

再審査報告書

平成 25 年 11 月 18 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① ビ・シフロール錠 0.125mg ② ビ・シフロール錠 0.5mg
有効成分名	プラミペキソール塩酸塩水和物
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認の 効能・効果	1. <u>パーキンソン病</u> 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）
承認の 用法・用量	1. <u>通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.25mgからはじめ、2週目に1日量を0.5mg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1.5～4.5mg）を定める。1日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として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。</u> 2. 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として0.25mgを1日1回就寝2～3時間前に経口投与する。投与は1日0.125mgより開始し、症状に応じて1日0.75mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。
承認年月日	1. <u>平成15年12月2日</u> 2. 平成22年1月20日
再審査期間	1. <u>8年**</u> 2. 4年
備考	*プラミペキソール塩酸塩水和物は平成15年10月16日に製品名「シフロール錠」として承認を取得したが、製品名を変更し、平成15年12月2日に「ビ・シフロール錠」として承認されている。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

下線部：今回審査対象

1. 製造販売後調査全般について

ビ・シフロール錠0.125mg及び同0.5mg（以下「本剤」という。）の特定使用成績調査として以下1) から4) の4調査が実施された。また、5) 及び6) の2臨床試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

1) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

承認審査時に長期投与患者について多くの部分が海外臨床試験成績により評価されたことから、使用実態下での長期使用における、本剤の副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的に、観察期間を12ヵ月以上18ヵ月まで、目標症例数を1,500例とし、平成16年2月から平成19年9月まで中央登録方式にて実施され、国内235施設から1,581例の症例が収集された。

2) 特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に対する調査）

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される腎排泄型薬剤であり、腎機能障害患者（クレアチ

ニククリアランスが 50mL/min 未満)に本剤を投与すると、ブラミペキソールの消失半減期が延長することが報告されていることから、腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 100 例とし、平成 16 年 2 月から平成 19 年 9 月まで中央登録方式にて実施され、国内 33 施設から 106 例の症例が収集された。

3) 特定使用成績調査 (L-DOPA 非併用患者に対する調査)

承認審査時に L-DOPA 非併用患者について多くの部分が海外臨床試験成績により評価されたことから、L-DOPA 非併用患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を 3 年間、目標症例数を 300 例とし、平成 16 年 2 月から平成 20 年 6 月まで中央登録方式にて実施され、国内 119 施設から 364 例の症例が収集された。

4) 特定使用成績調査 (うつ症状を伴うパーキンソン病患者での安全性と有効性に関する調査)

パーキンソン病患者における精神症状 (特にうつ症状) が、幻覚や認知症の危険因子となることが指摘されている (別冊・医学のあゆみ 2005; Parkinson 病-最新動向:94~98)。幻覚・妄想等はドパミンアゴニストの有害事象として知られていることから、ドパミンアゴニストを投与することがこれらの有害事象の発現に影響する可能性が否定できない。そこで、うつ症状を伴うパーキンソン病患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 1,000 例とし、平成 19 年 1 月から平成 21 年 6 月まで中央登録方式にて実施され、国内 238 施設から 1,071 例の症例が収集された。

5) タリペキソールから本剤への切り替え試験

製造販売後臨床試験として、タリペキソールから本剤への切り替えによる安全性、忍容性及び有効性を確認することを目的として、目標症例数 30 例とし、平成 16 年 1 月から平成 16 年 11 月まで中央登録方式にて実施され、国内 2 施設から 30 例の症例が収集された。

6) 長期投与試験の継続投与試験

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験) の終了時から承認日までを継続投与試験として、また、引き続き、本剤の承認日から発売日までを製造販売後臨床試験として実施され、5 施設から 19 例の症例が収集された。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

収集された 1,581 例から、計 28 例 (内訳: 初回以降来院せず 15 例、本剤未投与 2 例、登録違反 10 例、カルテ不備のため安全性評価不能 1 例) を除外した 1,553 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下「副作用発現率」という。) は 34.5% (535/1,553 例) であり、承認時までの国内臨床試験 (第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験) の総症例における副作用発現率 71.8% (242/337 例) と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 14.6% (226/1,553 例、内訳: 傾眠 148 件、浮動性めまい 29 件、突発的睡眠 19 件、ジスキネジー 18 件等)、精神障害 12.2% (190/1,553 例、内訳: 幻覚 128 件、妄想 37 件、せん妄 36 件、幻視 25 件等)、胃腸障害 7.3% (113/1,553 例、内訳: 悪心 39 件、便秘 34 件等)、一般・全身障害および投与部位の状態 2.7% (42/1,553 例、内訳: 末梢性浮腫 21 件等) であり、承認時までの試験と比べて副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

なお、安全性解析除外症例28例のうち、安全性評価可能な有害事象情報の得られた10例において1例1件の副作用（傾眠）が発現したが非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢（34歳以下、35歳以上74歳以下は10歳ごとの区分、75歳以上）、年齢層（64歳以下、65歳以上）、使用理由、入院・外来別、妊娠の有無、重症度（Modified Hoehn & Yahr）、罹病期間、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、過敏性素因の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無、前治療薬 L-DOPA の有無、併用薬の有無、L-DOPA 併用の有無、ドパミンアゴニスト併用の有無、アママンタジン併用の有無、抗コリン剤併用の有無、セレギリン併用の有無、ドロキシドパ併用の有無、1日投与量（維持量）、1日投与量（最高）、総投与量及び投与期間が検討された。その結果、年齢、入院・外来別、合併症の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、1日投与量（維持量）、総投与量、投与期間により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の主な影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率では、ある年齢層において副作用発現率が増加するといった傾向は認められなかった。

入院・外来別の副作用発現率は、「入院」の患者 44.0%（81/184 例）であり、「外来」の患者の 33.2%（452/1,363 例）や「入院及び外来」の患者の 33.3%（2/6 例）と比べ高かったが、発現した副作用の種類に差は認められず、明確な理由は不明であった。

合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 27.2%（131/481 例）に比べて、「有」の患者 37.8%（396/1,049 例）で高く、「有」の患者では幻覚、妄想、譫妄、傾眠等が多く認められたが、副作用発現に影響を及ぼす合併症は特定されず明確な理由は不明であった。なお、肝機能障害を有する患者については、「2-4 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 29.0%（284/979 例）に比べて、「有」の患者 44.6%（227/509 例）で高かったが、副作用の発現に影響を与える疾患は特定されず、明確な理由は不明であった。

1日投与量（維持量）別の副作用発現率は、「1.5mg 未満」42.2%（275/652 例）、「1.5mg 以上 3.0mg 未満」28.9%（198/685 例）、「3.0mg 以上 4.5mg 未満」28.6%（54/189 例）、「4.5mg」29.6%（8/27 例）であった。「1.5mg 未満」で副作用発現率が高かったが、投与期間別でも投与期間の短い症例において副作用発現率が高く、また総投与量別でも総投与量が少ない患者で副作用発現率が高くなっており、投与初期に副作用が発現し投与を中止した症例が多いためと考えられる。なお、投与開始後 12 週までの投与初期に多く発現した主な器官別大分類別の副作用は、精神障害 6.2%、神経系障害 8.0%及び胃腸障害 4.1%であった。パーキンソン病治療ガイドライン 2011（改訂版）（日本神経学会）のドパミンアゴニストの項には多くの類薬について「服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要」と記されていることから、副作用の種類や発現等は他のドパミンアゴニストと同様と考えられた。

