

## PK 特徴づけ

医薬品名：ノウリアスト錠®20 mg (イストラデフィリン)

IF: 第1版(2013年5月)

審査報告: 審査報告(1) (H25年1月8日; 厚労省医薬食品局審査管理課)

正確に予測されるデータ(経口データは参考とせず)

F	Ae(%)	fuB	CL(mL/min)	Vd(L)	B/P
—	—	0.04	—	—	—

### 【各パラメータの引用ページと解説】

<正確に予測が行えると考えられるデータ>

fuB: 蛋白結合率 96%(95.6-96.6%)。主にアルブミンに結合と予想される(審査報告 P36)

B/P: 本薬の<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、投与168時間後までの血漿中総放射濃度に対する血液中総放射性濃度は $0.57 \pm 0.16 \sim 0.74 \pm 0.03$ (審査報告 P36)

\*総放射能度は未変化体以外に代謝物も含まれた値になっているため、B/Pの算出はできない

CL: 静脈投与データなし。

CL/F: 日本人を対象とした40mgを反復経口投与した時のデータは $CL/F = 5.46 \pm 1.95$  (L/h) (IF p32、審査報告 p39)

Vd: 静脈投与データなし。

Vd/F: 日本人を対象とした40mgを反復経口投与した時のデータは $Vd/F = 458 \pm 166.8$  (L/h) (IF p32、審査報告 p39)

### 【特徴づけ】

Ae 不明

$fuB = 0.04 < 0.2$  binding sensitive

Vd 不明  $Vd/F = 458$  Lより、Vdは458Lより小さい。また、 $B/P > 0.5$ より、Vdはおおよそ900Lより小さいと推定できる。 $Vd \leq 20L$  or  $20L < Vd < 50L$  or  $Vd \geq 50L$

CL<sub>tot</sub>、CLR、CL<sub>H</sub> 不明 経口投与データより $CL_{tot}/F = 91$  mL/minであることから、CL<sub>tot</sub>は91 mL/minより小さい。また、 $B/P > 0.5$ より、CL<sub>tot</sub>は180 mL/minより小さいと推定出来る。EH&ER < 30%が推定される

$CL_H = fuB \cdot CL_{intH}$

$CL_R = fuB \cdot CL_{intR}$

$CL_{po} = (CL_H + CL_R)/F$

CL<sub>poH</sub>: EHに関係なく、 $CL_H = fuB \cdot CL_{intH}/F_a$

CL<sub>poR</sub>:  $ER < 0.3$   $CL_R = fuB \cdot CL_{intR}/F_a$

### 【各パラメータの決定因子】

<正確に予測される決定因子>

	Vd	Cp0	CL <sub>tot</sub> (*)	CL <sub>po</sub> (*)
総濃度	—	—	$fuB \cdot CL_{intH} + fuB \cdot CL_{intR}$	$fuB \cdot CL_{intH}/F_a + fuB \cdot CL_{intR}/F_a$
遊離形濃度	—	—	$CL_{intH} + CL_{intR}$	$CL_{intH}/F_a + CL_{intR}/F_a$

	AUC <sub>po</sub>	C <sub>psave(po)</sub>	kel (**)
総濃度	$Fa \cdot D / fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$	$(Fa \cdot D / \tau) / fuB(CL_{intH} + CL_{intR})$	$(fuB \cdot CL_{intH} + fuB \cdot CL_{intR}) / Vd$
遊離形濃度	$Fa \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$	$(Fa \cdot D / \tau) / (CL_{intH} + CL_{intR})$	$(CL_{intH} + CL_{intR}) / Vdf$

\* Ae が不明なため、肝・腎混合型として記載

\*\* Vd、Vdf についての決定因子は特定できない

### 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 24hr$  (1日1回 40mg投与時)

$$kel = (CL_{tot}/F) / (Vd/F) = 5.46 / 458 = 0.0119h^{-1}$$

$$T1/2 = 0.693 / 0.0119 \doteq 58h \quad * \text{実測のデータと近似している}$$

$$T1/2 = 58h \text{とした場合、} \tau = n \cdot T1/2 \text{より } n \doteq 0.41 \quad \text{蓄積係数} = 1 / \{1 - (1/2)^{0.41}\} \doteq 4.0$$

### 【定常状態到達時間】

$$\text{定常状態到達時間} = (4 \sim 5) \times T1/2 = (4 \sim 5) \times 58 = \text{約 } 232 \sim 290h (\text{約 } 10 \sim 12 \text{日})$$

