

180 試験では 10.5mg/日以上が投与された症例は、本薬群で 18 例、プラセボ群で 29 例、10mg/日を超える用量で発現した副作用は本薬群で 5 例、プラセボ群で 6 例であった。また、いずれの事象も新規及び重篤なものではなく、本薬の 10.5～15mg/日投与時の安全性には問題ないと判断された。

以上より、本薬の変更後の申請用法・用量（案）での長期投与試験は国内では実施されていないが、海外において既に得られている 24mg/日までの長期投与試験成績、国内の長期投与試験及び追加臨床試験の結果から、当該用法・用量での L-dopa 製剤非併用例及び併用例の長期投与時の安全性は担保されていると判断すると説明した。

機構は、長期投与により発現率が増加する有害事象はないのか、海外臨床試験成績を参考に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。L-dopa 製剤非併用例について、発現率が高い有害事象（053 試験：悪心、めまい、嘔吐、不眠、ウイルス感染症、056 試験：悪心、傾眠、不眠、パーキンソン症状の悪化及び消化不良）を検討したところ、いずれの有害事象も大部分が投与開始後 24 週間で発現し、投与期間の長さに応じて発現率が高くなる事象及び長期投与時にのみ発現率が高くなる事象はなかった。最も発現率の高い有害事象である悪心は、ほとんどが投与開始後 24 週間で発現していた。パーキンソン症状の悪化は、投与期間を通じ発現率に大きな変化は認められなかった。L-dopa 製剤併用例について、051 試験において発現した有害事象を検討したところ、本剤投与例で不眠とジスキネジーは投与期間が 28 週を超えたいずれの時期においても発現し、最も発現率が高かった期間はジスキネジーについては 36～48 週、不眠は 28～36 週であった。幻覚は、プラセボ投与例に比べて 28～36 週及び 36～48 週で高い発現率を示した。パーキンソン症状の悪化は、本薬及びプラセボ投与例いずれにおいても、投与期間が長くなると高い発現率を示した。また、欧州での承認申請に含まれた試験（追加参考資料追ト-参 15）における主な有害事象（発現率がプラセボ群に比べ 5%以上高い事象として、L-dopa 製剤非併用例では悪心、傾眠、下肢浮腫、腹痛、失神及び嘔吐、L-dopa 製剤併用例ではジスキネジー、悪心、幻覚及び錯乱）を発現時期別に検討した結果、L-dopa 製剤非併用において、悪心、傾眠及び嘔吐は投与 12 週後までに多く発現するが、他の事象の発現率は発現時期による差が大きくなかった。L-dopa 製剤併用例では、ジスキネジー及び悪心は投与後 12 週までに多く発現し、幻覚は投与後 25～48 週に高い発現率を示した。以上より、本剤長期間投与により発現率が増加する有害事象及び長期投与時のみに高い発現率を示す有害事象は認められなかったものの、ジスキネジー及び幻覚の発現に注意し、減量または中止等の処置を必要に応じて行なうべきと判断した。

機構は、開発早期の段階で、海外で検討されたように 1 日 3 回投与の可能性を視野に入れた検討を行うべきであったと考える。180 試験及び 182 試験では 10mg 以上の投与例もあるが、投与期間は 16 週で、増量して長期投与された安全性に関する国内データは十分得られていない。国内での長期投与試験（1 日 2 回投与、1 回量 10mg まで）の成績、海外での長期使用の経験及び薬物動態については、国内外ではほぼ同様であること等から、長期投与における安全性はある程度示されていると考えるが、市販後早期に長期投与のデータを収集するため、適切な調査（臨床試験）を実施すべきと考える。長期投与における安全性については、専門協議での議論を踏まえ更に検討したい。

