

## 審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アジレクト錠0.5 mg、同錠1 mg  
[一 般 名] ラサギリンメシル酸塩  
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 28 日

### [審議結果]

平成 30 年 3 月 1 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。

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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正前	訂正後
3	9	アルファー化デンプン	部分アルファー化デンプン (下線部修正)

以上

## 審査報告書

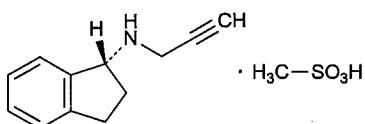
平成 30 年 2 月 8 日

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] アジレクト錠 0.5 mg、同錠 1 mg  
[一般名] ラサギリンメシル酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 28 日  
[剤形・含量] 1錠中にラサギリンとして 0.5 又は 1 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式： C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N·CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量： 267.34

化学名：

- (日本名) N-[ (1R) -インダン-1-イル] プロピン-3-アミン 一メタンスルホン酸塩  
(英名) N- [ (1R) -Indan-1-yl] propyn-3-amine monomethanesulfonate

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第二部

### 【審査結果】

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のパーキンソン病に対する有効性は示され、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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア、並びに幻覚等の精神症状の発現状況等については、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

パーキンソン病

[用法及び用量]

通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告 (1)

平成 29 年 12 月 8 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

**申請品目**

- [販 売 名] アジレクト錠 0.5 mg、同錠 1 mg  
[一 般 名] ラサギリンメシル酸塩  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 28 日  
[剤形・含量] 1 錠中にラサギリンとして 0.5 又は 1 mg を含有する錠剤  
[申請時の効能・効果]  
パーキンソン病  
[申請時の用法・用量]  
通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	31
8. 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.....	62
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	62

[略語等一覧]

別記のとおり

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、イスラエル工科大学にて創製された非可逆的選択的 MAO-B 阻害薬である。本薬は MAO-B によるドパミンの分解を抑制し、シナプス間隙のドパミン濃度を高めることにより、ドパミンの作用を補強し PD の症状を改善する。

海外では 2005 年にイスラエル及び欧州で、2006 年に米国で PD に対する本剤単独療法及びレボドパ含有製剤との併用療法が承認され、2017 年 10 月現在、50 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者により [REDACTED] 年から開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「パーキンソン病」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬は不斉中心を 1 つ有しているが、実生産においては R-体のみ存在することが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR) 、比旋光度、単結晶 X 線構造解析及び粉末 X 線回折により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として [REDACTED] 工程により合成される。

[REDACTED] が重要工程とされ、各工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要な中間体として、[REDACTED] 、[REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] が管理されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、IR、HPLC) 、純度試験 [REDACTED] [REDACTED] 、 [REDACTED] 、 [REDACTED] 、 [REDACTED] ( [REDACTED] ) 、類縁物質、光学異性体 (以上、HPLC) 、残留溶媒 (GC) ] 、強熱残分、粒度 (レーザー回折法) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1：原薬の安定性試験

試験名	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	25°C	60%RH	[REDACTED]	60 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH	[REDACTED]	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、[REDACTED]に入れ、これを[REDACTED]  
[REDACTED]に入れ、さらに[REDACTED]に入れて室温保存するとき、60カ  
月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬0.78又は1.56mg（それぞれラサギリンとして0.5又は1.0mg）を含有する錠剤である。製剤には、D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン\*、ステアリン酸及びタルクが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、包装・表示工程により製造される。なお、CQAとして、[REDACTED]  
[REDACTED]及び[REDACTED]が特定された。また、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工  
程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（TLC、HPLC）、純度試験【[REDACTED]  
[REDACTED]】(GC-MS)、類縁物質(HPLC)】、製剤均一性[含量均一性試験(HPLC)]、  
溶出性(HPLC)、及び定量法(HPLC)が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表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

試験名	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°C	60%RH	[REDACTED]ブリスター包装 <sup>a</sup>	[REDACTED]カ月
加速試験		40°C	75%RH		6カ月

a : [REDACTED]

以上より、製剤の有効期間は、[REDACTED]  
[REDACTED]で[REDACTED]ブリスター包装し、室温保存するとき、36カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

特に記載のない限り、被験薬の投与量はフリ一体に換算した投与量で示す。

\* 薬事分科会上程時に訂正（訂正前：アルファー化デンプン）

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 *In vitro* MAO 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3 (参考資料)、Br J Pharmacol 2001; 132: 500-6 (参考資料))

ラット又はヒトの脳のホモジネートに、種々の濃度の本薬、ラサギリン塩酸塩、TVP-1022、TVP-136 又はセレギリン塩酸塩を添加して 20~60 分間インキュベートした後、MAO-B 及び MAO-A の基質を添加して各化合物の MAO 阻害活性を評価した。その結果、各化合物の MAO に対する IC<sub>50</sub> 値は表 3 のとおりであった。

表 3 : MAO に対する IC<sub>50</sub> (nmol/L)

化合物	動物種	脳	
		MAO-B	MAO-A
本薬	ラット	4.43	412
	ヒト	14	710
ラサギリン塩酸塩	ラット	10	900
	ラット	17000	22500
TVP-1022	ヒト	28700	17700
	ラット	20000	75000
TVP-136	ラット	3.63	944
	ヒト	6.8	1700

#### 3.1.2 *In vivo* 試験

##### 3.1.2.1 *In vivo* 単回投与 MAO 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3 (参考資料)、Br J Pharmacol 2001; 132: 500-6 (参考資料))

SD ラットに種々の用量の本薬、ラサギリン塩酸塩、TVP-136 又はセレギリン塩酸塩を経口投与し、投与 1~2 時間後に脳及び肝臓における各化合物の MAO 阻害活性を評価した。その結果、各化合物の MAO 阻害の ED<sub>50</sub> 値は表 4 のとおりであった。

表 4 : MAO 阻害の ED<sub>50</sub> (mg/kg)

	脳		肝臓	
	MAO-B	MAO-A	MAO-B	MAO-A
本薬	0.1	6.48	0.042	2.38
TVP-136	100 超	100 超	100 超	100 超
セレギリン塩酸塩	0.35	34.2	0.65	26

##### 3.1.2.2 *In vivo* 反復投与 MAO 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-11)

雄 SD ラットに種々の用量の本薬を 14 又は 28 日間反復経口投与し、最終投与の 24 時間後に脳及び末梢組織における本薬の MAO 阻害活性を評価した (各群 6 例)。その結果、本薬の MAO-B に対する ED<sub>50</sub> 値は、脳、肝臓及び腸管いずれでも 14 日間反復投与で 0.064 mg/kg/日未満、28 日間反復投与で 0.28 mg/kg/日未満であり、14 及び 28 日間反復投与による MAO-A に対する ED<sub>50</sub> 値は、脳で約 0.28 mg/kg/日及び 0.28 mg/kg/日未満、肝臓で約 0.28 mg/kg/日及び約 0.28 mg/kg/日、腸管で約 0.13 mg/kg/日及び 0.28 mg/kg/日未満であった。

### 3.1.2.3 *In vivo* 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性 (Br J Pharmacol 2001; 132: 500-6 (参考資料) )

雄 SD ラットに本薬 0.5 mg/kg を 7 日間反復経口投与し、投与直後（最終投与 2 時間後、以下同様）から投与 13 日後までの脳、肝臓及び腸管における MAO 活性を経時的に測定した（各群 5~7 例）。その結果、各組織における MAO-B 及び MAO-A 阻害作用は経時的に低下する傾向が認められ、脳及び肝臓では最終投与 13 日後の MAO-B 阻害作用は投与直後の約 40 及び 14%（脳及び肝臓の MAO 活性の阻害率、以下同順）、MAO-A 阻害作用は投与直後の約 55 及び 9%であり、腸管では最終投与 13 日後に MAO-B、MAO-A ともに阻害作用は認められなかった。

### 3.1.2.4 MPTP 神経毒性に対する保護作用 (CTD 4.2.1.1-13 (参考資料) )

C57/BL マウスにラサギリン塩酸塩（0.1、0.2、0.5、1.0 又は 2.5 mg/kg）、又はセレギリン（0.1、0.2、0.5、1.0 又は 2.5 mg/kg）を腹腔内投与し、投与 1 時間後に MPTP 30 mg/kg を腹腔内投与した（各群 6~8 例）。対照群として MPTP は投与せずに生理食塩液を投与する群を設けた。被験薬の投与 1 週間後に線条体ドパミン濃度を測定した。その結果、ラサギリン塩酸塩及びセレギリンは、MPTP によるドパミン濃度の低下を用量依存的に抑制し、対照群と同程度のドパミン濃度を得るために必要なラサギリン塩酸塩及びセレギリンの最小用量は、それぞれ 0.5 及び 2.5 mg/kg であった。

### 3.1.2.5 内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用 (Neuropharmacology 2002; 43: 1110-8 (参考資料) 、J Neurochem 1996; 67: 1532-9 (参考資料) )

雄 SD ラットに本薬 0.1~5 mg/kg を 21 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に摘出した脳組織中のアミン及びその代謝物の濃度を測定した（各群 5~8 例）。その結果、本薬非投与時と比較して、本薬 1 mg/kg 群では線条体の DOPAC 濃度が低く、本薬 2 mg/kg 以上の用量群では線条体のドパミン濃度並びに海馬の 5-HT 及び 5-HIAA 濃度が高かった。また、本薬は海馬のノルアドレナリン濃度には影響を及ぼさなかった。

線条体にマイクロダイアリシスプローブを埋入した雄 SD ラットに本薬 0.05 mg/kg、セレギリン 0.25 mg/kg 又は生理食塩液を 21 日間反復皮下投与し、最終投与 24 時間後に採取したマイクロダイアリシス透析液中のドパミン及びその代謝物の濃度を測定した（各群 7~13 例）。本薬群及びセレギリン群のドパミン濃度は生理食塩液群の約 3 倍であった。本薬及びセレギリンは DOPAC 及び HVA 濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

### 3.1.2.6 ドパミン関連機能障害モデルにおける作用

#### 3.1.2.6.1 ハロペリドール誘発ドパミン関連機能障害モデル (Neural Transm 1998; 52: 287-300 (参考資料) )

ドパミン受容体拮抗薬ハロペリドールにより誘発した四肢硬直（カタレプシー）に対するラサギリン塩酸塩及びセレギリンの抑制作用を検討した。

雄 Wistar ラットにラサギリン塩酸塩（0.3、0.5、1、3、6、10 又は 30 mg/kg）、セレギリン（0.3、0.5、1、3、6、10 又は 30 mg/kg）又は生理食塩液を腹腔内投与し、2 時間後にハロペリドール 1.5 mg/kg を皮下投与したところ（各群 4~7 例）、生理食塩液群と比較して、本薬の 0.5~6 mg/kg 群、並びにセレギリンの 0.5~10 mg/kg 群（6 mg/kg 群を除く）の自発運動量が有意に増加した。

#### 3.1.2.6.2 $\alpha$ -MpT 誘発ドパミン関連機能障害モデル (Neural Transm 1998; 52: 287-300 (参考資料) )

ドパミン合成阻害薬  $\alpha$ -MpT により誘発した運動量低下に対する本薬の抑制作用を検討した。

雄 Wistar ラットに本薬 2、5 又は 7.5 mg/kg を腹腔内投与した後、 $\alpha$ -MpT 100 mg/kg を腹腔内投与したこと（各群 4~8 例）、本薬非投与時と比較して、本薬 2 及び 5 mg/kg 群で  $\alpha$ -MpT による運動量の低下が有意に抑制された。

### 3.1.2.6.3 成熟ラット及び老齢ラットにおける低酸素誘発ドパミン関連機能障害モデル (CTD 4.2.1.1-24、25 (参考資料) )

成熟ラット又は老齢ラットを低酸素状態に長時間曝露させることにより誘発した運動機能障害に対する本薬及び TVP-136 の抑制作用を検討した。

低酸素状態 (92%窒素、8%酸素、以下同様) に 6 時間曝露させた雄 Wistar ラット (15~19 月齢) に本薬 0.5 mg/kg/日、TVP-136 0.5 mg/kg/日又は生理食塩液を 70~80 日間反復経口投与した後、 $\alpha$ -MpT 100 mg/kg を腹腔内投与し、自発運動量の低下を誘発した (各群 7~10 例)。本薬群及び TVP-136 群の自発運動量は生理食塩液群を上回り、TVP-136 群の自発運動量は本薬群を上回った。

低酸素状態に 6 時間曝露させた雄 Wistar ラット (24 月齢) にラサギリン塩酸塩 0.5 mg/kg/日又は TVP-102 0.5 mg/kg/日を 3~4 カ月間 (低酸素状態への曝露開始前の 24 時間から試験終了まで) 経口投与し、低酸素状態への曝露開始 90 日後に  $\alpha$ -MpT (50 mg/kg 皮下投与) 誘発自発運動量の低下を評価した (各群 3~10 例)。ラサギリン塩酸塩は薬物非投与時 (低酸素負荷のみ) と比較して、 $\alpha$ -MpT 投与による自発運動量の低下を抑制した一方、TVP-102 は  $\alpha$ -MpT 投与による自発運動量の低下を抑制しなかった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 *In vitro* 神経保護作用 (CTD 4.2.1.2-1~3 (参考資料) )

本薬及び TVP-1022 は、初代培養ラットの脳ドパミン作動性神経細胞の自然細胞死の抑制作用 (本薬 0.1  $\mu$ mol/L)、初代培養ラット大脳皮質神経細胞における低酸素誘発細胞死の抑制作用 (本薬 0.1  $\mu$ mol/L、TVP-1022 0.1 及び 10  $\mu$ mol/L)、初代培養ラット海馬神経細胞におけるグルタミン酸 (1 mmol/L) 添加による細胞死の抑制作用 (本薬 0.01 nmol/L~1 mmol/L) を示した。

### 3.2.2 他の受容体、酵素等に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.2-10 (参考資料) )

各種酵素、受容体及びトランスポーターに対する本薬 1~1000  $\mu$ mol/L の阻害作用又は親和性を検討した。その結果、本薬 10  $\mu$ mol/L 添加時にヒトアドレナリン  $\alpha_{2B}$  受容体及びラットイミダゾリン I<sub>2</sub> 受容体のリガンドとの結合が本薬非添加時と比較してそれぞれ 63%及び 53%阻害されたが、これら以外に本薬添加時に基質又はリガンドとの結合が 50%以上阻害されたものはなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表5：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目 ・方法等	投与量	投与 経路	所見	CTD
心血管 系	ビーグルイヌ (雌雄各2例)	血圧、心拍数、 心電図	3 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-1
	hERG チャネル を安定発現させた HEK293 細胞	hERG 電流	1 µg/mL	in vitro	hERG 電流の阻害 は認められなか った	4.2.1.3-7
中枢神 経系	Wistar ラット (雄1群6例)	Irwin 法	0.12, 0.5, 2 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-8

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 3.4.1 チラミンとの相互作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.3-5 (参考資料))

ラットにチラミン塩酸塩 (50~100 µg) を単回静脈内投与し、血圧を測定した後、ラサギリン塩酸塩 (1又は5 mg/kg)、セレギリン (1又は5 mg/kg) 又は MAO-A 阻害剤である clorgyline 2 mg/kg を単回腹腔内投与し、再度チラミン塩酸塩を投与し、血圧を測定した (各群2~6例)。各 MAO 阻害薬投与前後のチラミンによる昇圧作用の程度を比較したところ、ラサギリン塩酸塩 1 mg/kg 及びセレギリン 1 mg/kg を投与したとき、チラミンによる昇圧作用の増強は認められなかった。一方、ラサギリン塩酸塩 5 mg/kg、セレギリン 5 mg/kg 及び clorgyline 2 mg/kg を投与したときにチラミンによる昇圧作用の増強が認められ、その程度は、各薬剤の投与前のチラミン単独による昇圧作用のそれぞれ 3.49、2.36 及び 10.39 倍であった。

雄ラットにチラミン (5~20 mg/kg) を単回経口投与し、血圧を測定した後、ラサギリン塩酸塩 (5又は10 mg/kg)、セレギリン 10 mg/kg 又は clorgyline 5 mg/kg を単回経口投与し、再度チラミンを投与し、血圧を測定した (各群4~7例)。各 MAO 阻害薬によるチラミンの昇圧作用に対する増強の程度を比較したところ、ラサギリン塩酸塩 10 mg/kg による昇圧作用の増強は、clorgyline 5 mg/kg と同程度であったが、セレギリンによる昇圧作用の増強は認められなかった。

雄 SD ラットにラサギリン塩酸塩 0.1 又は 0.5 mg/kg を 21 日間反復経口投与し、22 日目にチラミン (5~20 mg/kg) を単回経口投与して血圧を測定したところ、チラミンによる昇圧作用の増強は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 PD に対する効果について

申請者は、本薬の抗 PD 効果について、以下のように説明した。本薬は *in vitro* 試験において MAO-B 選択的な阻害作用を示し、*in vivo* 試験における種々の動物種の脳組織を用いた検討でも選択的 MAO-B 阻害作用を示した。また、MAO 阻害率は単回投与後よりも反復投与後の方が高く、反復投与終了後にも阻害作用が持続したことから、本薬の MAO-B 阻害作用は不可逆的であることが示唆された。*In vivo* 試験において、脳内ドパミン濃度上昇作用、MPTP による毒性からの保護作用、ドパミン関連運動機能障害に対する改善作用等が確認された。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、本薬は不可逆的に MAO-B を阻害し、脳内ドパミン濃度を上昇させることにより、抗 PD 効果を示すと考える。

さらに、*in vitro* の副次的薬理試験で、本薬は MAO-B 阻害とは異なる機序によると考えられる神經保護作用を有することが示されたこと、*in vivo* 試験においても、種々の実験的神經変性モデル (低圧低酸素曝露マウス、黒質ドパミン作動性神經細胞の 6-OHDA 誘発変性等) で脳神經細胞死の抑制等の神經保

護作用が示されていること（CTD 4.2.1.2-9）から、当該作用も本薬の抗 PD 効果に寄与していると考える。

機構は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、本薬による、MAO-B 選択的な阻害作用、及び脳内ドパミン濃度の上昇やドパミンに関連する障害の改善効果が示されていることから、本薬は、既存の MAO-B 阻害薬と同様に、PD に対する有効性を示すことが期待できると判断する。

### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、呼吸系に関する安全性薬理試験を実施しなかった理由、及び本薬が呼吸系に及ぼす影響について、以下のように説明した。本薬をヒトに初めて投与する試験を実施した時点では、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付け 医薬審発第 902 号）は施行されていなかったため、当該ガイドラインに準じた呼吸系の評価は実施していない。本邦で臨床試験を実施するにあたり、イヌにおける一般毒性試験の一般状態観察並びにラット Irwin テスト及びイヌテレメトリー試験において呼吸系への影響を示す所見は認められなかつたことから、呼吸系に関する安全性薬理試験を追加で実施する必要はないと判断した。

MAO-B は呼吸中枢である延髄の弧束及び周辺部位、並びに肺等の呼吸系に関する組織に分布することが報告されているが（J Neurosci. 1992; 12: 1977-99）、中枢神経系において呼吸の調節に関連するカテコールアミンを基質とする MAO のサブタイプは MAO-A とされており（Pharmacol Ther. 2014; 143: 133-52）、MAO-B 阻害薬のクラスエフェクトとして呼吸系への影響は報告されていない。一方、ラサギリンの曝露が高くなると MAO-A 阻害作用も発現し、呼吸系への影響が生じる可能性があり、ラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体を用いたラットの組織分布試験において肺に高い集積が認められたが（「4.2.1 組織分布」の項参照）、非臨床試験において呼吸系に関する所見は認められていない。さらに、本薬の国内外の臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験）における呼吸系に関する有害事象<sup>1)</sup> の発現割合は、プラセボ群（CCT-001 試験：3.2%（4/126 例）、CCT-002 試験：2.8%（4/141 例）、133 試験：11.9%（19/159 例）、122 試験：2.6%（6/229 例））と比較して本薬群（CCT-001 試験：5.1%（6/117 例）、CCT-002 試験：0.5 mg 群、4.5%（6/133 例）、1 mg 群 2.3%（3/129 例）、133 試験：0.5 mg 群 13.4%（22/164 例）、1 mg 群 13.4%（20/149 例）、122 試験：3.0%（7/231 例））で多い傾向は認められなかつたことに加え、海外製造販売後<sup>2)</sup>において呼吸系関連の有害事象として重篤な呼吸困難が報告されているが、本薬投与との関連を示唆する情報は集積していない。以上を踏まえると、本薬が呼吸系に対して臨床上問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験において呼吸系に関する所見は認められなかつたこと、本薬の国内外臨床試験においてプラセボ群と比較して本薬群で呼吸系に関する有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないこと、及び海外において製造販売後に本薬との関連が示唆される呼吸系に関する有害事象に関する情報は集積していないことを踏まえると、本薬の呼吸系に対する作用について特段の懸念はないと判断できるため、本承認申請に際して呼吸系に関する安全性薬理試験を実施する必要はないと判断する。また、他の安全性薬理試験において、本薬の臨床使用で問題となるような結果は示されていないと判断する。

<sup>1)</sup> MedDRA SOC 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

<sup>2)</sup> 2005 年 1 月 2 日～2017 年 1 月 2 日の推定曝露量 2261589 人・年

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラサギリン及びラサギリンの主要代謝物である 1-アミノインダンの血漿中濃度は GC-MS により、レボドパ、カルビドパ及びドパミンの血漿中濃度は HPLC により測定された。マウス、ラット及びイヌ血漿中のラサギリンの定量下限はそれぞれ 2.5、1.25 及び 0.2 ng/mL、1-アミノインダンの定量下限はそれぞれ 2.5、1.25 及び 0.2 ng/mL であった。ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のレボドパの定量下限はそれぞれ 25、50 及び 50 ng/mL、カルビドパの定量下限はそれぞれ 25、50 及び 50 ng/mL であった。ラット血漿中のドパミンの定量下限は 1 ng/mL であった。本薬及びラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は、LSC により測定された。

特に記載のない限り、被験薬の投与量はフリーボディに換算した投与量で示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、5、7)

マウス、ラット及びイヌに本薬又はラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したときのラサギリンの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6：本薬又はラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したときのラサギリンの PK パラメータ

動物種	投与化合物	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (h·ng/mL)
マウス	本薬	1	雄	2 <sup>a</sup>	57 <sup>b</sup>	65 <sup>b</sup>
		45	雄	2 <sup>a</sup>	1770 <sup>b</sup>	6659 <sup>b</sup>
ラット	ラサギリン 塩酸塩	0.7	雄	3 <sup>a</sup>	14.2	21.4
			雌	3 <sup>a</sup>	19.9	19.1
	本薬	0.7	雄	3 <sup>a</sup>	11.1	17.8
			雌	3 <sup>a</sup>	29.0	27.7
イヌ	ラサギリン 塩酸塩	0.7	雄	3	25.0±18.0	35.7±21.2
			雌	3	75.8±78.2	92.7±101.0
	本薬	0.7	雄	3	31.2±15.2	46.1±3.4
			雌	3	43.1±13.9	38.9±14.6

a : 各時点、b : 各時点 2 例のデータから算出

##### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2-8、10、12)

雌雄マウスに本薬を 13 週間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬を反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>∞</sub> (h·ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
5	1	306	280	155	186
	30	1563	259	602	163
	90	535	618	298	329
45	1	892	4863	4437	4373
	30	3677	1913	6549	4095
	90	3047	2153	6381	4226
60	1	3553	3397	5238	5532
	30	6373	1877	9570	6285
	90	2837	1890	8121	6303

雌雄各 3 例/時点

雌雄ラットにラサギリン塩酸塩を 13 週間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 : ラサギリン塩酸塩を 13 週間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>∞</sub> (h·ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.7	1	38	114	50	81
	90	64	80	74	78
3.1	1	283	612	427	626
	90	681	717	620	713
14	1	1320	1828	1357	2079
	90	1524	1547	2454	4600

