

再審査報告書

平成 27 年 8 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ビ・シフロール錠 0.125 mg ② ビ・シフロール錠 0.5 mg
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. パーキンソン病 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. 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 0.25 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 日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として 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 4.5 mg を超えないこと。 2. <u>通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25 mg を 1 日 1 回</u> <u>就寝 2～3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125 mg より開始し、症状</u> <u>に応じて 1 日 0.75 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以</u> <u>上の間隔をあけて行うこと。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 15 年 12 月 2 日 2. 平成 22 年 1 月 20 日
再 審 査 期 間	1. 8 年：再審査結果通知（平成 25 年 12 月 19 日） 2. <u>4 年</u>

下線部：今回審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群、以下「RLS」という。）の患者におけるビ・シフロール錠 0.125 mg、同 0.5 mg（以下「本剤」という。）の長期使用に関する安全性、有効性及び適正使用情報を得ることを目的として、目標患者数を 500 例（うち腎機能障害を伴う特発性 RLS 患者 100 例）とし、平成 22 年 8 月から平成 25 年 6 月までの期間に中央登録方式で実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 566 例から、初回以降来院せずの 56 例を除外した 510 例が解析対象とされた。副作用発現率¹は 15.1%（77/510 例、89 件）であり、本剤の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の二重盲検期の合計での副作用発現率 58.6%（102/174 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、神経系障害 5.7%（29 例）、胃腸障害 4.7%（24 例）、及び精神障害 2.0%（10 例）であり、主な副作用は、悪心 14 例、傾眠 9 例、浮動性めまい、頭痛及び下肢静止不能症候群各 5 例であり、

¹ 調査期間中に副作用が発現した患者の割合を副作用発現率と定義した。

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験と同様の傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、年齢層、BMI、使用理由（特発性 RLS、二次性 RLS）、罹病期間、入院・外来、妊娠の有無、過敏性素因、合併症の有無、推算クレアチニンクリアランス、eGFR、IRLS スコア、前治療薬、併用薬の有無、1 日投与量（維持量）、1 日投与量（最高投与量）、総投与量及び投与期間について検討された。その結果、前治療薬（RLS 治療薬）の有無、併用薬、併用薬（RLS 治療薬）、1 日投与量（維持量）、総投与量及び投与期間の各要因において副作用発現率に有意な違いが認められた。違いが認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

RLS の治療目的で使用されていた薬剤（ベンゾジアゼピン系薬剤、ドパミン作動性薬剤及び抗てんかん薬）が本剤の投与前に投与されていた場合、前治療薬「有」とした。前治療薬の有無別の副作用発現率は、それぞれ 23.7%（18/76 例）及び 13.6%（56/412 例）であり、前治療薬「有」の患者の発現率が高かった（不明 22 例除く）。前治療薬「有」の患者のみに発現した副作用は、中期不眠症、衝動制御障害、便秘、胃食道逆流性疾患、湿疹、骨粗鬆症、四肢痛、勃起不全及び浮腫で、いずれも 1 例であり、特定の副作用が高頻度に発現する傾向は認められなかった。前治療薬「無」の患者で 1 例以上発現があり、前治療薬「有」の患者で 2 例以上かつ前治療薬「無」の患者の副作用発現率の 2 倍以上発現した副作用は、悪心 5.3%（4/76 例）、浮動性めまい 3.9%（3/76 例）、下肢静止不能症候群 2.6%（2/76 例）及び嘔吐 2.6%（2/76 例）であり、これらの副作用が前治療薬「有」の患者の副作用発現率を高めた一つの要因と推察された。しかし、これらの事象について、浮動性めまい、悪心及び嘔吐は、承認時までの副作用発現率（それぞれ、4.0%（7/174 例）、29.9%（52/174 例）及び 5.2%（9/174 例））を上回るものではなく、下肢静止不能症候群は、使用上の注意から予測できない副作用であるが、原疾患の悪化と報告された患者であり、非重篤であった。また、副作用の発現に影響を与える前治療薬を検討するため、前治療薬をベンゾジアゼピン系薬剤、ドパミン系薬剤及び抗てんかん薬に分類し、副作用発現率を検討したが、副作用発現に影響を与えた薬剤群を特定することはできなかった。

