

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成 [一部 2018（2019 年更新版）に準拠]

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗薬  
イストラデフィリン錠  
**ノウリアスト<sup>®</sup>錠 20mg**  
NOURIAST<sup>®</sup> Tablets 20mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中にイストラデフィリン 20mg 含有
一般名	和名：イストラデフィリン 洋名：Istradefylline
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2013 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日：2013 年 5 月 24 日 発売年月日：2013 年 5 月 30 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書（第 1 版）の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	2.用法及び用量…………… 10
1.開発の経緯…………… 1	3.臨床成績…………… 11
2.製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1.販売名…………… 3	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
2.一般名…………… 3	2.薬理作用…………… 24
3.構造式又は示性式…………… 3	
4.分子式及び分子量…………… 3	VII. 薬物動態に関する項目
5.化学名（命名法）…………… 3	1.血中濃度の推移・測定法…………… 28
6.慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4	2.薬物速度論的パラメータ…………… 34
7.CAS登録番号…………… 4	3.吸収…………… 35
III. 有効成分に関する項目	4.分布…………… 35
1.物理化学的性質…………… 5	5.代謝…………… 38
2.有効成分の各種条件下における安定性…………… 5	6.排泄…………… 39
3.有効成分の確認試験法…………… 6	7.トランスポーターに関する情報…………… 39
4.有効成分の定量法…………… 6	8.透析等による除去率…………… 40
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1.剤形…………… 7	1.警告内容とその理由…………… 41
2.製剤の組成…………… 7	2.禁忌内容とその理由…………… 41
3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8	3.効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 41
4.製剤の各種条件下における安定性…………… 8	4.用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 41
5.調製法及び溶解後の安定性…………… 8	5.重要な基本的注意とその理由…………… 41
6.他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 8	6.特定の背景を有する患者に関する注意…………… 42
7.溶出性…………… 8	7.相互作用…………… 44
8.生物学的試験法…………… 9	8.副作用…………… 47
9.製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9	9.臨床検査結果に及ぼす影響…………… 58
10.製剤中の有効成分の定量法…………… 9	10.過量投与…………… 58
11.力価…………… 9	11.適用上の注意…………… 58
12.混入する可能性のある夾雑物…………… 9	12.その他の注意…………… 59
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9	
14.その他…………… 9	IX. 非臨床試験に関する項目
V. 治療に関する項目	1.薬理試験…………… 61
1.効能又は効果…………… 10	2.毒性試験…………… 63

## X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	68
2.有効期間又は使用期限	68
3.貯法・保存条件	68
4.薬剤取扱い上の注意点	68
5.承認条件等	68
6.包装	68
7.容器の材質	68
8.同一成分・同効薬	69
9.国際誕生年月日	69
10.製造販売承認年月日及び承認番号	69
11.薬価基準収載年月日	69
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその内容	69
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	69
14.再審査期間	69
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	69
16.各種コード	69
17.保険給付上の注意	70

## X I. 文献

1.引用文献	71
2.その他の参考文献	73

## X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	74
2.海外における臨床支援情報	75

## X III. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	79
2.その他の関連資料	79

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

ノウリアスト（一般名：イストラデフィリン；以下本剤）は、新規作用機序をもつパーキンソン病治療薬として協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）で創製され、世界で初めて開発されたアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬である。

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は、大脳基底核回路内の線条体-淡蒼球経路（間接経路）に特異的に発現している<sup>1,2)</sup>。アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の活性化は、この間接経路に過剰興奮をもたらし、大脳基底核経路を通じて運動を抑制的に調節する。パーキンソン病では、ドパミン入力の欠如により間接経路は過剰興奮を示し、大脳基底核経路を通じて運動障害がもたらされることが知られており<sup>3~5)</sup>、このことから、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の遮断がパーキンソン病の運動機能異常を改善する可能性が示唆されてきた<sup>6,7)</sup>。

パーキンソン病治療ではドパミン補充療法が中心となるが、長期治療によって生じる運動合併症の問題が伴う。中でもウェアリングオフは、症状の変動が繰り返されることから、パーキンソン病患者の日常生活に支障をきたす深刻な問題となっている<sup>8)</sup>。

ウェアリングオフの治療では、レボドパ製剤又はドパミンアゴニストによる治療の最適化を行った上で、十分な改善がみられない場合にはドパミン刺激を補助する薬剤の追加が行われるが、それでも問題は十分には解決されていない。このような背景から、様々な薬剤との組み合わせの中で使用しても、効果を発現し、安全性の問題が大きくなならない、従来のドパミン系とは異なる新規の作用メカニズムの治療薬が求められてきた。

本剤は、ドパミン受容体やドパミン代謝酵素に対して作用しない。したがって、これらに作用点をもつ従来の抗パーキンソン病薬とは異なり、非ドパミン系に分類される。そのため、レボドパ含有製剤による治療と組み合わせることで相加的な効果を示し、また、ドパミン系の薬物療法で問題が生じた場合にも、この非ドパミン系の機序により効果を示すことで、本剤はパーキンソン病治療の選択肢を広げる事が期待される。

本剤は、1996年より臨床開発が開始され、「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」を効能又は効果として、世界に先駆けて本邦にて2013年3月に承認を取得した。

また、2019年8月には、「ウェアリングオフ現象を有する成人パーキンソン病患者におけるレボドパ/カルビドパとの併用療法」を適応症\*として、米国食品医薬品局（FDA）より新薬承認を取得しました（米国販売名：NOURIANZ<sup>®</sup>）。

\*NOURIANZ is an adenosine receptor antagonist indicated as adjunctive treatment to levodopa/carbidopa in adult patients with Parkinson's disease (PD) experiencing “off” episodes.

(FDA LABELING “NOURIANZ<sup>®</sup> (istradefylline) tablets, for oral use” INDICATIONS AND USAGE の項参照)

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフ現象を有するパーキンソン病患者 に対し、1 日平均オフ時間を減少した。(「V.3.(2)臨床効果、(5)検証的試験」の項参照)
2. 非ドパミン系の作用メカニズムをもつ世界初(2019年12月現在)のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬である。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
3. 1日1回投与で症状改善効果を示す。(「V.3.(2)臨床効果、(4)探索的試験、(5)検証的試験」の項参照)

## 4. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ・ 重大な副作用  
精神障害
- ・ その他の副作用(5%以上)  
便秘(5.1%)、ジスキネジー(16.9%)

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

ノウリアスト<sup>®</sup>錠 20mg

(2) 洋名：

NOURIAST<sup>®</sup>Tablets 20mg

(3) 名称の由来：

Nourishment（滋養）と Assist（援助する）とを組み合わせ命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

イストラデフィリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

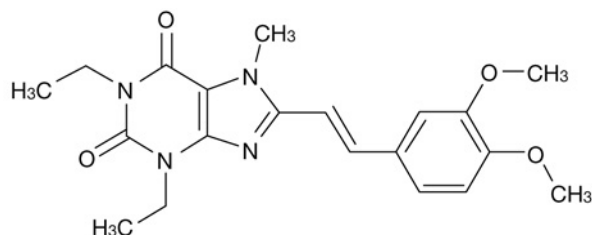
Istradefylline（JAN）

istradefylline（rINN）

(3) ステム：

-fylline：N-methylated xanthine derivatives

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：384.43

### 5. 化学名（命名法）

・ (*E*)-8-(3,4-Dimethoxystyryl)-1,3-diethyl-7-methyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione  
(IUPAC)



6.慣用名、別名、略号、記号番号

開発治験番号：KW-6002

7.CAS 登録番号

155270-99-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

淡黄緑色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

吸湿性なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：192.9℃

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_a$ ：0.78

(6) 分配係数：

$\log P'_{OCT}=3.5$

（測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7.0 緩衝液）

(7) その他の主な示性値：

pH：5.6～5.8（1mg/mL 懸濁液）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

●安定性試験結果の概要

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 <sup>a)</sup>	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋	60 箇月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン袋	1,3,6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	70℃	-	暗所	ガラスシャーレ	1,2 箇月	規格内
	湿度	25℃	90%RH	暗所	ガラスシャーレ	1,2 箇月	規格内
	光	25℃	60%RH	D65 ランプ (1000 lx)	ガラスシャーレ (曝光)	1,2 箇月 <sup>b)</sup>	2 箇月で類縁物質が増加し、規格外となった
				ガラスシャーレ (遮光)	2 箇月 <sup>b)</sup>	規格内	

-：制御せず

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、溶出性、含量等

b) 2箇月後の総照度は147万lx・h、総近紫外放射エネルギーは548W・h/m<sup>2</sup>

### 3.有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

### 4.有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	ノウリアスト錠 20mg
直径 (mm)	7.1
厚さ (mm)	3.3
重量 (g)	0.14
表面	
裏面	
側面	
色調 剤皮	黄褐色 フィルムコーティング錠
識別コード	KH131 (錠剤本体、PTP シートに表示)

#### (2) 製剤の物性：

#### (3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ノウリアスト錠 20mg
有効成分	1 錠中イストラデフィリン 20mg
添加物	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスボビドン、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

### 3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4.製剤の各種条件下における安定性

●安定性試験結果の概要

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 <sup>a)</sup>	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP	36 箇月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP	1,3,6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	ガラス瓶（開放）	0.5,1 箇月	規格内
	湿度	25℃	90%RH	暗所	ガラス瓶（開放）	1,2,3 箇月	規格内
					ガラス瓶（密栓）	3 箇月	規格内
	温湿度	40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶（開放）	1,3 箇月	規格内
					ガラス瓶（密栓）	1,3 箇月	規格内
	光	25℃	60%RH	キセノンランプ (30,000 lx)	シャーレ（曝光）	20、40 時間 <sup>b)</sup>	規格内
シャーレ（遮光）					40 時間 <sup>b)</sup>	規格内	

-：制御せず

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、溶出性、含量等

b) 40 時間後の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 225W・h/m<sup>2</sup>

### 5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 7.溶出性

パドル法

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

シス異性体、二量体

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。

#### 〔解説〕

本剤の投与対象となる患者をより明確にするため、設定した。

### 2. 用法及び用量

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 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40mg を 1 日 1 回経口投与できる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40mg を 1 日 1 回経口投与できる。ただし、40mg では、20mg を上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。

[17.1.1 参照]

7.2 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 日 1 回 20mg を上限とすること。

- ・ 中等度の肝障害のある患者[9.3.2、16.6.2 参照]
- ・ CYP3A を強く阻害する薬剤を投与中の患者[10.2、16.7.1 参照]

#### 〔解説〕

7.1 本剤を 40mg に増量することにより得られるメリットを明確にするために設定した。レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に、本剤を 12 週間投与した第Ⅲ相二重盲検試験の結果、1 日平均オフ時間は本剤 20mg 及び 40mg 投与ともにプラセボ投与と比較して短縮したが、本剤 20mg と 40mg 投与の間に短縮効果の差は認められなかった。一方、オン時の UPDRS partⅢスコア（運動能力検査）は、プラセボ投与と比較し、本剤 40mg 投与で有意な改善が認められた。

〔「V.3.(2)」、「XⅢ.備考 【参考】 UPDRS」の項参照〕

7.2 中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 カテゴリー B）のある患者及び CYP3A を強く阻害する薬剤と本剤を併用している患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、用量に留意する必要があるため設定した<sup>9,10)</sup>。

〔「Ⅷ.6.(3)」、「Ⅶ.1.(3)」、「Ⅷ.7.(2)」、「XⅢ.備考 【参考】 Child-Pugh」の項参照〕

### 3.臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

種 類	試験番号	投与被験者数	試験概要	資料区分
薬物動態試験 (国内・食事の影響)	6002-011	本剤：20	日本人健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の最終製剤による検討	評価
生物学的同等性試験 (国内・単回投与)	6002-012	本剤：30	日本人健康成人における第Ⅲ相試験で使用した10mg錠2錠と20mg錠(最終製剤)1錠を投与したときの生物学的同等性の検討	
第Ⅰ相試験 (国内・単回投与)	6002-9601	(ステップ1~6) 本剤：36 プラセボ：12  (ステップ7) 本剤：12	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第Ⅰ相試験 (国内・反復投与)	6002-9703	本剤：9 プラセボ：3	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第Ⅰ相試験 (国内・反復投与)	6002-0104	本剤：27 プラセボ：9	日本人健康成人における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第Ⅰ相試験 (海外・反復投与)	6002-US-002	本剤：40 プラセボ：10	健康成人における最大耐用量及び薬物動態の検討	参考
マスバランス試験 (海外)	6002-US-010	本剤：9	健康成人における <sup>14</sup> C-KW-6002 40mgのマスバランス試験	
薬物動態試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-003	本剤：10	レボドパカルビドパで治療下のパーキンソン病患者に対する安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
第Ⅰ相試験 (国内・高齢者)	6002-0205	本剤：18	高齢者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	評価
薬物動態試験 (海外・腎機能障害)	6002-US-015	本剤：18	腎障害患者における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
薬物動態試験 (海外・肝機能障害/喫煙者)	6002-US-016	本剤：28	中等度の肝障害患者及び健康成人(喫煙者と非喫煙者)における安全性、忍容性及び薬物動態の検討	
相互作用試験 (海外・レボドパ製剤)	6002-US-009	本剤：24	健康成人におけるレボドパ製剤との薬物相互作用の検討	
相互作用試験 (海外・ミダゾラム、 ケトコナゾール)	6002-US-008	本剤：17	健康成人における薬物相互作用の検討 第1集団：ミダゾラム (CYP3A4 基質) との薬物相互作用	
		本剤：18	第2集団：ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) との薬物相互作用	
相互作用試験 (海外・アトルバスタチン)	6002-US-020	本剤：16 プラセボ：4	健康成人におけるアトルバスタチン (CYP3A4 基質) との薬物相互作用	



種 類	試験番号	投与被験者数	試験概要	資料区分
相互作用試験 (海外・ジゴキシン)	6002-US-026	本剤：24	健康成人におけるジゴキシン（P糖蛋白基質）との薬物相互作用	評価
PET(Positron emission tomography)試験 (海外)	6002-EU06	本剤：13	PET スキャンを用いた健康成人におけるヒト脳内における KW-6002 のアドレノシン A <sub>2A</sub> 受容体占有率の検討	参考
前期第Ⅱ相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0406	本剤：59 プラセボ：30	レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	評価
後期第Ⅱ相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0608	本剤：243 プラセボ：119	レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討、臨床推奨用量の確認	
第Ⅲ相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-009	本剤：247 プラセボ：126	レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性の検証及び安全性の検討	
後期第Ⅱ相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-005	本剤：129 プラセボ：66	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	参考
後期第Ⅱ相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-006	本剤：318 プラセボ：77	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	
第Ⅲ相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-013	本剤：115 プラセボ：115	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	
第Ⅲ相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-018	本剤：454 プラセボ：151	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性、安全性及び用量反応性の検討	
第Ⅲ相試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-EU-007	本剤：159 エンタカボン：153 プラセボ：152	レボドパ/カルビドパによる治療を受け、運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	
第Ⅲ相長期投与試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-010	本剤：307	レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対する長期投与での有効性及び安全性の検討	評価
第Ⅱ/Ⅲ相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-007	本剤：496	KW-6002 の治験に参加経験のあるパーキンソン病患者（6002-US-005 及び 6002-US-006 完了患者を含む）に対する長期投与での安全性及び有効性の検討	参考

種 類	試験番号	投与被験者数	試験概要	資料区分
第Ⅲ相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-INT-001	本剤：1241	二重盲検試験（6002-US-013、6002-US-018 及び 6002-EU-007）又はオープン試験（6002-US-007）を完了したパーキンソン病患者に対する長期投与での安全性及び有効性の検討	参考
第Ⅲ相長期投与試験 (海外・パーキンソン病患者)	6002-US-025	本剤：503	オープン試験（6002-INT-001）を完了したパーキンソン病患者に対する長期投与での忍容性及び安全性の検討	
QT/QTc 試験 (海外)	6002-US-024	本剤：88 モキシフロキサシン：44 プラセボ：44	健康成人における QT/QTc の検討	評価
単剤前期第Ⅱ相試験 (国内・パーキンソン病患者)	6002-0407	本剤：73	パーキンソン病患者に対する有効性及び安全性の検討	参考

## (2) 臨床効果：

### 1. 国内第Ⅲ相試験

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者 373 例（本剤 20mg 投与群 123 例、本剤 40mg 投与群 124 例、プラセボ投与群 126 例）を対象として、本剤を 12 週間投与した第Ⅲ相二重盲検試験を実施した結果、本剤 20mg 投与群及び 40mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して主要評価項目とした 1 日平均オフ時間を短縮させた。また、本剤 40mg 投与群ではプラセボ投与群と比較して、副次評価項目としたオン時の UPDRS partⅢスコア（運動能力検査）を改善させた<sup>11)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤 20mg 投与群 36.6%（45/123 例）、本剤 40mg 投与群 38.7%（48/124 例）、プラセボ投与群 28.6%（36/126 例）であった。主な副作用は、本剤 20mg 投与群及び 40mg 投与群でそれぞれジスキネジー 12.2%（15/123 例）及び 12.1%（15/124 例）、傾眠 6.5%（8/123 例）及び 1.6%（2/124 例）、便秘 3.3%（4/123 例）及び 3.2%（4/124 例）、幻視 0.8%（1/123 例）及び 4.0%（5/124 例）であった。