雌雄各 4 例/時点

雌雄イヌにラサギリン塩酸塩を 13 週間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 : ラサギリン塩酸塩を 13 週間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>∞</sub> (h·ng/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0.7	1	34.3±31.8	41.2±38.9	44.3±40.8	39.6±39.2
	85	74.4±91.3	15.8±7.8	65.1±57.2	28.5±16.2
1.9	1	78.0±97.1	104.8±147.1	78.9±68.0	125.4±144.5
	85	56.7±58.9	267.3±416.4	87.7±70.8	292.8±316.1
5.2	1	90.9±67.3	365.8±296.4	185.4±106.3	402.8±274.7
	85	199.4±35.9	535.2±322.0	388.8±201.5	633.7±306.2
14	1	559.0±242.9	350.8±123.0	1101±272.6	640.1±259.1
	85	644.3±338.2	938.3±700.8	1417±497.6	1271±459.4

雌雄各 4 例

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-2)

雌雄白色ラット及び雄有色ラットにラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 0.37 mg/kg を単回経口投与し、摘出した臓器中の放射能濃度を測定した。

白色ラットにおいて、涙腺、膀胱及び大腸では投与 4 時間後、小腸では投与 2 時間後、甲状腺では投与 1 時間後に放射能濃度は最高値を示し、その他の多くの組織では投与 15~30 分後に放射能濃度は最高値を示した。放射能の AUC は、検討したほとんどの組織において全血中よりも高く、特に、肝臓、涙腺、膀胱、小腸、下垂体、肺、大腸、甲状腺及び脳で高い放射能が認められた（全血中放射能の AUC のそれぞれ 20.1、18.8、13.1、11.6、10.2、8.5、8.3、7.3 及び 6.2 倍）。有色ラットにおいて白色ラットと比較して眼及び皮膚に高濃度の放射能が認められたことを除き、放射能の組織分布は有色ラットと白色ラットで同様であった。有色ラットの眼及び皮膚を含め、各組織の放射能濃度は速やかに低下し、投与 240 時間後にはほとんど検出されなかった。

### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-2 (参考資料))

マウス、ラット及びイヌの血漿にラサギリン塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 0.048~48.3 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、タンパク結合率は、マウスでは 73.3±1.2%、ラットでは 78.6±1.9%、イヌでは 85.3±2.6%

であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。イヌでの最高濃度における検討結果では、他の検討濃度と比較して、わずかにタンパク結合率の低下 ( $83.5 \pm 3.3\%$ ) が認められた。

#### 4.2.3 血球移行 (CTD 5.3.2.1-1)

雌雄マウス、ラット及びイヌの血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 90 又は 900 nmol/L (最終濃度) を添加したとき、血漿中への移行率は、マウスでは 64%及び 58~60% (雄、雌の順、以下同様) 、ラットでは 78~91% 及び 68~71%、イヌでは 91~99%及び 84~85% であり、血球移行はイヌで低く、ラット、マウスの順に高かった。また、いずれの動物種においても雄と比較して雌で血球移行は高かったが、濃度依存性はほとんど認められなかった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-3、4、5.3.2.2-2、CTD 4.2.2.4-5 (参考資料))

マウス、ラット及びイヌの肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 1~100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (最終濃度) 添加し、37°Cでインキュベーションしたとき、主な代謝物として、マウスでは 1-アミノインダン、ラット及びイヌでは 1-アミノインダン及び 3-OH-PAI が認められた。その他の代謝物として、3-OH-AI、1-インダノン、アセチルアミノインダン、3-ケト-AI 及び 3-ケト-PAI が認められた。

マウス及びラットの肺ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を添加し (マウス : 1 又は 100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、ラット : 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 、37°Cでインキュベーションしたとき、マウスでは主な代謝物として 1-アミノインダン及び 3-OH-PAI が認められた。ラットでは主な代謝物として 1-アミノインダンが認められ、3-OH-PAI はほとんど認められなかった。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.4-2)

雄マウスに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 又は 45 mg/kg を単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物として 1-アミノインダンが認められ、次いで 3-OH-AI が多く認められた。その他の代謝物として、トランス-3-OH-PAI、3-ケト-AI、1-インダノン及び 1-インダノールが認められた。なお、血漿中放射能の大部分 (20~70%) は分離不能な高極性代謝物であり、その中にはラサギリン、1-アミノインダン及びトランス-3-OH-PAI の抱合体が含まれていることが示唆された。

雄イヌに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物として 1-アミノインダン及び 3-OH-AI が認められた。その他の代謝物として、3-OH-PAI、3-ケト-AI、1-インダノン及び 1-インダノールが認められた。なお、血漿中放射能の大部分 (50~80%) は分離不能な高極性代謝物であり、その中にはラサギリン、1-アミノインダン及びトランス 3-OH-PAI の抱合体が含まれていることが示唆された。

##### 4.3.2.2 尿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.4-1、2)

雌雄マウスに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 又は 45 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中に排泄された未変化体はわずかであった (1.7~3.5%、各投与放射能に対する割合、以下同様)。主な代謝物として 1-アミノインダン (7.7~18.5%)、3-OH-AI (4.7~7.0%)、3-ケト-AI (0.9~1.7%) 及び 3-OH-PAI (0~0.6%) が認められ、3-OH-PAI 及びラサギリンのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体も認められた。

雌雄ラットに本薬の<sup>14</sup>C-標識体0.1又は3mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までに尿中に排泄された未変化体はわずかであった(0.6~2.4%)。主な代謝物として、3-OH-AI(12.8~14.0%)、1-アミノインダン(8.4~11.6%)、3-OH-AAI(6.9~7.8%)、3-ケト-AI(1.9~3.4%)、3-OH-PAI(0.2~0.57%)、3-ケト-AAI(0.6~1.2%)及び3-ケト-PAI(0.1~0.2%)が認められ、3-OH-PAI、1-アミノインダン及びラサギリンの抱合体も認められた。なお、尿中には酵素による加水分解を受けない高極性代謝物が約30%排泄された。

雄イヌに本薬の<sup>14</sup>C-標識体1mg/kgを単回経口投与したところ、投与48時間後までに尿中に排泄された未変化体はわずかであった(0.8%未満)。主な非抱合代謝物は3-OH-AI(3.4%)、1-アミノインダン(2.9%)、3-ケト-AI(1.3~1.4%)及び3-OH-PAI(0.8%未満)であった。なお、放射能の大部分(75%超)は1-アミノインダン、3-OH-PAI及びラサギリンのグルクロロン酸抱合体又は硫酸抱合体等の高極性代謝物として排泄された。

#### 4.3.2.3 酵素誘導 (CTD 4.2.2.2-9、CTD 4.2.2.4-6 (参考資料))

本薬を、雄ラットに0.3~3mg/kg/日、雌ラットに0.5~17mg/kg/日、雌雄マウスに1~45mg/kg/日反復(ラット4週間、マウス104週間)経口投与し、投与終了時に採取した肝臓から調製した肝ミクロソーム中のCYP含量を検討したところ、いずれの検討においても本薬によるCYPの誘導は認められなかつた。

#### 4.4 排泄 (CTD 4.2.2.2-1、2、6)

本薬の<sup>14</sup>C-標識体を、雌雄マウスに1又は45mg/kg、雄ラットに0.37mg/kg、雄イヌに1mg/kg単回経口投与したとき、いずれの動物種においても投与放射能のほとんどが投与24時間後までに体内から排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄され(雄マウス:64.6~71.2、雌マウス:56.1~60.5、雄ラット:79.7~83.7、雄イヌ:71.0~77.4%、投与24時間後の各投与放射能に対する割合、以下同様)、糞中に排泄された放射能はわずかであった(雄マウス:3.6~7.3、雌マウス:3.2~4.8、雄ラット:3.3~3.9、雄イヌ:3.0~4.0%)。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床薬物動態の評価は適切と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、ラットにおけるラサギリンの組織分布を検討した試験において高い放射能の集積が認められた臓器、又は消失が緩徐であった臓器について、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットの涙腺、胃、腎臓、甲状腺、小腸、下垂体、膀胱、肝臓、肺及び唾液腺に高い放射能の集積が認められた。一般毒性試験においては、肝臓の病理組織学的検査で本薬の高用量投与による適応反応と考えられる変化(小葉中心性肝細胞肥大)が認められ、ラット26週間反復経口投与毒性試験では、小葉中心性肝細胞肥大による肝重量の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大及び膀胱上皮肥厚が認められた(「5.2.2 ラット26週間反復経口投与毒性試験」の項参照)。一方で、非臨床試験で用いた各動物の無毒性量投与時のAUCは、ヒトの臨床最大用量(1mg/日)投与時のAUCの15倍以上であり、また国内臨床試験(CCT-001試験及びCCT-002試験)では、上記の各臓器別の有害事

象の発現頻度はプラセボ群と本薬群で同程度であったことも踏まえると、本薬を臨床用量で投与した場合の本薬が集積する臓器に関する安全性の懸念は小さいと考える。

また、白色ラットと比較して、有色ラットではラサギリン又はその代謝物の眼及び皮膚への選択性な滞留が認められたため、眼<sup>3)</sup>及び皮膚<sup>4)</sup>に関する有害事象の発現状況について国内臨床試験（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）と海外臨床試験（232 試験及び 133 試験）の成績を比較検討したが、眼及び皮膚に関する有害事象の発現割合及び重症度について試験間で大きな違いは認められなかった（表 10 及び表 11）。いずれの有害事象も主に軽度又は中等度であり、海外臨床試験のみで高度な有害事象（霧視、多汗症、接触性皮膚炎、丘疹性皮疹各 1 例）が認められた。非臨床試験成績から本薬はメラニンに対して親和性を示すと考えられるが、本薬の光毒性について検討した結果、290～700 nm の波長におけるモル吸光係数は 1000 L/mol/cm 未満であり（CTD 4.2.3.7.7-7（参考資料））、本薬には直接的に光毒性を引き起こすほどの反応性はないと考える。上述の臨床試験成績及び本薬の光吸收特性を踏まえると、日本人に本薬を投与した際に眼及び皮膚に関連した有害事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

表 10：各臨床試験における本薬群の眼に関する有害事象の程度別発現頻度（安全性解析対象集団）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験		232 試験		133 試験	
	本薬 1 mg 群 (117 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬 1 mg 群 (134 例)	本薬 2 mg 群 (132 例)	本薬 0.5 mg 群 (164 例)	本薬 1 mg 群 (149 例)
全体	4.3 (5)	1.5 (2)	2.3 (3)	4.5 (6)	3.8 (5)	1.8 (3)	8.1 (12)
軽度	4.3 (5)	1.5 (2)	2.3 (3)	3.7 (5)	3.8 (5)	0.6 (1)	5.4 (8)
中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	1.2 (2)	2.0 (3)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)

% (例数)

表 11：各臨床試験における本薬群の皮膚に関する有害事象の程度別発現頻度（安全性解析対象集団）

	CCT-001 試験	CCT-002 試験		232 試験		133 試験	
	本薬 1 mg 群 (117 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬 1 mg 群 (134 例)	本薬 2 mg 群 (132 例)	本薬 0.5 mg 群 (164 例)	本薬 1 mg 群 (149 例)
全体	11.1 (13)	6.0 (8)	8.5 (11)	8.2 (11)	6.1 (8)	11.6 (19)	16.1 (24)
軽度	10.3 (12)	6.0 (8)	7.8 (10)	4.5 (6)	3.8 (5)	7.9 (13)	15.4 (23)
中等度	0.9 (1)	0 (0)	0.8 (1)	3.7 (5)	2.3 (3)	2.4 (4)	0 (0)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)	0.7 (1)

% (例数)

機構は、以下のように考える。組織分布試験において放射能の高い集積が認められた甲状腺、膀胱及び肝臓では、毒性試験において毒性所見が認められているが、非臨床試験での無毒性量投与時の曝露量は、ヒトの臨床最大用量における曝露量の少なくとも 15 倍であり、ヒトでの安全性に懸念が生じない十分な安全域があると判断される。また、臨床試験における有害事象の発現状況も踏まえると、放射能の高い集積が認められた組織への本薬の分布が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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（不純物の毒性試験）が実施された。

特に記載のない限り、被験薬の投与量はフリ一体に換算した投与量で示す。

<sup>3)</sup> MedDRA SOC 「眼障害」

<sup>4)</sup> MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」

### 5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-2）

単回投与毒性試験として、ラットにおける経口投与毒性試験が実施された。ラサギリンの急性毒性を本薬及びラサギリン塩酸塩との間で比較した結果、LD<sub>50</sub>（雌雄合算）は本薬群で 257 mg/kg、ラサギリン塩酸塩群で 226 mg/kg と同等であり、また、立毛、姿勢異常、歩行異常、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、胴体の振戦、断続的な筋硬直、強直性痙攣、間代性痙攣、瞳孔反応異常等を含む一般状態所見は両群で類似していた。

### 5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（13 及び 26 週間経口投与）、イヌ（13 及び 52 週間経口投与）が実施された。認められた変化は、体重増加量の減少（ラット及びイヌ）、摂餌量の減少（ラット）、活動亢進及び／又は攻撃性（ラット）であり、申請者は、これらはラサギリンの薬理作用によるものと判断した。また、高用量群の一部で肝重量増加及び肝細胞形態の適応性変化が認められた（ラット）。イヌ 52 週間試験の高用量群の雌 1 例に死亡が認められた。ラットの 26 週間投与後及びイヌの 52 週間投与後における無毒性量は、いずれも 5.1 mg/kg/日であり、当該用量のラサギリンに対する曝露量は、最大臨用量での曝露量の少なくとも 15 倍であった。

#### 5.2.1 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）

SD ラットにラサギリン塩酸塩 0（水）、0.7、3.1 又は 14 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき（各群雌雄各 20 例）、3.1 mg/kg/日以上の用量で過敏、攻撃的又は抑制された行動、体重増加抑制、並びに摂水量及び摂餌量の減少が認められ、申請者は、これらの変化はラサギリンの薬理作用によるものと考察している。14 mg/kg/日を投与した雄 20 例中 5 例、雌 20 例中 8 例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。申請者は、ラサギリン塩酸塩の無毒性量を 3.1 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.2 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-6）

SD ラットにラサギリン塩酸塩 0（水）、0.85、5.1 又は 17 mg/kg/日を 26 週間経口投与し（各群雌雄各 20 例）、別途、対照及び高用量群の動物からなる 13 週間の回復群を設定した（各群雌雄各 5 例）。投与群では、攻撃的又は抑制的行動、流涎、口周囲の褐色の汚れが用量依存的に観察された。0.85 mg/kg/日以上の群の雄及び 5.1 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量、摂水量、体重増加抑制が用量依存的に認められた。17 mg/kg/日群では、小葉中心性肝細胞肥大の発生率の上昇を伴う肝重量の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大（雌）及び膀胱上皮肥厚（雌）の発生率の上昇が認められたが、いずれの変化も回復性を示した。申請者は、ラサギリン塩酸塩の無毒性量を 5.1 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.3 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-12）

ビーグルイヌにラサギリン塩酸塩（ゼラチンカプセル）0（空カプセル）、0.7、1.9、5.2 又は 14.0 mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき（各群雌雄各 4 例）、14.0 mg/kg/日群で体重増加抑制、雌 1 例で限局性胆管過形成及び肝重量の高値が認められた。21 mg/kg/日を最高用量としたイヌ 52 週間経口投与毒性試験において胆管に投与と関連した変化はなかったことから（「5.2.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）、申請者は、限局性胆管過形成については偶発的な所見と判断した。申請者は、ラサギリン塩酸塩の無毒性量を 5.2 mg/kg/日と判断した。

#### 5.2.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-13)

ビーグルイヌに本薬（ゼラチンカプセル）0（空カプセル）、0.85、5.1 又は 21.0 mg/kg/日を 52 週間経口投与したとき（各群雌雄各 7 例）、21.0 mg/kg/日群の雌 1 例で、33 週目に痙攣が 1 回みられ、51 週目に死亡した。詳細な剖検及び病理検査を行ったが、正確な死因は特定されなかった。21.0 mg/kg/日群の雄の平均体重増加量は、その他の群と比較して有意な低値であった。当該用量は曝露量比において臨床用量の 500 倍超であった。21.0 mg/kg/日群で血中コレステロール及びトリグリセリドの軽度な増加がみられたが、関連した病理組織学的変化が認められなかつたため、申請者は毒性と判断しなかつた。5.1 mg/kg/日以上の群で下垂体重量の増加、及び 21.0 mg/kg/日群で脾臓の重量変化が認められたが、いずれも病理組織学的変化を伴つていないため、申請者は投与と関連した変化と判断しなかつた。申請者は、本薬の無毒性量を 5.1 mg/kg/日と判断した。

#### 5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、2、4.2.3.3.1-4～7、4.2.3.3.2-2～4)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 試験（染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞等を用いた前進突然変異及び細胞毒性試験）及び *in vivo* 試験（小核試験、不定期 DNA 合成試験）が実施された。なお、レボドパ及びカルビドパとの併用について *in vivo* マウス小核試験が実施された。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、本薬は代謝活性化系の有無にかかわらず変異原性を示さなかつた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においては、代謝活性化系非存在下では染色体異常誘発性を示さなかつたが、代謝活性化系存在下では 63.5 µg/mL（ラサギリンとして 40.8 µg/mL）で陽性反応を示した。しかし、代謝活性化系存在下において培地からゲンタマイシンを除去した培養条件下では陽性反応が低下したことから、申請者は、染色体異常誘発性はゲンタマイシンのタンパク合成阻害作用によってラサギリンの代謝が促進されて生じた細胞毒性に起因するものと判断した。マウスリンフォーマ細胞等を用いた前進突然変異試験及び細胞毒性試験では、代謝活性化系存在下では変異頻度の上昇が認められたが、強い細胞毒性も認められたため、染色体異常誘発性及び変異原性について明確な結論は得られなかつた。*In vitro* 試験における以上の結果を受け、*in vivo* 試験についてはマウス小核試験に加え、ラット不定期 DNA 合成試験を実施したが、染色体異常誘発性又は変異原性は認められなかつた。また、本薬とレボドパ及びカルビドパとの併用についても *in vivo* マウス小核試験を実施し、陰性結果を得た。一部の *in vitro* 試験における陽性結果は、臨床で関連する用量では到達できない濃度で生じる細胞毒性と関連していたことから、申請者は、本薬には *in vivo* の曝露条件下で遺伝毒性のリスクはないと判断した。

#### 5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける 104 週間のがん原性試験が実施された。マウス及びラットで投与に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかつたと申請者は判断した。

##### 5.4.1 マウス 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

CD-1 マウスに本薬 0（水）、1、15 又は 45 mg/kg/日を 104 週間経口投与した（各群雌雄各 55 例）。1 mg/kg 以上の群の雄でハーダー腺の腺腫/腺癌、15 mg/kg 以上の群の雄及び 45 mg/kg 群の雌で細気管支・肺胞腺腫/腺癌の発現頻度の増加が認められたが、主に背景データの範囲を大きく上回るものではないという理由により、申請者はいずれも投薬と関連した変化ではないと判断した。非腫瘍性病変として、

15 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞の肥大及び／又は壞死、45 mg/kg 群の雄で小葉中心性色素沈着、肝細胞の巨大核の増加及び膀胱拡張、45 mg/kg 群の雌で肝細胞の分裂像の増加が認められた。

#### 5.4.2 ラット 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2)

SD ラットに本薬 0 (水)、0.3、1 又は 3 mg/kg/日 (雄) 及び 0 (水)、0.5、2、5 又は 17 mg/kg/日 (雌) を 104 週間経口投与した (各群雌雄各 65 例)。雌雄とも最高用量に至るまで投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度增加は認められなかった。3 mg/kg/日群の雄で副腎髓質の褐色細胞腫及び下垂体腺腫、17 mg/kg/日群の雌で甲状腺濘胞細胞腺腫/腺癌、乳腺線維腺腫、乳腺腺癌の発生率に減少が認められた。非腫瘍性病変として、投与各群の雄及び 2 mg/kg/日以上の群の雌で表皮の慢性活動性炎症及び潰瘍形成を特徴とする四肢の病変の増加、3 mg/kg/日群の雄で腎孟及び尿細管拡張、膀胱、前立腺、精囊及び／又は腎臓の急性炎症、膀胱及び／又は前立腺の出血を特徴とする尿生殖器の炎症の有意な発現頻度増加が認められた。

### 5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（兼、胚・胎児発生試験）、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、レボドパ及びカルビドパとの併用によるラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験が実施された。本薬投与に関連した変化として、ウサギで平均着床後胚死亡率の増加が認められた。催奇形性は認められなかった。申請者は、受胎能及び胚・胎児発生に関する本薬の無毒性量をラットで 3 mg/kg/日、ウサギで 7 mg/kg/日と判断し、そのときの本薬の曝露量 (AUC) は、臨床最大用量の AUC と比較していずれも 50 倍超であった。また、申請者は、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量を 0.3 mg/kg/日、生殖能及び出生児の発生に対する本薬の無毒性量を 0.1 mg/kg/日と判断し、そのときの本薬の曝露量 (AUC) は、ヒトに臨床最大用量を投与したときの AUC のそれぞれ約 12 及び 2 倍であった。レボドパ及びカルビドパとの併用による胚・胎児発生に関する試験においては、ウサギで着床後死亡率の高値が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量である 0.1/80/20 mg/kg/日（本薬/レボドパ/カルビドパの投与量）の曝露量 (AUC) は、臨床最大用量の曝露量の約 1 倍であった。

#### 5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1、3)

雄 SD ラットに、無処置雌との交配 28 日前から 18 日間は本薬を 0 (水)、0.5、2.0 又は 5.0 mg/kg/日の用量で、その後は 0 (水)、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg/日の用量で計 43～45 日間経口投与した (各群 22 例)。投与と関連した死亡又は一般状態の所見はなく雄の受胎能、生殖能力及び精子の特性に対する影響は認められなかった。

雌 SD ラットに、無処置雄との交配の 14 日前から硬口蓋閉鎖期に相当する妊娠 17 日まで本薬を 0 (水)、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg/日の用量で経口投与した (各群 22 例)。3.0 mg/kg/日の群で摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。受胎能及び生殖能力に対する影響は認められなかった。申請者は、母動物に対する本薬の無毒性量は 1 mg/kg/日、雌の受胎能及び胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は 3 mg/kg/日と判断した。

### 5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-3、5）

妊娠チンチラウサギに本薬 0（水）、1、7 又は 45 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 20 日目まで経口投与したとき（各群 20 例）、45 mg/kg/日の群では、母動物で投与期間中の摂餌量及び体重増加量の減少がみられ、2 例が剖検までに流産し、1 例は全胎児が死亡した。また同群では、平均着床後胚死亡率が増加し、平均胎児体重が減少した。催奇形性は認められなかった。申請者は、母動物及び胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は 7 mg/kg/日と判断した。

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0（水）、1、6 又は 36 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 19 日目まで経口投与したとき（各群 20 例）、36 mg/kg/日で 2 例が剖検までに流産した。6 mg/kg/日以上の群では、母動物で投与期間中の摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。胚・胎児への影響は認められなかった。申請者は、母動物に対する本薬の無毒性量は 1 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は 36 mg/kg/日と判断した。

### 5.5.3 レボドパ及びカルビドパとの併用による胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-7、9）

妊娠 SD ラットに本薬、レボドパ及びカルビドパ 0/0/0 (0.5%メチルセルロース水溶液)、1.0/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.3/80/20 又は 1.0/80/20 mg/kg/日（本薬/レボドパ/カルビドパの投与量、以下同様）を妊娠 8 日目から 17 日目まで経口投与したとき（各群 22 例）、レボドパ及びカルビドパの全投与群で被毛の乱れがみられた。0.3/80/20 mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少及び波状肋骨の発生率の増加が、1.0/80/20 mg/kg/日の群では体重増加量の減少が認められた。申請者は、母動物に対する本薬/レボドパ/カルビドパの無毒性量は 0.3/80/20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する本薬の無毒性量は 0.1/80/20 mg/kg/日と判断した。

