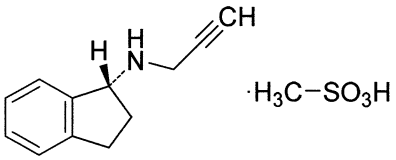
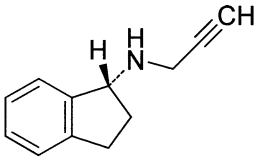
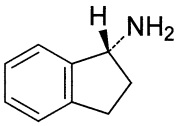
目次

略号一覧表 3
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠 8
2.5.1.4 臨床開発計画 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 製剤開発の経緯 23
2.5.2.2 申請製剤と臨床試験製剤の生物学的同等性 24
2.5.2.3 含量が異なる申請製剤の生物学的同等性 24
2.5.2.4 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 25
2.5.2.5 申請製剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 In vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物間相互作用試験 26
2.5.3.2 臨床薬物動態 26
2.5.3.2.1 In vivo 吸収、分布、代謝、排泄 26
2.5.3.2.2 健康成人における薬物動態 28
2.5.3.2.3 薬物動態における内因性要因の影響 28
2.5.3.2.4 薬物動態における外因性要因の影響 30
2.5.3.2.5 母集団薬物動態解析 32
2.5.3.3 薬力学的作用 32
2.5.4 有効性の概括評価 34
2.5.4.1 有効性評価計画 34
2.5.4.2 有効性評価の概略 37
2.5.4.2.1 試験デザイン 37
2.5.4.2.2 対象集団 39
2.5.4.2.3 評価項目 40
2.5.4.2.4 被験者の内訳、人口統計学的及びその他の特性 41
2.5.4.2.5 有効性成績 45
2.5.4.3 推奨用法・用量 49
2.5.4.4 海外臨床試験データの日本人への外挿 54
2.5.4.5 部分集団における結果の比較 57
2.5.4.6 特別な患者集団における投与量の調節 59
2.5.4.7 効果の持続及び耐薬性 63
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性評価計画 65
2.5.5.2 曝露状況 69

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 69
2.5.5.4 有害事象 70
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 70
2.5.5.4.2 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象 75
2.5.5.4.3 有害事象の程度別発現頻度 81
2.5.5.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象 82
2.5.5.4.5 本剤投与で注意すべき有害事象 84
2.5.5.4.6 ブリッジング試験による安全性成績の類似性の検討結果 94
2.5.5.5 臨床検査値の評価 94
2.5.5.6 バイタルサイン、心電図の評価 95
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 100
2.5.5.7.1 内因性要因 100
2.5.5.7.2 外因性要因 101
2.5.5.7.3 薬物相互作用 102
2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用 102
2.5.5.7.5 過量投与 103
2.5.5.7.6 薬物乱用 104
2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象 104
2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 105
2.5.5.8 市販後データ 105
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 107
2.5.6.1 治療の背景 107
2.5.6.1.1 疾患又は症状 107
2.5.6.1.2 現行の治療 107
2.5.6.2 ベネフィット 108
2.5.6.3 リスク 110
2.5.6.3.1 本剤投与で注意すべき有害事象 110
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 115
2.5.6.5 補遺 116
2.5.7 参考文献 117

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesylate ラサギリンメシル酸塩 （JAN）		原薬
ラサギリン	Rasagiline ラサギリン		フリー体
1-アミノインダン	-		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ADL	activities of daily living〔日常生活動作〕
AUC	area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
BCRP	breast cancer resistance protein
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL/F_{ss}	apparent clearance after extravascular administration 〔定常状態における見かけの全身クリアランス〕
C_{max}	maximum observed plasma concentration〔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〕
CYP	cytochrome P450〔チトクローム P450〕
FDA	food and drug administration〔米国食品医薬品局〕
IC_{50}	50% Inhibitory concentration〔50%阻害濃度〕
ITT	intention-to-treat
JAN	japanese accepted name〔（日本の）医薬品一般的名称〕
LOCF	last observation carried forward
MAO	monoamine oxidase〔モノアミン酸化酵素〕
MAO-A	monoamine oxidase type A〔モノアミン酸化酵素-A〕
MAO-B	monoamine oxidase type B〔モノアミン酸化酵素-B〕
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDS	movement disorders society〔パーキンソン病・運動障害疾患学会〕
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities〔ICH 国際医薬用語集〕
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities/japanese version〔ICH 国際医薬用語集日本語版〕
M-EDL	motor aspects of experiences of daily living〔日常生活で経験する運動症状の側面〕
OAT	organic anion transporter〔有機アニオン輸送体〕
OATP	organic anion transporting polypeptide〔有機アニオン輸送ポリペプチド〕
OCT	organic cation transporter〔有機カチオン輸送体〕
PDQ-39	parkinson's disease questionnaire-39〔パーキンソン病 生活の質に関する質問票〕
PD-QUALIF	parkinson's disease quality of life scale
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
P-gp	P-glycoprotein〔P-糖蛋白質〕
PSUR	periodic safety update report〔定期的安全性最新報告〕
QOL	quality of life〔生活の質〕
QTc	QT interval corrected for heart rate〔心拍数で補正した QT 間隔〕
QTcI	QT interval corrected for heart rate using the individual method 〔被験者ごとの心拍数で補正した QT 間隔〕
RMP	risk management plan〔医薬品リスク管理計画〕
SD	standard deviation〔標準偏差〕
SMQ	standardised MedDRA queries〔MedDRA 標準検索式〕
SS	steady state〔定常状態〕
$t_{1/2z}$	terminal elimination half-life〔見かけの消失相の消失半減期〕
t_{max}	time to reach C_{max}〔最高血漿中濃度到達時間（C_{max} に到達する時間）〕
UPDRS	unified parkinson's disease rating scale〔パーキンソン病統一スケール〕
WHO	world health organization〔世界保健機関〕

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

TVP-1012（一般名：ラサギリンメシル酸塩、以下、本剤）は、イスラエル工科大学（Technion - Israel Institute of Technology）が創製し、Teva Pharmaceutical Industries Ltd.が開発した非可逆的特異的モノアミン酸化酵素 B（MAO-B）阻害薬である。本剤は、強力かつ選択性の高い MAO-B 阻害活性を有することを主な特徴としており、国内で既承認の MAO-B 阻害薬と異なり、アンフェタミン骨格を持たないためアンフェタミン及びメタンフェタミンは生成されない。

本剤は、抗パーキンソン病薬として、2005 年に欧州及びイスラエルで、2006 年に米国で承認を取得し、2017 年 10 月時点では世界 50 ヵ国以上で承認を取得している。

薬効分類は「抗パーキンソン剤（薬効分類番号 116）」である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

（1）パーキンソン病の病態

パーキンソン病は、安静時振戦、筋強剛（筋固縮）、寡動、姿勢反射障害等の運動症状を主要徴候とする緩徐進行性の神経変性疾患である。パーキンソン病の運動症状は、直接的には補足運動野や前運動野等を含む運動連合野と線条体を含む大脳基底核からなる運動制御系の機能不全により生じる。しかし、パーキンソン病の場合、これらの脳に直接的な神経変性が生じているわけではなく、その本態としては黒質緻密層を中心とする神経細胞の変性脱落と、それに起因する線条体のドパミン不足が主たる原因と考えられている[1]。近年では、運動症状のみならず抑うつや認知機能障害等の精神・高次脳機能障害等の非運動症状も注目されている[1]。パーキンソン病の経過は、運動症状が認められ、薬物治療が開始されると、治療開始数年後、薬物への反応が良好な期間であるハネムーン期となる。さらに、病態が進行すると、レボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し、運動合併症（wearing off 現象やジスキネジア等）がみられるようになる。その後、多剤併用下においても運動合併症のコントロールが難しくなり、認知機能低下も問題となる[2]。

（2）パーキンソン病の診断

パーキンソン病の診断基準を表 2.5.1-1 に示した。

パーキンソン病の診断は、①経過が進行性である、②パーキンソン病に関する自覚症状のうちいずれか 1 つ以上がみられる、③パーキンソン病に関する神経所見のうちいずれか 1 つ以上がみられる、④抗パーキンソン病薬による治療で、自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる、⑤鑑別診断で他の疾患を否定できる、とされている。

表 2.5.1-1　パーキンソン病の診断基準

厚生省特定疾患　神経変性疾患調査研究班の診断基準（1996）[3]	
4 大徴候に関する基準	自覚症状：（以下のいずれか 1 つ以上） 安静時のふるえ、動作がのろく拙劣、歩行がのろく拙劣 神経所見：（以下のいずれか 1 つ以上） 安静時振戦、無動・寡動、歯車現象を伴う筋固縮、姿勢・歩行障害
治療所見に関する基準	抗パーキンソン病薬による治療で自覚症状、神経所見に明らかな改善がみられる
その他の基準	脳血管障害性、薬物性及びその他の脳変性疾患ではない

（3）パーキンソン病の治療

国内におけるパーキンソン病の治療は、レボドパを中心とする薬物療法、並びに手術療法、カウンセリング及びリハビリテーションといった非薬物療法に分けられる。薬物療法は、ドパミンニューロンの変性脱落によって失われたドパミン神経の機能を改善させることで効果を発揮することから治療の柱となっている。国内で使用されている主な抗パーキンソン病薬を表 2.5.1-2 に示した。

表 2.5.1-2　国内で使用されている主な抗パーキンソン病薬

抗パーキンソン病薬	パーキンソン病に関する効能・効果
レボドパ	パーキンソン病、パーキンソン症候群
ドパミンアゴニスト	パーキンソン病
MAO-B 阻害薬（セレギリン）	パーキンソン病（レボドパ含有製剤を併用する場合：Yahr 重症度ステージ I～IV、レボドパ含有製剤を併用しない場合：Yahr 重症度ステージ I～III）
COMT 阻害薬（エンタカポン）	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing off 現象）の改善
アマンタジン	パーキンソン症候群
抗コリン薬	パーキンソン症候群
ドロキシドパ	パーキンソン病（Yahr 重症度ステージ III）におけるすくみ足、たちくらみの改善
ゾニサミド	パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）
イストラデフィリン	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善
アポモルヒネ	パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

一般にパーキンソン病の治療は、「早期治療」と「進行期治療」に分けて論じられる。「早期」は、運動障害が軽症の段階であり、ドパミン補充療法が開始されていないことを意味する。一方、「進行期」は、ドパミン補充療法の導入が既にある期間にわたって行われている症例を指す[1]。

1）早期治療

薬物療法は、レボドパ又はドパミンアゴニストにより治療を開始することが原則とされており、いずれを用いるかは年齢、運動症状の程度及び合併症等の患者背景により決定するとされている。高齢、又は認知機能障害・精神症状のいずれかを合併している場合はレボドパで治療を開始することが推奨され、若年者では将来の運動合併症を回避する観点からドパミンアゴニストが推奨されている。ドパミンアゴニストで治療を開始し、漸増しても運動症状の改善が得られない場合は、レボドパの併用が推奨されている。また、パーキンソン病治療ガイドライン 2011（以下、ガイドライン）におけるパーキンソン病初期（未治療患者）の治

療アルゴリズムには明記されていないものの、MAO-B 阻害薬は早期パーキンソン病患者に有効とされており、MAO-B 阻害薬であるセレギリンは 2015 年 12 月に早期パーキンソン病患者においても適応の対象として承認されている。アマンタジン及び抗コリン薬のドパミン非補充療法もそれぞれ有効及びおそらく有効とされているが、エビデンスが十分ではない等の理由から原則ドパミン補充療法で開始することとされている[4]。

2）進行期治療

抗パーキンソン病薬の中心であるレボドパは、特に運動症状を大きく改善させるが、治療が長期間になると、一定の有効性が得られず、wearing off 現象等の運動症状の日内変動、ジスキネジアが生じる場合がある。

① 運動症状の日内変動

Wearing off 現象の改善としてはオフ時間の短縮と運動症状改善がある。国内の抗パーキンソン病薬のオフ時間の短縮と運動症状改善に対する効果を表 2.5.1-3 に示した。国内では、ドパミンアゴニスト及び COMT 阻害薬であるエンタカポンでオフ時間の短縮が認められており、ゾニサミド（50 mg）でもオフ時間の短縮が認められている。ドパミンアゴニスト、セレギリン及びゾニサミド（25 mg）では運動症状の改善が示されている[4]。また、ガイドライン発行以降に発売されたイストラデフィリンも用いられている。

表 2.5.1-3　国内の抗パーキンソン病薬のオフ時間の短縮と運動症状改善に対する効果

抗パーキンソン病薬	進行期パーキンソン病	
	オフ時間の短縮	運動症状改善
レボドパ	該当せず	○
ドパミンアゴニスト	○	○
MAO-B 阻害薬（セレギリン）	—[1)]	○
COMT 阻害薬（エンタカポン）	○	—
ゾニサミド	○（50 mg）	○（25 mg）
イストラデフィリン	○（20 mg、40 mg）	○（40 mg）
アポモルヒネ	—	○

各抗パーキンソン病薬の添付文書[5][6][7][8][9][10][11]、及び申請資料概要[12][13][14][15][16]を参考に作表
1) 国内未承認の頬粘膜吸収剤によるオフ時間短縮効果は示されている

② ジスキネジア

ジスキネジアは、オン時、特に最もレボドパ濃度が高まっていると推定される時間帯に生じる peak-dose ジスキネジア、オフからオン又はオンからオフへと切り替わるタイミングで生じる diphasic ジスキネジアに大別される[1]。生活に支障となる peak-dose ジスキネジアの治療アルゴリズムでは、MAO-B 阻害薬の中止、エンタカポンの中止、レボドパの 1 回投与量を減らして頻回投与、さらなるレボドパの投与量を減らしドパミンアゴニストを補充、アマンタジンを追加とされている。Diphasic ジスキネジアでは、確立された治療法はなく、レボドパの投与方法を調整する[4]。

2.5.1.3 臨床試験に関する科学的背景・根拠

（1）パーキンソン病の現状と問題点

1）パーキンソン病の疫学

パーキンソン病の発症には国・地域差や人種差及び性差はないと考えられており、その有病率は世界中で概ね0.1%といわれている。年齢が高くなるにつれて患者数が増加し、70歳以上では概ね1%程度の有病率に達する[17]。平成26年に実施された患者調査によると、国内におけるパーキンソン病の総患者数は、平成20年では139,000人、平成23年では141,000人、平成26年では163,000人と増加がみられている[18]。死亡率に関するメタアナリシス結果によると、パーキンソン病患者の死亡率の比は対照群と比較して約1.5となっており、また、パーキンソン病患者の1年間経過観察後の生存率は毎年約5%ずつ低下している[19]。

2）パーキンソン病の治療の問題点

① 早期治療

早期治療の薬物療法として、レボドパ、ドパミンアゴニスト及びMAO-B阻害薬であるセレギリンが有効とされている。アマンタジン及び抗コリン薬のドパミン非補充療法もそれぞれ有効及びおそらく有効とされているが、エビデンスが十分ではない等の理由から原則ドパミン補充療法で開始することとされている[4]。

レボドパは、パーキンソン病の運動機能障害すべてに効果があり、有効性が最も高い薬剤である[1]。運動機能障害の改善に加え、重症化及び死亡率の低下ももたらすことから、パーキンソン病治療の中核を占めている。一方、血中半減期が約1時間と短く、病状の進行に伴う長期使用によりwearing off現象やジスキネジア等の運動合併症が出現しやすい。また、レボドパによる運動合併症の発生頻度は、発症年齢と関係があり、発症年齢が若いほど、また治療開始年齢が若いほど発生頻度が高いことが示されている[20]。

ドパミンアゴニストは、ブロモクリプチンのパーキンソン病に対する有効性の報告以来、レボドパと並んで主要な抗パーキンソン病薬に位置付けられている[1]。ドパミンアゴニストは一般的にレボドパより作用時間が長く、持続的なドパミンの刺激作用を達成しやすい。レボドパと比較して抗パーキンソン病作用は弱いが、レボドパで問題となるwearing off現象やジスキネジアの発現を抑えることが出来るメリットがあり、特にレボドパにより運動合併症をきたしやすい若年者では、ドパミンアゴニストでの治療開始が推奨されている[4]。一方、ドパミンアゴニストでは幻覚・妄想等の精神症状がみられることから特に高齢者へは注意が必要とされている。また、突発的睡眠及び傾眠がみられることから、自動車の運転、機械操作及び高所作業等危険を伴う作業に従事する場合には注意が必要である。麦角系ドパミンアゴニストでは頻度は低いものの、心臓弁膜症や胸膜繊維症といった重篤な副作用も報告されている。

セレギリンは、MAO-Bの働きを阻害し、脳内のドパミン濃度を40%~50%増加させることにより、パーキンソン病症状を改善する。単独投与では安全性は高いとされている[4]。一方、セレギリンに三環系抗うつ薬等を併用するとセロトニンが過剰となり、セロトニン症候群のリスクを増加させるため、三環系抗うつ薬等との併用は禁忌となっている。

② 進行期治療

進行期治療の薬物療法として、ドパミンアゴニスト、セレギリン、エンタカポン、ゾニサミド及びアマンタジンが有効とされている[4]。また、ガイドライン発行以降に発売されたイストラデフィリンも用いられている。

ドパミンアゴニストは、レボドパとの併用によりオフ時間の短縮や運動症状改善効果がみられていることから有効とされているが、①に示した副作用に留意する必要がある。

セレギリンは、運動症状改善は示されているものの、国内におけるオフ時間の短縮を示す十分なエビデンスはないとされている[4]。また、peak-dose ジスキネジアを増悪・誘発させる可能性がある。

エンタカポンは、レボドパの効果持続時間を延長させることでオフ時間を短縮させるが、運動症状改善に関するエビデンスは不十分とされている[4]。また、ジスキネジアや悪心に留意する必要がある。

ゾニサミドは、ナトリウム、カルシウムチャネル阻害作用等の多彩な作用により抗パーキンソン作用を有すると考えられているが、効能・効果にはレボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合とされていることに加え、オフ時間の短縮は 50 mg、運動症状改善は 25 mg とオフ時間の短縮と運動症状改善に対して用法・用量が異なっている。また、国内で実施された臨床試験では、50 mg 以上で日中過眠が 15%以上に認められている。

アマンタジンは、ジスキネジアに対する効果は示されているものの、症状変動に対する効果は、不明又は十分なエビデンスがなく判定不能とされている[4]。

早期治療及び進行期治療のいずれにおいても、有用な抗パーキンソン病薬が用いられているものの、レボドパによる wearing off 現象やジスキネジアをはじめ、各々の抗パーキンソン病薬には、有効性のエビデンスが十分でない、又は安全性上の懸念がある。実際、国内において医師を対象にした調査の結果、2014 年度におけるパーキンソン病の薬剤貢献度は 72.3%であったものの、治療満足度は 43.6%であり、約半数の医師の治療満足度は満たされていない[21]。

3）パーキンソン病患者における服薬アドヒアランス

WHO による慢性疾患の長期治療における服薬アドヒアランスに関する報告によると、先進国における服薬アドヒアランスは平均約 50%、開発途上国ではそれをさらに下回るとされている[22]。抗パーキンソン病薬の多くは 1 日複数回の服薬が必要であり、1 日服薬回数が多くなるにつれ、服薬アドヒアランスが低下することが示されている[23]。国内におけるパーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査では、73%のパーキンソン病患者が「1 種類でも「1 日 1 回」になれば助かる」と回答している[24]。また、52.8%のパーキンソン病患者が薬の服薬回数が多いことに負担を感じると回答している[25]。さらに、国内で既承認の MAO-B 阻害薬であるセレギリンは、1 日量が 5.0 mg 以上の場合は分服しなければならない。

抗パーキンソン病薬の選択にあたっては、「運動症状の改善度」、「長期的有効性」、「安全性」とともに、「服薬のしやすさ」があげられており、抗パーキンソン病薬における服薬アドヒアランスは重要であると考えられる[4]。

(2) 本剤の開発意義

本剤は、国内未承認であるものの、ガイドラインでは既に早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有効とされている。また、本剤は、強力かつ選択性の高い MAO-B 阻害活性を有しており、海外で実施した臨床試験において、早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有用性が認められていることから、海外において幅広い患者層で使用されている抗パーキンソン病薬である。

