

KW-6002

第2部（モジュール2）：
CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
ADP	Adenosine diphosphate (アデノシン二リン酸)
ATP	Adenosine triphosphate (アデノシン三リン酸)
CGI-I	Clinical global impression-improvement
CGI-S	Clinical global impression-severity
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase (カテコール- <i>O</i> -メチル基転移酵素)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (精神障害の診断と統計マニュアル第4版)
MAO-B	Monoamine oxidase-B (B型モノアミン酸化酵素)
MMSE	Mini-mental state examination (ミニメンタルステイト検査)
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
n	Number (s) (被験者数)
PET	Positron emission tomography (陽電子放射型断層撮影)
PK	Pharmacokinetics (薬物動態学)
PPK	Population pharmacokinetics (母集団薬物動態)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (パーキンソン病統一スケール)
機構	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

用語の定義

用語	定義
AUC	血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
BMI	Body mass index (体重(kg)/身長(m) ²)
C.I.	Confidence interval (信頼区間)
CL/F	みかけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中薬物濃度
C _{trough}	血漿中濃度のトラフ値
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450)
EMA	欧州医薬品審査庁 (現 EMA)
FAS	最大の解析集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid (γ-アミノ酪酸)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LS Mean	Least square mean (最小二乗平均値)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
M1	KW-6002 の 4'- <i>O</i> -脱メチル体
M4	M1 の硫酸抱合体
M5	M1 のグルクロン酸抱合体
M8	KW-6002 の 1-β-水酸化体
mRNA	伝令 RNA
MRT	平均滞留時間
NOS	Not other specified (特定できないその他の事象 (有害事象について))
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団 (per protocol set)

用語	定義
PT	MedDRA 及び MedDRA/J での基本語
QOL	生活の質 (Quality of life)
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	QT corrected for heart rate (心拍数で補正した QT 間隔)
QTcl	心拍数について被験者ごとの補正式で補正した QT 間隔
$R_{C_{trough}}$	C_{trough} から算出した累積係数
RNA	リボ核酸
SOC	MedDRA 及び MedDRA/J での器官別大分類
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
副作用	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 国内臨床試験：治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象 海外臨床試験：治験薬との関連性が「Possibly related」又は「Probably related」と判定された有害事象
比較的良好に見られる有害事象	国内安全性評価試験 (600-0406、6002-0608、6002-009、6002-010) 併合解析で 2%以上の被験者に発現した有害事象
比較的良好に見られる副作用	国内安全性評価試験 (600-0406、6002-0608、6002-009、6002-010) 併合解析で 2%以上の被験者に発現した副作用
レボドパ/DCI 合剤	レボドパ、ドーパ脱炭酸酵素阻害薬配合剤
レボドパ/カルビドパ	レボドパ、カルビドパ配合剤
1 日平均オフ (オン) 時間	1 日覚醒時間における平均オフ (オン) 時間
1 日平均%オフ (オン) 時間	1 日覚醒時間におけるオフ (オン) 時間の平均割合

目次

略号及び用語の定義一覧	2
目次	4
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 製品の薬理学的分類	6
2.5.1.2 パーキンソン病の臨床的・病態生理学的側面	6
2.5.1.3 製品開発の科学的妥当性	8
2.5.1.4 臨床開発計画	12
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言等	14
2.5.1.6 臨床データパッケージ	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	18
2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性	18
2.5.2.2 異なる処方製剤間の薬物動態の比較	18
2.5.2.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響	20
2.5.2.4 10 mg 錠と 20 mg 錠（申請製剤）の生物学的同等性	20
2.5.2.5 結論	21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	22
2.5.3.1 薬物動態学的特性	22
2.5.3.2 健康成人における薬物動態	23
2.5.3.3 パーキンソン病患者における薬物動態	23
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす民族差	24
2.5.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因	24
2.5.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因	25
2.5.3.7 心室再分極に及ぼす影響	26
2.5.3.8 結論	27
2.5.4 有効性の概括評価	28
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略	28
2.5.4.2 対象被験者の内訳	30
2.5.4.3 有効性評価対象集団	30
2.5.4.4 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性	30
2.5.4.5 有効性評価	31
2.5.4.6 用法及び用量の検討	36
2.5.4.7 効果の持続、耐薬性	37
2.5.5 安全性の概括評価	38
2.5.5.1 安全性評価の方法	38
2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報（2.6.2.4、2.6.6）	40
2.5.5.3 安全性評価対象集団の特徴及び曝露の程度	42
2.5.5.4 有害事象	44
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法	49

2.5.5.6	過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	49
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	51
2.5.6.1	ベネフィットの要約	51
2.5.6.2	リスクの要約	53
2.5.6.3	結論	54
2.5.7	参考文献	55

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品の薬理学的分類

KW-6002は、新規作用機序を持つパーキンソン病治療薬として協和発酵キリン株式会社で創製され、世界で初めて開発されたアデノシン A_{2A}受容体の選択的拮抗薬である。

KW-6002はドパミン受容体やドパミンの代謝酵素に対して作用しないことから、これらに作用点を持つ従来の抗パーキンソン病薬と組み合わせて治療に使用することができると考えられる。ドパミン系の薬物療法の長期間継続により効果が減弱した場合にも、この非ドパミン系の機序により効果を示すことが期待される¹⁻³⁾。したがって、KW-6002は新しいタイプの抗パーキンソン病薬として治療の選択肢を広げることが期待される¹⁻⁴⁾。

2.5.1.2 パーキンソン病の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 パーキンソン病の病態

パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで多く認められる慢性進行性の神経変性疾患である。発症年齢は50～65歳が多く、高齢になるほど発病率が高くなる。国内の有病率は10万人あたり100～150人程度とされているが人口の高齢化に伴い患者数は増加しつつある⁵⁾。

パーキンソン病に特徴的な運動症状は振戦、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害の4大症状である。運動症状は、多くは振戦から始まり、次いで動作緩慢や筋固縮が認められ、一侧の上肢又は下肢の遠位部より他肢へと緩徐に進展する。更に進行すると、姿勢が不安定になる姿勢反射障害がみられるようになる。このように運動症状は四肢の遠位部より体幹部へと拡大し、緩徐に進行していくが、運動症状以外にも、自律神経症状や精神症状、睡眠障害等の非運動症状も認められるようになる。

脳内のドパミン神経細胞の変性・脱落に伴い線条体のドパミン含量が著明に減少し、それが原因となって、脳の運動機能をつかさどる大脳基底核神経回路の働きにアンバランスが生じることによって運動症状が発現すると考えられている。

2.5.1.2.2 パーキンソン病の診断

パーキンソン病は、「厚生労働省特定疾患・神経変性疾患調査研究班等の診断基準（1996年⁶⁾」及び「英国パーキンソン病ブレインバンクの診断基準（1992年⁷⁾」に示される所見等では、振戦、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害の特徴的な運動症状、パーキンソン病治療薬による反応性、画像診断での所見等により診断される。その診断に際しては、パーキンソン病様症状を呈する大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺等、他の神経変性疾患との鑑別診断も重要となる。

2.5.1.2.3 パーキンソン病の治療

国内でのパーキンソン病の治療指針として、日本神経学会の「パーキンソン病治療ガイドライン 2011⁸⁾」が公表され、パーキンソン病の早期と、ウェアリングオフ等の運動合併症が出現する進行期に分けて治療アルゴリズムが提唱されている。

2.5.1.2.3.1 パーキンソン病の早期治療

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011⁸⁾」では、次のような治療アルゴリズムが提唱されている。すなわち、パーキンソン病の早期では、日常生活に支障が生じた段階で、ドパミンアゴニスト又はレボドパ製剤いずれかの単剤で治療を開始する。ドパミンアゴニストでの治療のほうが、レボドパ製剤よりも運動合併症の発現を遅らせることができるため、非高齢者で精神症状・認知機能障害を呈していない場合は、ドパミンアゴニストで治療を開始する。単剤療法で症状の改善が不十分となった場合には、レボドパ製剤及びドパミンアゴニストの2剤併用による治療に移行する。この段階では、運動症状は薬物治療により十分コントロール可能である。

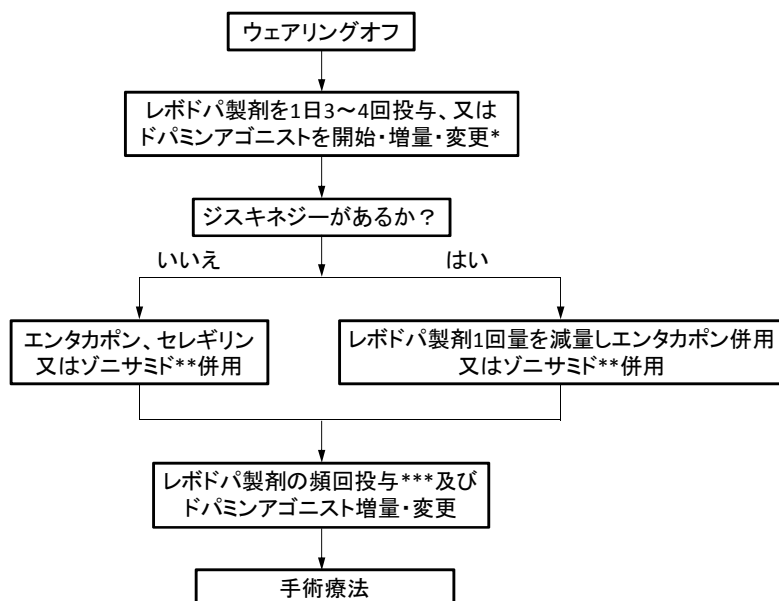
2.5.1.2.3.2 パーキンソン病の進行期治療

2.5.1.2.3.2.1 運動合併症

レボドパ製剤を長期にわたって使用していると、抗パーキンソン病薬の効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が変動するウェアリングオフや、急激的・突発的に効果消失が起こるオンオフ現象、不随意運動であるジスキネジー等の運動合併症が出現してくる。レボドパには、有効血漿中濃度域があり、その下限に達しなければ効果は現れず、上限を超えるとジスキネジー（peak-dose ジスキネジー）が発現する。パーキンソン病の進行に伴い、ウェアリングオフやジスキネジーが発現しやすくなることが観察されている。このような現象は、進行期ではレボドパが治療効果を発現する有効血漿中濃度域が狭くなる結果である、と解釈されており⁹⁾、運動合併症の出現により、レボドパの薬効のコントロールが困難になってくる。これらの機序には不明な点が多いが、病態の進行に伴ってドパミン神経終末が減少し、脳内のドパミン保持機能が低下すること等が関与していると考えられている。

2.5.1.2.3.2.2 ウェアリングオフ

運動合併症の中でも、ウェアリングオフのコントロールは治療の上で重要な課題であり、ウェアリングオフが出現した場合の治療アルゴリズムが提唱されている（図 2.5.1.2.3.2.2-1）。まず、服用中のレボドパ製剤又はドパミンアゴニストの用法・用量を再調整して治療の最適化を検討し、十分な効果が得られないときには新たな薬物による治療を開始する。ジスキネジーがない場合には、エンタカポン（カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬）、セレギリン（B型モノアミン酸化酵素（MAO-B）阻害薬）、ゾニサミドの追加併用を考慮する。一方、ジスキネジーがある場合には、レボドパ製剤の1回量を減量してエンタカポンの追加併用又はゾニサミドの追加併用を考慮する。これら多剤併用によってもウェアリングオフを十分にコントロールできない場合には、ジスキネジーの有無にかかわらず、レボドパ製剤の頻回投与（1日5～8回）及びドパミンアゴニストの増量・変更を試みる。他に、抗コリン薬、アマンタジン、ドロキシドパ等のパーキンソン病治療薬もあるが、これらの薬剤は、患者の状態に応じた補助的な位置づけで使用されている。更に病態が進行すると、薬物治療による限界も考慮せざるを得ず、脳深部刺激療法や定位脳手術等の外科的な手術療法が検討される。



* : ウェアリングオフ出現時は、投与量不足の可能性もあるので、レボドパ製剤を1日3~4回投与にしてい
ない、あるいはドパミンアゴニストを十分加えていない場合は、まず、これを行う。

** : ゾニサミドは25 mgではオフ症状の改善を、50~100 mgでオフ時間の改善を認めた。現在保険で認めら
れているのは25 mgのみである。

*** : 1日5~8回程度

図2.5.1.2.3.2.2-1 ウェアリングオフの治療アルゴリズム⁸⁾

2.5.1.2.3.2.3 ジスキネジー

ジスキネジーは、前述の peak-dose ジスキネジーと diphasic ジスキネジーに分類され、いずれも進行期で症状の変動が明らかとなる時期に発現するようになる。diphasic ジスキネジーは、レボドパの血漿中濃度の上昇期と下降期に二相性に現れ、レボドパ製剤の効果発現（オン）時には消失する。

ジスキネジーは、ウェアリングオフに次いでパーキンソン病患者の日常生活機能を低下させる要因であるため、その治療は重要な課題であり、前述のようにウェアリングオフの治療もジスキネジーの有無で異なる。一方で、peak-dose ジスキネジーはレボドパの血漿中濃度の高い時期に現れるため、レボドパの効果発現を反映するものとも捉えられる。また、ジスキネジーを苦痛に感じない（忍容できる）場合は生活に支障をきたさない例も多く、ガイドラインで提唱されている治療アルゴリズムも、生活に支障となるジスキネジーのみを対象としている。このような観点から、ジスキネジーを患者にとって苦痛に感じるものと感じないものに分け、「苦痛に感じるジスキネジー」がないオンの時間の長さを薬効評価に加えることが、臨床試験に取り入れられてきている¹⁰⁾。

2.5.1.3 製品開発の科学的妥当性

2.5.1.3.1 パーキンソン病の治療の問題点

パーキンソン病の治療は、脳内のドパミン神経細胞の変性・脱落によって生じる線条体のドパミン不足を補うことを目的としたドパミン補充療法が中心である。中でもレボドパ製剤は1960年代後半に使用が開始されて以降、現在でも最も有効であり、パーキンソン病の経過を通

じて必須の薬剤と考えられている。また、現在用いられている抗パーキンソン病薬のほとんどが、結果として線条体のドパミン含量減少によるドパミン刺激の低下を補うことになるドパミン系の薬物療法に分類されている。しかし、ドパミン系の薬物療法には長期治療によって生じる運動合併症の問題が伴う。中でもウェアリングオフは、症状の変動が繰り返されることから、パーキンソン病患者の日常生活に支障をきたす深刻な問題となっている¹¹⁾。

ウェアリングオフの治療では、レボドパ製剤又はドパミンアゴニストで治療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が行われるが、薬剤ごとに問題点が存在する。ドパミンアゴニストでは、レボドパ製剤よりも嘔気を主とする消化器症状や、幻覚・妄想等の精神症状、突発的睡眠、浮腫等の副作用の出現率が高く、心臓弁膜症や胸膜線維症といった重篤な有害事象が出現することが知られている。セレギリンは、脳内のドパミン濃度を上昇させるため、脳内のドパミンが過剰になり、ジスキネジーを誘発又は増悪させる可能性がある。また、セロトニン代謝に影響を及ぼすため、抗うつ薬と併用すると、セロトニンが過剰になりセロトニン症候群を発症する恐れがあることから、抗うつ薬との併用は禁忌である。エンタカポンはレボドパ製剤と同時服用するため、投与回数が多くなるとレボドパのピーク濃度が上昇しジスキネジーが出現しやすくなる。ゾニサミドは、その作用機序が明らかになっておらず、承認用量ではオフ時間の短縮効果が認められていない。また、眠気、食欲不振、悪心、気力低下、幻覚等の副作用が知られている。

このようにウェアリングオフの治療では、一日の中で動けなくなる時間（オフ時間）をより短くすることが最も患者のQOL改善につながり重要であるが、治療薬ごとに特徴があるため、患者個々の病態や合併症等の背景によってきめ細かい薬剤選択又は用法・用量の調整が必要となる。そのため、様々な薬剤との組み合わせの中で使用しても、効果を発現し安全性の懸念が少ない薬剤、すなわち従来のドパミン系薬物療法とは異なる薬剤、ドパミン系とは全く異なる作用メカニズムの治療薬が求められている。

2.5.1.3.2 アデノシン受容体

生体エネルギーとして体内で作られるアデノシン三リン酸（ATP）は、細胞外へ放出されると、分解酵素の働きでアデノシン二リン酸（ADP）やアデノシンへ代謝される。細胞外へ放出されたアデノシンは更に別の酵素によって速やかに代謝されるため、アデノシンの細胞外又は血中における半減期は極めて短い。しかし、その不安定さゆえに局所で短時間に作用し、外傷、虚血、炎症反応、ストレス等の異常時に異常事態からの回復反応を担っていると考えられている¹²⁻¹⁴⁾。

アデノシンが結合するアデノシン受容体には、A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃の4種類のサブタイプが知られている（表 2.5.1.3.2-1）。このうち、アデノシン A₁ 受容体は古くから知られており、最もよく研究されている受容体で、中枢、末梢を問わず広範・高濃度に分布し、生体内の様々な生理機能発現に重要な役割をしている¹⁵⁾。

アデノシン A_{2A} 受容体は、1980年代後半から90年代初頭にかけてクローニングされ、その存在が明らかとなったアデノシン受容体サブタイプであり、脳内において、線条体、淡蒼球に高密度かつ特異的に存在する。これらの部位は大脳基底核神経回路を構成することから、脳内のアデノシン A_{2A} 受容体が運動や姿勢制御等に関与する特殊な役割を担っていることが示唆される。実際、アデノシン A_{2A} 受容体は、線条体から淡蒼球外節に投射する（間接経路）、GABA・エンケファリンを含む中型有棘神経細胞に特異的に発現していることが明らかになった^{16,17)}。また、アデノシン A_{2A} 受容体は、血管、免疫細胞、血小板等、末梢においても組織特異的な分

布が認められている¹⁵⁾。アデノシンは末梢に分布するアデノシン A_{2A} 受容体を介して、外傷やストレス等の異常時に生体を防御する働きをしていると考えられている¹²⁻¹⁴⁾。

アデノシン A_{2B} 受容体、A₃ 受容体は中枢・末梢に広く分布しているが、ともに分布密度は低く、また、A_{2B} 受容体に関してはアデノシンに対する親和性も低いため、これらの受容体を介したアデノシンの作用は限定的であると考えられる^{18,19)}。

表2.5.1.3.2-1 アデノシン受容体サブタイプの分布

受容体サブタイプ	中枢における分布	末梢における主な分布
A ₁	広範囲に分布	広範囲に分布（特に心臓、腎臓、脂肪細胞）
A _{2A}	線条体、淡蒼球、側坐核、嗅結節	血管（平滑筋、内皮細胞）、免疫細胞（好中球等）、血小板
A _{2B}	広範囲に分布（low density）	広範囲に分布（very low density）
A ₃	広範囲に分布（low density）	広範囲に分布（low density）

2.5.1.3.3 アデノシン A_{2A} 受容体の機能と脳の運動機能制御及びパーキンソン病

前述のように、パーキンソン病の運動症状は、大脳基底核神経回路²⁰⁾の異常によって惹き起こされると考えられている^{3,21)}。すなわち、ドパミン神経の変性・脱落（図 2.5.1.3.3-1、**1**、以下同様）により、ドパミン D₁ 受容体を介した線条体-黒質経路（直接経路）の興奮性制御が低下（GABA 神経の過剰抑制）するとともに、D₂ 受容体を介した線条体-淡蒼球経路（間接経路）の抑制性制御が低下する（GABA 神経の過剰興奮）（**2**）。このような直接経路と間接経路の異常により、黒質/淡蒼球内節を介して視床（**3**）及び大脳皮質（**4**）の活動性が抑制され、脊髄への出力が低下し（**5**）、運動症状が発現するとされている。

