

衛研発第 3208 号

平成 15 年 7 月 22 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: シフロール錠 0.125mg、シフロール錠 0.5mg、塩酸プラミペキソール水和物

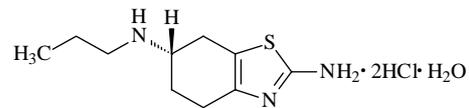
[一般名]: 塩酸プラミペキソール水和物

[申請者]: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

[申請年月日]: 平成 13 年 12 月 13 日 (輸入承認申請)

[申請区分]: 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]:



分子式: $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量: 302.26

[化学名]: 英名: (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

日本名: (S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-プロピルアミノベンゾチアゾール 二塩酸塩 一水和物

[特記事項]: なし

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 15 年 7 月 22 日

[販 売 名]: シフロール錠 0.125mg、シフロール錠 0.5mg、塩酸プラミペキソール水和物
[一 般 名]: 塩酸プラミペキソール水和物
[申 請 者]: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]: 平成 13 年 12 月 13 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]: 錠剤: 1 錠中、塩酸プラミペキソール水和物として 0.125mg 又は 0.5mg 含有

[審 査 結 果]

パーキンソン病に関する外因性民族的要因に日本と欧米で大きな差はなく、また本薬は内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると判断した。以上を踏まえ、L-DOPA 併用例を対象とした国内第 相比較試験 (ト - 6) 及び海外第 相比較試験 (ト - 7) の主要評価項目において示された有効性は類似しており、また海外の L-DOPA 併用試験 (ト - 7) 及び L-DOPA 非併用試験 (ト - 8、9) それぞれにおいてプラセボに対する優越性は検証されていることから、海外の L-DOPA 併用例での長期投与試験 (ト - 11 ~ 13) 及び L-DOPA 非併用試験 (ト - 8、9) の成績は外挿可能であると判断した。これらの外挿された海外臨床試験及び国内臨床試験成績から、L-DOPA 併用例及び非併用例の双方で、本薬の有効性が示されていると判断した。

安全性については、国内臨床試験において海外臨床試験より傾眠の発現率が高かったが、国内に特異的な有害事象はなく、また傾眠については突発的睡眠と併せて添付文書「重要な基本的注意」において注意喚起されることとなったので、安全性の確保は可能であると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]: パーキンソン病

[用法・用量]: 通常、成人には塩酸プラミペキソール水和物として 1 日量 0.25 mg からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5 ~ 4.5 mg) を定める。1 日量が塩酸プラミペキソール水和物として 1.5 mg 未満の場合は 2 回に分割して朝夕食後に、1.5 mg 以上の場合は 3 回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。

審査報告(1)

平成 15 年 6 月 20 日

1. 申請品目

- [販 売 名] シフロール錠 0.125mg、シフロール錠 0.5mg、
塩酸プラミペキソール水和物
- [一 般 名] 塩酸プラミペキソール水和物
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 12 月 13 日 (輸入承認申請)
- [剤型・含量] 錠剤：1 錠中、塩酸プラミペキソール水和物として 0.125mg 又は 0.5mg 含有
- [申請時効能・効果]
パーキンソン病
- [申請時用法・用量]

通常、成人には塩酸プラミペキソール水和物として 1 日量 0.25mg を 3 日間経口投与からはじめ、4 日目に 1 日量 0.5mg に増量し経口投与する。2 週目には 1 日量を 1.0mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5mg ~ 4.5mg) を定める。1 日量が塩酸プラミペキソール水和物として 1.5mg 未満の場合は 2 回に分割して朝夕食後に、1.5mg 以上の場合は 3 回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状の程度に応じて、用量の適宜増減又は増量間隔の調節ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬塩酸プラミペキソール水和物は、ドイツ Dr. カール・トーマ社 (現ベーリンガーインゲルハイムファルマ社) で創製された非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬である。

パーキンソン病は安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を主症状とする神経変性疾患で、その治療の中心は黒質 - 線条体のドパミン低下を補うための L-DOPA による補充療法であるが、L-DOPA の長期服用に伴い wearing-off 現象などの問題が発生するため、多くの場合、他の抗パーキンソン病薬投与により L-DOPA 導入を遅らせたり、L-DOPA の投与量を削減するために L-DOPA と他の抗パーキンソン病薬との併用療法が実施されている。

今回の申請は、臨床試験における有効性評価に UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) を使用し、国内第 相比較試験 / L-DOPA 併用 (資料ト - 6) をブリッジング試験として実施、海外第 相比較試験 / L-DOPA 併用 (資料ト - 7、ブリッジング対象試験) の成績との比較から、海外の第 相比較試験 / L-DOPA 非併用 (資料ト - 8、9) 及び海外長期投与試験 / L-DOPA 併用 (資料ト - 11 ~ 13) の成績を外挿する臨床データパッケージでなされている (有効性評価項目及びブリッジングの妥当性についてはト項参照) 。

本薬は、米国で 1997 年 7 月に承認されたのをはじめとして、45 カ国で承認済である（2003 年 3 月現在）。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の塩酸プラミペキソール水和物は、光学活性のベンゾチアゾール誘導体であり、アキラルな分子（ ）を出発原料として、途中 による分別再結晶を行い、最終的に光学活性な原薬を製造している。その化学構造は、元素分析、紫外及び赤外吸収スペクトル、¹H 及び ¹³C-NMR スペクトル、質量スペクトル並びに X 線結晶構造解析により確認されている。また、物理化学的性質は、性状（外観）、溶解性、吸湿性、光安定性、熱分析、水溶液の pH、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光性、混在物（異性体及び類縁物質）、強制熱分解生成物及び水溶液の安定性について検討されている。

規格及び試験方法として、原薬では、含量、性状（外観及び溶解性）、確認試験（紫外可視及び赤外吸収スペクトル、塩化物）、吸光度、旋光度、水溶液の pH、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法が、製剤では、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験、水分及び定量法が設定されている。

原薬は pH に依存せず水に極めて溶けやすい性質を有しており、製造方法及び再結晶溶媒の違いにより結晶多形の存在は認められていない。製剤については、初期の臨床試験用製剤と最終製剤（0.125mg 錠及び 1.5mg 錠）の生物学的同等性は健康成人男子を対象とした薬物動態試験により検討されているが（へ項参照）、含量の異なる申請製剤（0.125mg 錠及び 0.5mg 錠）の生物学的同等性は、「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）に従って溶出試験を実施し、同等であると判断されている。また、0.5mg 錠は分割投与が行われることがあるため、割線が施され、割線で分割した際の含量均一性が評価されている。

審査センターは、製剤の含量が「 ~ %」と含量下限値が広く設定されていることから、その設定根拠について説明を求めた。申請者は 0.125mg 錠及び 0.5mg 錠、それぞれ 3 ロットについて、3 回繰り返し定量試験を実施した場合の測定結果及びそれぞれ 8 ロットについて最長 36 ヶ月までの長期保存試験（25 /60%RH）における含量測定結果を示して、以下のように回答した。各 3 ロットの繰り返し測定結果における測定値全体の標準偏差は、0.125mg 錠 % 及び 0.5mg 錠 % であり、3 年間の含量低下は 0.125mg 錠 ~ % 及び 0.5mg 錠 ~ % であるので、測定値の 3S.D. に 3 年間の含量低下の最大値を加えた値は 0.125mg 錠 % 及び 0.5mg 錠 % となる。よって申請時より含量規格値を変更し、 ~ % とする。審査センターは、以上の回答に関して、含量の実測値が全体として 100% を切る値を示しているが、分析法バリデーションの真度の検討結果から、実測値が真値より % 程度低くなる傾向が示されており、実測値は低めになる傾向があると考えられること、またロット内及びロット間における実測値にばらつきはあるものの、各製剤の含量の均一性は含量均一性試験により評価されていること、36 ヶ月までの長期保存試験の含量実測値では下限値に近い実測値を示しているロットもあることから、含量下限値が広めに設定されることは実測値からみても問題がないと判断し、この

回答を了承した。

さらに審査センターは、原薬について「旋光度」が設定されているが、光学純度を管理する目的から、液体クロマトグラフ法による純度試験設定の必要性について見解を求めた。申請者は、原薬ロット及び各種保存条件下で保存後の原薬に関して、本薬の光学異性体 [R(+) 体] の存在を [(検出限界以下) %] により検討したところ、R(+) 体はほとんど検出されず [(検出限界以下) %] また、も認められなかったため、本薬の光学異性体に関しては、旋光度を規定することで十分であると考えたと回答した。審査センターは、この回答を了承した。

その他審査センターは、原薬の性状で溶解性を規定する溶媒の妥当性、分析法バリデーション室内再現精度の検討と検討内容の妥当性、標準品の確認試験における構造を確認できる試験方法 () の設定等の検討を求め、いずれも適切に対応されたことから原薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断した。

八. 安定性に関する資料

原薬に関しては、苛酷試験 (加温 : 50 、密栓褐色ガラス瓶、1 ヶ月、加湿 : 25 、93%RH、開栓褐色ガラス瓶、1 ヶ月、曝光 : キセノンランプ、石英シャーレ、120 万 lx · h)、加速試験 (40 、75%RH、ポリエチレン袋 / ファイバードラム、6 ヶ月) 及び長期保存試験 (25 、60%RH、ポリエチレン袋 / ファイバードラム、36 ヶ月) が実施された。苛酷試験の加湿条件下で、水分が増加し、潮解傾向が認められた他は、検討した測定項目に変化は認められず、原薬の貯蔵方法及び有効期間は「気密容器、有効期間 3 年」とされた。

製剤に関しては、0.125mg 錠及び 0.5mg 錠について、苛酷試験 (加温 : 50 、密栓褐色ガラス瓶、1 ヶ月、加湿 : 25 、93%RH、開栓褐色ガラス瓶、1 ヶ月、曝光 : キセノンランプ、石英シャーレ、120 万 lx · h)、加速試験 (40 、75%RH、アルミニウムブリスター、6 ヶ月) 及び長期保存試験 (25 、60%RH、アルミニウムブリスター、36 ヶ月) が実施された。長期保存試験においては、0.125mg 錠及び 0.5mg 錠とも含量の低下及び類縁物質の増加が認められた。以上の結果から製剤は 3 年間品質が保持されると判断され、製剤の貯蔵方法及び有効期間は「室温保存、遮光保存」とされた。

審査センターは原薬及び製剤の安定性に特段の問題はないと判断した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット、マウス及びアカゲザルを用いて実施された。経口投与による LD₅₀ 値はラットでは雄 800mg/kg 超、雌 548mg/kg、マウスでは雌雄共に 1,700mg/kg であった。また、アカゲザル漸増減経口投与による概略の致死量は雌雄共に 10mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験はラット、ミニブタ及びアカゲザルを用いて、経口投与にて実施された。主な所見として、ラット及びミニブタで体重増加抑制がみられた。無毒性量は雌雄共にラットでは 0.5mg/kg/日 (13 週及び 52 週間)、ミニブタでは 0.3mg/kg/日未満 (13 週間)、アカゲザルでは 0.1mg/kg/日 (52 週間) であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び一般生殖能試験では、親動物において2.5mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。さらに生殖能に対する影響として、雌親動物において2.5mg/kg/日で発情周期の延長及び妊娠率の低下がみられ、次世代に対する影響として出生児F₁において0.5mg/kg/日で21日齢体重の低値が認められた。また、2.5mg/kg/日で認められた妊娠率の低下の原因について検討するため追加試験(2.5mg/kg/日を投与した雌雄親動物を、それぞれ無処置雌雄親動物と交配)が実施された。その結果、交配相手雄への本薬投与の有無に拘わらず、2.5mg/kg/日を投与した雌にのみ発情周期の延長及び妊娠率の低下が認められ、これらの雌親動物では血中プロラクチン濃度が低かった。よって、これらの変化は血中プロラクチン減少に基づく卵巣機能への影響によるものと考えられた。無毒性量は雌雄親動物の一般毒性及び雄親動物の生殖能に対して0.5mg/kg/日、雌親動物の生殖能に対して0.1mg/kg/日、胎児F₁に対して0.5mg/kg/日、出生児F₁に対して0.1mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において1.5mg/kg/日で死亡例(1例)、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また胎児F₁において1.5mg/kg/日で着床後死亡率及び吸収胚数の増加並びに生存胎児数の減少がみられ、出生児F₁において1.5mg/kg/日で出生児数及び21日生存胎児数の減少が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び次世代に対して0.5mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において10mg/kg/日で死亡例(1例)がみられたが、胚致死作用及び催奇形性はないとされた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して0.1mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して10mg/kg/日以上と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、出生児に対する影響として0.5mg/kg/日以上で4日齢及び21日齢体重の低値が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して1.5mg/kg/日以上、母動物の生殖能及び次世代に対して0.1mg/kg/日と推定された。

がん原性試験はラット及びマウスを用いて、混餌投与にて実施された。その結果、ラットががん原性試験において、雄の2mg/kg/日以上でライディッチ細胞腫の増加が認められた。この変化は本薬のドパミン受容体刺激作用に基づくプロラクチン減少によりライディッチ細胞の黄体形成ホルモン(LH)受容体の発現量が低下し、代償的にLH濃度が上昇したことによる二次的なものであり、ラットではライディッチ細胞腫瘍増加作用に対する感受性が高く、マウスががん原性試験において同様の変化が認められていないことから、種特異的であると推察されている。また、ラットがん原性試験で非腫瘍性変化として2mg/kg/日以上で眼球網膜変性が認められたことから、アルビノラットの網膜杆状体外節円板脱落の日内変動への影響及び本薬による網膜変性における光量の影響についての検討並びにアルビノラット及び有色ラットを用いた2年間投与試験が追加実施された。その結果、アルビノラットでは網膜視細胞円板の再生を抑制し、光暴露量の増加によって網膜障害が増強されることが明らかとなったが、有色ラットにおいては網膜変性が認められなかったことから、網膜にメラニン色素を有するヒトにおいて、網膜変性を生じる可能性は低いと推察されている。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

依存性試験に関しては、これまでドパミン受容体作動薬において依存性を示唆する報告がないこと、欧米における本薬の市販後調査及び本邦における長期投与臨床試験でも依存性を示唆する報告はないことから、動物を用いた試験は実施されなかった。

抗原性試験に関しては、各種動物を用いた反復投与毒性試験において、抗原性を示唆するような毒性変化は認められなかったことなどから試験は実施されなかった。

類縁物質の一般毒性については原薬に含まれる類似物質のうち不純物(BIII292)及び(SND855)の規格値が %以下と設定されている。それぞれ単独での毒性試験は実施されていないが各毒性試験で用いた原薬の類縁物質含量から曝露量評価を行い問題はなかったとされている。

類縁物質の遺伝毒性試験に関しては、強制劣化品の細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施された。その結果、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において一部陽性の結果が得られた。しかし、代謝活性化系非存在下と比較して代謝活性化系存在下の方が陽性となる用量が高く代謝により染色体異常誘発作用が減弱すると考えられること及び規格限度値から推定される分解生成物の臨床曝露量と染色体異常誘発濃度には約 100,000 倍以上の開きがあることから、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられた。

審査センターは反復投与及び生殖発生毒性試験の無毒性量(0.1~0.5mg/kg/日)が臨床最大用量(0.09mg/kg/日:50kg換算)と近似しているため、本薬の臨床使用において安全性が懸念される事象(生殖発生毒性、網膜変性)について、考察を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の投薬対象はパーキンソン病患者に限られ、本疾患の大半は50歳代以上の高齢者であるが、ラット受胎能試験での妊娠率の低下は雄ではなく雌側の要因であることが明らかであり、その原因は本薬のドパミン受容体刺激により下垂体前葉におけるプロラクチン産生細胞の減少とその活性の減弱に起因すると考えられること、また出産後においてプロラクチン低下は乳汁産生能にも影響すること、母胎での蓄積性は認められないものの乳汁中では血漿中より高濃度で推移することから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人並びに授乳婦での使用は十分な注意が必要と考える。本薬は妊婦への投与例が少ないことから、妊婦における安全性が確認されていないと判断し、妊婦または妊娠している可能性のある患者は禁忌とする。また、授乳中の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう注意喚起を行う。一方、網膜変性についてはラットにおいて2mg/kg/日以上用量で長期投与により発現が認められたことから、米国においては臨床第Ⅲ相試験終了時にFDAの勧告に従い、眼科領域の専門家による検討を行い、アルビノラットを用いた追加試験を実施した。追加試験の結果も含め有色ラット、ミニブタ、アカゲザル、マウスでは発現しておらず、国内外長期臨床試験においても網膜に関連した有害事象の報告はなく、さらに海外市販後の有害事象でも報告されていないことから、ヒトで誘発される可能性は低いと考える。

審査センターはこの回答を了承した。また、その他毒性学的に大きな問題となる点はないと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

提出された資料の概略

．効力を裏付ける薬理試験

本薬の効力を裏付ける薬理試験においては、主に既承認のドパミン受容体作動薬である塩酸タリペキソール（以下、TAL）及びメシル酸プロモクリプチン（以下、BROM）との比較検討が行われた。

1. 実験的パーキンソン病モデルにおける検討

- (1)MPTP（N-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン）によりパーキンソン病様症状を誘発させた雌雄アカゲザルに本薬を筋肉内（i.m.）若しくは経口投与（p.o.）し、運動障害の有無が観察された。MPTP によって誘発された運動緩慢のパーキンソン病様症状を本薬は 0.04mg/kg i.m.以上、0.075mg/kg p.o.以上で改善作用を示した（資料ホ - 1）。
- (2)MPTP によりパーキンソン病様症状を誘発させた雄性アカゲザルを用いてパーキンソン病様症状改善作用が検討された。本薬及び TAL は 0.1mg/kg p.o.で、BROM は 10mg/kg p.o.で約 50%の改善作用を示した（資料ホ - 2）。
- (3)MPTP を片側頸動脈に注入し、半身のみパーキンソン病様症状を呈すヘミパーキンソン病様症状を誘発させた雌性アカゲザルを用いて、本薬及び TAL 筋肉内投与後のパーキンソン病様症状改善作用が検討された。本薬は 0.032mg/kg 以上でヘミパーキンソン病様症状の有意な改善が認められた。一方、TAL も 0.032、0.056mg/kg で有意に改善したが、0.1mg/kg では顕著な鎮静作用が観察され、自発運動量の低下のためパーキンソン病様症状スコアは悪化を示した。以上より、本薬は MPTP 誘発ヘミパーキンソン病様症状に対して改善作用を有し、また、本薬の鎮静作用は、TAL よりも弱いと考察された（資料ホ - 3～4）。
- (4)レセルピンにより脳内ドパミンを持続的に枯渇させて誘発させたマウスパーキンソン病様症状（アキネジア及びカタレプシー）に対する本薬の作用及び L-DOPA（200mg/kg 皮下投与（s.c.））併用時の効果が検討された。本薬は 0.1mg/kg p.o.よりアキネジアの改善傾向を示し、L-DOPA の併用により改善作用は増強した。カタレプシーについては観察時間 10 秒で判定した場合、本薬は 1.0mg/kg p.o.で有意な改善率（66.7%）を示し、L-DOPA との併用により改善率の上昇が観察された（資料ホ - 5）。

2. その他の作用

(1) 行動意欲の亢進作用

本薬が結合親和性を有する D_3 受容体はカレハ小島や、行動意欲を司るといわれている中脳辺縁系に多く分布している（Brain Res 564:203-219,1991）ことから、本薬の行動意欲亢進作用について検討された。

- 1) ラットを用いた強制水泳試験を実施し、5 分間中の累積無動時間を計測したところ、本薬は 0.1mg/kg s.c.以上、0.3mg/kg p.o.以上で累積無動時間を有意に短縮させたが、BROM では 10mg/kg s.c.においても累積無動時間の短縮はみられなかった。以上より、本薬は行動意欲の亢進作用を有し、この作用は D_3 受容体刺激作用に基づく可能性が考えられた。なお、ラットの一般症状観察において本薬により運動量の増加が認められなかったことから、累積無動時間の短縮は自発運動量の増加によるものではないと考察された（資料ホ - 6～7）。
- 2) 食餌条件を予め学習させたマウスを用いて 2 分間の定時間隔試行におけるオペラント反応

の頻度を前後半に分けて観察することにより、行動意欲に対する影響が検討された。溶媒投与による反応性により低反応とされた群において、本薬の投与によりオペラント反応の頻度の有意な増加が認められ、行動意欲の亢進が示されたと考察された。(添付資料ホ - 8~9)。