妊娠チンチラウサギに本薬、レボドパ及びカルビドパ 0/0/0、3/0/0、0/80/20、0.1/80/20、0.6/80/20 又は 1.2/80/20 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与したとき（各群 22 例）、3/0/0 mg/kg/日では死亡が認められたため中止した。全併用投与群に摂餌量及び体重の減少が認められ、0.6/80/20 及び 1.2/80/20 mg/kg/日の群で着床後死亡率の高値がみられた。申請者は、母動物に対する本薬、レボドパ及びカルビドパの無毒性量は 1.2/80/20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する本薬、レボドパ及びカルビドパの無毒性量は 0.1/80/20 mg/kg/日と判断した。

### 5.5.4 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラットに本薬 0 (0.5%メチルセルロース水溶液)、0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg/日を妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで反復経口投与したとき（各群 22 例）、母動物では、0.3 mg/kg/日以上の群で平均摂餌量の減少、1.0 mg/kg/日の群で体重増加量の減少が認められた。出生児では、0.3 mg/kg/日以上の群で死亡率の増加、1.0 mg/kg/日の群では体重低下が認められた。申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量を 0.3 mg/kg/日、生殖能及び出生児の発生に対する本薬の無毒性量を 0.1 mg/kg/日と判断した。

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 不純物に関する試験（CTD 4.2.3.7.6-1、2、6、7、10～13）

本薬及びラサギリン塩酸塩の数種の不純物について、単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

TVP-1022 及び TVP-137 について、ラットを用いた経口及び静脈内単回投与毒性試験を実施した。いずれの不純物とも経口及び静脈内の両投与経路における最小致死量は、本薬の最小致死量を上回った。

TVP-183 及び TVP-184 について、細菌を用いる突然変異試験を実施したところ、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果を示した。TVP-182 については、代謝活性化されたサルモネラ菌において変異原

性を示した。当該不純物について、申請者は、毒性学的懸念の閾値（TTC）から求めた許容量より十分に低いレベルで管理されるため、特段の懸念はないと判断した。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験において認められた雌 1 例の死亡例について

機構は、イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験の高用量群において認められた雌 1 例の死亡例について、痙攣の発現機序を明らかにした上で、本薬の臨床使用において当該所見に関連する事象が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。痙攣誘発の機序としては、本薬の高用量投与により MAO-A 及び MAO-B の両方が阻害されたことによって交感神経系が過剰に亢進した可能性があると考える。これまでに評価資料として国内外で実施された臨床試験において認められた痙攣関連の有害事象は、PD 患者を対象とした海外臨床試験（133 試験）における中等度の痙攣発作 1 例のみであり、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定されている。海外製造販売後<sup>2)</sup>に報告された本薬との因果関係が否定できない痙攣関連の有害事象は 19 件であり、その多くが重篤であったが、いずれも本薬投与との関連を強く示唆するものではないと判断された。以上より、現時点では、本薬の臨床使用において本薬投与と痙攣との関連を強く示唆する情報は集積していないと考える。

機構は、以下のように考える。痙攣誘発の発現機序を踏まえると、イヌ反復投与毒性試験の死亡例において認められた所見は本薬投与と関連する可能性は高いが、当該痙攣が認められた用量と臨床用量との曝露量比（約 537 倍（AUC<sub>r</sub>）及び 883 倍（C<sub>max</sub>））は十分大きい。また、国内外の臨床試験及び海外において製造販売後に痙攣関連の有害事象が認められているが、現時点で本薬投与と痙攣との関連を強く示唆する情報は集積していないとの申請者の説明を踏まえると、本薬の臨床使用にあたり、イヌで認められた上記痙攣が大きな問題となる懸念は低いと判断する。

### 5.R.2 レボドパ及びカルビドパとの併用によるウサギ胚・胎児発生に関する試験において認められた着床後死亡率の高値について

申請者は、以下のように説明した。ウサギを用いた本薬、レボドパ及びカルビドパの併用による胚・胎児発生試験（CTD 4.2.3.5.2-9）において、最大臨床用量の曝露量（AUC）の約 8 倍を超える曝露量で着床後死亡率の増加が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量と本薬の臨床最大用量との曝露量比が約 1 倍であることを踏まえ、添付文書の「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項に、当該試験で認められた着床後胚死亡率の増加について最大臨床用量との曝露量比とともに記載し、注意喚起する。

機構は、申請者の対応は妥当と判断する。

機構は、提出された資料及び以上の検討結果より、本薬の毒性について臨床上問題となる可能性は低いものと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

PD 患者を対象とした臨床試験について、国内第Ⅲ相試験（CCT-001 試験）では市販予定製剤 1 mg 錠が、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT-002 試験）では市販予定製剤 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠が、海外第Ⅲ相試験（133 試験）では市販予定製剤 0.5 mg 錠及び臨床試験用製剤 1 mg 錠が、海外第Ⅲ相試験（122 試験）では臨床試験用製剤 1 mg 錠が使用された。市販予定製剤 0.5 mg 錠と市販予定製剤 1 mg 錠は [REDACTED] の製剤であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（「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」別紙 2、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号）に則り、溶出試験により両製剤は生物学的に同等であることが示されている。なお、食事の影響試験（421 試験）では臨床試験用製剤 2 mg 錠が使用されたが、溶出試験等に基づき、臨床試験用製剤 2 mg 錠と市販予定製剤 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠でラサギリンの PK に差異が認められる可能性は低いことが示されている。

ラサギリン及びラサギリンの主代謝物である 1-アミノインダンの血漿中濃度は GC-MS 又は LC-MS-MS により測定された。ラサギリンの定量下限は GC-MS で 0.25 ng/mL、LC-MS-MS で 0.015 ng/mL であり、1-アミノインダンの定量下限は GC-MS で 0.25～0.5 ng/mL、LC-MS-MS で 0.125 ng/mL であった。

特に記載のない限り、被験薬の投与量はフリーボディに換算した投与量で示し、PK パラメータは平均値又は平均値土標準偏差で示す。

#### 6.1.1 BE 試験（427 試験、CTD 5.3.1.2-1）

外国人健康成人 24 例を対象に、市販予定製剤 1 mg 錠と臨床試験用製剤 1 mg 錠の BE を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：21 日以上）。

市販予定製剤 1 mg 錠と臨床試験用製剤 1 mg 錠の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.02 [0.87, 1.19] 及び 0.98 [0.89, 1.07] であった。

#### 6.1.2 絶対的 BA 試験（423 試験、CTD 5.3.1.1-2（参考資料））

外国人健康成人 14 例を対象に、本薬の絶対的 BA を検討する目的で、本薬 2 mg（臨床試験用製剤 1 mg 錠 2 錠）を空腹時に単回経口投与及び本薬 2 mg を単回静脈内投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：21 日以上）。

静脈内投与に対する経口投与のラサギリンの  $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.35 [0.32, 0.39] 及び 0.34 [0.31, 0.37] であった。また、静脈内投与時のラサギリンの  $Vd$  及び  $CL_{tot}$  はそれぞれ  $243 \pm 162$  L 及び  $1668 \pm 467$  mL/min であった。

#### 6.1.3 食事の影響試験（421 試験、CTD 5.3.1.1-1（参考資料））

外国人健康成人 19 例を対象に、臨床試験用製剤 2 mg 錠を単回投与したときのラサギリンの PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。

空腹時投与に対する食後投与のラサギリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.30 [0.29, 0.50] 及び 0.73 [0.70, 0.83] であった。ラサギリンの  $t_{max}$ （中央値）はいずれも 0.5 時間であった。

## 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、被験薬の投与量はフリータイプに換算した投与量で示し、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 Caco-2 細胞透過性 (CTD 5.3.2.2-1 (参考資料))

Caco-2 細胞にラサギリン 4.67、23.36 及び 46.72  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (最終濃度) を添加したとき、A→B の  $P_{app}$  ( $\times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ ) はそれぞれ 16.24~18.97、16.17~16.93 及び 17.14~18.72 であった。

#### 6.2.1.2 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 5.3.2.1-1、3、CTD 5.3.2.1-2 (参考資料))

ヒト血漿にラサギリン塩酸塩の  $^{14}\text{C}$ -標識体 4.8~482 nmol/L (最終濃度、フリータイプ換算、以下同様) を添加したとき、タンパク結合率は、男性及び女性でそれぞれ 90.4~93.7% 及び 88.6~92.8% であった。

ヒト血清アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク質溶液にラサギリン塩酸塩の  $^{14}\text{C}$ -標識体 4.8~482 nmol/L (最終濃度) を添加したとき、ヒト血清アルブミンとの結合率は 61.3~65.2% であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク質との結合率は 33.8~64.1% であり、ラサギリンの添加濃度の上昇に伴い低下した。

ヒト血液にラサギリンの  $^{14}\text{C}$ -標識体 90 又は 900 nmol/L (最終濃度) を添加したとき、血漿中への分配率は、男性及び女性でそれぞれ 89~96% 及び 68~74% であり、男性と比較して女性で血球移行率は高かったが、濃度依存性はほとんど認められなかった。

#### 6.2.1.3 *In vitro* 代謝

##### 6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 5.3.2.2-2)

本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.001~0.1 mmol/L (最終濃度) をヒト肝ミクロソームに添加し、NADPH 存在下で 37°C でインキュベートしたとき、主な代謝物として 1-アミノインダン及び 3-OH-PAI が認められた。これらの代謝物は NADPH 存在下で生成したことから、本薬の代謝には主に CYP による酸化的代謝が関与することが示唆された。その他の代謝物として、3-OH-AI、アセチルアミノインダン又は 3-ケト-PAI 等が認められた。

##### 6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 5.3.2.2-3)

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) に、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、本薬は CYP1A2 発現系において顕著に代謝され (60 分間インキュベート後の本薬の消失率 : 40.3%)、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝は CYP1A2 発現系と同程度であった (60 分間インキュベート後の本薬の消失率 : 45.6%)。CYP1A2 発現系及びヒト肝ミクロソームで生成した主な代謝物はいずれも 1-アミノインダンであった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害薬存在下、37°C でインキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討した。フラフィリン (CYP1A2 阻害薬、10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 及びメトキサレン (CYP1A2 及び CYP2A6 阻害薬、10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) の存在下において本薬の代謝は顕著に阻害され、代謝の阻害率はそれぞれ 73.2 及び 98.3% であった。

#### 6.2.1.3.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-4~6)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A 及び CYP4A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用を検討した。なお、本薬の検討濃度は、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A の基質を用いた検討では 3~3700 nmol/L (最終濃度)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP4A の基質を用いた検討では 3700 nmol/L (最終濃度) であった。その結果、本薬はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった。また、NADPH 非存在下又は存在下でヒト肝ミクロソームと本薬を 10 又は 30 分間プレインキュベートした場合も、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても明らかな阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する 1-アミノインダン塩酸塩 (1~400 nmol/L (最終濃度)) の阻害作用を検討した。検討した最高濃度においても 1-アミノインダンはいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。また、NADPH 非存在下又は存在下で、ヒト肝ミクロソームと 1-アミノインダンを 30 分間プレインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する 1-アミノインダンの時間依存的又は代謝依存的阻害作用を検討した結果、1-アミノインダンはいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった。

#### 6.2.1.3.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-7)

ヒト初代肝細胞に本薬 0.05、0.5、5 μmol/L (最終濃度)、又は 1-アミノインダン塩酸塩 0.015、0.15、1.5 μmol/L (最終濃度) を添加したときの酵素誘導を検討した。

本薬 5 μmol/L を添加したとき、CYP2B6 の mRNA 発現量はフェノバルビタール 750 μmol/L を添加した場合の 21.6%であったが、CYP2B6 活性の誘導は認められなかった。CYP1A2 及び CYP3A については、検討された最高濃度においても本薬の添加による酵素活性及び mRNA 発現量の増加は認められなかった。

また、1-アミノインダン塩酸塩の添加により、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の活性及び mRNA 発現量の増加はほとんど認められなかった。

#### 6.2.1.3.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-8、9)

MDCKII-MDR1 細胞及び MDCKII-BCRP 細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.3、3 及び 30 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、MDCKII-MDR1 細胞を用いた検討では、本薬添加 2 時間後の本薬の排出比  $P_{app} B \rightarrow A / P_{app} A \rightarrow B$  ) はいずれの条件においても 2 未満であった。同様に、MDCKII-BCRP 細胞に対し本薬を添加 2 時間後の本薬の排出比 ( $P_{app} B \rightarrow A / P_{app} A \rightarrow B$ ) はいずれの条件においても 2 未満であった。また、P-gp の阻害薬であるバ尔斯ポダール、及び BCRP の阻害薬である Ko143 の添加による本薬の排出比への影響は認められなかった。

Caco-2 細胞及び MDCKII-BCRP 細胞を用いて、P-gp の基質であるジゴキシン (10 μmol/L) 及び BCRP の基質であるプラゾシン (1 μmol/L) の経細胞輸送に対する本薬 (30~5000 nmol/L、最終濃度) 及び 1-アミノインダン塩酸塩 (1~300 nmol/L、最終濃度) の阻害作用を検討した。また、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K の発現細胞及びコントロール細胞を用いて、各トランスポーターの基質 (<sup>3</sup>H-エストラジオールグルクロニド (50 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3)、<sup>3</sup>H-p-アミノ馬尿酸 (1 μmol/L、OAT1)、<sup>3</sup>H-エストロン硫酸 (50 nmol/L、OAT3)、<sup>14</sup>C-メトホルミン (10 μmol/L、

OCT2、MATE1 及び MATE2-K ) の取込みに対する本薬 (3~3000 nmol/L、最終濃度) 及び 1-アミノイソダン塩酸塩 (0.3~300 nmol/L、最終濃度) の阻害作用を検討した。その結果、ラサギリン及び 1-アミノイソダンは、いずれのトランスポーターに対しても検討した濃度範囲において 50%以上の阻害作用を示さなかった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 ヒト血漿中の光学異性体の変換についての検討 (CTD 5.3.2.3-1 (参考資料))

健康成人 3 例に本薬 5 又は 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、最終投与 10~90 分後の血漿中において本薬の S 体は検出されなかった。

### 6.2.2.2 日本人及び外国人における単回及び反復投与試験 (TVP-1012-PK-10002 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人及び外国人健康成人各 8 例に本薬 0.5、1 又は 2 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのラサギリンの PK パラメータは、表 12 のとおりであった。また、本薬の薬力学的作用について、投与 10 日目の投与直前及び投与 24 時間後における血小板 MAO-B 活性のベースライン (投与 1 日目の本薬投与前の MAO-B 活性) からの変化率を検討した結果は、表 13 のとおりであった。

表 12 : 本薬を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときのラサギリンの PK パラメータ

用量 (mg)	人種	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (時間)	AUC <sub>∞</sub> (h·ng/mL)	AUC <sub>t,ss</sub> (h·ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (時間)
0.5	日本人	1 日目	3.20±0.96	0.33	2.00±0.39	—	1.26±0.38
		10 日目	3.95±1.17	0.42	—	4.11±1.87	3.71±2.16
	外国人	1 日目	2.76±0.93	0.33	1.47±0.38	—	1.17±0.25
		10 日目	3.95±1.7	0.33	—	2.76±0.77	2.98±2.12
1	日本人	1 日目	7.43±3.12	0.50	4.74±1.65	—	1.83±0.49
		10 日目	9.85±4.40	0.50	—	11.87±5.06	5.85±2.27
	外国人	1 日目	4.77±1.70	0.50	3.38±0.92	—	1.70±0.77
		10 日目	8.68±4.15	0.33	—	10.82±6.01	5.84±3.28
2	日本人	1 日目	15.34±4.56	0.42	10.21±3.58	—	2.89±1.30
		10 日目	20.83±5.61	0.50	—	31.24±11.61	6.13±1.23
	外国人	1 日目	16.19±7.17	0.33	9.79±5.23	—	2.48±1.57
		10 日目	20.59±8.14	0.42	—	28.32±9.00	6.99±2.57

各群日本人及び外国人それぞれ 8 例、a : 中央値

表 13 : 本薬を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率

用量 (mg)	人種	例数	測定日	MAO-B 活性の変化率 (%)
0.5	日本人	4	最終投与直前	-87.07±15.17
		4	最終投与 24 時間後	-87.87±15.15
	外国人	4	最終投与直前	-77.33±15.94
		5	最終投与 24 時間後	-80.05±9.07
1	日本人	3	最終投与直前	-100.00±0
		2	最終投与 24 時間後	-100.00, -100.00 <sup>a</sup>
	外国人	2	最終投与直前	-100.00, -100.00 <sup>a</sup>
		5	最終投与 24 時間後	-100.00±0
2	日本人	1	最終投与直前	-100.00 <sup>a</sup>
		0	最終投与 24 時間後	—
	外国人	4	最終投与直前	-100.00±0
		4	最終投与 24 時間後	-100.00±0

a : 個別値

### 6.2.2.3 マスバランスの検討 (422 試験、SB-2001-018、CTD 5.3.3.1-2、5.3.2.2-10 (参考資料) )

外国人健康成人 6 例に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 2 mg を単回経口投与したとき、全血中及び血漿中総放射能の  $t_{\max}$  (中央値) はいずれも 1 時間、 $C_{\max}$  は  $16.3 \pm 4.6$  及び  $24.6 \pm 7.8 \text{ ng eq/mL}$ 、 $AUC_{\infty}$  は  $380 \pm 101$  及び  $444 \pm 98 \text{ h} \cdot \text{ng eq/mL}$ 、 $t_{1/2}$  は 24.2 及び 23.2 時間であった。血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの  $t_{\max}$  (中央値) は 0.5 及び 1.5 時間、 $C_{\max}$  は  $4.78 \pm 1.52$  及び  $2.97 \pm 0.87 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{\infty}$  は  $5.8 \pm 2.0$  及び  $59.0 \pm 10.6 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$  は 0.6 及び 14.7 時間であった。投与 7 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ  $60.15 \pm 5.44$  及び  $7.06 \pm 1.88\%$  であった。尿中に未変化体はほとんど排泄されず (0.7~1.4%)、主に 3-OH-PAI、3-ケト-PAI、1-アミノインダン及び 3-OH-AI 並びにこれらの抱合体が存在すると推定された。

### 6.2.3 患者における検討

#### 6.2.3.1 海外第 II 相試験 (PD-201 試験、CTD 5.3.3.4-3 (参考資料) )

外国人 PD 患者 25 例を対象に、本薬 1 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目におけるラサギリンの  $C_{\max}$  は  $5.83 \pm 1.78 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{t,ss}$  は  $8.13 \pm 2.98 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 、 $t_{1/2}$  は  $2.35 \pm 0.74$  時間、 $t_{\max}$  (中央値) は 0.5 時間であった。

### 6.2.4 PPK 解析

#### 6.2.4.1 海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験成績を用いた PPK 解析 (CTD 5.3.5.1-4)

海外第 III 相試験 (133 試験) 及び海外第 I 相試験 (TVP-1012-CD596 試験) で得られたラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。本解析には、133 試験の本薬 0.5 mg 群又は 1 mg 群の計 276 例の 421 点のデータ及び TVP-1012-CD596 の本薬 2 mg 群、5 mg 群又は 10 mg 群の計 18 例の 373 点のデータが用いられた。

PPK 最終モデルは、ラサギリンについては 1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデル、1-アミノインダンについてはラサギリンからの 1 次生成及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。ラサギリンの定常状態における  $CL/F_{ss}$  の中央値は  $65.3 \text{ L/h}$ 、 $V_e/F_{ss}$  の中央値は  $117 \text{ L}$ 、 $V_{ss}/F_{ss}$  の中央値は  $350 \text{ L}$  と推定され、1-アミノインダンの  $CL/F_{ss}$  の中央値は  $27.8 \text{ L/h}$ 、 $V_{ss}/F_{ss}$  の中央値は  $492 \text{ L}$  と推定された。

ラサギリン及び 1-アミノインダンの PK パラメータの推定値における個体差の要因を検討するため、ラサギリン及び 1-アミノインダンの PK に及ぼす背景因子 (年齢 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) : 63 [33, 83] 歳、性別: 男性 179 例、女性 97 例、体重:  $77.3 [43.0, 129.7] \text{ kg}$ 、人種: 白人 249 例、黒人 3 例、ヒスパニック 15 例、アジア人 6 例、ネイティティブアメリカン 1 例、その他 2 例、血中総タンパク:  $7.0 [6.0, 9.3] \text{ g/dL}$ 、血清アルブミン:  $4.1 [3.5, 4.8] \text{ g/dL}$ 、喫煙歴: 喫煙者 13 例、非喫煙者 141 例、元喫煙者 122 例、 $CLcr$ :  $93.1 [22.6, 224.3] \text{ mL/min}$ 、AST:  $19 [9, 67] \text{ IU/L}$ 、ALT:  $13 [3, 68] \text{ IU/L}$ 、本薬の 1 日投与量: 0.5 mg 139 例、1 mg 137 例、レボドバの 1 日投与量: 400 mg 未満 43 例、400 mg 以上 600 mg 未満 64 例、600 mg 以上 900 mg 未満 91 例、900 mg 以上 78 例、 $\beta$  遮断薬: 併用 12 例、非併用 264 例、非ステロイド性抗炎症薬: 併用 57 例、非併用 219 例、アスピリン: 併用 66 例、非併用 210 例、アセトアミノフェン: 併用 48 例、非併用 228 例、シルデナフィルクエン酸塩: 併用 17 例、非併用 259 例、キノロン系抗菌薬: 併用 2 例、非併用 274 例、ベンゾジアゼピン (クロナゼパムは除く) : 併用 26 例、非併用 250 例、アマンタジン塩酸塩: 併用 52 例、非併用 224 例、エンタカポン: 併用 93 例、非併用 183 例、ペルゴリドメシリ酸塩: 併用 44 例、非併用 232 例、プラミペキソール塩酸塩水和物: 併用 100 例、

非併用 176 例、ロピニロール塩酸塩：併用 38 例、非併用 238 例、ジフェンヒドラミン：併用 9 例、非併用 267 例、脂質異常症治療薬：併用 16 例、非併用：260 例、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬：併用 18 例、非併用 258 例、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：併用 30 例、非併用 246 例、エストロゲン：併用 34 例、非併用 242 例）の影響を検討した。

その結果、PPK 解析の最終モデルに含まれる共変量として、ラサギリンの  $CL/F_{ss}$  に対してエンタカボンとの併用、1-アミノインダンの  $CL/F_{ss}$  に対して体重、1-アミノインダンの  $V_{ss}/F_{ss}$  に対して性別が選択された。

#### 6.2.4.2 海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験成績を用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1、5.3.5.1-7 (参考資料))

海外第 III 相試験 (232 試験) で得られたラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。本解析には本薬 1 mg 群、2 mg 群又はプラセボ群の計 352 例の 785 点のデータが用いられた。なお、本解析で用いた PPK ベースモデルは、海外第 I 相試験 (TVP-1012-CD596 試験) で得られた血漿中濃度データに基づき構築されたモデルを参照して構築された。

PPK 最終モデルは、ラサギリンについては 2 コンパートメントモデル、1-アミノインダンについては 1 コンパートメントモデルで記述された。PPK 最終モデルに含まれる共変量として、ラサギリンの  $CL/F_{ss}$  に対して体重、年齢、喫煙（喫煙者又は非喫煙者及び元喫煙者）並びにレボドパ及びカルビドパとの併用、1-アミノインダンの  $CL/F_{ss}$  に対して年齢及び体重が選択された。典型的な被験者（体重 70 kg、60 歳、併用薬なし）におけるラサギリンの  $CL/F_{ss}$  は 58.5 L/h と推定された。ラサギリンの  $CL/F_{ss}$  は年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加した。79 歳の被験者におけるラサギリンの  $CL/F_{ss}$  は、60 歳の被験者と比較して約 11% 低く、32 歳の被験者と比較して約 30% 低いことが推定された。また、ラサギリンの  $CL/F_{ss}$  は、70 kg の被験者と比較して、解析対象集団の中で最も体重が重かった被験者 (140.5 kg) では約 45% 高く、最も体重が軽かった被験者 (42.3 kg) では約 30% 低いことが推定された。さらに、喫煙者におけるラサギリンの  $CL/F_{ss}$  は非喫煙者及び元喫煙者と比較して 39.1% 高く、レボドパ及びカルビドパとの併用により、ラサギリンの  $CL/F_{ss}$  が 31% 低下することが推定された。1-アミノインダンの  $CL/F_{ss}$  は年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加することが推定された。

