

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ヴィアレブ配合持続皮下注
〔一 般 名〕 ホスレボドパ、ホスカルビドパ水和物
〔申 請 者 名〕 アッヴィ合同会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 3 月 14 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 11 月 25 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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔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4年11月2日

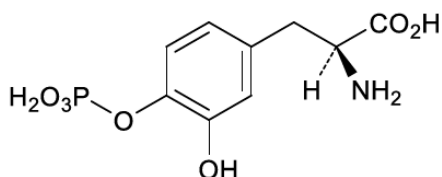
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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] ヴィアレブ配合持続皮下注
[一 般 名] ホスレボドパ/ホスカルビドパ水和物
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和4年3月14日
[剤形・含量] 1バイアル中にホスレボドパ 2400 mg 及びホスカルビドパ水和物を無水物として 120 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
[化 学 構 造]

<ホスレボドパ>



分子式： C₉H₁₂NO₇P

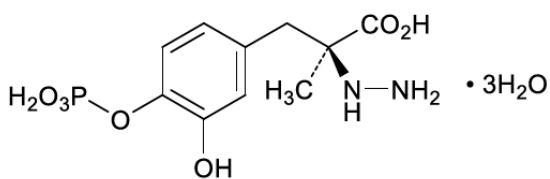
分子量： 277.17

化学名：

(日 本 名) 3-ヒドロキシ-O-ホスホノ-L-チロシン

(英 名) 3-Hydroxy-O-phosphono-L-tyrosine

<ホスカルビドパ水和物>



分子式： C₁₀H₁₅N₂O₇P•3H₂O (三水和物)

分子量： 360.25 (三水和物)

化学名：

(日 本 名) (2S)-2-ヒドラジニル-3-[3-ヒドロキシ-4-(ホスホノオキシ)フェニル]-2-メチルプロパン酸 三水和物

(英 名) (2S)-2-hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate

[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、レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善に関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、注入部位関連事象及び幻覚関連事象について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

[用法及び用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて 1 時間あたりの注入速度を設定し、24 時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を 0.15～0.69 mL/時間（レボドパ換算量として約 26～117 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤 0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約 100～350 mg）を投与する。追加投与は本剤を 1 回あたり 0.1～0.3 mL（レボドパ換算量として約 17～51 mg）で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1 日総投与量は 16.67 mL（レボドパ換算量として 2840 mg）を超えないこと。

[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 4 年 9 月 30 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] ヴィアレブ配合持続皮下注

[一 般 名] ホスレボドパ/ホスカルビドパ水和物

[申 請 者] アッヴィ合同会社

[申請年月日] 令和 4 年 3 月 14 日

[剤形・含量] 1バイアル中にホスレボドパ2400 mg及びホスカルビドパ水和物を無水物として120 mg含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

[申請時の用法・用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下投与する。患者が「オフ」状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行うことができる。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を0.15～1.04 mL/時間（レボドパ換算量として約25～177 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約100～350 mg）を1時間かけて投与又は経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を投与する。追加投与は本剤を1回あたり0.11～0.3 mL（レボドパ換算量として約20～50 mg）で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1日総投与量は25 mL（レボドパ換算量として約4260 mg）を超えないこと。

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	7
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	18
7. 臨床の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	24
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	59
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	59

[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

本剤は、LDP 及び CDP 水和物を有効成分とする皮下注射用の配合剤（LDP 及び CDP としての配合比は 20 : 1）である。本邦において、PD に係る効能・効果を有する LD 及び CD を含有する主な薬剤として、経口剤である LC 配合錠（LD 及び CD の配合比は 10 : 1）、及び経腸用液であるデュオドーパ（LD 及び CD の配合比は 4 : 1）が承認されている。進行期 PD 患者では LC 配合錠を数時間間隔で投与されているが、LD の血漿中濃度が変動する通常の経口薬物療法では、運動症状を十分コントロールできない場合がある。これに対し、デュオドーパは空腸に持続注入することで血漿中 LD 濃度が至適治療域で安定するため、運動症状のコントロールは向上するが、薬剤導入に際して侵襲的な外科的処置の PEG の施行が必要となる。そのような状況から、手術を必要とせず血漿中 LD 濃度を至適治療域に制御可能な治療選択肢として、溶解度の向上を目的に有効成分を LD 及び CD のプロドラッグである LDP 及び CDP 水和物とした持続皮下投与製剤である本剤が開発された。

海外では、米国 AbbVie 社により 20 年 に本剤の臨床開発が開始され、欧州各国では 2021 年 7 月、米国では 2022 年 5 月に承認申請され、2022 年 9 月現在、アイルランド、クロアチア、スウェーデン、ハンガリー、ベルギー及びポルトガルで承認されている。

本邦では、申請者により 20 年 に本剤の臨床開発が開始され、今般、海外臨床試験成績等に基づき、本剤の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 LDP

2.1.1.1 特性

LDP は、白色～微黄白色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末であり、性状、溶解性、融点、解離定数、分配係数、立体化学、結晶多形及び吸湿性について検討されている。

LDP の化学構造は、IR、MS 及び NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{31}P -NMR) により確認されている。

2.1.1.2 製造方法

LDP は、 () により MF 登録番号 として MF に登録されている、又は () により MF 登録番号 として MF に登録されている を することで合成される。MF 登録番号 として登録されている は、既承認製剤の製造に使用されている。MF 登録番号 として登録されている の製造方法は、別添のとおりである。

中間体 以降の製造工程について、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 1）。

- ・ CQA 及び CPP の特定
- ・ 工程における DS の開発

表 1：LDP の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
外観	規格及び試験方法
色	規格及び試験方法
溶液の色	製造方法、規格及び試験方法
溶液の澄明性	規格及び試験方法
結晶形	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
総好気性微生物数	規格及び試験方法
総嫌気性微生物数	規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
変異原性及びがん原性不純物	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
試薬及び副生成物	製造方法

中間体 ■■■ 以降の製造工程について、重要工程として、■■■■■、■■■■■、不純物A*■■■■■
■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■及び■■■■■工程が設定されている。重要中
間体として、■■■■■及び■■■■■が管理されている。

2.1.1.3 LDP の管理

LDP の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、IR）、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）、■■■■■（GC）、元素不純物（ICP-MS）、残留溶媒（GC）〕、水分、エンドトキシン、微生物限度、■■■■■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.1.4 LDP の安定性

LDP で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、LDP は光に安定であった。

表 2：LDP 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℃	60%RH	LDPE 袋（二重）＋HDPE 容器	24 カ月
加速試験	4 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、LDP のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の LDPE 袋に充填し、HDPE 容器に入れ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。

2.1.2 CDP 水和物

2.1.2.1 特性

CDP 水和物は、白色～淡黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末であり、性状、溶解性、融点、解離定数、分配係数、立体化学、結晶多形及び吸湿性について検討されている。CDP 水和物には、3 種類の結晶形（■■■■■（■■■■■）、■■■■■（■■■■■）及び■■■■■（■■■■■））が認められ、実生産における製造方

法では、**■**、**■**又は**■**と**■**の**■**が生成される。**■**及び**■**は**■**であり、**■**の**■**において**■**し、**■**が**■**では**■**に**■**される。**■**では**■**はすべて**■**に**■**されるが、それ以降は**■**は認められず **■**であることが確認されている。

CDP 水和物の化学構造は、IR、MS 及び NMR (¹H-、¹³C-、³¹P-NMR) により確認されている。

2.1.2.2 製造方法

CDP 水和物は、**■** **■**を**■**することで合成される。**■** **■**の製造方法は MF（MF 登録番号 **■** 及び **■**）に登録されているとおりであり、既承認製剤の製造に使用されている。

中間体 **■** **■**以降の製造工程について、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 3）。

- ・ CQA 及び CPP の特定

表 3：CDP 水和物の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観、色）	規格及び試験方法
溶液の色	規格及び試験方法
溶液の澄明性	規格及び試験方法
含量（無水物）	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
水分及び結晶形	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
総好気性微生物数	規格及び試験方法
総嫌気性微生物数	規格及び試験方法
不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
変異原性及びがん原性不純物	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
試薬及び副生成物	規格及び試験方法

中間体 **■** **■**以降の製造工程について、重要工程として、**■**、**■**/不純物B***■**、**■** **■**及び**■**工程が設定されている。重要中間体として、**■** **■**及び **■**が管理されている。

2.1.2.3 CDP 水和物の管理

CDP 水和物の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、IR）、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）、**■**（HPLC）、**■**（HPLC）、元素不純物（ICP-MS）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 CDP 水和物の安定性

CDP 水和物で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、CDP 水和物は光に安定であった。

表 4：CDP 水和物の主な安定性試験

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	5℃	—	LDPE 袋（二重）	18 カ月
加速試験	4 ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上より、CDP 水和物のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の LDPE 袋に入れ、2～8℃で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 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 バイアル（10 mL）中に LDP 2400 mg 及び CDP として 120 mg を含有する注射剤であり、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、除菌ろ過、無菌ろ過、充填・施栓、検査及び二次包装工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、重要工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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 5）。

- ・ CQA の特定
- ・ 実験計画法に基づく CPP の特定

表 5：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観、色、澄明性）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	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
採取容量	製造方法、規格及び試験方法
包装容器の完全性	製造方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
無菌性	製造方法、規格及び試験方法
溶出物及び浸出物	製造方法
元素不純物	製造方法
変異原性不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法
XXXXXXXXXX	製造方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	製造方法
不溶性異物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	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（外観、分光測色法）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、pH、純度試験〔分解生成物（HPLC）、XXXXXXXXXX（GC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（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 6 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 6：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	5°C	—	ガラスバイアル+臭化ブチルゴム	18 カ月
加速試験	3 ロット	25°C	60%RH	栓+アルミキャップ	9 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、臭化ブチルゴム栓及びアルミキャップで施栓して 2～8°C で保存するとき、18 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、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。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

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

本申請は新有効成分に係るものであるが、本剤の有効成分である LDP 及び CDP 水和物の活性本体はいずれも LD 及び CD であること、LDP 及び CDP 水和物は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより LD 及び CD に変換されること等から、新たな試験成績は提出されていない。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する阻害作用（CTD 4.2.1.2-1～6）

放射性リガンド結合試験により、53 種類の受容体、3 種類のトランスポーター、11 種類の電位型イオンチャネル及び 1 種類の酵素に対する LDP、CDP、LD 及び CD、並びに不純物である不純物 A* 及び不純物 B*（各 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁾）の阻害作用を検討した結果、いずれの受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対しても 50% を超える阻害作用を示さなかった。

酵素アッセイにより、7 種類の酵素に対する LDP、CDP、LD 及び CD、並びに不純物である不純物 A* 及び不純物 B*（各 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁾）の阻害作用を検討した結果、いずれの酵素に対しても 50% を超える阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 7 のとおりであった。

¹⁾ 承認申請時に想定していた本剤の臨床最大用量（LDP/CDP として 6000/300 mg/日）で持続皮下投与したときの LDP、CDP、LD 及び CD の推定 C_{ss} はそれぞれ 1.4、0.062、29 及び 3.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。

表 7 : 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	ラット (Sprague Dawley、雄 1 群 8 例)	FOB 法	LDP/CDP 0/0 ^a 、100/25、250/62.5、 500/125 mg/kg 24 時間持続投与	静脈内	500/125 mg: 覚醒反応、ハンドリング時の反応性、接近反射、尾の痛覚反応、接触反応、流涎及び常同行動の亢進、体重減少	4.2.1.3-1
心血管系	hERG チャネル 発現 HEK293 細胞 (各 3 標本)	hERG 電流	①LDP 0 ^b 、3、10、30 µmol/L ②CDP 0 ^b 、3、10、30 µmol/L ③LD 0 ^b 、3.18、10.5、34.2 µmol/L ④CD 0 ^b 、0.1、6.9、23.9 µmol/L	in vitro	①～④ 影響なし	4.2.1.3-2～5
	イヌ (ビーグル、雄 4 又は 6 例)	平均動脈圧、心拍数、心収縮性、体血管抵抗、心拍出量、心電図	①LDP 0 ^c 、3、10、30 mg/kg ②CDP 0 ^d 、0.4、1.2、4.0 mg/kg ③LD 0 ^c 、2.55、8.5、25.5 mg/kg ④CD 0 ^d 、0.11、0.37、1.10 mg/kg 30 分間持続投与 ^{e)} ペントバルビタール麻酔下	静脈内	① 10 mg/kg 以上: 心収縮性増加 30 mg/kg: 心拍出量、平均動脈圧及び心拍数の増加、QTc 間隔及び PR 間隔の短縮 ② 心血管系への影響なし ③ 8.5 mg/kg 以上: 心収縮性増加 25.5 mg/kg: 心拍出量及び平均動脈圧の増加、体血管抵抗及び PR 間隔の短縮 ④ 1.10 mg/kg: 体血管抵抗の増加	4.2.1.3-6～9 (参考資料)
	カニクイザル (雄 1 群 5 例)	テレメトリー法 (収縮期・拡張期 血圧、動脈圧、心拍数、心電図)	LDP/CDP : 0/0 ^a 、100/25、200/50、 300/75 mg/kg 24 時間持続投与	静脈内	心血管系への影響なし 100/25 mg/kg 以上: 体温低下	4.2.1.3-10
呼吸系	ラット (Sprague Dawley、雄 1 群 8 例)	全身プレシスモグラフィ (呼吸数、1 回換気量、分時換気量)	LDP/CDP : 0/0 ^a 、100/25、250/62.5、 500/125 mg/kg 24 時間持続投与	静脈内	500/125 mg/kg: 呼吸数の増加、1 回換気量及び分時換気量の減少	4.2.1.3-11

a : 生理食塩液、b : HEPES 緩衝生理食塩液、c : 1 mol/L 塩酸を含む脱イオン水、d : N,N-ジメチルアセトアミド (20%) /1,2-プロパンジオール (40%) /ポリエチレングリコール (40%)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。ラットを用いて LDP 及び CDP が中枢神経系に及ぼす影響を検討した試験において認められた覚醒反応や接近反射の亢進等の活動性/反応性の亢進を示す神経行動学的所見及び体重減少は、ラットに LD 及び CD を経口投与した試験においても同様に認められている (Toxicol Appl Pharmacol 1974; 29: 181-95)。カニクイザルを用いて LDP 及び CDP が心血管系に及ぼす影響を検討した試験において、設定された最小用量 (LDP/CDP として 100/25 mg/kg) から認められた体温低下については、選択的ドパミン D3 受容体アゴニストが体温低下を引き起こすことが知られていることから (J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 885-98)、ドパミン作動性によって現れた可能性があると考える。ラットを用いて LDP 及び CDP が呼吸器系に及

ばす影響を検討した試験において認められた所見については、ラットに LD 及び CD を経口投与したとき、中枢性の興奮を誘発する用量において、呼吸不整が認められることが報告されていることから（Toxicol Appl Pharmacol 1974; 29: 181-95）、LD 及び CD で既知の所見と考える。以上のことを踏まえると、LDP 及び CDP の安全性薬理試験で認められた所見は中枢神経系に対する影響により認められた所見であり、LD/CD 水和物製剤を上回る懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験において認められた所見に関する申請者の説明は妥当であり、LDP 及び CDP において LD 及び CD を上回る懸念は示されていないと判断する。本剤の中枢神経系に対する影響に関連するヒトでの安全性については、「7.R.4.2 幻覚関連事象について」及び「7.R.4.3 その他の LD に関連する有害事象について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、サル及びイヌにおける LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、ラット、サル及びイヌにおける定量下限は表 8 のとおりであった。

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。

表 8：ラット、サル及びイヌにおける LDP、LD、CDP 及び CD の定量下限

動物種	測定物質	定量下限 (ng/mL)	
ラット サル	LDP	10.2	
	LD	50	
	CDP	60.1	
	CD	50	
イヌ ^a	LDP	9.92	20.0
	LD	50	25.1
	CDP	30.1	1.00
	CD	50	4.00

a：試験条件が異なる 2 種類の試験法の定量下限を記載。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-3）

雄性ラット、雌雄イヌ又は雌性サルに LDP 及び CDP を単回静脈内又は皮下投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の PK パラメータは、表 9～11 のとおりであった。

表 9：雄性ラットに LDP 及び CDP を単回投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の PK パラメータ

測定物質	投与経路	投与量 ^a (mg/kg)	例数	t _{1/2} ^b (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	BA ^d (%)
LDP	静脈内	14.1/3.4	3	0.1	3.76±0.653	0.1 (0.1-0.1)	0.466±0.154	N.C.	—
	皮下		3	0.2	0.523±0.058	0.25 (0.25-0.25)	—	0.194±0.041	—
LD	静脈内		3	0.8	8.31±1.90	0.1 (0.1-0.1)	—	6.38±1.21	—
	皮下		3	0.7	3.87±0.60	0.25 (0.25-0.25)	—	5.24±0.23	67.0±3.0
CDP	静脈内		3	0.2	0.368±0.019	0.1 (0.1-0.1)	0.0775±0.0272	N.C.	—
	皮下		3	N.C.	0.130±0.028	0.25 (0.25-0.25)	—	0.048±0.008	—
CD	静脈内		3	3.6	1.23±0.37	0.1 (0.1-0.1)	—	1.64±0.24	—
	皮下		3	3.3	0.802±0.148	0.5 (0.25-0.5)	—	1.57±0.11	90.1±6.3

a：LDP/CDP、b：調和平均値、c：中央値（最小値－最大値）、d：皮下投与したときの AUC_{0-∞}/D（LD/CD として 10/2.5 mg）を、雄性ラットに LD/CD 2/0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-∞}/D（LD 及び CD についてそれぞれ 0.78±0.17 及び 0.70±0.12）で割った値、N.C.：算出できず、—：算出せず

表 10：雌雄イヌに LDP 及び CDP を単回投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の PK パラメータ

測定物質	投与経路	投与量 ^a (mg/kg)	例数	t _{1/2} ^b (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	BA ^d (%)
LDP	静脈内	7.05/1.76	3	0.1	0.376±0.256	0.1 (0.1-0.1)	0.0743±0.0520	N.C.	—
	皮下		3	0.4	0.867±0.403	0.25 (0.25-0.25)	—	0.500±0.115	—
LD	静脈内		3	0.5	7.69±0.39	0.1 (0.1-0.1)	—	3.05±0.24	—
	皮下		3	0.6	3.29±0.38	0.25 (0.25-0.5)	—	3.95±0.10	115±3
CDP	静脈内		3	N.C.	0.111±0.0606	0.1 (0.1-0.1)	N.C.	N.C.	—
	皮下		3	N.C.	0.339±0.168	0.25 (0.25-0.25)	—	N.C.	—
CD	静脈内		3	1.7	3.90±0.42	0.1 (0.1-0.1)	—	2.42±0.46	—
	皮下		3	1.2	1.52±0.15	0.25 (0.25-0.5)	—	2.62±0.39	136±20

a：LDP/CDP、b：調和平均値、c：中央値（最小値－最大値）、d：皮下投与したときの AUC_{0-∞}/D（LD/CD として 5/1.25 mg）を、雌雄イヌに LD/CD 2/0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの AUC_{0-∞}/D（LD 及び CD についてそれぞれ 0.69±0.15 及び 1.54±0.29）で割った値、N.C.：算出できず、—：算出せず

表 11：雌性サルに LDP 及び CDP を単回投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の PK パラメータ

測定物質	投与経路	投与量 ^a (mg/kg)	例数	t _{1/2} ^b (h)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
LDP	静脈内	14.1/3.4	3	N.C.	4.91±2.19	0.1 (0.1-0.1)	N.C.	N.C.
LD			3	0.9	16.2±3.0	0.1 (0.1-0.1)	—	10.2±0.5
CDP			3	N.C.	1.16±0.41	0.1 (0.1-0.1)	N.C.	N.C.
CD			3	1.8	6.74±1.21	0.1 (0.1-0.1)	—	4.22±0.63

a：LDP/CDP、b：調和平均値、c：中央値（最小値－最大値）、N.C.：算出できず、—：算出せず

4.1.2 持続投与（CTD 4.2.3.2-1、2、5、7）

雌雄ラットに、LDP/CDP として 100/25、250/62.5 又は 500/125 mg/kg/日を 14 又は 28 日間持続静脈内投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度は、表 12 のとおりであった。

表 12：雌雄ラットに LDP 及び CDP を持続静脈内投与したときの
LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度

