

審議結果報告書

平成 23 年 2 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミラペックスLA錠0.375 mg、同LA錠1.5mg
[一 般 名] プラミペキソール塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 1 月 31 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 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、用法・用量を以下のように改めることとされた。

新	<p>[用法・用量]</p> <p>通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後経口投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5mg 1 日 1 回食後経口投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。</p>
旧	<p>[用法・用量]</p> <p>通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5mg 1 日 1 回食後投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。</p>

(下線部変更)

審査報告書

平成 23 年 1 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]	ミラペックス LA 錠 0.375mg、同錠 1.5mg (ビ・シフロール ER 錠 0.375mg、同錠 1.5mg (申請時) から変更)
[一 般 名]	プラミペキソール塩酸塩水和物
[申 請 者]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg 又は 1.5mg を含有する素錠
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品、 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 1 月 12 日

[販 売 名] ミラペックス LA 錠 0.375mg、同錠 1.5mg
(ビ・シフロール ER 錠 0.375mg、同錠 1.5mg (申請時) から変更)
[一 般 名] プラミペキソール塩酸塩水和物
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 30 日
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

提出された資料から、ミラペックス LA 錠 0.375mg 及び同錠 1.5mg のパーキンソン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能障害患者及びビ・シフロール錠からの切替え症例における安全性、並びに長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] パーキンソン病
[用法・用量] 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg 1 日 1 回食後投与) を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ビ・シフロール ER 錠 0.375mg、同錠 1.5mg
(ミラペックス LA 錠 0.375mg、同錠 1.5mg に変更予定)
- [一 般 名] プラミペキソール塩酸塩水和物
- [申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 21 年 6 月 30 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg 又は 1.5mg を含有する素錠
- [申請時効能・効果] パーキンソン病
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg 1 日 1 回食後投与) を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。
- [特 記 事 項] なし

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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「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。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プラミペキソール塩酸塩水和物 (以下、「本薬」) は、非麦角系のドパミン受容体作動薬であり、本邦では、本薬の速放錠 (以下、「IR錠」) である「ビ・シフロール錠0.125mg、同錠0.5mg」が、2003年10月にパーキンソン病を効能・効果として承認され、2010年1月に特発性レストレスレッグス症候群の効能・効果が追加されている。

IR錠のパーキンソン病に対する用法・用量は、維持期 (1.5~4.5mg/日) では1日3回投与であるが、1日投与回数を減らすことを目的として、ベーリンガーインゲルハイム社 (ドイツ) により本薬の徐放性製剤 (以下、「本剤」) の開発が行われ、欧州では2009年10月、米国では2010年2月に承認され、2010年7月現在、本剤は42ヵ国で5~7つの含量の製剤が承認されている。本邦では、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社により本剤が開発され、今般、パーキンソン病患者を対象とした国際共同治験及び国内外の臨床試験成績に基づき、「パーキンソン病」を効能・効果として本剤0.375及び1.5mg錠の製造販売承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本剤は、1 錠中に既承認のプラミペキソール塩酸塩水和物 (分子式 $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 、分

子量 302.26) を 0.375 又は 1.5mg 含有する素錠である。

(1) 原薬

1) 製造方法

原薬の製造工程は、最後に[]を用いた原薬の[]工程を追加した点を除き、「ビ・シフロール錠 0.125mg、同錠 0.5mg」の原薬の製造工程と同一である。

2) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」））、赤外吸収スペクトル、塩化物）、吸光度、旋光度、pH、純度試験〔溶状、重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、光学異性体（HPLC）、アセトン（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、含量（HPLC、電位差滴定法）、粒子径分布が設定されており、粒子径分布を追加した点を除き、「ビ・シフロール錠 0.125mg、同錠 0.5mg」の原薬の規格及び試験方法と同一である。

3) 原薬の安定性

実生産スケールで製造され、パイロットスケールで粉碎されたロットを用いて安定性試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート袋/ファイバードラム、18 ヶ月）
- ②加速試験（40℃/75%RH、ポリエチレン袋/アルミニウムラミネート袋/ファイバードラム、6 ヶ月）
- ③苛酷試験－温度に対する安定性（70℃、ガラス容器（密栓）、12 週）
- ④苛酷試験－温度に対する安定性（105℃、ガラス容器（開栓）、24 時間）
- ⑤苛酷試験－湿度に対する安定性（40℃/75%RH、ガラス容器（開栓）、3 ヶ月）
- ⑥苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（70℃/90%RH、ガラス容器（開栓）、3 日）
- ⑦苛酷試験－光に対する安定性（25℃、キセノンランプ、ガラス容器、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）

①は開始時、3、6、9、12、18 ヶ月保存時、②は開始時、3、6 ヶ月保存時に、性状（外観）、純度試験（溶状、類縁物質）、旋光度、水分、含量（HPLC）、粒子径分布、包装容器（目視）が評価された。③は開始時、1、2、4、12 週保存時、④は開始時、24 時間保存時、⑤は開始時、1、2、3 ヶ月保存時、⑥は開始時、3 日保存時、⑦は開始時、121 万、363 万 lx・h 照射時に性状（外観）、純度試験（類縁物質）、含量（HPLC）、結晶多形が評価された。

長期保存試験（①）、加速試験（②）及び苛酷試験（⑤～⑦）の全ての試験項目において経時的な変化は認められなかったが、苛酷試験（③）の 12 週保存時及び苛酷試験（④）24 時間保存時において、原薬の脱水和物化が認められた。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、リテスト期間は 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで継続される予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、**■**剤（ヒプロメロース）、**■**剤（トウモロコシデンプン）、**■**剤（カルボキシビニルポリマー）、流動化剤（軽質無水ケイ酸）及び滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）からなる素錠である。

2) 製剤設計

本剤は、**■**があり、かつ**■**に**■**される**■**で構成される**■****■**を持ち、原薬を**■**することにより**■**に**■**させている。本剤の**■**の**■**に**■**が**■**すると、原薬が**■**とともに**■**によって**■**から放出される。一方、**■**に**■**された**■**からは、原薬が**■**に放出される。これらの**■**によって、**■**の**■**に**■**した本薬の放出が得られる。国内外の第Ⅲ相試験では、いずれも市販予定製剤と同一の製剤が用いられた。なお、本邦では2つ（0.375及び1.5mg）の含量の製剤が申請されているが、欧米では5つ（0.375、0.75、1.5、3.0及び4.5mg）又は7つ（0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75及び4.5mg）の含量の製剤が承認されている。

3) 製造方法

製剤は以下の8工程により製造するが、製剤の製造と最終包装工程（第八工程）を同一の製造所で行う場合は、第**■**工程を省略する。

- 第一工程（**■**工程**■**）：原薬、**■**、**■**及び**■****■**を**■**にて**■**する。
- 第二工程（**■**工程）：**■**及び**■**を**■**し、第**■**工程で製造した**■**に加える。
- 第三工程（**■**工程）：第**■**工程で製造した**■**を**■**にて**■**する。
- 第四工程（**■**工程**■**）：第**■**工程で製造した**■**を**■**にて**■**する。
- 第五工程（**■**工程）：第**■**工程で製造した**■**と**■**を**■**にて**■**する。
- 第六工程（打錠工程）：第**■**工程で製造した**■**を**■**にて打錠する。
- 第七工程（**■**）：**■**を**■**とともに**■**に入れ**■**に入れる。
- 第八工程（包装工程）：錠剤をアルミニウム成形シートのポケットに入れ、ヒートシーラッカーを塗布したアルミニウム箔で加熱シールする。

なお、第**■**工程（**■**工程）、第**■**工程（**■**工程）が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC-UV）、純度試験（類縁

物質（HPLC））、乾燥減量、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（溶出試験法（HPLC））、含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25°C/60%RH、両面アルミニウムブリスター包装、36 ヶ月）
- ②加速試験（40°C/75%RH、両面アルミニウムブリスター包装、6 ヶ月）
- ③苛酷試験－温度に対する安定性（50°C、褐色ガラス瓶（密栓）、12 週）
- ④苛酷試験－温度に対する安定性（60°C、褐色ガラス瓶（密栓）、12 週）
- ⑤苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/75%RH、褐色ガラス瓶（開栓）、12 週）
- ⑥苛酷試験－湿度に対する安定性（30°C/75%RH、褐色ガラス瓶（開栓）、12 週）
- ⑦苛酷試験－湿度に対する安定性（40°C/75%RH、褐色ガラス瓶（開栓）、12 週）
- ⑧苛酷試験－光に対する安定性（キセノンランプ、総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上、無包装）
- ⑨苛酷試験－光に対する安定性（キセノンランプ、総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上、両面アルミニウムブリスター包装）

なお、温度及び湿度に対する苛酷試験（③～⑦）は 0.375mg 錠のみを用いて実施された。

①及び②の全測定時点で性状、乾燥減量、溶出性、類縁物質、含量及び包装材料が評価され、①の開始時、12 ヶ月及び 36 ヶ月保存時、並びに②の開始時に微生物限度試験が行われた。③～⑦の全測定時点で性状、乾燥減量、類縁物質、含量、錠剤の長さ、平均質量及び硬度が評価され、開始時及び 12 週保存時に溶出性が評価された。⑧及び⑨の全測定時点で性状、溶出性、類縁物質及び含量が評価された。

長期保存試験（①）及び加速試験（②）において、0.375 及び 1.5mg 錠ともに性状、乾燥減量、溶出性及び微生物限度試験では経時的な変化は認められなかった。含量にばらつきが認められたものの、経時的変化は認められなかった。類縁物質 A* は 0.375mg 錠で増加が認められたが、1.5mg 錠では変化が認められなかった。また、長期保存試験（①）において、1.5mg 錠のブリスター包装の成形シートの外層に層間剥離が認められた。苛酷試験（③及び④）では、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。苛酷試験（⑤～⑦）では、乾燥減量の増加が認められ、規格を逸脱した。また、錠剤の膨潤、並びに硬度及び含量の低下が認められた。さらに、苛酷試験（⑤及び⑦）においては、類縁物質の増加が認められた。苛酷試験（⑧）の 0.375 及び 1.5mg 錠並びに苛酷試験（⑨）の 1.5mg 錠において、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。また、苛酷試験（⑧）の 0.375 及び 1.5mg 錠において、苛酷試験（③～⑦及び⑨）で認められた分解生成物とは異なる光生成物が認められた。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、両面アルミニウムブリスターで包装した本剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

<審査の概要>

申請者は、本剤の溶出規格として2、9及び24時間後のQ値をそれぞれ12～32%、42～62%及び70%以上とすることの妥当性について、以下のように説明した。添加剤B*の含量を■%、■%、■%と変動させた製剤を用いて米国食品医薬品局（以下、「FDA」）及び欧州医薬品審査庁（以下、「EMA」）のガイドラインに基づく *in vitro/in vivo* 相関（以下、「IVIVC」）試験が実施され、3製剤の溶出性及び薬物動態データから、平均絶対誤差率（以下、「MAPPE」）が10%未満、及び予測誤差が15%未満であり、レベルAのIVIVCが示されている（「4(i)<提出された資料の概略>（1）本剤0.375mg錠の単回投与によるIVIVCと食事の影響に関する試験」参照）。また、本剤の溶出規格の下限の溶出性を示す製剤を投与した場合に予測される最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び単回投与後0から30時間における血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₃₀」）は、本剤の平均溶出率に基づく予測値に比べそれぞれ16.2及び13.7%低く、上限の溶出性を示す製剤ではそれぞれ16.7及び13.7%高く、生物学的に同等と考えられる±20%の範囲内であると予測された。

機構は、申請製剤ではなく、添加剤B*の含量を変更した製剤のデータに基づき溶出規格を設定することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。製造工程におけるロット間変動の要因として想定された、■の■、添加剤B*の含量、■、及び原薬の■を変動させ、設定した溶出試験でこれらの変動が識別できるのか検討した。その結果、■の■、添加剤B*の含量、及び■の変動に起因する溶出特性の差が検出され、その中で添加剤B*の含量が溶出特性に最も大きな変動を及ぼす要因であったことから、添加剤B*の含量を変動させた製剤を用いて検討されたIVIVCに基づき設定した溶出規格は妥当であると考えた。

機構は、溶出規格は処方を変更した製剤ではなく、申請製剤のロット間での溶出性のばらつきに基づき設定することが望ましいと考えるが、IVIVCに基づき設定された溶出規格に特段の問題はなく、本剤の品質に特段の問題はみられないと判断した。なお、本剤に用いられているヒプロメロース（日本薬局方適合品）及びカルボキシビニルポリマー（薬添規適合品）は、使用量が前例を超えるため新添加物に該当するが、提出された資料から、本剤の使用量においてヒプロメロース及びカルボキシビニルポリマーに起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低いものと判断し、本剤におけるヒプロメロース及びカルボキシビニルポリマーの使用において、特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな資料は提出されていない。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤から分解生成される可能性のある3種類の分解物（A*、Product V及びProduct Z）について、申請者が実施した *in silico* 毒性予測システム DEREK による構造活性相関に基づく毒性評価によって A* の遺伝毒性に関する警告が示されたこと、また、本薬の IR 錠の毒性試験結果から Product V 及び Product Z の突然変異誘発性が示唆されたことから、これらの分解物について非臨床毒性試験が実施された。

(1) 不純物の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6-1～4.2.3.7.6-12）

ラット（雄雌各 10 例/群）に、本薬 25mg/kg/日と A* 0、0.5、1.0 及び 2.5mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した。全群の雌雄において自発運動の低下（投与 15～52 日目）及び増加（投与 53 日目から投与終了日まで）、並びに体重低下が認められ、雌においては胸腺及び下垂体重量の減少、卵巣の増大、黄体数増加、胃粘膜のびらん、出血並びに下顎腺腺房細胞の脱顆粒が認められたが、A* 添加群と非添加群の毒性に明らかな違いは認められなかったことから、A* の無毒性量は 2.5mg/kg/日と判断された。A* の遺伝毒性試験においては、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性であり、ラット骨髄小核試験の結果は陰性であった。

Product V 及び Product Z の遺伝毒性試験においては、マウスリンフォーマ TK 試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は陽性であり、細菌を用いた復帰突然変異試験及びラット骨髄小核試験の結果は陰性であった。

<審査の概要>

申請者は、本剤に含まれる分解物が遺伝毒性を示したことについて、以下のように説明した。メタ安定型の化合物である A* は、水溶液中で親化合物である本薬とホルマリン（以下、「FA」）に分解する。細菌を用いた復帰突然変異試験における A* の変異原性誘発作用のパターン、用量反応曲線の傾き及び作用強度は等モル濃度の FA と一致しており、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験における A* による染色体異常所見の誘発も FA とほぼ同じパターンであったことから、FA が遺伝毒性を示す原因物質と考えられた。また、A* は小核試験で陰性を示し、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験では、2.5mg/kg まで新たな毒性を示さなかった。本剤の最大推奨臨床用量 4.5mg/日における A* の最大曝露量は 45µg/日であり、理論的にはそのうちの 5.6µg/日が FA として遊離する。米国環境保護庁による FA の経口リファレンスドーズから、FA の 1 日摂取許容量は 10mg/日と推察され、本剤による最大予測 FA 曝露量の約 1,800 倍である。

Product V 及び Product Z は、遺伝毒性試験で使用された培地中でカテコールに分解する。カテコール、Product V 及び Product Z は、細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であったが、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験ではともに陽性であった。以上の遺伝毒性試験結果の比較から、Product V 及び Product Z に認められた作用はカテコールに起因すると考えられた。本剤の最大推奨臨床用量 4.5mg/日における Product V 及び Product Z から遊離されるカテコールの合計は最大 16µg/日である。食物から摂取されるカテコールの推定 1 日曝

*：新薬承認情報提供時に置き換え

露量については、米国人では約 1,330 μ g/日摂取しているという報告があり (Gold LS et al. *Food Chemical Risk Analysis*: 267-295, 1997) 、また、カナダ環境省及び保健省によると 518~847 μ g/kg/日であり、これらの値は本剤による最大予測曝露量よりも約 70~2,500 倍高い。

以上より、本剤における微量の分解物 A* 、Product V 及び Product Z は臨床使用時において安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、設定された規格値において、本剤に含まれる分解物が、本剤を申請用法・用量の範囲内で投与する場合のリスクとなる可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として提出された試験における本薬の試料中濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) 法を用いて測定され、本薬濃度の定量下限は血漿で 0.05ng/mL、尿で 0.10ng/mL であった。

本薬の徐放性製剤の開発過程において、添加剤B* 含量の異なるマトリックス錠 2 種 (処方 B 及び C) 、並びに徐放性基材をコーティングした顆粒を充填したカプセル剤 5 種 (処方 D~H) の製剤のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) が比較検討され (248.529 試験)、処方 C が最適な処方設計であると判断された。最終製剤は、特許上の理由により処方 C の部分アルファー化デンプンをトウモロコシデンプンに変更した処方 C2 であり、国内第 I 相試験及び国内外の第 III 相試験で使用された。なお、248.607、248.677 及び 248.610 試験では、0.375 及び 1.5mg の含量のみが使用された。

(1) 本剤 0.375mg 錠の単回投与による IVIVC と食事の影響に関する試験 (248.560 試験、添付資料 5.3.1.3-1)

本剤の *in vitro* 溶出試験データより予測される *in vivo* の BA と実際の BA を比較する目的で、外国人健康成人男性 15 例を対象に、IR 錠 0.125mg を単回投与した後、本薬 0.375mg を含有する 4 種の被験薬 [処方 C、C2、C2A (C2 より放出速度が 20%増加) 及び C2B (C2 より放出速度が 20%減少)] を空腹時に、本薬 0.375mg を含有する処方 C2 を高脂肪・高カロリー食後に単回投与する 5 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 118 時間以上)。処方 C2、C2A 及び C2B の C_{max} の実測値は、0.239、0.288 及び 0.241ng/mL、*in vitro* 溶出試験データより予測した C_{max} の予測値は、0.245、0.287 及び 0.213ng/mL であり、内部予測性を示す MAPPE は 4.87%であった。また、 AUC_{0-30} の実測値は、5.37、5.90 及び 5.27ng \cdot h/mL、 AUC_{0-30} の予測値は 5.36、5.79 及び 4.87ng \cdot h/mL であり、MAPPE は 3.18%であった。以上の結果から、FDA 及び EMA のガイドラインに基づくレベル A の IVIVC が示されたと考えられた。

処方 C2 の空腹時及び食後投与時の C_{max} は、0.268 (幾何平均値、以下同様) 及び 0.333ng/mL、 AUC_{0-30} は、5.29 及び 5.83ng \cdot h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 9.38 及び 8.40 時間であった。最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) の中央値は 9.98 (最小値 - 最大値: 2.98-14.1、以下同様) 及び 6.05 (3.00-14.1) 時間であった。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-30} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、それぞれ 1.24 (90%信頼区間: 1.151~1.341、以下同様) 及び 1.10 (1.015~1.198)