[添付文書 7.1 参照]

#### 最終評価時（投与 12 週間後）における 1 日平均オフ時間の変化

単位：時間

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg 群	40mg 群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	6.31 ± 2.47	6.55 ± 2.72	5.97 ± 2.45
	最終評価時－ベースライン			
本剤投与群－ プラセボ投与群	最小二乗平均値	-0.23	-0.99	-0.96
	95%信頼区間	-0.62, 0.16	-1.38, -0.60	-1.35, -0.58
	p 値 (Williams 検定)	—	0.003 <sup>a)</sup>	0.003 <sup>a)</sup>

a) p < 0.025

最終評価時（投与 12 週間後）におけるオン時の UPDRS part III スコアの変化

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg 群	40mg 群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	21.6 ± 11.6	21.3 ± 10.8	20.7 ± 11.0
最終評価時－ベースライン	最小二乗平均値	-2.8	-3.7	-4.9
	95%信頼区間	-3.8, -1.8	-4.7, -2.8	-5.8, -3.9
本剤投与群－ プラセボ投与群	最小二乗平均値	－	-0.9	-2.0
	95%信頼区間	－	-2.3, 0.4	-3.4, -0.7
	p 値 (Williams 検定)	－	0.086 NS	0.001 <sup>a)</sup>

a)  $p < 0.025$

NS : 有意差なし

11) 社内資料：第Ⅲ相二重盲検試験（国内・パーキンソン病患者）（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.20）

## 2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における精神障害の有害事象発現割合

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象として、本剤を12週間投与した国内プラセボ対照比較試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）を実施した結果、「精神障害」（MedDRA/Jの器官別大分類）の有害事象発現割合は、本剤20mg投与群、40mg投与群、プラセボ投与群でそれぞれ5.5%（15/272例）、10.1%（28/277例）、3.6%（10/275例）であった。

### (3) 臨床薬理試験：

#### 1) 単回投与試験（6002-9601試験）<sup>12)</sup>

日本人健康成人男性に本剤10～200mgを空腹時に単回経口投与又は50mgを食後に単回経口投与した結果、副作用は散見されたものの、いずれも臨床問題となるものではなく、本剤の忍容性が確認された。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

12) 社内資料：第Ⅰ相単回投与試験（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.4）

#### 2) 反復投与試験（6002-0104試験）<sup>13)</sup>

日本人健康成人男性に本剤20、40又は80mgを1日1回14日間反復経口投与した結果、副作用は散見されたものの、いずれも臨床問題となるものではなく、本剤の当該用法及び用量における忍容性が確認された。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

13) 社内資料：反復投与時の薬物動態試験（国内・健康成人）（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6）

#### 3) QT/QTc 試験（外国人）（6002-US-024試験）<sup>14)</sup>

外国人健康成人にプラセボ、本剤40mg若しくは160mgを1日1回14日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mgを1日目及び14日目に経口投与した。その結果、本剤は心電図に影響を及ぼさず、安全性を危惧する問題は認められなかった。副作用は、本剤40mg群9.1%（4/44例）、モキシフロキサシン群4.5%（2/44

例)に認められたが、本剤 160mg 群及びプラセボ群では認められなかった。本剤 40mg 群で認められた副作用は、「頭痛」が 6.8% (3/44 例)、「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「不安」、「インフルエンザ」、「胸部不快感」、「悪寒」及び「霧視」がそれぞれ 2.3% (1/44 例)であった。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

14) 社内資料：QT/QTc 試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.30)

【承認された用法及び用量】：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 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40mg を 1 日 1 回経口投与できる。

#### (4) 探索的試験：

【国内前期第Ⅱ相試験 (6002-0406)】<sup>15)</sup>

##### 試験デザイン

プラセボ対照、二重盲検、探索的比較試験

##### 対象

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者

##### 主な登録基準

- ・ UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者
- ・ オフ状態において、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類がステージ 2~4 の患者
- ・ 1 日に 3 回以上のレボドパ/DCI 合剤を内服しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる患者

##### 主な除外基準

- ・ CYP3A4 関連薬を服用している患者
- ・ パーキンソン病に対する脳外科的手術を受けた患者

##### 試験方法

被験者を無作為に割付けた後、プラセボ、本剤 20 又は 40mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与し、有効性及び安全性を検討した (群内比較法)。

##### 主要評価項目

1 日覚醒時間に占めるオフ時間の平均割合 (1 日平均%オフ時間) の変化

##### 主な副次評価項目

- ・ UPDRS part III (オン) スコアの変化
- ・ CGI-I (Clinical global impression-improvement)

##### 症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団)

プラセボ群 30 (30) 例、本剤 20mg 群 31 (31) 例、本剤 40mg 群 28 (28) 例

##### 結果

###### ■主要評価項目

最終評価時-前観察期の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、プラセボ群で -8.10% [-14.72, -1.49]、本剤 20mg 群で -4.90% [-11.41, 1.61]、40mg 群で -7.72% [-14.57, -0.87] であり、プラセボ群及び 40mg 群では前観察期から有意に減少した (それぞれ  $p=0.017$  及び  $p=0.028$  ; ANCOVA)。

## ■主な副次評価項目

### ・UPDRS part III（オン）スコアの変化

最終評価時－前観察期の最小二乗平均値 [95% C.I.] はプラセボ群で-2.5 [-4.8, -0.2]、本剤 20mg 群で-3.9 [-6.2, -1.7]、40mg 群で-5.0 [-7.3, -2.7] であり、いずれの群でも前観察期と比較して有意に減少した（それぞれ  $p=0.030$ 、 $p<0.001$  及び  $p<0.001$  ; ANCOVA）。

### ・CGI-I

最終評価時の CGI-I が「2. Much improved」以上の割合は、プラセボ群、本剤 20mg 及び 40mg 群でそれぞれ 6.7% (2/30 例)、9.7% (3/31 例) 及び 17.9% (5/28 例) であり、本剤の用量に依存して改善割合が高くなった。

## ■安全性

副作用は、プラセボ群 43.3% (13/30 例)、本剤 20mg 群 51.6% (16/31 例)、40mg 群 50.0% (14/28 例) に認められた。

発現割合が最も高かった副作用は「ジスキネジー」でプラセボ群 3.3% (1/30 例)、本剤 20mg 群 16.1% (5/31 例)、40mg 群 17.9% (5/28 例) であった。次いで「便秘」が 3.3% (1/30 例)、3.2% (1/31 例)、7.1% (2/28 例)、「悪心」が 6.7% (2/30 例)、3.2% (1/31 例)、7.1% (2/28 例)、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 6.7% (2/30 例)、6.5% (2/31 例)、3.6% (1/28 例)、「体重減少」が 3.3% (1/30 例)、3.2% (1/31 例)、7.1% (2/28 例)、「幻覚」が 0.0%、3.2% (1/31 例)、7.1% (2/28 例) であった。重篤な副作用として、本剤 40mg 群の 1 例で「幻覚」及び「被害妄想」が認められた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

15) 社内資料：前期第Ⅱ相試験（国内・パーキンソン病患者）（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.18）

## (5) 検証的試験：

### 1) 無作為化並行用量反応試験：

【国内後期第Ⅱ相試験（6002-0608）】<sup>16, 17)</sup>

#### 試験デザイン

プラセボ対照、二重盲検、並行群間、検証的比較試験

#### 対象

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者

#### 主な登録基準

- ・UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者
- ・オフ状態において、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類がステージ 2～4 の患者
- ・本登録日前 4 週以内にレボドパ/DCI 合剤を 1 日 3 回以上、かつ 1 日 300mg 以上服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる患者

#### 主な除外基準

- ・CYP3A4 関連薬を服用している患者
- ・パーキンソン病に対する脳外科的手術を受けた患者

## 試験方法

被験者を無作為に割付けた後、プラセボ、本剤 20 又は 40mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与し、有効性及び安全性を検討した（並行群間比較法）。

## 主要評価項目

1 日覚醒時間に占める平均オフ時間（1 日平均オフ時間）の変化

## 主な副次評価項目

- ・ UPDRS part III（オン）スコアの変化
- ・ CGI-I

## 症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

プラセボ群 119（118）例、本剤 20mg 群 118（115）例、本剤 40mg 群 125（124）例

## 結果

### ■主要評価項目

1 日平均オフ時間の最終評価時と観察期の値との差の最小二乗平均値は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群の順にそれぞれ-0.66h、-1.31h 及び-1.58h であった。

最終評価時におけるプラセボ群との差（本剤群-プラセボ群）の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、本剤 20 及び 40mg 群でそれぞれ-0.65h [-1.23, -0.07] 及び -0.92h [-1.49, -0.35] であった。本剤 20mg 群及び 40mg 群とも 1 日平均オフ時間はプラセボ群に比して有意に減少した（それぞれ  $p=0.013$  及び  $p<0.001$  ; Williams 検定）。

### ■主な副次評価項目

- ・ UPDRS part III（オン）スコアの変化

最終評価時の観察期からの差の最小二乗平均値は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群でそれぞれ、-3.7、-5.7 及び-5.7 であった。最終評価時におけるプラセボ群との差の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、本剤 20mg 群、40mg 群共に-2.0 [-3.5, -0.4] であり、本剤 20 及び 40mg 群ではいずれもプラセボ群に比して有意に改善することが示された。（両群とも  $p=0.006$  ; Williams 検定）。

- ・ CGI-I

最終評価時における CGI-I が「Much improved」以上の割合は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群の順にそれぞれ 14.4%（17/118 例）、20.9%（24/115 例）及び 23.4%（29/124 例）、「Minimally improved」以上の割合はそれぞれ 46.6%（55/118 例）、56.5%（65/115 例）及び 56.5%（70/124 例）であった。

### ■安全性

副作用はプラセボ群 33.6%（40/119 例）、本剤 20mg 群 36.4%（43/118 例）、40mg 群 36.0%（45/125 例）に認められた。

発現割合が最も高かった副作用は「ジスキネジー」で、プラセボ群 2.5%（3/119 例）、本剤 20mg 群 8.5%（10/118 例）、40mg 群 6.4%（8/125 例）であった。また、プラセボ群で発現がなく、本剤 40mg 群でのみ 3%以上の発現割合であった副作用は「尿中蛋白陽性」及び「幻覚」であった。「尿中蛋白陽性」は 20mg 群 0.8%（1/118 例）、40mg 群 4.8%（6/125 例）、「幻覚」は 20mg 群 1.7%（2/118 例）、40mg 群 3.2%（4/125 例）であった。本剤群で認められた重篤な副作用は、

20mg 群で「胃潰瘍」が 1 例、40mg 群で「咳嗽」、「高血圧」、「うつ病」及び「被害妄想」が各 1 例であった（「うつ病」及び「被害妄想」は同一症例で発現）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

16) Mizuno Y, et al. : Mov Disord. 2010; 25: 1437-1443 (PMID:20629136)

17) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（国内・パーキンソン病患者）（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.19）

## 2) 比較試験：

### 【国内第Ⅲ相比較試験（6002-009）】<sup>11, 18)</sup>

#### 試験デザイン

プラセボ対照、二重盲検、並行群間、検証的比較試験

#### 対 象

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者

#### 主な登録基準及び主な除外基準

国内後期第Ⅱ相試験（6002-0608）と同じ

#### 試験方法

国内後期第Ⅱ相試験（6002-0608）と同じ

#### 主要評価項目及び主な副次評価項目

国内後期第Ⅱ相試験（6002-0608）と同じ

#### 症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

プラセボ群 126 (123) 例、本剤 20mg 群 123 (120) 例、本剤 40mg 群 124 (123) 例

#### 結 果

##### ■主要評価項目

1 日平均オフ時間の最終評価時と観察期の値との差の最小二乗平均値は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群の順にそれぞれ-0.23h、-0.99h 及び-0.96h であった。最終評価時におけるプラセボ群との差（本剤群-プラセボ群）の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、本剤 20 及び 40mg 群でそれぞれ-0.76h [-1.30, -0.22] 及び-0.74h [-1.27, -0.20] であった。本剤 20mg 群及び 40mg 群とも 1 日平均オフ時間はプラセボ群に比して有意に減少した（両群とも  $p=0.003$  ; Williams 検定）。

##### ■主な副次評価項目

##### ・ UPDRS part III（オン）スコアの変化

最終評価時の観察期からの差の最小二乗平均値は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群でそれぞれ、-2.8、-3.7 及び-4.9 であった。最終評価時におけるプラセボ群との差の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、本剤 20mg 群、40mg 群でそれぞれ-0.9 [-2.3, 0.4] 及び-2.0 [-3.4, -0.7] であった。本剤 40mg 群でプラセボ群に比して有意な改善が認められた ( $p=0.001$  ; Williams 検定)。

##### ・ CGI-I

最終評価時における CGI-I が「Much improved」以上の割合は、プラセボ群、本剤 20 及び 40mg 群の順にそれぞれ 10.7% (13/122 例)、20.8% (25/120 例) 及び 28.7% (35/122 例)、「Minimally improved」以上の割合はそれぞれ 36.9% (45/122 例)、57.5% (69/120 例) 及び 60.7% (74/122 例) であり、プラセボ群に比べて高い改善割合を示した。また、プラセボ群との比較で用いた

Wilcoxon の 2 標本検定の p 値は、本剤 20mg 群で 0.005、40mg 群で 0.001 未満であった。

#### ■安全性

副作用はプラセボ群 28.6% (36/126 例)、本剤 20mg 群 36.6% (45/123 例)、40mg 群 38.7% (48/124 例) に認められた。

事象別では「ジスキネジー」が最も多く、それぞれ 4.0% (5/126 例)、12.2% (15/123 例) 及び 12.1% (15/124 例) であった。その他、いずれかの群における発現率が 2%以上であった事象は、それぞれ「傾眠」が 3.2% (4/126 例)、6.5% (8/123 例) 及び 1.6% (2/124 例)、「便秘」が 0.8% (1/126 例)、3.3% (4/123 例) 及び 3.2% (4/124 例)、「悪心」が 3.2% (4/126 例)、0% 及び 2.4% (3/124 例)、「幻視」が 0%、0.8% (1/123 例) 及び 4.0% (5/124 例)、「胸部不快感」が 0.8% (1/126 例)、0.8% (1/123 例) 及び 2.4% (3/124 例)、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 3.2% (4/126 例)、0.8% (1/123 例) 及び 0%、「起立性低血圧」が 1.6% (2/126 例)、2.4% (3/123 例) 及び 0%、「食欲減退」が 0%、2.4% (3/123 例) 及び 0% であった。本剤群で認められた重篤な副作用は、20mg 群で「歩行障害」及び「パーキンソニズム」が各 1 例、40mg 群で「胃潰瘍」、「心筋梗塞」及び「幻覚」が各 1 例であった。

プラセボ群の 1 例で「死亡」が治験薬投与後 19 日目に発現した。死亡時の状況は不明であったため、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。なお、本剤 20mg 及び 40mg 群では死亡に至った副作用は認められなかった。

11) 社内資料：第Ⅲ相二重盲検試験 (国内・パーキンソン病患者) (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.20)

18) Mizuno Y, et al. : Mov Disord. 2013; 28: 1138-1141 (PMID:23483627)

### 3) 安全性試験：

#### 【国内第Ⅲ相長期投与試験 (6002-010)】<sup>19)</sup>

##### 試験デザイン

オープン試験

##### 対 象

レボドパ製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者

##### 主な登録基準

国内第Ⅲ相比較試験 (6002-009) に参加し、二重盲検期 12 週間を完了した患者

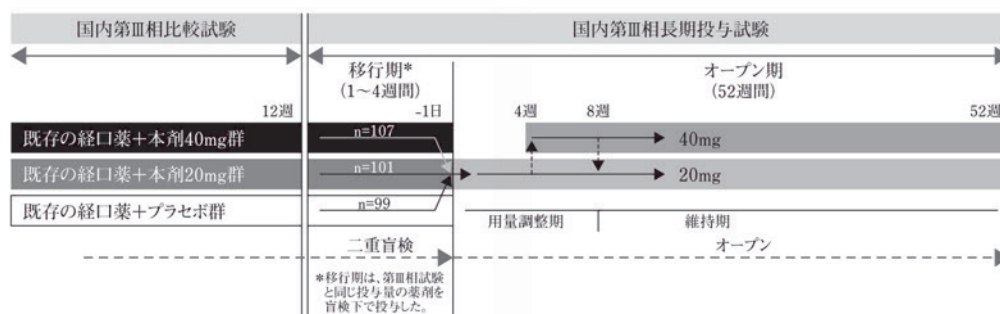
##### 主な除外基準

国内第Ⅲ相比較試験で治験期間全体の治験薬の服薬率が 70%未満であった患者

##### 試験方法

国内第Ⅲ相比較試験からの移行期 (1~4 週間) には比較試験と同じ治験薬を投与した後、本剤を 1 日 1 回 20mg より投与を開始した。その後用量を調整して 1 日 1 回 20 又は 40mg を 52 週間経口投与し、安全性及び有効性を検討した。なお、8 週目以降は維持期とし、原則として治験薬の用量の変更は行わなかった。