14 日間連日投与					28 日間連日投与				
測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	測定時点 (h)	例数	血漿中濃度 (µg/mL)	測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	測定時点 (h)	例数	血漿中濃度 (µg/mL)
LDP	100/25	1	11	0.01±0.02	LDP	100/25	24	19	0.163±0.284
		24	12	0.0626±0.0972			336	20	0.101±0.0794
		336	12	0.0372±0.091			672	20	0.110±0.0873
	250/62.5	1	12	0.103±0.106		250/62.5	24	19	0.734±1.31
		24	12	1.17±1.95			336	20	0.414±0.374
		336	12	0.215±0.176			672	20	0.414±0.268
	500/125	1	12	0.312±0.283		500/125	24	19	1.78±2.25
		24	12	2.51±5.25			336	20	0.730±0.531
		336	12	0.507±0.363			672	20	1.06±0.879
LD	100/25	1	12	0.350±0.173	LD	100/25	24	20	1.97±1.25
		24	12	1.88±0.358			336	20	1.60±0.761
		336	12	1.70±0.241			672	20	1.52±1.06
	250/62.5	1	12	0.997±0.529		250/62.5	24	19	8.35±2.38
		24	12	6.82±1.50			336	20	5.41±1.98
		336	12	5.64±1.08			672	20	6.18±1.96
	500/125	1	12	2.91±1.06		500/125	24	19	23.8±4.32
		24	12	17.4±1.60			336	20	15.1±4.28
		336	12	14.3±3.35			672	20	16.6±8.62
CDP	100/25	1	12	0.00408±0.00954	CDP	100/25	24	20	0.0283±0.0753
		24	12	0.016±0.0197			336	20	0.00403±0.0180
		336	12	0.011±0.0171			672	20	0.0105±0.0263
	250/62.5	1	12	0.0229±0.023		250/62.5	24	19	0.160±0.258
		24	12	0.236±0.390			336	20	0.0792±0.0860
		336	12	0.0562±0.0435			672	20	0.0849±0.0650
	500/125	1	12	0.0774±0.0612		500/125	24	19	0.377±0.460
		24	12	0.544±1.09			336	20	0.150±0.115
		336	12	0.122±0.0754			672	20	0.254±0.209
CD	100/25	1	12	0.126±0.0553	CD	100/25	24	20	0.357±0.234
		24	12	0.408±0.133			336	20	0.360±0.164
		336	12	0.341±0.0414			672	20	0.382±0.311
	250/62.5	1	12	0.303±0.163		250/62.5	24	19	1.22±0.386
		24	12	1.13±0.471			336	20	0.812±0.259
		336	12	0.921±0.192			672	20	0.972±0.328
	500/125	1	12	0.760±0.260		500/125	24	19	3.28±2.13
		24	12	2.31±0.648			336	20	1.97±0.512
		336	12	1.83±0.237			672	20	2.20±1.03

a：LDP/CDP

雌雄イヌに、LDP/CDP として 576/28.8 mg/日を 13 週間持続皮下投与（連日投与又は 7 日連日投与後 7 日休薬間欠投与）したときの LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度は、表 13 のとおりであった。

表 13：雌雄イヌに LDP 及び CDP を持続皮下投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度

連日投与					7 日連日投与後 7 日休薬間欠投与				
測定物質	投与量 ^a (mg/日)	測定時点 (日)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	測定物質	投与量 ^a (mg/日)	測定時点 (日)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
LDP	576/28.8	7	11	0.140 ± 0.0709	LDP	576/28.8	7	12	0.218 ± 0.0691
		49	12	0.282 ± 0.145			49	12	0.230 ± 0.0963
		92	12	0.136 ± 0.0723			92	12	0.156 ± 0.0924
LD	576/28.8	7	11	1.780 ± 0.648	LD	576/28.8	7	12	2.020 ± 0.283
		49	12	1.940 ± 0.436			49	12	1.890 ± 0.472
		92	12	1.690 ± 0.590			92	12	1.470 ± 0.697
CDP	576/28.8	7	11	0.00690 ± 0.00352	CDP	576/28.8	7	12	0.0108 ± 0.00365
		49	12	0.0137 ± 0.00658			49	12	0.0103 ± 0.00439
		92	12	0.00722 ± 0.00381			92	12	0.00744 ± 0.00436
CD	576/28.8	7	11	0.218 ± 0.0874	CD	576/28.8	7	12	0.258 ± 0.0550
		49	12	0.235 ± 0.0644			49	12	0.220 ± 0.0634
		92	12	0.212 ± 0.0743			92	12	0.209 ± 0.0905

a : LDP/CDP

雌雄サルに、LDP/CDP として 100/25、200/50 又は 300/75 mg/kg/日を 28 日間持続静脈内投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度は、表 14 のとおりであった。

表 14：雌雄サルに LDP 及び CDP を持続静脈内投与したときの LDP、LD、CDP 及び CD の血漿中濃度

測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	測定時点 (h)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	測定物質	投与量 ^a (mg/kg/日)	測定時点 (h)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
LDP	100/25	24	8	0.499 ± 0.200	CDP	100/25	24	8	0.0809 ± 0.0558
		336	8	0.428 ± 0.290			336	8	0.0751 ± 0.0748
		672	8	0.298 ± 0.149			672	8	0.0637 ± 0.0429
	200/50	24	8	0.778 ± 0.481		200/50	24	8	0.161 ± 0.105
		336	8	1.26 ± 0.293			336	8	0.283 ± 0.0700
		672	8	0.920 ± 0.356			672	8	0.229 ± 0.0981
	300/75	24	8	2.00 ± 0.425		300/75	24	8	0.489 ± 0.123
		336	8	1.29 ± 0.826			336	8	0.305 ± 0.210
		672	7	1.72 ± 0.816			672	7	0.453 ± 0.247
LD	100/25	24	8	3.14 ± 0.389	CD	100/25	24	7	1.08 ± 0.184
		336	8	2.44 ± 1.04			336	8	0.910 ± 0.357
		672	8	2.92 ± 0.170			672	8	1.77 ± 1.33
	200/50	24	8	6.42 ± 2.86		200/50	24	7	1.90 ± 0.886
		336	8	8.28 ± 0.808			336	8	2.57 ± 0.306
		672	8	7.80 ± 1.25			672	8	2.62 ± 0.493
	300/75	24	8	15.2 ± 1.97		300/75	24	7	4.57 ± 0.818
		336	8	11.1 ± 4.94			336	8	3.26 ± 1.49
		672	8	15.1 ± 3.96			672	7	4.63 ± 1.06

a : LDP/CDP

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1、2)

ラット、イヌ又はサルの血漿に LDP 又は CDP 0.3~30 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、LDP 及び CDP のタンパク非結合率は、表 15 のとおりであった。

表 15：ラット、イヌ又はサルの血漿に LDP 又は CDP を添加したときの
LDP 及び CDP のタンパク非結合率

動物種	測定物質	最終濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	タンパク非結合率 (%)
ラット	LDP	0.3～30	53～73
	CDP	0.3～30	58～100
イヌ	LDP	0.3～30	63～99
	CDP	0.3～30	77～100
サル	LDP	0.3～30	68～81
	CDP	0.3～30	41～60

4.3 代謝及び排泄

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。申請者は、本剤の有効成分である LDP 及び CDP 水和物は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより LD 及び CD に変換された後、LD 及び CD と同じ体内動態を示すと考えたと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本剤の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及び不純物に関する毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験の結果から本剤の急性毒性が評価され、ラットでは接触過敏及び異常発声、イヌでは活動性低下、嘔吐、行動異常等が認められ、LDP/CDP として 691/173 mg/kg/日を投与した雌では、一般状態の悪化により瀕死屠殺されている(表 16)。

表 16：急性毒性評価

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	持続静脈 内	14 日間	0/0 ^b 、100/25、 250/62.5、500/125	≧250/62.5：接触過敏、異常発声	>500/125	4.2.3.2-1
雌雄 イヌ (ビーグル)	持続皮下	48 時間 ^c	464/116 (雄) 691/173 (雌)	瀕死屠殺：雌 (1/1 例) 嘔吐、流涎、活動性低下、強迫性行動 (旋回)、運動失調、爪先歩行、前肢屈 曲異常、側臥位	雄：－ 雌：691/173	4.2.3.6-1
雌雄 イヌ (ビーグル)	持続皮下	2 又は 5 日 間	0/0 ^b 2 日投与群 190/48 (雄) 305/76 (雌) 5 日投与群 184/46 (雄) 257/64 (雌)	活動性低下、嘔吐、便秘、摂餌量低値、 体重減少、投与部位の腫脹	雄：>190/48 雌：>305/76	4.2.3.6-2

a：LDP/CDP、b：生理食塩液、c：実際の投与期間は雄 4 時間、雌 33 時間、－：投与時間が 4 時間のため、算出できず

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた持続静脈内投与試験（4 週間）、並びにイヌを用いた持続皮下投与試験（13 週間）が実施された（表 17）。主な所見は本剤の薬理作用に起因する行動異常や体重低値、本剤の過剰な薬理作用による二次的変化又はストレスに起因すると考えられる赤血球系パラメータの低値やリンパ球数の低値であった。なお、サルの 4 週間持続静脈内投与試験での無毒性量（LDP/CDP として 200/50 mg/kg/日）における LD 及び CD の C_{ss} は、それぞれ 7.78 及び 2.42 µg/mL であり、承認申請時に想定していた本剤の臨床最大用量（LDP/CDP として 6000/300 mg/日）で持続皮下投与したときの推定 C_{ss}（LD：5.7 µg/mL、CD：0.68 µg/mL）と比較して、LD で 1.36 倍、CD で 3.56 倍であった。

表 17：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	持続静 脈内	4週間	0/0 ^b 、100/25、 250/62.5、500/125	≥250/62.5：活動性亢進、攻撃的行動、異常 発声、接触又は音に対する過敏症、常同行 動、活動性低下、鼻周囲の赤色物、円背位、 粗毛、消瘦、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリ ット低値、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモ グロビン量低値(雄)、尿中リン排泄量低値、 尿量高値(雌)、胸腺重量低値(雄)、胸腺 リンパ球枯渇(雄) 500/125：摂餌量・体重低値、平均赤血球容 積・平均赤血球ヘモグロビン量低値、網状赤 血球数低値(雌)、リンパ球数低値、ナトリ ウム低値(雄)、カリウム・リン・尿素窒素 高値(雄)、胸腺重量低値、胸腺リンパ球枯 渇	500/125	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイ ザル	持続静 脈内	4週間	0/0 ^b 、100/25、 200/50、300/75	死亡・瀕死屠殺：300/75(雌1/4例) ≥100/25：ケージ受け皿内褐色物質、フィブ リノゲン・グロブリン高値、アルブミン低 値、胸腺重量低値(雌)、胸腺リンパ球減少 ≥200/50：活動性亢進、常同行動、攻撃行動 (雄)、円背位(雄)、活動性低下(雄)、コ レステロール低値(雄) 300/75：体重低値、円背位、活動性低下、運 動失調、食欲不振、赤血球数・ヘモグロビン 濃度・ヘマトクリット・コレステロール・ナ トリウム・リン低値、胸腺重量低値	200/50	4.2.3.2-5
雌雄 イヌ (ビーグ ル)	持続皮 下	13週間 + 休薬4週間	0/0 ^c 、576/28.8 mg/ 日 ^d (連日投与 群)、576/28.8 mg/ 日 ^e (7日連日投 与後7日休薬間 欠投与群)	576/28.8(連日投与群及び間欠投与群とも)： 嘔吐、投与部位の浮腫、摂餌量・体重低値、 投与部位の変色、投与部位の線維化・炎症・ 出血、投与部位・リンパ節の色素沈着マクロ ファージ	576/28.8 mg/日	4.2.3.2-7

a：LDP/CDP、b：生理食塩液、c：注射用水(0.9%ベンジルアルコール)、d：雌雄でそれぞれ約53/2.6及び約69/3.5 mg/kg/日、e：雌雄でそれぞれ約53/2.7及び約68/3.4 mg/kg/日

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及び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、ラット小核試験が実施された(表18)。細菌を用いた復帰突然変異試験においてCDPが陽性の結果であったが、申請者は、CDにおいても陽性となることが既知であり(「デュオドーパ配合経腸用液」申請資料概要)、LD及びCDを用いたがん原性試験は陰性であることから、デュオドーパを上回るリスクではないと判断している。

表 18：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) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537	S9－	0 ^a 、1.6、5.0、16、50、160、500、 1600、5000	LDP：陰性 CDP：陽性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9＋	0 ^a 、1.6、5.0、16、50、160、500、 1600、5000		
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－	0 ^a 、100、500、1000、2000、3000、 4000、5000	CDP：陽性	
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色 体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9＋ (3時間)	0 ^a 、141、188、250	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (3時間)	0 ^a 、141、188、250		
			S9－ (24時間)	LDP：0 ^a 、194、226、238 CDP：0 ^a 、10.6、14.1、18.8 ^b		
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色 体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9＋ (3時間)	LDP：0 ^a 、250、260、280 CDP：0 ^a 、270、290、310	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9－ (3時間)	LDP：0 ^a 、250、260、280 CDP：0 ^a 、270、290、310		
			S9－ (24時間)	LDP：0 ^a 、21、230、280 CDP：0 ^a 、9.82、23.3、31.0 ^b		
in vivo	ラット小核試験	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髓		0 ^c 、125/31.25 ^d 、250/62.5 ^d 、500/125 ^d (2日間持続静脈内投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a：脱イオン水、b：沈殿が認められた、c：生理食塩液、d：LDP/CDP

5.4 がん原性試験

本剤の有効成分は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより LD 及び CD に変換されること、本剤の反復投与毒性試験における安全性プロファイルは LD 及び CD と同様であったことから、本剤のがん原性については LD 及び CD を用いたがん原性試験の結果から説明可能と申請者は判断しており、ラットに LD/CD として 100/10 mg/kg/日 (LDP/CDP に換算すると約 141/12 mg/kg/日) まで 2 年間経口投与した結果、がん原性を示唆する所見は認められなかったと報告されている (Toxicol Appl Pharmacol 1974; 29: 181-95)。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の有効成分は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより LD 及び CD に変換されること、本剤の反復投与毒性試験における安全性プロファイルは LD 及び CD と同様であったことから、本剤の生殖発生毒性については LD 及び CD を用いた生殖発生毒性試験の結果から説明可能と申請者は判断しており、LD 及び CD の生殖発生毒性試験では、受胎能への影響は認められなかったものの、ウサギにおいて催奇形性が認められ、ラットにおいて出生後生存児数の減少が認められたと報告されている (「デュオドーパ配合経腸用液」申請資料概要)。

5.6 局所刺激性試験

カテーテルを用いた持続皮下投与が可能であったイヌを用いた局所刺激性試験が実施され、本剤投与により投与部位の腫脹、発赤、腫瘤等が認められた (表 19)。

表 19：局所刺激性試験

試験系	投与期間	試験方法 ^a	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	2 又は 5 日間	0/0 ^b mg/日 (5 日間、投与速度 0.5 mL (0/0 mg) /h)、2400/600 mg/日 (2 又は 5 日間、投与速度 0.5 mL (100/25 mg) /h)、シリコンカテーテル留置で持続皮下投与	投与部位の腫脹	4.2.3.6-2
雌雄 イヌ (ビーグル)	28 日間	0/0 ^c mg/日 (投与速度 0.25 mL (0/0 mg) /h)、480/120 mg/日 (投与速度 0.1 mL (20/5 mg) /h) 1200/300 mg/日 (投与速度 0.25 mL (50/12.5 mg) /h)、皮下埋め込み型ポートを用いて持続皮下投与	投与部位の腫脹、発赤、腫瘍が認められ、1200/300 mg/日 (投与速度 0.25 mL (50/12.5 mg) /h) の投与条件下では細菌感染を生じ膿瘍形成を起こしたことから、忍容性がないと判断された。	4.2.3.6-5

a: 用量は LDP/CDP、b: 生理食塩液、c: 注射用水 (0.9%ベンジルアルコール)

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 不純物の安全性評価

本剤の不純物の安全性について、申請者は以下のように説明した。本剤に含有される安全性確認の必要な閾値を超える不純物の安全性評価について、本剤及び不純物を添加した本剤を用いたイヌ 13 週間持続静脈内投与試験を実施した（表 20）。当該試験では不純物添加に起因した全身毒性プロファイルに大きな変化は認められなかったが、投与部位局所に対する刺激性は強い可能性が示唆された。この原因として、投与部位局所に浸透圧の変化が生じた可能性があると考ええる。不純物の遺伝毒性リスクについては、ICH M7（R1）ガイドラインに基づく評価に加え、LD/CD における不純物の遺伝毒性情報等を踏まえた考察を行い、本剤に既存の LD/CD 製剤を超えるリスクはないものと判断している。

なお、CDP の分解不純物として遺伝毒性発がん物質として知られるヒドラジンが生じ、有効期間終了時には許容摂取量（ $\blacksquare \mu\text{g}/\text{日}$ ）を上回ることが示されているが、その摂取量は $\blacksquare \blacksquare \blacksquare$ $\blacksquare \blacksquare \blacksquare$ 、本剤の対象疾患を考慮した場合、ベネフィットとリスクの観点から許容可能と判断している。

また、LDP 及び CDP の不純物として[]が検出されているが、製造工程で管理が行われ、ラット 91 日間飲水投与試験（[]）における最小毒性量（[] mg/kg/日）に種差、経口投与と皮下投与との間の BA の差等を考慮して算出した一日許容曝露量（[] µg/日）を超えないことが示されている。

表 20：不純物の安全性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	持続皮下	13 週間	0/0 ^b , 50/2.5 (不純物添加群), 50/2.5 (不純物非添加群)	不純物添加群、非添加群とも：投与部位の腫脹、摂餌量低値、投与部位の変色、投与部位の炎症性変化・色素沈着マクロファージ 不純物添加群：投与部位のびらん/潰瘍形成、鉍質沈着	4.2.3.7.6-1

a : LDP/CDP、b : 注射用水 (0.9%ベンジルアルコール)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本剤の薬理作用に基づく所見について

機構は、ラット 14 日間持続静脈内投与試験及びラット 4 週間持続静脈内投与試験の本剤群で認められた本剤の薬理作用の延長にある変化と考えられる体重の低値や活動性亢進／行動異常について、毒性とは判断されていないものの、サル 4 週間持続静脈内投与試験では同様の変化が毒性と判断されている

ことから、これらの所見に対して毒性所見と判断する基準を説明するよう求めた。

申請者は、薬理作用に基づく所見については、一過性であり、かつ投与継続しても消失する場合、散発性である場合、及び重症度が低い場合には、毒性所見とは取り扱わないこととしたと説明した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は毒性試験の成績の解釈としては妥当な部分もあるが、本剤の反復投与毒性試験における安全域は大きくないこと（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）に加え、当該試験で認められた行動異常については頻度や持続性が明確なもののみが毒性と判断されており、本剤のリスクが過小評価されている可能性があることから、臨床使用においても散発的な神経行動学的異常が生じる可能性は否定できない。本剤の神経行動学的異常のリスクについては、「7.R.4.2 幻覚関連事象について」及び「7.R.4.3 その他のLDに関連する有害事象について」の項で引き続き検討する。

5.R.2 皮下投与部位の忍容性について

機構は、イヌ 28 日間持続皮下投与局所刺激性試験において投与部位に投与量又は投与速度に依存した所見が認められていることから（「5.6 局所刺激性試験」の項参照）、投与部位の忍容性が臨床上問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。皮下投与部位の所見は、カテーテル留置の影響に加え、製剤中の不純物含量が高かったことに起因する浸透圧の上昇、LDP/CDP の投与量及び投与速度が寄与した可能性がある。しかしながら、イヌ 28 日間持続皮下投与局所刺激性試験では同一部位に長期間持続投与が行われていたことから、投与部位を定期的に変更するヒトでの臨床使用時のリスク評価に用いることには限界があると考ええる。

機構は、以下のように考える。イヌ 28 日間持続皮下投与局所刺激性試験から臨床使用時における投与部位の忍容性を推定することに限界はあるものの、一般的には、毒性試験には臨床使用での問題点を過酷な条件で検討する目的もある。本剤の臨床使用において投与部位の忍容性は大きな問題となることから、今回局所で得られた知見を軽視することはできず、本剤の有効成分に起因して生じ得る投与部位のリスクには十分に注意を払う必要がある。本剤の投与部位のリスクについては、「7.R.4.1 注入部位関連事象について」の項で引き続き検討する。

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 PK 比較試験（M17-220 試験）、国際共同長期投与試験（M15-741 試験）、国際共同継続試験（M15-737 試験）及び海外第Ⅲ相試験（M15-736 試験）では市販予定製剤、海外第Ⅰ相試験（M16-769 試験、M15-733 試験、M15-738 試験）では試験製剤（凍結乾燥製剤）が用いられた。

血漿中の LD、CD、LDP 及び CDP の濃度は、LC/MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 9.99、9.27、8.97 及び 3.00 ng/mL であった。

6.1.1 海外 PK 比較試験 (M17-220 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月)