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

であった。

(2) 国内相対的 BA 試験 (248.607 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

本剤 0.375mg 錠 1 日 1 回と IR 錠 0.125mg 1 日 3 回投与、及び本剤 1.5mg 錠 1 日 1 回と IR 錠 0.5mg 1 日 3 回投与をそれぞれ 5 日間反復経口投与したときの各投与期の投与 5 日目における相対的 BA を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象に、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間なし)。

本剤 0.375mg 錠 1 日 1 回及び IR 錠 0.125mg 1 日 3 回投与時の定常状態における C_{max} (以下、「 $C_{max,ss}$ 」) は、0.626 (幾何平均値、以下同様) 及び 0.554ng/mL、定常状態における 0-24 時間までの AUC (以下、「 $AUC_{0-24,ss}$ 」) は、8.86 及び 10.0ng・h/mL であり、本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値の比 (本剤/IR 錠) は、それぞれ 1.13 (90%信頼区間: 1.075~1.192、以下同様) 及び 0.88 (0.833~0.939) であった。また、本剤 1.5mg 錠 1 日 1 回及び IR 錠 0.5mg 1 日 3 回投与時の $C_{max,ss}$ は、2.36 及び 2.14ng/mL、 $AUC_{0-24,ss}$ は、34.9 及び 39.1ng・h/mL であり、本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値の比 (本剤/IR 錠) は、それぞれ 1.10 (1.067~1.144) 及び 0.89 (0.865~0.921) であった。

(3) 各含量製剤間の生物学的同等性試験

1) 本剤 0.375mg 錠と 1.5mg 錠のヒト BE 試験 (248.677 試験、添付資料 5.3.1.2-3)

本剤 0.375mg 錠と 1.5mg 錠の生物学的同等性 (以下、「BE」) について検討する目的で、日本人健康成人男性 28 例を対象に、本剤の漸増 (0.375mg 5 日間、0.75mg 5 日間、いずれも 1 日 1 回投与) 後、本剤 0.375mg 錠 4 錠及び 1.5mg 錠 1 錠を空腹時及び食後 1 日 1 回 5 日間投与する 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間なし)。

本剤が漸増され、クロスオーバー期で本剤 0.375mg 錠 4 錠及び 1.5mg 錠 1 錠が投与された後の血漿中濃度が測定された 27 例において、 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の調整幾何平均値の比 (1.5mg 錠/0.375mg 錠) は、食後投与時で 1.048 (90%信頼区間: 1.001~1.098、以下同様) 及び 1.042 (0.983~1.103)、空腹時投与で 1.002 (0.940~1.067) 及び 0.936 (0.869~1.008) であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)」で定める BE の判定基準の範囲内であった。

2) 本剤 0.75、1.5、3.0 及び 4.5mg 錠の溶出試験 (添付資料 3.2.P.2-3)

「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 (平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)」 (以下、「含量違いの BE ガイドライン」) に従って、1.5mg 錠を標準製剤、0.75、3.0 及び 4.5mg 錠を試験製剤とし、それぞれ 9 つの溶出試験条件で比較した結果、水を除く 8 つの条件で標準製剤と試験製剤の溶出性はいずれも同等であることが示された。

(4) 食事の影響及び相対的 BA 試験 (248.530 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回投与における食事の影響及び本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回と IR 錠 1.5mg 1 日 3 回 5 日間投与後の相対的 BA を検討する目的で、外国人健康成人男性 25 例を対象に、本剤での漸増 (0.375mg 5 日間、0.75mg 5 日間、1.5mg 5 日間、2.25mg 3~4 日間、3.0mg 5 日間、3.75mg 3

～4日間、いずれも1日1回投与、各用量の第1日目のみ食後投与)後、本剤4.5mg空腹時及び食後1日1回投与、並びにIR錠1.5mg空腹時1日3回投与する3期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間なし)。なお、IR錠については8時間間隔で1日3回投与したため、 $AUC_{0-24,ss}$ は定常状態における0-8時間までのAUC($AUC_{0-8,ss}$)を3倍して算出した。

本剤が0.375mg錠1日1回投与から漸増され、4.5mg錠1日1回が5日間反復投与され、空腹時及び高脂肪・高カロリー食後投与したときの血漿中濃度が測定された24例において、 $C_{max,ss}$ は4.89(幾何平均値、以下同様)及び5.94ng/mL、 $AUC_{0-24,ss}$ は91.7及び105ng・h/mL、定常状態における t_{max} (以下、「 $t_{max,ss}$ 」)は6.00及び7.92時間であった。本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の調整幾何平均値の比(食後/空腹時)は、それぞれ1.20(90%信頼区間:1.139～1.268、以下同様)及び1.14(1.058～1.221)であった。

IR錠1.5mgを空腹時1日3回投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ は、それぞれ5.26ng/mL及び94.4ng・h/mLであり、IR錠に対する本剤の調整幾何平均値の比(本剤/IR錠)は、それぞれ0.95(0.904～1.006)及び1.01(0.937～1.080)であった。

<審査の概要>

(1) 徐放化製剤とすることの妥当性について

本薬のIR錠が既に臨床現場で使用されていることも踏まえ、機構は、徐放性製剤の製剤設計時に調査、検討すべき事項、最終製剤の評価及び投与方法の設定について、「徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドラインについて(昭和63年3月11日、薬審1第5号、以下、徐放性製剤のガイドライン)」に沿った申請者の検討内容を確認した。

1) 製剤設計時に調査、検討すべき事項について

機構は、本薬特有の性質として、「徐放化に伴い副作用面からみて望ましくない状態を生じるおそれ」について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。IR錠申請時の非臨床試験及び*in vitro*の検討から、本薬はチトクロームP450(以下、「CYP」)を誘導しないこと、並びにCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害しないことが示されており(IR錠既承認時資料)、本薬の血漿中濃度が維持されることによって、薬物代謝酵素の誘導や阻害が起こる可能性は低いと考える。また、市販されているIR錠の使用経験において、耐性又は依存性が示唆されていないこと、本薬の蛋白結合率が低いことを踏まえると、徐放化に伴い副作用面からみた望ましくない状態を生じる可能性は低いと考える。

機構は、徐放化に伴い副作用面からみて望ましくない状態を生じる可能性は低いとする申請者の見解を了承し、また、本薬の経口BAは90%以上であり初回通過効果は大きくないと考えられること、IR錠の $t_{1/2}$ は約7時間と長くはなく、248.607試験において、一日用量が同じ場合のIR錠と本剤の C_{max} と $AUC_{0-24,ss}$ はほぼ同様であったことも踏まえ、 $t_{1/2}$ 、初回通過効果及び吸収部位に関しては、本薬は徐放化が好ましくない薬物にはあたらないと考え、徐放化製剤とすることで問題となる特有の性質は本薬に想定されないと判断した。

2) 最終製剤の評価について

申請者は、以下のように説明した。消化管内pHの変動が溶出性に与える影響を検討するため、pH1.0、4.5、6.8、7.5の試験液における最終製剤の溶出性を評価した結果、溶出性にpH

依存性は認められなかった。また、消化管の運動性の変動が溶出性に与える影響を検討するため、回転バスケット法の回転速度 50rpm と 100rpm で比較したところ、溶出性に差は認められなかった。以上から、本剤の放出特性は徐放性製剤のガイドラインに準拠していると考えられる。一方、溶出試験規格については、評価時点は徐放性製剤のガイドラインに準拠し、規格値は徐放性製剤のガイドラインで望ましいとされている範囲よりも狭い範囲で設定している。

機構は、放出特性に関する申請者の説明については了承し、薬物速度論的特性については、定常状態における IR 錠との比較、及び食事の影響試験が実施され、特段の問題もみられていないことから、本薬を徐放性製剤とすることは適切であると判断した。臨床効果と本薬の曝露量の関係は不明であるが、IR 錠と同様に、本剤の投与量は個々の患者に対する忍容性と有効性を確認しながら増量し維持用量を設定する薬剤であることを考慮し、臨床効果については「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」で検討する。

3) 本剤の投与方法の設定について

機構は、IR 錠から本剤への切替え時の有効性及び安全性が検討された国内外の切替え試験（「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」、「(5) 2) 本剤と IR 錠の切替え試験」参照）において、切替え後の Unified Parkinson's disease rating scale（以下、「UPDRS」）part II+III 合計スコアの悪化又は有害事象の発現により IR 錠から本剤への切替えが失敗した症例が認められたことを踏まえ、切替えの失敗の原因が製剤間の BA の違いに起因するものであるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 248.610 試験の IR 錠から本剤及び本剤から本剤への切替え成功例の割合は 83.0% (44/53 例) 及び 78.4% (40/51 例) であり、切替えが失敗した症例は、IR 錠から本剤への切替えに限って認められたものではなく、また、切替えによって UPDRS part II+III 合計スコアが治療開始前よりも悪化した症例はなかった。海外 248.636 試験では、切替えに成功しなかった 19 例（IR 錠から本剤への切替え群 16 例、IR 錠から IR 錠への切替え群 3 例）の UPDRS part II+III 合計スコアの変化量別内訳は、2 点以内の変動が 2 例（いずれも本剤への切替え群）、3～4 点が 6 例（本剤への切替え群 4 例、IR 錠への切替え群 2 例）、5～10 点が 8 例（いずれも本剤への切替え群）、11 点以上が 3 例（本剤への切替え群 2 例、IR 錠への切替え群 1 例）であり、ほとんどが 10 点以内の変動であり、11 点以上の変動となった 3 例は、248.636 試験の群の構成比（本剤への切替え群 103 例、IR 錠への切替え群 52 例）を考えると両群同じ割合で認められていた。海外 248.636 試験において、IR 錠から IR 錠への切替え群と比較して、IR 錠から本剤への切替え群で発現割合が高かった有害事象は傾眠及び背部痛であった。また、国内 248.610 試験において、本剤から本剤への切替え群と比較して、IR 錠から本剤への切替え群で発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、一貫した傾向は認められなかった。

以上より、本剤への切替えに失敗した症例は、切替えによって UPDRS part II+III 合計スコアが著しく上昇したものではなく、IR 錠から本剤への切替え群で発現割合が一貫して高い有害事象はなかったことから、切替えが失敗した原因は製剤間の BA に起因するものではないと考える。

機構は、本剤の投与方法の設定にあたっての留意点を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は低用量から投与を開始し、経過を観察しながら患

者毎の至適維持用量を定め、IR錠からの切替え時には本剤の規定した用量へ切り替えられるが、本剤を誤って過剰服用した場合は、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の発現が予測される。したがって、IR錠と同様に、精神症状がみられた場合には、抗精神病薬の投与とともに、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置を行う等の対処を行い、また、過剰服用が発見された場合には、悪性症候群の発現を抑えるために、本剤を漸減する旨の注意喚起を行うこととしている。過剰投与の予防対策としては、噛み砕き等により本剤の徐放性が失われ、急激な血中濃度の増加が起こることがないように注意喚起を行うこととし、さらに、本剤が誤って1日3回投与されたり、IR錠のみが効能を有しているレストレスレッグス症候群の患者に本剤が投与されたりすることがないように本剤の販売名をIR錠で使用している「ピ・シフロール」から変更した上で、医療関係者及び患者に対して、IR錠から本剤への切替えに関するリーフレット等の資材を配布し、本剤とIR錠の違い、本剤の誤使用（過剰投与）に対する注意喚起を徹底して行う予定である。

疾病時における投与方法としては、本薬はほとんどが未変化体のまま尿中に排泄されるという薬物動態学的特徴を有しており、腎機能障害がある被験者では、本薬の曝露量が高く、曝露時間も延長するという結果が得られていることから（IR錠既承認時資料）、腎障害の程度に応じた用法・用量を設定することが望ましいと考える。

併用薬剤への対処法としては、IR錠と同様に、シメチジンやアマンタジンとの併用により本剤の腎クリアランスが低下する旨の注意喚起を行う。シメチジンやアマンタジンのような、有機カチオン輸送系を阻害する薬剤を併用することにより、有機カチオン輸送系を介した本薬の尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することが考えられる。これは、腎排泄過程での相互作用であり、IR錠投与後と本剤投与後で違いはないと考えられることから、IR錠と同様に注意喚起をすることは妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。IR錠が既に医療現場で使用されていることも踏まえると、本剤の投与方法の適切性を確認するために、国内248.610試験又は海外248.636試験で薬物動態を検討しておけば有用な情報となったと考えるが、切替えに失敗した症例における有効性及び安全性の変化に製剤間の一定の方向性は示唆されていないこと、また、248.530試験においてIR錠1.5mg 1日3回投与と本剤4.5mg 1日1回投与の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ は同様であったことから、患者の状態を観察しながらIR錠の1日2回投与（1.5mg未満）又は3回投与（1.5mg以上）を本剤に切り替える投与方法とすることは可能と考える。本剤の投与にあたっての留意点については、概ね妥当と考えるが、異なる販売名で同じ有効成分を含有する本剤とIR錠が誤って併用されないよう、臨床現場に周知する必要がある。また、本薬の消失は主に腎排泄によることから、腎機能障害患者においても、腎機能正常患者と同様に徐放性製剤の投与が利点となるか否かは慎重に判断する必要がある。腎機能障害患者における本剤投与時の注意喚起については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(2) 含量の異なる本剤の製剤間のBEについて

機構は、日本人患者を含むL-Dopa非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（248.524試験）に、本剤0.375、0.75、1.5、3.0及び4.5mg錠の5規格の製剤が使用されていたにもかかわらず、本申請では0.375及び1.5mg錠の2規格の製剤のみが市販予定製剤であることから、当該試験成績の有効性及び安全性が、本剤0.375及び1.5mg錠の組合せで投与した場合に

験製剤の溶出挙動の同等性が確認された。以上より、国内市販予定製剤である本剤 0.375 及び 1.5mg 錠、並びに 248.524 試験で使用された製剤（0.375、0.75、1.5、3.0 及び 4.5mg 錠）はいずれも生物学的に同等であると考えられる。

機構は、以下のように考える。市販予定製剤 1.5mg 錠と 248.524 試験で使用された 0.75、3.0 及び 4.5mg 錠との BE については、本来ヒト BE 試験を実施して説明する必要があるが、本薬は健康成人に対する忍容性が低いこと、並びに本剤の BE 試験は漸増期を設定した試験デザインとする必要があり、長期間に亘り本剤が曝露されることによる被験者への負担が大きいことを考慮すると、本邦において市販される本剤 0.375mg 錠と 1.5mg 錠のヒト BE 試験は必須と判断したものの、海外臨床試験で使用された各含量の製剤と市販予定製剤との BE については、含量違いの BE ガイドラインに従った各製剤の溶出試験で BE の判定基準に収まることに基づいて検討することもやむを得ないと考え、申請者の説明を了承した。

(3) 食事の影響について

申請時に提出された食事の影響試験は、外国人を対象に、最終製剤と処方異なる 4.5mg の製剤を用いて実施されていたことから、機構は、本邦での市販予定製剤（本剤 1.5mg 錠）を用いて日本人を対象とした食事の影響試験を実施しなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな違いはないと考えること、及び 248.524 試験のデータを用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) パーキンソン病患者における PPK 解析」参照）の結果から、日本人患者と白人患者の本薬の薬物動態に、体重差を考慮すれば民族差はないことが示されていることから、外国人を対象とした食事の影響試験の結果を利用することは可能である。また、本剤 0.375 及び 1.5mg 錠と 248.530 試験で用いた 4.5mg 製剤の処方 は 添加剤* 含量率は異なるが、同じ徐放化技術を用いており規格条件下での溶出性に差は認められなかった。さらに 248.560 試験では本剤 0.375mg 錠と 4.5mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響は同程度であったことから、日本人を対象として本剤 1.5mg 錠投与後の食事の影響を検討した場合も 248.560 及び 248.530 試験と同様の結果が得られると考えられ、本邦での市販予定製剤を用いて日本人を対象として食事の影響試験を実施しなかったことは妥当であると考えた。なお、追加実施した日本人健康成人を対象としたヒト BE 試験（248.677 試験）において、本邦での市販予定製剤（本剤 0.375 及び 1.5mg 錠）の薬物動態に対する食事の影響は認められず、248.560 及び 248.530 試験と同様の結果が得られることが確認された。

機構は、以下のように考える。薬物動態の観点からは日本人と外国人で民族差がないとは言えないものの、申請者の説明は概ね理解でき、日本人を対象に本剤 1.5mg 錠に対する食事の影響を検討する際に、海外で実施された食事の影響試験を参考にすることは可能であると考えられる。また、追加実施されたヒト BE 試験（248.677 試験）において、本邦での市販予定製剤（本剤 0.375 及び 1.5mg 錠）の空腹時及び食後投与したときの薬物動態が検討されていることから、添付文書では、日本人の成績を情報提供することが適切であると考えられる。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内第 I 相試験 (248.607 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、2 群 2 期のクロスオーバー法にて本剤 0.375mg 錠 1 錠を 1 日 1 回又は IR 錠 0.125mg を 1 日 3 回 5 日間食後投与した後、両群に本剤 0.375mg 錠 2 錠を 1 日 1 回 5 日間食後投与し、その後、2 群 2 期のクロスオーバー法にて本剤 1.5mg 錠 1 錠を 1 日 1 回又は IR 錠 0.5mg を 1 日 3 回 5 日間食後投与した。なお、各投与期終了後には休薬期間を設けなかった。本剤 0.375mg 錠 1 錠、本剤 0.375mg 錠 2 錠及び本剤 1.5mg 錠 1 錠の反復投与 5 日目における $C_{\max,ss}$ は 0.634 ± 0.102 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 1.21 ± 0.192 及び 2.38 ± 0.313 ng/mL、 $AUC_{\tau,ss}$ は 9.02 ± 1.61 、 18.0 ± 2.61 及び 35.2 ± 5.25 ng \cdot h/mL であった。

(2) 海外第 I 相試験

1) 反復投与試験 (248.530 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

外国人健康成人男性を対象に、本剤の投与量を 0.375mg (投与期間：5 日間 (各用量の第 1 日目のみ食後投与)、以下同様)、0.75mg (5 日間)、1.5mg (5 日間)、2.25mg (3~4 日間)、3.0mg (5 日間)、3.75mg (3~4 日間) の順に漸増後、休薬期間を設けない 3 群 3 期のクロスオーバー法にて本剤 4.5mg 1 日 1 回空腹時又は食後、もしくは IR 錠 1.5mg を 1 日 3 回空腹時に 5 日間投与したとき、本剤 0.375、0.75、1.5、3.0 及び 4.5mg 反復投与時 5 日目における $C_{\max,ss}$ は、 0.431 ± 0.0831 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 0.801 ± 0.122 、 1.75 ± 0.398 、 3.70 ± 0.870 及び 5.01 ± 1.04 ng/mL、 $AUC_{0-24,ss}$ は 7.96 ± 1.68 、 14.9 ± 2.68 、 32.3 ± 8.57 、 69.1 ± 14.7 及び 95.2 ± 24.5 ng \cdot h/mL、 $t_{\max,ss}$ は 6.25 ± 3.73 、 5.01 ± 3.27 、 8.01 ± 3.60 、 7.41 ± 3.92 及び 7.03 ± 4.91 時間であった (解析対象 13~34 例)。なお、各用量の反復投与 5 日目の投与 1 時間前 ($C_{pre,ss}$) と投与 23 時間後 ($C_{23,ss}$) の血漿中濃度の比 ($C_{23,ss}/C_{pre,ss}$) の 95%信頼区間は、0.375mg で $0.98 \sim 1.196$ 、0.75mg で $0.959 \sim 1.247$ 、1.5mg で $1.018 \sim 1.315$ 、3.0mg で $0.953 \sim 1.312$ 、4.5mg で $0.893 \sim 1.211$ であり、反復投与 5 日目にはほぼ定常状態に達していると考えられる。

