

審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 塩酸ロピニロール¹⁾
レキップ錠 0.25mg²⁾、同 1mg³⁾、同 2mg⁴⁾
[一 般 名] 塩酸ロピニロール
[申 請 者] スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社^{1) 2) 3)}
(現、グラクソ・スミスクライン株式会社)
グラクソ・スミスクライン株式会社⁴⁾
[申請年月日] 平成 8 年 6 月 28 日^{1) 2) 3)}
平成 16 年 6 月 29 日⁴⁾

[審 議 結 果]

平成 18 年 7 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

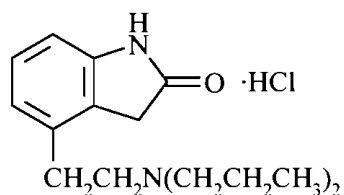
平成 18 年 7 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① 塩酸ロピニロール、② レキップ錠 0.25mg、③ 同 1mg、④ 同 2mg
[一 般 名] 塩酸ロピニロール
[申 請 者] ①、②、③ スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）、④ グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] ①、②、③ 平成 8 年 6 月 28 日（医薬品輸入承認申請）、
④ 平成 16 年 6 月 29 日（医薬品輸入承認申請）
[剤型・含量] 錠剤：1 錠中、ロピニロールとして 0.25mg、1mg 又は 2mg 含有
[申請区分] 医療用医薬品 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₁₆H₂₄N₂O·HCl

分子量：296.84

化学名：（日本名）4-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]-2-インドリノン 一塩酸塩

（英 名）4-[2-(dipropylamino)ethyl]-2-indolinone monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 7 月 12 日

- [販 売 名] ① 塩酸ロピニロール、② レキップ錠 0.25mg、③ 同 1mg、④ 同 2mg
[一 般 名] 塩酸ロピニロール
[申 請 者] ①、②、③ スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）、④ グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] ①、②、③ 平成 8 年 6 月 28 日（医薬品輸入承認申請）、
④ 平成 16 年 6 月 29 日（医薬品輸入承認申請）

[審 査 結 果]

申請時に提出された国内第Ⅲ相試験（080 試験、1 日 2 回投与、最高用量 1 日 10mg）において、有効性の主要評価項目とした全般改善度について、L-dopa 製剤非併用患者では、対照薬（メシル酸ブロモクリプチン）に対する本薬の非劣性が示されたが、L-dopa 製剤併用患者では示されなかった。申請後、本薬の用法を海外と同様の 1 日 3 回投与とし、L-dopa 製剤併用患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（180 試験、最高用量 1 日 15mg）が追加実施され、有効性の主要評価項目とした Unified Parkinson's Disease Rating Scale（以下、UPDRS）partⅢの合計点減少度について、本薬による有意な減少が認められた。また、L-dopa 製剤非併用患者を対象として追加実施された非盲検非対照試験（182 試験、1 日 3 回投与）でも UPDRS partⅢの合計点の減少が認められた。本薬の安全性に関しては、国内臨床試験において認められた副作用の種類及びその発現率は類薬や海外における本薬の臨床試験成績とほぼ同様であり、承認の可否に影響を及ぼすような重大な懸念は認められないと判断した。

本薬は既に海外では広く使用されているが、国内における本薬 1 日 3 回投与の長期投与試験成績はなく、1 日 10mg を超える使用経験も少ない。このため、市販後早期に適切な臨床試験及び調査により、1 日 3 回の長期投与及び 1 日 10mg を超える高用量投与時の情報を収集する必要があるが、追加実施された臨床試験の成績等により本薬のパーキンソン病に対する有効性及び安全性は示されており、本薬はパーキンソン病治療の選択肢の一つになり得ると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構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考え、医薬品第一部会で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、成人にはロピニロールとして 1 回 0.25mg、1 日 3 回（1 日量 0.75mg）から始め、1 週毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、4 週目に 1 日量を 3mg とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、1 日量として 1.5mg ずつ 1 週間以上の間隔で増量し、維持量（標準 1 日量 3～9mg）を定める。いずれの投与量の場合も 1 日 3 回に分け、経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1 日量 15mg を超えないこととする。