(4) 用法・用量について

申請当初の用法・用量（案）では、1日10mg（1日2回）を超えないこととしていたが、080試験の結果からは、1日2回投与ではL-dopa製剤併用例ではBROとの同等性を検証することができなかった（「有効性について」参照）。その原因として、申請者は、投与期間が短かったことが一因となり、海外臨床試験よりも平均投与量が低くなったことであると推察し、追加臨床試験では用法を1日3回とし、初期投与量1回0.25mg、1日3回（0.75mg/日）から始め、1週毎に1日量として1.5mgずつ増量し1回投与量（最大5mg）は変更しないことで、結果として高い維持量まで適切に増量され、180及び182試験では本薬の有効性が示されたと説明している。用量と有効性の関係については、L-dopa製剤併用例を対象とした二重盲検比較試験（180試験）において、投与量別のUPDRS partⅢ（運動能力検査）合計点の減少率は、3mg/日では本薬群で27.9%及びプラセボ群で12.9%、4.5mg/日では本薬群で39.7%、プラセボ群で18.8%であったことから、本薬群は3mg/日以上用量でプラセボ群に比べて減少率が高いことが示された。また、1日2回投与の後期第Ⅱ相試験（078試験）及び第Ⅲ相比較試験（080試験）、1日3回投与の追加臨床試験（180及び182試験）の各試験にて、全般改善度及び有効性に関する全般的な印象で「改善以上」と評価された症例の最終評価時投与量について、L-dopa製剤非併用例では、投与量（1日量）の中央値（四分位範囲）は、078試験で8mg（4～10mg）、080試験で4mg（3～5mg）、182試験で7.5mg（6～9.75mg）、3試験の合計では6mg（4～10mg）であった。同様にL-dopa製剤併用例では、078試験で5mg（4～7mg）、080試験で4mg（3～4mg）、180試験で8.25mg（6～9mg）、3試験の合計で6mg（4～8mg）であった。

最終評価時投与量の分布（改善以上と判定された症例）

L-dopa 製剤	用法	試験	改善率		「改善以上」症例の最終評価時投与量（mg/日）					
			%	例数	平均±S.D	最小	最大	中央	25%	75%
非併用	1日2回投与	078試験	56.3	40/71	7.03±2.91	2	10	8	4	10
	1日2回投与	080試験	42.6	23/54	4.26±1.91	2	9	4	3	5
	1日3回投与	182試験	82.8	24/29	7.50±2.62	3	12	7.5	6	9.75
	—	合計	56.5	87/154	6.43±2.89	2	12	6	4	10
併用	1日2回投与	078試験	55.8	72/129	5.68±2.43	1	10	5	4	7
	1日2回投与	080試験	39.2	51/130	3.84±1.58	2	9	4	3	4
	1日3回投与	180試験	55.0	66/120	7.75±2.15	3	12	8.25	6	9
	—	合計	49.9	189/379	5.91±2.62	1	12	6	4	8

078試験：判定不能例を除いた集計，080試験：ITT 集団から判定不能を除いた集計，180,182試験：FAS

以上より、申請者は、本薬は維持量域として3mg/日から有効性を示し始めると考えられるが、医師が安全性を考慮しつつ適宜増減し、十分な有効性を維持できた用量として、1日3回投与にて実施した試験（180及び182試験）では改善例のうち約半数の症例が6～9mg又は9.75mgまでを最終評価時投与量としていることを考慮し、維持量域における標準1日量は6～9mgとすることが妥当と判断している。また、追加臨床試験成績より本薬の最大1日投与量は、最大1回投与量5mgを1日3回した場合の15mg/日まで安全性には問題がないと判断されたことから、最大投与量を15mg/日に設定した。

機構は、高用量の本薬が投与されたL-dopa製剤併用例は、180試験ではUPDRS partⅢ評価時において本薬13.5mg投与症例1例、15mg投与症例2例と少数であり、また、L-dopa製剤非併用例においては、最終評価時まで13.5mg以上を投与された症例はないことを踏まえ、国内の最高用量

を 15mg とした理由を L-dopa 非併用例と併用例に分けて、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅲ相比較試験 080 試験及び 182 試験の L-dopa 製剤非併用例における全般改善度を最終評価時投与量別にみると、080 試験では本薬は 3mg/日から 50.0%の改善率が示され、各投与量で 40.0～83.3%の改善率が認められ、182 試験では 3mg/日から 66.7%の改善率が示され、各投与量で高い改善率が認められている。第Ⅲ相比較試験 080 試験及び 180 試験の L-dopa 製剤併用例における最終評価時投与量別の有効性は、080 試験では、2mg/日から 10/26 例 (38.5%) の改善例が認められ、9mg/日まで改善例が認められており、180 試験では、有効性に関する全般的な印象において、3mg/日から 2/9 例 (22.2%) の改善例が認められ、4.5 から 12mg/日まで 50%以上の改善率が得られた。UPDRS partⅢ合計点のレスポンス率は、3～15mg/日 (13.5mg/日を除く) で 60%以上であった。本薬が十分な有効性を示す用量の多くは 6～9mg/日に集中しているものの、3mg/日から 15mg/日に広く分布しており、適宜増減の最高用量として 15mg/日が必要と判断した。