2) Thorough QT 試験 (248.545 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

心電図 QT 間隔に対する本薬の影響を検討する目的で、外国人健康成人男女 60 例を対象に、陽性対照期として、非盲検のクロスオーバー法によりモキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを食後単回経口投与した後 (休薬期間：5 日間)、本薬とプラセボのクロスオーバー期として、二重盲検下で本薬又はプラセボを各 3 週間食後反復経口投与した (休薬期間：7 日間以下)。本薬は 0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75 及び 4.5mg/日の各用量が 3 日間ずつの投与で漸増された。なお、本薬 2.25 及び 4.5mg/日の投与 2 日目と 3 日目 (心電図測定日) には IR 錠が投与され*、それ以外は本剤が投与された。陽性対照期の第 1 期終了後に 4 例が、第 2 期終了後に 1 例が中止となり、59 例がモキシフロキサシン投与を、57 例がプラセボ投与を完了した。本薬とプラセボのクロスオーバー期では 48 例が投与を完了し、Per Protocol Set (PPS) とされ、そのうち 47 例のデータが薬物動態解析に用いられた。心電図を測定した IR 錠 0.75mg 1 日 3 回投与時及び IR 錠 1.5mg 1 日 3 回投与時の血漿中濃度は、ともに投与 1~3 時間後に最高に達し、

* 4.5mg/日の投与 3 日目は、IR 錠 1.5mg が 1 日 2 回のみ投与された。

C_{max}の幾何平均値はそれぞれ 3.20 及び 6.69ng/mL であった。

主要評価項目である QTcI 間隔（個体毎に心拍数補正した心電図の QT 間隔）の投与 3 週後における治験薬投与後 1～4 時間の調整平均値は表 1 に示したとおりであり、プラセボに比し本薬が有意に QTcI 延長をさせる（両側 90%信頼区間の上限が 10ms を超える）ことはなかった。なお、モキシフロキサシンとプラセボの投与後 1～4 時間の QTcI の差（モキシフロキサシンープラセボ、分散分析モデルによる調整平均値）（90%信頼区間）は 13.4（11.6～15.3）ms であった。

表 1：投与 3 週後における本薬及びプラセボ投与後 1～4 時間の QTcI 間隔（ms）

	QTcI 調整平均値 (標準誤差) ^a	プラセボとの差 (90%信頼区間)
プラセボ (N=48)	392.0 (2.7)	-3.4 (-5.6～-1.1)
本薬 4.5mg/日 (N=48)	388.7 (2.7)	

a：薬剤、時期及び順序の母数効果と順序内の被験者の変量効果に基づく分散分析モデル

(3) パーキンソン病患者における PPK 解析（添付資料 5.3.3.5-1）

健康成人、腎機能障害患者及び L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした 248.560、248.530、248.113 及び 248.524 試験において収集された血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。それぞれの用法・用量、投与例数、主な被験者の背景は下表のとおりである。

表 2：PPK 解析に用いた臨床試験の概略

	248.560 及び 248.530 試験	248.113 試験	248.524 試験
用法・用量	IR 錠：0.125mg の単回投与 本剤：0.375mg の単回投与又は 0.375～4.5mg の 1 日 1 回 反復投与	IR 錠：0.25mg の単回投与	IR 錠：0.375～4.5mg/日の 1 日 3 回反復投与 本剤：0.375～4.5mg/日の 1 日 1 回反復投与
対象	白人健康成人男性 39 例	外国人腎機能正常者（CRCL 80mL/min 超）、外国人腎機 能障害者、計 26 例	外国人及び日本人パーキン ソン病患者、計 146 例（IR 錠 71 例、本剤 75 例）
採血ポイント（点）	1,058	369	699
年齢（歳） ^a	36 (21～49)	52 (31～77.5)	62.0 (39～81)
体重（kg） ^a	81 (49～95)	79.4 (41.3～105.9)	75.0 (38.0～148.0)
CRCL (mL/min) ^a	111.7 (70.3～165.9)	48.2 (0～133.9)	78.5 (42.4～288.5)

CRCL：クレアチニンクリアランス

a：中央値（最小値～最大値）

健康成人を対象とした試験（248.560 及び 248.530 試験）で得られたデータより構築された基本モデルは、IR 錠の吸収過程を吸収ラグタイムがある一次吸収を伴うモデルを用いて示し、本剤の吸収過程をゼロ次及び一次吸収の連続モデルを用いて示した 2-コンパートメントモデルとされた。

本剤のみかけのクリアランス（以下、「CL/F」）に及ぼす腎機能低下の影響は、健康成人のデータより構築された基本モデル及び 248.113 試験と 248.560 試験（IR 錠投与時）のデータを用いて検討され、CRCL が 121mL/min 未満のとき本薬の CL/F は腎機能の影響を受けるモデルが構築された。

パーキンソン病患者における PPK 解析は、248.524 試験で得られたパーキンソン病患者 146 例（本剤：75 例、IR 錠：71 例）の血漿中濃度データ（本剤又は IR 錠投与開始 8 週間後の投与前及び投与 2 時間後、並びに 13 週間後の投与前、投与 2、3 及び 4 時間後に採取した血漿サンプル 699 点（本剤：365 点、IR 錠：334 点））を用いて実施された。

248.524 試験における採血時の投与量の内訳は IR 錠 0.375mg/日（1 例）、0.75mg/日（3 例）、1.5mg/日（10 例）、2.25mg/日（6 例）、3.0mg/日（14 例）、3.75mg/日（7 例）又は 4.5mg/日（30 例）、もしくは本剤 0.75mg/日（2 例）、1.5mg/日（13 例）、2.25mg/日（12 例）、3.0mg/日（11 例）、3.75mg/日（8 例）又は 4.5mg/日（29 例）であった。

患者における本薬の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（CRCL、体重、性別、年齢及び人種）、及び外因性要因（併用薬及び食事）を検討するために用いた 248.524 試験の背景因子の分布は以下のとおりである。CRCL は、80mL/min 以上：66 例、50mL/min 以上 80mL/min 未満：72 例、30mL/min 以上 50mL/min 未満：8 例、体重は 38～148kg（10 パーセントイル～90 パーセントイル（以下同様）：53.1～94.0kg、中央値：75kg）、性別は、男性：91 例、女性：55 例、年齢は 39～81 歳（52～71 歳、中央値：62 歳）、人種は、日本人：36 例、アジア人：12 例、白人：98 例、併用薬は、抗コリン薬併用 27 例、有機カチオントランスポーター阻害薬（アマンタジン又はシメチジン）併用 48 例、胃腸運動亢進薬併用 7 例、プロトンポンプ阻害薬（PPI）併用 16 例、H₂ ブロッカー併用 5 例、制酸剤併用 6 例であり、食後投与の血漿中濃度データは 199 点であった。

健康成人のデータより構築された基本モデル及び 248.524 試験で得られた血中濃度データを用いて構築されたパーキンソン病患者における基本モデルは、中央コンパートメントのみかけの分布容積（以下、「V₂/F」）、みかけのコンパートメント間クリアランス（以下、「Q/F」）、IR 錠の吸収ラグタイム及び本剤のゼロ次吸収時間（以下、「D₁-ER」）については、健康成人の基本モデルで得られたパラメータ推定値（35.6L、115L/h、0.221h 及び 1.34h）を固定したモデルであり、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（以下、「V₃/F」）は共変量の解析前のパラメータ推定値を 313L に固定した上で共変量の解析を行った。

共変量の解析の結果、CRCL が本薬の CL/F に及ぼす影響については、248.113 試験と 248.560 試験（IR 錠投与時）のデータを用いて構築された CL/F に対する腎機能の影響のモデルが最終モデルにおいても採用された。また、体重が V₃/F に影響することが判明した。

CRCL が 121mL/min、体重が 75kg のとき、各パラメータ推定値は、CL/F が 29.2L/h、V₃/F が 313L、IR 錠の吸収速度定数（以下、「K_a」）が 0.517h⁻¹、本剤の K_a が 0.0873h⁻¹であり、CL/F の個体間変動は 28.1%（CV 値）、V_{3_{ER}/F の個体間変動は 53.7%（CV 値）、残差変動は 15.1%（CV 値）及び 0.273ng/mL（標準偏差）であった。最終モデルに基づくと、CRCL が 121mL/min 未満のとき、CRCL が 10mL/min 減少すると本薬の CL/F が 7.4%減少し、体重が 75kg より 1kg 増加又は減少することにより V₃/F が 2.26%増加又は減少すると推定された。}

なお、248.524 試験における有効性（UPDRS partIII のベースラインからの変化量）と投与 2 時間後の血漿中濃度の実測値（C_{2h,ss}）、最終 PPK モデルに基づき推定された各患者の C_{max,ss}、AUC_{0-24,ss} 又は AUC_{τ,ss} との相関性を探索的に検討したところ、相関関係は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 国際共同治験の成績を評価することの妥当性

L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした 248.524 試験は、国際共同治験として実施されたことから、機構は、本剤の薬物動態の国内外差について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。248.524 試験のデータを用いた PPK 解析は、白人患者に比べて日本人患者の V3/F が 50%以上小さく、 C_{max} は 30~40%高いという結果であった。しかしながら、PPK 解析の最終モデルから、体重が V3/F に影響を及ぼすことが示され、PPK 解析に含まれた 248.524 試験の白人及び日本人の体重（平均値±標準偏差）がそれぞれ 81.16 ± 14.57 及び $58.75\pm 10.80\text{kg}$ であったことから、本剤の薬物動態の国内外差は主に体重差に起因するものであると考えられた。したがって、体重差を考慮すれば本剤の薬物動態に民族差はなく、国際共同治験として実施した試験成績をもとに日本人患者の有効性を評価することは妥当である。

機構は、以下のように考える。本剤の投与量は体重毎に調節される設定ではないため、日本人患者と白人患者の間に体重差に起因する薬物動態の違いが認められるのであれば、本剤の薬物動態に国内外差がないとは言い難い。しかしながら、本剤の用量は、IR 錠投与時との相対的 BA 試験に基づき設定されていること、1日用量が同じ場合の IR 錠 1 日 3 回投与と本剤 1 日 1 回投与の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ はほぼ同様であることが認められており、その関係は国内外で同様であること（248.607 及び 248.530 試験）、IR 錠の維持用量の最高用量は国内外で同一であること、本剤は個々の患者の忍容性を確認しながら漸増して投与することを踏まえ、臨床的には、同一用量を設定した国際共同治験として実施した試験成績をもとに日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能であると考えられる。

(2) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

申請者は、腎機能障害患者における本剤の薬物動態について、本申請において構築された PPK モデルを用いたシミュレーション結果を以下のとおり示した。

- ① 本剤 0.375mg を単回投与後の C_{max} の予測値は、腎機能が正常な患者（CRCL 80mL/min 以上）、軽度の腎機能障害患者（CRCL 50mL/min 以上 80mL/min 未満）及び中等度の腎機能障害患者（CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満）で同程度であった。
- ② 腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害患者に本剤 0.375mg を 1 日 1 回投与、中等度の腎機能障害患者に本剤 0.375mg を隔日投与、並びに高度の腎機能障害患者（CRCL 30mL/min 未満）に本剤 0.375mg を 3 日に 1 回投与したときの C_{max} と AUC は同程度であった。
- ③ 中等度の腎機能障害患者に本剤 0.375mg 1 日 1 回投与した場合と腎機能が正常な患者に本剤 0.75mg 1 日 1 回投与した場合の C_{max} と AUC の予測値は同程度であった。

以上のシミュレーション結果から、腎機能障害患者の用量について、申請者は以下のように説明した。CRCL が 7.5mL/min 以上の全ての患者に本剤 0.375mg を開始用量として投与することは可能であると考えられた。維持用量としては、軽度の腎機能障害患者には用量調節する必要はないが、中等度の腎機能障害患者では最初の 7 日間は本剤 0.375mg を隔日投与し、7 日以上経過後に 0.375mg の 1 日 1 回投与とすることで、 C_{max} と AUC は腎機能が正常な患者に本剤 0.75mg を 1 日 1 回投与した場合と同程度になると予測された。さらに、1 週間以上の間隔をあけ 0.375mg/日ずつ用量を漸増することは可能であると考えられた。腎機能により、本薬の用量比例性が影響を受けないと仮定すると、CRCL 30mL/min の患者に本剤 2.25mg を 1 日 1 回投与した場合に、

CRCL 80mL/min の患者に本剤 4.5mg を 1 日 1 回投与した場合と同程度の C_{max} と AUC が得られると考えられる。なお、CRCL 30mL/min 未満の患者にも本剤を投与することは可能であると考ええるが、高度の腎機能障害患者に投与したデータはないことから、CRCL 30mL/min 未満の高度の腎機能障害患者に本剤を投与することは推奨されない。

機構は、本剤の「用法・用量に関連する使用上の注意」には、CRCL 50mL/min 未満の患者に対する投与方法として治療開始 1 週間は本剤 0.375mg を隔日投与し、増量が必要な場合には、1 週間毎に 0.375mg ずつ慎重に漸増する旨記載されているが、248.524 試験の選択基準で CRCL が 50mL/min 以上と規定されており、PPK 解析対象集団の CRCL の 10 パーセントイルは 56.5mL/min であったことから、当該 PPK 解析を根拠として中等度の腎機能障害患者に対する投与方法を設定することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。248.524 試験の PPK 解析対象集団の CRCL の 10 パーセントイルは 56.5mL/min であり、CRCL が 50mL/min 未満の患者は少数であった。しかしながら、既承認の IR 錠開発時に実施した腎機能正常被験者、軽度～高度の腎機能障害患者及び透析患者を対象に IR 錠を投与した試験 (248.113 試験) の血漿中濃度データを含むデータセットから推定した CRCL の CL/F への影響の程度と、248.524 試験の血漿中濃度データから推定した CRCL の CL/F への影響の程度は良く一致したことから、CRCL が 50mL/min 未満の被験者のシミュレーションに 248.524 試験からの推定値を用いることは可能であると考ええる。腎機能障害患者において、CRCL は AUC とよく相関し ($r^2=0.8227$, $p=0.0001$)、飽和傾向はみられなかったことから、腎機能により本薬の用量比例性は影響を受けないと仮定 (K_a , V_3/F , V_2/F , Q/F 及び $D1-ER$ は、CRCL の変化に伴って CL/F が変化しても一定であると仮定) して、腎機能障害患者の薬物動態を予測することは妥当であると考ええる。

機構は、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者の血漿中本薬濃度の実測値に大きな変動があった理由及び腎機能低下の程度毎の母集団平均値に基づく本薬濃度-時間推移の推定曲線の 95 パーセントイルより著明に高い血漿中濃度を示した患者がみられた理由について尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満の腎機能障害患者で、血漿中本薬濃度の変動が大きかった理由については不明であるが、95 パーセントイルを上回った 5 時点のうち 4 時点は一人の被験者によるものであった。当該被験者 (体重 47.4kg、CRCL 48mL/min) はカチオントランスポーターを介して腎排泄される薬剤であるアマンタジンを併用しており、アマンタジンの併用により血漿中本薬濃度が予測よりも高くなった可能性が考えられる。

PPK 解析に利用された血漿中濃度データのうち、248.560 及び 248.530 試験の 39 例 1,058 点並びに 248.113 試験の 26 例 369 点はいずれも外国人のみ、248.524 試験の 146 例中日本人は 36 例と、PPK 解析対象に占める日本人の割合が外国人に比べ低かったことから、機構は、日本人患者の血漿中濃度の実測値のあてはまりの良さを確認するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人患者の血漿中濃度の実測値は、概ね PPK モデルに良く当てはまっていると考えるが、1 例 6 時点の血漿中濃度が、母集団予測値を大きく上回った。この被験者は、上述の被験者と同一被験者であり、アマンタジンの併用がこの被験者の血漿中濃度が予測よりも高くなった一因である可能性が考えられる。

機構は、本剤の申請時の添付文書（案）では、CRCL 30mL/min 未満の患者には、IR 錠の投与を考慮する旨の注意喚起が記載されていたことから、IR 錠の製造販売後調査で得られた CRCL 30mL/min 未満の患者の安全性情報について、IR 錠の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において用法・用量が異なる CRCL 20mL/min 未満と 20mL/min 以上 30mL/min 未満に分けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。IR 錠の 1 日投与量の平均値及び中央値は、推算 CRCL 値が「20mL/min 未満」の患者において 0.93 及び 0.5mg、「20mL/min 以上 30mL/min 未満」の患者において 0.83 及び 0.75mg であり、明らかな違いは認められなかった。また、推算 CRCL 値が「20mL/min 未満」、「20mL/min 以上 30mL/min 未満」、「30mL/min 以上 50mL/min 未満」及び「50mL/min 以上」の症例における有害事象発現割合は、それぞれ 14.3% (1/7 例)、25.0% (2/8 例)、20.5% (8/39 例)、24.5% (12/49 例) であり、発現した有害事象の種類も腎機能障害の重症度による差はないと考えられた。したがって、高度な腎機能障害患者に対する IR 錠の投与方法で特に問題はないと考える。

機構は、申請者が CRCL 30mL/min 未満の高度な腎障害患者には IR 錠の投与を推奨するのであれば、本剤の投与を禁忌とする必要はないかと尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。高度な腎機能障害患者に対しては本剤の投与経験がなく、当該患者に対する本剤の用法・用量を規定することはできないことから、高度な腎機能障害患者を本剤の禁忌とする。

機構は、腎機能障害患者に本剤を投与することについて、本剤の血漿中濃度は腎機能障害で増加することが明らかであり、国内外の第Ⅲ相試験においては CRCL 50mL/min 未満の患者が除外されていたことから、当該患者への本剤の適用の可否を慎重に判断すべきと考える。

CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者への本剤の投与経験は限られているものの（「4. (iii) <審査の概要> (4) 3 腎機能障害患者における安全性について」参照）、臨床現場では腎機能障害患者に対する本薬（IR 錠）の投与経験があることも踏まえると、維持用量が 1 日 1 回投与である本剤を腎機能障害患者に対しても適用することに一定の意義はあるものとする。腎機能障害患者に本剤を適用するためには、IR 錠と同様に、用量調節が必要と考えるが、248.524 試験において CRCL 50mL/min 未満の腎機能障害患者は除外されていることから、用量調節法をシミュレーションにより検討することはやむを得ないと考える。

