

## 審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オンジェンティス錠25 mg  
[一 般 名] オピカポン  
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 27 日

### [審 議 結 果]

令和 2 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

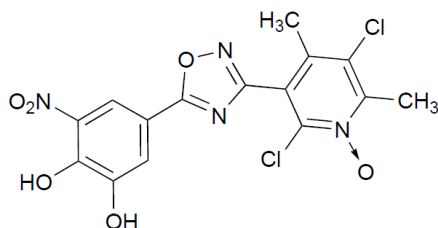
令和2年5月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] オンジェンティス錠 25 mg  
[一般名] オピカポン  
[申請者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成31年2月27日  
[剤形・含量] 1錠中にオピカポン 25 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{15}H_{10}Cl_2N_4O_6$

分子量： 413.17

化学名：

(日本名) 2,5-ジクロロ-3-[5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-4,6-ジメチルピリジン N-オキシド

(英名) 2,5-Dichloro-3-[5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-dimethylpyridine N-oxide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のレボドパ・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) の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

本剤は、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併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和元年9月19日

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

## 申請品目

- [販売名] オンジェンティス錠 25 mg  
[一般名] オピカポン  
[申請者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成31年2月27日  
[剤形・含量] 1錠中にオピカポン 25 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

レボドパ含有製剤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

## [申請時の用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。

なお、本剤はレボドパ含有製剤の投与前後 1 時間以上あけて経口投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	56

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ポルトガルの BIAL-Portela & C<sup>a</sup>., S.A.社により創製された、長時間作用型の末梢 COMT 阻害薬である。本薬は、レボドパの代謝酵素である COMT を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させ、血漿中レボドパの脳内移行を効率化することで PD 患者における症状の日内変動（wearing-off 現象）を改善することが期待される。本邦で既承認の COMT 阻害薬であるエンタカポンは、COMT 阻害作用の持続時間が短く、レボドパ/DCI 配合剤の投与に合わせて 1 日複数回投与する必要があるため、1 日 1 回投与が可能な本薬が開発された。

海外では本薬は、2016 年に欧州で、レボドパ/DCI 配合剤で症状が安定しない、運動症状の日内変動が認められる成人 PD 患者における補助療法として承認され、2019 年 6 月現在、32 の国又は地域で承認されている。なお、米国では 2019 年 4 月に承認申請され、審査中である。

本邦では、申請者により 20 年 から開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「レボドパ含有製剤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」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は黄色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、吸湿性、固有溶解速度、融点及び旋光度について検討されている。原薬には、6 種類の結晶形（A～F）が認められているが、実生産における製造方法では A 形晶が恒常的に製造される。

原薬の化学構造は、元素分析、UV/VIS、IR、MS 及び NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として により合成される。

重要工程として、 が設定されている。また、重要中間体として、 及び 並びに 及び が管理されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、粉末 X 線回折）、純度試験 [類縁物質、 （以上、HPLC）、残留溶媒（GC）]、水分、強熱残分、粒子径、純度及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

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

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 各3ロット	30℃	65%RH	二重のポリエチレン袋 +HDPE ドラム <sup>a</sup>	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		24 カ月
					6 カ月

a：遮光性を有する

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインも踏まえ、二重のポリエチレン袋に入れ、これを HDPE ドラムに充填し遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、  
原薬の長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 25 mg を含有するフィルムコーティング錠<sup>1)</sup> である。製剤には、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄及びマクロゴール 6000 が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、  
、  
、  
、混合、打錠、フィルムコーティング成分混合、フィルムコーティング及び包装・表示工程（PTP 包装品及びボトル包装品）により製造される。また、重要工程として  
工程が設定され、  
工程、  
工程及び  
工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法等に基づく CPP の特定

表 2：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS、HPLC）、純度試験[類縁物質（HPLC）]、製剤均一性（HPLC）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

<sup>1)</sup> 審査の過程で、医療安全上の理由から、割線を付した錠剤から割線のない錠剤へ変更された。

表 3：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25°C	60%RH	PTP <sup>a</sup> 、HDPE ボトル <sup>b</sup>	24 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

a： ██████████ フィルム/アルミニウム

b： HDPE ボトル+PE 緩衝材+PP キャップ

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ( ██████████ フィルム /アルミニウム) 包装、又は HDPE ボトルに PE 緩衝材とともに充填し PP キャップで施栓して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ████████ カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 ヒト COMT に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

遺伝子組換え大腸菌に産生させたヒト S-COMT の溶液に本薬 (30、60 又は 100 nmol/L) 又は溶媒 (0.1% DMSO) を添加し、0~180 分後にアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 10 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で定量した。その結果、本薬は濃度依存的に S-COMT を阻害し、前処置時間の違いにより本薬の S-COMT 阻害作用に大きな差はみられなかった。

遺伝子組換え大腸菌に産生させたヒト S-COMT の溶液に本薬 (50 µmol/L) を添加し、37°C で 0~120 分間インキュベーションしたときの生成物を LC/MS で定量した。その結果、本薬の 3-O-メチル化体の BIA 9-1100 及び 4-O-メチル化体の BIA 9-1104 が生成しており、時間依存的に生成量が増加した。

遺伝子組換え大腸菌に産生させたヒト S-COMT の溶液 (5~40 µg/mL) に本薬 (60、100 又は 140 nmol/L) 又は溶媒 (0.03% DMSO) を添加し、5 分後にアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 10 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で測定し、Ackermann-Potter プロットを作成した。その結果、本薬はヒト S-COMT に対して tight-binding 様式の阻害作用 (Nat Chem Biol 2015; 11: 416-20) を示し、 $K_i$  は 0.02 nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 ラット COMT に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2)

雄性ラットの肝臓から調製した S-COMT の溶液に本薬 (75、150、225 又は 300 nmol/L) 又は溶媒 (0.03% DMSO) を添加し、5 分後にアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 5 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で測定し、Ackermann-Potter プロットを作成した。その結果、本薬はラット S-COMT に対して tight-binding 様式の阻害作用を示し、 $K_i$  は 0.2 nmol/L であった。

##### 3.1.1.3 代謝物のラット COMT に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2、9)

雄性ラットの肝臓から調製した S-COMT の溶液に本薬、本薬の代謝物である BIA 9-1079、BIA 9-1100、BIA 9-1104 (各 3~3000 nmol/L) 又は BIA 9-1103 (10~3000 nmol/L) を添加し、20 分後にアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 5 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-

ED で測定した。その結果、本薬、BIA 9-1079 及び BIA 9-1104 の S-COMT に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 224、429 及び 128 nmol/L であり、BIA 9-1103 及び BIA 9-1100 に S-COMT 阻害作用は認められなかった。

### 3.1.2 *In vivo* 試験

#### 3.1.2.1 正常動物における末梢及び中枢 COMT 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2、3、6)

雄性ラット (4~12 例/群) に本薬 (0.03~3 mg/kg)、エンタカポン (0.3~30 mg/kg) 又は溶媒 (0.05% CMC) を単回経口投与し、投与 3 時間後に単離した肝臓のホモジネートにアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 5 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で測定した。その結果、本薬及びエンタカポンは用量依存的に肝臓の COMT 活性を阻害し、ED<sub>50</sub> はそれぞれ 0.9 及び 7.5 mg/kg であった。

雄性ラット (3~8 例/群) に本薬 (3 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.5% CMC) を 5 日間反復経口投与し、最終投与 3 時間後、又は 1、2、3 若しくは 7 日後に単離した肝臓のホモジネート又は赤血球を溶血させた上清にアドレナリン (1000 µmol/L) を添加して 37°C で 5 分間インキュベーションした後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で測定した。その結果、本薬最終投与 3 時間後の肝臓及び赤血球の COMT 活性の阻害率はそれぞれ 84 及び 47% であった。本薬最終投与 1 日後の肝臓の COMT 活性の阻害率は 61% であり、7 日後の肝臓の COMT 活性は対照群と同程度であった。本薬最終投与 1 日後の赤血球の COMT 活性は、対照群と同程度であった。

雄性ラット (4 例/群) に本薬 (3 又は 30 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.5% CMC) を 5 日間反復経口投与し、最終投与 3 時間後に単離した肝臓の COMT の mRNA 発現量を定量 PCR 法で、S-COMT 及び MB-COMT のタンパク量をウェスタンブロット法で測定した。その結果、肝臓の COMT の mRNA 発現量、S-COMT 及び MB-COMT のタンパク量は、本薬群と対照群と同程度であった。

雌性カニクイザル (3 例/群) に本薬 (1、10 又は 100 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.2% HPMC) を 14 日間反復経口投与し、初回投与 1、2、4、24 時間後及び最終投与 24 時間後の静脈血を採取し、溶血させた赤血球の上清にメチル基受容基質である Protocatechuic acid (160 µmol/L) 及びメチル基供与基質である SAM (<sup>14</sup>C-標識及び非標識体の総濃度として 192.81~194.18 µmol/L) を添加して 37°C で 2 時間インキュベーションした後、反応生成物濃度を液体シンチレーションカウンターで測定した。溶媒投与群を含む計 4 群の 4 期クロスオーバー法で実施した。その結果、初回投与 24 時間後までの赤血球の COMT 活性の最大阻害率は、本薬 1、10 及び 100 mg/kg/日 でそれぞれ 13、76 及び 93% であり、赤血球の COMT 活性の AUEC<sub>0-24h</sub> は、本薬 10 mg/kg/日以上 の群で対照群と比較して有意に小さかった。最終投与 24 時間後の赤血球の COMT 活性の阻害率は、本薬 10 mg/kg/日以上 の群で対照群と比較して有意に大きかった。

雄性ラット (4~12 例/群) に本薬 (3 mg/kg)、エンタカポン (3 mg/kg) 又は溶媒 (0.5% CMC) を単回経口投与し、本薬群については投与 0.25~48 時間後に肝臓、腎臓及び赤血球を、投与 0.5~9 時間後に脳を単離し、エンタカポン群については投与 0.5~24 時間後に肝臓及び脳を単離した。単離した肝臓、腎臓及び脳をホモジネート並びに赤血球を溶血させた上清にアドレナリン (肝臓、腎臓及び赤血球の場合は 1000 µmol/L、脳の場合は 100 µmol/L) を添加して 37°C でインキュベーション (肝臓及び腎臓の場合は 5 分、脳の場合は 15 分、赤血球の場合は 10 分) した後、生成したメタネフリンを HPLC-ED で測定した。その結果、本薬投与 8 時間後まで肝臓及び腎臓の COMT 活性が対照群と比較して 79% 以上阻害され、投与 48 時間後の肝臓及び腎臓の COMT 活性の阻害率はそれぞれ 14 及び 30% であった。赤血球の COMT 活性は肝臓及び腎臓と同様の時間推移を示した。エンタカポン投与 1 時間後まで肝臓の COMT 活



性が対照群と比較して 68%以上阻害され、投与 6 時間後までに阻害作用が消失した。本薬及びエンタカポンは、脳の COMT 活性を阻害しなかった。

### 3.1.2.2 ラットの血漿中レボドパ濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雄性ラット (6~8 例/群) にレボドパ (12 mg/kg/日) 及びベンセラジド (3 mg/kg/日) を 3 日間反復経口投与し、2 日目のレボドパ及びベンセラジド投与 2 時間前に本薬 (3 mg/kg) を、1 及び 3 日目に溶媒 (0.5% CMC) を経口投与した。各日のレボドパ及びベンセラジド投与 40 分前から 380 分後まで 20 分間隔で透析液を採取し、血漿中レボドパ及び 3-OMD 濃度を HPLC-ED で測定した。その結果、血漿中レボドパの AUC は、1 日目と比較して 2 日目で 1.9 倍、3 日目で 1.3 倍であった。血漿中 3-OMD の AUC は、1 日目と比較して 2 日目で 17%、3 日目で 63%であった。血漿中レボドパの  $C_{max}$  は、1 日目と比較して 2 日目で 1.5 倍、3 日目で 1.4 倍であった。

### 3.1.2.3 ラットの脳内レボドパ濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雄性ラット (4~11 例/群) に本薬 (3 mg/kg) 又は溶媒 (0.5% CMC) を経口投与し、1、2、7、12 又は 24 時間後に脳を単離し、脳内のレボドパ、3-OMD、DOPAC、ドパミン及び HVA 濃度を HPLC-ED で測定した。脳の単離 1 時間前に、全例にレボドパ (12 mg/kg/日) 及びベンセラジド (3 mg/kg/日) を経口投与した。その結果、脳内レボドパ濃度は、本薬群で対照群と比較して投与後 7 時間以降で有意に大きく、12 時間後に最大の 3.1 倍となった。脳内 3-OMD 濃度は、本薬群で対照群と比較して投与後 2 時間以降で有意に小さかった。脳内 DOPAC、ドパミン及び HVA 濃度は、本薬群で対照群と比較してそれぞれ投与後 7 時間以降、12 時間以降及び 7~12 時間で有意に大きかった。

### 3.1.2.4 サルのレボドパ代謝に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

雌雄カニクイザル (3~4 例/群) に本薬 (100 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.2% HPMC) を 14 日間反復経口投与、最終投与 23 時間後にレボドパ (12 mg/kg/日) 及びベンセラジド (3 mg/kg/日) を経口投与し、レボドパ及びベンセラジド投与前から投与後 360 分まで経時的に静脈血並びに背側線条体、黒質及び前頭前皮質から透析液を採取し、レボドパ、3-OMD、DOPAC 及び HVA 濃度を HPLC-ED で測定した。その結果、本薬群の血漿中レボドパ濃度の  $AUC_{0-6h}$  は対照群と比較して有意に大きく、2.0 倍であった。本薬群の線条体中レボドパ濃度の  $AUC_{0-6h}$  は対照群と比較して 1.7 倍であったが、有意差はなかった。血漿及び線条体中の 3-OMD 濃度の  $AUC_{0-6h}$  は対照群と比較して小さかった。線条体中の DOPAC 及び HVA 濃度の  $AUC_{0-6h}$  は、本薬群と対照群で同程度であった。黒質及び前頭前皮質中のレボドパ濃度の  $AUC_{0-6h}$  は本薬群で対照群と比較して大きく、3-OMD 濃度の  $AUC_{0-6h}$  は本薬群で対照群と比較して小さかった。

### 3.1.2.5 サル PD モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-8)

雌性カニクイザル (25 例) に、PRMRS の評価により PD 様症状を呈するまで MPTP (0.2 mg/kg/日) を連日静脈内投与 (最大 14 日間) し、発症から 4 週間以上症状が持続した 10 例に本薬 (100 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.2% HPMC) を 14 又は 15 日間反復経口投与、15 又は 16 日目から 5 日間は本薬 (100 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.2% HPMC) と併用してレボドパ (6、9、12、18 又は 24 mg/kg/日) 及びベンセラジド (1.5、2.25、3、4.5 又は 6 mg/kg/日) を 5 段階で経口漸増投与し、PPMRS (単独投与時 1 日 1 回、併用投与時各投与 1、2、3、4 及び 6 時間後) 及び飼育ケージ内での自発運動量 (単独投与時 1~3、7~10 及び 14~15 日目に各 1 回、併用投与時各投与 1、2、3、4 及び 6 時間後) を評価した。本薬群及び対照群

の 2 期クロスオーバー法で実施した。その結果、単独投与時の PPMRS 及び自発運動量に本薬群と対照群で有意差はなかった。併用投与時の PPMRS は、本薬群及び対照群でレボドパ及びベンセラジドの用量依存的に低下し、レボドパ 18 mg/kg/日及びベンセラジド 4.5 mg/kg/日以上において本薬群で対照群と比較して有意に小さかった。併用投与時の自発運動量は、本薬群及び対照群でレボドパ及びベンセラジドの用量依存的に上昇し、レボドパ 18 mg/kg/日及びベンセラジド 4.5 mg/kg/日以上において本薬群で対照群と比較して有意に大きかった。

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 各分子標的に対する結合阻害作用（CTD 4.2.1.2-1（参考資料）、4.2.1.2-2（参考資料））

各種受容体、輸送体及び酵素（計 113 種類）に対する本薬（10 µmol/L）及び BIA 9-1103（10 µmol/L）の結合親和性を検討し、ベースラインと比較して本薬又は BIA 9-1103 により約 50%以上阻害された酵素について 0.03~100 µmol/L で阻害活性を評価した。その結果、本薬は PP2A 及び ZAP70 の基質への結合をそれぞれ 77 及び 49%阻害し、TSPO へのリガンド結合を 82%阻害した。PP2A 及び ZAP70 の酵素活性に対する本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 45 及び 17 µmol/L であった。BIA 9-1103 は PDE5A1 の基質への結合を 55%阻害し、TSPO へのリガンド結合を 88%阻害した。PDE5A1 の酵素活性に対する BIA 9-1103 の IC<sub>50</sub> は 63 µmol/L であった。これら以外に本薬（10 µmol/L）又は BIA 9-1103（10 µmol/L）で 50%以上阻害された受容体、輸送体及び酵素はなかった。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 4 のとおりであった。

表 4：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar ラット (雄 1 群 4 例)	Irwin 法	0、30、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	30 mg/kg 興奮	4.2.1.3-1
					300 mg/kg 以上 鎮静、頭部攣縮、排便、下痢 1000 mg/kg 散瞳、鼻出血、呼吸数減少	
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞 (各 3 標本)	hERG 電流	0、3、10、30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	30、100 µmol/L で 12.7 及び 25.9%の hERG 電流を抑制 IC <sub>50</sub> 値=388.9 µmol/L	4.2.1.3-2
			BIA 9-1103 0、1、3、10、30 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-9
	ビーグルイヌ摘出 心筋 (各 6 標本)	活動電位振幅、静 止膜電位、脱分極 最大速度、APD 30、 APD 60、APD 90、 APT (APD 90 - APD 60)、逆頻度 依存性	0、0.1、1、10 µg/mL	<i>in vitro</i>	10 µg/mL APD 90 延長、APT 延長	4.2.1.3-3
			BIA 9-1103 0、1、3、10 µg/mL	<i>in vitro</i>	1 µg/mL 静止膜電位低下 10 µg/mL APD 60、APD 90 短縮	4.2.1.3-4
ビーグルイヌ摘出 心筋 (各 6 標本)	活動電位振幅、静 止膜電位、脱分極 最大速度、APD 30、 APD 60、APD 90、 APT (APD 90 - APD 60)、逆頻度 依存性	0、1、3、10 µg/mL	<i>in vitro</i>	10 µg/mL APD 60、APD 90 延長	4.2.1.3- 10	

心血管系	ビーグルイヌ (雄1群4例)	血圧、心拍数、心電 図(テレメトリー 法)	0、60、200、600 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸系	Wistar ラット (雄1群8例)	プレチスモグラフ 法	0、30、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	300 mg/kg 以上 呼吸数減少、吸気時間延長、呼 気時間延長、弛緩時間延長	4.2.1.3-6
腎/ 泌尿 器系	Wistar ラット (雄1群12例)	尿量、尿 pH、尿中 クレアチニン、尿 中ナトリウム、尿 中カリウム	0、30、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-7
胃腸 管系	Wistar ラット (雄1群8例)	消化管輸送	0、30、300、1000 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-8

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。本薬は *in vitro* 試験においてヒト及びラット COMT を阻害し、 $K_i$  はそれぞれ 0.02 及び 0.2 nmol/L であった。また、本薬は *in vivo* 試験において脳 COMT を阻害せずに、ラット肝臓、腎臓及び赤血球 COMT、並びにサル赤血球 COMT を阻害した。本薬はレボドパ及びベンセラジドとの併用投与により、正常動物において血漿中及び脳内レボドパ濃度を増加させ、サル PD モデルにおいて PD 様症状及び自発運動量を改善させた。ラット及びサルで明らかな効果が認められた用量(それぞれ 3 及び 100 mg/kg)における、赤血球 COMT 活性の阻害作用(それぞれ 88 及び 93%)と本薬の  $C_{max}$  (それぞれ 0.427 及び 1.08~1.21 µg/mL) は、ヒトに臨床推奨用量である 25 mg を単回経口投与したときの赤血球 COMT 活性の阻害作用(88%)及び本薬の  $C_{max}$  (0.97 µg/mL) と近似していた。なお、サルで生成される代謝物 BIA 9-1079 は血漿中に本薬未変化体の約 70% ( $C_{max}$ ) 存在し、本薬及び BIA 9-1079 のラット COMT 阻害作用の  $IC_{50}$  がそれぞれ 224 及び 429 nmol/L と 2 倍程度異なることを考慮すると、サルでの COMT 阻害作用には本薬だけでなく BIA 9-1079 も寄与すると考えられる。しかしながら、COMT 阻害作用に対する本薬と BIA 9-1079 の寄与の割合を考慮すると、上述のとおりサルでの本薬の血漿中濃度と COMT 阻害作用の関係から、本薬のヒトにおける有効性を推定することは可能と考える。

以上より、本薬は末梢 COMT を阻害して脳内レボドパ含量を増加させることにより、レボドパ療法に伴う wearing-off 現象の改善に寄与するものと考えられる。