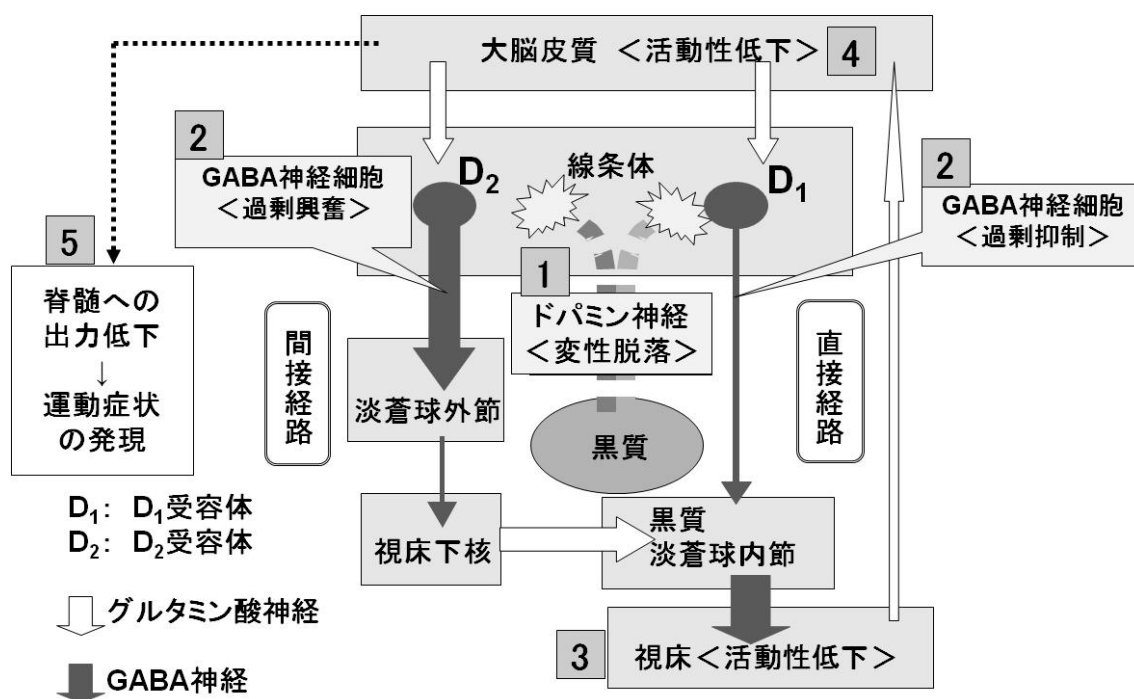


図2.5.1.3.3-1 パーキンソン病時の大脳基底核回路の異常（参考文献3から改変引用）

前項で述べたように、アデノシン A_{2A} 受容体については、大脳基底核回路内の線条体-淡蒼球経路（間接経路）に特異的に発現していることを端緒に、様々な生理学的・薬理学的研究から運動機能制御との関係が示唆され、更に当該受容体の遮断がパーキンソン病の運動機能異常を改善する可能性が示唆された^{4,22)}。

2.5.1.3.4 アデノシン A_{2A} 受容体に対する KW-6002 の薬理作用

前述のような研究成績を背景に、当該受容体拮抗薬である KW-6002 について薬理学的研究がなされ、その結果以下のことが明らかになった。

- ①アデノシン A_{2A} 受容体作動薬の脳室内投与によりげっ歯類に運動障害が惹起され、この運動障害は KW-6002 により緩解される。
- ②パーキンソン病のモデル動物（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 処置マーモセット）に KW-6002 を単独投与すると、ジスキネジーを誘発することなく運動障害及び自発運動量低下が改善する。
- ③KW-6002 はレボドパとの併用で、レボドパの MPTP 処置マーモセットにおける運動障害改善作用を増強する。
- ④レボドパの反復投与によりジスキネジー発現性を獲得した MPTP 処置マーモセットにおいて、KW-6002 は反復投与でもジスキネジーを誘発せず、またレボドパ製剤との併用においてレボドパによって誘発されるジスキネジーを増悪しない。

MPTP 処置カニクイザルにおいても KW-6002 の投与によって②と同様の結果が報告されている²³⁾。また KW-6002 はドパミン D2 受容体欠損マウスの運動障害を単独投与で改善することも報告されており²⁴⁾、これは非ドパミン系作用機序を支持するものであると考えられる。

また、生理学的研究から、線条体及び淡蒼球のアデノシン A_{2A} 受容体の活性化が間接経路に過剰興奮をもたらすことが示されている。これらはアデノシン A_{2A} 受容体作動活性による間接経路の過剰興奮が大脳基底核回路を通じて運動を抑制的に調節し、その調節がアデノシン A_{2A} 受容体の拮抗薬で抑制される可能性を示しており²⁵⁾、上述の薬理学的研究成績①をよく説明する。また、KW-6002 においても、アデノシン A_{2A} 受容体作動薬による淡蒼球への抑制性シナプス伝達の増強作用を抑制することが確認されている。同様の抑制的な運動障害であるパーキンソン病においても、ドパミン入力欠如により間接経路が過剰興奮し、大脳基底核回路を通じ運動障害をもたらされていることが知られている。このことから、パーキンソン病においてアデノシン A_{2A} 受容体を遮断し、間接経路の過剰な興奮を緩和することで、大脳基底核回路のバランスの回復を通じて、運動障害が改善する可能性が考えられた²⁶⁾。パーキンソン病モデルラットにおいて、KW-6002 が間接経路の過剰興奮の指標とされる淡蒼球の GABA 細胞外濃度を減少させることが示されており、この可能性を支持する。

これらのことから、アデノシン A_{2A} 受容体の遮断がパーキンソン病の運動抑制的な状況を改善すると考えられ^{4,26)}、KW-6002 がパーキンソン病の治療薬になる可能性が示唆された。

一方、KW-6002 はアデノシン A₁ 受容体を含む他のアデノシン受容体への親和性が低く、ドパミンやその他の主要な神経伝達物質受容体への親和性が低いこと、レボドパ製剤やドパミンの代謝に関わる COMT や MAO-B への酵素阻害作用を有さないことが *in vitro* の試験で明らかになった。

以上より、KW-6002 には以下の点が期待された。

- ① アデノシン A_{2A} 受容体を介して、パーキンソン病の病態生理の中核である大脳基底核回路に作用し、運動症状を改善する
 - ② 脳内の標的部位が特異的であり、中枢性のオフターゲットの副作用が少ない
 - ③ 既存薬と併用したときに効果が相加的であり、安全面の問題が増加しない
- したがって、KW-6002 をパーキンソン病の運動合併症の改善を目的として開発することは妥当であると考えた。

2.5.1.4 臨床開発計画

KW-6002 は、国内及び欧州では 1996 年に、米国では 1999 年に臨床試験を開始し、これまでに合計 43 試験の臨床試験を実施した。そのうち 11 試験は国内で、32 試験は海外で実施した。内訳は第 I 相試験が 25 試験、第 II 相及び第 III 相試験が 18 試験であり、国内、海外ともに健康成人とパーキンソン病患者が参加し、約 2300 名のパーキンソン病患者に KW-6002 が投与されている。

国内ではこれまでに健康成人を対象として 6 試験、パーキンソン病患者を対象として、レボドパ製剤併用試験を 4 試験、単剤投与試験を 1 試験実施した。

2.5.1.4.1 国内臨床開発計画の概略

KW-6002 を健康成人に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、日本人健康成人男性を対象とした、単盲検、プラセボ対照、無作為化試験 (6002-9601) を 1996 年より実施した。また同試験では、KW-6002 の薬物動態に対する食事の影響についても評価した。次いで、反復投与試験 (1 日 1 回 14 日間) として 6002-9703 及び 6002-0104 試験をそれぞれ 1998 年及び 2002 年から実施した。両試験はいずれも日本人健康成人男性を対象とし、単盲検、プラセボ対照、無作為化試験としたが、KW-6002 投与量の設定 (6002-9703 試験では 20 mg のみ、6002-0104 試験では 20、40、80 mg の 3 群) が異なっている。また、2003 年から 6002-0205 試験を実施し、KW-6002 を高齢者に単回投与したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。最終製剤 (申請製剤) の処方が確定した後、20 mg 錠 (申請製剤) を投与したときの KW-6002 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、日本人健康成人男性を対象に薬物動態試験 (6002-011) を 2011 年に実施した。更に、第 III 相試験 (検証的試験) で使用した 10 mg 錠及び 20 mg 錠 (20 mg 錠は申請製剤) を、それぞれ 2 錠又は 1 錠投与したときの生物学的同等性を確認するため、日本人健康成人男性を対象に 2 群×2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験 (6002-012) を 2012 年に実施した。

レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対して、KW-6002 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性と安全性を検討するため、1 日平均% オフ時間を投与前後で比較する群内比較試験 (6002-0406) を、プラセボ対照の前期第 II 相試験 (探索的試験) として 2005 年より実施した。本試験の計画時には、海外後期第 II 相試験 (6002-US-005²⁷⁾ 及び 6002-US-006²⁸⁾ が終了していたため、そのデザイン及び成績を参考に本試験のデザインを設定した。

レボドパ製剤治療下で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て、KW-6002 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの KW-6002 の有効性を検証するため、プラセボ対照の後期第 II 相試験 (6002-0608²⁹⁾) を 2007 年から実施した。本試験以降、主要評価項目は 1 日覚醒時間における平均オフ時間 (1 日平均オフ時間) とした。主要評価項目を

変更した理由は、1日平均オフ時間のほうが、1日平均%オフ時間よりも臨床的な効果の解釈が容易なためである。

更に、6002-0608 試験²⁹⁾と同目的、同デザインで、第 III 相試験（検証的試験）として 6002-009 試験を 2009 年より実施した。また、6002-009 試験を完了した患者を対象として、KW-6002 を 52 週間投与する長期投与試験（6002-010）を実施した。

2.5.1.4.2 海外臨床開発計画の概略

前期第 II 相試験として、次の 2 つの用量漸増試験を実施し、KW-6002 の proof of concept 試験として、安全性と有効性を探索的に評価した。まず、レボドパ製剤を併用しているパーキンソン病患者に KW-6002 を投与したときに有効であることを示すため、探索的に複数の有効性評価指標を設定して、1999 年より 6002-US-001 試験³⁰⁾を実施した。その結果、患者日誌を用いて評価する 1 日平均%オフ時間（1 日覚醒時間におけるオフ時間の平均割合）において、プラセボ群との比較で KW-6002 投与群の有効性が示された。次いで、2000 年より KW-6002 とレボドパ製剤との併用効果を Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part III 合計スコアを評価指標として 6002-US-004 試験で検討し³¹⁾、KW-6002 とレボドパ製剤との併用効果を確認した。このように、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で、KW-6002 のオフ時間における有効性とレボドパ製剤との併用効果が認められたことから、本患者集団において開発を進めることとした。

KW-6002 の臨床推奨用量を検討するため、2002 年より、後期第 II 相試験として 6002-US-005 試験²⁷⁾及び 6002-US-006 試験²⁸⁾を実施した。両試験ともレボドパ製剤治療下で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、1 日 1 回 12 週間固定用量を投与する、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とした。両試験は、FDA の一般的な承認要件である、「プラセボ対照で実薬群の優越性を示す 2 つのピボタル試験」の位置付けであった。また、これらの試験を終了した被験者を対象に、長期投与試験（6002-US-007³²⁾）を実施し、忍容性を確認した。

より多くの進行期パーキンソン病患者に KW-6002 を投与し、広く KW-6002 の有効性を検証し、安全性を検討するため、2004 年より第 III 相試験として 6002-US-013 試験³³⁾、6002-US-018 試験及び 6002-EU-007 試験を実施した。いずれの試験も、レボドパ製剤治療下で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、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とし、投与期間は 12 又は 16 週間とした。また、KW-6002 を長期投与したときの安全性の検討を目的とし、第 III 相試験（6002-US-013³³⁾、6002-US-018³⁴⁾、6002-EU-007）又は後期第 II/III 相長期投与試験（6002-US-007³²⁾）を完了した被験者を対象に 6002-INT-001 試験を、更に 6002-INT-001 試験を完了した被験者を対象に 6002-US-025 試験を実施し、忍容性を確認した。

以上の試験のうち、

FDA に新薬承認申請を行った

2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言等

2.5.1.5.1 国内規制当局からの指摘事項

国内後期第 II 相試験 (6002-0608²⁹) 終了後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) と医薬品第 II 相試験終了後相談 (年 月 日、受付番号:) を行い、

[Redacted text block]

機構から以下の助言を得た。

- [Redacted] 勧める。
- [Redacted] 必要がある。
- [Redacted] と考える。
- [Redacted]
- [Redacted] 必要がある。

これらの助言を踏まえ、前述の第 III 相試験 (6002-009)、長期投与試験 (6002-010) を計画した。

2.5.1.5.2 米国規制当局からの指摘事項

[Redacted text block] FDA へ新薬承認申請を行った。

[Redacted text block]

以下に要約した。

明示した。

2.5.1.5.3 規制当局からの指摘事項

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは、表 2.5.1.6-1 に示したように国内で実施した臨床試験を中心に構築した。

国内第 I 相臨床試験である単回投与試験（6002-9601、6002-0205（高齢者））、反復投与試験（6002-9703、6002-0104）、レボドパ製剤治療下で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、KW-6002 の有効性を投与前後で比較する群内比較試験（6002-0406）、レボドパ製剤治療下で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、KW-6002 の有効性を群間で比較する試験（6002-0608²⁹⁾、6002-009）、6002-009 試験を完了した患者を対象とした長期投与試験（6002-010）、健康成人を対象とした食事の影響を検討した試験（6002-011）及び生物学的同等性試験（6002-012）を評価資料とした。

また、国内外の試験で、健康成人での KW-6002 の薬物動態は類似していたため、海外の臨床薬理試験を国内パッケージに利用することは妥当と判断した。そこで、特別な患者集団での薬物動態試験として、いずれも海外で実施された、肝機能の影響試験（6002-US-016）、腎機能の

影響試験（6002-US-015）、KW-6002 との薬物相互作用を検討した試験（6002-US-009；レボドパ製剤、6002-US-008；ミダゾラム・ケトコナゾール、6002-US-020；アトルバスタチン、6002-US-026；ジゴキシン）及びKW-6002のQT/QTc評価試験（6002-US-024）を併せて評価資料とした。

更に、海外で実施した臨床試験のうち、第I相試験である反復投与試験（6002-US-002）、XXXXXXXXXX第II相試験（6002-US-005²⁷⁾、6002-US-006²⁸⁾）及び第III相試験（6002-US-013³³⁾、6002-US-018³⁴⁾、6002-EU-007）、長期投与試験（6002-US-007³²⁾、6002-INT-001、6002-US-025）を参考資料とした。同様に、海外で実施した臨床薬理試験のうち、ヒト脳内でのKW-6002のアデノシン A_{2A}受容体占有率を検討した試験（6002-EU06）、マスバランス試験（6002-US-010）、レボドパ/カルビドパで治療下のパーキンソン病患者に対する安全性、忍容性及び薬物動態の検討試験（6002-US-003）、国内で実施した試験のうち、早期パーキンソン病患者を対象としたKW-6002の単剤投与試験（6002-0407）を参考資料として利用した。

表2.5.1.6-1 本承認申請における臨床データパッケージ

種類	試験番号	試験概要	資料区分
薬物動態試験 (国内・食事の影響)	6002-011	日本人健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の最終製剤による検討	評価
生物学的同等性試験 (国内・単回投与)	6002-012	日本人健康成人における第III相試験で使用した10mg錠2錠と20mg錠（最終製剤）1錠を投与したときの生物学的同等性の検討	
第I相試験 (国内・単回投与)	6002-9601	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第I相試験 (国内・反復投与)	6002-9703	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第I相試験 (国内・反復投与)	6002-0104	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第I相試験 (海外・反復投与)	6002-US-002	健康成人における最大耐用量及び薬物動態の検討	参考
マスバランス試験 (海外)	6002-US-010	健康成人に ¹⁴ C-KW-6002 40mgを単回経口投与するマスバランス試験	
薬物動態試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-003	レボドパ/カルビドパで治療下のパーキンソン病患者に対する安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第I相試験 (国内・高齢者)	6002-0205	高齢者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
薬物動態試験 (海外・腎機能障害)	6002-US-015	腎障害患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	評価
薬物動態試験 (海外・肝機能障害/喫煙者)	6002-US-016	中等度の肝障害患者及び健康成人（喫煙者と非喫煙者）における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
相互作用試験 (海外・レボドパ製剤)	6002-US-009	健康成人におけるレボドパ製剤との薬物相互作用の検討	
相互作用試験 (海外・ミダゾラム、ケトコナゾール)	6002-US-008	健康成人における薬物相互作用の検討 第1集団：ミダゾラム (CYP3A4基質)との薬物相互作用	
		第2集団：ケトコナゾール (CYP3A4阻害剤)との薬物相互作用	
相互作用試験 (海外・アトルバスタチン)	6002-US-020	健康成人に対するアトルバスタチン(CYP3A4基質)との薬物相互作用	
相互作用試験 (海外・ジゴキシン)	6002-US-026	健康成人に対するジゴキシン(P糖蛋白基質)との薬物相互作用	

表2.5.1.6-1 本承認申請における臨床データパッケージ（続き）

種類	試験番号	試験概要	資料区分
Positron emission tomography (PET) 試験 (海外)	6002-EU06	PET スキャンを用いた健康成人におけるヒト脳内における KW-6002 のアデノシン A _{2A} 受容体占有率の検討	参考
前期第 II 相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0406	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対する有効性及び安全性の検討	評価
後期第 II 相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0608	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対する有効性及び安全性の検討、臨床推奨用量の確認	
第 III 相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-009	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対する有効性の検証及び安全性の検討	
後期第 II 相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-005	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	参考
後期第 II 相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-006	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	
第 III 相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-013	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性、安全性の検討	
第 III 相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-018	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性、安全性及び用量反応性の検討	
第 III 相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-EU-007	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性、安全性の検討	
第 III 相長期投与試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-010	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対する有効性及び安全性の検討	評価
第 II/III 相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-007	KW-6002 の治験に参加経験のあるパーキンソン病患者 (6002-US-005 及び 6002-US-006 完了患者を含む) を対象とした、長期投与時における安全性及び有効性の検討	参考
第 III 相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-INT-001	二重盲検試験 (6002-US-013、6002-US-018 及び 6002-EU-007) 又はオープン試験 (6002-US-007) を完了したパーキンソン病患者を対象とした、長期投与時における安全性及び有効性の検討	
第 III 相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-025	オープン試験 (6002-INT-001) を完了したパーキンソン病患者を対象とした長期投与時における忍容性及び安全性の検討	
QT/QTc 試験 (海外)	6002-US-024	健康成人の QT/QTc に対する検討	評価
単剤前期第 II 相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0407	パーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	参考

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性

国内臨床試験及び海外臨床試験で使用した製剤の溶出性については、それぞれ規格試験条件で評価し、「2.3.P.5.4 ロット分析」に記載したとおり、いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。

第II相試験及び第III相試験で使用した10 mg錠及び20 mg錠の溶出挙動の類似性については、「2.3.P.2.2 製剤」に記載したとおり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号）の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」、別紙2「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」及び別紙3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考に評価した。評価した製剤の関係について、図2.5.2.1-1に示した。標準製剤は第III相試験で使用した20 mg錠とし、試験製剤は第II相試験で使用した10 mg錠、20 mg錠及び第III相試験で使用した10 mg錠として処方の変更水準を求めたところ、いずれもC水準であることを確認した。これらの製剤について溶出挙動の類似性を評価した結果、いずれの試験製剤も要求されるすべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、溶出挙動は類似していると判定した。