2-1-2 特定使用成績調査（腎機能障害患者に関する調査）

収集された 106 例全例が安全性解析対象とされた。本調査の選択基準は、本剤投与前のクレアチニンクリアランスが 70mL/min 以下、または調査担当医師が腎機能障害を有していると判断したパーキンソン病患者とされた。副作用発現率は 17.0%（18/106 例）であった。なお、患者への 1

日投与量（維持量）は、「1.5mg 未満」72 例、「1.5mg 以上 3.0mg 未満」25 例、「3.0mg 以上 4.5mg 未満」8 例、「4.5mg」1 例であった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 5.7%（6/106 例、内訳：傾眠 5 件等）、精神障害 4.7%（5/106 例、内訳：せん妄、幻覚及び幻視各 2 件等）、一般・全身障害および投与部位の状態 4.7%（5/106 例、内訳：歩行障害及び末梢性浮腫各 2 件等）であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）と同じ要因が検討された。その結果、重症度（Modified Hoehn & Yahr）、罹病期間、既往歴の有無、総投与量及び投与期間により副作用発現率に有意差が認められた。これらのうち主要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

総投与量及び投与期間については、総投与量が少なく投与期間が短い患者の副作用発現率が高かったことから、2-1-1 で述べたとおり、投与初期に副作用が発現し、投与を中止した症例が多いためと考えられた。また、他の要因についてはいずれの患者層も少数であり、要因により一定の傾向が見いだせなかったことから、これらの要因で有意差が認められたことが問題となるとは考えられない。

また、本剤投与前の血清クレアチニン値、Jelliffe 式を用いて推算されたクレアチンクリアランス値及び推算された糸球体濾過量（以下「GFR」という。）値の、測定値が得られている 103 例が層別され検討された。血清クレアチニン値別の副作用発現率は、「1.2mg/dL 超」の患者で 15.4%（6/39 例）、「1.2mg/dL 以下」の患者で 17.2%（11/64 例）であった。推算クレアチンクリアランス値別の副作用発現率は、「20mL/min 未満」14.3%（1/7 例）、「20 以上 50mL/min 未満」17.0%（8/47 例）、「50mL/min 以上」16.3%（8/49 例）であった。推算 GFR 値別の副作用発現率は、「30mL/min/1.73m² 未満」15.0%（3/20 例）、「30 以上 60mL/min/1.73m² 未満」16.7%（9/54 例）、「60mL/min/1.73m² 以上」17.2%（5/29 例）であった。いずれの検討においても、副作用の発現率や種類に腎機能障害の程度による差は認められなかった。また、承認時の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意（2）腎機能障害患者に対する投与方法」に記載された、本剤の最大 1 日量は、クレアチンクリアランス値が「20mL/min 未満」の場合は 1.5mg、「20 以上 50mL/min」の場合は 3.0mg であった。本調査においては、推算クレアチンクリアランス値が「20mL/min 未満」の 7 例の維持投与量は、6 例が「1.5mg/日未満」であり、1 例に 3.0mg/日が投与されていたが、この 1 例に副作用の発現は認められなかった。推算クレアチンクリアランス値が「20 以上 50mL/min 未満」の 47 例では、維持投与量は「1.5mg/日未満」30 例、「1.5mg/日以上 3.0mg/日未満」12 例、「3.0mg/日以上 4.5mg/日未満」4 例、「4.5mg/日」1 例であり、5 例で承認時の添付文書に記載された、腎機能障害患者に対する最大 1 日量を超えていたが、副作用の発現は認められなかった。推算クレアチンクリアランス値が「50mL/min 以上」の 49 例では、維持投与量は「1.5mg/日未満」33 例、「1.5mg/日以上 3.0mg/日未満」13 例、「3.0mg/日以上 4.5mg/日未満」3 例であり、投与量の超過は認められなかった。なお、腎機能障害患者に対する投与方法については、再審査期間終了前の平成 23 年 4 月に添付文書を改訂し、クレアチンクリアランス値 20 以上 50mL/min 未満の場合、本剤の最大 1 日量を 2.25mg に変更し、安全確保に努めていると申請者は説明した。

2-1-3 特定使用成績調査（L-DOPA 非併用患者に対する調査）

収集された 364 例から、計 21 例（内訳：初回以降来院せず 5 例、登録違反 14 例、安全性評価不能 2 例）を除外した 343 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 41.7%（143/343 例）で

あり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）における総症例での副作用発現率 71.8%（242/337 例）及び L-DOPA 非併用例での副作用発現率 66.7%（28/42 例）と比較して高くなかった。なお、本調査における副作用発現率は他の特定使用成績調査と比較して高かったが、本調査においては観察期間が 3 年と長いことが原因と考えられたと申請者は説明した。

発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 20.4%（70/343 例、内訳：傾眠 57 件、浮動性めまい 9 件等）、胃腸障害 12.2%（42/343 例、内訳：悪心 18 件、便秘 15 件等）、精神障害 10.2%（35/343 例、内訳：幻覚 25 件、妄想及び幻視各 6 件等）、臨床検査 4.4%（15/343 例、内訳：血中クレアチニンキナーゼ増加 10 件等）、一般・全身障害および投与部位の状態 3.8%（13/343 例、内訳：末梢性浮腫 8 件等）であった。

なお、安全性解析除外症例 21 例のうち、安全性評価可能な有害事象情報の得られた 14 例において 7 例 13 件の副作用（便秘 3 件、幻覚 2 件等）が発現したが、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）と同じ要因が検討された。その結果、年齢層、既往歴の有無、1 日投与量（維持量）により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 35.3%（72/204 例）に比べて「有」の患者 53.2%（67/126 例）で高かったが、副作用の発現に影響を与える疾患は特定されず、明確な理由は不明であった。

1 日投与量（維持量）別の副作用発現率は、「1.5mg 未満」50.4%（62/123 例）、「1.5mg 以上 3.0mg 未満」42.0%（60/143 例）、「3.0mg 以上 4.5mg 未満」27.3%（18/66 例）、「4.5mg」27.3%（3/11 例）であり、維持量が少ない患者の副作用発現率が高かった。「1.5mg 未満」には、全投与中止例の約 7 割が含まれ、中止率は 30.9%と他の投与量の患者より高く、また、180 日以内の投与初期の副作用発現率は 63.4%（26/41 例）であったことから、2-1-1 で述べたとおり、ドパミンアゴニストの投与初期に副作用が発現しやすいという傾向と一致するものと考えられた。

年齢層別の安全性については、「2-4 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

2-1-4 特定使用成績調査（うつ症状を伴うパーキンソン病患者での安全性と有効性に関する調査）

収集された 1,071 例から、計 27 例（内訳：初回以降来院せず 3 例、登録違反 23 例、本剤未投与 1 例）を除外した 1,044 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 19.2%（200/1,044 例）であった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 8.7%（91/1,044 例、内訳：傾眠 71 件、突発的睡眠 12 件、浮動性めまい 8 件等）、精神障害 5.5%（57/1,044 例、内訳：幻覚 45 件、妄想 15 件、せん妄 10 件等）、胃腸障害 5.1%（53/1,044 例、内訳：消化不良 17 件、便秘 13 件、悪心及び嘔吐各 11 件等）であった。

