

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アポカイン皮下注30 mg
[一 般 名] アポモルヒネ塩酸塩水和物
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成23年7月26日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 24 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 10 年とすることとされた。

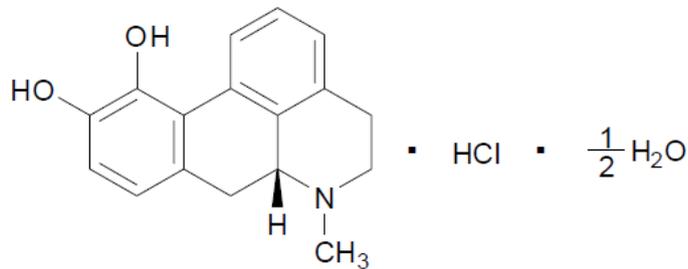
審査報告書

平成 24 年 2 月 8 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] アポカイン皮下注 30 mg
[一般名] アポモルヒネ塩酸塩水和物
[申請者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 26 日
[剤形・含量] 1 カートリッジ (3 mL) 中、アポモルヒネ塩酸塩として 30 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

分子量 : 312.79

化学名 : (日本名) (6a*R*)-6-メチル-5,6,6a,7-テトラヒドロ-4*H*-ジベンゾ[*de,g*]キノリン-10,11-ジオール一塩酸塩へミ水和物

(英名) (6a*R*)-6-Methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4*H*-dibenzo[*de,g*]quinoline-10,11-diol monohydrochloride hemihydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 3 月 9 日指定)

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 2 月 8 日

[販 売 名] アポカイン皮下注 30 mg
[一 般 名] アポモルヒネ塩酸塩水和物
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のパーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）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、製造販売後調査は一定数の症例が集積されるまでの期間全例を対象に実施し、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性、並びに投与対象となる患者の背景に関する情報収集を行う必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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] パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）
[用法・用量] パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1 mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1 mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1～6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6 mg とする。

審査報告 (1)

平成 23 年 12 月 27 日

I. 申請品目

- [販 売 名] アポカイン皮下注 30 mg
[一 般 名] アポモルヒネ塩酸塩水和物
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 23 年 7 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 カートリッジ (3 mL) 中、アポモルヒネ塩酸塩として 30 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果] 既存の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られないパーキンソン病におけるオフ症状の改善
[申請時用法・用量] パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1 mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1 mg ずつ増量し、維持量 (1 回量 1~6 mg) を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6 mg とする。
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 3 月 9 日指定)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び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。

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

アポモルヒネ塩酸塩 (以下、「本薬」) は、ドパミン D1 様受容体及び D2 様受容体の作動薬であり、1869 年に合成されて以降、鎮痛薬、アルコール依存症の治療薬、催吐薬等として使用されてきたが、1951 年にパーキンソン病の臨床症状を改善することが報告され (Schwab RS et al. *Neurol Ass*, 76: 251-3, 1951)、パーキンソン病治療薬としての臨床的有用性が検討された。

本薬は、経口投与では初回通過効果の影響を受け大量の投与が必要となるため、Britannia Pharmaceuticals社 (英国) が本薬の皮下注射用製剤 (以下、「本剤」) を開発し、1993年に英国で「既存のパーキンソン病治療薬で十分な効果が得られない進行期パーキンソン病における運動合併症」の効能・効果で承認されたのをはじめとして、2011年12月現在、米国、フランス、ドイツを含む23カ国で承認されている。

本邦においては、2011年から協和発酵工業株式会社 (現: 協和発酵キリン株式会社) により本剤の開発が行われ、今般、国内臨床試験の成績等を基に、「既存の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られないパーキンソン病におけるオフ症状の改善」を効能・効果として、製造販売承認申請がなされた。なお、海外においては、本剤は手動式ペン型注入器の専用注射器を用いて皮下投与されているが、本邦では、専用注射器として国内第Ⅲ相試験で使用された電動インジェクターを用いて皮下投与される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、3 mL のカートリッジ中にアポモルヒネ塩酸塩水和物（分子式 $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ 、分子量 312.79） 30.9 mg を含有する注射剤である。

(1) 原薬

原薬であるアポモルヒネ塩酸塩水和物は、Macfarlan Smith Limited により、原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている（MF 登録番号 223MF10092、登録年月日 平成 23 年 6 月 29 日）。原薬の製造方法に関し提出された資料の概略及び審査の概要は別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1 カートリッジ中に原薬、 （ピロ亜硫酸ナトリウム）、 （ベンジルアルコール）、 （水酸化ナトリウム又は塩酸）、 （注射用水）を含有する注射剤である。

2) 製造方法

本剤は、以下の工程により製造される。

薬液調製工程：注射用水を した後、ベンジルアルコール、ピロ亜硫酸ナトリウム、原薬を加えて溶解する。塩酸又は水酸化ナトリウムを用いて し、注射用水で 後 を用いて し薬液を得る。

無菌ろ過工程：薬液を、 フィルターを用いて無菌ろ過する。

充填工程： したガラス製カートリッジに した ゴム製 ストッパーを取り付け、無菌ろ過した薬液を充填し、 した ゴム製 キャップで施栓する。

包装工程：カートリッジにラベルを貼付し、ブリスター包装して紙箱に入れる。

試験・保管工程：製品を保管し、試験を行う。

 、無菌ろ過工程及び 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。

3) 製剤の管理

本剤の規格（試験方法）として、性状（肉眼観察）、確認試験（呈色反応）、pH（pH 測定法）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））〕、採取容量（採取容量試験法）、不溶性異物（不溶性異物検査法）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法）、無菌（無菌試験法）、 及び含量（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の安定性試験が実施された。

表 1：製剤の安定性試験における保存条件、保存方法、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	保存方法	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH/ 暗所	無色ガラス製カートリッジ -横置き	0、3、6、9、12、18、 24、30、36 ヶ月	性状 色調 確認試験 ^{c) e) i)} pH 類縁物質 ^{j)} エンドトキシン ^{c) e) i)} 採取容量 ^{c) e) i)} 不溶性微粒子 ^{c) e) h)} 無菌 ^{c) e) i)} [redacted] [redacted] ^{j)} [redacted] [redacted] ^{j)} アポモルヒネ塩酸塩 含量 ^{j)} [redacted] ^{c) f) i)} [redacted] ^{c) f) i)} [redacted] ^{d) g) i)}
加速試験	40°C/75%RH/ 暗所	無色ガラス製カートリッジ -横置き	0、1、3、6 ヶ月	
苛酷試験（温 度）	60°C/暗所	無色ガラス製カートリッジ -横置き	0、10、20、30 日	
苛酷試験（温 度）	5°C/暗所	無色ガラス製カートリッジ -横置き	0、14、28 日	
苛酷試験（光）	25°C/60%RH/ 30,000 lx ^{b)}	無色ガラス製カートリッジ -横置き（曝光）	0、20、40 時間	
苛酷試験（光）	25°C/60%RH/ 30,000 lx ^{b)}	無色ガラス製カートリッジ -横置き（遮光）	0、40 時間	
使用時安定性 試験 ^{a)}	45°C/25%RH/ 暗所	無色ガラス製カートリッジ -横置き	0、7、14 日	

a：キャップの [redacted] ゴム製 [redacted] 部分に [redacted] 回注射針を通針し、内溶液の一部を排出したカートリッジを使用

b：光源はキセノンランプ。40 時間後の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 275 W・h/m²

c：長期保存試験は 0、12、24、36 ヶ月で実施

d：長期保存試験は 0、24、36 ヶ月で実施

e：加速試験は 0、6 ヶ月のみ実施

f：加速試験は 0、3、6 ヶ月で実施

g：加速試験では実施せず

h：苛酷試験（温度：60°C）では 0、30 日のみ、苛酷試験（光）では 0、40 時間のみ、使用時安定性試験では 0、14 日のみ実施

i：苛酷試験（温度：60°C、5°C）、苛酷試験（光）、使用時安定性試験では実施せず

j：苛酷試験（温度：5°C）では実施せず

長期保存試験及び加速試験において、着色、pH の変化、類縁物質の増加、[redacted] の増加が認められ、加速試験では不溶性微粒子の増加も認められたが、品質に及ぼす影響はないと判断された。苛酷試験（温度：60°C）では、着色、pH の上昇、不溶性微粒子の増加が認められた。苛酷試験（温度：5°C）及び苛酷試験（光）では、いずれの試験項目においても変化が認められなかった。使用時安定性試験では色の变化、pH の上昇、不溶性微粒子及び類縁物質の増加が認められたが、品質に及ぼす影響はないと判断された。

また、苛酷試験（温度：5°C）及び苛酷試験（光）を除く各安定性試験において、[redacted] である [redacted] の明らかな低下が認められたが [redacted] が最も低下した長期保存試験 36 ヶ月時点においてもアポモルヒネ塩酸塩の含量に変化が認められなかったことから、保存期間を通じて [redacted] としての効力発現に十分な量の [redacted] が残存していると判断された。

以上より、本剤の有効期間は 3 年と設定できる。また、使用開始後は少なくとも 14 日間安定であることが確認された。

<審査の概要>

申請者は薬液調製工程において pH を規格値の上限 (■) より低い値で管理しているが、申請資料中に示された製造工程のプロセス評価において、カートリッジに充填した後の pH は薬液調製後の pH に比べて高くなっていること、及び安定性試験において pH の上昇が認められていることから、機構は、充填工程においても pH の管理値を設定し、規格値の上限より低い値で管理する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤には薬液に■■■■■が含まれておらず、■■■■■の■■■■■に含まれる■■■■■由来の■■■■■が■■■■■の■■■■■と交換して薬液中に溶出することにより、薬液中の pH が上昇すると推察している。しかし、薬液調製工程において pH を以降の工程で上昇することを加味した値 (■~■) で管理することで、実生産スケールのロットでも規格に適合する製品を安定して製造できていること、また、長期保存試験の結果から有効期間内の pH の上限は最大でも■であったことも踏まえると、充填工程における pH の管理値の設定は不要と考える。

機構は、pH が上昇する要因が製造条件によるものではなく■■■■■に含まれる成分由来であるとの申請者の説明及び本剤の製造実績を踏まえると、薬液調製工程における pH の管理により、製剤の pH を恒常的に管理することは可能と判断し、申請者の回答を了承した。

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>

本薬の薬理活性については、すでに多くの論文が報告されているため、申請者は効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は新たに実施せず、公表文献にて検討した。なお、公表文献においては被験薬を「アポモルヒネ」と記載し、添付資料として提出された試験では「本薬」と記載する。また、「アポモルヒネ」は光学異性体のうち「R(-)-アポモルヒネ」を示し、「本薬」の用量は特に示さない限り、無水物での用量を示す。

(1) 効力を裏付ける試験

- 1) ドパミン受容体に対する親和性 (Schaus JM et al. *J Med Chem*, 33: 600-7, 1990、Arnt J et al. *Pharmacol Toxicol*, 62:121-30, 1988、Andersen PH et al. *Eur J Pharmacol*, 188: 335-47, 1990、Millan MJ et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 791-804, 2002、参考資料)

① *In vitro* 試験

ラット線条体の D1 様受容体及び D2 様受容体に対する各種ドパミン作動薬の親和性を、それぞれ³H]-SCH23390 及び³H]-spiperone をリガンドとして評価した結果、アポモルヒネの 50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は 432~550 及び 21~98 nmol/L、S(+)-アポモルヒネの IC₅₀ は、3,620 及び 680 nmol/L であった。また、ペルゴリド (D1 様受容体及び D2 様受容体に対する IC₅₀: 1,000 及び 26 nmol/L、以下同様) やブロモクリプチン (2,400 及び 31 nmol/L) 等の既存のパーキンソン病治療薬と比較して、アポモルヒネの D1 様受容体及び D2 様受容体に対する親和性の違いは小さかった。

各種ヒト遺伝子組換えドパミン受容体サブタイプを発現させた培養細胞の膜画分に対する放射性リガンドの結合を指標に、アポモルヒネの親和性を評価した結果、D1 様受容体で

ある D₁ 及び D₅ 受容体に対する阻害定数（以下、「K_i」）は、372 及び 15 nmol/L、D₂ 様受容体である D₂、D₃、及び D₄ 受容体に対する K_i は 35、26 及び 4 nmol/L であった。なお、プラミペキソールの D₁ 及び D₅ 受容体に対する K_i はいずれも >10,000 nmol/L、D₂、D₃、及び D₄ 受容体に対する K_i は 955、10 及び 129 nmol/L、ロピニロールの D₁ 及び D₅ 受容体に対する K_i はいずれも >10,000 nmol/L、D₂、D₃、及び D₄ 受容体に対する K_i は 676、37 及び 851 nmol/L であった。

② *In vivo* 試験

雄性 NMRI マウスに D₁ 様及び D₂ 様受容体に対する放射性リガンドとアポモルヒネを投与し、薬剤投与後に摘出した脳ホモジネートを用いてアポモルヒネの D₁ 様及び D₂ 様受容体に対する結合親和性を検討した結果、各リガンドの結合の阻害に対するアポモルヒネの 50%有効用量（ED₅₀）は、13.3 及び 0.4 mg/kg であった。

2) ドパミン受容体作動薬としての特徴

① D₁ 様受容体への作用（Arnt J et al. *Pharmacol Toxicol*, 62:121-30, 1988、Andersen PH et al. *Eur J Pharmacol*, 188: 335-47, 1990、Dubocovich ML et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 233: 747-54, 1985、参考資料）

D₁ 様受容体を発現するラット線条体及びウサギの網膜のホモジネートにおいて、アポモルヒネはドパミンより低い濃度からアデニル酸シクラーゼを活性化させたが、作用強度はドパミンの約半分又はそれ以下であった。

② D₂ 様受容体への作用（Dubocovich ML et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 233: 747-54, 1985、Mulder AH et al. *Eur J Pharmacol*, 107: 291-7, 1985、Roth RH. *Ann NY Acad Sci*, 430: 27-53, 1984、Newman-Tancredi A et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 303:805-14, 2002、参考資料）

ウサギの網膜組織及びラットの線条体スライスにおけるドパミン神経からのドパミン放出に対する抑制を指標に、D₂ 様受容体作用を評価した結果、アポモルヒネは D₂ 様受容体に対して作動薬として作用することが示された。また、ラットにおいてもアポモルヒネ 2 mg/kg の腹腔内投与により、黒質-線条体ドパミン神経でのドパミンの生合成が抑制された。

各種ヒト組換え D₂ 様受容体（D₂、D₃ 及び D₄）を発現させた培養細胞の膜画分に対する [³⁵S]-GTPγS の結合を指標とした評価により、アポモルヒネの作動活性を検討した結果、ドパミンの最大効力（以下、「E_{max}」）を 100 としたときのアポモルヒネの E_{max} は、79、82 及び 45、50%有効濃度（EC₅₀）は、19.5、11.7 及び 5.89 nmol/L であった。

3) セロトニン及びアドレナリン受容体に対する作用（Kvernmo T et al. *Curr Top Med Chem*, 8:1049-67, 2008、参考資料）

各種ヒト組換えセロトニン受容体サブタイプ（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}）を発現させた培養細胞の膜画分に対する放射性リガンドの結合を指標に、アポモルヒネ、麦角系ドパミン受容体作動薬（ブロモクリプチン、カベルゴリン及びペルゴリド）及び非麦角系ドパミン受容体作動薬（プラミペキソール及びロピニロール）の各受容体サブタイプに

対する親和性を評価した結果、アポモルヒネの K_i は、117.5、2,951、1,203、120.2、131.8 及び 102.3 nmol/L であった。D2 様受容体への親和性を基準とした場合の 5-HT_{1A} 受容体に対する相対的なアポモルヒネの親和性は、非麦角系ドパミン受容体作動薬より高く、麦角系のドパミン受容体作動薬より低い傾向にあった。また、5-HT_{1B} 及び 5-HT_{2B} 受容体に対するアポモルヒネの親和性は麦角系のドパミン受容体作動薬と比較して低い傾向にあった。

各種ヒト組換えアドレナリン受容体サブタイプ (α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C}) を発現させた培養細胞を用いて同様の検討を行った結果、アポモルヒネの K_i は 141、66.1 及び 36.3 nmol/L であった。麦角系のドパミン受容体作動薬はアポモルヒネと同様親和性を示したが、非麦角系ドパミン受容体作動薬はほとんど親和性を示さなかった。