機構は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において認められた、本薬による COMT 阻害作用、レボドパ及びベンセラジドとの併用投与による血漿中及び脳内レボドパ濃度の増加作用、並びに病態モデルにおける PD 様症状及び自発運動量の改善作用から、本薬は末梢 COMT を阻害することにより、脳内レボドパ濃度を増加させ、wearing-off 現象の改善に寄与するものと考えられる。

#### 3.R.2 本薬の COMT 阻害作用の持続性について

機構は、本薬の末梢 COMT 阻害作用の持続性の機序について、薬物動態学的及び薬理的観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。薬物動態学的観点について、本薬 25 mg をヒトに 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき及びエンタカポン 200 mg を 1 日 3 回 1 日間経口投与したときの最終投与時の血漿中消失半減期は、それぞれ 1.67 及び 1.73 時間と同程度であった。薬理的観点について、ラットに本薬 3 mg/kg

又はエンタカポン3 mg/kgを単回経口投与したとき<sup>2)</sup>の肝臓のCOMT活性は、本薬群では対照群と比較して投与8時間後まで79%以上阻害されていた一方で、エンタカポン群では投与6時間後までに対照群と同程度まで回復した。非臨床試験で認められた持続期間の違いがヒトでも認められるかを、赤血球COMT阻害作用の持続時間を評価した海外第I相試験（BIA-91067-124試験）の結果に基づき検討したところ、本薬25、50又は75 mgの1日1回10日間反復経口投与ではいずれの用量でも最終投与24時間後までCOMT活性がベースラインに対して64%以上阻害されていた一方で、エンタカポン200 mgの1日3回1日間経口投与では最終投与7時間後までCOMT活性がベースラインレベルまで回復していた。以上より、本薬は血中からの消失後もCOMT阻害作用の持続がみられた一方で、エンタカポンは血中からの消失に応じて赤血球COMT活性が回復したと考える。

本薬はCOMTに結合して複合体を形成した後、COMTによりカテコール骨格の水酸基がメチル化されてCOMTから解離すると考えられる。本薬のCOMT阻害作用の持続性の機序については、本薬とCOMTとの複合体の解離定数が0.19 pmol/Lと小さいことから、本薬はCOMTとの複合体を形成した後、メチル化体生成速度すなわち解離速度が遅いために酵素の活性中心を長時間占有することが寄与している可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。提示された試験成績からは、COMT阻害作用の持続性がこれらの薬剤間で異なる機序は明確とはいえないが、非臨床試験及び臨床試験の成績から、本薬はエンタカポンよりCOMT阻害作用が持続することが期待できる結果は示されていると判断する。ただし、本薬の臨床使用において1日1回投与が妥当であるかは、臨床成績に基づき評価する必要がある（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び代謝物である BIA 9-1079（本薬の *N*-オキシド還元体）の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定された。本薬及び BIA 9-1079 の血漿中濃度の定量下限は、ラット及びサルでいずれも 20 ng/mL であった。本薬の <sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1、2）

雄性ラット及び雄性サルに本薬の <sup>14</sup>C-標識体を 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能は、ラットでは投与 4 時間後、サルでは投与 0.25 時間後に最も高い値を示した（それぞれ 1561±277 及び 1596±620 ng eq/g）。いずれの動物種においても血漿中放射能は経時的に減少したが、投与後 24 時間以降の血漿中放射能の減少は緩やかであった。

<sup>2)</sup> ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの C<sub>max</sub> は、本薬の臨床推奨用量である 25 mg をヒトに単回経口投与したときの 0.44 倍、エンタカポン 3 mg/kg を単回経口投与したときの C<sub>max</sub> は、エンタカポンの臨床推奨用量である 100 mg をヒトに単回経口投与したときの 1.91 倍と推定された。

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2-3、4)

雌雄ラットに本薬を1日1回26週間反復経口投与したときの本薬及びBIA 9-1079のPKパラメータは表5のとおりであった。

表5：本薬をラットに26週間反復経口投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定 時点	本薬				BIA 9-1079			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)		C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	1日目	4.14	4.29	17.47	14.02	1.86	1.45	19.73	11.95
	13週目	8.82	10.80	15.01	12.41	1.20	1.05	16.35	7.53
	26週目	7.19	7.66	14.95	11.27	1.14	0.97	15.12	7.58
500	1日目	8.28	10.50	33.63	31.45	2.12	2.30	25.58	19.80
	13週目	16.73	26.83	38.60	53.42	3.05	3.12	28.62	28.20
	26週目	19.47	27.13	59.18	41.61	2.64	2.45	34.11	19.98
1000	1日目	16.47	23.37	50.62	49.31	3.07	2.54	40.08	31.93
	13週目	18.80	31.40	54.04	62.54	4.47	4.15	47.52	37.86
	26週目	19.73	23.33	67.94	65.22	4.05	3.66	46.50	35.03

3例/時点

雌雄サルに本薬を1日1回52週間反復経口投与したときの本薬及びBIA 9-1079のPKパラメータは表6のとおりであった。

表6：本薬をサルに52週間反復経口投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	測定 時点	本薬				BIA 9-1079			
		C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)		C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	1日目	1.08	1.21	1.39	1.33	0.85	0.72	4.04	3.32
	13週目	0.50	0.75	0.65	0.83	0.91	0.77	4.17	2.84
	52週目	1.04	1.26	1.65	2.27	1.36	1.21	6.42	6.47
300	1日目	2.26	1.61	2.97	3.62	0.87	1.14	5.79	9.31
	13週目	1.46	1.07	2.45	1.89	1.18	1.32	8.42	10.60
	52週目	1.21	1.11	2.62	3.40	1.44	1.42	11.40	13.90
1000	1日目	9.42	8.80	32.10	34.40	2.22	2.57	27.10	30.00
	13週目	6.99	5.22	30.00	15.30	2.39	2.86	35.70	36.40
	52週目	4.44	2.92	20.90	16.20	2.31	2.42	36.80	36.10

4~6例/時点

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性白色ラットに本薬の<sup>14</sup>C-標識体10mg/kgを単回経口投与し、投与1、4、12及び48時間後における放射能の組織分布を評価した(3例/時点)。評価したほとんどの組織において放射能濃度は投与4時間後に最高値を示し、消化管を除いて、最高放射能濃度が血液中と比較して高かった組織は、肝臓(血液中放射能濃度の12.3倍、以下同様)、腎皮質(7.27倍)及び腎髄質(6.49倍)であった。最終評価時点である投与48時間後において、多くの組織で放射能濃度は定量下限未満となったが、肝臓、腎皮質、腎髄質及び血液中放射能はいずれも最高濃度の約50%であった。脳組織中の放射能濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。なお、申請者は、本薬は酸性化合物であり、一般にメラニンへ

の親和性が高いとされている塩基性化合物ではないこと (Drug Metab Rev 1984; 15(5-6): 1183-212、Pharm Res 1990; 7(9): 935-41 等)、及びサルを用いた 4~52 週間反復投与毒性試験においてメラニン含有組織である眼球及び皮膚で本薬の投与に起因する毒性所見は認められていないことから、有色ラットを用いた組織分布試験は実施しなかったと説明している。

#### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2、3)

ラット及びサルの血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.3~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で添加したとき、血漿タンパク結合率は、ラットで 99.5~99.8%、サルで 99.4~99.6%であった。

ラット、イヌ及びサルの血漿に BIA 9-1103 (本薬の 3-O-硫酸抱合体) を 4~40  $\text{ng}/\text{mL}$  で添加したとき、血漿タンパク結合率は、ラットで 99.62~99.67%、イヌで 99.52~99.63%、サルで 99.59~99.64%であった。

#### 4.2.3 血球移行 (CTD 4.2.2.3-2)

ラット及びサルの血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.3~30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で添加したとき、血球移行率は、ラットで 0.0~2.4%、サルで 3.8~18.6%であった。

#### 4.2.4 胎盤移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠 17 日目の雌性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与し、投与 1、4、12 及び 48 時間後における組織中放射能濃度を評価した。その結果、胎児への放射能の移行が認められ、胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度の 0.02~0.86 倍であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1~3)

マウス及びラットの肝 S9 画分に、本薬 20  $\mu\text{mol}/\text{L}$  並びに UDPGA、NADPH 及び PAPS を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として、いずれの動物種においても BIA 9-1079、BIA 9-1103、BIA 9-1105 (BIA 9-1079 の 3-O-硫酸抱合体)、BIA 9-1106 (本薬の 3-O-グルクロン酸抱合体) 及び BIA 9-1107 (BIA 9-1079 の 3-O-グルクロン酸抱合体) が検出された。

ラット、イヌ及びサルの肝 S9 画分に、本薬 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び PAPS を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬から BIA 9-1103 への代謝活性は、ラットで 86.2  $\text{fmol}/\text{mg}/\text{min}$ 、イヌで 91.8  $\text{fmol}/\text{mg}/\text{min}$ 、サルで 74.5  $\text{fmol}/\text{mg}/\text{min}$  であった。

ラットの肝ホモジネート、マウス及びラットの S-COMT、並びにマウス及びラットの肝 S9 画分に、本薬 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  又は BIA 9-1079 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び S-adenosyl methionine を添加し、37°C で 30~120、60~120 又は 60 分間インキュベーションし、本薬及び BIA 9-1079 のメチル化体への代謝を検討した。その結果、ラットの肝ホモジネートを用いた検討では、本薬又は BIA 9-1079 のメチル化体の生成が認められた。また、マウス及びラットの S-COMT、並びにマウス及びラットの肝 S9 画分を用いた検討では、本薬は主に BIA 9-1100 (本薬の 3-O-メチル化体) に、BIA 9-1079 は主に BIA 9-1101 (BIA 9-1079 の 3-O-メチル化体) に代謝された。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-4、5)

雄性ラットに本薬 10 mg/kg を単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物は BIA 9-1100、BIA 9-1106 及び BIA 9-1103 であった。

雌雄サルに本薬 1000 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主な血漿中代謝物は BIA 9-1106、BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 であった。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿中、糞中及び呼気中排泄 (CTD 4.2.2.2-1、2)

雄性ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与、又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4 例/群)、投与 120 時間後までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、経口投与群でそれぞれ 4.0、92.3 及び 1.5%、静脈内投与群でそれぞれ 5.7、72.8 及び 2.2% であった。

雄性サルに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与、又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4 例/群)、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、経口投与群でそれぞれ 5.1 及び 76.0%、静脈内投与群でそれぞれ 6.2 及び 55.6% であった。

##### 4.4.2 乳汁移行 (CTD 4.2.2.5-1)

出産後 11 日目の雌性ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与し (3 例)、投与 1、4、12 及び 48 時間後における放射能の乳汁中及び血漿中濃度を評価した。乳汁中放射能濃度は投与 12 時間後に最も高値を示した。乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の 0.509~1.08 倍であり、血漿中放射能濃度の減少に伴い経時的に減少した。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用 (CTD 5.3.3.4-18)

鉄溶液 (0.1~10 mmol/L) に本薬 (100 µg/mL) を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、鉄溶液中に不溶性の沈殿物が生じ、鉄濃度依存的な本薬の溶解度の低下が認められた。

#### 4.R 機構における審査の概略

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いた組織分布試験において、肝臓及び腎臓で高い放射能が認められていることを踏まえ、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、肝臓において重篤な毒性所見は認められず、腎臓において毒性所見は認められなかった (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)。したがって、本薬又は代謝物が肝臓及び腎臓に集積することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えた。

機構は、提出された非臨床毒性試験の成績を踏まえると、本薬又は代謝物が肝臓及び腎臓に集積することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（レボドパ/カルビドパとの併用毒性試験、光安全性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験）の成績が提出された。

### 5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表7）。

表7：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	250、1000、2000	2000：円背、立毛	>2000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	経口	250、1000、2000	所見なし	>2000	4.2.3.1-2
雌雄ラット (SD)	静脈内	1、5、10	死亡：10（雌1/1例）、虚脱、努力性呼吸、痙攣 ≥1：自発運動減少、円背、赤色尿、会陰部汚染 5：歩行失調、努力性呼吸、呼吸促迫	10	参考 4.2.3.1-3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	【単回漸増投与】 100→200→400→600→800→1000  【7日間反復投与】 1000	所見なし	>1000	参考 4.2.3.1-4
雌雄ミニブタ (Gottingen)	経口	【単回～3日間漸増投与】 100→200→400→800→1000  【14日間反復投与】 1000	所見なし	>1000	参考 4.2.3.1-5
雌雄カニクイザル	経口	【単回～3日間漸増投与】 100→200→400→600→1000  【7日間反復投与】 1000	所見なし	>1000	参考 4.2.3.1-6

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13及び26週間）、イヌ（4週間）及びサル（4、13及び52週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表8）。投薬に起因した変化として、消化器及び肝臓に対する影響が認められたが、消化器に対する影響は臨床症状を伴わなかったこと、肝臓に対する影響は肝臓の病理組織学的変化が認められなかったことから臨床上の問題はないと申請者は判断した。なお、ラット（26週間）及びサル（52週間）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：500 mg/kg/日、サル：1000 mg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、それぞれ59.2及び20.9 µg·h/mLであり、臨床最大用量（25 mg/日）投与時の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：2.48 µg·h/mL）と比較して、ラットで23.9倍及びサルで8.4倍であった。



表 8：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、500、1000	所見なし	1000	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、500、1000	所見なし	1000	4.2.3.2-3
雌雄ラット (Wistar)	経口	26週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、500、1000	1000:PT 延長、総ビリルビン・LDH の高値、胃の棘細胞増生・錯角化症、前胃のびらん	500	4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週 (1回/日)	0 <sup>b</sup> 、60、200、600	所見なし	600	参考 4.2.3.2-6
雌雄カニクイザル	経口	4週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、300、1000	所見なし	1000	4.2.3.2-7
雌雄カニクイザル	経口	13週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、300、1000	所見なし	1000	4.2.3.2-8
雌雄カニクイザル	経口	52週 (1回/日)	0 <sup>a</sup> 、100、300、1000	所見なし	1000	4.2.3.2-9

a：HPMC 溶液

b：空ゼラチンカプセル

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された。*In vitro* 染色体異常試験で数次的異常誘発性を示唆する結果が得られたものの、*in vivo* 小核試験において陰性結果が得られたことから、本剤の臨床使用時に遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は判断した (表 9)。

表 9：遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <sup>uvrA</sup>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、17、50、167、500、1667、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 -/+ (-：5 及び 25 時間 +：5 時間)	-S9：0 <sup>a</sup> 、78~313 +S9：0 <sup>a</sup> 、78~313	陽性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	マウスを用いた小核試験	マウス (CD-1)		雄：0 <sup>b</sup> 、450、900、1800 雌：0 <sup>b</sup> 、1800	陰性	4.2.3.3.2-1

a：DMSO

b：HPMC 溶液

### 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期発がん性試験が実施され、がん原性は示されなかった (表 10)。

表 10：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	100	500/375	1000/750		
					雌雄 56 <sup>b</sup>	雌雄 50	雌雄 65 <sup>b</sup>	雌雄 65 <sup>b</sup>	雌雄 65 <sup>b</sup>		
雌雄マウス (CD-1)	経口	2年	腫瘍性病変							1000/750	4.2.3.4.1-3
			脳乏突起 神経膠腫	雄	0	0	0	1	0		
				雌	0	0	0	0	0		
			黄体腫	雄	—	—	—	—	—		
				雌	0	0	0	2	0		
			副腎褐色 脂肪腫	雄	1	0	0	1	0		
				雌	0	0	0	1	1		
非腫瘍性病変 <sup>c</sup>	好酸球比率の高値、ヘモグロビン濃度分布幅・網赤血球数の高値、グルコース・カリウムの高値										
雌雄ラット (Wistar)	経口	2年	主な病変	用量	(mg/kg/日)					1000	4.2.3.4.1-4
				0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	100	500	1000			
			腫瘍性病変	匹	雌雄 51	雌雄 51	雌雄 51	雌雄 51	雌雄 51		
				なし							
			非腫瘍性病変	PTの延長、AST・LDH・リン・アルブミンの高値、肝臓・脾臓重量の低値							

a：HPMC 溶液

b：死亡例の増加を受け、サテライト動物（対照群 6 匹、本薬投与群 15 匹）を評価群に追加した。

c：死亡例の多くは投与過誤に起因する所見が多くみられ、これが死因と申請者は推定した。

## 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表11）。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において離乳後の出生児に状態悪化による切迫剖検例がみられた。

表 11：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (Wistar)	経口	(雄) 交配前 28 日間 ～剖検前日 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間 ～妊娠 6 日 (1 回/日)	0 <sup>a</sup> 、150、 375、1000	親動物：なし 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)： 1000 (受胎能、初期 胚発生)：1000	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回 /日)	0 <sup>a</sup> 、150、 375、1000	母動物：なし 胎児： ≥375：指節骨の骨化亢進 <sup>b</sup> 1000：左臍動脈遺残 <sup>c</sup> 、前頭 骨の不均一骨化増加 <sup>b</sup>	母動物：1000 胚・胎児：1000	4.2.3.5.2-2
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回 /日)	0 <sup>a</sup> 、100、 175、225	母動物： 死亡 <sup>d</sup> ：175 (1/20 例)、 225(2/20 例)、胸水・腹水貯 留 ≥175：体重・摂餌量の減少 胎児： ≥100：矮小児 <sup>b</sup> 、骨格異常 <sup>b</sup>	母動物：100 胚・胎児：225	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (Wistar)	経口	母動物： 妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a</sup> 、150、 375、1000	母動物：なし F1 出生児： 死亡 <sup>e</sup> ：1000 (2/20 例)	母動物：1000 F1 出生児 (発生)：375 (機能)：1000	4.2.3.5.3-1

a：HPMC 溶液

b：背景値の範囲内であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

c：催奇形性所見ではなく変異所見であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：持続的な摂餌の廃絶を理由に試験途中で切迫剖検された。

e：状態悪化を理由に試験途中で切迫剖検された。

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 レボドパ及びカルビドパとの併用毒性試験

ラットを用いて本薬とレボドパ/カルビドパを併用投与した反復投与毒性試験が実施され、本薬とレボドパ/カルビドパの併用投与による本薬の毒性の増強は認められなかった (表 12)。

表 12：レボドパ/カルビドパとの併用毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週 (1 回/日)	0/0/0 <sup>b</sup> 【本薬群】 1000/0/0 【レボドパ/カルビドパ群】 0/20/5 【併用群】 1000/20/5、1000/50/12.5、 1000/120/30	≥1000/20/5：耳下腺の腺房肥大 <sup>c</sup> 、 眼窩外涙腺の褐色脂肪過形成 <sup>c</sup> ≥1000/50/12.5：虚脱 <sup>c</sup> 、粗毛 <sup>c</sup> 、流 涎 <sup>c</sup> 、顎下腺・眼窩外涙腺の腺房肥 大 <sup>c</sup> 、 1000/120/30：体重増加抑制 (雄)、 血液学的検査異常 <sup>d</sup> 、胸腺重量の低 値 (雄) <sup>d</sup> 、卵巣重量の高値 (雌) <sup>d</sup> 、 乳腺過形成 (雄)、脾臓の腺房細胞 の空胞化 (雌)	1000/50/12.5	4.2.3.7.7-5

a：本薬/レボドパ/カルビドパの順で表記

b：HPMC 溶液

c：レボドパ/カルビドパの薬理作用に起因した変化であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

## 5.6.2 光安全性試験

*In vitro* 光毒性試験及びモルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施され、本薬は光毒性、皮膚光感作性、皮膚感作性、皮膚光刺激性及び皮膚刺激性を有しないと申請者は判断した（表 13）。

表 13：光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A 照射あり・なしの条件下で本薬 3.91~500 µg/mL を曝露させ細胞生存率を算出	光毒性なし	4.2.3.7.7-1
皮膚光感作性試験	雌モルモット (Hartley)	Adjuvant and Strip Test 法により、Freund's Complete Adjuvant の投与、本薬 50% の経皮投与の後、UV-A (約 10 J/cm <sup>2</sup> ) と UV-B (約 1.8 J/cm <sup>2</sup> ) の照射で光感作し、本薬 10、15、25 及び 50% の経皮投与と UV-A (約 10 J/cm <sup>2</sup> ) の照射で光惹起	所見なし	4.2.3.7.7-2

## 5.6.3 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物である BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 について、単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された（表 14 及び 15）。

表 14：代謝物の単回投与毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
BIA 9-1079	雌雄マウス (CD-1)	経口	300、1000、2000	2000：呼吸数の増加、円背、立毛	>2000	参考 4.2.3.7.5-1
BIA 9-1079	雌雄ラット (SD)	経口	300、1000、2000	2000：自発運動減少、呼吸数の増加	>2000	参考 4.2.3.7.5-2
BIA 9-1079	雌雄ラット (SD)	静脈内	2、8	死亡：8 (雌 1/3 例) 2：赤色尿 8：自発運動減少、努力性呼吸、鼻からの赤色分泌物	8	参考 4.2.3.7.5-3