なお、安全性解析除外症例 27 例のうち、安全性評価可能な有害事象情報の得られた 23 例において 3 例 7 件の副作用（幻覚 2 件等）が発現したが、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）と同じ要因が検討された。その結果、年齢層、うつ病以外の合併症の有無、既往歴の有無、アマンタジン併用の有無、総投与量及び投与期間により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

うつ病以外の合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 15.2% (71/467 例) に比べて、「有」の患者 22.4% (129/577 例) で高かった。合併症「有」の患者で多く認められた副作用は、幻覚、妄想等の精神障害及び傾眠等の神経系障害であった。うつ病以外の合併件数の多い疾患は、高脂血症、不眠症、高血圧、胃炎及び便秘であったが、これらの疾患「有」の患者における副作用の発現頻度は 10.0%未満と低く、副作用の発現頻度に影響を及ぼすものではないと考えられた。また、合併症「有」の患者の併用薬剤数の平均値は 4.4 であり、「無」の患者の 1.4 と比較して併用薬剤数が多いことが認められたが、具体的に罹患する可能性の高い疾患や薬剤を特定することはできず、合併症「有」の患者で副作用発現率が高い明確な理由は不明であった。現行の使用上の注意の「慎重投与」の項において「幻覚、妄想等の精神症状又はその他の既往歴のある患者」、「腎機能障害のある患者」、「重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者」及び「低血圧症のある患者」といった合併症のある患者に対して注意喚起を行っていることから現時点で添付文書の記載を変更する必要はないと考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 17.6% (152/864 例) に比べて、「有」の患者 26.7% (48/180 例) で高かったが、副作用の発現に影響を与える疾患は特定されず、明確な理由は不明であった。

アマンタジン併用の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 18.1% (164/905 例) に比べて、「有」の患者 25.9% (36/139 例) で高かった。アマンタジンを併用している患者に多く認められた副作用は神経系障害であり、「有」の患者で 14.4% (20/139 例、内訳：傾眠 12 件、突発的睡眠 4 件、浮動性めまい 3 件等)、「無」の患者で 7.9% (71/905 例、内訳：傾眠 59 件、突発的睡眠 8 件、浮動性めまい 5 件等) であった。本調査の対象患者は「うつ症状を伴うパーキンソン病患者」であり、他の調査より複数の合併症をもつ患者の割合が高い。特にアマンタジン併用「有」の患者は、うつ病以外の合併症がある患者が 70.5%であり、アマンタジン併用「無」の患者での 52.9%に比べ高く、また投与前の Modified Hoehn & Yahr 重症度の高い患者の構成比率が多かった。これらの要因により副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。また、ブラミペキソールとアマンタジンはいずれも腎尿細管の有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤であり、本剤とアマンタジンとの併用時に、本剤のクリアランスが低下することが確認されている（承認時までの海外第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験）。したがって、アマンタジン併用時の副作用発現率が高くなった理由として、一部に本剤の薬物動態が影響された可能性も考えられた。アマンタジンとの併用に関しては、使用上の注意の「重要な基本的な注意」、「相互作用」及び「薬物動態」の項において注意喚起を行っており、現時点で添付文書の記載を変更する必要はないと考えられた。

総投与量及び投与期間については、総投与量が少なく投与期間が短い患者の副作用発現率が高かったことから、2-2-1 で述べたとおり、投与初期に副作用が発現し、投与を中止した症例が多いためと考えられた。

年齢層別の安全性については、「2-4 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

以上、特定使用成績調査において、本剤の安全性について特段の問題点は認められず、使用上の注意の改訂、新たな特定使用成績調査の実施等の対応の必要はないと申請者は説明し、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、これを了承した。

2-2 重点調査項目（傾眠、口内乾燥、消化不良、便秘及び嘔吐の発現頻度）

承認時までの国内第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例において、傾眠、口内乾燥、消化不良、便秘及び嘔吐の発現頻度が海外第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例より高かったことから、特定使用成績調査において、これらの副作用発現の有無及び発現率について検討された。

国内承認時までの海外臨床試験及び国内臨床試験並びに特定使用成績調査において得られた副作用発現率は、表 1 のとおりであった。

表 1：傾眠、口内乾燥、消化不良、便秘及び嘔吐の発現頻度（副作用発現率）

	海外臨床試験	国内臨床試験		製造販売後調査				
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	④～⑦の 合計
症例数	80	102	337	1553	106	343	1044	3046
副作用の種類	副作用等の種別発現（件数）率（%）							
傾眠	3 (3.8)	12 (11.8)	59 (17.5)	148 (9.5)	5 (4.7)	57 (16.6)	71 (6.8)	281 (9.2)
口内乾燥	3 (3.8)	10 (9.8)	28 (8.3)	5 (0.3)	0	1 (0.3)	5 (0.5)	11 (0.4)
消化不良	3 (3.8)	24 (23.5)	3 (0.9)	13 (0.8)	1 (0.9)	5 (1.5)	17 (1.6)	36 (1.2)
便秘	5 (6.3)	13 (12.8)	37 (11)	34 (2.2)	0	15 (4.4)	13 (1.3)	62 (2.0)
嘔吐	3 (3.8)	8 (7.8)	21 (6.2)	15 (1.0)	1 (0.9)	4 (1.2)	11 (1.1)	31 (1.0)

①海外第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例、②国内第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例、③国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）における総症例、④特定使用成績調査（長期使用に関する調査）、⑤特定使用成績調査（腎機能障害患者に関する調査）、⑥特定使用成績調査（L-DOPA 非併用患者に対する調査）、⑦特定使用成績調査（うつ症状を伴うパーキンソン病患者での安全性と有効性に関する調査）

口内乾燥、消化不良、便秘、嘔吐の副作用発現率は、いずれの特定使用成績調査においても海外第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例より高くなかった。一方、製造販売後調査における傾眠の副作用発現率は、4.7～16.6%と調査毎にばらつきが認められた。国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）の 17.5%を超えることはなかったものの、海外第Ⅲ相比較試験における L-DOPA 併用例の 3.8%を上回る結果であった。しかし、傾眠については、添付文書の「警告」の項において注意喚起しており、添付文書の改訂は必要ないと考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-3 有効性

2-3-1 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

安全性解析対象症例 1,553 例のうち 26 例（内訳：適応外使用症例 20 例、有効性評価不能症例 5 例、最終判定無し症例 1 例）を除いた 1,527 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、パーキンソン症候群 7 例、線条体黒質変性症及び多系統萎縮症各 4 例、レビー小体病 2 例、レビー小体型認知症、脊椎小脳変性症及び大脳皮質基底核変性症各 1 例であった。

