

2016年7月6日

各位

小野薬品工業株式会社

**欧州委員会、ONGENTYS® (opicapone) を
運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者に対する新規治療薬として承認**

2016年7月5日（ポルトガル現地時間）－ BIAL社は、欧州委員会（EC）が運動症状の日内変動が認められる成人パーキンソン病患者の治療薬として ONGENTYS®（一般名：opicapone）を承認したことを発表しました。BIAL社は、2016年から2017年に欧州全域でパーキンソン病患者に ONGENTYS®をお届けする予定です。

Opicapone は、1日1回服用の新規のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、レボドパ/ドパ脱炭素酵素阻害剤を服用している運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者における補助療法です。ECによる承認は、完了した臨床薬理試験28試験および30カ国で900名以上の患者を対象とした大規模な包括的臨床開発プログラムに基づくものです。

2013年4月に、当社は BIAL社とライセンス契約を締結し、日本で独占的に開発・商業化する権利を取得しています。日本では、パーキンソン病患者を対象とした opicapone（ONO-2370）の第II相臨床試験を実施中です。海外での臨床試験において、1日1回の投与により持続的な COMT 阻害活性が示されており、患者さんの予後の改善および服薬利便性の向上が期待されます。

次頁以降に BIAL社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付していますので、ご参照ください。

以上

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社 広報部

TEL : 06-6263-5670

FAX : 06-6263-2950

本資料は、ポルトガルの BIAL 社が 2016 年 7 月 5 日(ポルトガル現地時間)に発表したプレスリリースの日本語訳をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。

NEWS RELEASE

Bial

連絡窓口

BIAL

Susana Vasconcelos

T. +351 229866100

E. susana.vasconcelos@bial.com

iS Health

Elise Rattigan

T. +44 1252 733353

E. elise@is-health.co.uk

欧州委員会、ONGENTYS® (opicapone) を 運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者に対する新規治療薬として承認

2016 年 7 月 5 日 (ポルトガル現地時間) - BIAL 社は、本日、欧州委員会が運動症状の日内変動が認められる成人パーキンソン病患者の治療薬として ONGENTYS® (opicapone) を承認したことを発表しました。BIAL 社は、2016 年から 2017 年に欧州全域でパーキンソン病患者に ONGENTYS® をお届けする予定です。

ONGENTYS® は、レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害薬 (DDCIs) 併用療法で症状が安定しない、運動症状の日内変動が認められる成人パーキンソン病患者における補助療法です。

BIAL 社の CEO (最高経営責任者) である Antónia Portela は次のように述べています。「ONGENTYS® について薬事上の主要なマイルストーンを達成したことを大変嬉しく思っています。これにより、パーキンソン病患者さんへ、1 日 1 回服用で効果的な補助療法による治療オプションを提供することが可能になります。私たちは何年もの間 ONGENTYS® の開発を進めて参りましたが、今回の承認は、患者さんとその介護者の方々の生活の質を向上させるという BIAL 社の継続的な取り組みにおける画期的な成果です。今回の承認で、新薬を市場へ届けるという私たちの実績がより強固なものとなりました。」

リスボン大学の神経学及び臨床薬理学の Joaquim Ferreira 教授は次のように述べています。「パーキンソン病における運動症状の合併症は、非常に多くの患者さんにとって満たされない医療ニーズとして今もなお存在しています。Opicapone は新たな治療オプションであり、より強力な COMT 阻害剤が求められているニーズに応え、運動症状の日内変動に対する現在の治療に重要な選択肢を提供するものです。」

ドレスデン大学医学部長兼神経学科長である Heinz Reichmann 教授は次のように述べています。「Opicapone は、運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者さんの治療において 1 日 1 回服用という利便性のある新たなオプションです。レボドパ治療を受けているパーキンソン病患者さんが Wearing-off 等の運動症状の改善のために更に治療を必要とする場合の最適な選択となる可能性があります。」

欧州委員会の承認は、完了した臨床薬理試験 28 試験及び 30 カ国で 900 名以上の患者に opicapone を投与した大規模な包括的臨床開発プログラムに基づくものです。2 つの重要な第 III 相試験 BIPARK-I¹ 及び BIPARK-II² では、ONGENTYS® の 1 日 1 回服用により、日常生活に支障があるジス

キネジアを伴う ON 時間を増加させることなく、2 時間の OFF 時間の短縮を示し、プラセボと比較して統計学的に有意な OFF 時間の短縮を示しました (P=0.0015)。また、日常生活に支障があるジスキネジアを伴わない ON 時間においても、プラセボと比較して統計学的に有意な増加を示しました (P=0.002)。

