

承認内容の要旨

一般名： ドロキシドパ
販売名： ドプスカプセル 100、同 200
ドプス細粒 20

承認取得者名： 住友製薬株式会社

承認日： 平成 12 年 7 月 3 日

効能・効果：

起立性低血圧を伴う血液透析患者における下記症状の改善
めまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感

(効能追加)

調査報告書

平成11年10月18日

新医薬品第二調査会

調 査 品 目	一般名	ドロキシドバ
	販売名	ドプスカプセル100、同200、ドプス細粒20
製造承認事項一部変更承認を申請した会社名		住友製薬株式会社
<p>調査の概要</p> <p>本剤（L-DOPS）は、生体内に広く分布する芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）により、神経伝達物質である天然型ノルエピネフリン（NE）に直接変換されるNEの前駆物質であり、中枢や末梢においてNE補充効果を示す薬剤である。本剤はすでに①パーキンソン病（Yahr重症度ステージⅢ）におけるすくみ足、たちくらみの改善②シャイドレーガー症候群、家族性アミロイドポリニューロパチーにおける起立性低血圧、失神、たちくらみの改善を効能・効果として、1989年に承認を取得している。今回は、血液透析患者の起立性低血圧に対する効能追加のため、製造承認事項一部変更承認申請されたものである。</p> <p>規格及び試験方法並びに安定性に関する資料は、提出されていない。</p> <p>既承認効能・効果申請当時は、現行ガイドラインの施行猶予措置によりがん原性試験成績は提出されなかったが、今回、がん原性試験成績が提出された。</p> <p>マウスに80週間（30、100、300、1,000mg/kg）、ラットに104週間（10、30、100mg/kg）混餌投与した結果、がん原性は認められなかった。</p> <p>本剤の血液透析患者における起立性低血圧及びこれに付随する諸症状に対する改善効果を裏付ける目的で、今回循環動態に対する薬理作用について検討が加えられた。本剤は無麻酔無拘束ラット（50、100mg/kg、p. o.）及びペントバルビタール麻酔ウサギ（3、10mg/kg、i. v.）において昇圧作用を示し、出血性低血圧モデルラット（1、3mg/kg、i. v.）においても低下した血圧を有意に回復させた。また、起立性低血圧モデルであるレセルピン処置ウサギにおいて血圧下降を抑制し、起立時血圧下降の回復過程を改善した。脳血流量に対しては、麻酔ラット（1、3mg/kg、i. v.）において大脳皮質での脳血流量を増加させ、出血性低血圧モデルラットにおいても低下した血流量を回復させた。また、出血性低血圧モデルラットの低下した自発運動量を回復させた（3mg/kg、i. v.）。さらに、血液透析患者のモデルと考えられる全腎摘出ラットにおいて、投与1時間後から血圧上昇作用が認められ、この作用は投与24時間目においても持続していた（50mg/kg、p. o.）。一方、偽手術群においては8時間以降の作用は認められなかった。</p> <p>作用機序としては、今回、本剤（3mg/kg、i. v.）のペントバルビタール麻酔ウサギにおけ</p>		

る昇圧作用、レセルピン処置ウサギにおける起立性低血圧改善作用及び麻酔ラットにおける脳血流増加作用がカルビドパ (3mg/kg, i. v. あるいは20mg/kg, i. p) により抑制されることが示され、本剤の作用がいずれも本剤から変換されたNEにより発現していることが示唆された。また、本剤の昇圧作用及び起立性低血圧改善作用は、塩酸プラゾシン (1mg/kg, i. v.) あるいはフェントラミン (10mg/kg, i. v.) により抑制され、塩酸プロプラノロール (3mg/kg, i. v.) では抑制されなかったことから、NEが主に α_1 受容体に作用することによりもたらされると考えられた。さらに脳血流増加作用は塩酸プラゾシン及び塩酸プロプラノロールの前処置により抑制されたことから、 α_1 及び β 受容体の両者の活性化を介した反応であるとの推察がなされている。

さらに、臨床で併用される可能性が考えられるメチル硫酸アメジニウム及びエポエチンベータとの薬物相互作用の検討がなされ、メチル硫酸アメジニウム (1mg/kg, i. v.) は本剤の昇圧作用を相加的に増強したことから、使用上の注意の相互作用の項に記載がなされ注意喚起されることとなった。一方、エポエチンベータ (5,400IU/kg, i. v.) は本剤の昇圧作用に影響を与えなかった。