外国人健康成人 20 例 (各群 10 例) に、2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：72 時間以上) で、デュオドーパ及び LC 配合錠をレジメン A で、又は本剤をレジメン B で投与したとき²⁾、デュオドーパ及び LC 配合錠投与に対する本剤投与の LD の $C_{\max, 0-16h}$ 、 AUC_{0-16h} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.923 [0.873, 0.975]、0.951 [0.893, 1.012] 及び 1.009 [0.969, 1.049] であった。また、デュオドーパ及び LC 配合錠、又は本剤を投与したとき、平均血漿中 LD 濃度推移は、図 1 のとおりであった。

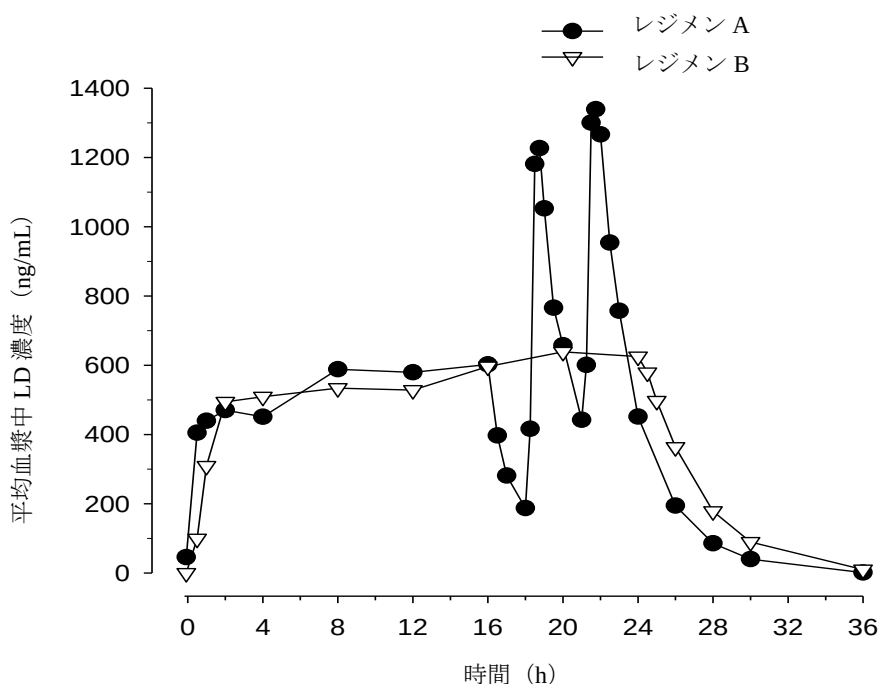


図 1：デュオドーパ及び LC 配合錠 (レジメン A) 又は本剤 (レジメン B) を投与したときの平均血漿中 LD 濃度推移

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 (CTD 4.2.2.3-1、2)

ヒトの血漿に LDP 又は CDP 0.3～30 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、LDP 及び CDP のタンパク非結合率はそれぞれ 68～78 及び 63～93%であった。

6.2.1.2 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6-1、2)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する LDP 及び CDP 0.09～30 $\mu\text{mol/L}$ (最

²⁾ レジメン A：デュオドーパの経鼻空腸投与により、LD/CD として 50/12.5 mg を負荷投与後、350/87.5 mg を 16 時間かけて持続投与し、投与開始 18 及び 21 時間後に、LC 配合錠を LD/CD として 100/25 mg 経口投与した。なお、デュオドーパ以外の LD 製剤が投与される可能性を考慮し、投与開始 16～24 時間に 2 回の LC 配合錠の投与を設定した。
レジメン B：本剤の腹部皮下投与により、LDP/CDP として 80/4 mg を負荷投与後、700/35 mg を 24 時間かけて持続投与した。

終濃度) の阻害作用を検討した。LDP 及び CDP はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 µmol/L 超)。

6.2.1.3 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-3、4)

ヒト肝細胞に LDP 0.1~150 µmol/L (最終濃度)、又は CDP 0.1~150 µmol/L (最終濃度) を添加したときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素誘導を検討した。LDP は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現をほとんど誘導しなかった。CDP は、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現をほとんど誘導しなかったものの、CYP1A2 の mRNA 発現量を溶媒添加時と比較して最大 17 倍増加させた。申請者は、CDP 水和物は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより CD に変換されること等から、CDP が CYP1A2 に及ぼす影響は極めて限定的であると説明している。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討

6.2.1.4.1 MDCKII細胞透過性 (CTD 4.2.2.2-1、2)

MDCK II 細胞に、非特異的トランスポーター阻害剤であるシクロスポリン A 共存下、LDP 100 µmol/L 又は CDP 100 µmol/L を添加したとき、LDP 及び CDP の頂端膜側から基底膜側への P_{app} (P_{app} A→B) はそれぞれ 0.30×10⁻⁶ 及び 0.46×10⁻⁶ cm/s であった。

6.2.1.4.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-5、6)

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1若しくはMATE2-Kを発現させたHEK細胞、又はP-gp若しくはBCRPを発現させた反転膜小胞及び各トランスポーターの基質³⁾を用いて、各トランスポーターに対するLDP及びCDPの阻害作用を検討した結果は表21のとおりであった。

表 21 : LDP 及び CDP のトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L)
OATP1B1	LDP	3, 30	>30	OAT3	LDP	3, 30	>30
	CDP	3, 30	>30		CDP	3, 30	>30
OATP1B3	LDP	3, 30	>30	MATE1	LDP	3, 30	>30
	CDP	3, 30	>30		CDP	3, 30	>30
OCT1	LDP	3, 30	>30	MATE2-K	LDP	3, 30	>30
	CDP	3, 30	>30		CDP	3, 30	>30
OCT2	LDP	3, 30	>30	P-gp	LDP	0.0036~1000	640
	CDP	3, 30	>30		CDP	0.0036~1000	>1000
OAT1	LDP	3, 30	>30	BCRP	LDP	0.0036~1000	>1000
	CDP	3, 30	>30		CDP	0.0036~1000	>1000

6.2.1.4.3 トランスポーターによる LDP 及び CDP の輸送

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。申請者は、本剤の有効成分である LDP 及び CDP 水和物は速やかに生体内のアルカリフォスファターゼにより LD 及び CD に変換されること等から、LDP 及び CDP の体内動態におけるトランスポーターの寄与は極めて限定的であると説明している。

³⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : N-メチルキニジンの ³H-標識体、BCRP : ルシファーイエロー、OATP1B1・OATP1B3 : フルオレセイン-メトトレキサート、OCT1・OCT2・MATE1・MATE2-K : 4- [4- (ジメチルアミノ) -スチリル] -N-メチルピリジニウム、OAT1・OAT3 : 6-カルボキシフルオレセイン

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験① (M16-769 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20■■年■■月～■■月)

日本人、白人及び中国人健康成人に、本剤(LDP/CDPとして、それぞれ480/24、960/48又は1440/72 mg)を24時間かけて腹部から持続皮下投与したとき、LD及びCDのPKパラメータは表22のとおりであった。なお、LDP及びCDの C_{max} は、LD及びCDの C_{max} のそれぞれ約20%未満及び約10%未満であった。

表22：本剤を持続皮下投与したときのLD及びCDのPKパラメータ

測定物質	対象	投与量 ^a (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^b (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	AUC_{0-16h} (ng・h/mL)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ ^c (h)
LD	日本人	480/24	8	380 (28)	24.5 (20.0-35.0)	7970 (28)	4210 (27)	7080 (28)	1.57 (0.24)
		960/48	8	955 (18)	18.0 (16.0-24.0)	19500 (16)	9900 (18)	17100 (18)	1.71 (0.26)
		1440/72	7	1370 (20)	16.0 (12.0-20.0)	29100 (20)	15000 (21)	25300 (21)	1.91 (0.60)
	白人	480/24	7	436 (17)	20.0 (16.0-24.0)	9160 (18)	5080 (20)	8290 (19)	1.33 (0.39)
		960/48	8	880 (15)	20.0 (16.0-24.0)	17700 (14)	8700 (14)	15300 (14)	1.70 (0.20)
		1440/72	8	1560 (19)	16.0 (16.0-24.0)	33700 (19)	17000 (22)	29100 (21)	1.71 (0.21)
	中国人	1440/72	8	1530 (26)	20.0 (20.0-20.0)	31300 (23)	15500 (22)	27100 (23)	1.83 (0.15)
CD	日本人	480/24	8	53.6 (24)	20.0 (20.0-40.0)	1180 (23)	612 (21)	1010 (22)	2.11 (0.31)
		960/48	8	119 (20)	18.0 (8.00-24.0)	2620 (16)	1340 (16)	2250 (17)	2.20 (0.33)
		1440/72	7	160 (13)	20.0 (12.0-24.0)	3570 (13)	1800 (14)	3030 (14)	2.13 (0.41)
	白人	480/24	7	60.8 (16)	20.0 (8.00-24.0)	1350 (20)	730 (22)	1180 (20)	1.88 (0.32)
		960/48	8	117 (13)	20.0 (16.0-24.0)	2460 (12)	1180 (12)	2050 (12)	2.27 (0.35)
		1440/72	8	198 (17)	16.0 (16.0-24.0)	4480 (16)	2190 (17)	3710 (17)	2.55 (0.32)
	中国人	1440/72	8	177 (17)	20.0 (16.0-24.0)	3840 (14)	1860 (14)	3220 (14)	2.52 (0.40)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a：LDP/CDP、b：中央値 (最小値－最大値)、c：調和平均値 (疑似標準偏差)

6.2.2.2 海外第 I 相試験② (M15-733 試験、CTD 5.3.3.1-1 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

グループ1の第1期において、外国人健康成人に、本剤 (LDP/CDPとして360/90 mg) を24時間かけて腹部から持続皮下投与し、第2期において、第1期の被験者に、LC配合錠(LD/CDとして100/25 mg)を5時間間隔で3回経口投与したとき (第1と2期の休薬期間：72時間以上)、LD及びCDのPKパラメータは表23のとおりであった。

表23：本剤を持続皮下投与、又はLC配合錠を経口投与したときのLD及びCDのPKパラメータ

	投与量 (mg)	測定物質	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^c (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ ^d (h)	CL/F (L/h)
第1期 (本剤)	360/90 ^a	LD	6	333 (18)	20.0 (16.0-24.0)	6930 (21)	1.89 (0.457)	—
		CD	6	211 (11)	20.0 (12.0-20.0)	4590 (14)	2.16 (0.433)	—
第2期 (LC配合錠)	300/75 ^b	LD	8	860 (42) ^f	10.8 (10.3-12.0) ^f	6770 (24) ^e	1.44 (0.126) ^e	44.3 (29) ^e
		CD	8	73.0 (37) ^f	11.5 (10.0-12.0) ^f	865 (25)	1.84 (0.323)	86.7 (22)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a：LDP/CDP、b：LD/CD、c：中央値 (最小値－最大値)、d：調和平均値 (疑似標準偏差)、e：7例、f：3回目の経口投与後、—：算出せず

グループ2において、外国人健康成人に、LDPとCDPの配合比の異なる本剤(LDP/CDPとして640/32、640/64又は640/160 mg)を16時間かけて腹部から持続皮下投与する3群3期クロスオーバー試験を実

施したとき（休薬期間：48 時間以上）、LD 及び CD の PK パラメータは表 24 のとおりであった。なお、プラセボを 16 時間かけて腹部から持続皮下投与する対照群を設定した。

表 24：配合比の異なる本剤を持続皮下投与したときの LD 及び CD の PK パラメータ

投与量 ^a	測定物質	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^c (h)
640/32	LD	6	872 (14)	16.0 (16.0-16.0)	12800 (16) ^d	1.98 (0.628) ^d
	CD	6	116 (19)	14.0 (12.0-16.0)	1520, 1770 ^f	2.80, 2.97 ^f
640/64	LD	6	980 (17)	16.0 (16.0-16.0)	14100 (16)	1.90 (0.433)
	CD	6	241 (19)	14.0 (12.0-16.0)	3720 (20)	2.27 (0.064) ^e
640/160	LD	6	984 (13)	16.0 (8.0-16.0)	14500 (14)	2.39 (0.283)
	CD	6	556 (6)	16.0 (8.0-16.0)	8480 (7)	2.74 (0.262)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：LDP/CDP、b：中央値（最小値－最大値）、c：調和平均値（疑似標準偏差）、d：5 例、e：4 例、f：2 例の個別値

グループ 3 において、外国人健康成人に、本剤（LDP/CDP として 960/24 mg）を 24 時間かけて腹部、腕又は大腿部から持続皮下投与、又は本剤（LDP/CDP として 100/25 mg）を 1 分間かけて腹部からボーラス皮下投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験を実施したとき（休薬期間：72 時間以上）、LD 及び CD の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25：本剤を異なる部位に持続皮下投与又は腹部からボーラス皮下投与したときの LD 及び CD の PK パラメータ

投与方法	投与部位	測定物質	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
持続皮下投与	腹部	LD	12	1030 (25)	16.0 (16.0-24.0)	22700 (25)	2.30 (0.248)
		CD	12	611 (27)	16.0 (12.0-24.0)	13700 (26)	2.52 (0.298)
	腕	LD	12	1030 (28)	24.0 (16.0-24.5)	22800 (25)	2.35 (0.343)
		CD	12	607 (27)	16.0 (12.0-24.5)	13700 (26)	2.54 (0.345)
	大腿部	LD	12	1080 (27)	16.0 (16.0-24.0)	22800 (23)	2.70 (0.633)
		CD	12	629 (29)	16.0 (16.0-24.0)	13800 (25)	3.02 (0.797)
ボーラス皮下投与	腹部	LD	12	376 (33)	1.3 (1.0-2.0)	1370 (22)	1.78 (0.174)
		CD	12	246 (27)	1.5 (1.0-2.0)	975 (23)	2.10 (0.408)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値（最小値－最大値）、b：調和平均値（疑似標準偏差）

グループ 4 において、外国人健康成人に、本剤（LDP/CDP として 200/10 mg）を 5 分間かけてボーラス皮下投与した後、本剤（LDP/CDP として 2880/144 mg）を 72 時間かけて同じ部位から持続皮下投与したとき、LD 及び CD の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26：本剤を負荷投与後に持続皮下投与したときの LD 及び CD の PK パラメータ

測定物質	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	DFL _{2-16h} ^a (ng/mL/mg)	DFL _{2-72h} ^a (ng/mL/mg)
LD	5	931 (17)	52.0 (1.0-72.0)	59200 (20)	2.53 (0.525)	0.202 (0.098-0.417)	0.412 (0.205-0.431)
CD	5	121 (19)	48.0 (1.0-64.0)	8070 (23)	3.41 (0.498)	0.246 (0.219-0.379)	0.356 (0.337-0.441)

幾何平均値（幾何変動係数%）、DFL：(C_{max}-C_{min})/C_{ave}

a：中央値（最小値－最大値）、b：調和平均値（疑似標準偏差）

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 I 相試験③ (M15-738 試験、CTD 5.3.3.2-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月 20 年 月)

パート 2⁴⁾において、外国人 PD 患者に、本剤 (LDP/CDP として 200/10 mg) を 5 分間かけてボーラス皮下投与した後、本剤 (LDP/CDP として 2880/144、7200/360、10800/540 又は 14400/720 mg) を 72 時間かけて腹部から持続皮下投与したとき、LD 及び CD の PK パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27：本剤を負荷投与後に持続皮下投与したときの LD 及び CD の PK パラメータ

測定物質	総投与量 ^a (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^c (h)	C _{ave} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/mg)	AUC _{0-∞} /D (ng・h/mL/mg)
LD	3080/154	4	1030 (29)	32.0 (2.0-64.0)	56800 ^d	2.60 ^d	718 (35)	0.335 (29)	18.5 ^d
	7400/370	4	2970 (23)	40.0 (24.0-64.0)	179000 (20)	3.57 (1.77)	2270 (20)	0.402 (23)	24.2 (20)
	11000/550	3	3750 (31)	64.0 (40.0-72.0)	199000 ^d	1.89 ^d	2660, 2990 ^d	0.342 (31)	18.1 ^d
	14600/730	4	5400 (12)	48.0 (16.0-72.0)	335000 (7.0) ^e	2.75 (0.565) ^e	4460 (7.9)	0.370 (12)	23.0 (7.0) ^e
CD	3080/154	4	145 (28)	32.0 (2.0-64.0)	7930 ^d	3.62 ^d	105 (27)	0.942 (28)	51.5 ^d
	7400/370	4	427 (38)	42.0 (32.0-56.0)	28100 (31)	6.46 (3.86)	336 (27)	1.15 (38)	76.0 (31)
	11000/550	3	468 (17)	40.0 (32.0-72.0)	25100 ^d	2.63 ^d	331, 488 ^d	0.851 (17)	45.8 ^d
	14600/730	4	601 (11)	60.0 (24.0-72.0)	41400 (6.3) ^e	4.21 (1.72) ^e	502 (8.0)	0.824 (11)	56.8 (6.3) ^e

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a: LDP/CDP としての負荷及び持続皮下の総投与量、b: 中央値 (最小値-最大値)、c: 調和平均値 (疑似標準偏差)、d: 1 又は 2 例の個別値、e: 3 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について

申請者は、海外 PK 比較試験 (M17-220 試験) における本剤、デュオドーパ及び LC 配合錠の用法・用量の設定根拠並びに当該試験の結果に基づく本剤の有効性について、以下のように説明した。M17-220 試験における本剤の 24 時間持続投与 (レジメン B) 並びにデュオドーパの 16 時間持続投与及び LC 配合錠の 2 回投与 (レジメン A) の用法・用量は、予備試験として実施した M18-764 試験において、本剤とデュオドーパの間で LD の BA が類似していたことを踏まえ、投与開始 16 及び 24 時間までの LD 総投与量がレジメン間で同程度となるような本剤 (負荷投与量、持続皮下投与速度) とデュオドーパ (負荷投与量、持続空腸投与速度) 及び LC 配合錠の用量⁵⁾を設定すれば、LD の C_{max, 0-16h}、AUC_{0-16h}、AUC_{0-∞}等の LD の PK パラメータが同様となるとの仮定に基づき設定した。

M17-220 試験において、デュオドーパの 16 時間持続空腸投与後の LC 配合錠の経口投与に対する本剤の 24 時間持続皮下投与の LD の C_{max, 0-16h}、AUC_{0-16h} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 [90%CI] はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であり (「6.1.1 海外 PK 比較試験」の項参照)、両レジメン間で活性本体である LD の PK パラメータが類似していた。また、M17-220 試験では、健康成人における安全性を考慮したため、PD 患者に対する通常用量より低い用量を用いて検討したものの、海外第 I 相試験 (M15-738 試験) にお

⁴⁾ M15-738 試験はパート 1 及び 2 から成るが、パート 1 では市販予定製剤と LDP/CDP の配合比が異なる製剤が用いられたこと、及びパート 2 では市販予定製剤と同一の配合比の製剤を用いてパート 1 と同様の検討がなされていることから、パート 1 の結果を割愛する。

⁵⁾ 投与開始後 16 時間まで: レジメン A の LD 総投与量は 400 mg (負荷投与量 50 mg + 持続投与量 350 mg)、レジメン B の LD 総投与量は 388 mg (負荷投与量 80 mg + 持続投与量 700 mg × 16 時間 / 24 時間 (投与時間差) × 1/1.41 (LD と LDP の分子量比))
投与開始後 16~24 時間まで: レジメン A の LD 総投与量は 200 mg (投与開始後 16 時間までの LD 総投与量 400 mg × 8 時間 / 16 時間 (投与時間差))、レジメン B の LD 総投与量は 165 mg (投与開始 24 時間後までの LDP 総投与量 700 mg × 8 時間 / 24 時間 (投与時間差) × 1/1.41 (LD と LDP の分子量比))

いて本剤を持続皮下投与したときの LD の PK の線形性が確認されていること（「6.2.3.1 海外第 I 相試験③」の項参照）等を踏まえると、PD 患者に対する通常用量においても、上記と同様に投与開始 16 及び 24 時間までのデュオドーパ及び LC 配合錠の LD 総投与量と同程度となるような本剤の用法・用量を設定することで、本剤の 16 時間持続皮下投与とデュオドーパの 16 時間持続空腸投与、及び本剤の 24 時間持続皮下投与とデュオドーパの 16 時間持続空腸投与と LC 配合錠の経口投与を組み合わせた治療との間で類似した LD の PK パラメータが得られると推定できる。以上から、M17-220 試験の成績に基づき、PD 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。PD 患者におけるデュオドーパの運動症状の日内変動（wearing-off 現象）改善効果は血漿中 LD 濃度を至適治療域に安定させることにより得られること、及び M17-220 試験の結果、本剤の持続皮下投与とデュオドーパの持続空腸投与の投与開始後 16 時間までの血漿中 LD 濃度推移が類似していたこと、並びに PD 患者の通常用量における本剤の持続皮下投与とデュオドーパの持続空腸投与の LD の PK の類似性に関する申請者の説明を踏まえると、PD 患者における本剤の運動症状の日内変動（wearing-off 現象）改善効果はデュオドーパと同様と推定できる。一方、投与開始 16 時間後以降の血漿中 LD 濃度推移は本剤の持続皮下投与とデュオドーパ持続空腸投与終了後の LC 配合錠の経口投与で類似しているとは言えない。本剤を用いた治療において、デュオドーパを用いた治療と比較して、血漿中 LD 濃度が一時的に低下する機会が少なくなることが有効性及び安全性に及ぼす影響を含め、本剤の有効性及び安全性については、PD 患者を対象とした臨床試験の成績も踏まえ検討する必要がある（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）。