## 評価項目

- (1) 安全性
- (2) 有効性

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

308 (307) 例

## 結果

- (1) 安全性

副作用は 49.0% (151/308 例) に認められた。

事象別では「ジスキネジー」が最も多く、18.5% (57/308 例) に発現した。その他、発現割合が 2%以上であった事象は、「幻視」が 6.2% (19/308 例)、「便秘」が 4.5% (14/308 例)、「幻覚」が 2.9% (9/308 例)、「体重減少」が 2.6% (8/308 例) であった。重篤な副作用は、「腸の軸捻転」、「肝機能異常」、「低血糖昏睡」、「幻視」、「譫妄」、「姿勢異常」、「出血性胃潰瘍」、「筋萎縮性側索硬化症」、「ジストニー」及び「幻覚」が各 1 例に認められた（「幻視」及び「譫妄」は同一症例で発現）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

- (2) 有効性

1 日平均オフ時間の変化（投与群は国内第Ⅲ相比較試験時）

1 日平均オフ時間の変化量の平均値は、プラセボ群では 2 週目に -0.65h を示し、その後 52 週目まで -0.71～-0.04h の間で推移した。本剤 20mg 群では 2 週目から 4 週目まで -0.10～-0.08h でほとんど変化がなかったが、8 週目で -0.34h を示し、その後 52 週目まで -0.64～-0.15h の間で推移した。40mg 群では 2 週目から 52 週目まで -0.26～0.36h の間で推移した。

用量調整による影響

4 週目以降も本剤の投与量が 20mg で維持された 130 例と 40mg に増量された 160 例で、8 週目の 1 日平均オフ時間と CGI-I を比較した。8 週目の 1 日平均オフ時間が 4 週目と比べて 1 時間以上改善した患者の割合は、それぞれ 13.8% (18/130 例)、30.0% (48/160 例) であった。また、8 週目の CGI-I が 4 週目と比べて改善した患者の割合は、それぞれ 14.4% (19/132 例)、25.6% (42/164 例) であった。

19) 社内資料：長期投与試験（国内・パーキンソン病患者）（2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.26）

## 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

製造販売後調査等の概要<sup>20)</sup>

【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
【安全性】 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 1 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。
【安全性】 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。

長期使用に関する特定使用成績調査	
<b>【有効性】</b>	<p>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。</p>

表 1 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

特定使用成績調査における副作用等の発現症例一覧は「Ⅷ.8. 副作用発現状況一覧」に記載の「②特定使用成績調査」の項を参照

## 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2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2 「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
嘔下障害	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

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

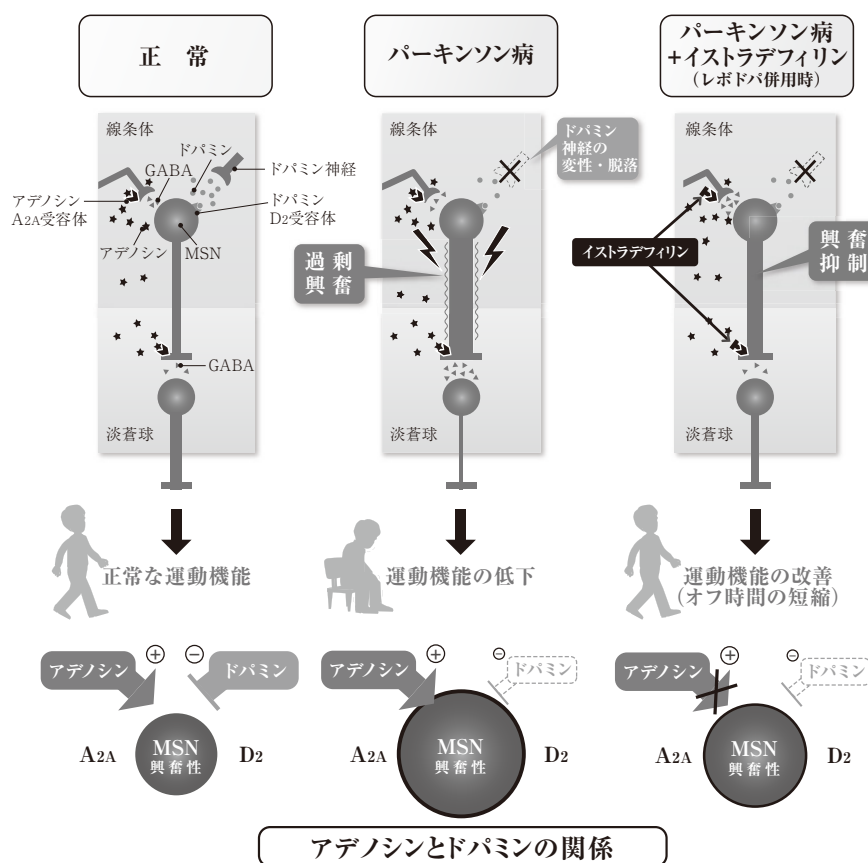
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エンタカポン、オピカポン、ゾニサミド、セレギリン塩酸塩、サフィナミドメシル酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

イストラデフィリンは、線条体と淡蒼球において、 $A_{2A}$  受容体へのアデノシンの結合を阻害し、ドパミン神経の変性・脱落による MSN\* (GABA 神経) の過剰興奮を抑制すると考えられている。そして、アンバランスになった神経のシグナル伝達を正常な状態に近づけ、レボドパ併用時のウェアリングオフ現象におけるオフ時間の短縮を行うと考えられている。



▬ 抑制 ★ アデノシン ▲ GABA ● ドパミン  
\*MSN : medium spiny neuron (中型有棘神経細胞)

注) 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ない。

監修：医療法人社団友志会リハビリテーション花の舎病院病院長 近藤 智善先生

### 1) アデノシン受容体に対する親和性 (*in vitro*)<sup>21, 22)</sup>

イストラデフィリンは、ヒト組換えアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体に対して高い親和性を示した。一方、ヒト組換えアデノシン A<sub>1</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub> 受容体への親和性は低いことが示された。

受容体サブタイプ	K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)、IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
アデノシン A <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> : > 1,000
アデノシン A <sub>2A</sub>	K <sub>i</sub> : 12.4 ± 0.60
アデノシン A <sub>2B</sub>	K <sub>i</sub> : 150 ± 59
アデノシン A <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> : > 10,000

平均値 ± S.E.

対象・方法：ヒト遺伝子組換え蛋白質と放射性リガンドを用いた結合試験にてアデノシン受容体に対する親和性を検討した。

### 2) 細胞内 cAMP の蓄積阻害作用 (*in vitro*)<sup>22, 23)</sup>

イストラデフィリンは、PC-12 細胞においてアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体作動薬 CGS21680 による細胞内 cAMP 蓄積を阻害し、結合定数 (K<sub>B</sub>) 値は 0.74 ± 0.23 nmol/L (平均値 ± S.E.) であった。

対象・方法：アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を発現しているラット副腎由来 PC-12 細胞をアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体作動薬 CGS21680 で刺激し、PC-12 細胞内の cAMP 蓄積に対するイストラデフィリンの影響を検討した。

### 3) 6-OHDA 処置ラットにおける淡蒼球 GABA 遊離抑制作用 (ラット)<sup>24)</sup>

イストラデフィリンはパーキンソン病モデルである 6-OHDA 処置ラットにおいて、増加している淡蒼球からの GABA 遊離を 1mg/kg で有意に抑制した (p < 0.05, Student's t-test)。

対象・方法：6-hydroxydopamine (6-OHDA) を片側の内側前脳束に注入し、片側黒質ドパミン神経を破壊したラットを用い、淡蒼球の GABA 遊離に対するイストラデフィリンの影響を検討した。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

### 1) レセルピン処置マウスにおけるカタレプシー緩解作用 (マウス)<sup>25)</sup>

イストラデフィリンはレセルピン処置マウスの運動障害であるカタレプシー反応を改善した。イストラデフィリンをレボドパと併用すると、カタレプシー改善作用は増強された。

被験薬	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg) [95%C.I.]	
	単剤	レボドパとの併用
イストラデフィリン	0.19 [0.059-0.67]	0.019
レボドパ	59 [NC]	—
プラミペキソール	0.076 [0.031-0.20]	not tested
エンタカポン	NC	21

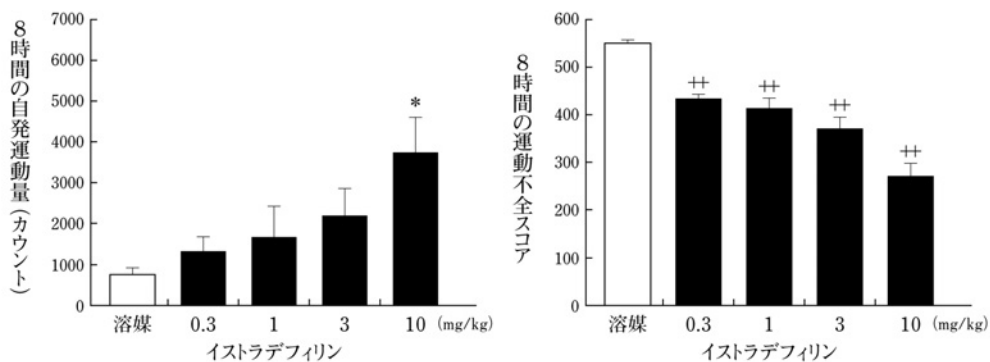
レボドパ：塩酸ベンセラジド＝重量比 4：1 のもの、NC：算出不能、n=10

**対象・方法：**レセルピン処置マウスに、レボドパ、プラミペキソール、イストラデフィリン、エンタカポンを経口投与し、カタレプシースコアをなし (0) から重篤 (5) の 6 段階で評価した。レボドパとの併用の場合、閾値用量のレボドパ 12.5mg/kg と併用した。

## 2) MPTP 処置 マーモセットにおける自発運動量及び運動不全スコアへの影響 (コモンマーモセット) <sup>26, 27)</sup>

イストラデフィリンはパーキンソン病モデルである 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 処置マーモセットの自発運動量を増加させ、運動機能障害を改善した。イストラデフィリンをレボドパと併用すると、レボドパの作用は増強され、レボドパの作用持続時間が延長された。

### ■ 単剤投与時の作用

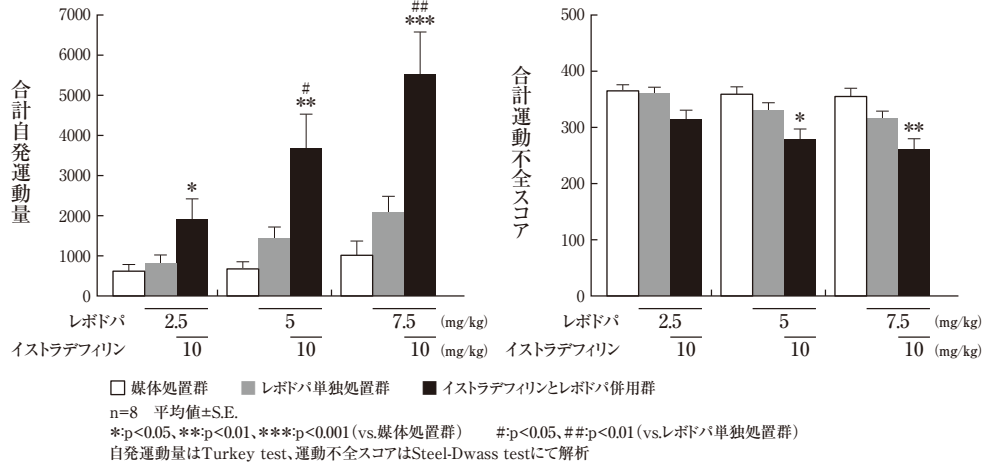


n=12 平均値±S.E.

\*: p<0.05 (vs. 溶媒処置群), paired t-test (多重性を考慮したBonferroniの補正を実施)

++: p<0.01 (vs. 溶媒処置群), sign-Wilcoxon test (多重性を考慮したBonferroniの補正を実施)

■併用時の自発運動量及び運動不全スコアの合計



対象・方法：MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 処置マーマセットにイストラデフィリンを経口投与し、投与後 8 時間までの自発運動量、運動不全スコアを測定した。併用試験では、イストラデフィリン (10mg/kg)、レボドパ (2.5、5.0、7.5mg/kg) を併用投与した。

3)MPTP 処置マーマセットにおけるレボドパ誘発ジスキネジーへの影響 (コモンマーマセット) <sup>28)</sup>

イストラデフィリンは MPTP 処置マーマセットのレボドパによる不随意運動の強度に影響しなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

持続時間に関しては、「VI.2.(2).2)」を参照のこと



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3).1) 単回投与」の項参照

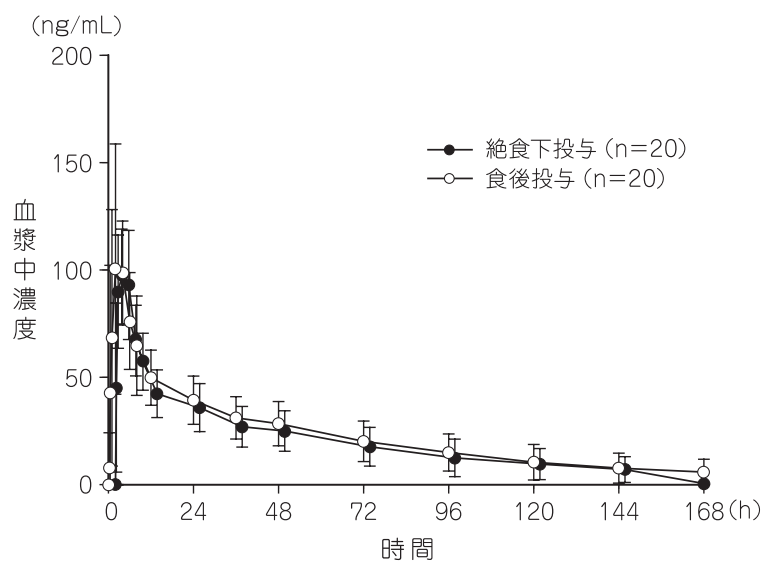
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

健康成人男性に本剤 20mg を絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった（クロスオーバー試験）。

本剤を食後投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、いずれも絶食下投与に比べ増加したが、臨床的には大きな影響は認められなかった<sup>29)</sup>。

健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 20mg	$t_{max}^{a)}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下投与 (n=20)	2.00 0.50~4.00	112.9 ± 24.1	4323 <sup>b)</sup> ± 1991	57.09 <sup>b)</sup> ± 31.51
食後投与 (n=20)	3.00 0.50~8.00	136.4 ± 36.0	4591 ± 1997	53.56 ± 22.33

平均値±標準偏差

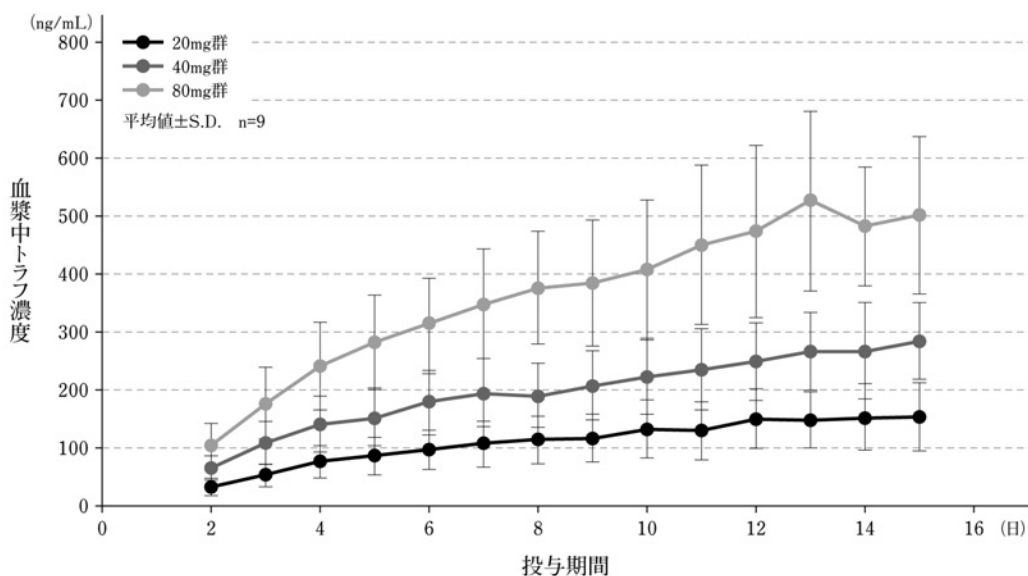
a) 中央値、最小値～最大値

b) n=19

## 2) 反復投与

健康成人男性に本剤 20、40 又は 80mg/日<sup>注)</sup> を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤を反復投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、いずれも 20~80mg/日の投与量範囲で投与量に比例して増加した。14 日間の反復投与により、トラフ濃度 ( $C_{trough}$ ) はおおむね定常状態に到達した<sup>13)</sup>。