併用薬の有無別の副作用発現率は、「有」の患者の 19.5%（49/251 例）が「無」の患者の 10.5%（25/237 例）よりも高かった（不明 22 例除く）。併用薬「有」の患者のみに発現した副作用は、中期不眠症、体感幻覚、頸腕症候群、感覚鈍麻、周期性四肢運動障害、起立性低血圧、喘息、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、イレウス、薬疹、湿疹、蕁麻疹、腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、四肢痛、夜間頻尿、勃起不全、無力症、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫及び口渇であったが、いずれも 1 例又は 2 例であり、併用薬「有」の患者で 2 例以上かつ併用薬「無」の患者の副作用発現率の 2 倍以上発現した副作用はなかった。また、副作用の発現に影響を与える併用薬を特定する目的で、併用薬の種類別に分類し副作用発現状況の検討を行ったが、明確な差はなく、特定の薬剤が本剤の副作用の発現に影響を与えたとは考えられなかった。

併用薬（RLS 治療薬）の有無別の副作用発現率は、「有」の患者の 24.2%（22/91 例）が「無」の患者の 13.1%（52/397 例）よりも高かった（不明 22 例除く）。RLS 併用薬「無」の患者に比べて、RLS 併用薬「有」群で特定の副作用が発現するか検討した結果、RLS 併用薬「有」の患者のみに発現した副作用は中期不眠症、体感幻覚、頸腕症候群、感覚鈍麻、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、湿疹、骨粗鬆症、四肢痛、勃起不全、無力症及び浮腫であったが、いずれも 1 例又は 2 例であり、特定の副作用が多く発現したとは考えられなかった。

1 日投与量（維持量）別の副作用発現率は、「0.125 mg 未満」の患者で 66.7%（4/6 例）、「0.125～0.25 mg 未満」の患者で 16.5%（51/310 例）、「0.25～0.5 mg 未満」の患者で 10.7%（16/150 例）、「0.5～0.75 mg 未満」の患者で 9.1%（3/33 例）、「0.75 mg」群で 33.3%（1/3 例）、「0.75 mg 超」群で 25.0%（2/8 例）であり、投与量間に差異は認められたが、1 日投与量が多くなるに従い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。次に、1 日投与量を本剤の常用量である 0.25 mg で区切り、「0.25 mg 未満」及び「0.25 mg 以上」に区分し副作用発現状況を検討した。その結果、「0.25 mg 未満」区分で 17.4%（55/316 例）、「0.25 mg 以上」区分で 11.3%（22/194 例）であり、「0.25 mg 以上」区分の副作用発現率が「0.25 mg 未満」区分の副作用発現率を上回ることにはなかった。なお、「0.25 mg 以上」区分のみに発現した副作用は、衝動制御障害、体感幻覚、パーキンソン病、腰部脊柱管狭窄症、頻尿、勃起不全及び口渇で各 1 例であった。以上より、1 日投与量（維持量）と本剤の副作用発現に用量依存性は認められず、高用量が投与された患者に特徴的な副作用が認められたわけではないことから、1 日投与量（維持量）は本剤の副作用の発現に影響を及ぼす要因ではないと考えられた。

総投与量別の副作用発現率は、「10 mg 未満」の患者、「10～30 mg 未満」の患者、「30～100 mg 未満」の患者、「100～200 mg 未満」の患者及び「200 mg 以上」の患者でそれぞれ、23.9%（33/138 例）15.0%（17/113 例）、8.3%（18/217 例）、15.6%（5/32 例）、40.0%（4/10 例）であり、「10 mg 未満」の患者と「200 mg 以上」の患者で副作用発現率が高かったが、総投与量が多くなるに従い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。「10 mg 未満」の患者の副作用発現率が高かったのは、副作用が発現したために早期に本剤の投与を中止した割合が他の区分に比べて高い傾向であり、副作用発現による中止例が早期（総投与量が少ない）の区分に偏っていたためと考えられた。また、「200 mg 以上」の患者の副作用発現率が 40.0%（4/10 例）と高かったが、例数が少なく明確な原因は明らかではなかった。なお、これら 4 例の副作用は、パーキンソン病、腰部脊柱管狭窄症、浮動性めまい及び傾眠であり、いずれも非重篤であった。

