

与後異常と判定された症例が、非併用群で本薬群 3/35 例、BRO 群 3/36 例、併用群で本薬群 2/81 例、BRO 群 4/83 例あったが、担当医師により臨床的に問題があると判定された症例はなかった。

(4) 長期投与試験

1) 長期忍容性試験（資料ト-6：098 試験、19■■年■■月～19■■年■■月）

前期第Ⅱ相試験（077 試験）を完了したパーキンソン病患者（目標症例数 10 例）を対象に、長期投与時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。用法・用量は、077 試験終了時の維持用法・用量（1 日 2 回）を継続するが、症状及び安全性を勘案し適宜増減（ただし、1 日量として 10mg を超えない）することとし、投与期間は、前期第Ⅱ相試験 077 試験を含めて 52 週間とされた。

総投与症例数は 10 例（L-dopa 製剤非併用群 2 例、L-dopa 製剤併用群 8 例）であったが、1 例（L-dopa 製剤併用例）が転院により前期第Ⅱ相試験開始後 17 週で投与を中止したため、総合評価は判定不能とされた。また、1 例（L-dopa 製剤併用例）が投与 227 日目に錯乱、興奮、妄想の副作用のため投与が中止されたが、総合効果は評価された。

症状改善度と L-dopa 製剤の節減効果（L-dopa 製剤併用例のみ評価）を総合した「総合効果」を 5 段階で評価した結果、改善率（「改善」及び「著明改善」の割合）は非併用群で 50.0%（1/2 例）、併用群で 71.4%（5/7 例）であった。Hoehn&Yahr 重症度は、非併用群では、077 試験開始時と比較して、2 例とも 1 段階改善であり、077 試験終了時との比較では、1 例が不変、1 例が 1 段階悪化であった。また、併用群では、077 試験開始時と比較して、4 例が 1 段階改善、4 例が不変、077 試験終了時との比較では、1 例が 1 段階改善、6 例が不変、1 例が 1 段階悪化であった。

本試験における有害事象は、非併用群で 1 例 1 件、併用群で 5 例 34 件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係の否定できない主な有害事象は、非併用群では悪心 1 例で、併用群では浮動性めまい 5 例、頭痛 3 例、嘔吐 3 件、悪心 2 例、食欲不振 2 例及び妄想 2 例であった。

臨床検査値異常変動のうち複数例で認められた項目は、CK 上昇 3 例、LDH 上昇 3 例及び尿潜血異常 2 例であり、すべて併用例であった。

2) 長期投与試験（資料ト-7：079 試験、19■■年■■月～19■■年■■月）

後期第Ⅱ相試験を完了したパーキンソン病患者（目標症例数 100 例）を対象に、長期投与時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。後期第Ⅱ相試験終了時の維持用法・用量（1 日 2 回）を継続するが、症状及び安全性を勘案し適宜増減（ただし、1 日量として 10mg を超えない）することとし、投与期間は、後期第Ⅱ相試験期間を含め 52 週間以上とされた。

総投与症例数は 129 例（L-dopa 製剤非併用例 29 例、L-dopa 製剤併用例 88 例、本試験中に L-dopa 製剤を新規に投与された症例（併用変更例）12 例）であったが、そのうち 1 例は他のドパミンアゴニストが併用されたため完全除外例とされ、128 例が解析対象例とされたが、26 週未満で投与中止した L-dopa 製剤非併用例 5 例、L-dopa 製剤併用例 5 例及び 26 週以内に L-dopa 製剤に L-dopa を上乗せした L-dopa 製剤併用例 1 例は、最終全般改善度判定不能例とされた。

最終全般改善度の改善率（「改善」及び「著明改善」の割合）は、非併用例で 70.8%（17/24 例）、併用例で 48.8%（40/82 例）、併用変更例で 36.4%（4/11 例）であった。

本試験移行時及び終了時（1 年以上投与例）の 1 日投与量（平均値±標準偏差）は、非併用例で

それぞれ 7.6 ± 2.7 及び 7.2 ± 2.6 mg、併用例でそれぞれ 5.6 ± 2.4 及び 5.6 ± 2.4 mg、併用変更例ではそれぞれ 5.9 ± 3.2 及び 5.7 ± 3.6 mg であった。