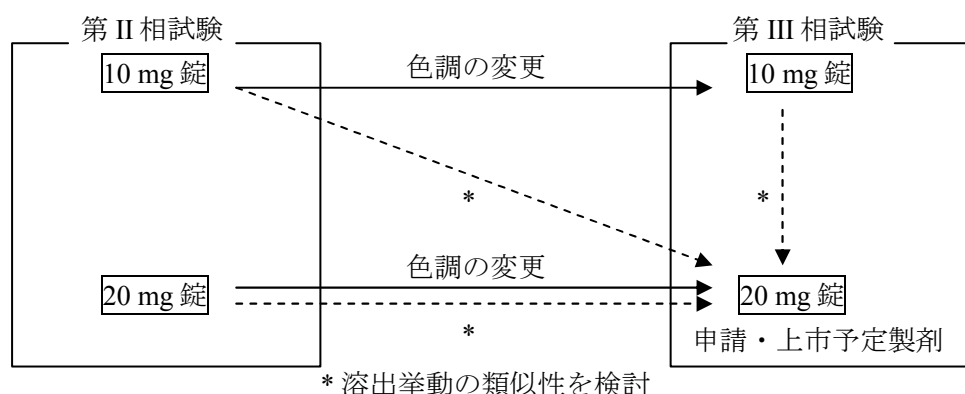


図2.5.2.1-1 溶出挙動の類似性を評価した製剤の関係

更に、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号）に準拠して、第III相試験で使用したKW-6002の10 mg錠及び20 mg錠の生物学的同等性を評価した。その結果、10 mg錠2錠と20 mg錠1錠を投与したときの生物学的同等性が確認された。したがって、第II相試験及び第III相試験で示された有効性及び安全性の評価は申請・上市予定製剤に外挿できると判断した。

2.5.2.2 異なる処方の製剤間の薬物動態の比較

第I相試験及び最終製剤による食事の影響試験で得られたKW-6002の薬物動態を比較した。表2.5.2.2-1に示したように、6002-9601試験では含量が異なる3種の製剤(10、25及び50 mg錠)、その他の試験ではいずれも20 mg錠が使用された。また、それぞれの試験においては、異なる処方の製剤が使用され、その詳細については、「2.3.P.2.2.1 製剤設計」に記載した。

各試験での薬物動態の類似性を検討するため、6002-9601 試験では 50 mg を食後に投与したとき、6002-9703 試験では 20 mg を初回投与（食後）したとき、6002-0104 及び 6002-0205 試験は同じ製剤を用いているため 6002-0104 試験の 20 mg を初回投与（食後）したとき、6002-011 試験では 20 mg を食後に投与したときのそれぞれの薬物動態を比較した。なお、KW-6002 を単回投与したときの C_{max} は 10~50 mg までの投与量範囲、 AUC_{0-t} は 25~200 mg の投与量範囲で線形性が認められている（「2.7.2.3.1 薬物動態の線形性」）ため、投与量が 50 mg であった 6002-9601 試験の結果は 20 mg の投与量に換算して示した。

各製剤を食後に経口投与したときの血漿中濃度推移及び PK パラメータ（表 2.5.2.2-2）はいずれも類似しており、第 I 相試験及び最終製剤による食事の影響試験で得られた KW-6002 の薬物動態は大きく異なることが確認された。

表2.5.2.2-1 第 I 相試験及び最終製剤による食事の影響試験の概観

試験名称・試験番号	目的・試験デザイン・対象被験者数（計画時）	製剤含量	製剤ロット	資料番号
第 I 相試験 6002-9601	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討 10、25、50、100、150、200 mg 又はプラセボを絶食下单回経口投与 健康成人男性：実薬 6 名/用量 健康成人男性：プラセボ 2 名/用量 50 mg を絶食下又は食後に単回経口投与 健康成人男性：12 名	10 mg	■	5.3.3.1-1
		25 mg	■	
		50 mg	■	
第 I 相試験 6002-9703	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討 20 mg/日又はプラセボを 14 日間反復経口投与 健康成人男性：実薬 9 名 健康成人男性：プラセボ 3 名	20 mg	■	5.3.3.1-5
第 I 相試験 6002-0104	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討 20、40、80 mg/日又はプラセボを 14 日間反復経口投与 健康成人男性：実薬 9 名/用量 健康成人男性：プラセボ 3 名/用量	20 mg	■	5.3.3.1-8
第 I 相試験 6002-0205	高齢者における安全性、忍容性、薬物動態の検討 40 mg を絶食下单回経口投与 高齢者男性：9 名 健康成人男性：9 名			5.3.3.3-1
薬物動態試験 6002-011	最終製剤を単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性の検討 20 mg を絶食下又は食後に単回経口投与 健康成人男性：20 名	20 mg	■	5.3.1.1-1

表2.5.2.2-2 第 I 相試験及び最終製剤による食事の影響試験の PK パラメータ

試験番号	6002-9601	6002-9703	6002-0104	6002-011
投与量	50 mg ^{b)} (n=12)	20 mg (n=9)	20 mg (n=9)	20 mg (n=20)
t_{max} ^{a)} (h)	2.00 2.00~6.00	2.00 1.00~4.00	2.00 1.00~6.00	3.00 0.50~8.00
C_{max} (ng/mL)	125.5 ±16.9	143.2 ±18.5	149.2 ±25.3	136.4 ±36.0
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1302 ±244	1209 ±188	1319 ±335	1398 ±291

平均値±標準偏差

a)：中央値（最小値～最大値）

b)：各被験者の投与量を 20 mg 換算した血漿中濃度から算出した

2.5.2.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

健康成人男性を対象に、1群10名の2群を設け、それぞれKW-6002の最終製剤（申請製剤、20 mg錠×1錠）をクロスオーバー法で絶食下又は食後に投与し薬物動態に及ぼす食事の影響を検討し、安全性を確認した（6002-011試験）。血漿中KW-6002濃度推移を図2.5.2.3-1、KW-6002のPKパラメータを表2.5.2.3-1に示した。

食後に投与したときの絶食下投与に対する C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比〔90%C.I.〕は、それぞれ119.3%〔111.5%, 127.7%〕、113.6%〔105.5%, 122.3%〕及び111.4%〔103.2%, 120.3%〕であり、絶食下投与に比べ食後投与により血漿中曝露が10%~20%程度増加したが、絶食下及び食後投与で安全性に問題はないことが示された。

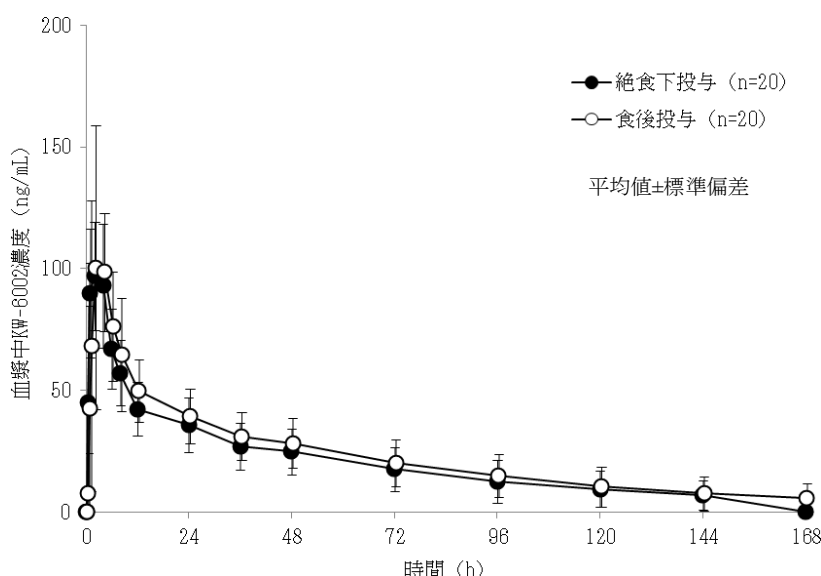


図2.5.2.3-1 申請製剤を絶食下又は食後に20 mg投与したときの血漿中KW-6002濃度推移

表2.5.2.3-1 申請製剤を絶食下又は食後に投与したときのKW-6002のPKパラメータ

投与量 20 mg	t_{max} (h)	t_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
絶食下投与 (n=20)	2.23 ±1.28	2.00 0.50~4.00	112.9 ±24.1	3397 ±1373	4323 ^{b)} ±1991	57.09 ^{b)} ±31.51	77.59 ^{b)} ±43.62
食後投与 (n=20)	3.10 ±2.04	3.00 0.50~8.00	136.4 ±36.0	3833 ±1465	4591 ±1997	53.56 ±22.33	72.98 ±32.21

平均値±標準偏差

a) : 中央値（最小値~最大値）

b) : n=19

2.5.2.4 10 mg錠と20 mg錠（申請製剤）の生物学的同等性

健康成人男性を対象に1群15名の2群を設け、第III相試験で使用したKW-6002の10 mg錠及び20 mg錠（20 mg錠は申請製剤）を、それぞれ2錠又は1錠クロスオーバー法で絶食下に投与し、含量違いの製剤を同じ用量で服用したときの生物学的同等性を検討した（6002-012試験）。血漿中KW-6002濃度推移を図2.5.2.4-1、PKパラメータを表2.5.2.4-1に示した。

20 mg錠（申請製剤）1錠に対する10 mg錠2錠を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} の比〔90%C.I.〕は、それぞれ106.8%〔100.1%, 114.0%〕及び98.5%〔92.8%, 104.6%〕であった。 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、

$t_{1/2}$ 、MRT 及び k_{el} については統計的に有意な製剤の影響は認められなかった。これらの結果から、10 mg 錠 2 錠と 20 mg 錠 1 錠を投与したときの生物学的同等性が確認された。

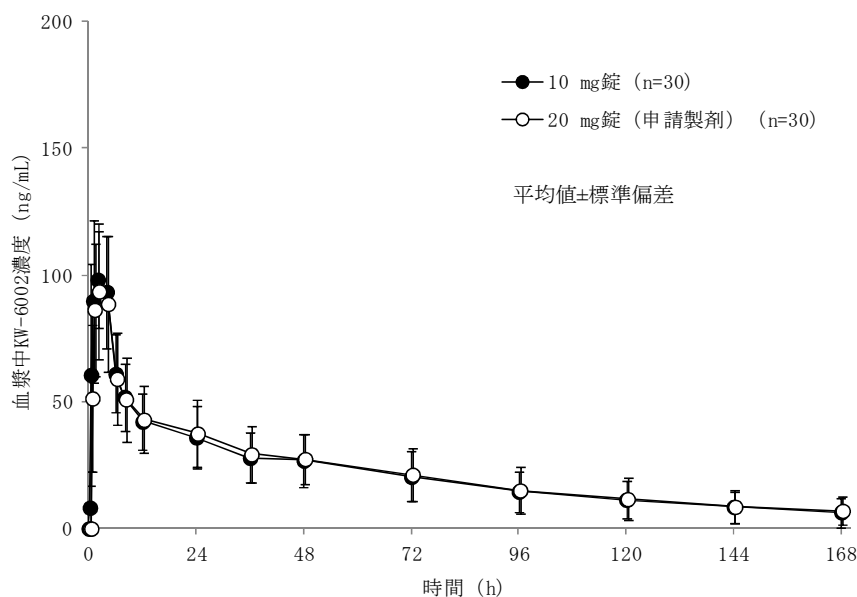


図2.5.2.4-1 10 mg 錠 2 錠又は 20 mg 錠 1 錠を投与したときの血漿中 KW-6002 濃度推移

表2.5.2.4-1 10 mg 錠 2 錠又は 20 mg 錠 1 錠を投与したときの KW-6002 の PK パラメータ

投与量	t_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	k_{el} (1/h)
20 mg							
10 mg 錠 (n=30)	1.00 0.50~4.00	111.5 ±16.4	3661 ±1353	4538 ±1936	61.28 ±28.57	83.58 ±39.08	0.0149 ±0.0101
20 mg 錠 (申請製剤) (n=30)	2.00 0.50~4.00	105.2 ±21.3	3730 ±1422	4532 ±1864	58.52 ±19.99	80.90 ±30.49	0.0141 ±0.0078

平均値±標準偏差

a): 中央値 (最小値~最大値)

2.5.2.5 結論

国内臨床試験及び海外臨床試験で使用した製剤の溶出性については、いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。第 II 相試験及び第 III 相試験で使用した 10 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出挙動は類似しており、更に、第 III 相試験で使用した 10 mg 錠及び 20 mg 錠 (申請製剤) の生物学的同等性が確認された。したがって、第 II 相試験及び第 III 相試験で示された有効性及び安全性の評価は申請・上市予定製剤に外挿できると判断した。

第 I 相試験及び最終製剤 (申請製剤) による食事の影響試験で得られた KW-6002 の薬物動態は大きく異なっていないことが確認された。

最終製剤 (申請製剤) を用いた食事の影響試験で、KW-6002 を食後投与したときの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも絶食下投与に比べ 10%~20% 程度増加したが、絶食下及び食後投与で安全性に問題はないことが示された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特性

2.5.3.1.1 吸収

健康成人に KW-6002 を 10～200 mg 単回経口投与したときの血漿中 KW-6002 濃度は、投与後 2.00～4.00 時間に t_{\max} を示し、 $t_{1/2}$ は 34.4～44.3 時間であった。 C_{\max} は 50 mg までは投与量に比例して増加し、 AUC_{0-t} は 200 mg までは投与量に比例して増加した。また、健康成人男性に KW-6002 を 1 日 1 回、20～80 mg を 14 日間反復経口投与したときの血漿中 KW-6002 濃度は 2.00～4.00 時間に t_{\max} を示し、 $t_{1/2}$ は 51.1～75.0 時間であった。いずれの投与量においても C_{trough} は 14 日間の反復投与によりおおむね定常状態に到達し、 $R_{C_{\text{trough}}}$ は 4.12～5.11 であった。定常状態での C_{\max} 及び AUC_{0-24} は、20～80 mg の投与量範囲で、いずれも投与量に比例して増加した。

健康成人に ^{14}C -KW-6002 を 40 mg 単回経口投与したとき、少なくとも投与量の約 90% が吸収された。血液中及び血漿中の総放射能濃度は、いずれも投与後 1.50 時間に t_{\max} に達し、 C_{\max} はそれぞれ 153 及び 231 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 8105 及び 121931 ng eq.·h/mL であった。一方、血漿中 KW-6002 濃度は 1.67 時間に t_{\max} に達し、 C_{\max} は 171 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 7329 ng·h/mL であった。

Caco-2 細胞単層膜を用いて KW-6002 の膜透過性を検討した結果、KW-6002 は高膜透過性の化合物と考えられた。

2.5.3.1.2 分布

健康成人、腎機能低下患者及び肝機能低下患者での血漿中蛋白結合率は同等であり、97%～98% であった。また、*in vitro* での血清中蛋白結合率は 95%～97% であり、血漿中の主結合蛋白はアルブミンであった。

健康成人での ^{11}C -KW-6002 を用いた PET 試験から、KW-6002 の脳内結合部位は大脳基底核を中心にアデノシン A_{2A} 受容体の分布によく一致し、20 mg 及び 40 mg/日の KW-6002 の反復投与により、受容体占有率は 90% 以上を示すことが明らかとなった。

健康成人での ^{14}C -KW-6002 を用いたマスバランス試験で、KW-6002 の血液中と血漿中の総放射能濃度比（血液／血漿）は投与後 168 時間までは 0.57～0.74 とおおむね一定であり、血球移行性は低いと考えられた。

2.5.3.1.3 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いた試験から、KW-6002 の代謝には、主に CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、わずかながら CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18 及び CYP2D6*1 の関与もあると考えられた。

KW-6002 は CYP3A4/5 に対して不可逆結合に基づく不可逆阻害作用を示したが、不可逆結合量は、ヒト肝ミクロソームに比べヒト肝細胞を用いた検討では減少した。

ヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いた試験から、CYP1A1 が CYP3A4 及び CYP3A5 に匹敵する KW-6002 の代謝クリアランスを示すと考えられた。

ヒト肝細胞株 HepaRG を用いた試験から、KW-6002 は CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。

健康成人に¹⁴C-KW-6002を40 mg単回経口投与したとき、投与後2及び24時間の血漿中には、それぞれ総放射能の約80%及び約60%が未変化体として存在した。血漿中主代謝物は、M4、M5及びM8であった。尿中には未変化体は認められず、KW-6002の主消失経路は代謝と推定された。

2.5.3.1.4 排泄

健康成人に¹⁴C-KW-6002を40 mg単回経口投与したとき、投与後432時間(18日)までに、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の38.9%及び48.0%が排泄された。

2.5.3.2 健康成人における薬物動態

2.5.3.2.1 単回投与試験

健康成人男性に、KW-6002を10、25、50、100、150又は200 mg単回経口投与したときの薬物動態を検討した(6002-9601試験)。

KW-6002は投与後速やかに吸収され、いずれの投与量においても血漿中KW-6002濃度は2.00～4.00時間に t_{max} を示した。50 mg以上の投与量では、 t_{max} 以後、血漿中KW-6002濃度は2又は3峰性に推移した。特に200 mgでは3峰性の推移の影響を受け $t_{1/2}$ は算出できなかったが、それ以外の投与量では $t_{1/2}$ は34.4～44.3時間であった。投与量の増加に伴って C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加した。血漿中KW-6002濃度の t_{max} 付近の血漿中M1濃度は血漿中KW-6002濃度の約1/30であり、投与量にかかわらずその比はほぼ一定であった。

KW-6002を10～200 mg単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中へのKW-6002及びM1(KW-6002相当)の投与量に対する累積排泄率は、それぞれ最大で $10.4 \times 10^{-3}\%$ 及び $22.3 \times 10^{-3}\%$ であり非常に低かった。

2.5.3.2.2 反復投与試験

健康成人男性にKW-6002を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した(6002-9703試験及び6002-0104試験)。投与量は6002-9703試験では20 mg/日、6002-0104試験では20、40又は80 mg/日とした。

14日目にKW-6002を20～80 mg投与したときの血漿中KW-6002濃度は2.00～4.00時間に t_{max} を示した。 $t_{1/2}$ は51.1～75.0時間であった。いずれの投与量においても C_{trough} は14日間の反復投与によりおおむね定常状態に到達し、 $R_{C_{trough}}$ は4.12～5.11であった。定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} は、20～80 mgの投与量範囲で、いずれも投与量に比例して増加した。

KW-6002を20 mg/日、1日1回14日間反復経口投与したときの初回投与から最終回投与後96時間までの尿中へのKW-6002及びM1(KW-6002相当)の総投与量に対する累積排泄率は、それぞれ $11.4 \times 10^{-3}\%$ 及び $4.4 \times 10^{-3}\%$ であり、単回投与したときと同様に非常に低かった(6002-9703試験)。

2.5.3.3 パーキンソン病患者における薬物動態

第II相試験(6002-0406、6002-0608)及び第III相試験(6002-009試験及び6002-010試験)で得られた血漿中KW-6002濃度データを併合したPPK解析により、パーキンソン病患者での薬物動態を検討した。その結果、パーキンソン病患者にKW-6002を20 mg/日、1日1回反復経口投与したときの血漿中KW-6002濃度は2週間の反復投与によりおおむね定常状態に到達した。KW-6002のCL/Fは男性に比べ女性では低下することが示され、女性でのAUCは男性に比べ約