#### 6.2.5 内因性要因の検討

##### 6.2.5.1 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (424 試験、CTD 5.3.3.3-1 (参考資料))

外国人健康成人及び軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者各 8 例に、本薬 1 mg を単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度肝機能障害患者のラサギリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.15 [0.75, 1.76] 及び 1.35 [0.87, 2.10] であり、健康成人に対する中等度肝機能障害患者のラサギリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.96 [1.28, 3.00] 及び 2.18 [1.40, 3.39] であった。

同様の被験者に本薬 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人に対する軽度肝機能障害患者のラサギリンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{last,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.38 [0.96, 1.98] 及び 1.80 [1.10, 2.95] であり、健康成人に対する中等度肝機能障害患者のラサギリンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{last,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.83 [1.28, 2.63] 及び 6.68 [4.08, 10.93] であった。

### 6.2.5.2 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（433 試験、CTD 5.3.3.3-3（参考資料））

外国人健康成人及び中等度（Cockcroft-Gault 式による CLcr : 30 mL/min 以上 49 mL/min 以下）の腎機能障害患者各 12 例を対象に、本薬 1 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、健康成人に対する中等度腎機能障害患者のラサギリンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{t,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.79 [0.59, 1.06] 及び 0.93 [0.69, 1.25] であった。

### 6.2.6 薬物相互作用の検討

#### 6.2.6.1 薬物動態学的薬物相互作用

##### 6.2.6.1.1 レボドパ及びカルビドパ（PD-201 試験、CTD 5.3.3.4-3（参考資料））

外国人 PD 患者 21 例を対象に、1～14 日目まで本薬 1 mg を単独で 1 日 1 回反復経口投与した後、15～35 日目までレボドパ及びカルビドパ（レボドパの用量として 200 mg/日以上）の併用下で本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時（14 日目）に対するレボドパ及びカルビドパ併用投与時（35 日目）の  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{t,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、ラサギリンについてはそれぞれ 1.08 [0.96, 1.21] 及び 1.06 [0.98, 1.16] であり、1-アミノインダンについてはそれぞれ 0.97 [0.92, 1.01] 及び 0.97 [0.89, 1.06] であった。

##### 6.2.6.1.2 チラミン（TVP-1012-120-TYR 試験、CTD 5.3.4.1-3（参考資料））

外国人健康成人を対象に、チラミン塩酸塩（5～800 mg）と本薬 1～6 mg（1 日 1 回）、phenelzine 15 mg（1 日 3 回）又はセレギリン 5 mg（1 日 2 回）を経口投与したときの薬物動態学的相互作用について検討した。薬物動態学的薬物相互作用の検討については、治験を完了した 149 例を主要な解析対象集団に含めた。

チラミン塩酸塩 25 mg 投与時のチラミンの  $C_{max}$  は、プラセボ併用群（ $1.47 \pm 0.80$  ng/mL）と比較して、phenelzine 併用群（ $20.3 \pm 13.9$  ng/mL）、セレギリン併用群（ $7.69 \pm 4.76$  ng/mL）及び本薬併用群（1 mg :  $4.61 \pm 2.26$  ng/mL、2 mg :  $4.81 \pm 3.23$  ng/mL、4 mg :  $7.37 \pm 3.62$  ng/mL、6 mg :  $7.88 \pm 3.43$  ng/mL）で高かつた。

##### 6.2.6.1.3 シプロフロキサシン（426 試験、CTD 5.3.3.4-1（参考資料））

外国人健康成人 13 例を対象に、1～13 日目に本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、9～13 日目にシプロフロキサシン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時（8 日目）に対するシプロフロキサシン併用投与時（13 日目）の本薬の  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{t,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.98 [0.79, 1.22] 及び 1.98 [1.77, 2.21] であった。

##### 6.2.6.1.4 テオフィリン（430 試験、CTD 5.3.3.4-2（参考資料））

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬とテオフィリンの薬物動態学的相互作用を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が実施された。テオフィリンについては、1 回 250 mg の 1 日 2 回投与から開始し、テオフィリンの血漿中トラフ濃度が 8～12  $\mu$ g/mL となるように 1～8 日目に被験者ごとに用量調節（最大で 1 回 500 mg を 1 日 2 回投与）した後、8 日目と同一の用量で 9～18 日目まで反復経口投与され、本薬 1 mg 又はプラセボが 9～25 日目まで 1 日 1 回反復経口投与された。

本薬単独投与時（25 日目）に対するテオフィリン併用投与時（18 日目）の本薬の  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{last,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.93 [0.80, 1.09] 及び 0.90 [0.83, 0.97] であった。テオフィリ

ン単独投与時（8日目）に対する本薬併用投与時（18日目）のテオフィリンの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{t,ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.93 [0.87, 1.00] 及び 0.93 [0.88, 0.99] であった。

#### 6.2.6.2 薬力学的薬物相互作用

##### 6.2.6.2.1 チラミン (TVP-1012-120-TYR 試験、P94159 試験、CTD 5.3.4.1-2、3 (参考資料) )

外国人健康成人を対象として、チラミン塩酸塩（5～800 mg）と本薬 1～6 mg（1日1回）を経口投与したときのチラミン感受性に基づく MAO-B に対する本薬の選択性を、無作為化二重盲検プラセボ対照及び陽性対照（phenelzine 15 mg（1日3回）及びセレギリン 5 mg（1日2回））試験により検討した。195例が組み入れられ、このうち 179 例にチラミン投与を開始した。「主要な解析対象集団」は全3期を完了したすべての被験者と定義し、治験を完了した 149 例を主要な解析対象集団に含めた。

「主要な解析対象集団」における、TYR30 の併用投与時に対するチラミン単独投与時の比 (TYR30 比) の幾何平均値は、表 14 のとおりであった。

表 14：プラセボ、phenelzine、セレギリン又は本薬を 14 日間反復投与したときの TYR30 比

	TYR30 比 <sup>b</sup>
プラセボ	1.50
phenelzine 15 mg TID	17.32
セレギリン 5 mg BID	2.47
本薬 1 mg OD	2.03
本薬 2 mg OD	3.33
本薬 2 mg OD <sup>a</sup>	2.45
本薬 4 mg OD	4.50
本薬 6 mg OD	5.10

OD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、TID:

1日3回投与

a: 本薬 30 日間投与後の値、b: 幾何平均値

外国人健康成人男性に本薬 1、2 mg 又はセレギリン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した後のチラミン 50～800 mg 経口投与による収縮期血圧への影響を無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験により検討した。本薬、セレギリン又はプラセボが 1 回以上投与された 27 例を薬力学的作用の解析に用いた。

本薬 1 mg 群の TYR30 比は 1 であり、チラミンに対する感受性の増加は認められなかった。本薬 2 mg 群及びセレギリン 10 mg 群の TYR30 比は、それぞれ 2.7 及び 1.9 でありチラミンに対する感受性の増加が認められた。TYR30 比に群間で有意な差は認められなかった。

#### 6.2.7 QT 評価試験 (TQT-TVP-1012-121 試験、CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 250 例を対象に、本薬 1、2、6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与後、投与 10 日目にモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回投与し、本薬を反復投与したときの QT 間隔への影響を検討した。

投与 10 日目における本薬 1、2 及び 6 mg 群のラサギリンの  $C_{max}$  はそれぞれ  $5.42 \pm 1.66$ 、 $12.98 \pm 5.79$  及び  $40.88 \pm 14.27$  ng/mL、 $AUC_{t,ss}$  はそれぞれ  $7.62 \pm 3.28$ 、 $23.87 \pm 7.83$  及び  $78.28 \pm 22.45$  ng·hr/mL、 $t_{max}$ （中央値）はそれぞれ 0.50、0.52 及び 0.50 時間であった。

モキシフロキサシン、本薬 1、2 及び 6 mg 投与時の QTcI（被験者毎に補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差の算術平均値は、それぞれ 10.6、2.4、2.1 及び 3.9 ms であり、

モキシプロキサシン群の 90%CI の下限は 8.1 ms、本薬 1、2、6 mg 群の 90%CI の上限は、それぞれ 4.2、3.9、5.7 ms であった。また、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI のベースラインからの変化量の本薬群とプラセボ群の群間差の薬物動態／薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であり、心室再分極に対する本薬の影響がないことが示唆された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の PK 及び薬力学的作用の国内外差について

申請者は、以下のように説明した。PK-10002 試験において、本薬の PK 及び薬力学的作用の国内外差について検討した。本薬 0.5、1 又は 2 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき、外国人に対する日本人のラサギリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.00～1.07 及び 1.06～1.43 であり、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。また、本薬を反復投与したときの血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率についても日本人と外国人で大きな違いは認められなかった（「6.2.2.2 日本人及び外国人における単回及び反復投与試験」の項参照）。以上の結果を踏まえると、本薬の PK 及び薬力学的作用について国内外差は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。PK-10002 試験の成績に基づくと、本薬の PK 及び薬力学的作用について国内外差は小さい旨の申請者の説明は妥当と判断する。なお、ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否については、本薬の有効性及び安全性に及ぼす外因性民族的要因の影響、並びにブリッジング試験及びブリッジング対象試験の成績も踏まえ、引き続き臨床の項で検討する（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）。

### 6.R.2 食事の影響について

機構は、食事の影響試験（421 試験）において食事は本薬の PK に影響を及ぼすことが示されていることから、本薬の用法・用量に食事の規定を設けないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。非可逆的阻害薬の薬効は、非結合型薬物濃度の AUC と関連があると考えられることから（J Biomol Screen 2017; 22: 3-20）、MAO-B に対する非可逆的阻害薬である本薬についても、ラサギリンの AUC に基づき、本薬の有効性に及ぼす食事の影響について検討することが適切と考える。421 試験において、ラサギリンの AUC は空腹時投与と比較して食後投与で約 20% 低下することが示されたものの、本薬 1 mg を食後投与したときの AUC は、PD 患者を対象とした 133 試験において有効性が示された本薬 0.5 mg 投与時よりも高くなると考えられることから、臨床薬理学的な観点からは、本薬 1 mg を食後投与した場合にも本薬の有効性は期待できると考える。

また、レボドパ非併用の PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CCT-001 試験）及び国内長期投与試験（OCT-001 試験）、並びにレボドパ投与中の PD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT-002 試験）及び国内長期投与試験（OCT-002 試験）では、治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）は治験期間を通じて変更しないこととされていたことから、これらの臨床試験成績に基づき、本薬の有効性に及ぼす食事の影響を検討したところ、朝食前投与と朝食後投与の比較では一貫した傾向は認められなかった（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）。

以上より、本薬は食前投与又は食後投与によらず投与可能であると考え、本薬の用法・用量に食事の規定を設定しなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえ、食事の有無はラサギリンの AUC に影響を及ぼすものの、PD 患者を対象とした国内臨床試験の成績も踏まえると、食事に関連した投与タイミングの違いにより本薬の有効性が大きく異なる可能性は低いと考えられるため、本剤の用法・用量において食事の規定は必要ないと判断する。

### 6.R.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。軽度肝機能障害患者において、本薬の AUC は健康成人の約 1.8 倍に増加することが示された（「6.2.5.1 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験」の項参照）が、日本人健康成人に本薬 0.5～2 mg を反復投与したときの本薬の曝露量は用量比を上回って増加したこと（「6.2.2.2 日本人及び外国人における単回及び反復投与試験」の項参照）を踏まえると、軽度肝機能障害患者に本薬 0.5 mg を反復投与した場合、肝機能正常患者に本薬 1 mg を反復投与したときより曝露量が低くなる可能性が考えられる。また、海外第Ⅲ相試験（232 試験）において本薬 1 mg 群と 2 mg 群で有害事象の発現頻度に大きな違いはなく、本薬 2 mg 投与時の安全性に特段の懸念はないこと、及び薬物相互作用試験（P94159 試験）の成績から MAO-B の選択性に関する薬力学的作用を示すチラミン感受性について本薬 2 mg 投与時とセレギリン 10 mg 投与時（食前投与）で大きな違いはなかったことを踏まえると、軽度肝機能障害患者では肝機能正常患者と比較して本薬の曝露量が 2 倍程度増大する可能性があることを考慮しても、当該患者において本薬の開始用量を減量することは必須ではないと考える。

一方で、中等度肝機能障害患者に本薬 1 mg を投与したとき、ラサギリンの  $C_{max}$  及び AUC は肝機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約 2 及び約 7 倍に上昇した。ラサギリンの血中濃度の上昇により MAO-B 選択性が低下し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、中等度以上の肝機能障害患者に対する本薬の投与は適切ではないと判断した。

以上より、軽度肝機能障害患者については患者の状態を観察しながら症状に応じて 0.5 mg に減量するよう添付文書において注意喚起すること、及び中等度以上の肝機能障害患者については本薬の投与を禁忌とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、軽度肝機能障害患者においては、本薬 1 mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状に応じて 0.5 mg に減量するよう注意喚起する旨主張しているが、軽度肝機能障害患者では本薬の AUC は肝機能が正常な被験者の約 1.8 倍に増加することが示されていること、日本人に本薬を反復投与した際の容忍性が確認されている最高用量は本薬 2 mg 1 日 1 回投与であること、及び本薬は MAO-B に対して非可逆的な阻害作用を示すため、薬理作用に基づく重篤な有害事象が発現した後に減量しても、発現した有害事象が継続する又は発現した有害事象の回復までに時間を要する可能性があることを踏まえると、軽度肝機能障害患者には低用量から本薬の投与を開始することを考慮する旨も含め、適切に注意喚起する必要があると判断する。また、中等度以上の肝機能障害患者への投与については、ラサギリンの血中濃度の上昇により、重篤な副作用が発現する可能性があるとの申請者の説明を踏まえると、禁忌とすることは妥当と判断する。

肝機能障害患者における本薬の用法・用量及び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て最終的に判断したい。

#### 6.R.4 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。腎機能低下が本薬のPKに及ぼす影響を検討した臨床試験（433試験）において、本薬1mgを反復投与したときのラサギリンのC<sub>max</sub>は腎機能が正常な被験者と比較して中等度腎機能障害患者で低下する傾向が認められたが、その程度は小さく、ラサギリンのAUCは腎機能が正常な被験者と中等度腎機能障害患者で大きな違いは認められなかった。非可逆的阻害薬の薬効は非結合型薬物濃度のAUCと関連があると考えられていること（J Biomol Screen 2017; 22: 3-20）を踏まえると、腎機能の低下が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

国内臨床試験（CCT-001試験及びCCT-002試験）における本薬1mg投与時の有効性について、腎機能障害の重症度別に検討したところ、正常腎機能患者（Cockcroft-Gault式によるCLcr: 90mL/min以上、以下同様）、軽度腎機能障害患者（CLcr: 60mL/min以上90mL/min未満）及び中等度腎機能障害患者（CLcr: 30mL/min以上60mL/min未満）で大きな違いは認められなかった（表15）。また、国内臨床試験（CCT-001、CCT-002、OCT-001及びOCT-002試験）における本薬1mg群の有害事象の発現割合について、腎機能障害の重症度別に検討したところ、CCT-001試験では72.2%（13/18例）、61.2%（41/67例）及び58.1%（18/31例）（腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者の順、以下同様）、CCT-002試験では75.0%（18/24例）、66.7%（44/66例）及び84.6%（33/39例）、OCT-001試験の本薬/本薬群（52週投与）では83.3%（15/18例）、80.6%（54/67例）及び67.7%（21/31例）、OCT-002試験では78.0%（32/41例）、83.0%（88/106例）及び85.7%（60/70例）であり、腎機能障害の程度に依存して有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、国内臨床試験に組み入れられた重度腎機能障害患者（CLcr: 30mL/min未満）は6例（CCT-001試験1例、OCT-001試験1例、OCT-002試験4例）と少数例であり、詳細な検討は困難であったものの、本薬は主に肝代謝により体内から消失する薬剤であり、腎機能の低下がラサギリンのPKに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、並びに腎機能が正常な患者と軽度及び中等度腎機能障害患者で有害事象の発現割合に大きな差異はなかったことから、重度腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について臨床的な懸念が生じる可能性は低いと考える。

以上より、有効性及び安全性のいずれの観点からも腎機能障害患者に対する注意喚起は不要と判断した。

表15：CCT-001及びCCT-002試験における本薬1mg群の腎機能障害の重症度別の有効性（FAS）

	正常腎機能	軽度 腎機能障害	中等度 腎機能障害
CCT-001 試験			
治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+III合計スコアのベースラインからの変化量	17例 -2.7±6.8	66例 -4.8±8.9	31例 -4.8±7.7
CCT-002 試験			
治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）	24例 -1.83±1.96	65例 -1.09±2.13	33例 -1.52±2.29

上段：評価例数、下段：平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。433試験において、腎機能が正常な被験者と中等度腎機能障害患者でラサギリンのPKに大きな差異は認められておらず、CCT-001試験、CCT-002試験、OCT-001試験及びOCT-002試験の結果から、軽度及び中等度の腎機能の低下による本薬の有効性及び安全性への明らかな

影響は認められていないと判断できる。本薬のPKプロファイルから、腎機能の低下がラサギリンのPKに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられることも踏まえると、腎機能障害患者への本薬の投与について注意喚起は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

#### 6.R.5 本薬のPKに及ぼす体重の影響について

機構は、PPK解析の結果、本薬のCL/F<sub>ss</sub>に対する共変量として体重が選択されたことを踏まえ、本薬の安全性に及ぼす体重の影響について説明した上で、患者の安全確保の観点から低体重の患者に低用量より本薬の投与を開始する必要はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。レボドパ非併用のPD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CCT-001試験）、及びレボドパ投与中のPD患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT-002試験）における有害事象の発現状況を体重別（各試験の中央値以上の患者及び中央値未満の患者）に検討した結果は、表16及び表17のとおりであった。CCT-001試験については体重別の有害事象の発現状況に明らかな傾向は認められなかつたが、CCT-002試験については非低体重の集団（53.85kg以上）と比較して低体重の集団（53.85kg未満）における有害事象の発現割合が本薬0.5mg群及び1mg群ともに高い傾向が認められた。CCT-002試験の本薬群において低体重の集団で発現割合が高かった有害事象は転倒及び頭痛であったが、これらの有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。また、本薬1mg群における投与中止に至った有害事象の発現割合は低体重の集団で高く、発現した主な有害事象はジスキネジア5例、幻覚4例であった。なお、ジスキネジア及び幻覚の転帰はいずれも軽快又は回復であった。低体重の集団での全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は本薬0.5mg群と1mg群で同程度であった。また、低体重の集団において本薬0.5mg群と比較して本薬1mg群で発現頻度が高かった有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、ジスキネジアであった。加えて、海外の製造販売後において、体重に関する明らかな安全性上の懸念は認められていない。

以上の臨床試験の結果及び海外における製造販売後の状況を踏まえると、現時点では、低体重の患者への本薬の投与に際して安全性上の懸念はないと考えることから、低体重の患者に対して低用量から本薬の投与を開始する必要はないと考える。

表16：CCT-001試験における体重別の有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬1mg群	
	56.4kg未満 (63例)	56.4kg以上 (63例)	56.4kg未満 (58例)	56.4kg以上 (59例)
有害事象	57.1(36)	47.6(30)	67.2(39)	57.6(34)
重篤な有害事象	4.8(3)	7.9(5)	3.4(2)	3.4(2)
投与中止に至った有害事象	4.8(3)	7.9(5)	5.2(3)	0(0)
% (例数)				

表17：CCT-002試験における体重別の有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬0.5mg群		本薬1mg群	
	53.85kg未満 (73例)	53.85kg以上 (66例)	53.85kg未満 (58例)	53.85kg以上 (74例)	53.85kg未満 (69例)	53.85kg以上 (60例)
有害事象	49.3(36)	50.0(33)	77.6(45)	63.5(47)	78.3(54)	68.3(41)
重篤な有害事象	1.4(1)	4.5(3)	5.2(3)	9.5(7)	8.7(6)	6.7(4)
投与中止に至った有害事象	8.2(6)	4.5(3)	15.5(9)	12.2(9)	21.7(15)	8.3(5)
% (例数)						

機構は、以下のように考える。ラットを用いた組織分布試験の結果及びヒトにおける本薬の分布容積を考慮すると、本薬は組織に分布しやすい薬剤であると考えられることから、本薬のPKは体重の影響を受けやすいと考えられる。また、CCT-002 試験において、非低体重患者と比較して低体重患者では有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象が多く認められていること、並びに本薬のMAO-B 阻害作用は非可逆的であり、薬理作用に起因した有害事象が発現した場合には回復に時間を要することが想定されることを踏まえると、低体重患者においては低用量から本薬の投与を開始することを考慮する旨を含め、適切に注意喚起する必要があると判断する。本薬の用法・用量の妥当性及び添付文書における注意喚起の記載内容については専門協議での議論も踏まえて判断したい。

#### 6.R.6 CYP1A2 阻害薬との併用について

申請者は、CYP1A2 阻害薬との併用について、以下のように説明した。シプロフロキサシン（CYP1A2 阻害薬）との薬物相互作用試験（426 試験）に組み入れられた 13 例のうち、9 例に 21 件の有害事象が発現した。重症度の内訳は軽度 19 件、中等度 2 件であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、本薬 2 mg を単独で投与された時期に有害事象の発現が多く認められ、シプロフロキサシンの併用による有害事象の発現増加や重篤化は認められなかった。しかしながら、本薬は主に CYP1A2 により代謝を受けるため、CYP1A2 阻害薬との併用により本薬の血中濃度が上昇する可能性があることを考慮し、添付文書において、CYP1A2 阻害薬と本薬を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、本薬の血中濃度の上昇に起因すると考えられる副作用の発現が認められた際には適宜 0.5 mg に減量するよう注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬は主に CYP1A2 により代謝され、シプロフロキサシンと本薬の併用によりラザギリンの AUC が約 2 倍に増加することが示されていること、日本人に本薬を反復投与した際の忍容性が確認されている最高用量は本薬 2 mg 1 日 1 回投与であること、及び本薬は MAO-B に対して非可逆的な阻害作用を示すため、薬理作用に基づく重篤な有害事象が発現した後に減量しても、発現した有害事象が継続する又は発現した有害事象の回復までに時間を要する可能性があることを踏まえると、CYP1A2 阻害薬と併用する際には、本薬の減量を考慮する旨を含め、適切に注意喚起する必要があると判断する。本薬の用法・用量の妥当性及び添付文書における注意喚起の記載内容については専門協議での議論も踏まえて判断したい。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 18 に示す 7 試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 18：主な臨床試験の概略

実施地域	試験名	相	対象被験者	登録症例	用法・用量	主な評価項目
国内	CCT-002 <sup>a</sup>	II/III	ウェアリングオフ現象を伴うレボドバ投与中のPD患者	404	プラセボ、本薬0.5、1mg 1日1回、朝食前又は朝食後 26週間	有効性 安全性
	CCT-001	III	レボドバ非併用のPD患者	244	プラセボ、本薬1mg 1日1回、朝食前又は朝食後 26週間	有効性 安全性
	OCT-001	長期投与	レボドバ非併用のPD患者	198	本薬1mg 1日1回、朝食前又は朝食後 26週間	安全性 有効性
	OCT-002	長期投与	レボドバ投与中のPD患者	222	本薬1mg 1日1回、朝食前又は朝食後 52週間	安全性 有効性
海外	PK-10002	I	健康成人	64 <sup>c</sup>	プラセボ、本薬0.5、1、2mg 1日1回、空腹時 10日間	安全性 PK
	133 <sup>b</sup>	III	運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中のPD患者	472	プラセボ、本薬0.5、1mg 1日1回、朝食前 26週間	有効性 安全性
	122	III	運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中のPD患者	687	プラセボ、本薬1mg、 エンタカポン200mg 1日1回、朝食前 18週間	有効性 安全性

a : ブリッジング試験、b : ブリッジング対象試験、c : 日本人32例、白人32例

## 7.1 第I相試験

### 7.1.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験 (PK-10002 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 ■年■月～■年■月)