国内で実施した臨床試験において、早期パーキンソン病患者に対しては MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを指標とした日常生活で経験する運動症状の側面（M-EDL）と運動症状の改善、進行期パーキンソン病に対してはオフ時間の短縮がみられ、海外においても同様の有効性が示されていることから、有効性について豊富なエビデンスを有し、幅広い患者層に対する新たな治療選択肢になると考える。また、類薬のセレギリンと比較して、アンフェタミン骨格を持たないことから、より高い安全性が期待できることに加え、覚せい剤原料に指定されないため、取扱いがより容易である。さらに、投与開始時の用量調節が不要であり、用法について食事のタイミングの制限なく 1 日 1 回投与で有効性が示されている。なお、本剤は、日本神経学会から「未承認薬・適応外薬の要望」が出されており、医療上の必要性が高い薬剤であると考える。

(3) 本剤の臨床的位置付け

1) 有効性について豊富なエビデンスを有する

① 強力かつ選択性の高い MAO-B 阻害活性を有する MAO-B 阻害薬である

本剤の *in vitro* 試験におけるヒト及びラット脳の MAO-B 阻害作用の IC_{50} 値（2.5～20 nM）は、MAO-A に対する IC_{50} 値の 1/20～1/90 であり、本剤の MAO-B に対する高い選択性が示されている（2.6.2.2.1）。ラットを用いた *in vivo* 試験においても、本剤の脳及び肝臓における MAO-B 阻害作用に関して、同様の活性と選択性が認められている（2.6.2.2.2）。また、本剤の MAO-B 阻害作用を類薬のセレギリンを対照として検討したところ、ラット脳における MAO-B 活性を 80～90%阻害するために必要な 1 日投与量はセレギリンの等価用量の 1/20 であり、本剤はセレギリンと比較して強力な MAO-B 阻害作用を有することが示された（2.6.2.2.2）。

② 早期パーキンソン病患者に対する有効性（M-EDL 又は日常生活動作及び運動症状の改善）

これまでの抗パーキンソン病薬の臨床試験や臨床研究では、1987 年に発表されて以降、評価指標として UPDRS が広く用いられてきたが、2008 年に MDS により、より具体的な評価法や判断基準が示されるよう改善された MDS-UPDRS が作成された[26]。

国内で実施した臨床試験は、評価指標として MDS-UPDRS を用いた国内初の臨床試験である。MDS-UPDRS Part II（M-EDL）+Part III（運動症状）合計スコアを主要評価項目として検討した結果、早期パーキンソン病患者の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（CCT-001 試験）。また、早期パーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を CCT-001 試験から引き続き 26 週間（計 52 週間）投与したときの MDS-UPDRS Part II+Part III

合計スコアを検討したところ、治療期6週から治療期52週までのすべての評価時点で低下がみられた（OCT-001試験）。

海外で実施した臨床試験は、UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）+Part II（日常生活動作）+Part III（運動能力検査）合計スコアを主要評価項目として実施した。その結果、早期パーキンソン病患者のUPDRS Part I+Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（232試験）。

③ 進行期パーキンソン病患者に対する有効性（オフ時間の短縮、M-EDL又は日常生活動作及び運動症状の改善）

これまで国内では、オフ時間の短縮を示すことを目的としたMAO-B阻害薬の臨床試験は実施されていない。

国内で実施した臨床試験では、治療期における1日あたりの平均オフ時間を主要評価項目として検討した。その結果、進行期パーキンソン病患者の治療期における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の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（CCT-002試験）。また、wearing off現象の発現を有するレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤1 mgを52週間投与したときの1日あたりの平均オフ時間を検討したところ、治療期6週から治療期52週までのすべての評価時点で低下がみられた（OCT-002試験）。海外で実施した臨床試験においても、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ベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（133試験及び122試験）。さらに、本剤1 mg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の変化量の調整済み平均値は、エンタカポン群と比べて大きな違いはみられなかった（122試験）。

進行期パーキンソン病患者においても、国内で初めてMDS-UPDRSを用いて本剤の有効性を評価した。副次評価項目であるMDS-UPDRS Part II合計スコア及びMDS-UPDRS Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤1 mg群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な低下がみられた（CCT-002試験）。また、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤1 mgを52週間投与したときのMDS-UPDRS Part II合計スコア及びMDS-UPDRS Part III合計スコアを検討したところ、MDS-UPDRS Part II合計スコアの治療期52週（LOCF）を除く治療期6週から治療期52週までのすべての評価時点で低下がみられた（OCT-002試験）。海外で実施した臨床試験において、UPDRS Part II合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値についても、本剤1 mg群はプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な低下がみられた（133試験及び122試験）。さらに、本剤1 mg群のUPDRS Part II合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、エンタカポン群と比べて大きな違いはみられなかった（122試験）。なお、122試験を完了した進行期パーキンソン病患者の105例を対象に実施したSub studyでは、オフ時の運動能力の評価指標として治療期終了時におけるUPDRS Part III（オフ時）合計スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

2）パーキンソン病の幅広い患者層に対する新たな治療選択肢となる

早期パーキンソン病患者に対して効能・効果を有している抗パーキンソン病薬は、レボドパ、ドパミンアゴニスト及びMAO-B阻害薬のみである。また、ガイドラインにおいても、MAO-B阻害薬は早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有効とされている[4]。さらに、MAO-B阻害薬は、海外のガイドラインにおいても早期及び進行期パーキンソン病患者の治療として推奨されている[27][28][29][30][31]。

1）に示したとおり、本剤は、早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有効性が示されている。また、進行期パーキンソン病患者におけるwearing off現象の有無別に層別集計を実施したところ、いずれの層においても一貫してMDS-UPDRS Part III合計スコアの低下がみられた（OCT-002試験）。さらに、各抗パーキンソン病薬の併用有無別に層別集計を実施したところ、いずれの層においても、プラセボ群と比較してオフ時間の低下がみられた（CCT-002試験）。海外の臨床試験において、ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者を対象にUPDRS Part I+Part II+Part III合計スコアを指標に本剤1 mgの有効性を検討したところ、プラセボと比較して統計学的に有意な低下が認められた（PM103試験）。なお、本剤の海外における製造販売後の報告及び臨床試験から、レボドパ非併用療法における本剤と他の抗パーキンソン病薬を併用したときの安全性を検討したところ、安全性に大きな問題はみられなかった（2.7.4.6、5.3.5.1-11及び5.3.5.1-12）。

以上の結果より、本剤は、早期パーキンソン病患者、wearing off現象の有無に関わらずレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者、レボドパに加えて他の抗パーキンソン病薬（セレギリンを除く）が併用されている進行期パーキンソン病患者、ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者においても有効性が期待できる。

国内の抗パーキンソン病薬のオフ時間の短縮と運動症状改善に対する効果を表2.5.1-4に示した。進行期パーキンソン病患者に対しては、MAO-B阻害薬としてセレギリンも効能・効果を有しているものの、運動症状改善のみならず、オフ時間の短縮についてもプラセボと比較して有意な低下がみられたMAO-B阻害薬は本剤のみである。

表2.5.1-4　国内の抗パーキンソン病薬のオフ時間の短縮と運動症状改善に対する効果

抗パーキンソン病薬	進行期パーキンソン病	
	オフ時間の短縮	運動症状改善
本剤	○	○
レボドパ	該当せず	○
ドパミンアゴニスト	○	○
MAO-B阻害薬（セレギリン）	—[1)]	○
COMT阻害薬（エンタカポン）	○	—
ゾニサミド	○（50 mg）	○（25 mg）
イストラデフィリン	○（20 mg、40 mg）	○（40 mg）
アポモルヒネ	—	○

各抗パーキンソン病薬の添付文書[5][6][7][8][9][10][11]、及び申請資料概要[12][13][14][15][16]を参考に作表
1) 国内未承認の頬粘膜吸収剤によるオフ時間短縮効果は示されている

3）高い安全性が期待できる抗パーキンソン病薬である

早期及び進行期パーキンソン病患者に対して効能・効果を有している抗パーキンソン病薬は、MAO-B阻害薬、レボドパ及びドパミンアゴニストのみである。レボドパは、病状の進行に伴う長期使用によりwearing off現象やジスキネジア等の合併症が出現しやすい[1]。また、

若年者に対する将来の運動合併症にも留意する必要がある。ドパミンアゴニストは、wearing off 現象やジスキネジアの発現を抑えることが出来るものの、精神症状がみられることから特に高齢者へは注意が必要とされており、麦角系ドパミンアゴニストでは心臓弁膜症や胸膜繊維症といった重篤な副作用も報告されている。一方、MAO-B 阻害薬である本剤及び類薬であるセレギリンの安全性は高いとされている[32][33][34]。

早期パーキンソン病患者を対象に国内で実施した CCT-001 試験の結果、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して、安全性に大きな問題はみられなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を CCT-001 試験から引き続き 26 週間（計 52 週間）投与したところ、安全性に大きな問題はみられなかった（OCT-001 試験）。

進行期パーキンソン病患者を対象に国内で実施した CCT-002 試験の結果、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して鼻咽頭炎、転倒及びジスキネジアの発現頻度が高かったものの、有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であったことから、安全性に大きな問題はみられなかった。また、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したところ、安全性に大きな問題はみられなかった（OCT-002 試験）。さらに、海外で実施した 122 試験の結果、本剤 1 mg 群はエンタカポン群と比較して有害事象等の発現頻度に大きな違いはみられなかった。

4）類薬と比較して高いエビデンスを有し、高い安全性が期待できる MAO-B 阻害薬である

本剤は、米国神経学会のガイドラインにおいて、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者のオフ時間を短縮する抗パーキンソン病薬として最もエビデンスが高いレベル A として推奨されている[30]。また、英国国立医療技術評価機構（NICE）のガイドラインにおいて、ドパミンアゴニスト及び COMT 阻害薬とともに MAO-B 阻害薬が進行期パーキンソン病患者における第一選択薬として推奨されているが、セレギリンについては進行期パーキンソン病患者における臨床試験の例数及び質的に乏しいため、進行期パーキンソン病患者の有効性及び安全性を結論付けることはできないとされている[29]。さらに、セレギリン 7.5 mg を 3 ヵ月間以上投与中のパーキンソン病患者を対象に、セレギリン 7.5 mg から本剤 1 mg に変更して 4 ヵ月間投与したときの有効性、安全性並びにアンフェタミン及びメタンフェタミンの血漿中濃度を検討したところ、本剤 1 mg に変更後の有効性について改善傾向がみられ、安全性については大きな問題はみられず、忍容性は良好であったことが報告されている。特に、うつ症状及び睡眠障害に関する評価において改善傾向がみられている[35]。セレギリン 7.5 mg を投与したときには、血漿中にアンフェタミン及びメタンフェタミンが認められたものの、本剤 1 mg に変更後にはこれら代謝物が認められなかったことにより、うつ症状及び睡眠障害に関する評価において改善傾向がみられた可能性が示唆されている[35]。

5）類薬と比較して取扱いが容易であり、1 日 1 回で食事の規定なく服薬可能な MAO-B 阻害薬である

本剤は、セレギリンとは異なり、アンフェタミン骨格を持たず、代謝物としてアンフェタミンやメタンフェタミンを生成しないことから、覚せい剤取締法の制限を受けない。国外へ持ち出すことも可能であり、手交、紛失や廃棄する場合の手続きが不要であることから、患

者及び医療従事者にとって類薬と比較して取扱いがより容易である。また、セレギリンは投与開始にあたっては用量調節が必要であり、1日量が5.0 mg以上の場合は1日2回（朝食後及び昼食後）投与が必要となる。一方、本剤は、投与開始時の用量調節が不要であり、早期及び進行期パーキンソン病患者を対象に1日1回投与にて実施した臨床試験において、いずれの患者においても有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかった。なお、本剤は、高齢者、低体重の患者や軽度肝機能障害患者への投与の際には低用量での投与も考慮こととしている。また、CYP1A2阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、低用量での投与も考慮することとしているが、その他の患者に対しては用量調節は不要である。

薬物動態における食事の影響を検討したところ、空腹時投与と比較して食後投与でC_{max}及びAUCの低下がみられた。しかしながら、本剤は非可逆的にMAO-Bを阻害し、早期及び進行期パーキンソン病患者を対象に1日1回投与にて実施した臨床試験において、朝食前投与又は朝食後投与のいずれにおいても、プラセボ群と比較してMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア及び1日あたりの平均オフ時間が低かった。また、安全性に大きな問題はみられなかった。したがって、本剤は1日1回で食事の規定なく服薬可能なため、類薬であるセレギリンと比べて服薬アドヒアランスの向上が期待できると考える。

以上、本剤は、非臨床試験において、MAO-Bに対する強力かつ高い選択性が示されており、臨床試験において、早期及び進行期パーキンソン病患者に対する有効性の豊富なエビデンスを有する。また、本剤は、早期パーキンソン病患者、wearing off現象の有無に関わらずレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者、レボドパに加えて他の抗パーキンソン病薬（セレギリンを除く）が併用されている進行期パーキンソン病患者、ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者においても有効性が期待できる。本剤は類薬と比較しても、有効性及び安全性の高いエビデンスを有し、アンフェタミン骨格を持たないため高い安全性が期待できることに加え、覚せい剤原料に指定されないため、取扱いがより容易である。さらに、投与開始時の用量調節が不要であり、1日1回で食事の規定なく服薬可能なMAO-B阻害薬であることから、パーキンソン病の幅広い患者層に対する新たな治療選択肢として臨床的意義を有する薬剤であると考える。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の主な臨床データパッケージを図2.5.1-1に、本剤の国内及び海外の主な臨床開発の経緯をそれぞれ表2.5.1-5及び表2.5.1-6に示した。また、臨床試験一覧表を表2.5.1-7に示した。

日本人と白人における本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の類似性を示すため、薬物動態に及ぼす人種の影響を検討した（PK-10002試験）。

レボドパ併用療法については、外国臨床データの日本人への外挿可能性について、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした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、それぞれの試験成績を比較し、主に主要評価項目の用量反応関係の類似性及び有害事象成績の差異の有無を検討した。その結果、主要評価項目のプラセボ群に対する本剤1 mg群の優越性が示され、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試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002試験と比較して133試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、中等度及び高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が5%以上の有害事象の

うち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。したがって、122 試験の臨床試験成績を日本人に外挿し、レボドパ併用療法の有効性及び安全性の根拠資料として用いた。また、52 週間の長期投与試験（OCT-002 試験）を実施し、本剤 1 mg の安全性及び有効性を検討した。

レボドパ非併用療法については、早期パーキンソン病患者を対象とした CCT-001 試験を実施し、本剤 1 mg の有効性及び安全性を検討した。また、CCT-001 試験からの継続長期投与試験（OCT-001 試験）を実施し、本剤 1 mg の安全性及び有効性を検討した。

国内においては、臨床試験の実施に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との治験相談を[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]：受付番号第[redacted]号）に実施した。治験相談の主な概要は以下のとおり。

[redacted]

(3) [redacted]に対する本剤の有効性及び安全性について説明する必要がある。

また、[redacted]、PMDA との[redacted]相談を[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]：受付番号第[redacted]号）に実施した。[redacted]相談の主な概要は以下のとおり。

[redacted]

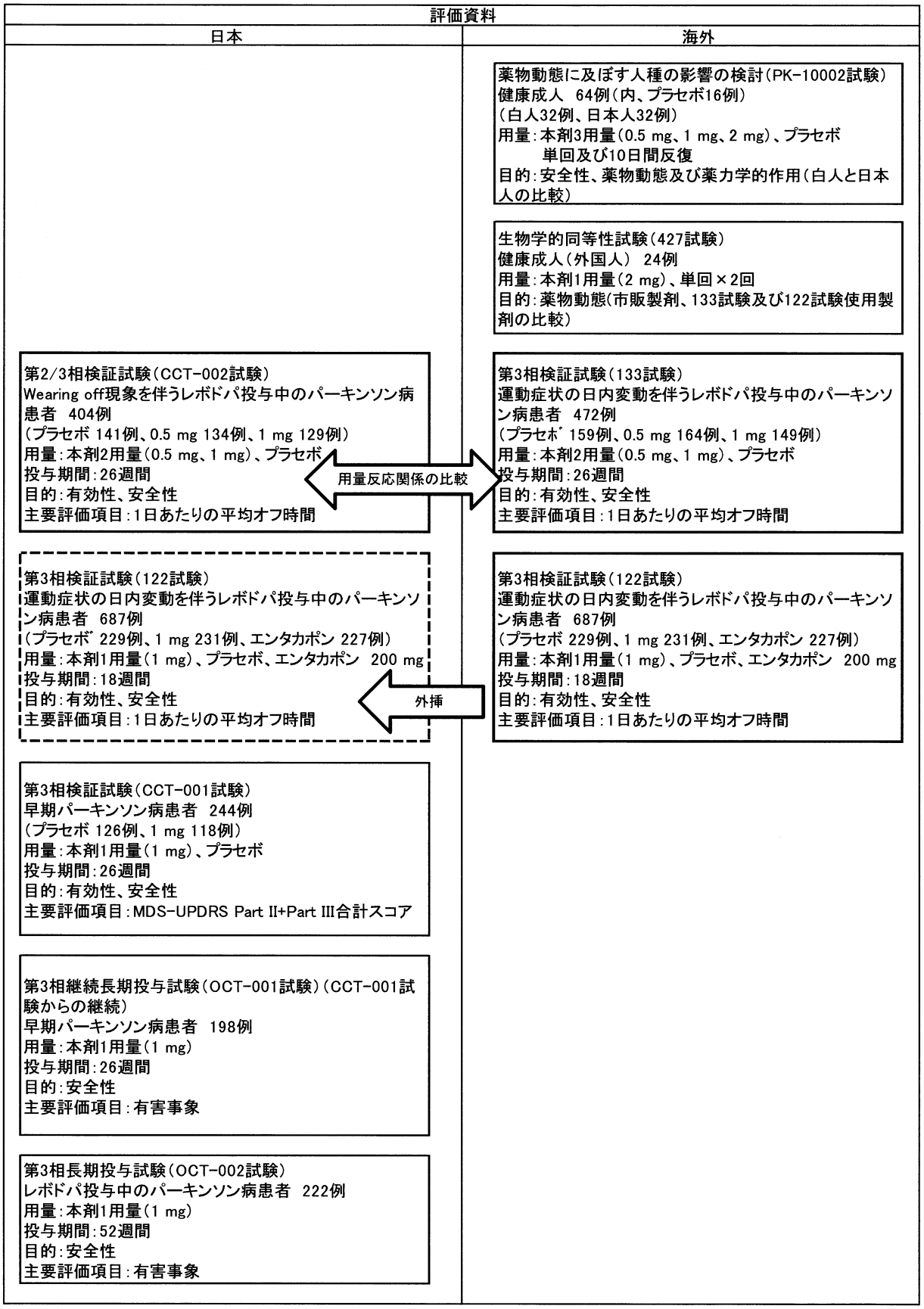


図 2.5.1-1 主な臨床データパッケージ

表 2.5.1-5　本剤の臨床開発の経緯（国内）



表 2.5.1-6　本剤の臨床開発の経緯（海外）



表 2.5.1-7　臨床試験一覧表

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法用量	例数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 1 相	TVP-1012/421	食事の影響試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1 日 1 回 朝食後又は絶食下投与	19 例	2 日	参考	5.3.1.1-1
海外	第 1 相	TVP-1012/423	バイオアベイラビリティ試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1 日 1 回 絶食下投与 経口又は静脈内投与	14 例	2 日	参考	5.3.1.1-2
海外	第 1 相	TVP-1012/427	生物学的同等性試験	健康成人	無作為化 非盲検 2×2 クロスオーバー	TVP-1012 2 mg 1 日 1 回 絶食下投与	24 例	2 日	評価	5.3.1.2-1
海外	第 1 相	TVP-1012-PK-10002	薬物動態に及ぼす人種の影響の検討	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	TVP-1012 0.5, 1, 2 mg プラセボ 1 日 1 回 絶食下投与	64 例	10 日	評価	5.3.3.1-1
海外	第 1 相	TVP-1012/422	吸収、分布、代謝、排泄の検討	健康成人	非盲検 単回投与	14C-ラサギリン 2 mg 1 日 1 回 絶食下投与	8 例	1 日	参考	5.3.3.1-2
海外	第 1 相	TVP-1012/424	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	軽度又は中等度肝機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 絶食下投与	25 例	7 日	参考	5.3.3.3-1
海外	第 1 相	TVP-1012/425	腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	軽度又は中等度腎機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 絶食下投与	24 例	7 日	参考	5.3.3.3-2
海外	第 1 相	TVP-1012/433	中等度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	中等度腎機能障害患者、健康成人	非盲検 反復投与 並行群間	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 絶食下投与	24 例	8 日	参考	5.3.3.3-3