(2) 神経細胞保護作用

参考として、雄性ラットを用いた3-アセチルピリジン(ニコチンアミド拮抗薬)誘発神経細胞毒性に対する本薬(60 μ mol/kg p.o.、2回)の保護作用(資料参ホ - 6、Brain Res 754:181-186,1997)、マウスを用いたメタンフェタミン誘発ドパミン神経細胞毒性に対する本薬(1mg/kg p.o.、4日間)の保護作用、スナネズミを用いた前脳虚血による神経細胞死に対する本薬(1mg/kg p.o.、28日間)の保護作用及び抗酸化(ラジカル消去)作用(資料参ホ - 7、Brain Res 742:80-88,1996)、L-DOPA 誘発ドパミン神経細胞毒性に対する本薬(EC_{50} = 500 pM、*in vitro*)の保護作用及び神経栄養因子の産生作用(資料参ホ - 8、J Neural Transm 104:209-228,1997)等の資料が提出された。

3. 作用機序

(1) 受容体に対する作用

- 1) 各種受容体に対する親和性について、ラットの脳膜標本及び受容体を発現させた細胞の膜標本を用いて検討された。本薬はD₂受容体ファミリー(D_{2(L, S)}、D₃、D₄)に高い親和性を示し、D₃受容体(K_i =0.5nM)に対する親和性はD₂受容体(K_i =3.3~3.9nM)よりも高かった。TALもD₃受容体に対し親和性を示したが、本薬のD₂受容体と比べた場合のD₃受容体に対する選択性は、本薬が6~16倍高かった。本薬はD₁受容体ファミリー(D₁、D₅)にはBROMとは異なり親和性を示さなかった。本薬は α_2 受容体にも親和性を示した(K_i =250nM)が、TAL(K_i =13nM)よりも低かった。また、H₂、5-HT_{1A}受容体にも低い親和性を示した。TALで認められた5-HT₃受容体に対する親和性は、本薬では認められなかった。以上より、本薬は選択的にD₂受容体ファミリーに高い親和性を示し、一方、 α_2 受容体を介する鎮静作用はTALよりも弱いと考察された(添付資料ホ - 10~14、参ホ - 9~14)。
- 2) ラットの脳を用いて神経伝達物質に対する影響が検討された。本薬は神経伝達物質(ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン及びコリン)の取り込みに対して影響を与えず、MAO-A、MAO-Bに対して阻害作用を示さなかった(添付資料ホ - 10)。
- 3) 本薬のD₂受容体ファミリーに対するGTPアナログ(GppNHp)添加時の結合活性について検討された。本薬のD_{2L}及びD₄受容体に対する結合作用は、GppNHpの添加により顕著に低下したのに対し、D₃受容体に対する結合作用の低下の程度はD_{2L}、D₄受容体に比し弱かった。本薬のD_{2L}及びD₄受容体の2次伝達系にはGTP結合蛋白質を介したアデニル酸シクラーゼ系の関与が示された(添付資料ホ - 11、15、参ホ - 9)。

(2) ドパミンD₂受容体刺激作用

1) シナプス後ドパミンD₂受容体刺激作用

MPTPを片側頸動脈に注入して誘発させたヘミパーキンソン病雌性アカゲザルを用いてシナプス後ドパミンD₂受容体の刺激による障害側との反対側回転行動誘発作用が検討された。本薬は反対側回転行動を0.032mg/kg i.m.以上で有意に誘発し、同側への回転行動には影響を及ぼさなかった。一方、TALは0.01mg/kg i.m.以上で反対側回転行動を誘発したが、0.056mg/kg以上では回転数は低下し、また、同側への回転行動も0.056mg/kg以上では有意に抑制した。

これは高用量の TAL により鎮静作用が発現したためと考察された。以上より、本薬はシナプス後ドパミン D₂ 受容体の刺激作用を有し、本薬の鎮静作用は TAL よりも弱いと考察された(資料ホ-16、17)。

D₂ 受容体拮抗薬(ハロペリドール)によりラットに発現させたカタレプシーに対する作用が検討され、本薬は改善作用を示した(ED₅₀: 4.41mg/kg s.c.)ことから、本薬は D₂ 受容体刺激作用を有することが示唆された(資料ホ - 1)。

その他、参考として、雄性ラットにおける本薬の D₂ 受容体刺激によるプロラクチン分泌抑制作用(資料参ホ - 15、Naunynschmiedeberg's Arch Pharmacol 340:21-25,1989) あくび行動及び常同行動(咬みつく、嗅ぐ、舐めるなどの行動)誘発作用(資料参ホ - 16、Psychopharmacol 100:141-144,1990)に関する資料が提出された。

2) シナプス前ドパミン D₂ 受容体刺激作用

ラットを用いてドパミン合成(L-DOPA 蓄積)抑制作用の検討において、本薬(0.1mg/kg s.c.以上)は、線条体及び大脳辺縁系前部におけるドパミン前駆体の L-DOPA 含量を抑制した。この作用は D₂ 拮抗薬のハロペリドールによって阻害されたが、D₁ 拮抗薬の SCH23390 では影響を受けなかったことから、本薬は D₂ 受容体を介してドパミン合成を抑制すると考察された(資料ホ - 14、17)。

ラットを用いてチロシン水酸化酵素阻害薬 -MT(-メチルパラチロシン-メチルエステル)によるドパミン含量の低下に対する作用が検討され、本薬は 0.1mg/kg s.c.以上で -MT によるドパミンの消失を抑制した。この作用は D₂ 拮抗薬のハロペリドールによって阻害され、D₁ 拮抗薬の SCH23390 では影響を受けなかったことから、本薬は D₂ 受容体を介して顆粒からのドパミン遊離を抑制し、ドパミンの代謝回転を抑制すると考察された(資料ホ - 14、17)。

ラットを用いて線条体のドパミン及びその代謝物(DOPAC、3-MT、HVA)の含量に対する影響が検討された。本薬はドパミン代謝物(DOPAC、3-MT、HVA)含量を減少させたが、ドパミン含量には影響を与えなかった。本薬によるドパミン合成抑制と遊離・代謝回転抑制の結果、神経顆粒内のドパミン含量は影響を受けなかったものと考察された(資料ホ - 17、Eur J Pharmacol 215:161-170,1992)。

非拘束下ラットにおける線条体前部の細胞外ドパミン及び代謝物(DOPAC、HVA)量を測定し、本薬の線条体ドパミン遊離抑制作用が検討され、本薬は 0.03、0.1mg/kg s.c.においてこれらを有意に減少させた。この作用は D₂ 拮抗薬のスルピリドによって抑制され、D₁ 拮抗薬の SCH23390 では抑制されなかったことから、本薬はシナプス前ドパミン D₂ 受容体刺激により、ドパミンの細胞外への遊離を抑制すると考察された(資料ホ - 18、19)。

ハロペリドールを慢性的に投与し、低用量のハロペリドールでジスキネジアを誘発する様になったアカゲザルを用いて、本薬のシナプス前ドパミン受容体刺激作用が検討された。本薬はハロペリドール誘発ジスキネジアを用量依存的に消失させた(ED₅₀=0.116mg/kg i.m.) (添付資料ホ - 17)。

以上から、本薬はシナプス前ドパミン D₂ 受容体刺激作用を有すると考察された。

(3) 光学異性体の作用(添付資料ホ - 11、14)

本薬(S(-)体)及び光学異性体(R(+))並びにラセミ体の薬理作用が比較検討された。D₂ 受容体ファミリー(D₂、D₃、D₄受容体)に対する親和性はS(-)体が最も高く、ドパミン合成(L-DOPA 蓄積)及び脳内ドパミン含量(遊離・代謝回転)に対する作用では、S(-)体及びラセミ体

は R(+)体よりも低用量で有意な作用を示した。以上より、抗パーキンソン病作用は S(-)体が最も強いと考察された。

・ 一般薬理試験

1. 一般薬理試験において以下の作用が観察された。

一般症状及び行動に及ぼす影響 - サルにおいて、本薬 0.05mg/kg i.m.以上、0.15mg/kg p.o.以上で鎮静作用が認められた。

中枢神経系に及ぼす影響 - マウスにおいて、自発運動量(0.003mg/kg s.c.以上、0.01mg/kg p.o.以上)及び夜間自発運動量(0.01mg/kg s.c.以上)を抑制した。ヘキソバルビタール誘発睡眠、アルコール誘発睡眠に対して、睡眠時間の延長作用をそれぞれ 3.0mg/kg s.c.以上、1.0mg/kg s.c.以上で示した。ネコにおいて、0.1mg/kg p.o.以上で睡眠時間の短縮作用を示した。ネコ脊髄反射に対しては、1mg/kg i.v.でモノシナプス反射を有意に抑制した。

呼吸・循環器系に及ぼす影響 - 血圧の低下が、麻酔イヌ(0.1、1mg/kg i.v.)、麻酔ウサギ(0.03 ~ 1.0mg/kg i.v.)、麻酔ネコ(0.1mg/kg i.v.)、覚醒アカゲザル(0.05mg/kg p.o.)で、心拍数の減少が、覚醒アカゲザル(0.005mg/kg p.o.以上)、麻酔ウサギ(0.03 ~ 1.0mg/kg i.v.)で認められた。麻酔ウサギで認められた血圧の低下、心拍数の減少作用はドパミン D₂ 受容体拮抗薬(メトクロプラミド、ハロペリドール)で抑制されたことから、本薬の末梢のシナプス前ドパミン D₂ 受容体刺激による作用と考察された。麻酔イヌにおいて、1.0mg/kg i.v.で心拍数の増加、0.1、1.0mg/kg i.v.で呼吸数の増加が認められたが、これらは血圧の低下による生体の恒常性維持によるものとされた。また、PR 間隔(0.1、1.0mg/kg i.v.)及び QT 間隔(1.0mg/kg i.v.)が有意に短縮したが、これらは心拍数の増加によるものとされた。麻酔イヌにおいて、大腿動脈血流量の増加傾向(1mg/kg i.v.)、摘出モルモット心臓において、陽性の変力・変時作用(1 μ M 以上)が認められた。

消化器系に及ぼす影響 - イヌにおいて、D₂ 受容体刺激作用に基づくと考えられる催吐作用が認められた(ED₅₀=0.0067mg/kg p.o.、0.0052mg/kg s.c.)。また、マウスにおいて、腸管輸送能の抑制(ID₅₀=13.7mg/kg p.o.)及びピロカルピン誘発唾液分泌の阻害作用(40%阻害、0.01 ~ 100mg/kg s.c.)が、モルモットにおいて、H₂ 受容体刺激に基づくと考えられる胃酸分泌の亢進(20 ~ 180 μ g/kg/min i.v.)が認められた。

水及び電解質代謝に及ぼす影響 - ラットにおいて 0.1mg/kg p.o.以上で有意な尿量の減少がみられた。

以上、一般薬理試験において認められた影響は、主に本薬の主薬理作用に基づくと推測される作用(嘔吐作用、鎮静作用及び心拍数の低下)であり、その他の観察された作用は、静脈内投与や高用量の経口投与、又は高濃度(*in vitro*)の本薬によるものであり臨床使用上の問題とはならないものと考察された。

審査センターにおける審査の概略

審査センターは、薬効を裏付ける薬理試験において認められた本薬の作用が、ヒトでの臨床使用の際にも発揮されると期待できるのか考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

実験的パーキンソン病モデルを用いた検討については、ヒト及び病態モデルそれぞれについてパーキンソン病に対する効果が認められた経口による投与量及び薬物動態試験の成績から

換算した推定血漿中濃度（推定 C_{max} ）を求め比較した。MPTP 誘発アカゲザルのモデルに対して改善効果が示された本薬の投与量は 0.075 ~ 0.1mg/kg p.o.以上であり、その推定 C_{max} は、15.5 ~ 20.7ng/mL 以上と考えられる。臨床における 1 日量 1.5 ~ 4.5mg 投与時の推定 C_{max} は 5.0 ~ 15.1ng/mL であることから、MPTP 誘発アカゲザルで有効性が認められた推定 C_{max} と臨床投与量による推定 C_{max} とは大きく乖離していない。また、レセルピン誘発マウスでは、アキネジアの改善作用において、統計学的な有意性はないものの、0.1mg/kg p.o.（推定 C_{max} : 11.0ng/mL）以上から改善傾向が観察されていた。また、カタレプシーの改善作用については、0.1mg/kg p.o.（推定 C_{max} : 11.0ng/mL）以上で認められていることから、レセルピン誘発マウスにおいて本薬が有効性を示す推定血漿中濃度についても、臨床投与量による血漿中濃度と乖離していない。以上、抗パーキンソン病作用については、モデル動物を用いた薬理試験において臨床投与量に近い推定 C_{max} で有効性が観察されており、本薬は臨床投与量で抗パーキンソン病作用を示すと考えられる。

行動意欲の亢進作用については、ラットの強制水泳試験及びマウスの定時間隔食餌条件付け報酬行動試験で有効性が認められた本薬の用量は、それぞれ 0.3mg/kg p.o.（推定 C_{max} : 33.3ng/mL）以上、0.15mg/kg p.o.（推定 C_{max} : 21.2ng/mL）であった。臨床投与量での推定 C_{max} : 5.0 ~ 15.1ng/mL と比較すると、それぞれ、2.2 ~ 6.7 倍、1.4 ~ 4.2 倍であり、その乖離は大きくない。行動意欲の亢進作用については、臨床試験においてその有効性は検討されていないが、臨床においても本薬により行動意欲の亢進作用が示される可能性が考えられる。

参考資料として提出された神経細胞保護作用を評価するモデルにおいては、臨床投与量での推定 C_{max} に比べて、効果発現時の投与量（1.0 ~ 18.0mg/kg p.o.）における推定 C_{max} （110.0 ~ 1998.0ng/mL）は 7.3 ~ 399.6 倍にあたり、神経細胞保護作用において薬理試験で有効性が認められた推定血漿中濃度は、臨床投与量による血漿中濃度と乖離していると考えられる。しかし、本薬の 4 年間長期投与臨床試験において神経保護作用を示唆する成績が得られている（JAMA 287:1653-1661,2002）ことから、実際の臨床の場において長期間投与されることにより、臨床投与量においても神経保護作用の発現する可能性も考えられる。

審査センターは、投与量と推定血漿中濃度の比較では、動物で効力が認められた投与量及びその際の推定 C_{max} とヒトに臨床用量を投与した際の C_{max} との間に大きな乖離は認められないことから、薬理試験で示された本薬の抗パーキンソン病作用が臨床使用において期待できるものと考え、本薬の臨床効果との関連性を判断する上での薬物動態パラメータとして、 C_{max} 値が妥当であるのか、効果の持続性からヒトの C_{min} 値と比較するのが妥当であるのか、など臨床効果と薬物動態パラメータとの関係について情報を収集すべきと考える。

また、審査センターは、その他の薬理作用として検討された行動意欲の亢進作用に関して、一般薬理試験ではマウスやサルにおいて鎮静作用や自発運動の抑制が観察され、行動意欲の亢進に関連する作用が観察されていないことについて説明を求めた。

申請者は、行動意欲の亢進作用（抗うつ作用）については、自発運動の増加作用や興奮作用とは異なるため、疲労ストレスモデル等のうつ病動物モデル又は本薬の薬理試験で用いたオペラント法を利用した実験方法により観察することが可能となる作用であり、通常のマウスやサルの一般薬理試験では観察されなかったと考えたと回答した。

審査センターは、この回答を了承した。

審査センターは、一般薬理試験において本薬による影響が多く認められていることに関して、臨床使用においてこれらの作用に基づく副作用が発現する可能性の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一般薬理試験で観察された作用の中で、D₂受容体刺激作用又は α_2 受容体刺激作用に基づくと考えられる作用については臨床使用においても発現する可能性が考えられ、実際に有害事象として報告のあるものについては、添付文書(案) 副作用欄に記載している。一方、本薬の有する弱い H₂ 受容体刺激作用に基づくと考えられる作用(心臓の陽性の変力・変時作用、胃酸分泌の亢進作用)については、D₂受容体刺激作用に比し、1,000倍以上高用量において認められることから、臨床使用において発現する可能性は低いと考えられる。また、ラットでの尿量の減少は、機序は不明であるが、電解質(Na⁺、K⁺、Cl⁻)の排泄量への影響がないこと、アカゲザルを用いた毒性試験においても観察されていないこと、臨床試験における副作用報告は乏尿の1/856例のみであること、から臨床使用において発現する可能性は低く、また、尿量減少が発現した場合でも、本薬の毒性に影響を及ぼすほど大きくないと判断した。

審査センターは、この回答を了承するが、本薬の薬理作用として想定し得る影響については、今後得られてくる臨床データについても、慎重に分析して添付文書で注意を喚起するなどの対策を講じていくべきと考える。

審査センターは、本薬を含め D₂ 受容体作動薬は高頻度に L-DOPA と併用されることが考えられることから、L-DOPA 併用時の一般薬理試験について説明を求めた。

申請者は、本薬と L-DOPA 製剤との併用については、心循環器系パラメータに対する影響が検討されており(追加資料参ホ - 2)、本薬(0.05mg/kg p.o.)と L-DOPA 製剤(L-DOPA 100mg/kg + caridopa 10mg/kg p.o.)との併用による心循環器系パラメータに対する影響はみられなかったと回答した。また、同効薬との併用による影響を示す資料として、塩酸セレギリン(MAO-B 阻害薬)との併用に関する参考資料(追加資料参ホ - 2、3)が提出された。

審査センターは、これら追加された資料に関して特段の問題はないと判断した。

審査センターは、L-DOPA 非併用の本薬単独投与によってもジスキネジアを惹起する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ハロペリドール誘発ジスキネジアに対する作用は検討しているが、本薬のジスキネジア惹起作用を検討するような薬理試験は実施していない。日本で実施した臨床試験では、本薬投与によるジスキネジアの発現率は16.9%(57/337例)で、その内訳は、L-DOPA 非併用患者で3.2%(2/63例)、L-DOPA 併用患者で20.1%(55/274例)であった。また、L-DOPA 製剤単独による臨床試験でのジスキネジアの発現率はドパゾール錠(L-DOPA)で8.6%(1023例中88例)、メネシット錠(L-DOPA+カルビドパ)で31.8%(112/352例)、ネオドパゾール錠(L-DOPA+塩酸ベンセラジド)で24.5%(81/331例)と報告されてい

る（各添付文書）。以上より、本薬単独投与によりジスキネジアを発現する可能性は、L-DOPAとの併用やL-DOPA製剤単独に比べ、低いものとする。

審査センターは、この回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

．提出された資料の概略

薬物動態の検討には非標識体及び¹⁴C標識体が用いられ、薬物濃度の測定は、ラジオイムノアッセイ法、高速液体クロマトグラフ（ECD）法及びガスクロマトグラフ・マススペクトロメトリーにより行われた。未変化体濃度は、ヒトを対象とした大部分の試験では遊離塩基換算値、動物での試験及びヒト対象の一部の試験では塩酸塩換算値として表記された（塩酸塩から遊離塩基への換算係数は0.699である）。

（1）非臨床薬物動態試験成績

吸収 - ¹⁴C標識体又は非標識体の経口又は静脈内投与より算出された本薬の吸収率はラットで82～100%（投与量0.01～79.1mg/kg）、マウスで97.3%（同2mg/kg）、ウサギでほぼ100%（同1mg/kg）、絶対バイオアベイラビリティ（BA）は雌雄マウスで82.6%～86.5%（同2mg/kg）、ウサギで69.9%（同1mg/kg）、サルで79.2～93%（同0.1～1mg/kg）であった。ラットへの¹⁴C標識体[S(-)]経口投与時の血漿及び尿中には光学異性体[R(+)]は認められなかった。

分布 - ラットに¹⁴C標識体0.5mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は、投与2時間後に大部分の組織で最高値を示し、肝臓、腎臓、下垂体及び唾液腺で高く、その後経時的に減少した。1日1回14日間反復投与後1時間の放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、腎臓及び脾臓では168時間以降の放射能の消失は遅かった。なお、ラット52週間経口投与試験において腎臓及び脾臓に病理組織学的変化は認められていない（二項参照）。本薬0.5mg/kgの8日間反復経口投与時、ラット脳における未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は血漿中の値のそれぞれ約3倍及び9倍であった。妊娠14及び19日目のラットに¹⁴C標識体1mg/kgを経口又は静脈内投与したとき、放射能は胎盤及び血液・脳関門を通過した。本薬のラット、イヌ、ブタ及びサルの*in vitro*血清又は血漿蛋白結合率は20%以下であった。ラットでは、*in vivo*の蛋白結合率及び放射能の血球/血漿中濃度比は時間とともに上昇し、それぞれ結合率の高い代謝物の存在及び放射性成分が血球に強固に結合したためと推察された。

