

は投与 0.5、2 又は 6 時間後に最高値に達し、肝臓、大動脈壁、前立腺、腎臓、膀胱壁及び消化管の放射能濃度は血液中よりも高く、その他の組織では血液中と同程度又はそれ以下であった。いずれの組織においても放射能濃度は経時的に低下し、投与 96 時間後には膀胱壁、肝臓、腎臓及び大動脈壁を除く組織ではほとんど検出されなかった。21 日間反復経口投与後の臓器内及び組織内放射能濃度は単回投与時よりも高かったが、反復投与後の放射能分布及び消失は甲状腺を除き、単回投与時とほぼ同様であった。21 日間反復経口投与 96 時間後の放射能濃度は検討された組織の中で甲状腺が最も高く、血液中放射能濃度に対する比も単回投与時に比べ高かった。有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体を経口投与した 6 時間後に、眼球に血液中の放射能濃度の約 1/2 が認められ、28 日後でも眼球及び有色皮膚から放射能が検出された。静脈内単回投与時の眼球及び有色皮膚の放射能濃度は、経口投与時よりも高かった。

妊娠ラットの妊娠 10～15 日に本薬の ^{14}C 標識体 150mg/kg/日を経口投与した時、最終投与 2 時間後の胎児中放射能は、母動物の血液中濃度と同程度であったが、最終投与 24 時間後には母動物よりも低かった。

ラット血漿における本薬及び SK&F89124 の ^{14}C 標識体の蛋白結合率は、それぞれ 27～31%及び 22～28%、ヒト血漿ではそれぞれ 35～42%及び 15～27%であり、ラット及びヒト血漿のいずれにおいても、蛋白結合に濃度依存性は認められなかった。また、サルのパール血清における本薬の ^{14}C 標識体及び SK&F89124 の ^3H 標識体の蛋白結合率は、それぞれ 21～23%及び 19～25%、ヒトのパール血清ではそれぞれ 22～23%及び 21～29%であり、サル及びヒト血清のいずれにおいても、蛋白結合に濃度依存性は認められなかった。

本薬の ^{14}C 標識体のラット及びヒト血液における血液/血漿中放射能濃度比は 0.72～1.14 及び 0.95～1.23、SK&F89124 の ^{14}C 標識体では、それぞれ 0.94～1.26 及び 1.27～1.29 であった。また、サル及びヒト血液における本薬の ^3H 標識体の血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 1.21～1.36 及び 1.20～1.28 であったことから、本薬及び SK&F89124 が特に血球に結合するとは考えられなかった。

本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を雌雄サルに 6 時間持続静脈内投与した時の脳放射能濃度は血漿中よりも高く、血漿及び脳抽出液中の本薬由来物質を逆相 HPLC 法により定量した結果、脳抽出液では本薬のピークのみが検出され、血漿中には本薬のピークはほとんど認められなかったことから、本薬は脳-血液関門を通過することが示唆された。

3) 代謝

ラット、サル及びマウスに本薬の ^{14}C 標識体を経口投与した時、ラットでは芳香環 7 位の水酸化体 (SK&F89124) のグルクロン酸抱合体が、サル及びマウスでは脱プロピル体 (SK&F104557) が主要代謝物であった。その他、サル及びマウスではカルボン酸代謝物 (SK&F97930) 及び水酸化脱プロピル体 (SK&F96990) のグルクロン酸抱合体が認められ、サルでのみカルバミルグルクロン酸抱合体がみられた。ラットの胆汁中には SK&F89124 とその抱合体が多くみられた。また、ラットに本薬の ^{14}C 標識体を経口投与した時、投与 5 分後における門脈血漿中放射能の 88%が未変化体であり、大動脈血漿中では 8%が未変化体であったことから本薬は肝前代謝をほとんど受けないと考えられた。

ラット及びサルの単離肝細胞と本薬の ^{14}C 標識体をインキュベートした時、*in vivo* の尿中代謝物と同様の代謝物が認められた。ラットに本薬 220 mg/kg/日を 3 日間、又は 44 及び 110 mg/kg/日

を14日間反復経口投与した時、チトクロム P450 (以下、CYP) 量の増加、ethylmorphine N-demethylase 及び 7-ethoxycoumarin O-deethylase 活性の増強が認められ、Mixed Functional Oxidases 系薬物代謝酵素の誘導が示唆されたが、活性増強の程度は溶媒対照群の約 2 倍又はそれ以下であり、本試験の投与量は臨床用量と比較して極めて高用量であることから、臨床上酵素誘導が生じる可能性は低いと考えられた。

