

40 mg/mL ヒト血清アルブミン(HSA)溶液、1 mg/mL ヒト  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質溶液及び 10 mg/mL  $\gamma$ -グロブリン溶液に、本薬の  $^3\text{H}$ -標識体 100 ng/mL を添加したときの蛋白結合率は、94.7、66.9 及び 21.4%であった。

##### 3) 血球移行性(添付資料 5.3.3.1-11(参考資料))

外国人健康成人男性 6 名に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの血漿中総放射能濃度に対する血液中総放射能濃度の比は、 $0.57 \pm 0.16 \sim 0.74 \pm 0.03$  であった。

#### 4) *In vitro* 代謝

##### ①本薬の代謝(添付資料 4.2.2.4-8~10)

ヒト肝ミクロソームに本薬 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  を添加し、各チトクローム P450(以下、「CYP」)分子種の阻害剤存在下 37°C で 60 分間インキュベーションし、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。SKF-525A/1-アミノベンゾトリアゾール(CYP 非選択的阻害剤、100/100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )、ケトコナゾール(CYP3A4/5 阻害剤、1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )及びジエチルジチオカル

バメート (CYP2E1 阻害剤、100  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で本薬の代謝は阻害され、CYP 阻害剤非存在下に対する各阻害剤存在下での代謝活性は、それぞれ 23.0、26.3 及び 74.3%であった。フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ )、トラニルシプロミン (CYP2A6 阻害剤、1  $\mu\text{mol/L}$ )、チオテパ (CYP2B6 阻害剤、20  $\mu\text{mol/L}$ )、トリメトプリム (CYP2C8 阻害剤、100  $\mu\text{mol/L}$ )、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤、50  $\mu\text{mol/L}$ )、(+)-*N*-3-ベンジルニルバノール (CYP2C19 阻害剤、1  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びキニジン (CYP2D6 阻害剤、5  $\mu\text{mol/L}$ ) は本薬の代謝を阻害しなかった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9\*1、2C18、2C19、2D6\*1、2E1、3A4 及び 3A5) 発現マイクロソームに本薬 1  $\mu\text{mol/L}$  を添加し 37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、CYP1A1 発現マイクロソームでは M1 (本薬の 4'-*O*-脱メチル体)、及びその他 8 種類の代謝物、CYP3A4 発現マイクロソームでは M1、M2 (本薬の 1- $\beta$ -水酸化-4'-*O*-脱メチル体)、M8 (本薬の 1- $\beta$ -水酸化体) 及びその他 5 種類、CYP3A5 発現マイクロソームでは M1、M8 及びその他 1 種類の代謝物ピークが検出された。CYP1A2、2B6、2C8、2C18 及び 2D6\*1 発現マイクロソームでは M1 のピークがわずかに検出された。各 CYP1A1、3A4 及び 3A5 発現マイクロソームを含む反応液中の本薬の残存量は、対照として用いた CYP 非発現のコントロールマイクロソームと比較して、それぞれ 3.1、47.9 及び 65.0%であった。

ヒト CYP1A1、3A4 及び 3A5 発現マイクロソームに本薬 1~10,000 nmol/L を添加し本薬の代謝速度パラメータを検討したとき、CYP1A1 は Michaelis-Menten 型の代謝を示し、代謝固有クリアランスは 42.6  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  CYP1A1 であり、CYP3A4 及び CYP3A5 は、autoactivation 型の代謝を示し、最大代謝固有クリアランスは 1.17  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  CYP3A4 及び 0.572  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  CYP3A5 であった。

#### ②CYP3A4/5 に対する本薬及び M1 の阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-13、4.2.2.4-15~16)

ヒト肝マイクロソームを用いて、本薬と基質の同時添加時の CYP3A4 阻害作用を検討した。ヒト肝マイクロソームに本薬又は M1 (ともに 0.75~30  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下でテストステロン (30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はニフェジピン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型 (以下、「NADPH」) 生成系存在下 37°C で 10 分間インキュベーションしたとき (以下、「同時添加法」)、本薬及び M1 は CYP3A4/5 によるテストステロン 6- $\beta$ -水酸化反応及びニフェジピン酸化反応を濃度依存的に阻害し、テストステロン 6- $\beta$ -水酸化活性及びニフェジピン酸化活性に対する IC<sub>50</sub> は、本薬で 7.5  $\mu\text{mol/L}$  以上及び 6.24  $\mu\text{mol/L}$ 、M1 で 1.76 及び 1.51  $\mu\text{mol/L}$  であった。

ヒト肝マイクロソームを用いて、本薬の前処置による CYP3A4 阻害作用を検討した。ヒト肝マイクロソームに本薬又は M1 (ともに 0.75、3、7.5 及び 30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、NADPH 生成系存在下 37°C で 20 分間プレインキュベーションしたのち、テストステロン (30  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はニフェジピン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加して 37°C で 10 分間インキュベーションしたとき (以下、「前処置法」)、テストステロン 6- $\beta$ -水酸化活性及びニフェジピン酸化活性に対する IC<sub>50</sub> は、本薬で 0.75  $\mu\text{mol/L}$  未満及び 0.871  $\mu\text{mol/L}$ 、M1 ではともに 0.75  $\mu\text{mol/L}$  未満であった。

CYP3A4 発現マイクロソームを用いて、本薬の前処置による CYP3A4 阻害作用を検討した。CYP3A4 発現マイクロソームに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、NADPH 生成系非存在下及び存在下 37°C で 60 分間プレインキュベーションした反応液を、テストステロン (250

μmol/L) と NADPH を含む溶液に添加し 37°C で 10 分間インキュベーションしたとき、テストステロン 6-β-水酸化活性は 56.7 及び 3.57 nmol/min/nmol CYP3A4 と NADPH 生成系存在下で低下し、CYP3A4 発現ミクロソームによるテストステロン 6-β-水酸化は本薬と CYP3A4 発現ミクロソームを NADPH 生成系存在下でプレインキュベーションすることにより阻害された。

ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬と基質の同時添加時の本薬の CYP3A4 阻害作用及び本薬の前処置による CYP3A4 阻害作用を検討した。2 種のロットのヒト凍結肝細胞にテストステロン (250 μmol/L) と本薬 (0.1~10 μmol/L) を添加して 37°C で 20 分間インキュベーションしたとき、本薬存在下でのテストステロン 6-β-水酸化活性は本薬非存在下と比較して 74.1~103%であった。なお、陽性対照として設定した CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール (2 μmol/L) 存在下で、テストステロン 6-β-水酸化活性は約 85~90%阻害された。ヒト凍結肝細胞に本薬 10 μmol/L を添加し、37°C で 60 分間プレインキュベーションしたのち、テストステロン (250 μmol/L) を添加し 37°C で 20 分間インキュベーションしたとき、テストステロン 6-β-水酸化活性は、2 種のロットの肝細胞でそれぞれ本薬非添加時に対して 40.2 及び 24.1%に低下し、本薬存在下でのプレインキュベーションによってテストステロン 6-β-水酸化は阻害された。

### ③その他の CYP に対する阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-13~14)

ヒト肝ミクロソームを用いて、エトキシレゾルフィン O 脱エチル化 (CYP1A1/2)、クマリン 7 水酸化 (CYP2A6)、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6)、トルブタミドメチル水酸化 (CYP2C8/9)、S-メフェニトイン 4'水酸化 (CYP2C19)、ブフラロール 1'水酸化 (CYP2D6)、クロルゾキサゾン 6 水酸化 (CYP2E1) 反応に対する本薬及び M1 の阻害効果を同時添加法並びに前処置法により検討したとき、本薬及び M1 はいずれの方法でもこれらの反応に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

### ④CYP に対する本薬の誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-12)

HepaRG 細胞に本薬 (0.1、1 及び 10 μmol/L)、オメプラゾール (100 μmol/L) 又は薬液溶媒を添加し 73 時間曝露後にフェナセチンを添加し 1 時間インキュベーションしたとき、CYP1A2 によるアセトアミノフェン生成活性は、溶媒曝露群と比較してオメプラゾール曝露群では 46.3 倍に上昇したが、本薬曝露群では 0.927~1.22 倍であった。

HepaRG 細胞に本薬 (0.1、1 及び 10 μmol/L)、リファンピシン (10 μmol/L) 又は薬液溶媒を添加し 73 時間曝露後にテストステロンを添加し 1 時間インキュベーションしたとき、CYP3A4 によるテストステロン 6-β-水酸化活性は、溶媒曝露群と比較してリファンピシン曝露群では 18.4 倍に上昇したが、本薬曝露群では 0.654~1.62 倍であった。

## (2) 健康成人を対象とした試験

### 1) 国内単回投与試験 (6002-9601 試験、添付資料 5.3.3.1-1~2、5.3.3.1-4)

日本人健康成人男性 36 例 (各群 6 例) に本薬 10、25、50、100、150 及び 200 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub> は、43.0±17.7、113.1±50.4、166.4±53.0、247.4±72.7、260.4±62.9 及び 342.3±78.2 ng/mL、AUC<sub>0-t</sub> は、275.6±212.0、2,387.7±1,322.5、4,539.8±1,623.9、

7,945.7±2,699.4、8,479.2±1,352.5、13,227.4±3,653.1 ng・h/mL、各用量の  $t_{max}$  の中央値は 2～4 時間であった。 $t_{1/2}$  は、25、50、100 及び 150 mg 群では、34.4±11.9、41.6±28.9、44.3±17.6 及び 39.3±14.5 時間、10 mg 群ではほとんどの被験者で消失相の血漿中本薬濃度が定量下限未満で 1 例のみ算出可能であり、当該症例における  $t_{1/2}$  は 31.3 時間であった。200 mg 投与群では血漿中本薬濃度推移は 3 峰性を示し、投与 72 時間後までに十分な消失相が認められなかったために、 $t_{1/2}$  は算出できなかった。血漿中本薬濃度の  $t_{max}$  付近の血漿中 M1 濃度は、いずれの投与量でも血漿中本薬濃度の約 1/30 であった。

投与 72 時間後までに尿中に排泄された本薬及び M1 の投与量に対する累積排泄率は、 $4.60 \times 10^{-3} \sim 10.4 \times 10^{-3}$  及び  $9.94 \times 10^{-3} \sim 22.3 \times 10^{-3} \%$  であった。

## 2) 国内反復投与試験

### ①6002-9703 試験 (添付資料 5.3.3.1-5)

日本人健康成人男性 9 例に本薬 20 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復投与したとき、投与初日及び投与 14 日目の血漿中本薬濃度の  $t_{max}$  の中央値は、いずれも 2.00 時間、 $C_{max}$  は 143.2±18.5 及び 230.9±74.9 ng/mL、投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-24}$ 」) は、1,209±188 及び 3,249±1,516 ng・h/mL、投与 14 日目の血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  は 72.1±47.4 時間であった。血漿中 M1 濃度は、6 例で全ての時点で定量下限未満であり、残りの 3 例においては数時点で定量可能であったが、いずれも 10 ng/mL 以下であった。血漿中 *cis* 体濃度は全ての被験者で定量下限未満であった。

初回投与から最終投与 96 時間後までに尿中に排泄された本薬及び M1 の総投与量に対する累積排泄率の平均は  $11.4 \times 10^{-3}$  及び  $4.4 \times 10^{-3} \%$  であり、また尿中 *cis* 体濃度は全被験者で定量下限未満であった。

### ②6002-0104 試験 (添付資料 5.3.3.1-8)

日本人健康成人男性 27 例 (各群 9 例) に本薬 20、40 及び 80 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復投与したときの薬物動態パラメータを表 3 に示す。

表 3：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{trough}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg (n=9)	1	2.00 [1.00~6.00]	149.2±25.3	33.4±11.5	1,319±335	—
	14	4.00 [2.00~4.00]	257.5±88.0	154.6±59.4	4,406±1,598	75.0±32.0
40 mg (n=9)	1	2.00 [1.00~4.00]	257.3±38.7	67.2±20.3	2,638±616	—
	14	2.00 [0.50~4.00]	458.7±117.4	284.7±66.6	7,925±2,047	59.1±27.0
80 mg (n=9)	1	2.00 [2.00~4.00]	391.2±120.0	105.2±38.0	3,966±1,264	—
	14	2.00 [2.00~4.00]	857.3±180.5	502.1±136.2	14,318±3,023	51.1±25.0

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ ：中央値 [最小値～最大値]

$C_{trough}$  は血漿中トラフ濃度



血漿中 M1 は、20 mg 群では投与初日で 1 例、投与 14 日目で 7 例で、40 及び 80 mg 群では投与初日、投与 14 日目とも全ての被験者で定量可能であり、14 日目の M1 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は本薬の約 1/35~1/40 及び約 1/40~1/50 であった。

### 3) マスバランス試験 (6002-US-010 試験、添付資料 5.3.3.1-11 (参考資料) )

外国人健康成人男性 6 例に、本薬の  $^{14}C$ -標識体の懸濁液 40 mg を単回投与したとき、投与 18 日後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の  $38.9 \pm 10.7$  及び  $48.0 \pm 13.4\%$  が排泄された。血漿中放射能濃度の  $t_{max}$  は  $1.50 \pm 0.55$  時間であり、投与 2 及び 24 時間後には血漿中総放射能の約 80 及び 60% が本薬として存在し、投与 2 時間には M5、M4、M8 及び M1 が認められ、投与 24 時間後には M11 (M1 の還元体のグルクロン酸抱合体)、M12 (M10 のモノグルクロン酸抱合体)、M5、M4、M8 が認められた。投与 168 時間後までの尿中には M11、M12 及び M15 (M14 のモノ硫酸抱合体) が合計で 15.72% (投与放射能に対する割合、以下同様)、M16 (本薬の 1-脱エチル-4'-O-脱メチル体の硫酸抱合体) が 1.93%、M5 と M19 (M10 のモノ硫酸抱合体) の合計で 4.67%、M4 が 1.96% 認められたが、本薬は認められなかった。投与 168 時間後までの糞中では、投与放射能に対する本薬の割合が約 12% と最も多く、本薬以外に M10 (本薬の 3',4'-O-ジ脱メチル体の還元体) が 5.77%、M14 (本薬の 1- $\beta$ -水酸化-3',4'-O-ジ脱メチル体の還元体) が 3.94%、M13 (本薬の 1-脱エチル-3',4'-O-ジ脱メチル体の還元体) が 3.08%、M17 (本薬の 1-カルボキシメチル体) が 2.76%、M18 (本薬の 3',4'-O-ジ脱メチル-1-カルボキシメチル体の還元体) が 2.70% 認められた。

### (3) パーキンソン病患者における薬物動態 (添付資料 5.3.3.5-1)

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本薬 20 及び 40 mg を投与した 6002-0406 試験、6002-0608 試験、6002-009 試験及び 6002-010 試験で得られた血漿中濃度を用い、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。6002-0406 試験、6002-0608 試験及び 6002-009 試験では投与 2、4 及び 12 週間後 (又は中止時)、6002-010 試験では投与 4 及び 8 週間後に採血された。PPK 解析対象は 636 例 (男性 277 例、女性 359 例)、採血時点数は 2,144 時点であった。PPK 解析に用いる薬物動態モデルとして、1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルが選択され、PPK パラメータとして、 $CL/F$  (みかけの全身クリアランス)、 $V_1/F$  (中心コンパートメントのみかけの分布容積)、 $Q/F$  (コンパートメント間クリアランス)、 $V_2/F$  (末梢コンパートメントのみかけの分布容積) 及び  $k_a$  (吸収速度定数) を推定した。PPK 解析対象患者の主な背景因子の分布は、性別は男性 277 例、女性 359 例、年齢  $65.1 \pm 8.4$  歳 (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様)、体重  $55.24 \pm 11.62$  kg、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)  $22.8 \pm 15.0$  U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)  $16.3 \pm 10.4$  U/L 及びクレアチニンクリアランス (以下、「 $C_{cr}$ 」)  $79.95 \pm 23.00$  mL/min であり、以上の内因性要因を共変量として検討した。また、喫煙状況 (喫煙: 38 例、喫煙なし: 598 例)、服薬前 3 時間以内の食事の有無 (有: 578 例、無: 58 例) を外因性要因の共変量として検討した。

$CL/F$  に対しては性別が有意な共変量として選択され、 $V_1/F$  に対しては有意な共変量は認められなかった。本薬の PPK 平均パラメータの最終モデルは、 $CL/F$  (L/h) が  $4.98 \times 0.884^{\text{性別}}$  (性別: 男性 0、女性 1) で記述され、 $V_1/F$  が  $53.5 \pm 4.9$  L、 $Q/F$  が 24.9 L/h、 $V_2/F$  が 494 L、 $k_a$  が  $0.254 \text{ h}^{-1}$

であった。また、CL/F と  $V_1/F$  にのみ個体間変動が組み込まれ、CV 値（変動係数）は CL/F で 33.9%、 $V_2/F$  で 98.7%であった。

#### (4) 内因性要因を検討した薬物動態試験

##### 1) 高齢者及び非高齢者における単回投与試験（6002-0205 試験、添付資料 5.3.3.3-1）

日本人健康非高齢男性（20～33 歳）9 例及び日本人健康高齢男性（67～82 歳）9 例に本薬 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{max}$  の中央値は、2.00 及び 2.00 時間、 $C_{max}$  は  $172.6 \pm 30.3$  及び  $170.0 \pm 47.7$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は、 $4,411 \pm 2,272$  及び  $5,469 \pm 2,991$  ng・h/mL であった。非高齢者に対する高齢者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [95%信頼区間] は、0.965 [0.759～1.225] 及び 1.232 [0.724～2.098] であった。

##### 2) 腎機能低下患者における薬物動態試験（6002-US-015 試験、添付資料 5.3.3.3-3）

外国人健康成人、外国人腎機能低下患者（Cockcroft-Gault 換算式による  $CL_{cr} < 30$  mL/min）、及び腎機能低下患者と年齢を合わせた外国人健康成人（各 6 例）に本薬 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{max}$  の中央値は、2.50、3.50 及び 2.50 時間、 $C_{max}$  は  $215.9 \pm 92.6$ 、 $207.6 \pm 83.1$  及び  $242.8 \pm 43.8$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は  $10,121 \pm 4,211$ 、 $9,224 \pm 4,508$  及び  $10,834 \pm 3,709$  ng・h/mL、 $t_{1/2}$  は  $117.2 \pm 70.2$ 、 $116.9 \pm 45.1$  及び  $94.8 \pm 46.5$  時間であった。腎機能低下患者と年齢を合わせた健康成人に対する腎機能低下患者の  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.797 [0.508～1.250] 及び 0.821 [0.495～1.362] であった。健康成人、腎機能低下患者及び腎機能低下患者と年齢を合わせた健康成人の血漿蛋白結合率は  $97.6 \pm 1.2$ 、 $97.2 \pm 1.7$  及び  $97.7 \pm 1.6\%$  であった。

##### 3) 肝機能低下患者における薬物動態試験（6002-US-016 試験、添付資料 5.3.3.3-4）

外国人肝機能低下患者（Child-Pugh 分類による中等度の肝機能障害）、及び肝機能低下患者と年齢を合わせた外国人健康成人（各 7 例）に本薬 40 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{max}$  の中央値は、3.00 及び 3.00 時間、 $C_{max}$  は  $506.1 \pm 140.0$  及び  $492.8 \pm 125.0$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $8,431 \pm 2,538$  及び  $9,181 \pm 2,382$  ng・h/mL、 $t_{1/2}$  は  $287.6 \pm 204.8$  及び  $118.0 \pm 17.5$  時間であった。なお、健康成人では 14 日間の反復投与でほぼ定常状態に達していたが、肝機能低下患者では  $t_{1/2}$  が延長したため、14 日間の反復投与では定常状態に達しなかった。肝機能低下患者及び肝機能低下患者と年齢を合わせた健康成人の血漿蛋白結合率は  $97.3 \pm 2.11$  及び  $98.2 \pm 0.50\%$  であった。