有効性は、症候観察（症状の日内変動も含む）の推移に基づき、担当医により総合的に評価され、「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の4段階5区分で評価された。その結果、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合（以下「有効率」という。）は3ヵ月目で43.6%（665/1,526例）、18ヵ月目（または投与中止時）で39.9%（610/1,527例）であった。無効とされた症例の割合（以下「無効率」という。）は3ヵ月目で13.3%（203/1,526例）、18ヵ月目（または投与中止時）で13.8%（210/1,527例）であり、国内第Ⅲ相比較試験（有効性評価は、「著効、有効、やや有効、無効、有害、判定不能」の5段階6区分で投与3ヵ月目に実施）において、「無効」及び「有害」を無効症例とした無効率14.7%（15/102例）と比べ高くなかった。国内第Ⅲ相比較試験の、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合は61.8%（63/102例）であり、本調査における有効率が低かった。承認時までの臨床試験の有効性は上記の5段階6区分の評価ではなく、主にUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part I～IVスコアの変化量で評価している。そこで、UPDRS PartⅢ（運動能力検査）スコアの変化量について、本調査と、患者背景（L-DOPA非併用・併用）や観察期間が比較的類似した承認時までの国内長期投与試験のL-DOPA併用例を比較したところ、本調査（12ヵ月時）752例では投与前 32.1 ± 16.6 から 25.1 ± 16.4 に、国内長期投与試験（56週時）128例では投与前 25.0 ± 13.1 から 13.3 ± 10.5 に減少し、いずれも本剤投与開始時からUPDRS PartⅢスコアを有意に改善した。なお、国内長期投与試験と比較して本調査におけるUPDRS PartⅢスコア変化量が小さかった理由について、申請者は以下のように説明した。本剤の平均維持量の違い（国内長期投与試験：2.98mg/日、本調査：1.46mg/日）が原因であると考えられた。国内長期投与試験では、本剤高用量投与時のデータも収集する必要があったことから、本剤0.25mg/日から投与を開始し、安全性の問題や、増量による症状の効果が期待できない等の有効性の問題がない限り最高用量である4.5mg/日まで増量する試験デザインになっていたのに対し、実臨床下での本調査では十分な効果が得られていると判断された場合はそれ以上の増量は行われず、平均維持量が比較的低い用量となったと考えられた。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因として、性別、年齢（34歳以下、35歳以上74歳以下は10歳ごとの区分、75歳以上）、年齢層（64歳以下、65歳以上）、入院・外来別、妊娠の有無、使用理由、重症度（Modified Hoehn & Yahr）、UPDRS PartⅢ、罹病期間、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、過敏性素因の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無、前治療薬L-DOPAの有無、併用薬の有無、L-DOPA併用の有無、ドパミンアゴニスト併用の有無、アマンタジン併用の有無、抗コリン剤併用の有無、セレギリン併用の有無、ドロキシドパ併用の有無、1日投与量（維持量）、1日投与量（最高）、総投与量及び投与期間が検討された。その結果、投与開始前の重症度、罹病期間、総投与量、投与期間により観察期間終了後の無効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始前の重症度別の無効率は、Modified Hoehn & Yahr区分「0」50.0%（2/4例）、「1または1.5」10.5%（18/171例）、「2または2.5」13.2%（57/432例）、「3または3.5」13.9%（83/598例）、「4または4.5」13.9%（34/245例）、「5」26.4%（14/53例）であった。これは、パーキンソン病はその症状が進行していく疾患であり、重症度が高くなるにつれて罹病期間が長く、薬剤反応性が悪くなるためと考えられた。

罹病期間別の無効率は、「5年以下」11.8%（91/772例）、「5年超10年以下」13.8%（55/400例）、

「10年超 15年以下」20.7% (32/155例)、「15年超」15.5% (15/97例)であった。パーキンソン病は徐々に症状が進行していく疾患であり、罹病期間の短い患者は症状が進行しておらず、本剤に対する反応性が良いため、無効率が低くなったためと考えられた。

総投与量別の無効率は、「25mg以下」22.9% (41/179例)、「25mg超 50mg以下」24.5% (12/49例)、「50mg超 100mg以下」33.3% (27/81例)、「100mg超 200mg以下」12.7% (18/142例)、「200mg超 500mg以下」14.8% (36/243例)、「500mg超 1,000mg以下」9.4% (38/404例)、「1,000mg超」8.8% (37/422例)であった。本剤の用法・用量を考慮すると、通常、低用量 (0.25mg) から投与が開始され維持量が決定されるまで増量されるが、2-1-1で述べたように、副作用のため投与初期に低用量の段階で中止された症例が多く、効果を発現するのに必要な維持量及び期間に達せず中止したため、総投与量が少ない段階の無効率が高かったものと考えられた。

投与期間別の無効率は、「30日以下」19.4% (27/139例)、「31日以上 60日以下」32.4% (22/68例)、「61日以上 90日以下」27.9% (17/61例)、「91日以上 180日以下」22.7% (32/141例)、「181日以上 365日以下」16.4% (21/128例)、「366日以上」9.2% (90/983例)であった。パーキンソン病の治療は長期に渡るものであり、本剤はその症状に合わせ適宜増減しながら服用していく。総投与量が多い患者ほど無効率が低かったことから、本剤の長期の投与の有用性が示されたと考えられた。

2-3-2 特定使用成績調査 (腎機能障害患者に関する調査)

安全性解析対象症例 106例のうち3例 (内訳：適応外使用症例3例)を除いた103例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソン症候群及びパーキンソン症候群各1例であった。

本剤投与12週後 (または投与中止・脱落時)に評価された有効率は48.5% (50/103例)、無効率は10.7% (11/103例)であった。

なお、国内第Ⅲ相比較試験において、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合は61.8% (63/102例)であった。特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)と同様に、UPDRS PartⅢスコアの変化量について、本調査と、患者背景 (L-DOPA 非併用・併用)や観察期間が比較的類似した国内第Ⅲ相比較試験のL-DOPA併用例を比較したところ、本調査 (観察期間終了時)97例では投与前 39.2 ± 15.9 から 34.9 ± 15.5 に、国内第Ⅲ相比較試験 (12週時)102例では投与前 27.1 ± 12.5 から 15.4 ± 11.7 に減少し、いずれも本剤投与開始時からUPDRS PartⅢスコアを有意に改善した。なお、承認時までの臨床試験と比較して本調査におけるUPDRS PartⅢスコア変化量が小さかった理由については2-3-1で述べたように、本剤の平均維持量の違い (国内第Ⅲ相比較試験： 3.2 ± 1.3 mg/日、本調査： 1.0 ± 0.8 mg/日)が原因であると考えられたと申請者は説明した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因として、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)と同様の要因が検討された。その結果、罹病期間、併用薬 (抗コリン剤)の有無、1日投与量 (維持量)、1日投与量 (最高)、投与期間により無効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の無効率は、「5年以下」5.1% (3/59例)、「5年超 10年以下」29.2% (7/24例)、「10年超 15年以下」0% (0/9例)、「15年超」25.0% (1/4例)、であり、2-3-1で述べたように罹病期間

の短い患者は本剤に対する反応性が良いため無効率が低くなったと考えられた。

併用薬（抗コリン剤）の有無別の無効率は、「無」の患者 7.7%（7/91 例）に比べて、「有」の患者 33.3%（4/12 例）で高かった。抗コリン剤併用「無」の患者が「有」の患者に比べ罹病期間の短い患者の割合が多かったことから、罹病期間の違いが影響したと考えられた。