審査報告（１）

平成 18 年 5 月 9 日

I. 申請品目

- 〔販 売 名〕 ① 塩酸ロピニロール、② レキップ錠 0.25mg、③ 同 1mg、④ 同 2mg
- 〔一 般 名〕 塩酸ロピニロール
- 〔申 請 者〕 ①、②、③ スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）、④ グラクソ・スミスクライン株式会社
- 〔申請年月日〕 ①、②、③ 平成 8 年 6 月 28 日（医薬品輸入承認申請）、
④ 平成 16 年 6 月 29 日（医薬品輸入承認申請）
- 〔剤型・含量〕 錠剤：1 錠中、ロピニロールとして 0.25mg、1mg 又は 2mg 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、成人にはロピニロールとして下記の用量を 1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与する。

時 期	1 回量	1 日量
投与開始～3 日目	0.25mg	0.5mg
投与開始 4 日目～7 日目	0.5mg	1mg
投与開始 8 日目～14 日目	1mg	2mg

以後、必要に応じて 1 週間毎にロピニロールとして 1 回 0.5mg～1mg（1 日量 1mg～2mg）ずつ漸増し、維持量として 1 日 2mg～8mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1 日 10mg を超えないこととする。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見・開発の経緯及び海外における使用状況等に関する資料

塩酸ロピニロール（以下、本薬）は、スミスクライン・ビーチャム社（現、グラクソ・スミスクライン社、英国）で開発された麦角アルカロイドの化学構造を有さないドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体サブタイプの D₂ 受容体系に選択性を示す。本薬はパーキンソン病の適応で平成 8 年 7 月に英国において承認され、その後フランス、ドイツ、米国等 68 の国及び地域で承認されている（平成 18 年 1 月現在）。

本邦では、平成 16 年から臨床試験が開始され、平成 8 年に本薬（原薬）、0.25mg 錠及び 1mg 錠の承認申請がなされたが、平成 11 年 6 月に旧中央薬事審議会新医薬品第二調査会（以下、新医薬

品第二調査会)より「本薬の有効性及び臨床上の有用性を証明するためには、適切な計画による臨床試験を再度実施する必要がある」との見解が示されたことを受け、追加臨床試験が2試験実施された。また、臨床試験の結果に基づく申請用法・用量(案)の変更に伴い、平成16年6月に2mg錠が追加申請された。

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

1. 提出された資料の概略

本薬は、分子式 $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ 、分子量 296.84 の化合物で、分子量及び元素構成は、元素分析及び質量スペクトルにより確認され、詳細な化学構造は、 1H -核磁気共鳴スペクトル、 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル及び単結晶X線回折の解析結果により確定された。原薬の合成法は、開発途中に当初の合成法(以下、従来法)より[]、[]な現行法に変更された。原薬及び製剤の規格設定、並びに前期第Ⅱ相試験以降の臨床試験には現行法により合成された原薬が、原薬及び製剤の安定性試験にはそれぞれ従来法及び現行法により合成された原薬が用いられた。

(1) 原薬

規格及び試験方法として、性状(外観、溶解性及び融点)、確認試験(紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び塩化物)、純度試験(重金属及び類縁物質)、水分、強熱残分、及び定量(電位差滴定法による)が設定された。

(2) 製剤

製剤は、1錠中にロピニロールとして0.25、1及び2mgをそれぞれ含有するフィルムコート錠であり、2mg錠の形状は0.25及び1mg錠と異なり(0.25及び1mg錠：円形、2mg錠：五角形)、また、剤皮中の着色剤は各製剤でそれぞれ異なる処方である。

規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(紫外吸収スペクトル及び塩化物)、含量均一性試験、溶出試験、純度試験(類縁物質)及び定量(高速液体クロマトグラフィ(HPLC)による)が設定された。