#### (5) 外因性要因を検討した薬物動態試験

##### 1) レボドパ/カルビドパの薬物動態に及ぼす影響（6002-US-009 試験、添付資料 5.3.3.4-1）

外国人健康成人 24 例に、レボドパ/カルビドパ 200/50 mg を空腹時単回投与し（Day 1）、次の日から本薬 80 mg を 1 日 1 回 13 日間食後反復投与し（Day 2～Day 14）、Day 15 に本薬 80 mg とレボドパ/カルビドパ 200/50 mg を空腹時単回併用投与したとき、単独投与時に対する本薬併用投与時のレボドパの  $C_{max}$  及び投与 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-12}$ 」）の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.12 [1.01～1.24] 及び 1.06 [1.01～1.10]、

カルビドパの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の比 [90%信頼区間] は、1.08 [0.99~1.18] 及び 1.03 [0.96~1.10] であった。

#### 2) ミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響 (6002-US-008 試験、添付資料 5.3.3.4-2)

外国人健康成人男性 16 例にミダゾラム 10 mg を食後単回経口投与 (Day 1) し、3 日後から本薬 80 mg を 1 日 1 回 15 日間食後反復経口投与し (Day 4~Day 18)、本薬 80 mg 反復投与 14 日目 (Day 17) にはミダゾラム 10 mg を食後単回併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの  $C_{\max}$  及び無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.61 [1.32~1.96] 及び 2.41 [2.13~2.73] であった。

#### 3) アトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響 (6002-US-020 試験、添付資料 5.3.3.4-3)

外国人健康成人男性 16 例にアトルバスタチン 40 mg を食後単回経口投与 (Day 1) し、4 日後から本薬 40 mg を 1 日 1 回 17 日間食後反復経口投与し (Day 5~Day 21)、本薬 40 mg 反復投与 14 日目 (Day 18) にはアトルバスタチン 40 mg を食後単回併用投与したとき、アトルバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のアトルバスタチンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.53 [1.34~1.75] 及び 1.54 [1.37~1.72]、オルト-ヒドロキシアトルバスタチンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.95 [0.82~1.10] 及び 1.18 [1.07~1.30]、パラ-ヒドロキシアトルバスタチンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の比 [90%信頼区間] は 0.82 [0.64~1.06] 及び 1.06 [0.86~1.31] であった。

#### 4) ジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響 (6002-US-026 試験、添付資料 5.3.3.4-4)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、ジゴキシシン 0.4 mg を空腹時単回経口投与し (Day 1)、14 日後から本薬 40 mg を 1 日 1 回 20 日間空腹時反復投与後 (Day 15~Day 34)、本薬 40 mg とジゴキシシン 0.4 mg を空腹時単回併用投与する (Day 35) 薬物相互作用試験が実施された。ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び腎クリアランス ( $CL_R$ ) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、1.33 [1.16~1.52]、1.21 [1.11~1.31] 及び 0.84 [0.76~0.92] であった。

#### 5) 本薬の薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響 (6002-US-008 試験、添付資料 5.3.3.4-2)

外国人健康成人男性 18 例に本薬 40 mg を食後単回経口投与 (Day 1) し、14 日後からケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与 (Day 15~Day 18)、引き続きケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し (Day 19~Day 25)、ケトコナゾール反復投与 5 日目 (Day 19) には本薬 40 mg を食後単回併用投与したとき、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.99 [0.86~1.14]、2.47 [1.92~3.18] 及び 1.87 [0.41~3.33] であった。

#### 6) 本薬の薬物動態に及ぼす喫煙の影響 (6002-US-016 試験、添付資料 5.3.3.3-4)

喫煙外国人肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類による中等度の肝機能障害)、及び喫煙肝機能低下患者と年齢を合わせた喫煙外国人健康成人、非喫煙外国人肝機能低下患者 (Child-Pugh 分

類による中等度の肝機能障害)、及び非喫煙肝機能低下患者と年齢を合わせた非喫煙外国人健康成人(各7例)に本薬40mgを1日1回14日間食後反復経口投与したとき、非喫煙群に対する喫煙群の本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、健康成人群で0.79 [0.54~1.17] 及び0.58 [0.38~0.91]、肝機能低下患者群で0.72 [0.49~1.06] 及び0.64 [0.41~0.99]であった。

#### (6) QT/QTc 試験 (6002-US-024 試験、添付資料 5.3.5.4-1)

外国人健康成人176例(男女各88例、本薬40mg群、160mg群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群それぞれ44例)を対象に、本薬40及び160mg、並びにプラセボを1日1回14日間反復経口投与し、1及び14日目にモキシフロキサシン400mgを単回経口投与(2~13日目はプラセボ投与)する無作為化平行群間試験により、本薬がQTc間隔に及ぼす影響が検討された。本薬群とプラセボ群は二重盲検下で、モキシフロキサシン群は単盲検下で投与された。

本薬40及び160mgを14日間反復投与したとき、14日目の $t_{max}$ の中央値は、3.00及び4.00時間、 $C_{max}$ は $518.4 \pm 171.2$ 及び $1,556.9 \pm 516.8$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$ は $9,228 \pm 3,233$ 及び $29,279 \pm 9,263$  ng·h/mLであった。

本薬40及び160mg群とプラセボ群のベースライン補正したQTcIの最小二乗平均の差は、それぞれ投与4及び6時間後に最大となり、その差[90%信頼区間]は、2.17 [-4.92~9.25] 及び2.84 [-4.60~10.27] msecであった。なお、モキシフロキサシン群とプラセボ群のベースライン補正したQTcIの最小二乗平均の差は投与3時間後に最大となり、その差[90%信頼区間]は、11.50 [4.62~18.37] msecであった。

### <審査の概要>

#### (1) 健康成人での薬物動態について

健康成人を対象とした単回投与試験において、高用量では本薬の血漿中濃度推移が多峰性を示しており、また、 $C_{max}$ は高用量で頭打ちの傾向を示したことから、機構はそれらの原因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。単回投与試験(6002-9601試験)において本薬50mg以上の投与量で、血漿中本薬濃度は投与後12時間以降から2又は3峰性に推移し、特に最高用量の200mgでは投与48時間後まで多峰性を示した。このような多峰性はイヌに高用量を絶食下单回経口投与したときの投与24~32時間後にも認められている。イヌで多峰性が示された理由は、消化管内に残存していた本薬が時間の経過とともに溶解し吸収されたためと考えられる。また、ラットでの検討で胆汁中には未変化体は認められないことから、腸肝循環によるものではないと推察される。6002-9601試験は投与12時間前から絶食した条件で実施されており、本薬50mg以上の投与量で認められた血漿中濃度推移の多峰性は、イヌと同様に消化管内に残存した本薬が吸収されたためと考えられる。6002-9601試験の本薬50mg投与で認められた多峰性の程度は50mgより高用量に比べて小さく、またマスバランス試験(6002-US-010試験)にて、空腹時での40mg経口投与時の吸収率は約90%と良好であったことから、20~40mgを投与した場合には、血漿中濃度推移に多峰性は認められないと推察される。

また、6002-9601試験で健康成人男性に、本薬10、25、50、100、150及び200mgを単回投与したとき、 $C_{max}$ は10~50mgの投与量範囲で投与量に比例して増加すると考えられる結果であつ

たが、50 mg より高用量では頭打ちとなる非線形性が示された。AUC<sub>0-t</sub>については、10 mg ではほとんどの被験者で血漿中濃度が測定できた時点が少なく、適切な AUC<sub>0-t</sub> が得られていないものと考えられたが、25～200 mg の投与量範囲では線形性であると考えられたことから、溶解が律速過程となり吸収速度が頭打ちになったことが考えられる。

機構は、以下のように考える。非臨床試験成績から、本薬が腸肝循環する可能性は低いと考えられるため、申請者の説明のとおり、本薬の溶解性が低いことが原因となって、高用量投与時に多峰性や C<sub>max</sub> の非線形性を示す可能性が考えられる。本薬の臨床最大用量である 40 mg を投与したマスバランス試験で、投与された放射能のほとんどは代謝物として排泄され、本薬として排泄された割合は小さかったことから、本薬の吸収は良好と考えられること、並びに単回及び反復投与試験結果から、40 mg までの投与量範囲では投与量の増加にほぼ比例して C<sub>max</sub> 及び AUC が増加する結果が得られていることから、臨床用量の範囲内では、本薬の溶解性が低いことが本薬の曝露量に影響を及ぼすような問題にはならないと考える。ヒトに本薬 20 mg を食後投与したときの曝露量増加は、空腹時投与時と比較して 10～20%程度であり、本薬 20 mg と 50 mg を投与したときの食事の影響に大きな違いはないことが確認できていることから、本薬の臨床用量を投与するときに、食事の量や内容等、溶解性に影響を及ぼすような投与条件の違いによって極端な血漿中濃度の上昇を示す可能性は低いと考えられ、臨床推奨用量より高用量で認められた本薬の血漿中濃度推移の多峰性や薬物動態の非線形性が臨床的に問題になる可能性は低いと考える。

## (2) 肝機能低下患者での薬物動態について

申請者は、肝機能低下患者における薬物動態試験（6002-US-016 試験）について、以下のように説明した。本薬を 14 日間反復投与したとき、肝機能低下患者での t<sub>1/2</sub> は約 288 時間、t<sub>1/2</sub> から算出した定常状態への到達率（以下、「f<sub>ss</sub>」）は 0.62 であった。一方、健康成人での t<sub>1/2</sub> は 118 時間、f<sub>ss</sub> は 0.86 であり、肝機能低下患者と健康成人で f<sub>ss</sub> が異なるため、14 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> を用いて薬物動態を比較することは適切ではないと判断した。肝機能低下患者に 14 日間反復投与したときの t<sub>1/2</sub> から推定した定常状態での蓄積率及び 14 日目の肝機能低下患者の C<sub>max</sub> と反復投与期間中の C<sub>trough</sub> の比から、肝機能低下患者の定常状態での C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub> はそれぞれ 1,548 及び 968 ng/mL と推定した。また、本薬のように t<sub>1/2</sub> が長い化合物の場合は、定常状態での平均血中濃度は、C<sub>max</sub> と C<sub>trough</sub> の平均に近似可能と考え、定常状態の AUC<sub>0-24</sub> は 30,192 ng・h/mL と推定した。以上より、定常状態における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は肝機能低下患者では健康成人の概ね 3 倍と推定される。

機構は、以下のように考える。In vitro 試験において本薬は肝代謝を受けることが示されており、マスバランス試験の結果から、本薬の主消失経路は肝代謝と考えられるため、肝機能低下が本薬の薬物動態に及ぼす影響に留意する必要がある。肝機能低下患者における薬物動態試験では、定常状態での薬物動態を評価できていないとの申請者の説明を踏まえ、肝機能低下患者における投与の可否や用量調節の必要性については、安全性の成績も踏まえて検討する（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）。

### (3) 薬物動態に対する外因性要因の影響について

#### 1) レボドパ/カルビドパとの相互作用

本薬は必ずレボドパ製剤と併用して投与されるが、本薬とレボドパ/カルビドパとの相互作用試験において、本薬がレボドパ及びカルビドパの薬物動態に及ぼす影響は小さいことが示されている一方、当該試験において、レボドパ及びカルビドパが本薬の薬物動態に及ぼす影響は検討されていないため、機構は、レボドパ/カルビドパと本薬の併用時の薬物相互作用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。健康成人に本薬を反復投与したときの血漿中濃度推移と PPK モデルに基づき推定したレボドパ/カルビドパで治療中のパーキンソン病患者の血漿中濃度推移に、大きな違いは認められなかった。レボドパ/カルビドパ併用によりラットにおける本薬の全身曝露が増加した要因は、レボドパによる胃排泄能抑制作用により吸収が増加したためであると考えられるが、40 mg を投与したマスバランス試験では投与量の約 90% が吸収されたことから、臨床用量付近での本薬の吸収は良好と考えられる。したがって、臨床において、レボドパ/カルビドパの併用は本薬の全身曝露には影響しないと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承し、レボドパ/カルビドパの併用による本薬の薬物動態への影響が臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

#### 2) CYP3A4 又は P-糖蛋白の基質となる薬剤との相互作用

本薬は CYP3A4 又は P-糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度を上昇させることから、機構は、CYP3A4 又は P-糖蛋白の基質である薬剤の中で、本薬との併用を禁忌とすべき薬剤はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物相互作用試験において、本薬は、80 mg 投与でミダゾラム (CYP3A4 の基質) の  $AUC_{0-\infty}$  を約 2.4 倍に増加させ、40 mg 投与でアトルバスタチン (CYP3A4 及び P-糖蛋白の基質) 及びジゴキシン (P-糖蛋白の基質) の  $AUC_{0-\infty}$  を、それぞれ約 1.5 倍及び約 1.2 倍に増加させた。CYP3A4 の基質である薬剤との併用が禁忌とされている薬剤は、強い CYP3A4 阻害作用を示す HIV プロテアーゼ阻害剤、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌薬、その他テラプレビル、エファビレンツ、デラビルジン、シクロスポリン、タクロリムス等であり、本薬はこれらの CYP3A4 阻害剤と同程度まで CYP3A4 の基質である薬剤の曝露量を増加させる可能性は低いと考えられる。また、P-糖蛋白の基質との併用が禁忌とされている薬剤はイトラコナゾールやシクロスポリンであり、本薬はイトラコナゾールやシクロスポリンと同程度まで P-糖蛋白の基質である薬剤の曝露量を増加させる可能性は低いと考えられる。したがって、本薬と CYP3A4 の基質である薬剤及び P-糖蛋白の基質である薬剤との併用を禁忌とする必要はないと考える。なお、本薬の相互作用試験の成績は添付文書にて情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。国内で承認されている CYP3A4 の基質である薬剤及び P-糖蛋白の基質である薬剤との併用が禁忌になっている薬剤に比べ、本薬の CYP3A4 阻害作用及び P-糖蛋白阻害作用は強くないと考えられることから、CYP3A4 の基質である薬剤及び P-糖蛋白の基質である薬剤と本薬を併用禁忌とする必要は、現時点ではないと考える。したがって、CYP3A4 の基質である薬剤及び P-糖蛋白の基質である薬剤を併用注意とし、本薬との薬物相互作用試験で認められた各薬剤の血漿中濃度上昇の程度を添付文書上で情報提供するとした申

請者の対応は妥当と考える。しかしながら、臨床試験において CYP3A4 の基質である薬剤又は P-糖蛋白の基質である薬剤と本薬を併用投与したときの安全性情報は限られていることから、製造販売後調査等において CYP3A4 の基質である薬剤又は P-糖蛋白の基質である薬剤と本薬との併用時の安全性情報を収集する必要があると考える。本薬と CYP3A4 や P-糖蛋白の基質となる薬剤との併用に関する注意喚起の妥当性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 3) CYP3A4 阻害剤との併用について

本薬と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用によって、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  が約 2.5 倍程度上昇したことから (6002-US-008 試験)、機構は、本薬と CYP3A4 阻害剤を併用することの可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験 (6002-010 試験) において、CYP3A4 阻害剤を併用した患者は、308 例中 27 例であり、27 例の患者の内、CYP3A4 阻害剤の併用後に血漿中濃度が得られた患者は、20 mg 投与例 3 例、40 mg 投与例 3 例であり、併用された CYP3A4 阻害剤はクラリスロマイシン、グリベンクラミド又はホスフルコナゾールであった。CYP3A4 阻害剤併用患者の本薬の曝露量 ( $AUC_{0-24}$ ) を PPK 解析により得られた母集団パラメータを用いて推定した結果、併用の有無で曝露量に大きな違いは認められなかった。なお、CYP3A4 阻害剤併用後に発現した有害事象を集計した結果、3 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 10 例、挫傷 5 例であったが、いずれの事象も非重篤、重症度は軽度であり、本薬との関連性もないと判断されていることから、CYP3A4 阻害剤併用時の安全性に問題はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。国内プラセボ対照試験 (6002-0406 試験、6002-0608 試験及び 6002-009 試験) では CYP3A4 阻害剤は併用禁止とされていたため、これらの試験から CYP3A4 阻害剤併用時の本薬の血中濃度や安全性を検討するデータは得られていない。また、長期投与試験成績からは CYP3A4 阻害剤併用患者で、非併用患者と比較して特段の安全性の懸念は示されていないものの、併用時のデータは非常に限られている。本薬とケトコナゾールの併用試験から、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  が 2.5 倍程度上昇しており、本薬 40 mg と CYP3A4 阻害剤を併用した場合、日本人への反復投与経験のある最大用量 80 mg 投与時の曝露量を上回るおそれがあると考えられる。本薬が臨床用量を超えて投与された場合には、精神障害や悪心等の有害事象の発現頻度が上昇することから、CYP3A4 阻害剤を併用注意にすることに加えて、ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本薬の用量の上限を 20 mg とする必要があると考える。なお、申請者は、長期投与試験で得られた血漿中濃度データを用いた検討から、CYP3A4 阻害剤併用患者で本薬の血漿中曝露量は CYP3A4 阻害剤非併用患者と異ならないと説明しているが、CYP3A4 阻害剤併用後の血漿中濃度が得られた例数が少ないため、併用された CYP3A4 阻害剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を長期投与試験成績に基づき説明することは困難である。本薬と CYP3A4 阻害剤との併用に関する注意喚起の妥当性については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 4) 喫煙の影響

申請者は、本薬の薬物動態に及ぼす喫煙の影響について、以下のように説明した。喫煙者で

の本薬の血漿中曝露量は非喫煙者に比べ減少し（ $C_{max}$  比：79.3%、 $AUC_{0-24}$  比：58.4%）、喫煙者での  $t_{1/2}$  は非喫煙者に比べ短くなる傾向を示した。本薬の主代謝酵素の一つとして CYP1A1 が挙げられ、一部 CYP1A2 も本薬の代謝に関与しており、喫煙による CYP1A1 及び CYP1A2 の誘導により本薬のクリアランスが増加し、本薬の血漿中曝露量が減少したと考える。

機構は、以下のように考える。喫煙量には個体間及び個体内変動があると考えられ、喫煙者に対して本薬の用量調節を一律に設定することは困難であること、喫煙者では本薬の血漿中曝露量が低下するため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、血漿中曝露量と有効性（オフ時間減少効果）との関係は不明確であることから、現時点で喫煙に伴う用量調節を設定する必要はないと考える。しかしながら、喫煙者での本薬の血漿中曝露量は非喫煙者に比べ減少する試験成績が得られていることから、喫煙が本薬の薬物動態に及ぼす影響を添付文書で注意喚起した上で、患者にも喫煙の影響について情報提供する必要がある。また、本薬の安全性及び有効性に及ぼす喫煙の影響について、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

### (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>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 5 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験、海外で実施された臨床薬理試験 7 試験の計 16 試験の成績が提出された。また、申請後に、含量が異なる製剤間の BE 試験が新たに実施され、試験成績が追加提出された。（BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

#### (1) 国内臨床薬理試験

##### 1) 最終製剤の食事の影響試験（6002-011 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 2011 年 6 月～7 月）

本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、健康成人男性 20 例を対象に本薬 20 mg（最終製剤）を空腹時及び食後に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間 21 日間以上）。治験薬を投与された 20 例全例が治験を完了した。

有害事象は、クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）上昇が 1 例認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、特筆すべき変動は認められなかった。

##### 2) 単回投与試験（6002-9601 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 1996 年 6 月～1997 年 3 月）

本薬単回投与時の安全性及び薬物動態、並びに安全性と薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、健康成人男性 60 例（ステップ 1～6：8 例（本薬 6 例、プラセボ 2 例）、ステップ 7：12 例）を対象に本薬 10、25、50、100、150 及び 200 mg 若しくはプラセボを空腹時単回経口投与（ステップ 1～6）、又は本薬 50 mg を空腹時及び食後にクロスオーバー法（休薬期間 2 週間）で単回経口投与する（ステップ 7）単盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬を投与された 60 例全例が治験を完了した。