安全性の面では、L-dopa 製剤非併用例を対象とした 182 試験で 10.5mg/日以上投与された症例は 6 例、最大投与量は 12mg/日で、10.5mg/日以上の用量での副作用は 1 例 (1 件) 認められた。L-dopa 製剤併用例を対象とした 180 試験では 10.5mg/日以上投与された症例は、本薬群で 18 例、プラセボ群で 29 例、10.5mg/日以上の用量で発現した副作用は本薬群で 5 例 (10 件) であり、プラセボ群で 6 例 (8 件) であった。本試験において、10.5mg/日以上の用量で発現した有害事象については、安全性評価委員会にて、いずれも新規及び重篤ではなく、本薬の 10.5～15mg/日投与は、安全性に問題ないと判断された。以上から、投与可能な幅広い用量域が必要と判断し、併用の有無にかかわらず最高用量を 15mg までと設定した。

最終評価時投与量別の有効性 (L-dopa 製剤非併用例)

試験名	080 試験	
解析対象	ITT	
有効性評価	全般改善度 (改善以上)	
投与量 (mg/日)	%	例数
0.5	—	0
1	—	0
2	17.6	3/17
3	50.0	7/14
4	40.0	4/10
5	83.3	5/6
6	40.0	2/5
7	—	0
9	66.7	2/3
合計	41.8	23/55

試験名	182 試験			
解析対象	FAS			
有効性評価	有効性の全般的な印象 (改善以上)		UPDRS partⅢ レスポンス率 (30%以上減少)	
投与量 (mg/日)	%	例数	%	例数
0.75	—	0	—	0
1.5	—	0	—	0
2.25	—	0	—	0
3	66.7	2/3	66.7	2/3
4.5	75.0	3/4	75.0	3/4
6	85.7	6/7	100.0	7/7
7.5	66.7	2/3	100.0	3/3
9	83.3	5/6	83.3	5/6
10.5	100.0	5/5	100.0	5/5
12	100.0	1/1	100.0	1/1
合計	82.8	24/29	89.7	26/29

最終評価時投与量別の有効性（L-dopa 製剤併用例）

080 試験			180 試験				
解析対象			FAS				
有効性 評価	全般改善度 (改善以上)		有効性に関する 全般的な印象 (改善以上)	UPDRS partⅢ レスポンス率 (20% 以上減少)			
投与量 (mg/日)	%	例数	投与量 (mg/日)	%	例数	%	例数
0.5	0	0/4	0.75	0	0/6	0	0/6
1	0	0/2	1.5	—	0	—	0
2	38.5	10/26	2.25	0	0/2	0	0/2
3	41.4	12/29	3	22.2	2/9	75.0	6/8
4	58.6	17/29	4.5	60.0	6/10	81.8	9/11
5	35.0	7/20	6	64.0	16/25	84.0	21/25
6	33.3	2/6	7.5	60.0	9/15	66.7	10/15
7	20.0	1/5	9	64.1	25/39	69.2	27/39
9	22.2	2/9	10.5	57.1	4/7	100.0	7/7
不明	0	0/2	12	80.0	4/5	80.0	4/5
合計	38.6	51/132	13.5	0	0/1	0	0/1
			15	0	0/1	100.0	1/1
			合計	55.0	66/120	70.8	85/120

機構は、維持量に関して UPDRS partⅢによる評価結果からは、投与量 3mg/日でのレスポンス率が高く、維持量として 3mg/日を選択することも可能であると考え。海外においても 3mg/日から 9mg/日で治療効果が見られると添付文書（ドイツ及び英国）に記載されており、患者の状態を観察しながら増減することが本薬の投与方法として考えられることから、維持量に関しては 3mg/日から 9mg/日の妥当性はあるものとする。最高投与量については、1 回 5mg までの投与については 1 日 2 回投与でのデータはあり、また、国内で 15mg/日まで投与された患者が少数例ではあるが存在しており、安全性に注意した上で慎重に増量する旨注意喚起した上であれば投与量として設定可能と考える。ただし、10mg/日を超える高用量での有効性・安全性については投与された症例数が少ないこと、1 日 3 回の長期投与の有効性・安全性に関しては国内で検討されていないことから、市販後早期に増量時のデータを収集するため、適切な調査（臨床試験）を実施すべきと考える。用法・用量については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