有害事象は、非併用例（併用変更例も含む）で 27/41 例（65.9%）68 件、併用例 58/88 例（65.9%）117 件に認められた。本薬群では肺炎のため死亡が 2 例（61 歳男性（症例番号 004*）及び 78 歳男性（症例番号 005*））に認められたが、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象としては、食欲不振、大腸癌、乳癌の肝転移、肺結核、肝膿瘍、骨折及び脳出血が各 1 例認められているが、いずれも因果関係は否定されたか、もしくは副作用とは考えられず因果関係を判定されていなかった。主な有害事象は、非併用例（併用変更例も含む）で悪心 11 例（44.8%）、幻覚 8 例（19.5%）、浮動性めまい 7 例（17.1%）、体位性めまい 5 例（12.2%）、食欲不振 4 例（9.8%）及び起立性低血圧 3 例（7.3%）であり、併用例で幻覚 16 例（18.2%）、ジスキネジー 14 例（15.9%）、悪心 9 例（10.2%）、妄想 6 例（6.8%）、浮動性めまい 5 例（5.7%）、及び on-off 現象 5 例（5.7%）であった。

臨床検査値異常変動のうち 10%以上に認められた項目は、非併用例（併用変更例も含む）で CK 上昇 5 例（12.2%）及び GPT 上昇 5 例（12.2%）であり、併用例で LDH 上昇 17 例（19.3%）、CK 上昇 16 例（18.2%）、ALP 上昇 10 例（11.4%）、BUN 上昇 11 例（12.5%）、GOT 上昇 9 例（10.2%）、ヘモグロビン下降 9 例（10.2%）及び赤血球数下降 9 例（10.2%）であった。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。

以上の試験成績に基づき、承認申請がなされたが、新医薬品第二調査会は、それまでに提出された資料等を検討した結果、第Ⅲ相試験の L-dopa 製剤併用例では、全般改善度において対照薬との同等性が検証されていないこと、L-dopa 製剤非併用例では、全般改善度において当初想定した対照薬に有意に優るという目的を達成していないこと、第Ⅲ相試験は、L-dopa 製剤非併用例、併用例それぞれに対する本薬の有効性を十分に示すことのできるデザインではなかったこと等の理由により、本薬の臨床上的有用性は明確に示されていないとの結論に達し、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を示した。以上の経緯より、申請者は以下の追加臨床試験 2 試験を実施した。

（5）追加臨床試験

1）第Ⅲ相検証試験（追加資料追トー1：180 試験、20 年 月～20 年 月）

パーキンソン病と診断され、L-dopa 製剤を併用している Hoehn&Yahr II～IV の患者（目標症例数 210 例、本薬群 105 例、プラセボ群 105 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。固定漸増期として、初期用量を本薬 0.25mg 錠又はプラセボを 1 日 3 回とし、1 週毎に 0.75mg/日ずつ増量され、投与 4 週目に 3mg/日とされた。任意漸増・維持投与期として、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が維持量とされた。投与期間は固定漸増期が 4 週間、任意漸増・維持投与期が 12 週間とされた。

組み入れられた 264 例のうち前観察期中止された 21 例を除く 243 例（本薬群 121 例、プラセボ群 122 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象例とされた。さらに、選択基準等違反（L-dopa 製剤を投与していない、及び Hoehn&Yahr 重症度分類：Stage II-IV でない）の 2 例を除いた 241 例（本薬群 121 例、プラセボ群 120 例）が Full Analysis Set（FAS）として有効性解析対象

例とされた。有害事象により本薬群 13 例、プラセボ群 14 例が投与中止された。

主要評価項目とした日本語版 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (以下、UPDRS) partⅢ (on 時) の合計点減少度は、本薬群-9.5±8.68 (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-4.5±7.9 であり、本薬により有意に減少した ($p<0.001$: ANOVA)。副次的評価項目とした日本語版 UPDRS partⅡ (on 時) の合計点減少度は、本薬群-2.7±4.0、プラセボ群-1.0±3.22 であり、本薬により有意に減少した ($p<0.001$: ANOVA)。症状日誌を用いた最終評価時点での覚醒時間に占める off 時間の割合のレスポンス率(off 時間の割合が 20%以上減少した症例の割合)は本薬群 58.7% (37/63 例)、プラセボ群 38.6% (22/57 例) で、本薬の有意な off 時間短縮効果が認められた ($p=0.030$: Fisher の直接確率計算法)。off 時間の割合の減少度は、本薬群-7.9±14.97%、プラセボ群 0.1±20.94%であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は、本薬群 84.3% (102/121 例)、プラセボ群 65.6% (80/122 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 6 例、プラセボ群 3 例に認められ、本薬群では蜂巣炎、高度の意識レベルの低下、尿路感染、上肢の骨折、歩行障害及び回転性眩暈が各 1 例みられたが、いずれも消失した。意識レベルの低下及び回転性眩暈は「たぶん関連なし」とされ、他の重篤な有害事象はすべて「関連なし」とされた。関連性の否定できない有害事象は、本薬群 72.7% (88/121 例)、プラセボ群 50.8% (62/122 例) に認められ、本薬群での主なもの (5%以上) は、悪心 19.0% (23 例)、傾眠 11.6% (14 例)、ジスキネジー10.7% (13 例)、幻覚 9.9% (12 例)、口渇 7.4% (9 例)、浮動性めまい 5.0% (6 例) 及び嘔吐 5.0% (6 例) であった。