代謝 - 本薬は主に脱アルキル化、水酸化及び抱合を受け、代謝物として、未変化体の抱合体（M1）、脱プロピル体（M2）、4位又は5位の水酸化体（M3、M4）及び水酸化体のグルクロン酸抱合体（M6）が生成すると考えられた。ラット、マウス、イヌ、ブタ及びサルでは未変化体、ウサギでは代謝物の割合が高く、M1が主代謝物であった。ラットへの0.075及び0.5mg/kgの4日間反復経口投与時、肝薬物代謝酵素への影響は認められなかった。

排泄 - ¹⁴C標識体又は非標識体を単回経口又は静脈内投与したとき、放射能の尿及び糞中への回収は、ラットで44～65%及び26～44%、マウスで68～89%及び11～28%、ウサギで74～79%及び13～15%、イヌで60～87%及び2～6%、ブタで約59%及び約13%、サルで約69%及び約8%であった。出産後11～12日のラットに¹⁴C標識体0.5mg/kgを経口投与したとき、乳汁

中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-48} は血漿中の値の約 4.8 及び約 3.7 倍であった。

(2) 臨床薬物動態成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人及びパーキンソン病患者を対象に、外国において、健康成人、高齢者、パーキンソン病患者及び腎機能障害患者を対象に検討された。

健康成人における検討 (へ - 20、23、30~33、ト - 2~4、参へ - 1、7、参ト - 6、10)

日本人を対象に以下の検討が行われた。本薬 0.1、0.2 及び 0.3mg を成人男性に空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体 (塩酸塩換算値) の T_{max} は 1~2 時間、消失半減期は 6~8 時間、経口クリアランス (CL/F) は 550~600mL/min であった。 C_{max} (平均値) は 0.29、0.58 及び 0.77ng/mL、AUC (同) は 3.14、5.64 及び 9.14ng·h/mL であり投与量に比例するとされた。投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 72.6~74.9% であった。本薬 0.1mg を反復経口投与 (1 及び 7 日目は 1 回、2 日目は 12 時間間隔で 2 回、3~6 日目は 6、6 及び 12 時間間隔で 3 回) したとき、5 日目以降で血漿中未変化体濃度 (塩酸塩換算値) は定常状態に達していると考えられ、最終回投与時の T_{max} は 1.6 時間、消失半減期は 8.66 時間、 C_{max} 及び AUC_{0-6h} は初回投与時の値の約 1.6 倍及び約 2 倍であった。最終回投与後 36 時間までの尿中総排泄率は総投与量の 82.3% であった。また、第 1 日目及び空腹時単回投与時の薬物動態の比較において、未変化体の T_{max} に延長傾向がみられた (空腹時 1.5 時間、食後 3.1 時間)。

外国人を対象に以下の検討が行われた。成人男性への ^{14}C 標識体 0.3mg の経口投与又は 0.1mg の静脈内投与、溶液又は錠剤 0.3mg の食後経口投与又は 0.1mg の静脈内投与における本薬の吸収率は 108.5%、絶対 BA は 90~93%、投与後 96 時間までに尿及び糞中に回収された放射能は静脈内投与で 89.1% 及び 1.98%、溶液経口投与で 87.6% 及び 1.62% であった。投与後 24 時間までの尿中放射能の 90% 以上が未変化体であり、未変化体の全身クリアランス (CL) 及び定常状態分布容積 (V_{dss}) はそれぞれ 506mL/min 及び 451L (モデルに依存しない方法で算出) であった。ヒト血清における *in vitro* 蛋白結合率は 14~26%、 ^{14}C 標識体 0.1mg 静脈内投与時の放射能の血球/血漿中濃度比は 1.3~2.6 の範囲であった。反復投与の検討において、0.1mg の 1 日 3 回経口投与時の血漿中未変化体濃度は投与後 72 時間で定常状態に達し、漸増 (0.125~1.5mg) による 1 日 3 回計 22 日間経口投与時には、定常状態時 C_{max} 及び AUC_{0-8h} は投与量に比例した。本薬 [S(-)] 投与時の定常状態での尿中光学異性体 [R(+)] のピークは S(-) 体の 3.0% 以下であり、生体内ではほとんど光学変換は起こらないと考えられた。

本薬 0.25mg をクロスオーバー法により空腹時又は高脂肪食摂取後に経口投与したとき、食後投与時に一部の被験者で胃内容排出時間の延長によると考えられる T_{max} の延長がみられたが、 C_{max} 及び AUC に影響はみられず本薬の吸収に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた。成人男女 (20~40 歳、41~60 歳、61~80 歳) に本薬 0.25mg を空腹時単回経口投与したとき、CL/F 及び腎クリアランス (CL_r) は女性で低く、AUC は女性が 16~42% 大きく、これは体重及びクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) の差に起因すると考えられた。CL/F は年齢とともに低下し、消失半減期は、20~40 歳、41~60 歳及び 61~80 歳で、約 8.5 時間、10 時間及び 12 時間であった。CL_{cr} は年齢 10 歳毎に約 5mL/min 低下し、年齢の影響は腎機能の差によると考えられた。

以上より、本薬はヒトにおいてBAは高く、ほとんど代謝を受けず、未変化体として主に尿中に排泄されると考えられた。

パーキンソン病患者における検討（追ト-1、参へ-2、3）

L-DOPA 非併用及び併用の日本人パーキンソン病患者男女を対象とした長期投与試験（56週間）において、維持量投与開始後4日目以降のトラフ値の平均（範囲、試料数）は、維持量（1日量）1mgで2.3ng/mL（1.91～3.01、4）、1.5mgで1.76ng/mL（0.90～3.57、17）、2.0mgで2.65ng/mL（0.40～7.98、18）、2.5mgで2.17ng/mL（0.17～5.21、4）、3.0mgで3.64ng/mL（<0.1：定量下限未満～9.11、40）、3.5mgで4.35ng/mL（2.12～9.15、9）、4mgで4.94ng/mL（2.06～7.37、6）、4.5mgで6.06ng/mL（1.97～15.75、44）であった。

外国第 相比較試験の対象患者のうち295例（年齢 62 ± 10 歳、体重 75.3 ± 13.9 kg、男女比66：34、投与量0.375～4.5mg/日）における母集団薬物動態解析（PPK）より、CL/F及び V_{dss}/F は304mL/min及び605L（母集団平均値）であった。L-DOPA 非併用及び併用患者を対象とした第 相比較試験の対象患者のうち468例（年齢 62 ± 10 歳、体重 76.4 ± 14.7 kg、男女比65：35、投与量0.375～6.0mg/日、CL_{Cr}25.6～168.1mL/min）において、女性のCL/Fは低く、CL/FとCL_{Cr}の間に有意な相関が認められた。

特別な集団における検討（参ト-7）

外国人健康成人及び軽度～高度の腎機能障害者（CL_{Cr}がそれぞれ80mL/min以上、50～79mL/min、30～49mL/min、5～29mL/min）に本薬0.25mgを単回経口投与したとき、腎機能障害の程度に応じてCL/F及びCL_rは減少し、消失半減期は中等度～高度の患者では健康成人の約3倍に延長した。血液透析患者男女での本薬0.25mg単回経口投与時の透析による除去率は投与量の約9%であった。なお、肝機能障害患者を対象とした薬物動態の検討は、本薬の体内動態からみて必要ないと判断され、検討されていない。

薬物相互作用の検討（へ-34、参ト-8～12）

ヒトP450発現系を用いた*in vitro*の検討より、臨床においてCYP分子種を介する薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと考えられた。

外国人健康成人を対象に、本薬0.25～1.5mg反復投与とL-DOPA製剤（カルビドパ25mg/L-DOPA250mg）単回投与、本薬0.25mg単回投与とセレギリン5mg反復投与、本薬0.25mg単回投与とプロベネシド500mgあるいはシメチジン300mg反復投与、本薬0.25mg単回投与とドンペリドン30mg単回投与における薬物相互作用の検討が行われた。また、L-DOPA製剤の投与により症状が安定している外国人患者に本薬0.125～1.5mg反復投与時のレボドパの薬物動態が検討された。健康成人において、L-DOPA製剤と本薬の併用により、本薬及びカルビドパの薬物動態に影響を及ぼさなかったが、L-DOPAの吸収速度は上昇した。患者ではレボドパの薬物動態への本薬併用の影響はみられなかった。シメチジンにより本薬のCL/F及びCL_rは低下、消失半減期は非併用時の9.0時間から12.7時間に延長し、本薬は有機カチオン輸送系により尿細管分泌を受け、同様な機序を有する他の薬物との間で相互作用を起こす可能性が考えられた。プロベネシドも本薬の消失を延長させたが、シメチジンに比べ影響の程度は小さかった。

生物学的同等性（へ-35）

外国人健康成人を対象に主要な臨床試験に用いた製剤及び最終製剤(0.125mg錠、1.5mg錠)の反復経口投与(1回0.125~1.5mgまで漸増、1日3回8時間間隔)におけるC_{max}、AUC_{0-8h}及びC_{min,8h}より、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

・審査センターにおける審査の概略

1) 薬物動態の民族間比較について

提出された資料における国内外薬物動態データの比較は、日本人及び外国人健康成人男性に本薬を単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータについて検討された。単回投与試験は国内外で食事条件が異なったが、本薬は食事の影響を大きく受けないと考えられることから条件の違いを考慮せずに比較可能であるとされた。被験者の体重は外国人 73.3 ± 6.3kg、日本人 66.1 ± 6.0kg であり、体重補正前後の両データについて検討した。C_{max}、AUC(以上塩酸塩換算値)及びCL/Fの比(日本人/外国人)は、補正前で1.07~1.20、0.95~1.24及び0.78~1.02、補正後で0.97~1.08、0.86~1.13及び0.88~1.14、T_{max}は日本人で1.4~2.3時間、外国人で1.8~2.0時間、消失半減期は日本人で6.4~7.7時間、外国人で7.9~8.2時間であった。反復投与試験は用法が異なるが(国内:1及び7日目は1回、2日目は12時間間隔で2回、3~6日目は6、6及び12時間間隔で3回の漸増投与、外国:固定用量8時間毎)定常状態における薬物動態を比較することは可能であるとされた。最終回投与時のT_{max}は1.6時間及び1.9時間(平均値、日本人及び外国人)消失半減期は8.7時間及び8.5時間(同)であった。C_{max}(塩酸塩換算値)は0.50ng/mL及び0.61ng/mL(同)C_{min}(塩酸塩換算値)は0.21ng/mL及び0.33ng/mL(同)であり、日本人がやや低値を示したが投与間隔の違いが影響したものと考えられた。

審査センターは、本薬に関する内因性民族的要因の影響について、また、パーキンソン病患者の薬物動態データについても国内外での比較考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は絶対BAは高く食事の影響を受けず、蛋白結合率は低く、ほとんど代謝を受けない等の薬物動態特性を有すること、欧米での第Ⅲ相試験(参ト-4)からは臨床推奨用量では用量-作用曲線は平坦であると考え、至適用量は個々の患者により異なるが治療量域は広いと考えられること等からみて、本薬は内因性民族的要因の影響を受けにくい特性を有していると考え。また、日本人パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験(追ト-1)において、維持量投与期間中に1回以上採血された被験者のトラフ値(102例、203測定値:パーキンソン病患者における検討参照)と外国第Ⅲ相試験(参ト-3)で得られたトラフ値〔平均(範囲、試料数):0.75mgで1.0ng/mL(0.43~1.50ng/mL、11)、2.25mgで3.3ng/mL(1.30~8.50ng/mL、10)、3.0mgで3.9ng/mL(2.20~6.60ng/mL、10)、3.75mgで5.3ng/mL(2.70~8.50ng/mL、10)、4.5mgで5.5ng/mL(1.80~11.30ng/mL、11)〕から、国内外パーキンソン病患者における定常状態時トラフ濃度に大きな違いはないと考える。

審査センターは回答について了承し、日本人患者での申請用法用量における薬物動態情報については添付文書等で適切に提供するように求めた。

2) 本薬の薬物動態と腎機能について

審査センターは、腎機能と本薬のクリアランスの関係について、パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び腎機能障害患者を対象とした試験の結果を踏まえ説明するよう指

摘した。

申請者は以下のように回答した。本薬のクリアランスと腎機能との関係の評価は、腎機能障害患者における薬物動態試験では、CL_{cr} で分類した健康成人及び軽度～高度腎機能障害患者を対象に標準的な薬物動態解析法(STS法)により、パーキンソン病患者を対象とした試験では、PPK法により行った。両解析において、経口投与時の本薬のクリアランスとCL_{cr}との間に有意な相関が認められている。この相関直線の傾きはそれぞれ3.36(STS法)及び2.88(PPK法)であった。また、特定の被験者(体重70kg、CL_{cr}70mL/minの欧米人において有機カチオン輸送系により腎排泄される薬物及びアマタジンを併用しない場合)のクリアランスを両解析法での評価に基づき算出した結果は、289mL/min及び316mL/min(男女の平均値)となり、近い値であった。

審査センターは、本薬の腎排泄機構及び他剤との相互作用に関する基礎的な検討結果について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。腎排泄機構及び相互作用に関する基礎的な検討は実施していない。ヒトを対象とした標識体投与時の検討、CL及びCL_rの比較より、本薬の消失の50～60%は腎排泄によるものと推測した。また、CL_rは糸球体濾過速度より大きく能動的な尿細管への分泌が示唆されることから、シメチジンとの薬物相互作用の検討を健康成人を対象に実施した。シメチジンの併用により本薬のクリアランスが低下したことから、本薬は腎臓の有機カチオン輸送系により尿細管分泌され、同機序により腎排泄される他剤との相互作用の可能性が考えられる。

審査センターは臨床での検討に基づき、本薬の消失に及ぼす腎排泄の寄与及び留意すべき相互作用への注意喚起が示されており、これら回答について了解した。

3) 性別の影響について

審査センターは、提出された個別の薬物動態試験において認められた薬物動態の性差について整理し、本薬の薬物動態に及ぼす性別の影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。健康成人ではCL/F及びCL_r、パーキンソン病患者ではCL/F(PPK法)に性差が認められ、体重補正後にその差は小さくなった。体重補正後にCL及びCL_rで認められた差は腎機能の差によるものと考える。健康成人を対象とした相互作用試験において、L-DOPA製剤併用時にL-DOPAの吸収速度が増加し、女性でT_{max}の有意な短縮及びC_{max}の71%の増加がみられ、プロベネシド併用時に本薬のCL_rは女性のみ有意に低下し、セレギリン併用時に本薬のCL/F及び腎外クリアランスは女性でのみ有意に増加した。L-DOPA製剤併用時のL-DOPAの吸収速度上昇は有意ではないものの男性でも認められ、パーキンソン病患者ではL-DOPAの薬物動態に影響は認められていないこと、プロベネシド及びセレギリン併用時のCL/F等の有意な変化の原因は不明であるが、影響の大きさ及び他の薬物動態パラメータからみて臨床的に問題となる変動ではないと考える。

以上、本薬の薬物動態に体重及び腎機能の差に起因すると考えられる性差は認められるものの本薬は少量から投与を開始し、安全性を確認しながら至適用量まで漸増することから薬物動態における性差に基づき用量調整する必要はなく、他剤併用においても臨床的に問題となる性別の影響はほとんどないものと考えられる。

審査センターは、本薬の用法・用量を踏まえた場合、性別の影響はほとんどないと考え、申請者の回答について了承した。

この他、審査センターでは、母集団薬物動態解析モデル構築の過程、ラットにおいて血球移行する分子種及び本薬の乳汁移行が速やかな理由等について確認した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

．提出された資料の概略

提出された資料の概略を以下に示す。なお、この表は審査センターが考える Complete Clinical Data Package である。

試験区分 / L-DOPA 併用の有無		国内	Bridging データの外挿	海外
第 相		国内単回投与試験 (ト-2) 国内反復投与試験 (ト-4)	bridging	海外単回投与試験 (ト-1) 海外反復投与試験 (ト-3)
第 相	L-DOPA 併用	前期第 II 相試験 (ト-5)		(参ト-3)
	L-DOPA 非併用			(参ト-2、4)
第 相 比較	L-DOPA 併用	国内第 相比較試験 (ト-6)	bridging	海外第 相比較試験 (ト-7)
	L-DOPA 非併用	該当試験なし	外挿?	米国第 相比較試験 (ト-8) 欧州第 相比較試験 (ト-9)
長期投与	L-DOPA 併用	国内長期投与試験 (ト-10、追ト-1)	外挿	北米長期投与試験 (ト-11) 欧州長期投与試験 (ト-12) 欧米長期投与試験 (ト-13)
	L-DOPA 非併用			該当試験なし

海外単回投与試験 (試験 248.104、資料ト - 1)

健康成人男子 12 例を対象として本薬 0.1mg、0.2mg、0.3mg 及びプラセボを用いて二重盲検クロスオーバー法で実施された。有害事象として 0.1mg で 12 例中 2 例に軽度の疲労感、0.2mg で 12 例中 1 例に中等度の疲労感が、0.3mg では 12 例中 1 例に中等度の嘔気及び嘔吐が、軽度の疲労感及び筋力喪失が各 1 例認められた。なお、プラセボ投与において有害事象は認められなかった。収縮期及び拡張期血圧は臥位、立位ともに本薬による影響は認められなかったが、立位脈拍数は 0.3mg で軽度の増加が認められた。血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値に本薬による影響は認められなかった。本薬投与により血漿プロラクチン濃度が有意に低下し、ホルモンに対する影響は他のドパミン作動薬と類似していた。

国内単回投与試験 (試験 248.124、資料ト - 2)

健康成人男子 10 例を対象として本薬 0.1mg、0.2mg、0.3mg (各 8 例) 及びプラセボ 2 例を用いて単盲検法で実施された。血圧測定等は、海外第 相試験 (資料ト - 3 等) で立位血圧測定時に高度の起立性低血圧等が認められたため、坐位で血圧及び脈拍数を測定することとされた。有害事象 (自覚症状) は、0.2mg 投与後に 8 例中 4 例に 4 件、0.3mg 投与後に 8 例中 5 例に 9

件発現し、0.3mg の 1 例に中等度の有害事象(悪心、冷汗、めまい、顔面蒼白)がみられたが、その他は軽度で処置を要せず消失した。血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図及び脳波検査では、いずれの投与量においても、臨床上問題となるような変動、異常は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、基準値を軽度逸脱した検査値が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内で、臨床上、特に問題となる変動ではないと考えられた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

海外反復投与試験(試験 248.102、資料ト - 3)

健康成人男子 12 例(本薬 8 例、プラセボ 4 例)を対象として本薬 0.1 mg 1 日 3 回、7 日間反復投与で実施された。有害事象は本薬群 8 例中 6 例にめまい、脱力感、頭痛等が認められ、うち 2 例は投与中止となった。投与中止例のうち 1 例は、1 日目 1 回目投与 1 時間後の立位血圧測定時に高度の起立性失神が発現し、転倒したため 1 回目で投与中止となり、もう 1 例は 1 日目 1 回目投与 6 時間後に高度の起立性低血圧がみられたため、当日 3 回目で投与中止となった。平均臥位収縮期・拡張期血圧及び脈拍数にはプラセボと比較して本薬の影響はほとんど認められなかった。立位血圧では、1 日目の立位 1 分後の収縮期血圧において本薬群はプラセボ群に比較して低下の傾向がみられた他は、収縮期及び拡張期血圧に本薬の明らかな影響はみられなかった。しかし、本薬群の立位脈拍数はプラセボ群と比較して1日目の1回目の投与以降、試験中を通じて一定して増加が認められた。臨床検査値では本薬群及びプラセボ群の各 1 例に肝機能検査値異常がみられたが、臨床的に問題となる異常値ではないとされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと。

国内反復投与試験(試験 248.125、資料ト - 4)