本薬単回及び反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、日本人健康成人32例（各群8例）及び白人健康成人32例（各群8例）を対象に本薬0.5、1、2mg又はプラセボを単回及び反復経口投与する無作為化二重盲検試験が海外1施設で実施された。治験薬が投与された日本人32例（プラセボ群8例、本薬0.5mg群8例、本薬1mg群8例、本薬2mg群8例、以下同順）及び白人32例（8例、8例、8例、8例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は日本人6例（2例、2例、1例、1例）及び白人6例（2例、1例、2例、1例）に認められた。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群1例（日本人、肝酵素上昇）に認められた。

## 7.2 国内第III相試験

### 7.2.1 レボドバ非併用の日本人PD患者を対象とした国内第III相試験 (CCT-001 試験、CTD 5.3.5.1-6、 実施期間 ■年■月～■年■月)

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、レボドバで未治療の日本人PD患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内68施設で実施された（目標症例数：各群120例、合計240例）。

用法・用量は、治療期（26週間）に本薬1mg又はプラセボを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与することとされ、治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）は治験期間（観察期及び治療期）を通じて変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、以下の満たす30歳以上80歳未満のPD患者とされた。

- 静止時振戦、無動・寡動及び筋強剛（筋固縮）のうち2つ以上の徴候がみられ、観察期開始前5年以内にPDと診断された
- 観察期開始時のMDS-UPDRS Part II + III合計スコアが14以上
- 観察期開始時の改訂Hoehn & Yahr重症度分類が1~3度

なお、治験期間中のドパミン及び他のPD治療薬の併用は禁止された。

無作為化された244例（プラセボ群126例、本薬1mg群118例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった1例（0例、1例）を除く243例（126例、117例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。なお、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は、33例（26例、7例）であり、主な中止理由は、同意撤回17例（14例、3例）、有害事象11例（8例、3例）であった。

有効性の主要評価項目である投与26週時におけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアのベースライン（観察期終了時）からの変化量は表19のとおりであり、本薬1mg群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p<0.0001$ ：投与26週時（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアのベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群及びベースラインにおけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアを因子とした共分散分析モデル）。

表19：投与26週時におけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬1mg群
ベースライン <sup>a</sup>	126例 33.8±14.43	117例 34.4±16.95
投与26週時（LOCF） <sup>a</sup>	125例 35.6±16.99	115例 29.0±16.81
ベースラインからの変化量 <sup>b,d</sup>	1.87±0.752	-4.52±0.784
変化量の群間差 [95%CI] <sup>c,d</sup>	-	-6.39 [-8.530, -4.250]

a：上段：評価例数、下段：平均値±標準偏差、b：調整済み平均値±標準誤差、c：調整済み平均値、d：投与26週時（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアのベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群及びベースラインにおけるMDS-UPDRS Part II + III合計スコアを因子とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群52.4%（66/126例）、本薬1mg群62.4%（73/117例）であり、主な事象は表20のとおりであった。

表20：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (126例)	本薬1mg群 (117例)
鼻咽頭炎	15.1（19）	15.4（18）
転倒	5.6（7）	5.1（6）
%（例数）		

死亡はプラセボ群1例（自殺既遂）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群7例（心筋梗塞、胃潰瘍、帶状疱疹、大腿骨頸部骨折、脳梗塞・大動脈解離、肘部管症候群、血栓性脳梗塞）、本薬1mg群4例（口腔内白斑症、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、頭蓋内動脈瘤）に認められ、プラセボ群の心筋梗塞、血栓性脳梗塞、大動脈解離、胃潰瘍は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.3% (8/126 例)、本薬 1 mg 群 2.6% (3/117 例) に認められた。

### 7.2.2 レボドパ非併用の日本人 PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験 (OCT-001 試験、CTD 5.3.5.2-4、実施期間 [ ] 年 [ ] 月～[ ] 年 [ ] 月)

本薬の長期投与の安全性及び有効性を検討する目的で、CCT-001 試験を終了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 68 施設で実施された（目標症例数：約 182 例）。

用法・用量は、CCT-001 試験終了後、引き続き治療期（26 週）に本薬 1 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与することとされ、治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）は治験期間（治療期）を通じて変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、CCT-001 試験を完了した患者とされた。なお、治験期間中のドパミン及び他の PD 治療薬の併用は禁止された。

本試験に組み入れられた 198 例（CCT-001 試験での投与群／OCT-001 試験での投与群、以下同様：プラセボ／本薬群 95 例、本薬／本薬群 103 例、以下同順）全例に治験薬が投与された。先行試験である CCT-001 試験と本試験のデータを併合して評価が行われ、CCT-001 試験のみに参加した被験者も含め、本薬が投与された 212 例（95 例、117 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。OCT-001 試験の治療期における中止例は、27 例（11 例、16 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 14 例（6 例、8 例）、有効性の欠如 7 例（2 例、5 例）、有害事象 5 例（2 例、3 例）であった。

本薬投与終了時における MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアのベースライン（本薬投与開始前）からの変化量は表 21 のとおりであった。

表 21：本薬投与終了時における MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量  
(FAS)

	プラセボ／本薬群 <sup>a</sup>	本薬／本薬群 <sup>b</sup>
ベースライン（上段：評価例数）	95 例 $33.0 \pm 15.86$	117 例 $34.4 \pm 16.95$
本薬投与終了時 (LOCF)（上段：評価例数）	94 例 $30.5 \pm 15.67$	115 例 $30.8 \pm 18.67$
ベースラインからの変化量 (LOCF)	$-2.8 \pm 6.01$	$-2.8 \pm 9.62$

平均値±標準偏差

a : 本薬の投与期間 26 週、b : 本薬の投与期間 52 週

安全性について、OCT-001 試験の治療期における有害事象の発現割合はプラセボ／本薬群 53.7% (51/95 例)、本薬／本薬群 57.3% (59/103 例) であり、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22：OCT-001 試験の治療期に発現した主な有害事象 (OCT-001 試験で本薬が投与された集団)

	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 (103 例)
鼻咽頭炎	17.9 (17)	16.5 (17)
転倒	6.3 (6)	4.9 (5)
挫傷	5.3 (5)	1.9 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ／本薬群 4 例（機械的イレウス、変形性関節症、前立腺癌、顕微鏡的多発血管炎）、本薬／本薬群 2 例（単径ヘルニア、肝機能異常）に認められた。プラセボ／本薬群の前立腺癌及び顕微鏡的多発血管炎、本薬／本薬群の肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ／本薬群 1.1%（1/95 例）、本薬／本薬群 2.9%（3/103 例）に認められた。

### 7.2.3 ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ投与中の日本人 PD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT-002 試験、プリッジング試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 ■■年■月～■■年■月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ投与中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 68 施設で実施された（目標症例数：各群 133 例、合計約 400 例）。

用法・用量は、治療期（26 週間）に、プラセボ、本薬 0.5 又は 1 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与することとされ、治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）は治験期間を通じて変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 30 歳以上 80 歳未満の PD 患者とされた。

- UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づきパーキンソン病と診断された
- 観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 2~4 度
- 観察期開始時に、レボドパ配合剤を 6 カ月以上継続投与されており、かつウェアリングオフ現象がみられる
- 観察期開始時から、レボドパ配合剤の用法・用量が一定で、1 日 3 回以上投与されている
- ベースライン（観察期終了時）の 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上

なお、レボドパの用法・用量は、ベースラインから治療期 6 週まで、観察期の用量を超えない範囲で変更が可能とされた。エンタカポンの用法・用量は、観察期開始時から一定とすることとされ、レボドパの用法・用量が変更された場合のみエンタカポンの用法・用量も変更が可能とされた。また、セレギリン塩酸塩の併用は治験期間を通じて禁止され、ドパミンアゴニスト及び他の PD 治験薬の用法・用量は、観察期開始 14 日以上前から一定とすることとされた。

無作為化された 404 例（プラセボ群 141 例、本薬 0.5 mg 群 134 例、本薬 1 mg 群 129 例、以下同順）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 1 例（本薬 0.5 mg 群）を除く 403 例（141 例、133 例、129 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は、77 例（22 例、29 例、26 例）であり、主な中止理由は、有害事象 48 例（9 例、18 例、21 例）、同意撤回 17 例（10 例、5 例、2 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期（投与 6、14 及び 26 週時の平均値）における 1 日あたりの平均オフ時間のベースライン（観察期終了時）からの変化量は、表 23 のとおりであり、本薬 1 mg 群及び本薬 0.5 mg 群とプラセボ群の間にそれぞれ有意差が認められた（ $p=0.0006$  及び  $p=0.0140$ ：治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル（対比係数は、投与群（プラセボ群、本薬 0.5、1 mg 群）に対してそれぞれ（-1, 0, 1）及び（-1, 1, 0）とした）、検定の多重性を調整するために、閉検定手順により、高用量から順に各本薬群とプラセボ群の比較を行った）。

表 23：治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）(FAS)

	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群
ベースライン <sup>a</sup>	141 例 6.05±2.278	133 例 6.33±2.562	129 例 6.12±2.430
治療期 <sup>a, b</sup>	138 例 5.55±2.771	126 例 5.20±2.627	122 例 4.82±2.496
ベースラインからの変化量 <sup>c, e</sup>	-0.51±0.167	-1.11±0.174	-1.35±0.177
変化量の群間差 [95%CI] <sup>d, e</sup>	-	-0.60 [-1.070, -0.122]	-0.84 [-1.320, -0.364]

a : 上段 : 評価例数、下段 : 平均値±標準偏差、b : 投与 6、14 及び 26 週時の平均値、c : 調整済み平均値±標準誤差、d : 調整済み平均値

e : 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル（対比係数は、投与群（プラセボ群、本薬 0.5、1 mg 群）に対してそれぞれ (-1, 0, 1) 及び (-1, 1, 0) とした）

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 50.4% (71/141 例)、本薬 0.5 mg 群 69.9% (93/133 例)、本薬 1 mg 群 73.6% (95/129 例) であり、主な事象は表 24 のとおりであった。

表 24：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)
ジスキネジア	7.1 (10)	8.3 (11)	16.3 (21)
鼻咽頭炎	9.2 (13)	18.0 (24)	14.7 (19)
転倒	5.7 (8)	9.8 (13)	13.2 (17)
挫傷	1.4 (2)	6.0 (8)	5.4 (7)

% (例数)

死亡はプラセボ群 1 例（頭蓋内出血）、本薬 1 mg 群 1 例（低酸素性虚血性脳症）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群 4 例（うつ血性心不全、心筋虚血、帶状疱疹、パーキンソンズム）、本薬 0.5 mg 群 10 例（廃用症候群、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、乳癌、リンパ節転移・遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、橈骨神経麻痺、幻覚、間質性肺疾患）、本薬 1 mg 群 9 例（狭心症、ストレス心筋症・感染性脊椎炎、嘔吐、蜂巣炎、挫傷、大腿骨頸部骨折、熱中症、脱水、ジスキネジア）に認められた。プラセボ群の帶状疱疹、心筋虚血、うつ血性心不全、本薬 0.5 mg 群の甲状腺癌、リンパ節転移・遠隔転移を伴う食道癌、廃用症候群、幻覚、本薬 1 mg 群のジスキネジア、嘔吐、狭心症、蜂巣炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 6.4% (9/141 例)、本薬 0.5 mg 群 13.5% (18/133 例)、本薬 1 mg 群 15.5% (20/129 例) に認められた。

#### 7.2.4 レボドパ投与中の日本人 PD 患者を対象とした国内長期投与試験 (OCT-002 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間[ ]年[ ]月～[ ]年[ ]月)

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、レボドパ投与中の PD 患者を対象とした非盲検試験が国内 25 施設で実施された（目標症例数：215 例）。

用法・用量は、治療期（52 週間）に、本薬 1 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与することとされ、治験薬の投与タイミング（朝食前又は朝食後）は、治験期間を通じて変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 30 歳以上 80 歳未満のレボドパ投与中の PD 患者とされた。

- UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準に基づき PD と診断された

- 観察期開始時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満の者（ウェアリングオフ現象が認められる場合は、オン時及びオフ時いずれも 5 度未満）
  - 観察期開始時に、レボドバ配合剤を 1 カ月以上継続投与されており、かつウェアリングオフ現象又はレボドバ配合剤の効果減弱がみられる
  - 観察期開始時から、レボドバ配合剤の用法・用量が一定である
- なお、レボドバの用法・用量は、原則として治験期間を通して一定とすることとされ、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は変更が可能とされたが、レボドバの中止は不可とされた。また、セレギリン塩酸塩の併用は禁止とされた。

治療期に移行した 222 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は、60 例であり主な中止理由は、有害事象 46 例、同意撤回 12 例であった。

有効性の評価項目である本薬投与終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースライン（観察期終了時）からの変化量及び 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25：本薬投与終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	本薬群
ベースライン	218 例 28.8 ± 13.14
本薬投与終了時 (LOCF)	219 例 21.3 ± 14.53
ベースラインからの変化量 (LOCF)	215 例 -7.6 ± 10.45

上段：評価例数、下段：平均値 ± 標準偏差

表 26：本薬投与終了時における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）  
(FAS)

	本薬群
ベースライン	111 例 4.99 ± 3.263
本薬投与終了時 (LOCF)	110 例 4.07 ± 3.174
ベースラインからの変化量 (LOCF)	106 例 -0.89 ± 2.537

上段：評価例数、下段：平均値 ± 標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は 83.3% (185/222 例) であり、主な事象は表 27 のとおりであった。

表 27：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (222 例)
転倒	16.7 (37)
鼻咽頭炎	14.0 (31)
ジスキネジア	10.8 (24)
挫傷	8.6 (19)
起立性低血圧	5.4 (12)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 39 例(大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折及び大腸腺腫各 2 例、急性心筋梗塞、洞結節機能不全、回転性めまい、白内障、網膜剥離、大腸炎、イレウス、単径ヘルニア・直腸脱、大腸ポリープ、嘔吐、活動性低下、発熱、細菌感染、大腿骨頸部骨折・ノロウイルス性胃腸炎・パーキンソン病、肺炎、挫傷、転倒・肋骨骨折・脱水、脊椎圧迫骨折、仙骨骨折、腰椎骨折、硬膜下血腫、創傷・脊椎圧迫骨折、横紋筋融解症、脾癌、甲状腺癌、パーキンソン歩行、失神、幻覚、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍、大動脈解離及び起立性低血圧各 1 例)に認められた。大腸腺腫 2 例、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、急性心筋梗塞、洞結節機能不全、網膜剥離、発熱、パーキンソン病、パーキンソン歩行、精神症状、褥瘡性潰瘍、起立性低血圧、嘔吐、転倒・肋骨骨折・脱水、横紋筋融解症、脾癌、失神、活動性低下、幻覚及び幻視は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 21.2% (47/222 例) に認められた。

### 7.3 海外第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（133 試験（PRESTO 試験）、ブリッジング対象試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 ■■年 ■■月～■■年 ■■月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 57 施設で実施された（目標症例数：各群 150 例、合計 450 例）。

用法・用量は、2~4 週間かけてレボドバの至適用量を決定した後、治療期（26 週間）に、プラセボ、本薬 0.5 又は 1 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 30 歳以上の PD 患者とされた。

- PD の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性 PD と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない
- 運動症状の日内変動があり、患者日誌に基づく 1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上
- 改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満
- ベースライン（観察期終了時）の 14 日間以上前から、レボドバ配合剤の用法・用量が一定で、至適用量を 1 日 3 回以上（就寝時の投与を除く）投与されている

なお、レボドバの用法・用量は、ベースラインから治療期 6 週まで、ベースラインの用量を超えない範囲で変更が可能とされた。エンタカポンの用法・用量は、ベースラインの 14 日以上前から一定とされることとされ、レボドバの用量が変更された場合のみエンタカポンの用法・用量も変更が可能とされた。また、セレギリン塩酸塩の併用は治験期間を通じて禁止され、ドパミンアゴニスト及び他の PD 治療薬の用法・用量は、ベースラインの 30 日以上前から、一定とすることとされた。

無作為化された 472 例（プラセボ群 159 例、本薬 0.5 mg 群 164 例、本薬 1 mg 群 149 例、以下同様）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた。治療期における中止例は、58 例（19 例、22 例、17 例）であり、主な中止理由は、有害事象 32 例（8 例、15 例、9 例）、同意撤回 9 例（3 例、3 例、3 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期（投与 6、14 及び 26 週時の平均値）における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量は表 28 のとおりであり、本薬 0.5 mg 群及び 1 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( $p=0.0199$  及び  $p<0.0001$  : 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群、施設及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル、検定の多重性の調整には、Hochberg 法を用いた)。

表 28：治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）（ITT）

	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群
ベースライン <sup>a</sup>	152 例 5.98±2.23	157 例 6.01±2.01	142 例 6.25±2.52
治療期 <sup>a, b</sup>	152 例 5.10±2.29	157 例 4.64±2.28	142 例 4.39±2.55
ベースラインからの変化量 <sup>c, e</sup>	-0.91±0.156	-1.41±0.152	-1.85±0.159
プラセボ群との差 [95%CI] <sup>d, e</sup>	-	-0.49 [-0.91, -0.08]	-0.94 [-1.36, -0.51]

無作為化後の患者日誌がなかった 21 例（7 例、7 例、7 例）は解析から除外した

a : 上段 : 評価例数、下段 : 平均値±標準偏差、b : 投与 6、14 及び 26 週時の平均値、c : 調整済み平均値±標準誤差、d : 調整済み平均値

e : 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群、施設及びベースラインにおける 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 87.4% (139/159 例)、本薬 0.5 mg 群 90.9% (149/164 例)、本薬 1 mg 群 94.6% (141/149 例) であり、主な事象は表 29 のとおりであった。

表 29：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (159 例)	本薬 0.5 mg 群 (164 例)	本薬 1 mg 群 (149 例)
ジスキネジア	9.4 (15)	17.7 (29)	18.1 (27)
転倒	8.2 (13)	11.6 (19)	10.7 (16)
鼻咽頭炎	5.7 (9)	10.4 (17)	4.7 (7)
悪心	8.2 (13)	9.8 (16)	12.1 (18)
浮動性めまい	8.8 (14)	9.1 (15)	8.7 (13)
頭痛	9.4 (15)	7.3 (12)	11.4 (17)
不眠症	6.3 (10)	7.3 (12)	6.0 (9)
下痢	3.8 (6)	6.1 (10)	4.7 (7)
尿路感染	10.1 (16)	6.1 (10)	10.1 (15)
平衡障害	0.6 (1)	6.1 (10)	3.4 (5)
呼吸困難	1.9 (3)	5.5 (9)	2.7 (4)
体重減少	2.5 (4)	2.4 (4)	9.4 (14)
便秘	5.0 (8)	3.7 (6)	8.7 (13)
起立性低血圧	1.9 (3)	4.3 (7)	7.4 (11)
嘔吐	1.3 (2)	3.7 (6)	6.7 (10)
口内乾燥	3.1 (5)	2.4 (4)	6.0 (9)
背部痛	7.5 (12)	4.3 (7)	6.0 (9)
傾眠	2.5 (4)	4.3 (7)	6.0 (9)
疲労	9.4 (15)	3.0 (5)	5.4 (8)
食欲減退	0.6 (1)	1.8 (3)	5.4 (8)
うつ病	5.0 (8)	1.2 (2)	4.0 (6)

% (例数)

死亡は本薬 0.5 mg 群 1 例（肺炎・心停止）、本薬 1 mg 群 1 例（脳幹卒中）に認められ、本薬 1 mg 群の脳幹卒中は治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群 14 例（乳癌、肺水腫、結腸癌、転倒・関節脱臼・動脈損傷、基底細胞癌、胆嚢炎、中毒性脳症・尿路感染・急性腎障害、冠動脈疾患、関節炎、胸痛、尿路感染、肺炎・尿路感染・転倒・パーキンソン病、不全片麻痺・失神寸前の状態、幻視）、本薬 0.5 mg 群 21 例（関節炎、肺塞栓症、意識消失・転倒・錯乱状態、交通事故・靭帯損傷、脳血管発作、肺血栓症、悪性黒色腫、心室性頻脈・ギャンブル障害、呼吸困難・不安定狭心症・うつ血性心不全、心房頻脈、胆嚢炎、ブドウ球菌感染性滑液包炎、出血性腸憩室炎、便秘、胸

痛・呼吸困難・食道痙攣・胃炎、冠動脈閉塞・錯乱状態・転倒、パーキンソン病、前立腺癌、失見当識・転倒・脱水・横紋筋融解症、交通事故・頸椎骨折、上部消化管出血・胃潰瘍・十二指腸潰瘍）、本薬 1 mg 群 17 例（扁平上皮癌、悪性黒色腫、肺塞栓症・血栓症、転倒・四肢痛、腸閉塞・関節炎、膀胱移行上皮癌、股関節部骨折、小腸閉塞、洞結節機能不全・脳血管発作、無力症、脊髄圧迫、浮動性めまい・四肢痛・起立性低血压、処置による疼痛、腎盂腎炎、末梢性浮腫・蜂巣炎・うつ血性心不全・気管支炎、表皮内悪性黒色腫、腹痛・パーキンソニズム）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬 0.5 mg 群の転倒 3 例、交通事故、錯乱状態及び呼吸困難各 2 例、本薬 1 mg 群の四肢痛 2 例、並びにプラセボ群の尿路感染 3 例及び転倒 2 例であり、このうち本薬 0.5 mg 群の転倒、錯乱状態及び呼吸困難各 1 例、本薬 1 mg 群の四肢痛 1 例、プラセボ群の尿路感染 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 6.9% (11/159 例)、本薬 0.5 mg 群 11.6% (19/164 例)、本薬 1 mg 群 9.4% (14/149 例) に認められた。

### 7.3.2 運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (122 試験 (LARGO 試験)、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 [ ] 年 [ ] 月～[ ] 年 [ ] 月)

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、運動症状の日内変動を伴うレボドバ投与中の PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 74 施設で実施された（目標症例数：各群 150 例、合計 450 例）。

用法・用量は、治療期（18 週間）に、プラセボ、本薬 1 mg 又はエンタカポン 200 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 30 歳以上の PD 患者とされた。

- PD の主症状（静止時振戦、寡動、筋強剛）のうち 2 つ以上の症状により特発性 PD と診断され、その他に既知又は疑わしいパーキンソニズムの原因を有さない
- 運動症状の日内変動（ウェアリングオフ現象）があり、早朝の寡動は除く 1 日あたりの平均オフ時間（覚醒時）が 1 時間以上
- 改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類（オフ時）が 5 度未満
- ベースライン（観察期終了時）の 14 日間以上前から、一定の用法・用量で至適用量のレボドバ配合剤の投与を受けている（就寝時の投与を除き 1 日 3 回以上 8 回以下投与されている）

なお、レボドバの用法・用量は、ベースラインから治療期 6 週まで、ベースラインの用量を超えない範囲で変更が可能とされた。また、セレギリン塩酸塩の併用は禁止され、ドバミンアゴニスト及び他の PD 治療薬の用法・用量は、ベースラインの 30 日間以上前から一定とすることとされた。