注) 本剤の承認用量は、1 日 40mg までである。



健康成人男性に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	$t_{max}$ <sup>a)</sup> (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{trough}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg (n=9)	1	2.00 1.00~6.00	149.2 ± 25.3	33.4 ± 11.5	1319 ± 335	—
	14	4.00 2.00~4.00	257.5 ± 88.0	154.6 ± 59.4	4406 ± 1598	75.0 <sup>b)</sup> ± 32.0
40mg (n=9)	1	2.00 1.00~4.00	257.3 ± 38.7	67.2 ± 20.3	2638 ± 616	—
	14	2.00 0.50~4.00	458.7 ± 117.4	284.7 ± 66.6	7925 ± 2047	59.1 <sup>c)</sup> ± 27.0
80mg (n=9)	1	2.00 2.00~4.00	391.2 ± 120.0	105.2 ± 38.0	3966 ± 1264	—
	14	2.00 2.00~4.00	857.3 ± 180.5	502.1 ± 136.2	14318 ± 3023	51.1 <sup>b)</sup> ± 25.0

平均値±標準偏差

a) 中央値、最小値~最大値

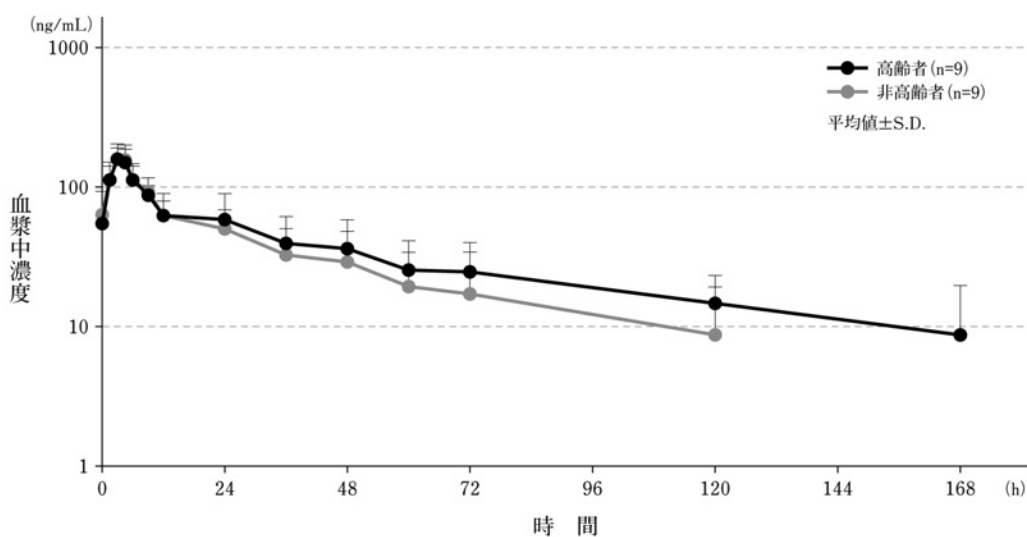
b) n=7

c) n=8

【承認された用法及び用量】：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イリンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40mg を 1 日 1 回経口投与できる。

### 3) 高齢者における薬物動態<sup>30)</sup>

日本人の高齢者男性 (72.9 ± 4.7 歳、平均値 ± 標準偏差、n=9、以下同様) 及び非高齢者男性 (24.3 ± 4.6 歳) に本剤を 40mg 単回経口投与し、高齢者及び非高齢者での本剤の薬物動態を検討したところ、高齢者で血漿中からの本剤の消失が遅延する傾向が示唆されたが、高齢者と非高齢者の本剤の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。



#### 薬物動態パラメータ

パラメータ	高齢者 (n=9)	非高齢者 (n=9)
$t_{max}^a$ (h)	2.00 [2.0~4.0]	2.00 [1.0~4.0]
$C_{max}$ (ng/mL)	170.0 ± 47.7	172.6 ± 30.3
$AUC_{0-t}$ (ng · h/mL)	5469 ± 2991	4411 ± 2272
$AUC_{0-\infty}$ (ng · /mL)	NC	4869 ± 2641 <sup>c)</sup>
	4604~9440 <sup>b)d)</sup>	1901~8606 <sup>b)c)</sup>
$t_{1/2}$ (h)	NC	32.4 ± 19.4 <sup>c)</sup>
	41.4~63.2 <sup>b)d)</sup>	12.5~61.3 <sup>b)c)</sup>
CL/F (L/h)	NC	10.83 ± 5.88 <sup>c)</sup>
	4.24~8.69 <sup>b)d)</sup>	4.65~21.05 <sup>b)c)</sup>

平均値 ± S.D.、a) : 中央値 [最小値 ~ 最大値]、b) : 最小値 ~ 最大値、c) : n=8、d) : n=4  
 NC : 算出しなかった (平均値は半数以上の被験者のパラメータが算出可能な場合に算出した)

【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。

#### 4) 肝機能障害患者における薬物動態<sup>9)</sup>

肝機能障害患者 7 例（Child-Pugh 分類による中等度の肝障害）及び健康成人 7 例に本剤 40mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した結果、健康成人は定常状態に到達したが、肝機能障害患者は  $T_{1/2}$  が延長し定常状態に到達しなかった。

肝機能障害患者での定常状態での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  を予測したところ（推定値： $C_{max}$  1258ng/mL、 $AUC_{0-24}$  30192ng・h/mL）、いずれも健康成人の約 3 倍と推定された（外国人データ）。

（「V.2. 用法及び用量」、「VIII.6.(3) 肝機能障害患者」の項参照）

#### 薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害患者 (n=7)	健康成人 (n=7)
$t_{max}^{a)}$ (h)	3.00 [1.00~12.00]	3.00 [1.92~4.00]
$C_{max}$ (ng/mL)	506.1 ± 140.0	492.8 ± 125.0
$AUC_{0-24}$ (ng・h/mL)	8431 ± 2538	9181 ± 2382
$t_{1/2}^{b)}$ (h)	287.6 ± 204.8	118.0 ± 17.5

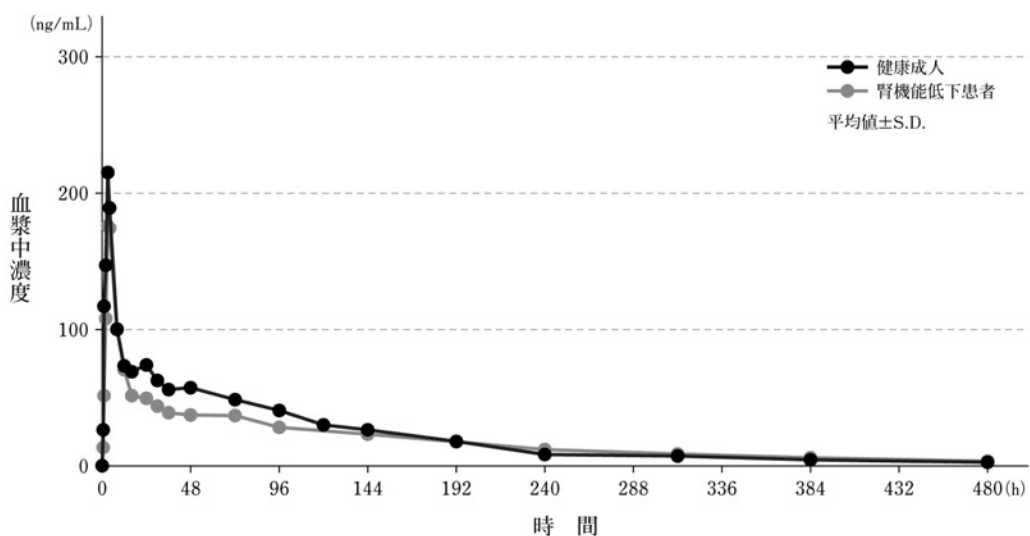
平均値±S.D.、a)：中央値〔最小値～最大値〕、b)：n=6

【承認された用法及び用量】：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ンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40mg を 1 日 1 回経口投与できる。

【特定の背景を有する患者に関する注意】：9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）  
本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

#### 5) 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者 6 例（Cockcroft-Gault 換算式によるクレアチニークリアランス：30mL/min 未満）及び健康成人 6 例に本剤 40mg を単回経口投与したとき、血漿中曝露に大きな違いは認められなかった<sup>31)</sup>（外国人データ）。



#### 薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害患者 (n=6)	健康成人 (n=6)
$t_{\max}^a$ (h)	3.50 [2.00~8.00]	2.50 [1.00~4.00]
$C_{\max}$ (ng/mL)	207.6 ± 83.1	242.8 ± 43.8
$AUC_{0-t}$ (ng · h/mL)	9224 ± 4508	10834 ± 3709
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	10010 ± 5227	11386 ± 4250
$t_{1/2}$ (h)	116.9 ± 45.1	94.8 ± 46.5
CL/F (L/h)	5.06 ± 2.61	4.22 ± 2.47

平均値±S.D.、a) : 中央値 [最小値~最大値]

## 6) 相互作用

### (1) ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール (200mg/回、1日2回4日間、以降、1日1回7日間反復投与) との併用により、本剤 (40mg 単回投与) の  $C_{\max}$  は影響を受けなかったが、 $AUC_{0-\infty}$  は 2.47 倍に増加し、 $t_{1/2}$  は 1.87 倍に延長した<sup>10)</sup> (外国人データ)。

(「V.2. 用法及び用量」、「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照)

### (2) リファンピシン

健康成人において、CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン (600mg/日、20日間反復投与) との併用により、本剤 (40mg 単回投与) の  $C_{\max}$  は 55.5%、 $AUC_{0-\infty}$  は 19.2% に低下した<sup>32)</sup> (外国人データ)。

(「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照)

(3) ミダゾラム

健康成人において、本剤（80mg/日、15日間反復投与）との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム（10mg単回投与）の $C_{max}$ は1.61倍、 $AUC_{0-\infty}$ は2.41倍に増加した<sup>10)</sup>（外国人データ）。

（「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照）

(4) アトルバスタチン

健康成人において、本剤（40mg/日、17日間反復投与）との併用により、CYP3A4及びP糖蛋白の基質であるアトルバスタチン（40mg単回投与）の $C_{max}$ は1.53倍、 $AUC_{0-\infty}$ は1.54倍に増加した<sup>33)</sup>（外国人データ）。

（「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照）

(5) ジゴキシン

健康成人において、本剤（40mg/日、21日間反復投与）との併用により、P糖蛋白の基質であるジゴキシン（0.4mg単回投与）の $C_{max}$ は1.33倍、 $AUC_{0-\infty}$ は1.21倍に増加した<sup>34)</sup>（外国人データ）。

（「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照）

(6) 喫煙

喫煙健康成人での本剤（40mg/日、14日間反復投与）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、非喫煙健康成人のそれぞれ79.3%及び58.4%であった<sup>35)</sup>（外国人データ）。

（「VIII.7.(2) 併用注意とその理由」の項参照）

【承認された用法及び用量】：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20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mgを1日1回経口投与できる。

【用法及び用量に関連する注意】：7.2以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1日1回20mgを上限とすること。

- ・中等度の肝障害のある患者
- ・CYP3Aを強く阻害する薬剤を投与中の患者

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

日本人健康成人男性20例を対象として、食後投与と絶食下投与の2群×2期のクロスオーバー法により、本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した。

食後投与と絶食下投与の薬物動態の比較から、本剤の血漿中曝露は食事の影響を受け、食後投与では絶食下投与に比べて、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ が10～20%程度上昇することが確認された。一方、 $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ については食事の影響は認められなかった。

また安全性上問題となるような事象は認められなかった。

2) 併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

国内で実施した第Ⅱ相試験（6002-0406 及び 6002-0608）及び第Ⅲ相試験（6002-009 及び 6002-010）で得られた血漿中イストラデフィリン濃度データを併合し、NONMEM（Nonlinear mixed-effect modeling）を用いた PPK（Population Pharmacokinetics）解析により、パーキンソン病患者での本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因（共変量）を検討した。

その結果、みかけの全身クリアランス（CL/F）に対しては性別が有意な共変量であったが、中心コンパートメントのみかけの分布容積（V<sub>1</sub>/F）で有意な共変量は認められなかった。本剤の CL/F は男性に比べ女性では低下することが示され、女性での AUC は男性に比べ約 10% 高くなる可能性が考えられた。しかしながら、個体間及び個体内変動を考慮すると、10% 程度の違いは臨床的には大きな影響はないと考えられた。また、本解析では喫煙\*及び食事の有無が本剤の薬物動態に及ぼす影響は検出されなかった。

※：喫煙に関しては海外データで相互作用が認められている（「Ⅶ.1.(3).6 相互作用」の項参照）

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデル（PPK 解析）

(2) 吸収速度定数：

0.254(h<sup>-1</sup>)（PPK 解析）

(3) バイオアベイラビリティ：

<参考：ラット、イヌ>

0.3mg/kg 投与時の生物学的利用率 ラット：34.3%、イヌ：30.5%

(4) 消失速度定数：

0.0141(h<sup>-1</sup>)（モデルによらない解析）

(5) クリアランス：

反復経口投与した際のみかけの全身クリアランス(CL/F)及びみかけの分布容積(Vd/F)

パラメータ	投与量	日本人 (n=9) * <sup>1</sup>	n	<参考>外国人 (n=8) * <sup>2</sup>	n
CL/F (L/h)	40mg	5.46 ± 1.95	9	4.62 ± 2.37	8
	80mg	5.82 ± 1.28	9	5.71 ± 3.44	8
Vd/F (L)	40mg	458 ± 166	8	557 ± 470	8
	80mg	421 ± 222	7	448 ± 195	8

平均値±標準偏差、\*1：6002-0104 試験、\*2：6002-US-002 試験

【承認された用法及び用量】：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 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40mg を 1 日 1 回経口投与できる。

(6) 分布容積：

「VII.2.(5) クリアランス」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率：

*In vitro* での血清中蛋白結合率は 95%～97%であり、血漿中の主結合蛋白はアルブミンであった。健康成人、肝機能低下患者及び腎機能低下患者での血漿中蛋白結合率は同等であり 97%～98%であった（外国人データ）。

### 3. 吸収

外国人の健康成人を対象とした検討では、本剤は少なくとも投与量の約 90%が吸収されると推定された（外国人データ）<sup>36)</sup>。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>37)</sup>

胆管カニューレを施した SD 系雄性ラットに <sup>14</sup>C-イストラデフィリンを 3mg/kg で単回経口投与して採取した胆汁を、別の胆管カニューレを施した SD 系雄性ラットに十二指腸内投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄を検討した。投与後 48 時間までに投与放射能の 75.8%が胆汁中に、7.3%が尿中に、17.3%が糞中に排泄された。投与後 48 時間までの胆汁及び尿中への放射能の累積排泄率と屍体内放射能の残存率の和から求めた放射能の再吸収率は 83.1%であった。

### 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

本剤の脳内結合部位は脳基底核を中心にアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の分布によく一致し、本剤 20 及び 40mg/日の反復投与によるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体占有率は 90%以上を示した<sup>38)</sup>（外国人データ）。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>37)</sup>

SD 系雄性ラットに <sup>14</sup>C-イストラデフィリンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 0.5、2 及び 6 時間における脳中の主放射性成分は未変化体であり、脳中総放射能に対する割合はそれぞれ 86%、84%及び 80%であった。脳中総放射能と代謝物比率から算出したイストラデフィリンの血漿中濃度に対する組織中濃度の比は、投与後 0.5、2 及び 6 時間でそれぞれ 1.69、1.95 及び 2.21 であり、イストラデフィリンの脳中濃度は血漿中濃度より高かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）><sup>37)</sup>

<sup>14</sup>C-イストラデフィリンを妊娠ラットに経口投与したときの組織中放射能の分布は雌性ラットに投与したときの結果と同様であり、脂肪組織に高濃度に分布した。胎児中放射能濃度は妊娠 12 日目のラットでは母体血液中濃度の 0.7 倍であったが、妊娠 19 日目で



は母体血液中濃度より高い値であった。この結果から、イストラデフィリンは妊娠 12 日目より 19 日目の胎児へ移行しやすいと考えられた。

※：「VIII.6.(5) 妊婦、(6) 授乳婦」「IX.2.毒性試験(3) 生殖発生毒性試験、(4) その他の特殊毒性 7) レボドパ/カルビドパ(L/C)併用に関する毒性試験（ラット、イヌ、ウサギ）」の項参照

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>37)</sup>

授乳ラットに <sup>14</sup>C-イストラデフィリンを経口投与したとき、放射能は乳汁に高濃度に移行した。乳汁中の放射能は授乳により乳児に吸収された。生殖発生毒性試験においても、経口投与後の未変化体は血漿中濃度より高濃度に乳汁中に移行したことから、授乳によりイストラデフィリンは乳児に吸収されると考えられる。

<参考：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）> <sup>39)</sup>

哺育期間では出生児の生存率及び体重の低値傾向が認められ、哺育 4 日時点において、イストラデフィリンは血漿中よりも乳汁中に高濃度に存在したことから、これらの影響にはイストラデフィリンの母体内での曝露とともに乳汁を介した曝露の影響が考えられた。