4) 排泄

雄性ラット及び雄性サルに本薬の ^{14}C 標識体をそれぞれ 0.5 及び 13mg/kg 単回経口投与した時、投与 168 時間後までに投与した放射能の 72~76%が尿中に、12~24%が糞中に排泄された。また、呼気中への排泄は 0.09%以下であった。ラットに 21 日間反復投与した時も同様の排泄パターンが示され、単回投与及び反復投与時の放射能総回収率は、それぞれ 99.6 及び 104.3%であり、体内への残留はないと判断した。

胆管カニューレを挿入した雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、投与した放射能の約 90%が胆汁中に排泄された。二連結法を用いて、donor ラットの胆汁が recipient ラットの十二指腸内に流入するように手術し、本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与したところ、donor ラットに経口投与した放射能は、recipient ラットの胆汁中に排泄され、糞中への排泄はわずかであったことから、そのほとんどが再吸収を受けたと考えられた。

出産 12 日後の授乳中ラットに本薬の ^{14}C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、投与 8 時間後に乳汁中放射能が最高濃度（最高血漿中濃度の約 10%）となったが、投与 24 時間後には乳汁中から放射能は検出されなかった。

(2) 臨床薬物動態試験（資料へ-33~41、追加資料追ト-2、参考資料へ-参 2~7）

1) 健康成人における検討

日本人健康成人男性 9 例に本薬 0.4mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与 1~2 時間後に C_{max} ($0.68 \pm 0.38 \text{ ng/mL}$ 、平均値 $\pm$ 標準偏差)を示し、投与 12 時間後には定量限界以下となった。未変化体及び SK&F104557（主要代謝物）の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 3.3%及び 39.3%であった。なお、0.4mg 投与時に被験者 9 例中 5 例に起立性低血圧様症状が認められた。本薬投与量を 0.1 及び 0.2mg とし、健康成人男性 9 例に食後単回経口投与した時、十分な血漿中濃度は得られなかったが、尿中から未変化体及び SK&F104557 が検出され、平均尿中排泄率はそれぞれ 0.1mg 投与群で投与量の 6.4 及び 35.3%、0.2mg 投与群で 9.7 及び 40.3%であった。

西欧人健康成人男性に本薬の ^{14}C 標識体 0.6mg (50 μCi) を空腹時単回経口投与した時、血漿中放射能及び未変化体濃度は、いずれも投与 2 時間後までに C_{max} (2.9ng eq./mL) に達し、その後、経時的に減少し、投与 48 時間後までに定量限界以下となった。投与 48 時間後までに投与した放射能の 86.1%が尿中に、0.6%が糞中に排泄され、投与 216 時間後までに投与量の 91.2%が尿又は糞中に排泄された。未変化体及び SK&F104557 の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 7.9 及び 43.3%であった。その他の尿中代謝物としては、SK&F89124 及びそのグルクロン酸抱合体並びに SK&F97930 が検出されたが、いずれも投与量の 10%程度かそれ以下であった。以上より、本薬の吸収は良好であり、ほとんどが代謝され、主として腎から排泄されることが示唆された。また、未変化体及び SK&F104557 の尿中排泄率は日本人における単回投与試験で得られた値と同程度で

あった。

西欧人健康成人男性に本薬 0.8mg を食後単回経口投与した時、空腹時に比べて、Tmax が 1.4 時間遅延し、Cmax は約 30%低下したが、AUCt 及び消失半減期（以下、 $T_{1/2}$ ）には差が認められなかった。

日本人健康成人男性 8 例に本薬 0.2、0.4、0.6 及び 0.8mg を 1 回量として 1 日 2 回 2 日間隔の漸増法により 8 日間食後反復経口投与したところ、投与 7 及び 8 日目の投与直前における最小血漿中未変化体濃度に差はみられず、定常状態に達したと考えられた。最終投与後の血漿中未変化体濃度は、投与 1～4 時間後に Cmax となり、以後、約 5 時間の $T_{1/2}$ で減少した。血漿中 SK&F104557 濃度はいずれの時点においても血漿中未変化体濃度より高かった。また、未変化体及び SK&F104557 の尿中排泄率は、単回投与時と同程度であったことから、反復投与による代謝及び排泄への影響はないと推察された。

2) 患者における検討

日本人パーキンソン病患者（65 歳以上は 7 例、64 歳以下は 6 例）に本薬を 1 回量 0.25～4.5 mg の漸増法により 1 日 2 回 14 日間以上反復経口投与した時、未変化体及び SK&F104557 の AUCt はいずれも投与量増加の割合に応じて増加した。また、65 歳以上と 64 歳以下との比較では、未変化体及び SK&F104557 の Cmax 及び AUCt に有意差は認められなかった。