表 2.5.1-7　臨床試験一覧表（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法用量	例数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 1 相	TVP-1012/426	シプロフロキサシンとの薬物相互作用試験	健康成人	非盲検 反復投与	Day1～13：TVP-1012 2 mg 1 日 1 回 Day9～13：シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回 絶食下投与	13 例	13 日	参考	5.3.3.4-1
海外	第 1 相	TVP-1012/430	テオフィリンとの薬物相互作用試験	健康成人	二重盲検 反復投与	Day1～18：テオフィリン 250～1000 mg 1 日 2 回（Day18 は 1 回） Day9～25：TVP-1012 1 mg プラセボ 1 日 1 回 絶食下投与	25 例	17 日	参考	5.3.3.4-2
海外	第 2 相	TVP-1012/PD-201	レボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験	パーキンソン病患者	非盲検	第 1 期：TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 第 2 期：TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 レボドパ 100～200 mg、カルビドパ 25 mg 1 日 2 回又は 3 回	26 例	35 日	参考	5.3.3.4-3
海外	第 1 相	TQT-TVP-1012-121	QT/QTc 評価試験	健康成人	無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間	TVP-1012 1, 2, 6 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回	250 例	10 日	評価	5.3.4.1-1
海外	第 1 相	TVP-1012/P94159	チラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響を検討する臨床薬理試験	健康成人	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与 並行群間	第 1 期：プラセボ チラミン 50～800 mg 第 2 期：TVP-1012 1, 2 mg セレギリン 10 mg プラセボ チラミン 50～800 mg 絶食下投与	27 例	10 日	参考	5.3.4.1-2

表 2.5.1-7　臨床試験一覧表（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法用量	例数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 1 相	TVP-1012-120-TYR	チラミンの影響及び TVP-1012 の MAO-B 選択的阻害性を評価する臨床薬理試験	健康成人	無作為化（各群内） 二重盲検 プラセボ対照 陽性対照 反復投与	第 1 期：チラミン 25～800 mg 漸増投与 絶食下投与 第 2 期:フェネルジン 15 mg 1 日 1～3 回 セレギリン 5 mg 1 日 2 回 TVP-1012 1, 2, 4, 6 mg 1 日 1 回 絶食下投与 第 3 期：第 2 期に投与した治験薬 チラミン 5～800 mg 漸増投与 絶食下投与	179 例	14 又は 30 日	参考	5.3.4.1-3
海外	第 2 相	TVP-1012/132	レボドパ投与中のパーキンソン病患者におけるチラミンとの薬力学的薬物相互作用試験	レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	TVP-1012 1, 2 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与 チラミン 25～75 mg 絶食下投与	20 例	70 日	参考	5.3.4.2-1
海外	第 2 相	TVP-1012/112	用量設定試験	レボドパ／カルビドパ又はレボドパ／ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1, 2 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	70 例	12 週	参考	5.3.5.1-1
海外	第 2 相	TVP-1012/231	第 2 相試験	レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1, 2, 4 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	56 例	10 週	参考	5.3.5.1-2
国内	第 2/3 相	TVP-1012/CCT-002（ブリッジング試験）	検証試験	Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	404 例	26 週	評価	5.3.5.1-3

表 2.5.1-7　臨床試験一覧表（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法用量	例数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 3 相	TVP-1012/133 （ブリッジング対象試験）	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 0.5, 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	472 例	26 週	評価	5.3.5.1-4
海外	第 3 相	TVP-1012/122	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 ダブルダミー プラセボ対照 エンタカポン参考対照 並行群間	TVP-1012 1 mg エンタカポン 200 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	687 例	18 週	評価	5.3.5.1-5
国内	第 3 相	TVP-1012/CCT-001	検証試験	早期パーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	244 例	26 週	評価	5.3.5.1-6
海外	第 3 相	TVP-1012/232	検証試験	早期パーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	〔プラセボ対照期〕 TVP-1012 1, 2 mg プラセボ 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	404 例	26 週	参考	5.3.5.1-7
						〔実薬投与期〕 TVP-1012 1, 2 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	380 例	26 週		
海外	第 4 相	TVP-1012/PM103	ドパミンアゴニストとの併用試験	ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	TVP-1012 1 mg プラセボ 1 日 1 回	328 例	18 週	参考	5.3.5.1-8
海外	第 3 相	TVP-1012/135	継続長期投与試験	TVP-1012/133 試験を完了した被験者	無作為化 二重盲検	TVP-1012 0.5, 1 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	363 例	6 ヵ月	参考	5.3.5.1-9

表 2.5.1-7　臨床試験一覧表（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法用量	例数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	第 3 相	TVP-1012/123	継続投与試験	TVP-1012/122 試験を完了した被験者	無作為化 二重盲検 ダブルダミー	TVP-1012 1 mg エンタカポン 200 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	511 例	9 ヵ月	参考	5.3.5.1-10
国内	第 3 相	TVP-1012/OCT-002	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	222 例	52 週	評価	5.3.5.2-1
海外	第 3 相	TVP-1012/135A	継続長期投与試験	TVP-1012/135 試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	254 例	12 ヵ月以上	参考	5.3.5.2-2
海外	第 3 相	TVP-1012/124	継続長期投与試験	TVP-1012/123 試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	23 例	48～72 ヵ月	参考	5.3.5.2-3
国内	第 3 相	TVP-1012/OCT-001	継続長期投与試験	TVP-1012/CCT-001 試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 1 mg 1 日 1 回 朝食前又は朝食後投与	198 例	26 週	評価	5.3.5.2-4
海外	第 3 相	TVP-1012/233	継続長期投与試験	TVP-1012/232 試験を完了した被験者	非盲検	TVP-1012 2 mg 1 日 1 回 朝食 30 分前投与	306 例	8 年間以上	参考	5.3.5.2-5

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する評価として、申請製剤である 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠と他の臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性、含量が異なる申請製剤の生物学的同等性、申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響、及び申請製剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティをそれぞれ検討した。

2.5.2.1 製剤開発の経緯

主な臨床試験で用いた製剤の処方を表 2.5.2-1、一覧を表 2.5.2-2 に示した。

臨床試験に用いた 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠の処方はいずれも 1 種類である。1 mg 錠については、II（以下、製剤 II 1 mg 錠）及び DW（以下、製剤 DW 1 mg 錠）の 2 つの処方があり、同じ添加剤が使用されており、製剤 DW 1 mg 錠は製剤 II 1 mg 錠の[redacted]である。

申請製剤は、0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠であり、両者は[redacted]の製剤である。

表 2.5.2-1　主な臨床試験で用いた製剤の処方

成分名	1 錠中の配合量			
	0.5 mg 錠 [1),2)]	製剤 II 1 mg 錠 [1)]	製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)]	2 mg 錠 [1)]
TVP-1012	0.78 (0.5) [1)]	1.56 (1.0) [1)]	1.56 (1.0) [1)]	3.12 (2.0) [1)]
D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
部分アルファー化デンプン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計	105.0	[redacted]	210.0	[redacted]

単位は mg

[1)] ラサギリンとしての含有量

[2)] 申請製剤

表 2.5.2-2　主な臨床試験で用いた製剤の一覧

試験名	試験期間	0.5 mg 錠 [1),2)]	製剤 II 1 mg 錠 [1)]	製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)]	2 mg 錠 [1)]
TVP-1012/421 (海外) 食事の影響試験	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	-	-	-	○
TVP-1012/133 (海外) 第 3 相検証試験 (併用療法、ブリッジング対象試験)	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	○	○	-	-
TVP-1012/122 (海外) 第 3 相検証試験 (併用療法)	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	-	○	-	-
TVP-1012/427 (海外) 生物学的同等性試験	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	-	○	○	-
TVP-1012-PK-10002 (海外) 薬物動態に及ぼす人種の影響の検討	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	○	-	○	-

-：該当せず

[1)] ラサギリンとしての含有量

[2)] 申請製剤

表 2.5.2-2　主な臨床試験で用いた製剤の一覧（続き）

試験名	試験期間	0.5 mg 錠 [1]	製剤 II 1 mg 錠 [1]	製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)]	2 mg 錠 [1]
TVP-1012/CCT-001 (国内) 第 3 相検証試験 (単独療法)	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	-	-	○	-
TVP-1012/CCT-002 (国内) 第 2/3 相検証試験 (併用療法、ブリッジング試験)	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	○	-	○	-

-：該当せず
1) ラサギリンとしての含有量
2) 申請製剤

2.5.2.2 申請製剤と臨床試験製剤の生物学的同等性

開発段階における含量が異なる製剤間の生物学的同等性について、申請製剤である 0.5 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の生物学的同等性、並びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて、処方変更水準が[redacted]水準であることから溶出試験により検討した。ただし、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠は現在[redacted]ことから、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠を用いた溶出試験を新たに実施することは困難なため、同一処方、[redacted]2 mg 錠を用いて 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠との溶出試験を実施し、生物学的同等性を検討するとともに、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の過去の溶出成績と[redacted]2 mg 錠の溶出成績を比較し、類似性を検討した。その結果、申請製剤である 0.5 mg 錠及び[redacted]2 mg 錠の生物学的同等性、並びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と[redacted]2 mg 錠の生物学的同等性を確認し、また、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠と[redacted]2 mg 錠の溶出挙動は同等であると判断できたため、申請製剤である 0.5 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠、並びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠はいずれも生物学的に同等であると判断した。

また、申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と海外で実施した臨床試験（TVP-1012/133 試験及び TVP-1012/122 試験）で使用された製剤 II 1 mg 錠の生物学的同等性は、ヒト生物学的同等性試験（TVP-1012/427 試験）により検討し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて、生物学的に同等であることを確認した。

2.5.2.3 含量が異なる申請製剤の生物学的同等性

含量が異なる申請製剤である 0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠の生物学的同等性については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）において処方変更水準が[redacted]水準であるが、[redacted]となる[redacted]水準での溶出試験により検討し、0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠は生物学的に同等であることを確認した。

2.5.2.4 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

海外で実施した食事の影響試験において、2 mg 錠を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。C_{max} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI は（[29%, 50%]）であった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 23%及び約 22%低下がみられた。AUC_{last} 及び AUC_{∞} における空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI は、それぞれ（[70%, 83%]）及び（[71%, 85%]）であった。

申請製剤である 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性はそれぞれ溶出試験により生物学的に同等であることが示されており、2 mg 錠における食事の影響試験の結果は申請製剤（0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠）に外挿できると判断した。

2.5.2.5 申請製剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ

海外で実施したバイオアベイラビリティ試験において、製剤 II 1 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。ラサギリンの AUC_{∞} 及び AUC_{last} の本剤 2 mg 単回静脈内投与に対する本剤 2 mg 単回経口投与（製剤 II 1 mg 錠 2 錠）の比の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 35%（[32%, 39%]）及び 34%（[31%, 37%]）であった。

申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と製剤 II 1 mg 錠の生物学的同等性は海外生物学的同等性試験（TVP-1012/427）により、また、含量が異なる申請製剤である 0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠の生物学的同等性は溶出試験によりそれぞれ生物学的に同等であることが示されており、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、申請製剤である 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠においても製剤 II 1 mg 錠と同様であると考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 *In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験

^{14}C-ラサギリンのヒト血漿蛋白結合率は、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。また、^{14}C-ラサギリンの HSA 及び AGP に対する蛋白結合率は 61.3～65.2%及び 33.8～64.1%であった。AGP との結合は ^{14}C-ラサギリン濃度の上昇に伴って低下した。

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* で本剤の代謝を評価した結果、検討したすべての試験系（マウス、ラット、イヌ及びヒト）において、本剤の *in vitro* 代謝は定性的に類似していた。ヒト肝ミクロソームにおいて生成した主要な代謝物は 1-アミノインダンであった。1-アミノインダン及び 3-OH-PAI の生成は、CYP 依存的な酸化的代謝によるものと示唆された。

本剤の代謝に関与する CYP 分子種を CYP 分子種発現ミクロソームを用いた試験及び CYP 選択的阻害薬を用いた試験より *in vitro* で評価した結果、ラサギリンは主に CYP1A2 によって代謝され、主要な代謝物として 1-アミノインダンが生成することが示された。

ヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* 試験で各 CYP 分子種の阻害作用を評価した結果、ラサギリンは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 又は CYP4A をほとんど阻害せず、また、時間依存的阻害作用を起こさないことが示された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、ラサギリンによる CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4/5 の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった。同様に、代謝物である 1-アミノインダンによる CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった。

CYP 分子種誘導におけるラサギリン及び 1-アミノインダンの影響を検討した結果、ラサギリンは 5 μmol/L まで、1-アミノインダンは 1.5 μmol/L まで、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の活性及び CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の顕著な変動は認められず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対して臨床的に問題となる誘導作用を起こす可能性は低いと考えられた。

P-gp、BCRP 発現細胞による検討の結果、ラサギリンは P-gp 又は BCRP の基質でないことが示唆された。

ラサギリン及び 1-アミノインダンのトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害作用について検討した結果、ラサギリン及び 1-アミノインダンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の標準基質の輸送活性を検討した濃度範囲において 50%以上阻害しなかった。

ヒトの *in vivo* において、ラサギリンはその光学異性体への変換をほとんど受けない。

2.5.3.2 臨床薬物動態

2.5.3.2.1 *In vivo* 吸収、分布、代謝、排泄

（1）吸収

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回投与したときのラサギリンの t_{max} の中央値は 0.33～0.5 h で、ラサギリンは投与後に速やかに吸収された。

TVP-1012/422 試験より、目標投与量 2 mg の ^{14}C-ラサギリンを単回経口投与した際、投与後 38 日間における尿中の総放射能排泄率の平均値は 62.62%であったことから、経口投与された放射能の少なくとも 60%が吸収されることが示唆された。

TVP-1012/423 試験において、本剤 2 mg を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討し、単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 35%と示唆された。一方、1-アミノインダンの AUC は経口投与の方が静脈内投与と比較して大きかったことから、初回通過効果によりラサギリンが 1-アミノインダンに代謝されていることが示唆された。

TVP-1012-PK-10002 試験において、反復投与によりラサギリンの初回通過後の全身循環への到達量は増加しているにも関わらず、ラサギリンから 1-アミノインダンへの代謝には変化がないことが示唆された。

(2) 分布

TVP-1012/423 試験において、本剤 2 mg を単回静脈内投与したときのラサギリンの定常状態における分布容積の平均値は 86.69 L で、循環血液量や細胞外体液量と比較して大きく、血液等の体液以外に組織中に移行しているものと考えられる。

TVP-1012/422 試験において、全血中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は治験期間を通して 0.8～0.9 であり、血球中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度の平均値は約 0.5（範囲：0.21～0.66）であることから、血球とラサギリン及び／又は 1-アミノインダンとの移行性は高くないと考えられた。

TVP-1012/422 試験における *ex vivo* 血漿蛋白結合試験では、投与 1 時間後の放射能結合の程度（ラサギリン＋代謝物）は約 70%であり、投与 3～12 時間後で約 63%まで低下した。これらの値は、*in vitro* 試験におけるラサギリンの蛋白結合率と比較すると小さく、全身循環中のラサギリンの代謝物は、ヒト血漿蛋白とそれほど広範に結合しないことが示唆される。

(3) 代謝

TVP-1012/422 試験より、目標投与量 2 mg の ^{14}C-ラサギリンを単回経口投与した際、尿中から検出された放射能はほとんどラサギリンの代謝物であったことから、吸収されたラサギリンのうちほとんどが、体内で代謝を受けて排泄されることが示唆された。

本剤の代謝に関与する CYP 分子種を *in vitro* において評価した結果、ラサギリンは主に CYP1A2 によって代謝され、主要な代謝物として 1-アミノインダンが生成することが示された。

TVP-1012/422 試験において、尿中放射能の主要な代謝物として、非抱合体と抱合体の両方の形態で存在する 3-OH-PAI 及び 3-ケト-PAI、1-アミノインダン及び 3-OH-AI が推定されたことから、ヒトにおけるラサギリンの主要な代謝経路としては、*N*-脱アルキル化、インダン環の水酸化の他、親化合物及びその代謝物の *N*-グルクロン酸抱合を含む、第 II 相の *N*-又は *O*-抱合が生じることが示唆された。また、ヒト尿中の代謝物は、ラット、マウス及びイヌ尿と比較し、プロファイルは定性的に類似していることが確認された。

（4）排泄

TVP-1012/422 試験において、本剤由来の放射能は尿中（62.6%）及び糞便中（21.8%）に排泄され、38 日間の採取期間を通じた総回収率は投与量の 84.4%であった。また、ラサギリンは尿中ではほとんどみられなかった。

2.5.3.2.2 健康成人における薬物動態

（1）最終製剤投与時の日本人健康成人における薬物動態

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 0.5 及び 1 mg を日本人健康成人に空腹時単回投与したときのラサギリンの t_{max} の中央値はそれぞれ 0.33 h 及び 0.5 h、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3071 pg/mL 及び 6804 pg/mL、AUC_{24} の幾何平均値はそれぞれ 1965 h*pg/mL 及び 4510 h*pg/mL、$t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ 1.3 h 及び 1.8 h であった。本剤 0.5 及び 1 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 3815 pg/mL 及び 9124 pg/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 3826 h*pg/mL 及び 10947 h*pg/mL であった。$t_{max,ss}$ の中央値はそれぞれ 0.4 h 及び 0.5 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値はそれぞれ 3.7 h 及び 5.9 h であった。

（2）用量比例性

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 0.5～2 mg を日本人健康成人に単回投与したときのラサギリンの C_{max} 及び AUC_{∞} をパワーモデルに当てはめたときのべき係数はそれぞれ 1.13 及び 1.16 と推定され、用量比を上回って増加することが示されたが、その程度はわずかであった。また、本剤 0.5～2 mg を日本人健康成人に反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数はそれぞれ 1.20 及び 1.48 と推定され、用量比を上回って増加することが示唆された。

（3）反復投与時の蓄積性

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 1 mg を日本人健康成人に単回投与したときのラサギリンの C_{max} の幾何平均値は 6804 pg/mL であり、本剤 1 mg を日本人健康成人に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときのラサギリン $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 9124 pg/mL であった。また、本剤 1 mg を反復投与したときのラサギリンの $AI_{(AUC)}$ は 2.6 であった。

反復投与による C_{max} の増加がみられたことから、ラサギリンの初回通過効果が反復投与により減少した可能性が考えられる。また、消失半減期も反復投与により延長しているが、血漿中濃度増加に伴い、定量限界値以上の薬物濃度値を示す期間が延長することによる影響も考慮する必要があり、反復投与によりラサギリンの消失が実際に延長しているかどうかは不明である。

2.5.3.2.3 薬物動態における内因性要因の影響

（1）人種

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 1 mg を単回投与したときのラサギリンの白人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.20 及び 1.22 であった。本剤 1 mg を反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比は 1.00 及び 1.06 で

あり、単回投与、反復投与いずれにおいても、ラサギリンの C_{max} 及び AUC は白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

(2) 年齢

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの CL/F_{ss} の低下は年齢増加と関連した。例えば、79 歳の被験者で予想される CL/F_{ss} は、60 歳の被験者よりも約 11%低く、32 歳の被験者よりも約 30%低いと推定されたが、臨床的に意義のある程度の変化ではないと考えられた。TVP-1012/133 試験の母集団薬物動態解析の結果においては、年齢はラサギリンの薬物動態に影響を与える共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において年齢による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

(3) 性別

TVP-1012/232 試験及び TVP-1012/133 試験のいずれの母集団薬物動態解析の結果においても、性別はラサギリンの薬物動態に影響を与える共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において性別による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

(4) 肝機能障害

TVP-1012/424 試験において、本剤 1 mg 投与時の軽度肝機能障害患者におけるラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人と比較し、反復投与時でそれぞれ 138.1%及び 180.2%で、いずれも軽度肝機能障害患者で高い傾向だった。中等度肝機能障害患者におけるラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人と比較し、反復投与時でそれぞれ 183.2%及び 668.2%で、いずれも中等度肝機能障害患者で高く、軽度肝機能障害患者よりもその程度が大きかった。

なお、TVP-1012/424 試験において、軽度又は中等度肝機能障害患者に本剤 1 mg を投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

(5) 腎機能障害

TVP-1012/425 試験において、本剤 1 mg 投与時の軽度腎機能障害患者でのラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人と比較し、反復投与時でそれぞれ 107.0%及び 138.1%で AUC_{last} が高い値であった。一方、中等度腎機能障害患者でのラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人と比較し、反復投与時でそれぞれ 56.4%及び 66.5%でいずれも低い値であった。