臨床検査値異常変動は、担当医が異常変動と判断した項目が有害事象として報告され、本薬群 14% (17/121 例)、プラセボ群 13.1% (16/122 例) であった。5%以上に認められた項目は本薬群の CK 高値 6.6% (8/121 例) であった。また、バイタルサイン及び心電図には投与前後で有意な変動は認められなかった。

2) 第Ⅲ相試験 (追加資料追ト-2: 182 試験、20 年 月～20 年 月)

パーキンソン病と診断され、L-dopa 製剤を併用していない患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の薬物動態並びに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。固定漸増期として、初期用量を本薬 0.25mg 錠 1 日 3 回 (毎食後) とし、1 週毎に 0.75mg/日ずつ増量し、投与 4 週目に 3mg/日とされた。任意漸増・維持投与期として、十分な有効性が得られるまで、最短 1 週間毎に漸増し、それ以上の改善が認められない時点でその用量を維持量とすることとされた。後観察期として 1～4 週かけて漸減・中止された。投与期間は、固定漸増期が 4 週間、任意漸増・維持投与期が 12 週間、後観察期が 1～5 週間とされた。

本試験に組み入れられた 33 例のうち 32 例に治験薬が投与され、安全性解析対象例とされた。このうち、観察・検査違反例 2 例及び選択基準違反例 1 例を除いた 29 例が FAS として有効性解析対象例とされた。有害事象により 5 例が投与を中止された。有効性解析対象例の年齢 (平均値±標準偏差) は 65.1±6.01 歳、Hoehn&Yahr 重症度は Stage I が 6 例、Stage II が 20 例及び Stage III が 3 例であった。(薬物動態については、へ項参照)

有効性の主要評価項目である日本語版 UPDRS partⅢ (on 時) の合計点減少度 (平均値±標準偏差) は-13.3±6.92 (95%信頼区間-16.0～-10.7) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動含む) は、66.7% (20/30 例) であり、死亡例は認められなかつ

た。重篤な有害事象は、1例（発現日投与113日目、投与量7.5mg/日、高度の骨髄異形成症候群）認められたが、本薬との因果関係は否定された。関連性の否定できない有害事象は53.5%（16/30例）みられ、本薬群での主なもの（5%以上）は、悪心23.3%（7例）、傾眠20.0%（6例）及び振戦6.7%（2例）であった。臨床検査値異常変動は、担当医が異常変動と判断した項目が有害事象として報告され、CK高値及び肝機能検査値異常が各1例であった。

バイタルサインは投与前後で有意差は認められず、心電図では、1例で軽度の上室性期外収縮が有害事象として報告されたが、本薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