4) 神経伝達物質の放出に対する作用

①ドパミン (Ozaki N et al. *J Neurochem*, 53: 1861-4, 1989, Ferré S et al. *J Neurosci*, 14: 4839-46, 1994、参考資料)

雄性 Wistar ラット (n=4、各群の例数、以下同様) に、アポモルヒネ (0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg) 又は溶媒を腹腔内投与し、投与後 180 分間の線条体及び前頭前皮質のドパミン、並びにドパミン代謝物である 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (以下、「DOPAC」) 及びホモバニル酸 (以下、「HVA」) 量を微量透析法により測定した。線条体及び前頭前皮質のいずれにおいても、アポモルヒネの用量に依存したドパミン遊離量の低下並びに DOPAC 及び HVA 産生量の低下が認められた。また、雄性 Wistar ラット (n=4) の線条体に、アポモルヒネ 10 μ mol/L を局所投与したところ、細胞外ドパミン量及び DOPAC 量の低下が認められた。

②ノルエピネフリン (Kelly MJ. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 250: 18-29, 1981, Karoum F et al. *Br J Pharmacol*, 69: 351-4, 1980, Kohno Y et al. *Kurume Med J*, 28:293-301, 1981、参考資料)

ウサギ小脳スライスにおいて高カリウム刺激によって誘導されるノルエピネフリン放出に対し、アポモルヒネ 0.001~1 μ mol/L は影響を及ぼさなかったが、10 μ mol/L ではノルエピネフリン量を増加させた。

雄性 SD ラット (n=9) にアポモルヒネ 5 mg/kg 又は溶媒を皮下投与し、投与 45 分後の視床下部におけるノルエピネフリン及びノルエピネフリンの主要代謝物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (以下、「MHPG」) の含量を測定したところ、いずれについてもアポモルヒネ群と溶媒群で差は認められなかった。一方、雄性 Wistar ラット (n=4~7) にアポモルヒネ (0.1~10 mg/kg) 又は溶媒を皮下投与し、投与 10 及び 60 分後の脳内ノルエピネフリン及び MHPG の含量を測定したところ、投与 10 分後においては、5 mg/kg 群でノルエピネフリンの、10 mg/kg 群でノルエピネフリン及び MHPG の増加が認められ、投与 60 分後においては、2 mg/kg 以上の群でノルエピネフリンの低下及び MHPG の増加が認められた。

③セロトニン (Mendlin A et al. *Eur J Pharmacol*, 351: 291-8, 1998、参考資料)

雄性 SD ラット (n=7) に、アポモルヒネ 0.1 及び 0.5 mg/kg を皮下投与し、セロトニン神経が投射する線条体及び海馬のセロトニン及びセロトニンの代謝物である

5-hydroxyindoleacetic acid (以下、「5-HIAA」) 量を微量透析法により測定した。線条体及び海馬のいずれにおいても 0.1 mg/kg 群のセロトニン量並びに 0.1 及び 0.5 mg/kg 群の 5-HIAA 量に投与前後で差は認められなかったが、0.5 mg/kg 群のセロトニン量は、線条体及び海馬で投与前と比較して増加していた。また、アポモルヒネ 0.5 mg/kg 群で示されたセロトニン増加作用は、D2 様受容体拮抗薬である raclopride の前処置 (0.5 mg/kg 皮下投与) で抑制されたが、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である WAY-100635 の前処置 (0.1 mg/kg 皮下投与) では抑制されなかった。

④アセチルコリン (Scatton B. *Life Sci*, 31: 2883-90, 1982, Stadler H et al. *Brain Res*, 55: 476-80, 1973, Damsma G et al. *Arch Pharmacol*, 342: 523-7, 1990、参考資料)

ラット線条体スライスにおいて高カリウム刺激によって誘導されるアセチルコリン放出に対し、アポモルヒネ 0.1 µmol/L 及び D2 様受容体作動薬である LY 141865 0.1 µmol/L は抑制作用を示したが、D1 様受容体作動薬である SKF 38393 は 10 µmol/L でも影響を及ぼさなかった。

雌雄ネコ (n=2~5) にアポモルヒネ 10 mg/kg を静脈内投与したところ、クロルプロマジン 10 mg/kg 静脈内投与によって誘発された線条体におけるアセチルコリンの放出が抑制された。また、雄性 Wistar ラット (n=5) にアポモルヒネ 0.3 及び 3 mg/kg を皮下投与したところ、線条体におけるアセチルコリンの放出量の低下が認められた。

5) パーキンソン病動物モデルにおける作用

①レセルピン処置マウス及びラット (Johnson AM et al. *Br J Pharmacol*, 56:59-68, 1976, Arnt J. *Eur J Pharmacol*, 113: 79-88, 1985、参考資料)

げっ歯類にレセルピンを投与すると、ドパミン等の脳内のカテコールアミンが枯渇し、アキネジア (無動症) やカタレプシー (固縮) 等のパーキンソン病に類似した症状が惹起される。

レセルピン 5 mg/kg をマウス (n=10) に腹腔内投与して誘発させたカタレプシー症状に対するアポモルヒネ及びプロモクリプチンの作用を、皮下投与 0.5、1、2、及び 3.5 時間後 (プロモクリプチンは 5 時間後も評価) にカタレプシーに対する拮抗作用をポールテストで評価した。アポモルヒネ 0.75 mg/kg 及びプロモクリプチン 1.8 mg/kg は、それぞれ投与 1 及び 3.5 時間後をピークとしたレセルピン誘発カタレプシーに対する拮抗作用を示した。

レセルピン 1 mg/kg を雄性 Wistar ラット (n=4~8) に 1 日 1 回、2 又は 4 日間皮下投与して誘発させたアキネジアに対するアポモルヒネ、SK&F 38393 (D1 様受容体作動薬) 及びペルゴリド (D2 様受容体作動薬) の作用を、皮下投与後 15 から 30 分の間 (アポモルヒネ) 又は 90 から 105 分の間及び 105 から 120 分の間 (SK&F 38393 及びペルゴリド) の 15 分間の運動量で評価した。4 日間のレセルピン処置によるアキネジアに対し、アポモルヒネ (0.02~0.16 mg/kg) 及び SK&F 38393 (1.25~10 mg/kg) は用量依存的な改善 (運動量の増加) を示した。ペルゴリドは 0.02~0.08 mg/kg の用量範囲では用量依存的な改善を示したが、0.16 mg/kg では改善作用が認められなかった。また、アポモルヒネ 0.16 mg/kg によるアキネジア

改善作用は、SCH 23390 (D1 様受容体拮抗薬) 又はスピロペリドール (D2 様受容体拮抗薬) の前処置により抑制された。

②6-ヒドロキシドパミン処置による片側黒質-線条体ドパミン神経破壊ラット (Jackson EA et al. *Eur J Pharmacol*, 87: 15-23, 1983, Arnt J et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 85: 346-52, 1985、参考資料)

6-ヒドロキシドパミン (以下、「6-OHDA」) によりラットの黒質-線条体ドパミン神経を片側のみ破壊すると、破壊側の線条体におけるシナプス後ドパミン受容体の過剰感受性が惹起され、さらに、ドパミン受容体作動薬又はドパミン遊離促進薬を投与すると、動物は破壊側と逆方向又は同方向への旋回運動 (逆側回転行動又は同側回転行動) を呈する。

雄性 SD ラット (n=6) の片側線条体に 6-OHDA 8 μ g を注入し、注入 12 及び 14 日後のアポモルヒネ投与 (0.25 及び 0.5 mg/kg) による逆側回転行動を呈したラットに対し、注入 20~40 日後にアポモルヒネ 0.25~1.0 mg/kg を皮下投与したところ、用量依存的な逆側回転行動数の増加が認められた。

アポモルヒネ 0.26 μ mol/kg を 6-OHDA 処置した雄性 Wistar ラット (n=8) に皮下投与して誘発した逆側回転行動数の増加に対して、SCH 23390 (0.23 及び 3.6 μ mol/kg) の単独前処置は部分的な抑制を示し、SCH 23390 (0.23 μ mol/kg) 及びスピロペリドール (0.2 μ mol/kg) 又はクレボプリド (0.63 μ mol/kg) の併用前処置は、ほぼ完全な抑制を示した。

③1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン処置霊長類 (Akai T et al. *Jpn J Pharmacol*, 67: 117-24, 1995、参考資料)

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (以下、「MPTP」) は、脳内で B 型モノアミン酸化酵素によって代謝された後、黒質-線条体ドパミン神経細胞に選択的に取り込まれて神経を傷害し、霊長類においてパーキンソン病様症状 (無動、動作緩慢、固縮及び姿勢反射障害等) を惹起する。

MPTP 塩酸塩処置 (0.3 mg/kg を 3~4 日間隔で静脈内投与し、累積投与量が 1.5~2.1 mg/kg になるまで投与する) により約 1 年後まで持続したパーキンソン病様症状を呈したカニクイザル (n=4) に、アポモルヒネ 0.01、0.03 及び 0.3 mg/kg を皮下投与したところ、用量依存的なパーキンソン病症状スコア及び運動亢進スコアの改善が認められた。SCH 23390 (0.003~0.03 mg/kg) 及び D2 様受容体拮抗薬であるスルピリド (10~100 mg/kg) の単独前処置は、いずれもアポモルヒネ 0.3 mg/kg 皮下投与による運動亢進作用に対して強い抑制作用を示したが、抗パーキンソン病作用に対してはわずかな抑制しか示さなかった。

6) 薬効における耐性発現

①6-OHDA 処置ラット (Gancher S et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 272: 275-81, 1995、参考資料)

6-OHDA 処置した雄性 SD ラット (n=10) に、アポモルヒネ 0.1、0.2、0.4、0.8 及び 3.2 mg/kg を 1~2 時間間隔で 4 回静脈内に反復投与したところ、いずれの投与量でも 5 分間あたりの逆側回転行動数のピーク回転数に変化は認められなかった。また、0.1~0.4 mg/kg では総回転数にも変化は認められなかったが、0.8 及び 3.2 mg/kg では投与回数の増加に伴い総回転数の低下が認められた。さらに、アポモルヒネ 0.2 mg/kg を 10 分間隔で 8 時間持続皮下投与し

たとき、5分間あたりの回転数は経時的に低下した。

②MPTP 処置霊長類 (Luquin MR et al. *J Neurol Sci*, 114: 40-4, 1993、参考資料)

MPTP 処置した雌雄カニクイザル (n=5) に、アポモルヒネ (0.0024、0.0096 及び 0.0192 mg/kg) を前回投与時の薬効消失から 30 分後毎に 4 回皮下に反復投与したところ、いずれの用量でも 2 回目投与以降にアポモルヒネに対する反応持続時間の短縮が認められ、短縮の程度は 0.0024 mg/kg 投与時が最も顕著であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 勃起誘発作用 (Hsieh GC et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 308: 330-8, 2004、Melis MR et al. *Eur J Neurosci*, 8: 2056-63, 1996、Argiolas A et al. *Pharmacol Biochem Behav*, 37: 253-7, 1990、参考資料)

雄性 Wistar ラット (n=30) にアポモルヒネ (0.003~1 µmol/kg) を皮下投与し、投与後 60 分間の勃起回数を測定したところ、0.1 µmol/kg をピークとしたベルシェイプ様の勃起回数増加が認められた。アポモルヒネによる勃起誘発作用は、脳室内投与 (1~10 nmol) 及び髄膜内投与 (3~300 nmol) においても同様に認められた。また、アポモルヒネ 0.1 µmol/kg による勃起回数増加作用に対し、ドパミン受容体拮抗薬であるハロペリドール 0.3 µmol/kg 及び D₄ 受容体拮抗薬であるクロザピン 3~10 µmol/kg の前処置は抑制作用を示したが、非中枢移行性の D₂ 様受容体拮抗薬であるドンペリドン 3~10 µmol/kg 前投与は、影響を及ぼさなかった。

雄性 SD ラット (n=5~10) にアポモルヒネ 0.08 mg/kg を皮下投与したときに認められる勃起誘発作用に対し、NO 合成阻害薬である N^G-nitro-L-arginine methyl ester 200 µg、オキシトシン受容体拮抗薬である d(CH₂)₅Tyr(Me)-Orn⁸-vasotocin 1 µg 及びグアニル酸シクラーゼ阻害薬であるメチレンブルー 300 µg (いずれも単独脳室内投与) 並びに N 型電位依存的カルシウムイオンチャネル阻害剤である ω-conotoxin 5 ng (視床下部の室傍核 (PVN) へ注入) の前処置は、いずれも抑制作用を示した。一方、NO スカベンジャーであるヘモグロビン 200 µg (脳室内投与) は、アポモルヒネの勃起誘発作用に影響を及ぼさなかった。

2) 神経保護作用

①In vitro (原 宏和 *薬学雑誌* 127:1199-205, 2007、参考資料)

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に、6-OHDA 25~100 µmol/L を単独又はアポモルヒネ 7.5 又は 15 µmol/L と組み合わせて加え、24 時間培養後の細胞生存率を評価した結果、アポモルヒネの濃度依存的に 6-OHDA による細胞障害に対する抑制が認められた。

②In vivo (Grünblatt E et al. *J Neurochem*, 77: 146-56, 2001、参考資料)

雄性 C57-BL マウス (n=6~10) に、アポモルヒネ 10 mg/kg 又はドパミン受容体作動活性を持たない S(+)-アポモルヒネ 0.5~10 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間反復皮下投与したところ、いずれの群でも MPTP 処置による線条体のドパミン含量の減少の抑制が認められた。また、アポモルヒネ 10 mg/kg 及び S(+)-アポモルヒネ 1 mg/kg 群のチロシン水酸化酵素 (TH) 活性を検討したところ、いずれの群でも溶媒群 (MPTP 処置群、以下同様) より高い活性が認め

られたが、黒質における TH 陽性細胞（ドパミン神経細胞）の数は、溶媒群と比較してアポモルヒネ 10 mg/kg 群で多く、溶媒群と S(+)-アポモルヒネ 1 mg/kg 群の間では差は認められなかった。

3) 睡眠に対する作用 (Monti JM et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 95: 395-400, 1988、Bagetta G et al. *Br J Pharmacol*, 95: 860-6, 1988、参考資料)

雄性 Wistar ラット (n=6) にアポモルヒネ 0.025~2 mg/kg を腹腔内投与し、投与 10 分後から 1 時間の睡眠時間や覚醒時間を測定したところ、0.025 及び 0.05 mg/kg 群では覚醒時間の短縮と徐波睡眠時間の延長が認められ、1 及び 2 mg/kg 群では、覚醒時間の延長と徐波睡眠時間の短縮が認められた。また、アポモルヒネ 0.025 mg/kg による睡眠誘発作用は、ハロペリドール 0.02 mg/kg 前処置により抑制された。

雄性 Wistar ラット (n=6~8) の両側の腹側被蓋野（以下、「VTA」）にアポモルヒネ 0.01~1 nmol を注入し、皮質脳波を指標に睡眠に及ぼす影響を検討したところ、用量依存的な睡眠誘発作用が認められた。一方、アポモルヒネ 0.1 及び 1 nmol を両側の黒質、尾状核及び青斑核のいずれに投与しても、睡眠に対する影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

①非臨床試験成績

イヌを用いたテレメトリー試験（「(3) 2) 循環器系に及ぼす影響」の項参照）、ラットを用いた単回皮下投与毒性試験、ラット、イヌ又はサルを用いた反復皮下投与毒性試験（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）において、中枢神経症状に関連する一般状態の変化（主に鎮静、活動量増加、常同行動（舐め、噛み、身づくろい等）、発声、立毛、自傷行為等）が認められた。また、イヌでは嘔吐も認められた。

②文献報告

i) 嘔吐 (Di Chiara G et al. *New York: Academic Press*, 15: 87-160, 1978、参考資料)

イヌではアポモルヒネ 0.01 mg/kg の静脈内投与により嘔吐が認められた。サルでは 25 mg/kg の静脈内投与及び 100 mg/kg の皮下投与により嘔吐は認められなかった。

ii) 依存性 (Woolverton WL et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 230: 678-83, 1984、Roberts DCS et al. *Pharmacol Biochem Behav*, 12: 781-7, 1980、Zito KA et al. *Pharmacol Biochem Behav*, 23: 1029-36, 1985、van der Kooy D et al. *Brain Res*, 259:111-8, 1983、参考資料)