健康成人男子 10 例(本薬 8 例、プラセボ 2 例)を対象として本薬 0.1 mg 1 日 3 回、7 日間反復投与で実施された。海外反復投与試験(資料ト - 3)において、投与 1 日目に起立性低血圧のため投与を中止した例があることから、投与 1 日目は 0.1mg 1 日 1 回から投与を開始し、安全性を確認しながら投与 2 日目は 0.1mg、1 日 2 回投与、3 日目以降 0.1mg、1 日 3 回投与と漸増することとした。また、国内単回投与試験(資料ト - 2)と同様に、血圧及び脈拍数の測定は坐位で実施された。有害事象(自覚症状)として本薬投与例の 8 例中 5 例に眠気などが発現した。このうち 1 例において、投与 7 日目の投与前から感冒によると考えられる発熱と脈拍数の増加(84~107 拍/分)が認められたが、他の被験者の血圧、脈拍数及び体温で特記すべき変動は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、基準値の軽度逸脱が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内で、臨床上特に問題となる変動ではないと考えられた。

国内前期第 II 相試験 / L-DOPA 非併用・併用(試験 248.337、資料ト - 5)

パーキンソン病患者 49 例(L-DOPA : 非併用群 17 例、併用群 32 例)に対して非盲検非対照試験が実施された。本薬の初回投与量は 0.125 mg × 2 回/日とし、安全性を確認しながら最高 1.5 mg × 3 回/日まで漸増することとし、漸増・維持量投与期間を計 8 週間とした。中止・脱落 5 例

中、投与後のデータが得られなかった 4 例を除外し FAS の症例数は 45 例（L-DOPA 非併用群 17 例、併用群 28 例）となった。対象選択違反 5 例、併用禁止薬投与 6 例及び併用制限薬投与基準違反 8 例を更に除外し PPS の症例数は 26 例（L-DOPA 非併用群 10 例、併用患者 16 例）となった。FAS 症例の年齢及びパーキンソン病罹病期間は、非併用群でそれぞれ 62.1 ± 10.2 （平均 \pm 標準偏差）歳及び 26.9 ± 11.2 ヶ月、併用群で 62.4 ± 9.2 歳及び 60.0 ± 39.0 ヶ月であった。投与前の UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアは、非併用群で 7.7 ± 4.3 及び 22.7 ± 7.1 、併用群で 10.5 ± 6.1 及び 26.5 ± 13.5 であった。安全性評価対象例における漸増・維持期最終時投与量が 4.5mg/日 であったのは非併用群 70.6%（12/17 例）、併用群 50.0%（16/32 例）であった。

有効性 - 主要評価項目（UPDRS Part II 及び Part III の合計スコア）について、L-DOPA 非併用群の FAS 解析対象例における UPDRS Part II 合計スコアは、投与前 7.7 ± 4.3 から維持期最終時 4.1 ± 4.2 へと有意に減少した（ $p=0.0001$ 、Wilcoxon 一標本検定、以下同じ）。UPDRS Part III 合計スコアは、投与前 22.7 ± 7.1 から維持期最終時 9.6 ± 8.7 へと有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。なお、PPS 解析対象例（10 例）においても同様に、維持期最終時の UPDRS Part II、Part III 合計スコアとも、投与前と比較して有意に減少した（いずれも $p=0.0039$ ）。L-DOPA 併用群の FAS 解析対象例における UPDRS Part II 合計スコアは、投与前 10.5 ± 6.1 から維持期最終時 6.9 ± 5.2 へと有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。UPDRS Part III 合計スコアは、投与前 26.5 ± 13.5 から維持期最終時 16.3 ± 13.9 へと有意に減少した（ $p < 0.0001$ ）。なお、PPS 解析対象例（16 例）においても同様に、維持期最終時の UPDRS Part II、Part III 合計スコアとも、投与前と比較して有意に減少した（それぞれ $p=0.0007$ 、 $p=0.0001$ ）。副次評価項目に関しては、非併用群、併用群とも（いずれも FAS 解析対象例）維持期最終時の Part I ~ III 及び Part I ~ IV 合計スコア、並びに Modified Hoehn & Yahr 重症度スコアが投与前と比較して有意に減少した。

安全性 - 非併用群では 58.8%（10/17 例）に有害事象が認められ、主な有害事象は嘔気（5 例）、消化不良（3 例）、食欲不振（2 例）であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 52.9%（9/17 例）に認められた。併用群では 75.0%（24/32 例）に有害事象が認められ、主な有害事象はジスキネジア（10 例）、めまい（4 例）、傾眠（4 例）、嘔気（3 例）、消化不良（3 例）、便秘（3 例）であった。因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 68.8%（22/32 例）に認められた。症状を伴う起立性低血圧は併用群の 2 例に認められた。有害事象のため投与を中止した症例は、併用群に 2 例あり、1 例は投与 2 日目（ 0.25 mg/日 ）に「ふらつき」が強くなり、「転倒」も認められたため中止とし、他の 1 例は投与 24 日目（ 2.0 mg/日 ）に口及び全身のジスキネジアが悪化したため、計画どおり 2.5 mg/日 に増量したところ、症状がさらに悪化（高度）したため、患者の判断で投与 29 日目に服薬を中止した。2 例とも、投与中止後 5 日目には元の状態に戻った。重篤な有害事象は非併用群及び併用群ともに認められなかった。臨床検査値の異常変動発現率は、非併用群 35.3%（6/17 例）であり、本薬との因果関係が否定されなかったのは 35.3%（6/17 例）であり、主なものは CK 上昇 20.0%（3/15 例）、尿蛋白 6.7%（1/15 例）、血糖上昇 6.7%（1/15 例）、白血球数低下 5.9%（1/17 例）であった。併用群においては 28.1%（9/32 例）であり、本薬との因果関係が否定されなかったものは 15.6%（5/32 例）で、主なものは CK 上昇 12.5%（3/24 例）、プロラクチン低下 11.1%（1/9 例）、LDH 上昇 6.7%（2/30 例）であった。因果関係が否定されなかった CK の異常変動が両群で各 3 例にみられたが、運動量の変化やジ

スキネジアの発現によるものと考えられた。また、非併用群及び併用群における坐位収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数は投与前と比較して有意な変動は認められなかった。

国内第 III 相比較試験 / L-DOPA 併用 (試験 248.505、資料ト - 6)

L-DOPA 服用中で Wearing-off 現象が生じたり効果が減弱したりしているパーキンソン病患者に対する本薬の有効性及び安全性が、本薬、プラセボ及びプロモクリプチンの 3 群による二重盲検群間比較試験により検討された。

本薬の用法・用量は、0.125mg × 2 回/日から投与を開始し、安全性を確認しながら最高 1.5mg × 3 回/日 (4.5mg/日) まで漸増することとした。対照薬プロモクリプチンの用法・用量は、承認用法・用量を考慮して、1.25mg × 1 回/日から開始して、最高 7.5mg × 3 回/日 (22.5mg/日) まで漸増することとした。維持量は、増量しても症状の改善が期待できない又は有害事象により増量は困難であると判断された投与量、あるいは減量が必要な場合は投与可能と判断される用量まで漸減した投与量にすることとされ、維持量投与期間は最短 4 週間とされた。無作為割付後、計 315 例 (本薬群 102 例、対照薬群 105 例、プラセボ群 108 例) が治験薬の投与を受けた。UPDRS Part III が off 時に評価された症例と有効性評価が 1 観察時点も実施されていない症例を除いた 313 例が FAS 解析集団 (本薬群 102 例、対照薬群 104 例、プラセボ群 107 例) とされ、重要な治験実施計画書逸脱例などを除いた 300 例が PPS 解析集団 (本薬群 98 例、対照薬群 101 例、プラセボ群 101 例) とされた。FAS 解析集団 313 例の人口統計学的特性及び治療因子を含む他の基準値の特性において 3 群間に有意な偏りは認められなかった。全体では年齢が 64.64 ± 8.55 歳、罹病期間が中央値 4 年、Modified Hoehn & Yahr 重症度は (2 と 2.5 を合わせたもの) が 148 例 (47.3%) で最も多く、UPDRS Part II が中央値 9、UPDRS Part III が中央値 26 であった。L-DOPA 投与量は 401.92 ± 283.88mg/日であり 300 mg/日以下が 177 例 (56.5%) で最も多く、その他の抗パーキンソン病薬ではセレギリンが 26 例 (8.3%)、抗コリン薬が 110 例 (35.1%)、アマンタジンが 142 例 (45.4%)、ドロキシドパが 33 例 (10.5%) に併用されていた。維持期最終投与量は本薬群 3.24 ± 1.33mg/日、対照薬群 17.75 ± 5.76mg/日であり、増量最大用量 (本薬 4.5mg/日、対照薬 22.5mg/日) まで増量されたのは、本薬群 40.2% (41/102 例)、対照薬群 45.2% (47/104 例) であった。

有効性 - 主要評価項目である UPDRS Part II 合計スコア (on 時の合計スコアと off 時の合計スコアの平均) の投与前及び維持期最終時の中央値は主要な解析対象である FAS 解析集団において、本薬群 9.00 4.75、プラセボ群 9.00 7.00、変化量はそれぞれ - 2.50、- 1.00 であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に減少した ($p < 0.001$ 、Wilcoxon 二標本検定)。本薬群と対照薬群の比較においては、投与前及び維持期最終時の平均値 ± SD は、FAS 解析集団において本薬群 10.44 ± 6.54 6.46 ± 6.62、対照薬群 10.29 ± 5.28 7.05 ± 5.52 で変化量はそれぞれ - 3.98 ± 3.99、- 3.25 ± 3.81 であり、変化量の平均値差は 0.74、90%信頼区間 - 0.16 ~ 1.63 となり、同等限界 = 1.0 で本薬はプロモクリプチンと比べて劣らないとされた。また、95%信頼区間は - 0.33 ~ 1.80 であった。PPS 解析集団においても、変化量の平均値差 (90%信頼区間) は 0.69 (- 0.21 ~ 1.60) であり非劣性が示された。

同じく主要評価項目である UPDRS Part III 合計スコアの投与前及び維持期最終時の中央値

(FAS 解析集団)は、本薬群 26.50 14.00、プラセボ群 26.00 20.00、変化量はそれぞれ - 10.00、- 5.00 であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に減少した ($p < 0.001$ 、Wilcoxon 二標本検定)。本薬群と対照薬群に関しては、投与前及び維持期最終時の平均値 \pm SD が、FAS 解析集団において本薬群 27.11 \pm 12.53 15.36 \pm 11.73、対照薬群 27.20 \pm 11.78 17.22 \pm 11.82、変化量はそれぞれ - 11.75 \pm 10.42、- 9.98 \pm 9.90 であり、変化量の平均値差は 1.76、その 90%信頼区間は - 0.56 ~ 4.09 となり、同等限界 = 2.0 で本薬はプロモクリプチンと比べて劣らないことが認められた。また、95%信頼区間は - 1.01 ~ 4.54 であった。なお、UPDRS Part II 及び UPDRS Part III の同等限界 は海外臨床試験におけるプロモクリプチン群とプラセボ群での変化量の平均値の差の 50%程度として設定され PPS 解析集団においても、変化量の差(90%信頼区間)1.57(- 0.76 ~ 3.91) であり非劣性が示された。

安全性 - 安全性評価対象例は治験薬が 1 回以上投与された症例とされ、計 315 例(本薬群 102 例、対照薬群 105 例、プラセボ群 108 例)であった。有害事象発現率は、本薬群 85.3% (87/102 例)、対照薬群 90.5% (95/105 例)、プラセボ群 76.9% (83/108 例) であり、本薬群とプラセボ群及び対照薬群との間に有意な差はなかった(vs プラセボ群 $p=0.159$ 、vs 対照薬群 $p=0.290$)。プラセボ群と比較して発現率が 10%以上高かった有害事象は、本薬群でジスキネジア (15.7%) 及び幻覚 (13.7%)、対照薬群でめまい (30.5%)、傾眠 (24.8%) 及び幻覚 (15.2%) であった。また、起立性低血圧は本薬及び対照薬群ともに 5 例(それぞれ 4.9%、4.8%) で発現し、全て症状を伴っていた。なお、各群ともほとんどの有害事象の程度は軽度ないし中等度であった。有害事象を発現時期別でみると、漸増期、維持期、漸減期のそれぞれで、本薬群では、77.5%、7.5%、1.1%、対照薬群では、82.9%、7.7%、1.1%、プラセボ群で 70.4%、6.4%、1.1% であり、漸増期に有害事象が発現した症例の割合は、本薬群 90.8%、対照薬群 91.6%、プラセボ群 91.6% であり、有害事象のほとんどは漸増期に発現した。重篤な有害事象は本薬群 3 例(脱水、大腸癌、転倒による骨折)、対照薬群で 1 例(幻覚) であり、対照薬群の 1 例を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止例は本薬群 8 例、対照薬群 12 例、プラセボ群 9 例であり、うち嘔気、嘔吐を伴っていた中止例は、それぞれ 4 例、7 例、3 例、幻覚を伴った中止例はそれぞれ 2 例、2 例、1 例、眠気を伴った中止例は本薬群 1 例(幻覚と重複)、対照薬群 2 例(1 例は幻覚と重複)、睡眠発作による中止例は対照薬群 1 例、ふらつき、立ちくらみ、起立性低血圧等を伴った中止例は、本薬群 1 例、対照薬群 3 例(1 例は眠気と重複)、プラセボ群 1 例であった。なお、パーキンソニズムの増悪による中止例はプラセボ群の 1 例のみであった。中止時期は、漸減期中止された本薬群 1 例、プラセボ群 2 例などを除き、ほとんどの例で漸増期であった。臨床検査値異常変動の発現率は本薬群で 23.8% (24/101 例)、対照薬群で 18.3% (19/104 例)、プラセボ群で 14.0% (15/107 例) であり、本薬群とプラセボ群及び対照薬群との間に有意な差はなかった(vs プラセボ群 $p=0.078$ 、vs 対照薬群 $p=0.392$)。治験薬との因果関係が否定されなかった主な異常変動検査値は、本薬群で CK 上昇 (7.1%)、血糖上昇 (6.1%)、AST(GOT)上昇 (4.0%)、ALT(GPT)上昇 (4.0%)、対照薬群で CK 上昇 (9.0%)、LDH 上昇 (3.9%)、プラセボ群で血糖上昇 (3.8%) であった。

海外第 III 相比較試験 / L-DOPA 併用 (試験 248.326、資料ト - 7)

症状の日内変動がみられる進行期パーキンソン病患者に対する L-DOPA の補助療法として本薬の安全性、忍容性及び有効性をプラセボ、プロモクリプチンと比較検討することを目的に二重盲検並行群間比較試験が行われた。本薬は 1 日 3 回投与で、初回投与量 0.375 mg/日、最高投与量 4.5 mg/日まで増量することとし、プロモクリプチンは欧米での承認用法・用量 (1.25mg/日 30mg/日) に合わせて設定した。維持量は用量制限有害事象が認められた場合は直前の忍容量、用量を 2 段階増量してもさらに臨床上の改善がみられないと判断された場合は服用した最大投与量とすることとされた。無作為割付けされ治験薬の投与を受けた 247 例 (本薬群 80 例、対照薬群 84 例、プラセボ群 83 例) が安全性解析対象とされ、ITT 解析対象例は、有害事象の発現により中止され、投与後の観察がなされなかった本薬群 1 例が除外され、246 例 (本薬群 79 例、対照薬群 84 例、プラセボ群 83 例) PPS 解析対象例は有効性評価に影響を与えると考えられるプロトコルからの重大な違反例が除外され、223 例 (本薬群 73 例、対照薬群 76 例、プラセボ群 74 例) となった。ITT 解析対象 246 例の人口統計学的特性及びその他の基準値は男性の体重を除いて有意な偏りは認められなかった。全体の平均では年齢が 62.70 ± 9.96 歳、罹病期間が中央値 7 年、Modified Hoehn & Yahr 重症度は II (2 と 2.5 を合わせたもの) が 189 例(76.8%)で最も多く、UPDRS Part II が中央値 11、UPDRS Part III が中央値 24 であった。L-DOPA 投与量は平均 617 ± 355 mg/日であり 301 ~ 600 mg/日が 101 例(41.1%)で最も多く、その他の抗パーキンソン病薬ではセレギリン 136 例(55.3%)、抗コリン薬 27 例(11.0%)が併用されていた。維持期最終投与量は本薬群 3.36 ± 1.16 mg/日、対照薬群 22.64 ± 9.65 mg/日であり、増量最大用量 (本薬 4.5mg/日、対照薬 30mg/日) が投与された症例は本薬群 38.9% (28/72 例)、対照薬群 55.1% (43/78 例) であった。

有効性 - 主要評価項目 UPDRS Part II 合計スコア (on 時の合計スコアと off 時の合計スコアの平均)の投与前及び維持期最終時の中央値 (ITT 解析対象) は、本薬群 11.0 8.0、対照薬群 10.25 9.25、プラセボ群 12.0 11.0、変化量の中央値 (平均値) はそれぞれ - 2.50 (- 2.96) 、 - 1.50 (- 2.24) 、 - 0.50 (- 0.49) であった。2 群間ごとの比較では、本薬及び対照薬群はともにプラセボ群に比し有意に減少した (それぞれ、 $p=0.0002$ 、 $p=0.0171$) が、本薬群と対照薬群間には有意な差は認められなかった($p=0.1831$)。なお、本薬群とプラセボ群の比較については PPS 解析対象例でも解析が行われ、ITT 解析対象例と同様に 2 群間に有意な差が認められた ($p=0.0001$)。同じく主要評価項目である UPDRS Part III 合計スコアの投与前及び維持期最終時の中央値 (ITT 解析対象) は、本薬群 25.0 16.0、対照薬群 23.0 17.0、プラセボ群 24.0 21.0、変化量の中央値 (平均値) はそれぞれ - 6.00 (- 8.58) 、 - 5.00 (- 6.02) 、 - 2.00 (- 2.70) であった。2 群間ごとの比較では、本薬群及び対照薬群はともにプラセボ群に比し有意に減少した (それぞれ、 $p=0.0006$ 、 $p=0.0113$) が、本薬群と対照薬群間には有意な差は認められなかった。なお、本薬群とプラセボ群の比較については、PPS 解析対象例でも解析を行われ、ITT 解析対象例と同様に 2 群間に有意な差が認められた($p=0.0008$)。

安全性 - 有害事象発現率は、本薬群 98.8% (79/80 例)、対照薬群 92.9% (78/84 例) 及びプラセボ群 92.8% (77/83 例) であった。プラセボ群との発現率の差が 10%以上あった有害事象は本薬群でジスキネジア (40.0%)、嘔気 (36.3%)、めまい (32.5%) 及び頭痛 (20.0%) で、対照薬群ではジスキネジア (45.2%)、嘔気 (36.9%) 及び症状を伴う起立性低血圧 (19.0%) であった。

起立性低血圧は本薬群 32 例(40.0%)、対照薬群 37 例(44.0%)、プラセボ群 31 例(37.3%)であり、うち症状を伴うものは本薬群 9 例(11.3%)、対照薬群 16 例(19.0%)、プラセボ群 7 例(8.4%)であった。有害事象による中止例は本薬群 16 例 (20.0%)、対照薬群 17 例 (20.2%)、プラセボ群 33 例 (39.8%) であった。重篤な有害事象は本薬群 11 例、対照薬群 8 例及びプラセボ群 12 例に発現したが、本薬群 2 例 (起立性低血圧、ジストニア・下腿痙直) 及び対照薬群 1 例 (狭心症) を除いて、因果関係が否定された。死亡は本薬群 1 例 (呼吸困難・心停止)、プラセボ群 1 例 (脳卒中) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値の異常変動については、異常値の範囲は規定されておらず、担当医師により個々に判断された(資料ト - 8、9、12、13 においても同じ)。投与前が正常値であり、臨床的に問題と判定された臨床検査値の異常変動は、本薬群 1 例 (Al-p 上昇・総コレステロール値増加・血糖上昇) 及び対照薬群 1 例 (CK 上昇) であり、本薬群のコレステロール値を除き投与期間中に正常値となった (因果関係は判断されていない)。

米国第 III 相比較試験 / L-DOPA 非併用(試験 248.323、資料ト - 8)