2. 機構における審査の概略

(1) パーキンソン病治療における本薬の位置付けについて

機構は、パーキンソン病治療における本薬の位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。日本神経学会のパーキンソン病治療ガイドライン（日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン マスターエディション、医学書院、2003）によれば、本薬は、早期のパーキンソン病に対する単独治療薬として有効な薬剤であり、motor complicationの予防効果について、大規模長期試験により activities of daily living (ADL) 維持効果とジスキネジー発現率の低いことが示されていること、進行期のパーキンソン病に対する off 時間の短縮、L-dopa 製剤の減量効果が示されていること、被殻での神経終末におけるドパミン保持機能の低下を抑制させることから、パーキンソン病の進行を遅延させることが期待されること、安全性では、本薬は BRO よりも悪心の発現率が低く、投与中断を来す症例は少なく、眠気の発現頻度が高い薬剤であることが記載されている。米国パーキンソン病治療ガイドライン（Neurology 56(Suppl 5): 2001, S1-S88）によれば、本薬は塩酸プラミペキソールと同様に、他のドパミン受容体作動薬と異なり非麦角系の構造を持ち、ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体に比較的選択的に作用すること、進行期パーキンソン病患者に対し、プラセボと比較して、併用している L-dopa 製剤の投与量を有意に減量し、off 時間を短縮すること、及び単独投与により L-dopa 製剤と比較した成績から、本薬を投与したパーキンソン病患者の50%以上が3年間、30%以上が5年間にわたり L-dopa 製剤の追加投与なしに症状をコントロールできることが記載されている。また、国内で実施した180試験においても、off 時間の短縮効果についてプラセボに対して優越性が示されたこと、副作用は一般的なドパミン受容体作動薬で認められている副作用とほぼ同様であり、主に麦角系ドパミン受容体作動薬に見られる線維性変化に関連する有害事象は、本薬には認められなかったこと等から、非麦角系ドパミン受容体作動薬としては国内で3剤目となるが、医療現場での選択肢を増やすものとする。

機構は、申請者が主張する本薬の位置付けは主に海外でのエビデンスに基づくものであり、国内では、L-dopa の減少等の検証的な成績もなく、国内で得られているエビデンスレベルは、以下に示すように必ずしも高いものではない等の問題はあるが、本薬は非麦角系ドパミン受容体作動薬の一つとして世界各国で既に広く使用されており、パーキンソン病の治療における国際的な実績はある薬剤であり、医療現場での選択肢を増やす意味はあると考える。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目について

機構は、現時点でのパーキンソン病薬の薬効評価においては客観的な有効性評価が行われるべ

きであり、080 試験における有効性の主要評価項目である全般改善度は、症状別改善度を総合して判定するとされていたが、その評価基準は客観的なものではなかったことから、必ずしも適切とは言い難いが、試験実施当時の状況を鑑み、同時に評価されている神経症状の改善度等も参考にした上で、本薬の有効性についての検討は可能と考える。追加臨床試験として行われた 180 試験及び 182 試験では、国際的にも認められた評価指標である UPDRS を評価項目としており、これらの試験の結果とともに、本薬の有効性を評価することとした。

2) 本薬の有効性について

本薬の有効性は、パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）と診断された患者を対象に、L-dopa 製剤非併用群と併用群でそれぞれ評価され、他のドパミンアゴニストは使用されていない患者が組み入れられており、本薬の薬効評価においては妥当な集団であると考ええる。

① L-dopa 製剤非併用例について

080 試験では本薬 1 日 2 回経口投与により、全般改善度を主要評価項目として BRO との比較が実施され、最終全般改善度において本薬が有意に優れてはいないものの同等性が検証され、また、182 試験として 1 日 3 回経口投与により、UPDRS partⅢを有効性評価項目とする非盲検非対照試験が行われ、UPDRS partⅢ合計点がベースライン値と比べて最終評価時に減少率 30%以上だった症例が 89.7%（26/29 例）であることから、L-dopa 製剤非併用例における本薬の有効性が示されていると申請者は説明した。

機構は、080 試験の全般改善度による有効性評価には上述した問題があり、L-dopa 製剤非併用例における厳密な薬効評価は困難と考えるが、申請者により示された UPDRS の Motor Section に近いと考えられる神経症状 18 項目の改善の程度も本薬と BRO で大きな違いは認められず、1 日 2 回投与の本薬の有効性は BRO に劣らないことは示唆されたものとする。また、理想的には、L-dopa 製剤非併用例についても 1 日 3 回投与でのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施すべきであったと考えるが、非盲検非対照試験ではあるものの 1 日 3 回投与の 182 試験において UPDRS partⅢの改善が認められており、1 日 3 回投与における本薬の有効性はある程度評価できると考える。

② L-dopa 製剤併用例について

申請者は、080 試験では全般改善度を主要評価項目として BRO との比較を実施し、最終全般改善度において本薬が有意に優るとは認められず、主解析である PC 解析では同等性も検証されなかったが、ITT 解析では BRO との同等性が確認されていること、PC 解析で同等性が示されなかった原因として、投与 4 週未満での副作用による投与中止例が、本薬群 4.5%（6/132 例）に対して BRO 群 11.9%（16/135 例）であり、除外した症例数に偏りが生じていた影響が考えられ、これらを「効果なし」として PC 解析に加えれば、同等性が検証されると説明した。また、180 試験では 1 日 3 回経口投与により、UPDRS partⅢを主要評価項目として、プラセボ対照二重盲検比較試験を行ったところ、プラセボに対する優越性が示され、また off 時間を有意に短縮することも示されており、L-dopa 製剤併用例における本薬の有効性が示されたと説明した。