L-dopa 製剤非併用の日本人パーキンソン病患者（29 例）に本薬を 1 回 1.0～3.5mg、1 日 3 回食後経口投与（3.0～10.5mg/日）した時、定常状態におけるトラフ濃度は投与量に依存して増加し、本薬の薬物動態は 3.0～10.5mg/日の用量範囲において線形であった。このうち 10 例から得られた維持量投与時の定常状態における投与後 8 時間までの血漿中濃度推移から求めた最小血漿中濃度（以下、Cmin）は 2.1 ± 0.9 （平均値±標準偏差、以下同様）ng/mL、Cmax は 4.3 ± 1.3 ng/mL、Tmax は 3.0 時間、 $T_{1/2}$ は 5.0 ± 1.7 時間、投与後 8 時間までの AUC（AUC_{8h}）は 25.5 ± 8.1 hr·ng/mL であった。

3) 薬物相互作用に関する検討

① 肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験

ヒト肝、肺及び腎ミクロソームと本薬の ^{14}C 標識体をインキュベートし、各臓器のミクロソームにおける本薬のクリアランスを比較した結果、本薬の代謝は肝臓の寄与が大きいと考えられた。また、ヒト肝 CYP1A1 及び CYP1A2 発現系細胞と本薬の ^{14}C 標識体をインキュベートした時、SK&F104557 及び SK&F89124 への代謝には CYP1A2 が関与していたが、CYP1A1 の関与は認められなかった。ヒト CYP 発現系細胞に本薬及び CYP1A2 の特異的阻害剤である furafylline を添加してインキュベートしたところ、本薬の代謝は約 75%阻害された。

一方、ヒト肝ミクロソーム中の各種 CYP 分子種に対する阻害作用を検討した結果、CYP2D6 以外の各種 CYP 分子種に対する阻害は認められず、また CYP2D6 に対する IC₅₀ 値は $9.3 \mu\text{mol/L}$ （約 2,400 ng/mL）であり、臨床用量での Cmax が $0.1 \mu\text{mol/L}$ （約 25 ng/mL）程度であることを踏まえると、本薬が肝 CYP 分子種に対して抑制的な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

② 患者における薬物併用試験

ジゴキシンの維持療法（1 日 1 回 0.125～0.25mg）を受けている西欧人パーキンソン病患者 10 例に、本薬を漸増法にて 1 日用量で 6mg（2 mg×3 回）まで増量し、6 週間反復経口投与した時、

定常状態におけるジゴキシンの C_{max} 、 AUC_{24h} 及び C_{min} に本薬併用による差は認められなかった。

西欧人パーキンソン病患者（28 例）に L-dopa 製剤（脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ）を含む合剤）110 mg 及び本薬を漸増法にて 1 日用量で 6mg（2mg を 1 日 3 回）まで増量して、1 週間以上反復経口投与した時、L-dopa 製剤の併用によって本薬の C_{max} 及び AUC_{8h} に変化は認められなかった。また、本薬の併用によって L-dopa の C_{max} に 16%の上昇がみられたが、L-dopa の AUC_{8h} 、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ に明らかな変動は認められなかった。

西欧人パーキンソン病患者（12 例）に本薬を漸増法にて 1 日用量 6mg（2mg を 1 日 3 回）まで計 47 日間反復投与し、CYP1A2 の基質であるテオフィリン（アミノフィリンとして）をそれぞれ投与 1 日目と 27 日目に 5mg/kg ずつ静脈内投与、更に投与 28～31 日、32～35 日及び 36～40 日にそれぞれテオフィリン 1 回量 100、200 及び 300mg を 1 日 2 回反復経口投与した。本薬の体内動態について、 AUC_t 、 C_{max} 及び T_{max} のいずれも、単独投与時（投与 26 日目）とテオフィリン併用投与時（投与 40 日目）で差は認められなかった。

西欧人パーキンソン病患者（12 例）に本薬を漸増法にて 1 日用量 6mg（2mg を 1 日 3 回）まで計 35 日間反復投与し、CYP1A2 阻害剤であるシプロフロキサシンを投与 28～31 日に 1 回 500mg にて 1 日 2 回反復経口投与した時、シプロフロキサシン併用時の本薬の AUC_{6h} 及び C_{max} は、単独投与時に比較してそれぞれ 84 及び 60%上昇し、バイオアベイラビリティの増加が示された。

4) 製剤の生物学的同等性

臨床試験で使用した 9 製剤（0.1mg 錠は円形錠、0.2、0.25、0.5 及び 1mg 錠は円形錠及び五角形錠）の生物学的同等性について、「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取り扱いについて」（昭和 57 年 5 月 31 日、薬審第 452 号、以下、溶出試験法に関する基準）に従って検討した結果、臨床試験に使用したすべての製剤は生物学的に同等であると判断した。また、市販予定製剤である円形の 1mg 錠と五角形の 2mg 錠の各製剤の処方変更の水準は C 水準であり、両製剤の生物学的同等性については、「含量が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について」（平成 12 年 2 月 14 日、医薬審第 64 号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 22 日、医薬審第 487 号）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号、以下、現行のガイドライン）に従い、溶出試験により検討され、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