6.R.2 本剤投与による LD 及び CD の PK の国内外差について

機構は、海外第 I 相試験（M16-769 試験）において、本剤投与による LD 及び CD の C_{max} 、 AUC_{0-24} 等の PK パラメータについて日本人と白人及び中国人で類似していることが示されており（「6.2.2.1 海外第 I 相試験①」の項参照）、提出された資料からは本剤投与時の LD 及び CD の PK に大きな国内外差はないと判断する。

7. 臨床的有效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評価資料として、表 28 に示す 5 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 28：主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	M16-769	I	健康成人	56	本剤の凍結乾燥製剤を用いて、LDP/CDP として 480/24、960/48 又は 1440/72 mg を 24 時間持続皮下投与。	安全性 PK
	海外	M17-220	I	健康成人	25	レジメン A：デュオドーパの経鼻空腸投与により、LD/CD として 50/12.5 mg を負荷投与後、16 時間かけて 350/87.5 mg を投与。投与開始 18 時間後及び 21 時間後に 100/25 mg を経口投与。 レジメン B：本剤の持続皮下投与により、LDP/CDP として 80/4 mg を負荷投与後、24 時間かけて 700/35 mg を投与。	PK
	国際共同	M15-741	III	PD 患者	244	被験者毎に調整した用量の本剤を 24 時間持続皮下投与（最適化期 4 週間＋維持期 48 週間）。最適化期の投与開始前に LD 及び DDCI を経口負荷投与。	安全性
	国際共同	M15-737	III	PD 患者	116	被験者毎に調整した用量の本剤を 24 時間持続皮下投与（最大 96 週間）。	安全性
	海外	M15-736	III	PD 患者	141	被験者毎に調整した用量の本剤を 24 時間持続皮下投与、又は LC 配合錠を経口投与（最適化期 4 週間＋維持期 8 週間）	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験①（M16-769 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20 年 月）

日本人、白人及び中国人健康成人を対象に、本剤の安全性、忍容性及び PK を評価することを目的として、本剤の凍結乾燥製剤を LDP/CDP として 480/24、960/48 又は 1440/72 mg、24 時間持続皮下投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された（目標被験者数約 46～59 例（日本人及び白人約 18～25 例、中国人約 8～10 例））。

登録された 56 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。治験中止例は 1 例（1440/72 mg 群の日本人）であり、中止理由は同意撤回であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、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）

用量群 (LDP/CDP)	480/24 mg 群		960/48 mg 群		1440/72 mg 群		
	白人 (8 例)	日本人 (8 例)	白人 (8 例)	日本人 (8 例)	白人 (8 例)	日本人 (8 例)	中国人 (8 例)
全有害事象	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (4)	50.0 (4)	37.5 (3)	37.5 (3)
事象							
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37.5 (3)	37.5 (3)	12.5 (1)	12.5 (1)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	25.0 (2)	25.0 (2)	12.5 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)
胸部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
注入部位紅斑	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
悪夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外 PK 比較試験 (M17-220 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月)

外国人健康成人を対象に、本剤を 24 時間持続皮下投与したときと、デュオドーパを 16 時間持続投与後に LD/CD を経口投与したときの LD の PK を比較することを目的として、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された (目標被験者数 20 例)。

レジメン A では、デュオドーパの経鼻空腸投与により、LD/CD として 50/12.5 mg が 30 分かけて負荷投与された後、350/87.5 mg が 16 時間かけて持続投与された。また、投与開始 18 時間後及び 21 時間後に LC 配合錠 (LD/CD として 100/25 mg) が経口投与された。レジメン B では、本剤の腹部皮下投与により、LDP/CDP として 80/4 mg が 10 分かけて負荷投与された後、700/35 mg が 24 時間かけて持続投与された (休薬期間：72 時間以上)。

登録された 25 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 24 例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例であり、中止理由は有害事象 2 例、デュオドーパの経鼻空腸チューブの設置失敗 2 例、目標症例数の達成 1 例であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30：有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	レジメン A 20 例	レジメン B 24 例
全有害事象	20.0 (4)	79.2 (19)
事象		
注入部位紅斑	0 (0)	50.0 (12)
注入部位浮腫	0 (0)	41.7 (10)
注入部位疼痛	0 (0)	8.3 (2)
注射部位疼痛	0 (0)	8.3 (2)
皮膚擦過傷	5.0 (1)	4.2 (1)
注入部位出血	0 (0)	4.2 (1)
注射部位硬結	0 (0)	4.2 (1)
痙攣発作	0 (0)	4.2 (1)
鼻漏	0 (0)	4.2 (1)
口腔咽頭痛	10.0 (2)	0 (0)
頭痛	5.0 (1)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、レジメン B の 1 例 (痙攣発作) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は当該 1 例であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同長期投与試験 (M15-741 試験、CTD 5.3.5.2-1-2、実施期間 20■年 ■月～実施中 (データカットオフ日：20■年 ■月))

経口 PD 治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできない PD 患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び忍容性を評価することを目的とする非盲検非対照試験が国内外 60 施設で実施された (目標被験者数約 240 例⁶⁾)。

本試験は、経口 PD 治療薬を投与する 10～42 日間 (最大 90 日間まで延長可能) のスクリーニング期、並びに本剤を 1 日 24 時間持続皮下投与する投与期 (4 週間の最適化期及び 48 週間の維持期) から構成

⁶⁾ 本剤の 12 カ月以上の投与例を 100 例以上確保することとされた。

された。最適化期は、負荷投与として LD 及び DDCI 製剤（各被験者が朝に投与する用量）を単回経口投与した後、本剤を 1 日 24 時間持続皮下投与することとされた。本剤の開始速度は、覚醒時 16 時間において各被験者が使用していた経口 LD 含有製剤の総投与量に、表 31 の換算係数を乗じて算出した LD 換算量に基づき、表 32 のとおり設定され、個々の被験者に最適な臨床効果⁷⁾が得られるよう、本剤の投与速度及び用量、並びに併用している PD 治療薬（ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬、アマンタジン及びサフィナミド）の用量が調節された。維持期は、本剤の用量は個々の被験者に最適な臨床効果⁷⁾が得られるよう調節可能とされたが、併用 PD 治療薬は治験責任（分担）医師が必要と判断した場合を除き変更しないこととされた。また、投与期において、本剤の投与を 3 時間以上中断する場合は、本剤の投与再開前に症状を速やかにコントロールするため、LD 及び DDCI の経口製剤（各被験者が朝に投与する用量）を負荷投与することとされた。加えて、治験責任（分担）医師の判断でレスキューとして本剤 0.11～0.3 mL（LD 換算量として約 18.7～51 mg）の追加投与が許容された。1 日あたりの本剤の最大許容用量は LDP として 6000 mg（LD 換算量として約 4260 mg）、最大許容速度は 1.04 mL/h とされた。

表 31：LD 換算量の計算に用いた換算係数

	換算係数
LD 速放製剤	1
LD 放出制御製剤 ^a	0.75
LD 徐放性製剤 ^a	0.42～0.67
COMT 阻害薬併用	1.33

a：本邦では承認なし

表 32：本剤の開始速度

LD 換算量 (mg)	本剤 ^a の開始速度 (mL/h)
500 未満	0.17
500～599	0.17～0.20
600～699	0.20～0.24
700～799	0.24～0.27
800～899	0.27～0.30
900～999	0.30～0.34
1000～1099	0.34～0.37
1100～1199	0.37～0.40
1200～1299	0.40～0.44
1300～1399	0.44～0.47
1400～1499	0.47～0.51
1500～1599	0.51～0.54
1600～1699	0.54～0.57
1700～1799	0.57～0.61
1800～1899	0.61～0.64
1900～1999	0.64～0.68
2000 以上	0.70

a：LDP/CDP として 240/12 mg/mL

投与期において、アポモルヒネ、麦角系ドパミンアゴニスト、負荷投与時以外の LD を含有する経口製剤及び吸入剤、並びに COMT 阻害薬の併用は禁止されたが、急激な運動症状の悪化等、医学的に必要

⁷⁾ 1 日あたりのオン時間を最大にし、オフ症状の発現数と日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間を最小にすること。

な場合はレスキューとして LD 100 mg 及び DDCI の経口製剤、又は LD 84 mg の吸入製剤の投与が許容された。

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上で LD 反応性の特発性 PD 患者とされた。

- 投与期開始 30 日以上前から LD 含有製剤を含む経口 PD 治療薬を一定の用量で投与されている。
- 識別可能で明確なオフとオンの状態（運動症状の日内変動）が認められている。
- 現行の治療ではコントロール不十分と判断され、投与期開始前の PD 日誌から、1 日あたりのオフ時間が 2.5 時間以上であることが確認できる。

登録された 244 例（うち日本人 27 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 94 例（うち日本人 15 例）であり、主な中止理由は有害事象 47 例（うち日本人 6 例）、同意撤回 28 例（うち日本人 6 例）であった。

投与開始時、最適化期終了時、維持期終了時及び投与終了時の 1 日あたりの LD 換算総投与量（負荷投与又はレスキューに使用された LD を含む）は、表 33 のとおりであった。

表 33：各時期における LD 換算総投与量（mg/日）（安全性解析対象集団）

		全体集団	日本人集団
投与開始時	例数	244	27
	平均値±標準偏差 [範囲]	1591.5±666.06 [696.7, 3647.2]	1080.7±294.23 [696.7, 1721.2]
最適化期終了時	例数	203	19
	平均値±標準偏差 [範囲]	1844.1±704.93 [696.7, 4098.0]	1330.8±407.14 [696.7, 2049.0]
維持期終了時	例数	204	20
	平均値±標準偏差 [範囲]	1931.7±759.28 [696.7, 4180.0]	1342.1±433.46 [696.7, 2131.0]
投与終了時	例数	244	27
	平均値±標準偏差 [範囲]	1909.1±745.96 [696.7, 4180.0]	1364.5±440.32 [696.7, 2131.0]

有効性について、PD 日誌に基づく、標準化した⁸⁾1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間の投与 52 週時におけるベースラインからの変化量は表 34 のとおりであった。

⁸⁾ 一般的な覚醒時間（16 時間）に標準化

表 34：標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間の
投与 52 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）^a

		全体集団	日本人集団
平均オフ時間	ベースライン	236 例 5.90±2.24	27 例 6.79±2.05
	投与 52 週時	104 例 2.52±2.88	12 例 4.34±2.99
	変化量 ^b	104 例 -3.36±3.12	12 例 -2.41±3.40
ジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	236 例 6.51±3.35	27 例 5.68±2.73
	投与 52 週時	104 例 10.83±4.67	12 例 10.48±3.47
	変化量 ^b	104 例 3.79±4.21	12 例 4.22±2.22
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	236 例 9.14±2.50	27 例 8.42±1.76
	投与 52 週時	104 例 12.99±3.14	12 例 11.64±3.00
	変化量 ^b	104 例 3.46±3.11	12 例 2.74±2.86

平均値±標準偏差

a：PD 日誌に、2 時間以上の欠測がない、又は 24 時間中 12 時間以上の覚醒時間がある場合を評価対象とした。

b：ベースラインと投与 52 週時の両方のデータが得られている被験者の結果から算出した。

安全性について、全体集団における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団 (244 例)
全有害事象	94.3 (230)
主な事象 ^a	
注入部位紅斑	51.6 (126)
注入部位結節	28.3 (69)
注入部位蜂巣炎	23.0 (56)
注入部位浮腫	19.3 (47)
幻覚	17.2 (42)
転倒	16.4 (40)
注入部位疼痛	15.6 (38)
注入部位反応	12.3 (30)
不安	11.9 (29)
注入部位膿瘍	11.1 (27)
浮動性めまい	10.2 (25)
体重減少	9.8 (24)
便秘	8.2 (20)
注入部位血管外漏出	8.2 (20)
悪心	7.8 (19)
尿路感染	7.8 (19)
注入部位内出血	7.4 (18)
注入部位丘疹	7.4 (18)
ジスキネジア	7.4 (18)
不眠症	7.4 (18)
注入部位血種	7.4 (18)
注入部位感染	7.4 (18)
パーキンソン病	7.0 (17)
幻視	6.1 (15)
注射部位紅斑	5.7 (14)
頭痛	5.7 (14)
背部痛	5.3 (13)
起立性低血圧	5.3 (13)

% (例数)

a：5%以上に認められた有害事象

死亡は5例（多臓器機能不全症候群、心肺停止、悪液質、硬膜下血種・脳圧排効果、脳血管発作）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は25.8%（63/244例）に認められ、2%以上に認められた事象は、注入部位蜂巣炎（10例）、注入部位膿瘍（8例）、幻覚（7例）、パーキンソン病及び精神病性障害（各6例）であり、注入部位蜂巣炎9例、注入部位膿瘍7例、幻覚及び精神病性障害各6例、パーキンソン病2例については、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事象は25.4%（62/244例）に認められ、2%以上に認められた事象は、幻覚（10例）、注入部位紅斑及び注入部位蜂巣炎（各9例）、注入部位結節及びジスキネジア（各5例）であった。

日本人集団における有害事象の発現割合は92.6%（25/27例）であり、複数例で認められた事象は、注入部位紅斑（10例）、幻覚（9例）、転倒（8例）、注入部位硬結及び妄想（各5例）、下痢、注入部位蜂巣炎及びパーキンソン病（各4例）、注入部位腫瘍及び浮動性めまい（各3例）、白内障、便秘、悪心、注入部位皮膚炎、注入部位発疹、注射部位腫脹、末梢性浮腫、穿刺部位硬結、肋骨骨折、ビタミンB6欠乏、四肢痛、頭痛及び幻視（各2例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は7例（パーキンソン病2例、パーキンソン病・幻覚・横紋筋融解症、妄想・幻覚、蜂巣炎、幻覚、意識消失）に認められ、パーキンソン病及び蜂巣炎各1例を除き、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事象は7例（パーキンソン病・幻覚・横紋筋融解症、パーキンソン病、注入部位腫瘍、注入部位発疹、パーキンソニズム、幻視及び蕁麻疹）に認められた。

7.2.2 国際共同継続試験（M15-737 試験、CTD 5.3.5.2-2-2、実施期間 20■年■月～実施中（データカットオフ日：20■年■月））

本剤の長期投与時の安全性及び忍容性を評価することを目的に、M15-741 試験を完了した PD 患者を対象とする非盲検非対照試験が国内外 44 施設で実施された（目標被験者数約 130 例）。本試験では M15-741 試験と同一の用法・用量で 96 週間投与継続することとされたが、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、調節可能とされた。なお、治験責任（分担）医師が適切と判断した患者については、96 週間の投与終了後に最大 48 週間の延長投与期に移行することが可能とされた。

追加投与、本剤投与開始後の負荷投与、併用薬及びレスキューの規定は、M15-741 試験の維持期と同様とされた。

登録された 116 例（うち日本人 12 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、そのうち、ベースラインとベースライン後の少なくとも 1 時点で有効性のデータが得られた 106 例（うち日本人 11 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 10 例（うち日本人 1 例）であり、主な中止理由は有害事象 6 例（うち日本人 1 例）であった。

投与開始時及び投与終了時の 1 日あたりの LD 換算総投与量（負荷投与又はレスキューに使用された LD を含む）は、表 36 のとおりであった。

表 36：各時期における LD 換算総投与量（mg/日）（安全性解析対象集団）

		全体集団	日本人集団
投与開始時	例数	116	12
	平均値±標準偏差 [範囲]	1897.4±734.11 [696.7, 3934.1]	1407.0±456.11 [696.7, 2090.0]
投与終了時	例数	115	12
	平均値±標準偏差 [範囲]	1963.5±777.91 [696.7, 3893.1]	1437.7±573.04 [696.7, 2253.9]

有効性について、PD 日誌に基づく、標準化した⁸⁾ 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間の投与 24 及び 48 週時におけるベースライン（M15-741 試験の最終評価時）からの変化量は表 37 のとおりであった。

表 37：標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間のベースラインからの変化量（FAS）^a

		全体集団			日本人集団		
		例数	測定値	変化量 ^b	例数	測定値	変化量 ^b
平均オフ時間	ベースライン	97	2.55±2.96		11	4.73±2.78	
	投与 24 週時	75	3.12±3.58	0.76±2.99	9	5.46±3.02	0.76±3.36
	投与 48 週時	52	2.81±3.58	0.79±2.27	4	4.64±1.95	0.92±2.18
ジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	97	10.66±4.84		11	9.98±3.15	
	投与 24 週時	75	10.58±4.76	−0.09±4.47	9	8.23±3.60	−1.63±3.68
	投与 48 週時	52	10.98±4.69	0.49±4.82	4	7.34±4.81	−2.80±2.69
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	97	12.96±3.22		11	11.24±2.80	
	投与 24 週時	75	12.48±3.78	−0.75±3.10	9	10.52±3.01	−0.79±3.38
	投与 48 週時	52	12.88±3.63	−0.76±2.66	4	11.36±1.95	−0.92±2.18

平均値±標準偏差

a：PD 日誌に、2 時間以上の欠測がない、又は 24 時間中 12 時間以上の覚醒時間がある場合を評価対象とした。

b：ベースラインと投与 24 又は 48 週時の両方のデータが得られている被験者の結果から算出した。

安全性について、全体集団における有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団 (116 例)
全有害事象	75.9 (88)
主な事象 ^a	
注入部位紅斑	16.4 (19)
注入部位蜂巣炎	13.8 (16)
転倒	12.1 (14)
幻覚	7.8 (9)
不安	6.9 (8)
オンオフ現象	6.0 (7)
パーキンソン病	6.0 (7)
便秘	4.3 (5)
注入部位内出血	4.3 (5)
注入部位結節	4.3 (5)
COVID-19	4.3 (5)
尿路感染	4.3 (5)
悪心	3.4 (4)
注入部位丘疹	3.4 (4)
ビタミン B12 欠乏	3.4 (4)
嚥下障害	2.6 (3)
カテーテル留置部位内出血	2.6 (3)
疲労	2.6 (3)
注入部位硬結	2.6 (3)
注射部位紅斑	2.6 (3)
注入部位膿瘍	2.6 (3)
注入部位感染	2.6 (3)
手骨折	2.6 (3)
体重減少	2.6 (3)
背部痛	2.6 (3)
変形性関節症	2.6 (3)
認知障害	2.6 (3)
すくみ現象	2.6 (3)
うつ病	2.6 (3)
起立性低血圧	2.6 (3)

% (例数)

a：2%以上に認められた有害事象

死亡は3例（パーキンソン病2例、誤嚥・窒息）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は22.4%（26/116例）に認められ、複数例に認められた事象は、注入部位蜂巣炎（5例）、転倒及びパーキンソン病（各3例）、並びに股関節部骨折、変形性関節症及び精神病性障害（各2例）であり、注入部位蜂巣炎4例及び精神病性障害2例については、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6.0%（7/116例）に認められ、複数例に認められた事象は、パーキンソン病及び注入部位蜂巣炎（各2例）であった。

日本人集団における有害事象の発現割合は75.0%（9/12例）であり、複数例に認められた事象は、注入部位蜂巣炎（3例）、並びに注入部位硬結及び注射部位紅斑（各2例）であった。

死亡は1例（窒息・誤嚥）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は4例（COVID-19、注入部位蜂巣炎、肩甲骨骨折及び窒息・誤嚥）に認められ、注入部位蜂巣炎については、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1例（窒息・誤嚥）に認められた。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（M15-736試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間2020年10月～2021年9月）

1日400mg相当以上のLDの投与を受け、運動症状の日内変動を十分にコントロールできないPD患者を対象に、有効性についてLC配合錠の経口投与に対する本剤の持続皮下投与の優越性を評価することを目的とする無作為化二重盲検比較試験が海外65施設で実施された（目標被験者数は無作為化被験者数として約130例⁹⁾）。