機構は、1 日 2 回経口投与で行われた 080 試験では、主解析である PC 解析において BRO との同等性が検証されていないこと、ITT 解析及び除外例を「効果なし」として加えた解析は同等性検証において必ずしも保守的な方法ではないこと等から、臨床的な有効性は示されていないと考える。しかしながら、180 試験では、UPDRS partⅢにおいてプラセボに対する優越性が示され、

L-dopa 製剤併用例で臨床的に問題となる運動合併症である wearing-off 現象での off 時間を短縮させていることから、1 日 3 回経口投与における本薬の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

1) 1 日 3 回投与の安全性（特に消化器系、精神神経系の有害事象）について

080 試験では、類薬である BRO との比較がなされ、安全性の比較も行われたが、最終的な申請用法・用量である最高用量 15mg/日の 1 日 3 回投与が行われた試験は、L-dopa 非併用例では非盲検非対照試験（182 試験）、L-dopa 製剤併用例ではプラセボ対照試験（180 試験）であるために、国内臨床試験成績に基づいた安全性に関する類薬との直接比較は困難ではあるが、国外で行われた L-dopa 製剤非併用の 053 試験（参考資料トー参 3）及び L-dopa 製剤併用の 043 試験（参考資料トー参 10）も参考に、本薬の安全性について検討した。

機構は、080 試験において L-dopa 製剤非併用例で、本薬群での投与初期の消化系の副作用発現率が比較的高かったことに関して、080 試験と 182 試験の結果を比較し、1 日 3 回投与でそれらが軽減できたことについて詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。L-dopa 製剤非併用例について、080 試験及び 182 試験における初期漸増期間（投与開始後 2 週間）に本薬により何らかの副作用が発現した症例は、080 試験の 38.2%に比べ、追加臨床試験の 182 試験では 13.3%に減少している。全評価期間では、080 試験で 60.0%であり、追加臨床試験の 182 試験でも 53.3%と同程度であった。

080 試験及び 182 試験における悪心の発現時期から明らかなように、悪心の発現率の軽減は、主に投与開始 28 日までの漸増期の発現が抑えられたことによると考えられる。080 試験の L-dopa 製剤非併用例に多く発現した食欲（食思）不振（12.7%）及び嘔吐（12.7%）は、追加臨床試験の 182 試験では 5%未満の発現率に軽減した。

初期漸増期間と全評価期間の副作用発現率の比較

	試験	投与群	評価例数	初期漸増期間 (投与開始後 2 週間)		全評価期間 (080 は 8 週間投与) (182 は 16 週間投与)	
				件数	発現率 (例数)	件数	発現率 (例数)
L-dopa 製剤 非併用例	080 試験	本薬	55	38	38.2% (21/55)	74	60.0% (33/55)
		BRO	55	29	25.5% (14/55)	45	43.6% (24/55)
	182 試験	本薬	30	5	13.3% (4/30)	26	53.3% (16/30)

悪心の発現時期

	発現時期 (日)							合計
	～7	～14	～21	～28	～42	～56	57～	
080 試験	4	9	1	6		1		21
182 試験	1	1	1	1		3		7

(件数)

以上の結果から、追加臨床試験で用いられた投与方法への変更で、投与初期の消化系症状の副作用が軽減できると考えられた。

機構は、080 試験において L-dopa 製剤非併用例の副作用として、消化器症状以外に、「眠気」以外は統計学的に有意でないものの、「頭痛・頭重(感)」、「眠気」、「めまい」、「ふらつき」等の精神神経系も本薬群で多く発現していることから、追加臨床試験で用いられた 1 日 3 回の投与方法で

これらの副作用発現が軽減できると考えるのか説明を求めた。

申請者は、L-dopa 製剤非併用例及び併用例における精神神経系の副作用は、追加臨床試験 180 試験及び 182 試験で用いた投与方法によっても発現率に大きな変化は認められず、発現時期も、投与初期に集中する消化器症状と異なり精神神経症状と投与方法は一定の関係がないことから、追加臨床試験で用いられた投与方法で精神神経系の副作用について軽減できるとは考えていないと説明し、本薬の添付文書案においては「副作用」の「(I)重大な副作用」の項に、精神神経系の副作用について「このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。」との注意喚起をしていると述べた。