米国において L-DOPA 補充療法を受けていない初期パーキンソン病患者に対する本薬の有効性と安全性がプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検討された。用法・用量は、初回投与量 0.375 mg/日、最高投与量 4.5 mg/日の 1 日 3 回投与とし、漸増期は第 2 週に 0.375mg/日増量する以外は毎週 0.75mg/日、最長 7 週間をかけて増量するとされた。維持量は、欧米 L-DOPA 併用第 相比較試験 (資料ト - 7) と同様に決定された。試験期間は最長 32 週間であった。無作為割り付けされた 335 例 (本薬群 164 例、プラセボ群 171 例) が安全性評価対象症例とされ、うち投与後の観察がなされていなかった 2 例 (各群 1 例) が除外され、有効性評価症例 (ITT 解析対象例) は 333 例 (本薬群 163 例、プラセボ群 : 170 例) となった。安全性評価対象例 335 例の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、喫煙 (歴) の有無を除いて両群間に有意な偏りはみられなかった。漸増期の平均 1 日投与量は、増量スケジュールにほぼ一致していた。維持期最終時の投与量は平均 3.871 ± 1.179 mg/日であり、維持期間における本薬の平均投与量は 3.8 ~ 4.0mg/日の範囲であった。

有効性 - 主要評価項目である UPDRS Part II 合計スコアの投与前値 (平均値 \pm SE : 本薬群 8.2 ± 0.15 、プラセボ群 8.3 ± 0.15) から維持期 24 週の変化量では、本薬群はプラセボ群に比較して有意なスコアの減少が認められた (変化量の平均、本薬群 - 1.9、プラセボ群 0.4、 $p = 0.0001$ 、ANOVA、以下同じ)。維持期 0、4、8、12 及び 16 週のいずれの時点においても本薬群はプラセボ群に比し有意に優れていた (いずれも $p = 0.0001$)。同じく主要評価項目である UPDRS Part III (運動能力検査) 合計スコアの投与前値 (本薬群 18.8 ± 0.55 、プラセボ群 : 18.8 ± 0.45) から維持期 24 週の変化量において、本薬群はプラセボ群に比較して有意なスコアの減少が認められた (本薬群 - 5.0、プラセボ群 0.8、 $p = 0.0001$)。維持期 0、4、8、12 及び 16 週のいずれの時点においても本薬群はプラセボ群に比し有意に優れていた (いずれも $p = 0.0001$)。

安全性 - 有害事象発現率は本薬群 95% (156/164 例)、プラセボ群で 92% (158/171 例) であり、本薬群の発現率が 10% 以上高かった事象は、嘔気 (39.0%)、不眠症 (25.6%) 及び便秘 (17.7%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現率は、本薬群で 81% (133/164

例) プラセボ群で 60% (103/171 例) であり、本薬群で発現率が 10% 以上高かった事象は嘔気 (32.9%)、不眠症 (19.5%)、傾眠 (17.7%) 及び便秘 (12.8%) であった。重篤な有害事象は本薬群 10 例、プラセボ群 12 例に発現し、うち本薬群で嗜眠状態 (Drowsiness) を呈した 1 例のみが因果関係が否定されなかった。死亡は本薬群の 1 例 (心筋梗塞) のみで因果関係は否定された。有害事象による中止例は本薬群 22 例、プラセボ群 24 例であり、うちパーキンソニズムの増悪による中止例は、それぞれ 4 例、15 例、合併症の悪化による中止例はプラセボ群のみで 1 例であった。本薬群でパーキンソニズムの増悪以外の有害事象により中止に至ったものの多くはドパミン受容体作動薬の薬理作用に関連するものであった。起立性低血圧の発現率は、維持期において本薬群 5~12%、プラセボ群 8~11% であり、症状を伴ったものは、本薬群 5 例、プラセボ群 3 例であった。臨床検査値異常変動に関して、投与前が正常値で投与後異常値となったものは本薬群 8 例 (好酸球増多 4 例、CK 上昇 2 例、血小板数減少及び血糖上昇各 1 例) に認められ、そのうち CK 値異常変動の 2 例 (102 278、162 244 IU/L) が臨床的に問題があると判断された (因果関係は判断されていない)。

欧州第 III 相比較試験 / L-DOPA 非併用 (試験 248.324、資料ト - 9)

欧州において L-DOPA 補充療法を受けていない初期パーキンソン病患者に対する本薬の有効性と安全性がプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検討された。本試験における用法・用量、試験期間は米国第 相比較試験 / L-DOPA 非併用 (資料ト - 8) と同じであった。無作為割付けされた症例 290 例 (本薬群 147 例、プラセボ群 143 例) 中、有効性評価症例 (ITT 解析対象例) は有効性の測定がされなかった本薬群 3 例を除いた 287 例 (本薬群 144 例、プラセボ群 143 例) とされ、290 例全例が安全性評価対象例とされた。安全性解析対象例における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性において両群間に有意な偏りはみられなかった。漸増期の平均 1 日投与量は、増量スケジュールにほぼ一致していた。維持期最終時の投与量は平均 3.667 ± 1.259 mg/日であり、維持期間におけるプラミペキソールの平均投与量は 3.6~3.8 mg/日であった。

有効性 - 主要評価項目 UPDRS Part II 合計スコアの投与前値 (平均値 \pm SE: 本薬群 8.0 ± 0.14 、プラセボ群 8.7 ± 0.11) から維持期 24 週への変化量において本薬群はプラセボ群に比較して有意な減少が認められた (変化量の平均、本薬群 - 2.7、プラセボ群 - 1.3、 $p=0.0022$ 、ANOVA、以下同じ)。維持期 8、12 及び 16 週のいずれの時点においても本薬群はプラセボ群に比し有意に減少した。同じく主要評価項目である UPDRS Part III 合計スコアの投与前値 (本薬群 20.7 ± 0.34 、プラセボ群 20.6 ± 0.26) から維持期 24 週への変化量において本薬群はプラセボ群に比較して有意な減少が認められた (本薬群 - 6.2、プラセボ群 - 2.6、 $p=0.0002$)。維持期 4、8、12 及び 16 週のいずれの時点においても本薬群はプラセボ群に比し有意に減少した。

安全性 - 有害事象発現率は本薬群 85.0% (125/147 例)、プラセボ群 84.6% (121/143 例) であった。本薬群で発現率 10% 以上の有害事象は、嘔気 (25.2%)、浮動性めまい (16.3%)、無力症 (15.0%)、傾眠 (13.6%) 及び薬効欠如 (10.2%) であり、うち嘔気がプラセボ群での発現率 (4.9%) と比較して 10% 以上高かった。因果関係ありと判断された有害事象発現率は、本薬群 64.0% (94/147 例)、プラセボ群 46.2% (66/143 例) であり、本薬群で発現率 10% 以上の事象は、嘔気 (21.8%)、

傾眠 (11.6%)、無力症 (10.9%) 及び浮動性めまい (10.2%) であった。重篤な有害事象は、本薬群 4 例、プラセボ群 6 例に発現し、うち因果関係を否定されなかったのは本薬群 1 例 (耳鳴悪化) とプラセボ群 2 例 (高度の症状を伴う起立性低血圧、脱力感・めまい・蒼白・潮紅) であった。なお、試験中での死亡例はなかった。有害事象による中止例は本薬群 27 例、プラセボ群 26 例であり、うちパーキンソニズムの増悪による中止例は、それぞれ 4 例、11 例、合併症の悪化による中止例は両群とも 2 例であった。本薬群で中止に至ったパーキンソニズムの増悪または合併症の悪化以外の有害事象の多くは嘔気、めまい、鎮静などのドパミン受容体作動薬の薬理作用に関連するものであった。維持期における起立性低血圧の発現率は本薬群で 8~13%、プラセボ群で 6~14% であり、症状を伴う起立性低血圧は、本薬群で 4 例、プラセボ群で 3 例にみられた。臨床検査値異常については、本薬群において、投与前正常値から規定した基準値を逸脱したものが 6 例に認められ、そのうち血糖 1.8mg/dL となった症例については症状を伴っていないため、測定上の問題と判断され重篤な有害事象とされなかった。また、治験担当医師により臨床的に問題と判定されたものが 1 例 [食欲不振を伴う ALT の 83 IU/L (基準値内) までの上昇] に認められた。

国内長期投与試験 (試験 248.506、資料ト - 10、追ト - 1)

パーキンソン病患者 (L-DOPA 非併用例及び併用例) に対する本薬の長期投与における安全性及び有効性が非盲検試験にて検討された。用法・用量は、0.125mg × 2 回/日から投与を開始し、安全性を確認しながら最高 1.5mg × 3 回/日 (4.5 mg/日) まで漸増することとされ、投与期間 (漸増・維持期間) は 56 週とされた。登録症例 172 例 (非併用群 42 例、併用群 130 例) 中、併用群 2 例 (登録票の取り違い、参加辞退) を除く 170 例 (非併用群 42 例、併用群 128 例) に本薬が投与された。なお、併用群 128 例中 95 例が第 III 相比較試験 (資料ト - 6) の終了例であった。安全性解析対象集団は投与全症例 (170 例) とされ、有効性解析対象集団は、非併用群 1 例 (投与前から全観察日において UPDRS の一部が欠測) を除外した 169 例 (非併用群 41 例、併用群 128 例) とされた。安全性解析対象集団である非併用群 42 例中 22 例は他の抗パーキンソン病薬が併用されておらず本薬単独治療であった。併用群 128 例の L-DOPA 投与量は、300mg/日までが 75 例 (58.6%) と多く、122 例において 600 mg/日以下であった。維持期最終時の本薬の維持量は、非併用群で 3.38 ± 1.15 mg/日、併用群で 2.98 ± 1.29 mg/日であった。また、4.5mg / 日で維持された症例は、併用群で 32.0% (39/122 例)、非併用群で 40.5% (15/37 例) であった。

有効性 - 主要評価項目は UPDRS Part II 及び Part III それぞれの合計スコアとされた。UPDRS Part II 合計スコアは、非併用群 41 例で投与前 6.22 ± 4.46 から維持期最終時 (投与 56 週時または中止時) 3.93 ± 4.64 に、併用群 (128 例) では 9.59 ± 5.66 から 5.96 ± 5.15 に減少した。投与期間での推移は、非併用群及び併用群ともに投与開始時から 8~12 週後までに減少し、以降 56 週後まで維持された。UPDRS Part III 合計スコアは、非併用群で投与前 20.51 ± 12.40 から維持期最終時 12.20 ± 10.88 に、併用群では 24.98 ± 13.05 から 13.30 ± 10.51 に減少した。投与期間での推移は、非併用群及び併用群ともに投与開始時から 8~12 週後までに減少し、以降 56 週後まで維持された。

安全性 - 安全性評価対象集団 170 例の平均投与期間は 343.39 ± 132.38 日であり、併用群 343.06

±132.21 日、非併用群 344.38 ± 134.49 日とほぼ同じであった。漸減終了時である 60 週(420 日)を超えて治験薬が投与された症例は 13 例であり、そのうち漸増・維持期間が 60 週を超えた症例は 1 例であった。全投与期間における最高投与量別に見ると 4.5mg/日が投与された症例は、全体で 43.5% (74/170 例)であり、併用群では 42.2% (54/128 例)、非併用群では 47.6% (20/42 例)であった。また、最高投与量の平均値は全体で 3.38 ± 1.19mg/日であり、併用群で 3.36 ± 1.17mg/日、非併用群で 3.42 ± 1.26mg/日とほぼ同じであった。

有害事象は 95.3% (162/170 例)に認められ、併用群 95.3% (122/128 例)、非併用群 95.2% (40/42 例)であった。重篤な有害事象は、22 例 (併用群 17 例、非併用群 5 例)に認められた。重篤な有害事象のうち、併用群 3 例(イレウス、急な眠り込み・自動車事故、幻覚・妄想)と非併用群の 1 例(肩・背部痛)については、因果関係が否定されなかった。死亡例は併用群に 2 例(心筋梗塞、肺塞栓症)あったが、因果関係はないと判断された。有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は、17.1% (29/170 例)であり、併用群 16.4% (21/128 例)、非併用群 19.0% (8/42 例)であった。中止に至った有害事象のうち最も多かったものは幻覚であり、併用群 9 例、非併用群 1 例であった。なお、その他の重要な有害事象として、突発的睡眠が本治験で 4 例(うち 1 例は重篤な有害事象として上述)に認められた。いずれの症例についても急な眠り込みであり、本薬との因果関係は否定できなかった。主な因果関係の否定できない有害事象(発現率 10%以上)は、併用群では幻覚(23.4%)、傾眠(22.7%)、ジスキネジア(21.9%)、嘔気(17.2%)、めまい、消化不良(それぞれ 15.6%)、便秘(13.3%)、食欲不振(11.7%)、口内乾燥(10.2%)であった。非併用群では傾眠(33.3%)、嘔気、幻覚(それぞれ 19.0%)、めまい、消化不良、嘔吐(それぞれ 11.9%)であった。ジスキネジア、傾眠及び嘔吐については、併用群と非併用群で発現率に相違が見受けられた。臨床検査値異常変動の発現率は、両群を併せて 25.3%(43/170 例)であり、因果関係が否定できなかった異常変動の発現率は 18.2% (31/170 例)であった。本薬との因果関係が否定できなかった主な異常変動検査値は、LDH 上昇(7.1%)、CK 上昇(6.0%)、ALT 上昇 (5.9%)、AST 上昇 (5.3%)であり、CK が 1,000U/L を超えた 2 例のうち、1 例はパーキンソン症状の悪化のため本薬投与を中止した (投与前 113U/L、中止時 1,623U/L、中止後 241U/L) が、1 例は症状を伴っておらず、特に処置なく投与期間中に回復した (投与前 64U/L、28 週 1,453U/L、40 週 168U/L)。

北米長期投与試験 / L-DOPA 併用 (試験 248.327、資料ト - 11)

プラセボ対照二重盲検比較試験 (試験 248.320、未提出資料) を終了した進行期パーキンソン病患者を主な対象とし、本薬の長期投与における安全性の検討を主要目的として、最長 75 ヶ月の非盲検試験が、米国、カナダにて検討された。組み入れ症例 306 例中、293 例が試験 248.320 からの症例 (本薬群 151 例、プラセボ群 142 例) 13 例が第 III 相試験 (資料ト-7) で本薬投与を受けた症例であった。先行した試験での本薬投与例は継続投与群とし、プラセボ投与例は新規投与群とした。全例が安全性解析対象とされ、有効性解析対象は初回投与後 1 時間以内に有効性評価が実施されなかった例など 9 例を除く、297 例 (継続投与群 157 例、新規投与群 140 例) とされた。

試験開始時の L-DOPA の投与量は継続投与群で 696 ± 432mg/日、新規投与群で 623 ± 356mg/日であった。平均投与期間は継続投与群で 29.8 ± 12.4 ヶ月、新規投与群で 27.2 ± 13.3 ヶ月であっ

た。初回の維持量が4.5mg/日の症例は、継続投与群95例(57.9%)、新規投与群73例(51.4%)の合計168例であった。そのうち、144例(85.7%)の症例は、維持期最終時においても4.5mg/日の投与量が維持された。

有効性(副次評価項目) - UPDRS Part II の on 時合計スコアと off 時合計スコアの平均値の推移は、本薬継続投与群及び新規投与群ともに、試験開始時から維持期開始までの漸増期に減少した後、徐々に増加して、投与18ヵ月後ほぼ開始時のスコアとなった。同様にUPDRS Part III 合計スコア平均値の変化量の推移は、本薬継続投与群及び新規投与群ともに、試験開始時から維持期開始までの漸増期に減少し、その後徐々に増加し、本薬継続投与群では42ヵ月後、新規投与群では30ヵ月後にほぼ開始時のスコアとなった。

安全性(主要評価項目) - 有害事象は306例全例に認められ、因果関係ありと判定された主なものはジスキネジア(61.1%)、症状を伴わない起立性低血圧(51.6%)、めまい(39.2%)、不眠(症)(24.5%)、幻覚(23.5%)であり、因果関係ありと判定された有害事象発現率は93.5%(286/306例)であった。重篤な有害事象(死亡を含む)は113例(36.9%)に227件認められ、疼痛が23例にみられたが、うち11例の報告有害事象名は転倒であった。因果関係があると判定された重篤な有害事象は21例(6.8%)に認められ、うち幻覚(8例)、錯乱及び精神病(各3例)、ジスキネジア及び激越(各2例)、睡眠障害及びパーキンソニズムの増悪(各1例)等は予期される有害事象とされ、頻脈(基本語で不整脈)及び性欲亢進(各1例)は予期されぬ有害事象とされた。試験中の死亡例12例(3.9%)は、因果関係はないと判定された。臨床検査値に関しては、担当医師による臨床的に問題となる異常値の判定は行われておらず、基準値に基づく判定ではCKの異常値が多くみられた(基準値上限の2.5倍を超えた例が23例)。

欧州長期投与試験 / L-DOPA 併用 (試験 248.322、資料ト - 12)

プラセボ対照二重盲検比較試験(試験 248.321、未提出資料)を終了したL-DOPA 併用パーキンソン病患者及び過去の第II相試験で本薬投与を受けたL-DOPA 併用患者を対象とした最長57ヵ月の非盲検長期投与試験が欧州にて実施された。

組み入れ症例262例中、255例はプラセボ対照試験からの症例(本薬群であった患者139例、プラセボ群であった患者116例)で、7例は第II相試験(試験 248.303、未提出資料)で本薬投与を受けた症例であった。試験開始前にUPDRSの評価が実施されなかった6例を除外した256例を有効性解析対象とした。262例における総投与期間は 32.1 ± 13.9 ヵ月、L-DOPA 投与量は 575 ± 370 mg/日であった。維持期最終時の本薬投与量は 3.51 ± 1.34 mg/日で、4.0mg 超から4.5mg/日が約60%の症例、3.5mg 超から4.0mg/日が10~20%の症例を占めた。

有効性 - UPDRS Part II の on 時合計スコアと off 時合計スコアの平均値は投与1年終了時で投与開始時から 2.9 ± 4.9 減少し、投与3年終了時では 1.1 ± 4.6 の減少であった。投与3年以上の最終時(平均44.4ヵ月後)及び維持期最終時(平均30.6ヵ月後)の合計スコアの減少量は、それぞれ 0.4 ± 5.2 及び 0.6 ± 5.4 であった。継続投与群及び新規投与群ともに合計スコアはほぼ同様の推移を示した。UPDRS Part III の on 時合計スコアは長期投与開始時の 25.6 ± 13.5 から維持期最終時 19.2 ± 12.5 と改善が認められた。投与1年及び2年終了時における減少量が大きく、投与3年終了時及び投与3年以上の最終時においても改善が認められた。

安全性 - 有害事象は 262 例中 253 例 (96.6%) に 1688 件認められた。頻度の高かった有害事象はジスキネジア (43.1%)、症状を伴わない起立性低血圧 (41.2%)、パーキンソニズムの増悪 (41.2%)、不眠 (症) (26.0%)、疼痛 (20.6%) であった。1688 件の有害事象のうち軽度は 960 件 (56.9%)、中等度は 552 件 (32.7%)、高度は 172 件 (10.2%) であった。主な高度の有害事象はジスキネジア (7.6%)、パーキンソニズムの増悪 (7.6%)、疼痛 (5.0%)、幻視 (3.8%) であった。因果関係があるとされた有害事象は 191 例 (72.9%) に 532 件発現し、主なものは症状を伴わない起立性低血圧 (35.5%)、ジスキネジア (34.4%)、幻視 (13.0%)、症状を伴う起立性低血圧 (11.1%) であった。投与期間による有害事象について検討され、漸増期での有害事象発現率は 75.6% (198/262 例)、維持期以降については発現時期にかかわらず、各期間で有害事象が認められた症例の割合が比較され、投与 1 年目 83.4% (211/253 例)、投与 2 年目 85.0% (193/227 例) 及び投与 2 年終了以降 84.3% (156/185 例) で、投与期間が長くなるにつれて有害事象率が増加することはみられなかった。重篤な有害事象 (死亡を含む) は 106 例 (40.5%)、207 件発現し、主なものはパーキンソニズムの増悪 (8.4%)、疼痛 (6.1%)、幻視 (4.2%)、運動失調 (4.2%)、ジスキネジア (3.8%) であった。そのうち因果関係ありとされたもの (死亡を除く) は 28 例 (10.7%)、33 件であり、その内訳は幻視 8 例、ジスキネジア 7 例、運動過多 3 例、錯乱、運動失調、精神病、パーキンソニズムの増悪が各 2 例、心房細動、心室細動、白内障、症状を伴う起立性低血圧、不整脈、寡動(症)、疼痛が各 1 例であった。死亡例 15 例 (5.7%) のうち 1 例は心室細動のため昏睡 (因果関係のある重篤な有害事象) となり、心室細動は徐細動蘇生術により消失したが、昏睡は持続し、発現 18 日後に心不全による昏睡中に死亡し、因果関係ありと判定された。その他の死亡例の因果関係は否定された。臨床検査値については、臨床的に問題と判定された異常変動は 7 例 (CK 上昇 3 例、LDH 上昇 2 例、総コレステロール増加 1 例、ヘマトクリット値異常等 1 例) であった (因果関係は判断されていない)。