レバー押しによって薬剤が静脈内に自己投与される試験系において、アカゲザルにアポモルヒネ (0.031~0.062 mg/kg/injection)、propylbutyldopamine、piribedil 及びブロモクリプチン等の D2 様受容体作動活性を持つ化合物を投与したとき、半数以上の個体にレバー押し行動が認められたが、D1 様受容体選択的作動薬である SKF38393 投与時ではレバー押し行動は認められなかった。また、同様の系において、ラットの VTA から側坐核へ投射する神経を 6-OHDA で破壊してもアポモルヒネの強化効果には影響がなかったが、カイニン酸で側坐核の細胞体を破壊した場合、アポモルヒネの強化効果は抑制された。

さらに、条件付け場所嗜好性 (CPP) 試験において、ラットにアポモルヒネ (0.01~10 mg/kg) を皮下投与したとき、用量の増加に伴ってアポモルヒネで条件付けした場所に長く滞在する傾向 (報酬効果) が認められ、このアポモルヒネの報酬効果は VTA から側坐核に投射する神経の破壊により増強された。

2) 循環器系に及ぼす影響

①HERG 電流に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1、参考資料)

HERG (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子) を発現させた HEK293 細胞に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は濃度依存的な HERG 電流の抑制を示し、 IC_{50} は 0.127 $\mu\text{mol/L}$ (33.9 ng/mL : ヒトに本薬 2~6 mg を 1 日 3 回反復皮下投与したときの非結合型最高血漿中濃度 (2.16 ng/mL^{*}) の 15.7 倍) であった。

②イヌ心筋活動電位に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-2、参考資料)

摘出イヌ心筋プルキンエ線維の活動電位パラメータ (活動電位持続時間、静止膜電位、活動電位振幅、活動電位最大立ち上がり速度) に対して、本薬は 1 $\mu\text{mol/L}$ まで影響を及ぼさなかった。

③イヌの循環器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-3)

雄性ビーグル犬 (8~15 ヶ月齢、n=5) に、本薬 0.04 mg/kg 又は溶媒を 3 日間反復皮下投与し、投与後の心血管系パラメータ及び心電図に及ぼす影響、並びに全身作用を評価した。

心電図パラメータへの影響は認められなかった。4 例に血圧低下が認められ、血圧は投与 20~60 分後に最低値 (ベースラインから 19 mmHg の低下) を示し、作用は 2~3 時間持続したが、心拍数に変化は認められなかった。また、head-up/down による圧受容器反射及び迷走神経トーンの変化を評価し自律神経支配への影響を検討した結果、本薬の直接的な影響は示されなかった。本薬による血圧低下作用は、ドンペリドン 0.5 mg/kg 静脈内投与の前処置により消失した。全身作用として、嘔吐及び傾眠が 5 例に認められた。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

アポモルヒネは麻酔下動物において、呼吸数の減少又は増加を引き起こすことが報告されているが (Bolme P et al. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 16: 281-90, 1977、Lundberg D et al. *Eur J Pharmacol*, 54: 153-9, 1979、Hedner J et al. *Eur J Pharmacol*, 81: 603-15, 1982)、イヌテレメトリ一試験 (「2) ③イヌの循環器系に及ぼす影響」の項参照) 及び反復皮下投与毒性試験 (「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照) において、呼吸器系の異常を示す症状変化は認められなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

資料は提出されていない。

* 22.55 ng/mL (本薬 2~6 mg を 1 日 3 回反復投与したとき、最大の血中濃度を示した維持用量 (3 mg) の C_{max}) \times (1-0.904 (ヒト血漿蛋白結合率))

<審査の概要>

機構は、本薬の薬理作用について、以下のように考える。非臨床試験における本薬のドパミン受容体作動活性に対する報告とパーキンソン病モデル動物を用いた報告から、ドパミン受容体作動活性を介した本薬の抗パーキンソン病効果は認められていると考える。一方で、本薬がプラミペキソールやロピニロール等の既存のドパミン受容体作動薬と比較して D₄ 受容体に対する親和性が高いこと、及びドパミン受容体以外の複数の中樞神経系の受容体に対して親和性を示すことの臨床的意義は不明であるが、少なくともドパミン受容体作動活性に起因すると考えられる所見として、種差はあるものの、常同行動、攻撃性、嘔吐、依存性等が、パーキンソン病に対する薬効を示す用量でも認められている。

機構は、本薬の耐性発現及び依存性の可能性について、以下の検討を行った。

(1) 薬効における耐性発現について

機構は、パーキンソン病のモデル動物において、繰り返し投与により有効性の減弱（持続期間の短縮）が認められた原因について考察し、同様の機序でヒトで有効性の減弱が起きる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬効の減弱は受容体のダウンレギュレーション等によると考えられるが、これを直接的に示す公表文献は調査した限り存在しなかった。ラットでは高用量で耐性が発現したが、サルでは逆に低用量で耐性が発現したこと等、非臨床試験では抗パーキンソン病活性に対して耐性が発現する用量又は投与間隔に関してモデル動物種間で結果に相違がみられている。どの動物種における耐性発現の機序が最もヒトに近いのか、現在のところ明らかではないため、非臨床試験の結果からは、ヒトにおいて有効性の減弱が起こるかどうかを推測することは困難である。なお、国内臨床試験の結果においては、繰り返し投与時の Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part III スコアの改善に減弱はみられず、長期投与時のオン状態持続時間に短縮は認められなかった（「4. (iii) <審査の概要> (3) 6) 耐薬性、依存性及び乱用の危険性について」の項参照）。したがって、本剤の用法・用量において、ヒトにおける有効性の減弱が起こる可能性は低いと考える。

(2) 依存性について

非臨床試験において、抗パーキンソン病作用を示す用量で本薬の依存性が認められていることから、機構は、ヒトで本薬投与により薬物依存性が形成されるリスクについて考察した上で、添付文書において注意喚起する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アンフェタミン及びコカイン等ヒトでの乱用が知られている薬物、並びにブロモクリプチン等の他のドパミン作動薬と同様に、本薬は動物において強化効果を示すことが報告されているが (Bardo MT et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 153: 31-43, 2000)、調査した限り、強化効果の強度について本薬と他剤を比較した報告はない。したがって、非臨床試験の結果からは、本薬の臨床における依存性形成の懸念を否定することはできない。パーキンソン病患者における本剤の依存性の報告では、海外で性欲亢進等の精神作用を動機として、オフ症状と関連のない投与及び投与量の増大が認められた事例があったが、本薬は催吐作用を有するため精神作用を求めて本剤を乱用することは考え難く、パーキンソン病患者以外で依存性が発現したとの報告は海外市販後でも認められていない。また、患者において本剤の乱用や精神障害が

発現した場合は、運動機能改善に必要な用法・用量を超えた過量な薬剤を要求すること及び家族からの情報により発見が可能であり、乱用判明後、1回当たりの投与量の減量又は中止により情動制御障害の症状が回復した事例も報告されている。以上より、本薬による依存性は病的性欲亢進等の情動制御障害が原因となり発現する可能性が高いと考えられるため、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、衝動制御障害の精神障害に関して注意喚起することで、依存性に対しての注意喚起は十分に行うことができると考える。

上記(1)～(2)を踏まえ、機構は、以下のように考える。作用機序は不明であるものの、動物において本薬の繰り返し投与により薬効への耐性発現が認められていること、パーキンソン病患者における依存形成の懸念は否定できないことから、嘔吐や依存性等の本薬の薬理作用から想定し得る有害事象に加え、ヒトにおける耐薬性発現の懸念の有無等も踏まえた上で、添付文書における本剤の適正使用のための注意喚起を十分に検討する必要がある(「4. (iii) <審査の概要> (3) 安全性について」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の試料中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析(以下、「LC/MS/MS」)又はバリデートされた蛍光検出器付き HPLC(以下、「HPLC-FL」)により測定された。LC/MS/MSによる、マウス、ラット、イヌ及びサル血漿中本薬濃度の定量下限は、0.05、0.05、0.05 及び 0.2 ng/mL であり、HPLC-FLによるラット及びサル血漿中本薬濃度(主にトキシコキネティクス試験)の定量下限は、25 及び 10 nmol/L であった。本薬の¹⁴C-標識体を用いた試験における各試料中放射能濃度はラジオディテクター、液体シンチレーションカウンター又はマイクロプレートシンチレーション/ルミネッセンスカウンターによって測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の用量は無水物の用量を記し、本薬の¹⁴C-標識体の用量は遊離塩基換算値を記す。薬物動態パラメータは本薬の遊離塩基としての値を平均値で示す。

(1) 吸収

1) 皮下投与

①単回投与(添付資料 4.2.2.2-1~3、4.2.2.2-4(参考資料)、4.2.2.2-5~7)

雌雄マウス(各 n=5)に本薬 100 mg/kg(水和物の用量)を単回皮下投与したとき、雄性及び雌性マウスにおける本薬の最高血漿中濃度到達時間(以下、「 t_{max} 」)は 0.15 及び 0.15 時間、最高血漿中濃度(以下、「 C_{max} 」)は 10,100 及び 13,500 ng/mL、0 時間から投与後 2 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「 AUC_{0-2} 」)は 9,350 及び 9,750 ng·h/mL であった。

雌雄マウス(各 n=3/時点)に本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、雄性及び雌性マウスにおける血漿中放射能の t_{max} は 0.33 及び 0.17 時間、 C_{max} は 526 及び 512 ng eq./mL、0 時間から無限大後までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」)は 1,307 及び 1,118 ng eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は 5.97 及び 8.65 時間であった。

雄性ラット(n=3/群)に本薬 0.075、0.25 及び 0.75 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬の t_{max} は 0.11、0.11 及び 0.14 時間、 C_{max} は 7.46、36.7 及び 144 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 3.66、15.7

及び 62.4 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.273、0.593 及び 0.582 時間であった。本薬 0.075 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ 比から算出した、本薬 0.075 mg/kg 皮下投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 44.0% であった。

雌雄ラット（各 n=3/時点）に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、雄性及び雌性ラットにおける血漿中放射能の t_{\max} は 0.33 及び 0.33 時間、 C_{\max} は 756 及び 750 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 2,990 及び 1,890 ng eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.69 及び 7.86 時間であった。

雄性カニクイザル（n=3/群）に本薬 0.05、0.167 及び 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬の t_{\max} は 0.17、0.22 及び 0.22 時間、 C_{\max} は 4.76、20.5 及び 49.8 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.83、8.49 及び 24.5 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.145、0.133 及び 0.186 時間であった。本薬 0.05 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ 比から算出した、本薬 0.05 mg/kg 皮下投与時の BA は 85.0% であった。

雌雄カニクイザル（各 n=2）に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能の C_{\max} は雄の 2 例で 1,130 及び 1,340 ng eq./mL (t_{\max} : 0.25 時間)、雌の 2 例で 890 及び 1,010 ng eq./mL (t_{\max} : 0.5 時間) であった。

②反復投与（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.3.2-10、4.2.3.2-11）

雌雄マウス（各 n=5）に本薬 100 mg/kg（水和物の用量）を 2 時間おきに 4 回反復皮下投与したとき、雄性及び雌性マウスにおける最終投与後の本薬の t_{\max} は 0.33 及び 0.17 時間、 C_{\max} は 9,260 及び 13,400 ng/mL、 AUC_{0-2} は 10,900 及び 12,700 ng·h/mL であった。

雌雄カニクイザル（各 n=4/群）に本薬 0.6、1.5 及び 3.0 mg/kg/日として約 1.5 時間おきに 1 日 6 回、13 週間反復皮下投与したときの、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{\max} は表 2 のとおりであった。

表 2：本薬をカニクイザルに 13 週間投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{\max}

用量	0.6 mg/kg/日		1.5 mg/kg/日		3.0 mg/kg/日							
	0.1 mg/kg/回		0.25 mg/kg/回		0.5 mg/kg/回							
	C_{\max} nmol/L		$AUC_{0-\infty}$ nmol·min/L		C_{\max} nmol/L		$AUC_{0-\infty}$ nmol·min/L		C_{\max} nmol/L		$AUC_{0-\infty}$ nmol·min/L	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 週	109	94	2,590	2,120	224	290	6,020	5,790	581	552	12,900	13,500
6 週	99	85	2,280	1,770	188	161	5,080	4,510	428	321	12,600	9,840
13 週	86	92	2,120	1,870	262	234	6,210	5,430	321	335	10,300	10,600

2) 静脈内投与（添付資料 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6）

雄性ラット（n=3）に本薬 0.075 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬は二相性に消失し、 $t_{1/2}$ は 1.47 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 8.32 ng·h/mL、全身クリアランス（以下、「CL」）は 8.00 L/h/kg、定常状態における分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 11.1 L/kg であった。

雄性カニクイザル（n=3）に本薬 0.05 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬はほぼ一相性に消失し、 $t_{1/2}$ は 0.130 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 2.20 ng·h/mL、CL は 20.8 L/h/kg、 V_{ss} は 3.87 L/kg であった。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布 (添付資料 4.2.2.3-1)

雄性アルビノラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、投与 0.25、2、24 及び 168 時間後の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。放射能濃度が測定されたいずれの組織においても、放射能濃度は投与 0.25 時間後で最高濃度に達した。投与 0.25 時間後における放射能濃度は胃 (3,720 ng eq./g)、肝臓、腎臓、顎下腺、甲状腺、脾臓、ハーダー氏腺、副腎、膵臓、褐色脂肪、肺、骨髄 (大腿部)、脳、下垂体、脊髄、胸腺及び心臓の順で血液 (915 ng eq./g) に比べて高い値を示した。投与 168 時間後における放射能濃度はいずれの組織においても最高濃度の 5%未満となった。

雄性有色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、投与 0.25、2、24 及び 168 時間後の組織内放射能濃度が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。眼球、ブドウ膜及び大腸は投与 2 時間後で最高濃度に達し、それ以外の放射能濃度が測定された組織及び血液においては投与 0.25 時間後で最高濃度に達した。血液、眼球及びブドウ膜の投与 2 時間後の放射能濃度は 220、60.0 及び 11,700 ng eq./g であった。投与後 168 時間において眼球、有色皮膚及びブドウ膜においては最高濃度の約 10~20%の放射能が認められた。

2) 脳への分布 (Paalzow LK et al. *J Pharm Pharmacol*, 38:28-34, 1986、Sam E et al. *Eur J Pharmacol*, 329:9-15, 1997、参考資料)

雄性ラット (n=7~9/時点) にアポモルヒネ 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、脳組織中アポモルヒネは投与後 5 分に最高濃度に達した後、一相性に消失し、脳組織中濃度の $t_{1/2}$ は 14.0 分、血漿中濃度の $t_{1/2}$ は 14.5 分であった。

雄性ラット (n=6) にアポモルヒネ 5 mg/kg を 240 分間定速皮下投与し、微量透析法で線条体から透析液を採取し、透析液中のアポモルヒネ濃度が測定された。定常状態における透析液中のアポモルヒネ濃度は血漿中非結合型アポモルヒネ濃度の約 12 倍であった。投与終了直後に脳を採取し、線条体、大脳皮質及び小脳中のアポモルヒネ濃度を測定したところ、各部位の濃度に大きな違いは認められなかった。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の ^{14}C -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL (最終濃度) を添加したときの蛋白結合率は、マウスで 81.8~84.0%、ラットで 83.0~87.4%、イヌで 83.9~86.6%及びサルで 85.3~88.7%であった。

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の ^{14}C -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL (最終濃度) を添加したときの本薬の血液中濃度/血漿中濃度比は、マウスで 0.939~1.12、ラットで 0.926~1.02、イヌで 0.761~0.881、サルで 0.870~0.895 であった。

4) 胎児移行性 (添付資料 4.2.2.3-4)

妊娠 12 及び 19 日目のラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与し、投与 0.25、2 及び 24 時間後における放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

妊娠 12 日目のラットにおける母体血液中、胎盤及び胎児中放射能濃度は、投与 0.25 時間後

で 358、226 及び 107 ng eq./g に達し、投与 2 時間後で 40.3、26.4 及び 13.8 ng eq./g、24 時間後で 8.83、3.74 及び 1.68 ng eq./g であった。