機構は、080 試験と 182 試験との比較検討では、1 日 3 回投与により L-dopa 製剤非併用例での投与初期の消化器症状が軽減できる可能性はあると申請者は説明しているが、海外の 053 試験での本薬群と BRO 群の比較において、有害事象として悪心が本薬群 35.7%、BRO 群 20.4%、嘔吐が本薬群 9.5%、BRO 群 4.8%で認められており、本薬の 1 日 3 回投与においても消化器症状が多く発現する可能性はあると考える。また、精神神経症状については、1 日 3 回投与でもその発現頻度は軽減しておらず、これらに関する添付文書上での注意喚起等については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

2) 傾眠及び突発性睡眠について

機構は、ドパミンアゴニストによる有害事象として、傾眠や突発性睡眠が知られており、本薬の臨床試験においても、有害事象及び副作用として傾眠、意識レベルの低下等が報告されていることから、国内臨床試験の成績も踏まえて注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人 31 例を対象に実施した国内第 I 相試験 4 試験 (072、074、076 及び 100 試験) のうちの 1 試験 (074 試験) で 0.2mg 単回投与後に 2 例で軽度の眠気が認められ、治験薬との関連性は「不明」と判定された。パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験 (追加臨床試験 2 試験を含む国内臨床試験 8 試験) では、前期第 II 相試験 (077 試験) で 2 例、後期第 II 相試験 (078 試験) で 9 例、第 III 相比較試験 (080 試験) で 9 例、長期忍容性試験 (098 試験) で 1 例、長期投与試験 (079 試験) で 4 例、プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (180 試験) で 14 例、非対照非盲検試験 (182 試験) で 6 例の計 45 例において眠気 (傾眠) が発現し、うち重症度が中等度と判定された症例が 5 例、高度と判定された症例が 2 例あったが、突発的睡眠の報告及び傾眠が原因と判断される事故等の報告はなかった。全世界から収集した有害事象症例報告 (公表文献含む) 等を検討し、睡眠発作や過度の眠気についての注意喚起は必要と考え、19 年 月 に企業中核データシート (CCDS) に睡眠発作や過度の眠気に対する注意喚起の中核安全性情報 (CSI) を記載し、欧州規制当局へも報告書を提出した。その中で 20 年 月 日時点で、突発的睡眠又は人との会話中や自動車運転中などの活動中の眠気、眠気による自動車事故、及び傾眠や突然の眠気発症が原因となった可能性が否定できない自動車事故の合計が 80 例であること、臨床試験で本薬を投与された 1650 例において突発的睡眠や睡眠発作の報告はなかったこと、パーキンソン病患者はもともと日中の過剰な眠気につながることもある異常な睡眠パターンを呈し易いことが報告されている。また、他のドパミン作動薬投与患者における報告から、突発的睡眠や過度の眠気は L-dopa を含む他のドパミン作動薬でもみられる事象であることが示されている。以上のことから、添付文書の「副作用」の「(I)重大な副作用」の項に突発的睡眠及び極度の傾眠について記載し、併せて「重要な基本的注意」の項に突発性睡眠、傾眠及びめまいに対す

る注意喚起を行う。

機構は、本有害事象について、欧州においてドパミンアゴニストによる突発的睡眠の発現に関する調査が行われた結果、本薬を含む全てのドパミンアゴニストで突発的睡眠が発現する可能性があること（CPMP Position Statement、<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/057802.pdf>）からも医師及び患者への情報提供及び注意喚起は重要と考える。発現した場合の危険性も考慮すると、十分な注意喚起が必要と考えられ、注意喚起の具体的方策等については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