欧米長期投与試験 / L-DOPA 併用 (試験 248.332、資料ト - 13)

海外での第 相比較試験 (試験 248.326、資料ト - 7) を終了した L-DOPA 併用患者及び長期投与試験 (試験 248.327、資料ト - 11) から移行した L-DOPA 併用患者を対象として最長 48 ヶ月の長期投与試験としてカナダと欧州 6 ヶ国で実施された。組込み症例 208 例中、162 例は第 相比較試験からの症例 (本薬群 49 例、対照薬群 58 例、プラセボ群 55 例) であり、45 例は長期投与試験からの症例で平均 3 年間本薬投与を受けており、1 例は直接本試験に組み込まれ第 相比較試験のプラセボ群の症例と同じ扱いをした。有効性解析例は、直接本試験に組み入れられた 1 例が除外され 207 例となった。L-DOPA 投与量は第 相比較試験からの症例で 605 ± 322 mg/日、長期投与試験からの症例で 624 ± 366 mg/日であった。本薬の全例における総投与期間は 28.7 ± 10.6 ヶ月であった。第 相比較試験からの症例における投与量は幅が広がったが (0.375 ~ 5.0 mg/日)、維持期最終時の投与量は 3.74 ± 1.24 mg/日で、62.6% (102/163 例) の症例で 4.0 mg 超から 4.5 mg/日であり、維持期平均投与量は投与 1 年終了時以上で 3.88 ~ 3.95 mg/日であった。長期投与試験からの症例における維持期最終時の投与量は 4.08 ± 0.84 mg/日であった。

有効性 - UPDRS Part II 合計スコアの on 時と off 時の平均値は、第 相比較試験からの症例で

は本試験開始時から投与1年終了時 3.7 ± 4.7 の減少、投与2年終了時 2.4 ± 5.0 の減少、投与2年以上の最終時（平均 33.1 カ月後） 1.8 ± 5.3 の減少、維持期最終時（平均 27.6 カ月後、漸増期中止例も含む） 1.7 ± 5.1 の減少であった。長期投与試験からの症例においては、合計スコアが先の試験開始時の 9.5 ± 4.6 から、本試験維持期最終時 12.0 ± 4.7 に増加した。UPDRS Part III 合計スコアの on 時の平均値は、第 相比較試験からの症例においては、本試験開始時 25.7 ± 15.4 から維持期最終時 18.5 ± 14.9 、長期投与試験からの症例においては、先の試験開始時 17.8 ± 12.2 から本試験維持期最終時 16.2 ± 12.1 と減少がみられた。

安全性 - 第 相比較試験からの 163 例中 160 例（98.2%）に計 1338 件の有害事象が認められ、頻度が高かった事象はジスキネジア（60.7%）、パーキンソニズムの増悪（51.5%）、症状を伴わない起立性低血圧（41.7%）、不眠（症）（34.4%）、めまい（33.7%）、疼痛（29.4%）、幻視（21.5%）、嘔気（20.2%）であった。長期投与試験からの症例では、45 例中全例に計 295 件の有害事象が認められ、主な有害事象の種類は第 相比較試験からの症例とほぼ同様であった。有害事象の程度はほとんどが軽度ないし中等度で、第 相比較試験からの症例では 184 件及び長期投与試験からの症例では 27 件が高度の有害事象であった。主な高度の有害事象は疼痛、ジスキネジア、パーキンソニズムの増悪、幻視であった。因果関係があると判定された有害事象は、第 相比較試験からの症例で 511 件、長期投与試験からの症例で 63 件であり、主なものはジスキネジア（第 相比較試験/長期投与試験 以下同様、54.0%/31.1%）、症状を伴わない起立性低血圧（34.4%/15.6%）、めまい（30.7%/11.1%）、不眠（症）（19.6%/2.2%）、幻視（17.8%/15.6%）、症状を伴う起立性低血圧（17.8%/0.0%）及び嘔気（12.3%/2.2%）であった。第 相比較試験からの症例については、投与期間別の有害事象についての検討が行われ、漸増期での有害事象発現率は 92.6%（151/163 例）、維持期以降の該当期間での有害事象が認められた症例の割合は、投与1年目の維持期 95.6%（151/158 例）、投与2年目 89.5%（128/143 例）及び投与2年終了以降 87.7%（114/130 例）で有害事象率が増加することはなかった。重篤な有害事象は、第 相比較試験からの症例で 47 例（28.8%）及び長期投与試験からの症例で 6 例（13.3%）に計 97 件認められた。主な重篤な有害事象は疼痛（3.8%、8/208 例）、幻視（3.4%、7/208 例）であった。因果関係があると判定された重篤な有害事象は 10 例、20 件で、その内訳は幻視 7 例、幻聴及び錯乱各 3 例、激越、食欲不振、妄想、ジスキネジア、疼痛、パラノイド反応、症状を伴う起立性低血圧が各 1 例であった。死亡例 6 例（2.9%）はいずれも因果関係は否定された。臨床検査値に関しては、臨床的に問題と判定された異常変動が、投与前後に検査が実施された 206 例中 35 例（17.0%）に認められ、主なものは CK 上昇（4.9%）、ヘモグロビン低下（4.4%）、ヘマトクリット値低下（3.9%）、赤血球数減少（2.4%）、血糖上昇（2.4%）、尿検査異常（8.7%）であった。

・ 審査センターでの審査の概略

本薬の臨床的位置付け

審査センターは本薬の臨床的位置付けについてガイドライン等公表文献に基づいて説明するように求めたところ申請者は以下のように回答した。

従来は L-DOPA から対症療法を開始しジスキネジアや wearing-off 現象などのドパミン系運動

合併症が発現してからドパミン受容体作動薬を補助療法として開始するのが一般的であったが、最近ではドパミン受容体作動薬から治療を開始し、その効果が不十分になって来て L-DOPA を用いる方向に変わってきている。本薬はパーキンソン病と診断された時点あるいは機能障害が発現し始め、対症療法が必要となった時点から L-DOPA よりも先に投与を開始することで、少なくとも治療開始 4~5 年間はドパミン系運動合併症の発現を遅らせる (JAMA 284: 1931-1938,2000) ため、パーキンソン病治療の第一選択薬として使用できるドパミン受容体作動薬であると考えられる。米国の治療ガイドライン (Neurology 56(Supplement 5):S1-S88, 2001) ではドパミン受容体作動薬単独治療で効果が減弱してきた場合はドパミン受容体作動薬をさらに増量すること、また、L-DOPA 単独療法を行ってきた場合は L-DOPA を増量せず、ドパミン受容体作動薬を併用することを第一選択として推奨している。以上より本薬の臨床上的位置付けは、パーキンソン病治療の第一選択薬として初期から進行期までのあらゆるステージのパーキンソン病患者に対して、幅広く効果を示すドパミン受容体作動薬であると考えている。

審査センターは本薬の臨床的位置付けについて以下のように考える。日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン2002 (臨床神経学42:430-494, 2002)、Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed (2399-2406,2001) によると本薬について早期及び進行期パーキンソン病の治療薬として有用とされ一定の評価は得られているが、他のドパミン作動薬との比較試験が少ないため他剤との相異点は不確定とされている。上記の回答もドパミン受容体作動薬に共通の特徴を述べたに過ぎない。本薬の安全性については起立性低血圧、突発的睡眠について注意喚起がされており、この睡眠発作についてはL-DOPAを含むドパミン作動性薬剤に共通の有害事象とされているもののロピニロールと共に本薬でやや多い可能性が指摘されている (CPMP Position Statement、<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/057802.pdf>) (「傾眠・突発的睡眠について」参照)。以上より、本薬はドパミン受容体作動薬の中での位置付けは不明確であるものの、パーキンソン病治療におけるドパミン受容体作動薬の一つとしては位置付けられると考える。

有効性評価項目の妥当性について

審査センターは有効性主要評価項目を UPDRS の Part II (日常生活動作の評価、13 項目) 及び UPDRS Part III (運動能力検査、14 項目) のそれぞれの合計スコア (但し、Part II のスコアは、on 時のスコアと off 時のスコアの単純平均) の本薬投与前からの変化量と規定した妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。パーキンソン病では病態の進行、あるいは患者によって出現する症候及び徴候の種類及び重症度、日常生活動作障害の種類及び重症度が異なる。UPDRS はパーキンソン病の症候及び徴候の重症度をスコア化して示すものであり、世界的に共通の方法で病態の進行の経過及び治療経過を評価することを目的に作成されている。UPDRS はその信頼性及び妥当性の評価が行われており (Mov Disord 8:380-382,1993、9:76-83,1994、9:89-91,1994、神経治療 17:577-592,2000)、数多くの抗パーキンソン病薬の薬効評価に使用されている (パーキンソン病ハンドブック p58-75, 2001、中外医学社)。項目ごとの変化量の内訳を問わず、全項目又は特定の Part における合計スコアとして取り扱うことは、UPDRS 作成の原著 (Unified

Parkinson's disease rating scale. Recent Developments in Parkinson's disease Vol. II. 153-63: 293-305. Macmillan Healthcare Information, 1987) においても、小項目それぞれのスコアを用いて症状の評価をするのではなく、Part ごとの合計スコアあるいは Part I から Part IV の合計スコアを使用してパーキンソン病に対する有効性を評価すると記載されていることから、妥当であると考えられる。今回 Part 及び の合計スコアを主要評価項目としたのは、運動障害を主症状とする神経疾患であることから、運動能力を検査する Part が有効性評価に重要であり、また日常生活動作を評価する Part は運動能力と密接に関連しているためであり、精神症状をみる Part 及び治療の合併症をみる Part については、副次評価項目として評価することで十分であると考えたためである。Part II スコアについて on 時のスコアと off 時のスコアの単純平均を用いたのは、UPDRS 作成原著においても、Part スコアは最も良い状態と最も悪い状態、つまり on 時と off 時について得られるべきとされており、それらを平均して日常生活動作を反映するスコアとするとされていることから、妥当であると考えられる。さらに、投与前からの変化量を用いたことに関しては、投与前値の影響を除去する方法として近年用いられている共分散分析は、欧米での検証試験計画時には一般的ではなかったため、スコアの差を選択した。

審査センターは、各項目ごとのスコアに関して、UPDRS 作成原著では、"Each of these subsections can be summed independently, and all can be combined into a total numerical sum".と記載され、さらに小項目それぞれのスコアの再現性も調査されていることから、本薬の特性を調べるのには小項目ごとの反応を見る事も有用と考えるが、重症度を出来るだけ共通の単一尺度で比較するために項目ごとの変化量の内訳を問わず一律に算術平均を取ることは、UPDRS 作成原著にも記載されている方法であり、他の臨床試験の評価項目にも広く用いられていることから、この回答を了承した。

海外臨床試験成績の外挿可能性について

審査センターは、パーキンソン病の治療にかかわる外因性民族的要因について、検討することを求めた。なお、内因性民族的要因の検討に関してはへ項参照のこと。

申請者は以下のように回答した。パーキンソン病の有病率は、国内においては人口 10 万人当たり約 100 人と報告されており (Pharma Medica 16: 13-19, 1998) 欧米白人の人口 10 万人当たり約 100-200 人 (Curr Ther 17: 1144-1148, 1999、パーキンソン病ハンドブック, 中外医学社:5-9, 2001) と大きな差はないと考える。パーキンソン病の診断基準については、世界で統一されたものはないが、主要な診断指標 (パーキンソン病の 4 大徴候) 及びその支持条件は共通であることから、国内と欧米の診断基準は実質的に同じであると考えられる。治療薬に関しては、欧米では承認済の COMT 阻害薬が国内にはないことと、及び国内のみで承認されているドロキシドパを除き、使用される薬剤に大きな差はないと考えられる。治療方針に関しては、米国のパーキンソン病治療グループが作成した治療ガイドライン [An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guideline, Neurology 56(suppl 5):S1-S88, 2001] と日本神経学会が作成した治療ガイドライン (パーキンソン病治療ガイドライン 2002: 臨床神経学 42: 430-494, 2002) の比較では、日本と欧米における一般的な治療方針に差はないものと考えられる。

審査センターは、上記回答に対して、国内外の臨床現場における L-DOPA 併用及び非併用患者に対する治療方針の異同を詳細に説明することを求めた。

申請者は以下のように、両ガイドラインにおける記載をもとに比較を行った。

未治療パーキンソン病患者への薬物治療の開始時期：米国ガイドラインでは、薬物治療の開始時期は、患者ごとの日常生活、社会生活の障害度によって決められるべきで、患者や医師の治療に対する考え方が大きな要素であるとしている。国内ガイドラインにおいても、米国ガイドラインと同様の考え方である。

L-DOPA 非併用例に対する薬物治療：米国ガイドラインでは、初期治療としてドパミン受容体作動薬を先に使用し、L-DOPA は補助的に使用すべきであるとしている。これは L-DOPA は最も有効な治療薬であるが、数年のうちにドパミン系運動性合併症である wearing-off 現象などの症状の日内変動やジスキネジアなどの問題が発現するなどの理由による。ドパミン受容体作動薬投与による忍容性が不良で、認知機能障害があり、ドパミン系運動性合併症の発現のリスクを減少させる必要のない高齢者に対しては、治療初期から L-DOPA の使用を考慮するべきであるとしている。なお、抗コリン薬及びアマンタジンは若年患者で、症状の軽い患者（特に振戦のみを有する患者）には臨床上有用な場合があるが、一般的に効果が十分でないこと及び予想される副作用から、初期あるいは軽症例に対して積極的に使用する必要はないとしている。塩酸セレギリンは、その薬理学的作用及び歴史的背景から神経保護作用を目的に初期から使用されていることが多いが、臨床上の明確な根拠はなく、第一選択薬と位置付けられていない。国内ガイドラインにおいても、米国と同様の理由により、ドパミン受容体作動薬で治療を始め、十分量服用しても満足のゆく改善が得られない場合、L-DOPA を上乘せすることが適切としている。また、高齢者等には L-DOPA を初期治療とすることも同様である。抗コリン薬については、使用は控えられる傾向であるが、振戦や固縮が強く、L-DOPA やドパミン受容体作動薬で改善しない症例には有用な場合があり、アマンタジンは効果のある患者とない患者での差が著しいが副作用が少なく軽症の患者には使いやすいとしている。なお、日本においては塩酸セレギリンの L-DOPA 非併用での使用は認められていない。

L-DOPA 併用例に対する薬物治療：米国ガイドラインでは、wearing-off 現象に対して、ドパミン受容体作動薬の併用療法、COMT 阻害剤の併用、L-DOPA の分割投与及び外科手術の順番での治療アルゴリズムが記載されている。国内ガイドラインでは、wearing-off 現象に対して、ジスキネジアを合併していない場合は塩酸セレギリンの上乗せ投与、ジスキネジアを合併している場合は L-DOPA を減量して塩酸セレギリンの上乗せ投与、塩酸セレギリンを追加できない場合は L-DOPA の分割投与、ドパミン受容体作動薬の併用、外科手術の順番での治療アルゴリズムが記載されている。

以上の比較から、米国と日本の治療ガイドラインにおいて、未治療パーキンソン病患者への薬物治療の開始時期、L-DOPA 非併用及び併用患者に対するドパミン受容体作動薬及び L-DOPA の位置付けについて違いはないものの、補助的薬物である抗コリン薬、アマンタジン、塩酸セレギリンについては、L-DOPA 非併用及び併用患者ともに治療上の位置付けが多少異なるものとする。

審査センターは、国内と欧米の治療法において、抗コリン薬、アマンタジン、塩酸セレギリ

ンについての使用法が異なるものの、L-DOPA 及びドパミン受容体作動薬の位置付けについては類似しており、基本的な治療方針に差はないとの回答を了承した。

ブリッジングデータパッケージの妥当性

L-DOPA 併用例における外挿可能性

審査センターは、L-DOPA 併用例における有効性に関する海外臨床試験成績の外挿可能性に関して、ブリッジング試験である国内第 III 相比較試験（資料ト - 6）及びブリッジング対象試験である海外第 III 相比較試験（資料ト - 7）の比較に関して、以下の検討を行った。

(1)試験デザインの違いが及ぼす影響について

審査センターは国内及び海外試験において、初期投与量、増量スケジュール、維持用量期間等の違いがあることから、これらの差が有効性の評価に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。初期投与量から増量最大用量（4.5mg/日）までの増量スケジュールは、国内試験が初期投与量 0.25mg/日から主に 0.5mg/日を 1 週間ごと増量し、8 週間で 4.5mg/日に増量するのに対し、海外試験では初期投与量 0.375mg/日から主に 0.75mg/日を 2 週間ごと増量し、12 週間で 4.5mg/日に増量することとなっていた。増量基準に関しては、両試験とも有害事象発現や症状の改善を基準に判断されることとなっており、基本的な違いはなかった。ドパミン受容体作動薬は、その有効投与量を初回から投与すると、ドパミン受容体刺激作用に基づく高度の消化器症状や精神症状が発現することが知られているため、安全性が確認された低用量から投与を開始し、安全性と有効性のバランスをみながら漸増し、患者ごとに至適投与量を決定する方法がとられている。両試験とも維持期間終了時に有効性を評価することとされており、初期投与量及び漸増スピードの違いが有効性評価に及ぼす影響はほとんどないと考える。また維持期間は国内試験最短 4 週間、海外試験 6 ヶ月と違いがあるが、海外第 III 相比較試験（資料ト - 7）の結果、維持用量投与開始 4 週間で症状の改善がほぼプラトーに達していること、維持期開始 6 週と維持期終了時（6 ヶ月）における UPDRS Part II 及び それぞれの合計スコアの変化量を比較したところ、6 週時点で維持期終了時と同様にプラセボ群に比して有意なスコアの減少が認められていることから、両試験の維持期間の違いが有効性評価に与える影響は少ないと考える。

審査センターは、パーキンソン病が進行性の疾患であることから、評価時点までの投与期間の違いが有効性評価に及ぼす影響は否定できないと考えるが、今回の外挿可能性の評価においては問題になる違いではないと判断し、この回答を了承した。

(2)維持量決定の差が及ぼす影響について

審査センターは国内及び海外試験の各症例における維持量の決定理由を各試験・薬剤群ごとに集計し、これらに試験間の差を確認することを求めた。

申請者は以下のように回答した。両試験において、最高投与量が増量最高用量（4.5mg/日）未満であった症例のうち、有害事象発現のため増量できないとされた症例は、国内試験では本薬群 31.4%（32/102 例）、プロモクリプチン（対照薬）群 31.4%（33/105 例）、プラセボ群 22.2%

(24/108 例)であり、本薬群及び対照薬群で差はなかった。海外試験ではそれぞれ 45.0% (36/80 例)、32.1% (27/84 例)、21.7% (18/83 例)であり、本薬群で高く、両試験間の比較でも海外試験の本薬群が高かった。症状の改善が期待できないため増量できないとされた症例は、国内試験では本薬群 5.9% (6/102 例)、対照薬群 3.8% (4/105 例)、プラセボ群 3.7% (4/108 例)、海外試験ではそれぞれ 3.8% (3/80 例)、1.2% (1/84 例)、8.4% (7/83 例)であり、これら試験間及びそれぞれの試験における本薬群と対照薬群に大きな差はなかった。その他の理由により増量最大用量まで増量されなかった症例は、国内試験では本薬群 8.8% (9/102 例)、対照薬群 5.7% (6/105 例)、プラセボ群 4.6% (5/108 例)に対し、海外試験ではそれぞれ 7.5% (6/80 例)、2.4% (2/84 例)、7.2% (6/83 例)であった。その他の理由により増量されなかった症例について、海外試験ではほとんどが参加途中辞退などで脱落した症例であるのに対し、国内試験では、患者の希望あるいは増量すると有害事象が発現する恐れがあるとの医師の判断により増量しなかった症例が、本薬群 5 例、対照薬群 4 例、プラセボ群 1 例含まれており、海外試験の本薬群での有害事象発現のため増量できないとされた症例が国内試験に比べやや多かったのは、国内試験では有害事象発現前に増量を見合わせた症例があったためと思われる。