2. 機構における審査の概略

1) 本薬の分布について

機構は、ラットに本薬を反復投与した際に甲状腺の放射能濃度が単回投与時と比較して高くなっており、96 時間後では、検討した全組織の中で最も高い値となっていたことから、本薬をヒトに長期投与した際に懸念される有害事象を考察し、そのような有害事象が臨床試験等で観察されていないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。甲状腺での放射能の消失は他の組織よりも緩やかであるが、その理由は不明である。反復投与終了 96 時間後の 3 例の甲状腺の放射能濃度はそれぞれ 29、136 及び 30ng eq./g であり、1 例で高値を示したが、他 2 例の甲状腺の放射能濃度は肝臓（52、43 及

び 47ng eq./g) 及び腎臓 (33、48 及び 30ng eq./g) と同程度であり、甲状腺のみが高いとは考えられなかった。しかし、本薬をヒトに長期投与した際に甲状腺に薬物関連物質が蓄積する可能性も否定できないことから、以下の検討を行った。一般的に甲状腺に関わる疾患としては、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び甲状腺腫瘍に大別される。これらの有害事象の報告は、国内で実施された臨床試験 12 試験のうち、L-dopa 併用例での追加臨床試験 (180 試験) において、軽度の甲状腺機能低下症が 1 例みられた。当該事象について、治験担当医師は本薬との関連性を「たぶん関連なし」と判定しており、本薬投与終了後も当該事象が継続していることから、本薬との関連性は低いものと考えられた。また、甲状腺機能亢進症に伴う代表的な症状として、体重減少、多汗、易疲労、微熱、月経不順、動悸、頻脈、不整脈、振戦、眼球突出等の甲状腺機能低下症に伴う代表的な症状として、皮膚乾燥、浮腫、運動緩慢、精神鈍麻、脱毛症、体重増加等の症状が考えられるが、臨床試験において発現したこれら有害事象の発現率はプラセボと同程度であった。また、企業中核データシートにも甲状腺に関する記載はない。なお、毒性試験において、本薬 100mg/kg/日までラットに 1 年間反復経口投与しても甲状腺に組織学的異常は観察されず、血液及び血液化学的検査においても投与に関連する変化は認められなかった。マウス及びラットに本薬 50mg/kg/日まで 2 年間経口投与したがん原性試験においても、本薬投与に起因すると考えられる甲状腺腫瘍の発現はみられなかった。以上のことから、本薬をヒトに長期間投与しても甲状腺の障害に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

機構は、ヒト血漿蛋白結合及び血球への分配を、ヒトにおける主代謝物 SK&F104557 ではなく、ラットにおける主代謝物 SK&F89124 で検討した理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。西欧人健康成人男性に本薬の ^{14}C 標識体 0.6mg (50 μCi) を空腹時単回経口投与した時、投与 48 時間後までの尿中に、SK&F89124 の抱合体は投与量の 10.2%、遊離体は 1.4%、SK&F104557 は 43.3%検出された。SK&F104557 はドパミン受容体刺激作用を示さないこと及び本薬とほぼ同程度のドパミン受容体刺激作用を示す SK&F89124 がヒト尿中に少量確認されたことから、代謝物のヒト血漿蛋白結合及び血球への分配は SK&F89124 で検討した。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 本薬の代謝について

機構は、本薬の代謝に関わる酵素として、CYP1A2 以外の分子種が関与する可能性を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の N-脱プロピル化及び水酸化におけるみかけの Michaelis-Menten パラメータを検討した結果、代謝速度は 2 相性 (高親和性及び低親和性) を示しており、ヒト肝ミクロソームにおける N-脱プロピル化の高親和性酵素は CYP1A2、低親和性酵素は CYP3A であることが示された。また、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の N-脱プロピル化及び水酸化の代謝阻害率を furafylline (CYP1A2)、sulphaphenazole (CYP2C9)、quinidine (CYP2D6) 及び ketoconazole (CYP3A) を用いて検討した結果、furafylline が本薬の代謝を最も阻害し (49~80%)、ketoconazole も約 50%阻害したが、quinidine 及び sulphaphenazole は、ほとんど阻害しなかった (10%以下)。したがって、本薬がヒト体内で低濃度の場合には、主に CYP1A2 が、高濃度の場合には CYP1A2 に加え CYP3A が N-脱プロピル化に寄与すると考えられた。

機構は、臨床用量の本薬の代謝に CYP3A が関与する可能性及び添付文書の使用上の注意等での注意喚起の必要性について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。182 試験において、CYP3A を阻害するシメチジン及びクラ