TVP-1012/425 試験において軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者で異なる傾向が示され、本剤の米国での製造販売承認時に FDA は不十分な採血時点での試験実施により薬物動態プロファイルが不明瞭になっている可能性があると判断した。中等度腎機能障害患者における薬物動態試験のやり直しが指示され、TVP-1012/433 試験において中等度腎機能障害患者について再度薬物動態が検討された。その結果、本剤 1 mg の反復投与時のラサギリンの C_{max} 及び AUC は健康成人と比較し、それぞれ 79.0%及び 92.6%で、程度に差はあるものの、TVP-1012/425 試験と同様に中等度腎機能障害患者ではいずれも低い値となった。

なお、TVP-1012/425 試験及び TVP-1012/433 試験において、軽度又は中等度腎機能障害患者に本剤 1 mg を投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

2.5.3.2.4 薬物動態における外因性要因の影響

（1）食事

TVP-1012/421 試験において、本剤 2 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。C_{max} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 23%及び約 22%低下がみられた。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において食事による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

（2）喫煙

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態解析の結果、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%高いと推定された。一方、TVP-1012/133 試験の母集団薬物動態解析の結果、喫煙は薬物動態に影響のある共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において喫煙による有効性、安全性への影響については、全体の結果と異なる層がみられたものの、喫煙者の例数が少ないため結果の解釈に限界があった。

（3）薬物相互作用

1）被相互作用薬としての本剤（CYP 関連）

TVP-1012/426 試験において、CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシン 500 mg が本剤 2 mg 反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を健康成人を対象に評価した。ラサギリンについて、シプロフロキサシンの反復投与により $C_{max,ss}$ はほとんど変化しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ は 97.5%増加した。シプロフロキサシンによるラサギリンの 1-アミノインダンへの代謝の阻害により、1-アミノインダンの血漿中濃度が低下し、$C_{max,ss}$ が 29%及び $AUC_{\tau,ss}$ が 21%低下した。本剤とシプロフロキサシンの併用投与により、有害事象の発現頻度が増加する傾向や程度が悪化する傾向はみられなかった。

TVP-1012/430 試験では、健康成人を対象に本剤 1 mg とテオフィリン最大 500 mg 1 日 2 回投与との薬物相互作用を評価した。ラサギリンの薬物動態はテオフィリンによって変化しなかった。1-アミノインダンの C_{max} は変化しなかったが、AUC は 16～23%減少した。テオフィリンと本剤の併用投与による有害事象の発現頻度の増加や程度が悪化する傾向はみられなかった。

TVP-1012/422 試験より、吸収された本剤はラサギリンとしてはほとんど排泄されないことから、ラサギリンの主な消失経路は代謝又は抱合であると考えられる。また、ラサギリンの *in vitro* 代謝に関与する CYP 分子種を評価した[redacted]において、CYP1A2 による 1-アミノインダンへの代謝がラサギリンの酸化的代謝の主要ルートと考えられた。これらを踏まえると、CYP1A2 阻害薬との併用によるラサギリンの曝露量の増加、及び CYP1A2 誘導薬との併用によるラサギリンの曝露量の減少が、本剤を被相互作用薬とする最も程度の大きい薬物

動態学的薬物相互作用であると考えられる。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成26年7月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）においてCYP1A2の強い阻害剤として分類されるシプロフロキサシン併用時のラサギリンのAUCの上昇の程度は2倍程度であった。一方、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成26年7月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）においてCYP1A2の中程度の誘導薬として分類される喫煙と同程度のCYP1A2基質の曝露量の上昇を引き起こす相互作用薬は、同じく中程度の誘導薬に分類されるフェニトイン等に限られると考えられるが、喫煙によるラサギリンのクリアランスの上昇の程度は約40%であることから、これらのCYP1A2誘導薬との併用について有効性への大きな懸念はないと考えられた。

2）被相互作用薬としての本剤（トランスポーター）

P-gp、BCRP発現細胞におけるラサギリンの輸送を検討した[redacted]の結果から、ラサギリンはP-gp及びBCRPの基質ではないことが示唆され、かつラサギリンの膜透過性は高いと考えられたことから、腸管におけるトランスポーターの阻害を通じたラサギリンの曝露量の増加、減少を伴う薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

3）相互作用薬としての本剤

ラサギリンによるCYP阻害作用を検討した[redacted]及び[redacted]、1-アミノインダンによるCYP阻害作用を検討した[redacted]、ラサギリン及び1-アミノインダンのCYP誘導作用を検討した[redacted]、ラサギリン及び1-アミノインダンの各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した[redacted]の結果より、ラサギリン、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も誘導作用も示さず、いずれのトランスポーターに対しても大きな阻害作用を示さなかったことから、本剤が相互作用薬となり併用薬の曝露量を増加／減少させる薬物相互作用の発現の可能性は低いと考えられた。

なお、TVP-1012/430試験では、健康成人を対象に本剤1 mgとテオフィリン最大500 mg 1日2回投与との薬物相互作用を評価し、テオフィリンの薬物動態は本剤併用投与による影響を受けなかった。

4）レボドパ／カルビドパとの併用

TVP-1012/PD-201試験において、外国人パーキンソン病患者に本剤1 mgをレボドパ／カルビドパと併用して反復投与したとき、本剤単独投与時と比較してラサギリンの$C_{max,ss}$は7.8%、$AUC_{\tau,ss}$は6.2%の増加であり、単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用時で曝露量にほとんど差はなかった。また、1-アミノインダンの$C_{max,ss}$は3.3%、$AUC_{\tau,ss}$は3.0%の減少であり、ラサギリンと同様、単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用時で曝露量にほとんど差はなかった。また、レボドパ／カルビドパと本剤の併用投与による有害事象の発現頻度の増加や有害事象の重症度の増加を示す傾向はみられなかった。

2.5.3.2.5 母集団薬物動態解析

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態データ解析により、集団全体におけるラサギリンの CL/F_{ss} の変動は、体重、年齢及びレボドパ／カルビドパ併用投与に関連していた。CL/F_{ss} の低下は年齢増加と関連した。体重は CL/F_{ss} と正に相関した。また、レボドパ／カルビドパ併用投与により、CL/F_{ss} が 31%低下すると推定された。TVP-1012/PD-201 試験において本剤の薬物動態はレボドパ／カルビドパ併用の影響はなかったことから、他の共変量と交絡の可能性がある。また、追加での検討の結果、喫煙もラサギリンの CL/F_{ss} の変動に影響していることが明らかとなり、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%高いと推定された。

TVP-1012/133 試験では、母集団薬物動態データ解析により、エンタカポンを併用した被験者では、ラサギリンの CL/F_{ss} の中央値が 28%高い 83.4 L/h と推定されたが、この結果の臨床上の意味は不明である。

2.5.3.3 薬力学的作用

(1) 血小板 MAO-B 活性阻害率

TVP-1012-PK10002 試験において、日本人及び白人健康成人に対して、本剤 0.5、1 及び 2 mg を 1 日 1 回 10 日間投与したときの 10 日目投与前及び 10 日目投与 24 時間後において血小板 MAO-B 活性が測定された。技術的な問題により測定を行えた検体に限りがあるものの、本剤 1 及び 2 mg においては日本人、白人いずれにおいても、測定された検体すべてで血小板 MAO-B 活性は測定限界未満であった。

TVP-1012/133 試験において、外国人パーキンソン病患者に対して本剤 0.5、1 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 26 週間投与したとき、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群の治療期 10 週及び 26 週における血小板 MAO-B 活性の阻害率の平均値はいずれも 90%以上で、本剤 1 mg 群の治療期 10 週ではすべての検体で MAO-B 活性は測定限界未満だった。また、TVP-1012/232 試験において、本剤 1、2 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 52 週間（プラセボ群は 27 週目は 1 mg、28 週目から 2 mg）投与したとき、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の投与期、及びプラセボ群の本剤 2 mg への切替後の投与期のほとんどの検体で、血小板 MAO-B 活性が測定限界未満となった。

以上より、本剤 1 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与により血小板 MAO-B 活性はほとんど測定限界未満に到達すること、また、定常状態における血小板 MAO-B 活性阻害率は健康成人とパーキンソン病患者でほとんど差がないことが示唆された。

(2) MAO-B 選択性の用量反応関係（チラミン感受性）

TVP-1012-120-TYR 試験において、健康成人に本剤 1～6 mg を、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン又は本剤と同じ選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリンを反復経口投与したときのチラミン感受性を検討した結果、本剤 1 mg 1 日 1 回投与時はセレギリン 5 mg 1 日 2 回投与時と同様であった。また本剤 2 mg を 1 日 1 回 30 日間投与時のチラミンに対する感受性は本剤 2 mg を 1 日 1 回 14 日間投与時と比較して低く、本剤の影響は投与 2 週間以内に定常状態に達することが示唆された。本剤群のチラミンに対する感受性は用量に応じて増加する傾向がみられた。

本剤のチラミンに対する感受性は本剤の用量に依存して増加していること及び用量が高くなるほどMAO-Bに対する選択性が相対的に低くなっていることが示唆されたが、チラミン感受性が検討されたいずれの試験においても本剤1 mg投与時とプラセボ投与時、又は同じ選択的MAO-B阻害薬であるセレギリン1日10 mg投与時ではチラミンに対する感受性に違いはみられなかった。

(3) QT延長作用

TQT-TVP1012-121試験において、健康成人を対象に本剤1、2及び6 mgを1日1回10日間反復経口投与した場合のQT延長作用について検討した。プラセボ対照とし、陽性対照としてモキシフロキサシン400 mgの単回投与群も設定した。主要評価項目であるQTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側90%CIの上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で10 ms未満であった。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間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤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剤の影響がないことが示唆された。

なお、最新のRasagiline mesylate PSUR（調査単位期間：2016年1月3日～2017年1月2日）（5.3.6-1）における製造販売後の報告では、MedDRA標準検索式（Standardized MedDRA Queries）Version[redacted]の「トルサード　ド　ポアント／QT延長」の狭域に該当する副作用はみられなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画

本剤のレボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法の有効性は、国内でパーキンソン病患者を対象とした4試験（評価資料）、海外でパーキンソン病患者を対象とした3試験（評価資料2試験、参考資料1試験）の計7試験から検討した。

レボドパ非併用療法の有効性は、評価資料である国内で実施した第3相検証試験（CCT-001試験）及びCCT-001試験からの継続試験である第3相継続長期投与試験（OCT-001試験）の計2試験、参考資料である海外で実施した第3相検証試験（232試験）を主な臨床試験として評価に用いた。OCT-001試験の評価は、原則として、先行試験であるCCT-001試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った。

レボドパ併用療法の有効性は、評価資料である国内で実施した第2/3相検証試験〔CCT-002試験（ブリッジング試験）〕及び第3相長期投与試験（OCT-002試験）の2試験、並びに海外で実施した第3相検証試験〔133試験（ブリッジング対象試験）〕及び第3相検証試験（122試験）の2試験の計4試験を主な臨床試験として評価に用いた。

レボドパ非併用療法の有効性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.5.4.1-1に、レボドパ併用療法の有効性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.5.4.1-2に示した。

表 2.5.4.1-1　有効性を検討した臨床試験一覧（レボドパ非併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	最大の解析対象集団又は ITT 解析対象集団	投与期間	有効性 主要及び副次評価項目
国内	第 3 相	CCT-001 [評価資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg （計）	126 117 243	26 週間	主要：治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量 副次：MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part I 合計スコア、MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア
国内	第 3 相	OCT-001[1] [評価資料]	継続長期投与試験	早期パーキンソン病患者（CCT-001 試験を完了した被験者）	多施設 非盲検	PA[2] AA[2] （計）	95 117 212	26 週間（PA 群）、52 週間（AA 群、CCT-001 試験の投与期間も含む）	副次：MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア
海外	第 3 相	232[3] [参考資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg 本剤 2 mg （計）	138 134 132 404	26 週間	主要：治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量 副次：治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I、II 及び III のベースラインからの変化量、レボドパ投与までの期間、治療期 26 週（LOCF）にレボドパ投与が不要だった被験者の割合、治療期 26 週（LOCF）における改訂 Hoehn and Yahr 重症度分類及び Scwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量

1) OCT-001 試験の評価は、原則として、先行試験である CCT-001 試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った
2) PA 群：先行試験である CCT-001 試験でプラセボが割り付けられた群、AA 群：CCT-001 試験で本剤 1 mg が割り付けられた群
3) 232 試験はプラセボ対照期から有効性を検討

表 2.5.4.1-2　有効性を検討した臨床試験一覧（レボドパ併用療法）

実施地域	相	試験番号[資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	最大の解析対象集団又はITT解析対象集団	投与期間	有効性 主要及び副次評価項目
国内	第2/3相	CCT-002 [評価資料]	検証試験（ブリッジング試験）	Wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤0.5 mg 本剤1 mg	141 133 129 （計）403	26週間	主要：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 副次：1日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part II合計スコア、MDS-UPDRS Part III合計スコア、PDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア
国内	第3相	OCT-002 [評価資料]	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 非盲検	本剤1 mg	222 （計）222	52週間	副次：MDS-UPDRS Part II合計スコア、MDS-UPDRS Part III合計スコア、1日あたりの平均オフ時間
海外	第3相	133 [評価資料]	検証試験（ブリッジング対象試験）	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤0.5 mg 本剤1 mg	159 164 149 （計）472	26週間	主要：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 副次：臨床全般改善度（治験責任医師による評価）、治療期26週（LOCF）におけるUPDRS Part II合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量、治療期26週（LOCF）におけるUPDRS Part III合計スコアのベースラインからの変化量、治療期26週（LOCF）におけるPD-QUALIFのベースラインからの変化量
海外	第3相	122 [評価資料]	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 ダブルダミー 無作為割付 プラセボ対照 エンタカポン参考対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤1 mg エンタカポン	229 231 227 （計）687	18週間	主要：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 副次：臨床全般改善度（治験責任医師による評価）、治療期18週（LOCF）におけるUPDRS Part II合計スコア（オフ時）のベースラインからの変化量、治療期18週（LOCF）におけるUPDRS Part III合計スコアのベースラインからの変化量

2.5.4.2 有効性評価の概略

2.5.4.2.1 試験デザイン

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験は、日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

本剤の投与量は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。

治験期間は単盲検でプラセボを 2 週間投与した観察期の後、二重盲検の治療期 26 週間とした。

OCT-001 試験は、先行する CCT-001 試験の 26 週間の治療期を完了した日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を CCT-001 試験に続き 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。

治験期間は CCT-001 試験の 26 週間に引き続き治療期 26 週間とした。

232 試験は、早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

本剤の投与量は 1 又は 2 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前に経口投与、プラセボ対照期の投与期間は 26 週間とした。

治験期間はスクリーニング後、26 週間の二重盲検試験（プラセボ対照期）、及びプラセボを投与された被験者を再度本剤に割り付け、26 週間投与した実薬投与期を実施したが、本モジュールではプラセボ対照期のみを参考とした。

CCT-001 試験及び OCT-001 試験の有効性の主な解析対象は、「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、それぞれ「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」及び「CCT-001 試験において無作為化され、本剤を少なくとも 1 回以上投与された被験者」とした。

232 試験の有効性の解析対象は、「ITT 解析対象集団」とした。「ITT 解析対象集団」の定義は、「無作為化されたすべての被験者」とした。

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験は、wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

本剤の投与量は 0.5 又は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。レボドパは、観察期開始時から観察期終了時までは一定の用法・用量（1 日 3 回以上投与）で投与し、観察期終了時から治療期 6 週の間は、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるレボドパの用法・用量の変更を可（レボドパの中止

及び観察期終了時の1日投与量を超える増量は不可）とした。エンタカポンの用量は治療期6週までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。

治験期間は観察期2週間、治療期26週間とした。

133試験は、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

本剤の投与量は0.5又は1 mg、投与方法は1日1回、朝食前に経口投与、投与期間は26週間とした。レボドパの用法・用量は治療期6週まで変更可としたが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。エンタカポンの用量は治療期6週までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。

治験期間はスクリーニング後、治療期26週間とした。

122試験は、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、ダブルダミー、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、エンタカポン参考対照、並行群間比較試験とした。

本剤の投与量は1 mg、エンタカポンの投与量は200 mg、投与方法はいずれも1日1回、朝食前に経口投与、投与期間は18週間とした。レボドパの用量はスクリーニング後、2～4週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。レボドパの用法・用量は治療期6週まで変更可としたが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。ただし、就寝時の投与を除き1日3回以上8回以下で投与した。

治験期間はスクリーニング後、2～4週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。その後、ベースライン前14日間以上一定の用法・用量でレボドパの至適用量を投与した後、治療期18週間とした。

OCT-002試験は、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。

本剤の投与量は1 mg、投与方法は1日1回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は52週間とした。レボドパは、観察期開始時から治験期間を通して原則として一定の用法・用量で投与した。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合はレボドパの用法・用量の変更を可としたが、レボドパの中止は不可とした。

治験期間は観察期2週間、治療期52週間とした。

CCT-002試験及びOCT-002試験の有効性の解析対象は、「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」の定義は、CCT-002試験では「無作為化され、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」、OCT-002試験では「治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」とした。133試験及び122試験の有効性の解析対象は、「ITT解析対象集団」とした。「ITT解析対象集団」の定義は、133試験及び122試験では「無作為化されたすべての被験者」とした。

2.5.4.2.2 対象集団

（1）レボドパ非併用療法

パーキンソン病診断基準について、CCT-001 試験及び 232 試験では、それぞれ「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、パーキンソン病と診断された者」及び「パーキンソン病の主症状（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パーキンソン病と診断され、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者」とした。

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類について、CCT-001 試験では 1～3 度の者、232 試験では 3 度以下（カナダでは 3 度未満）の者と規定した。

なお、OCT-001 試験は、CCT-001 試験の継続長期投与試験であることから、パーキンソン病診断基準及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類に関する基準は設けなかった。

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験では「レボドパ投与中で wearing off 現象又は運動症状の日内変動を伴うパーキンソン病患者」を、OCT-002 試験では「レボドパ投与中のパーキンソン病患者」を対象とした。

パーキンソン病診断基準について、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では「UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準[1)]に基づき、パーキンソン病と診断された者」とし、133 試験及び 122 試験では「パーキンソン病の主症状（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パーキンソン病と診断され、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男性及び女性」とした。

改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類について、CCT-002 試験ではオフ時で 2～4 度の者、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験では 5 度未満の者と規定した。

レボドパの投与期間について、CCT-002 試験では 6 ヵ月以上、OCT-002 試験では 1 ヵ月以上と規定しており、133 試験及び 122 試験では 14 日間以上と規定した。

Wearing off 現象について、CCT-002 試験では wearing off 現象がみられる者、122 試験では運動症状の日内変動（wearing off 現象）がみられる者と規定し、133 試験では wearing off 現象の規定はしなかったものの、運動症状の日内変動がみられる者と規定した。OCT-002 試験については、wearing off 現象がみられる又はレボドパの効果減弱がみられる者と規定した。

選択・除外基準について、試験間で部分的な違いはみられるものの、いずれも有効性又は安全性評価の正確性を確保する目的で設定された項目であり、OCT-002 試験で wearing off 現象がみられる者に加え、wearing off 現象がみられない者（レボドパの効果減弱がみられる者）を対象患者としていることを除き、試験間で対象患者に大きな違いはないと考えた。

[1)] 4大徴候に関する基準：動作緩慢を必須とし、安静時振戦、筋固縮又は姿勢反射障害のいずれか1つ以上、治療所見に関する基準：5年以上にわたりレボドパに反応、その他の基準：左右差の反応

2.5.4.2.3 評価項目

(1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II〔日常生活で経験する運動症状の側面（M-EDL）〕+Part III（運動症状）合計スコアの観察期終了時からの変化量を主要評価項目として設定した。副次評価項目は、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、MDS-UPDRS Part I 合計スコア、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアとした。

OCT-001 試験では、有効性の副次評価項目として MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを設定した。

232 試験では、治療期 26 週（LOCF）における UPDRS 合計スコア（UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコア）のベースラインからの変化量を主要評価項目として設定した。副次評価項目は、治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I 合計スコア、UPDRS Part II 合計スコア及び UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量、レボドパ投与までの期間、治療期 26 週（LOCF）にレボドパ投与が不要だった被験者の割合、治療期 26 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類及び Scwab and England ADL スコアのベースラインからの変化量とした。

UPDRS は 1987 年に発表されて以降、パーキンソン病治療薬の臨床試験やパーキンソン病の臨床研究で広く用いられている評価指標であり、海外臨床試験（232 試験、133 試験及び 122 試験）では UPDRS を用いた[36]。一方、UPDRS は具体的な評価法や判断基準が示されていないこと、一部の文化的背景が考慮されていないこと等から、2008 年に MDS により、これらの問題点を改善し、Part I の非運動症状の評価項目が拡充した MDS-UPDRS が作成された[26]。したがって、その後計画した国内臨床試験（CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験）では、パーキンソン病における評価指標として MDS-UPDRS を用いた。なお、MDS-UPDRS と UPDRS との間の相関が検討されており、特に Part II 及び Part III については高い相関が示されている[26]。