妊娠 19 日目のラットにおける母体血液中、胎盤及び胎児中放射能濃度は、投与 0.25 時間後で 347、262 及び 280 ng eq./g、投与 2 時間後で 39.1、190 及び 320 ng eq./g、24 時間後で 9.60、16.1 及び 122 ng eq./g であった。母体の脳、腎臓及び肝臓中の放射能濃度は、投与 0.25 時間後で 764、1,180 及び 853 ng eq./g、投与 2 時間後で 16.2、124 及び 214 ng eq./g、24 時間後で 2.95、47.6 及び 34.5 ng eq./g であり、胎児の脳、腎臓及び肝臓中の放射能濃度は、投与 0.25 時間後で 120、247 及び 631 ng eq./g、投与 2 時間後で 40.9、267 及び 527 ng eq./g、24 時間後で 7.49、31.3 及び 46.2 ng eq./g であった。

(3) 代謝

1) *In vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-4 (参考資料)、4.2.2.2-8 (参考資料))

雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、血漿、尿、糞及び胆汁についてそれぞれ 3 例分の試料をプールした上で代謝物組成を検討した。雌雄いずれも血漿中においては主に M8 (アポモルヒネの (10 又は 11 位 *O*-) グルクロン酸抱合体)、M12 (アポモルヒネの (10 又は 11 位 *O*-) 硫酸抱合体) 及び未変化体が認められた。尿中における投与後 168 時間までの未変化体の排泄率 (n=4) は雄及び雌で投与放射能の 2.45~4.09 及び 0.45~0.93% であり、尿中における代謝物については雌雄ともに M7 (アポモルヒネの (10 又は 11 位 *O*-) グルクロン酸抱合体)、M8 及び M12 が多く、投与 168 時間後までに雄で投与放射能の 7.11~8.85、23.74~32.21 及び 11.24~20.14% が、雌で投与放射能の 4.73~6.83、20.83~26.24 及び 10.32~14.53% が排泄された。糞中への排泄率 (n=4) においては雌雄ともに未変化体が最も多く、投与 168 時間後までに雄で投与放射能の 7.79~13.04% が、雌で投与放射能の 10.71~13.83% が排泄された。胆汁中への排泄について、胆汁中に排泄された未変化体は、雄及び雌で投与後 1 時間までに胆汁中に排泄された放射能の 5.69 及び 11.44% であり (n=1)、胆汁中における代謝物については雌雄ともに M7、M8、M10 (ノルアポモルヒネの (10 又は 11 位 *O*-) 硫酸抱合体) 及び M12 が多く、投与 1 時間後までに胆汁中に排泄された放射能に占める割合は、雄で 6.42、76.01、1.38 及び 9.55%、雌で 6.95、61.94、3.57 及び 9.06% であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、血漿は 3 例分の試料を、尿、糞及び胆汁をそれぞれ 4 例分の試料をプールした上で代謝物組成を検討した。雌雄いずれも血漿中においては主に M8、M12 及び未変化体が認められた。尿中における投与後 168 時間までの未変化体の排泄率 (n=1) は雄及び雌で投与放射能の 3.15 及び 1.09% であり、尿中における代謝物については雄で M8 及び M12、雌で M8 が多く、投与 168 時間後までに M8 及び M12 は雄で投与放射能の 23.32 及び 10.98% が、M8 は雌で投与放射能の 26.64% が排泄された。糞中への排泄率 (n=1) については雌雄ともに未変化体が最も多く、投与 168 時間後までに雄で投与放射能の 8.16% が、雌で投与放射能の 9.87% が排泄された。胆汁中への排泄率 (n=1) については雌雄ともに M8、M10 及び M12 が多く、投与 4 時間後までに胆汁中に排泄された放射能に占める割合は、雄で 41.90、8.34 及び 42.26%、雌で 55.98、11.59 及び 19.62% であり、未変化体は投与 4~48 時間後に採取された胆汁でのみ認められ、投与 4~48 時間後に胆汁中に排泄された放射能に占める割合は、雄及び雌で 2.41 及び 2.33% であった。

雌雄カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、代謝物組成を検討した。

血漿では4例の検体をプールした上で検討し、尿及び糞の代謝物組成の検討では、雌雄いずれも、各個体の放射能の尿及び糞中排泄率を測定した結果、排泄率が高かった1例と、残りの3例の検体をプールした試料がそれぞれ測定された。雌雄いずれも血漿中においてはM12が最も多く認められ、他にM6、M8、M10及び未変化体が認められた。尿中における投与後72時間までの未変化体の排泄率は雌雄いずれも投与放射能の0.03%以下(3例のプール)及び0.74%以下(1例)であり、尿中における代謝物については雌雄ともにM12が多く、投与72時間後までに雄で投与放射能の9.47(3例のプール)及び35.43%(1例)が、雌で投与放射能の9.37(3例のプール)及び25.50%(1例)が排泄された。糞中への排泄率については雌雄ともに未変化体が最も多く、投与48時間後までに雄で投与放射能の0.57(3例のプール)及び0.60%(1例)が、雌で投与放射能の0.62(3例のプール)及び1.92%(1例)が排泄された。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-4 (参考資料)、4.2.2.2-7)

雌雄マウスに本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、尿及び糞についてそれぞれ3例分の試料をプールした上で放射能排泄率を測定したとき、投与168時間後までに尿中及び糞中に排泄された放射能の投与量に対する割合(n=4)は、雄で61.33及び27.26%、雌で52.51及び28.39%であった。

雌雄ラット(各n=4)に本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与168時間後までに尿中及び糞中に排泄された放射能の投与量に対する割合は、雄で50.48及び24.07%、雌で46.45及び28.51%であった。

雌雄カニクイザル(各n=2)に本薬の¹⁴C-標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与120時間後までに排泄された放射能の投与量に対する割合は、雄の2例の尿で48.07及び73.91%、糞で6.53及び7.62%、雌の2例の尿で49.45及び63.61%、糞で7.46及び9.55%であった。

2) 胆汁中への排泄、腸肝循環 (添付資料 4.2.2.2-4 (参考資料)、4.2.2.5-1)

胆管カニューレ処置をした雌雄ラット(各n=4)に本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与48時間後までに胆汁中、尿中及び糞中に排泄された放射能の投与量に対する割合は、雄で38.75、39.80及び5.70%、雌で42.39、28.96及び4.51%であった。

胆管カニューレ処置をした雄ラット(n=3)に本薬の¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与24時間後までに胆汁中、尿中及び糞中に投与放射能の56.28、28.20及び1.95%が排泄された。別個体の胆管カニューレ処置をした雄ラット(n=3)に上記の胆管カニューレ処置をした雄ラットから採取した胆汁4 mLを単回十二指腸投与したとき、投与24時間後までに胆汁中、尿中及び糞中に投与放射能の33.76、44.38及び15.63%が排泄された。

3) 乳汁中への移行 (添付資料 4.2.2.5-2)

分娩後10日目の授乳期のラット(n=3)に本薬の¹⁴C-標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したとき、母動物の血漿及び乳汁中放射能濃度の t_{max} は0.25及び0.50時間、 C_{max} は284及び173 ng eq./mL、 $AUC_{0-\infty}$ は851及び1,120 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$ は11.47及び7.32時間であった。

<審査の概要>

(1) 長期投与時の本薬の薬物動態について

機構は、サルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験において、本薬 0.6 及び 3.0 mg/kg/日投与時の C_{max} に、投与期間の延長とともに低下が認められた理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。サル 13 週間反復毒性試験で 0.6 及び 3.0 mg/kg/日投与時の C_{max} に投与期間の延長とともに低下が認められた理由について、本薬の皮下からの吸収量が低下した可能性も考えられるが、原因については不明である。個体毎に評価すると 0.6 mg/kg/日投与群では投与期間の延長に伴う C_{max} の変化はほとんど認められなかった。一方、雌の 3.0 mg/kg/日投与群については反復投与によって全例で低下傾向を示した。雌の 3.0 mg/kg/日投与群においては $AUC_{0-\infty}$ も投与期間の延長とともに低下する傾向を示したが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ については反復投与による変動は認められていない。

機構は、以下のように考える。非臨床試験では本薬の長期投与により血中濃度の低下が認められており、長期投与時に薬物動態の変化が認められた原因は不明であるが、ヒトにおいて本剤を長期投与したときに本薬の血漿中濃度の低下は示唆されていないと考える（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 患者を対象とした検討」）。なお、長期投与時に薬効の減弱が認められていないかについては、さらに検討する必要がある（「4. (iii) <審査の概要> (3) 6) 耐薬性、依存性及び乱用の危険性について」の項参照）。

(2) 本薬の胎児移行性について

機構は、本薬の胎児移行性について、妊娠 12 日目（器官形成期）のラットに本薬を投与したときと比較して、妊娠 19 日目（周産期）のラットに本薬を投与したときにより高い胎児移行性が認められた理由、及び妊娠後期の方が、より胎児への本薬の曝露量が高くなる旨情報提供する必要性を検討し、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおいて妊娠後期の胎盤通過性は妊娠中期と比較して明らかに高い薬剤が存在するとの報告もあり（麻生 芳郎 月刊薬事 18:1973-8, 1976）、胎盤通過性の増加により、妊娠 12 日目と妊娠 19 日目の本薬の最高母体血液中放射能濃度は同程度であったにもかかわらず、妊娠 19 日目（周産期）における胎児中の本薬の曝露量が妊娠 12 日目（器官形成期）の曝露量よりも高くなったと考えられる。

周産期における胎児中の本薬及び代謝物を含む放射能濃度は母体血液中放射能濃度と同程度であったが、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では分娩時点での出生児の生存率及び体重は媒体群と同程度であること、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児体重や生存率（着床後死亡率）に本薬の影響は認められていないこと、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で全児死産の認められた母動物は、投与開始前の事象である着床数が他動物と比較して明らかに低値であったことから（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）、毒性試験で出生児において認められた所見は、妊娠後期により高濃度の本薬が胎児に移行したことによるものではなく、授乳期間中に認められた母動物に対する毒性（特に営巣行動の異常、出生児の回収率の低下といった母動物の出生児哺育への影響）の二次的影響に起因すると考えている。しかしながら、本薬の妊婦に対する使用についての報告がなく、本薬を投与したときの胎児への影響は不明であることから、現在の添付文書（案）において妊娠期間にかかわらず注意喚起している。したがって、妊娠後期で胎児への曝

露が高くなる情報を特に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、妊娠 19 日目（周産期）のラットに本薬を投与したときにより高い胎児移行性が認められたものの、毒性試験で出生児において認められた所見についての申請者の説明より、妊娠後期の胎児で、より高曝露になることに起因する毒性の増強は示唆されていないと考え、本薬の妊婦に対する投与については、妊娠期間にかかわらず注意喚起されていることを踏まえると、妊娠後期の方が、より胎児への本薬の曝露が高くなる旨をさらに注意喚起する必要性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、光毒性試験、レボドパ/カルビドパ併用投与毒性試験が実施された。なお、本薬の用量は無水物での用量を示す。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9）

雌雄 SD ラット（各 n=5）を用いた単回皮下投与毒性試験及び雌雄カニクイザル（各 n=1）を用いた反復漸増皮下投与試験が実施され、急性毒性が評価された。概略の致死量はラットで 30 mg/kg 超、サルで 1 mg/kg/回超（1.5 時間間隔で 1 日 6 回投与）と判断された。投与後の症状として、中枢神経系に対する影響（活動量の増加、常同行動等）、立毛、鋭敏、被毛の汚れ、鼻の赤色化・腫脹等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性として、ラット（4 週間、13 週間、26 週間）、イヌ（4 週間）及びサル（13 週間、39 週間）を用いた皮下投与試験が実施された。主な毒性所見としては、中枢神経系に対する影響（常同行動、活動量の増加等）、投与部位における所見（炎症細胞浸潤、線維化等）が認められ、ラット及びサルでは精巣の所見（小型化等）が認められた。

ラット（26 週間）及びサル（39 週間）における無毒性量（それぞれ 0.3 mg/kg/日及び 0.3～1.0 mg/kg/日）投与時の 1 日あたりの非結合型の本薬の推定曝露量（それぞれ AUC=3.77～6.33 ng·h/mL 及び 3.55～10.4ng·h/mL）は、臨床での 1 日最大用量である 6 mg/回を 1 日 5 回（30 mg/日）ヒトに投与した際の 1 日あたりの非結合型の本薬の推定曝露量（AUC=10.6 ng·h/mL）を下回っており、最小毒性用量では体重増加抑制、行動異常、精巣の所見が認められた。

1) ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）

雌雄 SD ラット（各 n=5）に媒体、本薬 0.01、0.04、0.4 及び 4.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で、それぞれ 4 週間皮下投与したとき、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。0.04 mg/kg/日群の雄 1 例及び 0.4 mg/kg/日以上群の雌雄で中枢神経系に対する影響（運動失調、ケージを咬む行動、ケージを舐める行動、頭を左右に振る行動等）、4.0 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、摂餌量の低下が認められた。また、0.04 及び 4.0 mg/kg/日群の雄 1 例で投与部位の赤色化が認められた。0.4 mg/kg/日群で認められた中枢神経系に対する影響は薬理作用

に基づく変化であり、発生頻度や程度も弱く毒性学的意義はないと判断されたことから、無毒性量は 0.4 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-4、4.2.3.2-5)

雌雄 SD ラット (各 n=15) に媒体、本薬 0.4、1.0 及び 4.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で、それぞれ 13 週間皮下投与したとき、自傷行為や異常な興奮作用が認められたために 4.0 mg/kg/日群の雌雄各 1 例と 1.0 mg/kg/日群の雄 1 例の計 3 例を切迫屠殺した。0.4 mg/kg/日以上群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (ケージを咬む行動、ケージを舐める行動、鎮静、鋭敏、ケージ内旋回等)、雄で副腎重量の高値、副腎皮質の束状帯細胞の肥大、1.0 mg/kg/日以上群の雌雄で血液生化学的検査値の変化 (無機リン (以下、「IP」) の高値)、雄で体重増加抑制、4.0 mg/kg/日群の雄で精巢の所見 (小型化、精細管の萎縮)、雌でコレステロール値 (以下、「T-Cho」) の低値が認められた。また、媒体群を含めた全群で投与部位の所見 (暗色化、出血、肉芽形成等) が認められた。0.4 mg/kg/日群で認められた中枢神経系に対する影響は薬理作用に基づく変化であり、発生頻度や程度も弱く毒性学的意義はないと判断され、副腎で認められた所見についてもストレスに対する代償反応であり、毒性学的意義はないと判断されたことから、無毒性量は 0.4 mg/kg/日と判断された。

3) ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6)

雌雄 SD ラット (各 n=20~30) に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で、それぞれ 26 週間皮下投与したとき、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。0.3 mg/kg/日以上群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (過剰な嗅ぎ行動、舐め行動、身づくろい、ケージを咬む行動等)、0.3 mg/kg/日以上群の雄及び 3.0 mg/kg/日群の雌で血液生化学的検査値の変動 (トリグリセリド及び T-Cho の低値等)、1.0 mg/kg/日以上群の雌雄で体重減少、体重増加抑制、1.0 mg/kg/日以上群の雄及び 3.0 mg/kg/日群の雌において尿中 Cl 濃度の高値、3.0 mg/kg/日群の雄で精巢の所見 (小型化、停留精巢、精子減少、変性、鉍質沈着) が認められた。また媒体を含めた全群で投与部位の所見 (被毛の退色、暗色化、出血、炎症) が観察され、3.0 mg/kg/日群の雌では潰瘍、表皮肥厚、壊死が認められた。なお、上記所見はいずれも 4 週間の休薬により消失傾向を示した。0.3 mg/kg/日群で認められた中枢神経系に対する影響は薬理作用に基づく変化であり、発生頻度や程度も弱く毒性学的意義はないと判断され、血液生化学的検査値の変動は活動量増加等に伴う二次的な影響であることから、無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断された。