実データ上では、IF p27 より 20 mg、40 mg 投与後、14 日でおおむね定常状態に到達している

## 【薬物動態のグラフ】

パラメータの決定因子の変化が与える薬物濃度推移を総薬物濃度と遊離形薬物濃度に分けて作成

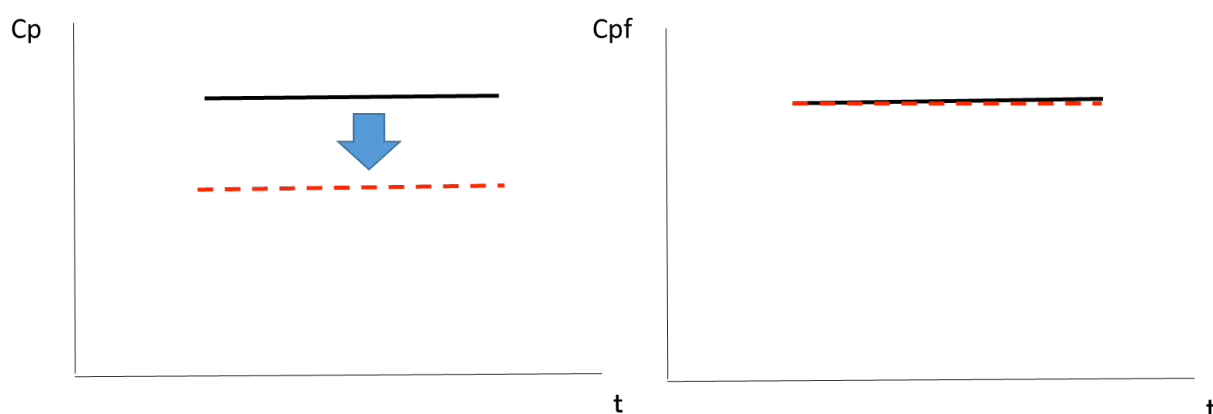
### ① $f_uB$ の上昇

	Vd	Cp0	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
総濃度	—	—	↑	↑	↓	↓	*
遊離形濃度	—	—	⇔	⇔	⇔	⇔	*

\*  $f_uB$  に対する Vd および  $V_{df}$  の変化が決定できないため、kel は予測不可とした

<経口投与繰り返し投与時>

kel が予測不可なため、Cpss、Cpssf の状態のみ図示

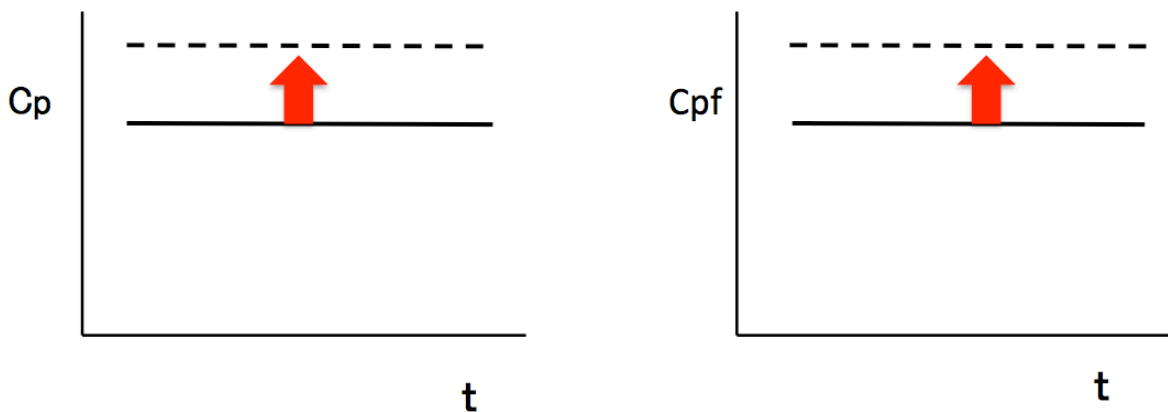


### ② $CL_{inH}$ の低下

	Vd	Cp0	CLtot	CLpo	AUCpo	Cpssave(po)	kel
総濃度	—	—	↓	↓	↑	↑	—
遊離形濃度	—	—	↓	↓	↑	↑	—

<経口投与繰り返し投与時>

kel が予測不可なため、Cpss、Cpssf の状態のみ図示



## 【審査報告書の実データと計算値との比較】

(審査報告 p.38-39)

国内単回投与試験  $t_{1/2}$  = 34.4 ± 11.9、41.6 ± 28.9、44.3 ± 17.6、39.3 ± 14.5 時間 (25, 50, 100, 150mg 群)、10mg 群ではほとんどの被験者で消失相の血漿中本薬濃度が定量下限未満で 1 例のみ算出可能であり、当該症例における  $t_{1/2}$  は 31.3 時間であった。200mg 投与群では血漿中本薬濃度推移は 3 峰性を示し、投与 72 時間後までに十分な消失相が認められなかったために、 $t_{1/2}$  は算出できなかった。

(審査報告 p.39)

日本人健康成人男性に本薬 20、40 及び 80mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復投与した時の薬物動態パラメータを表 3 に示す。