本試験は、経口PD治療薬を投与する6～60日間のスクリーニング期、14～21日間の安定化期及び12週間の二重盲検期（4週間の最適化期及び8週間の維持期）から構成された。安定化期では、すべてのLD含有製剤は表31の換算係数を乗じたLD換算量に相当するLC配合錠（LD/CDとして100/25mg）に切り替えられ、運動症状をコントロール可能なLC配合錠の用法・用量に調節された。無作為化前の少なくとも7日間はLC配合錠の用法・用量を変更しないこととされた。二重盲検期の開始時に、本剤の皮下投与及びプラセボカプセルの経口投与を行う本剤群、又はプラセボ溶液の皮下投与及びLC配合錠を封入したカプセルを投与するLC配合錠群に無作為割付けされた。本剤群では、表39に示す用量の本剤を負荷投与した後に、1日24時間持続皮下投与することとされ、持続皮下投与の開始速度は、安定化期終了時の16時間あたりのLC配合錠の用量に基づき表40のとおり設定された。LC配合錠群では、安定化期終了時と同じ用法・用量でLC配合錠を経口投与することとされた。二重盲検期では、最適化期でのみ、個々の被験者に最適な臨床効果⁷⁾が得られるよう、投与速度が調節可能とされた。本剤の1日あたりの最大許容用量はLDPとして6000mg（LD換算量として約4260mg）、投与速度の範囲は0.15～1.04mL/hとされた。安定化期及び二重盲検期において、アポモルヒネ、デュオドーパ、麦角系ドパミンアゴニスト、LDを含有する経口製剤及び吸入剤、並びにCOMT阻害薬の併用は禁止されたが、急激な運動症状の悪化等、医学的に必要な場合はレスキューとしてLC配合錠（LD/CDとして100/25mg）の

⁹⁾ 標準化した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間の投与12週時のベースラインからの変化量について、本剤群とLC配合錠群の差を1.86時間、標準偏差を2.9時間と仮定すると、有意水準両側0.05のもと、各群52例においては、本剤群のLC配合錠群に対する優越性を示すための検出力は90%となる。脱落割合を20%と仮定し、目標無作為化被験者数は約130例とされた。

半錠単位（LD/CD として 50/12.5、100/25、150/50、200/100 mg 等）での経口投与が許容された。その他の併用 PD 治療薬は、安全性に問題がない限り試験期間を通じて変更しないこととされた。

表 39：負荷投与の用量

安定化期終了時の LC 配合錠による起床時の LD の用量 (mg)	本剤 ^a の用量 (mL)	投与時間 (分)
100	0.6	6
200	1.1	12
300	1.6	18
400 以上	2.2	24

a：LDP/CDP として 240/12 mg/mL

表 40：本剤の開始速度

安定化期終了時の 16 時間あたりの LD の用量 (mg) ^a	本剤 ^b の開始速度 (mL/h)
500 未満	0.16
500	0.18
600	0.20
700	0.24
800	0.27
900	0.30
1000	0.34
1100	0.37
1200	0.40
1300	0.44
1400	0.47
1500	0.50
1600	0.54
1700	0.57
1800	0.60
1900	0.64
2000	0.67
2100	0.70
2200	0.74
2300	0.78
2400	0.81
2500	0.84
2600	0.88
2700	0.91
2800	0.94
2900	0.98
3000	1.00
3100 以上	1.04

a：朝の用量を除く覚醒時の用量

b：LDP/CDP として 240/12 mg/mL

主な選択基準は、以下に該当する 30 歳以上で LD 反応性の特発性 PD 患者とされた。

- LD 含有製剤及び COMT 阻害薬を LD 換算量として 1 日あたり 400 mg 以上投与されている。
- 識別可能で明確なオフとオンの状態（運動症状の日内変動）が認められている。
- 現行の治療ではコントロール不十分と判断され、PD 日誌から、安定化期開始前の連続する 3 日以上において、1 日あたりの平均オフ時間が 2.5 時間以上、かつ 1 日あたりのオフ時間が 2 時間以上であり、二重盲検期開始前の連続する 3 日以上において 1 日あたりのオフ時間が 2 時間以上であることが確認できる。

無作為化された 145 例のうち、治験薬が投与された 141 例（本剤群 74 例、LC 配合錠群 67 例、以下、同順）が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。二重盲検期の治験中止例は 31 例（26 例、5 例）であり、主な中止理由は有害事象 15 例（14 例、1 例）、同意撤回 8 例（5 例、3 例）、投与システム使用の困難 5 例（4 例、1 例）であった。

二重盲検期開始時、維持期開始時、維持期終了時及び試験終了時の 1 日あたりの LD の総投与量（負荷投与又はレスキューに使用された LD を含む）は、表 41 のとおりであった。

表 41：各時期における LD 換算総投与量（mg/日）（安全性解析対象集団）

		本剤群	LC 配合錠群
二重盲検期開始時	例数	74	67
	平均値±標準偏差 [範囲]	1611.0±771.60 [655.7, 4261.9]	1120.9±568.50 [400.0, 2700.0]
維持期開始時	例数	56	63
	平均値±標準偏差 [範囲]	1765.8±800.31 [655.7, 4261.9]	1158.7±595.31 [400.0, 2700.0]
維持期終了時	例数	56	63
	平均値±標準偏差 [範囲]	1745.3±757.88 [655.7, 4016.0]	1158.7±595.31 [400.0, 2700.0]
試験終了時	例数	74	67
	平均値±標準偏差 [範囲]	1723.9±758.53 [655.7, 4016.0]	1140.3±584.41 [400.0, 2700.0]

有効性について、主要評価項目とされた、PD 日誌に基づく、標準化した⁸⁾日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量は、表 42 のとおりであり、本剤群において、LC 配合錠群と比較して有意な改善が認められた。

表 42：標準化した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	LC 配合錠群
ベースライン (平均値±標準偏差)	73 例 9.20±2.42	67 例 9.49±2.62
投与 12 週時 (平均値±標準偏差)	47 例 12.47±3.70	62 例 10.31±4.16
変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)})	2.72±0.52	0.97±0.50
LC 配合錠群との変化量の差 (最小二乗平均値 [両側 95%CI] ^{a)})	1.75 [0.46, 3.05]	
p 値 ^{a)}	0.0083	

a：投与群、国、時点、ベースライン値、投与群と時点との交互作用、投与群とベースライン値の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル。無構造の分散共分散構造を用いた。

主な副次評価項目である、PD 日誌に基づく、標準化した⁸⁾1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS パート II スコアの投与 12 週時におけるベースラインからの変化量、並びに投与 12 週時の朝の無動（起床時以降に確認された最初の朝の症状としてのオフ状態）の割合は、表 43 のとおりであった。

表 43：標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS パート II スコアの投与 12 週時におけるベースラインからの変化量、並びに投与 12 週時の朝の無動の割合（FAS）

		本剤群	LC 配合錠群
平均オフ時間	ベースライン (平均値±標準偏差)	73 例 6.34±2.27	67 例 5.91±1.88
	投与 12 週時 (平均値±標準偏差)	47 例 3.06±3.59	62 例 5.01±3.37
	変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	−2.75±0.50	−0.96±0.49
MDS-UPDRS パート II スコア	ベースライン (平均値±標準偏差)	74 例 15.31±6.93	67 例 13.27±6.37
	投与 12 週時 (平均値±標準偏差)	46 例 11.50±8.11	62 例 12.68±6.80
	変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 ^a)	−2.65±0.82	−1.06±0.79
朝の無動	ベースライン (割合（発現例数/解析対象例数）)	78.9% (56/71 例)	76.1% (51/67 例)
	投与 12 週時 (割合（発現例数/解析対象例数）)	17.0% (8/47 例)	63.3% (38/60 例)

a：投与群、国、時点、ベースライン値、投与群と時点との交互作用、投与群とベースライン値の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル。無構造の分散共分散構造を用いた。

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44：二重盲検期の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 (74 例)	LC 配合錠群 (67 例)
全有害事象	85.1 (63)	62.7 (42)
主な事象 ^a		
注入部位紅斑	27.0 (20)	1.5 (1)
注入部位疼痛	25.7 (19)	1.5 (1)
注射部位蜂巣炎	18.9 (14)	0 (0)
注入部位浮腫	12.2 (9)	0 (0)
ジスキネジア	10.8 (8)	6.0 (4)
転倒	8.1 (6)	17.9 (12)
注入部位内出血	8.1 (6)	3.0 (2)
注入部位出血	8.1 (6)	0 (0)
注入部位結節	8.1 (6)	0 (0)
オンオフ現象	8.1 (6)	0 (0)
幻覚	6.8 (5)	1.5 (1)
注入部位硬結	5.4 (4)	0 (0)
注入部位そう痒感	5.4 (4)	0 (0)
末梢腫脹	5.4 (4)	0 (0)
注入部位感染	5.4 (4)	0 (0)
平衡障害	5.4 (4)	0 (0)
便秘	5.4 (0)	0 (0)
幻視	5.4 (4)	0 (0)
浮動性めまい	4.1 (3)	4.5 (3)
不安	4.1 (3)	4.5 (3)
悪心	4.1 (3)	3.0 (2)
発疹	4.1 (3)	3.0 (2)
激越	4.1 (3)	1.5 (1)
不眠症	4.1 (3)	1.5 (1)
注入部位丘疹	4.1 (3)	0 (0)
注入部位反応	4.1 (3)	0 (0)
注射部位疼痛	4.1 (3)	0 (0)
精神病性障害	4.1 (3)	0 (0)
呼吸困難	4.1 (3)	0 (0)
頭痛	1.4 (1)	4.5 (3)
下痢	1.4 (1)	3.0 (2)
疲労	1.4 (1)	3.0 (2)
尿失禁	1.4 (1)	3.0 (2)
尿路感染	1.4 (1)	3.0 (2)
起立性低血圧	1.4 (1)	3.0 (2)
蜂巣炎	1.4 (1)	3.0 (2)
眼刺激	0 (0)	3.0 (2)
靱帯捻挫	0 (0)	3.0 (2)
無感情	0 (0)	3.0 (2)
うつ病	0 (0)	3.0 (2)
頻尿	0 (0)	3.0 (2)

% (例数)

a：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

二重盲検期の死亡は LC 配合錠群の 1 例（急性呼吸不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。二重盲検期の重篤な事象は、本剤群 6 例（カテーテル留置部位蜂巣炎、注入部位蜂巣炎、脱水、片頭痛、妄想・妄想症・精神病性障害、前立腺腫大）、LC 配合錠群 4 例（COVID-19 肺炎、蜂巣炎・急性呼吸不全、挫傷・転倒、腎結石症）に認められ、本剤群のカテーテル留置部位蜂巣炎、注入部位蜂巣炎及び妄想・妄想症・精神病性障害については、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事象は、本剤群 16 例、LC 配合錠群 1 例に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は、本剤群の注入部位蜂巣炎 4 例、注入部位疼痛 3 例、注入部位内出血、注入部位出血及び注入部位浮腫各 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、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。PD は、現時点では根本的な治療法がない慢性かつ進行性の神経変性疾患であり、現行の治療目的は、運動症状や非運動症状の管理、生活の質の改善及び機能的能力の回復である（Lancet 2009; 373: 2055-66）。国内外の診療ガイドラインでは、LD 含有製剤を中心とした経口剤から開始し、経口剤の追加、増量等では運動症状が十分にコントロールできなくなった際には、DAT を実施することが勧奨されている（パーキンソン病診療ガイドライン 2018 医学書院. 2018; p25-33、Mov Disord 2018; 33: 1248-66）。

進行期 PD に対する DAT として、国内ではデュオドーパ及び DBS が承認されている。デュオドーパは、LD 及び CD を持続的に投与し、血漿中 LD 濃度を一定に維持することにより、運動症状の日内変動を改善させる治療法である。一方で、デュオドーパを導入する際は PEG を必要とするため、PEG による合併症のリスクに加え、手術、入院及び PEG-空腸チューブの交換が患者・介護者の負担となっている。加えて、本邦では、デュオドーパの投与時間が日中の 16 時間に限定されているため、夜間の運動症状のほか、朝の無動（オフ状態で起床すること）や睡眠障害といった症状の管理も課題となっている。

DBS は、埋め込まれた電極を介して脳の特定の領域に電気信号を送る方法であるが、導入のために侵襲性の高い脳外科手術が必要であり、頭蓋内出血、脳卒中、感染症、痙攣発作等の直接的な周術期合併症のほか、錯覚、ジストニア、会話障害、認知障害や気分動揺、躁病、うつ病等の精神障害といった間接的な重篤なリスクを伴う。

本剤は、外科手術が不要で 24 時間血漿中 LD 濃度を維持可能な製剤であり、LD の PK パラメータがデュオドーパと類似していたこと（「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」の項参照）、及び国際共同長期投与試験（M15-741 試験）等の臨床試験において運動症状の日内変動の改善、朝の無動及び睡眠の質の改善が認められたことから（「7.R.3 有効性について」の項参照）、進行期 PD 患者における新たな治療選択肢となり得ると考える。一方、本剤の臨床試験で注入部位関連事象及び幻覚関連事象が多く認められたことには注意が必要であり（「7.R.4 安全性について」の項参照）、注入部位及び注入セットを頻繁（少なくとも 3 日ごと）に交換しなければならないことが患者の負担につながる可能性もある。

機構は、以下のように考える。経口 LD 含有製剤では wearing-off 現象やジスキネジア等の運動合併症の症状を制御することが困難となった PD 患者に対する治療としては、本邦では現在、DBS 及びデュオドーパが利用可能であるが、申請者の説明のとおりいずれも導入に際して必要な手術に関連する合併症等の懸念があり、導入や治療継続が容易とは言い難く、それら既存治療で朝の無動や睡眠障害に対する十分な治療効果が得られない可能性もある。

本剤は、24 時間にわたって一定の速度で LDP 及び CDP を持続的に皮下投与する製剤であり、治療開始にあたって外科手術が不要であることに加え、海外 PK 比較試験（M17-220 試験）の結果から（「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」の項参照）、血漿中の LD 濃度を治療域内で安定して維持することで日中はデュオドーパと同程度の wearing-off 現象の改善効果を有することが期待できる。ま

た、国際共同長期投与試験（M15-741 試験）及び海外第Ⅲ相試験（M15-736 試験）の結果からは、朝の無動に対する有効性も示唆されている（「7.R.3.2 本剤が朝の無動や睡眠に与える影響について」の項参照）。したがって、本剤は経口 LD 含有製剤では対応が困難な進行期 PD 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考えるものの、臨床試験では、本剤投与後に注入部位関連事象、幻覚関連事象等の有害事象が原因で試験の中止に至る被験者が多く認められ、本剤の導入及び投与継続に関する懸念が示唆されていることから、患者毎に本剤投与のリスクとベネフィットを慎重に評価した上で本剤の投与の可否を判断すべきである。また、本剤の特性を踏まえて、医療従事者及び患者に対して適切な投与方法や、注入部位関連事象、幻覚関連事象等のリスクに関する教育を実施する必要がある（「7.R.4 安全性について」及び「7.R.5 効能・効果及び投与対象について」の項参照）。本剤を臨床現場に提供する意義及び以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

7.R.2 本剤の開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明した。進行期 PD 患者では脳内ドパミン濃度を維持するために血漿中 LD 濃度を治療域内で安定して維持することが必要とされていること、本剤の有効成分である LDP 及び CDP 水和物は生体内で速やかに LD 及び CD に変換されることから、海外 PK 比較試験（M17-220 試験）において、本剤投与時とデュオドーパ投与時の LD の PK パラメータの類似性が示され、本剤の PK に大きな国内外差がなければ、デュオドーパの有効性を本剤に外挿可能と考えた（「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」及び「6.R.2 本剤投与による LD 及び CD の PK の国内外差について」の項参照）。本剤の安全性については、国際共同長期投与試験（M15-741 試験）及び国際共同継続試験（M15-737 試験）において評価可能と考えた。加えて、米国における承認要件を満たすために、本剤の有効性について LC 配合錠に対する優越性を検討する無作為化二重盲検比較試験である海外第Ⅲ相試験（M15-736 試験）を実施したことから、当該試験成績も提出することとした。

機構は、以下のように考える。本剤は新有効成分含有医薬品であり、投与経路も既存の同効薬と異なることから、通常の開発では、適切な対照を設定した臨床試験で、運動症状の日内変動等の評価項目に基づき本剤の有効性を検証することが必要である。しかしながら、本剤の有効成分は LD 及び CD のプロドラッグであり、生体内に届けば、それぞれ LD 及び CD として薬理作用を示すこと、PD 患者の治療における LD と CD の配合剤の有効性は確立しており、進行期 PD 患者では血漿中 LD 濃度を治療域内で安定して維持することが必要とされていることを踏まえると、本剤の開発であれば、本剤の PK に国内外差がないことを臨床試験で示すことにより、進行期 PD 患者に対する有効性が検証されている既承認同効薬のデュオドーパ投与時と本剤投与時の LD の PK パラメータの類似性を示した海外臨床試験成績を利用することの妥当性を説明し、本邦でデュオドーパと同様の有効性を得られることを推定するとの開発方針は妥当と判断する。

本剤とデュオドーパの PK の類似性及び本剤の PK の国内外差についての機構の判断は「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」及び「6.R.2 本剤投与による LD 及び CD の PK の国内外差について」の項にそれぞれ記載し、本剤投与時の安全性については「7.R.4 安全性について」の項で検討する。また、進行期 PD 患者を対象に実施した臨床試験における本剤の有効性については「7.R.3 有効性について」の項で検討する。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 運動症状の日内変動に対する有効性について

申請者は、本剤の臨床試験で認められた運動症状の日内変動の改善の臨床的意義について、以下のよう
に説明した。国際共同長期投与試験（M15-741 試験）における標準化した 1 日あたりの平均オフ時間、
ジスキネジアを伴わない平均オン時間、及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時
間の推移を表 45 に示す。これらの評価項目は、ベースライン後の最初の評価時点である投与 1 週時から
認められ、投与 26 週時までは経時的に改善し、その後は安定した。また、日本人集団における本剤の有
効性については、日本人被験者数が限られていたこと、中止例が多く評価時点によっては更に少数例で
の評価となったこと等の限界はあるが、全体集団と同様の傾向が認められたと考える（表 34）。

表 45：M15-741 試験における標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間の推移（FAS）

		例数	測定値（時間）	ベースラインからの変化量 ^a
平均オフ時間	ベースライン	236	5.90±2.24	
	投与 1 週時	225	3.97±3.43	-1.94±3.68
	投与 13 週時	114	3.09±3.46	-2.43±3.70
	投与 26 週時	131	2.61±3.02	-3.34±3.25
	投与 52 週時	104	2.52±2.88	-3.36±3.12
ジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	236	6.51±3.35	
	投与 1 週時	225	8.43±4.52	1.94±4.09
	投与 13 週時	114	10.80±4.61	4.12±4.36
	投与 26 週時	131	11.29±4.33	4.44±4.47
	投与 52 週時	104	10.83±4.67	3.79±4.21
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	236	9.14±2.50	
	投与 1 週時	225	11.04±3.68	1.89±3.77
	投与 13 週時	114	12.58±3.61	2.93±3.48
	投与 26 週時	131	13.07±3.24	3.79±3.54
	投与 52 週時	104	12.99±3.14	3.46±3.11

平均値±標準偏差

a：ベースラインと各時点の両方のデータが得られている被験者の結果から算出した。

海外第Ⅲ相試験（M15-736 試験）の主要評価項目である標準化した日常生活に支障のあるジスキネジ
アを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量について、
LC 配合錠群と比較して本剤群で有意な改善が認められ（表 42）、主な副次評価項目である標準化した
1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS パートⅡスコアの投与 12 週時におけるベースラインから
の変化量、並びに投与 12 週時の朝の無動の割合のいずれにおいても、LC 配合錠群と比較して本剤群で
改善する傾向が認められた（表 43）。運動症状の日内変動を有する進行期 PD 患者におけるプラセボに
対するオフ時間短縮効果について、臨床的に意義のある最小変化量は-1.0 時間とされていることを考
慮すると（Parkinsons Dis 2014; 2014: 467131）、これらの臨床試験成績から、本剤によるオフ時間の減少
は臨床的意義があるものと判断する。また、異なる試験であり比較には限界はあるが、デュオドーパの
国際共同長期投与試験（M12-923 試験）の投与 24 週時における標準化した 1 日あたりの平均オフ時間、
ジスキネジアを伴わない平均オン時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時
間のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ-4.55±3.283、3.23±4.908 及び 4.61±
3.622 時間（30 例）であり、本剤の臨床試験の成績と大きく異ならなかった。

なお、M15-736 試験における二重盲検期の治験中止例は 31 例（本剤群 26 例、LC 配合錠群 5 例）であ
り、LC 配合錠群と比べて本剤群で多かったこと（「7.2.3 海外第Ⅲ相試験」の項参照）を踏まえて、主

要評価項目について、欠測値をより保守的な値で補完した補足的解析（Jump-to-reference approach、12 週時の欠測値に対してベースライン値や最悪値を補完した共分散分析等）の結果を確認したところ、いずれの解析においても標準化した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日あたりの平均オン時間の変化量は本剤群で LC 配合錠群を 1.0 時間超上回り、主要解析の結果（表 42）を支持するものであった。