3) 心臓弁膜症、肺線維症、後腹膜線維症等について

機構は、本薬は非麦角系ドパミンアゴニストに分類されるが、麦角系ドパミンアゴニストにおいて、心臓弁膜症、肺線維症、後腹膜線維症等の有害事象が問題となっていることから、国内臨床試験の結果及び公表論文等を踏まえて注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験においては、心臓弁膜症、肺線維症、後腹膜線維症等は認められなかった。また、本薬の心臓弁膜症、肺線維症、後腹膜線維症等を含む線維化症に関しては、全世界から収集を行った有害事象症例報告、文献報告等に基づき、20 年 月 に検討を行った。20 年 月 日時点において、臨床安全データベースには市販された本薬が投与された約 57 万*人・年（patient years）以上が、また、臨床試験データベースには臨床試験において本薬が投与された 2,922 症例が登録されており、線維化関連事象（線維症、線維性変化、心臓弁膜疾患等）の可能性ある症例を検索した結果、線維症又は線維性変化という事象名で報告された症例は 6 例のみであり、このうち 4 例は肺の線維化に関連した事象、残り 2 例は心臓の線維化に関連した事象であった。少なくとも 3 例については本薬以外の要因（BRO 及びニトロフランドインの投与、既往歴に心臓病を有している等）との関連性が考えられ、また、他の肺線維症の 1 例は診断の根拠が確認できなかった。麦角系ドパミンアゴニストにおいて知られている膜組織に関連する事象（胸水、胸膜炎、心嚢液貯留、僧帽弁疾患、心膜炎、間質性肺疾患）として報告された症例 16 例についても併せて検討を行ったが、いくつかの症例では本薬との関連性が明確にならなかった。FDA の市販後の安全データベース AERS（Adverse Event Reporting System）の 20 年 月までのデータ及び申請者のデータベースから 20 年 月までのデータを利用し、肺線維症、胸膜線維症等の線維化関連事象を対象に MGPS（Multi-item Gamma Poisson Shrinker）として知られているシグナル検出手法を用いた分析を行った結果、本薬における報告率は高いものでなかった。また、MEDLINE による公表文献の検索においても 19 年から 20 年 月第 週までの間で、本薬の当該副作用に関する報告は確認されなかった。以上より、現時点では線維化関連事象についての注意喚起を行う必要はないと考えられた。

機構は、以上の回答を了解するものの、本薬は、国内では、申請用法・用量で長期に投与された経験がないことも踏まえ、市販後の調査においては線維化関連事象に十分留意すべきと考える。

4) 長期投与時の安全性について

追加臨床試験である 180 試験及び 182 試験の結果、申請者は、用法・用量（案）を L-dopa 製剤非併用例、併用例ともに 1 回 0.25mg から漸増し標準用量 6mg～9mg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与し、15mg/日を超えないこととした。しかし、1 日用量 10mg（1 日 2 回投与）までの長期投与試験は国内で行われているが、1 日 3 回投与した 180 試験及び 182 試験の投与期間はともに 16 週間

であり、1日用量として最高15mg（1日3回投与）の長期投与試験は国内では行われていない。そのため機構は、国内における1日3回の長期投与の安全性について説明を求めた。

申請者は、海外の長期投与4試験の成績（L-dopa製剤非併用は、053試験（追加参考資料追トー参3）及び056試験（追加参考資料追トー参6）、L-dopa製剤併用では050試験（追加参考資料追トー参13）及び051試験（追加参考資料追トー参14））において、最大用量24mg/日1日3回投与の長期安全性が確認されていることを説明した。

また、海外と国内の長期投与試験の有害事象プロファイルと比較し、L-dopa製剤非併用例に多く発現した有害事象（副作用）は、国内、海外とも悪心とめまいであり、海外での悪心の発現率は、国内と比較してやや高かったものの、他の有害事象（副作用）のプロファイルは類似していること、L-dopa製剤併用例に多く発現した有害事象（副作用）は、国内では幻覚、ジスキネジー及びめまい、海外ではパーキンソン症状の悪化、ジスキネジー及び不眠であり、有害事象（副作用）のプロファイルは類似していると説明した。

海外の長期投与試験有害事象（L-dopa製剤非併用）

	053 試験				056 試験			
	本薬群		BRO 群		本薬群		L-dopa 製剤群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象例数	168		167		179		89	
L-dopa 製剤追加投与例数	57	33.9	70	41.9	92	51.4	31	34.8
有害事象による中止例数	34	20.2	33	19.8	48	26.8	29	32.6
悪心	68	40.5	42	25.1	87	48.6	44	49.4
めまい	38	22.6	33	19.8	36	20.1	17	19.1
嘔吐	25	14.9	12	7.2	29	16.2	10	11.2
ウイルス感染症	24	14.3	24	14.4	15	8.4	12	13.5
不眠	21	12.5	18	10.8	45	25.1	21	23.6
背部痛	20	11.9	19	11.4	32	17.9	15	16.9
痛み	19	11.3	6	3.6	21	11.7	14	15.7
抑うつ	19	11.3	17	10.2	26	14.5	20	22.5
頭痛	18	10.7	26	15.6	25	14	16	18
腹痛	18	10.7	26	15.6	27	15.1	13	14.6
起立性低血圧	16	9.5	22	13.2	20	11.2	11	12.4
パーキンソン症状の悪化	15	8.9	20	12	40	22.3	18	20.2
便秘	13	7.7	20	12	17	9.5	11	12.4
外傷	12	7.1	19	11.4	34	19	17	19.1
傾眠	15	8.9	13	7.8	49	27.4	17	19.1
消化不良	9	5.4	13	7.8	37	20.7	15	16.9
幻覚	16	9.5	15	9	31	17.3	5	5.6
振戦	3	1.8	6	3.6	29	16.2	11	12.4
関節痛	12	7.1	14	8.4	27	15.1	12	13.5
運動失調	15	8.9	5	3	25	14	8	9
下腿浮腫	11	6.5	9	5.4	25	14	5	5.6
不安	8	4.8	15	9	21	11.7	8	9
尿路感染症	5	3	4	2.4	19	10.6	11	12.4
ジスキネジー	2	1.2	3	1.8	16	8.9	23	25.8