リスロマイシンを併用した症例が、それぞれ 1 例及び 2 例存在し、維持量投与時の定常状態において、投与後 8 時間までの採血が実施された 10 例の血漿中濃度（1 回 1mg 投与として換算した）の Cmax は $4.3 \pm 1.3 \text{ ng/mL}$ であったのに対し、シメチジン併用症例の Cmax は約 4.2 ng/mL 、クラリスロマイシン併用症例の Cmax は約 3.5 ng/mL 及び約 6.7 ng/mL であった。Cmax が約 6.7 ng/mL を示した症例では、クラリスロマイシン併用約 3 週間後血漿中濃度を測定しており、血漿中濃度が他の症例よりも高かった理由は、クラリスロマイシンによる CYP3A 阻害ではないと考えられた。また、CYP3A を誘導する薬剤を併用していた症例はなかった。したがって、CYP1A2 以外の酵素の関与について使用上の注意等に特に反映させる必要はないと考える。

機構は、本薬に関し、CYP3A に関連した薬物相互作用については十分検討されたとは言い難いが、海外では 1996 年以来使用されている薬剤であり、本薬と CYP3A に関連する薬物相互作用についての文献等の報告はなく、申請者の回答を了承した。

3) 本薬の血中濃度推移について

機構は、本薬の血中濃度推移が多峰性のピークを示していること並びに未変化体及び代謝物の Tmax が患者間で 1～7 時間とばらついていることの理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。一般に吸収過程は、消化管での薬剤の溶解性及び食事の影響を受ける。本薬は溶出試験でいずれの pH 条件下でも T75%（有効成分が表示量の 75%まで溶出する時間）が 10 分以内であったことから、胃内 pH の個体差が溶解性に影響を及ぼし、Tmax を遅延させる可能性は低いと考えられる。本薬は初回通過効果が大きく、主代謝酵素である CYP1A2 の酵素活性の個体差は大きいことが報告されており、本薬の血中動態の個体差は大きいと考えられる。また、ヒトで食後に本薬を投与した時の Tmax は空腹時よりも遅延すること、消化管蠕動運動の個体差は吸収に影響を及ぼすこと、ラットで小腸下部及び大腸からも良好に吸収されたことから、本薬が消化管に不均一に存在していた場合には、腸管から断続的に吸収されるために Tmax がばらつくと考えられる。したがって、本薬を単回又は漸増経口投与した時の一部の被験者にみられた血漿中濃度推移は、本薬が腸管から断続的に吸収されることにより Tmax がばらつき、そのため多峰性を示したものと考えられる。

機構は、本薬の N-脱プロピル化及び水酸化の酵素活性の個体差が、本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CYP1A2 の酵素活性の個体差は最大 60 倍であるとの報告もあり、本薬の薬物動態の個体差は大きいことが予測される。CYP1A2 活性が低い患者では本薬は低用量から有効性を示すと考えられるため、有害事象が心配され、一方、CYP1A2 活性が高い患者では有効性を示すために高用量が必要であると考えられる。しかし、本薬は有効性及び安全性を勘案し、低用量から漸増投与する薬剤であることから、CYP1A2 活性の低い患者では高用量へ移行する可能性は低いと考えられる。したがって、酵素活性の個体差は本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすが、その個体差は維持量の差に反映されると考えられる。

機構は、本薬の Tmax には個体間でばらつきがあるものの、定常状態においては、1 日 2 回投与時の Cmax と Cmin の差は著しいものではなく、1 日 3 回投与ではさらにその差が狭くなると考えられ、Tmax の個体差が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する可能性は低いものと判断し、申請者の回答を了承した。

4) 製剤の生物学的同等性について

機構は、溶出試験法に関する基準に従って、1mg錠と0.25mg錠間の生物学的同等性を判断していることから、現行のガイドラインに照らした説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1mg錠と0.25mg錠間の生物学的同等性試験は、承認申請時点（平成8年）で最新の基準であった溶出試験法に関する基準に従って、溶出試験（パドル法）がパドルの回転数は■■rpmで実施されていることから、基準の回転数が50rpmである現行のガイドラインに照らして生物学的同等性を直接評価することは困難である。しかし、申請製剤である0.25mg円形錠と1mg円形錠の含量違いの生物学的同等性について、1ロット同士の比較ではあるが、現行のガイドラインに従って検討を行った結果、0.25mg錠と1mg錠の変更水準はB水準であり、溶出試験において両者は生物学的に同等であることが確認されている。

機構は、申請時期の問題もあり、各臨床試験で用いられた各種製剤について、現行のガイドラインに基づく生物学的同等性は一部しか示されていないが、旧基準ではpH■■、pH■■及びpH■■の各試験液において■■分で■■%以上溶出しており、いずれも溶出性が高い製剤であること、及び第Ⅲ相臨床試験で使用された0.25mg円形錠と1mg円形錠については、現行のガイドラインに従った溶出試験で生物学的同等性が確認されており、特段の問題はないと判断した。