4) イヌを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬 (各 n=4) に媒体 (1%アスコルビン酸溶液及び 0.05%ピロ亜硫酸ナトリウム溶液含有 0.75%食塩液)、本薬 0.04、0.1 及び 0.4 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したとき、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。0.04 mg/kg/日以上群の雌雄で嘔吐、血圧低下、0.1 mg/kg/日以上群の雌雄で流涎、0.4 mg/kg/日群の雌雄で活動量の増加が認められた。また媒体を含めた全群で投与部位に慢性炎症が認められた。以上より、無毒性量は 0.04 mg/kg/日未満と判断された。

5) サルを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10、4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザル (各 n=4) に媒体、本薬 0.6、1.5 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 6 回の分割投与で 13 週間反復皮下投与したとき、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。0.6 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (活動量増加、常同行動)、1.5 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 3.0 mg/kg/日群の雄で血液生化学的検査値の変化 (IP の減少等)、及び胸腺の萎縮が認められた。また、媒体群を含めた全群で投与部位の所見 (赤色化、肥厚、炎症等) が認められたが、病変の程度は本薬投与群で増強した。1.5 mg/kg/日群以下で認められた中枢神経系に対する影響等は薬理作用に基づく変化であり、発生頻度や程度も弱く毒性学的意義はないと判断されたが、血中 IP の減少及び胸腺の萎縮は毒性変化と判断されたことから、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg/日、雌で 0.6 mg/kg/日と判断された。

6) サルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-12)

雌雄カニクイザル (各 n=4~6) に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 1.5 mg/kg/日を 1 日 6 回の分割投与で 39 週間反復皮下投与したとき、1.5 mg/kg/日群の雄 1 例にストレスによる一般状態の悪化が認められたため、切迫屠殺した。0.3 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で活動量の増加、常同行動 (舐め行動、体を前後左右に揺らす行動、発声等)、0.3 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 1.0 mg/kg/日以上以上の群の雌で散瞳、1.0 mg/kg/日以上以上の群の雄で精巣重量の低値傾向、未成熟な精巣、1.5 mg/kg/日群の雌雄で攻撃性、雄で体重増加抑制、血液生化学的検査値の変化 (IP の減少等) が認められた。また、媒体群を含めた全群で投与部位の所見 (出血、炎症、骨格筋の変性及び壊死等) が認められた。認められた中枢神経系に対する影響等は薬理作用に基づく変化であり、発生頻度や程度も弱く毒性学的意義はないと判断されたが、1.0 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 1.5 mg/kg/日群の雌で認められた重度の行動変化及び 1.0 mg/kg/日以上以上の群の雄で認められた精巣重量の低値は毒性と判断されたことから、無毒性量は雄で 0.3 mg/kg/日、雌で 1.0 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬を用いた *in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4)、マウスリンフォーマ TK 試験 (添付資料 4.2.3.3.1-5)、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験 (添付資料 4.2.3.3.1-6、4.2.3.3.1-7、4.2.3.3.1-8、4.2.3.3.1-9、4.2.3.3.1-10 (参考資料))、*in vivo* 試験として、マウスを用いた小核試験 (添付資料 4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2、4.2.3.3.2-3)、ラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験 (添付資料 4.2.3.3.2-4、4.2.3.3.2-5、4.2.3.3.2-6) が実施された。全ての *in vitro* 試験において陽性結果が得られたが、還元剤として superoxide dismutase (以下、「SOD」) 又は glutathione (以下、「GSH」) 等を加えることで陽性所見が軽減されたことから、遺伝毒性の原因物質は本薬が酸化されることにより発現したフリーラジカルや活性酸素種であると推察された。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性について、ラットを用いた長期がん原性試験、p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験が実施された結果、ラットの雄で皮膚腫瘍及び精巣のライディッヒ細胞腫が認められた。

1) ラットを用いたがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-2、4.2.3.4.1-3）

雄 SD ラット（n=70）に媒体（1%アスコルビン酸、0.05%ピロ亜硫酸ナトリウム含有 0.75%食塩液）、本薬 0.1、0.3、0.8 及び 2.0 mg/kg/日を 1 日 1 回 97 週間皮下投与した。ただし、2.0 mg/kg/日群は死亡動物の増加及び過剰な薬理作用発現のため投与 24 週時点で投与を中止した。0.8 mg/kg/日群において精巣のライディッヒ細胞腫（9/70 例）及び投与部位の皮膚の線維腫（7/69 例）の発生頻度の高値が認められた。なお、非腫瘍性病変として、中枢神経系に対する影響（活動量の増加、旋回運動等）、流涎、流涙、体重減少、血中プロラクチン濃度の低値、血中黄体形成ホルモン（LH）濃度の高値、血中テストステロン濃度の低値、眼の炎症、網膜萎縮、腺胃の腺拡張、乳腺のヘモジデリン沈着、涙腺の異所性ハーダー腺の発生頻度の増加が認められた。

雌 SD ラット（n=70）に媒体（1%アスコルビン酸、0.05%ピロ亜硫酸ナトリウム含有 0.75%食塩液）、本薬 0.1、0.3、0.8 及び 2.0 mg/kg/日を 100 週間皮下投与したとき、2.0 mg/kg/日群の忍容性が見込まれ、媒体群と本薬群間で生存率に有意な差は認められなかったことから、0.1 mg/kg/日群については投与第 26 週時点で試験から除外した。媒体群を含めた全群で投与部位に肉腫が認められたが、媒体群と本薬群で発生頻度に差は認められなかったことから、肉腫は本薬による影響ではないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、中枢神経系に対する影響（活動量の増加等）、流涎、流涙、血中プロラクチン濃度の低値、網膜萎縮、腺胃の腺拡張、副腎大型化、副腎重量の高値、副腎髄質の過形成、好酸性肝細胞巣、投与部位の皮膚の出血、腎臓及び膀胱の炎症が認められた。

2) p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.2-1）

雌雄 C57BL/6TacfBR-(KO)p53 (p53+/-) マウス（各 n=15）に媒体（1%アスコルビン酸、0.05%ピロ亜硫酸ナトリウム含有 0.6~0.9%食塩液）、本薬 2.0、7.0 及び 20 mg/kg/日（以上雄）、4.0、14.0 及び 40 mg/kg/日（以上雌）をそれぞれ 26 週間皮下投与した。媒体群を含めた全群で投与部位に肉腫が認められたが、媒体群と本薬群で発生頻度に差は認められなかったことから、肉腫は本薬による影響ではないと判断された。その他、本薬投与に起因する腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬は本試験においてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、被毛の乱れ、被毛の変色及び投与部位の皮膚の肥厚等が認められ、媒体群を含めた全群で投与部位に炎症が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量群まで受胎能、生殖能及び初期胚発生に関する影響は認められず、胚・胎児発生に関する試験においても、胚及び胎児に対する影響は認められなかった。一方、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生児に消瘦、低体温、生存率の低下が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性及び乳汁への移行性（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）が認められている。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-1）

雌雄 SD ラット（各 n=25）に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で雌は交配前 28 日から剖検まで、雌は交配前 14 日から妊娠 6 日（帝王切開群）まで皮下投与した。親動物については、1.0 mg/kg/日以上群の雌雄で常同行動、軟便、鼻汁、鼻への暗色物の付着、外傷、体幹部の痂皮及び投与部位の退色、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の低値、投与部位の出血が認められたが、生殖能及び初期胚に対する影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性学的な無毒性量は 0.3 mg/kg/日、親動物の生殖機能及び初期胚に関する無毒性量は 3.0 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラット（n=24~25）に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で妊娠 6~17 日に皮下投与した。母動物については、1.0 mg/kg/日以上群で常同行動、体重増加抑制、摂餌量の減少、3.0 mg/kg/日で投与部位の所見（退色、出血）が認められたが、胚・胎児発生については、本薬の影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 0.3 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3.0 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-5）

妊娠 NZW ウサギ（n=19~20）に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で妊娠 6~18 日に皮下投与したとき、3.0 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 8 日に死亡した。母動物については、0.3 mg/kg/日以上群で一般状態の変化（常同行動、鼻汁、切歯の破損、体幹部の外傷、腫張、痂皮等）、1.0 mg/kg/日以上群で投与部位の皮下の出血及び皮下組織の白色化、3.0 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低値が認められたが、胚・胎児発生については、本薬の影響は認められなかった。母動物で認められた一般状態の変化は低頻度であり、その程度も軽度であったことから、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1.0 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3.0 mg/kg/日と判断された。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラット（n=24~25）に媒体、本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で妊娠 6 日~授乳 20 日まで皮下投与した。母動物では 0.3 mg/kg/日以上群で投与部位の出血、1.0 mg/kg/日以上群で常同行動、体重減少、摂餌量の低値、出生児の回収率（授乳 6 日に検査）の低下、3.0 mg/kg/日群で営巣行動の異常、異常便色、体幹部の痂皮及び腫張、投与部位の退色、鼻汁が認められ、また、3.0 mg/kg/日群の 1 例で全児死産、別の 1 例で出生後全児死亡が認められた。出生児では 1.0 mg/kg/日以上群で消瘦、体重の低値、体重増加抑制、3.0 mg/kg/日群で生後 4 日生存率の低下、低体温が認められた。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1）

雄 Long-Evans ラット（n=6）に媒体、本薬 1.2 及び 4.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で 7

日間皮下投与し、最終投与後に全身麻酔下で約 10 J/cm² の長波長紫外線 (UVA) を照射したとき、本薬投与群で光毒性を示唆する所見は認められなかった。

2) レボドパ/カルビドパ併用投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.7-3)

雌雄 SD ラット (各 n=15) に本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日を 1 日 4 回の分割投与で 13 週間皮下投与し、同時にレボドパ/カルビドパ (以下、「L/C」) を 40/10 mg/kg/日の用量で経口投与した。対照群にはそれぞれの媒体 (0.1 w/v%ピロ亜硫酸ナトリウム溶液及び 0.5 w/v%カルボキシメチルセルロース溶液) を同様の方法で投与し、加えて本薬 (3 mg/kg/日) 又は L/C (40/10 mg/kg/日) 単独群を設定した。本薬 (3 mg/kg/日) 単独群の雌雄及び L/C 併用群の雌雄で、中枢神経系に対する影響 (ケージを咬む行動、活動量増加等)、摂餌量の低下、投与部位の所見 (出血、炎症等)、それぞれの雄で体重増加抑制、血中 IP 濃度の高値が認められたが、単独群と併用群で差は認められなかった。また、アポモルヒネの血漿中濃度 (C_{15min}) においても本薬単独群と L/C 併用群で差は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 遺伝毒性について

機構は、全ての *in vitro* 遺伝毒性試験において陽性結果が得られたこと、また、陽性結果を軽減する還元剤が試験毎に異なったことを挙げ、申請者に、遺伝毒性の原因物質を考察した上でヒトで遺伝毒性が生じるリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。細菌を用いた復帰突然変異試験においては、GSH の添加により陽性所見が強く軽減されたが、SOD の添加では本薬の陽性所見の軽減は限定的であったことから、本薬の突然変異誘発能には自己酸化物の関与が大きいと思われる。一方、染色体異常試験においては、SOD の添加により陽性所見の消失が認められたことから、本薬の染色体異常誘発能には活性酸素の関与が大きいと思われる。以上より、本薬の突然変異誘発能と染色体異常誘発能を引き起こす直接的原因となる物質が異なる可能性があると考えられるが、根本的な原因は共通して本薬の酸化であると考えている。突然変異誘発能及び染色体異常誘発能を示す本薬の自己酸化物が生体内で発現する可能性は否定できないが、*in vivo* の条件下では生体の酸化に対する防御機構によって本薬の遺伝毒性は軽減又は消失されることが考えられる。このことは、*in vivo* 遺伝毒性試験 (小核試験、UDS 試験) において陰性結果が得られたこと、マウス及びラットを用いたがん原性試験において本薬の遺伝毒性を介したがん原性を示唆する変化は認められなかったことから支持される。以上より、臨床において本薬の遺伝毒性が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、①申請者は生体内で遺伝毒性が軽減又は消失すると説明しているが、投与局所において高濃度で本薬に曝露されることに伴い、生体内においても遺伝毒性を生じる可能性は否定できないこと、②*in vivo* 遺伝毒性試験である小核試験及び UDS 試験では本薬の突然変異誘発能を評価することができないこと、③提出されたがん原性試験の成績からは本薬の投与局所による発がん性が否定できないことから、ヒトで遺伝毒性が生じるリスクは否定できないと考える。

(2) がん原性について

機構は、がん原性試験において皮膚の線維腫及び肉腫の発生率の増加が認められていることを

挙げ、当該所見の発現機序を踏まえた上で、ヒトに対する外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与によりマウスやラットで認められた腫瘍性変化は、刺激性のある媒体の長期反復皮下投与により持続的な組織損傷が起こり、その後再生性変化として過形成が引き起こされた結果であると考えられる。CD-1 マウス（添付資料 4.2.3.4.1-1）*及びSD ラットでは、本薬投与群で腫瘍性変化の発生率の増加が認められたが、本薬の薬理作用である常同行動や活動量の増加作用により投与部位の障害を増悪した結果と判断している。なお、げっ歯類の皮下組織は局所刺激による肉腫形成に対して高感受性であることが知られており（Greaves P. *In Histopathology of Preclinical Toxicity Studies*, 3: 10-67, 2007.）、マウス及びラットで認められた投与部位の腫瘍性変化について、ヒトへの外挿性は低いと考えている。さらに、国内臨床試験（02 試験、003 試験、004 試験及び 005 試験）においては発がんに関連する有害事象は認められておらず、海外長期投与臨床試験（APO401 試験）において認められた悪性新生物の有害事象については、本薬との因果関係は全て否定されている。また、英国における定期的安全性最新報告（PSUR）（2004年4月1日から2011年3月31日まで（曝露者数：約7,900人））において、良性、悪性及び詳細不明の新生物に該当する報告が1例あるものの、本薬との因果関係は否定されている。以上より、本薬投与により皮膚（投与部位）に遺伝毒性を介したがん原性が生じる可能性は低いと判断しているが、がん原性のリスクを最小限に留めるために、投与毎に注射部位を変えるよう注意喚起することが重要と考えている。

機構は、①本薬については遺伝毒性の懸念が払拭できないこと、②がん原性試験において、投与部位にがん原性を示唆する病変が認められたこと、③p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験において、投与部位に炎症が認められないにもかかわらず肉腫が発生している個体が多数認められたこと、④がん原性試験で用いられた原薬の濃度（0.4～4.0 mg/mL）は臨床製剤の原薬濃度（10 mg/mL）よりも低く、局所に対する影響を否定できるほど十分に評価できていないこと、⑤提出されたがん原性試験は刺激性を有する溶媒（ピロ亜硫酸ナトリウム溶液）を使用しており、本薬のがん原性がマスクされた可能性を否定できないこと等から、総合的に考えて本薬のがん原性は否定できないと考える。

以上（1）及び（2）より、機構は、本薬の遺伝毒性及びがん原性について、臨床上的リスクは否定できないと考える。本剤はすでに海外での臨床使用経験が集積されておりヒトでのがん原性は報告されていないこと、本剤は臨床において同一部位に連続投与しないよう注意喚起されていること、既存の抗パーキンソン病薬ではコントロール困難なオフ症状の改善のためにレスキューとして使用される薬剤であることを考慮すると、本剤を臨床適用することは可能と考えるものの、本剤の遺伝毒性及びがん原性に起因したリスクについて十分な注意喚起を行い、医師及び患者が十分に理解した上で投与を開始する等の対策を講じる必要があると考える。また、本剤の対象患者数は限られていることから、製造販売後調査では、可能な限り全例において、できるだけ長期間追跡を行い、発がんに関連する有害事象について情報収集する必要があると考える。注意喚起の詳細及び製造販売後調査において収集すべき情報等については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

* 本試験は、当初2年間投与試験として開始されたが、生存率が低下したことから78週後に終了した。詳細な病理組織学的検査は実施されなかったが、投与期間中の触診によって本薬群で主に投与部位での腫瘍の発現頻度の増加が認められた。