表 15：代謝物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD	
BIA 9-1079	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9 - / +	0 <sup>a</sup> 、1.7~500	陰性	4.2.3.7.5-5
		ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 - / + (-：5 及び 25 時間 +：5 時間)	-S9：0 <sup>a</sup> 、31~250 及び 8~31 +S9：0 <sup>a</sup> 、31~250	陰性	4.2.3.7.5-7
	<i>in vivo</i>	マウスを用いた小核試験	マウス (CD-1)		0 <sup>b</sup> 、500、1000、2000	陰性	4.2.3.7.5-8
BIA 9-1103	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9 - / +	0、17~5000	陰性	4.2.3.7.5-4
		ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 - / + (-：5 及び 25 時間 +：5 時間)	-S9：0 <sup>a</sup> 、78~625 及び 625~3000 +S9：0 <sup>a</sup> 、625~3000	陰性	4.2.3.7.5-6

a：DMSO

b：MC 溶液

#### 5.6.4 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成14年12月16日付け 医薬審査発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日付け 医薬審査発第0624001号）に基づき、安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物は認められなかった。

ICH M7 ガイドラインを参考に、原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物の遺伝毒性評価として、Derek Nexus、Leadscope 等を用いた *in silico* 解析又は遺伝毒性試験（表 16）が実施された結果、7 種の不純物がクラス 2 に分類されたが、本剤の臨床使用において、ICH M7 ガイドラインに示された 1 日摂取量を超えるものはないと申請者は判断した。

表 16：不純物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate)	試験 成績	添付資料 CTD
OE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、31.25～1000	陰性	4.2.3.7.6-3
ÓE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、12.5～400	陽性	4.2.3.7.6-4
ÔE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、17～5000	陰性	4.2.3.7.6-5
ÖE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、3.3～3333.3	陽性	4.2.3.7.6-6
ËE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陽性	4.2.3.7.6-7
ØE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陰性	4.2.3.7.6-8
ÕE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陰性	4.2.3.7.6-9
PE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陽性	4.2.3.7.6-10
ƆE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陽性	4.2.3.7.6-11
RE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陰性	4.2.3.7.6-12
SE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陰性	4.2.3.7.6-13
ŠE	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5～5000	陽性	4.2.3.7.6-14
	<i>in vitro</i> 細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>b</sup> 、5～5000	陰性	4.2.3.7.6-15

TE	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5~5000	陽性	4.2.3.7.6-16
BE	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、5~5000	陽性	4.2.3.7.6-17

a : DMSO

b : アセトン

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性試験において、臨床使用上で問題となるような所見等は認められないと判断した。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）ではカプセル剤（5、25 及び 50 mg カプセル）が使用され、国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）では錠剤（TAB-A：25 及び 50 mg 錠）が使用された。その後、TAB-A から ████████ の処方を変更した錠剤（TAB-B：25 及び 50 mg 錠）が製造され、食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）では TAB-B 50 mg 錠が使用された。なお、TAB-B 25 mg 錠は割線を付した錠剤であるが、TAB-B 25 mg 錠から割線をなくした錠剤が市販予定製剤とされた。

TAB-A 25 mg 錠と TAB-B 25 mg 錠、TAB-A 50 mg 錠と TAB-B 50 mg 錠は、処方変更 BE ガイドラインに従い、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いる。また、市販予定製剤と TAB-A 25 mg 錠及び TAB-B 25 mg 錠は、処方変更 BE ガイドラインに従い、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いる。

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。

#### 6.1.1 食事の影響試験（ONO-2370-03 試験、CTD 5.3.1.1-1）

日本人健康成人 12 例を対象に、本薬 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間）。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.53 [0.45, 0.62] 及び 0.57 [0.51, 0.64] であった。空腹時投与と食後投与で本薬の  $t_{max}$  に差異は認められなかった。

#### 6.1.2 BE 試験（ONO-2370-01 試験のパート I、用量比例性の検討、CTD 5.3.1.2-1、5.3.3.1-5（参考資料））

日本人健康成人 48 例を対象に、TAB-A 又はカプセル剤を用いて本薬 25 又は 50 mg を単回経口投与し、TAB-A とカプセル剤の BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：28 日間以上）。

カプセル剤投与時に対する TAB-A 投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬 25 mg 投与コホートではそれぞれ 1.24 [1.12, 1.37] 及び 1.18 [1.10, 1.27] であり、本薬 50 mg 投与コホートではそれぞれ 1.42 [1.25, 1.62] 及び 1.28 [1.15, 1.43] であった。なお、TAB-A 50 mg 錠投与時

に対する TAB-A 25 mg 錠投与時の用量で補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.95 [0.84, 1.08] 及び 0.97 [0.84, 1.11] であった。

また、TAB-A 投与時とカプセル剤投与時で S-COMT 活性に関する薬力学的パラメータ ( $E_{max}$  及び  $AUEC_{last}$ ) に差異は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、5.3.2.1-1)

ヒトの血漿に本薬の  $^{14}C$ -標識体 (0.3~30  $\mu g/mL$ )、BIA 9-1103 (4~40 ng/mL) 又は BIA 9-1079 (4~40 ng/mL) で添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.9、99.51~99.68 及び 99.92~99.97% であった。

ヒトの血液に本薬の  $^{14}C$ -標識体を 0.3~30  $\mu g/mL$  で添加したとき、本薬の血球への移行は認められなかった。

#### 6.2.1.2 血漿タンパク結合を介した薬物相互作用 (CTD 4.2.2.3-2、5.3.2.1-2)

ヒトの血漿に本薬 (0.3~30  $\mu g/mL$ ) 及びワルファリン (5  $\mu g/mL$ )、ジアゼパム (5  $\mu g/mL$ )、ジゴキシシン (5  $\mu g/mL$ )、トルブタミド (20  $\mu g/mL$ ) 又は BIA 9-1103 (0.3~30  $\mu g/mL$ ) を添加したとき、本薬の血漿タンパク結合率はこれらの薬剤による影響は受けず、これらの薬剤のタンパク結合率は本薬による影響を受けなかった。

ヒトの血漿に BIA 9-1103 (0.3~30  $\mu g/mL$ ) 及びワルファリン (5  $\mu g/mL$ )、ジアゼパム (5  $\mu g/mL$ )、ジゴキシシン (5  $\mu g/mL$ ) 又はトルブタミド (20  $\mu g/mL$ ) を添加したとき、これらの薬剤のタンパク結合率は BIA 9-1103 による影響を受けなかった。

### 6.2.1.3 *In vitro* 代謝

#### 6.2.1.3.1 本薬の代謝に関与する SULT 分子種の同定 (CTD 5.3.2.2-1)

ヒト SULT 分子種 (SULT1A1\*1、SULT1A1\*2、SULT1A2、SULT1A3、SULT1B1、SULT1E1 及び SULT2A1) 発現系に、本薬 10  $\mu mol/L$  を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、本薬の硫酸抱合代謝 (BIA 9-1103 の生成) は主に SULT1A1\*1 及び SULT1A1\*2 発現系で認められた。

#### 6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する UGT 分子種の同定 (CTD 5.3.2.2-3)

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17) 発現系に、本薬 1~250  $\mu mol/L$  を添加し、37°C で 0~60 分間インキュベーションしたとき、UGT 分子種による本薬の代謝は UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10 及び UGT2B7 発現系で認められた。本薬が高い親和性を示した UGT 分子種は、UGT1A7、UGT1A9、UGT1A1 及び UGT2B7 であり、 $K_m$  値はそれぞれ 1.658、13.7、18.0 及び 20.6  $\mu mol/L$  であった。

#### 6.2.1.3.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系に、本薬 5 µmol/L を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、本薬の代謝は主に CYP3A4 発現系で認められた。

#### 6.2.1.3.4 カテコール-O-メチル化反応 (CTD 4.2.2.4-3)

ヒトの肝 S9 画分に、本薬 10 µmol/L 又は BIA 9-1079 10 µmol/L 及び S-adenosyl methionine を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、本薬及び BIA 9-1079 のメチル化は認められなかった。

#### 6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-5~7)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 (0.03~10 µg/mL)、BIA 9-1103 (0.1~30 µg/mL) 及び BIA 9-1079 (0.03~10 µg/mL) の阻害作用を検討した。本薬、BIA 9-1103 及び BIA 9-1079 は、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し、本薬の  $K_i$  値はそれぞれ 0.9 及び 18 µg/mL、BIA 9-1103 の  $IC_{50}$  値はそれぞれ 6.70 及び 20.7 µg/mL、BIA 9-1079 の  $K_i$  値はそれぞれ 0.19 及び 1.47 µg/mL であった。また、本薬、BIA 9-1103 及び BIA 9-1079 はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった。

#### 6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-9~12)

ヒト肝細胞に、本薬 (1~10 µg/mL)、BIA 9-1079 (1~10 µg/mL) 又は BIA 9-1103 (3~30 µg/mL) を添加し、37°C で 72 時間インキュベーションしたときの CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する本薬及び BIA 9-1079 の誘導作用、並びに CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する BIA 9-1103 の誘導作用を検討した。その結果、本薬、BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 は検討したいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

HepaRG 細胞に、本薬、BIA 9-1103 又は BIA 9-1079 (いずれも 10 µmol/L) を添加し、37°C で 72 時間インキュベーションしたとき、本薬、BIA 9-1079 及び BIA 9-1103 は検討したいずれの CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4) に対しても誘導作用を示さなかった。

#### 6.2.1.6 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.3-1~6、5.3.2.3-8、9)

MDCK 細胞に、本薬 (50 µmol/L) 及び BIA 9-1103 (50 µmol/L) を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬及び BIA 9-1103 のみかけの膜透過係数はそれぞれ  $1.0 \times 10^{-5}$  及び  $4.4 \times 10^{-7}$  cm/s であった。

Caco-2 細胞に、本薬 (10 µmol/L) を添加し、37°C で 60 及び 120 分間インキュベーションしたとき、本薬の排出比 ( $P_{appB \rightarrow A} / P_{appA \rightarrow B}$ ) はそれぞれ 4.3 及び 2.4 であった。DNP (ミトコンドリアの酸化的リン酸化の脱共役剤) 存在下では、DNP 非存在下と比較して本薬の  $P_{appA \rightarrow B}$  は増加した。また、Ko 143 (BCRP 阻害剤) 又は MK571 (MRP2 阻害剤) 存在下では、非存在下と比較して本薬の  $P_{appA \rightarrow B}$  は増加し、 $P_{appB \rightarrow A}$  は減少した。ベラパミル (P-gp 阻害剤) による本薬の膜透過への影響は認められなかった。

Caco-2 細胞に、本薬 (10 µmol/L) を添加し、37°C で 30 分間インキュベーションしたとき、本薬の細胞内取込みは pH 7.4 と比較して pH 6.5 で大きかった。また、本薬の細胞内取込みは、エストロン-3-硫



酸、プラバスタチン、ジクロフェナク、バルプロ酸及びケルセチン（いずれも OATP2B1 の基質）により阻害された。

ヒト OATP1B1 を発現させた CHO 細胞に、本薬（1～100 µmol/L）を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

ヒト OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に、本薬（1 µg/mL）を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞の 4.4 倍であり、その細胞内取込みはリファンピシン（OATP1B3 阻害剤）により阻害された。

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞に、本薬（5 µmol/L）を添加し、Elacridar（P-gp 阻害剤）存在下又は非存在下で、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、本薬の排出比はそれぞれ 0.78 及び 3.5 であった。

ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞に、本薬（1～10 µg/mL）を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、本薬の排出比は 6.6～11.1 であった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に、BIA 9-1103（OATP1B1 に関する検討では 10 µg/mL、OATP1B3 に関する検討では 1 µg/mL）を添加したとき、BIA 9-1103 の細胞内取込みはコントロール細胞のそれぞれ 78.4 及び 42.6 倍であった。また、いずれの細胞内取込みもリファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤）により阻害された。

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞に、BIA 9-1103（1～10 µg/mL）を添加したとき、BIA 9-1103 の排泄比はそれぞれ 0.5～0.8 及び 1.6～3.9 であった。

ヒト P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K 若しくは OCT2 を発現させた MDCK II 細胞、OAT1 若しくは OCT1 を発現させた CHO 細胞、OATP1B1、OATP1B3 若しくは OAT3 を発現させた HEK293 細胞、又は BSEP を発現させた細胞から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬（0.04～30 µg/mL、P-gp では 100 µmol/L、BCRP では 30 µg/mL）の阻害作用を検討した。その結果、本薬は OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 9.18、4.36、0.45、1.40、約 30 及び 12.28 µg/mL であった。同様の系で、各トランスポーターの基質の輸送に対する BIA 9-1103（0.04～30 µg/mL、P-gp 及び BCRP では 30 µg/mL）の阻害作用を検討した結果、BIA 9-1103 は、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 13.20、2.55、2.80 及び 7.51 µg/mL であった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験（BIA-91067-126 試験、CTD 5.3.3.3-4）

日本人健康成人 40 例及び外国人健康成人 36 例を対象に、本薬 5、25 又は 50 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17：本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)
投与 1 日目					
5	日本人	14	176±93.6	2.0	319±154
	外国人	13	182±64.5	2.0	267±113
25	日本人	14	797±323	2.0	1886±692
	外国人	11	794±392	2.0	2013±800
50	日本人	12	1736±381	2.0	4438±1151
	外国人	11	1540±493	3.0	3727±1726
投与 10 日目					
5	日本人	14	276±130	2.0	441±139
	外国人	13	226±110	1.0	349±169
25	日本人	13	959±273	2.0	2222±407
	外国人	12	774±361	2.0	2024±820
50	日本人	12	1785±431	2.0	4464±932
	外国人	11	1550±655	1.5	3999±1770

a：中央値

### 6.2.2.2 外国人健康成人における反復投与試験 (BIA-91067-128 試験、CTD 5.3.1.1-3)

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 50 mg (50 mg カプセル 1 カプセル) を空腹時又は食後に 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、本薬の PK 及び薬力学的作用に及ぼす食事の影響を検討した。なお、本薬は、試験開始 10 日目のみ食後に投与され、それ以外の投与日には空腹時に投与された。

空腹時投与 (試験開始 9 日目) に対する食後投与 (試験開始 10 日目) の本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.3821 [0.3262, 0.4476] 及び 0.6870 [0.5876, 0.8007] であった。本薬の t<sub>max</sub> (中央値) は空腹時投与 (2 時間) と比較して食後投与 (6 時間) で遅延した。

本薬の空腹時投与と食後投与で S-COMT 活性に関する薬力学的パラメータ (E<sub>max</sub>%, AUEC<sub>0-24h</sub> 及び E<sub>min</sub>%) に大きな差異は認められなかった。

### 6.2.2.3 マスバランス試験 (BIA-91067-130 試験、CTD 5.3.3.1-4 (参考資料))

外国人健康成人 7 例に、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 100 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 504 時間後までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 5.3、70.4 及び 20.5% であった。主な血漿中代謝物は BIA 9-1103 (血漿中放射能の AUC の 58.6%に相当) であった。

### 6.2.3 患者における検討 (BIA-91067-201 試験、CTD 5.3.4.2-1 (参考資料))

外国人 PD 患者 10 例を対象に、レボドパ/カルビドパ配合剤 (100/25 mg) 又はレボドパ/ベンセラジド配合剤 (100/25 mg) の 1 日 1 回反復経口投与との併用下で、本薬 25、50、100 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：10 日間以上)。

レボドパ/カルビドパ配合剤又はレボドパ/ベンセラジド配合剤との併用下で、本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18：本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
25	10	320±183	2.0	979±432 <sup>b</sup>	1.06±0.444 <sup>b</sup>
50	10	590±245	2.0	1835±780 <sup>c</sup>	0.950±0.335 <sup>c</sup>
100	10	816±289	2.0	2919±1242	1.34±0.601

a：中央値、b：7例、c：9例

また、レボドパ/カルビドパ配合剤又はレボドパ/ベンセラジド配合剤投与時の血漿中レボドパ及び 3-OMD の PK パラメータに対する本薬の影響を検討した結果は、表 19 のとおりであった。

表 19：血漿中レボドパ及び 3-OMD の PK パラメータに対する本薬の影響

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-6h</sub>
レボドパの PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与時との比較）		
本薬 25 mg 併用投与時	0.91 [0.75, 1.12]	1.04 [0.83, 1.29]
本薬 50 mg 併用投与時	1.08 [0.88, 1.33]	1.16 [0.93, 1.45]
本薬 100 mg 併用投与時	1.29 [1.06, 1.58]	1.35 [1.08, 1.68]
3-OMD の PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与時との比較）		
本薬 25 mg 併用投与時	0.89 [0.74, 1.07]	0.86 [0.72, 1.03]
本薬 50 mg 併用投与時	0.84 [0.70, 1.01]	0.84 [0.70, 1.01]
本薬 100 mg 併用投与時	0.71 [0.59, 0.85]	0.71 [0.59, 0.85]

幾何平均値の比 [90%CI]

#### 6.2.4 PPK 解析及び PPK/薬力学解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（BIA-91067-119 試験、BIA-91067-120 試験、BIA-91067-125 試験、BIA-91067-126 試験及び BIA-91067-128 試験）及び国内第 I 相試験（ONO-2370-01 試験及び ONO-2370-03 試験）から得られた本薬の血漿中濃度データ（304 例、3752 点）を用いて PPK 解析を実施した。

本薬の PK はラグタイムのある 1 次吸収を有する 1-コンパートメントモデルで記述し、本薬の PK に影響を及ぼす共変量候補として、食事条件（空腹又は食後）、剤形（カプセル剤又は錠剤）、投与時期（朝又は夕）、実施地域（日本、ハワイ又はフランス）、人種（日本人又は外国人）、性別及び体重を選択した。共変量探索の結果、本薬の KA（吸収速度定数）の共変量として食事条件及び剤形、F1（相対バイオアベイラビリティ）の共変量として食事条件、実施地域及び剤形、CL/F（経口クリアランス）の共変量として体重を選択した。

構築した最終 PPK モデルを用いて、日本人に本薬の錠剤を、外国人に本薬のカプセル剤をそれぞれ空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>24h</sub> を推定した結果は、表 20 のとおりであった。

表 20：定常状態における本薬の PK パラメータの推定値<sup>a</sup>

投与量 (mg)	対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>24h</sub> (ng/mL)
12.5	日本人	528±234	1230±430	24.3±21.5
	外国人	247±105	700±243	21.1±14.0
25	日本人	1060±471	2390±825	25.3±23.5
	外国人	495±219	1270±446	23.7±21.5
50	日本人	2150±933	4710±1680	29.8±36.6
	外国人	967±402	2390±804	26.7±27.0

a：最終 PPK モデルにおける PPK パラメータを用いてシミュレーションした推定値

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (BIA-91067-124 試験) 及び国内第 I 相試験 (ONO-2370-01 試験) から得られた本薬投与前後の血漿中レボドパの  $AUC_{0-24h}$  のデータ (142 例、220 点) を用いて PPK/薬力学解析を実施し、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  と血漿中レボドパの  $AUC_{0-24h}$  との関係を検討した。なお、本薬の PK/薬力学モデルは  $E_{max}$  モデルにより記述され、 $E_0$  (ベースライン時の血漿中レボドパの  $AUC_{0-24h}$ )、 $E_{max}$  (レボドパの最大反応)、 $AUC_{50}$  ( $E_{max}$  の 50% の反応が得られる本薬の  $AUC_{0-\infty}$ ) 及び Hill 係数がモデルパラメータとされた。

血漿中レボドパの  $AUC_{0-24h}$  に関する薬力学的パラメータ ( $E_0$  及び  $E_{max}$ ) に有意な影響を及ぼす共変量として、 $E_0$  に対して試験間差が選択された。最終 PPK/薬力学モデルを用いて推定したレボドパの  $AUC_{0-24h}$  に基づき AUCR (本薬投与後のレボドパの  $AUC_{0-24h}$  に対する本薬投与前のレボドパの  $AUC_{0-24h}$  の比) を算出し、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  と AUCR との関係を試験ごとに検討した。 $E_0$  に対して有意な影響を及ぼす共変量として試験間差が選択されたものの、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  の上昇に伴うレボドパの AUCR の上昇の程度は、BIA-91067-128 試験と ONO-2370-01 試験で類似していた。

## 6.2.5 内因性要因の検討

### 6.2.5.1 年齢による影響 (BIA-91067-105 試験、CTD 5.3.3.3-2 (参考資料))

外国人の健康高齢者 (69.5±4.3 歳 (平均値±標準偏差、以下同様)) 及び健康成人 (31.7±5.9 歳) 各 12 例に、本薬 30 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人に対する健康高齢者の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、投与 1 日目ではそれぞれ 1.09 [0.88, 1.34] 及び 1.12 [0.88, 1.42]、投与 7 日目ではそれぞれ 1.19 [0.92, 1.55] 及び 1.28 [0.99, 1.64] であった。

### 6.2.5.2 肝機能障害による影響 (BIA-91067-106 試験、CTD 5.3.3.3-3 (参考資料))

外国人の中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する被験者及び肝機能が正常な被験者各 8 例に、本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.89 [1.44, 2.49] 及び 1.84 [1.35, 2.50] であった。なお、肝機能が正常な被験者と肝機能障害被験者で本薬の血漿タンパク結合率に差異は認められなかった。