10%高くなる可能性が考えられた。しかしながら、個体間及び個体内変動を考慮すると、10%程度の違いは臨床的には大きな影響はないと考えられた。喫煙及び食事の有無が KW-6002 の薬物動態に及ぼす影響は検出されなかった。

2.5.3.4 薬物動態に及ぼす民族差

6002-0104 試験（日本人健康成人男性）及び 6002-US-002 試験（外国人健康成人男性）の結果を比較し、日本人及び外国人での薬物動態の民族差について検討し、以下の結果を得た。

- KW-6002 を 40 又は 80 mg/日、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中 KW-6002 の濃度推移及び PK パラメータは日本人及び外国人で類似していた。
- 日本人及び外国人とも KW-6002 の薬物動態は 14 日間の反復投与によりおおむね定常状態に到達した。
- 定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} は、日本人では 20~80 mg、外国人では 40~160 mg の投与量範囲で、いずれも投与量に比例して増加した。
- 日本人と外国人に KW-6002 を反復投与したときの薬物動態は、少なくとも 80 mg/日までは類似した線形性を示すと考えられた。

2.5.3.5 薬物動態に及ぼす内因性要因

2.5.3.5.1 年齢

高齢者男性（72.9±4.7 歳）及び非高齢者男性（24.3±4.6 歳）に KW-6002 を 40 mg 単回経口投与し、高齢者及び非高齢者での KW-6002 の薬物動態を検討した（6002-0205 試験）。

非高齢者に対する高齢者の C_{max} 比 [95% C.I.] は 96.5% [75.9%, 122.5%]、 AUC_{0-t} 比 [90% C.I.] は 123.2% [72.4%, 209.8%] であり、高齢者と非高齢者の血漿中曝露に大きな違いは認められなかった。しかしながら、KW-6002 は肝機能低下患者で血漿中濃度の上昇が認められており、高齢者では一般に肝機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要であると考えられた。

2.5.3.5.2 性別

腎機能低下患者（Cockcroft-Gault 換算式によるクレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）、腎機能低下患者と年齢を合わせた健康成人、及び健康若年成人の各被験者群において、KW-6002 を 40 mg 単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に明らかな性差は認められなかった（6002-US-015 試験）。同様に、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各被験者群において、KW-6002 を 40 mg/日、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} に明らかな性差は認められなかった（6002-US-016 試験）。

一方、PPK 解析により、パーキンソン病患者では、KW-6002 の CL/F は男性に比べ女性では低下することが示され、女性での AUC は男性に比べ約 10%高くなる可能性が考えられた。しかしながら、個体間及び個体内変動を考慮すると、10%程度の違いは臨床的には大きな影響はないと考えられた。

2.5.3.5.3 腎機能障害

腎機能低下患者（Cockcroft-Gault 換算式によるクレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）、腎機能低下患者と年齢を合わせた健康成人、又は健康若年成人に KW-6002 を 40 mg 単回経口投与し、KW-6002 の薬物動態に及ぼす腎機能低下の影響を検討した（6002-US-015 試験）。

腎機能低下患者における C_{max} の比 [90% C.I.] は、健康成人に対して 79.7% [50.8%, 125.0%]、健康若年成人に対して 98.2% [62.6%, 154.1%]、腎機能低下患者における $AUC_{0-\infty}$ の比 [90% C.I.] は、健康成人に対して 84.4% [49.5%, 143.8%]、健康若年成人に対して 89.7% [52.6%, 153.0%] であり、腎機能低下患者と健康成人又は健康若年成人の血漿中曝露に大きな違いは認められなかった。

これらの結果及び KW-6002 の主消失経路は代謝と推定されることから、KW-6002 の薬物動態は腎機能による影響を受けにくいと考えられ、腎機能障害を有する患者での用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.5.4 肝機能障害

肝機能低下患者（Child-Pugh 分類による中等度の肝障害）又は肝機能低下患者と年齢を合わせた健康成人に KW-6002 を 40 mg/日、1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、KW-6002 の薬物動態に及ぼす肝機能低下の影響を検討した（6002-US-016 試験）。

健康成人では 14 日間の反復投与により定常状態に到達したが、中等度の肝機能低下患者では $t_{1/2}$ が延長し、14 日間の反復投与では定常状態に到達しなかった。定常状態での中等度の肝機能低下患者の KW-6002 の血漿中曝露を推定し、健康成人の血漿中曝露と比較した結果、中等度の肝機能低下患者での定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも健康成人のおおむね 3 倍と推定された。

これらの結果及び KW-6002 の主消失経路は代謝と推定されることから、KW-6002 の薬物動態は肝機能による影響を受け、中等度の肝機能低下患者に KW-6002 を 40 mg/日で反復投与したときの血漿中曝露は、日本人健康成人において安全性が確認されている 80 mg/日を反復投与したときの血漿中曝露を超える可能性があり、20 mg/日を上限とすることが妥当と考えられた。また、重度の肝機能低下患者では検討していないものの、KW-6002 の薬物動態は中等度の患者以上に影響を受け、20 mg/日においても 80 mg/日を反復投与したときの血漿中曝露を超える可能性が考えられる。したがって、重度の肝機能低下患者に対しては禁忌とすることが妥当と考えられた。

2.5.3.6 薬物動態に及ぼす外因性要因

KW-6002 はレボドパ/カルビドパと併用されることから、レボドパ/カルビドパの薬物動態に及ぼす KW-6002 の影響を検討した結果、KW-6002 はレボドパ/カルビドパの薬物動態にはほとんど影響を及ぼさないと考えられた（6002-US-009 試験）。一方、レボドパ/カルビドパで治療下の外国人のパーキンソン病患者に KW-6002 を投与（60 又は 80 mg/日、14 日間反復経口投与）したときの KW-6002 の薬物動態は、健康成人（KW-6002 のみ投与）での薬物動態と類似していた（6002-US-002 試験と 6002-US-003 試験との比較）。

KW-6002 は *in vitro* で CYP3A4/5 活性及び P 糖蛋白活性を阻害したことから、CYP3A4 の代表的基質であるミダゾラム及び CYP3A4 の基質かつ P 糖蛋白の基質であるアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす KW-6002 の影響を検討した結果、KW-6002 はミダゾラム及びアトルバスタチンの血漿中曝露を増加させることが明らかとなった（6002-US-008 試験及び 6002-US-020 試験）。更に、P 糖蛋白の代表的基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす KW-6002 の影響を検討した結果、KW-6002 はジゴキシンの血漿中曝露を増加させることが明らかとなった（6002-US-026 試験）。

一方、*in vitro* での KW-6002 の代謝には、主に CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与することから、CYP3A4 の代表的阻害剤であるケトコナゾールの KW-6002 の薬物動態に及ぼす影響、CYP1A1 及び CYP1A2 を誘導することが知られている喫煙による KW-6002 の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、ケトコナゾールは KW-6002 の $t_{1/2}$ を延長させ、 $AUC_{0-\infty}$ を増加させること（6002-US-008 試験）、また、KW-6002 の薬物動態は喫煙により影響を受け、定常状態での喫煙者の AUC_{0-24} は非喫煙被験者に比べ低下することが明らかとなった（6002-US-016 試験）。これらの外因性要因を検討した試験の結果を表 2.5.3.6-1 に記載した。

表2.5.3.6-1 KW-6002 の相互作用試験

試験番号	目的	測定化合物	併用投与/単独投与の比 (%) [90%C.I.]	
			C_{max}	AUC
6002-US-009	レボドパ/カルビドパの PK に及ぼす KW-6002 の影響	レボドパ	111.7 [100.9, 123.7]	105.8 [101.4, 110.4]
		カルビドパ	108.0 [99.1, 117.7]	102.6 [95.5, 110.3]
6002-US-008	ミダゾラムの PK に及ぼす KW-6002 の影響	ミダゾラム	161.3 [132.5, 196.3]	240.7 [212.6, 272.6]
6002-US-020	アトルバスタチンの PK に及ぼす KW-6002 の影響	アトルバスタチン	153.0 [133.8, 175.0]	153.6 [137.3, 171.9]
6002-US-026	ジゴキシンの PK に及ぼす KW-6002 の影響	ジゴキシシン	133.1 [116.3, 152.3]	120.6 [111.3, 130.8]
6002-US-008	KW-6002 の PK に及ぼすケトコナゾールの影響	KW-6002	98.6 [85.6, 113.7]	246.9 [191.7, 317.9]
6002-US-016	KW-6002 の PK に及ぼす喫煙の影響	KW-6002	79.3 [53.6, 117.1]	58.4 [37.7, 90.5]

2.5.3.7 心室再分極に及ぼす影響

健康成人に、プラセボ又は KW-6002 を 40 又は 160 mg/日、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬剤の心電図に対する影響を検討した。また、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を 1 日目及び 14 日目に経口投与した（6002-US-024 試験）。

本試験では、個々の被験者のデータで補正した QT 間隔 (QTcI) の時間平均の 14 日目のベースラインからの変化量を主要評価項目として用いた。KW-6002 を 40 又は 160 mg 投与したときの QTcI のベースラインからの時間平均変化量のプラセボに対する差 [90%C.I.] は、それぞれ -1.68 msec [-5.94, 2.59 msec] 及び 0.19 msec [-4.07, 4.45 msec] であった。更に、ICH E14 で推奨されている、時間を一致させた QTcI のプラセボ群との差の解析を副次的に行った。KW-6002 を 14 日間反復投与したときの時間を一致させた QTcI のプラセボ群との差の 90%信頼区間の上限は、40 mg ではすべての時点で 10 msec を下回った。160 mg では、投与後 5、6 及び 12 時間でそれぞれ 10.39、10.27 及び 10.01 msec であり、わずかに 10 msec を上回ったが、それ以外の時点では 10 msec を超えなかった。

以上のように、QTcI の時間平均のベースラインからの変化量及び時間を一致させた QTcI のプラセボ群との差の解析結果を総合的に勘案し、KW-6002 は心筋の再分極には影響を及ぼさないと結論付けた。

2.5.3.8 結論

KW-6002 は膜透過性が高く、 ^{14}C -KW-6002 を用いた検討では少なくとも投与量の約 90% が吸収され、吸収性は良好であった。健康成人に KW-6002 を 20~80 mg/日で 14 日間反復投与したとき、2 週間の反復投与によりおおむね定常状態に到達し、14 日目投与後の血漿中 KW-6002 濃度は 2.00~4.00 時間に t_{\max} を示した。 $t_{1/2}$ は 51.1~75.0 時間と比較的長かった。 C_{\max} 及び AUC_{0-24} は、いずれも 20~80 mg/日の投与量範囲で投与量に比例して増加した。また、日本人及び外国人の KW-6002 の薬物動態は類似していた。

PPK 解析により、パーキンソン病患者に KW-6002 を 20 mg/日、1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 KW-6002 濃度は 2 週間の反復投与によりおおむね定常状態に到達し、薬物動態は健康成人と大きな違いはないと考えられた。喫煙及び食事の有無が KW-6002 の薬物動態に及ぼす影響は検出されなかった。

^{14}C -KW-6002 を用いた検討で、尿中及び糞中にはそれぞれ投与放射能の 38.9% 及び 48.0% が排泄された。投与後 2 及び 24 時間の血漿中にはそれぞれ総放射能の約 80% 及び約 60% が未変化体として存在し、血漿中主代謝物は、M4、M5 及び M8 であった。KW-6002 の主消失経路は代謝と推定された。

KW-6002 の代謝には、主に CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、わずかながら CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18 及び CYP2D6*1 が関与することが示唆された。KW-6002 は CYP3A4/5 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示した。ヒト肝細胞株 HepaRG を用いた試験から、KW-6002 は CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。

薬物動態に及ぼす内因性要因を検討した結果、中等度の肝機能低下患者で KW-6002 の血漿中曝露の増加が認められた。したがって、中等度の肝機能低下患者に KW-6002 を 40 mg/日で反復投与したときの血漿中曝露は、日本人健康成人において安全性が確認されている 80 mg/日を反復投与したときの血漿中曝露を超える可能性があり、20 mg/日を上限とすることが妥当と考えられた。また、重度の肝機能低下患者では検討していないものの、KW-6002 の薬物動態は中等度の患者以上に影響を受け、20 mg/日においても 80 mg/日を反復投与したときの血漿中曝露を超える可能性が考えられる。したがって、重度の肝機能低下患者に対しては禁忌とすることが妥当と考えられた。

また、高齢者と非高齢者の KW-6002 の薬物動態に大きな違いはなかったが、高齢者では一般に肝機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要と考えられた。一方、KW-6002 の薬物動態は腎機能による影響を受けにくく、腎機能低下患者での用量調節の必要はないと考えられた。PPK 解析により、パーキンソン病患者では、男性に比べ女性の AUC は約 10% 高くなる可能性が考えられたが、個体間及び個体内変動を考慮すると、10% 程度の違いは臨床的には大きな影響はないと考えられた。

薬物動態に及ぼす外因性要因を検討した結果、KW-6002 は CYP3A4 又は P 糖蛋白の基質である、ミダゾラム、アトルバスタチン及びジゴキシンの血漿中曝露を増加させた。また、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールにより、KW-6002 の $t_{1/2}$ は延長し、血漿中曝露は増加した。更に、喫煙者の血漿中曝露は非喫煙被験者に比べ低下した。これらの結果から、CYP3A4 又は P 糖蛋白の基質及び CYP3A4 を阻害するような薬剤と併用する場合及び喫煙患者に KW-6002 を投与する場合には注意する必要があると考えられた。一方、KW-6002 とレボドパ/カルビドパとの薬物相互作用はほとんどないと考えられた。

KW-6002 を 40 又は 160 mg/日、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの心電図に対する影響を検討した結果、KW-6002 は心筋の再分極には影響を及ぼさなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概略

KW-6002 の臨床的有効性は、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とした 4 試験（6002-0406、6002-0608、6002-009、6002-010）により評価した。KW-6002 の臨床的有効性の評価に評価資料として用いた試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

前期第 II 相試験である 6002-0406 試験、後期第 II 相試験である 6002-0608 試験及び第 III 相試験である 6002-009 試験では、いずれも KW-6002 の 20 mg、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、12 週間経口投与する多施設共同、無作為化、二重盲検比較、固定用量試験として実施した。

長期投与試験（6002-010）は、第 III 相試験（6002-009）からの継続試験として実施した。本試験は、第 III 相試験（6002-009）の二重盲検期と同じ盲検下の薬剤を投与する移行期及びそれに引き続き KW-6002 を 1 日 1 回 20 mg で開始するオープン期からなり、オープン期の投与開始後、用量を調整し、20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回経口投与する 52 週間の多施設共同、非盲検試験として実施した。

表 2.5.4.1-1 臨床的有効性の評価に評価資料として用いた臨床試験の一覧

試験番号 開発の相 (資料番号)	試験デザイン	有効性の主要 評価項目	対象	治験薬投与 被験者数	薬剤、用法及び用量	投与 期間
6002-0406 前期第 II 相 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1 日平均%オフ時間の変化	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	KW-6002 : 59 名 20 mg : 31 名 40 mg : 28 名 プラセボ : 30 名	KW-6002 20、40 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-0608 後期第 II 相 (5.3.5.1-3)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1 日平均オフ時間の変化	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	KW-6002 : 243 名 20 mg : 118 名 40 mg : 125 名 プラセボ : 119 名	KW-6002 20、40 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-009 第 III 相 (5.3.5.1-5)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1 日平均オフ時間の変化	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	KW-6002 : 247 名 20 mg : 123 名 40 mg : 124 名 プラセボ : 126 名	KW-6002 20、40 mg 又はプラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-010 第 III 相 (5.3.5.2-1)	多施設共同、非盲検、長期投与	1 日平均オフ時間の変化	6002-009 試験に参加し二重盲検期 12 週間を完了したパーキンソン病患者	308 名 ^{a)}	KW-6002 の開始用量は 20 mg とし、その後用量調整して、20 mg 又は 40 mg 1 日 1 回経口投与	52 週間

a : オープン期治験薬投与被験者数

臨床的有効性の評価に用いたプラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）及び長期投与試験（6002-010）の有効性評価項目をそれぞれ表 2.5.4.1-2 及び表 2.5.4.1-3 に示した。

前期第 II 相試験（6002-0406）では、1 日覚醒時間におけるオフ時間の平均割合（1 日平均%オフ時間）を主要評価項目とした。後期第 II 相試験（6002-0608）以降は、より臨床的に理解しやすい 1 日覚醒時間における平均オフ時間（1 日平均オフ時間）を主要評価項目とした。

オフ時間は被験者が記載する症状日誌を用いて評価した。症状日誌は 24 時間を 30 分ごとに区切られた記載枠から構成されており、被験者はオン、オフ、睡眠の状態を記録し、オン時間については、ジスキネジーの有無及びジスキネジーありの場合には苦痛に感じるか否かも含めて判断して記録した。オン時の評価は「ジスキネジーなし」、「ジスキネジーあり」、「苦痛

ではないジスキネジーあり」、「苦痛を感じるジスキネジーあり」、「苦痛を感じるジスキネジーなし」の5つのカテゴリーに分類した(表 2.5.4.1-4)。

また、前期第 II 相試験(6002-0406)では海外で実施された後期第 II 相試験(6002-US-005、6002-US-006)に準じて、来院日前7日間で連続した2日分の正しく記載された症状日誌を用いて1日平均オフ時間を算出し、1日覚醒時間に対する平均割合を求めた。一方、後期第 II 相試験(6002-0608)及び第 III 相試験(6002-009)では、症状の日間変動による有効性評価への影響をより少なくするために7日間の症状日誌のうち4日以上分の正しく記載された症状日誌より1日平均オフ時間を算出した。

その他に、パーキンソン病を総合的に評価する基準として国内外で標準的に用いられている UPDRS スコア(part I: 精神機能、行動及び気分、part II: 日常生活動作、part III: 運動能力検査、part IV: 治療の合併症³⁶⁾、臨床全般の改善度を評価する CGI-I (Clinical global impression-improvement)、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類等で評価した。

表2.5.4.1-2 プラセボ対照比較試験(6002-0406、6002-0608、6002-009)の有効性評価項目

主要評価項目	
6002-0406 試験	6002-0608 試験、6002-009 試験
1日覚醒時間におけるオフ時間の平均割合(1日平均%オフ時間)の変化	1日覚醒時間における平均オフ時間(1日平均オフ時間)の変化
副次的評価項目	
6002-0406 試験	6002-0608 試験、6002-009 試験
1日覚醒時間における平均オフ時間(1日平均オフ時間)の変化	1日覚醒時間におけるオフ時間の平均割合(1日平均%オフ時間)の変化
UPDRS part I、part II (オン、オフ)、part III (オン)、part IV スコア及び part I~IV (オン) 合計スコアの変化	UPDRS part I、part II (オン、オフ)、part III (オン)、part IV スコア及び part I~III (オン) 合計スコアの変化
1日覚醒時間におけるジスキネジーの有無と程度で分類した状態別の平均オン時間(1日平均オン時間)の変化	
1日覚醒時間におけるジスキネジーの有無と程度で分類した状態別のオン時間の平均割合(1日平均%オン時間)の変化	
CGI-I、CGI-S*	CGI-I
改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類の変化	

*CGI-S: Clinical global impression-severity

表2.5.4.1-3 長期投与試験(6002-010)の有効性評価項目

有効性評価項目
1日覚醒時間における平均オフ時間(1日平均オフ時間)の変化
1日覚醒時間におけるオフ時間の平均割合(1日平均%オフ時間)の変化
1日覚醒時間におけるジスキネジーの有無と程度で分類した状態別の平均オン時間(1日平均オン時間)の変化
1日覚醒時間におけるジスキネジーの有無と程度で分類した状態別のオン時間の平均割合(1日平均%オン時間)の変化
UPDRS part I、part II (オン、オフ)、part III (オン)、part IV スコア及び part I~III (オン) 合計スコアの変化
CGI-I
改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類の変化