(3) 精巣への影響について

機構は、ラット及びサルで認められた精巣の所見（小型化、精細管の委縮、変性等）について、本薬投与との因果関係及び発現機序を踏まえた上で、ヒトに対する外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットで認められた精巣の所見は、低い発現頻度であるものの、高用量群で認められた変化であること、投与期間の延長に伴い病変の発現頻度が増加したことから、本薬投与との因果関係が示唆される。また、サルに関しても、精巣の所見は中用量及び高用量群で発現したことから本薬投与との関連を完全には否定できない。さらに、これら精巣の所見についての発現機序は不明であることから、ヒトの精巣に影響を及ぼすリスクも否定できない。ただし、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の成績より、本薬は雄の生殖機能（交尾率、授精率及び精子検査）に影響を与えなかったこと、国内外の臨床試験で認められた有害事象において、精巣への影響を示唆する本薬投与に起因した有害事象は認められていないことから、臨床でのリスクは限定的であると考ええる。

機構は、ラット及びサルで認められた精巣の所見の発現機序が不明であり、当該所見のヒトへの外挿性は否定できないこと、また、当該所見の安全域が1倍未満であることを考慮すると、本薬のヒトの精巣に対する影響は否定できないため、非臨床試験において本薬の精巣への影響（小型化、精細管の萎縮、変性等）が認められたことを添付文書に記載し、注意喚起を行う必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

国内外の臨床試験では、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）で本薬の血漿中濃度が測定された。評価資料として提出された臨床試験における本薬の血漿中濃度の定量下限は、国内単回投与試験（6500-001 試験）で 0.1942 ng/mL、国内第Ⅱ相臨床試験（6500-002 試験）、国内第Ⅲ相臨床試験（6500-004 試験）及び国内長期投与試験（6500-003 試験）で 0.2000 ng/mL であった。

本申請にあたり、生物薬剤学試験は実施されていない。

本薬を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）について、申請者は、公表論文（Nicolle E et al. *Fundam Clin Pharmacol*, 7:245-52, 1993）に基づき、110%であると説明した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

本薬の用量は遊離塩基換算値を記し、薬物動態パラメータは本薬の遊離塩基としての値を平均値±標準偏差で示す。

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿蛋白結合及び血球移行（添付資料 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）

ヒトの血漿に本薬の ¹⁴C-標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、蛋白結合率は、90.4～93.6%であった。

ヒトの血液に本薬の ^{14}C -標識体 10、100、1,000 及び 10,000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、本薬の血液中濃度/血漿中濃度比は、0.745~0.791 であった。

2) *In vitro* 代謝

①代謝酵素の同定 (添付資料 4.2.2.4-1)

ヒト肝ミクロソームに本薬 8.8~88.0 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (以下、「NADPH」) 存在下、37°C でインキュベートしたとき、ノルアポモルヒネと推定される代謝物が生成したが、当該代謝物の量は添加した本薬の量の 2.0% 以下であった。

本薬からノルアポモルヒネへの代謝速度と CYP 分子種の基質に対する代謝速度の相関を検討した結果 (n=16)、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 の代謝速度でそれぞれ高い相関が認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤及び NADPH 存在下でインキュベートしたとき、ノルアポモルヒネの生成速度は CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4 に対する阻害剤存在下で 46.0、27.3 及び 50.0% 減少した。CYP2B 及び CYP3A に対するポリクローナル抗体存在下で 15 分間プレインキュベーションしたヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体を添加し NADPH 存在下で、インキュベートしたとき、ノルアポモルヒネの生成速度は 13.6 及び 9.35% 減少した。

②代謝酵素誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-2)

ヒト初代培養肝細胞を本薬又は陽性対照 (β -ナフトフラボン : CYP1A2、フェノバルビタール : CYP2B6 及び CYP3A4、リファンピン : CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4、イソニアジド : CYP2E1) 存在下で 3 日間インキュベートし、本薬の代謝酵素誘導作用が検討された。ヒト初代培養肝細胞中 CYP1A2、CYP2B6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の代謝活性は、本薬 8.8~88 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、本薬非存在下に対し最大で 6.5、2.1、1.4 及び 1.7 倍に上昇し、陽性対照である誘導剤存在下、最大で 19、6.8、2.3 及び 3.5 倍に上昇した。本薬存在下での代謝活性について、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の代謝活性においては、検討された最低濃度である本薬 8.8 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、最も大きな上昇が認められた。CYP2C9、CYP2C19 及び UGT1A6/2B8 の代謝活性に大きな上昇は認められなかった。

③代謝酵素阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-3)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の基質 (CYP1A2 : 7-エトキシレゾルフィン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4/5 : テストステロン) を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 0.088~88 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用が検討された。本薬は CYP3A4/5 に対して阻害定数 (以下、「 K_i 」) 値 33 $\mu\text{mol/L}$ で非競合的に阻害し、CYP2C9 に対して K_i 値 370 $\mu\text{mol/L}$ で競合的に阻害し、CYP2D6、CYP1A2、CYP2E1 及び CYP2C19 に対して K_i 値 50、55、290 及び 440 $\mu\text{mol/L}$ で混合 (競合及び非競合) 型の阻害を示した。また、本薬は CYP2E1 に対してわずか (阻害率 20% 以下) に代謝活性化に基づく不可逆阻害 (mechanism-based inhibition) を示した。

(2) 健康成人を対象とした試験

健康成人を対象とした試験は本剤の催吐作用による悪心・嘔吐等の予防のため、制吐剤併用下で実施された。

1) 国内単回投与試験 (6500-01 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性にドンペリドン 30 mg 併用下で、本薬 1、2 及び 3 mg を単回皮下投与したとき、本薬の薬物動態学的パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3：日本人健康成人男性に本薬を単回皮下投与したときの
本薬の薬物動態学的パラメータ (提出資料一部改変)

	1 mg (n=5)	2 mg (n=6)	3 mg (n=6)
C_{max} (ng/mL)	3.330±1.235	7.826±2.320	11.95±3.70
t_{max} (h)	0.267±0.091	0.336±0.111	0.278±0.086
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3.448±1.067	7.223±1.682	12.722±2.355
$t_{1/2}$ (h)	0.768±0.199	0.694±0.250	0.989±0.130

数値：平均値±標準偏差

2) 海外単回投与試験 (APOM-0083 試験、添付資料 5.3.3.1-2 (参考資料))

外国人健康成人 (n=9) に trimethobenzamide 750 mg/日併用下で、本薬 1、2 及び 3 mg を単回皮下投与したとき、本薬の C_{max} は 2.060±0.281、5.778±0.381 及び 10.349±2.812 ng/mL、 t_{max} は 0.470±0.242、0.330±0.000 及び 0.443±0.098 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 2.777±0.556、6.046±1.004 及び 10.902±2.183 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.703±0.181、0.820±0.135 及び 0.680±0.114 時間であった。

3) マスバランス試験 (APO-4PD-03 試験、添付資料 5.3.3.1-3 (参考資料))

外国人健康成人男性 6 例に trimethobenzamide 900 mg/日併用下で、本薬の ^{14}C -標識体 2 mg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後までに投与した放射能の 86.2%が尿中に、2.98%が糞中に排泄され、投与 144 時間後までに投与した放射能の 86.7%が尿中に、4.56%が糞中に排泄された。

投与 0.5 時間後の血漿中において、総放射能の約 83%がアポモルヒネの硫酸抱合体、約 8%が未変化体であった。また、投与 2 時間後の血漿中にはアポモルヒネのグルクロン酸抱合体及びノルアポモルヒネのグルクロン酸抱合体が認められたが総放射能の 5%以下であった。尿中に未変化体は認められず、アポモルヒネの硫酸抱合体、アポモルヒネのグルクロン酸抱合体及びノルアポモルヒネのグルクロン酸抱合体が投与 24 時間後までにそれぞれ投与放射能の約 63%、約 8%及び約 6%認められた。投与 96 時間後までに糞中に認められた未変化体、アポモルヒネの硫酸抱合体及びアポモルヒネのグルクロン酸抱合体は、それぞれ投与放射能の 5%以下、2%以下及び 1%以下であった。

(3) 患者を対象とした検討

1) パーキンソン病患者における薬物動態 (6500-02 試験、添付資料 5.3.5.1-1)

維持用量が設定されたパーキンソン病患者 8 例を対象として、ドンペリドン (30 mg/日) 併用下、本薬を 120 分間隔で 3 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態が検討された。維持用

量として、2、3、5及び6 mg が投与された症例数は、それぞれ2、4、1及び1例であった。本薬3回目投与後の本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表4：日本人パーキンソン病患者に本薬を反復皮下投与したときの
本薬の薬物動態学的パラメータ（提出資料一部改変）

	2 mg (n=2)	3 mg (n=4)	5 mg (n=1)	6 mg (n=1)
C_{max} (ng/mL)	5.587, 9.519	22.55±7.9	17.7	19.08
t_{max} (h)	0.317, 0.417	0.375±0.141	0.367	0.383
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	4.076, 7.464	21.93±7.04	14.97	22.04
$t_{1/2}$ (h)	0.531, 0.701	0.793±0.128	0.655	0.52

数値：個別値又は平均値±標準偏差

2) パーキンソン病患者における投与量と本薬の血漿中濃度の関係及び長期投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1)

パーキンソン病患者に本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度が、上記1) に示した国内第Ⅱ相試験（02試験）に加え、国内第Ⅲ相試験（004試験）及び国内長期投与試験（003試験）において測定された。

投与量と本薬の血漿中濃度の関係について02試験の C_{max} 並びに003及び004試験の t_{max} 付近である本剤投与20～40分後の血漿中濃度を用いて検討された。本薬の維持用量*は各被験者で異なるため、被験者を維持用量別に分け（以下、「維持用量群」）、各維持用量群で検討された。各被験者の投与量と本薬の血漿中濃度の関係を維持用量群毎に図1に示す。なお、各被験者で同じ投与量に対して複数の血漿中濃度データが存在する場合は、平均値を用いた。

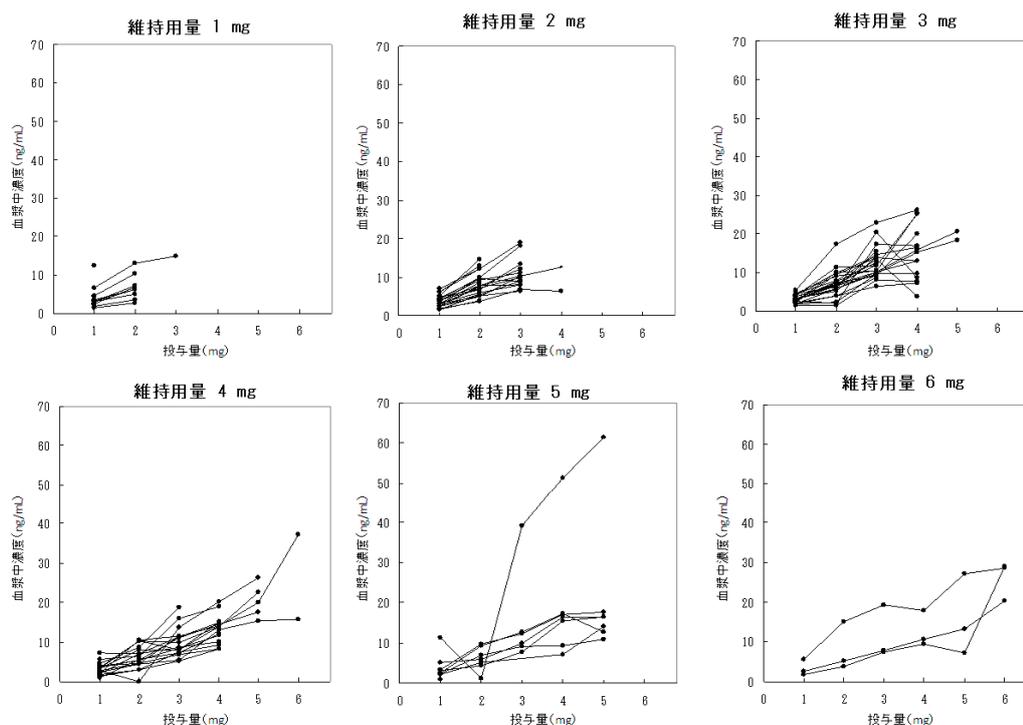


図1 各被験者の投与量と本薬の血漿中濃度の関係（提出資料一部改変）

*02試験では、忍容性基準を満たし有効性基準（治験薬投与後の20分後の奏効比90%以上）を満たす最小用量を維持用量（有効性基準を満たさなかった被験者では忍容性基準を満たす最大用量）とした。003及び004試験では、医師判定により「効果十分」かつ「忍容性に問題なし」とされた用量を維持用量とした。

長期投与による本薬の薬物動態の変化について、003 試験において在宅期に移行した各被験者の維持用量決定日、在宅期 12、28 及び 52 週目の t_{max} 付近である本薬投与 20~40 分後の血漿中濃度を維持用量群毎に図 2 に示す。なお、在宅期に維持用量を変更した被験者については変更後の血漿中濃度は除外された。

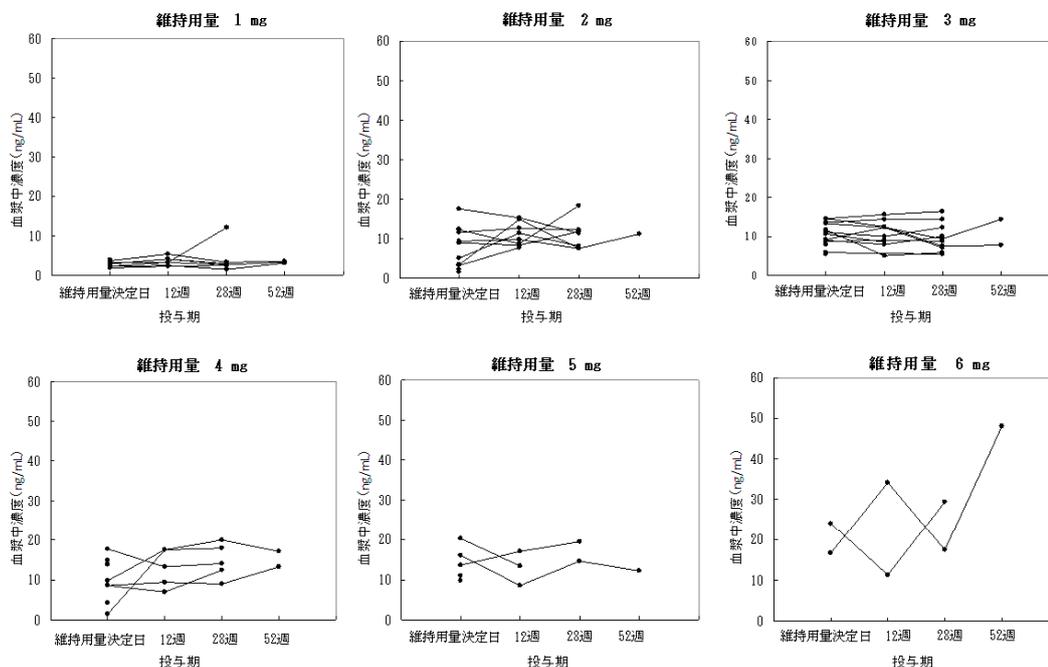


図 2 各被験者の本薬を長期投与したときの本薬の血漿中濃度の変化（提出資料一部改変）

3) 母集団薬物動態解析（添付資料 5.3.3.5-1）

国内第 I 相試験（■01 試験）の日本人健康成人 17 例 156 点並びに国内第 II 相試験（■02 試験）、国内第 III 相試験（004 試験）及び国内長期投与試験（003 試験）のパーキンソン病患者 99 例 591 点の本薬の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。本薬の血漿中濃度測定のための採血時点は、■01 試験では、投与前、投与 10、20、30、45 分、1、1.5、2、3、4 及び 6 時間後、■02 試験では、漸増期の投与 20 分後、反復期の初回投与時には投与前、投与 20 及び 120 分後、2 回目投与時には投与 20 及び 120 分後、3 回目投与時には投与 20、40、60、90 及び 120 分後、004 及び 003 試験では本薬投与 20~40 分後であった。