しかしながら、本剤を投与したときの用量補正後の血漿中濃度の予測値（中央値、5 及び 95 パーセントイル）と 248.524 試験の Visit7 における患者での実測値（投与 2～4 時間後血漿中濃度、及びトラフ時の血漿中濃度）を比較したところ、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者では、CRCL 50mL/min 以上 80mL/min 未満及び 80mL/min 以上の患者に比べ、実測値の個体間変動が大きく、投与 2～4 時間後の血漿中濃度が予測値よりも高い患者が多く認められていること、血漿中濃度が予測値より高い理由としてアマンタジンの併用が挙げられると申請者は説明しているが、PPK 解析ではアマンタジンの併用の影響は検出されなかったことから、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者における用法・用量を、PPK 解析結果を用いたシミュレーションのみで説明することには限界もあると考える。

以上より、現在の添付文書（案）では、CLCR 30mL/min 以上 50mL/min 未満の患者における用法・用量について、海外添付文書と同様に、治療開始 1 週間は本剤 0.375mg を隔日投与し、増量

が必要な場合には患者の状態を観察しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ1日量2.25mgまで漸増する旨注意喚起されているが、その設定根拠は堅牢とは言い難いこと、IR錠が臨床現場で使用できることも踏まえ、当該患者に本剤を1日1回未満の用法・用量で投与する必要がある場合には、本剤の適用の可否も含めて治療方針を検討すべきと考える。また、CRCL 30mL/min未満の高度な腎機能障害患者において、本剤の投与を禁忌とすることは妥当であると考え。腎機能障害患者における用法・用量については、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第I相試験6試験(国内2試験、海外4試験)、第III相試験4試験(国内1試験、海外2試験、国際共同試験1試験)が提出された(BE、薬物動態及びQT間隔に対する本剤の影響については、「4.(i)生物薬剤学の概要」及び「4.(ii)臨床薬理の概要」参照)。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 国内第I相試験

1) 反復漸増投与試験及び相対的BA試験(248.607試験、添付資料5.3.1.2-2、実施期間2010年11月～2011年12月)

定常状態における本剤0.375及び1.5mg錠(いずれも1日1回投与)のBAをIR錠0.125及び0.5mg(いずれも1日3回投与)のBAとそれぞれ比較検討し、本剤の薬物動態パラメータの用量比例性を検討する目的で、日本人健康成人男性24例を対象に、非盲検試験が実施された。2群2期のクロスオーバー法にて本剤0.375mg錠1錠が1日1回又はIR錠0.125mgが1日3回5日間食後投与された後、両群に本剤0.375mg錠2錠が1日1回5日間食後投与され、その後、2群2期のクロスオーバー法にて本剤1.5mg錠1錠を1日1回又はIR錠0.5mgが1日3回5日間食後投与された。

有害事象は本剤0.375mg/日投与期で認められず、IR錠0.375mg/日投与期で8.3%(2/24例)、本剤0.75mg/日投与期で16.7%(4/24例)、本剤1.5mg/日投与期で25.0%(6/24例)及びIR錠1.5mg/日投与期で20.8%(5/24例)に認められた。試験期間全体で3例以上に認められた有害事象は、傾眠(本剤0.75mg/日投与期4例、本剤1.5mg/日投与期2例)、悪心(本剤1.5mg/日投与期2例、IR錠1.5mg/日投与期3例)及び異常感(本剤0.75mg/日投与期1例、本剤1.5mg/日投与期2例、IR錠1.5mg/日投与期1例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン(血圧、脈拍数)及び心電図所見の変動は認められなかった。

2) 本剤0.375mg錠と1.5mg錠のヒトBE試験(248.677試験、添付資料5.3.1.2-3、実施期間2010年4月～6月)

本剤0.375錠と1.5mg錠のBEを検討する目的で、日本人健康成人男性28例を対象に、非盲検試験が実施された。本剤の漸増(0.375mg5日間、0.75mg5日間、いずれも1日1回投与)後、2群4期のクロスオーバー法にて本剤0.375mg錠4錠又は1.5mg錠が1日1回5日間空腹時又は食後投与された。

有害事象は0.375mg/日投与期で10.7%(3/28例)、0.75mg/日投与期で17.9%(5/28例)、1.5mg/日食後投与期で25.0%(7/28例)及び1.5mg/日空腹時投与期で3.7%(1/27例)に認め

られた。いずれかの投与期で2例以上に認められた有害事象は、傾眠(0.375mg/日投与期2例、0.75mg/日投与期2例、1.5mg/日食後投与期2例、1.5mg/日空腹時投与期0例、以下同順)、心窩部不快感(1例、0例、2例、0例)及び悪心(0例、0例、2例、0例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、ヘモグロビン減少が認められた1例を除き、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン(血圧、脈拍数)及び心電図所見の変動は認められなかった。

(2) 海外第I相試験

1) 製剤検討のための相対的BA試験(248.529試験、添付資料5.3.1.1-1、実施期間20■■年■■月～■■月)

定常状態におけるBAを比較し、本薬の徐放性製剤の最適な処方設計を検討する目的で、外国人健康成人男性18例を対象に、導入期としてIR錠をDay1～3に0.125mg、Day4～7に0.25mgを1日3回投与した後、7種類の処方設計(処方B～H)の徐放性製剤を1期として1日1回4日間投与する非盲検7期クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は、11例認められ、いずれかの投与期で2例以上認められた有害事象は、鼻咽頭炎(IR錠投与期1例、処方E投与期2例、処方F投与期1例)及び悪心(IR錠投与期2例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

2) 本剤0.375mg錠の単回投与によるIVIVCと食事の影響に関する試験(248.560試験、添付資料5.3.1.3-1、実施期間20■■年■■月～■■月)

本剤のIVIVCを検討する目的で、外国人健康成人男性15例を対象に、IR錠0.125mgを単回投与した後、本薬0.375mgを含有する4種の徐放性製剤[処方C、C2、C2A(C2より放出速度が20%増加)及びC2B(C2より放出速度が20%減少)]を空腹時に、本薬0.375mgを含有する処方C2を食後に単回投与する5期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:118時間以上)。

有害事象は、IR錠投与時で4例、徐放性製剤投与時で7例、休薬期間で7例に認められた。治験薬投与期で3例以上に認められた有害事象は、頭痛4例(IR錠投与時1例、徐放性製剤投与期3例)及び疲労3例(IR錠投与時2例、徐放性製剤投与期1例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン(血圧、脈拍)及び心電図所見の変動は認められなかった。

3) 反復投与、食事の影響及び相対的BA試験(248.530試験、添付資料5.3.1.2-1、実施期間20■■年■■月～■■月)

①本剤4.5mg錠の薬物動態に与える食事の影響、②定常状態における本剤4.5mg錠1日1回投与とIR錠1.5mg1日3回投与の相対BAの比較、③本剤0.375mg錠から4.5mg錠までの薬物動態パラメータの用量比例性を検討する目的で、外国人健康成人男性39例を対象に、3期クロスオーバー試験が実施された。漸増期では非盲検下で本剤0.375mg(1錠)、0.75mg(1錠)、1.5mg(1錠)、2.25mg(1.5mg錠+0.75mg錠)、3.0mg(1錠)、3.75mg(3.0mg錠+0.75mg錠)の順で各用量が1日1回5日間(2.25mg、3.75mgは3～4日間)空腹時経口投与(投与初

日のみ食後投与) された。その後、5 日間の二重盲検クロスオーバー期に、治験薬が次の投与方法で反復経口投与された。

A: 本剤のプラセボ錠 1 日 1 回及び IR 錠 1.5mg 1 日 3 回空腹時投与 (投与初日のみ食後投与)

B: 本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回及び IR 錠のプラセボ 1 日 3 回空腹時投与 (投与初日のみ食後投与)

C: 本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回 (投与初日と 5 日目は食後投与、その他の日は空腹時投与)

クロスオーバー期終了後の漸減期では、本剤 3.75、3.0、2.25、1.5、0.75、及び 0.375mg の順で各用量が 1 日 1 回食後単回経口投与された。

本試験では漸増期に 39 例、クロスオーバー期に 25 例、漸減期に 31 例が治験薬の投与を受け、39 例が安全性評価対象集団とされた。

有害事象の発現割合は全体で 82.1% (32/39 例)、クロスオーバー期別では A 期 48.0% (12/25 例)、B 期 40.0% (10/25 例)、C 期 36.0% (9/25 例) であった。全体での発現割合が 10%以上であった有害事象は、疲労 69.2% (27/39 例) [A 期: 36.0% (9/25 例)、B 期 12.0% (3/25 例)、C 期 32.0% (8/25 例)、以下同順]、頭痛 48.7% (19/39 例) [16.0% (4/25 例)、20.0% (5/25 例)、12.0% (3/25 例)]、浮動性めまい 23.1% (9/39 例) [8.0% (2/25 例)、4.0% (1/25 例)、4.0% (1/25 例)]、悪心 17.9% (7/39 例) [8.0% (2/25 例)、8.0% (2/25 例)、4.0% (1/25 例)]、不眠症 17.9% (7/39 例) [4.0% (1/25 例)、4.0% (1/25 例)、4.0% (1/25 例)]、食欲減退 17.9% (7/39 例) [0.0% (0/25 例)、0.0% (0/25 例)、4.0% (1/25 例)]、口内乾燥 15.4% (6/39 例) [4.0% (1/25 例)、8.0% (2/25 例)、0.0% (0/25 例)]、興味の減少 15.4% (6/39 例) [0.0% (0/25 例)、0.0% (0/25 例)、4.0% (1/25 例)] 及び嘔吐 10.3% (4/39 例) [0.0% (0/25 例)、0.0% (0/25 例)、0.0% (0/25 例)] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、心電図所見に用量依存性の影響はみられなかった。

4) Thorough QT 試験 (248.545 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月)

心電図 QT 間隔に対する本薬の影響を検討する目的で、外国人健康成人男女 60 例を対象に、陽性対照期を含むクロスオーバー試験が実施された。陽性対照期では、非盲検のクロスオーバー法によりモキシフロキサシン 400mg 又はプラセボが食後単回経口投与された (休薬期間: 5 日間)。陽性対照期終了後、被験者は本薬とプラセボのクロスオーバー期に割り付けられ、二重盲検下で本薬又はプラセボが 3 週間食後反復経口投与された (休薬期間: 7 日間以下)。本薬は 0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75 及び 4.5mg/日の各用量が 3 日間ずつの投与で漸増され、本薬 2.25 及び 4.5mg/日の投与 2 日目と 3 日目 (心電図測定日) には IR 錠が投与され*、それ以外は本剤が投与された。全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は、全体で 83.3% (50/60 例)、陽性対照期で、プラセボ投与時 7.0% (4/57 例)、モキシフロキサシン投与時 10.2% (6/59 例)、本薬とプラセボのクロスオーバー期で、プラセボ投与時 56.6% (30/53 例)、本薬投与時 88.0% (44/50 例) であった。本薬とプラセボのクロスオーバー期のいずれかの投与期で発現割合が 20%以上であった有害事象は、疲労 [プラセボ投与時: 35.8% (19/53 例)、本薬投与時: 56.0% (28/50 例)、以下同順]、頭痛 [28.3%

* 4.5mg/日の投与 3 日目は、IR 錠 1.5mg が 1 日 2 回のみ投与された。

(15/53例)、52.0% (26/50例)]、浮動性めまい [13.2% (7/53例)、20% (10/50例)]、傾眠 [5.7% (3/53例)、24.0% (12/50例)] 及び悪心 [3.8% (2/53例)、26.0% (13/50例)] であった。重篤な有害事象は本薬とプラセボのクロスオーバー期で1例 (Norwalk ウイルス胃腸炎による意識消失) に認められ、治療のため入院となった。また、臨床的に重要な異常 (社内基準) が認められた臨床検査値のうち、いずれかの群で5%以上に認められたものは、好酸球増加 [8.0% (4/50例)、2.1% (1/48例)] 及びヘモグロビン減少 [4.0% (2/50例)、6.1% (3/49例)] であった。

(3) L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験 (248.524 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2007 年 5 月～2008 年 11 月)

本剤の有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及び IR 錠と比較する目的で、L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験が米国、欧州及び日本を含むアジアの計 94 施設 (うち 15 施設が国内) で実施された (目標症例数: プラセボ群 100 例、本剤群 200 例、IR 錠群 200 例、計 500 例 (うち日本人 80 例))。ER 錠は 1 日 1 回、IR 錠は 1 日 3 回経口投与し、二重盲検漸増期 (7 週間) では、本薬の用量は 0.375mg/日から開始され、有効性 (患者による全般的印象-改善度、(以下、「PGI-I」)) 及び忍容性にに基づき、治験担当医師の判断により 1 週間毎に 7 段階 (0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75、4.5mg/日) で漸増された。用量は、PGI-I で「不変」以下の場合には増量し、ドパミン作動性副作用発現時には、増量前の用量への減量も可能とされた。二重盲検維持期 (26 週間) では、漸増期の最後に決定された維持用量が投与された。二重盲検維持期終了後、非盲検長期継続投与試験 (248.633 試験) に移行しない患者は、最長 6 日間かけて本薬の用量が漸減された。

主な選択基準は、Modified Hoehn & Yahr 重症度が 1～3 で、安静時振戦、運動緩慢、筋固縮の少なくとも 2 つ以上の症状が確認された 30 歳以上の L-Dopa 非併用パーキンソン病患者とされた。L-Dopa 以外の抗パーキンソン病薬 (抗コリン薬、セレギリン、rasagiline、その他の MAO-B 阻害薬、アマンタジン及び β 遮断薬) は、少なくとも二重盲検漸増期開始 (ベースライン) の 4 週間前から用法・用量の変更がなく、治験担当医師が治験中も用法・用量を変更する予定がない場合は併用可能とされた。また、パーキンソン病症状の悪化の場合に限り、L-Dopa 製剤の使用が可能とされた。

有効性の主要評価項目は、UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量とされ、約 250 例の投与開始後 18 週目までの成績が得られた時点で実施される中間解析にて本剤群のプラセボ群に対する優越性を検証した上で、投与開始後 33 週目までの成績に対して実施される最終解析にて本剤群の IR 錠群に対する非劣性を検証することとされた。

治験薬は 539 例 (プラセボ群 103 例、本剤群 223 例、IR 錠群 213 例、以下同順) に投与され、441 例 (91 例、174 例、176 例) が試験を完了した。治験薬投与を受けた 539 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン又は投与後の UPDRS part II+III 合計スコアのない患者 16 例を除いた 523 例 (103 例、213 例、207 例) が主要な有効性解析対象集団とされた。治験の中止例は、98 例 (12 例、49 例、37 例) であり、治験薬中止の主な理由は、有害事象 (4 例、24 例、20 例)、同意撤回 (2 例、16 例、10 例) 等であった。投与 33 週までの治験薬の平均最終 1 日用量は本剤群 2.90mg/日、IR 錠群 2.93mg/日であった (日本人集団: 本剤群 3.09mg/日、IR 錠群 2.92mg/日)。なお、539 例の人種の内訳は、白人が 342 例 (63.5%)、アジア人が 197 例 (36.5%)

であり、日本人は 83 例 (15.4%) であった。なお、有効性の主要な解析においては Last Observation Carried Forward (LOCF) 法が採用された。

1) 試験全体の成績

20 年 月 日までにデータロックされた 259 例 (プラセボ群 50 例、本剤群 102 例、IR 錠群 101 例) の投与開始後 18 週目までの成績に基づき実施された中間解析において、主要評価項目である UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから投与 18 週後までの変化量は、プラセボ群-5.1±1.3 (調整平均値±標準誤差: 投与群及び治験実施国を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル、以下同様)、本剤群-8.1±1.1、IR 錠群-8.4±1.1 であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた (p=0.0282)。

最終解析において、主要評価項目である UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから投与 33 週後までの変化量は表 3 のとおりであった。本剤群と IR 錠群の調整平均値の差 (本剤群 - IR 錠群) は 0.2 (95%信頼区間: -1.7~2.2) であり、95%信頼区間の上限は非劣性限界値である 3.0 を下回り、本剤群の IR 錠群に対する非劣性が確認された。

表 3 : UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (試験全体) (LOCF)

	プラセボ群 (N=103)	本剤群 (N=213)	IR 錠群 (N=207)
ベースライン (平均値±標準偏差)	29.0±15.0	30.0±13.1	28.9±11.9
33 週後 (平均値±標準偏差)	24.6±15.3	20.4±13.0	19.4±11.6
変化量 (調整平均値 (95%信頼区間)) ^a	-3.8 (-5.9~-1.8)	-8.6 (-9.9~-7.2)	-8.8 (-10.2~-7.4)
プラセボ群との対比較 ^a (p 値)	—	p=0.0001	p<0.0001

a : 投与群、実施国、投与群と実施国の交互作用を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル

有害事象の発現割合は、プラセボ群 77.7% (80/103 例)、本剤群 84.8% (189/223 例)、IR 錠群 80.8% (172/213 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 : いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (試験全体)

	プラセボ群 N=103	本剤群 N=223	IR 錠群 N=213
総発現割合	77.7 (80)	84.8 (189)	80.8 (172)
傾眠	14.6 (15)	36.3 (81)	32.9 (70)
悪心	8.7 (9)	21.5 (48)	23.9 (51)
便秘	1.9 (2)	14.3 (32)	11.7 (25)
浮動性めまい	6.8 (7)	11.7 (26)	11.7 (25)
嘔吐	0.0 (0)	4.5 (10)	3.8 (8)
疲労	3.9 (4)	6.3 (14)	5.6 (12)
鼻咽頭炎	7.8 (8)	6.3 (14)	4.2 (9)
末梢性浮腫	3.9 (4)	5.4 (12)	8.5 (18)
背部痛	6.8 (7)	5.4 (12)	5.6 (12)

表 4：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（試験全体）

口内乾燥	1.0 (1)	5.4 (12)	3.8 (8)
筋痙縮	2.9 (3)	4.9 (11)	2.8 (6)
不眠症	2.9 (3)	4.5 (10)	3.8 (8)
関節痛	3.9 (4)	4.5 (10)	1.9 (4)
転倒・転落	1.0 (1)	3.6 (8)	4.2 (9)
回転性めまい	1.0 (1)	3.6 (8)	2.3 (5)
頭痛	5.8 (6)	3.1 (7)	7.0 (15)
幻覚	0.0 (0)	3.1 (7)	4.2 (9)
上腹部痛	1.0 (1)	3.1 (7)	3.8 (8)
咳嗽	1.0 (1)	3.1 (7)	3.3 (7)
消化不良	1.9 (2)	3.1 (7)	3.3 (7)
幻視	1.0 (1)	3.1 (7)	2.3 (5)
起立性低血圧	1.0 (1)	3.1 (7)	0.5 (1)
高血圧	4.9 (5)	2.7 (6)	3.3 (7)
睡眠障害	1.0 (1)	2.2 (5)	3.3 (7)
白内障	4.9 (5)	2.2 (5)	0.5 (1)
食欲不振	1.9 (2)	1.8 (4)	4.2 (9)
不安	1.0 (1)	1.3 (3)	4.2 (9)
そう痒症	3.9 (4)	0.9 (2)	0.9 (2)
体重増加	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (7)