## 6.2.6 薬物相互作用の検討

### 6.2.6.1 薬物動態学的薬物相互作用

#### 6.2.6.1.1 レボドパ/DCI 配合剤 (BIA-91067-117 試験、BIA-91067-118 試験、ONO-2370-01 試験のパート II、CTD 5.3.1.2-1、5.3.3.4-10 (参考資料)、11 (参考資料))

外国人健康成人 18 例を対象に、レボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を空腹時に単回経口投与、本薬 50 mg の投与 1 時間後にレボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を空腹時に単回経口投与 (1 時間後併用投与)、又は本薬 50 mg とレボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を同時に空腹時に単回経口投与 (同時併用投与) し、血漿中レボドパ、3-OMD 及びカルビドパの PK に及ぼす本薬の影響を検討した結果は、表 21 のとおりであった。

表 21：血漿中レボドパ、3-OMD 及びカルビドパの PK パラメータに対する本薬の影響

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
レボドパの PK パラメータに対する影響		
1 時間後併用投与時/単独投与時	1.03 [0.89, 1.19]	1.10 [1.00, 1.20]
同時併用投与時/単独投与時	1.12 [0.97, 1.30]	1.03 [0.94, 1.13]
1 時間後併用投与時/同時併用投与時	0.92 [0.80, 1.06]	1.09 [1.01, 1.16]
3-OMD の PK パラメータに対する影響		
1 時間後併用投与時/単独投与時	0.69 [0.66, 0.72]	0.68 [0.64, 0.73]
同時併用投与時/単独投与時	0.80 [0.76, 0.84]	0.78 [0.73, 0.84]
1 時間後併用投与時/同時併用投与時	0.86 [0.82, 0.90]	0.87 [0.81, 0.95]
カルビドパの PK パラメータに対する影響		
1 時間後併用投与時/単独投与時	1.05 [0.89, 1.25]	1.05 [0.93, 1.20]
同時併用投与時/単独投与時	1.06 [0.89, 1.26]	1.09 [0.96, 1.25]
1 時間後併用投与時/同時併用投与時	1.00 [0.84, 1.18]	0.97 [0.85, 1.10]

幾何平均値の比 [90%CI]

外国人健康成人 49 例を対象に、プラセボ、本薬 5、15 又は 30 mg を空腹時に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、試験開始 21 日目の本薬又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を空腹時に単回経口投与、試験開始 28 日目の本薬又はプラセボの投与 1 時間後にレボドパ/ベンセラジド配合剤 100/25 mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中レボドパ及び 3-OMD の PK に及ぼす本薬の影響を検討した結果は、表 22 及び 23 のとおりであった。

表 22：レボドパ/カルビドパ配合剤投与時の血漿中レボドパ及び 3-OMD の PK パラメータに対する本薬の影響

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup>
レボドパの PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与群との比較）		
本薬 5 mg 併用投与群	1.23 [0.98, 1.55]	1.77 [1.41, 2.22]
本薬 15 mg 併用投与群	1.15 [0.92, 1.45]	1.62 [1.29, 2.03]
本薬 30 mg 併用投与群	0.96 [0.76, 1.21]	1.50 [1.20, 1.88]
3-OMD の PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与時との比較）		
本薬 5 mg 併用投与群	0.67 [0.51, 0.88]	0.67 [0.49, 0.90]
本薬 15 mg 併用投与群	0.34 [0.26, 0.45]	0.34 [0.25, 0.45]
本薬 30 mg 併用投与群	0.24 [0.18, 0.32]	0.20 [0.15, 0.27]

幾何平均値の比 [90%CI]

a：3-OMD では AUC<sub>0-last</sub>

表 23：レボドパ/ベンセラジド配合剤投与時の血漿中レボドパ及び 3-OMD の PK パラメータに対する本薬の影響

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup>
レボドパの PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与群との比較）		
本薬 5 mg 併用投与群	1.25 [0.90, 1.73]	1.67 [1.36, 2.06]
本薬 15 mg 併用投与群	0.97 [0.70, 1.34]	1.42 [1.15, 1.75]
本薬 30 mg 併用投与群	1.09 [0.79, 1.51]	1.72 [1.40, 2.12]
3-OMD の PK パラメータに対する影響（プラセボ併用投与時との比較）		
本薬 5 mg 併用投与群	0.54 [0.41, 0.71]	0.56 [0.43, 0.74]
本薬 15 mg 併用投与群	0.28 [0.21, 0.37]	0.28 [0.21, 0.37]
本薬 30 mg 併用投与群	0.23 [0.18, 0.31]	0.23 [0.17, 0.30]

幾何平均値の比 [90%CI]

a：3-OMD では AUC<sub>0-last</sub>

日本人健康成人 80 例を対象に、本薬 5、10、25 又は 50 mg を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与し、本薬の初回投与前日及び最終投与 1 日後にそれぞれレボドパ/カルビドパ配合剤 100/10 mg を

空腹時に1日3回1日間経口投与し、血漿中レボドパ、3-OMD及びカルビドパのPKに及ぼす本薬の影響を検討した結果は、表24のとおりであった。

表24：血漿中レボドパ、3-OMD及びカルビドパのPKパラメータに対する本薬の影響

	C <sub>max</sub> (1回目投与)	C <sub>max</sub> (2回目投与)	C <sub>max</sub> (3回目投与)	AUC <sub>0-24h</sub>
レボドパのPKパラメータに対する影響 (併用投与前との比較)				
本薬 5 mg 併用投与群	0.85 [0.73, 1.00]	1.43 [1.17, 1.75]	1.10 [0.97, 1.26]	1.16 [1.10, 1.21]
本薬 10 mg 併用投与群	1.06 [0.87, 1.28]	1.56 [1.35, 1.82]	1.24 [1.10, 1.40]	1.26 [1.23, 1.30]
本薬 25 mg 併用投与群	1.12 [1.00, 1.26]	1.15 [0.98, 1.36]	1.15 [1.00, 1.32]	1.51 [1.44, 1.57]
本薬 50 mg 併用投与群	1.01 [0.86, 1.19]	1.40 [1.16, 1.68]	1.21 [1.03, 1.42]	1.60 [1.54, 1.66]
3-OMDのPKパラメータに対する影響 (併用投与前との比較)				
本薬 5 mg 併用投与群	0.49 [0.45, 0.53]	0.52 [0.49, 0.56]	0.54 [0.51, 0.56]	0.54 [0.51, 0.57]
本薬 10 mg 併用投与群	0.37 [0.34, 0.40]	0.40 [0.37, 0.43]	0.41 [0.38, 0.44]	0.41 [0.38, 0.44]
本薬 25 mg 併用投与群	0.21 [0.17, 0.26]	0.20 [0.19, 0.22]	0.22 [0.21, 0.24]	0.21 [0.19, 0.22]
本薬 50 mg 併用投与群	—	0.16 [0.15, 0.17]	0.17 [0.16, 0.18]	0.15 [0.14, 0.17]
カルビドパのPKパラメータに対する影響 (併用投与前との比較)				
本薬 5 mg 併用投与群	1.22 [1.05, 1.42]	1.48 [1.39, 1.58]	1.12 [1.04, 1.21]	1.28 [1.21, 1.35]
本薬 10 mg 併用投与群	1.30 [1.16, 1.46]	1.45 [1.32, 1.60]	0.96 [0.89, 1.04]	1.23 [1.15, 1.32]
本薬 25 mg 併用投与群	1.53 [1.32, 1.78]	1.17 [1.03, 1.33]	0.88 [0.81, 0.97]	1.20 [1.11, 1.29]
本薬 50 mg 併用投与群	1.50 [1.28, 1.76]	1.51 [1.38, 1.66]	0.90 [0.81, 1.00]	1.34 [1.22, 1.47]

幾何平均値の比 [90%CI]

#### 6.2.6.1.2 レパグリニド (BIA-91067-115 試験、CTD 5.3.3.4-8 (参考資料))

外国人健康成人 27 例を対象に、レパグリニド 0.5 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬 25 mg を空腹時に単回経口投与した 1.25 時間後にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与したとき、レパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時のレパグリニドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.31 [1.14, 1.51] 及び 1.09 [1.02, 1.17] であった。

#### 6.2.6.1.3 ワルファリン (BIA-91067-127 試験、CTD 5.3.3.4-15 (参考資料))

外国人健康成人 20 例を対象に、ワルファリン 25 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬反復経口投与下 (負荷用量として本薬 475 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与後、本薬 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与) で本薬 50 mg とワルファリン 25 mg を空腹時に併用単回経口投与したとき、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、S-ワルファリンではそれぞれ 1.005 [0.843, 1.199] 及び 0.883 [0.800, 0.974]、R-ワルファリンではそれぞれ 0.978 [0.823, 1.163] 及び 0.872 [0.787, 0.967] であった。

また、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の INR<sub>max</sub> 及び INRAUC<sub>144h</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.919 [0.877, 0.963] 及び 0.921 [0.882, 0.962] であった。

#### 6.2.6.1.4 アセトアミノフェン (BIA-91067-125 試験、CTD 5.3.3.4-14 (参考資料))

外国人健康成人 28 例を対象に、本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与、又はアセトアミノフェン 1 g を 6 時間ごとに 3 回投与し、その 1.5 時間後に本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与したとき、本薬単独投与時に対するアセトアミノフェン併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> (BIA 9-1106 は AUC<sub>0-t</sub>) の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬ではそれぞれ 1.13 [1.01, 1.25] 及び 1.15 [1.08, 1.23]、BIA 9-1103 ではそれぞれ 0.88 [0.82, 0.94] 及び 0.89 [0.83, 0.95]、BIA 9-1106 ではそれぞれ 1.68 [1.53, 1.83] 及び 1.83 [1.59, 2.11] であった。

また、本薬単独投与時に対するアセトアミノフェン併用投与時の S-COMT 活性の  $E_{\max}$  及び  $AUEC_{0-24h}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.03 [1.00, 1.05] 及び 0.95 [0.92, 0.98] であった。

#### 6.2.6.1.5 ラサギリン (BIA-91067-112 試験、BIA-91067-113 試験、CTD 5.3.3.4-5 (参考資料)、6 (参考資料) )

外国人健康成人 24 例を対象に、ラサギリン 1 mg を空腹時に単回経口投与、本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与した 1 時間後にラサギリン 1 mg を単回経口投与、又は本薬 50 mg とラサギリン 1 mg を同時に空腹時に単回経口投与したとき、ラサギリン単独投与時に対する本薬併用投与 (本薬投与 1 時間後に併用) 時のラサギリンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.00 [0.86, 1.16] 及び 1.02 [0.96, 1.09] であり、ラサギリン単独投与時に対する本薬同時併用投与時では 1.01 [0.87, 1.17] 及び 1.02 [0.96, 1.09] であった。

外国人健康成人 25 例を対象に、本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与、ラサギリン 1 mg を空腹時に単回経口投与する 1 時間前に本薬 50 mg を単回経口投与、又は本薬 50 mg とラサギリン 1 mg を同時に空腹時に単回経口投与したとき、本薬単独投与時に対するラサギリン併用投与 (ラサギリン投与 1 時間前に併用) 時の本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は 1.12 [0.98, 1.27] 及び 1.07 [0.94, 1.23] であり、本薬単独投与時に対するラサギリン同時併用投与時では 1.00 [0.88, 1.14] 及び 1.05 [0.91, 1.20] であった。

#### 6.2.7 QT/QTc 評価試験 (BIA-91067-111 試験、CTD 5.3.4.1-1 (参考資料) )

外国人健康成人 64 例を対象に、本薬 50 若しくは 800 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの QT 間隔への影響を検討した。

本薬 50 又は 800 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の  $C_{\max}$  はそれぞれ  $496.8 \pm 227.0$  及び  $3854.8 \pm 1671.7$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ  $1417 \pm 608$  及び  $11823 \pm 6117$  ng·h/mL、 $t_{\max}$  (中央値) はそれぞれ 2 及び 1.5 時間であった。

本薬 50 又は 800 mg 投与時の QTcI (被験者ごとに補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 ( $\Delta\Delta QTcI$ ) について、その 95%CI の上限はいずれの評価時点においても 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時の  $\Delta\Delta QTcI$  の 95%CI の下限は  $t_{\max}$  付近である投与 1~4 時間後ではいずれも 5 ms を上回った。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の PK における国内外差について

申請者は、本薬の PK における国内外差について、以下のように説明した。日本人及び白人健康成人を対象にハワイで実施した海外第 I 相試験 (BIA-91067-126 試験) において、本薬 25 又は 50 mg を反復経口投与したときの本薬の PK は日本人と白人で類似していた (表 17)。一方で、126 試験と同一の製剤を用いて、外国人 (主に白人) 健康成人を対象にフランスで実施した海外臨床試験 (BIA-91067-119 試験、BIA-91067-120 試験、BIA-91067-125 試験) において、本薬 25 又は 50 mg を単回経口投与したときの本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-last}$  は、126 試験における白人健康成人の結果と比較して低い傾向が認められ、本薬の曝露量に地域間差が認められた (表 25)。なお、本薬の曝露量の地域間差について、本薬は *in vitro* 試験において鉄と不溶性のキレートを形成することが示されていること (「4.5 薬物動態学的相互作用」

の項参照)、食事や飲水に含まれる金属イオンの含有量は地域間で異なる可能性があること等を踏まえると、食習慣等の環境因子の違いにより、本薬の吸収に差異が生じたことによる可能性があると考えた。

表 25：本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

試験名	実施地域	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)
BIA-91067-126 試験	ハワイ	25	11 <sup>a</sup>	794±392	2013±800
BIA-91067-119 試験	フランス		27 <sup>a</sup>	450±156	1207±414
BIA-91067-126 試験	ハワイ	50	11 <sup>a</sup>	1540±493	3727±1726
BIA-91067-119 試験	フランス		28 <sup>b</sup>	808±302	2242±1032
BIA-91067-120 試験			28 <sup>a</sup>	771±184	2401±778
BIA-91067-125 試験			28 <sup>c</sup>	895±376	2416±884

a：全例が白人、b：白人 27 例、Mixed Race 1 例、  
c：白人 27 例、American Indian or Alaska native 1 例

本邦における本剤の開発においてブリッジング対象試験とされた海外 302 試験では実施国にハワイは含まれていなかったことを踏まえ、海外 302 試験で使用されたカプセル剤を用いて外国人（主に白人）健康成人を対象にフランスで実施した臨床試験（BIA-91067-119 試験、BIA-91067-120 試験及び BIA-91067-125 試験）、及び海外 302 試験で使用されたカプセル剤又はブリッジング試験である国内 02 試験で使用された TAB-A を用いて日本人健康成人を対象にハワイ又は日本で実施した臨床試験（BIA-91067-126 試験及び ONO-2370-01 試験）の成績に基づき、本薬 25 又は 50 mg を単回経口投与したときの本薬の PK の国内外差を検討した（表 26）。その結果、日本人における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> は、製剤の種類によらず白人と比較して高い傾向が認められ、日本人に TAB-A を投与したときの本薬の曝露量は、白人にカプセル剤を投与したときの約 2 倍であった。また、国内外の臨床試験の成績に基づき実施した PPK 解析の結果からも、日本人に TAB-A を反復経口投与する場合に、白人にカプセル剤を反復経口投与したときと同程度の曝露量を得るための用量は白人の約半量であることが示唆されている（表 20）。

以上より、ブリッジング対象試験である海外 302 試験及びブリッジング試験である国内 02 試験と同様の条件で本薬をそれぞれ白人及び日本人に同一用量で投与した場合、日本人における本薬の曝露量は白人の約 2 倍となると考える。

表 26：本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

使用製剤	投与量 (mg)	対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)
TAB-A	25	日本人	24 <sup>a</sup>	970±212	2480±586
カプセル剤			38 <sup>b</sup>	802±277	2040±648
	50	白人	27 <sup>c</sup>	450±156	1210±414
TAB-A			23 <sup>a</sup>	2070±552	5170±1520
カプセル剤		日本人	36 <sup>b</sup>	1550±442	4200±1490
			白人	84 <sup>d</sup>	825±302

a：ONO-2370-01 試験、b：ONO-2370-01 試験及び BIA-91067-126 試験の併合、  
c：BIA-91067-119 試験、d：BIA-91067-119 試験、BIA-91067-120 試験、BIA-91067-125 試験の併合

機構は、以下のように考える。提出された資料を踏まえると、本薬の PK は地域の食習慣の違いによる影響を受ける可能性はあるものの、本薬の PK の国内外差に関する検討に用いられた国内外の臨床試験では本薬はいずれも空腹時に投与されていたことを踏まえると、日本人と白人で本薬の PK に差異が認められた理由が明確になっているとまでは判断できない。しかしながら、本薬の PK には一貫して地域間差が認められており、ブリッジング対象試験である海外 302 試験及びブリッジング試験である国内



02 試験と同様の条件で同一用量の本薬を投与した場合、日本人における本薬の曝露量は白人の約 2 倍となる可能性はあると考えることから、ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否については、当該曝露量の差異も踏まえて検討する必要がある（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）。

### 6.R.2 食事の影響及び本剤の投与タイミングについて

申請者は、本剤の投与と食事のタイミングについて、以下のように説明した。食事の影響試験（ONO-2370-03 試験）の結果、本薬の  $C_{max}$  及び AUC はともに空腹時投与と比較して食後投与で低下することが示されている。なお、ONO-2370-03 試験では市販予定製剤である TAB-B 25 mg 錠とは異なる製剤の TAB-B 50 mg 錠を使用した。TAB-B との BE が確認されている TAB-A を用いた ONO-2370-01 試験において含量が異なる製剤間で本薬の PK に差異はないことが示されていること（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項参照）を踏まえると、市販予定製剤（TAB-B 25 mg 錠）と TAB-B 50 mg 錠の処方の違いが本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低く、ONO-2370-03 試験に基づき、市販予定製剤を投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響を評価することは可能と考える。

上記のとおり、本薬の血中濃度は食事による影響が認められたものの、本剤の申請用法は、PD 患者における本薬の有効性及び安全性を評価した国内第 II 相試験（国内 02 試験）及び海外第 III 相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）と同様に、就寝前投与としており、その場合、通常、食事の摂取と近接したタイミングで本薬が服薬される可能性は低いと考える。また、本薬の用法として食事の前後 1 時間を避けて投与することが規定されていた海外 302 試験と、本薬の投与と食事のタイミングに関する規定を設けていなかった海外 301 試験との間で、本薬 25 又は 50 mg 投与時の有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかった（「7.3 第 III 相試験」の項参照）。さらに、本薬 50 mg を反復経口投与したときの PK 及び薬力学的作用（S-COMT 活性に対する阻害作用）に及ぼす食事の影響を検討した海外第 I 相試験（BIA-91067-128 試験）において、ONO-2370-03 試験と同様に、食事の摂取により本薬の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 0.4 及び約 0.7 倍に低下したものの、本薬の S-COMT 活性の阻害作用に食事の摂取による大きな影響は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量において本剤の投与と食事のタイミングに関する規定を設ける必要まではないと考えるが、本薬の薬物動態は食事の影響を受けることを踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、食事の前後 1 時間を避けて服用することが望ましい旨を注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で低下することが示されているものの、提出された資料からは、本薬の投与と食事のタイミングが異なることによる本薬の薬力学的作用への明らかな影響は認められていない。当該試験成績に加え、就寝前を本剤の投与タイミングとして規定することが適切であることを前提とすれば、本剤の用法・用量に本剤の投与と食事のタイミングに関する規定を設ける必要まではないと判断する。しかしながら、国内 02 試験では本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を考慮して食事の前後 1 時間を避けて本薬を投与することが規定され、日本人 PD 患者での本薬の有効性及び安全性が示されていることを踏まえると、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、食事の前後 1 時間を避けて服用する必要がある旨を注意喚起することが適切と判断する。

なお、食事のタイミング以外の本剤の用法・用量の妥当性については、国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）及び海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）における有効性及び安全性の成績も踏まえて、「7.R.6 用法・用量について」の項で検討する。

### 6.R.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討した海外第Ⅰ相試験（BIA-91067-106 試験）において、肝機能が正常な被験者と比較して、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者では、本薬の  $C_{max}$  及び AUC がともに約 2 倍となることが示された。申請用量の 2 倍の用量である本薬 50 mg を日本人 PD 患者に反復経口投与したときの忍容性が確認されていること（「7.2 国内第Ⅱ相試験」の項参照）を踏まえると、中等度までの肝機能障害を有する PD 患者への投与に際して本薬を減量する必要はないと考えるものの、当該患者では肝機能が正常な患者と比較して本薬の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、慎重に投与する必要がある旨を添付文書において注意喚起する予定である。一方、重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に対して本薬を投与した経験はないこと、及び本薬は主に肝代謝により体内から消失することを踏まえると、重度肝機能障害患者では中等度肝機能障害患者よりも本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないことから、重度肝機能障害患者への本薬の投与は禁忌とすることが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。BIA-91067-106 試験の結果、本薬の血漿中濃度は中等度肝機能障害により上昇することが示されているものの、中等度肝機能障害患者で認められた本薬の血漿中濃度の上昇の程度等を踏まえると、軽度又は中等度肝機能障害患者には本薬を慎重に投与する必要がある旨注意喚起した上で、用量調節は不要とすることは妥当と判断する。また、重度肝機能障害患者に本薬を投与したときの本薬の血漿中濃度の上昇の程度は明確ではないものの、本薬は主に肝代謝により体内から消失することを踏まえると、申請者が説明しているように、重度肝機能障害患者では中等度肝機能障害患者よりも本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できない。重度肝機能障害患者に対して本薬を投与した経験がないことも考慮すると、当該患者への本薬の投与を禁忌とするとの申請者の対応も妥当と判断する。