自覚症状を伴う有害事象が、ステップ1～6において、プラセボ群で5例（頭痛、傾眠各2例、眩暈、立ちくらみ、全身のほてり感各1例）、10 mg 群で1例（両前腕背部搔痒感）、25 mg 群で2例（頭がボーとする感じ2例）、50 mg 群で3例（睡眠が浅い、浮遊感、両下肢の感覚鈍麻、鼻汁、鼻閉塞感各1例）、100 mg 群で5例（浮遊感2例、全身のほてり感、動悸、咽頭部違和感、後頸部違和感、入眠困難各1例）、150 mg 群で5例（顔面のほてり感、入眠困難各2例、全身のほてり感、立ちくらみ、全身の熱感、浮遊感各1例）、200 mg 群で3例（眠りが浅い、心窩部の重い感じ、咽頭痛、唾液分泌の増加各1例）、ステップ7において空腹時投与時に4例（入眠困難2例、浮遊感、集中力の低下、咳漱各1例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床上問題となる異常は認められなかった。

### 3) 反復投与試験①（6002-9703 試験、添付資料 5.3.3.1-5、実施期間 1998 年 7 月～9 月）

本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 12 例（本薬 9 例、プラセボ 3 例）を対象に本薬 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間食後経口投与する単盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬を投与された 12 例全例が治験を完了した。

有害事象は、アルドラーゼの上昇 [本薬群 100% (9/9 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例)、以下同順]、酸性フォスファターゼの上昇 [66.7% (6/9 例)、66.7% (2/3 例)]、開放感 [22.2% (2/9 例)、0% (0/3 例)]、多弁傾向 [11.1% (1/9 例)、0% (0/3 例)] が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象とされた臨床検査値の異常変動以外に、臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床上問題となる異常は認められなかった。

### 4) 反復投与試験②（6002-0104 試験、添付資料 5.3.3.1-8、実施期間 2002 年 4 月～8 月）

本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 36 例（各ステップ 12 例（本薬 9 例、プラセボ 3 例））を対象に本薬 20、40 及び 80 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間食後経口投与する単盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬を投与された 36 例中 1 例が、自己都合により治験を中止した。

有害事象は、20 mg で 1 例（ALT 増加・AST 増加・ $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ増加）、80 mg 群で 2 例（血中コルチコトロピン増加 2 例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象とされた臨床検査値の異常変動以外に、臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床上問題となる異常は認められなかった。

### 5) 高齢者薬物動態試験（6002-0205 試験、添付資料 5.3.3.3-1、実施期間 2003 年 3 月～4 月）

健康高齢男性における本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 18 例（高齢者 9 例、非高齢者 9 例）を対象に本薬 40 mg を空腹時単回経口投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬を投与された 18 例全例が治験を完了した。

有害事象は、高齢者群で 1 例（急性扁桃炎 NOS）、非高齢者群で 2 例（活性化部分トロンボプラスチン時間延長、咽喉頭疼痛各 1 例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象とされた臨床検査値の異常変動以外に、臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床上問題となる異常は認められなかった。

**6) 含量が異なる製剤間の BE 試験 (6002-012 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 2012 年 8 月～9 月)**

本剤 10 mg 錠と 20 mg 錠の BE を検討する目的で、健康成人男性 30 例を対象に、本剤 10 mg 錠 2 錠及び 20 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：12 日間以上)。治験薬を投与された 30 例全例が治験を完了した。

有害事象は、20 mg 錠投与時に 2 例 (咽頭炎、胃腸炎) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床上問題となる異常は認められなかった。

**(2) 海外臨床薬理試験**

**1) 重度腎機能低下患者を対象とした薬物動態試験 (6002-US-015 試験、添付資料 5.3.3.3-3、実施期間 2005 年 3 月～10 月)**

本薬の薬物動態及び安全性に対する重度腎機能低下の影響を検討する目的で、重度腎機能低下患者 (Ccr\* : 30 mL/min 未満) 6 例、健康成人 (各腎機能低下患者に対して年齢±10 歳、BMI ±25%、性別 100%合致、Ccr : 80 mL/min 超) 6 例、健康若年成人 (Ccr : 年齢に相当する正常値) 6 例を対象に、本薬 40 mg を空腹時単回経口投与する非盲検試験が海外 3 施設で実施された。治験薬を投与された 18 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、重度腎機能低下患者群 50.0% (3/6 例)、健康成人群 16.7% (1/6 例)、健康若年成人群 50.0% (3/6 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、便秘 [重度腎機能低下患者群 33.3% (2/6 例)、健康成人群 0% (0/6 例)、健康若年成人群 0% (0/6 例)] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上意味のある変動は認められなかった。

**2) 喫煙者及び中等度肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験 (6002-US-016 試験、添付資料 5.3.3.3-4、実施期間 2005 年 5 月～12 月)**

喫煙者及び非喫煙者に本薬を反復投与したときの薬物動態並びに安全性に対する中等度肝機能低下の影響を検討する目的で、喫煙 (少なくとも平均 20 本/日以上) 及び非喫煙肝機能低下患者 (Child-Pugh B 分類) 各 7 例、喫煙及び非喫煙健康成人 (各肝機能低下患者に対して年齢±10 歳、BMI ±25%、性別 100%合致) 各 7 例を対象に、本薬 40 mg を 1 日 1 回 14 日間食後 (14 日目のみ空腹時) 経口投与する非盲検試験が海外 2 施設で実施された。治験薬を投与された 28 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、喫煙肝機能低下患者群 14.3% (1/7 例)、喫煙健康成人群 28.6% (2/7 例)、非喫煙肝機能低下患者群 85.7% (6/7 例)、非喫煙健康成人群 42.9% (3/7 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、便秘 [喫煙肝機能低下患者群 0% (0/7 例)、喫煙健康成人群 28.6% (2/7 例)、非喫煙肝機能低下患者群 14.3% (1/7 例)、非喫煙健康成人群 0% (0/7 例)、以下同順]、下痢 [0% (0/7 例)、0% (0/7 例)、28.6% (2/7 例)、14.3% (1/7 例)]、頭痛 [14.3% (1/7 例)、0% (0/7 例)、28.6% (2/7 例)、0% (0/7 例)] であ

\* Cockcroft-Gault の換算式により算出

った。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上意味のある変動は認められなかった。

**3) レボドパ/カルビドパの薬物動態に対する本薬の影響 (6002-US-009 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施期間 2002 年 10 月～11 月)**

レボドパ/カルビドパの薬物動態に対する本薬の影響を検討する目的で、健康成人 24 例を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。1 及び 15 日目にレボドパ/カルビドパ 200/50 mg が空腹時単回経口投与され、2～15 日目まで本薬 80 mg が 1 日 1 回食後経口投与された (15 日目のみ空腹時投与)。治験薬を投与された 24 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は 50.0% (12/24 例) であり、10%以上認められた有害事象は、嘔気 25.0% (6/24 例)、便秘及び浮動性めまい各 16.7% (4/24 例)、嘔吐 NOS 及び抑うつ気分各 12.5% (3/24 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上意味のある変動は認められなかった。

**4) 本薬と CYP3A4 基質又は阻害薬との薬物相互作用の検討 (6002-US-008 試験、添付資料 5.3.3.4-2、実施期間 2002 年 9 月～11 月)**

本薬と CYP3A4 の基質 (ミダゾラム) 又は阻害薬 (ケトコナゾール) との薬物相互作用を検討する目的で、健康成人 35 例 (コホート 1 : 17 例、コホート 2 : 18 例) を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。コホート 1 では、1 及び 17 日目にミダゾラム 10 mg が食後単回経口投与され、4～18 日目まで本薬 80 mg が 1 日 1 回食後経口投与された。コホート 2 では、1 及び 19 日目に本薬 40 mg が食後単回経口投与され、ケトコナゾールが、15～18 日目までは 200 mg が 1 日 2 回、19～25 日目までは 200 mg が 1 日 1 回食後経口投与された。コホート 1 で 1 例 (有害事象発現)、コホート 2 で 2 例 (有害事象発現及び被験者の申し出) が治験を中止した。

有害事象の発現割合は、コホート 1 で 100.0% (17/17 例)、コホート 2 で 66.7% (12/18 例) であった。コホート 1 で 10%以上認められた有害事象は、傾眠 100% (17/17 例)、不眠症 35.3% (6/17 例)、頭痛 NOS 23.5% (4/17 例)、動悸、背部痛、体位性めまい及び言葉もれ各 17.6% (3/17 例)、眼乾燥 NOS、霧視、嘔気、疲労、ゆったり感、浮動性めまい、落ち着きのなさ、睡眠障害 NOS、膣分泌物、咽喉頭疼痛及び潮紅各 11.8% (2/17 例) であり、コホート 2 で 10%以上認められた有害事象は、頭痛 NOS 38.9% (7/18 例)、嘔気 33.3% (6/18 例)、腹痛 NOS 及び睡眠障害 NOS 16.7% (3/18 例)、耳痛、消化不良、疲労、浮動性めまい、月経困難症及び後鼻漏各 11.1% (2/18 例) であった。

いずれのコホートにおいても死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上意味のある変動は認められなかった。

**5) 本薬とアトルバスタチンとの薬物相互作用の検討 (6002-US-020 試験、添付資料 5.3.3.4-3、実施期間 2004 年 11 月～12 月)**

本薬とアトルバスタチンとの薬物相互作用を検討する目的で、健康成人男性 20 例 (本薬群 16 例、プラセボ群 4 例) を対象とした二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。1 及び 18 日

目にアトルバスタチン 40 mg が食後単回経口投与され、5～21 日目まで本薬 40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回食後経口投与された。20 例全例が治験を完了した。

有害事象の発現割合は、本薬群 31.3% (5/16 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、不眠症 (本薬群 3 例、プラセボ群 0 例、以下同順)、頭痛 (2 例、2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上意味のある変動は認められなかった。

#### **6) 本薬とジゴキシンとの薬物相互作用の検討 (6002-US-026 試験、添付資料 5.3.3.4-4、実施期間 2007 年 8 月～9 月)**

本薬とジゴキシンとの薬物相互作用を検討する目的で、健康成人男性 24 例を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。1 及び 35 日目にジゴキシン 0.4 mg が空腹時単回経口投与され、15～35 日目まで本薬 40 mg が 1 日 1 回空腹時経口投与された。3 例 (プロトコールからの逸脱 2 例、同意撤回 1 例) が治験を中止した。

有害事象の発現割合は 62.5% (15/24 例) であり、10%以上認められた有害事象は、血中 CK 増加 29.2% (7/24 例) 及び頭痛 12.5% (3/24 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインについて、有害事象とされた血中ビリルビン増加 (2 例)、リパーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇 (各 1 例) 以外に、臨床上意味のある変動は認められなかった。

#### **7) Thorough QTc 試験 (6002-US-024 試験、添付資料 5.3.5.4-1、実施期間 2005 年 8 月～10 月)**

心電図 QT (QTc) 間隔に対する本薬の影響を検討する目的で、健康成人 176 例 (各群 44 例) を対象に、二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。本薬 40、160 mg 及びプラセボが 1 日 1 回 14 日間、また、モキシフロキサシン 400 mg が 1 及び 14 日目に食後経口投与された。

176 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。4 例 (本薬 40 mg 群 1 例、本薬 160 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例) が治験を中止し、中止理由はいずれも同意撤回であった。

有害事象の発現割合は、本薬 40 mg 群 13.6% (6/44 例)、本薬 160 mg 群 0% (0/44 例)、モキシフロキサシン群 9.1% (4/44 例)、プラセボ群 6.8% (3/44 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、頭痛 [本薬 40 mg 群 6.8% (3/44 例)、本薬 160 mg 群 0% (0/44 例)、モキシフロキサシン群 4.5% (2/44 例)、プラセボ群 0% (0/44 例)、以下同順]、背部痛 [2.3% (1/44 例)、0% (0/44 例)、0% (0/44 例)、4.5% (2/44 例)] 及び不安 [4.5% (2/44 例)、0% (0/44 例)、0% (0/44 例)、0% (0/44 例)] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。(QT 間隔に関する試験成績は「4. (ii) <提出された資料の概略>臨床薬理試験の概要」の項参照)

### (3) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験

#### 1) 国内前期第Ⅱ相試験（6002-0406 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2005 年 4 月～2006 年 3 月）

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された（目標被験者数：各群 25 例、計 75 例）。

2 週間の前観察期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 20 及び 40 mg 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、英国 Parkinson's Disease Society（以下、「UKPDS」）brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上の患者とされた。

- ・ 改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が、オフ状態でステージ 2～4
- ・ レボドパ/ドーパ脱炭酸酵素阻害薬（以下、「DCI」）合剤療法が有効で、1 年以上にわたってレボドパ/DCI 合剤治療を継続しており、前観察期終了日の 4 週間以上前から処方内容に変更がない
- ・ 1 日に 3 回以上レボドパ/DCI 合剤を服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる
- ・ 前観察期終了前の 7 日間で記入した 2 日分の症状日誌で 1 日平均 120 分以上のオフ時間が認められる
- ・ 前観察期終了日の 4 週間以上前から抗パーキンソン病薬\*が通常の用量の範囲で固定されている

なお、レボドパ/DCI 合剤及び他の抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、後観察期が終了する 16 週目又は投与中止時の 4 週後まで、用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。

無作為化された 89 例（プラセボ群 30 例、20 mg 群 31 例、40 mg 群 28 例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、また、全例で治験薬投与後の正しい症状日誌が 1 日以上回収されたため、89 例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、10 例（2 例、3 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象 7 例（1 例、1 例、5 例）であった。

FAS における前観察期終了時の 1 日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群 465.0 mg、20 mg 群 438.7 mg、40 mg 群 450.0 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時（Last Observation Carried Forward（以下、「LOCF」））での 1 日平均%オフ時間（1 日覚醒時間に占めるオフ時間の平均割合、以下同様）の前観察期からの変化は表 4 のとおりであった。なお、副次評価項目である 1 日平均オフ時間について、前観察期の値はプラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群で  $6.42 \pm 2.52$ （平均値±標準偏差）、 $6.08 \pm 2.42$  及び  $6.45 \pm 3.54$  時間であり、最終評価時（LOCF）における前観察期か

\* レボドパ/DCI 合剤、中枢作用性ドパミンアゴニスト（プロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリン、タリペキソール、プラミペキソール）、他のパーキンソン病治療薬（抗コリン薬、セレギリン、ドロキシドパ、アマンタジン、抗ヒスタミン薬、β ブロッカー）

らの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] \*は、-1.11 [-2.09, -0.14]、-1.10 [-2.06, -0.13] 及び-1.50 [-2.51, -0.49] 時間であった。

表 4 : 1 日平均%オフ時間 (%) の変化

	プラセボ群 (N=30)	20 mg 群 (N=31)	40 mg 群 (N=28)
前観察期 (平均値±標準偏差)	39.65±15.32	39.04±16.58	39.07±16.90
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	31.42±21.74	34.20±18.70	31.41±23.23
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-8.10 [-14.72, -1.49]	-4.90 [-11.41, 1.61]	-7.72 [-14.57, -0.87]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	3.20 [-6.08, 12.48]	0.38 [-9.14, 9.91]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a</sup>	—	p=0.495	p=0.936

a : 投与群を要因、前観察期の値を共変量とした共分散分析モデルにより算出、b : 本薬群-プラセボ群

また、副次評価項目であるオン時の Unified Parkinson's disease rating scale (以下、「UPDRS」) partⅢ合計スコアについては、前観察期終了時の値 (平均値±標準偏差) はプラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群で 20.5±10.7、23.8±13.8 及び 22.7±12.9 であり、最終評価時 (LOCF) における前観察期終了時からの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] \*は、-2.5 [-4.8, -0.2]、-3.9 [-6.2, -1.7] 及び-5.0 [-7.3, -2.7] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 60.0% (18/30 例)、20 mg 群 80.6% (25/31 例)、40 mg 群 75.0% (21/28 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 5 に示す。

\* 投与群を要因、前観察期の値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

表 5：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=30)	20 mg 群 (N=31)	40 mg 群 (N=28)
総発現割合	60.0 (18)	80.6 (25)	75.0 (21)
ジスキネジー	3.3 (1)	16.1 (5)	17.9 (5)
悪心	6.7 (2)	6.5 (2)	17.9 (5)
鼻咽頭炎	0 (0)	19.4 (6)	14.3 (4)
便秘	3.3 (1)	6.5 (2)	10.7 (3)
体位性めまい	6.7 (2)	3.2 (1)	10.7 (3)
事故	3.3 (1)	3.2 (1)	10.7 (3)
体重減少	3.3 (1)	3.2 (1)	10.7 (3)
尿沈渣異常	3.3 (1)	3.2 (1)	10.7 (3)
幻覚	0 (0)	3.2 (1)	10.7 (3)
血中トリプシン増加	6.7 (2)	3.2 (1)	7.1 (2)
食欲減退	3.3 (1)	3.2 (1)	7.1 (2)
挫傷	3.3 (1)	0 (0)	7.1 (2)
パーキンソン病	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)
頭痛	0 (0)	9.7 (3)	3.6 (1)
血中 CK 増加	6.7 (2)	6.5 (2)	3.6 (1)
リパーゼ増加	6.7 (2)	3.2 (1)	3.6 (1)
背部痛	6.7 (2)	3.2 (1)	3.6 (1)
血中 LDH 増加	6.7 (2)	0 (0)	3.6 (1)
口渇	0 (0)	6.5 (2)	0 (0)
血中尿素増加	6.7 (2)	3.2 (1)	0 (0)
幻視	6.7 (2)	3.2 (1)	0 (0)
γ-GT 増加	10.0 (3)	0 (0)	0 (0)

％（例数）、LDH：乳酸脱水素酵素、GT：グルタミルトランスフェラーゼ

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、20 mg 群で 1 例（肺炎）、40 mg 群で 2 例（過換気・不安、幻覚・被害妄想）に認められ、40 mg 群の幻覚及び被害妄想は治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な有害事象はいずれも治験薬投与中止後又は投与継続中に回復した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（攻撃性・幻視・妄想）、20 mg 群で 1 例（ジスキネジー）、40 mg 群で 5 例（幻覚・食欲不振・被害妄想、悪心・味覚異常・食欲減退・体重減少、パーキンソン病、ジスキネジー、頭痛・ジスキネジー・発熱・咽頭紅斑）に認められた。

## 2) 国内単独投与前期第Ⅱ相試験（6002-0407 試験、添付資料 5.3.5.4-2（参考資料）、実施期間 2005 年 11 月～2006 年 10 月）

パーキンソン病患者における本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が国内 19 施設で実施された（目標被験者数：各コース 32 例、計 64 例）。

2 週間の前観察期の後、4 週間の二重盲検期（第Ⅰ期及び第Ⅱ期）に本薬 40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回クロスオーバー法により経口投与された（休薬期間 4 週間）。

主な選択基準は、UKPDS brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類ステージ 1~3 であり、抗パーキンソン病薬を服用していない\*30 歳以上の患者とされた。

無作為化された 73 例（A コース 37 例、B コース 36 例、以下同順）の全例に治験薬が投与されたため、73 例が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、第 I 期及び第 II 期のいずれでもで治験薬投与後の UPDRS partIII スコアがない 1 例（B コース）を除く 72 例が FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、8 例（2 例、6 例）であり、主な中止理由は、有害事象 5 例（2 例、3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、各期の最終評価時（LOCF）と投与前における UPDRS partIII 合計スコアの差は、表 6 のとおりであった。

表 6：UPDRS partIII 合計スコアの変化

	プラセボ投与時 (N=70)	40 mg 投与時 (N=71)
投与前 (平均値±標準偏差)	16.5±7.1	16.5±8.0
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	14.6±7.8	14.9±8.1
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-1.9 [-2.9, -0.8]	-1.6 [-2.6, -0.5]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	0.3 [-1.2, 1.7]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a</sup>	—	p=0.699

a: 被験者を変量効果、投与コース、投与時期、薬剤、各期投与前値を固定効果とした混合効果モデルにより算出 (N=72)

b: 本薬投与時-プラセボ投与時

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ投与時 39.4% (28/71 例)、40 mg 投与時 51.4% (36/70 例) であった。いずれかの投与時で発現割合が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 [プラセボ投与時 7.0% (5/71 例)、40 mg 投与時 5.7% (4/70 例)] のみであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ投与時に 1 例（パーキンソニズム）、40 mg 投与時に 1 例（うっ血性心筋症・心室性頻脈）に認められ、40 mg 投与時の心室性頻脈は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与時に 2 例（ALT 増加・AST 増加・アルドラーゼ増加、悪心・不眠症・異常感）、40 mg 投与時に 3 例（前庭障害・頭痛・体位性めまい、痙攣、パーキンソニズム）認められた。