(2) レボドパ併用療法

主要評価項目について、CCT-002 試験、133 試験及び 122 試験では、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量を設定した。CCT-002 試験及び 133 試験では平均オフ時間は 3 来院時（治療期 6、14、26 週）の平均値、122 試験では平均オフ時間は 4 来院時（治療期 6、10、14、18 週）の平均値から算出した。133 試験及び 122 試験ではそれぞれ各来院前 3 日分（計 9 日分）及び各来院前 3 日分（計 12 日分）のオフ時間の平均値の記録を収集してそれらの平均値を算出したが、CCT-002 試験では各来院前 7 日分（計 21 日分）の平均値の記録から平均値を算出した。利用する日誌データの日数が増加することでより精度の高い推定が可能となることが示唆されている[37]ことから、CCT-002 試験ではオフ時間の記録の収集方法を変更した。なお、この収集方法の違いは、試験間の類似性を評価するうえで大きな影響はないと考えた。

副次評価項目について、CCT-002 試験では 1 日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア、並びに PDQ-39 Summary Index 及びドメイン別スコアを設定した。133 試験及び 122 試験では臨床全般改善度（治験責任医師による評価）、

UPDRS Part II（オフ時）合計スコア、UPDRS Part III 合計スコア及び PD-QUALIF（133 試験のみ）を設定した。

OCT-002 試験では、有効性の副次評価項目として MDS-UPDRS Part II 合計スコア、MDS-UPDRS Part III 合計スコア及び 1 日あたりの平均オフ時間（各来院前 7 日間の平均値）を設定した。

2.5.4.2.4 被験者の内訳、人口統計学的及びその他の特性

（1） レボドパ非併用療法

CCT-001 試験及び 232 試験について、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.2-1 に示した。

CCT-001 試験における年齢の平均値は 66.4 歳、性別の割合は男性が 43.9%、女性が 56.1% であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.42 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 1.76 年であった。また、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアは 34.1 であった。

OCT-001 試験における年齢の平均値は 66.5 歳、性別の割合は男性が 44.8%、女性が 55.2% であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.36 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 1.77 年であった。また、MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアは 33.8 であった。

232 試験における年齢の平均値は 60.8 歳、性別は男性が 63.61%、女性が 36.39%であり、女性よりも男性が多かった。身長の平均値（以下同様）は 171.7 cm、体重は 78.3 kg であった。また、UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアは 25.03 であった。

表 2.5.4.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ非併用療法）

背景項目	CCT-001 n=244	OCT-001 n=212	232 n=404
年齢（歳）	66.4 (8.92)	66.5 (9.09)	60.8 (10.8)
65 歳未満	86 (35.2)	74 (34.9)	-
65 歳以上	158 (64.8)	138 (65.1)	-
性別			
男性	107 (43.9)	95 (44.8)	257 (63.61)
女性	137 (56.1)	117 (55.2)	147 (36.39)
身長（cm）	159.0 (9.04)	159.0 (9.04)	171.7 (9.4)
体重（kg）	57.42 (10.997)	57.36 (10.932)	78.3 (14.6)
喫煙歴			
無	139 (57.0)	119 (56.1)	241 (59.7)
有	13 (5.3)	12 (5.7)	20 (5.0)
過去に有（現在は無）	92 (37.7)	81 (38.2)	143 (35.4)
治験薬の投与タイミング			[2]
朝食前	119 (48.8)	107 (50.5)	-
朝食後	125 (51.2)	105 (49.5)	-
パーキンソン病の罹病期間（年）	1.76 (1.644)	1.77 (1.695)	-
1.5 年未満	129 (52.9)	112 (52.8)	-
1.5 年以上	115 (47.1)	100 (47.2)	-
MDS-UPDRS/UPDRS 合計スコア [1]	34.1 (15.66)	33.8 (16.44)	25.03 (10.84)
MDS-UPDRS/UPDRS Part I 合計スコア [1]	5.6 (3.70)	-	0.98 (1.16)
MDS-UPDRS/UPDRS Part II 合計スコア [1]	7.1 (5.05)	-	6.26 (3.38)
MDS-UPDRS/UPDRS Part III 合計スコア [1]	27.0 (12.68)	-	17.80 (8.43)

解析対象：無作為化された全例（CCT-001 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-001 試験）、ITT 解析対象集団（232 試験）
平均値 (SD)、ただし、年齢及びパーキンソン病の罹病期間の区分、並びに性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミングは例数 (%)
-：該当せず
1) CCT-001 試験及び OCT-001 試験は MDS-UPDRS、232 試験は UPDRS
2) 朝食前投与

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験について、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.2-2 に示した。

CCT-002 試験における年齢の平均値は 66.1 歳、性別の割合は男性が 38.9%、女性が 61.1%であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 156.8 cm、体重は 55.02 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.96 年、レボドパの投与期間は 6.53 年、1 日投与量は 409.0 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時）は 2.46、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）は 3.26、1 日あたりの平均オフ時間は 6.17 時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコアは 13.6、MDS-UPDRS Part III 合計スコアは 27.7 であった。

133 試験における年齢の平均値は 63.3 歳、性別の割合は男性が 64.6%、女性が 35.4%であり、女性よりも男性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 170.4 cm、体重は 78.31 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 9.29 年、レボドパの投与期間は 8.23 年、1 日投与量は 794.3 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時）は 2.05、改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オフ時）は 2.59、1 日あたりの平均オフ時間は 6.09 時間、UPDRS Part II 合計スコアは 15.59、UPDRS Part III 合計スコアは 20.99 であった。

122 試験における年齢の平均値は 63.9 歳、性別の割合は男性が 61.9%、女性が 38.1%であり、女性よりも男性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 167.5 cm、体重は 72.3 kg

であった。パーキンソン病の罹病期間は 8.9 年、レボドパの投与期間は 7.6 年、1 日投与量は 708.3 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時）は 2.07、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）は 2.88、1 日あたりの平均オフ時間は 5.57 時間、UPDRS Part II 合計スコアは 19.03、UPDRS Part III 合計スコアは 23.58 であった。

OCT-002 試験における年齢の平均値は 68.0 歳、性別の割合は男性が 43.7%、女性が 56.3% であり、男性よりも女性の割合が高かった。身長の平均値（以下同様）は 156.4 cm、体重は 55.86 kg であった。パーキンソン病の罹病期間は 7.09 年、レボドパの投与期間は 4.61 年、1 日投与量は 355.0 mg であった。また、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時）は 2.47、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）は 3.19、1 日あたりの平均オフ時間は 4.99 時間、MDS-UPDRS Part II 合計スコアは 11.9、MDS-UPDRS Part III 合計スコアは 28.8 であった。

表 2.5.4.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ併用療法）

背景項目	CCT-002 n=404	133 n=472	122 n=687	OCT-002 n=222
年齢（歳）[1]	66.1 (8.26)	63.3 (9.47)	63.9 (9.1)	68.0 (8.41)
55 歳未満	145 (35.9)	259 (54.9)	116 (16.9)	54 (24.3)
55 歳以上 65 歳未満			235 (34.2)	
65 歳以上 75 歳未満	259 (64.1)	213 (45.1)	272 (39.6)	168 (75.7)
75 歳以上			64 (9.3)	
性別				
男性	157 (38.9)	305 (64.6)	425 (61.9)	97 (43.7)
女性	247 (61.1)	167 (35.4)	262 (38.1)	125 (56.3)
人種	[2]			[2]
白人	-	431 (91.3)	678 (98.7)	-
黒人	-	4 (0.8)	-	-
ヒスパニック	-	24 (5.1)	7 (1.0)	-
アジア人	-	9 (1.9)	-	-
アメリカンインディアン	-	1 (0.2)	-	-
その他	-	3 (0.6)	2 (0.3)	-
身長（cm）	156.8 (9.64)	170.4 (10.89)	167.5 (9.2)	156.4 (9.67)
体重（kg）	55.02 (12.377)	78.31 (17.543)	72.3 (13.1)	55.86 (12.292)
治験薬の投与タイミング		[3]	[3]	
朝食前	196 (48.6)	-	-	106 (47.7)
朝食後	207 (51.4)	-	-	116 (52.3)
パーキンソン病の罹病期間（年）	8.96 (4.745)	9.29 (5.310)	8.9 (4.8)	7.09 (5.022)
10 年未満	258 (63.9)	286 (60.6)	-	180 (81.1)
10 年以上	146 (36.1)	186 (39.4)	-	42 (18.9)
レボドパの投与期間（年）	6.53 (4.420)	8.23 (5.197)	7.6 (4.6)	4.61 (4.217)
レボドパの 1 日投与量（mg）	409.0 (147.48)	794.3 (446.30)	708.3 (316.7)	355.0 (147.11)
300 mg 未満	37 (9.3)	6 (1.3)	-	49 (22.2)
300 mg 以上 600 mg 未満	301 (75.3)	151 (32.3)	-	152 (68.8)
600 mg 以上	62 (15.5)	311 (66.5)	-	20 (9.0)

解析対象：無作為化された全例（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002 試験）

年齢、身長、体重、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの投与期間及びレボドパの 1 日投与量は平均値（SD）、年齢、パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの 1 日投与量の区分、性別、人種及び治験薬の投与タイミングは例数（%）

-：該当せず

1) CCT-002 試験、133 試験及び OCT-002 試験の年齢の区分は 2 カテゴリ（65 歳未満、65 歳以上）、122 試験の年齢の区分は 4 カテゴリ（55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）

2) 日本人

3) 朝食前投与

表 2.5.4.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（レボドパ併用療法）（続き）

背景項目	CCT-002 n=404	133 n=472	122 n=687	OCT-002 n=222
Wearing off 現象の発現期間（年）	3.03 (2.867)	-	-	3.02 (2.747)
有	-	-	-	116 (52.3)
無	-	-	-	106 (47.7)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時）[1)]	2.46 (0.573)	2.05 (0.66)	2.07 (0.61)	2.47 (0.688)
3.0 未満	252 (62.4)	403 (85.9)	-	66 (56.9)
3.0 以上	152 (37.6)	66 (14.1)	-	50 (43.1)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オフ時）[1)]	3.26 (0.678)	2.59 (0.70)	2.88 (0.71)	3.19 (0.700)
3.0 未満	74 (18.3)	288 (62.3)	-	23 (19.8)
3.0 以上	330 (81.7)	174 (37.7)	-	93 (80.2)
1 日あたりの平均オフ時間（時間）[1)]	6.17 (2.420)	6.09 (2.267)	5.57 (2.46)	4.99 (3.263)
MDS-UPDRS/UPDRS Part I 合計スコア[2)]	-	1.72 (1.67)	1.90 (1.70)	7.8 (4.72)
MDS-UPDRS/UPDRS Part II 合計スコア[2)]	13.6 (7.06)	15.59 (6.35)	19.03 (7.66)	11.9 (7.28)
MDS-UPDRS/UPDRS Part III 合計スコア[2)]	27.7 (13.46)	20.99 (11.11)	23.58 (12.70)	28.8 (13.14)
MDS-UPDRS/UPDRS Part IV 合計スコア[2)]	-	1.35 (1.49)	1.45 (1.87)	3.0 (3.61)
QOL[3)]	21.07 (12.909)	51.41 (16.68)	53.9 (25.6)	18.06 (12.121)

解析対象：無作為化された全例（CCT-002 試験）、ITT 解析対象集団（133 試験及び 122 試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002 試験）
平均値（SD）、ただし、wearing off 現象の発現期間及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の区分は例数（%）
-：該当せず
1) OCT-002 試験では、wearing off 現象の発現が有の場合
2) CCT-002 試験及び OCT-002 試験は MDS-UPDRS、133 試験及び 122 試験は UPDRS
3) CCT-002 試験及び OCT-002 試験は PDQ-39 Summary Index、122 試験は PDQ-39 合計スコア、133 試験は PD-QUALIF スコア

（3）試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

国内でレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に実施した CCT-002 試験及び OCT-002 試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異について検討した。市販後に使用が予想される患者集団として、国内でパーキンソン病患者 4278 例を対象に実施した大規模患者調査[38]と、CCT-002 試験及び OCT-002 試験との比較を表 2.5.4.2-3 に示した。なお、参考までに国内で早期パーキンソン病患者を対象に実施した CCT-001 試験もあわせて表 2.5.4.2-3 に示した。

大規模患者調査は、2013 年 5～7 月に国内のパーキンソン病患者を対象として郵送による調査が行われた。レボドパの服薬率は 95.3%であった。性別は男性が 43.4%、女性が 56.6%であり、男性よりも女性の割合が高かった。年齢の平均値は男性が 71.1 歳、女性が 70.4 歳であった。パーキンソン病の罹病期間の平均値は 9.31 年、レボドパの 1 日投与量の平均値は 421.48 mg であった。

大規模患者調査におけるパーキンソン病患者と CCT-002 試験及び OCT-002 試験の対象集団を比較したところ、年齢の平均値は大規模患者調査で最も高かったが、いずれの年齢の平均値も 65 歳以上であった。性別の割合は大規模患者調査と比較して CCT-002 試験及び OCT-002 試験で大きな違いはみられなかった。

パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の平均値は、いずれも大規模患者調査で最も高く、OCT-002試験で最も低かった。パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の平均値は、大規模患者調査と比較してCCT-002試験で大きな違いはみられなかった。

表2.5.4.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（大規模患者調査との比較）

背景項目	大規模患者調査 n=4278	CCT-002 n=404	OCT-002 n=222	CCT-001 n=244
年齢（歳）	-	66.1 (8.26)	68.0 (8.41)	66.4 (8.92)
男性	71.10 (8.58)	-	-	-
女性	70.35 (8.66)	-	-	-
性別（%）				
男性	43.4	38.9	43.7	43.9
女性	56.6	61.1	56.3	56.1
パーキンソン病の罹病期間（年）	9.31 (5.08)	8.96 (4.745)	7.09 (5.022)	1.76 (1.644)
レボドパの1日投与量（mg）	421.48	409.0	355.0	-

解析対象：無作為化された全例（CCT-002試験及びCCT-001試験）、安全性データの解析対象集団（OCT-002試験）
年齢及びパーキンソン病の罹病期間は平均値（SD）、性別は割合（%）、レボドパの1日投与量は平均値
-：該当せず

2.5.4.2.5 有効性成績

（1）レボドパ非併用療法

1）MDS-UPDRS又はUPDRS

① MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア又はUPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコア

CCT-001試験の治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤1 mg群でそれぞれ1.87（両側95%CI：0.385, 3.347）及び-4.52（両側95%CI：-6.068, -2.980）であった。治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-6.39（両側95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

OCT-001試験の本剤投与終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA群及びAA群でそれぞれ-2.8（両側95%CI：-4.05, -1.59）及び-2.8（両側95%CI：-4.57, -1.01）であった。

232試験の治療期26週（LOCF）におけるUPDRS Part I+Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤1 mg群及び2 mg群でそれぞれ4.07、-0.13及び0.51であった。治療期26週（LOCF）におけるUPDRS Part I+Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤2 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-4.20（両側95%CI：-5.66, -2.73）及び-3.56（両側95%CI：-5.04, -2.08）であり、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

② MDS-UPDRS Part III 又は UPDRS Part III 合計スコア

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ-0.48 及び-4.47 であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-3.98（両側 95%CI：-5.800, -2.165）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-001 試験の本剤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（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ-2.9（両側 95%CI：-3.99, -1.91）及び-4.0（両側 95%CI：-5.44, -2.62）であった。

232 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.33、-0.38 及び 0.65 であった。治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-2.71（両側 95%CI：-3.87, -1.55）及び-1.68（両側 95%CI：-2.85, -0.51）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

③ MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.32 及び 0.13 であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.19（両側 95%CI：-3.143, -1.235）であり、本剤 1 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 0.1（両側 95%CI：-0.43, 0.73）及び 1.5（両側 95%CI：0.76, 2.24）であった。

232 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.20、0.16 及び-0.02 であった。治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 2 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-1.04（両側 95%CI：-1.60, -0.48）及び-1.22（両側 95%CI：-1.79, -0.65）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

(2) レボドパ併用療法

1) 1日あたりの平均オフ時間

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観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.51、-1.11 及び-1.35 時間であった。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の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び-0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

133 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の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-0.91、-1.41 及び-1.85 時間であった。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調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-0.94（両側 95%CI：-1.36, -0.51）及び-0.49（両側 95%CI：-0.91, -0.08）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

122 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の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.40、-1.18 及び-1.20 時間であった。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調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及びエンタカポン群－プラセボ群）はそれぞれ-0.78（両側 95%CI：-1.18, -0.39）及び-0.80（両側 95%CI：-1.20, -0.41）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、エンタカポン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）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の平均値は、-0.89 時間であった。

2) MDS-UPDRS 又は UPDRS

① MDS-UPDRS Part III 合計スコア（オン時）又は UPDRS Part III 合計スコア（オン時）

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ-3.50、-5.24 及び-5.65 であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.74（両側 95%CI：-3.449, -0.031）及び-2.14（両側 95%CI：-3.871, -0.419）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.89、-1.02 及び-0.98 であった。治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-2.91（両側 95%CI : -4.59, -1.23）及び-2.87（両側 95%CI : -4.58, -1.16）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.48、-3.41 及び-3.21 であった。治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.94（両側 95%CI：-4.28, -1.60）であり、統計学的に有意な低下がみられた。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-2.73（両側 95%CI：-4.07, -1.39）であり、統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は-7.6 であった。

② MDS-UPDRS Part II 合計スコア又は UPDRS Part II 合計スコア（オフ時）

CCT-002 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.97、-0.30 及び-0.30 であった。治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.27（両側 95%CI：-2.418, -0.113）及び-1.27（両側 95%CI : -2.437, -0.102）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133 試験の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.78、-0.42 及び-0.56 であった。治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 0.5 mg 群－プラセボ群及び本剤 1 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ-1.20（両側 95%CI : -2.08, -0.32）及び-1.34（両側 95%CI : -2.24, -0.43）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

122 試験の治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.63、-2.34 及び-2.01 であった。治療期 18 週（LOCF）における UPDRS Part II 合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-1.71（両側 95%CI：-2.49, -0.93）であり、統計学的に有意な低下がみられた。また、エンタカポン群とプ

ラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-1.38（両側95%CI：-2.16, -0.60）であり、統計学的に有意な低下がみられた。

OCT-002試験の治療期52週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は0.0であった。

3）QOL調査

CCT-002試験及びOCT-002試験のQOL調査はPDQ-39 Summary Index、122試験はPDQ-39合計スコア、133試験はPD-QUALIFスコアを用いた。

CCT-002試験の治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ2.84、0.33及び-1.00であった。治療期26週（LOCF）におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤0.5 mg群－プラセボ群及び本剤1 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-2.51（両側95%CI：-4.787, -0.232）及び-3.84（両側95%CI：-6.158, -1.518）であり、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。

133試験の治療期26週（LOCF）におけるPD-QUALIFのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ3.19、1.01及び1.71であった。治療期26週（LOCF）におけるPD-QUALIFのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤0.5 mg群－プラセボ群及び本剤1 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-2.18（両側95%CI：-4.49, 0.14）及び-1.48（両側95%CI：-3.86, 0.90）であり、本剤各群でプラセボ群と比較して有意な差はみられなかった。

122試験の治療期18週（LOCF）におけるPDQ-39合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.34、-3.14及び-2.85であった。治療期18週（LOCF）におけるPDQ-39合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-2.80（両側95%CI：-6.48, 0.89）であり、有意な差はみられなかった。また、エンタカポン群とプラセボ群の群間差（エンタカポン群－プラセボ群）は-2.51（両側95%CI：-6.21, 1.19）であり、有意な差はみられなかった。

OCT-002試験の治療期52週（LOCF）におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の平均値は、本剤1 mg群で-0.64であった。

2.5.4.3 推奨用法・用量

（1）用法

1）投与回数

日本人及び白人の健康成人に、本剤0.5、1又は2 mgを1日1回10日間反復投与したときの薬力学的作用を血小板MAO-B活性を指標に検討した（PK-10002試験）。最終投与24時

間後の血小板 MAO-B 活性（平均値及び中央値）は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で低く、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群では測定限界未満であった。また、2.5.4.2.5 及び 2.5.5.4 に示したとおり、本剤を 1 日 1 回経口投与により、レボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法のいずれにおいても有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかった。