M17-220 試験において本剤投与時とデュオドーパ投与時の LD の PK パラメータの類似性が示されたことから（「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」の項参照）、本剤の有効性は、デュオドーパの有効性と同様であると予測でき、更に上述した本剤の第Ⅲ相試験（M15-741 及び M15-736 試験）の成績を踏まえると、進行期 PD 患者における本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。M15-741 試験において、標準化した 1 日あたりの平均オフ時間、ジスキネジアを伴わない平均オン時間及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間等について、いずれの評価項目でもベースラインからの改善傾向が認められ、M15-741 試験の日本人集団の成績に関しても、全体集団と大きく異なる傾向は示されていない。また、M15-736 試験では、LC 配合錠と比較して本剤群で、標準化した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間の改善が有意に大きく、これらの試験から M17-220 試験から期待される本剤の有効性を支持する結果が得られていると考える。以上の結果及び有効性の結果に対する申請者の考察を踏まえると、既存の経口 PD 治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできない日本人 PD 患者に本剤を投与したときに、デュオドーパと同等の運動症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善効果が期待できると判断する。

7.R.3.2 本剤が朝の無動や睡眠に与える影響について

申請者は、本剤が朝の無動や睡眠に与える影響について、以下のように説明した。M15-741 試験では、朝の無動（オフ症状）を呈する被験者の割合はベースラインと比較して著しく減少するとともに、起床時にジスキネジアを伴わないオン症状を呈する被験者の割合は、経時的に増加した（表 46）。また、M15-736 試験では、主な副次評価項目である投与 12 週時における朝の無動の割合は、LC 配合錠群と比較して本剤群で少なかった（表 43）。

表 46：M15-741 試験の各評価時点における起床時以降に確認された最初の朝の症状（FAS）

	例数	オフ症状	ジスキネジアを伴わない オン症状	日常生活に支障のある ジスキネジアを伴うオン症状
ベースライン	166	77.7 (129)	17.5 (29)	1.8 (3)
投与 1 週時	158	31.0 (49)	50.0 (79)	6.3 (10)
投与 13 週時	94	28.7 (27)	62.8 (59)	1.1 (1)
投与 26 週時	104	19.2 (20)	68.3 (71)	1.0 (1)
投与 52 週時	81	28.4 (23)	63.0 (51)	2.5 (2)

%（例数）

続いて、睡眠への影響について、M15-741 及び M15-736 試験における PDSS-2 で評価した睡眠症状スコアの結果は、表 47 及び 48 のとおりであり、いずれの試験においても、ベースラインから改善する傾向が認められた。

表 47 : M15-741 試験の各時点における PDSS-2 で評価した睡眠症状スコア (FAS)

	例数	PDSS-2 合計スコア	PDSS-2 夜間運動症状スコア	PDSS-2 夜間 PD スコア	PDSS-2 睡眠中断スコア
ベースライン	243	20.4±9.64	5.2±4.10	5.0±3.99	10.2±3.71
投与 6 週時	196	14.2±8.54	3.5±3.59	2.9±3.41	7.8±3.63
投与 13 週時	170	13.2±8.37	3.1±3.47	2.7±3.17	7.4±4.01
投与 26 週時	148	13.9±9.24	3.5±3.94	3.0±3.63	7.4±3.70
投与 52 週時	118	13.4±8.45	3.3±3.59	2.5±3.06	7.6±3.85

平均値±標準偏差

表 48 : M15-736 試験の PDSS-2 で評価した睡眠症状スコア (FAS)

		本剤群 (44 例)	LC 配合錠群 (59 例)
PDSS-2 合計スコア	ベースライン	21.70±9.04	18.71±8.77
	投与 12 週時	13.36±8.27	17.07±8.29
PDSS-2 夜間運動症状スコア	ベースライン	6.00±3.92	5.19±4.05
	投与 12 週時	2.91±2.95	4.42±3.85
PDSS-2 夜間 PD スコア	ベースライン	4.70±3.24	3.83±2.90
	投与 12 週時	2.86±2.79	3.19±2.94
PDSS-2 睡眠中断スコア	ベースライン	11.00±4.02	9.69±3.98
	投与 12 週時	7.59±4.00	9.46±4.11

平均値±標準偏差

以上の検討結果から、本剤は、24 時間持続皮下投与することで夜間も含めて血漿中 LD 濃度を一定に保つことにより、朝の無動及び睡眠障害の改善にも有用と考える。

機構は、以下のように考える。朝の無動や PDSS-2 で評価した睡眠症状スコアは M15-741 及び M15-736 試験のいずれにおいても副次評価項目とされたものであるが、M15-736 試験では、朝の無動の割合について、改善する傾向が LC 配合錠群と比較して本剤群で大きく、M15-741 試験では、朝の無動の割合及び PDSS-2 で評価した睡眠症状スコアが、ベースライン時と比較して本剤投与後に改善し、その効果が持続する傾向が認められた。これらの結果及び本剤投与時の LD の PK を踏まえると、本剤を 24 時間持続投与することにより期待できるベネフィットが示唆されていると判断する。以上より、患者や介護者の QOL に影響を与える症状であり、従来の治療法では十分な効果を得られない場合もある朝の無動や就寝中の PD 症状にも本剤は有効性が期待できることが示唆されていると判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、経口 PD 治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできない PD 患者を対象とした国際共同長期投与試験 (M15-741 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (M15-736 試験) での本剤の投与中止割合及び有害事象の発現状況より、注入部位関連事象及び幻覚関連事象に対する安全管理策は重要と考える。それらを含め、本項で検討された本剤によるリスクと「7.R.3 有効性について」の項で検討された本剤の有効性によるベネフィットのバランスを考慮し、患者毎に本剤投与の適否を検討する必要があると考える。

7.R.4.1 注入部位関連事象について

申請者は、本剤の注入部位感染関連事象¹⁰⁾ 及び注入部位非感染反応関連事象¹¹⁾ の発現リスクについて、以下のように説明した。M15-741 及び M15-736 試験で認められた注入部位感染関連事象及び注入部位非感染反応関連事象の発現状況は表 49 及び 50 のとおりであり、M15-736 試験ではいずれの注入部位関連事象の発現割合も LC 配合錠群と比較して本剤群で高く、M15-741 試験での発現割合も同程度であった。

表 49：M15-741 及び M15-736 試験における注入部位感染関連事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	M15-741 試験 (244 例)	M15-736 試験	
		本剤群 (74 例)	LC 配合錠群 (67 例)
全有害事象	35.2 (86)	28.4 (21)	3.0 (2)
注入部位蜂巣炎	23.0 (56)	18.9 (14)	0 (0)
注入部位膿瘍	11.1 (27)	1.4 (1)	0 (0)
注入部位感染	7.4 (18)	5.4 (4)	0 (0)
注射部位蜂巣炎	1.2 (3)	1.4 (1)	0 (0)
蜂巣炎	1.2 (3)	1.4 (1)	3.0 (2)
カテーテル留置部位感染	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	6.6 (16)	2.7 (2)	1.5 (1)
投与中止に至った有害事象	4.9 (12)	5.4 (4)	1.5 (1)

% (例数)

¹⁰⁾ 持続皮下投与に関連する感染を特定できる MedDRA PT (選択基準：注入部位、注射部位、投与部位、適用部位、カテーテル留置部位、穿刺部位、医療機器に特異的な感染、蜂巣炎、膿瘍、腹部及び腹壁感染に関連するもの、除外基準：注入又は注射手技との関連性が特定されない広範な皮膚感染の多く)

¹¹⁾ 持続皮下投与に関連した非感染性反応を特定できる MedDRA PT (選択基準：注入部位、注射部位、投与部位、適用部位、カテーテル留置部位、滴下投与部位及び穿刺部位に特異的な非感染性反応、除外基準：注入又は注射手技との関連性が特定されない広範な皮膚反応の多く)

表 50 : M15-741 及び M15-736 試験における注入部位非感染反応関連事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	M15-741 試験 (244 例)	M15-736 試験	
		本剤群 (74 例)	LC 配合錠群 (67 例)
全有害事象	82.0 (200)	62.2 (46)	7.5 (5)
主な事象 ^a			
注入部位紅斑	51.6 (126)	27.0 (20)	1.5 (1)
注入部位結節	28.3 (69)	8.1 (6)	0 (0)
注入部位浮腫	19.3 (47)	12.2 (9)	0 (0)
注入部位疼痛	15.6 (38)	25.7 (19)	1.5 (1)
注入部位反応	12.3 (30)	4.1 (3)	0 (0)
注入部位血管外漏出	8.2 (20)	2.7 (2)	0 (0)
注入部位内出血	7.4 (18)	8.1 (6)	3.0 (2)
注入部位丘疹	7.4 (18)	4.1 (3)	0 (0)
注入部位血腫	7.4 (18)	1.4 (1)	0 (0)
注射部位紅斑	5.7 (14)	1.4 (1)	0 (0)
注入部位硬結	4.1 (10)	5.4 (4)	0 (0)
注入部位出血	3.7 (9)	8.1 (6)	0 (0)
注入部位炎症	3.7 (9)	2.7 (2)	0 (0)
注射部位結節	3.7 (9)	0 (0)	0 (0)
注射部位疼痛	3.3 (8)	4.1 (3)	0 (0)
注入部位腫瘍	3.3 (8)	2.7 (2)	0 (0)
注入部位そう痒感	2.9 (7)	5.4 (4)	0 (0)
注入部位発疹	2.9 (7)	1.4 (1)	0 (0)
注入部位皮膚剥脱	2.5 (6)	0 (0)	0 (0)
注入部位腫脹	2.5 (6)	1.4 (1)	0 (0)
注射部位炎症	2.5 (6)	1.4 (1)	0 (0)
注入部位蒼白	2.0 (5)	1.4 (1)	0 (0)
注入部位刺激感	2.0 (5)	0 (0)	0 (0)
注射部位浮腫	2.0 (5)	0 (0)	0 (0)
カテーテル留置部位内出血	0 (0)	2.7 (2)	1.5 (1)
注入部位熱感	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	8.2 (20)	9.5 (7)	0 (0)

% (例数)

a : 2%以上に認められた有害事象

M15-736 試験の LC 配合錠群においてもプラセボの持続皮下投与が行われたにもかかわらず、本剤群で注入部位関連事象の発現割合が高かった原因を以下のように考えた。本剤の投与に用いるカニューレパッドには粘着テープがついており、ワンタッチ式のばね作動機構で皮下に挿入された後、皮膚に固定される。カニューレの位置が適切でなかったり、外れたりする等により誤って皮内に投与された場合、皮膚表面に水疱が形成され、注入部位から体液がにじみ出る可能性がある。また、本剤は高濃度の薬物を含むため、空気曝露による蒸発により粘性が増加し、カニューレパッドによる湿潤で暖かい環境と相まって、細菌汚染、刺激、炎症及び感染が起りやすい環境となる。このような本剤の特性により、本剤投与時に注入部位関連有害事象が高頻度で発現した可能性があると考え。

年齢、基礎疾患、認知機能、BMI、PD の重症度、発現部位等を検討した結果、注入部位関連事象の発現に特に注意を要する患者や投与中止となった患者に特徴的な背景は特定できなかったが、M15-741 及び M15-736 試験で認められた注入部位関連事象の大部分が軽度又は中等度であり、生命を脅かすものや

は死亡に至った事象は認められず、注入部位感染についても抗生物質の投与や切開排膿等の標準的な治療等により回復した。また、「7.R.4.4 本剤の有害事象等による投与中止について」の項で後述するように、適切な注入セットを使用し、医療従事者及び患者に教育を実施することにより、注入部位関連有害事象の低減も可能であった。したがって、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤の投与時に注入部位関連事象が認められること、及び当該リスクの低減のために清潔操作（投与部位の消毒等）、投与部位の頻繁な変更を行うこと等を注意喚起する。また、注入部位関連事象の発現及び注入部位関連事象による投与中止を防ぐためには、治療開始時に患者に対してトレーニングを実施し、患者が本剤の投与方法を適切に理解することが重要であることから、医療従事者向け資材及び患者向け資材において、注入部位関連事象の発現リスクを軽減するための情報提供を行うとともに、製造販売後調査で注入部位感染及び重篤な注入部位反応の発現状況を検討する予定である（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。なお、一時的に本剤の投与を中断する場合に備えて、添付文書において、LC 配合錠を常に用意する旨注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。M15-736 試験においてプラセボを持続皮下投与した LC 配合錠群と比較して本剤を持続皮下投与した本剤群で注入部位関連事象の発現割合が高かったことから、本剤の注入部位関連事象の発現には、本剤の製剤特性が関与しているものと考ええる。M15-741 試験の実施中に行われた注入部位関連事象に対する方策（「7.R.4.4 本剤の有害事象等による投与中止について」の項参照）によって、注入部位関連事象の発現が低減したこと等から、医療従事者及び患者が本剤の適切な使用法を理解し、適切な注入セットを使用することで注入部位関連事象の発現リスクを一定程度管理可能と判断する。また、そのような状況下で仮に注入部位関連事象が発現したとしても、臨床試験では、その大部分が軽度又は中等度であり、生命を脅かすもの又は死亡に至った事象が認められなかったことから、許容可能なリスクと判断するが、実臨床では臨床試験よりも全身状態の悪い患者に使用される可能性もあり、特に注入部位感染関連事象については、重篤な有害事象も認められていることから、重篤な場合は致死的となることも想定した注意喚起が必要である。

以上より、注入部位関連事象について添付文書で注意喚起する必要がある、特に注入部位感染関連事象は添付文書の重大な副作用の項で注意喚起することが適切と判断する。また、本剤を使用する際には、医師や看護師等の医療従事者だけでなく、患者及び介護者も含めて、本剤の取扱いや、発生する可能性のある有害事象に対する予防策及び対処法について十分に理解し、適切な投与と管理が可能と判断された患者のみで本剤の投与を開始する旨注意喚起する必要があると判断する。以上の内容に加え、注入部位関連事象の発現等により本剤の投与を一時中断する場合に備えて、LC 配合錠を常に用意する必要がある旨も含め、添付文書、医療従事者向け、患者向け資材等で注意喚起し、製造販売後調査で注入部位感染関連事象等を情報収集するとした申請者の対応は概ね妥当と判断する。具体的な注意喚起及び情報提供の方法については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 幻覚関連事象について

申請者は、幻覚関連事象¹²⁾の発現リスクについて、以下のように説明した。M15-741 及び M15-736 試験における幻覚関連事象の発現状況は表 51 のとおりであった。

¹²⁾ MedDRA SMQ「精神病及び精神障害」（狭域検索）及び以下の PT

表 51 : M15-741 及び M15-736 試験における幻覚関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M15-741 試験		M15-736 試験	
	全体集団 (244 例)	日本人集団 (27 例)	本剤群 (74 例)	LC 配合錠群 (67 例)
全有害事象	25.0 (61)	44.4 (12)	14.9 (11)	3.0 (2)
幻覚	17.2 (42)	33.3 (9)	6.8 (5)	1.5 (1)
幻視	6.1 (15)	7.4 (2)	5.4 (4)	0 (0)
妄想	4.1 (10)	18.5 (5)	1.4 (1)	0 (0)
精神病性障害	2.5 (6)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)
幻聴	2.5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妄想症	0.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)	1.5 (1)
錯覚	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嫉妬妄想	0.4 (1)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
幻嗅	0.4 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
混合性幻覚	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
寄生虫妄想	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妄想性障害、詳細不明	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神病症状	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	5.7 (14)	11.1 (3)	1.4 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	5.3 (13)	7.4 (2)	1.4 (1)	0 (0)

% (例数)

M15-741 及び M15-736 試験の本剤群における幻覚関連事象の発現割合は、デュオドーパの国際共同長期投与試験（M12-923 試験、投与期間 52 週）における発現割合（全体集団：13.3%、日本人集団：17.4%）及び国際共同第Ⅲ相試験（M12-921 試験、投与期間 12 週）における発現割合（3.2%）と比較して高い傾向であったが、発現した幻覚関連事象の重症度、転帰等は、経口 LD 含有製剤及びデュオドーパ投与時と概ね一致していた。また、本剤投与後に幻覚関連事象が認められた被験者の中には、妄想性障害により高速で自動車運転した外国人症例も認められたものの、死亡に至った事象はなく、多くは非重篤で、かつ重症度は軽度又は中等度であった。

年齢、併用薬、PD の重症度、罹病期間等を検討した結果、本剤投与時の幻覚関連事象の発現割合が比較的高頻度で認められた要因としてドパミンアゴニストの併用が考えられた。M15-741 及び M15-736 試験におけるドパミンアゴニスト併用の有無別での幻覚関連事象の発現割合は、表 52 のとおりであり、ドパミンアゴニスト併用ありの被験者で幻覚関連事象の発現割合が高い傾向が認められたが、ドパミンアゴニストの使用に関わらず、本剤群では、LC 配合錠群に比べて、幻覚関連事象の発現割合が高かった。

「シャルル・ボネ症候群」、「既視感」、「妄想知覚」、「現実感消失」、「フラッシュバック」、「蟻走感」、「幻覚」、「幻聴」、「幻味」、「幻嗅」、「共感覚性幻覚」、「触覚性幻覚」、「幻視」、「混合性幻覚」、「入眠時幻覚」、「覚醒時幻覚」、「錯覚」、「未視感」、「混合型認知症」、「器質性脳症候群」、「知覚変容発作」、「術後譫妄」、「精神病症状」、「体感幻覚」

表 52 : M15-741 及び M15-736 試験におけるドパミンアゴニスト併用の有無別の
幻覚関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M15-741 試験		M15-736 試験			
			本剤群		LC 配合錠群	
ドパミンアゴニストの併用の有無	あり (151 例)	なし (93 例)	あり (34 例)	なし (40 例)	あり (25 例)	なし (42 例)
全有害事象	31.1 (47)	15.1 (14)	17.6 (6)	12.5 (5)	4.0 (1)	2.4 (1)
重篤な有害事象	6.6 (10)	4.3 (4)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象 % (例数)	6.6 (10)	3.2 (3)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

併用薬以外の潜在的な寄与因子として、本剤の持続投与により LD の血漿中濃度を 24 時間一定に保つことで幻覚の発現割合が上昇した可能性も推測されるが、本剤の臨床試験では夜間の精神症状の発現時刻のデータがなく解析できず、公表文献では、LD 製剤の 24 時間持続投与が幻覚症状の発現に関連する報告と幻覚症状の改善を示す報告の双方が散見され（CNS Drugs 2021; 35: 137-49 等）、結論付けることはできなかった。

以上を踏まえ、本剤の添付文書の重大な副作用の項で幻覚等について情報提供するとともに、重要な基本的注意の項に「ドパミン受容体作動薬又は本剤を含む他の LD 含有製剤を投与した患者では、幻覚がより高い頻度で発現する可能性がある。このような症状が現れた場合は、治療の見直しを検討すること。」と記載することとする。また、医療従事者向け資材において、臨床試験における幻覚の発現状況や発現時の対処法等について情報提供するとともに、製造販売後調査において幻覚関連事象の発現状況を検討する（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。幻覚は LD 製剤で既知のリスクの一つであること、本剤の 24 時間持続皮下投与では、経口 LD 含有製剤やデュオドーパ投与時よりも目標血漿中 LD 濃度で長期間維持されること、並びに M15-741 及び M15-736 試験における幻覚関連事象の発現状況を踏まえると、本剤による幻覚関連事象の発現リスクはデュオドーパよりも高いことが懸念される。したがって、本剤を使用するにあたっては慎重に適用患者を判断する必要がある、添付文書において、本剤投与中は幻覚が発現するおそれがあり、特にドパミンアゴニスト併用例ではその可能性が高い旨注意喚起する必要がある。また、本剤投与開始後は慎重に症状等をモニタリングする必要があると判断する。以上を踏まえ、幻覚関連事象について添付文書及び医療従事者向け資材で注意喚起し、製造販売後調査で情報収集するとした申請者の対応は概ね妥当と判断するが、具体的な注意喚起の妥当性等については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 その他の LD に関連する有害事象について

申請者は、経口 PD 治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできない PD 患者を対象とした本剤の臨床試験で認められたその他の LD に関連する有害事象について、それぞれ以下のように説明した。

① 多発ニューロパチー関連事象について

多発ニューロパチー関連事象¹³⁾ は、M15-741 試験で 3.3% (8/244 例)、M15-736 試験の本剤群で 0%

¹³⁾ MedDRA version 24.0 SMQ 「末梢性ニューロパチー」（狭域検索）

(0/74 例)、LC 配合錠群で 1.5% (1/67 例) に認められた。いずれの事象も非重篤であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、M15-741 試験で認められた 8 例は、いずれもビタミン B12 低値、下肢静止不能症候群等の交絡リスク因子を 1 つ以上有していた。しかしながら、本剤の臨床試験における検討例数は限られており、デュオドーパの添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起されていることから、本剤でも同様に注意喚起する。