投与期間別の副作用発現率は、「30 日未満」の患者では 28.4%（23/81 例）、「31～60 日」の患者では 26.2%（11/42 例）、「61～90 日」の患者では 10.0%（5/50 例）、「91～180 日」の患者では 11.9%（8/67 例）、「181～365 日」の患者では 9.8%（16/163 例）、「366 日以上」の患者では 13.1%（14/107 例）であり、「30 日未満」の患者及び「31～60 日」の患者の副作用発現率が高かった原因としては、副作用発現により中止した患者が早期の区分に偏っていたことが考えられた。しかしながら、投与開始から 30 日目までの投与初期で、投与 31 日目以降より 2 倍以上の発現率で初回発現している副作用は浮動性めまい 0.6%（3/510 例）、傾眠 1.0%（5/510 例）及び悪心 2.2%（11/510 例）であり、いずれも既知の事象で添付文書において記載されている事象であることから、新たな対応は不要と考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象例（510 例）から、103 例（適応外使用例 50 例（二次性 RLS

29 例、軽度 RLS 21 例、IRLSSG 診断基準不適合 3 例等)、有効性情報未記載例 53 例) を除外した 407 例が解析対象とされた。

有効性の評価については、IRLSSG による IRLS を用い、本剤投与前からの IRLS 合計スコアの変化量とした。

有効性解析対象の患者 407 例での IRLS 合計スコア(平均値 ± 標準偏差)は、投与前で 23.6 ± 6.6 、最終観察時で 10.2 ± 9.0 であり、変化量は -13.4 ± 10.4 であった。また、10 点以上の減少は RLS 重症度分類(1~10: 軽症、11~20: 中等症、21~30: 重症、31~40: 最重症)において重症度が 1 段階改善することを意味することから、臨床的に意義がある変化と考え、最終評価時の IRLS 合計スコアが本剤投与前から 10 点以上減少した患者を有効例と定義し、有効率² (%) を算出した。有効性解析対象 407 例での有効例は 262 例であり、有効率は 64.4% (262/407 例) であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討した項目から、使用理由のみを除いた項目について検討された。その結果、総投与量及び投与期間において有効率に有意な違いが認められた。違いが認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

総投与量については、「10 mg 未満」、「10~30 mg 未満」群、「30~100 mg 未満」群、「100~200 mg 未満」群及び「200 mg 以上」群の有効率はそれぞれ 51.8% (43/83 例)、61.2% (60/98 例)、69.8% (134/192 例)、73.1% (19/26 例) 及び 75.0% (6/8 例) であり、総投与量が多くなるに従って有効率が高くなる傾向が認められたが、本剤が有効であった患者に対し、より長期に投与されたため、総投与量が多くなったものと考えられた。

投与期間については、「~30 日」群、「31~60 日」群、「61~90 日」群、「91~180 日」群、「181~365 日」群及び「366 日以上」群の有効率はそれぞれ 55.9% (19/34 例)、48.6% (18/37 例)、59.1% (26/44 例)、51.8% (29/56 例)、68.3% (95/139 例) 及び 77.3% (75/97 例) であり、投与期間が 180 日までの群に比べて、181 日以上群では有効率が高くなる傾向が認められたが、総投与量に関する考察同様、本剤が有効であった患者に対し、より長期に投与されたため、有効率が高くなったと考えられた。

また、本剤の国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での投与開始 6 週間後での IRLS 合計スコアの投与前からの変化量は -16.1 ± 8.7 及び -12.2 ± 8.4 であり、本調査と比較して大きな差異はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、新たな対応は不要と判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者)については、長期使用に関する調査で収集した患者より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦は収集されなかった。

小児: 安全性解析対象として 1 例(10 歳、男性)が収集された。1 日投与量は 0.25mg であり、症状の軽快に伴い、0.125mg へ減量された。当該患者の投与前の IRLS 合計スコアが 5 点であった