調査会では、生体内でのNEへの変換部位について説明を求めたところ、放射能標識体及びAADCが幅広い組織に分布することから、本剤は腎臓、肝臓、血清、神経系などの幅広い組織においてNEに変換されるとの回答がなされ、これを了承した。また、変換速度はヒトにおいて検討されていないが動物実験からL-DOPAに比べ緩徐であり、変換率は9.6~13%と推察されるとの回答がなされた。

薬理試験成績は全て平均動脈血圧で示されていることから、収縮期血圧に関する成績の提出を求めたところ、本剤の血圧上昇作用は収縮期血圧、拡張期血圧あるいは平均血圧のいずれにおいても同様の変化を示すことが説明され、これを了承した。また、臨床投与経路である経口投与による試験が2試験しか行われていない点については、手技上の問題から検討が困難であり、静脈内投与での推定血清中濃度は経口投与時と類似していることから静脈内投与試験の成績は経口投与時の有効性を裏付けるとの回答がなされている。経口投与で用量依存性が明確でない点については、既承認時の試験において用量依存性が認められていること、設定用量数が少なかったがいずれの測定時点においても高用量投与群の血圧値は低用量群に比べ高いこと、高用量投与群における薬理作用のAUCが低用量群に比べ大きいこと、との説明がなされている。

PK/PDの観点からNE濃度推移について成績を示すよう求めたところ、全腎摘出ラットにおいて血清中NE濃度推移と作用持続とが比較的良好一致し、脳内濃度に関しても既承認時のNE枯渇マウスを用いた検討において反復投与により有意に上昇したとの説明がなされた。また、この全腎摘出ラットにおいて24時間後に昇圧作用が持続している点については、受容体への結合性は不明であるが、全腎摘出による血清中濃度の持続と体内からのNE消失の遅延によるものと考えられ、血液透析患者におけるNE濃度の推移とも類似したとの回答がなされ、これを了承した。

本剤の吸収、分布、代謝、排泄について、新たに全腎摘出ラット、5/6部分腎摘出ラット及び血液透析患者において検討された。

全腎摘出ラットに¹⁴C-L-DOPSを10mg/kgで単回経口投与すると、血清中¹⁴C濃度は投与後24時間まで経時的に増加するのに対し、血清中未変化体濃度は2時間で最高値に達し、正常動物の約2倍の値となり、以後二相性の消失を示した。組織中¹⁴C濃度は脾臓のみが血清値を上回り、正常動物と類似した組織分布を示した。

5/6部分腎摘出ラットに¹⁴C-L-DOPSを10mg/kgで単回経口投与すると、擬手術ラットと比べて、血清中¹⁴C濃度の最高値は1.6倍、消失半減期は1.2倍、AUCは4.0倍となった。また、血清中未変化体及び主要代謝物3-OM-DOPS濃度は、正常ラットにおける値よりやや高かった。5/6部分腎摘出ラットに¹⁴C-L-DOPSを1日1回7日間反復投与後の血清中¹⁴C濃度推移は単回投与後とほぼ同じであり、反復投与による影響は認められず、血清中未変化体及び3-OM-DOPS濃度は、単回投与後とほぼ同じレベルであった。5/6部分腎摘出ラットに¹⁴C-L-DOPSを単回投与後72時間までに、¹⁴C投与量の68.7%が尿中に、17.9%が糞中に排泄され、尿糞中¹⁴C排泄率は、擬手術ラットとほぼ同じであった。

血液透析患者に本剤300mgを透析開始1時間前に単回投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後6時間で最高値に達し、健常人と比較すると最高値は上昇することなく、最高値への到達時間が延長した。未変化体の血漿からの消失半減期は3.3~3.6時間と健常人に比し延長した。また、血漿中の3-OM-DOPS濃度は投与後12時間で最高値となり、健常人の約6倍の高値を示した。この時、血漿中NE濃度は、投与後3時間以降、投与前値に対して有意に高値を示し、投与後24時間までほぼ一定の濃度で推移したが、以後低下した。血液透析患者に本剤を反復投与したとき、血漿中の未変化体、3-OM-DOPS及びNE濃度に蓄積性は認められなかった。血液回路の動静脈側濃度差から求めた本剤の透析性はクレアチニンと同程度であった。

調査会では、血液透析患者における本剤のバイオアベイラビリティ (F) につき説明を求めた。静注用製剤がないためヒトでのFを実測していないこと、未変化体の尿中排泄率を用い、健常人と透析患者でFに差がないとした場合のFが約40%と算出されるとの回答が提出され、動物実験においてFを検討することを条件に回答を了承した。