※：「VIII.6.(5) 妊婦、(6) 授乳婦」「IX.2.毒性試験(3) 生殖発生毒性試験、(4) その他の特殊毒性」の項参照

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> <sup>37)</sup>

SD 系雄性ラットに <sup>14</sup>C-イストラデフィリンを 3mg/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./mL or g-tissue)		
	2h	6h	48h
血漿	526 ± 56 (1.00)	311 ± 115 (1.00)	9 ± 3 (1.00)
血液	429 ± 44 (0.82)	229 ± 58 (0.74)	5 ± 6 (0.56)
脳	665 ± 78 (1.26)	307 ± 64 (0.99)	4 ± 4 (0.41)
下垂体	766 ± 41 (1.46)	353 ± 67 (1.14)	ND (NC)
眼球	209 ± 31 (0.40)	116 ± 32 (0.37)	ND (NC)
ハーダー腺	2748 ± 377 (5.22)	1243 ± 131 (4.00)	4 ± 7 (0.40)
胸腺	535 ± 95 (1.02)	246 ± 36 (0.79)	ND (NC)
心臓	897 ± 60 (1.71)	433 ± 64 (1.39)	11 ± 4 (1.19)
肺	1032 ± 48 (1.96)	456 ± 112 (1.47)	3 ± 6 (0.31)
顎下腺	1003 ± 114 (1.91)	450 ± 46 (1.45)	4 ± 3 (0.45)

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./mL or g-tissue)		
	2h	6h	48h
肝臓	4116 ± 424 (7.82)	2385 ± 214 (7.67)	267 ± 42 (29.32)
甲状腺	1034 ± 442 (1.96)	707 ± 278 (2.27)	111 ± 59 (12.17)
腎臓	1633 ± 175 (3.10)	960 ± 111 (3.09)	40 ± 7 (4.36)
副腎	2912 ± 467 (5.53)	1392 ± 235 (4.48)	ND (NC)
脾臓	625 ± 62 (1.19)	296 ± 51 (0.95)	10 ± 20 (1.11)
膵臓	1597 ± 203 (3.03)	699 ± 113 (2.25)	36 ± 12 (3.93)
筋肉	547 ± 60 (1.04)	262 ± 66 (0.84)	5 ± 4 (0.55)
白色脂肪	11428 ± 2825 (21.72)	8077 ± 1227 (25.99)	20 ± 10 (2.18)
褐色脂肪	6780 ± 1757 (12.89)	2797 ± 666 (9.00)	6 ± 7 (0.64)
精巣	931 ± 127 (1.77)	503 ± 62 (1.62)	30 ± 11 (3.33)
精嚢	492 ± 85 (0.93)	295 ± 43 (0.95)	7 ± 3 (0.79)
骨髄	653 ± 101 (1.24)	307 ± 93 (0.99)	6 ± 13 (0.71)
皮膚	864 ± 227 (1.64)	344 ± 71 (1.11)	9 ± 1 (1.02)
前立腺	810 ± 307 (1.54)	355 ± 54 (1.14)	ND (NC)
腸間膜リンパ節	1239 ± 229 (2.35)	618 ± 176 (1.99)	14 ± 28 (1.53)
膀胱	747 ± 149 (1.42)	338 ± 61 (1.09)	18 ± 15 (1.93)
胃	2367 ± 744 (4.50)	802 ± 187 (2.58)	36 ± 41 (3.91)
小腸	15552 ± 1305 (29.56)	21940 ± 13399 (70.59)	786 ± 282 (86.47)
大腸	2722 ± 1468 (5.17)	8415 ± 3470 (27.08)	966 ± 443 (106.22)

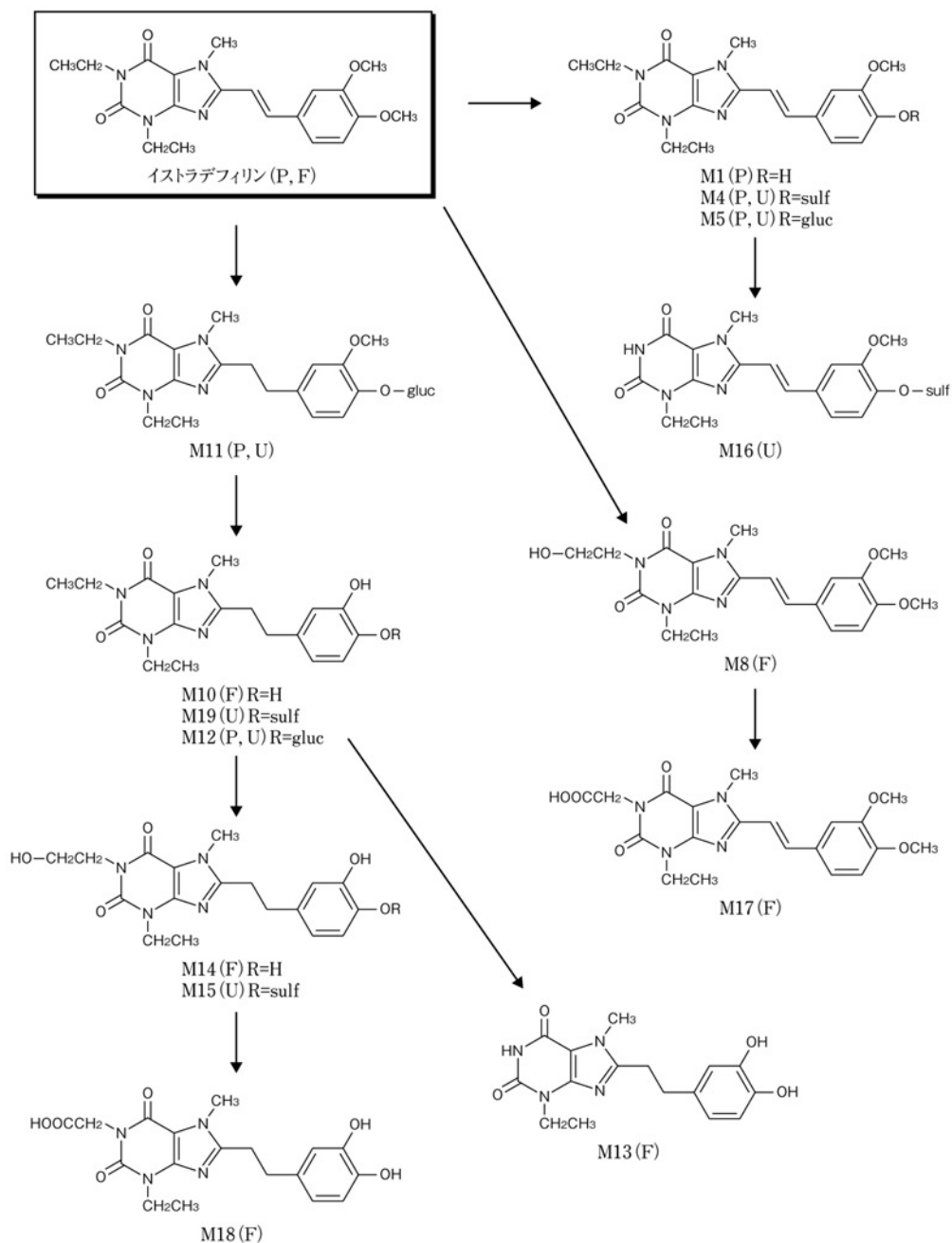
表中の値は4例の平均 ± 標準偏差、カッコ内は血漿中放射能濃度に対する比  
NC : 算出不能、ND : 検出不能

## 5.代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人 6 例に  $^{14}\text{C}$ -イストラデフィリン 40mg を単回経口投与したとき、投与後 2 時間の血漿中には総放射能の約 80%が未変化体として存在した。尿中には未変化体は認められず、本剤の主消失経路は代謝と推定された<sup>40)</sup> (外国人データ)。

### イストラデフィリンの推定代謝経路



F : feces, gluc : glucuronide, P : plasma, sulf : sulfate, U : urine

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

<参考 : *in vitro* > <sup>37)</sup>

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現ミクロソームを用いた試験から、本剤の代謝には、主に CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、わずかながら CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18 及び CYP2D6\*1 の関与が示唆された。また、本剤は CYP3A4/5 に対して不可逆阻害作用を示した。

(「VIII.7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

<参考 : マウス >

ハロペリドール誘発カタレプシー緩解作用	M1	未変化体
ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg p.o.)	0.08	0.03

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

「VII.6.(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率 :

健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-イストラデフィリン 40mg を単回経口投与したとき、投与後 18 日までに、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 38.9%及び 48.0%が排泄された。また、尿中には未変化体は検出されず、糞中には主に未変化体が存在した <sup>40)</sup> (外国人データ)。

<参考 : ラット、イヌ (放射能濃度での検討) > <sup>37)</sup>

SD 系雄性ラット及び雄性イヌ (ビーグル) に <sup>14</sup>C-イストラデフィリンを 3 mg/kg 単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞であった。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

Caco-2 細胞単層膜を用いた試験で、本剤は P 糖蛋白に対して阻害作用を示した。

## 8.透析等による除去率

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.3 重度の肝障害のある患者[9.3.1 参照]

#### 〔解説〕

- 2.1 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。  
本剤の成分（有効成分、添加物）に過敏症の既往のある患者には投与をしないこと（成分は「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照）。
- 2.2 「VIII.6.(5)」の項参照
- 2.3 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 カテゴリー C）のある患者への使用経験はないが、本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、副作用発現のリスクが高まる可能性があることから設定した。  
「VIII.6.(3)」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1.効能又は効果」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.2.用法及び用量」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。
- 8.2 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部 X 線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。[15.2.1 参照]

## 〔解説〕

8.1 国内臨床試験において、自動車運転及び機械操作に注意が必要な「突発的睡眠」、「睡眠発作」、「意識消失」、「失神」、「起立性低血圧」、「傾眠」、「めまい」等が発現していることから設定した。

なお、「突発的睡眠」、「睡眠発作」、「意識消失」（いずれも1例、0.2%の発現）、「失神」（3例、0.5%の発現）については、これらの事象を発現した患者数が少ないこともあり、本剤が誘発したか否かは明確ではない。

8.2 非臨床試験（マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、マウス、ラットを用いたがん原性試験）において、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められており、ヒトでも非臨床試験で認められた肺毒性を発現する可能性を否定できないことから設定した<sup>41)</sup>。

〔VIII.12.(2)〕、「IX.<参考：肺の変化>」の項参照

## 6.特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 虚血性心疾患のある患者

不整脈が悪化する可能性がある

##### 9.1.2 ジスキネジーのある患者

患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。ジスキネジーを悪化させることがある。ジスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 〔解説〕

9.1.1 本剤の薬理作用であるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用により、心筋虚血による不整脈が悪化する可能性があること、及び国内臨床試験では心臓に明らかな疾患がある患者は除外していたことを考慮し、設定した。

9.1.2 ジスキネジーのある患者では本剤投与によりジスキネジーが悪化することがある。その場合には、必要に応じて本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行う必要があるため設定した。

### (2) 腎機能障害患者：

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者：

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝障害のある患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。[2.3 参照]

### 9.3.2 肝障害のある患者（重度の肝障害のある患者を除く）

本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[7.2、16.6.2 参照]

#### 〔解説〕

9.3.1 [「VIII.2.」の項参照]

9.3.2 肝機能低下（Child-Pugh 分類 カテゴリー B）のある患者に本剤 40mg を 14 日間反復投与した際の  $t_{1/2}$  は、健康成人と比べて顕著に延長した。また、定常状態における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の推定値は、健康成人に比べて約 3 倍高い値だった（外国人データ）。したがって、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため設定した<sup>9)</sup>。

[「V.2.」、「VII.1.(3)」の項参照]

#### (4) 生殖能を有する者：

設定されていない

#### (5) 妊婦：

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。[2.2 参照]

#### 〔解説〕

妊婦及び産婦に対する使用経験がなく、ヒトにおける安全性は確立していない。動物（ラット、ウサギ）における試験では、催奇形性を含む本剤の生殖発生毒性が認められており、また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物試験（ウサギ）では本剤単独投与より低用量から生殖発生毒性が認められていることから設定した。

[「VIII.2.」の項参照]

#### (6) 授乳婦：

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。

#### 〔解説〕

授乳婦に対する使用経験はなく、ヒトにおける本剤の乳汁中への移行については不明である。



ラットにおいて本剤が乳汁に移行すること、及び乳汁を介する出生児への影響が認められていることから、授乳中の患者に本剤を投与する場合には、授乳を避ける必要があるため設定した。

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、本剤の安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している

〔解説〕

高齢者では、一般に腎機能、肝機能等が低下していることが多く、血中薬物濃度の上昇や臓器予備能の低下等により副作用が発現しやすくなるおそれがある。患者の状態を注意深く観察しながら慎重に投与する必要があるため設定した。

7.相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP1A1 及び CYP3A（CYP3A4 及び CYP3A5）で代謝される。また、CYP3A 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 [7.2、16.7.1 参照]	本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。 ケトコナゾールと本剤を併用した際に、本剤の $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 $t_{1/2}$ は延長した。

CYP3A を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 等  セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン ロミタピドメシル酸塩 等 [16.7.3、16.7.4 参照]	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
P 糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタチン 等 [16.7.4、16.7.5 参照]	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P 糖蛋白が阻害され、P 糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
タバコ (喫煙) [16.7.6 参照]	本剤の作用が減弱する可能性がある。	喫煙による CYP1A1 及び CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
エンタカポン	エンタカポンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

#### 【解説】

##### ・ CYP3A を強く阻害する薬剤：

CYP3A を強く阻害するケトコナゾール (200mg/回、1日2回4日間、以降、1日1回7日間反復投与) と本剤 (40mg、単回投与) を併用したとき、本剤の  $C_{max}$  に影響はなかったが、 $AUC_{0-\infty}$  は 2.47 倍に増加し、 $t_{1/2}$  は 1.87 倍に延長した (外国人データ)<sup>10)</sup>。以上の結果より、CYP3A を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) と本剤との併用では、本剤 20mg を投与した場合でも本剤 40mg を投与した場合の血中濃度を上回る可能性があることから、「CYP3A を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は 1日1回 20mg を上限とする。」とした。

〔「V.2.」、〔VII.1.(3)〕の項参照〕

##### ・ CYP3A を阻害する薬剤：

CYP3A を阻害する薬剤 (エリスロマイシン、フルコナゾール等) と本剤を併用した場合に、本剤の血中濃度が増加し、本剤の作用が増強される可能性があることから設定した。

##### ・ CYP3A を誘導する薬剤：

米国で行われたイストラデフィリンと CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与試験において、イストラデフィリンの血中濃度の低下が認められた。

本剤は主として CYP1A1、及び CYP3A (CYP3A4 及び CYP3A5) で代謝されることから、CYP3A 誘導剤との併用により本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性が考えられる。

したがって、本剤と CYP3A 誘導剤との併用について、本項に記載することとした。  
[「VII.1.(3)」の項参照]

・ **CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤：**

本剤 80mg<sup>注)</sup>、15 日間の反復投与により、CYP3A の基質であるミダゾラム (10mg 単回投与) の  $C_{max}$  は 1.61 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 2.41 倍に増加した (外国人データ)<sup>10)</sup>。

本剤 40mg、17 日間の反復投与により、CYP3A 及び P 糖蛋白の基質であるアトルバスタチン (40mg 単回投与) の  $C_{max}$  は 1.53 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.54 倍に増加した (外国人データ)<sup>33)</sup>。

本剤 40mg、21 日間の反復投与により、P 糖蛋白の基質であるジゴキシシン (0.4mg 単回投与) の  $C_{max}$  は 1.33 倍、 $AUC_{0-\infty}$  は 1.21 倍に増加した (外国人データ)<sup>34)</sup>。

以上の結果より、CYP3A 及び P 糖蛋白の基質となる薬剤は、本剤との併用により血中濃度が増加し、作用が増強される可能性があることから設定した。

[「VII.1.(3)」の項参照]

注) 本剤の承認された 1 日用量は、40mg までである。

< 追記：2021 年 9 月改訂時 >

ロミタピドメシル酸塩 (販売名：ジャクスタピッドカプセル) との併用により、ロミタピドメシル酸塩の代謝が阻害され、血中濃度が増加する可能性があることから、両剤の添付文書の整合性を図るために、「相互作用」の「併用注意」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

(2021 年 9 月 7 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0907 第 1 号)

・ **タバコ (喫煙)：**

喫煙者に本剤 40mg を 14 日間反復投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、それぞれ非喫煙者の 79.3% 及び 58.4% であった (外国人データ)<sup>35)</sup>。この結果より、喫煙により本剤の代謝が亢進し、血中濃度が減少する可能性があることから設定した。

[「VII.1.(3)」の項参照]

・ **エンタカポン：**

国内臨床試験で本剤とエンタカポンの併用により「ジスキネジー」の発現頻度の上昇が認められたことから設定した。

[「VII.1.(3)」の項参照]

## 8.副作用

### 11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状：

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 精神障害

幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつ病の悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等があらわれることがある。

#### 〔解説〕

11.1.1 国内臨床試験において、精神障害の副作用として「幻視」（4.5%）、「幻覚」（3.2%）、「妄想」（0.8%）、「せん妄」（0.6%）、「不安障害」（0.5%）、「うつ病\*」（0.5%）、「被害妄想」（0.3%）、「幻聴」、「体感幻覚」、「躁病」、「激越」、「衝動制御障害」（いずれも0.2%）等が認められた（「Ⅷ.8.副作用発現状況一覧〔精神障害〕」の項参照）。このうち重篤な精神障害の副作用として「幻覚」（3/649例、0.5%）、「被害妄想」（2/649例、0.3%）、「せん妄」、「幻視」及び「うつ病」（いずれも1/649例、0.2%）が認められた。