表 3：本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{trough}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg (n=9)	1	2.00 [1.00~6.00]	149.2±25.3	33.4±11.5	1,319±335	—
	14	4.00 [2.00~4.00]	257.5±88.0	154.6±59.4	4,406±1,598	75.0±32.0
40 mg (n=9)	1	2.00 [1.00~4.00]	257.3±38.7	67.2±20.3	2,638±616	—
	14	2.00 [0.50~4.00]	458.7±117.4	284.7±66.6	7,925±2,047	59.1±27.0
80 mg (n=9)	1	2.00 [2.00~4.00]	391.2±120.0	105.2±38.0	3,966±1,264	—
	14	2.00 [2.00~4.00]	857.3±180.5	502.1±136.2	14,318±3,023	51.1±25.0

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ ：中央値 [最小値～最大値]

$C_{trough}$  は血漿中トラフ濃度

## 【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態 (審査報告 p41)>

本薬 40 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復経口投与時

	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	1-fuB(%)
肝機能低下患者 Child-Pugh 中等 度	3	506.1 ± 140.0	8431 ± 2538	287 ± 204.8	97.3 ± 2.11
健常人 年齢をあわせ	3	492.8 ± 125.0	9181 ± 2382	118 ± 17.5	98.2 ± 0.50

肝機能低下患者での  $t_{1/2}$  は約 288 時間で 14 日間反復投与したときの定常状態への到達率は 0.62 であった。一方、健常人は到達率が 0.86 と予測され、このことから 14 日目の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24}$  を用いて薬物動態を比較する事は適切でないと考えられる。 $t_{1/2}$  が長い薬剤であるため、定常状態での平均血中濃度は  $C_{max}$  と  $C_{trough}$  の平均に近似可能と考える。その場合、 $AUC_{0-24}$  を推測すると定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は肝機能低下患者では健康成人のおおむね 3 倍と推定される。(審査報告 p44)

\* 審査報告の予測より肝機能低下患者の健常人に対する  $AUC_{0-24}$  は約 3 倍、またタンパク結合率の変化より fuB が 1.5 倍へ上昇とした場合の遊離形の  $AUC_{0-24}$  は 4.5 倍へ上昇することが予想される

遊離形濃度の変化が総濃度の変化より大きく変化することが予測されるため、肝機能低下患者への投与には注意が必要

と考えられる。また、特徴付けからの薬物動態変化の検討と、実データの変化において矛盾しない結果となっている。

<腎機能低下患者における薬物動態(審査報告 p41)>

本薬 40 mgを空腹時単回経口投与時

	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	1-fuB(%)
腎機能低下患者 CLcr<30ml/min	3.5	207±83.1	9224±4508	116±45.1	97.2±1.7
健常人 年齢をあわせ	2.5	242±43.8	10834±3709	94.8±46.5	97.7±1.6

\*腎機能低下時において、どのデータにも大きな変化が生じていない。

上記のデータを参考とすると、腎機能低下時には AUC<sub>0-24</sub> は 0.85 倍、遊離形分率が 1.2 倍への変化となる。この場合、CL<sub>intH</sub> はほとんど変化していないことが予測される。このことから、上記データの腎機能低下時の血中濃度変化はタンパク結合率の変化によって生じていることが考えられ、血中総濃度の低下が生じて、血中遊離形濃度は変化しない可能性があることに注意が必要である。

<その他報告されている動態変化>

高齢者および、非高齢者における単回投与試験(日本人)

	n(人)	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)
高齢者 67-82 歳	9	2.0	170±47.7	5469±2991
健常非高齢者 20-33 歳	9	2.0	172±30.3	4411±2272
幾何平均			0.965(0.75-1.22)	1.23(0.72-2.0982)

\*高齢者なので fuB 上昇、CL<sub>intH</sub>、CL<sub>intR</sub> の低下が同時に起こっている場合、AUC<sub>0-t</sub> は 1.23 倍以上の上昇の可能性が考えられる

薬物相互作用

対象薬	対象	n(人)	本薬(mg)	Cmax 幾何平均 (対象薬の変化)	AUC <sub>0-∞</sub> 幾何平均 (対象薬の変化)
ミダゾラム 10 mg/day	健康外人	16	80	1.61(1.32-1.96)	2.41(2.13-2.73)
アトルバスタチン 40 mg/day	健康外人	16	40	1.53(1.34-1.75)	1.54(1.37-1.72)
ジゴキシン 0.4 mg/day	健康外人	24	40	1.33(1.16-1.52)	1.21(1.11-1.31)
ケトコナゾール 400 mg/day	健康外人	18	40	0.99(0.86-1.14) *本薬の変化	1.87(0.41-3.33) *本薬の変化

喫煙

対象薬	対象	n(人)	Cmax 幾何平均	AUC <sub>0-∞</sub> 幾何平均
肝機能低下者	中等度低下外人	7	0.72(0.49-1.06)	0.64(0.41-0.99)
健康成人	健康外人	7	0.79(0.54-1.17)	0.58(0.38-0.91)

【その他】

用量依存性

C<sub>max</sub>: 50 mgより高用量では頭打ちとなる非線形性の性質

AUC<sub>po</sub>: 25～200 mgの範囲で線形性

\* 50 mg以上では溶解速度が遅くなっている可能性。但し AUC までには影響を与えていない。

文献評価シート

論文名 : Clinical Efficacy of Istradefylline(KW-6002) in Parkinson's Disease: A Randomized,Controlled Study