また、ONGENTYS[®] (opicapone) の 1 日 1 回服用において、患者及び医師の総合評価においても有意な改善が認められました。BIPARK-I では実薬対照試験としてエンタカポン群を設定し、opicapone の 1 日 1 回服用は、1 日複数回服用のエンタカポンと少なくとも同等の有効性があることが示されました (非劣性試験)。第Ⅲ相試験の成績から、opicapone は、ドパミンアゴニストやモノアミン酸化酵素 B 阻害剤の併用の有無にかかわらず、レボドパの治療を受けている患者の運動症状の日内変動を改善しました。また、臨床試験の全集団及び 70 歳以上の部分集団においても良好な忍容性を示し、心電図及び肝臓に関連する有害事象については、臨床的に意義のあるものではありませんでした。

いずれの第Ⅲ相試験も 1 年間の非盲検継続投与期を設定しており、opicapone は二重盲検期のベースラインからの OFF 時間の短縮を非盲検期まで持続させ、また二重盲検期の終了時点と比較してわずかな改善が認められました。BIPARK-I の 1 年間の非盲検継続投与期では、エンタカポンから ONGENTYS[®] の 1 日 1 回服用に切り替えた患者集団では OFF 時間が有意に短縮し (更に 39.3 分の短縮)、ON 時間が有意に増加しました (更に 46 分の増加)。

パーキンソン病は神経変性、慢性及び進行性の疾患です。臨床症状の発現は、一般的には 50 歳以降であり (診断時の平均年齢は約 60 歳)、有病率は 10 万人当たり 300 人と推定され、55 歳から 60 歳では 100 人当たり 1 人に増加します。欧州パーキンソン病協会 (EPDA) によると、EU のパーキンソン病患者は 120 万人と推定されています。

BIAL 社は、新規治療オプションである ONGENTYS[®] (opicapone) を運動症状の日内変動が認められるパーキンソン病患者さんに一刻も早くお届けすることにより、医療ニーズに応え、患者さんの生活の質の向上に貢献したいと考えています。

###

ONGENTYS[®] (opicapone)について

Opicapone は第三世代のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤です。細胞毒性を示すことなく、末梢選択的に高い COMT 阻害作用を示します³。

Opicapone はレボドパのバイオアベイラビリティをプラセボと比較して最大 55%まで増加させ、用量依存的に OFF 時間を短縮します⁴。分子構造から fM 単位の極めて高い結合親和性が導かれ、このことが緩徐な複合体解離速度定数と長い作用時間に繋がり、1 日 1 回投与を可能としています⁵。

BIPARK-I study について

BIPARK-I¹ は 1 年間の非盲検継続投与期を含む第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬及びプラセボ対照並行群間試験で、レボドパ製剤を服用していて運動症状の日内変動が認められる特発性パーキンソン病患者を対象として有効性と安全性を検証する試験です。

本試験では、opicapone の異なる 3 用量 (5、25 及び 50 mg) の 1 日 1 回投与と、エンタカポン (200 mg) 若しくはプラセボをレボドパ製剤と併用した際の、各用量の有効性と安全性を評価しました。Opicapone 50 mg、1 日 1 回投与は、プラセボに対する優越性及びエンタカポンに対する非劣性を示しました。

本試験は欧州 106 施設で実施され、以下の 600 名の患者が組み入れられました。

- 34 歳以上 83 歳以下で、3 年間以上特発性パーキンソン病と診断されている
- ON 時の改訂 Hoehn&Yahr 重症度分類がステージ 3 以下である
- レボドパ製剤による最適な治療 (3~8 回/日) を 4 週間以上安定して受けている

— 覚醒時の 1 日平均 OFF 時間が 1.5 時間以上（起床から 1 回目のレボドパ製剤投与前の OFF 時間は除く）である期間が 4 週間以上継続している
— 24 時間症状日記を正確に記載できる

患者は、opicapone 5、25 及び 50 mg 群、若しくはエンタカポン群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられました。

主要評価項目は 24 時間症状日記の記載に基づく、OFF 時間のベースラインに対する変化量の平均値でした。副次的評価項目は、レスポonder率、治験責任医師及び患者の総合評価、UPDRS、生活の質（QOL）、非運動症状、睡眠尺度、忍容性及び安全性評価でした。90%（542/600 名）の患者がこの試験を完了しました。