² 有効例の割合を有効率と定義した。

ため、軽度 RLS（本剤の適応外使用）として有効性解析対象から除外した。IRLS 合計スコアは投与開始 12 ヶ月後に 0 点へ減少し、症状の改善が認められ、副作用は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 271 例、有効性解析対象として 219 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 17.3%（47/271 例）であり、非高齢者の副作用発現率 12.6%（30/239 例）と比べ有意差は認められなかった。高齢者にのみ発現した重篤な副作用は、イレウス 1 例のみであり、転帰は回復であった。また、非重篤で転帰が未回復な副作用について、高齢者では嘔吐、浮腫、骨粗鬆症、感覚鈍麻、そう痒症各 1 例であったのに対し、非高齢者では起立性低血圧、胃食道逆流性疾患、勃起不全各 1 例であり、特定の傾向は認められなかった。なお、本調査においては、高齢者と非高齢者で副作用発現率に有意差は認められなかったものの、細かい年齢区分³では年齢が上がるに従って副作用発現率が高くなっていること、一般的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いことを勘案すると、高齢者に対しては慎重に本剤を投与する必要があると考えられる。この点については、添付文書において使用上の注意「慎重投与」の項に「高齢者」を記載し、「高齢者への投与」の項に、「本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量（1 日 1 回 0.125 mg）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。」と注意喚起を行っており、今後も継続して注意喚起を行う。

高齢者の有効率は 63.0%（138/219 例）、非高齢者では 67.6%（127/188 例）であり、高齢者と非高齢者の間で有効率に有意差は認められなかった。

以上より、高齢者に対する安全性及び有効性について、添付文書の改訂などの新たな措置は必要ないと考えられた。

腎機能障害を有する患者⁴：本剤は腎排泄型薬剤であるため、腎機能障害を伴う特発性 RLS の患者に対する有効性及び安全性に関する情報について詳細に検討された。

安全性解析対象として 113 例、有効性解析対象として 80 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 21.2%（24/113 例）であり、腎機能障害のない患者の 13.5%（53/394 例）と比較して高い値ではあったが、有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者にのみ発現した副作用は、突発的睡眠 2 例、体感幻覚、喘息、胃食道逆流性疾患、イレウス、薬疹、そう痒症、腰部脊柱管狭窄症、四肢痛及び無力症各 1 例であった。腎機能障害を有する患者での有効率は 65.0%（52/80 例）、腎機能障害のない患者では 64.9%（211/325 例）であり、有効性に差異は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 113 例のうちクレアチニンクリアランスの算出が不能であった 2 例を除く 111 例について、血清クレアチニン値及び年齢からクレアチニンクリアランスを推算する Jelliffe 式⁵を用い、重症度別に検討した。Jelliffe 式によって推算されたクレアチニンクリアランスより、本剤の添付文書における「用法・用量に関連する使用上の注意」の「1. パーキンソン病（2）

³ ～14 歳、15～29 歳、30～49 歳、50～64 歳、65 歳～と区分された。

⁴ 特定使用成績調査において集積された患者のうち、腎機能障害の有無が不明の患者が安全性解析対象に 4 例、有効性解析対象に 3 例存在した。

⁵ Jelliffe 式

男性：クレアチニンクリアランス [mL/min/70kg] = $98 - \{0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン [mg/dL]}$
女性：クレアチニンクリアランス [mL/min/70kg] = $98 - \{0.8 \times (\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン [mg/dL]} \times 0.9$

腎機能障害患者に対する投与法」に示したクレアチニークリアランスの区分（「20 mL/min 未満」、「20～50 mL/min 未満」、「50 mL/min 以上」）に応じた分類を行い、推算クレアチニークリアランス別の副作用発現率を検討した。副作用発現率は「20 mL/min 未満」の患者で 24.1%（7/29 例）、「20～50 mL/min 未満」の患者で 18.5%（5/27 例）、「50 mL/min 以上」の患者で 20.0%（11/55 例）であり、腎機能の重症度が高くなるに従い副作用発現率が高くなる傾向は認められず、特有の副作用の発現率が高くなる傾向も認められなかった。重篤な副作用は「20 mL/min 未満」の患者で体感幻覚とイレウスの各 1 例（3.4%）が認められたが、いずれの副作用も本剤中止により回復した。腎機能障害を有する患者において発現した副作用のうち、転帰が未回復であったのは胃食道逆流性疾患、そう痒症であり、腎機能障害のない患者で発現した副作用のうち転帰が未回復であったのは感覚鈍麻、起立性低血圧、骨粗鬆症、勃起不全、浮腫であり、いずれも各 1 例であったことから、特定の傾向を示すものではないと考えられた。