Yoshikuni Mizuno, et al. Movement Disorders Vol. 25, No. 10, 2010, pp. 1437-1443

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 研究目的を述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438 日本人の高度 PD に対して istradefylline が L-dopa の補助療法になるか検証
2. 主要(副次的)評価項目(primary endpoint, secondary endpoints)について明瞭に述べているか  定義が明確にされているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1438 Primary endpoint ON/OFF 日誌 (Hauser et al が考案) から計算された OFF 時間の変化  Secondary 日中の覚醒時の OFF 時間 UPDRS Part I ~III の合計点とそれぞれの点数 CGI-I 安全性変化 : TEAE ( treatment emergent adverse event) 有害事象 症状、体重、バイタルサイン、検査値、ECG、その他のデータとベースラインからの変化
3. 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか  年齢、性別、体重、人種、罹患期間、疾患重症度、危険因子の保有状況、予後に関する情報。特に重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.1438 Table1 Hoehn&Yahr 重症度分類ステージ 2-4 の患者群
4. 臨床的に意味のある(研究結果の)最低限の差異や変化値を具体的に述べているか(最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定しているか)	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	記載なし
5. 目標症例数とその根拠が記載されているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	過去の試験と同程度の患者群が組み込まれている。
6. 治療やプロトコールについて十分説明しているか  用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438 2 週間の観察期の後、12 週間の二重盲検期に本薬 20 及び 40 mg 又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。 レボドパ/DCI 合剤及び他の抗パーキンソン病薬については、関連が強く疑われる有害事象が発現しない限りは、治験期間中に用法・用量の変更及び新たな薬剤の追加は行わないこととされた。
7. 組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)について述べているか  除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438 Study design 組み入れ 同意の得られた 20 歳以上の患者で下記に該当する患者 ・観察期終了日の 4 週間以上前からレボドパ/DCI 製剤を 1 日 3 回以上、かつ 300mg 以上内服している 全ての併用されている抗パーキンソン薬の処方が安定している ・観察期終了前の症状日誌で 1 日平均オフ時間が 2 時間以上である。

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期終了時に改定版 Hoehn&amp;Yahr 重症度分類がオフ状態でステージ 2-4 除外基準</li> <li>・ランダム化 6 か月前にパーキンソン病の経頭蓋磁気刺激(TMS) 施行歴あり</li> <li>・認知症</li> <li>・MMSE25 未満</li> <li>・妊婦</li> </ul>
8、ブラインド（患者、介入者、評価者、データ解析者）の方法等について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438 ダブルブラインド データ解析者や介入の有無などについてのブライドは不明
9、研究基金と、基金提供者との関係について述べているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1442 Acknowledgments 協和発酵キリン 具体的な基金提供については記載なし
<b>方法</b>		
10、データの収集及び測定方法について述べているか  測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一化など適切か、又標準化されたものか データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で 均一か 後ろ向き試験・・・データの収集源（電子カルテ、各種データベース）は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438-1439 Outcome Variable（統計変数） Hauser 日誌による Off 時間の記載（午前 6 時から 30 分毎 5 段階で評価、組み入れ時に日誌訓練を実施） 日誌、UPDRS Parts I~IV、体重、バイタルサイン、臨床検査値、Hoehn&Yahr 重症度分類（受診時） CGI-I、ECG（治療期間中 4 週間ごと） 具体的な測定方法、標準化について記なし
11、比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べているか  指標例)死亡率：粗死亡率 or 年齢調整死亡率、平均値 or 中央値。腎機能：体重補正後の腎機能か？ 利用される指標は広く一般的に使用される指標導出方法(統計的手段)か？	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1438 Outcome Variable Off 時間の変化は Hauser の日誌より算出
12、 $\alpha$ 値を特定しているか：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	文章中には記載なし Table 1-3 にあり Table 2, 3 より $\alpha = 0.025$ Table 1 は $P < 0.15$ であり、基準としての確なのか疑問
13、統計的検出率 (power) について述べているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	なし
14、各比較で用いられる統計を述べている。また、Primary endpoint に用いられている統計は適切に選択されているか。  統計解析が行われる比較項目の尺度、正規性、データの関連（間隔、順序、分類尺度） それぞれのデータに使用される検定が適切に選択されているか、説明されているか（マンホイットニー検定、ウィルコクソン符号付順位和検定）。多変量検定も同様(重回帰分析、ロジスティック回帰分析、cox 比例ハザード分析)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1439 頁左 主要評価項目 OFF 時間の比較 分散分析：analysis of covariance (ANCOVA) model 多重検定：Williams' test 2 群比較 副次評価項目；主要評価と同様 CGI-I；Wilcoxon two-sample test 安全性；FAS
<b>結果</b>		
15、研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1439 頁～ 主要評価項目 TABLE 2. 1 日平均オフ時間（時間）の変化 副次評価項目 TABLE 3. ON 時の UPDRS part III 合計スコア
16、主要評価項目「全て」について、絶対的（望ましいなら相対的）変化や差異などとして結果を報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目は OFF 時間の変化のみ
17、信頼区間の上限値と下限値を報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1-3.
18、解析で得られる P 値全てを報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1-3.