1 日投与量（維持量）別、1 日投与量（最高）別及び投与期間別の無効率については、いずれの患者層においても患者数が少なく、要因により一定の傾向が見いだせなかった。なお、本調査は、腎機能障害患者が対象であり、平均維持量は 1.0mg/日と他の特別調査の 1.3～1.7mg/日に比べて少なく、平均最高量も 1.1mg/日と他の特別調査の 1.3～1.8mg/日に比べ少なかったが、少ない用量でもパーキンソン病の症状がコントロール可能であったと考えられた。

血清クレアチニン値、推算クレアチニークリアランス値及び推算 GFR 値により層別し、腎機能の程度が有効性に及ぼす影響を検討したが、腎機能障害の程度により有効率に差は認められなかった。

2-3-3 特定使用成績調査（L-DOPA 非併用患者に対する調査）

安全性解析対象症例 343 例のうち 5 例（内訳：適応外使用症例 5 例）を除いた 338 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症各 2 例、パーキンソン症候群 1 例であった。

有効性については、本剤投与 1 年後、2 年後及び観察期間終了時（本剤投与 3 年後または投与中止・脱落時）の症候観察（症状の日内変動も含む）の推移に基づき評価され、有効率は 46.2%（156/338 例）、無効率は 4.1%（14/338 例）であった。

なお、国内第Ⅲ相比較試験において、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合は 61.8%（63/102 例）であった。特定使用成績調査（長期使用に関する調査）と同様に、UPDRS PartⅢスコアの変化量について、本調査と、患者背景（L-DOPA 非併用・併用）や観察期間が比較的類似した国内長期投与試験の L-DOPA 非併用例を比較したところ、本調査（12 ヶ月時）285 例（L-DOPA 追加補充療法を受けた患者も含む全例）では投与前 24.6 ± 13.2 から 17.1 ± 12.0 に、国内長期投与試験（56 週時）128 例では投与前 25.0 ± 13.1 から 13.3 ± 10.5 に減少し、いずれも本剤投与開始時から UPDRS PartⅢスコアを有意に改善した。なお、国内長期投与試験と比較して本調査における UPDRS PartⅢスコア変化量が小さかった理由については 2-3-1 で述べたように、本剤の平均維持量の違い（国内長期投与試験： 3.4 ± 1.2 mg/日、本調査： 1.7 ± 1.1 mg/日）が原因であると考えられたと申請者は説明した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）と同様の要因が検討された。その結果、年齢、罹病期間、総投与量、投与期間により無効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の無効率は、「34 歳以下」0%（0/2 例）、「35～44 歳」28.6%（2/7 例）、「45～54 歳」0.0%（0/27 例）、「55～64 歳」2.1%（2/96 例）、「65～74 歳」5.7%（8/141 例）、「75 歳以上」3.1%（2/65 例）と有意差が認められた。有意差が認められた理由として、症例数が少なかった「35～44 歳」で無効率が高かったためと考えられ、年齢が有効性に及ぼす要因とは考えられなかった。

罹病期間別の無効率は、「5 年以下」3.8%（11/293 例）、「5 年超 10 年以下」18.8%（3/16 例）、「10

年超 15 年以下」0.0% (0/1 例) であった。「5 年以下」区分に全体の約 95%が含まれたことから、「5 年以下」を 1 年ごとに細分化し、再検定を行ったところ、無効率は、「1 年以下」4.1% (5/121 例)、「1 年超 2 年以下」3.1% (3/98 例)、「2 年超 3 年以下」2.6% (1/38 例)、「3 年超 4 年以下」9.1% (2/22 例)、「4 年超 5 年以下」0.0% (0/14 例) であり、罹病期間別の無効率に有意差は認められなかったことから、罹病期間は本剤の有効性に影響を与える要因ではないと考えられた。

総投与量別の無効率は、「25mg 以下」0% (0/34 例)、「25mg 超 50mg 以下」20.0% (2/10 例)、「50mg 超 100mg 以下」7.1% (1/14 例)、「100mg 超 200mg 以下」5.9% (1/17 例)、「200mg 超 500mg 以下」7.9% (3/38 例)、「500mg 超 1,000mg 以下」8.0% (4/50 例)、「1,000mg 超」1.7% (3/175 例) であった。本剤は低用量 (0.25mg) から投与が開始され維持量が決定されるまで増量されるが、2-1-3 で述べたように、副作用の発現により効果を発現するのに必要な維持量及び期間に達せずに中止したため総投与量が少ない段階の無効率が高かったものと考えられた。

投与期間別の無効率は、「6ヵ月以下」6.1% (4/66例)、「6ヵ月超12ヵ月以下」10.0% (3/30例)、「12ヵ月超18ヵ月」13.6% (3/22例)、「18ヵ月超24ヵ月以下」6.3% (1/16例)、「24ヵ月超30ヵ月」0% (0/17例)、「30ヵ月超36ヵ月以上」5.9% (1/17例)、「36ヵ月超」1.2% (2/170例) であった。これは本調査の観察期間設定が投与後3年と極めて長く、本剤が有効であった症例が長期間投与継続されたためと考えられた。

2-3-4 特定使用成績調査 (うつ症状を伴うパーキンソン病患者での安全性と有効性に関する調査)

安全性解析対象症例 1044 例のうち 95 例 (内訳: 適応外使用症例 2 例、本剤投与後の臨床経過データ無し 75 例、休薬期間の不足 1 例、早期脱落 (観察期間 4 週間未満) 73 例、重複例含む) を除いた 949 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、レビー小体病及び不明各 1 例であった。

本剤投与 12 週間後 (または投与中止時) の有効率は 50.1% (475/949 例)、無効率は 10.8% (102/949 例) であった。

なお、国内第Ⅲ相比較試験において、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合は 61.8% (63/102 例) であった。特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) と同様に、UPDRS PartⅢスコアの変化量について、本調査と、患者背景 (L-DOPA 非併用・併用) や観察期間が比較的類似した国内第Ⅲ相比較試験を比較したところ、本調査 (12 週時) 933 例では投与前 30.6 ± 16.1 から 23.3 ± 15.5 に、国内第Ⅲ相比較試験 (12 週時) 102 例では投与前 27.1 ± 12.5 から 15.4 ± 11.7 に減少し、いずれも本剤投与開始時から UPDRS PartⅢスコアを有意に改善した。なお、承認時までの臨床試験と比較して本調査における UPDRS PartⅢスコア変化量が小さかった理由については 2-3-1 で述べたように、本剤の平均維持量の違い (国内第Ⅲ相比較試験: 3.2 ± 1.3 mg/日、本調査: 1.3 ± 0.8 mg/日) が原因であると考えられたと申請者は説明した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因として、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) と同じ要因及び BDI (Beck's Depression Inventory: 抑うつ症状検査) が検討された。その結果、本剤投与開始前の重症度、罹病期間、既往歴の有無、前治療薬 (L-DOPA) の有無、総投与量、投与期間により無効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

本剤投与前の重症度別の無効率は、Modified Hoehn & Yahr 区分「1 または 1.5」10.7% (11/103

例)、「2 または 2.5」8.8% (31/351 例)、「3 または 3.5」8.8% (30/340 例)、「4 または 4.5」18.5% (25/135 例)、「5」25.0% (5/20 例) であり、重症度の低い患者の無効率が低く、2-3-1 で述べた、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) と同様であった。