前期第Ⅱ相試験として、処置を要する低血圧発作を示す血液透析患者における透析中及び透析終了後の自覚症状、透析中と透析終了後立位時の血圧変動ならびに低血圧発作の補液などの処置に対する効果を評価することを目的に2試験が実施された。

前期第Ⅱ相試験 (その1) は、処置を要する低血圧発作を示す血液透析患者 (週3回透析) 34例を対象に、透析開始1時間前に本剤200mgの投与から開始、必要に応じ1週毎に400mgまで増量可として6週間投与で実施された。血圧変化の改善度や透析中及び透析終了後の自覚症状の改善度などから主治医が評価した最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は64.7% (22/34) であった。副作用は3例に4件発現したが、いずれも軽度なものであった。

前期第Ⅱ相試験 (その2) は、処置を要する低血圧発作を示す血液透析患者 (週3回透析) 57例を対象に、透析開始1時間前に本剤100mgの投与から開始、必要に応じ1週毎に600mgまで増量可として6週間投与で実施された。最終全般改善度における改善率 (中等度改善以上) は68.8% (33/48) であった。副作用は7例に発現し、うち3例が投与中止されたが、中止により症状は軽快または消失した。

これら前期第Ⅱ相試験の結果、本剤による透析中の血圧低下に対する影響は明らかでな

く、透析後の起立性低血圧及びそれに伴う自覚症状の改善に有効である可能性が示唆された。用量に関しては、累積改善率及び安全性を考慮し、400mgを上限とすることが妥当とされた。

後期第Ⅱ相試験は、起立性低血圧症状を伴う血液透析患者152例を対象に本剤400mg群、200mg群、プラセボ群の3用量による二重盲検比較試験として透析開始約30分前の4週間投与により実施された。最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤400mg群、200mg群、プラセボ群でそれぞれ60.4% (29/48)、43.5% (20/46)、12.8% (6/47)であり、本剤群はいずれもプラセボ群に対し有意に優れていた。自覚症状別改善度では、透析当日、翌日、翌々日のいずれかにおいて、自覚症状のうちの易疲労感、倦怠感・脱力感、四肢冷感、めまい・ふらつき、気分不良の改善がみられた。自覚症状全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤400mg群、200mgでそれぞれ47.9% (23/48)、43.5% (20/46)であり、いずれもプラセボ群の12.8% (6/47)に対し有意に優れていたが、本剤群間に有意差はなかった。起立時の血圧値変化に関しては、本剤群とプラセボ群で差はみられなかったが、本剤400mg群では血圧の有意な上昇が認められた。起立時血圧低下全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤400mg群で43.8% (21/48)、プラセボ群で17.0% (8/47)であり、本剤400mg群が有意に優れていたが、本剤200mg群では37.0% (17/46)であり、プラセボ群との間に差は認められなかった。副作用発現率及び概括安全度で3群間に有意差は認められなかった。本試験の結果、本剤の至適用量は400mgと判断された。

第Ⅲ相試験は、起立性低血圧症状を伴う血液透析患者107例を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験として、本剤400mgの透析開始約30分前、4週間投与により実施された。最終全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ53.3% (24/45)、14.6% (6/41)であり、本剤群がプラセボ群に対し有意に優れていた。自覚症状別改善度では、透析当日及び翌々日では有意な改善を示した項目はみられなかったものの、透析翌日の起立障害、めまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感・脱力感において有意な改善がみられた。自覚症状全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤群50.0% (23/46)、プラセボ群14.3% (6/42)であり、本剤群が有意に優れていた。起立時の血圧値変化に関しては、群間で差はみられなかったが、本剤群では観察期に比べ起立直後、5分後、10分後の平均血圧に有意な上昇が認められたのに対し、プラセボ群では有意な上昇が認められたのは10分後のみであった。また、起立後の血圧低下が10分後に最大になる遅延タイプの患者群において血圧低下を有意に抑制した。起立時血圧低下全般改善度における改善率（中等度改善以上）は、本剤群で35.6% (16/45)、プラセボ群で12.2% (5/41)であり、本剤群が有意に優れていた。副作用発現率及び概括安全度で群間に有意差は認められなかった。

なお、本剤の有効性評価に関する各改善度判定に関して、血圧実測値と血圧低下全般改善度との関係、各自覚症状の重症度変化及び症状別改善度と自覚症状全般改善度との関係、血圧低下と自覚症状の各全般改善度と最終全般改善度との関係について再解析が行われ、一定の関係が認められたことが示されている。