2. 機構における審査の概略

機構は、0.25及び1mg錠のロット分析において、類縁物質Ⅱの量が原薬より製剤で増加している理由、及び製剤中に含まれる類縁物質の中で類縁物質Ⅱが最も多いにもかかわらず、個別規格値を設定していない理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。類縁物質Ⅱは[]の合成法由来の副生成物であり、[]の分解生成物ではない。ロット分析に用いた[]とその[]の製造に用いた[]で類縁物質Ⅱの量に差は認められなかった。したがって、[]及び[]のロット分析における類縁物質Ⅱの混在量の差は、[]の製造で増加したものではなく、[]の製造に使用した[]に由来するものである。また、類縁物質Ⅱの混在量は、原薬の規格([]%以下)で管理されていること、及び本剤の安定性試験の結果、類縁物質Ⅱの経時的な増加は認められず、本剤中の類縁物質Ⅱの混在量はその他の類縁物質の規格([]%以下)で管理可能と判断し、個別規格値を設定しなかった。

機構は、溶出試験において、試験条件がパドル法又は試験液が水の場合に、本薬の溶出が遅延した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。pH 4.0の試験液(0.01mol/Lクエン酸緩衝液)を用い、毎分

50 回転のパドル法及び回転バスケット法で実施した溶出試験において、回転バスケット法ではバスケット内で崩壊した錠剤の粒子がバスケットの網目より拡散して少量ずつフラスコ下部に広範囲に沈降したのに対し、パドル法では崩壊した錠剤の粒子がフラスコ中心下部に堆積していた。パドル法でのフラスコ内の堆積物を測定すると、高濃度の本薬が含有されていた。したがって、パドル法で本薬の溶出が遅延した理由は、崩壊した錠剤の粒子のフラスコ内での拡散性が良くなかったためであると考えられた。また、プラセボ錠 1 錠及び本薬約 0.25mg を試験液（水、崩壊試験第 1 液（pH 1.2）及び第 2 液（pH 6.8）、並びに 0.01mol/L クエン酸緩衝液（pH 4.0））に添加し、回収率を求めた結果、水では約 ■%、水以外の試験液ではほぼ ■%であった。各処方成分を添加した水溶液において本薬の添加回収率を求めたところ、■%、■%及び両化合物の混合水溶液において、本薬の回収率が若干低かったことから、水を試験液とした場合、パドル法及び回転バスケット法にかかわらず、賦形剤の影響を受けて溶出が遅くなると考えられた。

機構は、原薬及び製剤の類縁物質の規格値及び製剤における溶出試験の規格値について再検討するよう求め、申請者は適切に対応した。

機構は、以上の申請者の回答を妥当であると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

1. 提出された資料の概略

(1) 原薬

原薬の安定性試験は、従来法により合成された原薬を用いて従前のガイドライン（昭和 55 年 3 月 31 日、薬発第 406 号）に従って実施され、原薬の合成法が変更される以前に終了した。従来法により合成された原薬の不純物含量は、現行法により合成された原薬に比べ、若干高い値を示したが、測定された類縁物質は同一であり、いずれも現行法により合成された原薬で設定された規格値の範囲内であった。その他の規格試験項目においても、従来法により合成された原薬と現行法により合成された原薬の実測値は同様であったことから、申請者は、原薬の安定性は、従来法により合成された原薬を用いた安定性試験により評価可能と判断した。

長期保存試験では、原薬を室温で 36 ヶ月間褐色ガラス瓶中に密封して保存し、0、6、12、18、24、30 及び 36 ヶ月目に測定した結果、性状、融点（分解点）、溶状、赤外吸収スペクトル、類縁物質（HPLC 法及び薄層クロマトグラフ法による）及び定量のいずれの試験項目においても変化は認められなかった。