無作為化された 687 例<sup>5)</sup>（プラセボ群 229 例、本薬 1 mg 群 231 例、エンタカポン 200 mg 群 227 例、以下同様）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた。治療期における中止例は、88 例（35 例、23 例、30 例）であり、主な中止理由は、有害事象 34 例（11 例、7 例、16 例）、同意撤回 34 例（15 例、12 例、7 例）及び死亡 9 例（4 例、2 例、3 例）であった。

有効性の主要評価項目である治療期（投与 6、10、14 及び 18 週時の平均値）における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量は表 30 のとおりであり、本薬 1 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( $p=0.0001$  : 治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を

<sup>5)</sup> 3 分の 1 の被験者が 18 週投与を完了後、盲検下で共通の標準偏差を評価した結果、被験者数を当初計画した計 450 例から計 700 例へ変更した。

応答変数とし、投与群、施設及びベースラインにおける1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル）。

表30：治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）（ITT）

	プラセボ群	本薬1mg群	エンタカポン200mg群
ベースライン <sup>a</sup>	218例 5.54±2.45	222例 5.58±2.38	218例 5.58±2.56
治療期 <sup>a,b</sup>	218例 5.19±2.85	222例 4.41±2.65	218例 4.39±2.53
ベースラインからの変化量 <sup>c,e</sup>	-0.40±0.151	-1.18±0.150	-1.20±0.150
変化量の群間差 [95%CI] <sup>d,e</sup>	-	-0.78 [-1.18、-0.39]	-0.80 [-1.20、-0.41]

無作為化後の患者日誌がなかった29例（プラセボ群：11例、本薬群：9例、エンタカポン群：9例）は解析から除外された

a：上段：評価例数、下段：平均値±標準偏差、b：投与6、10、14及び18週時の平均値、c：調整済み平均値±標準誤差、d：調整済み平均値

e：治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースライン（観察期終了時）からの変化量を応答変数とし、投与群、施設及びベースラインにおける1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群47.2%（108/229例）、本薬1mg群47.2%（109/231例）、エンタカポン200mg群55.5%（126/227例）であり、主な事象は表31のとおりであった。

表31：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (229例)	本薬1mg群 (231例)	エンタカポン200mg群 (227例)
ジスキネジア	3.9（9）	5.2（12）	6.2（14）
悪心	4.4（10）	3.5（8）	5.7（13）
着色尿	0（0）	0（0）	6.2（14）

%（例数）

死亡はプラセボ群4例（自殺既遂、脳血管不全・肺炎、呼吸困難・突然死、大動脈解離）、本薬1mg群2例（肺塞栓症、気管支吸引）、エンタカポン200mg群3例（肺塞栓症、肺炎、死亡）に認められ、プラセボ群の突然死及びエンタカポン200mg群の死亡は因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群13例（上室性不整脈・慢性心不全、心房細動、肺炎・高血圧・慢性心不全、脱水、虚血性脳卒中・高血圧クリーゼ、無動・背部痛、分節ヒアリン血管炎、表皮内悪性黒色腫、扁平上皮癌、単径部ヘルニア修復、パーキンソン病、呼吸困難・心不全、転倒）、本薬1mg群10例（徐脈、発作性夜間呼吸困難・心不全・完全房室ブロック・洞結節機能不全・失神・心臓ペースメーカー挿入、心筋虚血・第一度房室ブロック・第二度房室ブロック、カポジ肉腫、熱傷、尿閉・起立性低血圧、ジストニア、敗血症・無尿・細菌性髄膜炎、無症候性心筋梗塞、筋骨格系胸痛）、エンタカポン200mg群9例（うつ病・神経根痛、骨盤骨折、頭部損傷・頸の骨折、胃腸出血・喘息クリーゼ、肋骨骨折・大腿骨骨折、胸痛、前立腺癌、パーキンソニズム、自殺企図）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象はプラセボ群の慢性心不全及び肺炎が各2例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群7.0%（16/229例）、本薬1mg群3.5%（8/231例）、エンタカポン200mg群8.4%（19/227例）に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬のPD治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明した。一般にPDの治療は、運動障害が軽症でドパミン補充療法が開始されていない「早期」の治療と、ドパミン補充療法の導入がすでに一定期間行われている「進行期」の治療に分かれており（ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病、医薬ジャーナル社；2011）、本邦のガイドライン（パーキンソン病治療ガイドライン、医学書院；2011）及び本邦において承認されているPD治療薬の効能・効果を踏まえると、各治療期における治療薬の選択方法は以下のとおりと考える。

- 早期治療：レボドパ、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬のいずれかを、年齢、運動症状の程度及び合併症の有無等の患者背景により選択する。高齢又は認知機能障害及び精神症状を合併している患者の場合はレボドパで治療を開始する。一方で、将来の運動合併症を回避する観点から、若年者ではドパミンアゴニスト又はMAO-B阻害薬で治療を開始する。治療薬の選択にあたっては、麦角系ドパミンアゴニストの心臓弁膜症のリスク、非麦角系ドパミンアゴニストの突発的睡眠及び衝動制御障害のリスク、MAO-B阻害薬は抗うつ薬との併用が禁忌であること等を考慮する。治療開始後、症状が進行して症状改善が不十分となった場合は、複数の治療薬を併用する。
- 進行期治療：レボドパ、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬、ゾニサミド、イストラデフィリン及びアポモルヒネによる運動症状の改善効果が認められている。また、治療が長期間になると発現するウェアリングオフ現象に対しては、まずレボドパの投与量と服薬回数が充分であるかどうかを確認して調整する。次にドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬、COMT阻害薬、ゾニサミド及びイストラデフィリンを選択する。ドパミンアゴニスト及びMAO-B阻害薬は早期治療時と同様の注意が必要であること、COMT阻害薬は運動症状の改善に関するエビデンスは不十分であること等を考慮して選択する。

本薬はMAO-B阻害薬であり、レボドパ非併用PD患者を対象としたCCT-001試験において運動症状の改善効果が認められ（「7.R.3.2 レボドパ非併用PD患者における有効性について」の項参照）、ウェアリングオフ現象を有するレボドパ併用PD患者を対象としたCCT-002試験、133試験及び122試験においてオフ時間の短縮効果が認められている（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」及び「7.R.3.1 ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用PD患者における有効性について」の項参照）。また、CCT-002試験において他のPD治療薬の併用の有無により有効性及び安全性への影響は認められなかったこと（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項、表35及び表36参照）から、早期と進行期のいずれのPDにおいても既存のMAO-B阻害薬と同様の位置付けで使用されると考える（「7.R.5 効能・効果について」の項参照）。

機構は、本薬と既承認のMAO-B阻害薬の有効性及び安全性の異同、並びに切替えの可否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の臨床試験において、本邦既承認のMAO-B阻害薬であるセレギリン塩酸塩と本薬の直接比較は行っていない。公表文献において、レボドパ非併用療法では本薬とセレギリン塩酸塩の有効性の位置関係について一貫した臨床試験成績が得られておらず（Basal Ganglia 2012; 2: S17-26、Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18: 1879-82）、レボドパ併用療法では被験者数が限られた報告（J Neural Transm 2013; 120: 761-5）のみであることから、本薬とセレギリン塩酸塩の有効性について明確な比較は困難である。

安全性については、レボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法において、本薬はセレギリン塩酸塩と比較して浮動性めまい、幻覚、下痢及び失神の発現頻度が低い傾向であったこと（Basal Ganglia 2012; 2: S17-26）、セレギリン塩酸塩はアンフェタミン骨格による不眠症、異常な夢、心臓障害及び精神障害のリスクがあること（Consult Pharm 2011; 26: 48-51、CNS Neurol Disord Drug Targets 2017; 16: 425-39）が報告されている。さらに、セレギリン塩酸塩は、高用量では MAO-A も阻害するため、チラミン摂取時の血圧上昇の懸念があるが（CNS Neurol Disord Drug Targets 2017; 16: 425-39）、本薬は、海外臨床試験（133 試験及び 232 試験）において本薬内服中の被験者にチラミンを経口投与したとき、チラミン投与前と比較して血圧に大きな違いは認められず（表 32）、MAO-B 選択性が高い阻害薬であると考える。また、セレギリン塩酸塩から本薬への切替えについての検討では、切替え後の安全性に大きな問題はみられなかったことが報告されている（J Neural Transm 2013; 120: 761-5）。

表 32 チラミン経口投与後の血圧変化 (mmHg) (チラミンサブスタディに参加した患者集団)

		232 試験 (レボドパ非併用) <sup>a</sup>			133 試験 (レボドパ併用) <sup>b</sup>		
		プラセボ群 (17 例)	本薬 1 mg 群 (19 例)	本薬 2 mg 群 (19 例)	プラセボ群 (22 例)	本薬 0.5 mg 群 (22 例)	本薬 1 mg 群 (13 例)
収縮期血圧	投与前の血圧	121.4±12.2	128.9±12.3	131.2±14.3	124.4±14.7	118.2±14.5	127.3±29.5
	投与後の変化量	-2.2±8.3	1.0±6.8	1.2±4.9	-4.2±12.3	1.7±13.0	-2.0±11.1
拡張期血圧	投与前の血圧	71.9±6.1	76.9±7.8	74.8±7.3	76.6±11.2	71.4±12.1	73.2±15.9
	投与後の変化量	-2.0±4.1	-0.3±5.1	0.1±4.7	-4.0±7.7	-1.2±8.4	-1.8±5.6

平均値±標準偏差

a : 二重盲検期（26 週）の投与を完了した被験者のうち 55 例を対象に、チラミン 75 mg を経口投与し、投与前及び投与後 120 分までの血圧を測定した

b : 二重盲検期（26 週）の投与を完了した被験者のうち 57 例を対象に、チラミン 50 mg を経口投与し、投与前及び投与後 180 分までの血圧を測定した

以上を踏まえると、本薬は PD 治療において既存の MAO-B 阻害薬であるセレギリン塩酸塩と同様の位置付けで使用することができ、また、すでにセレギリン塩酸塩を内服していて安全性の懸念が認められた場合には、本薬への切替えを検討することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬は既存の PD 治療薬の一つと同じ MAO-B 阻害作用を有し、本邦のガイドライン（パーキンソン病治療ガイドライン. 医学書院; 2011）では MAO-B 阻害薬は早期 PD 及び進行期 PD のいずれにおいても有効な治療薬として推奨されていること、「早期」に相当するレボドパ非併用の PD 患者及び「進行期」に相当するウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者を対象に実施された臨床試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬も既存の MAO-B 阻害薬と同様に PD に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。また、本薬と既存の MAO-B 阻害薬を直接比較した臨床試験は実施されておらず、本薬が既存の MAO-B 阻害薬と有効性及び安全性が異なることを裏付ける十分なデータは得られていないが、公表文献等に基づいた申請者の説明を踏まえると、患者の状態及び併用薬等を考慮して、既存の MAO-B 阻害薬と本薬のいずれかを選択して使用することは可能と考える。

#### 7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について

申請者は、ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、PK-10002 試験において、本薬の PK 及び薬力学的作用を検討した結果、それらに日本人と白人の間で大きな違いは認められなかった（「6.R.1 本薬の PK 及び薬力学的作用の国内外差について」の項参照）。

また、外因性民族的要因（PD の診断基準、疫学、PD の治療指針並びに PD 治療薬及びレボドパ含有製剤の使用状況）の異同を検討したところ、国内外で承認されている PD 治療薬にいくつか違いがあり、レボドパの平均投与量にも違いが認められたが、国内外で使用可能な薬剤は概ね一致していること、CCT-002 試験の実施以前にレボドパ併用患者を対象に実施された本薬及び他の PD 治療薬の臨床試験において、ベースラインの 1 日平均オフ時間は国内試験では約 6.0～6.6 時間（Move Disod. 2013, 28, 1138-41）、海外試験では約 5.6～6.3 時間（「7.3.1 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」及び「7.3.2 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項参照）と大きな違いはなかったことから、認められた外因性民族的要因の違いはブリッジングの成立の可否に影響するほどの大きな差異ではないと判断した。したがって、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、以下のブリッジング成立条件を満たした場合には、122 試験の成績を日本人に外挿して本邦における申請データパッケージを構築する計画とした。

- CCT-002 試験及び 133 試験の主要評価項目である 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量について、用量反応関係が類似していること
- 主要評価項目について、プラセボ群に対する本薬 1 mg 群の優越性が示されること
- 有害事象発現頻度に大きな違いがみられないこと
- 日本人に特徴的な有害事象がみられないこと

以上を踏まえて、CCT-002 試験を実施したところ、ブリッジング成立条件を満たす成績が得られたことから、ブリッジングは成立したと判断する。

機構は、CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間、FAS）（平均値±標準偏差、例数）について、本薬 1 mg 群の朝食前投与（ $-1.52 \pm 2.073$ 、65 例）より朝食後投与（ $-1.16 \pm 2.230$ 、57 例）で変化の程度が小さく、変化量（平均値）のプラセボ群との差は、本薬 0.5 mg 群及び 1 mg 群とともに朝食前投与（本薬 0.5 mg 群： $-0.87$ 、1 mg 群： $-1.35$ 、以下同順）より朝食後投与（ $-0.50$ 、 $-0.42$ ）で群間差が小さかったことを踏まえ、食事のタイミングが本薬の有効性に与える影響を説明した上で、「朝食前」と「朝食後」を一縦めに評価することは可能なのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CCT-002 試験の朝食後投与の集団の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が朝食前投与の結果と異なる傾向であった要因について、食事が本薬の PK に及ぼす影響、及びレボドパ投与タイミングの影響の観点から検討した。

食事が本薬の PK に及ぼす影響について、本薬のような非可逆的阻害薬の薬効は非結合型濃度の AUC により説明できると考えられること（J Biomol Screen 2017; 22: 3-20）から、AUC への食事の影響を検討した。本薬の AUC は食事の影響により朝食後投与では約 20% 減少したが（「6.1.3 食事の影響試験」の項参照）、食事の影響を踏まえても、本薬 1 mg の朝食後投与時の AUC は本薬 0.5 mg の朝食前投与時の AUC よりも高くなると考えられ、本薬 1 mg を朝食後投与した場合には少なくとも本薬 0.5 mg の朝食前投与時以上の有効性が期待される。しかしながら、CCT-002 試験では朝食前投与した場合のオフ時間の変化量（平均値）の本薬 0.5 mg 群とプラセボ群との群間差は $-0.87$ 、朝食後投与した場合のオフ時

間の変化量（平均値）の本薬 1 mg 群とプラセボ群との群間差は -0.42 であり、本薬 0.5 mg 群を朝食前投与した場合と比較して本薬 1 mg を朝食後投与した場合のオフ時間の変化の程度が小さかったことから、CCT-002 試験の朝食後投与の集団における有効性が朝食前投与の結果と異なる傾向であった要因は、少なくとも食事による PK への影響によって説明されるものではないと考える。

レボドパの影響について、CCT-002 試験ではレボドパは原則として治験期間を通じて一定の用法・用量で投与する規定となっており、レボドパの投与タイミングの情報は収集していない。しかし、本邦の医療現場では患者の状態に応じてレボドパの投与タイミングを変更することも想定され、一部の被験者では治験期間中にレボドパの投与タイミングが変更されていた可能性は否定できない。レボドパは空腹時投与と比較して食後投与で曝露量が低下すること（N Engl J Med 1984; 310: 483-8）から、治験期間中にレボドパの投与タイミングが調整されたことが本薬の朝食前投与と朝食後投与の集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性があると考える。

さらに、CCT-001 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験における有効性に対する食事の影響を検討したところ、結果は以下のとおりであり、朝食前投与と朝食後投与の有効性の比較では一貫した傾向は認められなかった。

- CCT-001 試験における、治療期 26 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）の平均値±標準偏差（例数）は、本薬 1 mg 群の朝食前投与で  $-4.6 \pm 7.19$ （59 例）、朝食後投与で  $-4.4 \pm 9.26$ （56 例）であり、プラセボ群との差は、本薬 1 mg 群の朝食前投与で -5.9、朝食後投与で -6.8 であった。
- OCT-001 試験における、本薬投与終了時の MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアのベースライン（本薬投与開始時）からの変化量（FAS）の平均値±標準偏差（例数）は、プラセボ／本薬群（本薬の投与期間 26 週）の朝食前投与で  $-2.9 \pm 6.42$ （47 例）、朝食後投与で  $-2.7 \pm 5.64$ （47 例）であり、本薬／本薬群（本薬の投与期間 52 週）の朝食前投与で  $-1.6 \pm 9.09$ （59 例）、朝食後投与で  $-4.1 \pm 10.08$ （56 例）であった。
- OCT-002 試験における、治療期 52 週（LOCF）の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）の平均値±標準偏差（例数）は、本薬群の朝食前投与で  $-8.9 \pm 10.69$ （101 例）、朝食後投与で  $-6.4 \pm 10.13$ （114 例）であった。

また、CCT-002 試験のプラセボ群の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（例数）は朝食前投与で  $-0.17 \pm 2.097$ （66 例）、朝食後投与で  $-0.74 \pm 1.876$ （72 例）であり、朝食前投与より朝食後投与で変化の程度が大きく、このことがプラセボ群と本薬群とのオフ時間の変化量の群間差が朝食前投与より朝食後投与で小さくなった要因の一つと考えられることから、CCT-002 試験の食前投与と食後投与で認められた有効性の差は、本薬に起因した差ではないと推定できる。中央値では一貫して 1 mg 群が 0.5 mg 群を上回る有効性を示していることも踏まえると、食前投与と食後投与を一緒に評価することは可能と考える。

機構は、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きく、有害事象の発現割合が高かつたこと（「7.2.3 ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ投与中の日本人 PD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項、表 23 及び表 24、並びに「7.3.1 運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中の PD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項、表 28 及び表 29 参照）がブリッジングの成否の判断に及ぼす影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。両試験で認められた差異の原因について、外因性民族的要因に差が認められたレボドパの1日投与量並びに試験の実施時期の違いによる医療環境の違い（治療オプションの変化及び治疗方法の進歩）及び本薬の情報量の違いの観点から検討した。レボドパの1日平均投与量別の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量について、CCT-002試験では、本薬1mg群の「300mg未満」の集団を除き、プラセボ群と比較して本薬群で変化の程度が大きい結果であり、133試験では、いずれの集団でもプラセボ群と比較して本薬群で変化の程度が大きい結果であった（表33）。一方、試験間で比較すると、プラセボ群の「300mg以上600mg未満」及び「600mg以上」、本薬0.5mg群の「600mg以上」、並びに本薬1mg群の「300mg以上600mg未満」及び「600mg以上」の集団では、133試験と比較してCCT-002試験で変化の程度が小さかった。プラセボ群との群間差の比較では、本薬1mg群の「600mg以上」の集団でプラセボ群との群間差が小さかったが、他の集団では大きな違いはみられなかった。また、レボドパの1日平均投与量別の有害事象の発現割合は表34のとおりであり、CCT-002試験と比較して133試験で発現割合が高かったが、CCT-002試験、133試験ともにレボドパ1日平均投与量が高くなるに伴い、有害事象の発現割合が高くなる傾向は類似していた。したがって、レボドパ1日平均投与量の違いによりブリッジングの成立が否定されるものではないと考える。

表33：レボドパの1日平均投与量別の治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量（時間）（FAS）

	レボドパの 1日平均投与量	プラセボ群	本薬0.5mg群	本薬1mg群
CCT-002 試験	300mg未満	15例 $-0.85 \pm 2.164$	8例 $-1.18 \pm 1.309$	14例 $-0.75 \pm 1.910$
	300mg以上600mg未満	100例 $-0.44 \pm 1.927$	103例 $-1.22 \pm 2.186$	86例 $-1.69 \pm 2.152$
	600mg以上	21例 $-0.16 \pm 2.268$	14例 $-0.66 \pm 1.186$	22例 $-0.41 \pm 1.978$
133 試験	300mg未満	2例 $-0.9, 1.0^a$	4例 $-1.13 \pm 0.285$	0例 —
	300mg以上600mg未満	49例 $-0.64 \pm 1.841$	50例 $-1.09 \pm 1.989$	48例 $-1.73 \pm 1.528$
	600mg以上	99例 $-1.00 \pm 2.051$	102例 $-1.51 \pm 1.972$	93例 $-1.90 \pm 2.252$

上段：評価例数、下段：平均値±標準偏差、a：個別値

表34：レボドパの1日平均投与量別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	レボドパの 1日平均投与量	プラセボ群	本薬0.5mg群	本薬1mg群
CCT-002 試験	300mg未満	33.3% (5/15例)	62.5% (5/8例)	42.9% (6/14例)
	300mg以上600mg未満	50.0% (51/102例)	69.7% (76/109例)	75.6% (68/90例)
	600mg以上	59.1% (13/22例)	73.3% (11/15例)	84.0% (21/25例)
133 試験	300mg未満	50.0% (1/2例)	100% (4/4例)	— (0/0例)
	300mg以上600mg未満	86.3% (44/51例)	88.0% (44/50例)	92.0% (46/50例)
	600mg以上	88.5% (92/104例)	91.7% (100/109例)	95.9% (94/98例)

上段：発現割合、下段：有害事象の発現例数/評価例数

治療オプションの変化について、CCT-002 試験の実施時期では、オフ症状に対する主な治療として、133 試験で用いられていた PD 治療薬に加え、プラミペキソール塩酸塩水和物及びロピニロール塩酸塩の徐放製剤、タリペキソール塩酸塩、ロチゴチンの経皮吸収型製剤、ゾニサミド並びにイストラデフィリンも利用可能であった。これらの薬剤（ドパミンアゴニスト、ゾニサミド及びイストラデフィリン）の併用の有無が有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、各薬剤の併用の有無により、1 日あたりの平均オフ時間の変化量及び有害事象の発現割合に差は認められず、またプラセボ群と本薬群との用量反応関係も類似の傾向が示されていること（表 35 及 36）から、併用薬の違いが試験間の成績の比較に及ぼす影響は大きくなかったと考える。

表 35 : CCT-002 試験における各 PD 治療薬の併用有無別の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量（時間）(FAS)

	併用	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群
ドパミンアゴニスト	有	119 例 -0.48±2.083	99 例 -1.07±1.856	107 例 -1.39±2.068
	無	19 例 -0.38±1.386	27 例 -1.48±2.635	15 例 -1.07±2.707
ゾニサミド	有	43 例 -0.18±1.639	48 例 -1.18±2.434	48 例 -1.00±2.178
	無	95 例 -0.60±2.136	78 例 -1.14±1.776	74 例 -1.58±2.110
イストラデフィリン	有	32 例 -1.08±2.137	22 例 -0.58±1.484	34 例 -1.21±2.053
	無	106 例 -0.28±1.926	104 例 -1.28±2.128	88 例 -1.41±2.190

上段：評価例数、下段：平均値±標準偏差

表 36 : CCT-002 試験における各 PD 治療薬の併用有無別の有害事象の発現割合  
(安全性解析対象集団)

	併用	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群
ドパミンアゴニスト	有	50.0% (61/122 例)	70.8% (75/106 例)	71.9% (82/114 例)
	無	52.6% (10/19 例)	66.7% (18/27 例)	86.7% (13/15 例)
ゾニサミド	有	53.3% (24/45 例)	64.7% (33/51 例)	78.8% (41/52 例)
	無	49.0% (47/96 例)	73.2% (60/82 例)	70.1% (54/77 例)
イストラデフィリン	有	54.5% (18/33 例)	70.8% (17/24 例)	71.4% (25/35 例)
	無	49.1% (53/108 例)	69.7% (76/109 例)	74.5% (70/94 例)

上段：発現割合、下段：有害事象の発現例数/評価例数

治療方法の進歩について、133 試験と比較して CCT-002 試験の実施時期では、PD の治療がより進歩していると考えられ、このことが 133 試験と比較して CCT-002 試験でプラセボ群及び本薬群のオフ時間の変化量の変化の程度が小さく、有害事象の発現頻度が低かった原因の 1 つである可能性があると考えた。さらに既存の PD 治療薬の使い方が習熟されたことも、133 試験と比較して CCT-002 試験のプラセボ群及び本薬群の有害事象の発現頻度が低くなったことに影響した可能性があると考える。しかしながら、CCT-002 試験及び 133 試験の主要評価項目であるオフ時間の変化量について、両試験で、プラセボ