調査会では、本剤投与後の効果発現時期及び効果維持時間について説明を求めたところ、本剤の薬効は体内で変換されたNEにより示されるものと考えられ、血中NE濃度は投与3時間後より上昇し、その後長時間に亘りある程度の濃度が維持されることから、透析前に投与す

ることで透析終了後の効果が期待され、さらに投与後48時間以降においてもNEの上昇が維持され、改善効果を示すことが推察されることが説明され、これを了承した。

本剤による血圧への影響に関して、起立性血圧低下度が日差変動を超えるものであったかどうかについて説明を求めたところ、本剤投与前後の血圧の変動は、後期第Ⅱ相試験では日差変動を超えていたが、第Ⅲ相試験では超えなかったことが回答された。また、申請者が主張する「遅延型」患者での血圧低下の有意な抑制に関しては、「遅延型」患者の血圧低下が最大になる時点、すなわち10分後においてプラセボに対し差が見られていない。さらに、本剤の投与前後では有意差が認められたもののプラセボとの群間比較では後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ともに差は認められていない。このように、本剤の血圧に対する作用は明確でなかった。

一方、自覚症状に関しては、自覚症状全般改善度においてプラセボに対し優れており、個別の症状において「めまい・ふらつき・たちくらみ」、「倦怠感・脱力感」に対する有効性が認められている。

このような審議をふまえ、効能・効果に関しては、「血液透析患者における起立性低血圧の改善」とされていたが、本剤の効果は自覚症状の改善に対するものであることから、「血液透析患者における起立性低血圧に伴うめまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感の改善」に改めるよう求めた。

調査会では、効能・効果及び体内動態に関する指摘事項に対する回答を確認のうえ、医薬品特別部会に上程することとした。

調査会以降の経過

平成12年4月12日
医薬品医療機器審査センター

本剤については、新医薬品第二調査会において2回の審議が行われており、以下の点に対する回答を確認したうえで、医薬品特別部会に上程することとされていたものである。

- ③ 効能・効果を「血液透析患者における起立性低血圧に伴うめまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感の改善」に改めること。
- ④ 治療後の血圧低下の減少度は個体内変動を超えるものではないことを使用上の注意に記載すること。
- ⑤ 本剤未変化体の体内動態の線形性について説明すること。
- ⑥ 経口投与時のバイオアベイラビリティを求め、初回通過効果の寄与について考察すること。

効能・効果及び使用上の注意については、調査会の指示通りに変更された。

体内動態の線形性に関して、ラットに2、10、50mg/kg単回経口投与及び1、5mg/kg単回静脈内投与した成績が提出された。その結果、申請者は、 C_{max} (C_0) 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ投与量に比例して上昇し、今回検討した投与量範囲では線形性を示すと回答した。また、ラットに2、10、50mg/kg単回経口投与時のバイオアベイラビリティは65～73%、初回通過効果は14～22%であった。

また、「本剤による血圧低下抑制効果は明確でないので、作用機序について引き続き検討すること。」との調査会からの指導事項に対しては、今後も検討を続けることが回答された。

調査会以降の経過(2)

平成12年5月10日

医薬品医療機器審査センター

効能・効果及び用法・用量に関して、より適切な記載とするよう検討を求めたところ、以下のように改められた。

[効能・効果]

起立性低血圧を伴う血液透析患者における下記症状の改善

めまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感

[用法・用量]

通常成人に対し、ドロキシドパとして1回量200～400mgを透析開始30分から1時間前に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。1回量は400mgを超えないこととする。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)の第1の2(1)イ(ア)に該当する医薬品(平成12年7月3日承認)]

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
<p>ドブスカブセル100 ドブスカブセル200 ドブス細粒20</p>	<p>住友製薬(株)</p>	<p>1) アゼル中、ドブキッドパを100mg又は200mg含有するアゼル剤 1g中、ドブキッドパを200mg含有する細粒剤 新効能医薬品 (「起立性低血圧を伴う血液透析患者における下記症状の改善 めまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感」の効能・効果及びその用法・用量の追加；従来は「下記疾患におけるすくみ足、たちくらみの改善 パーキンソン病 (Vahr重症度ステージⅢ)、下記疾患における起立性低血圧、失神、たちくらみの改善 シヤイドレジャー症候群、家族性アミロイドポリニユローパチー」である。) (抗パーキンソン剤：116)</p>	<p>4年</p> <p>規制区分 指定医薬品 要指示医薬品</p>	<p>再審査の対象は「起立性低血圧を伴う血液透析患者における下記症状の改善 めまい・ふらつき・たちくらみ、倦怠感、脱力感」の効能・効果及びその用法・用量である。</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。