% (例数)

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.9% (4/103 例)、本剤群 7.2% (16/223 例)、IR 錠群 5.2% (11/213 例) であり、治験薬との関連がありとされた有害事象は、本剤群の便秘・尿閉、心拍数不整・落ち着きのなさ各 1 例、IR 錠群の幻視・混合性幻覚、疲労各 1 例であった。死亡は 2 例（本剤群、IR 錠群各 1 例）に認められ、1 例は本剤投与中に認められた口唇及び口腔内癌のため投与中止 2 ヶ月後に死亡し、もう 1 例は、重篤な有害事象（胆石・心房細動・肺炎）のため IR 錠の投与が中止となり、投与中止約 40 日後に新たな重篤な有害事象（急性呼吸窮迫症候群）が発現し、死亡した。いずれも治験薬との関連はないと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.9% (4/103 例)、本剤群 10.8% (24/223 例)、IR 錠群 9.4% (20/213 例) であった。本剤群又は IR 錠群で 3 例以上認められた有害事象は、悪心 [プラセボ群 0.0% (0/103 例)、本剤群 2.2% (5/223 例)、IR 錠群 1.4% (3/213 例)、以下同順]、浮動性めまい [0.0% (0/103 例)、1.3% (3/223 例)、0.5% (1/213 例)]、幻覚 [0.0% (0/103 例)、0.9% (2/223 例)、1.4% (3/213 例)] 及び傾眠 [0.0% (0/103 例)、0.9% (2/223 例)、1.4% (3/213 例)] であった。

臨床的に重要な異常（社内基準）が認められた臨床検査値のうち、いずれかの群で 5%以上に認められたものは、トリグリセライド増加 [5.1% (5/99 例)、4.5% (9/201 例)、1.5% (3/204 例)] 及びヘモグロビン減少 [1.0% (1/99 例)、5.5% (11/199 例)、3.0% (6/202 例)] であった。

2) 日本人部分集団の成績

本試験で治験薬が投与された 539 例中 83 例（プラセボ群 14 例、本剤群 35 例、IR 錠群 34 例、以下同順）が日本人であり、71 例（14 例、31 例、26 例）が試験を完了した。治験の中止例は、12 例（0 例、4 例、8 例）であり、主な中止理由は有害事象（0 例、2 例、5 例）及び同意撤回（0 例、2 例、2 例）であった。

有効性主要評価項目である投与 33 週後の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。本剤群とプラセボ群の調整平均値の差（本剤群－プラセボ群）は-5.6（95%信頼区間：-11.0～-0.2、以下同様）、本剤群と IR 錠群の調整平均値の差（本剤群－IR 錠群）は-2.7（-6.8～1.4）であった。

表 5：UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量（日本人部分集団）（LOCF）

	プラセボ群 (N=14)	本剤群 (N=35)	IR 錠群 (N=32)
ベースライン (平均値±標準偏差)	21.3±7.9	28.5±13.3	29.1±9.9
33 週後 (平均値±標準偏差)	16.1±8.5	15.8±13.1	18.8±10.9
変化量 (調整平均値 (95%信頼区間)) ^a	-6.9 (-11.5～-2.3)	-12.5 (-15.3～-9.7)	-9.8 (-12.8～-6.8)

a：投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル

有害事象の発現割合は、プラセボ群 92.9%（13/14 例）、本剤群 94.3%（33/35 例）、IR 錠群 85.3%（29/34 例）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（日本人部分集団）

	プラセボ群 N=14	本剤群 N=35	IR 錠群 N=34
総発現割合	92.9 (13)	94.3 (33)	85.3 (29)
傾眠	14.3 (2)	42.9 (15)	23.5 (8)
便秘	0.0 (0)	25.7 (9)	23.5 (8)
悪心	7.1 (1)	20.0 (7)	29.4 (10)
鼻咽頭炎	21.4 (3)	17.1 (6)	11.8 (4)
転倒・転落	7.1 (1)	8.6 (3)	11.8 (4)
下痢	7.1 (1)	8.6 (3)	0.0 (0)
筋骨格硬直	0.0 (0)	8.6 (3)	0.0 (0)
食欲不振	0.0 (0)	5.7 (2)	8.8 (3)
幻覚	0.0 (0)	5.7 (2)	8.8 (3)
背部痛	7.1 (1)	5.7 (2)	5.9 (2)
胸部不快感	7.1 (1)	5.7 (2)	2.9 (1)
幻視	0.0 (0)	5.7 (2)	2.9 (1)
上腹部痛	0.0 (0)	5.7 (2)	2.9 (1)
起立性低血圧	7.1 (1)	5.7 (2)	0.0 (0)
胃不快感	7.1 (1)	5.7 (2)	0.0 (0)
不眠症	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)
腹部不快感	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)
筋痙縮	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)
挫傷	7.1 (1)	2.9 (1)	5.9 (2)
突発的睡眠	0.0 (0)	2.9 (1)	5.9 (2)
齲歯	14.3 (2)	2.9 (1)	0.0 (0)
末梢性浮腫	0.0 (0)	0.0 (0)	11.8 (4)
体重増加	0.0 (0)	0.0 (0)	8.8 (3)

% (例数)

重篤な有害事象は、本剤群で 1 例（十二指腸穿孔・腹膜炎）、IR 錠群で 3 例（心筋梗塞、背部痛、尿閉）認められ、いずれも治験薬との関連はないと判定された。死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.0% (0/14 例)、本剤群 5.7% (2/35 例)、IR 錠群 14.7% (5/34 例) であり、2 例以上に発現した有害事象はなかった。

(4) L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (248.610 試験、添付資料 5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、実施期間 2007 年 11 月～2009 年 11 月)

本剤の安全性、忍容性、血漿中濃度及び有効性を IR 錠と比較し、さらに本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験 (12 週間) と非盲検非対照試験 (52 週間) からなる臨床試験が国内 19 施設で実施された (二重盲検期目標症例数：本剤群 50 例、IR 錠群 50 例、計 100 例、非盲検期目標症例数：75 例)。二重盲検期 (12 週間) では下表に示した用量レベルで本剤 (7 段階) 及び IR 錠 (9 段階) が漸増され、食後経口投与された。漸増間隔は、IR 錠の 0.25mg から 0.5mg への増量時は 3 日間、0.5mg から 1.0mg への増量時は 4 日間、その他の用量レベルではいずれも 1 週間とされた。有害事象の発現がない限り、最大の用量レベルまで増量することとされ、ドパミン作動性副作用発現時には、増量前の投与量への減量、L-Dopa の減量、又は治験薬及び L-Dopa の減量が可能とされた。二重盲検期終了時に、下表に示す用量レベルに対応する用量の本剤への切替えが行われ、本剤が非盲検で 52 週間投与された。切替え後 4 週間は用量調整期とされ、治験担当医師が有効性及び忍容性に基づき、本剤の増量又は減量を行うことが可能であり、その後 48 週間の維持期では、可能な限り用量調整期で決定した維持量が継続された。

表 7：各用量レベルにおける切替え方法

用量レベル	二重盲検期		非盲検期
	IR 錠 1 日投与量	本剤 1 日投与量	本剤 1 日投与量
1	0.25mg (分 2)	0.375mg	0.375mg
2	0.5mg (分 2)	0.375mg	0.375mg
3	1.0mg (分 2)	0.75mg	0.75mg
4	1.5mg (分 3)	1.5mg	1.5mg
5	2.0mg (分 3)	2.25mg	2.25mg
6	2.5mg (分 3)	3.0mg	3.0mg
7	3.0mg (分 3)	3.75mg	3.0mg
8	3.5mg (分 3)	4.5mg	3.75mg
9	4.5mg (分 3)	4.5mg	4.5mg

主な選択基準は、ベースライン visit の 4 週間以上前から用法・用量を変更せず L-Dopa による治療を受けており、on 時の Modified Hoehn & Yahr 重症度が 2～4 のパーキンソン病患者で、L-Dopa 治療による治療上の問題点あるいは状態 (wearing-off 現象、no on/delayed on、off 時のジストニア、on-off 現象、off 時のすくみ現象、ジスキネジア等の有害事象のため十分量の L-Dopa

を投与できない、治療方針上 L-Dopa の増量を見合わせている) を示す患者とされた。抗パーキンソン病薬 (抗コリン薬、セレギリン、アマンタジン、エンタカポン、ゾニサミド、ドロキシドパ、β 遮断薬) は、少なくとも二重盲検漸増期開始 (ベースライン) の 4 週間前から用法・用量の変更がなく、治験担当医師が治験中も用法・用量を変更する予定がない場合は併用可能とされた。

1) 二重盲検期

112 例 (本剤群 56 例、IR 錠群 56 例、以下同順) に治験薬が投与され、104 例 (51 例、53 例) が二重盲検期の投与を完了した。治験薬投与を受けた 112 例全例が主要な有効性解析対照集団及び安全性解析対象集団とされた。二重盲検期における治験の中止例は、8 例 (5 例、3 例) であり、治験薬中止の主な理由は、有害事象 (3 例、2 例) であった。二重盲検期における治験薬の平均最終 1 日用量は本剤群 3.36mg/日、IR 錠群 3.54mg/日であった。

有効性について、重要な副次評価項目とされた UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインから投与 12 週後までの変化量は、表 8 のとおりであった。

表 8 : UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

	本剤群 (N=56)	IR 錠群 (N=56)
ベースライン (平均値±標準偏差)	33.6±12.5	31.5±13.0
12 週後 (平均値±標準偏差)	19.7±13.0	18.5±13.2
変化量 (調整平均値 (95%信頼区間)) ^a	-13.6 (-16.1~-11.0)	-13.3 (-15.9~-10.8)
IR 錠群との差 (調整平均値 (95%信頼区間)) ^a	-0.3 (-3.9~3.3)	

a : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

有害事象の発現割合は、本剤群、IR 錠群ともに 83.9% (47/56 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 9 のとおりであった。

表 9 : いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群 N=56	IR 錠群 N=56
総発現割合	83.9 (47)	83.9 (47)
傾眠	25.0 (14)	32.1 (18)
浮動性めまい	14.3 (8)	5.4 (3)
悪心	12.5 (7)	14.3 (8)
幻視	10.7 (6)	8.9 (5)
ジスキネジア	10.7 (6)	5.4 (3)
便秘	7.1 (4)	14.3 (8)
転倒・転落	7.1 (4)	12.5 (7)
食欲不振	7.1 (4)	3.6 (2)
口内炎	7.1 (4)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	5.4 (3)	12.5 (7)
起立性低血圧	5.4 (3)	5.4 (3)
体位性めまい	5.4 (3)	1.8 (1)

% (例数)

重篤な有害事象は、本剤群で1例（妄想・幻視）、IR錠群で3例（妄想・幻視、ジスキネジア、姿勢異常）認められ、いずれも治験薬との因果関係があると判定された。死亡は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、幻視が各群で2例、妄想が各群で1例、譫妄、浮動性めまい、動悸、起立性低血圧、悪心が本剤群で各1例、姿勢異常がIR錠群で1例認められた。

臨床的に重要な異常（社内基準）が認められた臨床検査値のうち、いずれかの群で2例以上に認められたものは、ヘモグロビン減少 [0.0% (0/56例)、3.6% (2/56例)] 及びグルコース増加 [0.0% (0/56例)、3.6% (2/56例)] であった。

2) 非盲検期

上記1) で二重盲検期を完了した被験者のうち、104例が非盲検期に移行し、85例が投与を完了した。治験の中止例は19例であり、主な中止理由は有害事象（12例）であった。

有効性について、用量調整期における本剤への切替え成功例*の割合は、本剤群からの切替えて78.4% (40/51例)、IR錠群からの切替えて83.0% (44/53例) であった。

UPDRS Part II+III合計スコア（平均値±標準偏差）は、二重盲検期終了時 17.7±11.5 から投与64週後 16.6±11.7 までほとんど変わらず推移した。

用量調節期で発現した有害事象の発現割合は、本剤からの切替え例で35.3% (18/51例)、IR錠からの切替え例で45.3% (24/53例) であり、用量調節期において投与中止に至った有害事象は認められなかった。

非盲検期において認められた有害事象の発現割合は89.4% (93/104例) であり、非盲検期での発現割合が5%以上の有害事象は、表10のとおりであった。

表10：非盲検期での発現割合が5%以上の有害事象

	N=104
総発現割合	89.4 (93)
鼻咽頭炎	30.8 (32)
傾眠	20.2 (21)
背部痛	19.2 (20)
転倒・転落	9.6 (10)
便秘	9.6 (10)
末梢性浮腫	8.7 (9)
幻視	7.7 (8)
ジスキネジア	6.7 (7)
起立性低血圧	5.8 (6)

% (例数)

重篤な有害事象は18例に認められ、そのうち姿勢異常2例、尿閉、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、パーキンソニズム各1例については治験薬との因果関係があると判定された。死亡は認められなかった。

* 用量調整期終了時のUPDRS part II+III合計スコアが二重盲検期終了時より15%を超えて悪化せず、かつ投与中止に至る副作用が発現しなかった患者。

投与中止に至った有害事象は 12 例に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、姿勢異常（4 例）及び幻視（2 例）であった。

臨床的に重要な異常（社内基準）が認められた臨床検査値のうち、2 例以上に認められたものは、ヘモグロビン減少（7 例）、クレアチニン増加（3 例）、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、白血球数減少、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）上昇、グルコース増加、尿酸増加、尿素窒素増加（各 2 例）であった。

(5) 海外第Ⅲ相試験

1) L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（248.525 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 2007 年 5 月～2008 年 11 月）

本剤の有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及び IR 錠と比較する目的で、L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験が海外 76 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 172 例、本剤群 172 例、IR 錠群 172 例、計 516 例）。用法・用量は 248.524 試験と同様とされ、7 週間の二重盲検漸増期と 26 週間の二重盲検維持期に本剤、IR 錠及びプラセボが経口投与された。なお、本試験では、当初、主要解析を投与 33 週後の最終評価について実施する旨計画されていたが、試験実施中の 20 年 月 日に最終評価時期が投与 33 週後から投与 18 週後に変更されたため、変更後に組み入れられた患者については、7 週間の二重盲検漸増期と 11 週間の二重盲検維持期に治験薬が投与された。

主な選択基準は、① Modified Hoehn & Yahr 重症度が 2～4、② 日中の覚醒時間に 1 日に計 2 時間以上の off 時間が毎日ある、③ 投与開始 4 週間前以降に L-Dopa 投与量の変更がない、④ 安静時振戦、運動緩慢、筋固縮の少なくとも 2 つ以上の症状を有する 30 歳以上の L-Dopa 併用パーキンソン病患者とされた。抗パーキンソン病薬（抗コリン薬、セレギリン、rasagiline、その他の MAO-B 阻害薬、アマンタジン及び β 遮断薬）は、少なくとも二重盲検漸増期開始（ベースライン）の 4 週間前から用法・用量の変更がなく、治験担当医師が治験中も用法・用量を変更する予定がない場合は併用可能とされた。

517 例（プラセボ群 178 例、本剤群 164 例、IR 錠群 175 例、以下同順）に治験薬が投与され、465 例（157 例、145 例、163 例）が 18 週間の投与を完了した。治験薬投与を受けた 517 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン又は投与後の UPDRS part II+III 合計スコアのない患者 10 例を除いた 507 例（174 例、161 例、172 例）が主要な有効性解析対象集団とされた。投与 18 週までの治験薬の中止例数は、52 例（21 例、19 例、12 例）であり、治験薬中止の主な理由は、有害事象（7 例、8 例、8 例）、同意撤回（6 例、4 例、1 例）等であった。投与 18 週までの治験薬の平均最終 1 日用量は本剤群 2.76mg/日、IR 錠群 2.77mg/日であった。なお、有効性の主要な解析においては LOCF 法が採用された。

有効性主要評価項目である投与 18 週後の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は表 11 のとおりであった。なお、投与期間が 18 週に変更される前に本試験に組み入れられ、かつベースラインと投与後の UPDRS part II+III 合計スコアが得られた被験者 385 例（136 例、117 例、132 例）における投与 33 週後の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均値、投与群及び実施国を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル）（95%信頼区間）は、プラセボ群-6.8（-9.2～-4.3）、本剤群-11.1（-13.7～-8.4）及び IR 錠群-11.5（-14.0～-9.0）であった。

表 11 : UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

	プラセボ群 (N=174)	本剤群 (N=161)	IR 錠群 (N=172)
ベースライン (平均値±標準偏差)	40.0±18.1	41.7±17.7	40.8±17.4
18 週後 (平均値±標準偏差)	33.2±17.4	29.5±17.3	27.2±16.4
変化量 (調整平均値 (95%信頼区間)) ^a	-6.1 (-7.9~-4.3)	-11.0 (-12.9~-9.1)	-12.8 (-14.6~-10.9)
プラセボ群との対比較 ^a (p 値)	—	p=0.0001	p<0.0001

a : 投与群及び実施国を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル

投与 18 週までの有害事象発現割合は、プラセボ群 55.6% (99/178 例)、本剤群 54.9% (90/164 例)、IR 錠群 64.0% (112/175 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、投与 33 週までの有害事象発現割合は、プラセボ群 62.9% (88/140 例)、本剤群 64.2% (77/120 例)、IR 錠群 74.1% (100/135 例) であり、有害事象の傾向は、投与 18 週までと同様であった。

表 12 : いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 N=178	本剤群 N=164	IR 錠群 N=175
総発現割合	55.6 (99)	54.9 (90)	64.0 (112)
ジスキネジア	7.9 (14)	16.5 (27)	18.3 (32)
傾眠	13.5 (24)	11.0 (18)	13.7 (24)
悪心	10.1 (18)	11.0 (18)	11.4 (20)
便秘	5.1 (9)	6.7 (11)	5.7 (10)
頭痛	2.8 (5)	6.7 (11)	4.0 (7)
幻覚	0.6 (1)	5.5 (9)	5.1 (9)
浮動性めまい	5.1 (9)	4.9 (8)	10.3 (18)
食欲不振	2.2 (4)	4.9 (8)	1.1 (2)
不眠症	1.7 (3)	4.3 (7)	4.0 (7)
転倒・転落	2.8 (5)	3.0 (5)	2.3 (4)
幻視	0.6 (1)	2.4 (4)	3.4 (6)
体位性めまい	0.6 (1)	2.4 (4)	3.4 (6)
四肢痛	3.4 (6)	1.8 (3)	1.7 (3)
嘔吐	2.8 (5)	1.2 (2)	5.7 (10)
鼻咽頭炎	6.7 (12)	1.2 (2)	4.0 (7)