② 悪性症候群及び横紋筋融解症について

悪性症候群は、M15-741 及び M15-736 試験のいずれにおいても認められなかった。横紋筋融解症は、M15-741 試験で 2 例に認められ、M15-736 試験では認められなかった。M15-741 試験で認められた横紋筋融解症の 1 例は重篤であり、日本人であった。投与中止に至った有害事象も当該 1 例であった。明確な機序は不明であるが、LC 配合錠において、急激な減量又は投与中止により悪性症候群及びそれに続く横紋筋融解症の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、本剤においても同様に注意喚起する。

③ 傾眠及び突発的睡眠関連事象について

傾眠及び突発的睡眠関連事象¹⁴⁾は、M15-741 試験で 4.9% (12/244 例)、M15-736 試験の本剤群で 1.4% (1/74 例)、LC 配合錠群の 1.5% (1/67 例) に認められた。いずれの事象も非重篤で、投与中止に至った有害事象は認められなかった。傾眠及び突発的睡眠は、LD 含有製剤を含む PD 治療薬にみられるリスクであり、これらの薬剤の添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起されていることから、本剤においても同様に注意喚起する。

④ 衝動制御障害について

衝動制御障害は、M15-736 試験では認められず、M15-741 試験では 4 例に認められ、いずれも非重篤であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。衝動制御障害は、LD 含有製剤又はドパミン受容体作動薬の投与を受けた患者においてみられるリスクであることから、既存の LD 含有製剤と同様に、添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起する。

機構は、以上①～④で検討された事象について、LD 含有製剤による PD 治療では完全には避け得ないリスクであり、デュオドーパ又は既存の LD 含有製剤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.4.4 本剤の有害事象等による投与中止について

申請者は、臨床試験における本剤投与の中止状況について、以下のように説明した。M15-741 試験において、想定よりも多くの中止・脱落例が認められたことから、試験の途中 (157 例 (全体の 64.3%) の被験者が組み入れられた時点) で新規の組入れを一時中断し、中止の原因について解析した。その結果、有害事象 (注入部位関連事象、幻覚関連事象等) の発現、注入セット (■) の取扱いの難しさ等が特定されたことから、以下の対策を講じた上で、患者の登録を再開した。

- ・ より使いやすいと考えられる新たな注入セット (Neria™ Guard) を使用可能とする。

¹⁴⁾ MedDRA PT「傾眠」、「過眠症」、「マイクロスリープ」、「突発的睡眠」、「身体疾患による睡眠障害、過眠症型」、「睡眠発作」

- ・ 各国又は地域別に Investigators Meeting を実施し、治験スタッフに対して、中止原因の分析結果を情報提供し、注入部位反応の低減・予防のための対策、適切な患者の特定、治験薬投与システムの使用法等に関する教育を実施する。また、特定された課題の解決方法に対する治験実施施設からのフィードバックを受ける。

これらの対策実施前に登録された被験者 (Sample 1)¹⁵⁾ と対策実施後に登録された被験者 (Sample 2) における投与中止割合とその理由の内訳は、表 53 のとおりであり、全体集団及び日本人集団のいずれも、Sample 1 と比較して Sample 2 で投与中止割合は低かった。

表 53 : M15-741 試験の対策実施前後の全体集団及び日本人集団における
投与中止割合とその内訳 (安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	Sample 1 (157 例)	Sample 2 (87 例)	全体 (244 例)	Sample 1 (18 例)	Sample 2 (9 例)	全体 (27 例)
投与中止割合	48.4 (76)	35.6 (31)	43.9 (107)	72.2 (13)	22.2 (2)	55.6 (15)
有害事象	26.8 (42)	16.1 (14)	23.0 (56)	27.8 (5)	11.1 (1)	22.2 (6)
注入部位感染関連事象	7.0 (11)	1.1 (1)	4.9 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注入部位非感染反応関連事象	8.9 (14)	4.6 (4)	7.4 (18)	11.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
幻覚関連事象	5.7 (9)	3.4 (3)	4.9 (12)	11.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
同意撤回	12.7 (20)	11.5 (10)	12.3 (30)	27.8 (5)	11.1 (1)	22.2 (6)
追跡不能	0.6 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有効性欠如	4.5 (7)	4.6 (4)	4.5 (11)	11.1 (2)	0 (0)	7.4 (2)
投与システム使用の困難	2.5 (4)	1.1 (1)	2.0 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	1.3 (2)	2.3 (2)	1.6 (4)	5.6 (1)	0 (0)	3.7 (1)

% (例数)

また、注入セット別の投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 54 のとおりであり、Neria™ Guard 使用患者では ■■■■ 使用患者と比較して注入部位関連有害事象の発現割合が低かったことから、本邦において本剤を使用する際に用いる注入セットは Neria™ Guard とする予定である。

¹⁵⁾ Sample 1 の被験者に対しても、登録再開前に Sample 2 と同様の教育が実施された。

表 54 : M15-741 試験における注入セット別の投与中止に至った有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	■ ■ (135 例)	Neria™ Guard (109 例)
全有害事象	37.0 (50)	11.9 (13)
主な事象 ^a		
注入部位紅斑	6.7 (9)	0 (0)
注入部位蜂巣炎	6.7 (9)	0 (0)
幻覚	5.9 (8)	1.8 (2)
注入部位浮腫	3.0 (4)	0 (0)
注入部位結節	2.2 (3)	1.8 (2)
注入部位反応	2.2 (3)	0 (0)
注入部位膿瘍	2.2 (3)	0 (0)
パーキンソン病	2.2 (3)	0 (0)
ジスキネジア	1.5 (2)	2.8 (3)
すくみ現象	1.5 (2)	0 (0)
パーキンソニズム	1.5 (2)	0 (0)
不安	1.5 (2)	0 (0)
錯乱状態	1.5 (2)	0 (0)
幻視	1.5 (2)	0 (0)
オンオフ現象	0.7 (1)	1.8 (2)

% (例数)

a : いずれかの集団で 1%以上に認められた有害事象

なお、M15-741 試験と同様の中止例を減らすため対策を試験開始時より実施した M15-736 試験の二重盲検期における投与中止割合とその内訳は、表 55 のとおりであり、LC 配合錠群と比較して本剤群で高かったものの、アポモルヒネを持続皮下投与する臨床試験 (Lancet Neurol 2018; 17: 749-59) における試験中止割合 (23% (12/53 例)) と同程度であったと考える。

表 55 : M15-736 試験の二重盲検期における投与中止割合とその内訳 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (74 例)	LC 配合錠群 (67 例)
投与中止割合	35.1 (26)	7.5 (5)
有害事象	18.9 (14)	1.5 (1)
注入部位感染関連事象	5.4 (4)	1.5 (1)
注入部位非感染反応関連事象	8.1 (6)	0 (0)
幻覚関連事象	1.4 (1)	0 (0)
転倒及び関連する損傷	1.4 (1)	0 (0)
同意撤回	6.8 (5)	4.5 (3)
有効性欠如	1.4 (1)	0 (0)
投与システム使用の困難	5.4 (4)	1.5 (1)
その他	2.7 (2)	0 (0)

% (例数)

以上より、本剤の臨床試験と同様に、注入セットを Neria™ Guard とした上で、医療従事者、患者及びその介護者に対して、注入部位関連事象の予防や対策を含む本剤の適切な使用法に関する情報提供を実施することにより、本剤の投与中止のリスクは許容可能な程度まで低減できると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、Neria™ Guard 注入セットの使用、医療従事者及び患者に対する本剤の使用法に関する適切な説明を行うことで投与中止のリスクを抑制できるこ

とが示唆されたと考える。ただし、Sample 2 の集団においても約 36%の被験者では投与中止に至り、その約 45% (14/31 例) が有害事象の発現が原因であったこと、並びに M15-741 及び M15-736 試験に基づくリスク要因の検討結果から、本剤に対する忍容性を事前に予測することは困難と考えられるため、本剤の適用を検討する際に参照すべき情報として、臨床試験における本剤の投与中止状況等を適切に情報提供する必要があると判断する。

7.R.5 効能・効果及び投与対象について

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。海外PK比較試験 (M17-220試験) において、本剤投与時のLDのPKパラメータはデュオドーパと類似していたこと (「6.R.1 本剤とデュオドーパのPKの類似性について」の項参照)、国際共同長期投与試験 (M15-741試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (M15-736試験) において、経口PD治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできないPDに対する本剤の有効性が示されたことから、効能・効果をデュオドーパと同じ「レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動 (wearing-off現象) の改善」とし、効能・効果に関連する注意の項で経口LD含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められる患者に対して使用する旨注意喚起することは妥当と判断する。

また、本剤の臨床試験において注入部位関連事象が高頻度で認められ、中止例も多く認められたことから (「7.R.4 安全性について」の項参照)、本剤の適用の可否は本剤の臨床試験成績を十分理解し、患者背景及び本剤のリスク・ベネフィットを考慮した上で、慎重に判断する旨注意喚起する必要がある。

以上より、効能・効果に関連する注意の項は以下のとおりとすることが妥当と考えるが、機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

[効能・効果に関連する注意]

- 臨床試験において、本剤の投与により高頻度に注入部位反応が認められ、重篤な注入部位蜂巣炎や注入部位膿瘍により投与中止に至った例も報告されている。本剤の使用が適切であるかは、本剤の安全性、忍容性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
- 本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 投与開始時の負荷投与量について

申請者は、本剤投与開始時の負荷投与量の設定根拠について、以下のように説明した。海外第Ⅰ相試験 (M15-733 試験) において、血漿中 LD 濃度が投与開始から定常状態に達するまでの時間は、負荷投与を実施しなかった場合は 12~16 時間、負荷投与を実施した場合は 2 時間以内であったことから、早期に血漿中 LD 濃度を治療域に到達させるため、本剤の開始時に患者がオフ状態である場合、又は本剤の投与を一定時間以上中断し、かつ中断期間中に補助的な LD 含有製剤を服用していない場合は、本剤を負荷投与することが適切と考えた。本剤を用いた負荷投与を可能とした海外第Ⅲ相試験 (M15-736 試験) において、負荷投与量は、安定化期終了時の LC 配合錠による起床時の LD の用量に基づき、表 39 のとおり設定した。

上記の規定で実施された M15-736 試験の本剤群（74 例）における本剤投与開始時の負荷投与量は、0.5 mL¹⁶⁾ が 8.1%（6 例）、0.6 mL が 10.8%（8 例）、1.1 mL が 52.7%（39 例）、1.6 mL が 21.6%（16 例）、2.2 mL が 6.8%（5 例）であった。

本剤の負荷投与量は、M15-736 試験の規定、及び実臨床における経口 LD 含有製剤は 50 mg 幅で投与量が調節されることを踏まえ、0.6～2.0 mL（LD 換算量として約 100～350 mg）とし、添付文書において、表 56 に示す本剤の負荷投与量とおおよその LD 換算量の関係を情報提供することが適切と判断した。なお、負荷投与量は患者により異なり、負荷投与時の注入速度はポンプの仕様上 5.5 mL/時間で固定されていることから、負荷投与に要する時間を用法・用量に記載する必要はないと考える。

表 56：添付文書における本剤の推奨負荷投与量

本剤の負荷投与量 (mL)	おおよその LD 換算量 (mg)
0.6	100
0.9～1.2	150～200
1.5～1.8	250～300
2.0	350

本剤 0.1 mL 中に LDP 24 mg を含有する（LD として約 17 mg に相当）。
ポンプは 0.1 mL 単位で負荷投与量を設定することができる。

また、国際共同長期投与試験（M15-741 試験）では負荷投与に LD 及び DDCI の経口製剤が用いられたことから、負荷投与に LC 配合錠を使用することも可能と考える。M15-741 試験における本剤投与開始時の負荷投与に使用された LD 及び DDCI 製剤の投与量（LD 換算量）は、全体集団（233 例）で 149.0 ± 55.68 mg、日本人集団（27 例）で 114.8 ± 29.63 mg（平均値 ± 標準偏差）、範囲は全体集団で 100～300 mg、日本人集団で 100～200 mg であった。

上記の負荷投与の規定に基づき実施した M15-741 及び M15-736 試験（いずれもオフ状態で負荷投与）において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の開始時に患者がオフ状態である場合の本剤の負荷投与の用法・用量を「本剤 0.6～2.0 mL（LD 換算量として約 100～350 mg）」と設定すること、及び用法・用量に関連する注意の項で負荷投与に LC 配合錠も使用できる旨情報提供することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。血漿中 LD 濃度を速やかに治療域に到達させるため、患者がオフ状態である場合に本剤を負荷投与することに合理性はあり、日本人と外国人で本剤投与による LD 及び CD の PK に差異は認められていないこと（「6.R.2 本剤投与による LD 及び CD の PK の国内外差について」の項参照）から、M15-736 試験の規定及び成績を踏まえ、本剤の負荷投与量を 0.6～2.0 mL（LD 換算量として約 100～350 mg）と設定し、添付文書において本剤の負荷投与量とおおよその LD 換算量の関係を情報提供するとして申請者の対応は概ね妥当と判断する。また、M15-741 試験の成績から、LC 配合錠を用いた負荷投与も可能とすることも妥当と考えるが、負荷投与量の決定方法の目安については、添付文書で情報提供する必要があると判断する。これら機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

¹⁶⁾ 自動応答技術のプログラミングエラーにより誤った用量が投与された。

7.R.6.2 持続投与量及び1日最大投与量について

申請者は、本剤の持続投与量の設定根拠について、以下のように説明した。M15-741 及び M15-736 試験における本剤の持続投与の開始用量は、患者が覚醒時間（通常 16 時間/日）に服用した LD 量¹⁷⁾ を 24 時間分に換算した値（24/16 を乗じた量）及び文献で報告されている各 LD 含有製剤の換算係数（Mov Diord 2010; 25: 2649-53）を用いて算出した LD 換算量に基づき設定した（「7.2.1 国際共同長期投与試験」、表 32 参照）。本剤の投与速度は、デュオドーパ投与時の LD に対する本剤投与時の LDP のバイオアベイラビリティ（0.92）、LDP の LD に対する分子量比（1.41）、本剤中の LDP の濃度（240 mg/mL）に基づき、次式より設定した。

$$\text{本剤の投与速度 (mL/h)} = [(\text{LD 換算量} \times 0.92 \times 1.41) / 240] / \text{覚醒時間}$$

持続投与量は、治験責任（分担）医師の判断で、最適な治療効果が得られるように調節可能とされ、本邦で市販後に使用予定の本剤専用のポンプを用いた M15-736 試験における投与速度の下限は、0.15 mL/h であった。

上記の規定で実施された M15-741、M15-737 及び M15-736 試験における 1 時間あたりの本剤の持続投与量（LD 換算量）は、表 57 のとおりであった。

表 57 : M15-741、M15-737 及び M15-736 試験における本剤の持続投与量（LD 換算量）（mg/h）
（安全性解析対象集団）

	M15-741 試験		M15-737 試験		M15-736 試験
	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団	本剤群
投与開始時					
例数	244	27	116	12	74
平均値±標準偏差 [範囲]	66.3±27.75 [29.0, 152.0]	45.0±12.26 [29.0, 71.7]	79.1±30.59 [29.0, 163.9]	58.6±19.00 [29.0, 87.1]	67.1±32.15 [27.3, 177.6]
投与終了時					
例数	244	27	115	12	74
平均値±標準偏差 [範囲]	79.5±31.08 [29.0, 174.2]	56.9±18.35 [29.0, 88.8]	81.8±32.41 [29.0, 162.2]	59.9±23.88 [29.0, 93.9]	71.8±31.61 [27.3, 167.3]

また、1 日最大投与量について、M15-741、M15-737 及び M15-736 試験で設定した 1 時間あたりの最大投与速度は 1.04 mL/h（1 日あたりの LD 換算量として約 4260 mg）であったことから、承認申請時は、1 日最大投与量として当該用量を設定した。しかし、M15-741、M15-737 及び M15-736 試験における 1 日最大投与量（LD 換算量）は表 58 のとおりであり、M15-741 試験の被験者の約 90%が 2850 mg 以内であったこと、日本人集団における最大投与量は 2850 mg を下回っていたことから、最大投与速度を 0.69 mL/h（1 日あたりの LD 換算量として約 2850 mg）に変更する。

¹⁷⁾ 覚醒時間が 16 時間より長い又は短い場合は、16 時間分の用量に換算する。

表 58 : M15-741、M15-737 及び M15-736 試験における 1 日最大投与量 (LD 換算量) (mg/日)
(安全性解析対象集団)

	M15-741 試験		M15-737 試験		M15-736 試験
	全体集団 (244 例)	日本人集団 (27 例)	全体集団 (116 例)	日本人集団 (12 例)	本剤群 (74 例)
平均値±標準偏差 [範囲]	1993.8±724.92 [682.1, 4136.4]	1551.3±483.09 [682.1, 2426.4]	2005.6±794.11 [753.9, 4116.8]	1530.0±558.24 [779.0, 2368.3]	1754.5±810.51 [684.1, 4069.0]

M15-741 試験における最大投与速度の区分別の有害事象の発現状況は、表 59 のとおりであった。

表 59 : M15-741 試験における最大投与速度の区分別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体集団				日本人集団			
	0.17－0.39 (61 例)	0.40－0.52 (66 例)	0.53－0.66 (58 例)	0.67－1.04 (59 例)	0.17－0.39 (13 例)	0.40－0.52 (7 例)	0.53－0.66 (7 例)	0.67－1.04 (0 例)
最大投与速度 (mL/h)								
全有害事象	88.5 (54)	97.0 (64)	94.8 (55)	96.6 (57)	84.6 (11)	100 (7)	100 (7)	0 (0)
幻覚関連事象	11.5 (7)	28.8 (19)	27.6 (16)	32.2 (19)	38.5 (5)	42.9 (3)	57.1 (4)	0 (0)
注入部位感染関連事象	26.2 (16)	31.8 (21)	37.9 (22)	45.8 (27)	7.7 (1)	14.3 (1)	42.9 (3)	0 (0)
注入部位非感染反応関連事象	68.9 (42)	86.4 (57)	84.5 (49)	88.1 (52)	69.2 (9)	85.7 (6)	71.4 (5)	0 (0)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)	3.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	24.6 (15)	16.7 (11)	32.8 (19)	30.5 (18)	23.1 (3)	14.3 (1)	42.9 (3)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	21.3 (13)	30.3 (20)	20.7 (12)	30.5 (18)	38.5 (5)	14.3 (1)	14.3 (1)	0 (0)

% (例)

注入部位感染関連事象¹⁰⁾、注入部位非感染反応関連事象¹¹⁾及び幻覚関連事象¹²⁾の発現割合は、いずれも投与速度が高い集団で高い傾向が認められたが、大部分の事象は、非重篤であり投与中止には至らなかったことから、本邦における最大投与速度 (0.69 mL/時間) における安全性に特段の問題はないと考える。

以上より、添付文書において本剤投与前の経口 LD 含有製剤の LD 換算量別の本剤の推奨開始速度 (表 60) を記載した上で、本剤を 24 時間持続皮下投与する際の用法・用量を「本剤を 0.15～0.69 mL/時間 (LD 換算量として約 26～117 mg/時間)」とすることは妥当と考える。

表 60：添付文書における本剤の推奨開始投与速度

覚醒時間（16 時間）に投与した すべての経口 LD 含有製剤に基づく LD 量（mg）	24 時間投与における 本剤の推奨開始注入速度（mL/h） ^a
400 未満	0.15
400～499	0.15～0.17
500～599	0.17～0.20
600～699	0.20～0.24
700～799	0.24～0.27
800～899	0.27～0.30
900～999	0.30～0.34
1000～1099	0.34～0.37
1100～1199	0.37～0.40
1200～1299	0.40～0.44
1300～1399	0.44～0.47
1400～1499	0.47～0.51
1500～1599	0.51～0.54
1600～1699	0.54～0.57
1700～1799	0.57～0.61
1800～1899	0.61～0.64
1900～1999	0.64～0.68
2000 以上	0.69

a：1 時間あたりの投与速度は以下の式を用いて算出する。X は LD 量を決定する患者の覚醒時間とする。

$$1 \text{ 時間あたりの注入速度 (mL/h)} = [(\text{LD 量} \times 0.92 \times 1.41) / 240] / X$$

機構は、以下のように考える。M15-741 及び M15-736 試験で本剤の有効性に問題がみられなかったことを踏まえると、添付文書において M15-741 及び M15-736 試験での本剤開始時の持続投与量の設定方法を提示すること、M15-741 試験での本剤の 1 日最大投与量の分布から最大投与速度を 0.69 mL/h と設定するとした申請者の対応は妥当と判断する。また、臨床試験において、本剤を高用量で投与していた被験者の方が、注入部位感染関連事象、注入部位非感染反応関連事象及び幻覚関連事象の発現割合が高い傾向が認められたことを情報提供する必要がある。さらに、投与開始時及び増量時には特に副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量する等適切な処置を行う旨、添付文書で注意喚起する必要がある。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.3 追加投与について