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

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 27 に示す 8 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 27：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-2370-03	I	健康成人	12	本薬 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与	PK 安全性
	海外	BIA-91067-128	I	健康成人	28	本薬 50 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与	PK 安全性
	国内	ONO-2370-01	I	健康成人	パート I：48 パート II：80	パート I：本薬 25 又は 50 mg の錠剤又はカプセルを単回経口投与 パート II：本薬 5、10、25 又は 50 mg の錠剤を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与、本薬の初回投与前及び最終投与 1 日後にレボドパ/カルビドパ配合剤 100/10 mg を 1 日 3 回 1 日間経口投与	PK
	海外	BIA-91067-126	I	健康成人	105 (日本人 54、白人 51)	プラセボ、本薬 5、25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与	PK 安全性
	海外	BIA-91067-124	I	健康成人	80	投与 1～11 日目：プラセボ、本薬 25、50 又は 75 mg を 1 日 1 回経口投与 投与 12 日目：エンタカポン 200 mg 又はプラセボ及びレボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を 1 日 3 回経口投与	PK 安全性
	国内	ONO-2370-02 <sup>a</sup>	II	レボドパ/DCI 配合剤併用下で wearing-off 現象が認められる PD 患者	二重盲検期：437 非盲検期：391	二重盲検期：プラセボ、本薬 25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与 非盲検期：本薬 50 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
	海外	BIA-91067-301	III	運動症状の日内変動のある PD 患者	二重盲検期：600 非盲検期：495	二重盲検期：就寝前にプラセボ、本薬 5、25 又は 50 mg を 1 日 1 回、及び日中にプラセボ又はエンタカポン 200 mg を 1 日 3～8 回、レボドパ/DCI 配合剤の各投与と同時に経口投与 非盲検期：本薬 5、25 又は 50 mg (最初の 1 週間は 25 mg、その後、被験者の臨床反応に応じて用量調節) を 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性
	海外	BIA-91067-302 <sup>b</sup>	III	運動症状の日内変動のある PD 患者	二重盲検期：427 非盲検期：367	二重盲検期：プラセボ、本薬 25 又は 50 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与 非盲検期：本薬 25 又は 50 mg (最初の 1 週間は 25 mg、その後、被験者の臨床反応に応じて用量調節) を 1 日 1 回就寝前に経口投与	有効性 安全性

a：ブリッジング試験、b：ブリッジング対象試験、c：1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 食事の影響試験 (ONO-2370-03 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 2017 年 ■～■月)

本薬の PK に対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人を対象に、本薬 50 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：7 日間、目標症例数：12 例)。

登録された 12 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。有害事象は認められなかった。

### 7.1.2 国内単回及び反復投与試験 (ONO-2370-01 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2014 年 8 月～2015 年 ■月)

本薬の錠剤とカプセル剤の BE (パート I) 及びレボドパの PK に対する本薬の影響 (パート II) を検討する目的で、日本人健康成人を対象に、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験 (パート I) 及

び非盲検 3 期クロスオーバー試験（パート II）が国内 1 施設で実施された（休薬期間：パート I は 28 日間以上、目標症例数：パート I は 48 例、パート II は 80 例）。

用法・用量は、パート I では、本薬 25 又は 50 mg の錠剤又はカプセル剤を空腹時単回経口投与することとされ、パート II では、本薬 5、10、25 又は 50 mg の錠剤を 1 日 1 回 11 日間空腹時就寝前反復経口投与し（第 2 期）、本薬の初回投与前日（第 1 期）及び最終投与 1 日後（第 3 期）にレボドパ／カルビドパ配合剤 100/10 mg を 1 日 3 回 1 日間空腹時経口投与することとされた。

パート I では、登録された 48 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。パート II では、登録された 80 例に治験薬又はレボドパ／カルビドパ配合剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、パート I では、1 例（本薬 50 mg 群、治験責任（分担）医師の判断により休薬期間中に中止）、パート II では、2 例（本薬 10 mg 群 1 例が被験者の申し出により第 1 期の 1 回目レボドパ／カルビドパ配合剤投与後に中止、本薬 50 mg 群 1 例が有害事象により第 2 期の投与 7 日目に中止）であった。

パート I における有害事象の発現割合は、本薬 25 mg について、錠剤投与時 0% (0/24 例)、カプセル剤投与時 0% (0/24 例)、本薬 50 mg について、錠剤投与時 0% (0/23 例)、カプセル剤投与時 4.2% (1/24 例、血中 CK 増加) であった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

パート II における有害事象の発現割合、及び主な事象は、表 28 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 1 例（本薬 50 mg 群第 2 期、感染性腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 28：パート II における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 5 mg 群			本薬 10 mg 群		
	第 1 期 (20 例)	第 2 期 (20 例)	第 3 期 (20 例)	第 1 期 (20 例)	第 2 期 (19 例)	第 3 期 (19 例)
有害事象	5.0 (1)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

第 1 及び 3 期：レボドパ／カルビドパ配合剤投与、第 2 期：本薬投与

	本薬 25 mg 群			本薬 50 mg 群		
	第 1 期 (20 例)	第 2 期 (20 例)	第 3 期 (20 例)	第 1 期 (20 例)	第 2 期 (20 例)	第 3 期 (19 例)
有害事象	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)	10.0 (2)	26.3 (5)
悪心	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)	0 (0)	26.3 (5)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)

% (例数)

第 1 及び 3 期：レボドパ／カルビドパ配合剤投与、第 2 期：本薬投与

### 7.1.3 PK 比較試験（BIA-91067-126 試験、CTD 5.3.3.3-4、実施期間 2011 年 ■ 月～2012 年 ■ 月）

本薬の PK を検討する目的で、日本人及び外国人健康成人を対象に、プラセボ、本薬 5、25 又は 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数：各グループ最大 38 例（日本人 19 例、外国人 19 例、以下同順））。

登録された 105 例（プラセボ群 29 例（14 例、15 例）、本薬 5 mg 群 27 例（14 例、13 例）、25 mg 群 26 例（14 例、12 例）、50 mg 群 23 例（12 例、11 例））に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 2 例（本薬 25 mg 群の日本人 1 例が同意撤回により投与 3 日目の投与後に中止、本薬 5 mg 群の外国人 1 例が同意撤回により投与 10 日目の投与後に中止）であった。

有害事象の発現割合及び主な事象は、表 29 のとおりであった。

表 29：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	日本人				外国人			
	プラセボ群 (14 例)	本薬群			プラセボ群 (15 例)	本薬群		
		5 mg (14 例)	25 mg (14 例)	50 mg (12 例)		5 mg (13 例)	25 mg (12 例)	50 mg (11 例)
有害事象	35.7 (5)	21.4 (3)	42.9 (6)	50.0 (6)	53.3 (8)	53.8 (7)	41.7 (5)	54.5 (6)
血管穿刺部位血腫	14.3 (2)	7.1 (1)	14.3 (2)	25.0 (3)	13.3 (2)	30.8 (4)	25.0 (3)	0 (0)
頭痛	14.3 (2)	14.3 (2)	7.1 (1)	8.3 (1)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)
緊張性頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.1.4 海外反復投与試験①（BIA-91067-128 試験、CTD 5.3.1.1-3、実施期間 2014 年 11 月～2015 年 1 月）

本薬の PK に対する食事の影響を検討する目的で、外国人健康成人を対象に、本薬 50 mg カプセルを 1 日 1 回 12 日間空腹時（投与 10 日目のみ食後）反復経口投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数：28 例）。

登録された 28 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現割合は、35.7% (10/28 例) であり、主な事象は、頭痛 (5 例)、腹痛及び疲労 (各 2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.1.5 海外反復投与試験②（BIA-91067-124 試験、CTD 5.3.3.4-13、実施期間 2011 年 9 月～2012 年 1 月）

レボドパの PK に対する本薬の影響を検討する目的で、外国人健康成人を対象に無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数：80 例）。

用法・用量は、表 30 のとおりであり、投与 1～11 日目まで、プラセボ、本薬 25、50 又は 75 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、投与 12 日目にプラセボ又はエンタカポン 200 mg 及びレボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg を 1 日 3 回経口投与することとされた。

表 30：用法・用量

		プラセボ群	本薬群	エンタカポン群
投与 1～11 日目	1 日 1 回	プラセボ	本薬 25、50 又は 75 mg	プラセボ
投与 12 日目	1 日 3 回	プラセボ + レボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg		エンタカポン 200 mg + レボドパ/カルビドパ配合剤 100/25 mg

登録された 80 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（本薬 25 mg 群、同意撤回により投与 10 日目の投与後に中止）であった。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 68.8% (11/16 例)、本薬 25 mg 群 31.3% (5/16 例)、本薬 50 mg 群 50.0% (8/16 例)、本薬 75 mg 群 50.0% (8/16 例)、エンタカポン群 56.3% (9/16 例) であり、主な事象は、表 31 のとおりであった。

表 31：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (16 例)	本薬 25 mg 群 (16 例)	本薬 50 mg 群 (16 例)	本薬 75 mg 群 (16 例)	エンタカポン群 (16 例)
悪心	25.0 (4)	18.8 (3)	50.0 (8)	50.0 (8)	31.3 (5)
嘔吐	6.3 (1)	18.8 (3)	12.5 (2)	18.8 (3)	6.3 (1)
頭痛	12.5 (2)	12.5 (2)	12.5 (2)	6.3 (1)	31.3 (5)
浮動性めまい	12.5 (2)	6.3 (1)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)
ほてり	6.3 (1)	0 (0)	18.8 (3)	12.5 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験、ブリッジング試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 1 月～2018 年 ■ 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、レボドパ/DCI 配合剤併用下で wearing-off 現象が認められる日本人 PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較期（二重盲検期）及び非盲検非対照期（非盲検期）からなる臨床試験が国内 72 施設で実施された（目標被験者数：各群 133 例、計 399 例）。

治療期〔レボドパ用量調整期（2～3 週間）及びレボドパ用量維持期（12 週間）〕及び移行期（最大 4 週間）から構成される二重盲検期に、プラセボ、本薬 25 又は 50 mg が 1 日 1 回、就寝前かつ 1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過した後に経口投与された。二重盲検期終了後は非盲検期（52 週間）とされ、本薬 50 mg が二重盲検期と同様に 1 日 1 回経口投与された。観察期開始 4 週間前から試験期間を通じて、エンタカポン及びアポモルヒネ塩酸塩水和物は使用禁止とされ、レボドパ/DCI 配合剤及びそれ以外の抗 PD 薬は、二重盲検期は用法・用量を一定とすることとされ（ただし、レボドパ用量調整期のレボドパ/DCI 配合剤の用量のみ変更可能）、非盲検期はいつでも用法・用量の変更は可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上 83 歳以下の患者とされた。

- ・ UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に基づき特発性 PD と診断されてから 3 年以上経過し、観察期開始時の ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が I～III である
- ・ レボドパ/DCI 配合剤を 1 年以上継続投与されており、治験責任（分担）医師により、レボドパ/DCI 配合剤に治療反応性を有すると判断されている
- ・ 観察期開始時に、レボドパ/DCI 配合剤を 1 日 3～8 回投与されている
- ・ 治験責任（分担）医師により、最適な PD 治療を実施していると判断されているが、観察期開始 4 週間以上前から、wearing-off 現象が認められ、覚醒時に 1 日当たり 1.5 時間以上の OFF 時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DCI 配合剤の効果発現までの OFF 時間を除く）を有する

①二重盲検期（移行期を除く）

無作為化された 437 例（プラセボ群 147 例、本薬 25 mg 群 145 例、本薬 50 mg 群 145 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 2 例（0 例、2 例、0 例）を除く 435 例（147 例、143 例、145 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 36 例（6 例、12 例、18 例）であり、中止理由は、被験者の申し出 19 例（3 例、6 例、10 例）、及び有害事象 17 例（3 例、6 例、8 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治療期終了時（レボドパ用量調整期終了後 12 週間後）における OFF 時間<sup>3)</sup> のベースラインからの変化量は、表 32 のとおりであり、プラセボ群と本薬 25 mg 群及び 50 mg 群との間にいずれも有意差が示された（ $p=0.0145$  及び  $p=0.0392$ ）。

表 32：治療期終了時における OFF 時間（分）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン	147 例	143 例	145 例
平均値±標準偏差	375.31±153.90	353.04±137.33	361.41±140.40
治療期終了時	139 例	132 例	127 例
平均値±標準偏差	343.09±183.85	281.97±177.02	294.84±169.58
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-25.04±12.77	-69.72±12.94	-62.51±12.84
プラセボ群との変化量の差 最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	-	-44.68 [-80.45, -8.91]	-37.47 [-73.07, -1.87]

a：投与群を因子とし、OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析

初めに本薬 50 mg 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が示された場合は次に本薬 25 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。（有意水準は両側 5%）

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 48.3%（71/147 例）、本薬 25 mg 群 60.0%（87/145 例）、50mg 群 54.5%（79/145 例）であり、主な事象は、表 33 のとおりであった。

表 33：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)
ジスキネジア	2.7 (4)	9.0 (13)	12.4 (18)
上咽頭炎	8.2 (12)	7.6 (11)	3.4 (5)
便秘	2.0 (3)	4.8 (7)	3.4 (5)
悪心	1.4 (2)	4.1 (6)	4.8 (7)
挫傷	6.8 (10)	3.4 (5)	4.1 (6)
転倒	0.7 (1)	2.8 (4)	3.4 (5)
尿中血陽性	3.4 (5)	2.1 (3)	0 (0)
口渇	0 (0)	0.7 (1)	3.4 (5)
背部痛	3.4 (5)	0 (0)	0.7 (1)

%（例数）

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例（上腕骨骨折・橈骨骨折、挫傷）、本薬 25 mg 群で 8 例（胆管結石、肺炎、大腿骨骨折、硬膜下血腫・末梢動脈閉塞性疾患、上肢骨折、骨壊死、胃癌第 1 期、失神・パーキンソン病）、50 mg 群で 3 例（蜂巣炎・血腫、ジスキネジア、起立性

<sup>3)</sup> 症状日誌に基づく 1 日合計 OFF 時間（30 分間隔で評価）の来院前 3 日分の平均値。来院前 3 日分のうち 1 日分が欠測の場合は残り 2 日分の平均値、2 日分が欠測の場合は残り 1 日分の値。

低血圧)に認められ、本薬 25 mg 群の肺炎及び失神、50 mg 群のジスキネジア及び起立性低血圧は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3 例(倦怠感、胃腺腫、ジスキネジア)、本薬 25 mg 群で 6 例(硬膜下血腫、上肢骨折、骨壊死、ジスキネジア、幻覚、幻覚・幻視・頻尿・潮紅)、50 mg 群で 9 例(脊柱管狭窄症、ジスキネジア、譫妄・幻視、幻覚、幻視・故意の自傷行為、接触皮膚炎、皮下出血、発疹、血圧変動)に認められた。

### ②移行期

安全性について、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例(脊椎圧迫骨折、貧血)、本薬 25 mg 群で 1 例(橈骨骨折)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例(脊椎圧迫骨折)に認められた。

### ③非盲検期

非盲検期に移行した 391 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 4 例を除く 387 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 75 例であり、主な中止理由は、被験者の申し出 38 例、及び有害事象 26 例であった。

有効性について、OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの推移は、表 34 のとおりであった。

表 34 : OFF 時間 (分) の推移 (FAS)

	本薬 50 mg 群		
	例数	値	変化量 <sup>a</sup>
二重盲検期ベースライン	387	363.62±146.42	—
非盲検期 24 週時	351	261.85±169.51	-102.99±162.19
非盲検期 52 週時	315	261.92±177.88	-101.89±170.84

平均値±標準偏差

a : 二重盲検期ベースラインからの変化量

安全性について、有害事象の発現割合は 86.4% (338/391 例) であり、主な事象は、表 35 のとおりであった。

表 35 : 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬 50 mg 群 (391 例)
上咽頭炎	16.9 (66)
ジスキネジア	12.0 (47)
挫傷	9.0 (35)
便秘	7.2 (28)
転倒	6.4 (25)
背部痛	5.9 (23)
体重減少	5.4 (21)

% (例数)

死亡は、1 例(硬膜下血腫)が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は 56 例に認められ、複数例に認められた事象は、パーキンソン病 7 例、誤嚥性肺炎 4 例、肺炎 3 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、完全房室ブロック、



イレウス、腸の軸捻転、大腸ポリープ・前立腺癌、活動性低下・肺炎、発熱、乳癌、ジスキネジア、パーキンソン病、幻視各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 23 例に認められ、複数例に認められた事象は、パーキンソン病 4 例、幻覚 2 例であった。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験① (BIA-91067-301 試験、CTD 5.3.5.1-2、3、実施期間 2011 年 3 月～2011 年 12 月)

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、レボドパ/DCI 配合剤併用下で wearing-off 現象が認められる外国人 PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較期 (二重盲検期) 及び非盲検非対照期 (非盲検期) からなる臨床試験が海外 106 施設で実施された (目標被験者数: 各群 110 例、計 550 例)。

レボドパ用量調整期 (2~3 週間) 及びレボドパ用量維持期 (12 週間) から構成される二重盲検期に、表 36 のとおり、プラセボ、本薬 5、25 又は 50 mg が 1 日 1 回就寝前 (1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後)、プラセボ又はエンタカポン 200 mg が 1 日 3~8 回、日中のレボドパ/DCI 配合剤の各投与と同時に経口投与された。

表 36: 二重盲検期の治験薬の用法・用量

		プラセボ群	本薬群	エンタカポン群
二重盲検期	就寝前 <sup>a</sup>	プラセボ	本薬 5、25 又は 50 mg	プラセボ
	日中 <sup>b</sup>	プラセボ	プラセボ	エンタカポン 200 mg

a: 1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後

b: レボドパ/DCI 配合剤の各投与 (1 日 3~8 回) と同時

二重盲検期終了後は非盲検期 (52 週間) とされ、非盲検開始後 1 週間は本薬 25 mg が 1 日 1 回就寝前 (1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後) に投与され、2~46 週は表 37 に従って本薬の 1 日用量を変更可能、それ以降の 6 週間は本薬の用法・用量を一定とすることとされた。

表 37: 非盲検期の本薬の用量調節基準

	本薬群
非盲検期 2~46 週時	<p>被験者の wearing-off 現象が十分にコントロールされず、忍容性が認められた場合には、治験責任 (分担) 医師の判断で本薬 50 mg へ増量可能とされた。</p> <p>&lt;許容できないドパミン作動性の有害事象が発現した場合&gt;            まずレボドパ/DCI 配合剤の 1 日用量のみ調節し、それでも十分でない場合に、以下に従って本薬を減量可能とされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本薬 50 mg を服用していた被験者は 25 mg へ減量し、必要な場合、5 mg へ減量する。</li> <li>・本薬 25 mg を服用していた被験者は 5 mg へ減量する。</li> </ul> <p>&lt;ドパミン作動性以外の有害事象が発現した場合&gt;            レボドパ/DCI 配合剤の用量変更依存することなく、ドパミン作動性の有害事象発現時と同様の本薬の用量調節を行うこととされた。</p>

試験開始 4 週間前から試験期間を通じてアポモルヒネ塩酸塩水和物及び MAO 阻害薬 (セレギリン塩酸塩の経口剤 10 mg/日以下若しくは口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下、又はラサギリンメシル酸塩 1 mg/日 (ラサギリンとして) 以下は除く) は使用禁止とされた。レボドパ/DCI 配合剤の用法・用量は表 38 のとおりとされ、それ以外の抗 PD 薬は用法・用量を一定とすることとされた。

表 38：レボドパ/DCI 配合剤の用法・用量

試験開始前	試験開始 4 週間前から、用法・用量を一定とすることとされた。
二重盲検期	<p>&lt;レボドパ用量調整期（2～3 週間）&gt;            治験薬を投与したときの被験者の反応に応じて治験責任（分担）医師の判断で 1 日用量のみ減量可能、1 日投与回数に変更不可とされ、減量後、治験責任（分担）医師の判断でベースライン時の 1 日用量までの再増量は可能とされた。</p> <p>&lt;レボドパ用量維持期（12 週間）&gt;            用法・用量を一定とすることとされた。</p>
非盲検期	<p>&lt;レボドパ用量調整期（46 週間）&gt;            治験薬を投与したときの被験者の反応及び忍容性に基づき治験責任（分担）医師の判断で用量調節可能とされた。</p> <p>&lt;レボドパ用量維持期（6 週間）&gt;            用法・用量を一定とすることとされた。</p>