審査センターは、以上の申請者の回答に対し、症状の改善が期待できないため増量しない場合の維持用量の決定については、国内試験では「漸増途中でさらに増量しても症状の改善が期待できないと判断される場合は、増量した投与量を維持量とする」、海外試験では「さらに 2 段階増量しても臨床上有意な改善がみられなかった場合は、服用した最大用量を維持量とする」と判断基準が異なることが与える影響について考察することを求めた。

申請者は以下のように回答した。国内試験の判断基準は、海外試験の判断基準に比べ、「増量最大用量まで増量された症例」及び「有害事象のため増量されなかった症例」が減ることが予想される。それぞれの試験について「増量最大用量まで増量された症例」及び「増量最大用量未満で有害事象のため増量できないとされた症例」を併せた症例の割合を比較すると、国内試験では本薬群 85.3% (87/102 例)、対照薬群 90.5% (95/105 例)、プラセボ群 91.7% (99/108 例)であり、海外試験ではそれぞれ、88.8% (71/80 例)、96.4% (81/84 例)、84.3% (70/83 例)でほとんど差はなく、維持期最終投与量も国内試験 $3.24 \pm 1.33\text{mg}$ 、海外試験 $3.36 \pm 1.06\text{mg}$ と類似している。よって実際にはほとんどの症例は安全性に問題がない限り、増量最大用量まで増量し維持量が決定されているため、維持量の判断基準が異なることが、試験成績にほとんど影響していないと考えている。

審査センターは、両試験間では、維持量の判断基準の違いや、実際の維持量の決定理由に多少の違いが見受けられたものの、ほとんどの症例では安全性に問題がない限り増量され維持量が決定されていることから、維持量の決定に関して試験成績に影響を与えるような差はなかったと判断した。

(3)患者背景の分布が有効性評価に及ぼす影響について

審査センターは、国内及び海外試験における対象選択基準が、Modified Hoehn & Yahr 重症度、L-DOPA の使用による状態などの点で違いがみられたため、両試験における患者背景分布を比較し、有効性評価に及ぼす影響の説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。患者背景の違いについては、患者分布が両試験でほぼ類似していた項目は、「性別」、「年齢」及び「投与前 UPDRS Part III 合計スコア」であり、以下の項目に関しては相違が認められた。「罹病期間」は、国内試験で5年未満が多かった〔国内 64.7% (66/102 例) 海外 38.0% (30/79 例)〕が、両試験ともに、ほとんどが罹病期間 10 年未満〔国内 93.1% (95/102 例) 海外 78.5% (62/79 例)〕であった。この違いは、海外試験では選択基準として wearing off 現象が認められる患者に限ったことに基づくもの (wearing off 現象は、一般的に L-DOPA 治療開始後 5 年～10 年で発現する) と考えた。「Modified Hoehn & Yahr 重症度」は、2 度未満の症例が国内試験でのみ 6.9% (7/102 例) 含まれていたが、4 度以上の症例では両試験でほとんど差はなく、両試験ともにほとんどが 2 度～4 度未満の症例であった〔国内 89.2% (91/102 例) 海外 98.7% (78/79 例)〕。また、国内試験では海外試験に比べ、2 度の症例が少なく、3 度の症例が多かった〔国内 2 度 47.1% (48/102 例) 3 度 42.2% (43/102 例) 海外 2 度 74.7% (59/79 例) 3 度 24.1% (19/79 例)〕。「L-DOPA 投与量」は、国内試験では 300mg/日未満の症例が多く、海外試験では 300 mg/日以上 600 mg/日未満が多かった〔国内 300mg/日未満 54.9% (56/102 例) 300-600mg/日 33.3% (34/102 例) 海外 300mg/日未満 24.1% (19/79 例) 300-600mg/日 44.3% (35/79 例)〕。この投与量の差の一因は、日本では最低限の日常生活を目標に治療を行われ、できる限り L-DOPA 投与量を低く維持することが一般的であるのに対して、欧米では試験実施時 (1995 年前後) は、L-DOPA を比較的高用量投与して、最大限の効果を目標に治療が行うことが一般的であったことによるものと考えた。併用薬に関しては、塩酸セレギリンの併用は、海外試験で多く、抗コリン薬の併用は、国内試験が多かった〔併用率：国内セレギリン 8.8% (9/102 例) 抗コリン薬 35.3% (36/102 例) 海外セレギリン 58.2% (46/79 例) 抗コリン薬 10.1% (8/79 例)〕。投与前 UPDRS Part II 合計スコアについては、国内試験で 2 点低く (中央値：国内 9.00、海外 11.00)、投与前 UPDRS Part III 合計スコアでは国内試験で 1.5 点高かった (中央値：国内 26.50、海外 25.00)。以上のように、両試験間においては、Modified Hoehn & Yahr 重症度 3 度と 2 度の分布、抗コリン薬や塩酸セレギリン併用率に違いがみられ、これらが両試験間の投与前 UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアに若干の影響を及ぼしたとも考える。しかし両試験の組み入れ症例は、Modified Hoehn & Yahr 重症度において、ほとんどが 2 度以上 4 度未満に分布しており、Target Population は共通していると判断した。

審査センターはこの 2 試験間の患者背景に、重症度の違い、L-DOPA 投与量の違い、併用薬の違いなどには若干の差異があるものの、組み入れ患者の主たる重症度分布は類似しており、両試験の有効性の比較を行う上で特に問題はないと判断した。

(4) 有効性主要評価項目における比較について

審査センターは有効性主要評価項目である UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアを指標として、両試験の有効性の比較を行うことを求めた。

申請者は以下のように回答した。UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアに関して、維持期最終時までの変化量のプラセボ群との差のほか、変化量の累積分布曲線、投与前値と後値のプロット、変化量経時変化を比較しても類似しており、海外の L-DOPA 併用患者に対する有効性試

験成績を外挿することは妥当であると判断した。

審査センターは、共通の主要評価項目である UPDRS Part II 及び Part III の合計スコアの変化量において、両試験ともプラセボに対する優越性及びプロモクリプチンに対する非劣性（海外では有意差がないこと）を示していることから、国内（資料ト - 6）及び海外第 相試験（資料ト - 7）におけるブリッジングは成立し、L-DOPA 併用患者における有効性に関する海外臨床試験成績は外挿可能であると判断した。

L-DOPA 非併用例における外挿可能性

審査センターは L-DOPA 非併用例においても、L-DOPA 併用例と同様に、有効性に関する海外試験成績が外挿可能であり、本薬が有効であると判断した根拠及び妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外での L - DOPA 併用（資料ト - 7）及び L - DOPA 非併用（資料ト - 8、9）患者を対象にした試験の比較では、対象患者が異なるのでパーキンソン病の重症度が異なり、UPDRS Part II 及び Part III 合計スコアの投与前値には差がみられた。しかし、両試験において、プラセボに対する優越性は確認され、また合計スコアの経時変化を比較しても、その推移は似ていることから、本薬は L-DOPA 非併用、併用でも同様に有効であることが確認されたと考える。以上から、国内と海外での L-DOPA 併用患者を対象とした試験成績が類似していること、海外での L-DOPA 併用と非併用患者それぞれを対象とした試験においてプラセボに対する優越性が確認され、主要評価項目の推移も似ていることから、L-DOPA 非併用患者に対する有効性試験成績を外挿することは妥当であると判断した。

審査センターは、L - DOPA 併用 国内（資料ト - 6）及び海外（資料ト - 7）試験の有効性・安全性が類似しているとの意見には同意するが（上記 L-DOPA 併用例における外挿可能性 参照）海外での L - DOPA 併用（資料ト - 7）及び L - DOPA 非併用（資料ト - 8、9）試験の比較については、対象がそれぞれ「症状の日内変動がみられる進行期パーキンソン病患者」及び「L-DOPA 補充療法を受けていない初期パーキンソン病患者」とかなり異なり、結果的に投与前 UPDRS Part II 合計スコアは L - DOPA 併用試験（資料ト - 7）では、中央値で各群 10.25 ~ 12.0 であるのに対して、L - DOPA 非併用試験（資料ト - 8、9）では平均値で各群 8.0 ~ 8.7 であり、同様に投与前 UPDRS Part III 合計スコアにおいても、L - DOPA 併用試験（資料ト - 7）では、中央値で 23.0 ~ 25.0 であるのに対して、L - DOPA 非併用試験（資料ト - 8、9）では平均値で 18.8 ~ 20.7 と違いがみられる。投与前の重症度が異なる試験間の類似性を、投与前値からの合計スコア変化量のみで比較するのには問題があるが、両試験において本薬のプラセボに対する優越性は確認されていることから、L-DOPA 非併用患者に対する海外試験成績の外挿可能性及び国内での L-DOPA 非併用例の有効性については、国内長期投与試験（資料ト - 10、追ト - 1）の L-DOPA 非併用群 41 例の結果も考慮し、専門委員の意見を参考に判断したい。

なお申請者は欧米での L - DOPA 非併用試験（資料ト - 8、9）と国内長期投与試験（資料ト - 10）の L-DOPA 非併用群との類似性にも言及していたが、審査センターは、それぞれの試験はプラセボとの比較を主眼とした二重盲検試験及び安全性の確認を主眼とした長期非盲検試験であるため試験デザインの差異が大きく、類似性の比較は困難と考える。

長期投与時の効果持続について

審査センターは欧米での長期投与試験（資料ト - 11）で、投与 2～3 年後に UPDRS Part II 及び III の合計スコアが投与開始時のスコアに戻るか上回ることから、本薬の長期の有効性をどのように評価するか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。パーキンソン病罹病期間と Hoehn & Yahr 重症度との関連性を L-DOPA が使用される以前と以降で比較した調査(Ann Neorol 19: 365-372, 1986)において、Hoehn & Yahr 重症度 2 度の患者の罹病期間の平均は、L-DOPA 使用以前では 6 年、使用以降では 9 年、3 度ではそれぞれ 7 年と 12 年、4 度ではそれぞれ 9 年と 12 年、5 度ではそれぞれ 14 年と 18 年であった。この結果から、L-DOPA の導入で病態はより緩徐に進行するものの、進行を停止させることはできないと考える。本長期投与試験では、本薬投与開始後 UPDRS Part II 及び III 合計スコアは 2～3 ヶ月後に最低となり、その後徐々に上昇し、2～4 年後には投与前に戻るかあるいは上回る結果となっているが、病態の進行を考慮すると、本薬も L-DOPA と同様に対症療法としての効果は持続しているものと考ええる。

審査センターは、本薬は L-DOPA と同じく対症療法であるため長期効果に限界があるとの回答を了承した。

用法・用量について

審査センターは、ドパミン受容体作動薬は患者の来院スケジュールを考慮して、1 週間ごとの増量とされているものが多いのに対し、本薬は 4 日目に増量を行うこととされていることが医療現場において問題とならないか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。申請時用法・用量は、国内で実施した臨床試験（資料ト - 5、6、10）の増量スケジュールに基づき、投与開始 4 日目に 0.25mg/日から 0.5mg/日に増量し、その後 1 週間ごとに増量することとしていた。一方、海外臨床試験（資料ト - 7～9、11～13）では全て 1 週間間隔で増量されており、海外用法・用量では、1 週間ごとの増量が推奨されている。また、国内既承認類薬のうちプロモクリプチン、カベルゴリン及びタリペキソールの用法・用量は、投与開始時から 1 週間ごとの増量となっている。本薬の国内用法・用量に関しても、国内類薬の用法・用量及び海外で推奨される本薬の用法・用量を参考に、1 週間ごとの増量に用法・用量を変更する。

変更後用法・用量（案）(下線部変更)

通常、成人には塩酸プラミペキソール水和物として 1 日量 0.25 mg からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量(標準 1 日量 1.5 mg～4.5 mg)を定める。1 日量が塩酸プラミペキソール水和物として 1.5 mg 未満の場合は 2 回に分割して朝夕食後に、1.5 mg 以上の場合は 3 回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。

審査センターは上記の用法・用量の変更により、漸増スピードが遅くなり、最高投与量 4.5mg/日までに達する期間が 8 週間から 9 週間になるが、ドパミン受容体作動薬は決められた用量範囲内で、患者ごとの有効性と安全性のバランスを考えて維持用量を決定することから、漸増

スピードの変更は、維持用量決定後の有効性に影響は与えないこと、L-DOPA 併用患者を対照とした国内（資料ト - 6、漸増期最長 8 週）及び海外第 相比較試験（資料ト - 7、漸増期最長 12 週）の試験間において、UPDRS Part II 及び Part III 合計スコア変化量の経時的推移に大きな違いはなかったこと、漸増スピードが遅くなることは安全性には悪影響は及ぼさないと考えられることから、この用法・用量の変更を了承した。

安全性に関する問題

死亡例について

評価資料中の本薬投与症例の死亡例に関しては、国内試験では長期投与試験（資料ト - 10、追ト - 1）で 2 例（心筋梗塞、肺塞栓症）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。海外試験では比較試験で 2 例（ト - 7：呼吸困難・心停止、ト - 8：心筋梗塞）認められたが因果関係は否定された。長期投与試験（資料ト - 11、12、13）では計 33 例の死亡例が認められ、死因は心筋梗塞、心不全、肺炎等が多く見られ、1 例を除き因果関係は否定された。因果関係が否定されなかった 1 例（資料ト - 12）について審査センターが Serious Adverse Event Report により詳細を確認したところ、74 歳の女性で維持量（4.5mg/日）となってから約 2 ヶ月後に自宅にて昏睡状態で発見され、救急医により心室細動が確認され、除細動が行われたが昏睡から回復せず、18 日後に死亡した症例であった。本症例について investigator は因果関係有りとしているが clinical monitor と co-investigator は因果関係を否定している。審査センターは本症例の詳細を確認し、本薬との因果関係については否定できないものの強く疑われるものではないと判断した。

有害事象の国内外差について

審査センターは有害事象の発現頻度に国内外で 2 倍程度の差が認められている事象について考察を求めた。

申請者は L-DOPA 併用患者を対象とした国内及び海外での第 相比較試験（資料ト - 6、7）での比較において、治験薬との因果関係が否定できなかった主な有害事象（いずれかの試験における発現率 5% 以上）のうち、両試験の本薬群で 10% 以上発現率に差異があるもの及び 2 倍以上発現率が異なる有害事象について、患者背景の違いによる可能性を含め理由を考察した。「口内乾燥」（国内 9.8%、海外 3.8%）については、国内試験の対照薬（プロモクリプチン）群、プラセボ群においてもそれぞれ 9.5%、8.3% にみられており、抗コリン剤の併用が、国内試験 35.3%、海外試験 10.1% と国内試験の方が多かったことが発現率に差異が認められた原因であると考えられる。「起立性低血圧」（国内 3.9%、海外 35.0%）は、患者の年齢、罹病期間、重症度、抗パーキンソン病薬の投与量に比例して増加することが報告されている（パーキンソン病 - 診断と治療 - 、p27-34、2000、金原出版）ことから、国内試験では海外試験に比べて、罹病期間が短く、L-DOPA の 1 日投与量が低かった（L-DOPA 併用例における外挿可能性 参照）ことが、起立性低血圧の発現率の差異に関係しているものと考えた。また日本ではより低用量から（0.25 mg/日、海外試験では 0.375 mg/日）徐々に漸増したことも起立性低血圧の発現率の差異に影響しているものと考えられた。「ジスキネジア」（国内 15.7%、海外 33.8%）についても、国内試験で

は海外試験に比べて、罹病期間が短く、L-DOPA の 1 日投与量が低かったため、発現率が低くなったものと考えられた。「傾眠」(国内 11.8%、海外 3.8%)に関しては、国内試験開始当時使用され始めていたタリペキソールに傾眠の発現が多かったこと、本薬の海外臨床試験においても傾眠の発現率が比較的高かったこともあり、治験担当医師に傾眠の発現に対する注意喚起を行っていた。そのため国内試験の傾眠の発現率は、対照薬群 19.0%、プラセボ群 11.1%のいずれにおいても高くなったものと考えられた。「めまい」(国内 10.8%、海外 22.5%)の多くは漸増期初期に発現していることから、起立性低血圧と同様に日本ではより低用量から徐々に漸増したことが発現率の差異に影響しているものと考えられた。「消化不良」(国内 23.5%、海外 3.8%)は、国内試験では「胃部不快感」として報告されているものであり、本薬投与により発現が予想される有害事象として、国内では海外と異なり症例報告書にチェックボックスを作成していたため、患者が消化器症状を訴えた場合の有害事象として多く報告されたものと推定される。国内試験で胃部不快感とされた症状の多くは、海外の試験において嘔気として報告されたものと考えた。「便秘」(国内 12.7%、海外 6.3%)は、「口内乾燥」と同様に、抗コリン剤の併用率の差によるものと考えられる。「嘔吐」(国内 7.8%、海外 3.8%)の前駆症状と考えられる嘔気の発現例数は、国内 18.6%(19/102 例)、海外 27.5%(22/80 例)であり、上部消化管症状全体では大きな差はないと考えられる。「不眠症」(国内 3.9%、海外 15.0%)に関しては、海外試験では L-DOPA 投与量が多い患者が多いこと、また投与期間が長くなるにつれ発現していることから、投与期間が国内試験(最長 16 週)と海外試験(最長 9 ヶ月 11 日間)で異なることも影響しているものと考えられる。「錯乱」(国内 0.0%、海外 13.8%)は、日本語では一般的に幻覚・妄想を伴う精神運動興奮のような状態を表すが、錯乱の WHO ART 基本語である confusion は、思考の統一を欠いた内的混乱状態を意味しており、日本における見当識障害やせん妄を含む有害事象名であると考えられる。国内試験における見当識障害や譫妄に関連する有害事象は 1 例のみであった。両試験における発現率の違いは罹病期間、投与期間の違いに基づくものと考えられた。以上、両試験において、いくつかの有害事象の発現率に差異が認められたが、有害事象はいずれもパーキンソン病の随伴症状あるいはドパミン系合併症であり、患者背景の違い(罹病期間、L-DOPA 投与量等)あるいは試験デザインの違い(投与期間、用量漸増法等)で、予測・説明できるものであった。

審査センターは、この回答に関して、錯乱は用語の違いを考慮しても日本では少なく、海外試験(資料ト-7)の本薬群では錯乱による中止例が多い(本薬群 6 例、対照薬群 1 例、プラセボ群 1 例)ことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外試験の本薬群において錯乱による中止例が多くみられたことの明確な理由は不明であるが、錯乱は他のドパミン受容体作動薬でも認められる有害事象であり、本薬の海外添付文書においても、比較的高い頻度で見られる有害事象として記載されている。今回の申請においても、添付文書の重大な副作用の項に錯乱を記載しているが、さらに重要な基本的注意として、「臨床試験において、抗パーキンソン剤(抗コリン剤等)との併用により、幻覚、錯乱等の副作用が発現し易いことが認められている(「副作用」の項参照)」を追記する。

審査センターは、錯乱が海外試験において国内試験より多い原因が不明のままではあるが、

添付文書中での注意喚起は妥当と考え、この回答を了承した。なお、傾眠に関しては、突発的睡眠との関連も含めて後述する。

傾眠・突発的睡眠について

傾眠の発現率に関して、国内（資料ト - 6）及び海外第 相比較試験（資料ト - 7）の場合と同様に、国内長期投与試験（資料ト - 10）における発現率が、海外 L-DOPA 非併用 2 試験（資料ト - 8、9）に比べ高い理由について、考察することを求めた。申請者は下記のように回答した。

国内第 相比較（資料ト - 6）において、傾眠の発現率が高かった（11.8%、12/102 例）理由は前述のとおり（有害事象の差について 参照）であるが、国内長期投与試験（資料ト - 10）の L-DOPA 併用患者における発現率はさらに高くなっており（21.1%、27/128 例）これは長期投与試験が非盲検試験であったことが影響しているものと考えられる。海外 L-DOPA 非併用試験（資料ト - 8、9）での傾眠の発現率はそれぞれ 17.7%（29/164 例）、11.6%（17/147 例）であり、国内長期投与試験における L-DOPA 非併用患者での 31.0%（13/42 例）と差異がみられた。この理由は明確ではないが、L-DOPA 併用患者の場合と同様に、両試験における傾眠に対する注意喚起の違い、さらには盲検試験（海外）と非盲検試験（国内）の違いによる影響もあると考えた。