有効性解析対象（407 例）で腎機能障害を有する患者 80 例のうち、クレアチニークリアランスの算出が可能であった患者は 79 例であった。各区分の有効率は、「20 mL/min 未満」の患者で 50.0%（7/14 例）、「20～50 mL/min 未満」の患者で 73.7%（14/19 例）、「50 mL/min 以上」の患者で 65.2%（30/46 例）であり、各区分間の有効率に有意な違いは認められず、腎機能の重症度と有効率との間に関連性は認められないと考えられた。

クレアチニークリアランス 20 mL/min 未満の高度な腎機能障害を有する患者への本剤の投与については、添付文書において治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する旨記載し注意喚起しており、初回の 1 日投与量は 25 例が 0.125 mg 以下であり、4 例が 0.25 mg であった。また、初回の 1 日投与量が 0.25 mg であった 4 例では副作用は発現しなかった。これら高度な腎機能障害を有する患者のうち、有効性解析対象であり、投与前後の IRLS 合計スコアが揃っている患者は 14 例あり、うち 7 例は投与後に 10 点以上減少し、RLS に対して有効であった。

本調査で発現した重篤な副作用は 3 例に 3 件が認められているが、これらのうち 2 例（体感幻覚及びイレウス）はクレアチニークリアランスの推算値が 20 mL/min 未満の高度な腎機能障害に該当する患者であった。2 例とも初回の 1 日投与量は 0.125 mg で開始されており、本剤投与中止により回復した。

腎機能障害を有する患者に対する本剤投与に関する注意は、添付文書において、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、「特発性レストレスレッグス症候群における 1 日最大投与量(0.75 mg)は、パーキンソン病患者より低いため、クレアチニークリアランスが 20 mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニークリアランスが 20 mL/min 未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。」と記載している。また「使用上の注意」の「慎重投与」の項において、「腎機能障害のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。〕」と記載している。

以上を踏まえると、現在の添付文書の注意喚起に加えて新たな追記が必要とは考えられず、現行の添付文書の記載の継続が適正と考えられた。

肝機能障害を有する患者⁶：安全性解析対象として 15 例、有効性解析対象として 10 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 13.3% (2/15 例) であり、肝機能障害のない患者での副作用発現率 15.3% (75/491 例) と比べ有意差は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者に発現した副作用は、衝動制御障害、下肢制止不能症候群、消化不良及び悪心各 1 例であった。衝動制御障害の 1 例は重篤な副作用であり、本剤の投与中止により回復した。

肝機能障害を有する患者において、有効率は 60.0% (6/10 例) であり、肝機能障害のない患者での有効率は 65.0% (256/394 例) であったため、肝機能障害の有無による有効率に有意差は認められなかった。

以上より、肝機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性について、添付文書の改訂などの新たな措置は必要ないと考えられた。

機構は、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性並びに長期使用患者における安全性において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 161 例 217 件であり、そのうち重篤な副作用は 24 例 44 件（既知 16 例 24 件、未知 15 例 20 件）であり、転帰が未回復のものは重篤な副作用で 3 例 3 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、間質性肺炎及び緑内障各 1 例）、非重篤な副作用で 8 例 11 件であり、いずれも報告者からの協力が得られないため未回復と報告されたものであった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できる事象は、交通事故 3 件、ジスキネジー、突発的傾眠、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 件等であり、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に交通事故が 3 例 4 件報告された。いずれも自発報告であり、そのうち 2 例 3 件は突発的睡眠発現に伴う交通事故であり、2 例中 1 例は透析患者であった。なお、突発的睡眠等による交通事故については、本剤のパーキンソン病の効能・効果での承認取得時より添付文書の「警告」の項に記載し、注意喚起を行っているが、さらに平成 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）を配布し注意喚起を行った。また、RLS の効能・効果の承認取得後、パーキンソン病及び RLS の効能・効果での使用を合わせて、平成 22 年 7 月及び 8 月に交通事故が 2 件発現したことから、平成 22 年 10 月に「突発的睡眠及び傾眠等による自動車事故等の防止に対する適正使用のお知らせ文書」を配布し注意喚起を行った。しかしながら、その後も 5 例 7 件の情報を入手し、発現傾向の変化は認められなかったため、平成 24 年 12 月に適正使用のお知らせ文書を配布し、注意喚起を行った。お知らせ文書配布の後、現在までに 3 例 3 件の情報を入手していることから、製品に患者指導箋を封入し、本剤投与後に運転を行わないよう注意喚起を継続的に行っている。