解析対象の背景は、年齢の中央値 61 歳（範囲：20~82 歳）（以下、同様）、体重 57.0 kg（27.6~92.5 kg）、BMI 21.4 kg/m²（15.5~37.8 kg/m²）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 U/L（3~60 U/L）、血清中クレアチニン濃度 0.70 mg/dL（0.39~1.70 mg/dL）及び性別（男性：64 例、女性：52 例）、制吐剤（ドンペリドン）の併用の有無（有：36 例、無：80 例）であり、以上の背景因子が共変量候補とされた。本薬の薬物動態の基本モデルには 1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデルが選択され、個体間変動には指数誤差モデル、個体内変動には混合誤差モデルが選択された。なお、本薬の皮下投与時の絶対的 BA は 1、吸収速度定数（以下、「Ka」）は基本モデルで得られた推定値（12.2 h⁻¹）を固定値として解析が実施された。

共変量探索の結果、見かけのクリアランス（以下、「CL/F」）に対しては年齢が、見かけの

分布容積（以下、「V/F」）に対しては体重が最終モデルの共変量として選択された。最終モデルは以下のとおりであった。

$$CL/F \text{ (L/h)} = (385 - 3.36 \times \text{年齢 (歳)}) \times \exp(\eta_{CL/F})$$

$$V/F \text{ (L)} = 3.48 \times \text{体重 (kg)} \times \exp(\eta_{V/F})$$

$$K_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 12.2$$

$$Y = F \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

Y：血漿中薬物濃度観測値、F：血漿中薬物濃度予測値

η ：平均が 0、分散が ω^2 の個体間変動誤差、 ε ：平均が 0、分散が σ^2 の残差変動誤差

CL/F の個体間変動の分散推定値 ($\omega_{CL/F}^2$) は 0.0898、V/F の個体間変動の分散推定値 ($\omega_{V/F}^2$) は 0.0634 と推定された。残差変動の分散推定値 (σ_1^2 及び σ_2^2) は 0.0933 及び 0.0469 と推定された。

(4) 特別な被験者集団を対象とした薬物動態試験

1) 肝機能障害を有する外国人被験者における薬物動態 (APOM-0053 試験、添付資料 5.3.3.3-1 (参考資料))

外国人健康成人 8 例及び中等度肝機能障害 (Child-Pugh スコア 7~9) を有する被験者 8 例* に、trimethobenzamide 750 mg/日併用下で本薬 3 mg を単回皮下投与した。健康成人及び肝機能障害被験者において、本薬の C_{max} は 3.854 ± 1.731 及び 4.848 ± 2.157 ng/mL、 t_{max} は 0.645 ± 0.271 及び 0.604 ± 0.317 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 6.971 ± 1.167 及び 7.833 ± 2.231 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 1.029 ± 0.237 及び 0.969 ± 0.356 時間であった。

2) 腎機能障害を有する外国人被験者における薬物動態 (APOM-0058 試験、添付資料 5.3.3.3-2 (参考資料))

外国人健康成人 8 例及び中等度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス：30~50 mL/min) 被験者 8 例に trimethobenzamide 750 mg/日併用下で本薬を単回皮下投与した。本薬 2 mg が健康成人 4 例及び腎機能障害被験者 1 例に投与され、本薬 3 mg が健康成人 4 例及び腎機能障害被験者 7 例に投与された。健康成人及び腎能障害被験者における本薬 3 mg 投与に換算した本薬の薬物動態パラメータについて、 C_{max} は 4.967 ± 1.877 及び 7.777 ± 3.498 ng/mL、 t_{max} は 0.560 ± 0.178 及び 0.490 ± 0.282 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 7.723 ± 2.031 及び 8.982 ± 2.777 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.941 ± 0.429 及び 0.828 ± 0.334 時間であった。

(5) 薬物相互作用試験

1) レボドパとの相互作用 (Bass H et al. *Clin Neuropharmacol*, 21:86-92, 1998、参考資料)

外国人パーキンソン病患者 10 例を対象に、アポモルヒネ 1 mg 又はプラセボを 1 時間持続皮下投与し、アポモルヒネ投与開始 1 時間後にレボドパ/ベンゼラジド (100 mg/25 mg) を単回

* 組み入れられた被験者のうち、1 例は Child-Pugh スコアが 10 であったため、肝機能障害は高度と判断された。

経口投与するクロスオーバー試験により、レボドパの薬物動態に及ぼすアポモルヒネの影響が検討された。プラセボ併用群及びアポモルヒネ併用群でのレボドパの C_{max} (平均値、以下同様) は 1,094 及び 1,129 ng/mL、 t_{max} は 1.63 及び 1.72 時間、 AUC_{0-6} は 1,599 及び 1,821 ng·h/mL であった。

2) カテコール-*O*-メチル基転移酵素阻害薬との相互作用 (Cannon JG et al. *J Med Chem*, 15:273-6, 1972、van der Geest R et al. *Clin Neuropharmacol*, 21:159-68, 1998、参考資料)

In vitro 試験において、アポモルヒネはカテコール-*O*-メチル基転移酵素 (COMT) により代謝され、アポコデインとイソアポコデインを生成した。外国人パーキンソン病患者 10 例にアポモルヒネ 30 µg/kg を点滴静脈内投与したとき、血漿中及び尿中にはアポコデインとイソアポコデインは認められなかった。

(6) 薬力学

1) 心血管系に対する作用

パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (■02 試験) において、本薬の維持用量を決定する漸増期及び投与間隔 120 分で維持用量を 3 回反復投与する反復期にて、本薬を皮下投与したときの心電図に対する影響を検討した。心電図は、治験薬投与開始 3 日前より治験終了時まで、ホルター心電図を用いて継続的に計測し、心電図に対する影響を評価した。治験薬はレボドパ製剤投与後に発現したオフ状態に対して投与することとされ、RR 間隔及び QT 間隔については、治験薬投与開始 3 日前、投与開始 2 日前、投与前日のレボドパ製剤投与後 20、40、60、90、120 分、及び漸増期・反復期の本薬投与後 20、40、60、90、120 分の各時点で計測した。同時に、循環器専門医師による中央判定も行った。なお、QTc は Bazett の補正式により算出した。個々の被験者の QTc については、測定された全ての時点で 500 msec 以下であった。また、維持用量を投与したときの投与前後の QTc 変化量 (以下、「 Δ QTc」) は、本薬群では、漸増期投与 20、40、60、90 及び 120 分で 11.89 (平均値、以下同様)、12.11、12.06、15.13、及び 7.05 msec と各時点で延長が認められた。一方、プラセボ群でも 17.75、14.83、10.65、14.42 及び 6.38 msec と各時点で本薬群と同様の延長が認められた。これら Δ QTc の両群の差 (本薬群-プラセボ群) は、-5.86、-2.72、1.41、0.71 及び 0.67 msec であり、本薬群ではプラセボ群に比べて投与 60、90 及び 120 分の各時点で Δ QTc の延長が認められた。さらに、本薬群で Δ QTc が 60 msec を超える延長を示した被験者は認められなかったものの、30 msec を超える延長を示した被験者は、漸増期投与 90 分に 45.3 msec を示した 1 例及び反復期投与 60 分に 37.6 msec を示した 1 例であった。次に、QTc に対する用量依存的な変化がないかを確認するため、本薬及びプラセボ群の漸増期の全ての投与に対して、検査時期毎 (投与 20、40、60、90 及び 120 分後) の用量と QTc 及び QTc 変化量の関係を検討したところ、本薬の 5 及び 6 mg が投与された被験者は少なかったものの、1~6 mg の用量範囲で QTc が用量依存的に延長する傾向は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 本薬の QT 延長リスクと薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の QT 延長リスクについて以下のように説明した。国内臨床試験において QT

延長及び催不整脈作用を示唆する有害事象の発現は認められていないものの、国内第Ⅱ相試験（■02試験）においてプラセボ群とは同程度であるがQTcの延長が認められ、かつ30 msecを超える延長を示した被験者が2例認められたことから、国内の予定臨床用量である1～6 mgでのQT延長及び催不整脈リスクを否定することはできないものとする。

機構は、以下のように考える。米国の添付文書においては、最大推奨用量を本剤6 mgとし、6 mgを超える用量において本剤のQT延長及び催不整脈リスクが増大する旨記載されていること、本薬の薬物動態には国内外差が認められており、日本人健康成人における本薬の血漿中濃度のAUC_{0-∞}及びC_{max}は外国人健康成人の1.20倍及び1.35倍であることから、日本人パーキンソン病患者に本剤5～6 mgを投与する際には、外国人パーキンソン病患者に米国での最大推奨用量である本剤6 mg投与した際の曝露量を上回ることは十分考えられる。したがって、本剤のQT延長リスクについては適切に注意喚起する必要があると考える。日本人パーキンソン病患者に本剤を投与したときのQT延長リスクについては臨床の項で引き続き検討する（「4. (iii) <審査の概要> (3) 2) QT延長リスクについて」の項参照）。

(2) 薬物相互作用について

1) 本薬とドンペリドンの薬物動態学的相互作用について

機構は、併用されることが想定される本薬とドンペリドンの間の薬物動態学的相互作用が起こる可能性はないのか説明した上で、ドンペリドンとの薬物動態学的相互試験を実施しなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とドンペリドンの併用により薬物動態学的相互作用が起こる可能性は極めて低いと考え、薬物動態学的相互試験を実施しなかった。薬物相互作用が起こる可能性が低いと考える理由は以下のとおりである。

国内臨床試験（■02試験、003試験及び004試験）の本薬の血漿中濃度データを用い、各被験者の血漿中濃度を投与量で補正しドンペリドンの併用の影響を検討した結果、ドンペリドンの併用例（18例）と非併用例（75例）で本薬の血漿中濃度は同様の値を示した。

本薬の代謝について、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験ではCYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4が関与していることが示唆されたが、マスバランス試験での主代謝物が本薬の硫酸抱合体であったことから、ヒト生体内では本薬の代謝に対するCYPの寄与は大きくないと推定された。一方、ドンペリドンの代謝については、本邦のドンペリドン製剤の添付文書においてヒト生体試料を用いた*in vitro*試験及びマスバランス試験成績よりCYP3A4が主な代謝酵素であると記載されている。

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験では本薬のCYP3A4の阻害及び誘導作用が認められたものの、酵素阻害については、*in vitro*試験で得られたCYP3A4/5に対するKi値は国内臨床試験で得られた本薬の非結合型最大血漿中濃度の約4,000倍以上であったこと、酵素誘導については、下記(4)で述べるとおり臨床上問題となる可能性は低いと考えられたことより、本薬の酵素阻害又は誘導作用がドンペリドンの代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。また、ドンペリドンが本薬の主代謝経路である硫酸抱合を誘導又は阻害するとの報告はない。

機構は、以下のように考える。本薬との併用が想定されるドンペリドンと本薬との薬物動態学的相互試験は実施されていないものの、本薬とドンペリドンとの間に薬物相互作用が起こる

可能性は低いとの申請者の説明、国内臨床試験において、 t_{max} 付近である投与後 20～40 分に採取した血漿中の本薬濃度がドンペリドン併用患者と非併用患者で同様の値を示していたこと等より、本薬とドンペリドンが臨床的に問題となるような薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと判断した。

2) 本薬と抗パーキンソン病薬の薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬が抗パーキンソン病薬の薬物動態に影響を与える可能性及び抗パーキンソン病薬が本薬の薬物動態に影響を与える可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。まず、本薬が抗パーキンソン病薬の薬物動態に影響を与える可能性について検討した。国内臨床試験（003 試験及び 004 試験）で併用された抗パーキンソン病薬では CYP による代謝（セレギリン塩酸塩（CYP2D6 及び CYP3A4）及びゾニサミド（CYP3A））、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素による代謝（レボドパ・カルビドパ及びドロキシドパ）、グルクロン酸抱合（エンタカボン及びゾニサミド）及び尿中排泄（プラミペキソール塩酸塩水和物及びアマンタジン塩酸塩）が主消失経路であり、本薬とこれらの抗パーキンソン病薬では主代謝経路が異なった。また、本薬がこれら抗パーキンソン病薬の代謝酵素を誘導又は阻害する可能性は低いと考えることから、本薬が抗パーキンソン病薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考える。

次に、抗パーキンソン病薬が本薬の薬物動態に影響を与える可能性について、国内臨床試験（003 試験及び 004 試験）の本薬の血漿中濃度データを各被験者の投与量で補正したデータを用いて検討した。国内臨床試験では抗パーキンソン病薬は多くの組合せで併用されており、また、本薬のみを投与した被験者もいなかったため、各抗パーキンソン病薬が単独で本薬の血漿中濃度に及ぼす影響を検討することはできなかったが、抗パーキンソン病薬の分類のうち特定の分類の抗パーキンソン病薬が併用薬として含まれていた被験者群（併用あり）とその抗パーキンソン病薬が併用薬として含まれていなかった被験者群（併用なし）で、各被験者の投与量で補正した血漿中濃度を比較した結果、パーキンソン病患者における本薬投与時の投与量で補正した本薬の血漿中濃度はいずれの抗パーキンソン病薬でも、併用の有無にかかわらず同様な値を示し、また、本薬のみを投与した健康成人とも同様な値を示した。したがって、各抗パーキンソン病薬が本薬の血漿中濃度を与える影響はほとんどないものと考えられた。また、各抗パーキンソン病薬は硫酸抱合を主代謝経路とする本薬と主代謝経路が異なることから、本薬と併用される可能性のある抗パーキンソン病薬が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬と抗パーキンソン病薬との併用時の安全性については、製造販売後の情報収集が必要であるものの、現時点で抗パーキンソン病薬と本薬との間に薬物動態学的相互作用が起こる可能性は示唆されていないと判断し、申請者の説明を了承した。

(3) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について以下のように考える。外国人中等度肝機能障害患者及び外国人中等度腎機能障害患者については、それぞれ本薬の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC が健康成人に比べ高値となることが示されている（「4. (ii) <提出された資料の

概略> (4) 特別な被験者集団を対象とした薬物動態試験」の項参照) が、重度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者については、国内臨床試験 (004 試験及び 003 試験) では臨床的に問題のある肝疾患を有すると判断された被験者は除外され、推定糸球体濾過率 (以下、「eGFR」) が 40 mL/min/1.73 m² 未満の被験者の本薬の血漿中濃度の成績は得られておらず、薬物動態学的な観点のみから肝機能障害及び腎機能障害を有する患者への本薬投与について十分に検討することは困難である。

英国の添付文書において肝機能不全患者は禁忌に設定されていること、米国では軽度及び中等度の腎機能障害患者における開始用量を通常の半量とすることが規定されていることも踏まえ、重度肝機能障害患者における本薬投与の可否及び腎機能障害患者に対する本薬の投与量及び注意喚起の妥当性については臨床の項で引き続き検討する (「4. (iii) <審査の概要> (3) 3) ③ 肝機能不全患者について」、及び「4. (iii) <審査の概要> (5) 3) 腎機能障害患者における本剤の開始用量や維持用量について」の項参照)。

(4) 本薬の血漿中濃度上昇のその他のリスク因子について

機構は、パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験 (002 試験、003 試験及び 004 試験) において、維持用量 5 mg 群の 1 例で他の症例の約 3~5 倍の本薬の血漿中濃度を示した理由を考察した上で、本薬の血漿中濃度上昇のリスク因子として注意喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。他の症例より著しく高い血漿中濃度を示した被験者は年齢が 82 歳、体重が 27.6 kg の女性であり、当該被験者は解析に用いた集団において、最も年齢が高く、体重が軽かったことが高い血漿中濃度を示した要因の一部と考えられた。本薬の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について、投与量で補正した本薬の血漿中濃度を用いて検討した結果、年齢及び体重が影響因子と考えられるものの、体重がより大きい影響因子であると考えられた。さらに、年齢及び体重以外の要因として腎機能及び肝機能の影響を検討したが、当該被験者の腎機能及び肝機能に異常は認められず、年齢及び体重以外の要因については特定することができなかった。

日本人パーキンソン病患者を対象とした臨床試験では、各被験者の血漿中濃度は投与量の増量に対し同様の傾きで増加し、投与量と血漿中濃度の関係の個体差は小さいものと考えられたが、当該被験者のように、投与量の増量に対する血漿中濃度の増加が大きい患者も存在するものと考えられる。したがって、「用法・用量」及び添付文書 (案) の「用法・用量に関連する使用上の注意」において 1 回 1 mg から投与開始し、十分に観察を行い慎重に漸増して維持用量を定めるよう注意喚起している。