表2.5.4.1-4 状態別のオン時間の分類

状態別のオン時間 (分類) 日誌の項目 (オン)	ジスキネジーなし	ジスキネジーあり	苦痛ではない ジスキネジーあり	苦痛を感じる ジスキネジーあり	苦痛を感じる ジスキネジーなし
ジスキネジーなし	○				○
苦痛ではない ジスキネジーあり		○	○		○
苦痛を感じる ジスキネジーあり		○		○	

2.5.4.2 対象被験者の内訳

プラセボ対照比較試験での KW-6002 投与被験者数は前期第 II 相試験 (6002-0406)、後期第 II 相試験 (6002-0608) 及び第 III 相試験 (6002-009) (以下同順) でそれぞれ 59 名、243 名及び 247 名の計 549 名であった。そのうち中止した被験者はそれぞれ 8 名、26 名及び 21 名の計 55 名で、完了した被験者はそれぞれ 51 名、218 名及び 226 名の計 495 名であった。

長期投与試験 (6002-010) では、第 III 相試験 (6002-009) の二重盲検期 12 週間を完了し、オープン期に KW-6002 が投与された被験者数は 308 名であり、0~12 週で 25 名 (8.1%)、12~24 週で 19 名 (6.2%)、24~36 週で 17 名 (5.5%)、36~52 週で 15 名 (4.9%)、52 週~で 1 名 (0.3%) が中止した。

2.5.4.3 有効性評価対象集団

本項で臨床的有効性の評価に用いた各解析対象集団について以下に記載する。

- 1) 前期第 II 相試験 (6002-0406) の FAS
6002-0406 試験で治験薬の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 31 名、40 mg 群 28 名及びプラセボ群 30 名
- 2) 後期第 II 相試験 (6002-0608) の FAS
6002-0608 試験で治験薬の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 115 名、40 mg 群 124 名及びプラセボ群 118 名
- 3) 第 III 相試験 (6002-009) の FAS
6002-009 試験で治験薬の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 120 名、40 mg 群 123 名及びプラセボ群 123 名
- 4) 長期投与試験 (6002-010) の FAS
6002-010 試験で治験薬の投与を受けた 307 名
- 5) プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) 併合の有効性評価対象集団
プラセボ対照比較試験で治験薬の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 266 名、40 mg 群 275 名及びプラセボ群 271 名の合計 812 名

2.5.4.4 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) を併合集計した被験者の年齢 (平均値±標準偏差、以下同様) は 65.2±8.4 歳、体重は 55.0±11.6 kg、BMI は 22.13±3.51 kg/m² で、男性の割合は 43.2%、喫煙習慣ありの割合は 6.4%であった。また、パーキンソン病罹病期間の中央値 (最小値~最大値) は 7.5 年 (0.4~43.8 年)、運動合併症罹病期間は 2.6 年 (0.0~22.0

年)、オン状態での改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類はそれぞれ 2.5 (0~4)、1 日平均オフ時間は 6.3 h (1.9~20.8 h)、UPDRS part II (オン) スコアは 5 (0~29)、part II (オフ) スコアは 14 (0~41)、part III (オン) スコアは 20 (0~61)、part I~III (オン) 合計スコアは 27 (0~86)、1 日あたりのレボドパ製剤投与量は 400 mg (150~2500 mg) であった。抗パーキンソン病薬の併用状況については、ドパミンアゴニストが併用された被験者は 89.2%であり、次いでセレギリンが 50.4%であった。その他多い順に、アマンタジン 37.2%、エンタカポン (29.1%)、抗コリン薬 (16.1%)、ドロキシドパ (9.0%)、ゾニサミド (6.2%) であった。

長期投与試験 (6002-010) では男性の割合は 43.3%、年齢 (平均値±標準偏差、以下同様) は 65.4±8.7 歳、体重は 55.9±12.3 kg、BMI は 22.32±3.65 kg/m² であった。改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類 (オン)、UPDRS part II (オン) 及び part II (オフ) スコアについては各群に大きな差はなかったが、1 日平均オフ時間の中央値 (最小値~最大値) はプラセボ群で 6.1 h (0.0~16.3 h)、20 mg 群で 5.3 h (0.0~13.9 h)、40 mg 群で 4.6 h (0.0~10.3 h) と用量に依存して短かった。また、UPDRS part III (オン) スコアはプラセボ群で 16 (1~51)、20 mg 群で 17 (0~53)、40 mg 群で 15 (1~62)、part I~III (オン) 合計スコアはプラセボ群で 23 (1~71)、20 mg 群で 19.5 (1~75)、40 mg 群で 19 (1~81) であった。

2.5.4.5 有効性評価

2.5.4.5.1 プラセボ対照比較試験での検討

1) 1 日平均オフ時間の変化

1 日平均オフ時間について、プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) 及びプラセボ対照比較試験併合時の最終評価時における集計結果を表 2.5.4.5.1-1 に示した。

プラセボ対照比較試験併合では、最終評価時におけるプラセボ群と KW-6002 群の最小二乗平均値の差 [95% C.I.] は、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ -0.61 h [-1.00, -0.23] 及び -0.79 h [-1.16, -0.41] であった。KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群ともに、プラセボ群に対して 1 日平均オフ時間の有意な減少効果が認められたが、20 mg 群と 40 mg 群の効果に大きな差はなかった。

なお、後期第 II 相試験 (6002-0608) では、最終評価時におけるプラセボ群と KW-6002 群の最小二乗平均値の差は、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ -0.65 h [-1.23, -0.07] 及び -0.92 h [-1.49, -0.35]、第 III 相試験 (6002-009) ではそれぞれ -0.76 h [-1.30, -0.22] 及び -0.74 h [-1.27, -0.20] であり、いずれの試験でも KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でプラセボ群と比較して有意な 1 日平均オフ時間の減少効果が認められた。

表2.5.4.5.1-1 最終評価時における1日平均オフ時間の変化 (FAS)

		単位: h		
6002-0406 試験		プラセボ群 n=30	20 mg 群 n=31	40 mg 群 n=28
最終評価時-前観察期	LS Mean	-1.11	-1.10	-1.50
	95%C.I.	-2.09, -0.14	-2.06, -0.13	-2.51, -0.49
6002-0608 試験		プラセボ群 n=118	20 mg 群 n=115	40 mg 群 n=124
最終評価時-前観察期	LS Mean	-0.66	-1.31	-1.58
	95%C.I.	-1.08, -0.25	-1.73, -0.89	-1.99, -1.17
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-0.65	-0.92
	95%C.I.	-	-1.23, -0.07	-1.49, -0.35
	p 値 (Williams 検定)	-	0.013*	<0.001*
6002-009 試験		プラセボ群 n=123	20 mg 群 n=120	40 mg 群 n=123
最終評価時-前観察期	LS Mean	-0.23	-0.99	-0.96
	95%C.I.	-0.62, 0.16	-1.38, -0.60	-1.35, -0.58
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-0.76	-0.74
	95%C.I.	-	-1.30, -0.22	-1.27, -0.20
	p 値 (Williams 検定)	-	0.003*	0.003*
プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) 併合		プラセボ群 n=271	20 mg 群 n=266	40 mg 群 n=275
最終評価時-前観察期	LS Mean	-0.59	-1.20	-1.37
	95%C.I.	-0.88, -0.30	-1.50, -0.91	-1.67, -1.08
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-0.61	-0.79
	95%C.I.	-	-1.00, -0.23	-1.16, -0.41

Williams 検定 p 値*: p<0.025

2) 1日平均オン時間 (苦痛に感じるジスキネジーなし) の変化

プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) 併合では、1日平均オン時間 (苦痛に感じるジスキネジーなし) の最終評価時におけるプラセボ群の最小二乗平均値との差は、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 0.54 h [0.11, 0.96] 及び 0.60 h [0.18, 1.02] であり、プラセボ群と比較して増加した。なお、1日平均オン時間 (苦痛に感じるジスキネジーなし) の最終評価時におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差は、後期第 II 相試験 (6002-0608) では KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 0.57 h [-0.08, 1.22] 及び 0.65 h [0.01, 1.28]、第 III 相試験 (6002-009) ではそれぞれ 0.83 h [0.22, 1.44] 及び 0.81 h [0.21, 1.42] であり、いずれの試験においてもプラセボ群に比し、KW-6002 20 mg 及び 40 mg 群で有意に増加した。

プラセボ対照比較試験併合時の 1日平均オフ時間の最終評価時におけるプラセボ群の最小二乗平均値との差は KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ -0.61 h [-1.00, -0.23] 及び -0.79 h [-1.16, -0.41] であったことから、KW-6002 投与によって減少したオフ時間の大部分がオン時間の「苦痛に感じるジスキネジーなし」に置き換えられていることを示唆している。このことから KW-6002 のオフ時間減少効果は、単にオフ時間を減少させるだけでなく QOL の面からも意味のあるものと考えられた。

3) UPDRS part III スコア (オン時の運動能力) の変化

UPDRS part III スコアについて、プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) 及びプラセボ対照比較試験併合時の最終評価時における集計結果を表 2.5.4.5.1-2 に示した。

プラセボ対照比較試験併合では、UPDRS part III スコア変化の最終評価時におけるプラセボ群の最小二乗平均値との差は、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-1.4 [-2.4, -0.4] 及び -2.0 [-3.0, -1.1] であった。KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群ともにプラセボ群と比較して UPDRS part III スコアが減少したが、40 mg 群の方が 20 mg 群より減少幅が大きかった。

なお、UPDRS part III スコア変化の最終評価時におけるプラセボ群の最小二乗平均値との差は、後期第 II 相試験 (6002-0608) では、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群ともに-2.0 [-3.5, -0.4] であり、第 III 相試験 (6002-009) では、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-0.9 [-2.3, 0.4] 及び-2.0 [-3.4, -0.7] であった。KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群で UPDRS part III 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に減少した。

以上のことから、KW-6002 はレボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病患者のオン状態での運動能力も改善させることが示された。

表2.5.4.5.1-2 最終評価時における UPDRS part III スコアの変化 (FAS)

6002-0406 試験		プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群
		n=30	n=31	n=28
最終評価時-前観察期	LS Mean	-2.5	-3.9	-5.0
	95%C.I.	-4.8, -0.2	-6.2, -1.7	-7.3, -2.7
6002-0608 試験		プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群
		n=118	n=115	n=124
最終評価時-前観察期	LS Mean	-3.7	-5.7	-5.7
	95%C.I.	-4.8, -2.6	-6.8, -4.6	-6.8, -4.6
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-2.0	-2.0
	95%C.I.	-	-3.5, -0.4	-3.5, -0.4
	p 値 (Williams 検定)	-	0.006*	0.006*
6002-009 試験		プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群
		n=123	n=120	n=123
最終評価時-前観察期	LS Mean	-2.8	-3.7	-4.9
	95%C.I.	-3.8, -1.8	-4.7, -2.8	-5.8, -3.9
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-0.9	-2.0
	95%C.I.	-	-2.3, 0.4	-3.4, -0.7
	p 値 (Williams 検定)	-	0.086NS	0.001*
プラセボ対照比較試験 (6002-0406, 6002-0608, 6002-009) 併合		プラセボ群	20 mg 群	40 mg 群
		n=271	n=266	n=275
最終評価時-前観察期	LS Mean	-3.0	-4.4	-5.0
	95%C.I.	-3.7, -2.2	-5.2, -3.7	-5.8, -4.3
KW-6002 群-プラセボ群	LS Mean	-	-1.4	-2.0
	95%C.I.	-	-2.4, -0.4	-3.0, -1.1

Williams 検定 p 値* : p<0.025, NS : Not Significant

4) CGI-I の変化

CGI-I が「Much improved」以上に改善した被験者の割合は、プラセボ対照比較試験 (6002-0406, 6002-0608, 6002-009) 併合では、プラセボ群、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 11.9% (32/270 名)、19.5% (52/266 名) 及び 25.2% (69/274 名) であった。なお、CGI-I が「Much improved」以上に改善した被験者の割合は、後期第 II 相試験 (6002-0608) ではプラセボ群、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 14.4% (17/118 名)、20.9% (24/115 名) 及び 23.4% (29/124 名)、第 III 相試験 (6002-009) ではそれぞれ 10.7% (13/122 名)、20.8% (25/120 名) 及び 28.7% (35/122 名) であり、6002-009 試験では KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でプラセボ群と比較して有意に CGI-I の改善を示した。

最終評価時の CGI-I が「Much improved」以上に改善した被験者の割合は、おおむね KW-6002 40 mg 群、20 mg 群、プラセボ群の順に高く、1 日平均オフ時間減少効果及び運動能力改善効果 (UPDRS part III スコア) に伴って、CGI-I も改善していることが示唆された。

2.5.4.5.2 長期投与試験 (6002-010) における増量時の有効性の検討

長期投与試験 (6002-010) においては、オープン期の最初の 8 週間を用量調整期として、KW-6002 20 mg を開始用量とし、4 週目来院時に増量基準に合致した被験者では 40 mg に増量、4 週目に増量した被験者が 8 週目来院時に減量基準に合致した場合には、20 mg に減量することとした。本試験では診療実態に近い状態で用量の選択が行われることになり、増量を行った被験者の割合とその後の治療効果が KW-6002 の増量効果の目安となりえると考えられる。また、投与開始 8 週目までは併用している抗パーキンソン病薬の用法・用量の変更及び新たな抗パーキンソン病薬の投与は禁止としたことから、併用薬変更による影響がないと考えられる投与開始 8 週目までの増量効果について、1 日平均オフ時間及び CGI-I を指標として検討した。

投与開始 4 週来院時に 297 名中 165 名が 40 mg へ増量され、132 名が 20 mg で維持された。40 mg へ増量した被験者のうち 1 名は 20 mg へ減量され、164 名が 40 mg を維持された。また、4 週目来院時に 20 mg が維持された被験者のうち 2 名が 8 週目来院時に 40 mg に増量された。

1) 1 日平均オフ時間を指標とした増量効果の検討

40 mg への増量による 1 日平均オフ時間の変化を検討するため、投与開始 4 週来院時に 40 mg への増量を選択した被験者及び 20 mg を選択した被験者における投与開始 8 週目と 4 週目の 1 日平均オフ時間の変化量を集計した (表 2.5.4.5.2-1)。

8 週目の 1 日平均オフ時間が 4 週目と比較して 1 時間以上改善が認められた被験者は、20 mg 維持を選択した被験者が 18 名 (13.8%)、40 mg への増量を選択した被験者が 48 名 (30.0%) であった。一方、1 時間以上の悪化が認められた被験者は、20 mg 維持を選択した被験者が 32 名 (24.6%)、40 mg への増量を選択した被験者が 20 名 (12.5%) であった。

表 2.5.4.5.2-1 20 mg から 40 mg への増量効果 (1 日平均オフ時間)

1 日平均オフ時間 4 週目-8 週目の変化	20 mg 維持被験者 n=132	40 mg 増量被験者 n=164
改善 (～-2 h)	6 (4.6%)	16 (10.0%)
改善 (-2 h<～-1 h)	12 (9.2%)	32 (20.0%)
不変 (-1 h<～<1 h)	80 (61.5%)	92 (57.5%)
悪化 (1 h～<2 h)	18 (13.8%)	16 (10.0%)
悪化 (2 h～)	14 (10.8%)	4 (2.5%)
合計	130 (100.0%)	160 (100.0%)

20 mg 維持被験者：0 週～8 週に KW-6002 20 mg が投与された被験者

40 mg 増量被験者：0 週～4 週に KW-6002 20 mg、4 週～8 週に 40 mg が投与された被験者

2) CGI-I を指標とした増量効果の検討

40 mg への増量による CGI-I の変化を検討するため、投与開始 4 週目に 40 mg への増量を選択した被験者及び 20 mg の維持を選択した被験者を対象として投与開始 8 週目の CGI-I を集計した (表 2.5.4.5.2-2)。

8 週目の CGI-I が 4 週目に比べて改善した被験者は、20 mg を維持した被験者 132 名中 19 名 (14.4%)、40 mg に増量した被験者 164 名中 42 名 (25.6%) であった。一方、悪化した被験者

の割合は、20 mg を維持した被験者 132 名中 19 名 (14.4%)、40 mg に増量した被験者 164 名中 17 名 (10.4%) であった。

表2.5.4.5.2-2 20 mg から 40 mg への増量効果 (CGI-I)

	20 mg維持被験者 n=132	40 mg増量被験者 n=164
改善	19 (14.4%)	42 (25.6%)
不変	94 (71.2%)	105 (64.0%)
悪化	19 (14.4%)	17 (10.4%)

20 mg 維持被験者：0 週～8 週に KW-6002 20 mg が投与された被験者

40 mg 増量被験者：0 週～4 週に KW-6002 20 mg、4 週～8 週に 40 mg が投与された被験者

改善：4 週目スコア>8 週目スコア、不変：4 週目スコア=8 週目スコア、悪化：4 週目スコア<8 週目スコア

3) 結論

長期投与試験の用量調整期で約半数の被験者が 40 mg に増量し、40 mg への増量により 1 日平均オフ時間減少効果及び CGI-I 改善効果が認められた被験者が存在したことから、40 mg への増量は患者によっては更なるベネフィットが期待され、臨床的に意味があるものと考えられた。

2.5.4.5.3 部分集団における結果の比較

プラセボ対照比較試験 (6002-0406、6002-0608、6002-009) を併合して各部分集団における 1 日平均オフ時間及び UPDRS part III スコアの減少効果を検討した。

性別、年齢 (65 歳未満/以上)、BMI (22 kg/m² 未満/以上)、パーキンソン病罹病期間 (10 年未満/以上)、運動合併症罹病期間 (4 年未満/以上)、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類 (オフ：2～2.5/3/4)、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類 (オン：0～2/2.5～4)、治験薬投与開始前のジスキネジー (あり/なし)、レボドパ用量 (450 mg/日未満/以上) では、いずれの部分集団でも一貫して KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 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。また、UPDRS part III スコアについても KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群の UPDRS part III スコアの減少効果がプラセボ群を上回っていた。

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、併用の組合せがレボドパ製剤に加えてドパミンアゴニスト、ドパミンアゴニスト+ [セレギリン、エンタカポン又はゾニサミド] 又はドパミンアゴニスト+アマンタジン+ [セレギリン、エンタカポン又はゾニサミド] のいずれの場合でも、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 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。また、UPDRS part III スコアについても同様の組合せを検討したところ、いずれの場合でも KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群の UPDRS part III スコアの減少効果がプラセボ群を上回っていた。

なお、喫煙習慣及びレボドパ製剤のみの併用の影響については、喫煙習慣あり及びレボドパ製剤のみ併用している被験者が極端に少なく、明確な判断はできないものと考えられた。

以上より、KW-6002 の 1 日平均オフ時間の減少効果及びオン状態での UPDRS part III スコアの減少効果は、主要な背景因子によって影響を受けないこと、パーキンソン病の重症度によらず認められること、ドパミン系を中心としたさまざまな抗パーキンソン病薬 (ドパミンアゴニスト、COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬等) を併用している状況下でも有効であることが明らかとなった。