19, 平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も報告しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1-3. ノンパラメトリックのデータについて最上値と最小値の記述なし
20, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）についてその理由と人数を述べているか  転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1439 頁 Fig 1 (スクリーニング時) 同意撤回 13 例、組み入れ基準 30 例、除外基準 21 例 理由の記載が少しわかりにくい (無作為化後) ・プラセボ群 有害事象 2 例、同意撤回 7 例、介入者判断 1 例 ・20mg 群 有害事象 7 例、同意撤回 3 例、介入者判断 3 例 ・40mg 群 有害事象 8 例、ノンコンプライアンス 1 例、同意撤回 4 例 介入者判断の内容が不明
21, 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）の人数は結果に影響を与えていないか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	12 週間という短期間で 10%前後
22, 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告しているか  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1441 頁 Table 4. 3%以上で報告。問題のない範囲と思われる。TEAE であることに注意
<b>ディスカッション/結論</b>		
23, 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的に有意差あり（なし）が、実臨床的な差としても有用（無用）であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	1442 頁 OFF 時間の差自体が臨床的にどのような意味を持つかについての議論がない。有意差について述べているのみ
24, 結果の一般化についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y, <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	北米の調査とデータを比較しているが、患者閉経などについて評価なし ただし、組み入れられた患者群が PD としてどの重症度であり、今回の治療がどの範囲まで適応になるのか具体的なまとめがない 欧米との試験については患者背景がそろっているのかの疑問も記載がなかった。
25, 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
26 結論は目的と合致しているか。また、研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Off 時間について短縮していることを結論としている。 L-dopa の補助薬として結論づけられるか不明

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

#### < 海外の臨床試験との比較 >

##### 主要評価項目

イストラテプリンによる Ldopa/decarboxylase 服用中の PD 患者の OFF 時間の減少(日本人での評価)

	Lsmean	LSmean(vs プラセボ)	p
プラセボ	-0.66	—	—
20mg/日	-1.31	-0.65	<0.013
40mg/日	-1.58	-0.92	<0.001
有意差あり			

副次評価項目 UPDRS パートⅢ/Full Analysis Set Williams'test

	Lsmean	LSmean(vs プラセボ)	p
プラセボ	-3.7		
20mg/日	-5.7	-2.0	0.006
40mg/日	-5.7	-2.0	0.006

有意差あり

他にも改善の兆候が見られたが、有意差なし

ジスキネジアを伴う ON タイムは終了時プラセボ-0.99 時間/日 20mg+0.14 時間/日 40mg+0.32 時間/日  
→プラセボに対して顕著な差無し

トラブルのあるジスキネジアを伴う ON タイム プラセボ: -0.10 時間 20mg: +0.07 時間 40mg: +0.25 時  
→20mg 有意差なし 40mg 有意差あり

<臨床試験の限界点>

患者背景

- ・ 今回の臨床試験の組み入れ基準に肝機能、腎機能低下患者に対する制限はなかった。どの程度組み込まれているのか、また、その患者群に対する安全性に対する評価などが行われず不明
- ・ PD ステージ 1 と 5 が除外されている
- ・ 認知症ある、MMSE25 未満については除外されている

評価項目

- ・ Off 時間の日誌への評価は主観的評価のみであり、評価の正確性に問題はないのか
- ・ 30 分ごとの区切りによる評価であり、それより短い時間の Off について評価は正確に行われているのか
- ・ 試験薬の導入期間などなし。
- ・ Off 時間の改善は試験薬がプラセボと比較して 2 週間以内に急激に改善を認めている。その後の改善は認めていない。治療薬はいつまで服用を継続するべきか不明
- ・ 海外の臨床試験は Primary endpoint の評価は ITT だが、日本の試験は FAS 解析となっている。海外の試験は用量によって効果のみとめないなど、日本のものと結果が異なっているものがあり、結果の解釈に注意が必要

結果

- ・ 統計的には有意差が出ているが、臨床的に 1 時間程度の改善がどこまで意味があるのか
- ・ 20mg と 40mg の用量の違いによる効果の差は明確ではなく、使い分けについて不明

# 審議結果報告書評価シート

医薬品名： ノウリアスト錠 20mg (H25.3.15)

## <承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を不適切としている点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「申請者の見解に対して機構は言及していないが疑問が残る点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