また、精神障害はパーキンソン病の進行及び抗パーキンソン病薬の長期使用中に発現率が上昇するとの報告があり、症状のコントロールは困難である。このため、多くの抗パーキンソン病薬は添付文書に精神障害を重大な副作用として注意喚起をしている。

したがって、本剤についても国内臨床試験で発現した精神障害の副作用を、使用上の注意の「重大な副作用」に記載することとした。

\*「Ⅷ.8.副作用発現状況一覧〔精神障害〕」に記載のある「うつ病」は、重大な副作用に「うつ病の悪化・抑うつ」として記載した。

#### (2) その他の副作用：

##### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘 (5.1%)	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害

	5%以上	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中CK増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中Al-P増加、血中アミラーゼ増加、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図T波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		
筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	ジスキネジー (16.9%)	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
皮膚および皮下組織障害			じん麻疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

【解説】

国内臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。

## 副作用発現状況一覧

### ①申請時までの国内臨床試験

試験・調査区分	申請時までの国内臨床試験
安全性評価対象例数	649 例
副作用発現例数 (%)	322 例 (49.6%)
発現件数	586

分類 副作用名	発現例数	発現率 (%)
<b>[心臓障害]</b>	<b>13</b>	<b>2.0</b>
動悸	3	0.5
上室性期外収縮	4	0.6
心房細動	3	0.5
心室性期外収縮	2	0.3
心筋梗塞	1	0.2
上室性頻脈	1	0.2
<b>[耳および迷路障害]</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>
回転性めまい	1	0.2
耳鳴	1	0.2
<b>[眼障害]</b>	<b>5</b>	<b>0.8</b>
結膜炎	1	0.2
複視	1	0.2
羞明	1	0.2
ブドウ膜炎	1	0.2
視力障害	1	0.2
<b>[胃腸障害]</b>	<b>69</b>	<b>10.6</b>
便秘	33	5.1
悪心	16	2.5
胃食道逆流性疾患	7	1.1
下痢	1	0.2
胃炎	3	0.5
口内炎	1	0.2
腹部不快感	1	0.2
消化不良	3	0.5
胃潰瘍	3	0.5
嘔吐	2	0.3
胃ポリープ	1	0.2
腹部膨満	2	0.3
上腹部痛	2	0.3
出血性胃潰瘍	1	0.2

分類 副作用名	発現例数	発現率 (%)
萎縮性胃炎	1	0.2
びらん性胃炎	1	0.2
胃腸障害	1	0.2
舌炎	1	0.2
口唇乾燥	1	0.2
舌潰瘍	1	0.2
腸の軸捻転	1	0.2
<b>[一般・全身障害および投与部位の状態]</b>	<b>16</b>	<b>2.5</b>
末梢性浮腫	2	0.3
胸部不快感	4	0.6
歩行障害	2	0.3
発熱	1	0.2
口渇	2	0.3
熱感	1	0.2
倦怠感	2	0.3
浮腫	1	0.2
不快感	1	0.2
<b>[肝胆道系障害]</b>	<b>3</b>	<b>0.5</b>
肝機能異常	3	0.5
肝嚢胞	1	0.2
脂肪肝	1	0.2
<b>[感染症および寄生虫症]</b>	<b>3</b>	<b>0.5</b>
気管支炎	2	0.3
膀胱炎	1	0.2
<b>[傷害、中毒および処置合併症]</b>	<b>5</b>	<b>0.8</b>
挫傷	4	0.6
口唇損傷	1	0.2
骨盤骨折	1	0.2
<b>[臨床検査]</b>	<b>81</b>	<b>12.5</b>
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	2.0
体重減少	13	2.0
血中トリプシン増加	12	1.8
尿中血陽性	8	1.2
リパーゼ増加	10	1.5
血中ブドウ糖増加	6	0.9
血中尿素増加	6	0.9
尿中蛋白陽性	7	1.1
血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.8

分類 副作用名	発現例数	発現率 (%)
尿中ブドウ糖陽性	4	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	0.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	0.6
血中アミラーゼ増加	4	0.6
血圧上昇	2	0.3
体重増加	1	0.2
血圧低下	1	0.2
尿沈渣異常	1	0.2
血中ビリルビン増加	2	0.3
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.3
血中トリグリセリド増加	1	0.2
白血球数増加	1	0.2
心電図T波逆転	2	0.3
白血球数減少	2	0.3
尿中ケトン体陽性	1	0.2
尿中ウロビリノーゲン増加	1	0.2
血中カリウム増加	1	0.2
心電図S T部分下降	1	0.2
血小板数減少	1	0.2
検査結果偽陽性 (LLT* : 偽性血小板減少症)	1	0.2
<b>[代謝および栄養障害]</b>	<b>13</b>	<b>2.0</b>
食欲減退	11	1.7
脱水	1	0.2
糖尿病	1	0.2
低血糖症	1	0.2
<b>[筋骨格系および結合組織障害]</b>	<b>15</b>	<b>2.3</b>
背部痛	2	0.3
関節痛	1	0.2
変形性脊椎症	2	0.3
筋肉痛	1	0.2
腰部脊柱管狭窄症	1	0.2
姿勢異常	2	0.3
四肢痛	4	0.6
頸部痛	1	0.2
四肢不快感	1	0.2
腱痛	1	0.2
<b>[神経系障害]</b>	<b>151</b>	<b>23.3</b>



分類 副作用名	発現例数	発現率 (%)
ジスキネジー	110	16.9
傾眠	18	2.8
パーキンソン病	9	1.4
頭痛	4	0.6
体位性めまい	6	0.9
浮動性めまい	4	0.6
ジストニー	2	0.3
失神	3	0.5
振戦	2	0.3
味覚異常	1	0.2
感覚鈍麻	1	0.2
突発的睡眠	1	0.2
ラクナ梗塞	1	0.2
無動	1	0.2
筋萎縮性側索硬化症	1	0.2
過眠症	1	0.2
低血糖昏睡	1	0.2
意識消失	1	0.2
記憶障害	1	0.2
パーキンソニズム	1	0.2
側反弓	1	0.2
肋間神経痛	1	0.2
<b>[精神障害]</b>	<b>74</b>	<b>11.4</b>
幻視	29	4.5
幻覚	21	3.2
不眠症	8	1.2
不安	2	0.3
譫妄	4	0.6
不安障害	3	0.5
妄想	5	0.8
うつ病	3	0.5
睡眠障害	3	0.5
被害妄想	2	0.3
睡眠発作	1	0.2
異常な夢	1	0.2
激越	1	0.2
幻聴	1	0.2
リビドー亢進	1	0.2

分類 副作用名	発現例数	発現率 (%)
躁病	1	0.2
妄想症	1	0.2
レム睡眠異常	1	0.2
睡眠時驚愕	1	0.2
夢遊症	1	0.2
衝動制御障害	1	0.2
体感幻覚	1	0.2
<b>[腎および尿路障害]</b>	<b>8</b>	<b>1.2</b>
頻尿	2	0.3
神経因性膀胱	2	0.3
非感染性膀胱炎	1	0.2
夜間頻尿	1	0.2
着色尿	1	0.2
尿意切迫	1	0.2
腎萎縮	1	0.2
<b>[呼吸器、胸郭および縦隔障害]</b>	<b>5</b>	<b>0.8</b>
咳嗽	3	0.5
呼吸困難	1	0.2
湿性咳嗽	1	0.2
咽頭紅斑	1	0.2
<b>[皮膚および皮下組織障害]</b>	<b>12</b>	<b>1.8</b>
湿疹	2	0.3
皮脂欠乏性湿疹	1	0.2
蕁麻疹	3	0.5
発疹	2	0.3
アレルギー性皮膚炎	1	0.2
皮下出血	1	0.2
乾癬	1	0.2
全身性皮疹	1	0.2
<b>[血管障害]</b>	<b>12</b>	<b>1.8</b>
起立性低血圧	8	1.2
高血圧	2	0.3
深部静脈血栓症	1	0.2
ほてり	1	0.2

\*LLT：下層語

副作用については、MedDRA/J バージョン 14.1 基本語 (PT) を使用して集計した

②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1318
副作用等の発現症例数	274
副作用等の発現割合	20.79%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
	症例数	割合
<b>感染症および寄生虫症</b>	5	(0.38%)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.08%)
インフルエンザ	1	(0.08%)
皮下組織膿瘍	1	(0.08%)
尿路感染	1	(0.08%)
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.08%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2	(0.15%)
貧血	1	(0.08%)
鉄欠乏性貧血	1	(0.08%)
<b>代謝および栄養障害</b>	5	(0.38%)
糖尿病	1	(0.08%)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.08%)
低ナトリウム血症	1	(0.08%)
食欲減退	2	(0.15%)
<b>精神障害</b>	78	(5.92%)
不安	1	(0.08%)
譫妄	4	(0.30%)
妄想	7	(0.53%)
抑うつ気分	1	(0.08%)
うつ病	3	(0.23%)
不快気分	1	(0.08%)
幻覚	31	(2.35%)
幻聴	3	(0.23%)
幻視	18	(1.37%)
不眠症	7	(0.53%)
易刺激性	2	(0.15%)
リビドー亢進	1	(0.08%)
被害妄想	1	(0.08%)
落ち着きのなさ	3	(0.23%)
自殺企図	1	(0.08%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
抑うつ症状	1	(0.08%)
不安障害	1	(0.08%)
衝動制御障害	1	(0.08%)
精神障害	1	(0.08%)
精神症状	1	(0.08%)
睡眠時随伴症	2	(0.15%)
<b>神経系障害</b>	<b>108</b>	<b>(8.19%)</b>
無動	1	(0.08%)
運動緩慢	2	(0.15%)
浮動性めまい	12	(0.91%)
異常感覚	1	(0.08%)
ジスキネジア	64	(4.86%)
てんかん	1	(0.08%)
頭部不快感	1	(0.08%)
頭痛	2	(0.15%)
感覚鈍麻	1	(0.08%)
パーキンソニズム	1	(0.08%)
側反弓	1	(0.08%)
傾眠	12	(0.91%)
振戦	3	(0.23%)
突発的睡眠	1	(0.08%)
下肢静止不能症候群	1	(0.08%)
すくみ現象	2	(0.15%)
運動機能障害	1	(0.08%)
部分発作	1	(0.08%)
パーキンソン病	1	(0.08%)
頭部動揺	1	(0.08%)
頭部下垂症候群	1	(0.08%)
味覚障害	1	(0.08%)
<b>眼障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.15%)</b>
羞明	1	(0.08%)
視力障害	1	(0.08%)
<b>心臓障害</b>	<b>9</b>	<b>(0.68%)</b>
急性心筋梗塞	1	(0.08%)
心房細動	1	(0.08%)
心不全	1	(0.08%)
急性心不全	2	(0.15%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.08%)
心筋梗塞	1	(0.08%)
動悸	2	(0.15%)
洞結節機能不全	1	(0.08%)
<b>血管障害</b>	<b>3</b>	<b>(0.23%)</b>
高血圧	1	(0.08%)
起立性低血圧	1	(0.08%)
末梢冷感	1	(0.08%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>5</b>	<b>(0.38%)</b>
発声障害	1	(0.08%)
呼吸困難	1	(0.08%)
胸水	1	(0.08%)
肺水腫	1	(0.08%)
上気道の炎症	1	(0.08%)
<b>胃腸障害</b>	<b>38</b>	<b>(2.88%)</b>
腹部不快感	6	(0.46%)
腹部膨満	2	(0.15%)
腹痛	2	(0.15%)
上腹部痛	3	(0.23%)
口角口唇炎	1	(0.08%)
腹水	1	(0.08%)
便秘	8	(0.61%)
下痢	2	(0.15%)
胃食道逆流性疾患	2	(0.15%)
巨大結腸	1	(0.08%)
悪心	7	(0.53%)
口腔内痛	1	(0.08%)
口内炎	1	(0.08%)
舌腫脹	1	(0.08%)
嘔吐	1	(0.08%)
軟便	1	(0.08%)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4</b>	<b>(0.30%)</b>
胆嚢炎	1	(0.08%)
急性胆嚢炎	1	(0.08%)
肝機能異常	2	(0.15%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>8</b>	<b>(0.61%)</b>
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	(0.08%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
そう痒症	1	(0.08%)
発疹	6	(0.46%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>6</b>	<b>(0.46%)</b>
筋痙縮	1	(0.08%)
筋力低下	1	(0.08%)
骨粗鬆症	1	(0.08%)
姿勢異常	1	(0.08%)
横紋筋融解症	1	(0.08%)
椎間板突出	1	(0.08%)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>7</b>	<b>(0.53%)</b>
膀胱結石	1	(0.08%)
尿路結石	1	(0.08%)
出血性膀胱炎	1	(0.08%)
緊張性膀胱	1	(0.08%)
頻尿	4	(0.30%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>23</b>	<b>(1.75%)</b>
死亡	1	(0.08%)
異常感	4	(0.30%)
倦怠感	6	(0.46%)
末梢性浮腫	6	(0.46%)
疼痛	1	(0.08%)
発熱	2	(0.15%)
突然死	1	(0.08%)
口渇	1	(0.08%)
疾患進行	1	(0.08%)
<b>臨床検査</b>	<b>22</b>	<b>(1.67%)</b>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
アミラーゼ増加	2	(0.15%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.46%)
血中クレアチニン増加	1	(0.08%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.08%)
血圧上昇	1	(0.08%)
血中尿素増加	1	(0.08%)
C-反応性蛋白増加	1	(0.08%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.15%)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.08%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
肝機能検査異常	1	(0.08%)
血小板数減少	1	(0.08%)
体重減少	4	(0.30%)
白血球数減少	1	(0.08%)
白血球数増加	1	(0.08%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.23%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>7</b>	<b>(0.53%)</b>
足関節部骨折	1	(0.08%)
転倒	4	(0.30%)
大腿骨頸部骨折	1	(0.08%)
大腿骨骨折	1	(0.08%)
関節脱臼	1	(0.08%)
熱中症	1	(0.08%)
恥骨骨折	1	(0.08%)

MedDRA/J version (22.1)

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

### 13.過量投与

#### 13.1 症状

急性症状としては、ジスキネジー、幻覚が予想される。

#### 【解説】

国内臨床試験における過量投与の経験はない。海外臨床試験において過量投与時にジスキネジー、幻覚が認められたことを参考に記載した。

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 【解説】

PTP包装の医療用医薬品共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）の申し合わせ事項により設定している。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量（ $AUC_{0-24}$  換算）の 3 倍程度に相当する用量（ラットがん原性試験の 30mg/kg/日及びイヌ 4 週間の 100mg/kg/日）から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化（肺胞腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎）が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験（2000mg/kg/日の 4 週間）及びがん原性試験（100mg/kg/日）では、肺の変化の増悪による死亡が認められている<sup>41)</sup>。[8.2 参照]

15.2.2 アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった<sup>42)</sup>。

15.2.3 ラットを用いた 13 週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量（ $AUC_{0-24}$  換算）の 3 倍程度の曝露量に相当する用量（がん原性試験の 30mg/kg/日）から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉍質沈着が認められている<sup>43)</sup>。

15.2.4 ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量の UVA 照射（400mg/kg 単回投与時は 30J/cm<sup>2</sup> 以上及び同用量の 7 日間反復投与時は 20J/cm<sup>2</sup> 以上）により軽度の皮膚紅斑反応が認められている<sup>44)</sup>。

#### [解説]

15.2.1 非臨床試験のすべての動物種（マウス、ラット、イヌ）で肺の変化が生じていること、非臨床試験での重篤な肺の変化に対する無影響量とヒトの全身曝露量比で計算した安全域が 3 倍未満の試験があること、肺の変化が一般状態の悪化や死亡の原因になっている試験があることから、ヒトで肺毒性に関連する有害事象が発現する可能性を否定することができないため記載した。

[「VIII.5.」、 「IX.<参考：肺の変化>」の項参照]

15.2.2 本剤の精神依存性を検討するために、アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果<sup>\*</sup>検討試験を実施した。その結果、4 例中 2 例に本剤の自己投与回数の増加が認められ、強化効果が陽性であり、本剤が精神依存性を有する可能性が否定できないことより記載した。しかし、本剤の強化効果は比較的弱いものであり、他の非臨床試験からは精神依存性を示唆する所見は得られていない。



※薬物の投与によってさらに薬物を摂取したいという欲求が高まる効果

- 15.2.3 ラットを用いた 13 週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、本剤投与による脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉍質沈着頻度の増加が認められていることより記載した。この沈着に伴う神経細胞及び神経組織の異常、並びに出血は認められておらず、一般状態の異常及び死亡発現との関連性はないことが明らかになっている。また、この鉍質沈着はラットで加齢性に認められる脳鉍質沈着巣と類似していた。同様の鉍質沈着はマウスを用いた試験でも認められているが、本剤による発現頻度の増加作用は認められていない。イヌを用いた試験では同様の鉍質沈着は認められていない。
- 15.2.4 光毒性を評価する評価系の一つであるヘアレスラットを用いた光毒性試験において、本剤の多量（ヒトの最大臨床用量である 40mg/日を反復投与し定常状態に達したときの全身曝露量の 10 倍以上に相当する投与量）投与時に、長時間の野外作業で曝露される多量の UVA（紫外線）を照射したとき、軽度の皮膚紅斑反応が認められていることより記載した。なお、別の評価系である有色ラットを用いた光毒性試験では、本剤の多量（ヒトの最大臨床用量である 40mg/日を反復投与し定常状態に達したときの全身曝露量の 10 倍以上に相当する投与量）投与時に、日本人が日常生活で曝露されうると考えられる量の UVA（紫外線）を照射したとき、皮膚及び眼に対する光毒性は認められていない。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>45)</sup>（マウス、ラット、イヌ、*in vitro*）：