\* レボドパ/DCI 合剤、中枢作用性ドパミンアゴニスト、抗コリン薬、ドロキシドパ、アマンタジン、プロメタジンを前観察期終了前 4 週間以内に服用している患者、セレギリンを前観察期終了前 3 ヶ月以内に服用している患者、過去にレボドパ/DCI 合剤を 4 週間以上服用したことがある患者は除外された。



### 3) 国内後期第Ⅱ相試験 (6002-0608 試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 2007 年 3 月～2008 年 8 月)

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 47 施設で実施された (目標被験者数: 各群 120 例、計 360 例)。

2 週間の観察期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 20 及び 40 mg 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、UKPDS brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、以下に該当する 20 歳以上の患者とされた。

- ・ 観察期終了時に改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が、オフ状態でステージ 2～4
- ・ レボドパ/DCI 合剤療法が有効で、観察期終了前の 1 年以上にわたってレボドパ/DCI 合剤治療を継続している
- ・ 観察期終了日の 4 週間以上前からレボドパ/DCI 合剤を 1 日 3 回以上、かつ 300 mg/日以上服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる
- ・ 観察期終了前の 7 日間で記入した 4 日分以上の正しい症状日誌で 1 日平均オフ時間が 2 時間以上である
- ・ 観察期終了日の 4 週間以上前から抗パーキンソン病薬\*の新規投与及び処方内容の変更がない

なお、レボドパ/DCI 合剤及び他の抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、治験期間中に用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。

無作為化された 363 例 (プラセボ群 119 例、20 mg 群 119 例、40 mg 群 125 例、以下同順)のうち、20 mg 群の 1 例を除く 362 例に治験薬が投与されたため、362 例が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、いずれの評価時点においても 4 日分以上の正しい症状日誌がなかった 5 例 (1 例、3 例、1 例) を除く 357 例が FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、36 例 (10 例、13 例、13 例) であり、主な中止理由は、有害事象 17 例 (2 例、7 例、8 例) であった。

FAS における観察期終了時の 1 日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群 426.3 mg、20 mg 群 407.0 mg、40 mg 群 415.3 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた、1 日平均オフ時間の変化は表 7 のとおりであった。

\* 日本標準商品分類番号で 87116X に分類される薬剤及びプロメタジン塩酸塩

表 7 : 1 日平均オフ時間 (時間) の変化

	プラセボ群 (N=118)	20 mg 群 (N=115)	40 mg 群 (N=124)
観察期 (平均値±標準偏差)	6.43±2.71	6.79±2.86	6.55±2.48
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	5.80±3.27	5.42±3.37	4.99±2.68
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-0.66 [-1.08, -0.25]	-1.31 [-1.73, -0.89]	-1.58 [-1.99, -1.17]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	-0.65 [-1.23, -0.07]	-0.92 [-1.49, -0.35]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a,c</sup>	—	p=0.013	p<0.001

a : 投与群を要因、観察期の値と施設を共変量とした共分散分析モデルにより算出

b : 本薬群-プラセボ群、c : Williams 検定 (片側有意水準 0.025)

また、副次評価項目であるオン時の UPDRS partIII 合計スコアについては、観察期終了時の値(平均値±標準偏差)はプラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群で 20.6±9.2、21.0±10.6 及び 21.1±11.0 であり、最終評価時 (LOCF) における観察期終了時からの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間]<sup>\*</sup>は、-3.7 [-4.8, -2.6]、-5.7 [-6.8, -4.6] 及び -5.7 [-6.8, -4.6] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 58.0% (69/119 例)、20 mg 群 59.3% (70/118 例)、40 mg 群 59.2% (74/125 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 8 に示す。

表 8 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=119)	20 mg 群 (N=118)	40 mg 群 (N=125)
総発現割合	58.0 (69)	59.3 (70)	59.2 (74)
鼻咽頭炎	4.2 (5)	5.9 (7)	8.8 (11)
ジスキネジー	2.5 (3)	8.5 (10)	6.4 (8)
便秘	5.9 (7)	5.1 (6)	6.4 (8)
尿中蛋白陽性	2.5 (3)	1.7 (2)	6.4 (8)
上気道の炎症	0.8 (1)	3.4 (4)	5.6 (7)
血中 CK 増加	3.4 (4)	6.8 (8)	4.8 (6)
血中トリプシン増加	5.0 (6)	1.7 (2)	4.0 (5)
尿中血陽性	0.8 (1)	5.9 (7)	2.4 (3)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例 (皮膚裂傷・血中 CK 増加、一過性脳虚血発作)、20 mg 群で 3 例 (背部痛・脊椎圧迫骨折、挫傷、胃潰瘍)、40 mg 群で 6 例 (肺気腫、血中 CK 増加・末梢性ニューロパチー、咳嗽、高血圧、胆嚢炎、うつ病・被害妄想) に認められ、プラセボ群の一過性脳虚血発作、20 mg 群の胃潰瘍、40 mg 群の咳嗽、高血圧、うつ病及び被害妄想は治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な有害事象はいずれも治験薬投与中止後又は投与継続中に軽快又は回復した。

<sup>\*</sup>投与群を要因、観察期の値と施設を共変量とした共分散分析モデルにより算出

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.7% (2/119 例)、20 mg 群 5.9% (7/118 例)、40 mg 群 6.4% (8/125 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、ジスキネジー (0 例、3 例、1 例)、幻覚、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加 (0 例、0 例、2 例)、パーキンソン病 (0 例、2 例、0 例) であった。

#### 4) 国内第Ⅲ相試験 (6002-009 試験、添付資料 5.3.5.1-5、実施期間 2009 年 7 月～2011 年 2 月)

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬の有効性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 44 施設で実施された (目標被験者数：各群 120 例、計 360 例)。

2～4 週間の観察期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 20 及び 40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。

主な選択基準及び抗パーキンソン病薬の併用規定については、国内後期第Ⅱ相試験と同様とされた。

無作為化された 373 例 (プラセボ群 126 例、20 mg 群 123 例、40 mg 群 124 例、以下同順) 全例に治験薬が投与されたため、373 例が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、いずれの評価時点においても 4 日分以上の正しい症状日誌がなかった 7 例 (3 例、3 例、1 例) を除く 366 例が FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、38 例 (17 例、12 例、9 例) であり、主な中止理由は、有害事象 17 例 (6 例、5 例、6 例) 及び被験者の申し出 15 例 (6 例、6 例、3 例) であった。

FAS における観察期終了時の 1 日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群 425.4 mg、20 mg 群 430.8 mg、40 mg 群 420.5 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた、1 日平均オフ時間の変化は表 9 のとおりであった。

表 9：1 日平均オフ時間 (時間) の変化

	プラセボ群 (N=123)	20 mg 群 (N=120)	40 mg 群 (N=123)
観察期 (平均値±標準偏差)	6.31±2.47	6.55±2.72	5.97±2.45
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	6.03±3.05	5.46±2.93	5.00±2.84
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-0.23 [-0.62, 0.16]	-0.99 [-1.38, -0.60]	-0.96 [-1.35, -0.58]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	-0.76 [-1.30, -0.22]	-0.74 [-1.27, -0.20]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a,c</sup>	—	p=0.003	p=0.003

a：投与群を要因、観察期の値と施設を共変量とした共分散分析モデルにより算出

b：本薬群-プラセボ群、c：Williams 検定 (片側有意水準 0.025)

また、副次評価項目であるオン時の UPDRS partⅢ合計スコアについては、観察期終了時の値 (平均値±標準偏差) はプラセボ群、20 mg 群及び 40 mg 群で 21.6±11.6、21.3±10.8 及び 20.7±11.0 であり、最終評価時 (LOCF) における観察期終了時からの変化量の最小二乗平均値 [95%信

頼区間] \*は、-2.8 [-3.8, -1.8]、-3.7 [-4.7, -2.8] 及び-4.9 [-5.8, -3.9] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 51.6% (65/126 例)、20 mg 群 65.0% (80/123 例)、40 mg 群 59.7% (74/124 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 10 に示す。

表 10：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=126)	20 mg 群 (N=123)	40 mg 群 (N=124)
総発現割合	51.6 (65)	65.0 (80)	59.7 (74)
ジスキネジー	4.0 (5)	13.0 (16)	12.1 (15)
鼻咽頭炎	8.7 (11)	8.1 (10)	5.6 (7)
便秘	2.4 (3)	5.7 (7)	3.2 (4)
傾眠	3.2 (4)	6.5 (8)	1.6 (2)
血中 CK 増加	5.6 (7)	3.3 (4)	0.8 (1)

% (例数)

死亡は、プラセボ群で 1 例 (死亡) 認められ、発見時に既に死亡しており死亡時の状況が不明であったため、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例 (各種物質毒性、乳房の上皮内癌)、20 mg 群で 6 例 (細菌性肺炎、歩行障害、橈骨骨折、坐骨神経痛・神経痛、パーキンソニズム・譫妄、胆管癌)、40 mg 群で 6 例 (胃潰瘍、気管支炎、心筋梗塞、誤嚥性肺炎、幻覚、直腸癌) に認められ、20 mg 群の歩行障害及びパーキンソニズム、40 mg 群の胃潰瘍、心筋梗塞及び幻覚は治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な有害事象は 20 mg 群の胆管癌を除き、いずれも治験薬投与中止後又は投与継続中に軽快又は回復した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.0% (5/126 例)、20 mg 群 4.1% (5/123 例)、40 mg 群 4.8% (6/124 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、ジスキネジー (0 例、0 例、2 例) であった。

### 5) 国内長期投与試験 (6002-010 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2009 年 10 月～2012 年 3 月)

本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、国内第Ⅲ相試験 (6002-009 試験) を完了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 44 施設で実施された (目標被験者数：150 例以上)。

1～4 週間の移行期では、6002-009 試験で割付けられた投与量と同じ治験薬 (本薬 20 mg、40 mg、又はプラセボ) が 1 日 1 回経口投与され、長期投与試験への参加の適格性が確認された被験者は、速やかにオープン期に移行した。オープン期の 8 週目までが用量調整期とされ、開始用量は本薬 20 mg 1 日 1 回経口投与とされた。オープン期の 4 週目に、安全性に問題がない、効果が不十分、被験者の増量希望がある、の全ての項目を満たし、治験責任医師等が増量を妥当と判断した場合、40 mg へ増量することとされた。また、40 mg に増量され、オープン

\*投与群を要因、観察期の値と施設を共変量とした共分散分析モデルにより算出

期の8週目に、安全性に問題がある（有害事象発現等）、効果が過剰に発現している、のいずれかの項目を満たし、治験責任医師等が減量を妥当と判断した場合、20 mg へ減量することとされた。オープン期の8週目から52週目までが維持期とされ、原則として本薬の用量の変更は行わないこととされた。なお、維持期であっても上記の用量調整期と同様の増量基準を全て満たした場合は40 mg へ増量することとされ、また、維持期において40 mg が投与され、安全性に問題があり、治験責任医師等が減量を妥当と判断した場合、20 mg へ減量することとされたが、維持期間中に一度でも40 mg から20 mg へ減量した被験者の再増量は禁止とされた。

主な選択基準は、6002-009 試験の二重盲検期（12週間）を完了した患者とされた。なお、抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、移行期及び用量調整期中は、用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。また、維持期においては、服用中の抗パーキンソン病薬の用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は可能な限り行わないこととされたが、本薬を40 mg に増量しても、あるいは安全性上の問題から本薬20 mg を投与している場合で効果不十分であった場合に、抗パーキンソン病薬の増量及び新たな薬剤の追加が可能とされた。

6002-009 試験を完了した被験者のうち313例（6002-009 試験の投与群のプラセボ群103例、20 mg 群102例、40 mg 群108例、以下同順）が移行期を開始し、移行期中に中止された5例（被験者の申し出3例、除外基準抵触2例）を除く308例（100例、101例、107例）がオープン期に移行し、オープン期に移行した全例が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、オープン期のいずれの評価時点においても4日以上正しい症状日誌がなかった1例（1例、0例、0例）を除く307例がFASとされ、主要な有効性解析対象集団とされた。オープン期中の中止例は、77例（27例、28例、22例）であり、主な中止理由は、被験者の申し出29例（10例、13例、6例）及び有害事象24例（13例、6例、5例）であった。なお、オープン期の4週目に本薬20 mg が投与されており、4週目以降に本薬が投与された被験者296例のうち、20 mg を維持した被験者は132例、40 mg に増量した被験者は164例であった。

FASにおける6002-009 試験の観察期終了時の1日のレボドパ用量の平均値は、6002-009 試験の投与群別で、プラセボ群415.9 mg、20 mg 群424.3 mg、40 mg 群422.7 mgであった。

有効性について、6002-009 試験の投与群別の1日平均オフ時間は図1のとおりであった。各群のベースライン（移行期に得られた値、以下同様）（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群、20 mg 群及び40 mg 群で5.98±3.14、5.39±2.98及び4.91±2.71時間であり、52週目のベースラインからの変化量は、-0.40±2.27、-0.59±2.71及び0.26±2.71時間であった。

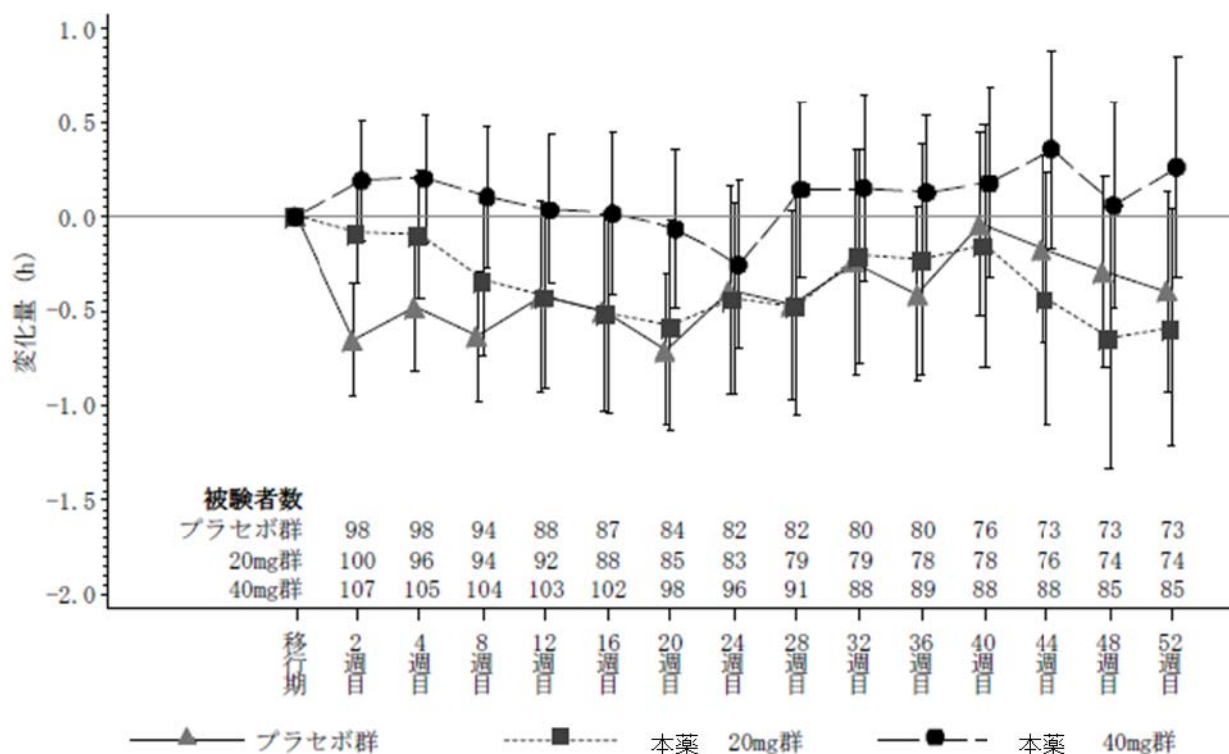


図1：1日平均オフ時間の変化（平均値及び95%信頼区間）  
 （添付資料 5.3.5.2-1 図 11.4.1.1-1 一部改変）

また、オン時のUPDRS partIII合計スコアについては、各群のベースラインはプラセボ群、20 mg 群及び40 mg 群で  $18.1 \pm 11.5$ 、 $17.8 \pm 10.8$  及び  $16.1 \pm 10.8$  であり、52 週目のベースラインからの変化量は、 $-3.4 \pm 6.1$ 、 $-1.7 \pm 7.6$  及び  $-1.6 \pm 6.0$  であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、88.0%（271/308 例）であり、発現割合が5%以上であった有害事象を表 11 に示す。

表 11：発現割合が5%以上であった有害事象

	N=308
総発現割合	88.0 (271)
鼻咽頭炎	24.4 (75)
ジスキネジー	21.4 (66)
挫傷	10.4 (32)
便秘	9.4 (29)
幻視	8.8 (27)
体重減少	7.1 (22)
不眠症	5.2 (16)

% (例数)

死亡は認められなかった。移行期及びオープン期で重篤な有害事象は、43 例（移行期 4 例、オープン期 39 例）認められ、2 例以上に認められた有害事象は、脊椎圧迫骨折 4 例、結腸ポリープ、大腿骨頸部骨折、白内障、出血性胃潰瘍各 2 例であった。このうち、出血性胃潰瘍 1

例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は消失・回復であった。

移行期及びオープン期において投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.0% (25/313 例) (移行期例 1 例、オープン期 24 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、幻覚 4 例、幻視、ジスキネジー及び妄想各 2 例であった。

#### (4) パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験

##### 1) 米国第Ⅲ相試験① (6002-US-013 試験、添付資料 5.3.5.1-9 (参考資料)、実施期間 2004 年 7 月～2005 年 11 月)

レボドパ/カルビドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 26 施設で実施された (目標被験者数：各群 105 例、計 210 例)。

2～8 週間のスクリーニング期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 20 mg 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、UKPDS brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上の患者とされた。

- ・ 改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が、オフ状態でステージ 2～4
- ・ レボドパ/カルビドパ療法が有効で、無作為化前の 1 年以上にわたって治療を継続している
- ・ レボドパを 1 日 3 回以上服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる
- ・ 治験薬投与開始前に作成された 2 日分の正しい症状日誌で 1 日平均オフ時間が 180 分以上である

なお、レボドパ及び他の抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、治験期間中に用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。

無作為化された 231 例 (プラセボ群 115 例、20 mg 群 116 例、以下同順) のうち、20 mg の 1 例を除く 230 例に治験薬が投与されたため、230 例が安全性解析対象集団とされた。また、ベースライン (治験薬投与開始前、以下同様) と少なくとも 1 回以上治験薬投与後の症状日誌のデータのある 225 例 (113 例、112 例) が Intent to Treat (以下、「ITT」) 解析対象集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、24 例 (14 例、14 例) であり、主な中止理由は、有害事象 13 例 (7 例、6 例) 及び逸脱 6 例 (1 例、5 例) であった。

安全性解析対象集団におけるベースラインの 1 日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群 630.7 mg、20 mg 群 652.4 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた最終評価時 (LOCF) での 1 日平均%オフ時間 (1 日覚醒時間に占めるオフ時間の平均割合、以下同様) とベースラインの 1 日平均%オフ時間の差は、表 12 のとおりであった。