苛酷試験として、温度に対する苛酷試験（褐色ガラス瓶（密栓）、40℃で 6 ヶ月間又は 50℃で 3 ヶ月間保存）、湿度に対する苛酷試験（褐色ガラス瓶（開栓）、30℃/91%RH で 6 ヶ月間保存）及び光に対する苛酷試験（ガラス製シャーレ、白色蛍光灯下で 3 ヶ月間保存（総照度 72 万 Lux・hr）又は陽光ランプ下で 9 日間保存（総照度 583.2 万 Lux・hr））が実施された。試験項目は長期保存試験と同様とし、温度に対する苛酷試験では 40℃で 0、1、4 及び 6 ヶ月目、50℃で 0、1 及び 3 ヶ月目、湿度に対する苛酷試験では 0、1、3 及び 6 ヶ月目、光に対する苛酷試験では白色蛍光灯下で 0、1 及び 3 ヶ月目、陽光ランプ下で 0、3、6 及び 9 日目に測定した。温度に対する苛酷試験では各試験項目に変化は認められず、湿度に対する苛酷試験では溶状における透過率の低下（■～■%）が、光に対する苛酷試験では類縁物質Ⅳの減少が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

以上のとおり、原薬は室温で36ヵ月間安定であった。

(2) 製剤

予備試験として、

、
°C %RH
、
ことから、0.25mg錠について長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が、1mg錠については加速試験が実施された。また、2mg錠については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された。これらの安定性試験は、「安定性試験実施方法のガイドライン」（平成3年2月15日、薬審第43号）に準拠して実施された。

0.25mg錠の長期保存試験は、25°Cで36ヵ月間ピロー包装中に保存し、各試験項目（性状、水分、硬度、崩壊試験、溶出試験、類縁物質及び定量）を0、3、6、9、12、18、24、30及び36ヵ月目（水分のみ0、6、12、24及び36ヵ月目）に測定した結果、類縁物質がわずかに増加（類縁物質Ⅳ：約～%、類縁物質Ⅶ：約%、その他の類縁物質の総量：約～%）していたが、その他の試験項目ではほとんど変化は認められなかった。

0.25及び1mg錠の加速試験では、40°C/75%RHで6ヵ月間ピロー包装中に保存し、長期保存試験と同様の試験項目を0、1、3及び6ヵ月目に測定した結果、0.25mg錠では若干の含量の低下（約%）及び類縁物質の増加（類縁物質Ⅲ：約%、類縁物質Ⅳ：約～%、類縁物質Ⅶ：約%、相対保持時間（以下、RRT）の未知物質：約%、その他の類縁物質の総量：約～%）が、1mg錠では若干の類縁物質の増加（類縁物質Ⅳ：約%、その他の類縁物質の総量：約%）が認められた。0.25mg錠の2ロットで、類縁物質Ⅳの含量が輸入先の規格値（%以下）から逸脱していたが、輸入先で実施したPTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン・アルミニウム箔）包装品を用いて中間的な加速条件（30°C/60%RH）で12ヵ月間保存した時の類縁物質Ⅳの増加は約%程度であり、また長期保存試験（36ヵ月保存品）においても%以下であった。

0.25mg錠の苛酷試験として、温度に対する苛酷試験（無包装、60°Cで3ヵ月間保存）、湿度に対する苛酷試験（無包装及びピロー包装、25°C/90%RHで3ヵ月間保存）及び光に対する苛酷試験（無包装、白色蛍光灯下で50日間保存（総照度120万Lux・hr））が実施された。温度及び光に対する苛酷試験では長期保存試験と同様の試験項目（水分を除く）がそれぞれ0、13、25及び50日目並びに1、2及び3ヵ月目に、湿度に対する苛酷試験では長期保存試験と同様の試験項目が0、1、2及び3ヵ月目に測定された。温度に対する苛酷試験では、含量の低下（約%）、類縁物質の増加（類縁物質Ⅰ：約%、類縁物質Ⅲ：約%、類縁物質Ⅶ：約%、その他の類縁物質の総量：約%）及び溶出率の低下（約%）が認められた。湿度に対する苛酷試験では、無包装品で、水分の増加（約%）、硬度の低下（約～kp）、含量の低下（約%）及び類縁物質の増加（類縁物質Ⅰ：約%、類縁物質Ⅲ：約%、RRTの未知物質：約%、その他の類縁物質の総量：約%）が認められ、ピロー包装品では、その他の類縁物質の総量の若干の増加（約%）が認められた。光に対する苛酷試験では、若干の含量の低下（約%）及び類縁物質増加（類縁物質Ⅲ：約%、その他の類縁物質の総量：約%）が認められた。