罹病期間別の無効率は、「5 年以下」9.4% (27/288 例)、「5 年超 10 年以下」23.3% (21/90 例)、「10 年超 15 年以下」13.8 (4/29 例) であり、2-3-1 で述べたように、罹病期間の短い患者は本剤に対する反応性が良いため無効率が低くなったためと考えられた。

既往歴の有無別の無効率は、「無」の患者 9.8% (77/789 例) に比べて「有」の患者 15.6% (25/160 例) で高かったが、有効性に影響を与える疾患は特定されず、明確な理由は不明であった。

前治療薬 (L-DOPA) の有無別の無効率は、「無」の患者 7.3% (21/289 例) に比べて「有」の患者 12.3% (81/660 例) で高かったが、これは L-DOPA 「無」の患者の方が薬剤に対する反応性がよいためと考えられた。

総投与量別の無効率及び投与期間別の無効率は、長期使用に関する特定使用性調査と同様に、総投与量が低い場合、また投与期間が短い場合に無効率が高かった。これは投与初期の副作用の発現により効果を発現するのに必要な維持量及び期間に達せずに中止した症例が多かったため総投与量が少ない段階の無効率が高かったものと考えられた。

以上特定使用成績調査において、本剤の有効性に問題は認められず、新たに注意喚起すべき事項はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者) が、特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : ①長期使用に関する調査、②腎機能障害を有する患者に対する調査、③ L-DOPA 非併用患者に対する調査及び④うつ症状を伴うパーキンソン病患者に対する調査の安全性解析対象症例における高齢者の副作用発現率は、それぞれ、35.5% (394/1,111 例)、17.0% (16/94 例)、47.9% (101/211 例) 及び 20.6% (165/801 例) であり、③及び④の調査において、非高齢者 (65 歳未満) での副作用発現率 (③31.8% (42/132 例)、④14.4% (35/243 例)) との間に有意差が認められた。高齢者では幻覚等の精神系障害及び傾眠等の神経系障害の発現率が高かった。重篤な副作用は 45 件 (内訳 : 譫妄 6 件、幻覚及び妄想各 5 件、錯乱状態及び大腿骨骨折各 3 件、激越 2 件等) 発現し、転帰は、回復又は軽快 40 件、後遺症 3 件、死亡 2 件であった。死亡例については、「4.副作用及び感染症」の項で後述する。

申請者は、以下のように説明した。一般に高齢者では、非高齢者に比べ生理機能が低下している場合が多く、慎重に投与する必要がある。L-DOPA 非併用患者に対する調査及びうつ症状を伴うパーキンソン病患者に対する調査においては、非高齢者に比べ高齢者で合併症「有」、併用薬「有」の患者が多かったこと、投与前の Modified Hoehn & Yahr 重症度が高い患者が多かったことから、これらの要因が重なったことも理由として考えられた。現行の添付文書では、使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項において、高齢者において幻覚等の精神症状の発現率が高

い傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与することを注意喚起しており、現時点で添付文書の改訂等の措置は必要ないと考えられた。

①から④の調査の有効性解析対象症例における高齢者の無効率は、それぞれ、13.5%（1471093例）、12.1%（11/91例）、4.9%（10/206例）、11.3%（82/723例）であり、非高齢者における無効率との間に有意差はなかった。

腎機能障害を有する患者：申請者は、特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に対する調査）において安全性及び有効性に問題は認められなかったと説明した（調査の結果は、2-1-2項及び2-2-2項において前述）。

なお、特定使用成績調査（長期使用に関する調査、L-DOPA 非併用患者に対する調査及びうつ症状を伴うパーキンソン病患者に対する調査）の安全性及び有効性解析対象症例において、腎機能障害の有無別の副作用発現率及び無効率のいずれについても、全ての調査において有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：①長期使用に関する調査、②腎機能障害を有する患者に対する調査、③L-DOPA 非併用患者に対する調査及び④うつ症状を伴うパーキンソン病患者に対する調査の安全性解析対象症例における肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は、それぞれ 50.0%（22/44例）、18.2%（2/11例）、36.4%（4/11例）及び 25.0%（5/20例）であり、①の調査において、肝機能障害「無」の患者の副作用発現率 33.9%（501/1,479例）との間に有意差が認められた。①の調査において肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、幻覚及び幻視 8件、傾眠 6件及びせん妄 3件等であった。肝機能障害「有」の患者のみで認められた副作用は、硝子体浮遊物、血栓性静脈炎、唾液腺障害、そう痒症、肋骨骨折、挫傷及び熱傷であったが、いずれも 1件の発生であった。また、肝機能障害の有無別に患者背景を検討したが、一定の傾向は認められず、肝機能障害「有」の患者で副作用発現率が高い原因は不明であった。本剤は肝臓でほとんど代謝をうけず、腎排泄であることも考慮すると現時点で肝機能障害患者について添付文書を改訂し注意喚起する必要はないと考えられたと申請者は説明した。

①から④の調査の有効性解析対象症例における肝機能障害「有」の患者の無効率は、それぞれ、7.0%（3/43例）、9.1%（1/11例）、9.1%（1/11例）及び 18.8%（3/16例）であり、肝機能障害「無」の患者の無効率との間に有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者において、新たに問題となるような事項は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 製造販売後臨床試験

3-1 製造販売後臨床試験 タリペキソールから本剤への切り替え試験

本試験は、非盲検非対照試験として実施された。登録された 30 例のうち、患者の同意が撤回された 1 例を除く 29 例に投与が開始された。

主な選択基準として、20 歳以上の、タリペキソールを現在服用中であり、少なくとも試験開始 4 週間前からタリペキソール及び他の抗パーキンソン病薬の用法・用量が変更なく、症状の安定している患者等が設定された。本試験の用法・用量は 0.5～4.5mg/日とされ、投与期間は 4 週間以

上 12 週間以下とされた。本試験におけるタリペキソールから本剤への切り替えは、患者の病態に応じ、直接切り替える方法（R 法：漸増なし）又は、段階的に切り替える方法（S 法：漸増有り）のいずれかにより実施された。

本試験における副作用発現率は、44.8%（13/29 例）であり、主な副作用は、便秘 4 件、頭痛、傾眠、血圧上昇及び幻覚各 2 件であった。切り替え方法別の副作用発現率は R 法で 62.5%（10/16 例）、S 法で 23.1%（3/13 例）であり、主な副作用はいずれの切り替え法においても消化器系障害及び神経系障害であった。

有効性について、UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの変化量、UPDRS Part III の合計スコアの変化量、Modified Hoehn Yahr 重症度のスコアの変化量、タリペキソール投与時と比較した本剤投与による有効性に対する全般的な印象¹の 4 項目が評価された。その結果、試験開始時から終了時の UPDRS Part II 合計スコアは、R 法で 12.2±8.0 から 10.3±7.3、S 法で 13.6±8.5 から 10.8±8.7 に、UPDRS Part III 合計スコアは、R 法で 21.8±13.4 から 19.1±11.7 に、S 法で 20.6±12.1 から 13.7±11.7 に減少し、Modified Hoehn Yahr 重症度のスコアは、R 法で 2.8 から 2.7 に、S 法で 2.8 から 2.3 に減少した。また、タリペキソール投与時と比較した本剤投与による有効性に対する印象は、R 法では改善 46.7%（7/15 例）、やや改善 13.3%（2/15 例）、同等 40.0%（6/15 例）であった。S 法では、著明改善 7.7%（1/13 例）、改善 46.2%（6/13 例）、やや改善 23.1%（3/13 例）、同等 15.4%（2/13 例）、悪化 7.7%（1/13 例）であった。