ト．臨床試験に関する資料

1. 提出された資料の概要

申請時には、評価資料として、第Ⅰ相試験4試験、第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、長期試験2試験及び薬物動態試験1試験の成績が提出され、平成16年5月に追加臨床試験2試験の成績が追加提出された。

(1) 第Ⅰ相臨床試験

1) 単回投与試験（試験1、資料トー1、19■■年■■月）

日本人健康成人男性12例（本薬投与群：9例、プラセボ投与群：3例）を対象として、本薬0.4mg（0.2mg錠×2）を空腹時単回投与した時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照単盲検試験が実施された。

本薬投与群で、軽度又は中等度の立ちくらみ4例、冷汗3例、立位不能3例及び気分不良1例が認められたが、いずれも一過性で自然に消失した。治験薬との関連性はすべて「多分あり」と判断された。理学的検査及び臨床検査には、治験薬に関連する異常はみられなかった。（薬物動態については、へ項参照）

2) 単回投与試験（試験2、資料トー1、19■■年■■月～19■■年■■月）

日本人健康成人男性9例（各群3例）を対象として、本薬0.1及び0.2mgを食後単回経口投与した時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照単盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

自覚症状として、本薬0.1mg投与で軽度の立ちくらみ1例及び軽度の頭痛2例が、本薬0.2mg投与で軽度の眠気が2例認められたが、いずれも一過性で、自然に消失した。治験薬との関連性は「どちらともいえない（薬物との関連性は不明）」と判断された。また、第3期の事後検診時に0.2mgが投与された1例でグルタミン酸ピルビン酸転移酵素（以下、GPT）の軽度高値が認められ

たが、治験薬との関連性は「どちらともいえない（薬物との関連性は不明）」と判定された。（薬物動態については、へ項参照）

3) 反復投与試験（試験 3、資料トー1、19■■年■■月～19■■年■■月）

日本人健康成人男性 12 例（本薬投与群：8 例、プラセボ投与群：4 例）を対象として、本薬 0.2、0.4、0.6 及び 0.8mg を 1 日 2 回 2 日間ずつ食後漸増投与した時の忍容性、安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照単盲試験が実施された。

自覚症状として、本薬 0.2mg の初回投与時及び 0.6mg の初回投与時にそれぞれ軽度の立ちくらみ及び軽度の頭重感が各 1 例認められたが、いずれも自然に消失した。治験薬との関連性は、立ちくらみは「どちらともいえない（薬物との関連性は不明）」、頭重感は「多分なし」と判定された。理学的検査及び臨床検査について、治験薬に関連する異常は認められなかった。（薬物動態については、へ項参照）

4) 単回投与試験（試験 4、資料トー1、19■■年■■月～19■■年■■月）

日本人健康成人男性 10 例（本薬投与群：5 例、プラセボ投与群：5 例）を対象として、プラセボ又は本薬 0.25mg を食後単回投与した時の忍容性及び安全性を検討するためプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。

すべての被験者から自覚症状の訴えはなく、診察でも異常は認められなかった。また、理学的検査及び臨床検査でも治験薬に関連する異常は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相臨床試験

1) 前期第Ⅱ相試験（資料トー3：077 試験、19■■年■■月～19■■年■■月）

パーキンソン病と診断され、L-dopa 製剤を非併用又は併用している患者 18 例（非併用群 5 例、併用群 13 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。初期用量（本薬 0.2mg 錠 1 日 2 回）を 3 日間投与後、患者の症状及び安全性に留意しながら 2 週までは 3 日又は 4 日毎に 0.2 又は 0.4mg/回増量され、その後 2、3 及び 4 週終了時まで 0.5mg/回ずつ増量された。7～12 週までは、2 週毎に 0.5 又は 1mg/回ずつ増量され、最大用量は 5mg/回、1 日 2 回とされた。増量途中で十分な治療効果が得られた場合には、その投与量が維持量とされた。投与期間は 12 週間とされた。18 例全例が有効性及び安全性の評価対象とされた。本薬の 1 日最高投与量は非併用群及び併用群でともに 8mg であった。副作用による中止例は認められなかった。

有効性については、非併用群では症状改善度のみで、併用群では症状改善度及び L-dopa 製剤節減効果を総合して評価された。改善率（「改善」及び「著明改善」の割合）は、非併用群 40.0%（2/5 例）、併用群 92.3%（12/13 例）であった。L-dopa 製剤節減効果は 15.4%（2/13 例）で認められた。

有害事象は、非併用群では 5/5 例、11 件、併用群では 9/13 例、19 件に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。関連性が否定できない主な有害事象は、非併用群では悪心 4 例、傾眠 2 例、嘔吐 1 例、食欲不振 1 例及び食欲減退 1 例、併用群では幻覚 3 例、易興奮性 2 例、不動性めまい 2 例、ジスキネジー 2 例及び起立性低血圧 2 例であった。併用群 1 例に高度の幻覚、易興奮性及び妄想が見られたが、本薬投与継続中に消失した。