申請者は、追加投与の量や回数等の設定根拠について、以下のように説明した。M15-741 及び M15-737 試験では、治験責任（分担）医師が可能と判断した場合は、持続投与中に発現するオフ症状の管理のため、患者自身による追加投与が可能であった。M15-741 及び M15-737 試験における追加投与量は、デュオドーパの添付文書において規定されている追加投与量（LD として 10～40 mg）及び実臨床で使用されている追加投与量を参考に、1 回あたり 0.11～0.3 mL の 5 つの選択肢から治験責任（分担）医師が選択することとされた（表 61）。また、追加投与は、1 時間以上の間隔で治験責任（分担）医師が設定し、24 時間以内に 5 回以上の追加投与が行われた場合には、投与速度の増加を考慮することとした。なお、M15-736 試験では追加投与は行われなかった。

表 61 : M15-741 及び M15-737 試験で選択可能であった追加投与時の用量

本剤の用量 (mL)	LD 換算量 (mg)
0.11	18.7
0.15	25.5
0.19	32.3
0.24	40.8
0.30	51

M15-741 試験で使用された本剤の 1 回あたりの追加投与量及び 1 日あたりの追加投与の回数は表 62 及び表 63 のとおりであった。

表 62 : M15-741 試験における本剤の 1 回あたりの追加投与量 (LD 換算量) (mg)
(安全性解析対象集団)

		全体集団	日本人集団
投与開始時	例数	227	25
	平均値±標準偏差 [範囲]	29.79±11.128 [18.78, 51.23]	26.16±6.515 [18.78, 32.44]
投与終了時	例数	230	25
	平均値±標準偏差 [範囲]	33.42±11.713 [18.78, 51.23]	30.26±8.783 [18.78, 51.23]

表 63 : M15-741 試験における本剤の 1 日あたりの追加投与の回数 (安全性解析対象集団)

		全体集団	日本人集団
投与 1 週	例数	242	27
	0 回	38.8 (94)	44.4 (12)
	1 回	8.7 (21)	0 (0)
	2 回	5.4 (13)	0 (0)
	3 回以上	47.1 (114)	55.6 (15)
投与 40～52 週	例数	120	12
	0 回	35.8 (43)	25.0 (3)
	1 回	9.2 (11)	8.3 (1)
	2 回	6.7 (8)	0 (0)
	3 回以上	48.3 (58)	66.7 (8)

% (例数)

以上より、本剤の追加投与の用法・用量を「1 回あたり 0.1～0.3 mL (LD 換算量として約 17～51 mg)」とし、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容を情報提供することとする。

- ・ 医師がポンプに追加投与機能を設定できること
- ・ 医師が設定する追加投与量の選択肢 (表 64)
- ・ 1 時間あたりの追加投与は 1 回を超えないこと
- ・ 24 時間以内に 5 回以上の追加投与が行われた場合に基本注入速度の変更を検討すること

なお、追加投与量の下限及び選択肢 (表 64) は、市販後に使用予定の本剤専用のポンプの仕様 (0.05 mL 単位で調整可能) を踏まえて、M15-741 及び M15-737 試験の規定 (表 61) から変更した。

表 64：添付文書における本剤の追加投与量の選択肢

本剤の用量 (mL)	およその LD 換算量 (mg)
0.10	17
0.15	25.5
0.20	34
0.25	42.5
0.30	51

機構は、以下のように考える。本剤の追加投与は、急激なオフ症状に対して必要に応じて患者自身が行うが、追加投与の要否及び用量は、オフ症状の回数、追加投与によるジスキネジア等のリスクを総合的に勘案して医師が判断すべきであり、臨床試験の規定に基づき追加投与量を「1 回あたり 0.1～0.3 mL (LD 換算量として約 17～51 mg)」と設定すること、及び医師がポンプに追加投与機能を設定できること、医師が設定する追加投与量の選択肢等について添付文書で情報提供するとした申請者の対応は妥当と判断する。また、患者毎にその時々症状は異なることが想定されることから、設定された 5 つの追加投与量のうち、どの投与量から始め、どのように調節するかは、一律の規定を設けずに医師の判断で設定することが適切と判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.4 24 時間持続投与することについて

機構は、デュオドーパの最大投与時間が 1 日 16 時間とされているのに対して、本剤では 1 日 24 時間投与することの妥当性について、臨床試験成績及び PD 治療のアンメットメディカルニーズの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。本邦では、デュオドーパの投与時間が日中の 16 時間に限定されているため、夜間の運動症状、朝の無動、睡眠障害等の症状の管理が課題となっており（「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照）、夜間帯も含む LD の 24 時間持続投与が必要と考える。海外 PK 比較試験（M17-220 試験）からは、本剤を 16 時間持続皮下投与した場合の LD の PK パラメータがデュオドーパと類似することが確認され（「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」の項参照）、M15-741 及び M15-736 試験の結果からは、本剤の 24 時間投与により覚醒時の運動症状の日内変動の改善に加え、朝の無動や睡眠の質も改善することが示された（「7.R.3 有効性について」の項参照）。

本剤はデュオドーパよりも投与時間が長くなることによる安全性への影響が懸念されるが、国内外の臨床試験において比較的高頻度に認められた注入部位関連事象や幻覚関連事象といった有害事象は添付文書での注意喚起等を適切に行うことにより許容可能なリスクと考える（「7.R.4 安全性について」）。したがって、本剤の投与時間を 24 時間とすることが妥当と考えた。なお、本剤の注入速度は基本注入速度に加え、2 種類（M15-741 試験では基本注入速度の±20%）の速度が追加で設定可能であり、患者の活動量に応じて、夜間に投与量を減量するといった選択も可能である。M15-741 試験では、本剤投与期間中に基本注入速度より増量した被験者が 81.5%（194/238 例）、減量した被験者が 71.8%（171/238 例）に認められた。

機構は、以下のように考える。本邦では、LD の徐放性製剤は承認されておらず、デュオドーパは夜間帯には投与できないことから、現状では、PD 患者の QOL を損なう朝の無動や夜間睡眠障害について十分に治療することができず、アンメットメディカルニーズが存在する。M15-741 及び M15-736 試験で、これらの症状に対する本剤の有効性も示唆されたことから（「7.R.3.2 本剤が朝の無動や睡眠に与える

影響について」の項参照)、有効性の観点では、24 時間持続投与が可能な本剤は、特に朝の無動や夜間睡眠障害を有する患者の治療において有用と判断する。一方で、臨床上許容可能とは判断するものの、本剤投与中に幻覚関連事象が多く認められており、本剤を 24 時間持続投与することとの関連性は否定できないことから(「7.R.4.2 幻覚関連事象について」の項参照)、本剤を 24 時間持続投与するリスクとベネフィットを十分に理解した上で、それぞれの患者背景にも配慮して本剤投与の適否を判断する必要がある。

以上「7.R.6.1 投与開始時の負荷投与量について」～「7.R.6.4 24 時間持続投与することについて」の項における検討より、用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と判断する。用法・用量の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて 1 時間あたりの注入速度を設定し、24 時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を 0.15～0.69 mL/時間(レボドパ換算量として約 26～117 mg/時間)で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤 0.6～2.0 mL(レボドパ換算量として約 100～350 mg)を投与する。追加投与は本剤を 1 回あたり 0.1～0.3 mL(レボドパ換算量として約 17～51 mg)で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1 日総投与量は 16.74 mL(レボドパ換算量として 2840 mg)を超えないこと。

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。国際共同長期投与試験(M15-741試験)における有害事象の発現状況を踏まえ、進行期PD患者に対する使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集すること目的として、観察期間52週、調査予定症例数250例の一般使用成績調査を連続調査方式で実施する。使用実態下における注入部位感染に関連する事象の発現割合をM15-741試験の日本人被験者における発現割合と同じ18.5%と仮定し、注入部位感染に関連する事象の発現割合について一定の精度で推定可能な症例数を確保するとの観点から、調査予定症例数は250例と設定した。本剤は、携帯用ポンプを接続した注入セットにより、24時間持続皮下投与されることから、本剤だけでなくこれらの医療機器に関連する安全性情報も収集する。

また、注入部位関連事象及び幻覚関連事象への対応として、以下の施設要件及び初回出荷条件を設定する。

＜施設要件＞(以下全てを満たすこととする)

1. PD 治療経験の豊富な脳神経疾患治療を専門とする医師が在籍する施設
2. 注入部位関連事象の発現時に、自施設で十分な対応が可能、又は近隣の皮膚科医への相談により十分な対応が可能であること

＜初回出荷条件＞(以下全てを満たすこととする)

1. 上記の施設要件を満たすこと
2. 上記の施設要件を満たす施設の関係者が、本剤に関する医療従事者向けトレーニングの履修を完了していること

3. 院外処方に対応するため保険薬局に本剤が出荷される場合は、当該薬局の薬剤師が、申請者の医薬情報担当者による本剤の情報提供を受けていること

機構は、以下のように考える。臨床試験では本剤の投与中止割合が高かったことから、使用実態下における本剤投与継続に影響を与える背景因子を検討する目的で、製造販売後調査を実施し、注入セット、ポンプ等も含めた投与システムの安全性、注入部位関連事象や幻覚関連事象等の発現状況について情報収集するとともに、注入部位関連事象や幻覚関連事象のリスク因子を検討することが適切と判断する。以上の内容を踏まえて、本調査の目的と予定症例数について再検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「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、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、専門協議で議論した上で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 LD 含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られない PD の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善に関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。本品目は進行期 PD 患者における既存の経口 PD 治療薬では十分にコントロールできない運動症状の日内変動の改善に有用と考えられ、進行期 PD 患者に新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量、投与対象の適切な選択方法、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の情報収集の具体的な方法等については、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4年11月2日

申請品目

[販 売 名] ヴィアレブ配合持続皮下注
[一 般 名] ホスレボドパ/ホスカルビドパ水和物
[申 請 者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和4年3月14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 臨床的位置付けについて

臨床試験では、本剤投与後に注入部位関連事象、幻覚関連事象等の有害事象が原因で試験の中止に至る被験者が多く認められ、本剤の導入及び投与継続に関する懸念が示唆されているものの、デュオドーパと同様に血漿中 LD 濃度を一定に維持可能な持続皮下投与製剤である本剤は、経口 LD 含有製剤では対応が困難な進行期 PD に対する新たな治療選択肢となり得るとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、実臨床では LD の持続的な投与が有効と考えられる患者でも、侵襲的な処置である PEG の施行が必要であることを理由に、デュオドーパによる治療を躊躇する患者も少なからず存在していることから、本剤が示した有効性に加えて、デュオドーパと比べて侵襲性の低い持続皮下投与製剤であることを考慮すると、臨床試験で認められたリスク（「1.3 安全性について」の項参照）は許容可能と考えるとの意見が出された。

1.2 有効性について

M17-220 試験の結果から（審査報告（1）「6.R.1 本剤とデュオドーパの PK の類似性について」の項参照）、本剤は血漿中の LD 濃度を治療域内で安定して維持することで日中はデュオドーパと同程度の wearing-off 現象の改善効果を有すると推定でき、加えて、PD 患者を対象とした M15-741 及び M15-736 試験において本剤投与による運動症状の日内変動の改善効果が示されたことから、本剤の有効性を支持する結果が得られたとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、M15-741 及び M15-736 試験のいずれにおいても本剤投与後にベースライン時と比較して朝の無動の割合が改善する傾向が認められたことから、本剤を 24 時間持続投与することにより期待される朝の無動に対する治療効果も示唆されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。

さらに、専門委員より、M15-741 及び M15-736 試験では本剤群の脱落割合が LC 配合錠群と比較して高いことから、本剤の有効性は脱落の影響も考慮して評価する必要があるとあり、M15-741 及び M15-736 試験の有効性に関する結果を情報提供する際には、脱落の状況を含めて適切に行う必要がある旨の意見が出された。機構は、M15-736 試験の主要解析では脱落の影響を考慮した評価は行われていなかったため、欠測値をより保守的な値で補完した補足的解析の結果も確認したところ、いずれも主要解析の結果を支持するものであり（審査報告（1）「7.R.3.1 運動症状の日内変動に対する有効性について」の項参照）、脱落の影響を考慮した上でも一定の意義のある本剤の有効性が示されていると判断した旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、被験者の脱落状況を含めて M15-741 及び M15-736 試験の結果を情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.3 安全性について

①注入部位関連事象について

注入部位関連事象のうち注入部位感染関連事象は添付文書の重大な副作用の項で注意喚起すること、本剤を使用する際には、本剤の取扱いや発生する可能性のある有害事象に対する予防策及び対処法について十分に理解し、適切な投与と管理が可能と判断された患者でのみ本剤の投与を開始する旨注意喚起することを含め、審査報告（1）「7.R.4.1 注入部位関連事象について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

②幻覚関連事象について

M15-741 及び M15-736 試験における幻覚関連事象の発現状況を踏まえ、本剤を使用するにあたっては慎重に適用患者を判断する必要があるとあり、添付文書において、本剤投与中は幻覚が発現するおそれがあること、特にドパミンアゴニスト併用例ではその可能性が高い旨注意喚起し、本剤投与開始後は慎重に症状等をモニタリングする必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、本剤では、他の LD 含有製剤より幻覚関連事象のリスクが高い懸念があることがわかるよう情報提供することが適切であるとの意見が出された。さらに、LD による幻覚関連事象の発現リスクを評価するには血漿中 LD 濃度を把握することも重要であり、添付文書に記載されている健康被験者を対象とした M17-220 試験で検討された本剤の用量は、PD 患者に投与する場合の用量より低いと想定されることから、臨床使用時に想定される本剤投与下での血漿中 LD 濃度を臨床現場に情報提供することが望ましいとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書及び医療従事者向け資材において M15-736 試験の本剤群及び対照群の幻覚発現状況を記載するよう申請者に求めた。また、PD 患者を対象とした本剤の臨床試験では血漿中 LD 濃度が測定されていないことから、医療従事者向け資材において、M15-741 試験の本剤の投与量から推定される血漿中 LD 濃度を記載するよう申請者に求めた。これらについて、申請者は適切に対応した。

1.4 効能・効果及び投与対象について

本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意をデュオドーパと同様に規定すること、加えて、本剤の臨床試験において注入部位関連事象が高頻度で認められ、投与中止に至った例も認められたことから（審査報告（1）「7.R.4.4 本剤の有害事象等による投与中止について」の項参照）、本剤の適用の可

否は本剤の臨床試験成績を十分理解し、患者背景及び本剤のリスク・ベネフィットを考慮した上で、慎重に判断する旨注意喚起する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断した。

〔効能・効果〕

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

〔効能・効果に関連する注意〕

- 臨床試験において、本剤の投与により高頻度に注入部位関連事象が認められ、重篤な注入部位蜂巣炎や注入部位膿瘍により投与中止に至った例も報告されている。本剤の安全性、忍容性も十分に理解した上で本剤使用の適切性を慎重に判断すること。
- 本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

1.5 用法・用量について

審査報告（1）「7.R.6.1 投与開始時の負荷投与量について」、「7.R.6.2 持続投与量及び1日最大投与量について」、「7.R.6.3 追加投与について」及び「7.R.6.4 24時間持続投与することについて」の項に記載した機構の判断は、いずれも専門委員に支持され、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

また、専門委員より、本剤の適正使用のため、負荷投与量、持続投与量、追加投与量及び1日最大投与量、並びに投与方法を分かりやすく図表を用いて情報提供する必要があるとの意見が出された。以上の議論を踏まえ、機構は、申請者に医療従事者向け資材（案）及び患者向け資材（案）を修正するように求め、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を0.15～0.69 mL/時間（レボドパ換算量として約26～117 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約100～350 mg）を投与する。追加投与は本剤を1回あたり0.1～0.3 mL（レボドパ換算量として約17～51 mg）で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1日総投与量は16.67 mL（レボドパ換算量として2840 mg）を超えないこと。

〔用法・用量に関連する注意〕（抜粋）

- 本剤の投与には、専用の投与システム（輸液ポンプ（ヴィアフューザー）、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ）を用いること。
- 本剤の投与開始時に使用中のすべてのレボドパ含有製剤及びCOMT（カテコール-O-メチルトラン

スフェラーゼ）阻害剤を中止すること。

- 本剤の投与は以下に従い行うこと。

（詳細省略：レボドパ量の算出、持続注入速度の決定、負荷投与量の決定、持続注入速度の調節、追加投与について記載予定）

- 本剤の投与を1時間以上中断した場合は、輸液セットの汚染や閉塞のリスク低減のため、新しい輸液セットを使用し、投与部位を変えることが望ましい。3時間を超えて投与を中断した場合は、患者自身で負荷投与を行い、速やかに症状をコントロールするよう指導すること。本剤の投与を長時間（24時間超）中断又は中止した場合は、適切なドパミン作動薬（経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤等）を投与すること。
- 投与開始時及び増量時には特に副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量等の適切な処置を行うこと。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 65 に示す安全性検討事項を設定すること、表 66 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 67 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 65：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
・注入部位事象(注入部位感染及び重篤な注入部位反応) ・幻覚・錯乱・抑うつ ・悪性症候群 ・溶血性貧血・血小板減少症 ・突発的睡眠 ・閉塞隅角緑内障 ・悪性黒色腫	・ニューロパチー	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 66：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
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布 ・患者向け資材（患者さん向けガイド）の作成・配布 ・適正使用の確認

表 67：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	進行期 PD 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	250 例
主な調査項目	注入部位感染関連事象、注入部位非感染反応関連事象及び幻覚関連事象の発現割合、 注入部位感染関連事象、注入部位非感染反応関連事象及び幻覚関連事象のリスク因子、 並びにその他の安全性及び有効性

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
3	13	2022 年 9 月現在、アイルランド、クロアチア、スウェーデン、ハンガリー、ベルギー及びポルトガルで承認されている。	2022 年 9 月現在、アイルランド、オーストリア、クロアチア、スウェーデン、ハンガリー、ベルギー、ポルトガル及びブルーマニアで承認されている。
21～23	表 22～27 脚注	幾何変動係数%	変動係数%
37	表 44	便秘 5.4 (0)	便秘 5.4 (4)
53	3	を 24 時間分に換算した値 (24/16 を乗じた量)	削除
53	6	デュオドーパ投与時の LD に対する本剤投与時の LDP のバイオアベイラビリティ (0.92)	本剤投与時の LD に対するデュオドーパ投与時の LD のバイオアベイラビリティ (0.92)

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1-2) 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。ただし、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

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off 現象)の改善

[用法・用量]

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を0.15～0.69 mL/時間（レボドパ換算量として約26～117 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約100～350 mg）を投与する。追加投与は本剤を1回あたり0.1～0.3 mL（レボドパ換算量として約17～51 mg）で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1日総投与量は16.67 mL（レボドパ換算量として2840 mg）を超えないこと。

[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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-16h}	—	投与 0 時間後から 16 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-∞} /D	—	投与量で補正した AUC _{0-∞}
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
C _{ave}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CD	Carbidopa	カルビドパ
CDP	Foscarbidopa	ホスカルビドパ
不純物B*		
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max, 0-16h}	—	投与 0 時間後から 16 時間後までの C _{max}
C _{max} /D	—	投与量で補正した C _{max}
C _{min}	Minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
COMT	Catechol-O-methyl-transferase	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C _{ss}	—	定常状態における血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモンテクニカルドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAT	Device-aided therapy	機器を用いた治療
DBS	Deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DDCI	DOPA decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害薬
DFL	Degree of fluctuation	変動係数
DFL _{2-16h}	—	投与 2 時間後から 16 時間後までの DFL
DFL _{2-72h}	—	投与 2 時間後から 72 時間後までの DFL
DS	Design space	デザインスペース
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価法
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
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether a-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
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICH M7 (R1) 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」（平成30年6月27日付け薬生薬審発0627第1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」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC 配合錠	—	レボドパ及びカルビドパ水和物を含有する錠剤
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
LD	Levodopa	レボドパ
LDP	Foslevodopa	ホスレボドパ
不純物A*		
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
MAO-B	Monoamine oxidase-B	モノアミン酸化酵素 B 型
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MDS-UPDRS	Movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale	国際パーキンソン病・運動障害学会パーキンソン病統一スケール
MF	Master file	原薬等登録原簿
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
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PDSS-2	Parkinson's disease sleep scale-2	パーキンソン病睡眠評価尺度-2
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡胃瘻造設術
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
デュオドーパ		デュオドーパ配合経腸用液
本剤	—	ヴィアレブ配合持続皮下注