% (例数)

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.4% (6/178 例)、本剤群 3.0% (5/164 例)、IR 錠群 4.0% (7/175 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、本剤群の幻視 (2 例) 及び IR 錠群の不眠症 (2 例) であった。死亡は、3 例 (プラセボ群 1 例、IR 錠群 2 例) に認められ、プラセボ群及び IR 錠群の 1 例はいずれも投与終了後に死亡し (それぞれ悪性症候群及び脳卒中)、IR 錠群の 1 例は、3.75mg 投与中に悪化した慢性腎不全、及び漸減期に発現した心肺不全により死亡した。いずれも治験薬との関連はないと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.9% (7/178 例)、本剤群

4.9% (8/164 例)、IR 錠群 4.6% (8/175 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は幻視 [プラセボ群 0.6% (1/178 例)、本剤群 0.6% (1/164 例)、IR 錠群 2.3% (4/175 例)、以下同順]、幻覚 [0.0% (0/178 例)、1.2% (2/164 例)、1.1% (2/175 例)]、ジスキネジア [1.1% (2/178 例)、0.6% (1/164 例)、0.0% (0/175 例)] 及び悪心 [0.6% (1/178 例)、1.2% (2/164 例)、0.6% (1/175 例)] であった。

臨床的に重要な異常 (社内基準) が認められた臨床検査値のうち、いずれかの群で 3% 以上に認められたものは、ヘモグロビン減少 [1.9% (3/158 例)、1.3% (2/150 例)、3.1% (5/162 例)]、トリグリセライド増加 [3.0% (5/165 例)、1.3% (2/150 例)、1.8% (3/165 例)] のみであった。

2) 本剤と IR 錠の切替え試験 (248.636 試験、添付資料 5.3.5.4-1、実施期間 2007 年 11 月～2008 年 5 月)

IR 錠から本剤又は IR 錠へ切り替えた際の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、IR 錠を服用中の L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者を対象に、無作為化二重盲検比較試験が海外 26 施設で実施された (目標症例数: 本剤群 88 例、IR 錠群 44 例、計 132 例)。導入期 (2～4 週間) では非盲検で IR 錠が 1.5、2.25、3.0、3.75 又は 4.5mg/日の用量 (治験担当医師により最適に調整された用量) で 1 日 3 回経口投与された。二重盲検維持期 1 (4 週間) において、本剤群では導入期に到達した IR 錠と同用量の本剤 (1 日 1 回) 及び IR 錠のプラセボ (1 日 3 回) が投与され、IR 錠群では導入期に引き続き IR 錠 (1 日 3 回) と本剤のプラセボ (1 日 1 回) が投与された。二重盲検維持期 2 (5 週間) の開始時及びその 1 週後に UPDRS part II+III 合計スコアにベースライン (二重盲検維持期 1 開始時) から 15% 以上の悪化がみられた場合、治験薬の用量調整が可能とされた。

主な選択基準は、Modified Hoehn & Yahr 重症度が 1～3 の 30 歳以上のパーキンソン病患者で、二重盲検維持期 1 開始時の 3 ヶ月以上前から IR 錠の投与を受けており、かつ二重盲検維持期 1 開始時の 4 週間以上前から IR 錠 1.5mg/日以上で治験担当医師により最適に調整されていると判断された患者とされた。抗パーキンソン病薬 (抗コリン薬、セレギリン、rasagiline、その他の MAO-B 阻害薬、アママンタジン及び β 遮断薬) は、少なくとも二重盲検漸増期開始 (ベースライン) の 4 週間前から用法・用量の変更がなく、治験担当医師が治験中も用法・用量を変更する予定がない場合は併用可能とされた。

156 例 (本剤群 104 例、IR 錠群 52 例、以下同順) に治験薬が投与され、149 例 (100 例、49 例) が 9 週間の投与を完了した。治験薬投与を受けた 156 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち有害事象による中止のため投与後の有効性データが得られなかった患者 1 例を除いた 155 例 (103 例、52 例) が主要な有効性解析対象集団とされた。治験薬の中止例数は、7 例 (4 例、3 例) であり、治験薬中止の理由は、同意撤回 (2 例、2 例)、有害事象 (1 例、1 例)、プロトコル不遵守 (1 例、0 例) であった。L-Dopa 併用患者の割合は本剤群 56.7% (59/104 例)、IR 錠群 51.9% (27/52 例) であった。なお、有効性の主要な解析においては LOCF 法が採用された。

有効性の主要評価項目である二重盲検維持期 2 終了時での切替え成功患者*の割合は、本剤

*UPDRS part II+III 合計スコアが切り替え前から 15% を超えて悪化せず、かつ投与中止に至る副作用が発現しなかった患者。

群 84.5% (87/103 例)、IR 錠群 94.2% (49/52 例) であり、2 群間の差 (本剤群－IR 錠群) は -9.8% (95%信頼区間：-18.81～1.66%) であった。95%信頼区間の下限は、事前に設定した非劣性限界値の-15%を下回り、本剤の IR 錠に対する非劣性は示されなかった。なお、二重盲検維持期 2 終了時におけるベースラインからの投与量変更例について、減量した患者の割合は本剤群 2.9% (3/103 例)、IR 錠群 1.9% (1/52 例)、増量した患者の割合は本剤群 16.5% (17/103 例)、IR 錠群 13.5% (7/52 例) であった。

二重盲検期における有害事象発現割合は、本剤群 36.5% (38/104 例)、IR 錠群 30.8% (16/52 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

	本剤群 N=104	IR 錠群 N=52
総発現割合	36.5 (38)	30.8 (16)
疲労	3.8 (4)	3.8 (2)
頭痛	2.9 (3)	3.8 (2)
傾眠	2.9 (3)	1.9 (1)
背部痛	2.9 (3)	0.0 (0)
悪心	1.9 (2)	3.8 (2)
不安	1.0 (1)	3.8 (2)
末梢性浮腫	1.0 (1)	3.8 (2)

% (例数)

二重盲検期において、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 (回転性めまい・悪心)、IR 錠群で 1 例 (疲労) に認められた。

(6) 非盲検長期継続投与試験

1) L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者を対象とした長期継続投与試験 (248.633 試験、添付資料 5.3.5.2-3、実施期間 2008 年 1 月～実施中、データカットオフ日：20 年 月 (参考資料))

本剤の長期投与時の安全性を検討することを目的として、248.524 試験及び 248.636 試験を完了した患者 (以下、「524 試験患者」及び「636 試験患者」) を対象とした非盲検試験が、国内外 105 施設 (うち国内 15 施設) で実施された (目標症例数 520 例：524 試験患者 400 例、636 試験患者 120 例)。524 試験患者は、248.524 試験終了の翌日から最長 6 週間の二重盲検移行期において、248.524 試験の治験薬の漸減が盲検下で行われ、同時に非盲検下で本剤が漸増された。二重盲検移行期終了後、74 週間の非盲検期に患者毎で決定された本剤の至適用量 (0.375～4.5mg/日) が 1 日 1 回経口投与され、本剤の用量は医師の判断による調節が可能とされた。一方、636 試験患者は、248.636 試験終了後、73 週間の非盲検期に直接移行し、248.636 試験での最終維持量と同用量レベルの本剤が非盲検下で投与され、本剤の用量は医師の判断による調節が可能とされた。なお、524 試験患者では投与 32 週、636 試験患者では投与 24 週の成績が提出された。

524 試験患者のうち 368 例 (前プラセボ群 76 例、前本剤群 153 例、前 IR 錠群 139 例)、636

試験患者のうち 143 例（前本剤群 95 例、前 IR 錠群 48 例）の計 511 例に治験薬が投与され、439 例（524 試験患者：317 例、636 試験患者：122 例）が 32 週又は 24 週の投与を完了した。治験薬投与を受けた 511 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬投与後のいずれかの時点で有効性の評価が行われた患者 505 例 [524 試験患者：367 例（76 例、152 例、139 例）、636 試験患者：138 例（91 例、47 例）] が有効性の解析対象集団とされた。治験の中止例は、72 例（524 試験患者：51 例、636 試験患者：21 例）であり、主な中止理由は有害事象（524 試験患者：30 例、636 試験患者：11 例）であった。なお、有効性の主要な解析においては Observed Case（以下、「OC」）法が採用された。

①試験全体の成績

有効性について、UPDRS Part II+III合計スコアのベースラインから投与 32 週後までの変化量（524 試験）及び投与 24 週後までの変化量（636 試験）は、それぞれ表 14 及び 15 のとおりであった。

表 14：UPDRS Part II+III合計スコアのベースラインからの変化量（524 試験患者）（OC）

	前プラセボ群 (N=69)	前本剤群 (N=136)	前 IR 錠群 (N=130)
248.524 試験のベースライン (平均値±標準偏差)	26.5±11.2	29.5±13.2	29.1±12.4
本試験のベースライン (平均値±標準偏差)	21.4±12.4	18.4±11.4	17.8±11.0
本試験の 32 週後 (平均値±標準偏差)	15.6±10.3	17.6±12.5	17.5±11.2
248.524 試験のベースラインから本 試験の 32 週後までの変化量 (平均値±標準偏差)	-10.9±10.7	-11.8±12.0	-11.6±11.3

表 15：UPDRS Part II+III合計スコアのベースラインからの変化量（636 試験患者）（OC）

	前本剤群 (N=88)	前 IR 錠群 (N=45)
248.636 試験のベースライン (平均値±標準偏差)	21.6±9.5	24.5±11.0
本試験のベースライン (平均値±標準偏差)	19.9±10.5	23.4±10.8
本試験の 24 週後 (平均値±標準偏差)	20.6±10.9	23.8±12.2
248.636 試験のベースラインから本 試験の 24 週後までの変化量 (平均値±標準偏差)	-1.0±6.4	-0.7±6.4

524 試験患者において、本試験中に認められた有害事象（前試験終了時から継続して発現していた有害事象を含む）の発現割合は、前プラセボ群 77.6%（59/76 例）、前本剤群 73.9%（113/153 例）、前 IR 錠群 82.7%（115/139 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（524 試験患者）

	前プラセボ群 N=76	前本剤群 N=153	前 IR 錠群 N=139
総発現割合	77.6 (59)	73.9 (113)	82.7 (115)
傾眠	18.4 (14)	15.7 (24)	14.4 (20)
末梢性浮腫	7.9 (6)	12.4 (19)	5.8 (8)
浮動性めまい	7.9 (6)	9.8 (15)	4.3 (6)
背部痛	5.3 (4)	8.5 (13)	9.4 (13)
悪心	14.5 (11)	5.9 (9)	7.2 (10)
鼻咽頭炎	7.9 (6)	5.2 (8)	5.0 (7)
咳嗽	1.3 (1)	3.9 (6)	5.0 (7)
嘔吐	5.3 (4)	3.9 (6)	2.9 (4)
便秘	1.3 (1)	3.3 (5)	5.0 (7)
転倒・転落	1.3 (1)	3.3 (5)	5.0 (7)
関節痛	5.3 (4)	3.3 (5)	3.6 (5)
疲労	3.9 (3)	2.6 (4)	5.0 (7)
頭痛	2.6 (2)	2.6 (4)	5.0 (7)
不眠症	6.6 (5)	2.6 (4)	4.3 (6)
骨関節炎	6.6 (5)	1.3 (2)	2.2 (3)

% (例数)

重篤な有害事象の発現割合は、前プラセボ群 11.8% (9/76 例)、前本剤群 10.5% (16/153 例)、前 IR 錠群 10.1% (14/139 例) であり、いずれかの群で 2 例以上にみられた事象は前本剤群のパーキンソン病 (2 例) であった。死亡例は前プラセボ群 1 例 (溺死)、前本剤群 2 例 (急性心筋梗塞、死亡)、前 IR 錠群 2 例 (左室不全、心タンポナーデ・心筋梗塞・心筋断裂) であり、いずれも治験薬との関連はないと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、前プラセボ群 10.5% (8/76 例)、前本剤群 5.9% (9/153 例)、前 IR 錠群 5.8% (8/139 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、悪心 (前プラセボ群 2 例、前本剤群 0 例、前 IR 錠群 0 例、以下同順)、嘔吐 (0 例、2 例、0 例)、及び末梢性浮腫 (0 例、1 例、2 例) であった。

636 試験患者において、本試験中に認められた有害事象 (前試験終了時から継続して発現していた有害事象を含む) の発現割合は、前本剤群 73.7% (70/95 例)、前 IR 錠群 70.8% (34/48 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 17 のとおりであった。

表 17：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（636 試験患者）

	前本剤群 N=95	前 IR 錠群 N=48
総発現割合	73.7 (70)	70.8 (34)
末梢性浮腫	9.5 (9)	10.4 (5)
背部痛	9.5 (9)	2.1 (1)
パーキンソン病	6.3 (6)	8.3 (4)
鼻咽頭炎	6.3 (6)	4.2 (2)
傾眠	5.3 (5)	10.4 (5)
便秘	5.3 (5)	8.3 (4)
転倒・転落	5.3 (5)	2.1 (1)
悪心	4.2 (4)	10.4 (5)
幻覚	4.2 (4)	8.3 (4)
無力症	1.1 (1)	6.3 (3)
消化不良	0.0 (0)	6.3 (3)

% (例数)

636 試験患者において、重篤な有害事象の発現割合は、前本剤群 14.7% (14/95 例)、前 IR 錠群 8.3% (4/48 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、転倒・転落 (前本剤群 5 例、前 IR 錠群 0 例、以下同順) 及び大腿骨頸部骨折 (3 例、0 例) であった。死亡例は前本剤群の 1 例 (肺塞栓症) であり、治験薬との関連はないと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、前本剤群 6.3% (6/95 例)、前 IR 錠群 8.3% (4/48 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、幻覚 (0 例、2 例) 及び上腹部痛 (2 例、0 例) であった。

②日本人部分集団の成績

524 試験から本試験に移行した 368 例中、70 例 (前プラセボ群 14 例、前本剤群 31 例、前 IR 錠群 25 例、以下同順) が日本人であり、56 例 (10 例、25 例、21 例) が 32 週の投与を完了した。治験の中止例は、14 例 (4 例、6 例、4 例) であり、主な中止理由は有害事象 (3 例、1 例、1 例) 及びその他 (1 例、4 例、1 例) であった。

有効性について、UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから投与 32 週後までの変化量は、表 18 のとおりであった。

表 18：UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (日本人部分集団) (OC)

	前プラセボ群 (N=11)	前本剤群 (N=28)	前 IR 錠群 (N=22)
248.524 試験のベースライン (平均値±標準偏差)	20.9±8.8	28.5±13.8	29.2±10.8
本試験のベースライン (平均値±標準偏差)	14.3±8.3	13.7±11.5	15.4±9.6
本試験の 32 週後 (平均値±標準偏差)	8.5±6.4	11.7±11.3	13.6±9.5
248.524 試験のベースラインから本 試験の 32 週後までの変化量 (平均値±標準偏差)	-12.4±9.1	-16.8±9.4	-15.5±9.0

本試験中に認められた有害事象（前試験終了時から継続して発現していた有害事象を含む）の発現割合は有害事象の発現割合は、前プラセボ群 85.7%（12/14 例）、前本剤群 90.3%（28/31 例）、前 IR 錠群 88.0%（22/25 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 19 のとおりであった。

表 19：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（日本人部分集団）

	前プラセボ群 N=14	前本剤群 N=31	前 IR 錠群 N=25
総発現割合	85.7 (12)	90.3 (28)	88.0 (22)
傾眠	7.1 (1)	22.6 (7)	24.0 (6)
鼻咽頭炎	14.3 (2)	16.1 (5)	8.0 (2)
背部痛	0.0 (0)	12.9 (4)	12.0 (3)
湿疹	21.4 (3)	0.0 (0)	4.0 (1)
齲歯	7.1 (1)	9.7 (3)	4.0 (1)
レム睡眠異常	0.0 (0)	9.7 (3)	4.0 (1)
末梢性浮腫	7.1 (1)	9.7 (3)	0.0 (0)
起立性低血圧	7.1 (1)	9.7 (3)	0.0 (0)
浮動性めまい	7.1 (1)	6.5 (2)	8.0 (2)
不眠症	7.1 (1)	6.5 (2)	8.0 (2)
腹部不快感	0.0 (0)	6.5 (2)	8.0 (2)
転倒・転落	0.0 (0)	6.5 (2)	4.0 (1)
突発的睡眠	0.0 (0)	6.5 (2)	4.0 (1)
幻視	0.0 (0)	6.5 (2)	4.0 (1)
姿勢異常	7.1 (1)	6.5 (2)	0.0 (0)
胃炎	0.0 (0)	6.5 (2)	0.0 (0)
うつ病	0.0 (0)	6.5 (2)	0.0 (0)
便秘	0.0 (0)	3.2 (1)	16.0 (4)
悪心	21.4 (3)	3.2 (1)	8.0 (2)
気管支炎	14.3 (2)	3.2 (1)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	8.0 (2)
骨関節炎	14.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

%（例数）

重篤な有害事象は、前プラセボ群で 1 例（睡眠発作）、前本剤群で 3 例（精神病性障害・小腸炎、滑液包炎、パーキンソン病）、前 IR 錠群で 1 例（くも膜下出血）に認められ、精神病性障害、小腸炎、パーキンソン病及び睡眠発作は、治験薬と因果関係があると判定された。死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、前プラセボ群 14.3%（2/14 例）、前本剤群 3.2%（1/31 例）、前 IR 錠群で 4.0%（1/25 例）であり、2 例以上に発現した有害事象はなかった。

2) L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした長期継続投与試験（248.634 試験、添付資料

5.3.5.2-4、実施期間 2008 年 1 月～実施中、データカットオフ日：20 年 月（参考資料）

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、248.525 試験を完了した患者を対象とした非盲検試験が、海外 70 施設で実施された（目標症例数 390 例）。用法・用量は 248.633 と同様とされ、最長 6 週間の二重盲検移行期の後、74 週間の非盲検期に本剤

(0.375~4.5mg/日) が 1 日 1 回経口投与された。

248.525 試験を完了した被験者のうち、391 例（前プラセボ群 129 例、前本剤群 123 例、前 IR 錠群 139 例、以下同順）に治験薬が投与され、356 例（122 例、112 例、122 例）が 32 週間の投与を完了した。治験薬投与を受けた 391 例全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。治験の中止例は 35 例（7 例、11 例、17 例）であり、主な中止理由は有害事象（6 例、5 例、10 例）であった。

有効性について、UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから投与 32 週後までの変化量は表 20 のとおりであった。

表 20 : UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (OC)