表 12 : 1 日平均%オフ時間 (%) の変化

	プラセボ群 (N=113)	20 mg 群 (N=112)
ベースライン (平均値±標準偏差)	38.72±11.612	39.81±14.029
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	33.74±17.416	30.48±16.315
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-4.92 [-7.76, -2.08]	-9.49 [-12.43, -6.56]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	-4.57 [-8.55, -0.59]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a</sup>	—	p=0.025

a : 治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

b : 本薬群-プラセボ群

また、副次評価項目であるオン時の UPDRS partIII 合計スコアについては、ベースライン値 (平均値±標準偏差) はプラセボ群及び 20 mg 群で 22.8±11.13 及び 24.0±11.34 であり、最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値[95%信頼区間]<sup>\*</sup>は、-2.0[-3.5, -0.4] 及び-2.9 [-4.5, -1.3] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 75.7% (87/115 例)、20 mg 群 79.1% (91/115 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 13 に示す。

表 13 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=115)	20 mg 群 (N=115)
総発現割合	75.7 (87)	79.1 (91)
ジスキネジー	12.2 (14)	22.6 (26)
悪心	7.0 (8)	7.8 (9)
体重増加	7.0 (8)	7.8 (9)
頭部ふらふら感	3.5 (4)	7.8 (9)
パーキンソン病	6.1 (7)	7.0 (8)
関節痛	7.0 (8)	6.1 (7)
体重減少	2.6 (3)	6.1 (7)
振戦	2.6 (3)	5.2 (6)
便秘	0.9 (1)	5.2 (6)
事故	7.0 (8)	4.3 (5)
不眠症	5.2 (6)	0.9 (1)

% (例数)

死亡は、プラセボ群で 1 例 (突然死) 認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例 (肺性心、肺炎、心障害、冠動脈疾患・血腫)、20 mg 群で 4 例 (喘息、感染、尿路性敗血症、心不全) に認められ、プラセボ群の肺性心及び心障害並びに 20 mg 群の喘息及び心不全は治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な有

\* 治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出



害事象はプラセボ群の肺性心を除き、いずれも治験薬投与中止後又は投与継続中に軽快又は回復した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.1% (7/115 例)、20 mg 群 5.2% (6/115 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象はなかった。

## 2) 米国第Ⅲ相試験② (6002-US-018 試験、添付資料 5.3.5.1-10 (参考資料)、実施期間 2004 年 7 月～2005 年 11 月)

レボドパ/カルビドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 74 施設で実施された (目標被験者数: 各群 140 例、計 560 例)。

2～8 週間のスクリーニング期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 10、20 及び 40 mg 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、UKPDS brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上の患者とされた。

- ・ 改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が、オフ状態でステージ 2～4
- ・ レボドパ製剤での治療を 1 年以上継続しており、少なくとも治験薬投与前 4 週間以上にわたってレボドパ製剤を含む抗パーキンソン病薬の処方内容に変更がない
- ・ レボドパを 1 日 3 回以上服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる
- ・ 治験薬投与開始前に作成された 2 日分の症状日誌で 1 日平均オフ時間が 180 分以上である

なお、レボドパ及び他の抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、治験期間中に用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。

無作為化された 610 例 (プラセボ群 154 例、10 mg 群 155 例、20 mg 群 149 例、40 mg 群 152 例、以下同順) のうち、5 例 (3 例、2 例、0 例、0 例) を除く 605 例に治験薬が投与されたため、605 例が安全性解析対象集団とされた。また、ベースライン (治験薬投与開始前、以下同様) と少なくとも 1 回以上治験薬投与後の症状日誌のデータのある 584 例 (146 例、149 例、144 例、145 例) が ITT 解析対象集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は、68 例 (14 例、19 例、18 例、17 例) であり、主な中止理由は、有害事象 43 例 (7 例、6 例、15 例、15 例) 及び同意撤回 10 例 (3 例、5 例、1 例、1 例) であった。

安全性解析対象集団におけるベースラインの 1 日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群 652.4 mg、10 mg 群 697.1 mg、20 mg 群 577.2 mg、40 mg 群 623.7 mg であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時 (LOCF) での 1 日平均%オフ時間とベースラインの 1 日平均%オフ時間の差は、表 14 のとおりであった。

表 14 : 1 日平均%オフ時間 (%) の変化

	プラセボ群 (N=146)	10 mg 群 (N=149)	20 mg 群 (N=144)	40 mg 群 (N=145)
ベースライン (平均値±標準偏差)	39.76±11.484	39.50±11.714	39.66±12.461	41.78±13.127
最終評価時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	32.18±15.483	33.84±16.999	33.55±18.692	32.70±18.101
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-8.31 [-10.85, -5.78]	-6.52 [-9.03, -4.01]	-6.81 [-9.37, -4.26]	-8.97 [-11.51, -6.44]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	1.79 [-1.73, 5.31]	1.50 [-2.05, 5.05]	-0.66 [-4.21, 2.88]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a,c</sup>	—	p=0.319	p=0.408	p=0.714

a : 治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

b : 本薬群-プラセボ群、c : 閉検定手順 (40 mg 群とプラセボ群の比較及び 20 mg 群とプラセボ群の比較でいずれも有意差が認められなかったためその段階で閉検定手順は中止された。10 mg 群とプラセボ群の比較の p 値は参考として記載。)

また、副次評価項目であるオン時の UPDRS partIII 合計スコアについては、ベースライン値 (平均値±標準偏差、以下同様) はプラセボ群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群で 22.6±11.74、21.3±11.19、22.4±11.18、及び 22.0±11.44 であり、最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間]<sup>\*</sup>は、-0.7 [-2.0, 0.6]、-1.2 [-2.5, 0.1]、-0.7 [-2.1, 0.6] 及び -2.8 [-4.1, -1.4] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 76.2% (115/151 例)、10 mg 群 82.4% (126/153 例)、20 mg 群 83.9% (125/149 例)、40 mg 群 84.2% (128/152 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 15 に示す。

表 15 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=151)	10 mg 群 (N=153)	20 mg 群 (N=149)	40 mg 群 (N=152)
総発現割合	76.2 (115)	82.4 (126)	83.9 (125)	84.2 (128)
ジスキネジー	19.2 (29)	21.6 (33)	16.8 (25)	26.3 (40)
不眠症	7.3 (11)	6.5 (10)	7.4 (11)	10.5 (16)
悪心	6.0 (9)	7.2 (11)	4.7 (7)	7.9 (12)
便秘	4.0 (6)	6.5 (10)	7.4 (11)	7.2 (11)
頭部ふらふら感	3.3 (5)	5.2 (8)	4.0 (6)	7.2 (11)
頭痛	4.6 (7)	4.6 (7)	4.0 (6)	7.2 (11)
事故	6.0 (9)	5.9 (9)	6.0 (9)	6.6 (10)
関節痛	6.0 (9)	7.8 (12)	2.7 (4)	5.9 (9)
体重減少	1.3 (2)	3.3 (5)	2.7 (4)	5.9 (9)
幻覚	1.3 (2)	1.3 (2)	2.0 (3)	5.9 (9)
上気道感染	3.3 (5)	2.6 (4)	2.0 (3)	5.3 (8)
パーキンソン病	5.3 (8)	11.1 (17)	6.0 (9)	4.6 (7)
疲労	4.6 (7)	3.9 (6)	6.7 (10)	3.9 (6)
振戦	5.3 (8)	3.9 (6)	2.0 (3)	0.7 (1)

% (例数)

\* 治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

死亡はプラセボ群で1例（心肺停止・腸間膜閉塞・腸壊疽）、10 mg 群で1例（心原性ショック）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.0%（6/151 例）、10 mg 群 3.9%（6/153 例）、20 mg 群 6.0%（9/149 例）、40 mg 群 5.3%（8/152 例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、事故（プラセボ群 0 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 0 例、40 mg 群 2 例、以下同順）、尿路感染（0 例、0 例、2 例、0 例）であり、10 mg 群の事故は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は「後遺症」であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.0%（6/151 例）、10 mg 群 3.9%（6/153 例）、20 mg 群 10.1%（15/149 例）、40 mg 群 9.2%（14/152 例）であり、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象はパーキンソン病（2 例、2 例、1 例、1 例）、ジスキネジー（1 例、0 例、0 例、3 例）であった。

### 3) 欧州第Ⅲ相試験（6002-EU-007 試験、添付資料 5.3.5.1-11（参考資料）、実施期間 2004 年 11 月～2005 年 10 月）

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者における本薬又はエンタカポンの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 59 施設で実施された（目標被験者数：各群 135 例、計 405 例）。

2 週間のスクリーニング期の後、16 週間の二重盲検期に本薬 40 mg、エンタカポン 200 mg 又はプラセボが経口投与された。なお、本薬群ではレボドパ製剤の1日の最初の投与時に本薬 40 mg が投与され、その後のレボドパ製剤投与時にはプラセボが投与された。

主な選択基準は、UKPDS brain bank の診断基準に基づきパーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上の患者とされた。

- ・ 改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が、オフ状態でステージ 2～4
- ・ レボドパ製剤での治療を 1 年以上継続しており、少なくとも治験薬投与前 4 週間以上にわたってレボドパ製剤を含む抗パーキンソン病薬の処方内容に変更がない
- ・ レボドパを 1 日 3 回以上服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる
- ・ 治験薬投与開始前に作成された 2 日分の症状日誌で 1 日平均オフ時間が 180 分以上であり、1 日誌あたり 4 項目以上の不適切の記載がない

なお、レボドパ製剤は二重盲検期の 4 週目までは用量調節が可能とされ、他の抗パーキンソン病薬については、二重盲検期の 4 週目までは、レボドパ製剤の投与により症状がコントロールされない場合や関連する有害事象が発現した場合は用量の調節、中止、他の薬剤の追加が可能とされた。

無作為化された 464 例（プラセボ群 152 例、本薬 40 mg 群 159 例、エンタカポン群 153 例、以下同順）の全例に治験薬が投与されたため、464 例が安全性解析対象集団とされた。また、ベースライン（治験薬投与開始前、以下同様）と少なくとも 1 回以上治験薬投与後の症状日誌のデータのある 455 例（151 例、158 例、146 例）が ITT 解析対象集団とされ、主要な有効性

解析対象集団とされた。中止例は、54例（19例、12例、23例）であり、主な中止理由は、有害事象27例（10例、7例、10例）及び同意撤回11例（3例、2例、6例）であった。

安全性解析対象集団におけるベースラインの1日のレボドパ用量の平均値は、プラセボ群649.9 mg、本薬40 mg群608.0 mg、エンタカポン群635.4 mgであった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時（LOCF）での1日平均%オフ時間とベースラインの1日平均%オフ時間の差は、表16のとおりであった。

表16：1日平均%オフ時間（%）の変化

	プラセボ群 (N=151)	本薬40 mg 群 (N=158)	エンタカポン群 (N=146)
ベースライン (平均値±標準偏差)	41.49±12.257	38.61±11.625	40.05±13.423
最終評価時（LOCF） (平均値±標準偏差)	36.73±17.311	34.30±16.095	32.63±17.741
変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	-4.53 [-7.02, 2.04]	-5.14 [-7.58, -2.69]	-7.82 [-10.34, -5.30]
変化量のプラセボとの差 <sup>b</sup> (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) <sup>a</sup>	—	-0.61 [-4.05, 2.83]	-3.29 [-6.77, 0.19]
変化量のプラセボとの比較における p 値 <sup>a</sup>	—	p=0.729	p=0.064

a：治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

b：本薬群-プラセボ群

また、副次評価項目であるオン時のUPDRS partIII合計スコアについては、ベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）はプラセボ群、本薬40 mg群及びエンタカポン群で27.5±12.41、27.4±11.35及び27.7±11.83であり、最終評価時（LOCF）におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間]<sup>\*</sup>は、-3.0 [-4.2, -1.8]、-4.6 [-5.8, -3.4]及び-4.8 [-6.0, -3.5]であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群63.8%（97/152例）、本薬40 mg群64.8%（103/159例）、エンタカポン群66.0%（101/153例）であった。いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象を表17に示す。

<sup>\*</sup> 治験責任医師及び投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出

表 17：いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=152)	本薬 40 mg 群 (N=159)	エンタカポン群 (N=153)
総発現割合	63.8 (97)	64.8 (103)	66.0 (101)
ジスキネジー	7.2 (11)	13.8 (22)	13.1 (20)
振戦	4.6 (7)	6.3 (10)	3.3 (5)
背部痛	2.6 (4)	6.3 (10)	2.6 (4)
パーキンソン病	11.2 (17)	5.7 (9)	7.2 (11)
頭痛	2.0 (3)	5.7 (9)	3.9 (6)
便秘	4.6 (7)	5.0 (8)	7.8 (12)
関節痛	2.6 (4)	5.0 (8)	5.2 (8)
悪心	4.6 (7)	3.8 (6)	8.5 (13)
不眠症	3.9 (6)	3.8 (6)	5.9 (9)
体重減少	5.3 (8)	3.1 (5)	9.8 (15)
頭部ふらふら感	5.3 (8)	2.5 (4)	3.3 (5)

% (例数)

死亡はプラセボ群で1例（肺炎・筋固縮）、エンタカポン群で2例（急性呼吸窮迫症候群、熱射病）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.3% (5/152 例)、本薬 40 mg 群 3.1% (5/159 例)、エンタカポン群 2.6% (4/153 例) であり、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.6% (10/152 例)、本薬 40 mg 群 4.4% (7/159 例)、エンタカポン群 6.5% (10/153 例) であり、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象はジスキネジー（1例、1例、2例）、パーキンソン病（3例、0例、0例）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臨床的位置付けについて、投与対象となる患者層、期待できる本薬の有用性、既存の抗パーキンソン病薬との使い分けや併用の要否も含めて説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相試験（6002-0608試験）及び国内第Ⅲ相試験（6002-009試験）では、改訂版Hoehn & Yahr重症度分類ステージ2～4で1日のオフ時間が2時間以上のパーキンソン病患者のうち、確実に1日のうちに何度もオンとオフを繰り返すウェアリングオフ現象を発現している患者を選択するためにレボドパ/DCI合剤が1日3回以上かつ300 mg/日以上投与されている患者を対象とした。臨床試験の結果、主要評価項目である1日平均オフ時間の減少で有効性を検証できたこと、副次評価項目において苦痛に感じるジスキネジーのないオン時間の増加が示されたことから、本薬の投与対象となる患者層は、レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を有するパーキンソン病患者であり、当該患者においてオフ時間の減少と患者にとって有益なオン時間の増加という臨床的に高い有用性が期待できると考える。また、国内プラセボ対照比較試験（6002-0406試験、6002-0608試験、6002-009試験、以下同様）の併合解析における1日平均オフ時間の変化を、併用した抗パーキンソン病薬の組合せ別に解析したところ、併用薬の

いずれの組合せの部分集団でも、本薬投与群の1日平均オフ時間の減少効果はプラセボ群を上回っていた。このことから、本薬は既存の抗パーキンソン病薬の種類や併用の組合せによらず効果を発揮すると考えられる。一方、安全性については、パーキンソン病患者を対象とした国内4試験（6002-0406試験、6002-0608試験、6002-009試験、6002-010試験、以下同様）で認められた主な有害事象はジスキネジー、便秘、幻視、体重減少、悪心等であった。これらの有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、抗パーキンソン病薬の組合せや種類によらず、本薬を投与した際に臨床上大きな問題となる有害事象は認められなかった。

以上より、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用という新たな作用機序を有する本薬は、運動合併症を有するパーキンソン病において、既存薬との併用の組合せによらず、有効かつ安全に使用可能であり、パーキンソン病の薬物治療における新たな選択肢として有用であると考えられる。また、本薬の用法は1日1回投与であり、レボドパ含有製剤と同じタイミングでの併用及び頻回の用量調整は不要であることから、高い服薬コンプライアンスも期待できる。

既存の抗パーキンソン病薬との使い分けについては、日本神経学会の「パーキンソン病治療ガイドライン2011」において推奨されている治療アルゴリズムによると、ウェアリングオフに対する治療としては、レボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストによるドパミン作動性療法の最適化を行った上で、改善がみられない場合はエンタカポン、セレギリン、ゾニサミドによる治療を行うこととしている。以下にこれら既存の抗パーキンソン病薬の特徴及び問題点について記載する。

エンタカポンは、本薬と同様にウェアリングオフ現象の改善効果が示されているが、オン時の運動能力改善（UPDRS part III スコアの改善）効果は明確には示されていない。また、1日投与回数が多くなると、夕方になるにつれてL-DOPAのピーク濃度（peak dose）が上昇し、ジスキネジー、精神症状の増悪、消化器症状の副作用が発現しやすくなることが懸念される。さらに、エンタカポンは頻回投与、用量調整が必要で、患者に対して負担がかかることが問題となっている。

セレギリンは、オフ時の症状改善は示されているが、オフ時間の減少効果については明確には示されていない。安全性について、セレギリンは中枢作用による脳内ドパミン濃度を上昇させるため、L-DOPAのピーク濃度ジスキネジー（peak dose dyskinesia）が出現・増悪しやすく、ジスキネジーを有する場合は使用を避けるべきとされている。また、パーキンソン病患者で服用が想定される抗うつ薬との併用が禁忌となっている。

ゾニサミドは、承認用量である25 mgで運動能力改善（UPDRS part III スコアの改善）効果は示されているが、オフ時間の減少効果は示されていない。

以上に示したウェアリングオフの治療において用いられる既存の抗パーキンソン病薬の特徴や問題点を踏まえると、ウェアリングオフの治療で重要と考えられるオフ時間の減少効果が示された本薬は、オフ時の症状改善にとどまるセレギリンやオフ時間の減少効果が示されていないゾニサミドよりも優先的に使用されるべきであると考えられる。また、エンタカポンは本薬と同様にオフ時間の減少効果が示されているが、本薬においては更にオン時の運動能力の改善効果も得ることが可能であると考えられる。安全性については、本薬の主な副作用はジスキネジーであったが、そのほとんどは軽度又は中等度であった。また、エンタカポンやセレギリンはドパミン系の副作用を増強するが、非ドパミン系である本薬はドパミン系の副作用が問題となっている患者に対しても安全に使うことのできる薬剤であると考えられる。さらに、上述したように臨床試験において本薬の有効性及び安全性は既存の抗パーキンソン病薬との併用の有無で大きな違いはなかった。した

がって、本薬は、レボドパ含有製剤が併用され、運動合併症に対して未治療の段階から、他の抗パーキンソン病薬が1剤以上併用されている段階に至るまで幅広く使用できる薬剤と考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬に期待される有効性として、オフ時間の減少効果が示されたことに加え、オン時の運動機能改善効果が示されたことも主張しているが、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験はいずれもレボドパ含有製剤を併用し、運動合併症の中でもウェアリングオフ現象が発現している患者を対象としており、これらの臨床試験の主要評価項目はいずれもオフ時間の変化量であったことを踏まえると、本薬の投与対象及び主として期待される有効性は、「レボドパ含有製剤を服用中でウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者」における「オフ時間の減少（ウェアリングオフ現象の改善）」であると考えられる。

本薬の臨床試験において、ウェアリングオフ現象に対して用いられる既存の抗パーキンソン病薬を併用する患者も含めて有効性及び安全性が検討され、併用薬の種類や数に大きな影響を受けないと判断できることから、レボドパ含有製剤を服用しウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病では、本薬はレボドパ単独又はレボドパに加えて他の抗パーキンソン病薬が1剤以上併用された状況でも使用可能な薬剤であると考えられる。また、パーキンソン病の薬物治療において、本薬は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬という既存薬とは異なる作用機序を有する新たな治療の選択肢となり得ると考えられる。

しかしながら、ウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病の治療においてセレギリンやゾニサミドよりも優先的に使用されるべきであるとの申請者の主張については、本薬も含め抗パーキンソン病薬はそれぞれの有効性及び安全性プロファイル、並びに患者の状態等を踏まえて適切な薬剤が選択されるべきであると考えられるため、既存の薬剤よりも優先して本薬を使用するという位置付けにはならないと考える。本薬の臨床的位置付けについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