群に対する本薬 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していた。また、133 試験と比較して CCT-002 試験で軽度の有害事象等の発現割合が高かったが、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の高かった有害事象に試験間で大きな違いではなく、日本人に特徴的な事象もみられなかった。したがって、実施時期による医療環境の違いは、ブリッジングの成立を否定するものではないと考える。

本薬の情報量の違いについて、CCT-002 試験と 133 試験の実施時期では、得られている本薬の有効性及び安全性に関する情報量は異なっていた。有効性については、CCT-002 試験の方がプラセボ群及び本薬群のオフ時間の変化量の変化の程度が小さいとの結果を踏まえると、情報量の違いが有効性に与える影響は大きくなかつたと考えた。一方、安全性については、133 試験の実施時期における本薬の使用経験は限定されていたことから、133 試験での有害事象等の発現割合が高くなつた可能性が考えられたが、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は試験間で大きな違いは認められていない。したがって、本薬の情報量の違いによりブリッジングの成立が否定されるものではないと考える。

以上の検討の結果、これらの外因性民族的要因が有効性及び安全性の結果の違いに影響を及ぼした可能性は否定できないが、CCT-002 試験及び 133 試験における有効性及び安全性の成績の傾向は類似しており、本薬の有効性及び安全性の特性が両試験において大きく異ならなかつたことから、ブリッジング戦略によりデータパッケージを構築することは可能であり、それらの違いがブリッジングの成否に及ぼす影響は大きくないと考える。

機構は、以下のように考える。CCT-002 試験において、オフ時間の変化の程度が本薬 1 mg 群で朝食前投与よりも朝食後投与で小さく、オフ時間の変化量のプラセボ群との群間差が本薬 0.5 mg 群及び本薬 1 mg 群ともに朝食前投与より朝食後投与で小さかつたことについて、申請者の説明を踏まえると、食事による PK の変動が有効性の結果に及ぼした影響は大きくないと推定できる。また、有効性に影響を与える患者背景は認められていないこと、同様の食事の規定で実施した他の国内臨床試験において朝食前投与と比較して朝食後投与で有効性が低くなるという一貫した傾向は認められていないことも考慮すると、食事の影響により有効性が大きく異なる可能性は低いと推定できることから、朝食前投与と朝食後投与を一纏めにして有効性を評価することは可能と判断する。したがって、ブリッジング試験とされた CCT-002 試験とブリッジング対象試験とされた 133 試験の成績の比較可能性は担保されていると考える。CCT-002 試験と比較して 133 試験でオフ時間の変化の程度が大きく、有害事象の発現割合が高かつたことに関して、試験実施時期による医療環境の違いが有効性及び安全性の結果に影響を及ぼした可能性は否定できないが、試験実施時期の違いはプラセボ群及び本薬群に同様に影響を及ぼすと推定されることから、本薬群とプラセボ群の群間差を試験間で比較することで、両試験の用量反応関係を比較することは可能である。以上の検討及び内因性民族的要因に大きな国内外差は認められていないこと（「6.R.1 本薬の PK 及び薬力学的作用の国内外差について」の項参照）から、本開発において、ブリッジング戦略によりデータパッケージを構築することは可能と判断した。ブリッジングの成否については、以下のように考える。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量については、CCT-002 試験及び 133 試験の両試験で、本薬 0.5 mg 群及び 1 mg のいずれもプラセボ群と有意な差を認めており、プラセボ群、本薬 0.5 mg 群及び 1 mg 群の用量反応関係も同様の傾向を示していることから、有効性は類似していると判断できる。また、安全性についても、CCT-002 試験及び 133 試験の両試験で有害事象の発現割合に差異は認められているが、プラセボ群と比較して本薬群で多く認められた有害事象は試験間で類似して

いると判断できる。以上より、ブリッジングは成立し、122 試験の成績を日本人 PD 患者に外挿して本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 ウエアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者における有効性について

申請者は、ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。国内で実施した CCT-002 試験（ブリッジング試験）及び海外で実施した 133 試験（ブリッジング対象試験）では、いずれも主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、本薬 1 mg 群及び 0.5 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、プラセボ群との群間差は本薬 0.5 mg 群よりも 1 mg 群で大きかった。また、海外で実施した 122 試験でも、主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、本薬 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。CCT-002 試験と 133 試験のブリッジングは成立していると考えることから（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、日本人においても本薬のウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者に対する有効性は示されていると考える。

機構は、CCT-002 試験と 133 試験のブリッジングは成立したと判断できること（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、CCT-002 試験及び 122 試験において本薬 1 mg 群のプラセボ群に対する有意なオフ時間の短縮が再現性を以て示されていることから、日本人のウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者における本薬の有効性は示されていると判断する。

#### 7.R.3.2 レボドパ非併用 PD 患者における有効性について

申請者は、レボドパ非併用 PD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。国内で実施した CCT-001 試験では、主要評価項目である治療期 26 週における MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者で有効性が示された用量と同一用量である本薬 1 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。以上より、本薬のレボドパ非併用 PD 患者に対する有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験において、ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ併用 PD 患者を対象とした CCT-002 試験で有効性が示された用量と同一用量である本薬 1 mg 群のプラセボ群に対する有意な MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアの改善効果が認められている。また、海外臨床試験（232 試験、133 試験及び 122 試験）においても、レボドパ非併用患者とレボドパ併用患者で本薬 1 mg の有効性が示されていること、レボドパ併用患者において国内外で有効性が同様であると判断できる試験成績が得られていることから（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、日本人のレボドパ非併用 PD 患者における本薬の有効性は示されていると判断する。

## 7.R.4 安全性について

### 7.R.4.1 起立性低血压

申請者は、起立性低血压関連の有害事象について、以下のように説明した。国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験、以下同様）における起立性低血压関連の有害事象<sup>6)</sup>の発現状況は表 37 及び表 38 のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で起立性低血压関連の有害事象の発現割合が高い傾向であり、海外臨床試験（133 試験及び 122 試験）でも同様の傾向であった。また、CCT-002 試験では本薬 0.5 mg 群と比較して本薬 1 mg 群で高い傾向がみられた。レボドパ非併用患者を対象とした CCT-001 試験における発現割合は両群で低かった。

表 37 レボドパ併用患者対象の国内臨床試験における起立性低血压関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬群 (222 例)
起立性低血压関連の有害事象	0.7 (1)	5.3 (7)	8.5 (11)	8.1 (18)
主な有害事象				
起立性低血压	0 (0)	1.5 (2)	2.3 (3)	5.4 (12)
浮動性めまい	0.7 (1)	3.0 (4)	2.3 (3)	0.5 (1)
失神	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	1.8 (4)
低血压	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0.9 (2)
血压低下	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.3 (3)	1.6 (2)	2.3 (5)
% (例数)				

表 38 レボドパ非併用患者対象の国内臨床試験における起立性低血压関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-001 試験		OCT-001 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 1 mg 群 (117 例)	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 <sup>a</sup> (117 例)
起立性低血压関連の有害事象	0.8 (1)	1.7 (2)	3.2 (3)	2.6 (3)
起立性低血压	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)
浮動性めまい	0.8 (1)	0.9 (1)	3.2 (3)	1.7 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
% (例数)				

a : 先行の CCT-001 試験において本薬投与後に発現した有害事象も含む

さらに、起立性低血压はレボドパの副作用としても認められることから、レボドパ併用療法の国内臨床試験である CCT-002 試験及び OCT-002 試験における、レボドパ 1 日平均投与量別の起立性低血压関連の有害事象<sup>6)</sup>の発現割合についても検討した（表 39）。レボドパの 1 日平均投与量が中央値以上の集団で起立性低血压関連の有害事象の発現割合が高い傾向がみられたことから、レボドパと本薬によりドパミン作用が増強され、起立性低血压関連の有害事象の発現リスクが高まった可能性があると考えた。

<sup>6)</sup> MedDRA PT 「起立性低血压」 「低血压」 「血压低下」 「血压変動」 「浮動性めまい」 「体位性めまい」 及び「失神」

表 39 国内臨床試験におけるレボドパ 1 日平均投与量別の起立性低血圧関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

1 日投与量	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群	本薬群
中央値 <sup>a</sup> 未満	0.0 (0/68)	3.2 (2/63)	5.3 (3/57)	6.1 (3/49)
中央値 <sup>a</sup> 以上	1.4 (1/71)	7.2 (5/69)	11.1 (8/72)	8.7 (15/172)

% (起立性低血圧関連の有害事象の発現例数/評価例数)

a : レボドパの 1 日投与量の中央値は CCT-002 試験では 400 mg、OCT-002 試験では 300 mg

機構は、運動機能障害により転倒しやすい状態にある PD 患者では、起立性低血圧により転倒して外傷を負う可能性があることから、外傷関連の有害事象の発現状況を示した上で、添付文書における起立性低血圧に関する注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験における外傷関連の有害事象<sup>7)</sup>の発現状況は表 40 及び表 41 のとおりであり、レボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験では外傷関連の有害事象の発現割合はプラセボ群及び本薬 0.5 mg 群と比較して本薬 1 mg 群で高い傾向があり、本薬群では重篤な事象及び投与中止に至った事象も認められた。海外臨床試験（133 試験及び 122 試験）も同様の傾向であった。レボドパ非併用患者を対象とした CCT-001 試験では、プラセボ群と本薬群の外傷関連の有害事象の発現割合は同程度であった。

表 40 レボドパ併用患者対象の国内臨床試験における外傷関連の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬群 (222 例)
外傷関連の有害事象	10.6 (15)	14.3 (19)	20.9 (27)	26.1 (58)
主な有害事象				
転倒	5.7 (8)	9.8 (13)	13.2 (17)	16.7 (37)
挫傷	1.4 (2)	6.0 (8)	5.4 (7)	8.6 (19)
重篤な有害事象	0 (0)	0.8 (1)	2.3 (3)	5.4 (12)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.5 (2)	0.8 (1)	3.6 (8)

% (例数)

表 41 レボドパ非併用患者対象の国内臨床試験における外傷関連の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CCT-001 試験		OCT-001 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 1 mg 群 (117 例)	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 <sup>a</sup> (117 例)
外傷関連の有害事象	10.3 (13)	8.5 (10)	9.5 (9)	15.4 (18)
主な有害事象				
転倒	5.6 (7)	5.1 (6)	6.3 (6)	9.4 (11)
挫傷	4.8 (6)	3.4 (4)	5.3 (5)	4.3 (5)
重篤な有害事象	0.8 (1)	1.7 (2)	0 (0)	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	1.7 (2)

% (例数)

a : 先行の CCT-001 試験において本薬投与後に発現した有害事象も含む

また、国内臨床試験において、起立性低血圧関連の有害事象が発現してから消失するまでの間に外傷関連の有害事象が発現した症例は、CCT-002 試験の本薬 1 mg 群 3 例（起立性低血圧発現中の創傷・転倒 1 例、血圧変動発現中の裂傷・肋骨骨折 1 例、体位性めまい発現中の転倒・靭帯捻挫 1 例）、OCT-002 試

<sup>7)</sup> MedDRA SOC 「傷害、中毒および処置合併症」に該当する PT

験の本薬 1 mg 群 5 例（起立性低血圧発現中の転倒 2 例、起立性低血圧及び失神発現中の転倒 1 例、起立性低血圧発現中の転倒・頭部損傷・硬膜下血腫 1 例、起立性低血圧発現中の転倒・挫傷・硬膜下血腫 1 例）であり、これらの症例では起立性低血圧関連の有害事象が外傷関連の有害事象の誘因となった可能性が否定できなかった。

したがって、運動機能障害により転倒しやすい PD 患者では、転倒が重篤な外傷の原因となる可能性が考えられることも踏まえると、レボドパ併用時の本薬投与による起立性低血圧及び起立性低血圧に伴う転倒等の外傷は特に注意すべき事項であり、添付文書で注意喚起することが適切であると考える。また、製造販売後の調査において本薬投与後の起立性低血圧関連及び外傷関連の有害事象の発現状況について情報収集する。

機構は、以下のように考える。起立性低血圧は、PD 患者において自律神経障害による症状として発現しやすいことに加え、標準的治療薬であるレボドパの副作用としても認められていることを踏まえると、本薬によるドパミン作用の増強により当該事象が発現する可能性がさらに高まると考えられ、注意が必要である。実際に、レボドパ併用患者を対象とした本薬の臨床試験ではプラセボ群と比較して本薬群において起立性低血圧関連の有害事象の発現割合が高く、レボドパ投与量が多い患者で特に発現割合が高い傾向が認められている。本薬とレボドパの併用によって起立性低血圧が発現する可能性が高まることにより、運動機能障害により転倒しやすい PD 患者における易転倒性が悪化し、転倒して重篤な外傷を負うリスクが上昇することも想定されるため、起立性低血圧関連及び外傷関連の有害事象について添付文書で注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.2 幻覚、妄想等の精神症状

申請者は、幻覚・妄想関連の有害事象について、以下のように説明した。国内臨床試験における幻覚・妄想関連の有害事象<sup>8)</sup>の発現状況は表 42 及び表 43 のとおりであり、レボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向であった。海外試験（133 試験及び 122 試験）も同様の傾向であった。レボドパ非併用患者を対象とした CCT-001 試験における発現割合は両群で低かった。

表 42 レボドパ併用患者対象の国内臨床試験における幻覚・妄想関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬群 (222 例)
幻覚・妄想関連の有害事象	0.7 (1)	5.3 (7)	5.4 (7)	6.3 (14)
主な有害事象				
幻覚	0.7 (1)	3.8 (5)	3.9 (5)	3.2 (7)
幻視	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)	1.4 (3)
譫妄	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.9 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.0 (4)	3.9 (5)	1.8 (4)
% (例数)				

<sup>8)</sup> MedDRA HLT 「知覚障害」 「妄想症状」 「妄想性障害」 「譫妄」 及び 「錯乱及び失見当識」 に該当する PT、並びに PT 「妄想症」

表 43 レボドパ非併用患者対象の国内臨床試験における幻覚・妄想関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-001 試験		OCT-001 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 1 mg 群 (117 例)	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 <sup>a</sup> (117 例)
幻覚・妄想関連の有害事象	0.8 (1)	1.7 (2)	2.1 (2)	2.6 (3)
幻覚	0 (0)	1.7 (2)	1.1 (1)	1.7 (2)
幻視	0.8 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0.9 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 先行の CCT-001 試験において本薬投与後に発現した有害事象も含む

機構は、幻覚及び妄想等の精神症状は他の PD 治療薬でも副作用として認められ、添付文書において注意喚起されていることから、これらの症状の発現に併用薬が及ぼした影響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。レボドパ併用患者対象の国内臨床試験（CCT-002 試験及び OCT-002 試験）における、レボドパの用量別、及びその他の PD 治療薬の併用の有無別の、幻覚・妄想関連の有害事象<sup>8)</sup> の発現状況は表 44 のとおりであった。レボドパ 1 日投与量が中央値未満の集団と比較して中央値以上の集団では幻覚・妄想関連の有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、レボドパ以外の PD 治療薬の併用の有無による明らかな影響はみられなかった。

表 44 併用薬の用量又は有無別の幻覚・妄想関連の有害事象 (安全性解析対象集団)

		CCT-002 試験			OCT-002 試験
		プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群	本薬群
レボドパ	中央値 <sup>a</sup> 未満	0 (0/68)	3.2 (2/63)	3.5 (2/57)	2.0 (1/49)
	中央値 <sup>a</sup> 以上	1.4 (1/71)	7.2 (5/69)	6.9 (5/72)	7.0 (12/172)
ドバミンアゴニスト	無	0 (0/19)	0 (0/27)	6.7 (1/15)	3.4 (2/59)
	有	0.8 (1/122)	6.6 (7/106)	5.3 (6/114)	7.4 (12/163)
COMT 阻害薬	無	1.1 (1/87)	5.4 (4/74)	8.0 (6/75)	5.4 (8/147)
	有	0 (0/54)	5.1 (3/59)	1.9 (1/54)	8.0 (6/75)
アマンタジン	無	0 (0/118)	4.7 (5/107)	5.2 (5/96)	4.8 (8/168)
	有	4.3 (1/23)	7.7 (2/26)	6.1 (2/33)	11.1 (6/54)
ゾニサミド	無	1.0 (1/96)	4.9 (4/82)	6.5 (5/77)	5.4 (10/186)
	有	0 (0/45)	5.9 (3/51)	3.8 (2/52)	11.1 (4/36)
イストラデフィリン	無	0.9 (1/108)	4.6 (5/109)	6.4 (6/94)	5.6 (11/196)
	有	0 (0/33)	8.3 (2/24)	2.9 (1/35)	11.5 (3/26)

% (発現例数/評価例数)

a : レボドパの 1 日投与量の中央値は CCT-002 試験では 400 mg、OCT-002 試験では 300 mg

幻覚・妄想関連の有害事象については、他の PD 治療薬についても発現することが知られていること、本薬のレボドパ併用及び非併用のいずれの臨床試験においても発現が認められており、特にレボドパを併用している場合に本薬群で幻覚・妄想関連の有害事象が増加する傾向がみられ、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も認められたことから、これらの有害事象について添付文書で注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後の調査において本薬投与後の幻覚等の精神症状関連の有害事象の発現状況について情報収集する。

機構は、以下のように考える。本薬のレボドパ併用患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で幻覚・妄想関連の有害事象の発現割合が多い傾向が認められたが、認められた事象の多くは軽度及び中等度であり、重篤な有害事象はいずれも投与中止により回復したことから、許容可能なリスクであると判断する。幻覚、妄想等の精神症状は、レボドパ、ドバミンアゴニスト等の多くのPD治療薬の添付文書で副作用として記載されていることを踏まえると、幻覚・妄想関連の副作用について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当と考える。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.3 ジスキネジア

申請者は、ジスキネジアについて、以下のように説明した。CCT-001 試験及び OCT-001 試験においてジスキネジア<sup>9)</sup>の発現は認められなかった。CCT-002 試験では、プラセボ群 7.1% (10/141 例)、本薬 0.5 mg 群 8.3% (11/133 例) 及び本薬 1 mg 群 16.3% (21/129 例) に発現が認められ、本薬 1 mg 群の 1 例は重篤な事象であったが投与中止後に回復しており、プラセボ群の高度 1 例を除いていずれも軽度又は中等度の事象であった。また、海外臨床試験 (133 試験及び 122 試験) も同様の傾向であった。OCT-002 試験では、本薬 1 mg 群 10.8% (24/222 例) に発現が認められたが、重篤な事象は認められず、いずれも軽度又は中等度の事象であった。海外製造販売後<sup>2)</sup>に報告された重篤なジスキネジアは 50 件であった。

機構は、ジスキネジアはレボドパ投与中の PD 患者において発現する副作用であることから、併用するレボドパの用量による影響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。レボドパ併用患者を対象とした国内臨床試験 (CCT-002 試験及び OCT-002 試験) における、レボドパの 1 日平均投与量別のジスキネジアの発現割合は表 45 のとおりであり、CCT-002 試験のプラセボ群及び OCT-002 試験の本薬群ではレボドパ 1 日投与量が中央値未満の集団と比較して中央値以上の集団では発現割合が高かったが、CCT-002 試験の本薬群では集団間で大きな違いはみられなかった。

表 45 レボドパ 1 日平均投与量別のジスキネジア（安全性解析対象集団）

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群	本薬群
中央値 <sup>a</sup> 未満	1.5 (1/68)	6.3 (4/63)	19.3 (11/57)	2.0 (1/49)
中央値 <sup>a</sup> 以上	12.7 (9/71)	10.1 (7/69)	13.9 (10/72)	13.4 (23/172)

% (発現例数/評価例数)

a : レボドパの 1 日投与量の中央値は CCT-002 試験では 400 mg、OCT-002 試験では 300 mg

以上より、ジスキネジアはレボドパ投与中の PD 患者における運動合併症であるが、本薬の臨床試験でもレボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験及び 133 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったことから、添付文書で注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後の調査において本薬投与後のジスキネジアの有害事象の発現状況について情報収集する。

機構は、以下のように考える。ジスキネジアはレボドパ投与中の PD 患者における運動合併症であり、本薬の作用機序を踏まえると、レボドパ投与中の PD 患者に本薬を投与することによりジスキネジアの発現が増加する可能性は高まると考えられる。実際に、レボドパ併用患者を対象とした臨床試験におい

<sup>9)</sup> MedDRA PT 「ジスキネジア」

て本薬群でジスキネジアの発現が増加する傾向が認められしたこと、臨床試験及び海外の製造販売後において重篤なジスキネジアが認められていることも踏まえると、ジスキネジアの発現について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当と考える。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.4 覚醒障害

申請者は、覚醒障害について、以下のように説明した。国内臨床試験における覚醒障害関連の有害事象<sup>10)</sup>の発現状況は表 46 及び表 47 のとおりであり、レボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験では本薬 1 mg 群で覚醒障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、CCT-001 試験、133 試験及び 122 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で明らかに増加する傾向は認められなかった。

表 46 レボドパ併用患者対象の国内臨床試験における覚醒障害関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬群 (222 例)
覚醒障害関連の有害事象	1.4 (2)	0.8 (1)	3.9 (5)	1.8 (4)
主な有害事象				
傾眠	0.7 (1)	0.8 (1)	3.1 (4)	1.4 (3)
睡眠発作	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0.5 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
% (例数)				

表 47 レボドパ非併用患者対象の国内臨床試験における覚醒障害関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-001 試験		OCT-001 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 1 mg 群 (117 例)	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 <sup>a</sup> (117 例)
覚醒障害関連の有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
% (例数)				

a : 先行の CCT-001 試験において本薬投与後に発現した有害事象も含む

また、覚醒障害関連の有害事象が発現してから消失するまでの間に外傷関連の有害事象が発現した症例は、CCT-002 試験の本薬 0.5 mg 群 1 例（傾眠発現中の転倒・挫傷）及び本薬 1 mg 群 1 例（傾眠発現中の口腔熱傷）、OCT-002 試験の本薬群 1 例（傾眠発現中の挫傷）であり、これらの症例では覚醒障害関連の有害事象が外傷関連の有害事象の誘因となった可能性が否定できなかった。

したがって、本薬の臨床試験における覚醒障害関連の有害事象の発現割合は低いが、PD 患者においてドパミン含有製剤及びドパミンアゴニストの副作用として日中過眠や突発的睡眠が認められていること（パーキンソン病治療ガイドライン. 医学書院; 2011）、突発的睡眠等の覚醒障害は交通事故につながる

<sup>10)</sup> MedDRA PT 「突発的睡眠」 「睡眠発作」 「傾眠」 及び 「嗜眠」

危険性があり、特に注意すべき事項であることから、添付文書で注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後の調査において本薬投与後の覚醒障害関連の有害事象の発現状況について情報収集する。

機構は、覚醒障害の発現について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.5 衝動制御障害

申請者は、衝動制御障害について、以下のように説明した。国内臨床試験において、衝動制御障害関連の有害事象<sup>11)</sup>は CCT-002 試験の本薬 0.5 mg 群で非重篤及び軽度の性欲過剰 1 例が認められ、当該事象は治験薬の投与中止後に回復した。133 試験では、本薬 0.5 mg 群で重篤及び中等度のギャンブル障害 1 例が認められ、治験薬の投与が中止されたが、回復は確認されていない。また、海外製造販売後<sup>2)</sup>に報告された重篤な衝動制御障害関連の有害事象は 60 件であった。

以上より、本薬の国内外の臨床試験における衝動制御障害関連の有害事象の発現割合は低いが、発現した 2 例はいずれも投与中止に至っており、そのうち 1 例が重篤な事象であったことに加え、衝動制御障害が発現した場合は患者本人のみならず、家族の社会生活、家庭生活及び経済状況等に深刻な悪影響を及ぼす可能性があることから、添付文書で注意喚起する。