	前プラセボ群 (N=123)	前本剤群 (N=114)	前 IR 錠群 (N=124)
248.525 試験のベースライン (平均値±標準偏差)	38.5±17.2	39.8±17.0	39.0±17.1
本試験のベースライン (平均値±標準偏差)	30.6±16.6	26.9±15.9	26.2±17.7
本試験の 32 週後 (平均値±標準偏差)	24.2±15.7	26.6±16.9	24.3±16.4
248.525 試験のベースラインから本 試験の 32 週後までの変化量 (平均値±標準偏差)	-14.3±13.5	-13.2±15.3	-14.7±12.8

本試験中に認められた有害事象（前試験終了時から継続して発現していた有害事象を含む）の発現割合は、前プラセボ群 78.3%（101/129 例）、前本剤群 71.5%（88/123 例）、前 IR 錠群 70.5%（98/139 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 21 のとおりであった。

表 21 : いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	前プラセボ群 N=129	前本剤群 N=123	前 IR 錠群 N=139
総発現割合	78.3 (101)	71.5 (88)	70.5 (98)
ジスキネジア	29.5 (38)	23.6 (29)	19.4 (27)
傾眠	10.1 (13)	13.8 (17)	12.2 (17)
浮動性めまい	7.0 (9)	8.1 (10)	2.9 (4)
不眠症	7.0 (9)	7.3 (9)	4.3 (6)
ジストニー	2.3 (3)	5.7 (7)	4.3 (6)
悪心	7.0 (9)	4.9 (6)	5.0 (7)
幻覚	7.0 (9)	4.1 (5)	4.3 (6)
転倒・転落	5.4 (7)	4.1 (5)	3.6 (5)
白内障	5.4 (7)	4.1 (5)	3.6 (5)

% (例数)

重篤な有害事象の発現割合は、前プラセボ群 8.5%（11/129 例）、前本剤群 6.5%（8/123 例）、前 IR 錠群 7.9%（11/139 例）であり、いずれかの群で 2 例以上にみられた事象は、転倒・転落（2 例、0 例、1 例）であった。死亡例は前プラセボ群 0 例、前本剤群 2 例（肺炎・敗血症性

ショック・多臓器不全、脳梗塞)、前 IR 錠群 1 例 (小脳血腫) であり、いずれも治験薬との関連はないと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、前プラセボ群 4.7% (6/129 例)、前本剤群 4.9% (6/123 例)、前 IR 錠群 6.5% (9/139 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、幻覚 (1 例、1 例、3 例) 及び低血圧 (0 例、2 例、0 例) であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、IR 錠と比較した本剤の臨床的位置付けについて説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (248.524 試験) において、UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量で本剤の IR 錠に対する非劣性が検証されたこと、L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (248.525 試験) における UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は本剤群-11.0 及び IR 錠群-12.8、国内第Ⅲ相試験 (248.610 試験) では本剤群-13.6 及び IR 錠群-13.3 であり、本剤群と IR 錠群で臨床的に意味のある差及び統計的な有意差はみられなかったことから、本剤の早期及び進行期のパーキンソン病に対する有効性は IR 錠と同様であると考え。また、国内外第Ⅲ相試験 (248.524 試験、248.525 試験、248.610 試験 (二重盲検期)) での有害事象の発現状況は本剤群及び IR 錠群で大きな違いはなかったことから、本剤の安全性及び忍容性プロファイルについても IR 錠と大きな差はないと考える。

服薬遵守はパーキンソン病症状コントロールのための重要なファクターであり、本邦ではおよそ 70% のパーキンソン病患者に 2 種類以上のパーキンソン病治療薬が処方され (久野貞子, *日本臨床* 55:59-64, 1997)、合併症に対する治療薬も併用されることが多く、服薬錠数及び回数が多いほど服薬不遵守がみられることから (Grosset KA et al. *Movement Disorders* 20:1502-7, 2005、Leopold NA et al. *Movement Disorders* 19:513-7, 2004)、本剤の 1 日 1 回投与により服薬錠数及び回数を減らすことができ、患者の利便性及び服薬遵守の向上が期待できると考える。

ただし、高度な腎機能障害患者 (CRCL 30mL/min 未満) 又は透析患者における本剤の使用経験はないことから、当該集団には患者の状態を観察しながら IR 錠を慎重に投与することが推奨される (「(4) 安全性について」参照)。また、特発性レストレスレッグス症候群については、IR 錠 1 日 1 回投与で承認されており、本剤の投与は適切でないと考え。

以上より、本剤は高度な腎機能障害患者又は透析患者を除く、L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者に対して広く使用可能な薬剤であると考え。

機構は、本剤の有効性及び安全性が IR 錠と同様であれば、本剤は 1 日の服用錠数及び服用回数の軽減が可能であり、高度な腎機能障害又は透析患者を除く L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者に対し、広く使用可能な薬剤と考えられるとの申請者の見解は概ね妥当と考えるが、腎機能障害患者に本剤を適用することの妥当性については、「(4) 安全性について」の項で検討する。また、IR 錠で適応を有する「特発性レストレスレッグス症候群」は、速放錠である IR 錠を 1 日 1 回投与する用法であり、徐放錠である本剤を使用することは適切でないことから、本剤が当該患者に誤投与されないよう、IR 錠と異なる販売名とする (「4. (i) <審査の概要> (1) 徐放化製剤とすることの妥当性について」参照) 等の対策を講じ、さらに同じ有効成分である本

剤と IR 錠が併用されないよう、臨床現場に情報提供を行うことが必要と考える。

(2) 国際共同治験による評価について

機構は、L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした臨床試験（248.524 試験）が国際共同治験として実施されたことから、国際共同治験を実施するにあたり検討した国内外のパーキンソン病治療における本剤の内因性民族的要因及び外因性民族的要因について説明するよう求めた。申請者は、以下のように説明した。

1) 内因性民族的要因について

IR 錠は、絶対 BA が高く食事の影響を受けないこと、蛋白結合率が低いこと、ほとんど代謝を受けないこと等の薬物動態特性を有すること、臨床推奨用量では用量—作用曲線が平坦であると考えられること、至適用量は個々の患者により異なるが治療量域は広いと考えられること等から、IR 錠は内因性民族的要因の影響を受けにくい性質を有していると判断され、IR 錠の承認時にはブリッジング戦略に基づき海外臨床試験成績の外挿が妥当であると判断されている。また、日本人健康成人男性を対象とした本剤の反復投与試験において本剤の薬物動態が IR 錠と同様に線形性を示したこと、本剤 1 日 1 回投与は IR 錠 1 日 3 回投与に置き換えるための薬物動態学的な要件（同一の 1 日用量の本剤と IR 錠の C_{max} と $AUC_{0-24,ss}$ がほぼ同様であり、本剤の薬物動態が食事により臨床的に意味のある影響を受けないこと）を満たしていたことから（「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 国内相対的 BA 試験、(4) 食事の影響及び相対的 BA 試験」参照）、IR 錠同様、本剤も内因性民族的要因の影響を受けにくいと考える。

2) 外因性民族的要因について

疫学では人口 10 万人あたりのパーキンソン病の有病率は欧米諸国では 110.9~220.6 人（中島健二ほか、*Pharma medica* 16:21-5, 1998）、国内の調査では米子で 117.9 人（Kusumi M et al. *Neuroepidemiology* 15:201-7, 1996）、北海道で 94.7 人（Morikawa F et al. *Interm Med* 35:276-9, 1996）であることが報告され、日本と欧米に大きな違いはない。また、パーキンソン病の診断基準においては、世界で統一された診断基準はないが、主要な診断指標（パーキンソン病の 4 大徴候：振戦、固縮、無動、姿勢反射障害）及びその支持的所見は国内外で共通しており、日本と欧米の診断基準は実質的に同じである（Gibb WRG et al. *Ann Neurol* 23:745-52, 1988、Calne DB et al. *Ann Neurol* 32:S125-7, 1992、Larsen JP et al. *Acta Neurol Scand* 89:242-51, 1992、Douglas JG et al. *Arch Neuro* 56:33-9, 1999、柳澤信夫、厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1995 年度研究報告書:22, 1996、水野美邦、*日本臨床* 55:16-20, 1997）。治療においては、早期パーキンソン病に対しては、米国と日本の治療ガイドラインはいずれもドパミン受容体作動薬の優先的な使用を推奨していること、進行期パーキンソン病で日内変動やジスキネジアが発現している患者には MAO-B 阻害薬、カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬等の併用がともに推奨されており、日本と米国では大きな違いがないと考える。さらに、国際共同治験に参加する各国の治験担当医師に対しては UPDRS part III の評価方法に関する同一内容のトレーニングを実施したことから、248.524 試験において各国の評価の統一は保たれていると考える。

以上より、国内外の内因性及び外因性民族的要因の差異は認められず、国際共同治験の実施は適切であり、その結果、日本人患者を含めた国際共同治験において全集団の成績と日本人部分集

団の成績に一貫性が認められ（「(3) 有効性について」参照）、当該試験成績に基づき日本人患者の有効性及び安全性を評価することは妥当であると考ええる。

機構は、国際共同治験として本剤の有効性及び安全性を評価する上で、国内外の内因性及び外因性民族的要因に問題となる差はないと判断した。

(3) 有効性について

1) 248.524 試験における全集団の有効性成績について

機構は、248.524 試験において、主要評価項目とされた UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群の IR 錠群に対する非劣性限界値を 3.0 と設定した根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象に実施された IR 錠のプラセボ対照二重盲検試験 2 試験 (248.320 及び 248.321 試験 (添付資料 5.3.5.4-4、5.3.5.4-5 (参考資料))) における UPDRS part II+III 合計スコアの変化量は、248.320 試験では IR 錠群 -8.4 ± 11.9 、プラセボ群 -2.6 ± 11.8 、248.321 試験では IR 錠群 -14.8 ± 15.0 、プラセボ群 -6.4 ± 14.0 、両試験における IR 錠群とプラセボ群との差の 95%信頼区間はそれぞれ [3.24~8.24] 及び [5.38~11.42] であり、95%信頼区間の下限の最小値が 3.24 であったことから、IR 錠群とプラセボ群の差は小さく見積もっても 3.0 以上であると考えられ、248.524 試験における本剤群の IR 錠群に対する非劣性限界値を 3.0 と設定した。

機構は、以下のように考える。248.524 試験において設定された非劣性限界値は許容可能なものと判断する。248.524 試験の結果、UPDRS part II+III 合計スコアの変化量 (調整平均値) は、プラセボ群-3.8、本剤群-8.6、IR 錠群-8.8 であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められ、また、本剤群と IR 錠群の調整平均値の差 (本剤群-IR 錠群) は 0.2 (95%信頼区間: -1.7~2.2) であり、差の 95%信頼区間の上限は非劣性限界値 3.0 を下回ったことから、本剤群の IR 錠群に対する非劣性は確認されたものと判断した。

2) 248.524 試験における全集団と日本人部分集団の有効性成績の一貫性について

申請者は、国際共同治験として実施された 248.524 試験における全集団の成績と日本人部分集団の成績との一貫性について、以下のように説明した。全集団の結果と日本人部分集団の結果を比較すると、UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は、全集団で本剤群-8.6、IR 錠群-8.8、プラセボ群-3.8 であったのに対し、日本人部分集団ではそれぞれ-12.5、-9.8、-6.9 といずれの群においても変化量の絶対値が大きかった。全集団の結果と日本人部分集団の結果の一貫性の検討にあたって、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日、薬食審査発第 0928010 号) で日本人部分集団の症例数の検討方法として例示されている「方法 1」の考え方を参考に、「 $D_{Japan}/D_{All} > 0.5$ 」(D_{All} : 全集団におけるプラセボ群と本剤群又は IR 錠群との間の群間差、 D_{Japan} : 日本人部分集団におけるプラセボ群と本剤群又は IR 錠群との間の群間差) を満たすか否か確認した結果、本剤群とプラセボ群の群間差に関する D_{Japan}/D_{All} は $-5.6/-4.8=1.17$ 、IR 錠群とプラセボ群の群間差に関する D_{Japan}/D_{All} は $-2.9/-5.0=0.58$ であり、いずれも 0.5 を上回っていたことから、全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性が認められたと判断した。

機構は、248.524 試験における本薬の 1 日投与量、緊急時の治療薬として使用された L-Dopa の併用状況を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。248.524 試験における本薬の 1 日投与量は全集団では本剤群 $2.90 \pm 1.41 \text{mg}$ (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、IR 錠群 $2.93 \pm 1.40 \text{mg}$ 、日本人部分集団では本剤群 $3.09 \pm 1.39 \text{mg}$ 、IR 錠群 $2.92 \pm 1.56 \text{mg}$ であった。また、L-Dopa の追加投与を必要とした患者の割合は、全集団ではプラセボ群 21.4% (22/103 例)、本剤群 7.0% (15/213 例)、IR 錠群 4.3% (9/207 例)、日本人部分集団ではプラセボ群 28.6% (4/14 例)、本剤群 14.3% (5/35 例)、IR 錠群 0.0% (0/32 例) であり、日本人部分集団の本剤群で L-Dopa の併用を要した患者の割合が高かったものの、L-Dopa 療法開始以降の有効性データを除いた解析 (感度解析) では、投与 33 週での UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、本剤群では -11.8、IR 錠群では -9.9、プラセボ群では -3.7 であり、本剤群及び IR 錠群においては主解析における成績と差が認められなかったことから、この違いが有効性評価に影響した可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。248.524 試験における全集団の有効性成績と日本人部分集団の有効性成績の一貫性について、申請者は、「国際共同試験に関する基本的考え方について」で例示されている「方法 1」の考え方を参考に設定した基準が主要評価項目である UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量で達成されているか否かのみを以て評価しているが、当該検討結果に加えて、UPDRS part I、part II 及び part III スコア等有効性の各評価項目の値の推移等についてもそれぞれ確認した結果、全集団の成績と日本人部分集団の成績に大きな差異は認められなかったことから、248.524 試験における全集団の有効性成績と日本人部分集団の有効性成績の一貫性は示されたと判断する。

以上 1) 及び 2) より、機構は、L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした 248.524 試験の主要評価項目において本剤群のプラセボ群に対する優越性、及び本剤群の IR 錠群に対する非劣性が示され、全集団の有効性成績と日本人部分集団の有効性成績の一貫性は示されていることから、全集団の成績を日本人集団の成績として外挿可能と考える。また、L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験 (248.525 試験) においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が示されたこと、248.525 試験及び L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験 (248.610 試験) では本剤群と IR 錠群で同程度の有効性が示されていることから、日本人 L-Dopa 非併用及び L-Dopa 併用パーキンソン病患者において、本剤は IR 錠と同様の有効性が期待できると考える。

(4) 安全性について

1) 248.524 試験における有害事象の発現状況の国内外差について

申請者は、国際共同試験として実施された 248.524 試験における全集団と日本人部分集団の有害事象の発現状況の違いについて以下のように説明した。

248.524 試験における有害事象発現割合は、全集団ではプラセボ群 77.7% (80/103 例)、本剤群 84.8% (189/223 例)、IR 錠群 80.8% (172/213 例)、日本人部分集団ではプラセボ群 92.9% (13/14 例)、本剤群 94.3% (33/35 例)、IR 錠群 85.3% (29/34 例) であり、日本人部分集団ではプラセボ群を含め有害事象の発現割合は高い傾向にあったが、各集団内では投与群間の有

害事象の発現割合に大きな違いはなかったと考える。また、本剤群において全集団と日本人部分集団の間で発現割合の差が 10%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 [全集団：プラセボ群 7.8% (8/103 例)、本剤群 6.3% (14/223 例)、IR 錠群 4.2% (9/213 例)、日本人部分集団：プラセボ群 21.4% (3/14 例)、本剤群 17.1% (6/35 例)、IR 錠群 11.8% (4/34 例)] 及び便秘 [全集団：プラセボ群 1.9% (2/103 例)、本剤群 14.3% (32/223 例)、IR 錠群 11.7% (25/213 例)、日本人部分集団：プラセボ群 0.0% (0/14 例)、本剤群 25.7% (9/35 例)、IR 錠群 23.5% (8/34 例)] であり、日本人部分集団のプラセボ群における発現割合を考慮すると、日本人患者における便秘の発現割合は高いものの、同様の傾向は IR 錠においても認められており、全体からみると有害事象の発現状況に全集団と日本人部分集団で大きな差はないと考える。

機構は、248.524 試験における安全性の評価において全集団の成績と日本人部分集団の成績との間に問題となる差異は認められないと判断した。

2) 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況に IR 錠と違いがないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。傾眠の発現割合は、L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした 248.524 試験ではプラセボ群 14.6% (15/103 例)、本剤群 36.3% (81/223 例)、IR 錠群 32.9% (70/213 例)、L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした 248.525 試験 (投与 18 週) ではプラセボ群 13.5% (24/178 例)、本剤群 11.0% (18/164 例)、IR 錠群 13.7% (24/175 例)、同じく L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした 248.610 試験 (二重盲検期) では本剤群 25.0% (14/56 例)、IR 錠群 32.1% (18/56 例) であり、248.524 試験では本薬群の傾眠の発現割合がプラセボ群と比較して高かったが、ほとんどが軽度であり、本剤と IR 錠では同様であった。また、突発的睡眠の発現割合は、248.524 試験ではプラセボ群 1.0% (1/103 例)、本剤群 0.9% (2/223 例)、IR 錠群 1.4% (3/213 例)、248.525 試験 (投与 18 週) ではプラセボ群 0.6% (1/178 例)、本剤群 0.6% (1/164 例)、IR 錠群 1.1% (2/175 例)、248.610 試験 (二重盲検期) では本剤群 3.6% (2/56 例)、IR 錠群 1.8% (1/56 例) であり、本剤群と IR 錠群では同様であり、重度の事象は認められなかった。

病的賭博、買い物強迫及び性行為強迫等の異常行動の発現割合は、248.524 試験ではプラセボ群 1.9% (2/103 例)、本剤群 2.2% (5/223 例)、IR 錠群 2.8% (6/213 例)、248.525 試験 (投与 18 週) ではプラセボ群 1.1% (2/178 例)、本剤群 5.5% (9/164 例)、IR 錠群 3.4% (6/175 例) に認められ、248.525 試験においては本薬群の発現割合がプラセボ群と比較して高かったが、本剤群と IR 錠群では大きな差異はなく、ほとんどが軽度から中等度であった。なお、248.610 試験では、二重盲検期及び非盲検期において、病的賭博、買い物強迫、性行為強迫等の異常行動は認められなかった。

幻覚、妄想、譫妄、激越の精神症状の発現割合は、248.524 及び 248.525 試験 (投与 18 週) のいずれにおいても、本薬群 (本剤群と IR 錠群の併合) [524 試験 6.4% (28/436 例)、525 試験 9.4% (32/339 例)] でプラセボ群 [524 試験 1.9% (2/103 例)、525 試験 1.7% (3/178 例)] より高かったが、本剤群 [524 試験 5.8% (13/223 例)、525 試験 8.5% (14/164 例)] と IR 錠群 [524 試験 7.0% (15/213 例)、525 試験 10.3% (18/175 例)] で同様であった。