## (2) 有効性について

### 1) ウェアリングオフ現象に対する効果

#### ①試験間の結果の相違について

機構は、海外プラセボ対照臨床試験（6002-US-005試験\*、6002-US-006試験\*、6002-US-013試験、6002-US-018試験、6002-EU-007試験、以下同様）で主要評価項目とされたオフ時間の減少において本薬の一貫した有効性が示されなかった原因について、各試験間の試験デザインや被験者背景の異同等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。検証的試験として実施された5つの海外プラセボ対照臨床試験のうち、6002-US-005試験、6002-US-006試験及び6002-US-013試験では主要評価項目において本薬の有効性が示されたが、6002-US-018試験及び6002-EU-007試験では本薬の有効性が検証されなかった。6002-EU-007試験では、エンタカポン群でのプラセボ群に対する有意差が示されておらず、試験の内部妥当性が証明できなかったことから、この試験結果を解釈すること自体が難しいと考える。その原因として、本試験は欧州、南米、インド、ロシ

\* レボドパ/カルビドパで治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考資料）

ア等を含めた14カ国を含む国際共同治験として実施されたため、多国間にわたる医療環境の違いや言語の違い等の影響による施設間差（1日平均オフ時間の変化における施設と投与群の交互作用のp値は0.037）を制御できなかったことが挙げられる。6002-US-018試験については、プラセボ群で、1日平均オフ時間の変化において他の4試験のプラセボ群（-0.86~-0.60時間）に比べて非常に大きな変化（-1.42時間）が認められており、本薬の有効性を十分に検出できなかったと考えている。6002-US-018試験のプラセボ群で大きな1日平均オフ時間の変化がみられた要因について検討した結果、本薬群に割付けられる可能性が75%と高かった等プラセボ効果が強く発現する可能性のある条件が揃っていたこと、及び1日平均オフ時間のベースライン値が他の4試験と比べて高かったこと等が影響した可能性が推察されたが、明確な原因の特定には至らなかった。

機構は、本薬のオフ時間減少効果について、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と検証的試験として実施された海外2試験（6002-US-018試験、6002-EU-007試験）で異なる結果となった理由について、国内外の試験デザインや被験者背景の異同、並びに内因性及び外因性民族的要因の異同等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。6002-EU-007試験及び6002-US-018試験で本薬の有効性が示されなかった理由は、上述したとおり施設間差の影響やプラセボ群の挙動の違いと考えられた。次に、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と海外2試験（6002-US-018試験、6002-EU-007試験）の試験デザイン及び被験者背景を比較し、オフ時間の減少への影響について考察した。治験実施計画書を構成する主要部分（選択除外基準、評価項目等）は国内外の試験でほぼ共通の設定であったが、国内外の試験間での治験実施計画書の大きな違いとして、各評価時点で使用される症状日誌の評価数が挙げられる。国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では各来院日前7日間で評価したのに対して、海外試験では各来院日前で連続する2日間評価した。症状日誌は、国内での主要評価項目である1日平均オフ時間の変化及び海外での主要評価項目である1日平均%オフ時間の変化を計算するためのベースであり、日誌の評価数は平均値の精度に直接影響する。国内前期第Ⅱ相試験（6002-0406試験）では、海外試験と同様に連続する2日間の日誌を用いて評価していたが、全ての群を通じて被験者内でのオフ時間の変動幅が大きく、十分な精度で評価することが困難であると考えられた。この結果を踏まえて、以降の国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では患者日誌の評価数を2日間から7日間に変更し、個体内変動による影響が小さくなるよう試験デザインを改善した。患者日誌から得られるデータの精度を高めたことで、国内検証的試験で一貫して有効性を検証することができたと考えている。最後に、内因性及び外因性民族的要因について、オフ時間の減少への影響を考察した。内因性民族的要因については、日本人と外国人の本薬の薬物動態は類似していると考えられ、また、年齢や性別による薬物動態の大きな違いは認められなかった。外因性民族的要因については、1日あたりのレボドパ用量の平均が国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（416.2~425.5 mg/日）と比べて、6002-US-018試験及び6002-EU-007試験で高かった（623.7~639.9 mg/日）が、レボドパ/カルビドパとの薬物動態に関する薬物相互作用がほとんど起こらないこと、国内プラセボ対照比較試験でレボドパ用量（450 mg/日未満/以上）を因子とした部分集団解析の結果、一貫して本薬群の1日平均オフ時間の減少効果がプラセボ群を上回っていたことから、レボドパ用量の影響はないと考える。また、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある喫煙についても、喫煙ありの割合は非常に低く国内外で類似していたことから（国内後期第Ⅱ



相試験：7.8%、国内第Ⅲ相試験：5.5%、6002-US-018試験：4.5%、6002-EU-007試験：5.2%）、喫煙状況の影響は小さいものと考えている。なお、外因性民族的要因としてパーキンソン病の疫学、診断基準、治療指針については、国内外で大きな違いはない。以上より、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、国内外のオフ時間減少効果が異なる結果となった要因を特定できなかった。

機構は、以下のように考える。申請者の考察するように内因性及び外因性民族的要因、並びに患者背景や試験デザインでは国内外で大きな違いが認められなかったにもかかわらず、海外臨床試験においては、本薬のオフ時間減少効果に関して複数の試験を通じて一貫した成績が示されておらず、本薬の有効性は明確に示されなかった。しかしながら、国内臨床試験においては、海外臨床試験と比較し、症状日誌を用いた評価数を増やし、データの精度を高める工夫がなされていたことに加え、有効性が示されなかった6002-EU-007試験と比べ施設間差の影響を受けにくい実施体制であったと考えられることから、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては、海外臨床試験と比較して本薬のオフ時間減少効果がより正確に評価できた可能性がある。また、日本の開発においては、プラセボ対照並行群間比較試験が同様のデザインで2試験実施され、有効性の再現性も評価可能であることから、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠とし、本薬の有効性評価を行うことが適切と考える。

## ②臨床試験成績の臨床的意義について

申請者は、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における主要評価項目を1日平均オフ時間の変化量としたことの妥当性を以下のように説明した。本薬の国内開発にあたっては、先行していた海外第Ⅱ相試験（6002-US-005試験、6002-US-006試験）の結果から、ウェアリングオフ現象への治療効果が示唆されていたため、進行期（レボドパ併用）パーキンソン病患者を対象とし、ウェアリングオフ現象に対する治療効果を確認することとした。オフ時間は、ウェアリングオフ現象に対する効果を評価する上で最も直接的かつ重要と考え、また、既存の抗パーキンソン病薬の評価項目にも用いられていることから、国内臨床試験では主要評価項目として設定した。海外プラセボ対照臨床試験では、オフ時間合計量にその日の睡眠時間量（又は覚醒時間量）が影響する可能性が考えられたため、1日の覚醒時間におけるオフ時間の割合（1日平均%オフ時間）を主要評価項目に採用した。しかしながら、国内前期Ⅱ相試験（6002-0406試験）及び海外プラセボ対照臨床試験の結果から、本薬のエフェクトサイズ（本薬群とプラセボ群との差）は1日平均%オフ時間と1日平均オフ時間でほぼ同じであることが示されたこと、1日平均オフ時間の方が1日平均%オフ時間よりも臨床的な効果の大きさの解釈が容易であることから、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では主要評価項目を1日覚醒時間における平均オフ時間を設定した。

機構は、本薬の投与対象がウェアリングオフ現象を有する進行期パーキンソン病患者であり、当該患者におけるオフ時間の変化は国内外においてバリデートされた評価項目であることから主要評価項目の設定は妥当と考えるが、国内第Ⅲ相試験の最終評価時における1日平均オフ時間の変化のプラセボ群と本薬40 mg群との差（最小二乗平均値：-0.74時間）の臨床的意義について、国内第Ⅲ相試験で認められたプラセボ群と本薬40 mg群との差が試験計画時に想定していた「1時間」を下回った理由も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験計画当時、臨床的意義をもつ1日平均オフ時間の減少幅に関する統一した見解は存在しなかった。そのため、本薬の効果の大きさは、過去に国内外で実施され、試験デザインが国内第Ⅲ相試験と同様である米国第Ⅱ相試験（6002-US-005試験、プラセボ群と本薬40 mg群の差の最小二乗平均値：-1.1時間、標準偏差：2.5時間）と国内後期第Ⅱ相試験（プラセボ群と本薬40 mg群の差の最小二乗平均値：-0.9時間、標準偏差：2.2時間）の成績を参考に、本薬群とプラセボ群の群間差として1時間と見積った。国内第Ⅲ相試験の結果、1日平均オフ時間の変化におけるプラセボ群との差の最小二乗平均値は、本薬40 mg群で-0.74 [95%信頼区間：-1.27, -0.20] 時間であった。本試験結果が想定値を下回った明確な理由の特定は困難であったが、オフ時間の減少を評価した国内外の他の臨床試験成績では、いずれの試験も6002-US-005試験におけるエフェクトサイズを下回っていたことから、6002-US-005試験に基づき効果を見積もった国内第Ⅲ相試験では、本薬に期待される効果を過大に見積もっていた可能性が考えられる。

国内第Ⅲ相試験で示された本薬の有効性は試験計画時の見積もりより小さい可能性はあるものの、本薬40 mg群の1日平均オフ時間変化量のプラセボ群との差（-0.74時間）の臨床的意義については、以下のように考える。まず、臨床試験ではオフ時間は30分刻みの日誌で記録されているので、0.74時間減少することは、症状日誌の30分単位で1日1箇所から2箇所プラセボ群より多く、オフと記録していたところをオンと記録したことに相当する。また、副次評価項目の結果から、本薬投与により減少したオフ時間のほぼ全てが「苦痛を感じるジスキネジアなし」のオン時間（+0.81時間）という患者の有益な時間として置き換えられていることが示唆された。さらに、副次評価項目の一つである医師による治療効果の評価（CGI-I：臨床的全般評価改善度）において、「Much improved」以上に改善した被験者の割合は、プラセボ群10.7%（13/122例）、20 mg群20.8%（25/120例）、40 mg群28.7%（35/122例）であり、本薬群で高かった。なお、上記（1）で述べたように、本薬のオフ時間減少効果は、併用される抗パーキンソン病薬の種類や組合せに影響されない。したがって本薬は、オフ時間又はオフ症状を改善する他剤（エンタカポン、セレギリン、ゾニサミド）との併用時でも更なるオフ時間減少効果が得られると考える。以上より、国内第Ⅲ相試験で検証された本薬のオフ時間減少効果には臨床的に意義があると考えられる。

機構は、オフ時間の減少を目的に投与される既存薬であるエンタカポンと比較した本薬の有用性を踏まえ、本薬を臨床現場に提供することの意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。6002-EU-007試験において、本薬とエンタカポンが並行群間比較されているが、当該試験の目的は、本薬の有効性をエンタカポンとの直接比較ではなく、本薬とエンタカポンの有効性をそれぞれ「プラセボ」を対照に確認することであり、エンタカポン群は、本試験の内部妥当性を証明するために設定した。しかし、最終評価時における1日平均%オフ時間の変化でエンタカポン群のプラセボ群に対する有意差は示されなかった（ $p=0.064$ ）。この結果は、本試験の内部妥当性を証明するに至らなかったことを示しており、本試験の結果は慎重に解釈すべきと考える。よって、本試験では1日平均%オフ時間の減少値はエンタカポンよりも本薬で低い結果となったが、この試験から本薬とエンタカポンのオフ時間減少効果の優劣を論じることはできないと考える。一方、安全性については、本薬及びエンタカポンで高頻度に認められるジスキネジーの発現頻度は、両薬剤で同程度と考えられた。しかし、本薬のオフ時間減少効果はエンタカポンを始めとするオフ時間減

少効果を有する他のドパミン系抗パーキンソン病薬の併用下でも更なる効果が期待できること、下記2)の項で示すように本薬ではUPDRS partⅢ合計スコアを指標とした運動能力改善効果も認められていること、本薬は1日1回投与でありエンタカポンのようにレボドパ製剤と同時にかつ頻回に投与する必要がないという利便性も兼ね備えていることから、非ドパミン系のメカニズムを有する本薬はウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者の治療薬としてドパミン系薬剤であるエンタカポンでは得られない新たな有用性を提供し得る薬剤であると考ええる。

機構は、以下のように考える。検証的試験として実施された国内第Ⅲ相試験で認められた本薬20及び40 mg群の1日平均オフ時間の減少幅のプラセボ群との差はいずれも約0.7時間と試験計画時の見積もりより小さかったものの、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のいずれにおいても、1日平均オフ時間の変化量で本薬20及び40 mg群のプラセボ群に対する優越性が一貫して示されていること、オン時間変化量やCGI-I等の副次評価項目でも本薬の有効性を支持する結果が示されていることから、国内臨床試験成績で示された本薬のウェアリングオフ現象の改善効果は臨床的に意義のあるものと判断する。また、本薬とエンタカポンの有効性に関する位置関係を比較検討できるデータが得られていないものの、ウェアリングオフ現象の改善効果について、エンタカポン併用患者も含む国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において本薬のオフ時間減少効果が検証されたこと、部分集団解析結果からエンタカポンの併用の有無が本薬の有効性に影響を及ぼさないことが示唆されたことから、ウェアリングオフ現象を改善する新たな治療選択肢になり得るという点で臨床的意義はあると考える。なお、本薬の投与が1日1回であることにより利便性があるとの申請者の主張については、1日1回の服用がレボドパ含有製剤と同じタイミングで頻回に投与するよりも有用であることを示すデータはなく、本薬の薬理作用が本薬の治療効果にどのように寄与しているか十分に解明されていないことを踏まえると、本薬がエンタカポンでは得られない新たな有用性を提供し得るとまでは言えないと考える。

## 2) 運動機能改善効果

申請者は、本薬の運動機能改善効果について、以下のように説明した。国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においてUPDRS partⅢ合計スコアは副次評価項目として設定されており、国内後期第Ⅱ相試験におけるUPDRS partⅢ合計スコア変化量のプラセボ群との差は、本薬20及び40 mg群でいずれも-2.0 [-3.5, -0.4] (最小二乗平均値 [95%信頼区間]、以下同様)であり、国内第Ⅲ相試験におけるプラセボ群との差は、本薬20及び40 mg群で-0.9 [-2.3, 0.4] 及び-2.0 [-3.4, -0.7]であった。本薬20及び40 mgにおいてUPDRS partⅢ合計スコアの減少が認められ、40 mg群では、いずれの試験でもプラセボ群と比較して有意差が認められた。以上より、本薬は上記1)で示したオフ時間の減少効果に加え、オン状態において運動能力を改善することを示しており、オフ状態及びオン状態いずれにおいても効果を示す抗パーキンソン病薬として本薬は有用であると考ええる。

機構は、以下のように考える。UPDRS partⅢ合計スコアは副次評価項目であり、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は本薬の運動機能改善効果の検証を目的としてデザインされた試験ではなかったものの、本薬40 mgについては、UPDRS partⅢ合計スコアの減少についてプラセボに

対する優越性が一貫して示されていることから、本薬の投与対象であるウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者において、パーキンソン病の主症状である運動機能障害の改善も期待できると考える。一方、本薬20 mgについては、国内第Ⅲ相試験においてプラセボに対する優越性が示されていないことから、運動機能改善効果は明確には示されていないと考える。

### (3) 安全性について

#### 1) ジスキネジーについて

申請者は、国内臨床試験で認められたジスキネジーについて、以下のように説明した。パーキンソン病患者を対象とした国内4試験の本薬投与例において、ジスキネジーは最も多く発現した有害事象であったが(18.2%、118/649例)、認められたジスキネジーの多くは軽度であり、重症度が高度と判定された被験者はいなかった。また、国内プラセボ対照比較試験の併合解析における用量群別の発現割合は、プラセボ群3.3% (9/275例)、20 mg群11.4% (31/272例)、40 mg群10.1% (28/277例)であり、プラセボ群に比べて本薬群で発現割合が高かったが、20 mg群と40 mg群の間では差は認められなかった。さらに、本薬20及び40 mg投与時の各患者のAUC<sub>0-24</sub>をベイズ推定し、投与量毎に、ジスキネジーの発現の有無で層別して散布図で比較したところ、いずれの用量においてもジスキネジー発現時の曝露量に特筆すべき偏りはみられなかった。なお、安全性に影響を及ぼす外因性要因の影響を検討した部分集団解析結果において、エンタカポン併用ありの集団で併用なしの集団に比べジスキネジーの発現割合が高く、併用ありの患者で28.0% (59/211例)、併用なしの患者で13.5% (59/438例)であったが、併用ありの集団で認められたジスキネジーの多くは軽度であり、併用なしの被験者に比べて発現割合に大きな差は認められていないことから、エンタカポンの併用によって安全性の懸念が顕著に増すことはないと考えられた。

機構は、エンタカポン併用の有無別の検討について、投与群別の成績も示した上で、エンタカポン併用患者と非併用患者における本薬投与時のジスキネジーのリスクの違いの有無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。国内プラセボ対照比較試験の併合解析において、本薬群及びプラセボ群のジスキネジー発現割合をエンタカポンの併用有無別にみると、エンタカポン併用「あり」の場合は本薬群14.5% (25/172例)、プラセボ群0% (0/69例)、併用「なし」の場合は本薬群9.0% (34/377例)、プラセボ群4.4% (9/206例)であり、エンタカポン併用の有無にかかわらず、本薬群ではプラセボ群よりもジスキネジー発現割合が高かった。したがって、エンタカポンを併用しない場合にも本薬によってジスキネジーが発現し、エンタカポンを併用した場合には、さらに発現頻度が上昇すると考えられる。エンタカポンの併用の有無が本薬投与時のジスキネジー発現頻度に与える影響について考察するため、本薬とエンタカポンの併用有無別のジスキネジー発現割合について、さらにジスキネジー発現に影響すると考えられる本薬投与開始前のジスキネジーの有無<sup>\*</sup>別及びパーキンソン病罹病期間別(10年以下、10年超)に検討した結果、以下のことが示された。

<sup>\*</sup> プラセボ対照比較試験(6002-0406試験、6002-0608試験、6002-009試験)から本薬を投与された被験者においては観察期、長期投与試験(6002-010試験)から本薬を投与された被験者においては6002-009試験の観察期を「本薬投与開始前」とし、それぞれの期間に得られた症状日誌より分類した。

- ①本薬投与開始前のジスキネジー有無にかかわらず、エンタカポン併用なしの場合よりも併用ありの場合で本薬投与時にジスキネジーの発現割合が高かった。
- ②本薬開始前にジスキネジーがある場合は、エンタカポン併用の有無にかかわらず、ジスキネジーなしの場合よりもジスキネジー発現割合が高かった。
- ③パーキンソン病罹病期間が10年以下の層ではエンタカポン併用ありの場合は、エンタカポン併用なしの場合よりも本薬投与時にジスキネジー発現割合が高かったが、罹病期間が10年を超える層では、エンタカポン併用の有無で本薬投与時のジスキネジーの発現割合に違いはなかった。

この結果より、エンタカポン併用患者における本薬投与時のジスキネジー発現には、ウェアリングオフ治療の最適化によって、薬効がジスキネジー発現の閾値付近でコントロールされていることが影響していると考えられる。一方エンタカポンの併用の有無によらず、本薬投与前からジスキネジーを有している（ジスキネジー原性を獲得している）場合には本薬投与によってジスキネジーが発現しやすい状態になり、エンタカポン併用患者と同様にジスキネジー発現頻度が上昇する可能性があると考えられる。以上を踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に、ジスキネジーを有している患者では、本剤の投与によりジスキネジーを悪化させることがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与する必要がある旨記載し、注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。国内プラセボ対照比較試験では、いずれもプラセボ群と比較して本薬群でジスキネジーの発現頻度が高かったことから、非ドパミン系薬剤である本薬投与時においても、ジスキネジーの発現は注意すべきリスクと考える。しかしながら、パーキンソン病患者を対象とした国内4試験で認められたジスキネジーの重症度は、軽度又は中等度であったこと、ジスキネジーにより本薬の投与中止に至ったいずれの症例においても、中止後に回復が確認されていることを踏まえると、許容可能なリスクであると考え。また、ジスキネジーを合併している患者では本薬投与時に注意する旨添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当と考えるが、さらに、エンタカポンとの併用によりジスキネジーの発現頻度が高くなる点についても注視すべきであり、添付文書における注意喚起が必要と考える。ジスキネジーに関する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 2) 精神障害（幻覚・幻視等）について