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果	
中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状	Irwin test 行動	ddY 系雄性マウス 3 例	単回経口	0,0.1,1,10,100	<p>≥ 1mg/kg：常同症状、運動性、警戒性及び刺激に対する反応性を亢進した。また、自律神経機能を亢進し、皮膚の赤色化及び眼瞼拡大が認められた。</p> <p>≥ 10mg/kg：呼吸数の増加が認められた。</p>
	Irwin test 用量設定試験	ICR CD-1 系雄性マウス 4 例	単回経口	0,10,30,100,300	<p>≥ 30mg/kg：自発運動、グルーミング、接触反応を亢進した。</p> <p>≥ 100mg/kg：啼鳴の増加が認められた。</p>
自発運動量		ddY 系雄性マウス 20 例	単回経口	0,0.01,0.04,0.16,0.63,2.5,10	<p>≥ 0.16mg/kg：用量依存的に自発運動量の増加が認められた。</p> <p>2.5mg/kg 投与時に最大作用を示した。</p>
		ddY 系雄性マウス 20 例	単回経口	0,30,100,300	<p>≥ 30mg/kg：自発運動量の増加が認められた。</p>
		MORO 雌性マウス 8 例	単回経口	0,0.1,1,10	<p>10mg/kg：自発運動量の増加が認められた。</p>
		ICR CD-1 系雄性マウス 10 例	単回経口	0,30,100,300	<p>≥ 100mg/kg：自発運動量の低下が認められ、投与後 40～70 分 (100mg/kg)、40～80 分 (300 mg/kg) の時点でその作用は有意であった。</p>
心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響					
hERG 電流	hERG チャネル発現 HEK293 細胞 4 例	<i>In vitro</i>	0,0.1,0.4,2 μmol/L	影響なし	

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果
血圧、心拍数	SD 系雄性ラット 6 例	単回経口	0,0.3,1,3,10	0.3~10mg/kg のイストラデフィリン投与により軽度な血圧上昇(最大で 10~15mmHg)及び心拍数の増加(最大で 50~80 拍/min)が認められた。血圧及び心拍数に対する影響は、自発運動量の増加に伴って生じるものと考えられた。
	雄性ビーグルイヌ 4 例	単回経口	0,8,40,400	8,40,400mg/kg のイストラデフィリン投与により投与後 8 時間まで散発的に拡張期及び平均血圧の有意な高値が認められた。また、400mg/kg 投与により、投与後 6 時間において心拍数の有意な高値が認められた。これらの変化はコントロール群の投与前値からの低下に伴うものであると考えられた。イストラデフィリンはこの他の心血管系(収縮期血圧、心電図)に影響しなかった。
呼吸数、血液ガス	雄性ビーグルイヌ 4 例	単回経口	0,8,40,400	影響なし
不整脈の発生頻度	雄性ビーグルイヌ 6-12 例 (心筋梗塞モデル)	単回経口	0,10,30	溶媒及びイストラデフィリン 10,30mg/kg を投与した 3 群において心室細動は確認されず、持続性心室頻脈(VTs)の発生率にイストラデフィリン投与による変化は認められなかった。非持続性心室頻脈(VTn)の発生率は、30mg/kg 投与群では変化がなかったが、10mg/kg 投与群で溶媒投与群と比較して有意に高かった(18±3 vs 8±2, p<0.05)。10mg/kg 投与群では投与前の VTn 発生率に溶媒投与群と比較して有意な差が認められていた(21±4 vs 10±3, p<0.05)。
胃腸管系に及ぼす影響				
小腸輸送能に及ぼす影響	ddY 系雄性マウス 10 例	単回経口	0,10,30,100,300	影響なし
イストラデフィリン及びレボドパ/カルビドパの併用による小腸輸送能に対する影響	SD 系雄性ラット 6 例	単回経口	イストラデフィリン/レボドパ/カルビドパ 0/0/0,100/0/0 100/250/25 0/250/25	100mg/kg : イストラデフィリン単独で小腸輸送能に影響しなかった。また、レボドパ/カルビドパ併用による影響も認められなかった。

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果
イストラデフィリン及びレボドパ/カルビドパの併用による胃排出能に対する影響	SD系雄性ラット 6例	単回経口	イストラデフィリン/レボドパ/カルビドパ 0/0/0,100/0/0 100/250/25 0/250/25	100mg/kg：イストラデフィリン単独で胃排出能に影響しなかった。レボドパ/カルビドパ投与による胃排出能抑制が確認された。イストラデフィリンの併用はレボドパ/カルビドパの胃排出能抑制作用に影響を与えなかった。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験<sup>39)</sup>

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ、サル）：

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ICR系マウス 雌雄各5例	経口投与	0,2000	雄> 2000 雌> 2000
SD系ラット 雌雄各5例	経口投与	0,2000	雄> 2000 雌> 2000
ビーグルイヌ 雄2例	経口投与	1200	雄> 1200
アカゲザル 雌雄各3例	経口投与	0 → 100 → 300 → 900 → 2700	雄> 2700 雌> 2700

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）：

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	最低毒性量(mg/kg/日) 及びその毒性所見
SD系ラット 雌雄各10例 (+各5例休薬)	経口 4週間 (+4週間休薬)	0,6,30,160, 800	30	160(副腎皮質の病理学的変化)
SD系ラット 雌雄各15例	経口 26週間	0,3,6,30,160	30	160(副腎皮質及び肝臓の病理学的変化)
ビーグルイヌ 雌雄各3例 (+各1例休薬)	経口 4週間 (+4週間休薬)	0,25,100, 400	100	400(体重の減少傾向)
ビーグルイヌ 雌雄各4例	経口 26週間	0,16,80,400	16	80(副腎皮質及び肝臓の病理学的変化)
ビーグルイヌ 雌雄各3例	経口 4週間	0,30,100, 300	30	100(体重増加量の減少並びに副腎皮質及び肺の病理学的変化)

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	最低毒性量(mg/kg/日) 及びその毒性所見
ビーグルイヌ 雌雄各 4 例 (+各 1 例休薬)	経口 52 週間 (+12 週間休薬)	0,10,30,100	10	30(副腎皮質の病理学的変化)

※上記の変化は、腎臓重量の高値を除き、28 日間の休薬で回復した。

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ) :

試験	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
1	SD 系 ラット 雌雄各 20 例	雄：交配前 4 又は 9 週から交配 後 4 週まで 雌：交配前 2 週か ら妊娠 7 日 まで	0,1,6,30	親動物の一般毒性：30 親動物の生殖：30 次世代の発生：30	親動物の一般毒性： 160(副腎重量の高値) 親動物の生殖： 800(着床率の低値傾向)
	SD 系 ラット 雌雄各 16 例	雄：交配前 4 週か ら交配後 6 週 まで 雌：交配前 2 週か ら妊娠 7 日 まで	0,160, 360,800	親動物の一般毒性： < 160 親動物の生殖：160 次世代の発生：800	
2	SD 系 ラット 20 例	妊娠 7 日から 同 17 日まで	0,40,200, 1000	母動物の一般毒性：200 母動物の生殖：1000 次世代の発生：200	母動物の一般毒性： 1000(体重増加量の減 少) 母動物の生殖：1000 次世代の発生： 1000(胎児体重の低値及 び骨格変異の増加)
	ウサギ 20 例	妊娠 6 日から 同 18 日まで	0,50,200, 800	母動物の一般毒性：200 母動物の生殖：800 次世代の発生：200	母動物の一般毒性： 800(体重増加量及び摂 餌量の減少) 次世代の発生： 800[胎児生存率、胎盤 重量及び胎児体重の低 値並びに催奇形性(小眼 球及び欠指)]
3	SD 系 ラット 20 例	妊娠 7 日から 哺育 21 日まで	0,6,25, 100,400	母動物の一般毒性：100 母動物の生殖：25 次世代の発生(F <sub>1</sub> )：6 次世代の発生(F <sub>2</sub> )：400	母動物の一般毒性： 400(分娩後の便量減少、 消瘦及び自発運動減少) 母動物の生殖： 100(全同腹児死亡の増 加) 次世代の発生(F <sub>1</sub> )： 25(生後 4 日生存率の低 値傾向)

1：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2：胚・胎児発生に関する試験

3：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性（ラット、モルモット）

感作マウス血清を用いたラット passive cutaneous anaphylaxis(PCA)試験並びに感作モルモットを用いた active systemic anaphylaxis(ASA)試験及び感作モルモット血清を用いた同種 PCA 試験を行った結果、イストラデフィリンの抗原性を示唆する変化は認められなかった。

2) 依存性（ラット、アカゲザル）

動物種	投与期間・投与経路	投与量	試験結果
SD系ラット 雄 10例	4週間反復混餌投与 (+1週間休薬)	0 低濃度:(0.125→0.25mg/g/ 餌に増量) 高濃度:(0.5→1.0mg/g/餌に 増量)	退薬症候は認められず、イストラデフィリンの身体依存性は認められなかった。
アカゲザル 雄 4例	静脈内自己投与	0,0.125,0.25,0.5mg/kg/回	4例中2例で摂取回数の増加が認められ、イストラデフィリンは強化効果を有すると判断された。

コカインによる強化効果発現が確認されている雄性アカゲザルを用いて、摂取回数を指標とした強化効果について検討した。

3) 遺伝毒性（マウス、ラット、*in vitro*）

試験項目	動物種・細胞種	投与経路・処置	処置濃度・投与量	試験結果	
骨髄小核試験	ICR系マウス 雄各5例	単回経口	0,500,1000,2000 mg/kg	陰性	
不定期DNA 合成試験	Wistar系ラット 雄各3例	単回経口	0,500,1000,2000 mg/kg	陰性	
復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌 及び大腸菌	プレインキュベーション法	156~5000 µg/プレート	陰性	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	代謝活性化無	長時間処理	0.1~0.4mg/mL	陰性
			短時間処理	1.25~5.0mg/mL	陰性
		代謝活性化有	短時間処理	0.18~0.72mg/mL	陰性

4) がん原性（マウス、ラット）

動物種	投与期間・投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ICR系マウス 雄雌各69例	104週間、経口	0,25,125,250	腫瘍発現例数増加は認められなかった。
Wistar系ラット 雄雌各52例	104週間、経口	0,30,100,320	腫瘍発現例数増加は認められなかった。 ≥30mg/kg：非腫瘍性病変として脳の鈣質沈着巣の発現増加が認められた*。

\* : マウス、ラット、イヌにおいて再評価又は追加評価を行ったところ、イストラデフィリン投与に関連すると考えられる脳の鈣質沈着巣又はその発現例数増加及び程度の亢進は、ラットの13週間以上の投与試験においてのみ認められた。また、いずれの試験においても、鈣質沈着に関連する神経細胞死やグリア反応等の組織病変は認められず、死亡を含む一般状態における異常を伴うものではなかった。

## 6) 光毒性 (ラット、*in vitro*)

動物種・細胞種	投与期間・投与経路	投与量	試験結果
ヘアレスラット (RoRo-n) 雌 各 6 例	単回経口	0,400mg/kg +UVA 照射 5~35 J/cm <sup>2</sup>	UVA 照射量 30J/cm <sup>2</sup> 以上で軽度な皮膚紅斑 反応
	7 日間、反復経口		UVA 照射量 20J/cm <sup>2</sup> 以上で軽度な皮膚紅斑 反応
Long-Evans 系 有色ラット雄 5 例	3 日間、反復経口	0,25,50,100,400mg/kg +UV 照射 0.01J/cm <sup>2</sup>	陰性
マウス由来 3T3 線維芽細胞	<i>in vitro</i>	0.69~14.00µg/mL +UVA 照射 8J/cm <sup>2</sup>	陰性

## 7) レボドパ/カルビドパ(L/C)併用に関する毒性試験 (ラット、イヌ、ウサギ)

動物種	試験	投与量(イストラデフィリン/L/C、mg/kg)	結果
ラット	単回経口投与によるトキシコキネティクス	100/0/0,100/250/25, 100/250/62.5	L/C の併用により、イストラデフィリンの全体的曝露量が増加した。L/C について、レボドパに対するカルビドパの比を変えて併用しても、イストラデフィリンの全体的曝露量に顕著な差は認められなかった。
	4 週間反復経口投与毒性試験	0/0/0,25/250/25, 100/250/25,400/250/25, 0/250/25	L/C の併用によりイストラデフィリンの全体的曝露量が増加し、100/250/25 及び 400/250/25mg/kg 群で死亡が発現した。
	4 週間反復経口投与毒性試験	0/0/0,0/10/1, 0/50/5,0/250/25, 100/10/1,100/50/5, 100/250/25,100/0/0	L/C 投与量の増加に伴い、イストラデフィリンの全体的曝露量も増加し、100/250/25 mg/kg 群で死亡が発現した。
イヌ	13 週間反復経口投与毒性試験 (+4 週間休薬)	0/0/0,300/0/0, 30/80/20,100/80/20, 300/80/20,0/80/20	L/C の併用による影響は認められなかった。
ウサギ	胚・胎児発生に関する試験	0/0/0,400/0/0, 50/80/20,200/80/20, 400/80/20,0/80/20	イストラデフィリン単独の 400mg/kg 及び L/C 併用の 200mg/kg 以上の群で催奇形性が認められた(イストラデフィリン単独の胚・胎児発生に関する試験において、200mg/kg 群では認められなかった)。

#### <参考：肺の変化> <sup>41)</sup>

マウス、ラット及びイヌでは、マクロファージを主体とする炎症性変化（肺胞腔のマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎）が認められた。これらの変化は休薬により回復性を示した。一方、ラットでは、がん原性試験の用量設定試験（320 mg/kg/日）、がん原性試験（320 mg/kg/日）及びL/C併用に関する試験〔イストラデフィリン単独の2000 mg/kg/日及びL/C（250/25 mg/kg/日）併用の100 mg/kg/日以上〕において、イストラデフィリンの全身的曝露量が過剰に増加した場合、死亡及び切迫屠殺例が認められ、増悪化した肺病変が死因及び衰弱原因の主たるものと考えられた。

これらの変化の成因には、イストラデフィリンそのものが肺に影響を与えていることに加えて、げっ歯類を用いた試験では、変化の主体が異物の食作用を有するマクロファージであり、対照群でも認められること、無毒性量及び最低毒性用量が試験間によって異なっていることから、経口投与時の投与液飛沫等の吸引が関与した可能性も考えられた <sup>46, 47)</sup>。

マウス、ラット及びイヌでの肺の変化に関する無影響量及び最低影響量と臨床試験の定常状態におけるイストラデフィリンの全身的曝露量（ $AUC_{0-24}$  又は  $AUC_{0-t}$ ）の比を検討したところ、肺の変化は、マウス、ラット及びイヌともに認められ、各動物種での最低影響量は各々125（104週間投与）、30（104週間投与）及び100 mg/kg/日（4週及び52週間投与）であった。最低影響量における肺の変化について、その程度は軽度であり、ヒトに20mg/日又は40mg/日を反復投与し定常状態に達したときの全身的曝露量の5.8又は3.2倍以上で認められた。



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は光安定性の確保のためフィルムコーティングを施しているため、粉砕して使用しないこと。

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

#### (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

[PTP] 30錠（10錠×3）、100錠（10錠×10）

### 7. 容器の材質

[PTP] 表面：ポリ塩化ビニル、裏面：アルミ箔、バンド：ポリプロピレン

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：エンタカポン、オピカポン、ゾニサミド、セレギリン塩酸塩、  
サフィナミドメシル酸塩

## 9.国際誕生年月日

国内開発

2013年3月25日

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：22500AMX00875000

## 11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2013年5月24日

## 12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022年9月16日

再審査結果：「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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