以上より、0.25及び1mg錠は室温保存で長期間安定であると考えられた。

2mg錠の長期保存試験は、25°C/60%RHで24ヵ月間PTP包装中に保存し、性状、溶出試験、類縁物質及び定量については、0、3、6、9、12、18及び24ヵ月目に、硬度、崩壊試験及び水分については、0、12及び18ヵ月目に測定した結果、含量の低下（～%）及び類縁物質の増加（類

緑物質Ⅰ：約■～■%、類緑物質Ⅲ：約■～■%、類緑物質Ⅳ：約■%、その他個々の類緑物質の最大値：約■～■%、その他の類緑物質の総量：約■～■%) が認められたが、その他の試験項目ではほとんど変化は認められなかった。

2mg 錠の加速試験では、40℃/75%RH で 6 ヶ月間 PTP 包装中に保存し、性状、溶出試験、類緑物質、定量については 0、1、3 及び 6 ヶ月目に、水分、硬度、崩壊試験については試験開始時及び終了時（1 ロットのみ 1 及び 3 ヶ月目も測定）に測定した結果、含量の低下（■～■%）及び類緑物質の増加（類緑物質Ⅰ：約■～■%、類緑物質Ⅲ：約■～■%、類緑物質Ⅳ：約■～■%、RRT■の未知物質：■～■%、その他個々の類緑物質の最大値：約■～■%、その他の類緑物質の総量：約■～■%）が認められ、規格値から逸脱していた。また、中間的な条件（30℃/60%RH）下、12 ヶ月間 PTP 包装中に保存し、性状、溶出試験、類緑物質及び定量については 0、3、6 及び 12 ヶ月目に、水分、硬度及び崩壊試験は試験開始時及び終了時に測定した結果、含量の低下（■～■%）及び類緑物質の増加（類緑物質Ⅰ：約■～■%、類緑物質Ⅲ：約■%、類緑物質Ⅳ：約■～■%、その他個々の類緑物質の最大値：約■%、その他の類緑物質の総量：約■%）が認められた。

2mg 錠の苛酷試験として、温度に対する苛酷試験（無包装、60℃で 3 ヶ月間保存）、湿度に対する苛酷試験（無包装、25℃/90%RH で 3 ヶ月間保存）及び光に対する苛酷試験（曝光及び遮光、白色蛍光ランプで総照度 120 万 Lux・hr 及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m²）が実施された。温度及び湿度に対する苛酷試験では 0、1、2 及び 3 ヶ月目に、光に対する苛酷試験では試験開始時及び終了時に長期保存試験と同様の試験項目が測定された。温度に対する苛酷試験では、硬度の低下（約■kp）、含量の低下（約■%）及び類緑物質の増加（類緑物質Ⅰ：約■%、類緑物質Ⅲ：約■%、類緑物質Ⅳ：約■%、類緑物質Ⅶ：約■%、その他個々の類緑物質の最大値：約■%、その他の類緑物質の総量：約■%）が認められた。湿度に対する苛酷試験では、水分の増加（約■%）、硬度の低下（約■kp）、含量の低下（約■%）及び類緑物質の増加（類緑物質Ⅰ：約■%、その他の類緑物質の総量：約■%）が認められた。光に対する苛酷試験において、曝光条件下では類緑物質の増加（その他個々の類緑物質の最大値：約■%、その他の類緑物質の総量：約■%）が認められ、遮光条件下では、全ての項目で変化が認められなかった。