申請者は、国内臨床試験で認められた精神障害（幻覚・幻視等）について、以下のように説明した。パーキンソン病患者を対象とした国内4試験の併合解析における本薬投与例で、重篤な有害事象として幻覚が0.5%（3/649例）、不安、譫妄、被害妄想が各0.3%（2/649例）、うつ病、幻視、不安障害が各0.2%（1/649例）認められた。精神障害はパーキンソン病の進行及び抗パーキンソン病薬の長期使用中に発現率が上昇するとの報告があり、症状のコントロールは容易ではないため、国内臨床試験で発現した精神障害については、使用上の注意の「重大な副作用」に記載し、注意喚起することとした。また、国内プラセボ対照比較試験の併合解析において、個々の有害事象の発現割合の比較では本薬20 mg群と40 mg群の間に大きな差は認められなかったが、「精神障害」（MedDRA/Jの器官別大分類）に属する有害事象の発現割合で比較すると、20 mg群及び40 mg群でそれぞれ5.5%（15/272例）及び10.1%（28/277例）であり、そ

のうち「他の重要な副作用」\*に該当したものについてもそれぞれ1.1%(3/272例)及び3.2%(9/277例)と40 mg群でやや高くなる傾向が認められた。なお、合併症又は既往歴に幻覚、幻視がなく、本薬投与により新たに幻覚、幻視が発現したと考えられる25例のうち、治験担当医師により幻覚、幻視が本薬投与以外の原因(原疾患、他の抗パーキンソン病薬等)による可能性が高いと判断された8例を除く17例について、発現した幻覚、幻視の内容を確認したところ、いずれも一般的にパーキンソン病患者に発現する幻覚、幻視と同様であり、本薬に特有の症状はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。発現頻度は高くないものの、国内臨床試験において重篤な有害事象として精神障害が認められていることから、「重大な副作用」に記載し、注意喚起するとしての申請者の対応は妥当と考える。また、本薬の用量依存的に精神障害の発現増加が示唆されていることから、40 mgで認められたリスクがベネフィットと比較して許容可能か否かについては、「(5)用法・用量について」の項で引き続き検討する。添付文書における注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 3) ドパミン系薬剤で注意喚起されている有害事象について

#### ①衝動制御障害

機構は、国内臨床試験において本薬の副作用として衝動制御障害が認められていることから、衝動制御障害について添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。パーキンソン病患者を対象とした国内4試験において、本薬の副作用として1例に衝動制御障害(ギャンブリング及び興奮状態)が認められている。しかし、治験責任医師の見解は「ドパミン作動薬によるものと推定されるが本剤の加担を否定できない。」であり、併用薬であるドパミン作動薬が事象発現に影響を及ぼした可能性が強く疑われる症例であった。臨床試験からの衝動制御障害の報告は1件のみであること、さらに本薬以外の要因が強く疑われる症例であることから、製造販売後の情報収集において、本薬による衝動制御障害の発現件数が増加した場合には、追加の安全性監視計画を検討することで対応可能と考える。したがって、現時点で添付文書の「重要な基本的注意」の項での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない衝動制御障害が1例認められているものの、添付文書(案)の「重大な副作用」の項においては衝動制御障害が記載され、注意喚起されていること、本薬がドパミン系薬剤の作用を直接増強する証拠は現時点ではないこと、レボドパ製剤投与中の患者で衝動制御障害に注意すべきであることはパーキンソン病治療において既に周知されていることを踏まえると、更なる本薬の添付文書での注意喚起は現時点で不要とし、製造販売後の情報を踏まえ、追加の対応を検討するとしての申請者の説明は受け入れ可能と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

\* 治験薬の処置が「中止」、「減量」、「増量」、「中断(休業)」又はその他の処置が「抗パーキンソン病薬の減量」であった非重篤な副作用

## ②突発的睡眠、起立性低血圧、傾眠、めまい等

機構は、国内臨床試験において本薬の副作用として突発的睡眠、起立性低血圧、傾眠、めまい等がみられていることから、添付文書において危険を伴う作業に従事させない旨注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。自動車運転及び機械操作に対する影響を及ぼす可能性のある副作用として、パーキンソン病患者を対象とした国内4試験の併合解析では、突発的睡眠、睡眠発作及び意識消失が各1例（0.2%）、失神が3例（0.5%）に認められた。いずれの事象も発現被験者数が少なく、重症度も軽度又は中等度であり、本薬がこれらの事象を誘発した根拠は明確ではないものの、上記副作用以外にも、傾眠が18例（2.8%）、起立性低血圧が8例（1.2%）、めまい（体位性めまい、浮動性めまい、回転性めまい）が合計11例（1.7%）に認められたこと、また、これらの副作用が、自動車の運転、機械の操作等、危険を伴う作業に対して、影響を及ぼす可能性は否定できないことから、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に、「前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等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、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。」と記載し、注意喚起することとする。

機構は、申請者の対応は妥当と考える。

## 4) 肝機能障害患者における投与について

機構は、中等度の肝機能障害患者における本薬の曝露量は健康成人の約3倍であると推定されていること（「4. (ii) <審査の概要> (2) 肝機能低下患者での薬物動態について」の項参照）、日本人においては本薬80 mg反復投与時までの安全性しか確認されていないこと、本薬の用量依存的に精神障害発現のリスクが増加することが示されていることから、国内外の肝機能障害患者に本薬を投与したときの安全性に関する情報を示した上で、肝機能障害患者において、その障害の程度によっては禁忌とする、あるいは本薬の用量調節を行うといった対処の必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験においては、除外基準に基づき臨床的に問題となる肝機能障害を有する被験者は参加していなかった。国内プラセボ対照比較試験において、被験者背景から肝機能障害に関連する疾患を合併している被験者を抽出し、本薬20 mg又は40 mgを服用していた被験者25例（20 mg：11例、40 mg：14例、以下同順）について、安全性に関する情報を検討したが、重篤な副作用は発現しておらず、肝機能障害の程度毎の比較でも特筆すべき差は認められなかった。しかしながら、被験者数が少なく、臨床上問題となる肝機能障害の患者は含まれていないことから、用量調節等の対処の必要性については、結論付けることができなかった。したがって、本薬の曝露量で推定されるベネフィットとリスクから、中等度の肝機能障害患者における本薬の用量調節の必要性及び重度の肝機能障害患者における本薬の投与について検討した。

### ①中等度の肝機能障害

中等度の肝機能障害患者では、上述のとおり本薬の曝露量が健康成人の約3倍になることが推定されており、これらの患者の20～40 mgの服用時の曝露量は、健康成人の60～120 mg服用相当になると推定される。本薬の有効性は、国内の臨床試験結果より、20及び40 mgで

オフ時間の減少効果が、さらに40 mgではUPDRS partⅢスコアの改善効果が確認された。一方、海外の臨床試験では20、40及び60 mgでオフ時間の減少効果が検討されており、その効果に用量相関はなかった。中等度の肝機能障害患者に本薬20 mgが投与された場合、その曝露量からオフ時間の減少効果とUPDRS partⅢ（運動能力）改善効果が得られると推察され、40 mgへの増量に伴う更なるベネフィットは期待できないと考える。よって、中等度の肝機能障害患者では、有効性の観点から40 mgへの増量の必要性はないと考えた。一方、安全性においては、「(3) 2) 精神障害 (幻覚・幻視等) について」の項で示したとおり、「精神障害」の発現リスクは20 mgに比べ40 mgで増加することが示唆されている。したがって、中等度の肝機能障害患者が20 mgを服用した場合、60 mg相当の曝露量になるため、発現リスクはさらに高くなることが懸念される。しかしながら、海外プラセボ対照臨床試験において、投与量別に精神障害の発現状況を確認したところ、40 mgで16.8% (74/440例)、60 mgで18.1% (28/155例) であり、40 mgと60 mgで発現割合に大きな差はなかった。以上より、中等度の肝機能障害患者では、20 mgの投与でこれまで確認された本薬の効果が期待でき、安全性上のリスクは許容できる範囲であると判断できるため、リスク・ベネフィットバランスを考慮し、添付文書（案）の「用法及び用量に関する使用上の注意」の項において、中等度の肝障害のある患者では、1日1回20 mgを上限とする旨注意喚起することとする。

## ②重度の肝機能障害

重度の肝機能障害患者における本薬の曝露量は、中等度の肝機能障害患者での曝露量を上回る可能性が考えられ、20 mgを服用した場合、健康成人における60 mg以上相当の曝露量になる可能性がある。本薬により期待される有効性は、上述のように、国内外において60 mgまでは検討されているが、60 mgの曝露量を超えたときの効果を検討したデータはない。安全性については、海外の臨床試験結果より、本薬120 mg投与時にジスキネジー、幻覚及び激越が認められたという報告があったこと、国内臨床試験においても精神障害については投与量の増加に伴い発現リスクがやや高くなることが示唆されていることから、重度の肝機能障害患者においては、20 mgの服用時でも、上述のリスクの増加やこれら以外の副作用の発現率がさらに高くなる可能性、これまで報告されていない新たな副作用が発現する可能性が考えられる。なお、重度の肝機能障害患者に対しては、既存のパーキンソン病（エンタカポン、ゾニサミド、セレギリン）を使用することが可能であり、本薬を使用できなかった場合でも、これらの治療薬を選択することができる。以上より、添付文書（案）において、重度の肝機能障害患者は、本薬の投与を「禁忌」とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬は主に肝代謝により体内から消失し、中等度の肝機能障害患者においては20 mg投与時でも肝機能正常な場合の40 mg投与時の曝露量を超えると考えられること、有効性の面から本薬を40 mgを超えて投与することのメリットは明確でなく、一方で安全性の面からは投与量の増加に伴うリスクの増加が示唆されていることから、リスク・ベネフィットバランスを考慮し、中等度の肝機能障害患者における用量の上限を20 mgとする申請者の対応は、妥当と考える。また、重度の肝機能障害患者では、本薬の投与経験がなく安全性が不明であり、中等度の肝機能障害患者以上に曝露量が増加する可能性が否定できないことから、本薬を「禁忌」とする申請者の対応も妥当と考える。肝機能障害に関する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。



#### (4) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果の「運動合併症を併発するパーキンソン病」には、本薬の有効性が検討されていないジスキネジーのみを有し明確なオフ症状を有しないような本薬投与が適切でない患者が投与対象となる可能性があると考え、国内第Ⅲ相試験で主要評価項目とされ、有効性が検証されたのはオフ時間の変化量であることを踏まえ、効能・効果を再度検討するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、本薬の効能・効果は「レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病」とすると回答した。

機構は、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではレボドパ/DCI合剤を1日3回以上、かつ1日300 mg以上服用している患者を対象としたことを踏まえ、本薬の投与対象にレボドパ服用量に関する具体的な規定（制限）を設けること等も含め、レボドパ製剤（又はドパミンアゴニスト）での治療が最適化されているにもかかわらず明確なウェアリングオフ現象を有し、本薬の有効性が期待できる患者を適切に選択できるよう、「効能・効果に関連する使用上の注意」において注意喚起する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、より明確にウェアリングオフ現象を発現している患者を選択するために、レボドパ/DCI合剤が1日3回以上かつ1日300 mg以上投与されている患者を対象とした。しかし、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」では、患者背景によってはドパミンアゴニストをレボドパ含有製剤より早期に使用することも推奨されているため、実臨床ではレボドパ含有製剤の投与量が1日300 mg未満の患者でもウェアリングオフ現象を有している場合も想定される。したがって、本薬の投与対象についてはレボドパ服用量に関する具体的な規定（制限）は設定せず、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、レボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストで治療の最適化を行っても、ウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用する旨記載し、注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における投与対象及び本薬に期待される有効性を踏まえ、「効能・効果」を「レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病」と変更し、さらに「効能・効果に関連する使用上の注意」を新たに設け、本剤の投与対象をより明確にする申請者の対応は妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量について

申請者は、申請時用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。臨床薬理試験の結果、本薬20～80 mgを反復投与したときの $t_{1/2}$ は51.1～75.0時間であったことから、1日1回投与で薬効が期待できると考え、パーキンソン病を対象とした国内4試験はいずれも1日1回投与で実施した。また、国内前期Ⅱ相試験（6002-0406試験）実施前に、海外後期Ⅱ相試験（6005-US-005試験）で40 mgの有効性及び安全性が確認されていたことから、40 mgを検討用量とし、さらに低用量群として、それまでの海外の臨床試験データから推定された至適用量20～40 mgの下限値である20 mgを設定した。国内前期Ⅱ相試験以降の国内臨床試験においても20及び40 mgを検討用量とし、国内プラセボ対照比較試験の併合解析の結果、最終評価時における観察期からの1日平均オフ時間変化量の、プラセボ群の最小二乗平均値〔95%信頼区間〕との差は、20 mg群及び40 mg

群で-0.61 [-1.00, -0.23] 時間及び-0.79 [-1.16, -0.41] 時間であり、いずれの用量でもプラセボに対する有意差が認められたが、用量間に大きな差は認められなかった。しかしながら、国内長期投与試験（6002-010試験）の用量調整期では、20 mgで投与開始し、投与開始4週目に増量基準を満たした場合40 mgへの増量を可能としており、本薬40 mgを選択した被験者が55.2%（160/290例）存在したこと、8週目の1日平均オフ時間が4週目と比較して1時間以上改善した被験者の割合は、40 mg増量例で30.0%（48/160例）と20 mg維持例の13.8%（18/130例）と高かったことから、患者によってオフ時間減少効果が不十分である場合には40 mgに増量することが妥当と考えた。なお、海外臨床試験から、40 mgを超える用量では本薬の有効性は概ね頭打ちになると推察されており、さらに60 mgでは悪心等の有害事象の発現頻度が20～40 mgと比べて明らかに増加することが示されている。

機構は、本薬20 mgと40 mgの関係について、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主要評価項目であるオフ時間変化量における本薬20 mgと40 mgの効果は、最終評価時及びそれ以前の評価時期のいずれにおいても同程度であること（図2及び3参照）、国内長期投与試験における20 mg維持例と40 mgへの増量例では、非盲検下であることや患者背景の違いにより適切な比較ができるとは言い難いことから、本薬20 mgを上回る40 mgのオフ時間減少効果が示唆されているとは言えないと考える。また、本薬は20 mg投与時と比較して40 mg投与時に精神障害のリスクが増加することが示唆されていること（「(3) 2) 精神障害 (幻覚・幻視等) について」の項参照)を踏まえると、40 mgを用法・用量に含めるのであれば、どのような患者であれば本薬40 mg投与によるベネフィットが得られるのかを明確にする必要がある。以上を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量の妥当性を改めて説明するとともに、適切な注意喚起について説明するよう求めた。

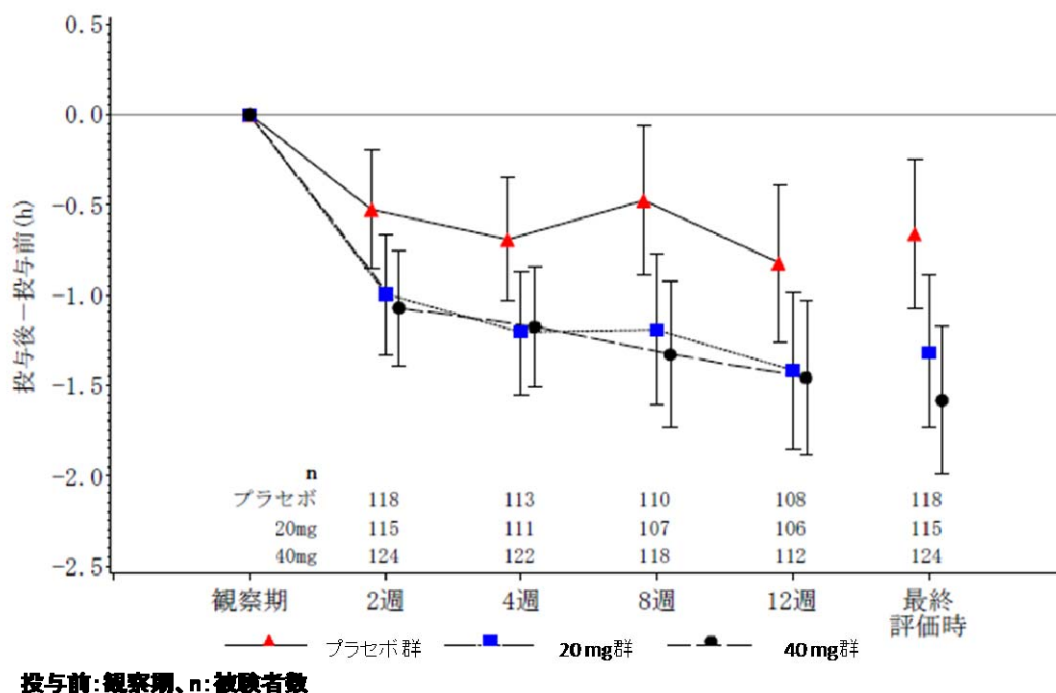
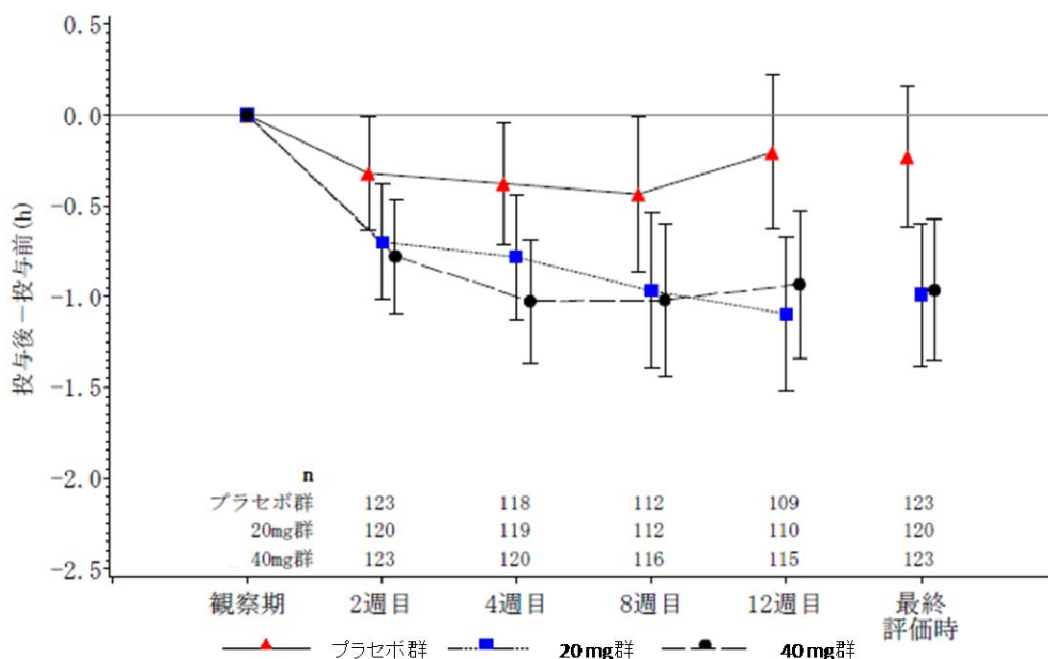


図2：国内後期第Ⅱ相試験におけるオフ時間変化の推移（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）  
（添付資料5.3.5.1-3 図11.4.1.1-1一部改変）



投与前:観測期、n:被験者数

図3：国内第Ⅲ相試験におけるオフ時間変化の推移（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）  
（添付資料5.3.5.1-5 図11.4.1.1.1-1一部改変）

申請者は、以下のように回答した。国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果から、本薬のオフ時間減少効果は、20 mgと40 mgで同程度であり、オフ時間減少効果に関して本薬を40 mgに増量する臨床的な有用性は明確ではないと考える。一方、安全性については、上述のとおり、国内プラセボ対照比較試験の併合解析において、個々の有害事象の発現割合の比較では本薬20 mg群と40 mg群の間に大きな差は認められなかったものの、精神障害の発現割合は40 mg群で20 mg群と比べてやや増加する傾向が認められた。以上より、本薬の推奨用量としては、低用量の1日1回20 mgが妥当であると考ええる。