2）投与タイミング

健康成人を対象として、本剤 2 mg を単回経口投与したときの食事の影響を検討した（421 試験）（2.7.1.2.6）。なお、国内申請製剤である本剤 1 mg 錠 2 錠と 421 試験で用いた本剤 2 mg 錠 1 錠は、溶出試験により生物学的に同等であることが示されている（2.7.1.2.4）。C_{max} の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、絶食下投与と食後投与の比の両側 90%CI は、生物学的同等性基準の範囲外であった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ 23%及び 22%低下がみられた。AUC_{last} 及び AUC_{∞} における絶食下投与と食後投与の比の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性基準の範囲外であった。

本剤は非可逆的に MAO-B を阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して濃度を上昇させることによりパーキンソン病の症状改善に寄与すると考えられる。また、非可逆的阻害剤の薬効に影響を与えるのは AUC であると考えられる[39]ため、本剤の薬効と薬物動態の関係についても AUC の影響の観点から検討することが適切であると考える。PK-10002 試験（2.7.6.4）の結果、本剤の AUC は用量比を上回って増加することが示されていることから、本剤 0.5 mg の AUC は本剤 1 mg の 50%未満であると考えられる。食後投与では AUC は約 20%減少するものの、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC は、本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg を食後投与した場合には本剤 0.5 mg の有効性を上回ると考える。

食事の影響についてさらなる検討を行うため、早期パーキンソン病患者を対象とした CCT-001 試験及び OCT-001 試験、並びにレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした CCT-002 試験及び OCT-002 試験では、治験薬の投与タイミング（朝食前投与又は朝食後投与）別の有効性及び安全性について検討した（2.7.3.4）。

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各群における層間で大きな違いはみられなかった。

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観察期終了時からの変化量の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、層間で大きな違いはみられなかった。

CCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、「朝食後」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かったが、「朝食前」の層では同程度であった。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、各群における層間での比較では、AA 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

CCT-002 試験の有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。また、各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高く、本剤 0.5 mg 群では層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験における有害事象の発現頻度について、層間で大きな違いはみられなかった。

3) まとめ

投与回数について、本剤は 1 日 1 回経口投与により、血小板 MAO-B 活性の低下がみられ、有効性が確認されるとともに、安全性に大きな問題はみられなかった。

投与タイミングについて、絶食下投与と比較して食後投与で C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 60%及び約 20%低下がみられた。本剤は非可逆的に MAO-B を阻害することから、薬効に影響を与えるのは AUC であると考えられ、AUC は絶食下投与と比較して食後投与で約 20%低下がみられたが、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC は、本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg を食後投与した場合には本剤 0.5 mg の有効性を上回ると考える。CCT-001 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験の有効性について、いずれの治験薬の投与タイミングにおいても大きな違いはみられなかった。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観察期終了時からの変化量の平均値について、各層におけるプラセボ群との比較では本剤各群で低下がみられた。また、安全性について、OCT-001 試験の AA 群において「朝食前」の層と比較して「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かったものの、その他の試験においては、治験薬の投与タイミングにより大きな違いはみられなかった。

以上、CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験において、いずれの治験薬の投与タイミング（朝食前投与又は朝食後投与）においても有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから、いずれの投与方法においても投与可能と考えた。

(2) 用量

1) 有効性の観点

CCT-002 試験において、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の調整済み平均値について、本剤 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低下が認められた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-0.60, 本剤 1 mg 群:-0.84）。

副次評価項目である治療期 26 週（LOCF）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の調整済み平均値について、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられ

た。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-0.49, 本剤 1 mg 群:-0.90）。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と本剤 1 mg 群で同程度であった（本剤 0.5 mg 群:-1.27, 本剤 1 mg 群:-1.27）。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-1.74, 本剤 1 mg 群:-2.14）。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-2.51, 本剤 1 mg 群:-3.84）。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群はプラセボ群と比較して烙印、社会的支え、認知及びコミュニケーションでは有意な差はみられなかったが、日常生活活動及び情緒安定性では統計学的に有意な低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-5.70 及び-3.76, 本剤 1 mg 群:-8.14 及び-4.10）。また、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して運動能及び身体的不具合では統計学的に有意な低下がみられた（本剤 1 mg 群:-6.15 及び-4.28）。

本剤は MAO-B を阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して脳内ドパミン濃度を上昇させることでドパミン作用を増強することから、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者と同様に、レボドパ非併用療法の早期パーキンソン病患者においても運動症状や M-EDL を改善させると考えられる。また、本剤 1 mg はすべての既承認国において、レボドパ併用療法及びレボドパ非併用療法のいずれにおいても承認用量となっている。日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用を PK-10002 試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはみられなかった。さらに、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かったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1mg 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ことから、レボドパ併用療法の試験成績に基づき、レボドパ非併用療法の用量の妥当性を説明可能と判断した。

実際、CCT-001 試験において、早期パーキンソン病患者を対象として、本剤 1 mg を投与したときの有効性をプラセボを対照に検討したところ、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアのいずれにおいても統計学的に有意な低下がみられた。また、早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したときの有効性を検討したところ、早期パーキンソン病患者については MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、レボドパ投与中のパーキンソン病患

者については1日あたりの平均オフ時間及びMDS-UPDRS Part III合計スコアについて、治療期52週まで低下が持続した（OCT-001試験及びOCT-002試験）。

2）安全性の観点

CCT-002試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象及び程度別の有害事象のうち中等度の有害事象、並びに本剤1 mg群で重篤な有害事象の発現頻度が高かったものの、本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でいずれも同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤各群で発現頻度が5%以上の有害事象について、本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でジスキネジアの発現頻度が高かったものの、程度はすべて軽度又は中等度であった。本剤1 mg群の1例にみられたジスキネジアは、重篤な有害事象と判定されたものの、程度は中等度であり転帰は回復であった。また、CCT-002試験と比較して133試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

CCT-001試験において、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、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（2.7.4.2.1）。本剤1 mg群で発現頻度が5%以上の有害事象はプラセボ群と比較して同程度であった。

早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤1 mgを52週間投与したときの安全性を検討したところ、いずれにおいても大きな問題はみられなかった（OCT-001試験及びOCT-002試験）（2.7.4.2.1）。

一方、健康成人を対象として、本剤1、2 mg又はセレギリン10 mgとチラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響をプラセボを対照に検討したところ、本剤1及び2 mgを投与したときのTYR30[1)]比について、プラセボ群及び本剤1 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤2 mg群とセレギリン10 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇がみられた（P94159試験）（2.7.6.13）。また、健康成人を対象として、本剤1、2、4、6 mg又はセレギリン（5 mgを1日2回投与）とチラミンを併用投与したときのチラミン感受性に基づくMAO-Bに対する選択性をプラセボ対照、フェネルジン（陽性対照）対照に検討したところ、TYR30比の幾何平均値は、非選択的MAO阻害薬であるフェネルジン群で最も高かった（120-TYR試験）（2.7.6.14）。本剤1 mg群及びセレギリン群ではTYR30比の上昇はみられなかったが、用量の増加に応じてTYR30比が上昇し、MAO-Bに対する選択性が減少する傾向がみられた。

3）まとめ

有効性について、wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象としたCCT-002試験では、MDS-UPDRS Part II合計スコアでは本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群で大きな違いはみられなかったものの、1日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part III

1) 収縮期血圧が30 mmHg以上上昇したときのチラミンの用量

合計スコア、並びにPDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア(運動能及び身体的不具合)では本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でより大きな低下がみられた。CCT-002試験の主要評価項目である1日あたりの平均オフ時間について、臨床的に意義のある低下は1時間との報告がある[40][41]。本剤1 mg群の治療期における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の調整済み平均値の群間差(本剤1 mg群－プラセボ群)は-0.84時間であり、臨床的に意義のある低下と大きな違いはみられなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象としたCCT-001試験では、レボドパ投与中のパーキンソン病患者の有効性と評価項目は異なるものの、1日あたりの平均オフ時間と運動症状の改善は、いずれもドパミン濃度を上昇させることによる改善作用であり、これらに対して有効性を示す用量については大きく異ならないと考えられる。

安全性について、CCT-002試験では、本剤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。また、CCT-001試験では、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、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。P94159試験及び120-TYR試験では、本剤1 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性の上昇及びMAO-Bに対する選択性の減弱がみられた。

有効性の観点からは本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でより大きな効果がみられた。安全性の観点からはCCT-002試験における本剤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。また、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性が上昇しMAO-Bに対する選択性が減弱することを踏まえ、本剤の至適用量は早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者のいずれにおいても1 mgが妥当であると考える。

以上より、本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

2.5.4.4 海外臨床試験データの日本人への外挿

本剤に関する海外臨床試験データの日本人への外挿について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成10年8月11日、医薬審第672号)を参照のうえ、検討した。

本剤の内因性民族的要因の類似性は、日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に基づき検討したPK-10002試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはなかった(2.7.2.2.2.1及び2.7.2.3.3.1)。

外因性民族的要因の類似性について、国内外のパーキンソン病の診断基準、疫学、抗パーキンソン病薬、パーキンソン病の治療指針及びレボドパの使用状況を検討したところ、国内のみで使用可能な抗パーキンソン病薬はゾニサミド及びイストラデフィリンであった。さらに、CCT-002試験及び133試験の実施時期を踏まえると、wearing off現象に対する主な治療オプションとして、CCT-002試験の実施時期ではプラミペキソール及びロピニロールの徐放製剤、タリペキソール、並びにロチゴチンの経皮吸収型製剤も利用可能となっている。パー

キンソン病の治療指針について、米国では1994年にパーキンソン病の治療アルゴリズムが発表され、[redacted]2001年にエンタカポンが含められたアルゴリズム[42]が発表されている。また、[redacted]2006年に進行期パーキンソン病の運動症状の日内変動及びジスキネジアに関する治療ガイドライン[30]が発表された。国内では2002年にパーキンソン病治療ガイドライン[43]が発行され、その後2011年に改訂版が発表されている[4]。レボドパの投与量について、欧米と比較して日本で低い結果であった。その他の項目については若干の差異はみられたものの、大きな違いはみられなかった。

海外臨床試験データの日本人への外挿可能性は、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、それぞれの臨床試験成績を比較し、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、有効性成績（用量反応関係）の類似性を検討した。CCT-002試験及び133試験の対象はそれぞれ「wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」としており類似している。さらに、試験デザイン〔2.7.3.1（3）〕も類似していることから、国内及び海外における有効性の用量反応関係及び安全性成績について類似性を検討することが可能と判断し、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た。ブリッジング試験であるCCT-002試験の開始にあたって、医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）において、[redacted]相談を行い、[redacted]ブリッジング[redacted]した。

[redacted]ブリッジング[redacted]

[redacted]

・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

[redacted]にあたって、CCT-002試験及び133試験の人口統計学的及び他の基準値の特性、治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量及び有害事象等の発現頻度を検討するとともに、CCT-002試験と133試験の試験成績を比較検討した。また、治験薬の投与タイミングについて、CCT-002試験では朝食前又は朝食後に経口投与、133試験では朝食前に経口投与とした。そこで、CCT-002試験の有効性及び安全性について、本剤の食事の影響を検討した。

それぞれの臨床試験成績を比較検討したところ、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変化量について、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かったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤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試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002

試験と比較して133試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

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かったこと、及び有害事象等の発現頻度が高かったことの原因について、レボドパの1日投与量、医療環境の違い（治療オプションの変化及び治療の進歩）及び国内外における本剤の情報量の違いの観点から検討した。レボドパの1日投与量が各試験の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討したところ、有効性については明らかな傾向はみられなかったが、安全性についてはレボドパの1日投与量の増加に伴い有害事象の発現頻度が高くなる傾向がみられたため、CCT-002試験と比較して133試験の有害事象等の発現頻度が高かった原因の1つである可能性が考えられた。治療オプションについて、133試験の実施時期は現在より治療オプションが少なかったことから、新薬に対する期待が大きく、このことが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かった原因の1つである可能性が考えられた。また、133試験と比較してCCT-002試験の実施時期では、パーキンソン病の治療がより進歩していると考えられ、このことが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、有害事象等の発現頻度が高かった原因の1つである可能性が考えられた。さらに、国内外における本剤の情報量の違いを検討したところ、安全性については、133試験の実施期間は本剤の使用経験が限定されていたことから、治験責任医師及び被験者が本剤投与後の自他覚症状により着目して観察・評価及び報告されていたものと推察され、133試験での有害事象等の発現頻度が高くなった可能性が考えられる。

CCT-002試験及び133試験の対象及び試験デザインは類似しているものの、治験薬の投与タイミングについて、CCT-002試験では朝食前又は朝食後に経口投与、133試験では朝食前に経口投与としたため、本剤の食事の影響を検討した。その結果、CCT-002試験の「朝食後」の層の治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の平均値について、全体の結果と異なる傾向がみられた。しかし、本剤の薬物動態は食事の影響により食後投与ではAUCは約20%減少するものの、少なくとも本剤1 mgの食後投与時のAUCは本剤0.5 mgの絶食下投与時のAUCよりも高いと考えられ、本剤1 mgを食後投与した場合には少なくとも本剤0.5 mg以上の有効性が期待される。CCT-002試験の「朝食後」の層における有効性について、全体の結果と異なる傾向がみられたことは、少なくとも食事の薬物動態への影響によって説明されるものではないと考えられる。CCT-002試験の各群の治験薬の投与タイミング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の分布を検討したところ、「朝食後」の層における一部の被験者において大きな低下がみられた。そこで、外れ値の影響を受けにくい中央値で検討したところ、「朝食前」及び「朝食後」の層のいずれにおいても本剤1 mgで本剤0.5 mgよりも治療期における1日あたりの平均オフ時間の変化量の変化の程度が大きい結果であった。また、レボドパ非併用療法であるCCT-001試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体の結果と同様の結果であり、レボドパ併用療法であるCCT-002試験では治験薬の投与タイミング別の有効性について全体と異なる傾向がみられたことから、レボドパの影響を考察したところ、レボドパの投与タイミング及びレボドパに及ぼす食事中の蛋

白質の影響が朝食前と朝食後投与における有効性の結果に違いが生じた原因の1つである可能性が考えられた。

しかしながら、これらの違いがある状況においても両試験の有効性及び安全性の傾向に違いはなく、本剤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いことが示されていることから、ブリッジング戦略によるデータパッケージを構築することは妥当と判断した。

上記のとおり、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かったものの、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、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 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 試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

したがって、ブリッジングは成立しており、海外で実施した第3相検証試験である 122 試験の臨床試験成績を日本人の臨床試験成績として外挿可能と判断した。

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

有効性に及ぼす被験者背景の影響を検討するために、国内臨床試験のうち、レボドパ非併用療法における有効性を検討した CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア及び OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、並びにレボドパ併用療法における有効性を検討した CCT-002 試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間及び OCT-002 試験の治療期終了時における MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、部分集団解析を行った。また、海外臨床試験のうち、レボドパ併用療法における有効性を検討した 133 試験及び 122 試験の治療期における1日あたりの平均オフ時間について、部分集団解析を行った。

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験の治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、体重、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により部分集団解析を行った（2.7.3.3.3）。その結果、各層における群間での比較では、喫煙歴により層別した結果、「無」の層では全体の結果と同様であったものの、「有」の層では本剤 1 mg 群と比較してプラセボ群で低下がみられた。ただし、「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。年齢、性別、体重、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類により層別した場合、いずれの層でもプラセボ群

と比較して本剤 1 mg 群で低下がみられ、全体の結果と同様であった。各群における層間での比較では、喫煙歴「有」の層を除き、いずれの群においても全体の結果と同様であった。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により部分集団解析を行った（2.7.3.3.3）。その結果、各群における層間での比較では、喫煙歴「有」の層を除き、いずれの群においても全体の結果と同様であった。ただし、喫煙歴「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

なお、レボドパ非併用療法における本剤と他の抗パーキンソン病薬を併用したときの有効性について、232 試験の抗パーキンソン病薬の有無別の治療期 26 週（LOCF）における UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、抗パーキンソン病薬の有無により明らかな傾向はみられなかった（5.3.5.1-11）。

（2）レボドパ併用療法

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観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目〔年齢、性別、体重、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬併用（COMT 阻害薬、ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン及びゾニサミド）の有無及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン時及びオフ時）〕により部分集団解析を行った（2.7.3.3.3）。その結果、各層における群間での比較では、本剤 0.5 mg 群のイストラデフィリン併用「有」並びに本剤 1 mg 群の喫煙歴「有」及びレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。ただし、喫煙歴「有」及びレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。各群における層間での比較では、プラセボ群の抗コリン薬併用「有」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

133 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について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により部分集団解析を行った（2.7.3.3.3）。その結果、各層における群間での比較では、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤各群で低かった。各群における層間での比較では、プラセボ群のレボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層を除き、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。ただし、レボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

122 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について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、パーキンソン病の罹病期間、レボドパの 1 日投与量、抗パーキンソン病薬の有無及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類）により部分集団解析を行った（2.7.3.3.3）。その結果、各層における群間での比較では、喫煙歴「有」、レボドパの 1 日投与量「300 mg 未満」及び改訂 Hoehn & Yahr の重症度分類（オン時）「3.0 以上」の層を除き、全体の結果と同様、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で低かった。ただし、レボ

ドパの1日投与量「300 mg未満」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。各群における層間での比較では、全体の結果と同様、いずれの群においても低下がみられた。

OCT-002試験の治療期52週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、被験者背景項目（年齢、性別、喫煙歴、治験薬の投与タイミング、レボドパの1日投与量及びwearing off現象の発現の有無）の層ごとに要約統計量を算出した（2.7.3.3.3）。その結果、治療期52週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、すべての層において大きな違いはみられなかった。

2.5.4.6 特別な患者集団における投与量の調節

（1）CYP1A2阻害薬を投与中の患者

非臨床試験において、ラサギリンは主にCYP1A2によって代謝され、主要な代謝物として1-アミノインダンが生成することが示された（2.7.2.3.2.1）。

426試験において、CYP1A2阻害薬であるシプロフロキサシン500 mg（1日2回）が本剤2 mg反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を健康成人を対象に評価した（2.7.2.2.2.4）。ラサギリンについて、シプロフロキサシンの反復投与により$C_{max,ss}$はほとんど変化しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$は97.5%増加した。シプロフロキサシンによるラサギリンの1-アミノインダンへの代謝の阻害により、1-アミノインダンの血漿中濃度が低下し、$C_{max,ss}$が29%及び$AUC_{\tau,ss}$が21%低下した。

以上より、添付文書における相互作用の併用注意において、CYP1A2阻害薬を投与中の患者では、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と設定した。

（2）肝機能障害患者

海外で健康成人、軽度及び中等度肝機能障害患者を対象として、本剤1 mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（424試験）（2.7.6.6）。

本剤1 mgを軽度肝機能障害患者に1日1回7日間反復投与したときのラサギリンのC_{max}は健康成人と比較して大きな違いはみられなかったものの、AUCは、健康成人と比較して約2倍増加がみられたことから、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、軽度肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、軽度肝機能障害患者への投与の際には低用量での投与も考慮することと設定した。また、本剤1 mgを中等度肝機能障害患者に投与したときのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較してそれぞれ約2倍及び約7倍増加がみられたことから、中等度以上の肝機能障害患者では禁忌とすることとした。

（3）腎機能障害患者

海外で健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者を対象として、本剤1 mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した（425試験）（2.7.6.7）。

本剤1 mgを軽度腎機能障害患者に1日1回7日間反復投与したときのラサギリンのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較して大きな違いはみられなかった。中等度腎機能障害患者に

投与したときのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較していずれも約60%であり低下がみられた。

425試験において軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者で異なる傾向が示されたため、米国での本剤の製造販売承認時にFDAは不十分な採血時点での試験実施により薬物動態プロファイルが不明瞭になっていることがその原因と判断し、中等度腎機能障害患者における薬物動態試験のやり直しが指示され、中等度腎機能障害患者については433試験において再度薬物動態を検討した（2.7.6.8）。

433試験において本剤1 mgを反復投与したときのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較してそれぞれ約80%及び約90%であり、大きな違いはみられなかった。

したがって、本剤の軽度又は中等度腎機能障害患者への用量の調節は不要と考えた。

（4）高齢者

CCT-001試験及びCCT-002試験の年齢（65歳未満、65歳以上）による有効性の部分集団解析を行った。

CCT-001試験の治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤1 mg群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

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観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