2mg 錠の長期保存試験及び加速試験のいずれにおいても水分の増加が認められたが、2mg 錠の市販品の包装は 0.2 及び 1mg 錠と同様にピロー包装とする予定であり、0.25 及び 1mg 錠では水分の増加が認められなかったことから、申請者は、PTP 包装の長期保存試験及び加速試験で認められた 2mg 錠の水分増加については実際には問題とならないと主張している。

以上より、2mg 錠の有効期間は 2 年間とされた。

2. 機構における審査の概略

機構は、原薬の安定性試験成績は従来法により合成された原薬を用いた成績であることから、現行法により合成された原薬の安定性について申請者の見解を求めた。

申請者は、現行法により合成された原薬の長期保存試験成績を示した上で、以下のように回答した。従来法により合成された原薬と比較した結果、現行法により合成された原薬は類緑物質Ⅰにわずかな増加傾向を認めるが、規格内であり、現行法により合成された原薬の安定性は従来法により合成された原薬と同等である。

機構は、製剤の長期保存試験及び加速試験において、類緑物質Ⅲ、Ⅳ及びⅦ並びにその他の類

縁物質量が経時的に増加する原因を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。類縁物質Ⅲ、Ⅳ及びⅦの生成原理は、 、 によるものであり、 及び の影響を受ける。原薬では、 は %以下であるが、製剤では添加物及び製造工程（フィルムコーティング）に起因する を約 ～ %含んでいる。この 及び の影響により、製剤では類縁物質Ⅲ、Ⅳ及びⅦが経時的に増加すると考えられる。

機構は、2mg 錠の加速試験において、含量、溶出率及び類縁物質量が規格値からはずれたロットがある原因及び加速試験成績で2mg 錠が最も不安定と考えられる原因について説明を求めた。

申請者は、市販予定であるピロー包装の2mg 錠の長期保存試験成績を示した上で、以下のように回答した。申請資料における2mg 錠の加速試験（PTP 包装）では、 ヵ月で が ～ %増加したのに対し、0.25 及び1mg 錠の加速試験（ピロー包装）では の増加は認められなかったことから、 の増加により2mg 錠の安定性が劣ったと考えられる。しかし、2mg 錠の中間的保存条件（30℃/60%RH、12 ヶ月間、PTP 包装）の試験成績ではいずれの項目も規格内であった。さらに、社内担保として実施した市販予定のピロー包装での2mg 錠の長期保存試験成績は、いずれの項目も規格内であり、PTP 包装で実施した長期保存試験成績と比較するとピロー包装の方が の増加量が少なかった。したがって、市販予定のピロー包装の2mg 錠は安定であると考えられた。なお、0.25 及び1mg 錠の申請時には、パイロットスケールで製造された製剤の安定性試験成績に基づいて有効期間は設定されていなかったが、同一処方では形状が異なる海外向け製剤（1mg 錠はコーティング成分の配合比も異なる）では、防湿性の高いポリ塩化ビニル/三フッ化エチレン製PTP 包装を採用し、有効期間は3年よりも短い期間（2年）を設定している。以上を踏まえて、0.25 及び1mg 錠については、実生産スケールで製造した製剤の長期保存試験（現時点では開始していない）の成績が得られるまでは、暫定的に有効期間を2年間とすることが妥当と判断した。

機構は、以上の申請者の回答を妥当であると判断した。

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

1. 提出された資料の概要

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験はラット及びカニクイザルを用いて実施された。ラットでは強制経口投与あるいは静脈内投与し、概略の致死量は強制経口投与の雄で263～351mg/kg、雌で439～526mg/kg、静脈内投与の雄で53～61mg/kg、雌で61～75mg/kgであり、いずれの投与経路においても、明らかな性差は認められなかった。カニクイザルでは、強制経口投与し、雌雄とも702mg/kgで死亡例（雄：2/2例、雌：1/2例）が認められ、概略の致死量は雌雄とも526～702mg/kgと判断された。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラット及びカニクイザルを用いて強制経口投与により実施された。