2.5.4.6 用法及び用量の検討

健康成人に KW-6002 を 1 日 1 回 20~80 mg を 14 日間反復投与したときの $t_{1/2}$ は 51.1~75.0 時間であり、1 日 1 回の投与で薬効が期待できると考えられた。また、国内でレボドパ含有製剤を併用している患者を対象に実施された検証試験（後期第 II 相試験：6002-0608、第 III 相試験：6002-009）はいずれも 1 日 1 回の経口投与で実施され、有効性が検証され安全性が確認されている。これらの試験での投与タイミングは朝食後に服用としたが、服薬時間を一定にするための目安として設定していた。国内で実施された臨床薬理試験（6002-011）では、KW-6002 の薬物動態に対して食事の影響が認められたが、有効性及び安全性に大きな影響はないものと考えられた。以上のことから KW-6002 の用法はレボドパ含有製剤併用で 1 日 1 回経口投与とした。

国内で実施されたレボドパ含有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とした前期第 II 相試験（6002-0406）の用量は、海外で実施された後期第 II 相試験（6002-US-005、6002-US-006）でオフ時間の減少効果が認められた 20、40 及び 60 mg に明確な用量反応性は認められなかったこと、それまでに実施した健康成人を対象とした試験で日本人と欧米人の薬物動態に大きな差が認められなかったこと（2.7.2.3.2 参照）等を考慮して、海外で有効性の認められた用量のうち、低い方から 20 mg 及び 40 mg を選択した。その結果、KW-6002 40 mg 群では、最終評価時の 1 日平均%オフ時間は前観察期に比べ減少したが、20 mg では 1 日平均%オフ時間の減少は認められなかった。しかし、副次的評価項目である 1 日平均オフ時間は前観察期に比べて減少したため、KW-6002 20 mg の有効性については更なる検討が必要であると考え、後期第 II 相試験（6002-0608）では 20 mg と 40 mg の 2 用量を設定して有効性を検証し、臨床推奨用量を確認することとした。本試験では、主要評価項目は 1 日平均オフ時間の変化とし、プラセボを対照に KW-6002 20 mg 及び 40 mg を 12 週間投与して有効性を評価した。その結果、1 日平均オフ時間において、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認されたが、用量間に大きな差は認められなかった。また、安全性においても 20 mg 群と 40 mg 群に大きな差異はないと判断された。以上より、臨床推奨用量は 1 日 1 回 20~40 mg と考えられた。第 III 相試験（6002-009）では、後期第 II 相試験（6002-0608）で有効性が確認された KW-6002 20 mg 及び 40 mg で、あらためて有効性を検証する必要があると考え、20 mg 及び 40 mg の 2 用量を設定し、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、1 日平均オフ時間において、KW-6002 20 mg 及び 40 mg の有効性が確認された。

国内においてレボドパ含有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として実施したプラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析では、1 日平均オフ時間の変化の最終評価時におけるプラセボ群の最小二乗平均値との差は、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ -0.61 h $[-1.00, -0.23]$ 及び -0.79 h $[-1.16, -0.41]$ であった。KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群ともに、プラセボ群に対して 1 日平均オフ時間の減少効果が認められたが、用量間に大きな差は認められなかった。

一方、UPDRS part III スコア改善効果及び CGI-I 改善効果については、プラセボ対照比較試験の併合解析で、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群ともに改善効果が認められたが、いずれも 40 mg 群の方が 20 mg 群よりも改善割合が高かった。このことからオフ時間の減少効果に加えて、オン時間の運動能力改善効果が必要な患者にとって、40 mg への増量は治療上のベネフィットがあると考えられた。

また、長期投与試験（6002-010）では KW-6002 20 mg より開始し、その後用量調整して 20 mg 又は 40 mg を 52 週間投与する試験であり、本試験の最初の 8 週間のデータを用いて増量時の有効性（1 日平均オフ時間の減少効果、CGI-I の改善効果）を検討した。その結果、用量調整期に

40 mg を選択した被験者が約半数存在し、40 mg への増量により 1 日平均オフ時間減少効果及び CGI-I 改善効果が得られる被験者が存在した。進行期のパーキンソン病患者ではレボドパ製剤長期使用によるジスキネジーの発現等により治療の選択肢が限定されている患者が多い。このような進行期パーキンソン病患者に対して、KW-6002 の 1 日 1 回 20 mg で効果が不足している場合に 1 日 1 回 40 mg への増量という選択肢を提供することは、治療上のベネフィットが期待され、臨床的に意味があるものと考えられた。

以上のことから、KW-6002 は運動合併症であるウェアリングオフを改善し、オン時間における運動症状も改善することから、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患者に対する KW-6002 の用法・用量として、「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。」と設定することは妥当と考えられた。

2.5.4.7 効果の持続、耐薬性

KW-6002 を長期間投与した国内試験は長期投与試験 (6002-010) のみである。本試験の結果、KW-6002 を 52 週間投与しても、KW-6002 の効果 (1 日平均オフ時間の減少、UPDRS スコア、CGI-I) は減弱することはなく持続したことから、耐薬性 (経時的な効果の減弱) が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の方法

KW-6002 の安全性評価に使用した臨床試験の概略を表 2.5.5.1-1～表 2.5.5.1-4に示した。このうち、パーキンソン病患者を対象としてレボドパ製剤併用下で KW-6002 を投与した国内プラセボ対照比較試験 3 試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）及び国内長期投与試験（6002-010）並びに健康成人を対象として海外で実施した QT/QTc 試験（6002-US-024）を評価資料として使用した。また、本項では、海外でパーキンソン病患者を対象として実施したプラセボ対照比較試験 5 試験（6002-US-005、6002-US-006、6002-US-013、6002-US-018、6002-EU-007）及び長期投与試験 3 試験（6002-US-007、6002-INT-001、6002-US-025）については、死亡及びその他の重篤な有害事象を参考情報として記載した。

以降では特に断りのない限り国内安全性評価試験での結果を示す。

表2.5.5.1-1 国内安全性評価試験（評価資料）

試験番号 開発の相 (資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬投与 被験者数	薬剤、用法及び用量	投与 期間
6002-0406 前期第 II 相 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	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	KW-6002 : 59 名 20 mg : 31 名 40 mg : 28 名 プラセボ : 30 名	KW-6002 20、40 mg 又は プラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-0608 後期第 II 相 (5.3.5.1-3)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	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	KW-6002 : 243 名 20 mg : 118 名 40 mg : 125 名 プラセボ : 119 名	KW-6002 20、40 mg 又は プラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-009 第 III 相 (5.3.5.1-5)	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	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	KW-6002 : 247 名 20 mg : 123 名 40 mg : 124 名 プラセボ : 126 名	KW-6002 20、40 mg 又は プラセボ 1 日 1 回経口投与	12 週間
6002-010 第 III 相 (5.3.5.2-1)	多施設共同、非盲検、長期投与	6002-009 試験に参加し二重盲検期 12 週間で完了したパーキンソン病患者	308 名 ^{a)}	KW-6002 の開始用量は 20 mg とし、その後用量 調整して、20 又は 40 mg 1 日 1 回経口投与	52 週間

a : オープン期治験薬投与被験者数

表2.5.5.1-2 海外プラセボ対照比較試験（参考資料）

試験番号 開発の相 (資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬投与 被験者数	薬剤、用法及び用量	投与 期間
6002-US-005 後期第Ⅱ相 (米国、カナダ) (参考 5.3.5.1-7)	二重盲検、無作為 化、プラセボ対照	レボドパ/カルビドパに よる治療を受け、運動合 併症を併発しているパー キンソン病患者	KW-6002 : 129名 プラセボ : 66名	KW-6002 40 mg 又はプラ セボ 1日1回経口投与	12週間
6002-US-006 後期第Ⅱ相 (米国、カナダ) (参考 5.3.5.1-8)	二重盲検、無作為 化、プラセボ対照	レボドパ/カルビドパに よる治療を受け、運動合 併症を併発しているパー キンソン病患者	KW-6002 : 318名 20 mg : 163名 60 mg : 155名 プラセボ : 77名	KW-6002 20、60 mg 又は プラセボ 1日1回経口投与	12週間
6002-US-013 第Ⅲ相 (米国) (参考 5.3.5.1-9)	二重盲検、無作為 化、プラセボ対照	レボドパ/カルビドパに よる治療を受け、運動合 併症を併発しているパー キンソン病患者	KW-6002 : 115名 プラセボ : 115名	KW-6002 20 mg 又はプラ セボ 1日1回経口投与	12週間
6002-US-018 第Ⅲ相 (米国、カナダ) (参考 5.3.5.1-10)	二重盲検、無作為 化、プラセボ対照	レボドパ/カルビドパに よる治療を受け、運動合 併症を併発しているパー キンソン病患者	KW-6002 : 454名 10 mg : 153名 20 mg : 149名 40 mg : 152名 プラセボ : 151名	KW-6002 10、20、40 mg 又はプラセボ 1日1回経口投与	12週間
6002-EU-007 第Ⅲ相 (海外14カ国) (参考 5.3.5.1-11)	二重盲検、無作為 化、プラセボ対照	レボドパ/カルビドパに よる治療を受け、運動合 併症を併発しているパー キンソン病患者	KW-6002 : 159名 プラセボ : 152名 エンタカポン : 153名	KW-6002 40 mg、エンタ カポン又はプラセボ 経口投与	16週間

表2.5.5.1-3 海外長期投与試験（参考資料）

試験番号 開発の相 (資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬投与 被験者数	薬剤、用法及び用量	投与 期間
6002-US-007 第Ⅱ/Ⅲ相 (米国、カナダ) (参考 5.3.5.2-3)	非盲検	KW-6002 の治験 に参加経験のあるパー キンソン病患者	KW-6002 : 496名	KW-6002 の開始用量は 40 mg と し、その後用量調整して、20、40 又は 60 mg を投与 1日1回経口投与	52週間
6002-INT-001 第Ⅲ相 (海外16カ国) (参考 5.3.5.2-4)	非盲検	二重盲検試験又 はオープン試験 を完了したパー キンソン病患者	KW-6002 : 1241名	KW-6002 の開始用量は40 mgと し、その後用量調整して20又は 40 mgを投与 1日1回経口投与	52週間
6002-US-025 第Ⅲ相 (米国、カナダ) (参考 5.3.5.2-5)	非盲検	オープン試験を 完了したパー キンソン病患者	KW-6002 : 503名	KW-6002の開始用量は、 6002-INT-001試験の最終2週間 の用量とし、その後用量調整して 20又は40 mgを投与 1日1回経口投与	2年間

表2.5.5.1-4 QT/QTc 試験（評価資料）

試験番号 開発の相 (資料番号)	試験デザイン	対象	治験薬投与 被験者数	薬剤、用法及び用量	投与 期間
6002-US-024 QT/QTc 試験 (米国) (5.3.5.4-1)	単施設、無作為 化、二重盲検、並 行群間	健康成人	KW-6002 40 mg : 44名 KW-6002 160 mg : 44名 モキシフロキサシン 400 mg : 44名 プラセボ : 44名	KW-6002 40、160 mg 又はプラ セボ : 1日1回経口投与 モキシフロキサシン 400 mg : 1日 目及び14日目に経口投与	14日間

いずれの試験においても KW-6002 が 1 回以上投与された被験者を安全性評価対象とした。また、いずれの試験においても、安全性評価のために医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、体重、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図検査（12 誘導）を実施した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち因果関係が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を副作用と定義した。

重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「死亡に至った副作用」とした。重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」以外の有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重篤な副作用」とした。重篤な有害事象以外で、治験薬の処置が「中止」、「減量」、「中断（休薬）」又は「増量」であった有害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。重症度別の集計においては、同一被験者で同一用語・分類の有害事象又は副作用が複数回観察された場合は最も重い重症度を採用した。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報（2.6.2.4、2.6.6）

表2.5.5.2-1 安全性に関する非臨床試験の一覧

試験の種類及び期間		投与経路	動物種
安全性薬理試験		<i>in vitro</i>	—
		経口、十二指腸内	マウス、ラット、ウサギ、イヌ
単回投与毒性試験		経口	マウス、ラット、イヌ、サル（アカゲ）
反復投与毒性試験（4、26 及び 52 週）		経口	ラット、イヌ
遺伝毒性試験		<i>in vitro</i>	—
		経口	マウス、ラット
がん原性試験		経口	マウス、ラット
生殖発生毒性試験		経口	ラット、ウサギ
抗原性試験		皮内、静脈内	ラット、モルモット
毒性発現機序に関する試験（副腎皮質関連ホルモンへの影響に関する試験）		経口	ラット
依存性試験	身体依存形成	経口、混餌	ラット
	自己投与による強化効果の検索に関する試験	静脈内	サル（アカゲ）
光毒性試験		<i>in vitro</i>	—
		経口	ラット
レボドパ/カルビドパ併用に関する試験	一般毒性	経口	ラット、イヌ
	生殖発生毒性	経口	ウサギ

KW-6002 は中枢神経系に対する作用として、マウスにおいて自発運動量の増加、中枢興奮作用を示した。自発運動量の増加は運動機能亢進作用に基づき発現すると考えられ、最大の増加量においても活動過敏には至らず、正常な運動を妨げるものではなかった。また、KW-6002 はマウス、ラット、ウサギの体温を上昇させたが、げっ歯類では自発運動量の増加に伴って二次的に体温上昇作用が発現している可能性が考えられた。大動物ほど作用の発現する用量が高く、イヌでは体温上昇が認められないことより、ヒトにおいて体温上昇が発現する可能性は極めて

低いものと考えられた。心血管系に対する影響として、ラットにおいて自発運動量の増加に起因すると考えられる収縮期、拡張期血圧の上昇及び心拍数の増加が認められたが、イヌでは血圧、心拍数、心電図に影響は認められなかった。アデノシンが心筋保護作用を発揮していると考えられる虚血、再灌流時に KW-6002 が心血管系に及ぼす影響を検討した結果、KW-6002 は不整脈の発生頻度に影響せず、アデノシンの心筋保護作用に影響を及ぼさなかった。胃腸管系に対して、ラットにおいて単独で胃排出、腸管運動に影響しなかったが、レボドパ/カルビドパとの併用時に胃排出抑制が認められた。この抑制作用はレボドパによる胃排出抑制作用に起因するものと考えられた。

反復投与毒性試験において、肺、副腎、肝臓、脳、膵臓、腎臓、心臓及び血管、骨格筋、リンパ及び造血器系器官並びに外分泌腺（乳腺、涙腺及び唾液腺）等で一般毒性学的な影響が認められた。しかし、いずれの影響についても、最低影響量での変化の発現状況、質及び程度又は臨床試験での曝露量との関係から、臨床上重篤な副作用を惹起する可能性は低いと考えられた。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の結果から、KW-6002 は、親動物の生殖能及び次世代の発生に影響を与え、催奇形性も認められた。また、乳汁移行性も高いことから、妊娠している可能性のある女性、妊婦に対する使用は禁忌とし、授乳期の女性に対しては本剤投与中の授乳を避けるべきと考えられる。

アカゲザルを用いて静脈内自己投与による強化効果を検討した結果、4 例中 2 例に KW-6002 の強化効果が認められた。この結果から、本薬が薬物摂取に対する精神依存性を有する可能性を否定できないが、本薬の強化効果は 4 例中 2 例での発現であることから比較的弱いものと考えられ、その作用が精神依存性に結び付く可能性は低いと考えられた。

光毒性試験の結果から、KW-6002 は最低紅斑誘発 UV 量の半量 (0.01 J/cm^2) 程度の UV 曝露量では、皮膚及び眼に対する光毒性を誘発しないものと考えられた。一方、多量 (20 J/cm^2 以上) の UVA 照射条件下では軽度な皮膚紅斑反応を惹起する可能性があり、この UVA 光量はヒトが日常生活において長時間野外活動を行った際に曝露しうる光量であることから、過量の紫外線曝露条件下では本薬による光毒性に注意が必要であると考えられた。

レボドパ/カルビドパとの併用投与における毒性を確認したところ、ラット及びウサギにおいてレボドパ/カルビドパとの併用により KW-6002 の全身的曝露量が増加し、KW-6002 投与に関連した影響が KW-6002 の単独投与の場合と比較してより強く認められた。この原因は、レボドパの胃排出抑制作用に起因した KW-6002 の消化管滞留時間の延長により、KW-6002 の腸での吸収が増加したためと考えられた。この薬物相互作用は、ラットにおいては KW-6002 の低用量 (1 mg/kg) 投与では併用の影響が小さいことから、臨床試験において上記の相互作用が起こる可能性は少ないと考えられる。なお、併用による新たな毒性発現は認められなかった。

2.5.5.3 安全性評価対象集団の特徴及び曝露の程度

1) 主な組入れ基準

安全性評価試験の対象被験者は、いずれも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とした。プラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）及び長期投与試験（6002-010）の主要な選択基準及び除外基準を表2.5.5.3-1～表2.5.5.3-3に示した。

表2.5.5.3-1 プラセボ対照比較試験の主要な選択基準

主要な選択基準		
6002-0406 試験	6002-0608 試験	6002-009 試験
UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者		
オフ状態において、改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類でステージ 2～4 の患者		
レボドパ/DCI 合剤療法が有効であり、かつ本登録日前に 1 年以上継続している患者		
-2 週目来院時に症状日誌記載のトレーニングを受け、-1 週目来院時にトレーニング達成の確認が得られた患者		
本登録日前 4 週間で、抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容に変更がない患者		
同意取得時に <u>30 歳以上</u> の患者		同意取得時に <u>20 歳以上</u> の患者
レボドパ/DCI 合剤を 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患者	レボドパ/DCI 合剤を 1 日 3 回以上、かつ 1 日 <u>300 mg</u> 以上服用しており（レボドパ単剤は 1 日服薬回数及び用量に含めない）、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患者	
本登録日前 7 日間のうちトレーニング完了以降に得られた <u>連続した 2 日分の正しい症状日誌で、1 日平均オフ時間が 2 時間以上</u> である患者	本登録日前 7 日間のうちトレーニング完了以降に得られた <u>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</u> である患者	
-		本登録日前 <u>14 日間</u> で、 <u>ドンペリドンの新たな予防的投与及び用法・用量の変更がない</u> 患者

下線：相違箇所

表2.5.5.3-2 プラセボ対照比較試験の主要な除外基準

主要な除外基準		
6002-0406 試験	6002-0608 試験	6002-009 試験
本登録日前 2 週以内に CYP3A4 関連薬を服用している患者		
セレギリンを除く MAO 阻害薬を服用している患者		
パーキンソン病に対する脳外科的手術を受けた患者		
本登録日前 2 年以内に、薬物・アルコール中毒又は依存症（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV) 診断基準による）の病歴がある患者		
悪性症候群の既往のある患者		
肝臓（ALT及びAST値が基準値上限の1.5倍以上）、腎臓、脾臓、心臓（心電図検査による重篤な異常所見も含む）、内分泌、消化器、呼吸器、神経系（パーキンソン病を除く）等諸器官系いずれかに臨床的に明らかな疾病があり、そのために、治験期間中の当該疾患治療変更・治験における安全性への悪影響・治験完遂能力の低下等が懸念される患者		
本登録日前 3 ヶ月（デボ製剤の場合には 6 ヶ月）以内に、抗精神病薬、中枢作用性ドパミンアンタゴニストの投与を受けた患者	本登録日前 3 ヶ月（デボ製剤の場合には 6 ヶ月）以内に抗精神病薬、中枢作用性ドパミンアンタゴニスト、 <u>レセルピン、パパベリン</u> の投与を受けた患者	