(5) 実施された臨床試験の質について

新医薬品第二調査会は、臨床試験全般（追加臨床試験である 180 試験及び 182 試験以外）を通じて、多数の治験実施計画書規定違反が生じ、また、その大部分の症例が採用されていたことに関して、臨床試験自体の信用にかかわる問題であると指摘し、申請者の見解を求めた。

申請者は、治験実施計画書と異なる症例の取り扱いについて詳細を示した上で、それらは症例検討会において客観的な判断の上、その取り扱いが決定されたことを説明した。また、本薬の治験実施時には事前登録制をとらず、選択基準違反、除外基準違反は症例報告書回収時まで全てが把握することはできず、また、臨床検査等の実施も治験担当医師に任されていたため、可能な限り客観的評価が行えるよう、特に第Ⅲ相二重盲検比較試験においては開鍵前の症例検討会でその取り扱いを慎重に検討したと説明した。しかし、治験実施者側、治験依頼者側の努力不足であったことは否めず、今後実施する試験においては治験実施計画書作成段階、治験実施段階を通じて慎重に実施すること、その後に実施した他の治験では、組入れ症例は必ず事前に症例登録を行っていることから、選択基準違反、除外基準違反のないように実施しており、モニタリングの強化、

臨床検査の外注化等によりデータの欠測は少なくなるよう改善していると説明した。

機構は、治験実施計画書の遵守は当然のことであり、本申請で提出された臨床試験には問題があり、今後このような臨床試験が行われることがないようにすべきであると考え。なお、新医薬品第二調査会は、審査の過程で、治験実施計画書規定違反症例を除外し、再度、本薬の有効性を評価するよう申請者に指示し、申請者は、治験実施計画書規定違反症例をすべて除外した追加解析を行い、080 試験において追加解析の全般改善度は申請時と同様の結果であることを報告した。

機構は、追加臨床試験として行われた 180 及び 182 試験ではこれらの問題点は改善され、両試験成績や海外の臨床経験、公表論文等も踏まえた上で、本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(6) 市販後の臨床試験及び調査について

機構は、本申請では、国内では本薬 1 日 3 回の長期投与例はなく、1 日 10mg を超える高用量が投与された症例も極めて少ないことから、市販後早期に長期投与及び 1 日 10mg を超える高用量投与のデータを収集する必要があると考える。また、市販後の調査においては線維化関連事象も含め、安全性に関する情報が収集できるよう十分留意する必要があると考える。市販後の調査等の具体的な内容については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

非臨床試験に関する原資料の確認は、資料ホ-8（審査過程での資料整理後ホ-6）及び資料へ-9（審査過程での資料整理後へ-8）について、平成 9 年 1 月 23 日に実施された。

薬事法の規定に基づき、追加臨床試験に関する資料（追加資料追ト-1 及び追ト-2）及び追加申請されたレキップ錠 2mg の承認申請書に添付すべき資料（資料ロ-1（審査過程での資料整理後ロ-9）、ハ-1（審査過程での資料整理後ハ-5）及びへ-1（審査過程での資料整理後へ-42））に対して、書面による調査が実施された。

その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（資料ト-3、ト-4、ト-5、ト-6 及びト-7）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験薬の診察室での保管、心電図検査結果の診療記録への未記載等の問題が認められたものの、特に重大な問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。追加提出された資料（追加資料追ト-1 及び追ト-2）に対する GCP 実地調査の結果は、後日報告する。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、申請後に用法・用量を変更した追加臨床試験が行われる等、いくつかの問題点はあるものの、本薬のパーキンソン病に対する有効性は示されており、既に海外では広く使用されている実績もあり、本薬は本邦のパーキンソン病治療の選択肢の一つ

になり得ると考える。一方、安全性については、長期投与及び高用量投与の国内データは乏しく、適切な市販後の調査が必要不可欠と考えるが、これらに関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 18 年 7 月 12 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）