ラットでは30日間投与試験（10、50及び250mg/kg/日）、6ヵ月間投与試験（2、10、50及び250mg/kg/日、ただし、250mg/kg/日群は投与5日目に250→200mg/kg/日、投与57日目に200→125mg/kg/日に減量）及び1年間投与試験（5、50及び100mg/kg/日）が実施された。いずれの試験においても、50mg/kg/日以上投与群で中枢神経系由来の異常行動が観察された。また、卵巣黄体数の高値は、

30 日間投与試験の全本薬投与群で、血中プロラクチン濃度の低値は、6 ヶ月間投与試験の全本薬投与群及び 1 年間投与試験の 50mg/kg/日以上群でみられた。病理組織学的検査では、精巣、卵巣、副腎、脳下垂体又は子宮に様々な変化が観察され、30 日間投与試験で卵巣黄体数の増加が 10mg/kg/日以上群で、6 ヶ月間投与試験では脳下垂体大型色素嫌性細胞増加及び空胞化が 10mg/kg/日以上群（雄）で、子宮内膜炎・子宮膿腫が 50mg/kg/日群以上で観察された。さらに、1 年間投与試験において、5mg/kg/日以上群で精巣間細胞過形成、黄体嚢、黄体の非定型・好酸性化、黄体数増加、子宮内膜過形成等の種々の変化が認められた。これらの生殖器系及び内分泌器系への影響は、ドパミン D₂ 受容体系作動薬で一般的に知られているプロラクチン分泌抑制作用に起因した変化と考えられたが、主薬効と関連のない薬理作用による変化であることから、本薬に起因する毒性とした。一方、肝小葉中心性細胞肥大を伴った肝臓重量の増加が、50mg/kg/日以上（30 日間投与試験）及び 250mg/kg/日（6 ヶ月間投与試験）でみられたが、本所見は本薬による肝臓での酵素誘導に起因して発現したものと考えられ、毒性学的意義はないものと判断された。以上より、無毒性量は、30 日間投与試験では雄 10mg/kg/日、雌 10mg/kg/日未満、6 ヶ月間投与試験では 2mg/kg/日、1 年間投与試験では 5mg/kg/日未満と判断された。

カニクイザルでは 30 日間投与試験（1.5、5 及び 15 mg/kg/日）、34 週間投与試験（1.5、5 及び 30 mg/kg/日、なお、30mg/kg/日群は 8 週間 15 mg/kg/日を投与した後、9 週目より 2 日間、4 例中 2 例は 60 mg/kg/日に、残り 2 例は 30mg/kg/日に増量し、9 週目第 3 日目から 4 例とも 30 mg/kg/日で投与）及び 1 年間投与試験（1.5、5 及び 15mg/kg/日）が実施された。30 日間投与試験では、15mg/kg/日群で自傷行為が観察され、中枢神経系興奮に由来する行動変化と考えられた。34 週間投与試験においても、30mg/kg/日群で自傷行為等の同様の所見が観察され、また、5mg/kg/日以上群で本薬の薬理作用に起因すると考えられる副腎重量の高値が認められた。1 年間投与試験では、15mg/kg/日群で明らかな常同行動（過剰身づくろい反応等）が観察された。なお、34 週間投与試験では甲状腺重量の低値が、1 年間投与試験では精巣・精巣上体重量の高値が認められたが、病理組織学的変化は観察されず、1 年間投与試験で認められた卵巣重量の高値は自然発症による卵巣・傍卵巣嚢胞に起因するものであると考えられたことから、これらの所見は毒性学的に意義のないものと判断された。以上より、無毒性量は、30 日間投与試験及び 1 年間投与試験で 5mg/kg/日、34 週間投与試験で 1.5mg/kg/日と判断された。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、5,000µg/mL で処理した非代謝活性化群でギャップを含めない構造異常細胞の出現頻度が増加したが、再現性は認められず、本薬の変異原性を示唆するものとは判断されなかった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験ではいずれも陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