下線：相違箇所

表2.5.5.3-2 プラセボ対照比較試験の主要な除外基準（続き）

主要な除外基準		
6002-0406 試験	6002-0608 試験	6002-009 試験
精神疾患の既往を有する患者。 <u>ただし、症状が短期間であった患者や、薬物性の患者は組み入れても良い。</u>	精神疾患の既往を有する患者。 <u>ただし、パーキンソン病に伴う精神症状を除く。</u>	
痙攣発作歴を有する患者	痙攣発作歴があり、 <u>そのために現在抗てんかん薬を服用している患者</u>	
—	本登録日前 2 週以内に抗てんかん薬 ゾニサミドを服用している患者	—
認知症の患者、又は前観察期に実施したMini-mental state examination (MMSE) スコアが <u>25点以下</u> の患者		認知症の患者、又は観察期に実施した MMSE スコアが <u>23 点以下</u> の患者
現在臨床的に加療が必要であるうつの患者	—	
非定型パーキンソニズム及び二次性パーキンソニズム	—	
—	本登録日前 6 ヶ月以内に経頭蓋的磁気刺激法による治療を受けた患者	
—	本登録日前 14 日以内に P 糖蛋白の基質となる薬剤を服薬している患者	

下線：相違箇所

表2.5.5.3-3 長期投与試験（6002-010）の主要な選択基準及び除外基準

主要な選択基準
本人より文書による同意が得られた患者
6002-009 試験に参加し、二重盲検期 12 週間を完了した患者
6002-009 試験において治験薬の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
治験期間を通じて症状日誌への記録が適切に行えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
本登録日までに、治験実施計画書に規定した本治験移行に必要な 6002-009 試験の有効性及び安全性に関する情報が治験依頼者へ提出され、治験依頼者の確認が終了した患者（6002-009 試験のデータが固定された患者） *症状日誌、UPDRS、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度、CGI-I 及び有害事象
主要な除外基準
本登録日前 5 年以内に、癌の診断を受けた患者又は癌の存続が明らかである患者
肝臓、腎臓、膵臓、心臓、内分泌、消化器、呼吸器、神経系（パーキンソン病を除く）等の諸器官系いずれかに臨床的に明らかな疾病があり、そのために、治験期間中の当該疾患治療変更、治験における安全性への悪影響又は治験完遂能力の低下等が懸念される患者
本登録日前 2 年以内に、薬物・アルコール中毒又は依存症（DSM-IV 診断基準による）の病歴がある患者
精神疾患の既往を有する患者。ただし、パーキンソン病に伴う精神症状を除く。
6002-009 試験 12 週目に実施した MMSE スコアが 23 点以下の患者
痙攣発作歴があり、そのために、現在抗てんかん薬を服薬している患者
悪性症候群の既往のある患者
6002-009 試験で治験期間全体の治験薬の服薬率が 70%未満であった患者
6002-009 試験で重大な治験実施計画書の逸脱があった患者

2) 安全性評価対象集団

本項で安全性評価に用いた各解析対象集団について以下に記載する。

- ①前期第 II 相試験（6002-0406）の安全性評価対象集団
6002-0406 試験で KW-6002 の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 31 名及び 40 mg 群 28 名の合計 59 名
- ②後期第 II 相試験（6002-0608）の安全性評価対象集団
6002-0608 試験で KW-6002 の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 118 名及び 40 mg 群 125 名の合計 243 名
- ③第 III 相試験（6002-009）の安全性評価対象集団
6002-009 試験で KW-6002 の投与を受けた KW-6002 20 mg 群 123 名及び 40 mg 群 124 名の合計 247 名
- ④長期投与試験（6002-010）の安全性評価対象集団
6002-010 試験で KW-6002 の投与を受けた 308 名
- ⑤国内安全性評価試験併合の安全性評価対象集団
プラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）で KW-6002 の投与を受けた 549 名と長期投与試験（6002-010）から KW-6002 の投与を受けた 100 名の合計 649 名

3) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性評価試験併合解析対象集団 649 名のうち、男性の割合は 43.6%、65 歳以上の被験者の割合は 56.2%、喫煙習慣なしの被験者の割合は 94.1%であった。パーキンソン病罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 7.2 年（0.4～43.8 年）、運動合併症罹病期間は 2.5 年（0.0～22.0 年）、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン）は 2.5（0～4）、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ）は 3（2～4）であった。また、治験薬投与開始前のレボドパ製剤の用量は 400 mg/日（150～1500 mg/日）であった。治験参加時には 580 名（89.4%）がドパミンアゴニストを使用しており、次いでセレギリン 325 名（50.1%）、アマンタジン 237 名（36.5%）、エンタカポン 211 名（32.5%）の順に多く使用されていた。

4) 曝露状況

安全性評価試験併合での投与期間の平均値±標準偏差は 31.7±25.1 週であり、中央値（最小値～最大値）は 12.1 週（0.3～69.0 週）であった。また、総投与量の平均値±標準偏差は 6810.2±5869.2 mg であり、中央値（最小値～最大値）は 3360 mg（20～18800 mg）であった。なお、6002-009 試験時に KW-6002 群であった被験者の投与期間及び総投与量については、それぞれ 6002-009 及び 6002-010 試験での KW-6002 の投与期間及び総投与量を合計して算出した。

2.5.5.4 有害事象

安全性評価試験併合集計で、2%以上の被験者に発現した有害事象及び副作用を、それぞれ比較的良好に見られる有害事象及び比較的良好に見られる副作用と定義した。

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる有害事象

国内安全性評価試験併合の安全性評価対象集団 649 名のうち有害事象発現被験者数は 510 名（78.6%）であった。事象別には「ジスキネジー」が最も多く 118 名（18.2%）に発現した。次いで「鼻咽頭炎」が 116 名（17.9%）、「便秘」が 62 名（9.6%）、「挫傷」が 47 名（7.2%）、「幻視」が 37 名（5.7%）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「体重減少」が各 30 名（4.6%）、「悪心」が 29 名（4.5%）、「背部痛」及び「上気道の炎症」が各 27 名（4.2%）に発現した。

重症度が「高度」と判定された有害事象は全体で24名に発現した。比較的好く見られる有害事象のうち「高度」と判定された事象は「幻視」、「幻覚」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「背部痛」及び「脊椎圧迫骨折」が各1名であった。また、発現割合が最も高かった「ジスキネジー」については、多くが「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。

副作用は649名中322名(49.6%)に発現し、事象別では「ジスキネジー」が最も多く110名(16.9%)に発現した。次いで「便秘」が33名(5.1%)、「幻視」が29名(4.5%)、「幻覚」が21名(3.2%)、「傾眠」が18名(2.8%)、「悪心」が16名(2.5%)、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「体重減少」が各13名(2.0%)に発現した。

重症度が「高度」と判定された副作用は全体で10名に発現した。比較的好く見られる副作用のうち「高度」と判定された事象は「幻視」及び「幻覚」が各1名であった。また、発現割合が最も高かった「ジスキネジー」については、その多くが「軽度」であり、重症度が「高度」(日常的活動が不能となる又は臨床状態に重大な影響が認められるもの)と判定された被験者はいなかった。

2.5.5.4.2 臨床検査(心電図)に関する有害事象

安全性評価試験(6002-0406、6002-0608、6002-009、6002-010)では、臨床上問題となるような変動は認められなかった。安全性評価試験で認められた心電図異常に関連する副作用のうち、最も発現割合の高かった事象は「上室性期外収縮」で4名(0.6%)に発現し、次いで「動悸」及び「心房細動」が各3名(0.5%)であった。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考えられた。

また、海外で実施したQT/QTc試験(6002-US-024)では、健康成人を対象としてプラセボ、KW-6002 40 mg 若しくは160 mg を1日1回14日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400 mg を1日目及び14日目に経口投与した。本試験では、個々の被験者のデータで補正したQT間隔(QTcI)の時間平均の14日目のベースラインからの変化量を主要評価項目として用いた。KW-6002を40及び160 mg、あるいはモキシフロキサシンを400 mg 投与したときのQTcIのベースラインからの時間平均変化量(最小二乗平均)のプラセボに対する差[90%C.I.]は、それぞれ-1.68 msec [-5.94, 2.59] 及び0.19 msec [-4.07, 4.45]、6.19 msec [1.95, 10.43]であり、KW-6002は心筋の再分極には影響を及ぼさないと結論付けた。

2.5.5.4.3 死亡に至った有害事象

パーキンソン病患者を対象として実施した第III相試験(6002-009)のプラセボ群で1名に「死亡」(医師記載事象名:原因不明の死亡)が報告された。本事象はプラセボ投与後19日目に発現したが、被験者死亡時の状況が不明であるため、治験薬との因果関係を完全には否定できず、「関連あるかもしれない」と判定された。

なお、海外で実施した臨床試験でKW-6002が投与された被験者のうち30名に死亡が報告された。そのうち、6名は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。このうち1名は、腹部大動脈瘤、腸球菌性心内膜炎、大動脈弁置換、冠動脈バイパス移植術及び肺炎の病歴を有する87歳の男性で、試験開始67日目に突然死した。その他の5名のうち、2名は心疾患に関連した死亡で、84歳女性は「心筋梗塞」、67歳男性は「心肺停止」で死亡した。残りの3名のうち、

80歳男性は「頭蓋内出血」、71歳女性は「頭部ふらふら感」、「痙攣」、「骨盤骨折」及び「呼吸窮迫」を発現して死亡した。73歳女性は原因不明の死亡であった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は649名中63名(9.7%)に発現した。事象別では「脊椎圧迫骨折」が5名(0.8%)で最も多く、次いで「幻覚」が3名(0.5%)、「白内障」、「結腸ポリープ」、「胃潰瘍」、「出血性胃潰瘍」、「肺炎」、「大腿骨頸部骨折」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「不安」、「譫妄」及び「被害妄想」が各2名(0.3%)であった。なお、6002-009試験から6002-010試験の移行期にプラセボが投与されていた1名が「肺炎球菌性肺炎」を発現し、移行期に治験を中止した。

その他の重篤な副作用は649名中19名(2.9%)に発現した。複数名に発現した事象は「幻覚」が3名(0.5%)、「胃潰瘍」及び「被害妄想」が各2名(0.3%)であった。

海外で実施したプラセボ対照比較試験(6002-US-005、6002-US-006、6002-US-013、6002-US-018、6002-EU-007)では、KW-6002群で1175名中52名(4.4%)にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別の発現割合では、KW-6002群では「事故」が4名(0.3%)で最も多く、次いで「転倒」、「股関節部骨折」、「肋骨骨折」及び「肺炎」が各3名(0.3%)であった。

また、海外で実施した長期投与試験(6002-US-007)では、496名中51名(10.3%)にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別では「嚥下障害」が3名(0.6%)で最も多く、次いで「腰部脊椎管狭窄」、「パーキンソン病の増悪」、「パーキンソニズムの増悪」、「蜂巣炎」、「肺炎 NOS」、「事故 NOS」、「精神障害 NOS」、「胸痛」及び「呼吸困難 NOS」が各2名(0.4%)であった。6002-INT-001試験(海外長期投与試験)では、1241名中187名(15.1%)にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別では「肺炎」が14名(1.1%)で最も多く、次いで「パーキンソン病」が13名(1.0%)、「事故」が10名(0.8%)、「股関節部骨折」が9名(0.7%)、「幻覚」が8名(0.6%)であった。6002-US-025試験(海外長期投与試験)では、503名中201名(40.0%)にその他の重篤な有害事象が発現した。事象別では「パーキンソン病」が51名(10.1%)で最も多く、次いで「錯乱状態」が10名(2.1%)、「事故」が9名(1.8%)、「失神」、「股関節部骨折」及び「肺炎」が各8名(1.6%)であった。6002-US-025試験では、他の2試験(6002-US-007、6002-INT-001)と比較して、全体的に重篤な有害事象の発現割合が高く、特に「パーキンソン病」(パーキンソン病の悪化)を発現した被験者の割合が高かった。これは、6002-US-007及び6002-INT-001試験の投与期間(中央値)がそれぞれ25.1週及び52.0週であったのに対して、6002-US-025試験の投与期間(中央値)は21.0ヵ月と評価期間が長かったことや病態の進行などが影響していると考えられる。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、治験薬の処置が「中止」、「減量」、「中断(休薬)」又は「増量」であった有害事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」として集計した。

その他の重要な有害事象は649名中64名(9.9%)に発現した。事象別では「ジスキネジー」が24名(3.7%)で最も多く、次いで「幻覚」が6名(0.9%)、「パーキンソン病」が5名(0.8%)、「食欲減退」、「妄想」及び「幻視」が各3名(0.5%)であった。

その他の重要な副作用は649名中59名(9.1%)に発現した。事象別では「ジスキネジー」が24名(3.7%)で最も多く、次いで「幻覚」が6名(0.9%)、「パーキンソン病」が4名(0.6%)、「食欲減退」、「妄想」及び「幻視」が各3名(0.5%)であった。

2.5.5.4.6 有害事象の部分集団解析

比較的良好に見られる有害事象及び比較的良好に見られる副作用を、対象被験者の人口統計学的特性別として、性別、年齢別(65歳未満/以上)、BMI別(22 kg/m²未満/以上)、パーキンソン病罹病期間別(10年未満/以上)、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類別(オフ:2~3/4)、治験薬投与開始前のジスキネジー有無別(あり/なし)、喫煙習慣の有無別(あり/なし)、レボドパ製剤の用量別(450 mg/日未満/以上)、ドパミンアゴニスト併用の有無別(あり/なし)、セレギリン併用の有無別(あり/なし)及びエンタカポン併用の有無別(あり/なし)に集計した。

内因性要因別(性別、年齢別、BMI別、パーキンソン病の罹病期間別、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類別(オフ)、治験薬投与開始前のジスキネジー有無別)の集計では、有害事象及び副作用全体の発現割合に大きな差は認められなかった。副作用の事象別では、女性に「ジスキネジー」が多く発現した。年齢別では「幻視」が65歳以上の被験者で多く発現し、BMI別では「傾眠」が22 kg/m²未満の被験者で多く発現した。パーキンソン病罹病期間が10年以上の被験者で「ジスキネジー」及び「幻視」、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類(オフ)4以上の被験者で「幻視」が多く発現した。また、治験薬投与開始前にジスキネジーのあった被験者では「ジスキネジー」が多く発現した。内因性要因別で差が認められた「ジスキネジー」、「幻視」及び「傾眠」のほとんどは「軽度」又は「中等度」であり、各事象の発現割合に大きな差は認められていないことから、安全性の懸念が顕著に増すことはないと考えられた。また、「幻視」をはじめとする精神障害及び「ジスキネジー」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割合が上昇すると報告されている^{37,38)}ことから、罹病期間10年以上の被験者で「ジスキネジー」及び「幻視」、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類4以上(オフ)の被験者で「幻視」が多く発現した理由として、このような要因も影響しているものと考えられる。

外因性要因別(喫煙習慣の有無別、レボドパ製剤の用量別、ドパミンアゴニスト併用の有無別、セレギリン併用の有無別、エンタカポン併用の有無別)の集計をおこなったが、喫煙習慣及びドパミンアゴニスト併用の有無の影響については、喫煙習慣のある被験者及びドパミンアゴニスト併用なしの被験者が極端に少ないため明確な判断はできなかった。

有害事象及び副作用全体の発現割合では、レボドパ製剤の用量別、セレギリン及びエンタカポンの併用の有無別では大きな差は認められなかった。副作用の事象別では、エンタカポンを併用している被験者では「ジスキネジー」及び「幻覚」が多く発現した。エンタカポンの併用ありの被験者で多く認められた「ジスキネジー」及び「幻覚」のほとんどは「軽度」又は「中等度」であり、併用なしの被験者に比べて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。

「幻覚」をはじめとする精神障害及び「ジスキネジー」はいずれも進行期のパーキンソン病患者によく見られる事象であり、エンタカポン等の抗パーキンソン病薬の使用により発現し、これら薬剤の長期使用中に発現割合が上昇すると報告されている⁸⁾。エンタカポンとの併用で発現割合が高くなった理由として、このような要因も影響している可能性もあると考えられる。

2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

比較的よく見られる有害事象及び副作用について、初回発現時期別集計及び発現時投与量別集計を行った。なお、集計の対象は長期投与試験（6002-010）の安全性評価対象集団 308 名とした。

1) 初回発現時期別

比較的よく見られる有害事象及び副作用の初回発現日を基に、初回発現時期別（「0～12週」（1～84日）、「12～24週」（85～168日）、「24～36週」（169～252日）及び「36週～」（253日～））に集計した。有害事象の初回発現は、全体での発現被験者 271 名中 176 名において治験薬投与開始 12 週までに認められた。また、「体重減少」の初発時期は 24～36 週が多かった。副作用の初回発現は、全体での発現被験者 151 名中 85 名において治験薬投与開始 12 週までに認められた。また、有害事象及び副作用ともに 36 週以降に初めて発現する特徴的な事象は認められなかった。

以上より、KW-6002 を長期投与した際に遅延的に発現する問題となるような有害事象及び副作用が発現する可能性は小さいと考えられた。

2) 発現時投与量別

有害事象は、KW-6002 20 mg 投与時で 308 名中 160 名（51.9%）、40 mg 投与時で 220 名中 191 名（86.8%）に発現した。また、副作用は、KW-6002 20 mg 投与時で 308 名中 66 名（21.4%）、40 mg 投与時で 220 名中 97 名（44.1%）に発現した。

本試験では過半数（297 名中 166 名）の被験者が 4～8 週目に KW-6002 20 mg から 40 mg に増量されたことから、20 mg のみ投与された被験者又は 4 週目来院日翌日以降 40 mg のみ投与された被験者を対象として、発現時期別（「4 週目来院日まで」と「4 週目来院日翌日以降」に区分）の集計を行った。その結果、40 mg 継続投与被験者における「4 週目来院日まで」及び「4 週目来院日翌日以降」の有害事象発現割合はそれぞれ 26.2%及び 87.6%、副作用発現割合はそれぞれ 8.3%及び 44.8%であり、4 週目来院日翌日以降にいずれも発現割合が増加していた。また、20 mg 継続投与被験者と 40 mg 継続投与被験者とで有害事象及び副作用の発現状況に大きな差は認められなかった。以上の傾向は、個々の事象別にみても同様であった。よって、有害事象及び副作用の発現割合は、KW-6002 の曝露期間に依存しているものと考えられた。

KW-6002 20 mg 投与時の集計対象被験者 308 名には、20 mg 投与時での評価期間が 4 週目来院日までと短い被験者が半数以上含まれており、有害事象及び副作用の発現割合は 4 週目来院日までよりも 4 週目来院日以降の方が 20 mg 継続例でも 40 mg 増量例でも同様に高いことから、発現時投与量別集計では 20 mg 投与時の発現割合が 40 mg 投与時に比べ低かったものと考えられる。

以上より、有害事象及び副作用ともに、発現時投与量別集計では、KW-6002 20 mg 投与時に比べ 40 mg 投与時の発現割合が高かったが、20 mg 投与時発現割合と 40 mg 投与時発現割合の違いは投与量によるものではなく、本試験における曝露期間の違いによるものと考えられた。

なお、国内プラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析でもプラセボ、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群の有害事象発現割合はそれぞれ 55.3%（152/275 名）、64.3%（175/272 名）及び 61.0%（169/277 名）、副作用発現割合はそれぞれ 32.4%（89/275 名）、38.2%

(104/272名)及び38.6%(107/277名)でKW-6002の用量間で発現割合に差は認められなかった。また、個々の事象別にみてもKW-6002の用量間で発現割合に差は認められなかったが、「精神障害」(MedDRA/Jの器官別大分類)に属する副作用の合計は、本剤20mg群及び40mg群でそれぞれ4.4%(12/272名)及び7.2%(20/277名)であり、本剤40mg群で発現割合がやや高くなる傾向が認められた。

2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

安全性評価試験では、いずれも治験参加が臨床的に問題であると判断される肝臓、腎臓、膵臓、心臓、内分泌、消化器、呼吸器、神経系(パーキンソン病を除く)等諸器官いずれかに臨床的に明らかな疾病がある患者は安全性の観点から除外した。また、各試験ではKW-6002に対して過敏症の可能性のある患者を除くために、重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者も除外した。更に、悪性症候群の病歴を有する患者については、併用される可能性のある抗パーキンソン病薬(エンタカポン)で禁忌としているため当該患者も安全性の観点から除外した。