CCT-001試験及びCCT-002試験の年齢による安全性を検討した。

CCT-001試験における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「65歳以上」の層における群間の比較ではいずれもプラセボ群と比較して本剤1 mg群で同程度であった。なお、「65歳未満」の層における群間の比較では、有害事象及び軽度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤1 mg群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤1 mg群の重篤な有害事象の発現頻度が「65歳未満」の層と比較して「65歳以上」の層で高かった。本剤1 mg群の「65歳以上」の層における重篤な有害事象は、口腔内白斑症、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折及び頭蓋内動脈瘤が各1例であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、転帰はいずれも回復又は軽快であった。有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象は、「65歳以上」の層で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

CCT-002試験における年齢別の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「65歳以上」の層における群間の比較では高度の有害事象を除きプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。なお、「65歳未満」の層における群間の比較では、有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤1 mg群で高く、

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤0.5 mg群で高く、中等度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤各群の有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度が「65歳未満」の層と比較して「65歳以上」の層で発現頻度が高かった。

本剤0.5 mg群の「65歳以上」の層における重篤な有害事象は廃用症候群、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、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、幻覚及び間質性肺疾患の各1例であった。治験薬との因果関係について、虫垂炎、腎盂腎炎、出血性吻合部潰瘍、橈骨神経麻痺及び間質性肺炎は「関連なし」、その他は「多分関連なし」又は「多分関連あり」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。本剤1 mg群の「65歳以上」の層における重篤な有害事象はストレス心筋症、嘔吐、蜂巣炎、感染性脊椎炎、大腿骨頚部骨折、熱中症、脱水、ジスキネジア及び低酸素性虚血性脳症が各1例であった。治験薬との因果関係について、嘔吐は「多分関連あり」、ジスキネジア及び低酸素性虚血性脳症は「関連あるかもしれない」、蜂巣炎は「多分関連なし」、その他は「関連なし」と判定された。転帰について、低酸素性虚血性脳症は死亡、その他はいずれも軽快又は回復であった。

本剤0.5 mg群の「65歳以上」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は浮動性めまいが3例、悪心、転倒及び幻覚が各2例、体幹前屈症、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、甲状腺癌、頭痛、頭部下垂症候群、幻視及び間質性肺疾患の各1例であった。治験薬との因果関係について、体幹前屈症、頭部下垂症候群及び間質性肺疾患は「関連なし」、その他は「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定され、転帰は転倒の1例、体幹前屈症及び頭部下垂症候群は未回復であったが、その他はいずれも軽快又は回復であった。本剤1 mg群の「65歳以上」の層における治験薬投与中止に至った有害事象はジスキネジアが6例、幻覚が4例、嘔吐、胸部不快感、蜂巣炎、大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、頭痛、すくみ現象、低酸素性虚血性脳症、不眠症、多汗症及び低血圧が各1例であった。治験薬との因果関係について、ジスキネジア3例、幻覚2例及び嘔吐は「多分関連あり」、ジスキネジア3例、幻覚2例、浮動性めまい、頭痛、低酸素性虚血性脳症、不眠症、多汗症及び低血圧は「関連あるかもしれない」、蜂巣炎及びすくみ現象は「多分関連なし」、その他は「関連なし」と判定された。転帰について、低酸素性虚血性脳症は死亡、不眠症は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

以上より、CCT-001試験及びCCT-002試験における年齢による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001試験及びCCT-002試験における本剤各群の「65歳以上」の層の有害事象等の発現頻度が高かったことを踏まえ、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、高齢者への投与の際には低用量での投与も考慮することと設定した。

(5) 低体重の患者

CCT-001試験及びCCT-002試験の体重別(中央値)による有効性の部分集団解析を行った。

CCT-001試験の治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤

1 mg 群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

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観察期終了時からの変化量について、各層における群間比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった（2.7.3.3.3）。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の体重による安全性を検討した。

CCT-001 試験における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「中央値未満」の層における群間の比較では有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、軽度及び高度の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。なお、「中央値以上」の層における群間の比較では、有害事象及び軽度の有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤 1 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で高かった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は、大腿骨頚部骨折、腱断裂、パーキンソン病が各 1 例であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。有害事象、重篤な有害事象、軽度及び高度の有害事象は、「中央値未満」の層で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

CCT-002 試験における有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び程度別の有害事象の発現頻度について、「中央値未満」の層における群間の比較では、有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び軽度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で高く、重篤な有害事象及び中等度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、高度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。「中央値以上」の層における群間の比較では、有害事象及び中等度の有害事象ではプラセボ群と比較して本剤各群で高く、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象ではプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高かった。

各群における層間での比較では、本剤 0.5 mg 群の軽度の有害事象、本剤 1 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象、及び本剤各群の有害事象の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で発現頻度が高かった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における重篤な有害事象は狭心症、ストレス心筋症、感染性脊椎炎、挫傷、大腿骨頚部骨折、脱水及びジスキネジアが各 1 例であった。治験薬との因果関係について、狭心症は「多分関連なし」、ジスキネジアは「関連あるかもしれない」、その他は「関連なし」と判定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

本剤 0.5 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象は浮動性めまいが 3 例、悪心及び転倒が各 2 例、ジスキネジア、頭痛及び幻覚が各 1 例であった。治験薬との因果関係について、転倒、頭痛及び幻覚の各 1 例は「関連あるかもしれない」、ジスキネジア及び悪心の各 1 例は「多分関連あり」、その他は「多分関連なし」と判定された。転帰について、転倒の 1 例は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

本剤 1 mg 群の「中央値未満」の層における治験薬投与中止に至った有害事象はジスキネジアの 5 例、幻覚の 4 例並びに胸部不快感、大腿骨頚部骨折、浮動性めまい、頭痛、すくみ現象、幻聴、不眠症、多汗症及び低血圧の各 1 例であった。治験薬との因果関係について、胸部不快感及び大腿骨頚部骨折の各 1 例は「関連なし」、すくみ現象の 1 例は「多分関連なし」、ジスキネジアの 3 例、幻覚の 2 例は「多分関連あり」、その他は「関連あるかもしれない」と判定された。転帰について、不眠症の 1 例は未回復、その他はいずれも軽快又は回復であった。

また、232 試験における母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態における CL/F の低下は体重低下と関連した。解析対象集団の中で最も体重が軽かった 42.3 kg の患者で予想される定常状態における CL/F は 70 kg の患者よりも約 30%低いと推定された（2.7.2.3.2.7）。

以上より、CCT-001 試験及び CCT-002 試験における体重による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001 試験及び CCT-002 試験における本剤各群の「中央値未満」の層の有害事象等の発現頻度が高かったこと及び 232 試験の母集団薬物動態解析においてラサギリンの血中濃度が上昇する可能性があることを踏まえ、添付文書における用法・用量に関連する使用上の注意において、低体重の患者への投与の際には低用量での投与も考慮することと設定した。

（6）小児

18 歳未満に本剤を投与した経験はない。

2.5.4.7 効果の持続及び耐薬性

（1）レボドパ非併用療法

本剤 1 mg を 1 日 1 回 26 週間投与した CCT-001 試験及び 26 週間又は 52 週間投与した OCT-001 試験の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを用いて検討した（2.7.3.5）。

CCT-001 試験の治療期の各評価時点の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 26 週まで低下が持続した。

OCT-001 試験の治療期の各評価時点の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 52 週まで低下が持続した。

（2）レボドパ併用療法

本剤 1 mg を 1 日 1 回 26 週間投与した CCT-002 試験及び 52 週間投与した OCT-002 試験から、1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアを用いて検討した（2.7.3.5）。

CCT-002 試験の治療期における各評価時点の 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の平均値及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、いずれも治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 26 週まで低下が持続した。

OCT-002 試験の治療期における各評価時点の 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の平均値及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、いずれも治療期 6 週から低下がみられ、その後治療期 52 週まで低下が持続した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

安全性評価は、国内でパーキンソン病患者を対象に実施した4試験、海外で健康成人を対象に実施した10試験、パーキンソン病患者を対象に実施した13試験、腎機能障害患者を対象に実施した2試験及び肝機能障害患者を対象に実施した1試験の計30試験に基づき検討した。

上記30試験のうち、本項では、レボドパ非併用療法の安全性として、評価資料である国内で実施した第3相検証試験（CCT-001試験）及びCCT-001試験からの継続投与試験である第3相継続長期投与試験（OCT-001試験）の2試験、参考資料である海外で実施した第3相検証試験（232試験）を主な臨床試験として評価に用いた。OCT-001試験の評価は、原則として、先行試験であるCCT-001試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った。

レボドパ併用療法の安全性として、評価資料である国内で実施した第2/3相検証試験〔CCT-002試験（ブリッジング試験）〕及び第3相長期投与試験（OCT-002試験）の2試験、並びに海外で実施した第3相検証試験〔133試験（ブリッジング対象試験）〕及び第3相検証試験（122試験）の2試験の計4試験を主な臨床試験として評価に用いた。レボドパ非併用療法の安全性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.5.5-1に、レボドパ併用療法の安全性評価に用いた主な臨床試験一覧を表2.5.5-2に示した。

（1）レボドパ非併用療法の安全性評価計画

国内では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験であるCCT-001試験、及びCCT-001試験からの継続投与試験であり本剤1 mgをCCT-001試験に続き26週間投与した非盲検試験であるOCT-001試験に基づき安全性を検討した。

海外では、早期パーキンソン病患者に本剤1 mg又は2 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験である232試験のプラセボ対照期に基づき安全性を検討した。

これらの臨床試験のうち、国内臨床試験であるCCT-001試験及びOCT-001試験は評価資料、海外臨床試験である232試験は参考資料とし、いずれも個々の臨床試験成績から安全性評価を行った。

CCT-001試験及びOCT-001試験の安全性の解析対象は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は、それぞれ「治療期用治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」及び「本剤を少なくとも1回以上投与された被験者」とした。

232試験の安全性の解析対象は、「ITT解析対象集団」とした。「ITT解析対象集団」の定義は「無作為化されたすべての被験者」とした。

（2）レボドパ併用療法の安全性評価計画

国内では、wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤0.5 mg又は1 mgをプラセボを対照に26週間投与した二重盲検試験であるCCT-002試験、レボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤1 mgを52週間投与した非盲検試験であるOCT-002試験に基づき安全性を検討した。

海外では、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 0.5 mg 又は 1 mg をプラセボを対照に 26 週間投与した二重盲検試験である 133 試験、運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者に本剤 1 mg 又はエンタカポンをプラセボを対照に 18 週間投与した二重盲検試験である 122 試験に基づき安全性を検討した。

これらの国内臨床試験及び海外臨床試験はいずれも評価資料とし、個々の臨床試験成績から安全性評価を行った。

CCT-002 試験及び OCT-002 試験の安全性の解析対象は、「安全性データの解析対象集団」とした。「安全性データの解析対象集団」の定義は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」とした。

133 試験及び 122 試験の安全性の解析対象は、「ITT 解析対象集団」とした。「ITT 解析対象集団」の定義は「無作為化されたすべての被験者」とした。

(3) 本剤投与で注意すべき有害事象

本剤投与で注意すべき有害事象として、欧州における本剤の Risk Management Plan（以下、RMP）、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 及び類薬の添付文書を参考に、起立性低血圧、衝動制御障害、セロトニン症候群、悪性黒色腫、高血圧、悪性症候群、ジスキネジア、幻覚、覚醒障害に関連する有害事象、並びに悪心及び嘔吐について検討した。

(4) ブリッジング試験による安全性成績の類似性の検討

安全性に関する海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性は、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、有害事象の発現頻度、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度、程度別の有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現頻度に基づき、それぞれの臨床試験成績を比較することにより検討した。

CCT-002 試験及び 133 試験はいずれもプラセボを対照とし、本剤 0.5 mg 及び 1 mg の有効性の用量反応関係及び安全性を検討している。また、CCT-002 試験及び 133 試験の対象はそれぞれ「wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」及び「運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者」としており類似している。よって、国内及び海外における有効性の用量反応関係及び安全性成績について類似性を検討することが可能と判断し、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た。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ非併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第 3 相	CCT-001 [評価資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg	126 117 （計）243	26 週間	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-6
国内	第 3 相	OCT-001[1] [評価資料]	継続長期投与試験	早期パーキンソン病患者（CCT-001 試験を完了した被験者）	多施設 非盲検	PA[2] AA[2]	95 117 （計）212	26 週間（PA 群）、52 週間（AA 群、CCT-001 試験の投与期間も含む）	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-4
海外	第 3 相	232[3] [参考資料]	検証試験	早期パーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg 本剤 2 mg	138 134 132 （計）404	26 週間	32	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-7

1) OCT-001 試験の評価は、原則として、先行試験である CCT-001 試験とのデータを併合したうえで、本剤投与後のデータに基づいて行った
2) PA 群：先行試験である CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群、AA 群：CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付けられた群
3) 232 試験はプラセボ対照期から安全性を検討

表 2.5.5-2　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧（レボドパ併用療法）

実施地域	相	試験番号 [資料区分]	試験の内容	対象	試験デザイン	群	安全性データの解析対象集団	投与期間	施設数	試験期間（年・月）	報告書の添付場所
国内	第 2/3 相	CCT-002 [評価資料]	検証試験（ブリッジング試験）	Wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	141 133 129 （計）403	26 週間	68	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-3
国内	第 3 相	OCT-002 [評価資料]	長期投与試験	レボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 非盲検	本剤 1 mg	222 （計）222	52 週間	25	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.2-1
海外	第 3 相	133 [評価資料]	検証試験（ブリッジング対象試験）	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 0.5 mg 本剤 1 mg	159 164 149 （計）472	26 週間	57	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-4
海外	第 3 相	122 [評価資料]	検証試験	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者	多施設 二重盲検 ダブルダミー 無作為割付 プラセボ対照 エンタカポン参考対照 並行群間比較試験	プラセボ 本剤 1 mg エンタカポン	229 231 227 （計）687	18 週間	74	[redacted] ～ [redacted]	5.3.5.1-5

2.5.5.2 曝露状況

(1) レボドパ非併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験及び 232 試験）の治験薬の投与期間及び服薬率を以下に示した。投与方法について、CCT-001 試験及び OCT-001 試験は 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与、232 試験は 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与した。

CCT-001 試験では、治療期用治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 157.4 日及び 173.5 日であった。治療期用治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 99.70%及び 99.88%であった（表 2.7.4.1-3）。

OCT-001 試験では、本剤の投与期間の平均値は先行試験である CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群（以下、PA 群）で 169.6 日及び CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付けられた群（以下、AA 群）で 316.5 日であった。本剤の服薬率の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 99.84%及び 99.92%であった（表 2.7.4.1-4）。

232 試験では、治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 98.7%、99.0%及び 98.5%であった（表 2.7.4.1-5）。

(2) レボドパ併用療法

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）の治験薬の投与期間及び服薬率を以下に示した。投与方法について、CCT-002 試験及び OCT-002 試験では 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与、133 試験及び 122 試験では 1 日 1 回朝食 30 分前に経口投与した。

CCT-002 試験では、治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 164.0 日、158.0 日及び 158.0 日であった。治験薬の服薬率の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 100.01%、99.16%及び 99.81%であった（表 2.7.4.1-6）。

133 試験では、治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 169.5 日、169.5 日及び 170.5 日であった（表 2.7.4.1-7）。

122 試験では、治験薬の投与期間の平均値は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 117.3 日、122.0 日及び 119.6 日であった（表 2.7.4.1-8）。

OCT-002 試験では、治験薬の投与期間の平均値は 297.3 日であった。治験薬の服薬率の平均値は 99.93%であった（表 2.7.4.1-9）。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、年齢の平均値は 66.4 歳、性別の割合は男性が 43.9%、女性が 56.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.42 kg であった。いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-10）。

OCT-001 試験では、年齢の平均値は 66.5 歳、性別の割合は男性が 44.8%、女性が 55.2%であった。身長の平均値（以下同様）は 159.0 cm、体重は 57.36 kg であった（表 2.7.4.1-11）。

232 試験では、年齢の平均値は 60.8 歳、性別は男性が 63.61%、女性が 36.39%であった。身長の平均値（以下同様）は 171.7 cm、体重は 78.3 kg であった。いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-12）。

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、年齢の平均値は 66.1 歳、性別の割合は男性が 38.9%、女性が 61.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 156.8 cm、体重は 55.02 kg であった。いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-13）。

133 試験では、年齢の平均値は 63.3 歳、性別の割合は男性が 64.6%、女性が 35.4%であった。身長の平均値（以下同様）は 170.4 cm、体重は 78.3 kg であった。いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-14）。

122 試験では、年齢の平均値は 63.9 歳、性別の割合は男性が 61.9%、女性が 38.1%であった。身長の平均値（以下同様）は 167.5 cm、体重は 72.3 kg であった。いずれの項目も群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-15）。

OCT-002 試験では、年齢の平均値は 68.0 歳、性別の割合は男性が 43.7%、女性が 56.3%であった。身長の平均値（以下同様）は 156.4 cm、体重は 55.86 kg であった（表 2.7.4.1-16）。

2.5.5.4 有害事象

安全性評価に用いた主な臨床試験（CCT-001 試験、OCT-001 試験、232 試験、CCT-002 試験、133 試験、122 試験及び OCT-002 試験）における有害事象の収集期間と基準を 2.7.4.2 に示した。本項では、いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象を「比較的よくみられる有害事象」と定義し、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を「比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象」と定義した。

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 52.4%（66/126 例）及び 62.4%（73/117 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった（表 2.7.4.2-2）。

CCT-001 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-3 に示した。

本剤 1 mg 群で比較的よくみられる有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.5.5-3　比較的よくみられる有害事象（CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
感染症および寄生虫症	30 (23.8)	28 (23.9)
鼻咽頭炎	19 (15.1)	18 (15.4)
傷害、中毒および処置合併症	13 (10.3)	10 (8.5)
転倒	7 (5.6)	6 (5.1)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.e

OCT-001 試験では、有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 53.7%（51/95 例）及び 77.8%（91/117 例）であった（表 2.7.4.2-3）。

OCT-001 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-4 に示した。

比較的よくみられる有害事象は、PA 群で鼻咽頭炎 17.9%（17/95 例）、転倒 6.3%（6/95 例）及び挫傷 5.3%（5/95 例）、並びに AA 群で鼻咽頭炎 26.5%（31/117 例）、転倒 9.4%（11/117 例）、湿疹 7.7%（9/117 例）及び頭痛 6.0%（7/117 例）であった。

表 2.5.5-4　比較的よくみられる有害事象（OCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	PA n=95	AA n=117
感染症および寄生虫症	24 (25.3)	44 (37.6)
鼻咽頭炎	17 (17.9)	31 (26.5)
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.5)	18 (15.4)
転倒	6 (6.3)	11 (9.4)
挫傷	5 (5.3)	5 (4.3)
神経系障害	5 (5.3)	17 (14.5)
頭痛	1 (1.1)	7 (6.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.3)	21 (17.9)
湿疹	2 (2.1)	9 (7.7)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.d

232 試験では、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 79.7%（110/138 例）、81.3%（109/134 例）及び 84.1%（111/132 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-4）。

232 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-5 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる有害事象のうち、関節痛の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 2 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度又は低い結果であった。

表 2.5.5-5　比較的よくみられる有害事象（232 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
胃腸障害	36 (26.1)	27 (20.1)	35 (26.5)
悪心	10 (7.2)	6 (4.5)	9 (6.8)
下痢	5 (3.6)	7 (5.2)	4 (3.0)
便秘	5 (3.6)	3 (2.2)	7 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (18.1)	17 (12.7)	21 (15.9)
疲労	14 (10.1)	4 (3.0)	6 (4.5)
感染症および寄生虫症	35 (25.4)	39 (29.1)	34 (25.8)
鼻咽頭炎	10 (7.2)	8 (6.0)	8 (6.1)
上気道感染	9 (6.5)	7 (5.2)	9 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	27 (19.6)	28 (20.9)	35 (26.5)
背部痛	6 (4.3)	5 (3.7)	8 (6.1)
筋骨格痛	3 (2.2)	8 (6.0)	5 (3.8)
関節痛	2 (1.4)	1 (0.7)	11 (8.3)
神経系障害	38 (27.5)	38 (28.4)	34 (25.8)
頭痛	13 (9.4)	18 (13.4)	15 (11.4)
浮動性めまい	13 (9.4)	9 (6.7)	9 (6.8)
精神障害	18 (13.0)	14 (10.4)	21 (15.9)
うつ病	3 (2.2)	7 (5.2)	5 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.4)	20 (14.9)	8 (6.1)
咳嗽	7 (5.1)	9 (6.7)	4 (3.0)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.1

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 50.4%（71/141 例）、69.9%（93/133 例）及び 73.6%（95/129 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった（表 2.7.4.2-5）。