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 本剤の有効性について

海外の用法と同様の 1 日 3 回投与で L-dopa 製剤併用患者を対象として実施され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）において、有効性の主要評価項目とした 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、また、非盲検非対照試験ではあるが、L-dopa 製剤非併用患者を対象として実施された 182 試験（1 日 3 回投与）において、有効性の主要評価項目とした UPDRS partⅢの合計点の減少が認められており、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ため、市販後に適切な情報収集が必要不可欠ではあるものの、海外での使用実績も踏まえ、本薬の 1 日 3 回投与におけるパーキンソン病に対する有効性は示されているとの機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 用法・用量について

専門委員から、維持量及び増量法について厳密に規定することは必ずしも適切ではなく、むしろ投与初期において機械的に本薬を増量することにより、ジスキネジー、幻覚等の副作用が多く現れる可能性もあるとの意見、個々の患者毎に有効性及び安全性に基づき適切な用量調節が行われるべきで、全ての患者で画一的に維持量まで増量することが最善ではないことに留意すべきであるとの意見、用法・用量に関連する使用上の注意として、画一的な増量の目安の表等は必要ないとの意見等があった。

維持量に関して、専門委員から、3mg 投与で効果がみられた症例もあり、維持量の下限は 6mg ではなく 3mg とすべきとの意見、一般的に欧米では抗パーキンソン病薬は日本より大量に投与される傾向があるが、低用量を投与した方が良い場合もあり得るため、維持量には適切な幅があった方がよいとの意見等があり、臨床試験の成績も踏まえると、維持量の標準 1 日量は 3~9mg とすることがより適切という機構の見解は支持された。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意につ

いて再検討を求めた。

申請者は、用法・用量を「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。」と回答し、用法・用量に関連する使用上の注意についても記載の整備を行った。

機構は、これらの回答を妥当なものと判断した。

(3) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、傾眠や突発性睡眠については予見性がない上に危険性が高く、「警告」とする必要性があるとの意見、悪心及び傾眠は比較的頻度が高く、注意喚起すべきとの意見、慎重投与として起立性低血圧に関する注意喚起は必須との意見、精神神経系の有害事象に関しては特に注意が必要との意見、日本人では申請用法・用量による長期投与試験が行われていないことは添付文書中に明記すべきとの意見等があった。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の海外添付文書及び類薬の添付文書の記載も参考に、添付文書中の警告、慎重投与、重要な基本的注意、副作用、臨床試験成績等の記載について整備するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえて記載を整備した添付文書の修正案を提出した。

機構は、申請者の回答は基本的に妥当なものと判断した。

(4) 市販後の情報収集提供等について

専門委員から、10mg以上の高用量投与時のデータ収集、傾眠・突発性睡眠、及び心臓弁膜症などの線維化関連事象の有害事象について、発現時期も含めて情報収集が必要との意見、発現頻度が把握できる試験成績は貴重であり、高用量・長期投与に関しては臨床試験で必要な情報を収集すべきとの意見、ドパミン受容体作動薬による肺線維症は、無症候性の場合もあり、胸部X線以外の検査法も検討すべきとの意見、臨床現場に過度の負担をかけない規模及び方法で適切にそれぞれの情報を収集できるよう工夫することが望ましいとの意見、安全性の確認が情報収集の目的であるので、傾眠・突発性睡眠のうち日常生活動作に問題が生じた症例、線維化関連事象が出現した症例、減量中止では対応しきれない強い幻覚などの精神症状がでた症例等の情報収集をするべきであるとの意見、本薬による治療は対症療法であり、有効性に関しては1年程度の観察では十分ではないとの意見等があった。

機構は、以上の議論を踏まえ、申請者に市販後の臨床試験及び調査の計画の骨子（案）を提出するよう求めた。

申請者は、以下のような市販後の臨床試験及び調査の計画の骨子（案）を示した。本薬の比較的高い用量を必要とする可能性のある患者層を対象とし、主に他のドパミンアゴニスト製剤による治療の効果不十分なL-dopa製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者を対象に、副作用の発現など増量が困難な場合等を除いて、増量の必要性を考慮した上で最大15mg/日まで増量する、本薬の長期投与時の有効性及び安全性を検討する市販後の臨床試験（目標症例数：100例（L-dopa製剤併用及び非併用患者を概ね1：1の割合で登録予定）、10mg/日以上の高用量投与患者の目標症