申請者は、本試験の結果について以下のように説明した。タリペキソールから本剤への切り替えについて問題は認められず、また、切り替え方法としては、R 法、S 法とも有効であると考えられたが、R 法では有害事象が多く発現したことから、より注意深く観察する必要があることが示唆された。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2 製造販売後臨床試験 長期投与試験の継続投与試験

治験として実施された長期投与試験から 19 例が継続投与試験に移行し、そのうち 16 例が製造販売後臨床試験に参加した。19 例全例が安全性及び有効性解析対象とされた。19 例中 3 例が L-DOPA 非併用群、16 例が L-DOPA 併用群であった。

継続投与試験及び製造販売後臨床試験の期間中に初めて発現した副作用の発現率は、68.4%（13/19 例）であり、発現した主な副作用は、幻視及びジスキネジー各 4 件、傾眠及び悪心各 2 件であった。承認時までの試験に比し、器官大分類別では、新たに発現した副作用はなく、また、副作用の種類に著しい違いは認められなかった。

有効性評価は、UPDRS Part II、UPDRS Part III 及び Modified Hoehn Yahr 重症度により検討された。その結果、長期投与試験の投与前から終了時の UPDRS Part II 合計スコアは、L-DOPA 非併用群では 6.3±3.1 から 2.3±1.1 に、L-DOPA 併用群では 8.1±6.0 から 5.4±4.9 に、UPDRS Part III 合計スコアは、L-DOPA 非併用群では 23.0±5.3 から 9.0±6.1 に、L-DOPA 併用群では 20.0±13.2 から 8.5±7.5 に減少した。

以上より、申請者は本剤の効果の減弱は認められず、また、安全性に関して特に対応を必要と

¹ 試験責任医師又は試験分担医師の判断により、著明改善、改善、やや改善、同等、やや悪化、悪化、著明悪化の 7 段階で評価

する問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 281 例 465 件であり、このうち重篤な副作用は 269 例 449 件（特定使用成績調査 53 例 94 件、自発報告 213 例 351 件、治験 3 例 4 件）であった。

重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できる副作用は、207 例 270 件であり、主な副作用は、突発的睡眠 55 件、交通事故 42 件、幻覚 20 件、妄想 18 件、悪性症候群 15 件、譫妄 12 件、傾眠及び末梢性浮腫各 9 件、転倒及びジスキネジー各 7 件、錯乱状態、幻視及び睡眠発作各 6 件、激越、幻聴及び病的賭博各 4 件等であり、転帰は回復 150 件、軽快 55 件、未回復 13 件、後遺症 1 件、不明 20 件、未記載 31 件であった。重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は、130 例 179 件であり、転帰は回復 64 件、軽快 50 件、未回復 8 件、後遺症 10 件、死亡 15 件、未記載 21 件、不明 11 件であった。死亡症例（12 例）について、申請者は以下のように説明した。

転帰死亡の副作用 15 件の内訳は、死亡 3 件、急性心不全 2 件、心不全、心肺停止、胸水、胸膜炎、誤嚥性肺炎、肺炎、呼吸不全、溺死、転倒及び外傷性ショック各 1 件であった。

死亡 3 例（うち 1 例は後述の急性心不全と重複）、胸水を発現した 1 例及び溺死した 1 例は本剤服用の有無も含め死因の詳細は不明であり、本剤との因果関係は不明であった。急性心不全 2 例、心不全 1 例及び心肺停止 1 例は、入浴中の原因不明死で心肺停止又は急性心不全と判定され因果関係が評価困難な 2 症例、感染症の合併により心不全を発症したと考えられる 1 症例、高齢で合併症がありアキレス腱縫合術施行（術前に高度の心機能低下を確認）の 3 日後病室で心肺停止状態で発見され本剤関与の可能性が低いと考えられる 1 症例であった。胸膜炎及び呼吸不全を発現した症例（1 例）は、本剤投与前から胸水が発現しており、本剤投与 1 年後に胸膜炎と診断され、その 1 ヶ月後に死亡した。糖尿病による腎不全等も胸膜炎発症に関連していた可能性があり、本剤との関連は明らかではない症例であった。誤嚥性肺炎 1 例は年齢（80 歳）及びパーキンソン病に起因した偶発症であると考えられた。肺炎 1 例は、発現時期や死亡時期の詳細情報は無く、本剤との因果関係は不明であった。転倒及び外傷性ショック症例 1 例は、入院中、本剤投与後に譫妄、錯乱を発現、病室から転落し外傷性ショックのため死亡した事例であり、譫妄、錯乱については本剤との関与は否定できないが、これらの事象については既に注意喚起している。

以上、死亡症例について、本剤との因果関係、現行の添付文書への記載状況等を踏まえ新たな対応の必要性について検討した結果、新たな対応は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることとした。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用等のうち 3 件以上発現した副作用及び重篤な血液疾患について、申請者は以下のように説明した。

抗利尿ホルモン不適合分泌 7 件、低ナトリウム血症 3 件が報告されたが、多くは併用薬、合併症及びパーキンソン病以外の原疾患、嘔吐等の他要因が疑われる事例であった。なお、再審査期間終了後の平成 24 年に、COMPANY CORE DATA SHEET（以下「CCDS」という。）が改訂されたこと、また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 8 例、抗利尿ホルモン分泌異常 1 例及び抗利尿ホ

ルモン不適合分泌症候群と関連があると判断された低ナトリウム血症 1 例が集積されたことから、平成 24 年 12 月 4 日に、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）」を記載した。

糖尿病 3 件、高血糖 2 件、2 型糖尿病 1 件が報告されたが、このうち 5 件は糖尿病患者又は投与前から糖尿病合併が疑われ、残り 1 件は過食による可能性が考えられる事例であったことから、現時点では使用上の注意の改訂など新たな安全措置は行わず、今後も引き続き情報の収集に努めることとした。

意識変容状態 8 件、意識レベル低下 2 件、意識消失 2 件が報告された。このうち、意識変容状態の 2 件及び意識消失の 1 件は、交通事故を起こした事例、いびきをかいて倒れているところを発見された事例で突発的睡眠、傾眠が疑われる事例であった。その他は、他の要因が疑われる事例又は詳細不明な事例であった。突発的睡眠及び傾眠は、「警告」の項に記載している。

姿勢異常が 16 件報告されたが、パーキンソン病の症状による可能性のある症例、本剤中止後改善を認めない症例等で本剤との関連を示唆する事例はなく、また、パーキンソニズムの悪化は使用上の注意に記載している。