4) がん原性試験

がん原性試験では、マウスには本薬 5、15 及び 50mg/kg/日が、ラットには本薬 1.5、15 及び 50mg/kg/日がそれぞれ約 2 年間経口投与された。マウスでは子宮の良性内膜間質ポリープのみが認められたが、ラットでは精巣の間細胞（Leydig 細胞）の過形成及び間細胞腫が認め

られた。なお、雄性ラットのみでみられた良性皮膚線維腫発現頻度の高値は、背景データの範囲内であり、組織学的に自然発生性と同様な所見であることから偶発的なものと判断された。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、受胎能、胚・胎児発生、出生前・出生後発生及び母体機能に関する試験、流産誘発性の検討並びに L-dopa 併用投与による胚・胎児発生試験がラット又はウサギを用いて実施された。

雄性ラットを用いた受胎能試験では、本薬 1.5、15 及び 125mg/kg/日を経口投与した結果、15mg/kg/日以上で中枢神経系に由来する行動変化が観察されたが、雄性ラットの生殖能及び次世代には 125mg/kg/日でも影響は認められなかった。以上の結果から、本試験における雄親動物の一般毒性学的無毒性量は 1.5mg/kg/日、雄親動物の生殖能及び次世代に関する無毒性量は、いずれも 125mg/kg/日と判断された。

投与期間を 4 期間（交配確認前、妊娠初期、妊娠中・後期及び分娩直前～授乳期）に分け、雌性ラットに、血中プロラクチン濃度に由来した影響の見られる時期である妊娠初期は全群 5mg/kg/日、分娩直前～授乳期は 5、10 及び 20mg/kg/日、それ以外の時期については 5、50 及び 100mg/kg/日を経口投与した。50/5/50/10mg/kg/日群（交尾確認前／妊娠初期／妊娠中・後期／分娩直前～授乳期の投与量、以下同様）及び 100/5/100/20mg/kg/日群において母動物の体重が一過性に減少し、本薬の乳汁分泌抑制作用によると考えられる出生児体重の低値並びに身体的及び行動学的発達遅延が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6～7 日には全群に 20mg/kg/日を、妊娠 8～15 日には 20～150mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した結果、20/60mg/kg/日（妊娠 6～7 日/妊娠 8～15 日の投与量、以下同様）以上で母動物の体重増加抑制がみられた。また、20/120mg/kg/日以上で着床後死亡率の高値及び胎児体重の低値がみられ、20/150mg/kg/日群では短指及び欠指等の指の奇形が認められた。以上より、親動物の一般毒性学的無毒性量は 20/20mg/kg/日、雌親動物の生殖能及び次世代に関する無毒性量は、いずれも 20/90mg/kg/日と判断された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期（妊娠 6～18 日の 13 日間）に本薬 1、5 及び 20mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した結果、1mg/kg/日群で自発運動の亢進、足ふみ行動及び旋回行動等の行動変化がみられ、これらの変化は軽度で散発的であったが、5mg/kg/日群以上ではより著明な変化として観察された。したがって、雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/日未満、親動物の生殖能及び次世代に関する無毒性量は、いずれも 20mg/kg/日と判断された。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体機能に関する試験では、周産期及び授乳期（妊娠 15 日～出産後 21 日）に本薬 0.1、1 及び 10mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した結果、10mg/kg/日群で親動物の出産後体重の増加、摂餌量の減少、並びに出生児（生後 10～42 日）の体重の減少が認められた。以上より、雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び次世代に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日、雌親動物の生殖能に関する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

ラットを用いた流産誘発性の検討では、本薬 5 及び 50mg/kg/日を雌ラットの妊娠 0～4 日に 1 日 1 回反復経口投与した時、50mg/kg/日で着床胚は認められず、血清プロラクチンは低値を