機構は、衝動制御障害の発現について添付文書で注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.6 悪心・嘔吐

申請者は、悪心・嘔吐について、以下のように説明した。国内臨床試験における悪心・嘔吐関連の有害事象<sup>12)</sup>の発現状況は表 48 及び表 49 のとおりであり、レボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験では本薬群で有害事象の発現割合が高い傾向がみられ、海外試験（133 試験）も同様の傾向であった。また、CCT-001 試験及び 122 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で明らかに増加する傾向は認められなかった。

表 48 レボドパ併用患者対象の国内臨床試験における悪心・嘔吐関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-002 試験			OCT-002 試験
	プラセボ群 (141 例)	本薬 0.5 mg 群 (133 例)	本薬 1 mg 群 (129 例)	本薬群 (222 例)
悪心・嘔吐関連の有害事象	1.4 (2)	4.5 (6)	5.4 (7)	3.6 (8)
悪心	0.7 (1)	3.0 (4)	3.1 (4)	1.4 (3)
嘔吐	0.7 (1)	1.5 (2)	2.3 (3)	2.3 (5)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0.5 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.5 (2)	0.8 (1)	0.5 (1)

% (例数)

<sup>11)</sup> MedDRA PT 「衝動制御障害」 「ドーパミン調節障害症候群」 「衝動行為」 「強迫行為」 「強迫性購買」 「強迫観念」 「強迫性障害」 「ギャンブル」 「ギャンブル障害」 「性欲過剰」 「リビドー亢進」 「不適切な性的行動」 「精神的障害」 「窃盗癖」 「窃盗」 「自傷性皮膚症」 及び「常同症」

<sup>12)</sup> MedDRA PT 「悪心」 及び 「嘔吐」

表 49 レボドパ非併用患者対象の国内臨床試験における悪心・嘔吐関連の有害事象  
(安全性解析対象集団)

	CCT-001 試験		OCT-001 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 1 mg 群 (117 例)	プラセボ／本薬群 (95 例)	本薬／本薬群 <sup>a</sup> (117 例)
悪心・嘔吐関連の有害事象	1.6 (2)	2.6 (3)	0 (0)	3.4 (4)
悪心	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	2.6 (3)
嘔吐	1.6 (2)	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 先行の CCT-001 試験において本薬投与後に発現した有害事象も含む

以上を踏まえ、本薬のレボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験及び 133 試験において悪心・嘔吐関連の有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向がみられたが、重篤な有害事象は 1 例のみであり、当該症例も投与中止により回復したことから、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。悪心及び嘔吐等の消化器症状について、レボドパ非併用患者を対象とした CCT-001 試験では、それら有害事象の発現割合に本薬群とプラセボ群に大きな差は認められなかつた。また、本薬のレボドパ併用患者を対象とした CCT-002 試験においては、プラセボ群と比較して本薬群で発現が多い傾向が認められるが、認められた事象の多くは軽度及び中等度であり、重篤な有害事象 1 例は投与中止により回復したことから、適切に対処すれば臨床上大きな問題となることはないと判断する。したがって、悪心・嘔吐関連の有害事象についての申請者の対応は妥当と考えるが、医療現場では臨床試験よりも患者背景、レボドパの投与量等が多様な患者に投与されると想定され、悪心・嘔吐関連の有害事象の発現傾向が臨床試験と異なる可能性も考えられることから、本薬投与後の悪心・嘔吐関連の有害事象の発現状況については製造販売後の調査において情報収集する必要がある。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.7 悪性症候群及びセロトニン症候群

申請者は、悪性症候群及びセロトニン症候群について、以下のように説明した。国内臨床試験及び海外臨床試験において、悪性症候群関連の有害事象<sup>13)</sup> の発現は認められなかつた。海外における製造販売後<sup>2)</sup> に報告された重篤な悪性症候群関連の有害事象は 49 件であり、その内訳は悪性症候群 4 件、悪性高熱 2 件、セロトニン症候群 43 件であった。海外製造販売後に報告された重篤なセロトニン症候群 43 件のうち 26 件で、セロトニン再取り込み阻害薬等の抗うつ薬を併用していた。抗うつ薬と本薬を併用することで脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群が発現する可能性があるため、セロトニン再取り込み阻害薬等の抗うつ薬との併用を禁忌とする。また、抗うつ薬を併用していない症例でもセロトニン症候群が報告されていることから、当該事象について添付文書で注意喚起する。悪性症候群についても、海外製造販売後に報告されており、日本人においても同様に発現する可能性が否定できないことを踏まえ、添付文書で注意喚起する。

<sup>13)</sup> MedDRA PT 「悪性症候群」 「悪性高熱」 及び 「セロトニン症候群」

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験においてセロトニン症候群を含む悪性症候群関連の有害事象の発現は認められていないが、海外における製造販売後のセロトニン症候群の発現状況とその際の抗うつ薬の併用状況、及び想定される機序を踏まえて、添付文書でセロトニン症候群について注意喚起し、セロトニン再取込み阻害薬等の抗うつ薬との併用を禁忌としたとした申請者の対応は妥当と判断する。また、悪性症候群は海外での製造販売後でも報告件数は少ないが、本薬の機序を踏まえると、他のPD治療薬と同様に、中止時等に悪性症候群が発現するリスクは否定できないことから、添付文書で悪性症候群について注意喚起とした申請者の対応は妥当と判断する。これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.8 その他の有害事象について

上述した起立性低血圧、幻覚、妄想等の精神症状、ジスキネジア、覚醒障害、衝動制御障害、恶心・嘔吐、悪性症候群及びセロトニン症候群以外の有害事象について、機構は以下のように考える。国内外の臨床試験の本薬群で発現が認められた頭痛、便秘、疲労等は既承認のMAO-B阻害薬でも発現することが報告されている既知の事象であり、発現割合も既承認のMAO-B阻害薬に係る報告と大きな違いは認められない。本薬の有効性（「7.R.3 有効性について」の項参照）も踏まえると、臨床試験で認められた本薬投与に係る安全性プロファイルは臨床的に許容可能と考えるが、これらの判断及び関連する注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.9 高齢者における安全性について

機構は、高齢患者における本薬の安全性について説明した上で、当該患者の安全確保の観点から低用量より本薬の投与を開始する必要はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内のプラセボ対照試験（CCT-001試験及びCCT-002試験）における年齢別の有害事象の発現割合は表50のとおりであり、CCT-002試験の本薬群において、全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が、高齢者では非高齢者と比べて高い傾向がみられた。個別の有害事象では、転倒、挫傷及び幻覚の発現割合が高齢者で高い傾向であったが、これらの有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰は本薬0.5mg群の転倒1例が未回復であった以外はいずれも軽快又は回復であった。高齢者での全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は本薬0.5mg群と1mg群で同程度であった。また、高齢者で本薬0.5mg群と比較して本薬1mg群で発現頻度が高かった有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、ジスキネジアであった。CCT-001試験では年齢による有害事象の発現傾向の明らかな違いは認められなかった。また、海外の製造販売後の情報においても、現時点では年齢に関する明らかな安全性上の懸念は認められていない。したがって、現時点では、高齢者への本薬の投与に際して特段の懸念はないと考えるため、高齢者に対して低用量から投与を開始する必要ないと考える。

表 50 CCT-002 試験及び CCT-001 試験における、年齢別の有害事象（安全性解析対象集団）

		CCT-002 試験			CCT-001 試験	
		プラセボ群	本薬 0.5 mg 群	本薬 1 mg 群	プラセボ群	本薬 1 mg 群
全有害事象	65 歳未満	52.1 (25/48)	57.4 (27/47)	67.3 (33/49)	36.2 (17/47)	71.8 (28/39)
	65 歳以上	49.5 (46/93)	76.7 (66/86)	77.5 (62/80)	62.0 (49/79)	57.7 (45/78)
重篤な有害事象	65 歳未満	2.1 (1/48)	2.1 (1/47)	4.1 (2/49)	6.4 (3/47)	0 (0/39)
	65 歳以上	3.2 (3/93)	10.5 (9/86)	10.0 (8/80)	6.3 (5/79)	5.1 (4/78)
投与中止に至った 有害事象	65 歳未満	2.1 (1/48)	8.5 (4/47)	4.1 (2/49)	6.4 (3/47)	2.6 (1/39)
	65 歳以上	8.6 (8/93)	16.3 (14/86)	22.5 (18/80)	6.3 (5/79)	2.6 (2/78)

% (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。一般的に高齢者は非高齢者と比べて運動機能及び生理機能が低下しており、薬剤の副作用が生じやすいと考えられる。実際に CCT-002 試験の本薬群において、非高齢者と比較して高齢者で有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が高かったこと、CCT-001 試験の本薬群において、重篤な有害事象が高齢者でのみ認められたことを踏まえると、高齢者への投与については、低用量から開始することを考慮することも含めて適切に注意喚起する必要があると判断する。高齢者に対する用法・用量の妥当性及び添付文書における注意喚起の具体的な内容については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の臨床試験成績を踏まえ、効能・効果について病期を限定せずに「パーキンソン病」とすることの適切性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。レボドパを含む他の PD 治療薬を使用していない PD 患者を対象とした CCT-001 試験において、運動機能障害を評価する MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアを指標として、本薬群のプラセボ群に対する有効性が示された。また、ウェアリングオフ現象を伴うレボドパ投与中の PD 患者を対象とした CCT-002 試験において、オフ時間を指標として、本薬群のプラセボ群に対する有効性が示された。

本薬の臨床試験では対象とされなかった、レボドパ以外の PD 治療薬を服用している PD 患者、及びウェアリングオフ現象を有さないレボドパ投与中の PD 患者における本薬の有効性については、以下のように考える。

- レボドパ以外の PD 治療薬を服用している PD 患者

海外で製造販売後に、ドパミンアゴニストを服用中のレボドパ非併用 PD 患者 (Hoehn & Yahr 重症度分類 1~3 度) を対象に、プラセボ又は本薬 1 mg を 18 週間投与する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (PM103 試験) が実施された。mITT 解析対象集団とされた 321 例 (プラセボ群 162 例、本薬群 159 例) について、有効性の主要評価項目である投与 18 週時点における UPDRS Part I + II + III 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で  $-0.8 \pm 9.71$  及び本薬群で  $-4.0 \pm 8.40$  であり、プラセボ群と比較して本薬群で有意な改善 ( $p=0.012$ ; 投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、施設を因子、ベースラインのスコアを共変量とした反復測定データに対する共分散分析モデル) が認められたことから、本薬をドパミンアゴニストと併用する場合に有効性が減弱する可能性は低いと考える。また、有害事象の発現割合はプラセボ群 61.0% (100/164 例) 及び本薬群 64.2% (104/162 例) であり、重篤な有害事象はプラセボ群 3.0% (5/164

例) 及び本薬群 4.9% (8/162 例) に認められ、投与群間で同程度であったことから、本薬をドパミンアゴニストと併用する場合に安全性に対する特段の懸念はないと考える。

ドパミンアゴニスト以外にアマンタジン、ドロキシドパ及び抗コリン薬がレボドパ非併用下で使用可能であるが、レボドパ非併用 PD 患者を対象とした本薬の臨床試験においてこれらの薬剤を併用した被験者は少数であったため、有効性及び安全性に対する併用薬の影響を検討することは困難であった。しかし、いずれの薬剤も本薬とは作用機序が異なること、海外での製造販売後<sup>2)</sup>においてこれらの薬剤との併用による安全性上の問題は報告されていないこと等から、レボドパ非併用患者において、レボドパ以外の PD 治療薬と本薬を併用した場合に、本薬の有効性が減弱する可能性及び新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

以上より、レボドパ以外の PD 治療薬を服用している患者を本薬の投与対象に含めることは妥当と考える。

- ウエアリングオフ現象を有さないレボドパ投与中の PD 患者

レボドパ服用中の日本人 PD 患者に本薬 1 mg を長期投与した OCT-002 試験において、投与 52 週時の MDS-UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、ウェアリングオフ現象ありの被験者（113 例）で  $-7.8 \pm 11.02$ 、ウェアリングオフ現象なしの被験者（102 例）で  $-7.4 \pm 9.82$  であり、ウェアリングオフ現象の有無による有効性の違いは認められなかった。また、有害事象の発現割合は、ウェアリングオフ現象ありの被験者で 87.9% (102/116 例)、ウェアリングオフ現象なしの被験者で 78.3% (83/106 例) であり、重篤な有害事象は、ウェアリングオフ現象ありの被験者で 13.8% (16/116 例)、ウェアリングオフ現象なしの被験者で 21.7% (23/106 例) に認められ、ウェアリングオフ現象の有無により安全性に大きな違いは認められなかった。

したがって、ウェアリングオフ現象を有さないレボドパ投与中の PD 患者を本薬の投与対象に含めることは妥当と考える。

以上を踏まえると、本剤の効能・効果について、病期を限定せずに「パーキンソン病」と設定することは妥当と考える。

機構は、本薬の臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果を「パーキンソン病」とすることは妥当と考える。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本邦での開発に先行して実施した海外での開発において、レボドパ非併用 PD 患者対象の海外第 II 相試験 (231 試験) の UPDRS 合計スコアの変化量は、プラセボ群と比較して本薬 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群で変化の程度が大きい傾向が認められたことから、レボドパ非併用療法における本薬の有効用量は 1 mg 以上と判断し、レボドパ非併用 PD 患者対象の海外第 III 相試験 (232 試験) の用量は本薬 1 mg 及び 2 mg とした。一方、レボドパ併用療法では、内因性のドバミンに加えレボドパによるドバミン補給があることから線条体のドバミン濃度がレボドパ非併用療法に比べ高い状態と想定し、本薬の必要量はレボドパ非併用療法と同量又はそれより少量と考え、133 試験の本薬の用量は 0.5 mg 及び 1 mg とした。同時期に実施した 122 試験については、本薬のより高い有効性を比較検討することを目的として、本薬の用量は 1 mg のみとした。その結果、レボドパ非併用療法、レボドパ併用療法のいずれにおいても、本薬 1 mg が有効であることが示された。

国内では、上記の海外臨床試験を踏まえ、レボドパ投与中の患者を対象とした CCT-002 試験の本薬の用量は 0.5 mg 及び 1 mg とした。また、レボドパ非併用患者を対象とした CCT-001 試験における有効性の主要評価項目は運動症状の指標である MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアであり、レボドパ併用 PD 患者を対象とした臨床試験における有効性の主要評価項目である 1 日あたりの平均オフ時間とは異なるが、1 日あたりの平均オフ時間と運動症状の改善は、いずれもドバミン濃度を上昇させることに基づく作用であり、平均オフ時間と運動症状に対して有効性を示す本薬の用量は大きく異ならないと考えられることから、CCT-002 試験で本薬 0.5 mg 及び 1 mg を用いて用量反応関係を確認することで、レボドパ非併用療法における至適用量の妥当性を示すことが可能と考え、CCT-001 試験の本薬の用量は 1 mg のみとした。

その結果、CCT-002 試験における主要評価項目であるオフ時間の変化量について、本薬 1 mg 群及び 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、本薬 0.5 mg 群と比較して本薬 1 mg 群でより大きな改善がみられた。本薬 1 mg 群で認められたオフ時間の変化量のプラセボ群との群間差と、臨床的に意義があると報告されている 1 時間の低下 (Mov Disord 2011; 26: 813-8, Parkinsons Dis 2014; 2014; 467131) には、大きな違いはなかった。また、安全性については、本薬 0.5 mg 群と 1 mg 群の有害事象の発現頻度は同程度であった。

さらに、CCT-001 試験における主要評価項目である MDS-UPDRS Part II + III 合計スコアの変化量について、プラセボと比較して本薬 1 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ、安全性については、プラセボ群と比較して本薬 1 mg 群で有害事象及び因果関係の否定できない有害事象の発現頻度が高かったが、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった。

以上を踏まえると、レボドパ併用 PD 患者及びレボドパ非併用 PD 患者のいずれにおいても本薬の用量は 1 mg が適当と考える。

機構は、以下のように考える。CCT-002 試験における主要評価項目であるオフ時間について、本薬 1 mg 群及び 0.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、本薬 0.5 mg 群と比較して本薬 1 mg 群でより大きな改善が認められた。また、本薬 1 mg の有効性については、122 試験においても本薬 1 mg 群ではプラセボ群と比較してオフ時間について有意な改善が認められ、再現性を以て有効性が示されている。申請者の説明を踏まえると、これらの試験において本薬 1 mg 群で認められた変化量のプラセボ群との群間差は、臨床的に意義があると判断できることから、レボドパ併用 PD 患者における臨床推奨用量を 1 mg とすることは適切と判断する。

レボドパ併用 PD 患者とレボドパ非併用 PD 患者では有効性の評価項目は異なるが、本薬の作用機序等を考慮すると有効性を示す用量については大きく異なるとの申請者の主張は妥当であり、実際に欧州では両集団における承認用量は 1 mg とされている。また、CCT-001 試験において、本薬 1 mg はプラセボ群を上回る運動症状の改善が認められていることから、レボドパ非併用 PD 患者における臨床推奨用量を 1 mg とすることは適切と判断する。

一方で、軽度肝機能障害患者（「6.R.3 肝機能障害患者への投与について」の項参照）、体重低値の患者（「6.R.5 本薬の PK に及ぼす体重の影響について」の項参照）、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者（「6.R.6 CYP1A2 阻害薬との併用について」の項参照）及び高齢者（「7.R.4.9 高齢者における安全性について」の項参照）については、通常用量が過量である可能性があることから、一部の臨床試験で有効性が示されている低用量から開始することも含めて減量を考慮する旨注意喚起する

必要があると判断する。当該患者における用法・用量に関する注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を、調査期間3年、観察期間12カ月間（最長24カ月間）、目標症例数1000例で実施する。

当該調査では特に、起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア並びに幻覚に関連した事象に関する安全性情報を収集する。

目標症例数については、起立性低血圧2.3%（CCT-002試験の本薬1mg群における有害事象の発現割合、以下同様）、傾眠3.1%及び睡眠発作1.6%、ジスキネジア16.3%、並びに幻覚3.9%であったことを踏まえ、発現割合1.0%の有害事象を95%以上の確率で5例以上検出可能な症例数である1000例を安全性解析対象として設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 8. 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のPDに対する有効性は示され、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考える。本剤はPD患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、軽度肝機能障害患者、体重低値の患者、CYP1A2阻害作用を有する薬剤を投与中の患者及び高齢者における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 8 日

### 申請品目

[販売名] アジレクト錠 0.5 mg、同錠 1 mg  
[一般名] ラサギリンメシル酸塩  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 28 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 122 試験で示された有効性に臨床的意義があると判断された。また、本薬の有効性も踏まえると、本薬に特徴的な有害事象である起立性低血圧関連の有害事象、幻覚・妄想関連の有害事象、ジスキネジア、覚醒障害、衝動制御障害、恶心及び嘔吐等の消化器症状に関連する有害事象並びにセロトニン症候群を含む悪性症候群関連の有害事象について、添付文書に適切な注意喚起を行うこと及び製造販売後に適切な情報収集を行うことは必要であるが、本剤投与に係るリスクは許容可能とした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、これらの事象に関する注意喚起を添付文書において適切に記載するよう求め、申請者は対応した。

#### 1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項に示した検討結果を踏まえ、本剤の臨床推奨用量をレボドパの併用の有無を問わずラサギリンとして 1 mg とすることは適切とした機構の判断、並びに、軽度肝機能障害患者、体重低値の患者、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者及び高齢者に投与する際は、低用量から開始することも含めて減量を考慮することが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。以上を踏まえ、本剤の用法・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することが適切と判断した。

### [用法・用量]

通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
- (2) 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
- (3) 高齢者では、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照）

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 53 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・起立性低血圧</li> <li>・傾眠及び突発的睡眠</li> <li>・幻覚等の精神症状</li> <li>・衝動制御障害</li> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・ジスキネジア</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性黒色腫</li> <li>・高血圧クリーゼ</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査「長期使用」</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・患者向け資材（パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんとご家族へ）の提供</li> </ul>

表 53 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	パーキンソン病患者
観察期間	12 カ月間（最長 24 カ月間）
予定症例数	1000 例
主な調査項目	起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、ジスキネジア、並びに幻覚等の精神症状等

## 2. 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	19	63.5 µg/mL (ラサギリンとして 40.8 µg/mL) で	63.5 µg/mL (ラサギリンとして 40.8 µg/mL) 以上で
17	21-22	経口投与したとき (各群 22 例)、 <u>3/0/0 mg/kg/日</u> では死亡が認められたため中止した。	経口投与した (各群 22 例)。この他 3/80/20 mg/kg/日を設定したが、同群は投薬に起因した死亡が認められたため中止した。

### 3. 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

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

#### <改善すべき事項>

##### 実施医療機関

- ・原資料の一部 (臨床検査結果報告書) の保存不備

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

#### [効能・効果]

パーキンソン病

#### [用法・用量]

通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

略語	英語	日本語
3-OH-AI	3-hydroxy-1-aminoindan	3-ヒドロキシ-1-アミノインダン
3-OH-PAI	3-hydroxy-1- (N-propargylamino) -indan	3-ヒドロキシ-1- (N-プロパルギルアミノ) -インダン
3-ケト-AAI	3-keto-1- (N-acetylamino) -indan	3-ケト-1- (N-アセチルアミノ) -インダン
3-ケト-AI	3-keto-1-aminoindan	3-ケト-1-アミノインダン
3-ケト-PAI	3-keto-1- (N-propargylamino) -indan	3-ケト-1- (N-プロパルギルアミノ) -インダン
5-HIAA	5-hydroxyindole acetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
6-OHDA	6-hydroxydopamine	6-ヒドロキシドバミン
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
α-MpT	α-methyl-p-tyrosine	α-メチル-p-チロシン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>∞</sub>	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>last</sub>	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUC <sub>last,ss</sub>	—	定常状態における投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUC <sub>τ</sub>	—	投与間隔内の AUC
AUC <sub>τ,ss</sub>	—	定常状態における投与間隔内の AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CLcr	Creatinine clearance	クリアチニンクリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F <sub>ss</sub>	—	定常状態における見かけの全身クリアランス
CL <sub>tot</sub>	—	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	—	定常状態における最高血漿中濃度
COMT	Catechol-O-methyltransferase	カテコール-O-メチル基転移酵素
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
ED <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%作用濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー-質量分析法
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention to treat	—
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS-MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LD <sub>50</sub>	Median lethal dose	半数致死量
LOCF	Last observation carried forward	—
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MAO-A	Monoamine oxidase-A	モノアミン酸化酵素 A 型
MAO-B	Monoamine oxidase-B	モノアミン酸化酵素 B 型
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society-unified Parkinson's disease rating scale	—
mITT	Modified intention to treat	—
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P <sub>app</sub>	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SOC	System organ class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	Half-life	半減期
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t <sub>max</sub>	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
TVP-102	1-N-propargyl-1- (S) -aminoindan hydrochloride	1-N-プロパルギル-1- (S) -アミノインダン塩酸塩
TVP-1022	1-N-propargyl-1- (S) -aminoindan mesilate	1-N-プロパルギル-1- (S) -アミノインダンメシル酸塩
TVP-136	1- (R) -aminoindan hydrochloride	1- (R) -アミノインダン塩酸塩
TVP-137	1- (S) -aminoindan hydrochloride	1- (S) -アミノインダン塩酸塩

TVP-182	[REDACTED]	[REDACTED]
TVP-183	[REDACTED]	[REDACTED]
TVP-184	[REDACTED]	[REDACTED]
TYR30	—	3回連續測定した収縮期血圧が10分以上にわたりベースラインから30mmHg以上上昇したときのチラミンの用量
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale	—
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V <sub>c</sub>	—	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V <sub>d</sub>	—	分布容積
V <sub>ss</sub>	—	定常状態における見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アジレクト錠0.5mg、同錠1mg
本薬	—	ラサギリンメシル酸塩