⁶ 特定使用成績調査において集積された患者のうち、肝機能障害の有無が不明の患者が安全性解析対象に 4 例、有効性解析対象に 3 例存在した。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用の内訳は間質性肺疾患 2 件、痙攣、意識消失、意識変容状態、振戦、レビー小体型認知症、腱断裂、体感幻覚、歩行障害、黄疸、易刺激性、交通事故、喘息、緑内障、聴覚過敏、下肢制止不能症候群、関節痛、筋痙縮、彎足各 1 件の報告であった。これらの事象のうち、意識変容状態及び間質性肺疾患は今回審査対象に加えて、パーキンソン病の効能・効果も含めると、類似の事象を含めて重篤例が 3 件以上集積していたことを踏まえ、申請者は以下のように説明した。

意識変容状態の 10 件中 2 件は、いびきをかいて倒れているところを発見された患者及び「傾眠、何らかの意識障害」にて交通事故を起こした患者であり、発現時の詳細が不明であるが、突発的睡眠又は傾眠が疑われた。3 件は他の有害事象（横紋筋融解症、低ナトリウム血症及び肝機能異常）と同時期に発現しており、これらの事象の随伴症状と考えられた。他は、低血糖症状と考えられた患者、一過性脳血流障害又は本剤の関与が疑われた患者、レビー小体型認知症の可能性を疑われている患者等であった。意識消失の 4 件中 1 件は運転中に自動車事故を起こし、事象が意識消失と報告された。他の 1 件は肝炎、インスリン療法中の糖尿病合併患者で入院中に意識消失、手の振るえ及び足首の腫脹が報告されたが、投与期間及び発現日等の詳細情報が不明な患者であった。残りの 2 件は、調査不可のため患者背景や意識消失発現時の経過等が不明な患者であった。意識変容状態の 2 件と意識消失の 1 件は、突発的睡眠若しくは傾眠が疑われる患者であったが、突発的睡眠及び傾眠等は使用上の注意の「警告」の項に記載し、注意喚起に努めている。その他、本剤との因果関係を強く示唆する患者は存在せず、現時点では使用上の注意改訂等の新たな安全確保措置はとらず、今後も引き続き情報の収集に努める。

また、本剤全体で間質性肺疾患は 9 件報告されたが、併用薬との関連も考えられた患者、喫煙の影響が考えられた患者等であった。

「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用のうち、主な副作用は下肢静止不能症候群 17 件、四肢痛 9 件、筋骨格硬直 8 件、嚥下障害 8 件及び着色尿 6 件であり、いずれも本剤との関連性を強く示唆するとは考えられなかった。

以上より、今後も引き続き情報の収集に努めることで、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 4 月時点で、本効能・効果において 87 ヶ国、パーキンソン病を適応として 94 ヶ国において承認されているが、再審査期間中及び再審査期間満了日から平成 26 年 4 月 17 日までにおいて、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置が講じられた国はなかった。

海外の措置報告に対する本邦における対応 2 件について、申請者は以下のように説明した。

措置報告 1（平成 24 年 8 月）：平成 24 年、米国におけるプラミペキソールの添付文書にて“WARNINGS AND PRECAUTIONS”の項に「衝動制御又は脅迫的な行動」が追記され、“ADVERSE REACTIONS”の“Post Marketing Experience”の項に「そう痒、強迫性購買及び嘔吐」が追記された。本措置報告時点で、本邦の添付文書において、「重要な基本的注意」の項に「(5) レボドパ又はド

パミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」、また「その他の副作用」の項には「そう痒症」、「強迫性購買」及び「嘔吐」を記載しており、本措置に対する新たな対応は不要と判断した。さらに、平成 25 年 8 月、EMA が発表した PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf) に基づき、L-DOPA 製剤及びドパミン受容体作動薬におけるクラスラベリングとして「重要な基本的注意」の項に、「強迫性購買、暴食」が報告されている旨と、「また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。」の 1 文を追記した。さらに、「暴食」を「その他の副作用」の項に追記し注意喚起を行った。

措置報告 2（平成 25 年 7 月）：南アフリカの添付文書における"Contraindication"の項に「中等度から高度の腎機能障害患者」の記載が追記された。また、イスラエルにおいて平成 24 年 9 月の FDA による心不全リスクに関するレビュー結果の発表をもとに、Dear Doctor Letter が発出された。南アフリカの添付文書に関する措置報告については、新たなデータ又はエビデンスを根拠としたものではなく、南アフリカ当局からの指示への対応であった。本措置報告時点で腎機能障害患者に対する用法・用量について、本邦の添付文書には、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、クレアチニンクリアランス 20 mL/min 未満、20 以上 50 mL/min 未満、50 mL/min 以上の区分にて投与法、初回投与量及び最大 1 日量を記載していることから、新たな対応は不要と判断した。イスラエルでの措置について、心不全については、平成 23 年 3 月のプラミペキソールの CCDS 改訂時に本邦の添付文書の改訂は不要と判断しており、以降、国内で本剤との因果関係を示唆する事例は報告されていないことから、本剤の添付文書に心不全を追加する十分な根拠はなく、新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は 6 報であった（表 1）。

表 1. 研究報告一覧

No	内容の概要
1	コホート研究において、プラミペキソール（以下「本薬」という。）と他のドパミン受容体作動薬使用群の心不全発現率を比較した結果、統計学的に有意な相対リスクの上昇は見られなかったが、ドパミン作動薬非使用群に対する心不全発現の相対リスクが上昇していたことから、CCDS の副作用欄に「心不全」が追記された。（ <i>社内資料</i> , 2011）。
2	ドパミン受容体作動薬を開始したパーキンソン病患者の衝動制御障害を評価することを目的としたプロスペクティブ研究の結果、衝動制御障害の発現はロピニロール投与群の 30%に対して本薬投与群は 75%と高かった。（Hui J et al, <i>Neurology</i> , 76(9): ,Suppl.4,A492, 2011）。
3	L-DOPA 使用群に対するドパミン受容体作動薬使用群の心不全発現率を検討した海外の疫学調査にて、レボドパ使用群に対して、本薬使用群の心不全発現率が有意に高かった。（M. Mostafa Mokhles et al, <i>Pharmacological Research</i> , 2011）
4	FDA による心不全リスクに関するレビュー結果を発表した。無作為化試験のブール解析を行い、統計学的に有意ではないものの、プラセボと比較して本薬では心不全の頻度が高かった。また、2 つの疫学研究の評価を行い、本薬使用による心不全の新規発症リスクの増加が示唆されたが、本薬によるものか他の要因によるものか

	を決定付けることは困難であった。(JAPIC Daily Mail No.2763 (2012.9.20))
5	パーキンソン病と診断され、ドパミン受容体作動薬を投与した患者のうち、有害事象やその他の理由でドパミン受容体作動薬を中止又は中止予定の患者を対象として、ドパミン受容体作動薬離脱症候群（以下「DAWS」という。）についてレトロスペクティブに検討した結果、ドパミン受容体作動薬を中止した 84 例中、DAWS の基準を満たす患者（以下「DAWS+」という。）は 13 例（15.5%）であった。DAWS+では、全患者において衝動制御障害（以下、「ICD」という。）がドパミン受容体作動薬中止の原因であったが、DAWS-患者では、ICD によるドパミン受容体作動薬中止は、41%（71 例中 29 例）のみしかみられなかった（Pondal M et al, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2012;1-6）。
6	パーキンソン病患者における DAWS についてレトロスペクティブに検討した結果、93 例の観察集団の中でドパミン受容体作動薬を漸減又は中止していた 26 例中 5 例が DAWS 症状を発現していた。また、この 5 例すべてが本薬服用患者であり、ベースラインにおいて ICD を有していた。さらに、DAWS 症状の重症度はドパミン受容体作動薬の減量幅が大きくなるにつれて大きい傾向にあった（Rabinak CA et al, <i>ARCH NEUROL/VOL 67 (NO. 1), JAN 2010</i> ）。