CCT-002 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-6 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる有害事象のうち、鼻咽頭炎の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高く、転倒及びジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.5.5-6　比較的よくみられる有害事象（CCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
感染症および寄生虫症	23 (16.3)	40 (30.1)	30 (23.3)
鼻咽頭炎	13 (9.2)	24 (18.0)	19 (14.7)
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.6)	19 (14.3)	27 (20.9)
転倒	8 (5.7)	13 (9.8)	17 (13.2)
挫傷	2 (1.4)	8 (6.0)	7 (5.4)
神経系障害	18 (12.8)	21 (15.8)	37 (28.7)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.d

133 試験では、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 87.4%（139/159 例）、90.9%（149/164 例）及び 94.6%（141/149 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-6）。

133 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-7 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる有害事象のうち、ジスキネジア及び平衡障害の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で高く、嘔吐、体重減少、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度又は低い結果であった。

表 2.5.5-7　比較的よくみられる有害事象（133 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
胃腸障害	47 (29.6)	48 (29.3)	44 (29.5)
悪心	13 (8.2)	16 (9.8)	18 (12.1)
便秘	8 (5.0)	6 (3.7)	13 (8.7)
下痢	6 (3.8)	10 (6.1)	7 (4.7)
口内乾燥	5 (3.1)	4 (2.4)	9 (6.0)
嘔吐	2 (1.3)	6 (3.7)	10 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (24.5)	20 (12.2)	27 (18.1)
疲労	15 (9.4)	5 (3.0)	8 (5.4)
感染症および寄生虫症	46 (28.9)	52 (31.7)	48 (32.2)
尿路感染	16 (10.1)	10 (6.1)	15 (10.1)
鼻咽頭炎	9 (5.7)	17 (10.4)	7 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	28 (17.6)	30 (18.3)	34 (22.8)
転倒	13 (8.2)	19 (11.6)	16 (10.7)
臨床検査	21 (13.2)	19 (11.6)	26 (17.4)
体重減少	4 (2.5)	4 (2.4)	14 (9.4)
代謝および栄養障害	6 (3.8)	11 (6.7)	11 (7.4)
食欲減退	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	42 (26.4)	37 (22.6)	38 (25.5)
背部痛	12 (7.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
神経系障害	70 (44.0)	73 (44.5)	76 (51.0)
ジスキネジア	15 (9.4)	29 (17.7)	27 (18.1)
頭痛	15 (9.4)	12 (7.3)	17 (11.4)
浮動性めまい	14 (8.8)	15 (9.1)	13 (8.7)
傾眠	4 (2.5)	7 (4.3)	9 (6.0)
平衡障害	1 (0.6)	10 (6.1)	5 (3.4)
精神障害	30 (18.9)	34 (20.7)	32 (21.5)
不眠症	10 (6.3)	12 (7.3)	9 (6.0)
うつ病	8 (5.0)	2 (1.2)	6 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (11.9)	22 (13.4)	20 (13.4)
呼吸困難	3 (1.9)	9 (5.5)	4 (2.7)
血管障害	9 (5.7)	15 (9.1)	18 (12.1)
起立性低血圧	3 (1.9)	7 (4.3)	11 (7.4)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.1

122 試験では、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 47.2%（108/229 例）、47.2%（109/231 例）及び 55.5%（126/227 例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-7）。

122 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-8 に示した。

本剤 1 mg 群で比較的よくみられる有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.5.5-8　比較的よくみられる有害事象（122 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
胃腸障害	22 (9.6)	26 (11.3)	34 (15.0)
悪心	10 (4.4)	8 (3.5)	13 (5.7)
神経系障害	33 (14.4)	34 (14.7)	36 (15.9)
ジスキネジア	9 (3.9)	12 (5.2)	14 (6.2)
腎および尿路障害	6 (2.6)	8 (3.5)	19 (8.4)
着色尿			14 (6.2)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.1

OCT-002 試験では、有害事象の発現頻度は、83.3%（185/222 例）であった（表 2.7.4.2-8）。

OCT-002 試験の比較的よくみられる有害事象を表 2.5.5-9 に示した。

比較的よくみられる有害事象は、転倒 16.7%（37/222 例）、鼻咽頭炎 14.0%（31/222 例）、ジスキネジア 10.8%（24/222 例）、挫傷 8.6%（19/222 例）及び起立性低血圧 5.4%（12/222 例）であった。

表 2.5.5-9　比較的よくみられる有害事象（OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
感染症および寄生虫症	63 (28.4)
鼻咽頭炎	31 (14.0)
傷害、中毒および処置合併症	58 (26.1)
転倒	37 (16.7)
挫傷	19 (8.6)
神経系障害	54 (24.3)
ジスキネジア	24 (10.8)
血管障害	22 (9.9)
起立性低血圧	12 (5.4)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.d

2.5.5.4.2 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 27.8%（35/126 例）及び 39.3%（46/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった（表 2.7.4.2-9）。

CCT-001 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-10 に示した。

本剤 1 mg 群で比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.5.5-10　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象
（CCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=126	本剤 1 mg n=117
感染症および寄生虫症	5 (4.0)	12 (10.3)
鼻咽頭炎	3 (2.4)	5 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	9 (7.7)
湿疹	2 (1.6)	5 (4.3)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-6）表 12.f

OCT-001 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 24.2%（23/95 例）及び 49.6%（58/117 例）であった（表 2.7.4.2-10）。

OCT-001 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-11 に示した。

比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で鼻咽頭炎 6.8%（8/117 例）、頭痛 5.1%（6/117 例）及び湿疹 4.3%（5/117 例）であった。

表 2.5.5-11　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象
（OCT-001 試験）

器官別大分類 基本語	PA n=95	AA n=117
感染症および寄生虫症	6 (6.3)	18 (15.4)
鼻咽頭炎	2 (2.1)	8 (6.8)
神経系障害	3 (3.2)	11 (9.4)
頭痛	1 (1.1)	6 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	12 (10.3)
湿疹		5 (4.3)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-4）表 12.e

232 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 40.6%（56/138 例）、41.0%（55/134 例）及び 43.9%（58/132 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-11）。

232 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-12 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.5.5-12　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（232 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		1 mg	2 mg
	n=138	n=134	n=132
胃腸障害	22 (15.9)	12 (9.0)	23 (17.4)
悪心	8 (5.8)	4 (3.0)	7 (5.3)
便秘	3 (2.2)	2 (1.5)	6 (4.5)
口内乾燥	3 (2.2)		4 (3.0)
上腹部痛		2 (1.5)	4 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (9.4)	10 (7.5)	7 (5.3)
疲労	6 (4.3)	3 (2.2)	2 (1.5)
末梢性浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (3.0)
神経系障害	25 (18.1)	23 (17.2)	20 (15.2)
頭痛	8 (5.8)	11 (8.2)	8 (6.1)
浮動性めまい	10 (7.2)	5 (3.7)	6 (4.5)
精神障害	4 (2.9)	11 (8.2)	14 (10.6)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.5)	4 (3.0)
うつ病		4 (3.0)	1 (0.8)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.3.1.4

（2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 32.6%（46/141 例）、44.4%（59/133 例）及び 51.2%（66/129 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった（表 2.7.4.2-12）。

CCT-002 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-13 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象のうち、ジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.5.5-13　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象
（CCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=141	n=133	n=129
胃腸障害	10 (7.1)	9 (6.8)	12 (9.3)
悪心	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
感染症および寄生虫症	8 (5.7)	9 (6.8)	8 (6.2)
鼻咽頭炎	2 (1.4)	4 (3.0)	5 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.8)	4 (3.0)	4 (3.1)
転倒		4 (3.0)	3 (2.3)
神経系障害	15 (10.6)	17 (12.8)	33 (25.6)
ジスキネジア	10 (7.1)	11 (8.3)	21 (16.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.3)
頭痛		2 (1.5)	4 (3.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (3.1)
精神障害	5 (3.5)	10 (7.5)	9 (7.0)
幻覚	1 (0.7)	5 (3.8)	4 (3.1)

有害事象名：MedDRA/J ver. [redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.1-3）表 12.e

133 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 61.0%（97/159 例）、68.9%（113/164 例）及び 73.8%（110/149 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高く、本剤 0.5 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-13）。

133 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-14 に示した。

本剤のいずれかの群で比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度のうち、ジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高く、体重減少がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

表 2.5.5-14　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（133 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ	本剤	
		0.5 mg	1 mg
	n=159	n=164	n=149
胃腸障害	30 (18.9)	30 (18.3)	34 (22.8)
悪心	11 (6.9)	12 (7.3)	17 (11.4)
下痢	4 (2.5)	9 (5.5)	5 (3.4)
便秘	6 (3.8)	4 (2.4)	7 (4.7)
口内乾燥	5 (3.1)	2 (1.2)	7 (4.7)
嘔吐	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (5.4)
腹痛			6 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (16.4)	14 (8.5)	14 (9.4)
疲労	11 (6.9)	4 (2.4)	6 (4.0)
感染症および寄生虫症	10 (6.3)	6 (3.7)	12 (8.1)
尿路感染	7 (4.4)	1 (0.6)	6 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.4)	12 (7.3)	6 (4.0)
転倒	5 (3.1)	12 (7.3)	6 (4.0)
臨床検査	8 (5.0)	13 (7.9)	17 (11.4)
体重減少	2 (1.3)	3 (1.8)	11 (7.4)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	4 (2.4)	8 (5.4)
食欲減退	1 (0.6)	2 (1.2)	7 (4.7)
神経系障害	56 (35.2)	64 (39.0)	60 (40.3)
ジスキネジア	15 (9.4)	28 (17.1)	27 (18.1)
浮動性めまい	13 (8.2)	12 (7.3)	11 (7.4)
頭痛	9 (5.7)	10 (6.1)	13 (8.7)
傾眠	4 (2.5)	6 (3.7)	8 (5.4)
平衡障害	1 (0.6)	6 (3.7)	4 (2.7)
精神障害	21 (13.2)	26 (15.9)	25 (16.8)
不眠症	6 (3.8)	10 (6.1)	7 (4.7)
幻覚	4 (2.5)	6 (3.7)	5 (3.4)
うつ病	5 (3.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	11 (6.7)	10 (6.7)
呼吸困難	2 (1.3)	6 (3.7)	3 (2.0)
血管障害	7 (4.4)	9 (5.5)	14 (9.4)
起立性低血圧	3 (1.9)	7 (4.3)	10 (6.7)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.1.1.4

122 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 33.2%（76/229 例）、32.9%（76/231 例）及び 41.9%（95/227 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-14）。

122 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-15 に示した。

本剤 1 mg 群で比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.5.5-15　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（122 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ n=229	本剤 1 mg n=231	エンタカポン n=227
胃腸障害	19 (8.3)	20 (8.7)	28 (12.3)
悪心	9 (3.9)	7 (3.0)	11 (4.8)
下痢	7 (3.1)	2 (0.9)	6 (2.6)
神経系障害	30 (13.1)	27 (11.7)	27 (11.9)
ジスキネジア	9 (3.9)	12 (5.2)	14 (6.2)
頭痛	7 (3.1)	2 (0.9)	2 (0.9)
精神障害	17 (7.4)	13 (5.6)	19 (8.4)
幻覚	1 (0.4)	3 (1.3)	7 (3.1)
腎および尿路障害	3 (1.3)	3 (1.3)	16 (7.0)
着色尿			14 (6.2)

有害事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.3-1）Table2.2.1.4

OCT-002 試験では、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、63.1%（140/222 例）であった（表 2.7.4.2-15）。

OCT-002 試験の比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象を表 2.5.5-16 に示した。

比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、ジスキネジア 10.8%（24/222 例）、転倒 8.6%（19/222 例）、起立性低血圧 5.4%（12/222 例）、食欲減退 4.1%（9/222 例）、並びに幻覚及び高血圧が各 3.2%（7/222 例）であった。

表 2.5.5-16　比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象（OCT-002 試験）

器官別大分類 基本語	本剤 1 mg n=222
傷害、中毒および処置合併症	26 (11.7)
転倒	19 (8.6)
代謝および栄養障害	15 (6.8)
食欲減退	9 (4.1)
神経系障害	49 (22.1)
ジスキネジア	24 (10.8)
精神障害	21 (9.5)
幻覚	7 (3.2)
血管障害	18 (8.1)
起立性低血圧	12 (5.4)
高血圧	7 (3.2)

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]
例数 (%)
添付資料番号（5.3.5.2-1）表 12.e

2.5.5.4.3 有害事象の程度別発現頻度

(1) レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 41.3%（52/126 例）及び 49.6%（58/117 例）であった。軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 8.7%（11/126 例）及び 11.1%（13/117 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 2.4%（3/126 例）及び 1.7%（2/117 例）であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-16）。

OCT-001 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 44.2%（42/95 例）及び 58.1%（68/117 例）であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 8.4%（8/95 例）及び 17.9%（21/117 例）であった。

高度の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 1.7%（2/117 例）であった（表 2.7.4.2-17）。

232 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 34.1%（47/138 例）、38.1%（51/134 例）及び 39.4%（52/132 例）であった。軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 39.1%（54/138 例）、36.6%（49/134 例）及び 34.8%（46/132 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 6.5%（9/138 例）、6.7%（9/134 例）及び 9.8%（13/132 例）であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-18）。

(2) レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 39.0%（55/141 例）、48.9%（65/133 例）及び 48.1%（62/129 例）であった。軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.5%（12/141 例）、19.5%（26/133 例）及び 23.3%（30/129 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%（4/141 例）、1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-19）。

133 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 30.2%（48/159 例）、24.4%（40/164 例）及び 34.2%（51/149 例）であった。軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 44.0%（70/159 例）、51.2%（84/164 例）及び 43.6%（65/149 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 13.2%（21/159 例）、15.2%（25/164 例）及び 16.8%（25/149 例）であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった（表 2.7.4.2-20）。

122 試験では、軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 19.2%（44/229 例）、21.2%（49/231 例）及び 28.6%（65/227 例）であった。軽度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 24.0%（55/229 例）、21.6%（50/231 例）及び 20.3%（46/227 例）であった。中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 3.9%（9/229 例）、4.3%（10/231 例）及び 6.6%（15/227 例）であった。高度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった（表 2.7.4.2-21）。

OCT-002 試験では、軽度、中等度及び高度の有害事象の発現頻度は、それぞれ 48.6%（108/222 例）、29.3%（65/222 例）及び 5.4%（12/222 例）であった（表 2.7.4.2-22）。

2.5.5.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象

（1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、死亡例はプラセボ群で 1 例であった。プラセボ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted] は、62 歳の男性で、投与 67 日後に自殺既遂のため死亡した。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された（表 2.7.4.2-51）。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 3.4%（4/117 例）であった（表 2.7.4.2-55）。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 6.3%（8/126 例）及び 2.6%（3/117 例）であった（表 2.7.4.2-62）。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

OCT-001 試験では、死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 4.2%（4/95 例）及び 5.1%（6/117 例）であった（表 2.7.4.2-56）。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 5.1%（6/117 例）であった（表 2.7.4.2-63）。

232 試験では、死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 2.9%(4/138 例)、4.5%(6/134 例)及び 6.8%(9/132 例)であった(表 2.7.4.2-57)。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 1.4%(2/138 例)、4.5%(6/134 例)及び 2.3%(3/132 例)であった(表 2.7.4.2-64)。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

(2) レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、死亡例はプラセボ群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 1 例であった。プラセボ群の 1 例(被験者識別コード:[redacted] は、70 歳の女性で、投与 156 日後に頭蓋内出血を発症し、その日に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された。本剤 1 mg 群の 1 例(被験者識別コード:[redacted] は、69 歳の男性で、投与 48 日後に、低酸素性虚血性脳症を発症し、発症 119 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された(表 2.7.4.2-52)。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 2.8%(4/141 例)、7.5%(10/133 例)及び 7.8%(10/129 例)であった(表 2.7.4.2-58)。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であったが、本剤 1 mg 群で高かった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.4%(9/141 例)、13.5%(18/133 例)及び 15.5%(20/129 例)であった(表 2.7.4.2-65)。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

133 試験では、死亡例は本剤 0.5 mg 群で 1 例及び本剤 1 mg 群で 1 例であった。本剤 0.5 mg 群の 1 例(被験者識別コード:[redacted] は、77 歳の男性で、投与 181 日後に肺炎を発症し、投与 205 日後に心停止のため死亡した。肺炎及び心停止の治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。本剤 1 mg 群の 1 例(被験者識別コード:[redacted] は、73 歳の男性で、投与 100 日後に脳幹卒中を発症し、発症 12 日後に死亡が確認された。治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判定された(表 2.7.4.2-53)。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 8.8%(14/159 例)、12.8%(21/164 例)及び 12.1%(18/149 例)であった(表 2.7.4.2-59)。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 6.9%(11/159 例)、11.6%(19/164 例)及び 9.4%(14/149 例)であった(表 2.7.4.2-66)。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

122 試験では、死亡例はプラセボ群で 4 例、本剤 1 mg 群で 2 例及びエンタカポン群で 3 例であった。プラセボ群の 4 例(被験者識別コード:[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] は、自

殺既遂、脳血管不全及び肺炎、呼吸困難及び突然死、並びに大動脈解離であった。治験薬との因果関係は、突然死が「多分関連なし」、その他はいずれも「関連なし」と判定された。本剤 1 mg 群の 2 例（被験者識別コード：[redacted]及び[redacted] は、肺塞栓症及び気管支吸引であった。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。エンタカポン群の 3 例（被験者識別コード：[redacted]、[redacted]及び[redacted] は、肺塞栓症、肺炎及び死亡であった。治験薬との因果関係は、死亡が「多分関連なし」、その他はいずれも「関連なし」と判定された（表 2.7.4.2-54）。

重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 7.4%（17/229 例）、5.2%（12/231 例）及び 5.3%（12/227 例）であった（表 2.7.4.2-60）。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 7.0%（16/229 例）、3.5%（8/231 例）及び 8.4%（19/227 例）であった（表 2.7.4.2-67）。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

OCT-002 試験では死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は、17.6%（39/222 例）であった（表 2.7.4.2-61）。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、21.2%（47/222 例）であった（表 2.7.4.2-68）。

2.5.5.4.5 本剤投与で注意すべき有害事象

本剤投与で注意すべき有害事象として、欧州における本剤の RMP、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 及び類薬の添付文書を参考に、起立性低血圧、衝動制御障害、セロトニン症候群、悪性黒色腫、高血圧、悪性症候群、ジスキネジア、幻覚、覚醒障害に関連する有害事象、並びに悪心及び嘔吐について検討した。

（1）起立性低血圧

欧州における本剤の RMP では、起立性低血圧を重要な特定されたリスクとしている[44]。そこで、欧州における本剤の RMP を参考に、起立性低血圧に関連する有害事象として、「起立性低血圧」、「低血圧」、「血圧低下」及び「血圧変動」の有害事象名（基本語）から検討した。

1）レボドパ非併用療法

CCT-001 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.9%（1/117 例）であった（表 2.7.4.2-76）。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-001 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、PA 群ではみられず、AA 群で 0.9%（1/117 例）であった（表 2.7.4.2-77）。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

232 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ 3.6%（5/138 例）、0.7%（1/134 例）及び 2.3%（3/132 例）であった（表 2.7.4.2-78）。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。低血圧の発現頻度は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群ではみられず、プラセボ群の 0.7%（1/138 例）であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

2）レボドパ併用療法

CCT-002 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.5%（2/133 例）及び 2.3%（3/129 例）であった。（表 2.7.4.2-79）。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 1.6%（2/129 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

血圧低下の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではみられず、本剤 0.5 mg 群の 0.8%（1/133 例）であった。血圧低下の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

血圧変動の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.8%（1/129 例）であった。血圧変動の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

133 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 1.9%（3/159 例）、4.3%（7/164 例）及び 7.4%（11/149 例）であった（表 2.7.4.2-80）。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 0.6%（1/159 例）、1.8%（3/164 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

122 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群ではみられず、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 1.7%（4/231 例）及び 1.8%（4/227 例）であった（表 2.7.4.2-81）。起立性低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

低血圧の発現頻度は、プラセボ群、本剤 1 mg 群及びエンタカポン群でそれぞれ 2.6%（6/229 例）、3.0%（7/231 例）及び 1.3%（3/227 例）であった。低血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

血圧変動の発現頻度は、プラセボ群及びエンタカポン群ではみられず、本剤 1 mg 群の 0.9%（2/231 例）であった。血圧変動の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

その他の起立性低血圧に関連する有害事象はみられなかった。

OCT-002 試験では、起立性低血圧の発現頻度は、5.4%（12/222 例）であった（表 2.7.4.2-82）。