臨床検査値異常変動については、非併用群では、クレアチンキナーゼ（以下、CK）上昇 1 例及び総コレステロール上昇 1 例、併用群ではアルカリフォスファターゼ（以下、ALP）上昇 1 例、

CK 下降 1 例、総コレステロール上昇 1 例及び尿蛋白異常 2 例が認められた。臨床的に問題となる心電図の異常変動は認められなかった。

2) 後期第Ⅱ相試験（資料トー4：078 試験、19■■年■■月～19■■年■■月）

パーキンソン病と診断され、L-dopa 製剤非併用又は併用している患者（目標症例数 200 例：初期漸増投与法群（以下、A 群）100 例、短期増量投与法群（以下、B 群）100 例）を対象に、初期漸増投与法及び本薬維持量域の有効性及び安全性を検討する非盲検比較対象試験が実施された。初期用量として 0.2mg/回、1 日 2 回を 2 週間投与後、A 群は 1 mg/回、1 日 2 回、B 群は 1.5mg/回、1 日 2 回に増量され、十分な有効性が得られるまで最短 1 週間毎に漸増され、それ以上の改善が認められない時点の用量が維持量とされ、8 週まで任意漸増投与された。最大投与量は 5mg/回、1 日 2 回までとされた。

組み入れられた 226 例のうち、115 例が A 群に、111 例が B 群に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。対象外疾患の 1 例及び他のドパミン受容体作動薬が併用された 3 例を完全除外した 222 例（L-dopa 製剤非併用：A 群 48 例、B 群 33 例、L-dopa 製剤併用：A 群 64 例、B 群 77 例）が解析対象例とされ、さらに全般改善度判定不能例 22 例を除いた 200 例（L-dopa 製剤非併用：A 群 41 例、B 群 30 例、L-dopa 製剤併用：A 群 57 例、B 群 72 例）が全般改善度解析対象例とされた。

最終平均投与量（平均値±標準偏差）は、非併用群では A 群 6.5±2.6mg、B 群 6.8±3.0mg、併用群では A 群 5.4±2.6mg、B 群 5.9±2.5mg であった。

主要評価項目である全般改善度は複数の症状別改善度を総合的に判定することとされた。全般改善度の改善率（「改善」及び「著明改善」の割合）は、非併用群では A 群 56.1%（23/41 例）、B 群 56.7（17/30 例）、併用群では A 群 57.9%（33/57 例）、B 群 54.2%（39/72 例）であった。

有害事象は、非併用群 57/83 例（68.7%）、併用群 70/143 例（49.0%）に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない主な有害事象は、非併用群では、悪心 21 例（25.3%）、嘔吐 10 例（12.0%）、浮動性めまい 7 例（8.4%）、頭痛 6 例（7.2%）、体位性めまい 5 例（6.0%）、傾眠 5 例（6.0%）及び幻覚 6 例（7.2%）、併用群では、悪心 26 例（18.2%）、浮動性めまい 10 例（7.0%）及び食欲不振 7 例（4.9%）であった。

臨床検査値異常変動のうち 5%以上に認められた主な項目は、非併用群では乳酸脱水素酵素（以下、LDH）上昇 6 例、併用群では ALP 上昇 9 例、CK 上昇 12 例、グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素（以下、GOT）上昇 8 例、GPT 上昇 8 例、LDH 上昇 10 例、赤血球下降 8 例であった。併用例の 1 例（症例番号 001*）で、肝機能障害のために投与が中止された。また、臨床的に問題となる心電図の異常所見は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

1) 第Ⅲ相試験（資料トー5：080 試験、19■■年■■月～19■■年■■月）

パーキンソン病（若年性パーキンソニズム含む）と診断され、L-dopa 製剤非併用又は併用している患者を対象に、本薬の有効性及び安全性について BRO を対照薬として検討する二重盲検並行群間比較試験（目標症例数 360 例、本薬群 180 例、BRO 群 180 例）が実施された。本薬群は 0.5mg/日（分 2）が 3 日間、1.0mg/日（分 2）が 4 日間投与された後、投与後 2 週まで 2.0mg/日（分 2）が投与された。3 週目以降は症状と安全性に留意しながら漸増投与され、最大投与量は 9mg/日（分

2) までとされた。BRO 群は 1.25mg/日 (分 1) を 3 日間、2.5mg/日を 4 日間投与後、投与後 2 週まで 5mg/日を投与し、3 週目以降は症状と安全性に留意しながら漸増投与し最大投与量は 22.5mg/日 (分 3) までとされた。十分な有効性が得られるまで、最短 1 週間毎に漸増され、それ以上の改善が認められない時点での用量を維持量とし、8 週終了時まで継続された。