このような患者を除外した各試験では、KW-6002の安全性が確認された。

安全性評価試験で最も発現割合の高かった副作用はジスキネジーであり、110/649名(16.9%)に発現した。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、その多くはKW-6002投与前から合併していたジスキネジーが悪化したものであり、ほとんどの被験者が、無処置、併用抗パーキンソン病薬の減量、又はKW-6002の中止・中断/減量により回復/軽快した。

重篤な副作用は649名中19名に認められ、複数の被験者に認められた重篤な副作用は「幻覚」が3名、「胃潰瘍」及び「被害妄想」が各2名であった。これらの重篤な副作用は、治験薬の休薬、中止、他剤の処方等によりいずれも回復又は軽快した。

また、KW-6002はCYP3A4により代謝され、かつCYP3A4の阻害作用を有することから、プラセボ対照比較試験(6002-0406、6002-0608、6002-009)ではCYP3A4関連薬剤(阻害剤及び基質となる薬剤)の併用を禁止した。更に、KW-6002はP糖蛋白に対して阻害作用を有することが認められたことから、第III相試験(6002-009)ではP糖蛋白の基質となる薬剤の併用を禁止した。各試験において併用禁止とした非選択的MAO阻害薬は、併用するレボドパ/DCI合剤と併用禁忌になっていることから併用を禁止した。

2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.1 過量投与

国内臨床試験では明らかな過量投与の被験者はいなかった。なお、海外臨床試験では明らかな過量投与(「偶発的過量投与」)が1件報告されている。本被験者はアルコール飲料とともにKW-6002を120mg服用し、その後「ジスキネジー」、「激越」及び「幻覚」を発現し、入院した。処置としてロラゼパムが投与され、翌日早朝には軽快して退院した。

以上の知見及び副作用発現状況等に基づいて、添付文書には過量投与による急性症状として、ジスキネジー及び幻覚が予想されること、処置として胃洗浄や症状に応じた対症療法を行い、必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行うことを記載することとした。

2.5.5.6.2 薬物乱用

KW-6002の非臨床試験では、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においてKW-6002の強化効果が認められたが、4例中2例での発現であることから、その作用は比較的弱いものと考えられた。また、非臨床試験において、薬物依存に関連すると考えられ

るオピオイド、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン受容体を含む種々の酵素、受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対する *in vitro* 作用を検討した結果、これらに対する作用が認められなかった。霊長類を含む各動物種を用いた他の非臨床試験（中枢興奮・自発運動量に対する作用、自発脳波に対する作用等の安全性薬理試験及び一般毒性試験）では薬物依存性を示唆するような中枢症状及び耐性は認められず、更に、ラットを用いた身体依存性試験においても本剤の身体依存性は認められなかった。

臨床試験において、薬物乱用の評価を目的とした試験は実施していないが、国内外の臨床試験において、本剤に関連する薬物乱用及び依存と判断された事象は認められなかった。

以上より、ヒトにおいて、本剤の乱用を誘発する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象

KW-6002の臨床試験では離脱症状、反跳現象を示唆する所見はみられていない。また、これら进行评估することを目的とした試験は実施していない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

レボドパ製剤及び他のドパミン系薬剤はパーキンソン病症状を改善するが、長期使用に伴うウェアリングオフ現象やジスキネジー等の運動合併症の発現が問題となっている。運動合併症を併発するパーキンソン病症状に対するドパミン系薬剤の追加又は増量は、ジスキネジーの増悪や精神障害等の副作用の発現による忍容性の低下が懸念されることから、非ドパミン系のアプローチから症状を改善させる薬剤が必要とされている。

KW-6002 はアデノシン A_{2A} 受容体を介し、大脳基底核の間接経路の活性を低下させ、大脳基底核回路のバランスを整えることで進行期のパーキンソン病患者における運動合併症を改善させる非ドパミン系の新しい作用機序をもつ薬剤として期待される。以下に KW-6002 のベネフィット及びリスクの詳細を示した。

2.5.6.1 ベネフィットの要約

KW-6002 は、これまでの臨床試験から、以下のような特徴が見出され、レボドパ製剤で治療中の患者に対して、パーキンソン病患者がレボドパ製剤に加え、更に他の薬剤で治療を受けている場合にも投与可能な新たなアプローチになりうるものと考えられた。

2.5.6.1.1 既存のパーキンソン病治療薬とは異なる新規作用メカニズムを有する

KW-6002 はアデノシン A_{2A} 受容体の選択的拮抗薬であり、パーキンソン病において大脳基底核回路のアデノシン A_{2A} 受容体を遮断することで、間接経路の過剰な興奮を緩和し、抗パーキンソン病作用を発現すると考えられる。KW-6002 はドパミン受容体やドパミンの代謝酵素に対して作用しないため、これらに作用点を持つ従来の抗パーキンソン病薬とは異なる非ドパミン系薬剤としてパーキンソン病治療における新たな選択肢となり得ると考えられる。

2.5.6.1.2 ウェアリングオフ現象を改善する

レボドパ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に対する KW-6002 のオフ時間減少効果は、国内で実施した検証的比較試験（6002-0608、6002-009）では、いずれもプラセボ群に比して有意であり、その効果は投与開始 2 週目には認められた。プラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析の結果、1 日平均オフ時間の変化の最終評価時におけるプラセボ群と KW-6002 群の最小二乗平均値の差は、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-0.61 h 及び-0.79 h であった。また、1 日平均オン時間（苦痛に感じるジスキネジーなし）は、プラセボ群に比して KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 0.54 h 及び 0.60 h 増加した。

以上のことから、KW-6002 はレボドパ含有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のオフ時間を減少させ、その大部分が患者にとって有益なオン時間（苦痛に感じるジスキネジーなし）として現れており、臨床的に高い有用性を有すると考えられた。

2.5.6.1.3 UPDRS part III（運動能力）を改善する

国内で実施した検証的比較試験（6002-0608、6002-009）ではオン時の UPDRS part III スコアを測定し、いずれの試験でも KW-6002 40 mg 群でプラセボ群に比して有意な UPDRS part III スコア改善効果が認められた。プラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析の結果、UPDRS part III スコアの変化の最終評価時におけるプラセボ群と KW-6002 群の最小二乗平均値の差は、KW-6002 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-1.4 及び-2.0 であった。これ

は、KW-6002が前述のオフ時間減少効果と併せて、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、本邦において運動合併症を併発するパーキンソン病患者の治療で使用されている薬剤では初めてのことである。

運動合併症（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しており、一般的に姿勢反射障害がみられて転倒のリスクが生じ始める状態、すなわち改訂版 Hoehn-Yahr 重症度分類で後方突進が認められるレベルとされる 2.5 度以上になると治療が必要であるとされている。したがってオフ時間の減少効果に加えて、オン時間の運動能力改善効果が必要な患者にとっても KW-6002 は有用であると考えられる。

2.5.6.1.4 他の抗パーキンソン病薬の併用状況によらず効果を発揮する

国内で実施したプラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析において、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、レボドパ製剤に加えてドパミンアゴニスト、ドパミンアゴニスト+セレギリン/エンタカポン/ゾニサミドのいずれか、ドパミンアゴニスト+アマンタジン+セレギリン/エンタカポン/ゾニサミドのいずれかが併用された部分集団のすべてで、KW-6002 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。また、UPDRS part III スコアの改善効果についても同様の組合せを検討したところ、いずれの場合でも 1 日平均オフ時間の減少効果と同様に、KW-6002 群の改善効果がプラセボ群を上回っていた。更に、副作用の発現状況も大きな影響を受けなかった。また、長期投与試験（6002-010）の結果から、その効果は長期間持続し、安全性にも影響を与えなかった。

進行期のパーキンソン病では抗パーキンソン病薬の様々な組み合わせにより治療がなされているが、KW-6002 は併用薬の種類が多さや組み合わせに影響を受けることなく長期間安全に、効果を発現する。これは、KW-6002 の非ドパミン系である新規作用機序に由来するベネフィットと考えられ、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。

2.5.6.1.5 ジスキネジーの有無によらず効果を発現し、安全性が高い

国内で実施したプラセボ対照比較試験（6002-0406、6002-0608、6002-009）の併合解析において、オフ時間の変化を治験薬投与開始前のジスキネジーの有無別に解析したところ、いずれの部分集団でも、KW-6002 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。また、UPDRS part III スコアの改善効果についても 1 日平均オフ時間の減少効果と同様に、ジスキネジーの有無の影響は認められなかった。更に、副作用の発現状況についても同様の解析をしたところ、ジスキネジーありはなしの部分集団に比べ、ジスキネジーの副作用発現割合が高かったが、その多くは「軽度」であり、「高度」と判定されたものはなく、安全性に大きな問題はなかった。

よって、KW-6002 は、レボドパ含有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対し、ジスキネジーの有無によらず有用な薬剤であると考えられる。

2.5.6.1.6 1日1回の服用で1日の中で服薬タイミングを選ばない

進行期のパーキンソン病の薬物治療では、一般的に多くの抗パーキンソン病薬が併用される。そのため、1日に服用する薬剤の種類が非常に多数になったり、1日の服薬回数が多くなるケースがあり、服薬コンプライアンスの低下や誤服用の原因にもなりうる。また、抗パーキンソン

病薬は多段階の増減量を必要とする薬剤も多く、かつ併用薬間の用量調整も必要であり、患者のみならず医療従事者にとっても負担は大きい。

KW-6002は1日1回の服用で有効であり、頻回の用量調整を必要としない。また、1日の中で服薬のタイミングを規定しなくても良いことから、現在使用している薬剤の服薬タイミングに合わせて使用することができる。これは、患者自身のみならず医療従事者等に対しても負担をかけることが少なく、本剤は高い服薬コンプライアンスが期待できる。

2.5.6.2 リスクの要約

国内安全性評価試験では649名中322名(49.6%)に副作用が発現した。2%以上の被験者に認められた副作用は、「ジスキネジー」が110名(16.9%)、「便秘」が33名(5.1%)、「幻視」が29名(4.5%)、「幻覚」が21名(3.2%)、「傾眠」が18名(2.8%)、「悪心」が16名(2.5%)、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「体重減少」が各13名(2.0%)であった。これらの副作用のほとんどは重症度が「中等度」又は「軽度」であった。また、これらは他のドパミン系の抗パーキンソン病薬でも認められている副作用であり、KW-6002に特徴的な副作用は認められなかったが、臨床試験及び非臨床試験の結果より、以下のようなリスクが考えられた。

2.5.6.2.1 幻覚、幻視等の精神障害が発現するリスク

国内安全性評価試験では、MedDRA/JのSOCで「精神障害」に分類される重篤な副作用として、「幻覚」が3名(0.5%)、「被害妄想」が2名(0.3%)、「譫妄」が1名(0.2%)、「幻視」が1名(0.2%)、「うつ病」が1名(0.2%)に認められた。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^{37,38)}、症状のコントロールは容易ではない。このため、多くの抗パーキンソン病薬の添付文書にて重大な副作用として注意喚起されている。したがって、国内の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」に記載することとした。

2.5.6.2.2 特別な患者におけるリスク

2.5.6.2.2.1 肝機能障害患者におけるリスク

海外で実施した臨床薬理試験(6002-US-016)において、KW-6002 40 mgを14日間反復投与した際の中等度の肝機能低下患者の定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも健康成人のおおむね3倍と推定された。一方、日本人健康成人において、80 mgを14日間反復投与したときの安全性が確認されている。したがって、中等度の肝機能障害のある患者にKW-6002を40 mg投与する際には、日本人健康成人で安全性が確認されている血漿中曝露を超える可能性があり、20 mg/日を上限とすることが妥当と考えられた。また、重度の肝機能低下患者では検討していないものの、KW-6002の薬物動態は中等度の患者以上に影響を受け、20 mg/日においても80 mg/日を反復投与したときの血漿中曝露を超える可能性が考えられる。したがって、重度の肝機能低下患者に対しては禁忌とすることが妥当と考えられた。

2.5.6.2.2.2 喫煙患者におけるリスク

海外で実施した臨床薬理試験(6002-US-016)において、喫煙者でのKW-6002の血漿中曝露は非喫煙者に比べ減少した(C_{max} 比:79.3%、 AUC_{0-24} 比:58.4%)。また、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。「2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較」に記載したと

おり、喫煙習慣の有効性に対する影響については「喫煙習慣あり」の被験者が極端に少なく、明確な判断はできないものと考えられたが、喫煙患者の場合には KW-6002 の効果が減弱する可能性があることから、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

2.5.6.2.2.3 妊婦、産婦、授乳婦におけるリスク

非臨床試験の生殖発生毒性試験において、KW-6002 の生殖への影響（受胎率及び着床率の低下並びに全児死亡した母動物の増加等）及び次世代への影響（催奇形性及び哺乳期の出生児の生存率低値等）等が認められている。また、KW-6002 は乳汁に移行することが示されている。妊婦、産婦及び授乳婦に対する臨床試験は行われていないが、臨床使用下においても生殖発生毒性及び乳汁移行が懸念されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては使用禁忌とした。また、授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けるよう、使用上の注意として注意喚起を行うこととした。

2.5.6.2.3 薬物相互作用に関するリスク

2.5.6.2.3.1 CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 基質との薬物相互作用

海外で実施した臨床薬理試験（6002-US-008）では、KW-6002（40 mg 単回投与）の血漿中曝露は CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールの反復経口投与により増加した（AUC_{0-∞}比：246.9%、t_{1/2}比：187.1%）。また、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの血漿中曝露が KW-6002（80 mg、15 日間反復経口投与）により増加した（C_{max}比：161.3%、AUC_{0-∞}比：240.7%）。更に、海外で実施した臨床薬理試験（6002-US-020）では、CYP3A4 及び P 糖蛋白の基質であるアトルバスタチンの血漿中曝露は KW-6002（40 mg、17 日間反復経口投与）により増加した（C_{max}比：153.0%、AUC_{0-∞}比：153.6%）。

以上の結果より、KW-6002 の薬物動態は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤によって影響を受け、また、KW-6002 は CYP3A4 の基質となる薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があることから、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

2.5.6.2.3.2 P 糖蛋白の基質との薬物相互作用

海外で実施した臨床薬理試験（6002-US-026）において、ジゴキシンの血漿中曝露は KW-6002 との併用投与（40 mg、21 日間反復経口投与）により増加した（C_{max}比：133.1%、AUC_{0-∞}比：120.6%）。また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の基質であるアトルバスタチンの血漿中曝露も前項に記載したとおり KW-6002 により増加した。

以上の結果より、KW-6002 は P 糖蛋白の基質となる薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があることから、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

2.5.6.3 結論

国内外の臨床試験に基づくベネフィット及びリスクの評価より、選択的アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である KW-6002 は、非ドパミン系のアプローチ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のオフ時間を減少させ、かつオン時の運動機能も改善させる、本邦における初めての抗パーキンソン病治療薬として既存薬とは異なる新しい選択肢を提供できると考えられた。

2.5.7 参考文献

1. Schapira AHV. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1472-8.
2. Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(5):377-93.
3. 神田知之, 森明久. パーキンソン病治療薬開発の最前線. *日薬理誌*. 2008;131:275-80.
4. Jenner P, Mori A, Hauser R, Morelli M, Fredholm BB, Chen JF. Adenosine, adenosine A_{2A} antagonists, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(6):406-13.
5. パーキンソン病関連疾患(3)パーキンソン病 (公費対象) [Internet]. 難病情報センター: 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター; [updated 2011 July 8; cited 2012 February 6]. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/314>
6. 厚生労働省特定疾患・神経変性疾患患者調査研究班 (班長: 柳澤信夫). 1995 年度研究報告書. 1996:22.
7. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1992;32(Suppl):S125-7.
8. パーキンソン病治療ガイドライン 2011 [Internet]. 一般社団法人日本神経学会; [cited 2012 February 21]. Available from: <http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html>
9. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl 4):S13-20.
10. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuation. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):75-81.
11. 村田美穂. パーキンソン病薬物療法のメリット・デメリット. *医学のあゆみ* 2008. 225: 395-9.
12. Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ*. 2007;14(7):1315-23.
13. Cronstein BM. Adenosine receptors and wound healing, revised. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:984-91.
14. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*. 2004;25(1):33-9.
15. Gessi S, Merighi S, Varani K, Borea PA. Adenosine receptors in health and disease. *Adv Pharmacol*. 2011;61:41-75.
16. Augood SJ, Emson PC. Adenosine A_{2A} receptor mRNA is expressed by enkephalin cells but not by somatostatin cells in rat striatum: a co-expression study. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;22(1-4):204-10.
17. Svenningsson P, Le Moine C, Fisone G, Fredholm BB. Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A_{2A} receptors. *Prog Neurobiol*. 1999;59:355-96.
18. Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(3):247-64.

19. Fredholm BB, Irenius E, Kull B, Schulte G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Pharmacol.* 2001;61(4):443-8.
20. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):266-71.
21. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):281-5.
22. Richardson PJ, Kase H, Jenner PG. Adenosine A_{2A} receptor antagonists as new agents for the treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(9):338-44.
23. Grondin R, Bédard PJ, Hadj Tahar A, Grégoire L, Mori A, Kase H. Antiparkinsonian effect of a new selective adenosine A_{2A} receptor antagonist in MPTP-treated monkeys. *Neurology.* 1999;52(8):1673-7.
24. Aoyama S, Kase H, Borrelli E. Rescue of locomotor impairment in dopamine D₂ receptor-deficient mice by an adenosine A_{2A} receptor antagonist. *J Neurosci.* 2000;20(15):5848-52.
25. Mori A, Shindou T. Modulation of GABAergic transmission in the striatopallidal system by adenosine A_{2A} receptors: a potential mechanism for the antiparkinsonian effects of A_{2A} antagonists. *Neurology.* 2003;61(Suppl 6):S44-8.
26. Kase H. Industry forum: Progress in pursuit of therapeutic A_{2A} antagonists: the adenosine A_{2A} receptor selective antagonist KW-6002: research and development toward a novel nondopaminergic therapy for Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61(Suppl 6):S97-100.
27. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P, et al.; the 6002-US-005 Study Group. Adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol.* 2008;63:295-301.
28. Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikin P, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70(23):2233-40.
29. Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, Kuno S, Yamamoto M; The Japanese Istradefylline Study Group. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord.* 2010;25(10):1437-43.
30. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD; the Istradefylline US-001 Study Group. Randomized trial of the adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology.* 2003;61:297-303.
31. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:293-6.
32. Factor S, Mark MH, Watts R, Struck L, Mori A, Ballerini R, et al.; Istradefylline 6002-US-007 Study Group. A long-term study of istradefylline in subjects with fluctuating Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(6):423-6.
33. Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R, et al.; the Istradefylline 6002-US-013 Study Group. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2008;23(15):2177-85.

34. Pourcher E, Fernandez HH, Stacy M, Mori A, Ballerini R, Chaikin P. Istradefylline for Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations: Results of the KW-6002-US-018 study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(2):178-84.
35. Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of Parkinson's disease, Doc. Ref. CPMP/EWP/563/95 Rev.1 (2008.7.24).
36. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS development committee, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan; 1987:153-63.
37. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Visual hallucinations associated with parkinson disease. *1996;53:1265-8*
38. 中村靖, 好永順二, 遠藤詩郎, パーキンソン病における levodopa 長期治療に伴う特殊症状－多変量解析を用いた検討－. *臨床神経* 1997. 37: 469-75.