内容は要点だけを簡潔に記載する。

### 1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目)

ページ	項目	申請者	機構	意見
68、70	投与対象となる患者層	レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を有するパーキンソン病患者	レボドパ含有製剤を服用中でウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者	運動合併症改善を全面に出しているが、副次評価でしかない。メインはレボドパ併用のウェアリングオフ時間の減少。
68、69、70	臨床的位置づけについて	セレギニンやゾニサミドより優先的に使用されるべき(オフ時間の減少を証明されている)	優先的に本薬を使用するという位置付けにはならない	オフ時間のみに論点を切り替えて有用性を示そうとしている。他薬はオフ症状の軽減、運動症状を示している。臨床試験は、オフ時間治療薬を併用した状態での試験であり、優先的な位置づけにならない。
69、73、74	臨床試験成績の臨床的意義について	1日平均%オフ時間の減少値はエンタカポンより本薬で低い結果、運動能力の改善効果もある。	抗パーキンソン病薬はそれぞれの有効性、安全性プロファイル、患者の状態等を踏まえて適切な薬剤が選択されるべき。	オン時の運動能力改善効果は副次評価であり、この結果のみではエンタカポンより優先的に使用するとは主張できない。
69、74	投与方法	1日1回の投与で頻回に投与しないので、新たな有用性がある	レボドパ製剤と同タイミングで頻回投与することに比べての有用性を示すデータはなく、有用性を提供し得るとま	レボドパと併用のため、服用回数が減る利点が少ないと思われる。 1日2回等の他の投与

			では言えない	方法で実施している試験もなく比較できない。
69	安全性について	非ドパミン系のためドパミン系の副作用が問題となっている患者に安全に使用できる。	レボドパ単独、または他の抗パーキンソン病薬1剤以上併用された状況でも使用可能な薬剤と考える。	レボドパと併用したうえで、オフ時間の減少効果を見た試験である。ことからドパミン系の副作用が問題となる患者に安全に使用できるとは言えない。
72、73、74	臨床試験成績の臨床的意義について	本薬の効果を過大に見積もっていた、30分刻みの日誌なので意義はある	国内第Ⅲ相試験の想定していた「1時間」も踏まえて、意義とは	・30分単位での評価のため、0.74時間は最低30分のオフ時間の減少しか担保できず、プラセボとの臨床的有効性はないのではないか。 ・他剤で困難な患者に対してなら0.74時間でも臨床的有用性はあるのではないか

## 2. 有効性

ページ	項目	申請者	機構	意見
70、71、72	試験間の結果の相違について	症状日誌の評価数、内因性及び外因性民族的要因から特定できず。大きな違いは各評価時点で使用される症状日誌の評価数である。	国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験と海外2試験で異なる結果の理由は？ データ収集の精度を上げ、施設間差を受けにくい実施体制であり海外試験に比べ、オフ時間の減少効果がより正確に評価できた可能性がある。	日誌の評価日数を7日にすることで精度を上げて試験を組んだ。 試験の違いによって結果が異なることは情報提供する必要がある。 有意差がみられる国内試験の患者数の設定基準が、評価方法が異なる海外の試験の結果を引用したものであることは問題なのではないか。
74、75	運動機能改	国内第Ⅲ相試験で	40mgは優越性が示さ	主要評価項目ではな

	善効果	UPDRS partⅢ合計スコアの減少が認められた	れているが 20mg は示されていない	い。 副次評価項目の優越性がでたことで判断している。 UPDRSpartⅢの改善が何点以上で臨床的有用性があるのかは不明。審査時議論されるべきであった。
61, 81	長期試験の結果について	特に述べていない。	20 mg 維持例と 40 mg への増量例では、非盲検下であることや患者背景の違いにより適切な比較ができるとは言い難い	長期投与試験であり、非盲検下であるため、有効性を評価する試験ではない。患者背景が異なることが予想され、比較することは適切ではないと。

### 3. 安全性

ページ	項目	申請者	機構	意見
75, 76	ジスキネジーについて	最も多く発現した有害事象であったが、多くは軽症で高度はいなかった	軽度又は中等度で、中止後に回復しているの で許容可能なリスク	患者、家族としては気になるため、軽度中等度ならよいのか 臨床試験では多くの場合は軽度の症状であるが、発現リスクが高い患者群に注意して使用する必要がる。
75, 76	ジスキネジーについて	エンタカポン併用ありの場合のジスキネジーは軽度であり、安全性の懸念が顕著に増加することはない。 ジスキネジーがある場合には本薬投与により発現しやすく、エンタカポン併用患者と同様に発現頻度が上昇の可能性。添付文書に注意喚起。	パーキンソン病患者を対象としたジスキネジーの重症度は軽度、中等度で許容可能なリスクと考える。 ジスキネジー合併患者、エンタカポン併用患者に対して添付文書に注意喚起が必要。	添付文書に注意喚起として記載するほかに、資材等で適切に情報提供する必要がある。 エンタカポン併用時、肝機能障害時は頻度が上がる可能性がある。 動物実験、作用機序からはジスキネジーが少ないことが示唆されていたが、副作用の出現は認められて