海外の長期投与試験有害事象（L-dopa 製剤併用）

	050 試験				051 試験			
	本薬群		BRO 群		本薬群		プラセボ	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象例数	263		142		53		24	
有害事象による中止例数	16	6.1	6	4.2	6	11.3	1	4.2
パーキンソン症状の悪化	23	8.7	6	4.2	11	20.8	5	20.8
ジスキネジー	21	8	12	8.5	11	20.8	2	8.3
不眠	18	6.8	8	5.6	10	18.9	3	12.5
幻覚	15	5.7	7	4.9	6	11.3	2	8.3
運動失調	9	3.4	8	5.6	2	3.8	0	-
腹痛	5	1.9	8	5.6	0	-	0	-
めまい	5	1.9	9	6.3	3	5.7	1	4.2
上気道炎	3	1.1	1	0.7	6	11.3	1	4.2
背部痛	11	4.2	5	3.5	5	9.4	0	-
外傷	11	4.2	4	2.8	5	9.4	2	8.3
振戦	5	1.9	4	2.8	4	7.5	0	-
関節痛	10	3.8	3	2.1	4	7.5	3	12.5
抑うつ	8	3	6	4.2	4	7.5	0	-
ウイルス感染症	7	2.7	3	2.1	4	7.5	1	4.2

長期投与時の本邦及び海外の有害事象の比較（L-dopa 製剤非併用）

有害事象	本邦		海外	
	098 試験	079 試験	053 試験	056 試験
評価対象例数	2	41	168	179
めまい	0	11 (26.8%)	38 (22.6%)	36 (20.1%)
悪心	1 (50.0%)	11 (26.8%)	68 (40.5%)	87 (48.6%)
幻覚	0	6 (14.6%)	16 (9.5%)	31 (17.3%)
食欲不振	0	4 (9.8%)	2 (1.2%)	16 (8.9%)
起立性低血圧	0	3 (7.3%)	16 (9.5%)	20 (11.2%)

長期投与時の本邦及び海外の有害事象の比較（L-dopa 製剤併用）

有害事象	本邦		海外	
	098 試験	079 試験	050 試験	051 試験
評価対象例数	8	88	263	53
幻覚	1 (12.5%)	15 (17.0%)	15 (5.7%)	6 (11.3%)
ジスキネジー	1 (12.5%)	11 (12.5%)	21 (8.0%)	11 (20.8%)
めまい	5 (62.5%)	8 (9.1%)	5 (1.9%)	3 (5.7%)
悪心	2 (25.0%)	8 (9.1%)	10 (3.8%)	3 (5.7%)
妄想	2 (25.0%)	5 (5.7%)	0	0

薬物動態についても、本薬及び主要代謝物の尿中排泄率に違いが見られず（薬物動態については、へ項参照）、日本人及び西欧人で大きく異なる可能性は低いことから、国内において設定した最大用量（15mg/日）は、海外において用いられている最大用量（24mg/日）に比べて低い用量であること、パーキンソン病に関する外因性民族的要因（疫学、診断基準、治療薬及び治療方針について）に日本と欧米で大きな差はないことから、国内における L-dopa 製剤非併用及び併用いずれにおいても、長期投与時の安全性に問題はないものと考えられる。国内の追加臨床試験の結果から、L-dopa 製剤非併用例の 182 試験で本薬 10.5mg/日以上が投与された症例は 6 例、最大投与量は 12mg/日で、10mg/日を超える用量で発現した副作用は 1 例 1 件であり、L-dopa 製剤併用例の