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上 83 歳以下の患者とされた。

- UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に基づき特発性 PD と診断されてから 3 年以上経過し、観察期開始時の ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が I～III である
- レボドパ/DCI 配合剤を 1 年以上継続投与されており、治験責任（分担）医師により、レボドパ/DCI 配合剤に治療反応性を有すると判断されている
- 観察期開始時に、レボドパ/DCI 配合剤を 1 日 3～8 回投与されている
- 治験責任（分担）医師により、最適な PD 治療を実施していると判断されているが、試験開始 4 週間以上前から、wearing-off 現象が認められ、覚醒時に 1 日当たり 1.5 時間以上の OFF 時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DCI 配合剤の効果発現までの OFF 時間を除く）を有する

#### ①二重盲検期

無作為化された 600 例（プラセボ群 121 例、本薬 5 mg 群 122 例、25 mg 群 119 例、本薬 50 mg 群 116 例、エンタカポン群 122 例、以下同順）のうち、本薬 50 mg 群の 1 例を除く 599 例（121 例、122 例、119 例、115 例、122 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 9 例（1 例、3 例、3 例、0 例、2 例）を除く 590 例（120 例、119 例、116 例、115 例、120 例）が FAS、FAS のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がない 537 例（112 例、110 例、105 例、106 例、104 例）が PPS とされ、FAS がプラセボ群に対する優越性評価の主要な解析対象集団とされ、PPS がエンタカポン群に対する非劣性評価における主要な解析対象集団とされた。中止例は 58 例（11 例、12 例、11 例、9 例、15 例）であり、主な中止理由は、有害事象 36 例（8 例、7 例、8 例、5 例、8 例）、同意撤回 21 例（4 例、3 例、4 例、4 例、6 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検期終了時（レボドパ用量調整期終了後 12 週間後）における OFF 時間<sup>4)</sup>のベースラインからの変化量は、表 39 のとおりであり、本薬 50mg 群のプラセボ群に対する優越性、及び本薬 50 mg 群のエンタカポン群に対する非劣性が示された（非劣性マージンは 30 分<sup>5)</sup>）。

<sup>4)</sup> 症状日誌に基づく 1 日合計 OFF 時間（30 分間隔で評価）の来院前 3 日分の平均値。

<sup>5)</sup> 文献情報から、エンタカポンの第 III 相試験の併合解析で、エンタカポン群とプラセボ群との差は -0.8 時間であること、本薬群とプラセボ群の差を 60 分程度と想定していることから設定した。

表 39 : 二重盲検終了時における OFF 時間 (分) のベースラインからの変化量 (LOCF)

FAS					
	プラセボ群 (120 例)	本薬 5 mg 群 (119 例)	本薬 25 mg 群 (116 例)	本薬 50 mg 群 (115 例)	エンタカポン群 (120 例)
ベースライン 平均値±標準偏差	370.1±106.72	403.2±128.10	411.2±132.29	372.2±106.95	387.6±130.47
治療期終了時 平均値±標準偏差	325.3±166.17	307.2±153.88	316.6±162.21	265.4±142.54	294.1±165.64
変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-56.0±13.37	-91.3±13.46	-85.9±13.69	-116.8±13.97	-96.3±13.40
プラセボ群との変化量の差 最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	-	-35.2 [-71.4, 0.9]	-29.9 [-66.3, 6.5]	-60.8 [-97.2, -24.4]	-
調整 p 値 <sup>b</sup> (プラセボ群に対する 優越性)	-	0.0558	0.0796	0.0015	-
PPS					
	プラセボ群 (112 例)	本薬 5 mg 群 (110 例)	本薬 25 mg 群 (105 例)	本薬 50 mg 群 (106 例)	エンタカポン群 (104 例)
ベースライン 平均値±標準偏差	374.0±105.45	406.1±118.90	413.6±126.26	367.0±106.20	394.7±110.67
治療期終了時 平均値±標準偏差	328.3±163.48	307.1±155.36	312.2±154.89	263.6±140.77	304.4±155.66
変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-56.2±13.63	-92.6±13.75	-93.8±14.17	-115.6±14.33	-89.4±14.31
エンタカポン群との変化量の差 最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	-	-3.2 [-40.4, 33.9]	-4.4 [-42.0, 33.2]	-26.2 [-63.8, 11.4]	-
調整 p 値 <sup>b</sup> (エンタカポン群に対 する非劣性)	-	-	-	0.00518	-

a : 投与群及び地域を因子とし、OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析

b : 全体の有意水準は片側 2.5% とされた。なお、各本薬群におけるプラセボ群に対する優越性及びエンタカポン群に対する非劣性の評価に関する検定の多重性を調整するため、3 つの本薬群とプラセボ群の比較に関しては Bonferroni 法により有意水準が分割された Sequential gatekeeping procedure を用いた (Biom J 2011, 53, 894-913)。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 49.6% (60/121 例)、本薬 5 mg 群 51.6% (63/122 例)、25 mg 群 54.6% (65/119 例)、50mg 群 53.9% (62/115 例)、エンタカポン群 56.6% (69/122 例) であり、主な事象は表 40 のとおりであった。

表 40 : いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (安全性対象集団)

	プラセボ群 (121 例)	本薬 5 mg 群 (122 例)	本薬 25 mg 群 (119 例)	本薬 50 mg 群 (115 例)	エンタカポン群 (122 例)
ジスキネジア	4.1 (5)	13.9 (17)	7.6 (9)	15.7 (18)	8.2 (10)
不眠症	0.8 (1)	1.6 (2)	5.9 (7)	6.1 (7)	5.7 (7)
浮動性めまい	0.8 (1)	1.6 (2)	5.0 (6)	2.6 (3)	4.1 (5)
幻覚	0.8 (1)	0.8 (1)	5.0 (6)	0.9 (1)	0.8 (1)
悪心	1.7 (2)	1.6 (2)	2.5 (3)	2.6 (3)	6.6 (8)
背部痛	5.0 (6)	3.3 (4)	2.5 (3)	0 (0)	0.8 (1)
便秘	2.5 (3)	3.3 (4)	0 (0)	6.1 (7)	4.1 (5)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 6 例 (視力障害、急性腭炎・胃炎・急性肝炎・高血圧・十二指腸炎、溺水・誤嚥性肺炎、肝酵素上昇、背部痛、表在拡大型黒色腫 (病期不明)、本薬 5 mg 群で 4 例 (手首関節骨折、肝酵素上昇、四肢痛、基底細胞癌)、25 mg 群で 1 例 (ボーエン病)、50 mg 群で 4 例 (冠動脈疾患、便秘、単径ヘルニア、ジスキネジア)、エンタカポン群で 9 例 (肺塞栓症・不安定狭心症・急性肺性心、胆石症・感染性胆嚢炎、丹毒、挫傷・転倒、糖尿病・大腿骨骨折・

転倒・起立性低血圧、耳の良性新生物、失神、尿路の炎症、緑内障）に認められ、プラセボ群の急性膵炎・急性肝炎、表在拡大型黒色腫（病期不明）、視力障害及び肝酵素上昇、本薬 5 mg 群の基底細胞癌及び肝酵素上昇、50 mg 群のジスキネジア、エンタカポン群の肺塞栓症・不安定狭心症・急性肺性心、失神は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 8 例（下痢、十二指腸炎・胃炎・急性膵炎・急性肝炎・高血圧、流涎過多・筋緊張低下・運動機能障害、薬効低下、肝酵素上昇、すくみ現象、頭痛、振戦）、本薬 5 mg 群で 7 例（ジスキネジア 2 例、腹痛、嚥下障害、肝酵素上昇、筋肉痛、幻視）、25 mg 群で 8 例（嘔吐、筋肉内出血・睡眠発作・発疹、筋力低下、浮動性めまい、幻覚、幻視、不眠症、高血圧）、50 mg 群で 5 例（動悸、消化不良、味覚異常、幻聴、幻視）、エンタカポン群で 8 例（不安定狭心症、下痢 2 例、薬効低下・体重減少・遺尿、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、無動、失神、尿路の炎症）に認められた。

## ②非盲検期

非盲検期に移行した 495 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 1 例を除く 494 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 63 例であり、主な中止理由は、有害事象 30 例、被験者の申し出 29 例であった。

有効性について、OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの推移は、表 41 のとおりであった。

表 41：OFF 時間（分）の推移（FAS）

	本薬群		
	例数	値	変化量 <sup>a</sup>
二重盲検期ベースライン	494	387.4±116.99	—
非盲検期最終評価時	494	260.5±151.44	-126.9±149.13

平均値±標準偏差

a：二重盲検期ベースラインからの変化量

安全性について、有害事象の発現割合は 68.1%（337/495 例）であり、主な事象は、表 42 のとおりであった。

表 42：3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (495 例)
ジスキネジア	14.5 (72)
薬効低下	12.1 (60)
パーキンソン病	6.7 (33)
背部痛	4.6 (23)
不眠症	4.6 (23)
鼻咽頭炎	3.2 (16)
起立性低血圧	3.2 (16)
振戦	3.2 (16)
便秘	3.0 (15)

%（例数）

死亡は、11 例（肺障害、死亡、肺炎、心血管不全、心筋梗塞、塞栓症、肺塞栓症、脊椎転移、小細胞肺癌（病期不明）、多臓器不全、突然死）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象（死亡を含む）は48例に認められ、複数例に認められた事象は、腸閉塞及び馬尾症候群各3例、心房細動、気管支炎、肺炎、足関節部骨折、基底細胞癌、悪性黒色腫、坐骨神経痛、良性前立腺肥大症及び高血圧各2例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、てんかん・手首関節骨折、攻撃性・認知症、表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫・嫉妬妄想各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は27例に認められ、複数例に認められた事象は、ジスキネジア4例であった。

### 7.3.2 海外第Ⅲ相試験②（BIA-91067-302 試験、ブリッジング対象試験、CTD 5.3.5.1-4、5、実施期間 2011年3月～2011年11月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、レボドパ/DCI 配合剤併用下で wearing-off 現象が認められる外国人 PD 患者を対象とした無作為化二重盲検比較期（二重盲検期）及び非盲検非対照期（非盲検期）からなる臨床試験が海外 71 施設で実施された（目標被験者数：各群 135 例、計 405 例）。

レボドパ用量調整期（2～3 週間）及びレボドパ用量維持期（12 週間）から構成される二重盲検期に、プラセボ、本薬 25 又は 50 mg が 1 日 1 回、就寝前かつ 1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後に経口投与された。二重盲検期終了後は非盲検期（52 週間）とされ、非盲検開始後 1 週間は本薬 25 mg が 1 日 1 回就寝前（1 日の最終のレボドパ/DCI 配合剤投与から 1 時間以上経過後）に投与され、2～46 週は表 37 に従って本薬の 1 日用量を変更可能、それ以降の 6 週間は本薬の用法・用量を一定とすることとされた。

試験開始 4 週間前から試験期間を通じてアポモルヒネ及び MAO 阻害薬（セレギリン塩酸塩の経口剤 10 mg/日以下若しくは口腔粘膜吸収剤 1.25 mg/日以下、又はラサギリンメシル酸塩 1 mg/日（ラサギリンとして）以下は除く）は使用禁止とされ、レボドパ/DCI 配合剤の用法・用量は表 38 のとおりとされ、それ以外の抗 PD 薬は用法・用量を一定とすることとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上 83 歳以下の患者とされた。

- ・ UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に基づき特発性 PD と診断されてから 3 年以上経過し、観察期開始時の ON 時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が I～III である
- ・ レボドパ/DCI 配合剤を 1 年以上継続投与されており、治験責任（分担）医師により、レボドパ/DCI 配合剤に治療反応性を有すると判断されている
- ・ 観察期開始時に、レボドパ/DCI 配合剤を 1 日 3～8 回投与されている
- ・ 治験責任（分担）医師により、最適な PD 治療を実施していると判断されているが、観察期開始 4 週間以上前から、wearing-off 現象が認められ、覚醒時に 1 日当たり 1.5 時間以上の OFF 時間（起床時～起床後に服用した初回のレボドパ/DCI 配合剤の効果発現までの OFF 時間を除く）を有する

#### ①二重盲検期

無作為化された 427 例（プラセボ群 144 例、本薬 25 mg 群 129 例、50 mg 群 154 例、以下同順）のうち、本薬 50 mg 群 1 例を除く 426 例（144 例、129 例、153 例）に治験薬が投与され、そのうち治験実施施設 6 から参加した被験者 15 例を除く 411 例（136 例、125 例、150 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 4 例（1 例、0 例、3 例）を除く 407 例（135 例、125 例、147 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 51 例（14 例、11 例、26

<sup>6)</sup> データの妥当性が疑わしいため、治験依頼者の判断で当該施設での治験が中止された。

例) であり、主な中止理由は、有害事象 31 例 (9 例、5 例、17 例)、同意撤回 6 例 (1 例、3 例、2 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた治療期終了時 (レボドパ用量調整期終了後 12 週間後) における OFF 時間<sup>4)</sup> のベースラインからの変化量は、表 43 のとおりであり、プラセボ群と本薬 50 mg 群との間に有意差がみられた ( $p=0.0081$ ) が、プラセボ群と本薬 25 mg 群との間には有意差がみられなかった ( $p=0.1061$ )。

表 43：治療期終了時における OFF 時間 (分) のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン	135 例	125 例	147 例
平均値±標準偏差	367.4±139.57	372.4±134.46	379.2±133.46
治療期終了時	135 例	125 例	147 例
平均値±標準偏差	302.9±183.15	269.7±190.14	255.3±173.22
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 <sup>a</sup>	-64.46±14.35	-101.67±14.86	-118.77±13.81
プラセボ群との変化量の差 最小二乗平均値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>	-	-37.21 [-80.82, 6.40]	-54.31 [-96.18, -12.44]

a：投与群及び地域を因子とし、OFF 時間のベースライン値を共変量とした共分散分析検定の多重性は、Dunnett 型検定により調整した (有意水準は両側 5%)。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.0% (87/136 例)、本薬 25 mg 群 69.6% (87/125 例)、50 mg 群 72.0% (108/150 例) であり、主な事象は、表 44 のとおりであった。

表 44：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (136 例)	本薬 25 mg 群 (125 例)	本薬 50 mg 群 (150 例)
ジスキネジア	8.1 (11)	24.0 (30)	24.0 (36)
口内乾燥	0.7 (1)	10.4 (13)	4.0 (6)
便秘	1.5 (2)	9.6 (12)	6.7 (10)
不眠症	2.2 (3)	8.0 (10)	1.3 (2)
パーキンソン病	5.1 (7)	7.2 (9)	4.0 (6)
高血圧	2.2 (3)	6.4 (8)	4.0 (6)
悪心	5.9 (8)	6.4 (8)	3.3 (5)
転倒	6.6 (9)	5.6 (7)	4.7 (7)
頭痛	6.6 (9)	4.8 (6)	4.0 (6)
血中 CK 増加	3.7 (5)	4.0 (5)	8.0 (12)
尿路感染	1.5 (2)	2.4 (3)	6.0 (9)

% (例数)

死亡は、プラセボ群で 1 例 (肺炎) 認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象 (死亡を含む) は、プラセボ群で 5 例 (大腿骨頸部骨折・肺炎、橈骨骨折、卵巣癌、認知障害、腎不全)、本薬 25 mg 群で 4 例 (変形性関節症、ジスキネジア、急性腎不全、尿閉)、50 mg 群で 9 例 (悪心、急性胆嚢炎、急性腎盂腎炎、転倒・頭部損傷、前立腺生検、基底細胞癌、熱性譫妄・胸水、膀胱癌、肺塞栓症) に認められ、プラセボ群の橈骨骨折及び認知障害、本薬 25 mg 群のジスキネジア、50 mg 群の悪心は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 10 例 (パーキンソン病 2 例、ジスキネジア、嘔吐、認知障害、斑状丘疹状皮疹、肝酵素上昇、肺炎、卵巣癌、血中 CK 増加)、本薬 25 mg 群で 5 例 (ジ

スキネジア、ジスキネジア・幻視、振戦、悪心・頭痛・浮動性めまい・動悸、血中 CK 増加)、50 mg 群で 18 例 (ジスキネジア 5 例、ジスキネジア・不安、ジスキネジア・悪心、ジスキネジア・振戦・血中 CK 増加、浮動性めまい・転倒、筋痙縮、肺塞栓症、活力増進、上腹部痛・頭痛・嘔吐、筋痙縮・悪心・異常な夢・錯感覚・嘔吐、腹痛・嘔吐、急性胆嚢炎・内視鏡的逆行性胆道膵管撮影、意識消失、胸水・熱性譫妄) に認められた。

## ②非盲検期

非盲検期に移行した 367 例 (二重盲検期を完了した被験者は 365 例、二重盲検期に治験薬が不足したために二重盲検期を中止した被験者は 2 例) に治験薬が投与され、そのうち治験実施施設 ■■■<sup>6)</sup> から参加した被験者 14 例を除く 353 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性主要評価項目未観察例 5 例及び治験実施施設 ■■■<sup>6)</sup> から参加した被験者 9 例を除く 339 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 81 例であり、主な中止理由は、有害事象 (32 例)、治験実施施設 ■■■ の被験者 (13 例)、治験中止の申し出 (10 例)、試験実施施設 ■■■ の被験者 (9 例)、有効性の欠如 (5 例) であった。

有効性について、OFF 時間の二重盲検期ベースラインからの推移は、表 45 のとおりであった。

表 45 : OFF 時間 (分) の推移 (FAS、LOCF)

	本薬群		
	例数	値	変化量 <sup>a</sup>
二重盲検期ベースライン	339	373.1±133.48	—
非盲検期 52 週時	339	246.8±180.66	-126.3±177.31

平均値±標準偏差

a : 二重盲検期ベースラインからの変化量

安全性について、有害事象の発現割合は 75.9% (268/353 例) であり、主な事象は、表 46 のとおりであった。

表 46 : 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (353 例)
ジスキネジア	21.5 (76)
パーキンソン病	17.0 (60)
転倒	9.1 (32)
血中 CK 増加	7.4 (26)
不眠症	5.7 (20)
起立性低血圧	5.4 (19)

% (例数)

死亡は、5 例 (頭蓋底骨折・脳出血・頭蓋脳損傷、脳出血、敗血症性ショック、小細胞肺癌、死亡) が認められ、このうち頭蓋底骨折・脳出血・頭蓋脳損傷は治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象 (死亡を含む) は 39 例に認められ、複数例に認められた事象は、発熱、転倒、頭部損傷、背部痛、脳出血及び錯乱状態各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、頭蓋底骨折・脳出血・頭蓋脳損傷、下痢・起立性低血圧、ジスキネジア・錯乱状態、頭部損傷、完全房室ブロック、うつ病、異常行動、幻聴、激越性うつ病各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 29 例に認められ、複数例に認められた事象は、パーキンソン病 4 例、脳出血、ジスキネジア及び幻覚各 2 例であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の PD 治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明した。PD は運動緩慢、静止時振戦、筋強剛を中心とした運動症状を中核とする進行性の神経変性疾患であり、レボドパを中心としたドパミン補充療法が行われている。早期 PD に対する薬物治療開始数年は薬物への反応が良好なハネムーン期が存在するが、ドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し、wearing-off 現象やジスキネジア等の運動合併症が認められるようになる。パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では、症状の進行に伴いレボドパの効果持続時間が短縮し、wearing-off 現象が発現した場合には、まずレボドパの増量（4～5 回/日）又はドパミンアゴニストの開始若しくは増量を行うことが示され、その次の治療として COMT 阻害薬等のドパミン附随薬の追加を行うことが示されている。ドパミン附随薬の一つである COMT 阻害薬は、レボドパ代謝の副経路である COMT の活性を抑制し、レボドパの生物学的利用能を増大することで、wearing-off 現象による OFF 時間を短縮する薬剤である。本邦で臨床使用されている COMT 阻害薬のエンタカポンは半減期が短く、レボドパ/DCI 配合剤の投与に合わせて 1 日複数回の投与を必要とする。これに対し、本薬は長時間 COMT 阻害活性を示す薬剤であり、1 日 1 回の投与で OFF 時間の短縮が期待できる。