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

研究報告 No.1（平成 23 年 3 月報告）について、本剤における副作用の発現傾向の著しい変化を示唆した報告ではないと考えるが、結果的に国内の添付文書には記載されていない重大な副作用と考えられる「心不全」が CCDS に追記されたことから、研究報告要と判断した。本薬投与例における国内での心不全発現患者を検討した結果、本剤との因果関係を示唆する患者は存在しなかったことから、最終的に国内添付文書への「心不全」の追加は不要と判断した。

研究報告 No.2（平成 23 年 5 月報告）について、衝動制御障害（以下「ICD」という。）の発現はプラミペキソール投与群で高かったことが報告されているものの、本文献には、18 例中 8 例（44%）が ICD を発症したと記載されているのみであり、各群における ICD 発現例数の記載はないこと及び検討対象は各群 9 例と少ないことから、より大きな母集団における試験又は調査での考察が必要と考える。本研究報告時点において、本剤の添付文書中の「重要な基本的注意」の項に「衝動制御障害」は記載済みであり、新たな対応は不要と考えたが、当該研究報告後の平成 25 年 8 月に EMA が発表したアセスメントに基づき、「強迫性購買、暴食」及び「また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。」を重要な基本的注意に、「暴食」をその他の副作用に追記し、注意喚起を行った。

研究報告 No.3（平成 23 年 12 月報告）について、レボドパ使用群と本薬投与群の部分集団解析において本薬投与群で心不全発現の上昇が示唆されたものの、投与期間別での解析では本剤の投与期間が 3 カ月未満のみ有意差が認められたのみであり、より長い投与期間では有意差が認められなかった。なお、研究報告 No.1 以降、国内において本剤との因果関係を示唆する心不全発現患者は報告されていないことから、新たな対応は不要と判断した。本研究報告後、再審査申請時点までに 1 件の報告があったものの、報告者及び企業ともに本剤との因果関係なしと判断した患者であった。

研究報告 No.4（平成 24 年 9 月報告）について、プラセボと比較して本薬で心不全の発現頻度が高い傾向が認められたものの、統計学的に有意な結果ではないこと及び本薬使用によるものか他の要因によるものか決論付けられていないことから、本薬投与により、心不全の発症リスクが増加することを積極的に示唆する結果ではなく、本薬のリスクベネフィット評価の変更を要する情報ではないと判断した。研究報告 No.1 以後も本剤との因果関係を示唆する報告は蓄積されていないことから、新たな対応は不要と判断した。本研究報告後、再審査申請時点までに 1 件の報告があったものの、報告者及び企業ともに本剤との因果関係なしと判断した患者であった。

研究報告 No.5（平成 24 年 10 月報告）について、ドパミン受容体作動薬の副作用の発現傾向に

新たな知見を与えるものに該当することから、研究報告要と判断したが、本研究報告時点で本剤及び同一成分薬剤で離脱症候群は国内での報告がなく、CCDS にも記載がないことから、添付文書改訂等の対応は不要と判断した。研究報告 4 及び 5 に関連して、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。

研究報告 No.6（平成 24 年 10 月報告）について、ドパミン受容体作動薬を中断することにより離脱症候群を発現することが多く、特に ICD を有する患者において、漸減する際には注意を要すると結論付けられている。この報告は、ドパミン受容体作動薬の副作用の発現傾向に新たな知見を与える情報に該当することから、研究報告要と判断した。なお、本研究報告後、薬剤離脱症候群が 1 件報告されているものの、詳細は不明であり、複数の併用被疑薬が報告されていることから、本剤との因果関係を強く示唆するものではないと判断し、今後も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、現時点で研究報告について新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上