

再審査報告書

令和4年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ノウリアスト錠 20 mg
有 効 成 分 名	イストラデフィリン
申 請 者 名	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ノウリアスト錠 20 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とする。
重点調査項目	精神症状の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善」に対し、本剤が新たに投与された症例
実施期間	平成 25 年 5 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	1 年間
実施施設数	214 施設
収集症例数	1,320 例
安全性解析対象症例数	1,318 例
有効性解析対象症例数	1,284 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,318 例のうち 274 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 20.8%（274/1,318 例）であり、承認時までの臨床試験（レボドパ製剤で治療中のパーキンソン病患者を対象とした国内 4 試験併合）における副作用発現割合 49.6%（322/649 例）より高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
精神障害	78	(5.9)
妄想	7	(0.5)
幻覚	31	(2.4)
幻視	18	(1.4)
不眠症	7	(0.5)

神経系障害	108	(8.2)
浮動性めまい	12	(0.9)
ジスキネジア	64	(4.9)
傾眠	12	(0.9)
胃腸障害	38	(2.9)
腹部不快感	6	(0.5)
便秘	8	(0.6)
悪心	7	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	8	(0.6)
発疹	6	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(1.7)
倦怠感	6	(0.5)
末梢性浮腫	6	(0.5)
臨床検査	22	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.5)

MedDRA/J version 22.1

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象症例のうち4.9%（65/1,318例）に重点調査項目である精神症状に関する副作用が認められ、主な副作用は幻覚31例、幻視18例、妄想7例等であった。いずれも承認時までの臨床試験（レボドパ製剤で治療中のパーキンソン病患者を対象とした国内4試験併合）での発現状況と比べて大きな違いは認められず、新たな安全確保措置は必要ないと考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は44例55件、予測できない重篤な副作用は70例86件、予測できない非重篤な副作用は142例165件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数4件以上収集された副作用は表3のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	204	251	70	86	142	165
精神障害	24	28	6	6	20	22
リビドー亢進	4	4	0	0	4	4
落ち着きのなさ	3	4	0	0	3	4
神経系障害	20	20	8	8	12	12
意識変容状態	4	4	2	2	2	2
胃腸障害	35	37	7	7	29	30
腹痛	5	5	0	0	5	5
下痢	7	7	1	1	6	6
嚥下障害	8	8	1	1	7	7
筋骨格系および結合組織障害	16	17	5	5	12	12
横紋筋融解症	4	4	4	4	0	0

腎および尿路障害	15	17	4	5	11	12
着色尿	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	29	29	10	10	19	19
異常感	5	5	1	1	4	4
発熱	5	5	2	2	3	3
傷害、中毒および処置合併症	11	14	4	7	7	7
転倒	5	5	3	3	2	2

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例における観察期間終了時点又は本剤投与中止時点での医師判断による本剤の有効性は、「有効」が 59.8% (768/1,284 例)、「無効」が 21.0% (269/1,284 例) 及び「判定不能」が 19.2% (247/1,284 例) であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相臨床試験を完了した被検者を対象とした本剤長期投与試験）における、52 週時点での臨床的全般評価改善度の変化が「Minimally improved 以上」であった症例の割合 60.5% (49/81 例) と、本調査において「有効」と判断された症例の割合 (59.8%) に顕著な違いはなかった。

有効性解析対象症例におけるウェアリングオフ現象に関する評価¹⁾ は、「著明改善」が 1.8% (23/1,284 例)、「改善」が 41.3% (530/1,284 例)、「不変」が 41.0% (527/1,284 例)、「悪化」が 1.8% (23 /1,284 例) 及び「判定不能」が 14.1% (181/1,284 例) であった。また、運動機能障害に関する有効性評価²⁾ は、「著明改善」が 1.2% (15/1,284 例)、「改善」が 44.6% (573/1,284 例)、「不変」が 37.6% (483/1,284 例)、「悪化」が 3.3% (42/1,284 例) 及び「判定不能」が 13.3% (171/1,284 例) であった。以上より、本剤の長期使用時の有効性に特段の問題点は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 4 件であった（表 4）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国で承認されたイストラデフィリン製剤の添付文書及び承認条件等の情報に関する報告（令和元年 9 月）
研究報告	① 米国で行われた臨床試験において、本剤とリファンピシンの相互作用により、本剤の血中濃度低下が認められたという研究報告（平成 26 年 12 月）

¹⁾ 観察期間終了時点又は本剤投与中止時点において、本剤投与後のウェアリングオフ現象の変化を、調査担当医師が「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」で判定した。

²⁾ 観察期間終了時点又は本剤投与中止時点において、本剤投与後の運動機能障害の変化を、調査担当医師が「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」で判定した。

	<ul style="list-style-type: none"> ② ラットを用いた d-アンフェタミン刺激による薬物弁別試験に関する研究報告（平成 28 年 9 月） ③ 薬物乱用者における本剤の乱用可能性を評価するプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験に関する研究報告（平成 28 年 10 月） ④ レボドパ含有製剤で治療中の、ウェアリングオフ現象を併発している中等度から重度のパーキンソン病患者を対象とした、欧米で実施された本剤の第Ⅲ相無作為化二重盲検試験に関する研究報告（平成 28 年 12 月）
--	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上