本薬とエンタカポンの有効性及び安全性を比較した海外 301 試験では、主要評価項目であるベースラインからの OFF 時間の変化量においてエンタカポンに対する本薬の非劣性が示された（「7.3.1 海外第 III 相試験①」の項参照）。安全性については、エンタカポン 200 mg と本薬 50 mg では有害事象発現頻度（エンタカポン群：56.6%、本薬 50 mg 群：53.9%、以下同順）及び重篤な有害事象発現頻度（6.6%、3.5%）に大きな違いはなかった。エンタカポン 200 mg より本薬 50 mg でジスキネジアの発現割合が高かった（8.2%、15.7%）ものの、この発現割合の差は、軽度の事象によるものであった。その他、いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象は不眠症、悪心及び便秘であったが、両群間で発現状況に大きな違いは認められなかった。両群の有害事象の頻度、程度において明らかに異なる傾向は認められていないことから、両剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えた。用法・用量の観点においては、本薬は就寝前投与が必要となるため、レボドパを含めると 1 日の投与回数はエンタカポンを用いる場合より増えることになる。しかしながら、エンタカポンは必ずしも毎回のレボドパ/DCI 配合剤投与時に同時内服されるわけではなく、患者の症状及び薬剤への反応性に応じて投与量及び回数の調整が行われている（臨床神経学 2013; 53: 1348-50、日本内科学会雑誌 2014; 103: 637-44）ことを考慮すると、本薬を投与する場合はレボドパ/DCI 配合剤のみの投与量及び回数を調整すればよいことから、総合した投与回数は増えても本薬の有用性はあるものとする。以上を踏まえると、本薬とエンタカポンの有効性及び安全性に大きな違いはないため、主に用法の違いの観点からいずれかが選択され、本薬は既存の COMT 阻害薬と同様、進行期 PD 患者の wearing-off 現象に対する治療選択肢の一つとなることが想定される。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績及び本薬の作用機序を踏まえると、進行期の PD 患者において、本薬は既存の COMT 阻害薬のエンタカポンと同様に、レボドパと併用投与することで wearing-off 現象を改善させることが期待できる。エンタカポンとの使い分けについては、海外 301 試験



で認められた有効性及び安全性プロファイルの異同並びに本剤の用法が1日1回就寝前投与であることを踏まえて、患者の状態、併用薬の状況等を考慮していずれかのCOMT阻害薬が選択されることが想定され、wearing-off現象を有する進行期PD患者に対する治療選択肢の一つとなると判断する。本薬に期待される有効性、及び本薬の投与対象の詳細については、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.5 効能・効果について」の項で引き続き検討する。

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

申請者は、ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について、以下のように説明した。外因性民族的要因について、パーキンソン病の診断基準は1992年に発表されたUKPDS Brain Bank診断基準が本邦も含め世界的に広く使用されてきており、現在は2015年にInternational Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)が作成した診断基準が国内外で用いられている。PDの病態については、レボドパ治療開始からのwearing-off現象の発現時期及び発現率に国内外で大きな差はなく、治療方法については、イストラデフィリン、ゾニサミド等、本邦でのみ使用可能な薬剤があるもののwearing-off現象の治療はレボドパ及びドパミンアゴニストが中心であり、COMT阻害薬の追加が推奨されている点は一致していることから、大きな違いはない。内因性民族的要因について、国内02試験計画時は、日本人及び外国人健康成人を対象としたBIA-91067-126試験の結果に基づき本薬のPKは国内外で類似していると考えた。その上で、海外302試験をブリッジング対象試験とし、国内02試験で以下のブリッジング成立要件を満たした場合には、海外301試験の成績を日本人に外挿することは可能と考えた。

- ・主要評価項目において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ海外302試験と用量反応関係に大きな差異が認められないこと
- ・国内02試験で発現した有害事象の内容が海外302試験と大きな差異が認められないこと

国内02試験の結果、有効性の主要評価項目であるベースラインからのOFF時間の変化量において、プラセボ群に対して本薬25mg群及び50mg群で有意な改善が認められたが、50mg群では25mg群を上回る有効性は認められなかった。これに対し、ブリッジング対象試験である海外302試験では、プラセボ群に対し有意なOFF時間の改善が認められたのは本薬50mg群のみであった。安全性に関して、国内02試験及び海外302試験で一貫してプラセボに対して発現頻度が高かった有害事象はジスキネジアのみであり、その他発現状況に注目すべき違いは認められなかった。

有効性の結果に国内外の試験で上記の差異が認められた理由について、以下の検討を行った。

### ①PKの国内外差及び本薬の曝露－反応関係

本薬のPKの国内外差について、国内外のPKデータを再度評価した結果、地域間の食習慣等の環境因子の違いにより、本薬の吸収に差異が生じる可能性が示され、日本人に本薬の錠剤を投与したときの曝露量は、白人に同用量の本薬のカプセル剤（海外市販製剤）を投与したときの曝露量の2倍となると考えられた（「6.R.1 本薬のPKにおける国内外差について」の項参照）。しかしながら、国内外の曝露－反応関係を評価するためのPPK/薬力学（レボドパ曝露量）解析及びレボドパ曝露量とOFF時間変化量の関係性を評価するための解析等を行ったところ、本薬の曝露量が同程度であれば国内外で同様の有効性が期待できることが示唆された。

### ②試験間の患者背景の違いによる影響

国内外の臨床試験における人口統計学的特性の比較では、レボドパ1日投与量及び併用薬の種類に違いが認められたことから、これらの要因が本薬の有効性に及ぼした影響を評価した。レボドパ1日投与量のカテゴリー別部分集団解析の結果は表47のとおりであり、カテゴリー別の症例数に国内外で偏りは認められるものの、国内02試験の700mg以上の部分集団で、症例数が少ない25mg群を除き、プラセボ群に対して本薬群でOFF時間の短縮が認められており、国内外のレボドパ1日投与量の違いが影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

表47：レボドパ1日投与量別の最終評価時（二重盲検期）におけるOFF時間（分）のベースラインからの変化量（FAS）

レボドパ 1日投与量		国内02試験			海外301試験 <sup>c</sup>			海外302試験		
		プラセボ 群	本薬 25mg群	本薬 50mg群	プラセボ 群	本薬 25mg群	本薬 50mg群	プラセボ 群	本薬 25mg群	本薬 50mg群
400mg未満	例数	65	64	59	16	16	17	17	13	21
	変化量 <sup>a,b</sup>	-37.61 ±18.93	-80.03 ±19.10	-62.00 ±19.79	-42.75 ±32.45	-41.85 ±32.56	-115.11 ±31.53	-27.75 ±27.97	-77.57 ±32.25	-66.66 ±25.12
400mg以上 500mg未満	例数	38	40	39	16	23	12	19	16	15
	変化量 <sup>a,b</sup>	-1.53 ±23.93	-82.72 ±23.27	-56.87 ±23.59	-57.25 ±34.86	-87.03 ±29.08	-97.58 ±40.25	-59.59 ±34.69	-114.10 ±37.82	-173.48 ±39.05
500mg以上 700mg未満	例数	34	32	32	35	32	37	35	25	41
	変化量 <sup>a,b</sup>	-23.91 ±28.80	-60.40 ±29.69	-45.61 ±29.69	-16.41 ±23.82	-84.61 ±24.93	-109.96 ±23.28	-70.32 ±27.99	-134.74 ±33.34	-147.20 ±25.80
700mg以上	例数	10	7	15	53	45	49	64	71	70
	変化量 <sup>a,b</sup>	-32.63 ±46.67	34.02 ±55.41	-107.46 ±37.78	-80.65 ±21.35	-97.37 ±23.20	-122.03 ±22.00	-76.22 ±20.72	-94.34 ±19.75	-112.80 ±19.88

a：最小二乗平均値±標準誤差、

b：投与群を因子とし、ベースラインのOFF時間を共変量とした共分散分析

c：投与群を5つの群（プラセボ群、本薬5mg群、25mg群、50mg群及びエンタカボン200mg群）として共分散分析を実施し、プラセボ群、本薬25mg群及び50mg群の結果のみを表示

併用薬の影響については、ドパミンアゴニストの併用割合は国内02試験では80%程度及び海外301試験及び海外302試験では70%程度、MAO-B阻害剤の併用割合は国内02試験では50%程度及び海外301試験及び海外302試験では20%程度であったが、併用有無別の部分集団解析ではいずれの試験においてもドパミンアゴニスト又はMAO-B阻害剤の併用の有無にかかわらずプラセボ群に対する本薬群でOFF時間の短縮が認められており、これらの薬剤が影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

以上①及び②の検討結果から、国内外の臨床試験における患者背景の違いが本薬の有効性評価に影響した可能性は低く、本薬の薬物動態の違いにより、国内02試験では、海外302試験で示された用量反応曲線が低用量側に移動したものとする。

機構は、以下のように考える。国内02試験では海外302試験と異なり本薬25mgより高用量側で有効性が頭打ちとなる傾向が認められた原因として、事後的な検討に基づく結果ではあるものの、日本人における本薬の錠剤投与時の曝露量は同用量の本薬のカプセル剤（海外市販製剤）を白人に投与したときの約2倍となることが示されており、この違いが影響した可能性がある。本来であれば、BIA-91067-126試験の結果のみでなく、他の臨床試験結果も含めた曝露量の国内外差の検討を、ブリッジング試験である国内02試験の計画前に行い、より適切な検討用量（25mgより低用量を含む）を設定すべきであった。一方で、国内外の臨床試験でレボドパ投与量や併用薬の種類に違いはあるものの、本薬の曝露量以外の民族的要因の違いが国内02試験の成績に及ぼした影響は限定的であり、本薬25mg群と50mg

群の両群で同程度の OFF 時間の短縮効果が示されていること、及び日本人と白人の曝露量の違いに関する検討結果を踏まえれば、日本人における用量反応曲線は白人よりも低用量側に移動しており、海外臨床試験における本薬 50 mg 群と国内 02 試験における本薬 25 mg 群はほぼ同様の有効性を示すと推定できる。これらの検討結果を総合的に考慮するとともに、以下の試験結果も加味すれば、ブリッジングは成立し、海外 301 試験及び海外 302 試験の成績を日本人 PD 患者に外挿して本薬の有効性を評価することは可能と判断する。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

- ・国内 02 試験で、主要評価項目であるベースラインからの OFF 時間の変化量において、プラセボ群に対する本薬 25 mg 群及び 50 mg 群の優越性が示された。
- ・国内 02 試験の本薬 25 mg 群及び海外 302 試験の本薬 50 mg 群で認められた OFF 時間のベースラインからの変化量は同程度と判断できる。
- ・国内 02 試験と海外 302 試験では有害事象の発現状況に試験間で大きな違いは認められていない（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

### 7.R.3 有効性について

申請者は、レボドパ併用 PD 患者における wearing-off 現象に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。ブリッジング試験として実施した国内 02 試験で、レボドパ/DCI 配合剤併用下で wearing-off 現象が認められる PD 患者を対象に、本薬 25 mg 群及び 50 mg 群のいずれの用量群においても OFF 時間のベースラインからの変化量でプラセボ群に対する有意差が認められた（表 32）。ブリッジング対象試験である海外 302 試験でも同じ対象及び主要評価項目で本薬 50 mg 群でプラセボ群に対する有意差が認められた（表 43）。また、海外 301 試験において、本薬 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性、及びエンタカポン群に対する非劣性が示されたこと（「7.3.1 海外第Ⅲ相試験①」の項参照）から、本薬の有効性はエンタカポンに劣らないことが示された。なお、国内 02 試験で認められた OFF 時間のベースラインからの変化量と全般症状の変化との関係は表 48 のとおりであり、OFF 時間の短縮と主観的全般改善度に関連傾向が認められていること、主要評価項目を OFF 時間の変化量とした既存の PD 治療薬の国内第Ⅲ試験のプラセボとの差が -44.4 ~ -50.4 分であったことから、本薬 25 mg 群で認められたプラセボ群との差（-44.68 分）は臨床的意義があると考えられる。

表 48：国内 02 試験（二重盲検期）の最終評価時における OFF 時間（分）のベースラインからの変化量と全般症状の変化との関係（FAS）

		%（例数）	OFF 時間の変化量 <sup>a</sup>
全般症状の変化 <sup>b</sup>	著明改善	2.1 (9)	-217.8±203.7
	中等度改善	12.6 (55)	-152.7±129.6
	軽度改善	33.1 (144)	-87.3±166.0
	不変	35.4 (154)	-16.2±128.6
	軽度悪化	12.0 (52)	31.8±156.1
	中等度悪化	2.8 (12)	38.3±204.5
	著明悪化	0.7 (3)	363.3±295.4
	判定不能	0.5 (2)	-240.0±84.9
	欠測例	0.9 (4)	-2.5±115.3

a：平均値±標準偏差

b：被験者の評価

機構は、国内 02 試験と海外 302 試験のブリッジングは成立したと判断できること（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）、OFF 時間の変化量について、国内外の臨床試験で推奨用量（日本人：25 mg、非日本人：50 mg、「7.R.6 用法・用量について」の項参照）群のプラセボ群に対する優越性及びエンタカポン群に対する非劣性が示されたこと、及び申請者の説明を踏まえると本薬投与による OFF 時間の短縮効果は臨床的意義があるものと判断できることから、日本人のレボドパ併用 PD 患者の wearing-off 現象に対する本薬の有効性は示されていると判断する。

## 7.R.4 安全性について

### 7.R.4.1 ジスキネジア

申請者は、ジスキネジアについて、以下のように説明した。国内外の臨床試験（国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験）でのジスキネジアの発現状況は表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群でジスキネジアの発現割合が高い傾向が認められた。また、海外 301 試験において、エンタカポン 200 mg 群と比較して、本薬 50 mg 群でジスキネジアの発現割合が高い傾向が示された（表 40）。国内外の臨床試験で認められたジスキネジアの程度は大部分が軽度又は中等度であり、発現状況に国内外で異なる傾向は認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、関連する副作用としてジスキネジア 8 件（重篤 3 件）が報告されている。

本薬投与によるジスキネジアは、国内外の臨床試験での発現頻度及び程度を踏まえると臨床的に許容可能と考えるものの、ジスキネジアはドパミン受容体刺激作用により発現すると考えられており、本薬はレボドパの生物学的利用率を増大させるため、本薬投与時にジスキネジア発現のリスクが高まると考えられる。したがって、エンタカポンと同様に、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意等において、ジスキネジアの発現リスク及び発現した場合の対応について注意喚起を行うことが適切と考える。

表 49：国内外の臨床試験におけるジスキネジアの発現状況（安全性対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
ジスキネジア	2.7 (4)	9.0 (13)	12.4 (18)	12.0 (47)	6.2 (16)	16.0 (39)	20.4 (54)	17.5 (148)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.1 (1)
投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)	0 (0)	0.4 (1)	0.8 (2)	3.0 (8)	0.7 (6)

% (例数)

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序を踏まえるとドパミン作動性の有害事象が想定され、国内外の臨床試験成績において、本薬の用量依存的にジスキネジアの発現が増加する傾向が認められていることから、本薬の投与中はジスキネジアの発現に注意する必要がある。海外 301 試験においては、エンタカポン 200 mg 群に比べて海外の推奨用量である本薬 50 mg 群でジスキネジアの発現割合が高かったものの、本邦での推奨用量と考えられる本薬 25 mg（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）と本邦でのエンタカポンの通常用量である 100 mg とを直接比較した試験成績は得られていないこと、国

<sup>7)</sup> 調査期間：20 年 月 日～20 年 月 日、推定曝露患者：15164 人年

内外の臨床試験で認められたジスキネジアの大部分は軽度又は中等度であり、忍容可能であったことを踏まえると、エンタカポンより本薬のジスキネジアのリスクが明確に高いとまでは言えず、現時点では添付文書でエンタカポンと同様の注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.2 衝動制御障害

申請者は、衝動制御障害について、以下のように説明した。国内 02 試験において、衝動制御障害は二重盲検期では認められず、非盲検期で 1 例のみ認められた。海外第Ⅲ相試験<sup>8)</sup> の二重盲検期では本薬 50 mg 群で 2 例（病的賭博 1 例、衝動行為 1 例）、非盲検期では 9 例（病的賭博 4 例、強迫性購買及び衝動行為各 2 例、衝動制御障害 1 例）が認められた。重篤な有害事象はなかったが、投与中止に至った有害事象は海外第Ⅲ相試験非盲検期で 1 例（病的賭博）が認められた。

海外の製造販売後<sup>7)</sup> では、関連する副作用は衝動制御障害 1 件（非重篤）が報告されている。

衝動制御障害は、症状進行に伴うレボドパ等の投薬量増加による中枢ドパミン系の過剰刺激、特にドパミン D<sub>3</sub> 受容体刺激が引き起こしている可能性があり（神経治療 2017; 34: 151-4）、レボドパ製剤又はドパミンアゴニスト等の添付文書では、病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が起こる可能性がある旨注意喚起されている。レボドパの生物学的利用率を増加させる本薬投与時においてもこのような症状が生じる可能性があるため、症状が認められた場合は、本剤を中止する等、適切な処置を行うよう添付文書にて注意喚起が必要と考える。

機構は、衝動制御障害に関連する有害事象について、国内外の臨床試験における発現割合は低いものの、本薬との関係が推定され、また、発現した場合は患者本人のみならず、家族の家庭生活及び経済状況等に深刻な影響を及ぼす可能性があることから、添付文書で注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.3 その他ドパミン作動性の有害事象について

申請者は、「7.R.4.1 ジスキネジア」及び「7.R.4.2 衝動制御障害」の項に示したリスク以外のドパミン作動性の有害事象である「幻覚・妄想等の精神症状」、「起立性低血圧」、「傾眠及び突発的睡眠」並びに「悪心及び嘔吐」について、以下①～④の検討結果を踏まえ、臨床的には許容可能であるものの、本薬がレボドパの生物学的利用率を増大させ、それらを惹起する可能性があることから、それぞれ添付文書で注意喚起を行うと説明した。

##### ①幻覚等の精神症状について

国内外の臨床試験（国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験）での精神症状関連の有害事象<sup>9)</sup> の発現状況は表 50 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向が認められたが、発現状況に国内外で異なる傾向は認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup> では、関連する副作用は幻覚 11 件（重篤 2 件）、幻視 8 件（重篤 1 件）、精神病性障害 5 件（重篤 1 件）、妄想症 3 件（重篤 1 件）、物質誘発性精神病性障害 1 件（重篤 1 件）、異常行動 1 件（重篤 1 件）等が報告されている。

<sup>8)</sup> 海外 301 試験（二重盲検期）及び海外 302 試験（二重盲検期）の併合

<sup>9)</sup> MedDRA SMQ 「精神病および精神病性障害」

表 50：国内外の臨床試験における精神症状関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
精神症状関連の有害事象	0.7 (1)	4.1 (6)	3.4 (5)	6.6 (26)	1.2 (3)	5.3 (13)	4.2 (11)	4.6 (39)
幻覚	0.7 (1)	2.1 (3)	1.4 (2)	4.3 (17)	0.4 (1)	2.5 (6)	1.1 (3)	1.7 (14)
幻視	0 (0)	2.8 (4)	2.1 (3)	2.0 (8)	0.8 (2)	1.6 (4)	2.3 (6)	1.5 (13)
幻聴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (3)	0 (0)	0.8 (2)	0.4 (1)	0.4 (3)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (3)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.4 (2)	2.1 (3)	0.5 (2)	0 (0)	1.2 (3)	0.8 (2)	0.7 (6)

% (例数)

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

②起立性低血圧について

国内外の臨床試験（国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験）での起立性低血圧の発現状況は表 51 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、発現状況に国内外で異なる傾向は認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、関連する副作用は報告されていない。

表 51：国内外の臨床試験における起立性低血圧の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
起立性低血圧	0 (0)	2.8 (4)	2.8 (4)	2.8 (11)	0 (0)	0.8 (2)	1.5 (4)	4.1 (35)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)

% (例数)

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

③傾眠及び突発的睡眠について

国内外の臨床試験（国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験）での傾眠及び突発的睡眠の発現状況は表 52 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、発現状況に国内外で異なる傾向は認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、関連する副作用は傾眠 7 件（重篤 2 件）が報告されている。

表 52：国内外の臨床試験における傾眠及び突発的睡眠の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
傾眠	0.7 (1)	2.8 (4)	2.1 (3)	1.3 (5)	1.9 (5)	4.1 (10)	1.9 (5)	0.9 (8)
突発的睡眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

#### ④悪心及び嘔吐

国内外の臨床試験（国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験）での悪心及び嘔吐の発現状況は表 53 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向が認められたが、発現状況に国内外で異なる傾向は認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、関連する副作用は悪心 10 件（重篤 1 件）、嘔吐 1 件（非重篤）が報告されている。

表 53：国内外の臨床試験における悪心・嘔吐の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
悪心	1.4 (2)	4.1 (6)	4.8 (7)	1.5 (6)	3.9 (10)	4.5 (11)	3.0 (8)	2.6 (22)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2.1 (3)	2.0 (8)	1.9 (5)	1.2 (3)	1.9 (5)	0.8 (7)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.4 (1)	0.8 (2)	1.5 (4)	0.4 (3)

%（例数）

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

機構は、上記①～④のドパミン作動性の有害事象（幻覚等の精神症状、起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、並びに悪心及び嘔吐）について、以下のように考える。いずれもプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向が認められており、本薬の作用機序も踏まえると本薬投与時に注意する必要がある副作用である。したがって、これらのリスクについて添付文書で注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.4 悪性症候群及び横紋筋融解症について

申請者は、悪性症候群及び横紋筋融解症について、以下のように説明した。国内 02 試験において、悪性症候群及び横紋筋融解症は二重盲検期では認められず、非盲検期に悪性症候群 1 例及び横紋筋融解症 1 例が認められたが、重篤ではなかった。海外第Ⅲ相試験では悪性症候群及び横紋筋融解症は認められなかった。また、血中 CK 増加の発現状況は表 54 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現が増加する傾向は認められず、重篤な事象も認められなかった。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、悪性症候群に関連する副作用報告はなく、血中 CK 増加 1 件（非重篤）が報告されている。