				いる。
76、77	精神障害(幻覚・幻視)について	使用上の注意の「重大な副作用」に記載し、注意喚起	特有のものではない 使用上の注意の「重大な副作用」に記載し、注意喚起は妥当	40mg 群でやや多い。 肝機能障害時に注意が必要
78、79	肝機能障害患者における投与について	中等度の肝機能障害患者は、1日1回20mg 重度の肝機能障害患者は禁忌	申請者の対応は妥当	肝機能低下時に減量するまでして継続していく必要はない。 遊離型濃度の変化が総濃度の変化より大きく変化することが予測されるため、肝機能低下患者への投与には注意が必要。 中等度の肝機能障害という基準が明確ではなく、実臨床で患者選択の際に問題となるのではないか。

#### 4. その他

ページ	項目	申請者	機構	意見
80、81、82、83	用法・用量について	40mg 投与対象患者について「改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が2.5度以上」の案を提示	部分集団解析の結果のみでの判断であり、明確な根拠が示されたとはいえない	40mg の位置付けがよくわからない
90	運動機能改善について		運動機能の改善効果であることを理解した上で本薬の増量を検討する必要がある旨注意喚起した上であれば、40mg を臨床現場に提供する意義はある	臨床試験のサブ解析の結果であり、解釈に注意が必要。投与意義はあるのか。適切に情報提供される必要がある。

## 企業パンフレットについての検討

NRT0003CFA13E (2013年5月印刷)「ノウリアスト錠 20mg」パンフレットについて検討した。

検討の前に、製薬協が制定している「医療用医薬品プロモーションコード」について紹介し、その中で記載されている指示事項に基づきパンフレットの記載内容が科学的根拠に基づく正確、公平かつ客観的なものとなっているか、また、審議結果報告書での機構の見解、指示事項が反映された情報提供となっているか着目することとした。

また、パンフレットの内容である国内第Ⅲ相臨床試験の原著論文 (Mov Disord. 2013 Jul;28(8):1138-41) も参考資料とした。

### 表紙

「新しい作用機序で、wearing-off の治療を変えて行こう」

「世界初のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬がパーキンソン病の wearing-off 治療への可能性をひらく」

### 記載内容に対する意見

最後に記載

### 2 ページ

「ノウリアストの特徴」5項目が記載されている。うち、4項目は IF (P.1)「2. 製品の治療学的・製剤学的特性」とほぼ同じ記載。「40mg でオン時における運動能力(UPDRS partⅢ)を改善させます\*\*」が追加記載されている。

### 記載内容に対する意見

- ・ 臨床的な治療効果については抽象的な表現
- ・ 効果の記載について、各臨床試験の主要評価項目の結果なのか、1つの臨床試験での主要評価項目と副次評価項目の結果なのか、このような記載ではよく分からない。
- ・ 「パーキンソン病治療薬\*」と記述しつつ、注釈(\*)でウェアリングオフ現象の改善が効能・効果であると記載⇒申請時効能・効果を「レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発するパーキンソン病」としていたから、ウェアリングオフ現象改善効果よりパーキンソン病治療薬であることを主張しているようにも読み取れる。
- ・ 「1日平均オフ時間を減少させます」⇒プラセボに比べ何時間減少、用量は何 mg でなどは記載がない。
- ・ 注釈(\*\*)で 40mg では、20mg を上回るオフ時間の短縮効果は認められないと記載するのであれば、20mg でオフ時間を減少させますと記載したほうが分かりやすいのではないかな？
- ・ 「1日1回投与での症状改善を示します」⇒審議結果報告書(P.74)では「本薬の投与が1日1回であることにより利便性があるとの申請者の主張については、1日1回の服用がレボドパ含有製剤と同じタイミングで頻回に投与するよりも有用であることを示すデータはなく、」と臨床試験で1日1回投与しか実施されていないからの結果であり、基となる根拠が不明ではないかな？
- ・ 主な副作用として、ジスキネジー(16.9%)は発現率が比較的高いようにも考えられるが、他の副作用と並列連記されているだけで特段の記述はなかった。なお、審議結果報告書(P.76)では機構は「非ドパミン系薬剤である本薬投与時においても、ジスキネジーの発現は注意すべきリスクと考える」と記載されている。

### 3 ページ

「ノウリアストはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体に拮抗することにより、パーキンソン病の運動症状を改善します。」

ノウリアストの作用機序のイラスト、薬理作用の説明がされている。

### 記載内容に対する意見：

- ・ 作用機序の説明で、ヒトにおける試験での結果ではない。
- ・ 薬剤の特性の優先順位内容として1番最初に記載すべき内容なのか？
- ・ 新しい作用機序というキャッチコピーは医師向けに、作用機序の説明図は薬剤師向けに取り込もうとして作られているように見える。薬剤の評価が優先すべきなのか？
- ・ 薬の効果を薬理作用で解釈してしまいがちな、薬理作用を重要視する傾向がある薬剤師向けの情報ではないか？
- ・ イラストのみの薬理作用の記述から「運動症状を改善します」とまで言えないのではないのか？
- ・ アデノシンのパーキンソン病への影響については動物試験レベルではないのか？
- ・ イラストにアデノシンとドパミンがパーキンソン病に関係するように記載しながら、注釈(\*)に「この図はドパミンとアデノシンの作用を模式的に示したものであり、作用強度を示すものではありません」と補足している。アデノシンの関連についてはまだ分かっていないのではないのか？