しかしながら、本薬の投与対象であるウェアリングオフ現象を併発するパーキンソン病患者では、オフ時間の減少だけでなく、オン状態の運動能力の改善が必要な患者が存在することも考慮すべきと考える。本薬40 mgでは、オン時のUPDRS partⅢ合計スコア改善効果（運動能力改善効果）が国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で再現されたことから、ウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病に対してオフ時間の減少のみならず、オン時の運動能力改善効果も期待でき、ウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病に対する治療として重要な意味を持つものと考えられる。

ウェアリングオフ現象を有しオン時の日常生活がある程度制限され治療が必要な患者を、改訂版Hoehn & Yahr重症度分類で姿勢保持機能が障害される2.5度以上（オン時）で定義し、国内プラセボ対照比較試験で、治験薬投与前の改訂版Hoehn & Yahr重症度分類（オン時）で2.5度以上（2.5～4）（プラセボ群148例、20 mg群154例、40 mg群149例、以下同順）と2度以下（0～2）（123例、112例、126例）の被験者に分けてオン時の運動能力（UPDRS partⅢ）を部分集団解析したところ、2度以下の層では、プラセボ群、20 mg群及び40 mgのUPDRS partⅢ合計スコアの最小二乗平均値 [95%信頼区間] は、それぞれ-3.1 [-4.2,-2.0]、-4.7 [-5.9,-3.5] 及び-4.5 [-5.6,-3.4]

で20 mgと40 mgでUPDRS partⅢ合計スコアの改善効果に差はなかった。一方、2.5度以上の層では、それぞれ-2.9 [-3.9,-1.9]、-4.2 [-5.2,-3.2] 及び-5.5 [-6.5,-4.5] であり、20 mgよりも40 mgの方がよりUPDRS partⅢ合計スコアを改善した。また、副作用の発現状況についても同様の部分集団解析を行った結果、2.5度以上の層の副作用の発現割合に用量間で大きな差は認められず、「精神障害」の発現割合についても、プラセボ群、20 mg群及び40 mg群でそれぞれ1.3% (2/150例)、5.1% (8/157例) 及び6.0% (9/150例) であり、用量間で大きな差は認められなかった。したがって、改訂版Hoehn & Yahr重症度分類（オン時）が2.5度以上の患者では、40 mgへの増量によりリスクが顕著に高くなる可能性は低いと考えられた。

以上、オン状態で日常生活が制限され治療が必要な患者（改訂版Hoehn & Yahr重症度分類（オン時）が2.5度以上）においては本薬40 mgへの増量によるベネフィットが認められ、これらの患者では40 mgへの増量によってリスクが顕著に高くなる可能性は低いと考えられることから、ベネフィットがリスクを上回ると考えられ、40 mgへの増量は意味のあるものとする。これらを踏まえて、添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」に「本剤の増量によりオン時の運動機能の改善効果を期待できるが、増量はウェアリングオフ治療に加えオン時の運動機能改善効果が必要とされる患者（改訂版Hoehn & Yahr重症度分類が2.5度以上、等）に行うこと。」と記載し、注意喚起する。

機構は、以下のように考える。臨床試験で示された本薬の主な有効性は、ウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者におけるオフ時間の減少であること、プラセボ対照並行群間比較試験において、20 mgのオフ時間減少効果は示されていると判断できること、20 mgと40 mgのオフ時間減少量に差はみられていない一方、精神障害のリスクは40 mgで高くなる可能性があることを踏まえると、本薬の推奨用量として、1日1回20 mgを選択することは妥当と考える。

40 mgについては、上述のようにオフ時間減少効果について20 mgを上回る効果は示されておらず、リスクは20 mgより増加する可能性があることから、オフ時間減少のみに着眼した場合、増量の臨床的意義は不明確である。しかしながら、パーキンソン病患者においては運動機能の改善も重要であるとの申請者の主張は理解でき、副次評価項目であるものの、UPDRS partⅢ合計スコアによる評価において40 mgではプラセボに比べ有意な改善が一貫して示されたこと、オフ時間減少についてもプラセボとの有意差は示されていることを踏まえると、精神障害のリスクに注意する必要はあるが、40 mgを臨床現場に提供する意義はあると考える。なお、申請者は事後的に実施した部分集団解析結果に基づき、オン時の運動機能改善効果が必要とされる患者として「改訂版Hoehn & Yahr重症度分類が2.5度以上」を目安とする案を提示していることについて、40 mgの投与で期待されるベネフィットは、運動機能の改善効果であることを理解した上で投与を検討すべきという点は妥当と考えるが、申請者の示した部分集団解析結果のみでは40 mg投与を考慮する集団として「改訂版Hoehn & Yahr重症度分類が2.5度以上」とする明確な根拠が示されたとは言い難いとする。

以上より、用法・用量は以下のようにすることが適切と考える。また、40 mgに期待されるベネフィットが運動機能の改善効果であることを理解した上で増量を検討する必要があると考える。「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 【用法・用量】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増量するが、1 日 1 回 40 mg を経口投与できる。  
(下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分)

### (6) 製造販売後調査等について

機構は、非臨床試験及び臨床試験の成績から懸念されるリスク、並びに臨床試験で得られた情報が限られている患者集団における安全性及び有効性について、製造販売後調査において適切に情報収集する必要があると考え、製造販売後調査において調査すべき事項及び必要な症例数を検討するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査計画（案）について、以下のように回答した。長期の使用実態下における安全性及び有効性を確認する目的で、観察期間を1年、調査症例数1,000例の製造販売後調査を実施する。本調査において精神症状の発現状況を重点調査項目とし、①40 mg増量例における安全性及び有効性、②喫煙患者における使用用量と安全性及び有効性の関係、③肝機能障害患者における安全性、④虚血性心疾患患者における安全性（不整脈の発現状況）、⑤抗パーキンソン病薬毎の併用時の安全性（ジスキネジーの発現状況を含む）及び有効性、⑥CYP3A4の基質及び阻害剤、並びにP-糖蛋白質の基質となる薬剤との併用時の安全性及び有効性についても情報収集を行う。また、有害事象として依存性に関する情報、肺毒性に関する情報（肺胞蛋白症、びまん性肺胞障害及びそれらを疑わせる臨床検査所見・臨床症状）が得られた場合は、必要に応じて詳細調査を行うこととする。

機構は、申請者が示した製造販売後調査における情報収集の内容は妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したいと考える。

## 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-3、5.3.5.1-5、5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、実施医療機関において保存すべき記録の一部が保存されていない事例及び治験実施計画書からの逸脱（治験薬の増量に係る規定の不遵守）が認められた。また、治験依頼者において、実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延及び上記の実施医療機関における保存すべき資料の保存について確認していなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者における本剤のオフ時間減少効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する新規作用機序の薬剤で、ウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者に新たな治療の選択肢を増やすものであり、臨床的意義があると考えられる。本剤の効能・効果、用法・用量、添付文書における各注意喚起の内容等については、さらに検討が必要である。また、精神症状、ジスキネジー、依存性及び肺毒性等のリスク、40 mg 投与例における安全性及び有効性、並びに喫煙者、肝機能障害患者及び虚血性心疾患患者における安全性については製造販売後に適切な情報収集を行う必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名] ノウリアスト錠 20 mg  
[一 般 名] イストラデフィリン  
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 本薬の臨床的位置付けについて

本薬の投与対象及び主として期待される有効性は、「レボドパ含有製剤を服用中でウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者」における「オフ時間の減少(ウェアリングオフ現象の改善)」であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、本薬はレボドパ単独又はレボドパに加えて他の抗パーキンソン病薬が 1 剤以上併用された状況で使用可能な薬剤であり、パーキンソン病の薬物治療において、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬という既存薬とは異なる作用機序を有する本薬は新たな治療の選択肢となり得るとの機構判断も、専門委員に支持された。

なお、申請者は、セレギリンやゾニサミドよりも本薬は優先的に使用されるべきであると主張していたが、本薬を既存の薬剤よりも優先して使用する根拠はないとのことで専門委員の意見は一致し、本薬も含め抗パーキンソン病薬はそれぞれの有効性及び安全性プロファイル、並びに患者の状態等を踏まえて適切な薬剤が選択されるべきであるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 2. 本薬のウェアリングオフ現象に対する効果について

専門委員より、本薬の有効性については、海外で実施された複数の臨床試験の間で一貫した結果が得られていないものの、国内臨床試験ではオフ時間の評価をより詳細に行ったデザインにより、有効性が適切に評価されていると判断できるとの意見が出され、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（6002-0608 試験及び 6002-009 試験）の成績を主要な根拠とし、本薬の有効性評価を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で主要評価項目として検討された本薬のオフ時間減少効果について、1 日平均オフ時間の変化量で本薬 20 及び 40 mg 群の有効性が一貫して示されていること、オン時間変化量や CGI-I 等の副次評価項目でも本薬の有効性を支持する結果が示されていること等から、国内臨床試験から臨床的に意義のあるウェアリングオフ現象の改善効果が示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、オフ時間の評価をより詳細に行うための工夫をしてようやくプラセボに対する統計学的な有意差が示されたこと、及び認められたエフェクトサイ

ズは試験計画時の想定よりも小さかったことを踏まえると、本薬の効果の大きさは限定的であると考えられるとの意見、本薬のオフ時間減少効果のプラセボとの差は点推定値で 0.7 時間程度であったことを認識して、本薬の効果が期待できない場合に漫然と使用すべきでないとの意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本薬で期待される有効性を理解した上で本薬の適用の可否が判断できるよう、適切に情報提供する必要があると判断した（「4.効能・効果について」及び「5.用法・用量について」の項参照）。

### 3. 安全性について

#### (1) ジスキネジーについて

国内プラセボ対照比較試験（6002-0406 試験、6002-0608 試験、6002-009 試験）では、いずれもプラセボ群と比較して本薬群でジスキネジーの発現頻度が高かったことから、非ドパミン系薬剤である本薬投与時においても、ジスキネジーの発現は注意すべきリスクであるとの機構の判断、及びジスキネジーを合併している患者では本薬投与時に注意する旨添付文書で注意喚起すると申請者の対応は妥当であるとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。また、エンタカポンとの併用によりジスキネジーの発現頻度が高くなることについても添付文書において注意喚起が必要とした機構の判断も専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、エンタカポンを「併用注意」の項に記載し、併用時にはジスキネジーの発現リスクが増加する旨注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

#### (2) 精神障害（幻覚・幻視等）について

国内臨床試験において重篤な有害事象として精神障害が認められていることから、添付文書の「重大な副作用」に精神障害に関する副作用を記載し、注意喚起すると申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (3) 衝動制御障害について

添付文書（案）の「重大な副作用」の項において衝動制御障害が注意喚起されていること、本薬がドパミン系薬剤の作用を直接増強する証拠は現時点ではないこと、及びレボドパ製剤投与中の患者で衝動制御障害に注意すべきであることはパーキンソン病治療において既に周知されていることを踏まえ、本薬の添付文書での更なる注意喚起は現時点で不要とし、製造販売後の情報を踏まえ、追加の対応を検討すると申請者の説明は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (4) 肝機能障害患者への投与について

中等度の肝機能障害患者に本薬を投与したときに推定される血中濃度の増加の程度、有効性の面から本薬を 40 mg を超えて投与することのメリットは示されていないこと、及び本薬の血中濃度増加に伴い懸念されるリスクを踏まえ、中等度の肝機能障害患者における用量の上限を 20 mg とする申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

重度の肝機能障害患者への投与の可否について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、本薬は、パーキンソン病治療においてレボドパ製剤のような必須薬ではなく、補助的に使用する薬剤であり、本薬投与によるリスクが推定できない重度の肝機能障害患者にあえて本薬を使用する必要性は低いと考えるとの意見があった。一方、本薬の曝露量増加や投与経験がないという懸念点は理



解できるが、現時点で重度の肝機能障害患者において明確な危険性が示されていないことを踏まえ、本薬を「禁忌」とする必要はないのではないかと意見が出された。

これに対し、機構は、以下のように説明した。重度の肝機能障害患者における投与経験は得られていない上に、当該患者に本薬を投与した際の曝露量の増加の程度とそれに伴うリスクの増加の程度は予測困難である。本薬はパーキンソン病治療の必須薬とまでは言えないとの専門委員の意見があったことを勘案すると、重度の肝機能障害患者に適用するメリットは本薬にはないと考える。添付文書の禁忌の項においては、本薬の投与対象として適切でない患者を示すことが適切であり、重度の肝機能障害患者は「禁忌」とすることが妥当と考える。

議論の結果、最終的に、重度の肝機能障害患者は「禁忌」とすることで専門委員の理解が得られた。

なお、重度の肝機能障害患者を禁忌とすることについては、使用経験がないとの理由だけでは上記の意図が伝わらないとの意見も専門委員より出されたことを踏まえ、本薬が肝代謝であり、肝機能障害を有する患者では血中濃度が高くなるおそれがある旨も併せて情報提供することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

#### (5) CYP3A4 及び P-糖蛋白を介した薬物相互作用について

CYP3A4 の基質である薬剤及び P-糖蛋白の基質である薬剤を併用注意とし、本薬との薬物相互作用試験で認められた各薬剤の血漿中濃度上昇の程度を添付文書で情報提供すると申請者の対応は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、アトルバスタチンは有機アニオントランスポーターの OATP1B1 の基質でもあることから、本薬と併用したときのアトルバスタチンの血中濃度の増加は、本薬の OATP1B1 阻害作用に起因する可能性はないかと意見が出された。

これに対し、機構は、以下のように説明した。本薬の OATP1B1 への影響は *in vitro* 試験では検討されていない。アトルバスタチンとの薬物相互作用試験では CYP3A4 によって生成するアトルバスタチンの代謝物の血中濃度の明確な低下は認められていないため、アトルバスタチンの血中濃度の上昇に本薬の OATP1B1 に対する阻害作用が関与している可能性は否定できない。しかしながら、本薬併用によるアトルバスタチンの曝露量の増加の程度が 1.5 倍であり、アトルバスタチンの添付文書において併用注意とされている OATP1B1 阻害薬のシクロスポリンによるアトルバスタチンの曝露量の増加の程度（8.7 倍の増加）と比べて大きくなかった。したがって、仮に本薬が OATP1B1 を阻害したとしても、その程度は大きくないと考えられ、臨床上問題となるような OATP1B1 の阻害作用を示す可能性は低いと考える。なお、OATP1B1 の基質となるような薬剤も含め、各薬剤と本薬との併用時の安全性については製造販売後に情報収集し、相互作用が懸念される所見が認められた場合は適宜追加の対応を検討したい。

以上の機構の説明は、専門委員に支持された。

また、本薬とケトコナゾールの薬物相互作用試験の結果を踏まえ、ケトコナゾールと同様に CYP3A4 の阻害作用が強い薬剤と併用する場合には、本薬の用量の上限を 20 mg とする必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

以上の議論を踏まえて、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「相互作用」の項で適切に注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

## (6) 非臨床試験から想定されるリスクについて

### 1) 心筋虚血時における不整脈リスクについて

安全性薬理試験において、本薬が心筋梗塞急性期に不整脈を悪化させる可能性が否定されたとまでは言えないこと、国内の臨床試験においては心臓等の諸器官系に臨床的に明らかな疾患（登録時の心電図検査による重篤な異常所見も含む）がある患者は除外されていたことを踏まえ、心筋虚血時における本薬の不整脈悪化リスクについて添付文書で注意喚起する必要があるとした機構の判断について、専門委員より、心室性頻脈はいったん発生すれば突然死に繋がる可能性があるため、十分な注意喚起が求められるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、虚血性心疾患のある患者を「慎重投与」に記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

### 2) 肺への影響について

添付文書において、毒性試験において認められた肺への影響については十分な注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は専門委員に支持され、また、添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項で注意喚起するとして申請者の対応は妥当であるとして、専門委員の意見は一致した。

### 3) 依存性について

ヒトにおいて本薬が精神依存性を有する可能性は否定できないことから、添付文書で非臨床試験において精神依存（強化効果）が認められた旨の注意喚起を行い、本薬の臨床使用に際してはリスク管理を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、製造販売後調査において収集する情報として、依存性を示唆する所見の発現状況や、投与中止後の状態は有用な情報になり得るとの意見が出された。

## 4. 効能・効果について

国内臨床試験における投与対象及び本薬に期待される有効性を踏まえ、本薬の「効能・効果」を「レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病」と申請時効能・効果から変更するとして申請者の対応が妥当とした機構の判断について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、以下の意見が出された。申請者が提示した上記の効能・効果（案）では、ウェアリングオフ現象の改善を期待して本薬を使用すべきであることが不明確で、本薬に期待される主たる有効性を明確に認識しないまま漫然と投与される懸念がある。有効性が期待できない患者に漫然と投与されることを避けるためにも、本薬はウェアリングオフ現象の改善（オフ時間の減少）を目的として使用する薬剤であることを「効能・効果」において明確にすべきである。

また、「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載について、専門委員より、申請者が示したレボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストによる「治療の最適化」という表現は抽象的であり様々な解釈がなされる可能性があるため、「最適化」の内容をより具体的に記載すべきとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を、以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果]

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発するパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。

(下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分)

## 5. 用法・用量について

国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、20 mg のオフ時間減少効果は示されていると判断できること、20 mg と 40 mg のオフ時間減少量に差はみられていない一方、精神障害のリスクは 40 mg で高くなる可能性があることを踏まえ、本薬の推奨用量を 1 日 1 回 20 mg とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、副次評価項目ではあるものの Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) partⅢ合計スコアによる評価において 40 mg ではプラセボに比べ有意な改善が一貫して示されたこと、オフ時間減少についても 40 mg のプラセボに対する有意差は示されていることを踏まえ、20 mg と比較したときに 40 mg に期待されるベネフィットは、運動機能の改善効果であることを理解した上で本薬の増量を検討する必要がある旨注意喚起した上であれば、40 mg を臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、40 mg に期待されるベネフィットは運動機能の改善であることを明記するとともに、40 mg 投与の可否を適切に判断できるよう、20 mg と比較したオフ時間の更なる減少は示されていないこと、及び用量増加に伴い精神障害の有害事象の発現が増加する可能性がある点も添付文書で注意喚起すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のようになすことが妥当と判断した。また、添付文書において国内臨床試験での用量毎の精神障害に関連する有害事象の発現状況を追記するよう求め、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増量するが、イストラデフィリンとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。ただし、40 mg では、20 mg を上回るオフ時間の短縮効果は認められていない（「臨床成績」の項参照）。
- 2.以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1日1回20 mg を上限とすること。
  - ・ 中等度の肝障害のある患者（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
  - ・ CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）

(下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分)

## 6. 製造販売後調査等について

申請者の示した製造販売後調査における情報収集の内容は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、呼吸障害を有する患者における安全性、臨床試験で発現頻度が高かった血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加や血中 CK 増加を伴う有害事象（横紋筋融解症、悪性症候群等）の発現と発現時の患者の状況（パーキンソン病の重症度、本薬投与量、併用薬）、及び運動機能障害やウェアリングオフ現象に対する有効性が検討可能な評価項目も検討項目に加えることが望ましいとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう求め、申請者は、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。

機構は、製造販売後調査の実実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

## Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
15	34	及び約 1.2～5.1 倍であり、	及び約 <u>1.7</u> ～5.1 倍であり、
16	16	血漿中	血清中
18	11	3 mg	<u>3 mg/kg</u>
18	30	1、3 及び 100 mg	1、3 及び <u>100 mg/kg</u>
50	25	100.0%	100%
68	34	1日のうちに何度もオンとオフを繰り返す	1日のうちに <u>何度も</u> オンとオフを繰り返す
84	4	なお、症状により適宜増量するが、 <u>1日1回40mg</u> を経口投与できる。	なお、症状により適宜増量するが、イストラデフィリンとして <u>1日1回40mg</u> を4日4回経口投与することができる。

## Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善  
[用法・用量] 本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。