大腿骨骨折 3 件、大腿骨頸部骨折、骨折、坐骨骨折、頸椎骨折、骨盤骨折、鎖骨骨折、脊椎圧迫骨折各 1 件が報告された。脊椎圧迫骨折の詳細は不明だが、薬理作用から本剤が直接圧迫骨折を引き起こすとは考え難く因果関係はないと考えた。その他転倒が交通事故等に伴い発現したが、転倒については使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載している。

横紋筋融解症 4 件が報告され、うち 1 件は感染症や脱水との関連が疑われる事例であり、3 件は因果関係が否定できない事例であったが、合併症や併用薬など他の要因の関与も考えられた。なお、再審査期間終了後に、発現件数が 6 例 6 件となったことから、平成 24 年 12 月 4 日、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」を記載した。

心不全 5 件、急性心不全 2 件が報告されたが、うち 6 件は合併症の影響が疑われる事例、1 件は入浴中の原因不明死であるが搬送先の病院で急性心不全と診断され、急性心不全として報告された症例であった。ショックが 3 件発現したが、合併症又は手術等他の要因が考えられる事例であった。間質性肺炎が 6 件報告されたが、詳細不明又は併用薬等他の要因も考えられ本剤との関連を強く示唆する事例はなかった。腎機能障害 3 件、尿閉 2 件及びネフローゼ症候群 1 件が報告されたが、合併症及び他の薬剤の影響も考えられる事例であった。

重篤な血液疾患として、貧血及び自己免疫性溶血性貧血各 1 件、顆粒球減少症及び無顆粒球症各 1 件、特発性血小板減少性紫斑病及び血小板減少各 1 件、白血球減少症 1 件が報告された。1 例は本剤投与開始後に全身の皮疹、白血球減少が出現し本剤投与の関与は否定できないが、2 日後に正常化したことから本剤以外の可能性も考えられた。他は合併症や併用薬剤等他の要因が考えられ、本剤との関連を強く示唆する事例はなかった。

以上、使用上の注意から予測できない副作用について、本剤との因果関係、現行の添付文書への記載状況等を踏まえ新たな対応の必要性について検討した結果、現時点では使用上の注意の改訂など新たな安全確保措置は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることとした。

なお、再審査期間中に収集された感染症症例はなかった。

機構は、以上の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用として以下の報告があった。

レボドパを含む配合剤、アマンタジン、セレギリン、ペルゴリド等の他のパーキンソン病治療薬を複数併用している患者で、幻覚、譫妄、妄想、幻視、ジスキネジア等の副作用が8例8件認められ、2例は本剤使用を継続し未回復、1例は本剤使用中止後も未回復であった。5例は本剤及び併用薬ともに中止又は減量にて改善したが、血中濃度が測定されておらず、相互作用であったか否か明確ではなかった。また、本剤以外にパーキンソン病治療薬3剤と、セルトラリンを併用している患者1例で突発的睡眠が認められた。この症例については、相互作用によるものと思われるがどの薬剤との組合せで発現するか不明である、と医師により報告された症例であった。本剤とパーキンソン病治療薬との相互作用については使用上の注意の「相互作用」の項に記載されている。

フルニトラゼパム併用患者で喀痰増加が認められたが、フルニトラゼパム併用開始日が不明であること等から相互作用であったか否かは不明であった。チザニジン併用患者で傾眠が認められたが、チザニジンによる可能性や前立腺肥大による頻尿のため夜の眠りが浅い患者のため睡眠不足による傾眠悪化の可能性も考えられた。ノルトリプチリン、ミルナシプラン併用患者で幻聴が認められたが、相互作用であったか否か明確ではなかった。セファム系抗生剤、ファモチジン等の併用患者で血圧変動が認められたが、胃瘻造設目的の入院患者で胃瘻造設術や約1週間パーキンソン病治療薬を中断していたことから、これらの影響も考えられる患者であった。これらの症例についてはいずれも1例1件の報告であった。

以上より、併用薬との因果関係、現行の添付文書への記載状況等を踏まえ新たな対応の必要性について検討した結果、新たな対応は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることにしたと申請者は説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

平成25年4月現在、本剤は93カ国で承認されている。

再審査期間中に機構に報告された措置は2件であった。

1件は、本邦において本剤服用中突発的睡眠等により自動車事故を起こした症例が複数報告されたことから、突発的睡眠及び傾眠等について従来より「警告」、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項等に記載していたが、患者への説明をさらに徹底することを目的として、平成20年2月に「警告」の項に、自動車事故を起こした例が報告されていること及び患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明することを追記するとともに、安全性情報（ブルーレター）を配布し改めて注意喚起を行ったものであった。

1件は、本剤のCCDS改訂時、徐放錠の臨床試験成績に基づきクレアチニンクリアランスが20mL/min以上50mL/min未満の患者での最大1日量が2.25mgと定められたことから、本邦での徐放錠の承認時期とあわせて平成23年4月に添付文書を改訂し、腎機能障害を有する患者に対する最大1日量の記載を変更したものであった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた研究報告は、安全性に関する5報である。これについて申請者は以下のように説明した。

2報は、ドパミンアゴニストの病的賭博発現に関する報告 (*Archives of Neurology* 2005;62:1-5 及び 2006;63:298-300) である。病的賭博については、平成16年にCCDSに追加記載しているが、米国食品医薬品局 (FDA) の有害事象報告システム (AERS) による解析の結果本剤を含む5つのドパミンアゴニストとレポドパにおける「病的賭博」の報告率が他の薬剤に比べて高く、これらの薬剤が賭博に対する衝動のコントロールに影響を及ぼす可能性があることが報告されたことから、平成18年11月にレポドパ及びドパミンアゴニスト製剤についてのクラスラベリングにより、「その他の注意」に「病的賭博」を記載し注意喚起を行った。また、平成20年9月19日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、レポドパ及びドパミンアゴニスト製剤に関するクラスラベリングについて注意喚起を行うことが各社に連絡されたことから使用上の注意の「重要な基本的注意」の項にレポドパ及びドパミンアゴニスト製剤についての「病的賭博」及び「性欲亢進」を記載した。

1報は、突発的睡眠に関する報告 (*Brit J Clin Pharmacol* 2008;67(3):333-340) である。突発的睡眠については、「警告」、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載しており、さらに自動車の運転等危険を伴う作業に従事させないよう注意喚起を行っている (平成20年2月措置報告済)。

1報は、心不全発現のリスクに関する報告 (CCDS NO.0186-15) である。プラミペキソール及び他のドパミンアゴニスト使用群の心不全発現率を比較した疫学調査で、プラミペキソール及びカベルゴリン使用群で、ドパミンアゴニスト非使用群に対する心不全発現の相対リスクが各々1.86及び2.07と上昇したという報告である。疫学研究の結果が現段階で注意喚起が必要なレベルではないこと、また国内の心不全発現例 (「4.副作用及び感染症」の項にて前述) を検討した結果本剤との因果関係を示唆する症例はないとの判断から添付文書への記載は不要と判断した。

1報は、衝動制御障害の発現率が、ロピニロール投与群の30%に対し本剤投与群では75%であったという報告 (*Neurology* 2011;76(9):Supp14:A492) である。検討対象が各群9例と少ないこと、及び「重要な基本的注意」の項に衝動制御障害は記載済みであることから、現時点での対応は不要と考えるが、今後も類似の副作用情報に十分注意を払い情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上