さらに、L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者を対象とした継続長期投与試験 (248.633、

248.634 及び 248.610 試験（非盲検期））における傾眠、突発的睡眠、異常行動及び精神症状（幻覚、妄想、譫妄、激越及び精神障害）の発現割合は、いずれもそれぞれの前試験より低く、本剤の長期投与に伴うリスクの上昇は認められなかった。

以上より、中枢神経系の有害事象の発現状況について本剤と IR 錠に大きな違いはないと考える。

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況について、国内外の臨床試験の成績から、L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者において本剤と IR 錠に大きな違いはないとする申請者の見解に大きな問題はないと考えるが、本剤の本邦における使用経験は限られており、中枢神経系の有害事象には突発的睡眠、異常行動、譫妄、幻覚・妄想等、時に危険を伴う有害事象が含まれていることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

3) 腎機能障害患者における安全性について

機構は、腎機能障害患者への本剤の投与における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験 3 試験（248.524、248.525 及び 248.610 試験）の併合解析において、本剤群、IR 錠群ともにベースライン CRCL 80mL/min 未満の集団の発現割合が 80mL/min 以上の集団の 3 倍以上であった有害事象は、CRCL 50mL/min 以上 80mL/min 未満の患者では転倒・転落 [本剤群 6.7% (15/223 例)、IR 錠群 5.7% (13/228 例)、以下同順]、幻覚 [3.6% (8/223 例)、6.6% (15/228 例)]、CRCL 50mL/min 未満の腎機能障害患者では幻覚 [20.0% (3/15 例)、7.7% (1/13 例)]、転倒・転落 [6.7% (1/15 例)、15.4% (2/13 例)] 等であり、本剤と IR 錠で発現状況に大きな差は認められなかったことから、腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性は IR 錠と大きく異なることはないと考えられる。また、IR 錠の特定使用成績調査において、「腎機能障害を有するパーキンソン病患者に対する調査」の対象患者 106 例のうち CRCL が測定された患者は 11 例（下表参照）であり、CRCL が 50mL/min 以下であった 6 例のうち有害事象は 2 例に認められたがいずれも軽度又は中等度であった。なお、Jelliffe 式による推算 CRCL に基づく 103 例の集計では、1 日投与量の平均値は、推定 CRCL 30mL/min 未満で 0.88mg/日、30mL/min 以上 50mL/min 以下で 1.14mg/日、50mL/min 超で 1.05mg/日であり、30mL/min 未満の患者では 1 日投与量が少なかった。有害事象は、推定 CRCL 30mL/min 未満で 20.0% (3/15 例)、30mL/min 以上 50mL/min 以下で 20.5% (8/39 例)、50mL/min 超で 24.5% (12/49 例) に認められたが、CRCL による大きな違いはなく、IR 錠投与における有害事象の発現割合に腎機能障害の重症度による差は認められなかった。

表 22 : CRCL が測定された患者

性別	年齢	CRCL (mL/min)	IR 錠の投与量 (維持量) (mg)	投与期間 (日)	有害事象 (Preferred term)	程度	有害事象発現時投与量 (mg)	転帰	因果関係
女	84	17.3	0.125	274	なし				
男	88	35.0	0.125	496	なし				
女	76	35.8	0.25	13	傾眠	軽度	0.5	回復	あり
					譫妄	中等度	0.5	回復	あり
					幻覚	中等度	0.5	回復	あり
女	81	38.5	0.25	89	傾眠	軽度	0.25	未回復	あり
男	80	42.3	0.125	503	なし				
男	75	43.0	3.0	154	なし				
男	84	56.4	0.125	503	なし				
女	71	58.0	2.0	310	鼻咽頭炎	軽度	1.0	回復	なし
					消化不良	軽度	2.0	回復	あり
男	72	67.0	0.25	132	血中尿素増加	軽度	0.25	回復	なし
男	72	67.0	1.5	293	なし				
男	35	92.0	1.5	84	なし				

さらに、248.524 試験の成績を用いた血漿中本薬濃度のシミュレーションデータによると、CRCL 30mL/min 未満の患者にも本剤 0.375mg/日を開始用量とすることが可能であると考えられるが（「4. (ii) <審査の概要> (2) 腎機能障害患者に対する用法・用量について」参照）、国内外の第Ⅲ相試験（248.524、248.525、及び 248.610 試験）に透析患者を含む高度腎機能障害患者は組み入れられておらず、本剤の使用経験がないことから、CRCL 30mL/min 未満の高度腎機能障害患者に対しては、IR 錠の投与が推奨され、本剤の投与は禁忌とすることが妥当と考える。

機構は、CRCL 30mL/min 未満の高度腎機能障害患者に対しては本剤の使用経験がなく、本剤を投与したときの薬物動態及び安全性が確認されていないことから、本剤の投与を禁忌とするという申請者の見解は妥当と考える。CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者の安全性については、限られた症例数でのデータではあるものの、現時点で特段の安全性上の問題は認められていないことを踏まえると、患者の状態に注意しながら本剤を投与することは可能とは考えるが、当該患者における用法・用量の妥当性については専門協議の結果も踏まえて、最終的に判断したい（「4. (ii) <審査の概要> (2) 腎機能障害患者に対する用法・用量について」参照）。

(5) 用法・用量について

機構は、本邦における IR 錠の開始用量は 0.25mg/日であるのに対し、本剤の開始用量を 0.375mg/日と設定した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。248.610 試験における本薬の開始用量は本剤で 0.375mg/日、IR 錠で 0.25mg/日と設定され、1 週後に本剤では 0.75mg/日へ、IR 錠では 3 日後に 0.5mg/日、1 週後に 1.0mg/日に漸増することとされていたため、本剤が IR 錠における 1 日用量を上回るのは投与開始 3 日間のみであった。投与 1 週間までに出現した有害事象は本剤群 28.6% (16/56 例)、IR 錠群 21.4% (12/56 例) であり、主な事象は浮動性めまい（本剤群 0 例、IR 錠群 2 例、以下同順）、頭痛（2 例、0 例）、傾眠（5 例、2 例）、便秘（1 例、2 例）、悪心（2 例、1 例）であったが、いずれの群にも重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は本剤群 4 例、IR

錠群 1 例に認められたが本剤群の悪心 1 例を除き因果関係が否定されたことから、本剤及び IR 錠の投与初期における有害事象の発現状況に大きな差異はなく、本剤の開始用量を 0.375mg/日と設定したことによる安全性上の問題はないと考える。

機構は、申請者の設定した切替え方法では、IR 錠と本剤の 1 日用量が異なる場合もあることから、IR 錠を服用している患者に対し異なる用量の本剤へ切替えを行うことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。248.610 試験において、切替え前の投与量に応じて設定された切替え時の本剤の用量レベルから更なる用量調整を必要とせずに切替えに成功した患者*の割合は、本剤から本剤へ切り替えた集団で 74.5% (38/51 例)、IR 錠から本剤へ切り替えた集団で 75.5% (40/53 例)、用量調節が必要であった患者を含めた場合の成功割合は本剤から本剤へ切り替えた集団で 78.4% (40/51 例)、IR 錠から本剤へ切り替えた集団で 83.0% (44/53 例)であった。また、両集団で切替え後の安全性に大きな違いは認められなかったことから、248.610 試験で設定した切替えルールを参考に IR 錠から本剤へ切り替えた場合、臨床症状を観察しながら本剤の用量を増量又は減量することにより、用量をコントロールすることが可能であると考えられる。

機構は、IR 錠の用量漸増期に IR 錠から本剤へ切り替えたときのリスク及びベネフィットについて説明するよう求めた。

申請者は、用量漸増期での切替えに関する臨床試験データはないが、248.610 試験で設定した本剤及び IR 錠の投与方法 (表 7 参照) によれば本剤の切替え後の 1 日用量の差は 0.125~0.5mg であり、IR 錠を漸増したときの漸増幅よりも小さく、国内外の切替え試験 (248.636 及び 248.610 試験) の有害事象の発現プロファイルからも、切替えによるリスクは高くないと考えられる。また、1 日 2~3 回の投与が必要となる IR 錠の用量漸増期が最長で 10 週間を要することを考慮すると、漸増期においても 1 日 1 回投与であり服薬錠数も少ない本剤に切り替えることにベネフィットは存在すると考える。

機構は、本剤の開始用量を 0.375mg/日としたことによる安全性上の問題はなく、248.610 試験で設定された IR 錠から本剤への切替えルールによる用量コントロールにおいても、IR 錠から本剤へ切り替えた集団と本剤から本剤へ切り替えた集団の間で、切替え成功率に大きな差はなかったことから、本剤の開始用量を 0.375mg/日と設定すること、IR 錠服用中の患者においては提示された切替えルールを基本に用量コントロールを行うことに大きな問題はないとする申請者の見解は妥当であると考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。使用実態下での本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査 (観察期間 12 週間) を実施することを計画している。当該調査において、腎機能正常患者と比較した腎機能障害患者 (中等度、軽度) における安全性の検討、切替え症例 (IR 錠から本剤、他のドパミン受容体作動薬から本剤等) と切替えない症例 (新規投与、他のパーキンソン病薬への追加投与等) とを比較した安全性の検討を行う。

また、幻覚、妄想、起立性低血圧、傾眠等のドパミン受容体作動薬で認められる重要な有害事象

*用量調整期終了時の UPDRS part II+III 合計スコアが二重盲検期終了時より 15% を超えて悪化せず、かつ投与中止に至る副作用が発現しなかった患者。

に焦点をあて、本剤投与により得られた副作用発現状況（頻度、種類、程度、転帰等）について情報収集し、既に実施した IR 錠の製造販売後調査の結果と比較し、本剤の安全性について検討する。なお、特に注目すべき有害事象である「突発的睡眠」及び「精神症状（幻覚・妄想・譫妄）」のうち、本剤の臨床試験において最も発現頻度が低かった有害事象の発現割合（突発的睡眠：0.6%）を考慮し、予定症例数を 500 例と設定した。

機構は、腎機能障害患者及び IR 錠からの切替え症例における安全性に加え、長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後調査で情報収集することが必要と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、1 施設で実施された 248.610 試験の 9 症例において、有効性及び安全性の評価項目（PGI-I、担当医師による全般的印象-改善度（CGI-I）、on 時間及び off 時間、エップワース眠気尺度（ESS））に係る原資料の紛失が認められ、また、複数の施設で原資料と症例報告書との不整合が認められた。機構は、原資料が確認できなかった 9 症例の項目の成績については承認申請資料中から削除した上で、申請書に添付された資料は評価可能であるとし、248.610 試験については、調査の結果を踏まえて検討を行った。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のパーキンソン病に対する有効性は IR 錠と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。既承認の IR 錠と有効性及び安全性が同様に 1 日の投与回数が 1 回となる本剤を臨床現場に提供することの意義はあると考える。なお、腎機能障害患者及び IR 錠からの切替え症例における安全性、並びに長期投与時の安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ミラペックス LA 錠 0.375mg、同錠 1.5mg
(ビ・シフロール ER 錠 0.375mg、同錠 1.5mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] プラミペキソール塩酸塩水和物
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 6 月 30 日
- [特記事項] なし

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

本剤の有効性及び安全性が既承認の IR 錠と同様であれば、本剤は 1 日の服用回数の軽減が可能であり、高度な腎機能障害又は透析患者を除く L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者に対し、広く使用可能な薬剤と考えられるとの機構の判断は専門委員に支持され、さらに、本剤は用法上 1 日 1 回投与になることでパーキンソン病患者の服薬コンプライアンス向上を通じて治療効果の改善に資する価値があるものと位置付けられるとの意見も出された。また、IR 錠の既承認効能・効果のうち「特発性レストレスレッグス症候群」に対して徐放錠である本剤を使用することは適切でないことから、本剤が当該患者に誤投与されないよう、IR 錠と異なる販売名とする等の対策を講じ、さらに同じ有効成分である本剤と IR 錠が併用されないよう、臨床現場に情報提供を行うことが必要との機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、機構の判断は妥当であるとの意見があった一方、販売名を変えることにより、取り違えのリスクを防止できることを否定はしないが、「ビ・シフロール ER 錠」という名称であれば、その錠剤が既存の IR 錠を徐放性にした薬剤であることが容易に推測でき、「ビ・シフロール」の徐放剤に関してはパーキンソン病にのみ用いることを周知するという選択もあり得るとの意見が出された。機構は、特発性レストレスレッグス症候群の患者に対して IR 錠（通常用量 0.25mg 1 日 1 回）ではなく本剤が誤って投与されると、過量投与による幻覚等の精神症状等のリスクがあること、パーキンソン病についても IR 錠と本剤の初回 1 日投与量及び漸増方法が同じでないこと等から、最終的に、IR 錠と本剤では異なる販売名とすることが妥当と判断した。

2. 国際共同治験による評価について

国際共同治験として本剤の有効性及び安全性を評価する上で、国内外の内因性及び外因性民族的要因に問題となる差はないとした機構の判断について、専門委員より、本剤は IR 錠と同様に内因性

民族的要因を受けにくいものと考えられ、また、今日ではパーキンソン病の有病率や診断基準、治療ガイドラインは日本と欧米ではほぼ同様であり、国際共同治験への参加医師に対する症状評価法の標準化（同一内容でのトレーニング等）も図られており、外因性民族的要因の差異も認められないことから、機構の判断は妥当であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

3. 有効性について

L-Dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（248.524 試験）において、本剤群の IR 錠群に対する非劣性が確認され、主要評価項目及びその他の有効性の各評価項目の値の推移について、全集団の成績と日本人部分集団の成績に大きな差異は認められなかったことから、全集団の有効性成績と日本人部分集団の有効性成績の一貫性は示されており、全集団の成績を日本人へ外挿可能と考えるとの機構の判断、並びに L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（248.525 試験）において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示されたこと、248.525 試験及び国内臨床試験（248.610 試験）では、いずれの試験においても本剤群の IR 錠群に対する非劣性の検討までは計画されていなかったものの、本剤群と IR 錠群で同程度の有効性が示されていることも考慮すると、日本人 L-Dopa 非併用及び併用パーキンソン病患者において、本剤は IR 錠と同様の有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

4. 安全性について

(1) 中枢神経系の有害事象について

本剤による中枢神経系の有害事象の発現リスクについて、L-Dopa 併用及び非併用パーキンソン病患者において本剤と IR 錠に大きな違いはないと考えるが、本剤の本邦における使用経験は限られており、中枢神経系の有害事象には突発的睡眠、異常行動、譫妄、幻覚・妄想等、時に危険を伴う有害事象が含まれていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 腎機能障害患者における安全性及び用法・用量について

本剤は、IR 錠と同様に、腎機能障害患者では用量調節が必要な薬剤と考えられるが、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者の用法・用量を、PPK 解析結果を用いたシミュレーションのみで説明することには限界もあり、申請者の示した腎機能障害患者における用法・用量案の設定根拠は堅牢とは言い難いこと、248.524 試験において CRCL 50mL/min 未満の腎機能障害患者は除外されていたため、本剤の投与経験は非常に限られていることから、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者への本剤の適用は慎重に判断すべきであるが、臨床現場では腎機能障害者に対する本薬（IR 錠）の投与経験もあること、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者に本剤を投与したときの安全性については、限られた症例数でのデータではあるものの、現時点で特段の安全性上の問題は認められていないことを踏まえると、患者の状態に注意しながら本剤を投与することは可能と考えた機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者に関する用法・用量について、「増量が必要な場合には患者の状態を観察しながら慎重に 1 週間毎に 0.375mg ずつ 1 日量 2.25mg まで漸増すること」という添付文書（案）の記載はやや曖昧な点があるため、例えば血液検査のような客観的指標も盛り込んだほうがより慎重な表現になるのではないかとの意見が出された。

また、CRCL 30mL/min 未満の高度な腎機能障害患者及び透析患者においては本剤の使用経験がなく、IR 錠の投与が推奨される旨用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起されていることを踏まえ、本剤の投与を禁忌とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、CRCL 30mL/min 以上 50mL/min 以下の腎機能障害患者における注意喚起を修正するよう求め、申請者は、以下のように記載する旨回答した。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (該当する項目のみ記載)

(2) 腎機能障害患者（クレアチンクリアランスが 30-50mL/min）には、治療開始 1 週間は本剤 0.375mg を隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に 1 週間毎に 0.375mg ずつ漸増すること。なお、最大 1 日量は 2.25mg とする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチンクリアランスが 30mL/min 未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg、同 0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

5. 用法・用量について

本邦における IR 錠の開始用量は 0.25mg/日であるのに対し、本剤の開始用量は 0.375mg/日とされていることについて、国内 248.610 試験の結果等を踏まえ、本剤の開始用量を 0.375mg/日としたことによる安全性上の問題はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、国内 248.610 試験で設定された IR 錠から本剤への切替えルールによる用量コントロールについて、IR 錠服用中の患者においては提示された切替えルールを基本に用量コントロールを行うことに大きな問題はなく、切替えルール及び注意点については、添付文書において情報提供するとともに、適切な情報提供資材を用いて、本剤と IR 錠の違い、本剤の誤使用（過量投与）に対する注意喚起を徹底して行うことが重要とした機構の判断も、専門委員に支持された。

6. 製造販売後調査等について

腎機能障害患者及び IR 錠からの切替え症例における安全性に加え、長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後調査で情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、「突発性睡眠」及び「精神症状」を調査項目とすることは重要であり、さらに、「オフ時間の延長」や「wearing-off の出現」といったパーキンソン病の長期治療に伴い出現する症状に関する項目も設けることが望ましいとの意見が出された。

機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求め、申請者は、審査報告 (1) で示した使用成績調査（観察期間 12 週間）に代わり、症例数 500 例、観察期間 1 年間の長期投与に関する特定使用成績調査を実施し、使用成績調査で調査すべきとした項目に加え、wearing-off 現象及び on-off 現象の発現の有無について適切に情報収集を行う旨回答した。

機構は、特定使用成績調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	27	光に対する安定性 (25℃、キセノンランプ	光に対する安定性 (キセノンランプ
6	28～29	類縁物質 A* は0.375mg 錠で増加が認められたが、1.5mg 錠では変化が認められなかった。	類縁物質 A* は長期保存試験 (①) で増加が認められた。
11	6	食後投与したときの血漿中濃度が測定された 24 例	食後投与したときの薬物動態パラメータが得られた各 24 例
13	24～25	薬物動態を検討しておけば	同一患者における切替え前後の薬物動態を検討しておけば
32	1～2	投与中止に至った有害事象は 12 例に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、姿勢異常 (4 例) 及び幻視 (2 例) であった。	投与中止に至った有害事象は 10 例に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、姿勢異常 (4 例) であった。
32	3	臨床的に重要な異常	二重盲検期を含めた試験全体 (64 週間) で、臨床的に重要な異常

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品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、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5～4.5mg 1 日 1 回食後投与) を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。

* : 新薬承認情報提供時に置き換え