組み入れられた 381 例のうち、未服薬症例 4 例を完全除外した 377 例 (非併用群: 本薬群 55 例、BRO 群 55 例、併用群: 本薬群 132 例、BRO 群 135 例) が Intention to treat 解析 (ITT 解析) の対象とされた。さらに Wash out 期間違反の 7 例及び過去に本薬が投与されていた 4 例を除外した 366 例 (非併用群: 本薬群 53 例、BRO 群 55 例、併用群: 本薬群 129 例、BRO 群 129 例) が Protocol compatible 解析 (以下、PC 解析) の対象とされた。副作用のため、非併用群の本薬群 9/55 例 (16.4%)、BRO 群 7/55 例 (12.7%) で、併用群の本薬群 16/132 例 (12.1%)、BRO 群 22/135 例 (16.3%) で投与が中止された。

最終平均投与量 (平均値±標準偏差) は、非併用群では本薬群 3.64±1.82mg、BRO 群 9.48±5.26mg、併用群では本薬群 3.95±2.01mg、BRO 群 9.17±5.14mg であった。

主要評価項目である全般改善度は、主症状の改善及び改善項目数に着目して判定することとされた。主要な解析対象である PC 解析対象例 (ただし、全般改善度判定不能例として非併用群の本薬群 8 例、BRO 群 9 例、併用群の本薬群 12 例、BRO 群 23 例を除く) での全般改善度の改善率 (「改善」及び「著明改善」の割合) は、非併用群の本薬群で 48.9% (22/45 例)、BRO 群で 32.6% (15/46 例) であり、有意差は認められず ($p=0.138$: Fisher の直接確率計算法)、 $\Delta=10\%$ として 90% 信頼区間に基づき同等性 (非劣性) が検証された (本薬群と BRO 群の差 16.3% [90%信頼区間: -0.6~33.1]、[95%信頼区間: -3.8~36.4])。一方、併用群では、本薬群 41.9% (49/117 例)、BRO 群 43.4% (46/106 例) であり、有意差は認められず ($p=0.892$)、同等性も検証されなかった (本薬群と BRO 群の差 -1.5% [90%信頼区間: -12.4~9.4]、[95%信頼区間: -14.5~11.4])。

有害事象は、非併用群では本薬群 41/55 例 (74.5%)、BRO 群 32/55 例 (58.2%) に認められ、併用群では本薬群 71/130 例 (54.6%)、BRO 群 85/135 例 (63.0%) に認められた。死亡例が本薬群で 1 例 (症例番号 002*、69 歳男性で誤嚥による窒息死) にみられ、因果関係は「たぶんなし」と判定された。本薬群の重篤な有害事象は、1 例 (症例番号 003*、74 歳男性で麻痺性イレウス) でみられたが、因果関係は否定された。

本薬群で認められた因果関係が否定できない主な有害事象は、非併用群では悪心 (本薬群: 19 例 (34.5%)、BRO 群: 10 例 (18.2%)、以下同順)、嘔吐 (7 例 (12.7%)、0 例 (0.0%))、口渴 (3 例 (5.5%)、2 例 (3.6%))、浮動性めまい (3 例 (5.5%)、2 例 (3.6%))、体位性めまい (2 例 (3.6%)、5 例 (9.1%))、頭痛 (6 例 (10.9%)、3 例 (5.5%))、傾眠 (8 例 (14.5%)、1 例 (1.8%))、食欲不振 (6 例 (10.9%)、3 例 (5.5%)) 及び起立性低血圧 (0 例 (0.0%)、3 例 (5.5%)) であった。併用群では悪心 (20 例 (15.4%)、39 例 (28.9%))、食欲不振 (8 例 (6.2%)、14 例 (10.4%))、浮動性めまい (5 例 (3.8%)、8 例 (5.9%)) 及び頭痛 (6 例 (4.6%)、10 例 (7.4%)) であった。

臨床検査値異常変動のうち本薬群で 5% 以上に認められた項目は、非併用例では、ALP 上昇 (本薬群: 3 例 (5.5%)、BRO 群: 1 例 (1.8%)、以下同順)、CK 上昇 (3 例 (5.5%)、2 例 (3.6%)) 及び LDH 上昇 (3 例 (5.5%)、2 例 (3.6%)) であり、併用例では CK 上昇 (15 例 (11.5%)、10 例 (7.4%))、血中尿素窒素 (以下、BUN) 上昇 (9 例 (6.9%)、6 例 (4.4%)) 及び総蛋白下降 (8 例 (6.2%)、4 例 (3.0%)) であった。

バイタルサインは、すべての群で投与前後に有意な差は認められなかった。また、心電図で投