第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

オピカポンは，ポルトガルの BIAL-Portela & C[a] S.A.社（以下，Bial 社）により創製された末梢性の長時間作用型カテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤であり，L-β-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（レボドパ）及び末梢性のドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）併用下で投与したとき，末梢での COMT によるレボドパから 3-*O*-メチルドパ（3-OMD）への代謝経路を阻害し，血漿中レボドパ濃度を増加させる [1]．欧州では，オピカポンはレボドパ/DCI 併用療法で症状が安定しない，運動症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法を適応として，2016 年 6 月に販売承認されている．

パーキンソン病は運動緩慢，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，パーキンソン病の症状は，黒質のドパミン神経細胞の変性脱落と，これに基づく線条体のドパミン不足で大脳皮質及び大脳基底核の機能が障害されることによって生じる [2]．本疾患の最も有効な治療法は，黒質線条体系のドパミン低下を補うためのドパミン前駆体（レボドパ）の補充療法とされている [2]．レボドパは通常その脳移行率及び効果持続時間の改善を目的として，レボドパ代謝の主経路であるドパ脱炭酸酵素阻害剤（DCI）との配合剤として臨床使用される．しかし，パーキンソン病の病態が進行するとレボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し，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 [3]．病態の進行に伴ってレボドパの効果持続時間が短縮し wearing-off 現象が認められる場合には，まずレボドパ/DCI 配合剤とドパミンアゴニストを併用し，その効果が不十分であれば，更に OFF 時間の短縮又は OFF 時の症状改善のエビデンスが得られている薬剤を併用することが推奨されており，その 1 つに COMT 阻害剤がある [2]．COMT 阻害剤は，レボドパ代謝の副経路である COMT の活性を抑制し，上記 DCI 同様にレボドパの生物学的利用能を増大することで，wearing-off による OFF 時間を短縮する薬剤である．パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では，wearing-off 現象が認められるパーキンソン病に対する治療において，COMT 阻害剤はドパミン附随薬の中で最もエビデンスレベルが高いことが示されており，本邦ではエンタカポンのみが臨床使用されている．しかし，エンタカポンは半減期がレボドパ/DCI 配合剤と同様であるため，患者はレボドパ/DCI 配合剤の服薬に合わせて 1 日複数回の服薬を必要とする [4]．これに対し，オピカポンは COMT に対する阻害活性が強く，1 日 1 回投与で安定的にレボドパの全身曝露量を増加させて OFF 時間を短縮させる効果が見込まれた [5]．また，オピカポンの Bial 社による海外臨床試験で使用された製剤及びオピカポンの欧州での市販製剤（商品名：Ongentys®）はいずれも 1 号サイズの硬カプセル剤であるが，本製剤の大きさが日本人のパーキンソン病患者

にとって服薬時の負担となると考え，国内では患者の更なる服薬利便性の向上を目指し，小型の錠剤での開発を進めた．

今般，国内第Ⅱ相試験（ONO-2370-02 試験，以下，国内 02 試験）にて，レボドパ及びDCIの併用下で wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者を対象に，服薬中のレボドパ/DCI 配合剤に加えてプラセボ又はオピカポンを 1 日 1 回併用投与（14～15 週間投与）したとき，OFF 時間のベースラインからの変化量についてプラセボに対するオピカポンの優越性が検証された．しかし，オピカポン 50 mg 群で 25 mg 群を上回る有効性が認められなかった．一方で，ブリッジング対象試験である BIA-91067-302 試験（以下，海外 302 試験）では，プラセボ群に対して 50 mg 群のみ有意な改善が認められており，両試験において用量反応関係が異なる傾向が認められた．そこで，日本人及び非日本人を対象に実施した複数の国内外臨床試験における薬物動態（PK）を評価するとともに，用量－曝露の関係を評価するための母集団薬物動態（PPK）解析，国内外の曝露反応関係を評価するためのPPK/PD（S-COMT 活性阻害）解析，PPK/PD（レボドパ曝露量）解析及びレボドパの曝露量と OFF 時間の関係を評価するための解析を実施した．その結果，国内 02 試験及び海外 302 試験における用量反応関係は異なる傾向が認められたものの，曝露反応関係は国内外で類似していることが示唆された．また，安全性は，国内 02 試験及び海外 302 試験で注目すべき違いは認められなかった．

以上より，国内 02 試験，海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験の海外 302 試験並びにプラセボ及び実薬対照の BIA-91067-301 試験）を踏まえた臨床データパッケージとして，承認申請することは可能と考えられ，以下の効能・効果の取得を目的とする本製造販売承認申請に至った．

［効能・効果（案）］　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

参考文献

1） Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects. Clin Pharmacokinet. 2013;52:139–151.

2） 日本神経学会. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院.

3） Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.

4） Keränen T, Gordin A, Karlsson M, Korpela K, Pentikäinen PJ, Rita H, et al. Inhibition of soluble catechol-*O*-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:151-7.

5） Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-*O*-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson’s disease. Eur J Neurol. 2015;22(5):815-25.