審査センターは治験実施時の有害事象に対する注意喚起及び非盲検による影響が国内における傾眠の発現頻度を高くしている可能性はあると考え、現時点では本薬による傾眠の発現機序が明らかとなっておらず、国内での使用においてはより注意が必要であると考え。さらに、審査センターは突発的睡眠に関する記載が国内既承認ドパミン作動性薬の使用上の注意に盛り込まれたことを踏まえて（平成 15 年 3 月 19 日 安全対策課事務連絡）本薬における突発的睡眠について確認し、申請者より以下の回答を得た。

本薬に関しては、欧州及び米国の市販後に突発的睡眠の報告がなされたことから、欧州及び米国においては、1999 年より突発的睡眠に対する注意喚起の措置がとられている。1999 年当時は本薬に特異的な有害事象と考えられていたが、欧州においてドパミン作動性薬による突発的睡眠の発現に関する調査が行われた結果、本薬を含む全てのドパミン作動性薬で突発的睡眠が発現する可能性があると考えられた（CPMP Position Statement, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/057802.pdf>）。今回の申請においては、申請時より添付文書（案）重要な基本的注意及び重大な副作用に突発的睡眠に関する記載を行っていたが、本薬においても、既承認のドパミン作動性薬の添付文書改定内容に沿った記載に変更する。

審査センターは突発的睡眠が本薬に特異的なものではないと考えられると判断し、添付文書上でも適切な注意喚起がされていることを受けて、以上の回答を了承した。

長期投与時の安全性について

審査センターは本剤を長期に投与することにより、増加する有害事象はないか検討することを求めた。申請者は下記のように回答した。

国内長期投与試験（資料ト - 10、追ト - 1）において、投与開始後 28 週以内及び 28 週超の

期間別に認められた有害事象のうち、どちらかの期間で 10%以上の発現率であった事象について確認した。L-DOPA 併用群では全有害事象発現率は、28 週以内 93.8% (120/128 例)、28 週超 81.9% (86/105 例)であり、28 週超で発現率の増加がみられた有害事象は、背(部)痛 (10.2% 10.5%)、不眠(症) (7.8% 11.4%) であり、その他の有害事象発現率が増加することはなかった。その他 28 週超でも発現率 10%を超えていた有害事象のうちインフルエンザ様症候群を除いたものは、めまい、便秘など、いずれもパーキンソン病の随伴症状であり、試験期間を通してほぼ一定に推移したものと考えられる。L-DOPA 非併用群では、全有害事象発現率は、28 週以内 88.1% (37/42 例)、28 週超 77.8% (28/36 例)であり、28 週超で発現率の増加が見られた有害事象は、インフルエンザ様症候群(23.8% 27.8%)のみであった。海外長期投与試験 3 試験 (資料ト - 11 ~ 13) に関しても同様に試験期間を 0.5 ~ 1 年ごとに区切り、集計期間のいずれかで 10%以上発現した有害事象についてその推移を検討したが、長期投与により発現率が大きく増大するものはなく、本薬の長期投与による安全性に問題はないと考える。

審査センターは、本薬の長期投与における安全性に特に問題はないと考えるが、国内において投与期間は最長 60 週であるため、より長期における安全性については市販後さらに情報収集が必要と考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (医薬品機構) により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合 (一部試験成績での試験計画書からの逸脱等) があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査を実施した結果、一部に不適合 (一部個別症例での症例報告書への記入漏れ、治験実施計画書からの逸脱等) があったが、それぞれの該当症例について適切な取扱いがなされていたことから、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、以上のような検討を行った結果、L-DOPA 併用患者においては、海外成績の外挿が可能であり、変更後の用量・用法における本薬の有効性は示されていると考える。L-DOPA 非併用患者については、国内外試験成績の直接的な比較は、試験デザインの違いなどから困難と考えるが、海外試験においては、L-DOPA 併用患者と同様に L-DOPA 非併用患者においてもプラセボに対する優越性が検証されていることから、国内における L-DOPA 非併用患者における有効性は、海外 L-DOPA 非併用患者での試験成績の外挿の可否及び国内臨床試験における L-DOPA 非併用患者に対する評価も含めて専門委員の意見を参考に判断したい。

審査報告(2)

平成 15 年 7 月 22 日

[販売名]: シフロール錠 0.125mg、シフロール錠 0.5mg、塩酸プラミペキソール水和物
[一般名]: 塩酸プラミペキソール水和物
[申請者]: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]: 平成 13 年 12 月 13 日(輸入承認申請)

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ブリッジングの妥当性について

海外臨床試験成績の外挿可能性について

審査センターは、本薬の海外臨床試験成績の外挿における国内と欧米のパーキンソン病の外因的な民族差に関して、有病率及び診断基準に関しては大きな差がなく、治療法に関しては、治療薬の承認状況に差があり、アマンタジン及び抗コリン薬等の使用方法が異なるものの、L-DOPA 及びドパミン受容体作動薬の治療上の位置づけは類似していることから、基本的な治療方針には大きな差はないと判断した。この判断は専門委員に支持された。また、内因性民族的要因に関して、審査センターは本薬の薬物動態の特徴、国内外の健康成人及びパーキンソン病患者における薬物動態のデータの比較を踏まえ、影響を受けにくいと判断したことについても、専門委員より支持された。

ブリッジングデータパッケージについて

L-DOPA 併用例を対象とした国内第 相比較試験(ト-6)及び海外第 相比較試験(ト-7)の有効性は類似していることから、両試験間のブリッジングは成立し、L-DOPA 併用例で海外長期投与試験(ト-11~13)の結果は外挿可能であるとした審査センターの判断は、専門委員より支持された。

一方、L-DOPA 非併用例に関して、専門委員から L-DOPA 非併用例に対する国内臨床試験[前期第 相試験(ト-5)及び長期投与試験(ト-10、追ト-1)]ではプラセボを対象とした有効性の評価がなされていないため、L-DOPA 非併用例における国内外のブリッジングは不完全であるとの見解も示された。しかし、L-DOPA 併用例におけるブリッジングが成立していることから、国内における L-DOPA 非併用例の有効性は海外の L-DOPA 併用例と L-DOPA 非併用例の試験成績の関係からも評価可能であるとの点では専門委員の評価は一致した。

以上の専門協議の議論を踏まえて、審査センターは L-DOPA 非併用例における海外試験成績の外挿可能性と国内臨床試験における有効性の評価に関して、以下のように考える。L-DOPA 非併用例における海外試験成績の外挿に関しては、L-DOPA 併用例における国内外のブリッジングが成立していること、海外においては L-DOPA 併用試験(ト-7)及び L-DOPA 非併

用試験（ト - 8、9）の双方で本薬のプラセボに対する優越性が検証されている点では類似性が確認できていることから、海外 L-DOPA 非併用試験（ト - 8、9）の成績は国内に外挿可能であると判断する。また、国内臨床試験の L-DOPA 非併用例において示された成績は、本薬の国内 L-DOPA 非併用例における有効性を否定するものではないと考える。

以上の検討を踏まえて、審査センターは、本申請の Complete Clinical Data Package を以下のように考える。

試験区分 / L-DOPA 併用の有無		国内	Bridging データの外挿	海外
第 相		国内単回投与試験（ト-2） 国内反復投与試験（ト-4）	bridging	海外単回投与試験（ト-1） 海外反復投与試験（ト-3）
第 相	L-DOPA 併用	前期第 II 相試験（ト-5）		（参ト-3）
	L-DOPA 非併用			（参ト-2、4）
第 相 比較	L-DOPA 併用	国内第 相比較試験（ト-6）	bridging	海外第 相比較試験（ト-7）
	L-DOPA 非併用	該当試験なし	外挿	↑ プラセボに対する優越性を確認 ↓ 米国第 相比較試験（ト-8） 欧州第 相比較試験（ト-9）
長期投与	L-DOPA 併用	国内長期投与試験（ト-10、追ト-1）	外挿	北米長期投与試験（ト-11） 欧州長期投与試験（ト-12） 欧米長期投与試験（ト-13）
	L-DOPA 非併用			該当試験なし

他の抗パーキンソン病薬との併用と使い分けについて

今回の申請は、有効性及び安全性に関する多くの部分を海外試験成績に基づき評価しているため、海外に比して国内で多く使用されている抗パーキンソン病薬との併用に関して、十分に検討する必要があるとの意見が専門委員より示された。専門協議の議論を踏まえて、審査センターは、海外に比して国内で多く使用されている抗パーキンソン病薬（アマンタジン、抗コリン薬）及び国内でのみ承認されている抗パーキンソン病薬（ドロキシドパ、タリペキソール）との併用又は使い分けに関して、作用機序、薬物動態及び臨床試験成績等から説明するように申請者に求めた。

他の抗パーキンソン病薬との併用について

(1)アマンタジン

申請者は、アマンタジンの作用機序は明確にはされていないものの、シナプス前膜でのドパミン遊離促進及び取込阻害作用、抗コリン作用、NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体拮抗作用が関与していると考えられているとして（Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed., 560, 2001）以下のように考察した。本薬の主な作用はドパミン D₂ 受容体刺激作用であり、抗コリン作用及び NMDA 受容体拮抗作用については作用部位が異なるため、抗パーキンソン病効果及び有害作用ともそれぞれ拮抗することなく発現する可能性があ

る。一方、 については、本薬はシナプス前膜及び後膜双方のドパミン D₂ 受容体刺激作用を有していることから、本薬のシナプス前膜ドパミン D₂ 受容体刺激作用を介したドパミン産生及び遊離抑制作用が、アマンタジンのドパミン遊離促進作用と拮抗する可能性が考えられる。なお、本薬の主な抗パーキンソン病作用は、シナプス後膜ドパミン D₂ 受容体刺激作用によるものと推定しており、アマンタジンによる本薬の抗パーキンソン病作用に対する影響は作用機序の面からはないものと考えている。

次に申請者は、薬物動態の面から以下のように考察した。本薬は腎臓からカチオン輸送系を介して排泄されることが示唆されており、同じくカチオン輸送系を介して腎排泄されることが知られているアマンタジンと併用した場合、相互作用が現れる可能性がある。海外第 Ⅲ 相試験を対象とした PPK 解析（解析対象 468 例、参へ - 3）ではアマンタジン併用例（54 例）における本薬のクリアランスは非併用と比較して 9%低下することが示されている。国内長期投与試験（追ト - 1）では、アマンタジン併用例（36 例）と非併用例（42 例）の定常状態トラフ値血漿中濃度（142 試料）は、試料数が比較的多い 1 日当たり維持量 1.5mg、2.0mg、3.0mg 及び 4.5mg において、アマンタジン併用：2.07 ± 0.85ng/mL（9）、2.97 ± 0.43ng/mL（6）、4.20 ± 2.54ng/mL（26）及び 6.34 ± 3.66ng/mL（19）に対し、非併用：1.41 ± 0.56ng/mL（8）、2.49 ± 2.49ng/mL（12）、2.59 ± 0.9ng/mL（14）及び 5.84 ± 2.64ng/mL（25）であった。検討が行われた症例の中にはクレアチニンクリアランスが 50mL/min 以下の症例も含まれており、上記血漿中濃度は腎機能低下の影響も加味された結果であると考えられるが、それらの症例を考慮しても併用例では比較的高い血漿中濃度を示す傾向がみられた。探索的に行った PPK 解析（解析対象 52 例、追参へ - 2）においても、アマンタジン併用例（28 例）では本薬のクリアランスの低下が認められた。

さらに申請者は、国内臨床試験の本薬投与例におけるアマンタジン併用例及び非併用例の有害事象を比較することにより、アマンタジン併用時の安全性について以下のように考察した。L-DOPA 併用例（274 例）における有害事象発現率は、アマンタジン併用例（143/274 例）で 88.1%（126/143 例）、アマンタジン非併用例（131/274 例）で 86.3%（113/131 例）であった。発現率 10%以上の有害事象でアマンタジン併用例において、非併用例に比べて高い発現率を示した有害事象は、ジスキネジア（21.3%、18.3%）、傾眠（21.3%、18.3%）、消化不良（24.5%、24.4%）、幻覚（17.5%、16.0%）及び不眠（12.6%、8.4%）であった。一方、L-DOPA 非併用例（63 例）における有害事象発現率は、アマンタジン併用例（13/63 例）で 92.3%（12/13 例）、アマンタジン非併用例（50/63 例）で 84.0%（42/50 例）であった。発現率 10%以上の有害事象でアマンタジン併用例において、非併用例に比べて高い発現率を示した有害事象は、傾眠（38.5%、24.0%）、めまい（30.8%、20.0%）、便秘（23.1%、10.0%）、背部痛（23.1%、18.0%）、幻覚（23.1%、10.0%）及び食欲不振（23.1%、22.0%）であった。以上から L-DOPA 非併用例におけるアマンタジン併用例（13 例）は安全性を評価しうる症例数ではなかったが、アマンタジン併用による特異的な有害事象はないものとする。

(2)抗コリン薬

申請者は抗コリン薬との併用に関して以下のように回答した。本薬と抗コリン薬とは薬理作用的には作用部位が異なるため拮抗しない。また、薬物動態における相互作用についてはこれ

まで検討はなされていないものの、本薬はほとんど代謝を受けないのに対して抗コリン薬は代謝を受け排泄されるため、相互作用は限られると考える [EU-SPC (Summary of Product Characteristics) 参照]。アマンタジンの場合と同様に抗コリン薬併用の有無で有害事象の発現率を比較したところ、L-DOPA 併用例 (274 例) における有害事象発現率は、抗コリン薬併用例 (104/274 例) で 95.2% (99/104 例)、抗コリン薬非併用例 (170/274 例) で 82.4% (140/170 例) であり、個別の有害事象でみても自律神経系障害 (口内乾燥)、中枢・末梢神経障害 (ジスキネジアなど)、消化管障害 (消化不良など) 及び精神障害 (幻覚など) などが抗コリン薬併用例で高い発現率であった。また、L-DOPA 非併用例 (63 例) においても、同様の傾向であった [有害事象発現率、抗コリン薬併用例 (19/63 例) : 89.5% (17/19 例)、抗コリン薬非併用例 (44/63 例) : 84.1% (37/44 例)]。

(3) ドロキシドパ

申請者は、ドロキシドパとの併用に関して、以下のように考察した。作用機序については、ドロキシドパは芳香族 L - アミノ酸脱炭酸酵素により末梢でノルエピネフリンに変換され作用を示すと考えられている。本薬の 及び 受容体に対する親和性はドパミン受容体に対するものより弱いことから、本薬がノルエピネフリンの作用に影響を与えることはないと考えが、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素の活性に対する影響は検討されていないため不明である。一方、本薬にはカテコラミン遊離抑制作用に起因する心拍数抑制作用及び血圧低下作用があるが、これらに対してドロキシドパは拮抗作用を示すと考えられる。

臨床試験における有害事象に関してアマンタジンの場合と同様にドロキシドパ併用の有無での比較を行ったところ、ドロキシドパ併用例があったのは、L-DOPA 併用例のみであり、有害事象発現率はドロキシドパ併用例 (28/274 例) で 100% (28/28 例)、ドロキシドパ非併用例 (246/274 例) で 85.8% (211/246 例) であった。ドロキシドパ併用例で有害事象発現率が高かった理由としては、ドロキシドパは Modified Hoehn and Yahr 重症度 3 以上の症例のすくみ足などの改善に使用されることから、比較的重症度の高い症例に使用され、パーキンソン病の随伴症状であるジスキネジア等の発現率が高くなったことが原因の一つであると考える。

以上の検討を踏まえて申請者は、アマンタジンについては併用による安全性への影響は大きくないと考えるが、添付文書、相互作用欄に併用注意薬剤としてアマンタジンを記載するのに加え、薬物動態の項に日本人におけるアマンタジン併用による薬物動態検討結果を示し情報提供するとした。さらに市販後調査において、アマンタジンとの相互作用についても調査すると回答した。

審査センターは、申請者の回答に対して、薬物動態における相互作用に関しては、本薬がほとんど代謝を受けずカチオン輸送系を介して腎排泄されることから、相互作用の可能性があるアマンタジンについて検討がなされ、特に国内患者での情報については添付文書に記載されるなど妥当な対応がなされていると考える。一方、作用機序上の相互作用に関しては、併用される抗パーキンソン病薬自身の作用機序に不明な点があるのに加え、実際の病態における作用発

現については、受容体への親和性の強弱等のみでは比較できないため、推測の域を出ないと考え、非併用例より併用例において高頻度の有害事象の発現が認められている抗コリン薬及びドロキシドパについても、類薬と同様に添付文書、相互作用欄に「併用注意」として「ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある」と記載することにした。臨床使用におけるこれらの抗パーキンソン病薬との併用時の安全性は、臨床試験における併用例が限られているため、市販後に実施される特別調査において併用薬に関する調査を行い、さらに検討することが必要と考える。

タリペキソールとの使い分けについて

審査センターは、国内でのみ承認されている非麦角系ドパミン作動薬であるタリペキソールと本薬との使い分けについて申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

タリペキソールは臨床試験中より、眠気の発現が比較的多い〔第 相比較試験における眠気の副作用発現率 L-DOPA 併用群 15.2% (17/103 例)、非併用群 27.5% (19/59 例)：臨床評価 21:59-110, 1993〕とされていたが、使用成績調査においても傾眠の副作用発現率は 14.6% (468/3212 例)であり(ドミン錠 0.4 添付文書) 副作用として眠気も高度で有効維持量まで増量できないことがしばしばあるとの指摘もなされている(パーキンソン病ハンドブック 3、43-63, 2001)。本薬は多くの臨床及び非臨床データを提供できる点で日本国内での限られたデータしか利用できないタリペキソールより優れていることから、タリペキソールから本薬への切り換えが推奨できるよう、タリペキソール治療成功例における本薬への切り換えについて詳細な市販後調査を実施し、切り換えによる安全性及び有効性に関するデータを提供していきたいと考えている。

審査センターは、本薬とタリペキソールを直接比較した試験成績はなく、また本薬の国内臨床試験における傾眠の発現率は、海外臨床試験よりも高かったこと〔審査報告(1)安全性に関する問題 参照〕から、タリペキソールを本薬に切り換えるメリット・デメリットは不明であると考え、適切な市販後調査が実施され、その結果が情報提供されることは望ましいと考える。

市販後に実施する調査について

申請者より示された市販後調査の骨子は、以下のようなものであった。本薬の使用実態下における安全性・有効性に関する検討は特別調査(長期使用に関する調査)で行うこととされ、その他特別調査として、腎機能障害を有する患者に対する調査及び L-DOPA 非併用患者に対する調査を実施する計画が示された。また、タリペキソールから本薬への切り換え例について重点調査項目として詳細な調査を実施するとの見解も示された。

審査センターは、長期投与及び L-DOPA 非併用患者に関しては、多くの部分を外挿された海外臨床試験成績により評価していることから、国内の使用実態下において、これらを対象とした調査が実施されることは妥当であると考え。またいずれの調査においても、併用薬の種類、投与期間、投与量等が調査可能なものとし、併用薬が安全性・有効性に与える影響が検討できるものにする必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法・用量を下記の内容に変更した上で、本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年が適当であると考えられる。また、本薬の原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

(変更後の用法・用量)

通常、成人には塩酸プラミペキソール水和物として1日量 0.25 mg からはじめ、2週目に1日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量(標準1日量 1.5~4.5 mg)を定める。1日量が塩酸プラミペキソール水和物として 1.5 mg 未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5 mg 以上の場合は3回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は 4.5mg を超えないこと。

平成 15 年 8 月 27 日
医薬食品局審査管理課

審査報告書（ 2 ）

[販 売 名]: シフロール錠 0.125mg、シフロール錠 0.5mg、塩酸プラミペキソール水和物
[一 般 名]: 塩酸プラミペキソール水和物
[申 請 者]: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]: 平成 13 年 12 月 13 日（輸入承認申請）

[審 査 結 果]

平成 15 年 8 月 8 日開催の医薬品第一部会における審議において、本薬による突発的睡眠は一般的な薬剤による眠気とは異なり、特別な注意を要すると考えられることから、使用上の注意の記載に配慮すべきとの指摘を踏まえ、本薬による突発的睡眠に関する注意喚起を的確に行うため、より具体的な情報を使用上の注意に追記するなど申請者に添付文書の整備を求めたところ、以下のような改訂案が示され、これを了承した。

[警 告]

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等が見られることがあるので、本剤服用中には、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。

[重要な基本的注意]

国内臨床試験において、突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されている。海外で突発的睡眠を経験した症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて突発的睡眠が発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、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。