#### 4 ページ

「1日平均オフ時間の変化」「1日平均オフ時間の変化の推移」(国内第Ⅲ相試験の主要評価項目)のグラフ  
記載内容に対する意見

- ・ 上のグラフ：変化値を見ているのに棒グラフで記載、SDバーがない。
- ・ 上のグラフと下のグラフの最終評価時は同じ結果を繰り返している。
- ・ 下のグラフについて、グラフの変化が下に下降するほど薬の効果が高いということらしいが、一目でどうなっているのが良いのかわからない。(6ページのグラフも同様)
- ・ オフ時間の評価は症状日誌による0.5時間間隔の評価であるのに、上のグラフのオフ時間の縦軸はなぜか0.2時間刻み。⇒上のグラフは誇大表現の傾向があるのではないのか。
- ・ 臨床試験の「対象」「方法」「安全性」の簡単な記載はあるが主要評価項目が何かの記載や結果もグラフと数値と「1日平均オフ時間を減少します」の記載しかなく、説明不足ではないか？
- ・ \*が付いているのでプラセボより有意差はあったと判断される。
- ・ 20mgと40mgの用量の違いによるオフ時間の変化については触れていない。

#### 5 ページ

「オン時のUPDRS partⅢスコアの変化」「ジスキネジアの状態別の1日平均オン時間の変化」  
 (国内第Ⅲ相試験の副次評価項目のうちの2項目)

記載内容に対する意見

- ・ グラフの結果が主要評価項目か副次評価項目かの記載がない
- ・ 臨床試験ではこの2項目以外に様々な評価項目の有意差検定をしているが、それらの項目については特に記載もない。なぜこの2項目なのか、不明。
- ・ UPDRS partⅢスコアの変化は20mg群ではプラセボ群との比較で有意差が出ていないが、「40mgでオン時における運動能力を改善します」のみの記載。
- ・ スコアの3～4点の改善が患者にどれだけの影響を与えるのか？どの評価のスコアの点数が改善したのかよく分からない。
- ・ 棒グラフは不適切。SDバーの記載ない
- ・ 苦痛を感じる、感じないジスキネジアは患者の主観で選択されていないか？
- ・ 「(その他の作用)苦痛を感じるジスキネジアのないオン時間を増加します」と参考のグラフ「ジスキネジアなしのオン時間」が意図するのは、20mgでオン時における運動能力の改善を統計的な差で示せなかったの



で別の副次評価項目で有意差のあった「苦痛を感じるジスキネジアなしのオン時間」の結果から 40mg だけでなく 20mg も改善傾向にあることを暗に言いたいのではないか？

- ・ 国内第Ⅲ相試験の論文のイントロダクションに「動物試験においてイストラデフィリンはレボドパ併用時にレボドパによるジスキネジアを悪化させることなく運動能力を改善した」という記載があるのでヒトでの評価を見たかったのではないか？

## 6 ページ

「52 週にわたり、著明な効果の減弱はみられませんでした。」（長期投与試験）

「1 日平均オフ時間の変化の推移」のグラフ（上）

「用量別の有効性（4 週に比べ 8 週で改善した患者の場合）」1 日平均オフ時間と CGI-I のグラフ（下）

### 記載内容に対する意見

- ・ オープン試験である。有効性の評価ができるのか？長期試験は安全性を見るものではないのか？
- ・ 上のグラフから 52 週に渡って、有効性があるように見えない。
- ・ オフ時間は患者日誌より、CGI-I は医師の評価であり、オープン試験では客観的に評価できないと考える。
- ・ プラセボ群のみ、実薬へ切り替わった 2 週間目のオフ時間の改善が見られている。
- ・ 下のグラフは実薬へ切り替え後 4 週目と 8 週目における用量別の改善した患者割合であるが、移行後 4 週目は 40mg への増量可能時期であり、効果不十分な患者が 40mg 群へ増量した 4 週後の患者および医師の効果満足度が反映された結果ではないか？上のグラフの参考として載せることで用量別の有効性が長期試験で示されたような錯覚を与える可能性があり不適切ではないか。
- ・ 20 mg から 40 mg への増量効果を示した図は両群の患者背景が偏っている可能性が高く、比較を行うことは問題ではないか。

## 表紙

- ・ 「新しい作用機序で、wearing-off の治療を変えて行こう」
- ・ 「世界初のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬がパーキンソン病の wearing-off 治療への可能性をひらく」

### 記載内容に対する意見

- ・ 表紙全面に新規の作用機序であることだけがアピールされている。
- ・ 新しい作用機序による寄与が実際の臨床でどのような効果として新たに示されるのかのデータは、臨床試験の中では示されていないのではないか。
- ・ 表紙に代表されるような薬理作用を利用した臨床効果を期待させる記載は「医療用医薬品プロモーションコード」の「(2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。」の誇大な表現、誤解を招く表現に該当するのではないかと指摘もあった。