例数 30 例を含む)を実施する。また、パーキンソン病患者を対象に、本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性に関する適正使用状況を収集・評価することを目的とする、市販後の調査(予定症例登録数:500 例(L-dopa 製剤併用及び非併用患者を概ね 1:1 の割合で登録予定)、1 年間投与例数:300 例)を併せて実施する。

機構は、申請者が提出した市販後の臨床試験及び調査の骨子(案)は基本的に妥当なものと判断した。

(5) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(追加資料追ト-1 及び追ト-2)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験責任医師及び医療機関の長への被験薬に関連する新たな情報の伝達遅延、被験者からの同意手続きの不備、同意文書及び心電図検査記録紙の紛失、検査(心電図検査、尿検査等)の一部未実施、治験審査委員会の運営に関する手順書の不遵守等の問題点が指摘されたものの、特に重大な問題は指摘されず、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(6) 審査報告 (1)の訂正

審査報告 (1)の 28 頁 21 行目「(2) 第Ⅱ相臨床試験」、29 頁 35 行目「(3) 第Ⅲ相臨床試験」及び 31 頁 4 行目「(4) 長期投与試験」に以下を追記する。

注) 有害事象については、重症度毎に集計しているため、重症度の異なる有害事象が同一症例に複数発現している場合は複数例として集計した。

また、審査報告 (1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

3 頁 22 行目 超えない → 越えない

3 頁 32 行目 海外における → 外国における

4 頁 23 行目 紫外吸収スペクトル及び塩化物)、 → 紫外吸収スペクトル)、

11 頁 29 行目 予備試験として → 予備試験として実施した

12 頁 18 行目 妊婦、産婦授乳婦等 → 妊婦、産婦、授乳婦等

18 頁 12 行目 ノルエピネフリン、ACh → ノルエピネフリン

21 頁 35 行目 SK&F89124 とその抱合体 → SK&F89124 の抱合体

22 頁 33 行目 (2.9ng eq./mL) → (それぞれ、2.92ng eq./mL 及び 0.60ng/mL)

23 頁 21 行目 求めた最小血漿中濃度 → 求めた投与量 1mg あたりの最小血漿中濃度

29 頁 6 行目 初期漸増投与法 → 前期第Ⅱ相試験と同様の初期漸増投与法

29 頁 7 行目 非盲検比較対象試験 → 非盲検比較対照試験

29 頁 18 行目 A 群 6.5±2.6mg → A 群 6.5±3.2mg

29 頁 29 行目 上昇 6 例、 → 上昇 6 例、尿潜血異常 5 例、

29 頁 31 行目 (症例番号 001*) → (症例番号 001*)

29 頁 35 行目 第Ⅲ相試験 → 第Ⅲ相比較試験

30 頁 10 行目 16/132 例 (12.1%)、 → 16/130 例 (12.3%)、

30 頁 39 行目 (3.0%)) で → (3.0%))、尿潜血異常 (7 例 (5.4%)、6 例 (4.4%)) で

31 頁 21 行目 本試験における有害事象は、 → 本試験における副作用は、

31 頁 23 行目 嘔吐 3 件、 → 嘔吐 3 例、
31 頁 28 行目 19 年 月 ～ 19 年 月 → 19 年 月 ～ 19 年 月
32 頁 6 行目 食欲不振、 → 食欲不振の悪化、
33 頁 1 行目 本薬群 13 例、 → 本薬群 15 例、
33 頁 13 行目 歩行障害 → 歩行困難
33 頁 21 行目 プラセボ群 13.1% (16/122 例) → プラセボ群 13.9% (17/122 例)
33 頁 33 行目 投与され、安全性解析対象とされた。
→ 投与され、このうち観察・検査違反例 2 例を除いた 30 例が安全性解析対象とされた。
34 頁 2 行目 53.5% → 53.3%
36 頁 10 行目 参考資料トー参 3 → 追加参考資料トー参 3
" 参考資料トー参 10 → 追加参考資料トー参 10
45 頁 21 行目 資料整理後ホ-6 → 資料整理後ホ-9

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで本品目を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であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが妥当であると判断する。

また、本薬は原体及び製剤ともに劇薬に該当し、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

[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。