PD 患者でレボドパ作動薬を急に中止した場合、まれに悪性症候群や横紋筋融解症が報告されており、ドパミン附随薬である本薬の投与中止によっても、レボドパ作動薬の中止と同様の状態が生じると考えるため、悪性症候群及び横紋筋融解症が発現するおそれがあること、及び投与中止時は十分に注意する必要があることを添付文書で注意喚起することが適切と考える。



表 54：国内外の臨床試験における血中 CK 増加の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
血中 CK 増加	2.0 (3)	0.7 (1)	2.1 (3)	2.3 (9)	1.9 (5)	2.9 (7)	4.9 (13)	4.5 (38)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)

%（例数）

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

機構は、申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.5 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明した。本薬投与後の薬剤性肝障害関連の有害事象<sup>10)</sup>の主な発現状況は表 55 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で薬剤性肝障害関連の有害事象及び重篤な有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。なお、国内外の臨床試験では、無作為化前のスクリーニング期又は観察期の臨床検査で肝酵素（AST 又は ALT）に正常値上限の 2 倍を超える異常が認められた患者については試験から除外されているため、肝機能障害患者における安全性の検討は困難である。

海外の製造販売後<sup>7)</sup>では、薬剤性肝障害関連の副作用報告は、胆汁うっ滞性肝炎 1 件（重篤）が報告されている。

上記の本薬の臨床試験成績等では明らかな肝機能障害のリスクは認められなかったものの、類薬であるエンタカポンにおいて、重大な副作用として肝機能障害が注意喚起されていることから、肝機能障害の発現状況については製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供することが適切と考える。

表 55：国内外の臨床試験における肝機能障害の主な発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 02 試験				海外第Ⅲ相試験 <sup>a</sup>			
	二重盲検期			非盲検期	二重盲検期			非盲検期
	プラセボ群 (147 例)	本薬 25 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (145 例)	本薬 50 mg 群 (391 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬 25 mg 群 (244 例)	本薬 50 mg 群 (265 例)	本薬群 (848 例)
薬剤性肝障害関連の有害事象	0.7 (1)	0 (0)	2.8 (4)	2.8 (11)	3.1 (8)	1.2 (3)	1.1 (3)	3.2 (27)
肝臓血管腫	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能異常	0.7 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
γ-GTP 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0.8 (2)	0.4 (1)	0 (0)	1.2 (10)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0.4 (1)	0.8 (2)	0.8 (7)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0.8 (2)	0.8 (2)	0.4 (3)
血中 ALP 増加	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	1.0 (4)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)
国際標準比増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (3)
プロトロンビン時間延長	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	1.2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

a：海外 301 試験及び海外 302 試験の併合

<sup>10)</sup> MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」



機構は、以下のように考える。本薬の国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において本薬投与による肝機能障害の明確なリスクは認められていないことから、現時点では、添付文書において肝機能障害の発現状況を「その他の副作用」に記載した上で、さらなる注意喚起をする必要はないと判断する。また、類薬での副作用情報を踏まえ、肝機能障害の発現状況については製造販売後に情報収集を行うとした申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項における検討の結果、国内外の臨床試験において、レボドパ/DCI 配合剤併用下の wearing-off 現象が認められる PD 患者における臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたことから、申請効能・効果である「レボドパ含有製剤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」は概ね妥当であると判断する。しかしながら、本邦では「レボドパ含有製剤」として COMT 阻害薬であるエンタカポンとレボドパ及びカルビドパを含有する配合剤も承認されており、本剤と他の COMT 阻害薬との併用は避けるべきであることから、誤って併用されることがないように、効能・効果を以下のように修正することが適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果] (機構修正案：下線部は申請時からの変更箇所)  
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

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

##### ①用法について

本薬とレボドパ含有製剤の投与間隔については、海外第 I 相試験 (BIA-91067-117 試験、BIA-91067-118 試験) において、(i) 本薬とレボドパ/カルビドパ配合剤を同時に投与した場合と比べて、本薬投与 1 時間後にレボドパ/カルビドパ配合剤を投与した場合の方が血漿中レボドパの  $AUC_{0-\infty}$  が大きかった (幾何平均値の比 [90%信頼区間] : 1.09 [1.01, 1.16]) こと、(ii) 本薬投与 1 時間後にレボドパ/カルビドパ配合剤又はレボドパ/ベンセラジド配合剤を投与したとき、プラセボ投与時と比較してレボドパの  $AUC_{0-last}$  の比は 1.39~1.78 であり、レボドパの曝露量の増加が認められたことから、薬力学的作用の観点から本剤とレボドパ含有製剤の投与間隔は 1 時間以上あけることが適切と考えた。

本剤の投与時期については、1 日に複数回のレボドパ含有製剤の投与が必要となる wearing-off 現象を有する PD 患者において、上記のレボドパ含有製剤との投与間隔を確保することを考慮し、1 日の中で最良の投与時期は就寝前であると考えた。

以上の検討結果に基づき、国内 02 試験、海外 301 試験及び海外 302 試験では、本薬の用法は 1 日 1 回就寝前に、1 日のレボドパ含有製剤の最終投与から 1 時間以上経過後に投与することとし、有効性及び安全性が確認された。また、本薬とレボドパ含有製剤の投与順については、夜間及び早朝の wearing-off 現象を管理する目的で就寝前にレボドパ含有製剤が投与される患者も想定される (パーキンソン病診療ガイドライン 2018) ことから、海外第 I 相試験 (BIA-91067-118 試験) で本薬投与 1 時間後にレボドパ含有製剤を投与したときにレボドパの曝露量の増加が認められたことも踏まえ、特段の規定は不要と考

えた。したがって申請用法・用量においては、1日1回就寝前に、1日のレボドパ含有製剤の最終投与から前後1時間以上の間隔をあけて投与する旨規定することが適切と考えた。

## ②用量について

海外301試験及び海外302試験で有効性が検証された用量は本薬50mgであり（「7.R.3 有効性について」の項参照）、国内外の臨床試験成績から、海外臨床試験における本薬50mg群の有効性は国内02試験における本薬25mg群に相当すると考えられた（「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項参照）。また、安全性について、国内02試験において、本薬25mg群と比較して、50mg群でジスキネジア等の有害事象の発現が多い傾向が示された。以上の有効性及び安全性の検討結果を踏まえ、本邦での推奨用量は25mgとすることが適切と考えた。

## ③本薬25mgを長期投与したときの有効性及び安全性について

有効性について、日本人PD患者に本薬50mgを長期投与した国内02試験の非盲検期において、二重盲検期に認められたOFF時間の短縮効果が持続することが確認された（表34）。国内02試験の二重盲検期では、いずれの評価時点においても本薬50mg群は25mg群と同程度のOFF時間変化量を示したことを踏まえると、本薬25mgを日本人PD患者に長期投与したときの有効性も、長期にわたって持続すると考えられる。

安全性について、国内02試験の非盲検期で認められた有害事象の発現状況に、二重盲検期と異なる傾向は認められなかった。国内02試験の二重盲検期では、ジスキネジアの発現割合が本薬の用量依存的に増加する傾向が認められたものの、本薬25mg群と50mg群で忍容性が大きく異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、本薬25mgの長期投与によって特定のリスクが増加する可能性は低いと考えられる。

機構は、上記①～③について、以下のように考える。本剤の投与時期について、提示された資料等によると、本剤とレボドパ含有製剤の投与間隔は1時間以上あける必要があるとの申請者の説明は妥当であり、wearing-off現象を有するPD患者ではパーキンソン病診療ガイドライン2018に基づき、レボドパ含有製剤の1日4～5回又はそれ以上の投与がなされていることを踏まえると、レボドパ含有製剤との投与間隔を確保するために就寝前投与とすることも妥当と判断する。また、本剤投与後にレボドパ含有製剤が投与される患者も想定されること、海外第I相試験（BIA-91067-118試験）の結果から、本剤投与後にレボドパ含有製剤を投与してもレボドパの曝露量の増加が期待できることを踏まえると、レボドパ含有製剤の投与後のみならず、投与前1時間以上あけて本剤を投与することも可能な規定とすることが妥当と判断する。

用量について、国内外のPKの違い、並びに国内02試験、海外301試験及び302試験の有効性及び安全性の結果を踏まえると、日本人PD患者に対する推奨用量を25mgとすることは妥当と判断する。なお、本薬50mgについては、国内02試験において25mgを上回る有効性が示されておらず、ジスキネジアの発現リスクが25mgより高い可能性が示されたことから、増量の選択肢を用法・用量に含めることの妥当性は示されていないと判断する。

以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下におけるジスキネジアの発現状況等の検討を目的として、観察期間を52週間とした目標症例数250例（安全性解析対象集団として）の特定使用成績調査を実施する。なお、国内02試験（二重盲検期）の本薬25mg群におけるジスキネジアの副作用発現割合は9.0%（13/145例）であることから、250例を収集することでジスキネジアの副作用発現頻度に関する検討が可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、ジスキネジアに加えて、幻覚、幻視、起立性低血圧等の発現状況も情報収集することが必要と判断する。製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のPDにおける症状の日内変動（wearing-off現象）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は1日1回投与が可能なCOMT阻害薬であり、PDにおける症状の日内変動（wearing-off現象）に対する新たな治療の選択肢として臨床現場に提供する意義があると考えられる。また機構は、ブリッジングの成否、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和2年5月12日

### 申請品目

[販売名] オンジェンティス錠 25 mg  
[一般名] オピカポン  
[申請者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成31年2月27日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

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

ブリッジングの成否について、専門委員より、事前に定めたブリッジング成立要件が満たされたとは言いがたいものの、本薬の PK の国内外差に関する再検討や、それぞれ試験成績から設定された国内外の推奨用量を投与したときの有効性の比較結果等を踏まえれば、ブリッジングは認めうるとの意見が出され、海外 301 試験及び海外 302 試験の成績を日本人 PD 患者に外挿して本薬の有効性を評価することは可能とした審査報告(1)の「7.R.2 ブリッジング戦略による開発の妥当性及びブリッジングの成否について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 効能・効果について

本剤と他の COMT 阻害薬が誤って併用されないよう、「レボドパ含有製剤」は「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩」とすることが適切とした機構の判断を含め、審査報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.3 用法・用量について

##### ①用法について

添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で、食事の前後1時間を避けて服用する必要がある旨を注意喚起することが適切とした機構の判断を含め、審査報告(1)の「6.R.2 食事の影響及び本剤の投与タイミングについて」及び「7.R.6 用法・用量について」の項に記載した用法にする機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤を必ずしも就寝前に投与できない（就寝前投与が適さない）患者も想定されることから、当該患者において必要な対応もあわせて注意喚起することが望ましいとの意見が出された。

## ②用量について

PK の地域間差、並びに国内 02 試験、海外 301 試験及び 302 試験の有効性及び安全性を踏まえ、日本人 PD 患者に対する推奨用量を 25 mg とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。一方、日本での推奨用量が海外での推奨用量の半量となること、増量の選択肢を用法・用量に含めないことについて、専門委員より、本薬の曝露量に地域間差が認められた要因や日本人では体重等の患者背景によらず本薬 25 mg で十分な有効性が得られることを医療現場に適切に情報提供する必要があるとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、最も推奨すべき本剤の投与タイミングとその注意喚起について改めて検討した結果、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は以下のとおりとすることが適切と判断した。また、本薬の PK の国内外差に関する検討結果等について、添付文書や医療従事者向け資料で情報提供することが適切と判断した。

### [用法・用量]

本剤は、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併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

(略)

(3) 本剤は、生活習慣、レボドパ含有製剤の投与時間帯等を考慮して適切な投与時間（就寝前等）を定め、毎日一定の時間帯に投与すること。

## 1.4 薬物動態学的薬物相互作用について

審査報告 (1) の作成後に、欧州で 20■■ 年 ■ 月に実施された本薬の添付文書の改訂の根拠となった本剤の薬物動態学的薬物相互作用に関する試験成績が新たに提出され、各試験の結果は以下のとおりであった。

### ①キニジン（■■■■-1707 試験、CTD 5.3.3.4-20（参考資料））

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与、又はキニジン 600 mg を単回経口投与した 1 時間後に本薬 50 mg を空腹時に単回経口投与したとき、本薬単独投与時に対するキニジン併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.70 [0.60, 0.82] 及び 0.69 [0.55, 0.86] であった。

### ②レパグリニド（■■■■-1708 試験、CTD 5.3.3.4-19（参考資料））

外国人健康成人 17 例を対象に、レパグリニド 0.5 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬 50 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与後に本薬 50 mg とレパグリニド 0.5 mg を空腹時に併用単回経口投与したとき、レパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時のレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.93 [0.82, 1.05] 及び 1.00 [0.93, 1.08] であった。

申請者は、これらの臨床試験成績を踏まえ、添付文書における注意喚起の妥当性について、以下のよう  
に説明した。本薬は *in vitro* 試験において P-gp の基質となることが示されていること（「6.2.1.6 トラ  
ンスポーターに関する検討」の項参照）から、██████████-1707 試験において典型的な P-gp 阻害剤である  
キノジンは本薬の PK に及ぼす影響を検討した結果、本薬単独投与時と比較してキノジン併用投与時に  
本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が低下することが示された。キノジンとの併用により、本薬の曝露量が低下し  
た機序は明確ではないものの、キノジンとの併用に関しては添付文書において注意喚起することが適切  
と判断した。

また、本薬及び BIA 9-1103 は *in vitro* 試験において CYP2C8 を阻害することが示されており（「6.2.1.4  
酵素阻害」の項参照）、BIA-91067-115 試験において、本薬との併用により、典型的な CYP2C8 基質で  
あるレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が増加する傾向が認められた（「6.2.6.1.2 レパグリニド」の項参  
照）。しかしながら、BIA-91067-115 試験では、バイオアベイラビリティが海外市販製剤の約 50% であ  
る製剤を用いて本薬 25 mg とレパグリニドを併用単回投与したときのレパグリニドの PK への影響を検  
討していたことを踏まえ、██████████-1708 試験では、より本剤の臨床使用時に近い条件で評価すること  
を目的に、海外第Ⅲ相試験（海外 301 試験及び海外 302 試験）で使用された 50 mg カプセル剤を用いて本  
薬反復経口投与下で本薬 50 mg とレパグリニドを併用単回投与したときのレパグリニドの PK への影響  
を検討した。その結果、本薬併用によるレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  への影響は認められず、BIA-  
91067-115 試験とは異なる結果であった。BIA-91067-115 試験においてのみ本薬との併用によりレパグリ  
ニドの曝露量の増加傾向が認められた理由は明確ではないが、上述のとおり、██████████-1708 試験は BIA-  
91067-115 試験よりも本剤の臨床使用時に近い条件での評価であることを踏まえると、██████████-1708 試  
験の結果に基づき、本薬が CYP2C8 基質の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考え、本薬と CYP2C8 基  
質との併用に関する注意喚起は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。██████████-1707 試験の成績を踏まえると、添付文書でキノジンとの併用  
に関する注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当と判断する。また、CYP2C8 基質との併用について、  
本剤の臨床使用時に近い条件で検討された ██████████-1708 試験の結果を重視することは妥当であり、  
██████████-1708 試験の結果を踏まえると、本薬と CYP2C8 基質との併用に関する注意喚起は不要とした  
申請者の説明は妥当と判断する。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議に  
おける専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表  
56 に示す安全性検討事項を設定すること、表 57 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク  
最小化活動を実施すること、並びに表 58 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 56：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジスキネジア</li> <li>・幻覚、幻視、幻聴、譫妄</li> <li>・起立性低血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・傾眠、突発的睡眠</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・衝動制御障害</li> <li>・肝機能障害</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 57：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成、提供</li> <li>・患者及び家族向け資材の作成、提供</li> </ul>

表 58：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下におけるジスキネジア、幻覚、幻視、幻聴、譫妄、起立性低血圧の発現状況の検討、長期使用時の副作用（有害事象）の発現状況の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	レボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する PD 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	安全性解析対象集団として 250 例
主な調査項目	ジスキネジア等

## 1.6 その他

申請者より、[ ] の影響により、[ ] 安定供給計画が確立していない旨の申し出があった。当該状況を踏まえ、機構は、本剤の本邦での承認に足る安定供給の可能性が説明できないものと判断した。その後、[ ] 申請者から [ ] 問題が解決した旨説明されたことから、本剤の承認の可否を最終的に判断した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
7	表 4 CTD 4.2.1.3-4	<u>BIA 9-1103</u> 0、1、3、10 µg/mL	0、1、3、10 µg/mL
7	表 4 CTD 4.2.1.3-10	0、1、3、10 µg/mL	<u>BIA 9-1103</u> 0、1、3、10 µg/mL

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

<改善すべき事項>

#### 実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

本剤は、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併用する。通常、成人にはオピカポンとして 25 mg を 1 日 1 回、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の投与前後及び食事の前後 1 時間以上あけて経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
APD 30	Action potential duration at 30% repolarization	30%再分極時の活動電位持続時間
APD 60	Action potential duration at 60% repolarization	60%再分極時の活動電位持続時間
APD 90	Action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
APT	Action potential triangulation	活動電位三角化
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC <sub>0-last</sub>	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUEC	Area under the effect-time curve	効果-時間曲線下面積
AUEC <sub>0-24h</sub>	—	投与 24 時間後までの AUEC
AUEC <sub>last</sub>	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUEC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BIA 9-1067	2,5-dichloro-3-(5-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4,6-dimethylpyridine 1-oxide	2,5-ジクロロ-3-(5-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4,6-ジメチルピリジン 1-オキシド
BIA 9-1079	5-[3-(2,5-dichloro-4,6-dimethylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3-nitrobenzene-1,2-diol	5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール
BIA 9-1100	2,5-dichloro-3-[5-(4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,6-dimethylpyridine 1-oxide	2,5-ジクロロ-3-[5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-4,6-ジメチルピリジン 1-オキシド
BIA 9-1101	4-[3-(2,5-dichloro-4,6-dimethylpyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methoxy-6-nitrophenol	4-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-メトキシ-6-ニトロフェノール
BIA 9-1103	5-[3-(2,5-dichloro-4,6-dimethyl-1-oxo-1λ <sup>5</sup> -pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-hydroxy-3-nitrophenyl hydrogen sulfate	硫酸水素5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチル-1-オキソ-1λ <sup>5</sup> -ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル
BIA 9-1104	5-[3-(2,5-dichloro-4,6-dimethyl-1-oxo-1λ <sup>5</sup> -pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methoxy-3-nitrophenol	5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチル-1-オキソ-1λ <sup>5</sup> -ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-メトキシ-3-ニトロフェノール
BIA 9-1106	5-[3-(2,5-dichloro-4,6-dimethyl-1-oxo-1λ <sup>5</sup> -pyridin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-	5-[3-(2,5-ジクロロ-4,6-ジメチル-1-

	hydroxy-3-nitrophenyl $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid	オキソ-1 $\lambda^5$ -ピリジン-3-イル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル] -2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル $\beta$ -D-グルコピラノシドウロン酸
C <sub>max</sub>	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CMC	Calboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase	カテコール- <i>O</i> -メチル基転移酵素
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
C <sub>24h</sub>	—	投与 24 時間後の血漿中濃度
ED <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%作用濃度
DCI	Dopa-decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
E <sub>max</sub> %	—	S-COMT 活性の最大阻害率
E <sub>min</sub> %	—	S-COMT 活性の最小阻害率
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-ED	High performance liquid chromatography - electrochemical detection	高速液体クロマトグラフィー／電機化学検出器
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
INR <sub>max</sub>	Maximum international normalised ratio	最大のプロトロンビン時間国際標準比
INRAUC <sub>144h</sub>	—	投与 144 時間後までのプロトロンビン時間国際標準比の時間曲線下面積
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K <sub>i</sub>	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素

MAO-B	Monoamine oxidase-B	モノアミン酸化酵素 B 型
MB-COMT	Membrane-bound COMT	膜結合型 COMT
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
3-OMD	3-O-Methyl dopa	3-O-メチルドパ
$P_{app A \rightarrow B}$	Apparent permeability coefficient A→B	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	Apparent permeability coefficient B→A	基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPMRS	Primate Parkinsonism Motor Rating Scale	—
PPS	Per Protocol Set	—
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcI	Individually corrected QT interval	被験者ごとに補正した QT 間隔
SAM	S-(5'-adenosyl)-L-methionine p-toluenesulfonate salt	S-アデノシルメチオニン
S-COMT	Soluble COMT	可溶性 COMT
SLUT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{max}$	Time to reach $C_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
TSPO	Translocator protein	—
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UKPDS	United Kingdom parkinson's disease society	英国パーキンソン病協会
UV-A	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-B	Ultraviolet B	紫外線 B 波
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
海外 301 試験	—	BIA-91067-301 試験
海外 302 試験	—	BIA-91067-302 試験

国内 02 試験	—	ONO-2370-02 試験
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
本剤	—	オンジェンティス錠 25 mg
本薬	—	オピカポン