## 14.再審査期間

8年：2013年3月25日～2021年3月24日

## 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ノウリアスト®錠 20mg	122458001	1169016F1020	622245801

17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

- | 1.引用文献  | 文献請求 No   |
|---|-----------|
| 1) Augood SJ, et al. : Brain Res Mol Brain Res. 1994; 22: 204-210 (PMID: 7912401)             | [023-105] |
| 2) Svenningsson P, et al. : Prog Neurobiol. 1999; 59: 355-396 (PMID: 10501634)                | [023-106] |
| 3) 神田知之ほか: 日薬理誌. 2008; 131: 275-280 (PMID:18408338)   | [023-107] |
| 4) Alexander GE, et al. : Trends Neurosci. 1990; 13: 266-271 (PMID: 1695401)                  | [023-108] |
| 5) DeLong MR. : Trends Neurosci. 1990; 13: 281-285 (PMID:1695404)                             | [021-094] |
| 6) Jenner P, et al. : Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15: 406-413 (PMID: 19446490)           | [023-109] |
| 7) Richardson PJ, et al. : Trends Pharmacol Sci. 1997; 18: 338-344 (PMID: 9345853)            | [023-110] |
| 8) 村田美穂: 医学のあゆみ. 2008; 225: 395-399   | [023-111] |
| 9) 社内資料: 薬物動態試験 (海外・肝機能低下患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.12)                                       |           |
| 10) 社内資料: 相互作用試験 (海外・ミダゾラム/ケトコナゾール) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.14)                                |           |
| 11) 社内資料: 第Ⅲ相二重盲検試験 (国内・パーキンソン病患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.20)                                 |           |
| 12) 社内資料: 第Ⅰ相単回投与試験 (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.4)   |           |
| 13) 社内資料: 反復投与時の薬物動態試験 (国内・健康成人) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6)                                    |           |
| 14) 社内資料: QT/QTc 試験 (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.30)  |           |
| 15) 社内資料: 前期第Ⅱ相試験 (国内・パーキンソン病患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.18)                                   |           |
| 16) Mizuno Y, et al. : Mov Disord. 2010; 25: 1437-1443 (PMID:20629136)                        | [023-368] |
| 17) 社内資料: 後期第Ⅱ相試験 (国内・パーキンソン病患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.19)                                   |           |
| 18) Mizuno Y, et al. : Mov Disord. 2013; 28: 1138-1141 (PMID:23483627)                        | [023-382] |
| 19) 社内資料: 長期投与試験 (国内・パーキンソン病患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.26)                                    |           |
| 20) 再審査報告書 (令和4年8月9日)   |           |
| 21) 社内資料: アデノシン受容体に対する親和性 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.1)                                       |           |
| 22) Saki M, et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2013; 386: 963-972 (PMID: 23812646) | [023-847] |
| 23) 社内資料: アデノシン A <sub>2A</sub> 受容体に対する機能試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.4)                     |           |

- 24) 社内資料：黒質線条体片側破壊ラットにおける淡蒼球ガンマアミノ酪酸濃度測定 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 25) 社内資料：マウスにおけるレセルピン誘発カタレプシー改善作用 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 26) 社内資料：MPTP 処置マーモセットに対する運動機能障害改善作用 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1)
- 27) 社内資料：MPTP 処置マーモセットにおけるレボドパとの併用効果 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2.3)
- 28) 社内資料：MPTP 処置マーモセットの不随意運動に対する作用 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 29) 社内資料：単回投与時の薬物動態試験 (国内・健康成人) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 30) 社内資料：薬物動態試験 (国内・高齢者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2.2-1)
- 31) 社内資料：薬物動態試験 (海外・腎機能低下患者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.11)
- 32) 社内資料：相互作用試験 (海外・リファンピシン)
- 33) 社内資料：相互作用試験 (海外・アトルバスタチン) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.15)
- 34) 社内資料：相互作用試験 (海外・ジゴキシン) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.16)
- 35) 社内資料：薬物動態試験 (海外・喫煙者) (2013年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 36) 社内資料：臨床薬理試験 (マスバランス試験：海外・健康成人) (2013年3月25日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 37) 社内資料：薬物動態試験 (非臨床) (2013年3月25日承認、CTD2.6.4/CTD2.6.5)
- 38) Brooks DJ, et al. : Synapse. 2008; 62: 671-681 (PMID:18566974) [023-112]
- 39) 社内資料：毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6/CTD2.6.7)
- 40) 社内資料：マスバランス試験 (海外・健康成人) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.8)
- 41) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における肺の変化 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.9.2.1)
- 42) 社内資料：静脈内自己投与による強化効果の検索に関する試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.8.3.2)
- 43) 社内資料：長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における脳の鉍質沈着 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.9.2.4)
- 44) 社内資料：ヘアレスラットを用いた光毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.8.4.1.2)
- 45) 社内資料：安全性薬理試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.4)
- 46) Gopinath C, et al. : Atlas of Experimental Toxicological Pathology. [023-466]  
Lancaster: MTP Press Limited; 1987. p22-42

47) Boorman GA, et al. : Pathology of the Fischer Rat. Reference and Atlas. [023-467]  
San Diego: Academic Press; 1990. p339-367

2. その他の参考文献

文献請求 No

a) 折笠秀樹ほか：神経治療学. 2000; 17: 577-591

[020-853]

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国及び日本で承認されている（2023年8月現在）。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

	本邦における承認状況
効能又は効果	<p>4. 効能又は効果 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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。</p>
用法及び用量	<p>6. 用法及び用量 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20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mgを1日1回経口投与できる。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40mgを1日1回経口投与できる。ただし、40mgでは、20mgを上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。[17.1.1 参照]</p> <p>7.2 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1日1回20mgを上限とすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中等度の肝障害のある患者[9.3.2、16.6.2 参照]</li> <li>・ CYP3Aを強く阻害する薬剤を投与中の患者[10.2、16.7.1 参照]</li> </ul>

米国での発売状況（2023年3月現在）

	米国添付文書
販売名	NOURIANZ® (istradefylline) tablets
剤形・含量	<p>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 mg tablets: Peach-colored, pillow-shaped, film-coated tablets with “20” debossed on one side.</li> <li>・ 40 mg tablets: Peach-colored, almond-shaped, film-coated tablets with “40” debossed on one side.</li> </ul>
発売年	2019年
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>NOURIANZ is indicated as adjunctive treatment to levodopa/carbidopa in adult patients with Parkinson’s disease (PD) experiencing “off” episodes.</p>

	米国添付文書
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Dosing Information</b> The recommended dosage of NOURIANZ is 20 mg administered orally once daily. The dosage may be increased to a maximum of 40 mg once daily, based on individual need and tolerability. Initial dose titration is not required. NOURIANZ can be taken with or without food [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><b>2.2 Dosage Adjustment with Strong CYP3A4 Inhibitors</b> The maximum recommended dosage of NOURIANZ with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors is 20 mg once daily [see <i>Drug Interactions (7.1)</i>].</p> <p><b>2.3 Dosing with Strong CYP3A4 Inducers</b> Avoid use of NOURIANZ with strong CYP3A4 inducers [see <i>Drug Interactions (7.1)</i>].</p> <p><b>2.4 Dosage Adjustment in Patients with Hepatic Impairment</b> The maximum recommended dosage of NOURIANZ in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) is 20 mg once daily. Closely monitor patients with moderate hepatic impairment for adverse reactions when on NOURIANZ treatment [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. Avoid use of NOURIANZ in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) [see <i>Use in Specific Populations (8.7)</i>].</p> <p><b>2.5 Dosage Adjustment for Tobacco Smokers</b> The recommended dosage of NOURIANZ in patients who use tobacco in amounts of 20 or more cigarettes per day (or the equivalent of another tobacco product) is 40 mg once daily [see <i>Use in Specific Populations (8.8)</i> and <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>

米国添付文書（NOURIANZ®：2023年3月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.nourianzhcp.com/assets/pdf/nourianz-full-prescribing-information.pdf>

(2023年12月1日アクセス)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

参考として、米国添付文書における記載を列記した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。[2.2 参照]</p>



	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。</p>

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書* (2023年3月)	<p><b>8.1 Pregnancy Risk Summary</b></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of NOURIANZ in pregnant women. In animal studies (<i>see Data</i>), oral administration of istradefylline during pregnancy resulted in teratogenicity (increased incidences of fetal structural abnormalities, embryofetal and offspring mortality and growth deficits) at clinically relevant exposures and in the absence of maternal toxicity. The teratogenic effects of istradefylline in pregnant rabbits were substantially greater when administered in combination with levodopa/carbidopa than when administered alone.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Oral administration of istradefylline (0, 40, 200, or 1000 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weight and increased fetal skeletal and visceral variations at the highest dose tested. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rats (200 mg/kg/day) is approximately 4 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg.</p> <p>Oral administration of istradefylline (0, 50, 200, or 800 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in increased embryofetal mortality at the mid and high doses, increased fetal malformations (external, visceral, skeletal) at all doses, and reduced fetal body weight at the highest dose tested. A no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits was not identified. Plasma exposure (AUC) at the lowest dose tested (50 mg/kg/day) is less than that in humans at the MRHD.</p>

出典	記載内容
米国添付文書※ (2023年3月)	<p>In pregnant rabbits, oral administration of istradefylline (0, 50, 200, or 400 mg/kg/day) alone or in combination with oral levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) throughout the period of organogenesis resulted in an increase in embryofetal mortality and an increase (marked at the high dose) in malformations (including limb reduction, craniofacial, and cardiovascular) in fetuses from rats administered istradefylline at all doses in combination with levodopa/carbidopa. Istradefylline alone resulted in an increase in embryofetal mortality and visceral malformations; no increase in fetal malformations was observed with levodopa/carbidopa alone. Fetal body weight was reduced by istradefylline alone (400 mg/kg/day) and in combination (200 and 400 mg/kg/day) with levodopa/carbidopa. A no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits when istradefylline was administered in combination with levodopa/carbidopa was not identified. Plasma exposure (AUC) at the lowest dose of istradefylline tested (50 mg/kg/day) in combination with levodopa/carbidopa is less than that in humans at the MRHD.</p> <p>Oral administration of istradefylline (0, 6, 25, 100, or 400 mg/kg/day) to female rats throughout gestation and lactation resulted in decreased pup survival and reduced pup body weight (which persisted into adulthood) at all but the lowest dose tested. Exposure to drug in the milk may have contributed to these effects, as demonstrated in pups of untreated (control) dams reared by dams receiving istradefylline (400 mg/kg/day). No adverse effects were observed on physical or neurobehavioral development, or reproductive function. Plasma exposure at the no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (6 mg/kg/day) is less than that in humans at the MRHD.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of istradefylline in human milk, the effects of istradefylline on the breastfed infant, or the effects of istradefylline on milk production. Istradefylline was present in the milk of lactating rats at concentrations up to 10 times that in maternal plasma.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NOURIANZ, and any potential adverse effects on the breastfed infant from NOURIANZ or from the underlying maternal condition.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b> <u>Contraception</u></p> <p>Use of NOURIANZ during pregnancy is not recommended. Women of childbearing potential should be advised to use contraception during treatment with NOURIANZ [see <i>Use in Specific Populations</i> (8.1)].</p>

※NOURIANZ®

## (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

	本邦における承認状況
9.7 小児等	小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書※ (2023年3月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

※NOURIANZ®

---

## XⅢ. 備考

---

### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎：

「X.4. 薬剤取扱い上の注意点」を参照すること。

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は光安定性の確保のためフィルムコーティングを施しているため、粉碎して使用しないこと。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

### 2.その他の関連資料

#### ●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・ノウリアスト錠を服用されている皆様とご家族の方へ
- ・ノウリアスト錠を服用されている患者さんへ パーキンソン病治療とウェアリング・オフ現象

## 略号一覧

略号	略していない用語
6-OHDA	6-hydroxydopamine (6-ハイドロキシドパミン)
ANCOVA	Analysis of covariance (共分散分析)
CGI-I	Clinical global impression-improvement (臨床的全般評価 改善度)
C.I.	confidence interval (信頼区間)
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450)
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor (ドーパ脱炭酸酵素阻害薬)
GABA	acid (ガンマアミノ酪酸)
hERG	Human ether-a-go-go-related gene (ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子)
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MSN	Medium spiny neuron (中型有棘細胞)
NONMEM	Nonlinear mixed-effect modeling
PET	Positron emission tomography (陽電子放出断層撮影法)
PPK	Population Pharmacokinetics (母集団薬物動態)
UVA	Ultra-violet A (長波長紫外線)

## 用語の定義

用語	定義
CL/F	みかけの全身クリアランス
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
IC <sub>50</sub>	50%阻害用量
K <sub>el</sub>	消失速度定数
K <sub>i</sub>	阻害定数
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
Vd/F	みかけの分布容積
V <sub>1</sub> /F	中心コンパートメントのみかけの分布容積

【参考】UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) <sup>a)</sup>

パーキンソン病を総合的に評価するスケールで、part I (精神機能・行動及び気分)、part II (日常生活動作)、part III (運動能力検査)、part IV (治療の合併症) の4つの項目で構成される。

UPDRS part III (運動能力検査)	
言語	0 = 正常。 1 = 表現、用語、声量の軽度の減少がある。 2 = 単調で不明瞭な発音、しかし、理解可能。 3 = 高度の構音障害、理解するのはかなり困難。 4 = 理解不能。
顔の表情	0 = 正常。 1 = わずかの表情の乏しさ、ポーカークフェイス。 2 = 軽度ではあるがはっきりした表情の乏しさ。 3 = 中等度の表情の乏しさ、口を閉じていないときがある。 4 = 著明な表情の乏しさ、ほとんど表情がなく、口は 1/4 inch (0.6 cm) 以上開いている。
安静時振戦 (顔面、左手、右手、 左足、右足)	0 = なし。 1 = ごくわずかでたまに出現する程度。 2 = 軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間欠的に出現する。 3 = 中等度の振幅で、大部分の時間出現している。 4 = 大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している。
手の動作時振戦または 姿勢振戦 (左、右)	0 = なし。 1 = 動作時に出現する軽度の振戦。 2 = 動作時に出現する中等度振幅の振戦。 3 = 動作時及び姿勢保持で出現する中等度振幅の振戦。 4 = 高度の振幅で、食事動作が障害される振戦。
固縮 (頸部、左上肢、右上 肢、左下肢、右下 肢) <sup>※1</sup>	0 = なし。 1 = 軽微な固縮、または他の部位の随意運動で誘発される固縮。 2 = 軽～中等度の固縮。 3 = 高度の固縮。しかし、関節可動域は正常。 4 = 著明な固縮。正常可動域を動かすには、困難を伴う。
指タップ (左、右) <sup>※2</sup>	0 = 正常。 1 = やや遅いか、振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。明らかにまた早期に疲労を示す。動きが止まってしまうこともある。 3 = 高度の障害。運動開始時に、hesitation をしばしば起こすか、動きが止まることもある。 4 = ほとんどタッピングの動作にならない。
手の運動 (左、右) <sup>※3</sup>	0 = 正常。 1 = 少し遅くなるか、振幅がやや小さくなる。 2 = 中等度の障害。すぐ疲れてしまう。運動が止まってしまうことがときにある。 3 = 高度の障害。運動開始時、しばしば hesitation を起こすか、運動が途中で止まってしまうことがしばしばある。 4 = ほとんど指の開閉運動ができない。
手の回内回外運動 (左、右) <sup>※4</sup>	0 = 正常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に hesitation があるか運動の停止がある。 4 = ほとんど所定の運動ができない。

UPDRS part III (運動能力検査)	
下肢の敏捷性 (左、右) ※5	0 = 正常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に <b>hesitation</b> があるか運動の停止がある。 4 = ほとんど所定の運動ができない。
椅子からの立ち上がり ※6	0 = 正常。 1 = 可能だが遅い。一度でうまくいかないこともある。 2 = 肘掛けに腕をついて立ち上がる必要がある。 3 = 立ち上がるろうとしても椅子に倒れ込むことがある。しかし、最後には一人で立ち上がれる。 4 = 立ち上がるには、介助が必要。
姿勢	0 = 正常。 1 = 軽度の前屈姿勢 (高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈)。 2 = 中等度の前屈姿勢。一側にやや傾くこともある。 3 = 高度の前屈姿勢、脊椎後彎を伴う。一側へ中等度に傾くこともある。 4 = 高度の前屈、究極の異常前屈姿勢。
歩行	0 = 正常。 1 = 歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし、加速歩行や前方突進はない。 2 = 困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進がみられることもある。 3 = 高度の歩行障害、介助を要する。 4 = 介助があっても歩けない。
姿勢の安定性 (後方突進現象)	0 = なし。 1 = 後方突進現象があるが、自分で立ち直れる。 2 = 後方突進現象があり、支えないと倒れる。 3 = きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる。 4 = 介助なしには起立が困難。
動作緩慢と運動減少 ※7	0 = なし。 1 = わずかに緩慢、慎重にやっているように見える。運動の振幅がやや小さいこともある。 2 = 軽度に運動緩慢がある。運動量が低下している。または運動の大きさが低下している。 3 = 中等度の動作緩慢。中等度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。 4 = 高度の動作緩慢。高度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。

※1：安静坐位で検査、歯車現象の有無は無視

※2：母指と示指をできるだけ大きな振幅で素早くタッピングを行う、左右別々に検査する

※3：できるだけ大きくかつ素早く手の開閉運動を繰り返す、片手ずつ行う

※4：空中にてできるだけ早く両側同時に行う

※5：下肢全体を上げて踵で床をタップする、踵は 7.5 cm 以上上げる

※6：診察用の椅子から腕を組んだまま立ち上がる

※7：動作緩慢、躊躇、腕振り減少、運動の振幅の減少、運動量の減少を総合的に評価

**【参考】 Child-Pugh 分類**

臨床所見、血液生化学所見より肝障害度を分類する方法

項目 \ ポイント	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン (mg/dl)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン (g/dl)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する

Child-Pugh 分類	A 5~6 点 B 7~9 点 C 10~15 点
---------------	---------------------------------

『臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 (2008 年 2 月 第 5 版) 日本肝癌研究会 編』 p.15  
(金原出版株式会社)



# Memo

A series of 26 horizontal dotted lines for writing.

協和キリン株式会社

NRT0001BDB23L