BIPARK-II study について

BIPARK-II² は 1 年間の非盲検継続投与期を設けた第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、レボドパ製剤を服用して運動症状の日内変動が認められる特発性パーキンソン病患者を対象として有効性及び安全性を検証する試験です。

本試験では、異なる 2 用量の opicapone（25 及び 50 mg）を 1 日 1 回、レボドパ製剤と併用した際の各用量の有効性と安全性をプラセボと比較することで評価しました。Opicapone 25 及び 50 mg はプラセボと比較して平均 OFF 時間の大幅な短縮を示しました。

各国の 69 施設から 286 名の患者がこの試験を完了しました。患者の選択基準及び評価結果（主要評価項目及び副次的評価項目の結果）は BIPARK-I と同様でした。

パーキンソン病について

パーキンソン病（PD）は神経変性の慢性及び進行性疾患であり、脳内のドパミン神経細胞（黒質）の変性による線条体ドパミンの枯渇が特徴とされています。

疫学のエビデンスからは遺伝子の脆弱性と環境因子間の相互作用が指摘されています。臨床症状の発現は、一般的には 50 歳以降であり（診断時の平均年齢は約 60 歳）、有病率は 10 万人当たり 300 人と推定され、55 歳から 60 歳では 100 人当たり 1 人に増加します。欧州パーキンソン病協会（EPDA）によると、EU のパーキンソン病患者は 120 万人と推定されています。

パーキンソン病は臨床観察に基づき診断されます。パーキンソン病の診断は、安静時振戦、固縮及び動作緩慢の 3 つの主要な兆候のうち 2 つを呈している患者に対して下されます。振戦は特に重要とされており、85% のパーキンソン病患者において認められます。そのため、振戦が認められない場合は、パーキンソン病の診断は非常に困難となっています。その他によく認められるパーキンソン病の症状として、姿勢反射障害、仮面様顔貌及び瞬目減少、前かがみ姿勢、並びに腕振りの減少が挙げられます。

パーキンソン病の兆候や症状を改善するための治療方針はいくつか存在しますが、主にドパミン神経に作用する薬剤の投与であり、変性を回避する若しくはドパミンの生理学的作用を代替するものです。レボドパは依然としてパーキンソン病の標準治療ですが、長期間の使用により運動症状の日内変動や Wearing-off 等の運動合併症を引き起こします。これにより症状が適切に管理される期間が次第に短くなります。つまり、薬剤の効果が投与と投与の間に「wear off」してしまうということです。「OFF 時間」は 1 日の中で治療効果が認められずパーキンソン病の症状が悪化する時間を指します。反対に、「ON 時間」とは、PD 症状が適切に管理されている時間を指します。

「Wearing-off」の発症は予想どおりにかつ徐々に起こることもありますが、突然予期せず現れることもあります。またその発症は、レボドパの用量増加や COMT 阻害剤の使用等で治療レジメンを適切に変更することで改善する可能性があります。

BIAL 社について

BIAL 社は 1924 年に創設された国際的製薬企業であり、医療分野における新たな治療方法の発見、開発及び提供がミッションです。この数十年間、BIAL 社は品質の向上、革新及びグローバル化に重点を置いてきました。

様々な企業のパートナーとして、BIAL 社は革新的な治療に献身し、毎年売上高の 20% 以上を研究開発（R&D）に投資しています。

BIAL 社は中枢神経系、循環器系及びアレルギー免疫を中心とした意欲的な研究開発プログラムを立ち上げました。BIAL 社の革新的プログラムは、既に欧米で販売している抗てんかん薬、ZEBINIX[®]（エスリカルバゼピン酢酸エステル）の継続的な臨床開発に重点を置いています。当社の第 2 番目の化合物であり、パーキンソン病治療薬である ONGENTYS[®]（opicapone）は欧州委員会より承認を受けたところです。

BIAL 社は、今後も、引き続き新規医薬品及びワクチンを上市することを見込んでおり、世界における当社の地位を強固にし、当社の目標である「Caring for your health」を達成するよう取り組んでいきます。

詳細については www.bial.com をご参照ください。

References:

1. Ferreira JJ et al. Lancet Neurol 2016; 15 (2): 154–165
2. Lees A et al. J Neurol Sci 2013; 333, Suppl 1:e116.
3. Kiss LE et al. J Med Chem 2010;53(8):3396-3411.
4. Ferreira JJ et al. Eur J Neurol 2015;22:815-825
5. Rocha JF et al. Br J Clin Pharmacol 2013;76(5):763-775.