機構は、以下のように考える。申請資料中で申請者は、002 試験、003 試験及び 004 試験で収集された本薬の血中濃度データを年齢及び体重毎に層別して検討した結果、どの年齢層においても体重が増加すると t_{max} 付近の血中濃度が低くなる傾向が認められると説明していること、及び PPK 解析の結果、CL/F に対しては年齢が、V/F に対しては体重が最終モデルの共変量として選択されていることから、維持用量 5 mg 群の 1 例の被験者が著しく高い血漿中濃度を示した理由として、低体重及び高齢が要因の一部であったとする申請者の考察は妥当と考える。低体重及び高齢の要因を有する場合、患者によっては肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与した

場合よりも大きな血中濃度の増加が起こる可能性があることを踏まえると、1回1 mg から投与開始し、十分に観察を行い慎重に漸増して維持用量を定める旨の注意喚起に加えて、低体重及び高齢は本薬の血漿中濃度上昇のリスク因子として注意喚起する必要があると考える。注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 本薬の酵素誘導作用について

本薬の酵素誘導作用の検討で、検討された最低濃度である本薬 8.8 µmol/L 曝露時に誘導作用が認められ、かつ本薬 8.8 µmol/L より低い濃度では酵素誘導試験を実施していないことから、機構は、本剤の実臨床において想定される用法及び併用薬、海外における製造販売後の安全性情報等も踏まえて、本薬の酵素誘導作用が実臨床において問題とならないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた分布試験において、本薬の¹⁴C-標識体投与後の肝臓における放射能濃度は血液中放射能濃度に対し最大で約 12 倍であった。ヒトにおいても肝臓で同程度の濃縮が起こると仮定した場合、国内第Ⅱ相試験（■02 試験）で本薬をヒトに1回2～6 mg の用量で1日3回反復皮下投与したときに見積もられた肝臓内本薬濃度(1.01 µmol/L)は本薬の酵素誘導作用が検討された最低濃度(8.8 µmol/L)の約9分の1であった。検討された本薬の最低濃度で酵素誘導の認められた CYP2E1 及び CYP3A4/5 については、より低濃度における影響は未検討であることから、肝臓中濃度を考慮すると実臨床で酵素誘導が起こる可能性は否定できない。しかしながら、本薬 8.8 µmol/L の CYP2E1 及び CYP3A4/5 の代謝活性の誘導能は陽性対照(CYP2E1: イソニアジド、CYP3A4/5: フェノバルビタール及びリファンピシン)の 34.6% 及び 20.6～26.1% であり、本薬の酵素誘導能は弱いと考えられる。

英国における定期的安全性最新報告(PSUR)(2004年4月1日から2011年3月31日まで(曝露者数:約7,900人))において、「薬物相互作用」が自発報告にて6例報告されているものの、酵素誘導を示唆する薬物相互作用の存在は不明である。

以上より、本薬の CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用が実臨床で問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。CYP2E1 及び CYP3A4/5 については、実施された *in vitro* 試験において検討された最低濃度ですでに高濃度での検討と同程度の酵素誘導が認められたことから、本薬が CYP2E1 又は CYP3A4/5 を誘導する可能性を完全には否定できないものの、本薬投与後に本薬の血漿中濃度は速やかに低下し、酵素誘導作用を引き起こす濃度で長期間維持されるとは考えにくいこと、実施された *in vitro* 試験で認められた陽性対照に対する本薬の酵素誘導能の程度を踏まえると、本薬の酵素誘導作用が実臨床において問題になる可能性は低いと判断した。

(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、国内で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、及び長期投与試験各1試験の計4試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅰ相試験(6500-■01 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～■月)

本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性、並びに薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 54 例(1～6 ステップ:各 9 例)を対象に本剤 1～6 mg 又はプラセボ(各用量で本剤 6

例、プラセボ 3 例) を、ドンペリドン併用下 (本剤の催吐作用による悪心・嘔吐等の予防のため) で単回皮下投与する無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。なお、本治験ではステップ 3 (本剤 3 mg) までのデータを基に安全性及び薬物動態を確認した結果、ステップ 4 以降では血漿中本薬濃度上昇による有害事象の重篤化が予想されたため、プロトコルの規定に基づきステップ 3 で終了された。

本剤は専用のペン型注入器により腹壁に皮下投与され、ドンペリドンは 1 回 10 mg 錠 1 錠、1 日 3 回、本剤投与日の 2 日前から毎食前 (本剤投与日の朝は、本剤投与 30 分前) に経口投与された。本治験における無作為化後の中止例は、治験薬投与前に被験者の申し出により中止された、ステップ 1 の 1 例 (本剤投与例) であった。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与時 44.4% (4/9 例)、1 mg 投与時 0% (0/5 例)、2 mg 投与時 83.3% (5/6 例)、3 mg 投与時 100% (6/6 例) であり、いずれかの投与時に 20%以上認められた有害事象は、悪心 [プラセボ投与時 0% (0/9 例)、1 mg 投与時 0% (0/5 例)、2 mg 投与時 66.7% (4/6 例)、3 mg 投与時 83.3% (5/6 例)、以下同順]、蒼白 [0% (0/9 例)、0% (0/5 例)、66.7% (4/6 例)、33.3% (2/6 例)]、嘔吐 [0% (0/9 例)、0% (0/5 例)、33.3% (2/6 例)、50.0% (3/6 例)]、あくび [0% (0/9 例)、0% (0/5 例)、0% (0/6 例)、50.0% (3/6 例)]、傾眠 [0% (0/9 例)、0% (0/5 例)、50.0% (3/6 例)、0% (0/6 例)]、血中ビリルビン増加 [22.2% (2/9 例)、0% (0/5 例)、0% (0/6 例)、0% (0/6 例)] であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった (薬物動態に関する試験成績については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

(2) 海外第 I 相試験

1) 肝機能障害被験者及び健康成人を対象とした単回投与試験 (APOM-0053 試験、添付資料 5.3.3.3-1、実施期間 20 年 月 月 (参考資料))

本剤を単回投与したときの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討する目的で、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコア 7~9) を有する外国人被験者 8 例*及び外国人健康成人 8 例を対象に本剤 3 mg を、trimethobenzamide 併用下で単回皮下投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

本剤は腹壁に皮下投与され、trimethobenzamide は 250 mg が 1 日 3 回、本剤投与日の 3 日前から経口投与され、本剤投与の 1 時間前及び 6 時間後にも経口投与された。

有害事象は、肝機能障害被験者では認められず、健康成人では嘔気、低血圧 NOS が各 2 例、徐脈 NOS、浮動性めまい、傾眠が各 1 例認められた。このうち健康成人で認められた徐脈 NOS 及び低血圧 NOS は重症度が重度であり、発現後、輸液処置が行われ、回復した。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった (薬物動態に関する試験成績については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

2) 腎機能障害被験者及び健康成人を対象とした単回投与試験 (APOM-0058 試験、添付資料 5.3.3.3-2、実施期間 20 年 月 月 (参考資料))

* 組み入れられた被験者のうち、1 例は Child-Pugh スコアが 10 であったため、肝機能障害は高度と判断された。

本剤を単回投与したときの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する目的で、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30～50 mL/min）を有する外国人被験者 8 例及び外国人健康成人 8 例を対象に本剤 3 mg を、trimethobenzamide 併用下で単回皮下投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。なお、腎機能障害被験者 7 例及び健康成人 4 例に本剤が投与された時点で、健康成人 1 例に血管迷走神経性発作が発現したため、残りの被験者への投与量は 2 mg とされた。

本剤及び trimethobenzamide の投与方法は、上記 1) APOM-0053 試験と同様であった。

有害事象は、腎機能障害被験者で 7 例、健康成人で 3 例に認められ、いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、嘔気（腎機能障害被験者 5 例、健康成人 2 例、以下同順）、嘔吐 NOS（3 例、1 例）、多汗（2 例、0 例）であった。このうち健康成人に認められた血管迷走神経発作は、重症度が重度であり、失神したが、輸液処置が行われ、回復した。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった（薬物動態に関する試験成績については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

(3) 国内第Ⅱ相試験（6500-02 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

ドンペリドン併用下での本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された（目標被験者数：本剤群 10 例、プラセボ群 5 例、計 15 例）。

治験薬はレボドパ製剤投与後に発現したオフ状態に対して投与することとされ、漸増期（投与日数として最大 6 日間）において、本剤の用量は 1 mg/回（プラセボの場合は本薬 1 mg 投与用量に相当する 0.1 mL/回）から開始され、以降 120 分以上の間隔で 1 mg/回ずつ最大 6 mg/回まで増量され、被験者毎に維持用量が決定された。維持用量は、治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」）により忍容性に問題がないと判断され、かつ有効性基準（治験薬投与 20 分後の奏効比*が 90%以上）を満たす最小用量とされ、有効性基準を満たさない場合は、治験責任医師等が忍容性に問題がないと判断した最大用量とされた。なお、併用のドパミン受容体作動薬がある場合は、各漸増日の治験薬初回投与前のレボドパ製剤投与以降、治験薬最終投与 120 分後の観察終了時まで、投与は行わないこととされた。有効性基準を満たすか、治験責任医師等による総合評価で「治験薬の効果は十分に満足できるものであった」と判断された被験者は、維持用量決定日の翌日以降に反復期（1 日間）に移行し、維持用量が 120 分の間隔で 3 回反復皮下投与された。いずれの投与期においても、治験責任医師等が治験薬を専用のペン型注入器により被験者の腹壁に皮下投与した。なお、本試験では、想定される推奨用量範囲内で、可能な限り幅広い用量における安全性及び薬物動態を検討するため、有効性基準により 6 mg 未満が維持用量として決定し、かつ忍容性に問題がない場合は、さらに 1 mg 増量して漸増期を終了し、反復期へ移行することとされた。反復期において、治験責任医師等により忍容性に問題があると判断さ

* $\frac{\{\text{治験薬投与前から投与後の UPDRS partIII スコア変化率 (スコア変化率 A)}\}}{\{\text{観察期におけるレボドパ投与前のオフ状態から投与後のオン状態 UPDRS partIII スコア変化率 (スコア変化率 B)}\}} \times 100$

れた場合、若しくは1回目投与又は2回目投与の120分後の時点でオフ状態が確認されない場合は、それ以降の反復投与を行わず、治験を中止することとされた。なお、反復期において、レボドパ製剤及びドパミン受容体作動薬（併用されている場合）は、治験薬1回目投与前のレボドパ製剤投与以降、治験薬最終投与120分後の観察終了時まで、投与は行わないこととされた。

ドンペリドン錠は、治験薬投与開始（漸増期）の2日前から反復期まで、30 mg/日（1回10 mg、1日3回）が毎食前に経口投与された。

主な選択基準は、次の条件を満たす既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とする20歳以上のパーキンソン病患者とされた。①事前検査日の30日以上前より1日3回以上、一定用量でレボドパ製剤及びそれ以外のパーキンソン病治療薬（1剤以上）を服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる、②事前検査日及び治験薬投与開始前日に改訂版 Hoehn & Yahr の重症度分類で、オフ状態でステージ4~5かつオン状態でステージ2~3を満たす、③観察期のレボドパ反応性確認時に Unified Parkinson's disease rating scale（以下、「UPDRS」）partⅢスコアの30%以上の改善が認められる、④治験薬投与開始前々日及び前日に、1日最低1回以上のウェアリングオフ現象及び1日平均2時間以上のオフ時間が認められる。

併用中のレボドパ製剤、ドパミンアゴニスト製剤及びその他のパーキンソン病治療薬について、被験者の安全性上緊急的な処置のために投与が必要な場合を除き、治験期間中の用法・用量の変更及び新規併用は禁止された。なお、これらの薬剤に起因する有害事象が発現した場合には、併用薬の1回量の減量が可能とされたが、増量及び用法の変更は不可とされた。

無作為化された16例（本剤群10例、プラセボ群6例、以下同順）全例に治験薬が投与され、そのうち、漸増期で本剤群の1例がオフ時の不安感が強く、オフ状態に耐えられないとの医師判断により治験を中止し、さらに本剤群1例及びプラセボ群4例が漸増期で治験を終了したため、10例（8例、2例）が反復期に移行した。反復期に移行した全症例が反復期を完了した。治験薬が投与された16例が安全性解析対象集団とされ、また当該16例において漸増期のいずれかの用量で治験薬投与20分後の奏効比が得られたため、16例全例が有効性の主要な解析対象集団とされた。

本剤の各維持用量の症例数は、本剤群で2 mg 3例、3 mg 4例、5 mg 1例、6 mg 2例、プラセボ群で0.2 mL 1例、0.6 mL 5例であった。

有効性について、主要評価項目である漸増期の治験薬の維持用量投与20分後の奏効比は、表5のとおりであった。また、漸増期の治験薬の維持用量投与前後におけるUPDRS partⅢスコアの変化（投与前（オフ状態発現時）→維持用量投与20分後）は、本剤群 $47.9 \pm 15.1 \rightarrow 23.1 \pm 14.7$ （平均値±標準偏差、以下同様）及びプラセボ群 $43.0 \pm 13.7 \rightarrow 40.2 \pm 18.7$ であった。

反復期に移行した本剤群の症例（8例）では、投与1、2及び3回目のいずれの投与でも投与後20分後の奏効比は同程度であった。

表 5：維持用量投与 20 分後の奏効比

	本剤群 (N=10)	プラセボ群 (N=6)
平均値±標準偏差 (%)	88.21±51.45	22.08±50.35
中央値 (最小値～最大値) (%)	95.96 (-17.42～150.38)	5.79 (-8.96～123.20)
平均値の群間差 ^a [95%信頼区間]	66.13 [9.58, 122.68]	—
群間比較結果 (p 値) ^b	0.025	—

a：本剤群－プラセボ群、b：2 標本 t 検定

安全性について、有害事象発現割合は、本剤群 70.0% (7/10 例)、プラセボ群 83.3% (5/6 例) であった。いずれかの群で発現割合が 20%以上であった有害事象を表 6 に示す。

表 6：いずれかの群で発現割合が 20%以上であった有害事象

	本剤群 (N=10)	プラセボ群 (N=6)
総発現割合	70.0 (7)	83.3 (5)
適用部位皮膚剥脱	40.0 (4)	0 (0)
傾眠	40.0 (4)	0 (0)
便秘	20.0 (2)	16.7 (1)
発熱	20.0 (2)	0 (0)
あくび	20.0 (2)	0 (0)
適用部位紅斑	0 (0)	50.0 (3)

% (例数)

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった (薬物動態に関する試験成績については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

(4) 国内第Ⅲ相試験 (6500-004 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月 月)

本剤の有効性を検証する目的で、レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象とした臨床試験が国内 16 施設で実施された (目標被験者数：20 例以上)。

本治験は、非盲検非対照の観察期 (最大 35 日間)、維持用量決定期・練習期 (最大 21 日間) 及び在宅投与期 (12 週間) 並びに無作為化二重盲検クロスオーバー比較法の評価期で構成され、維持用量決定期以降において、オフ状態に対して本剤又はプラセボが専用電動インジェクターにより、腹壁、大腿部又は上腕部のいずれかに皮下投与された。本剤の投与間隔は 120 分以上、1 日の最大投与回数は 5 回とされた。

維持用量決定期において、本剤の用量は 1 mg/回から開始され、治験責任医師又は分担医師 (以下、「治験責任医師等」) による安全性及び有効性の判断に基づき投与量が調整 (増量幅：1 mg/回、減量幅：制限無し、最大投与量：6 mg/回) され、被験者毎に維持用量 (「効果十分」かつ「忍容性問題なし」と判定された用量) が決定された。なお、初回投与のみ治験責任医師等が行

い、以降の投与は被験者による自己注射も可能とした。

練習期では、維持用量決定期において設定された維持用量が必要に応じて自己注射され、用量変更は不可とされた。以下の自己注射適格性確認項目を全て満たしていることが確認された被験者は、在宅投与期に移行することとされた。

- ・練習期において、維持用量を自己注射したときに「効果十分」かつ「忍容性問題なし」と治験責任医師等により判定されている。
- ・被験者及び家族が本剤の自己注射を希望している。
- ・被験者及び家族が本剤の治療目的及び治療意義を十分に理解している。
- ・被験者及び家族が自己注射ガイドブックの内容を十分理解している。
- ・被験者又は家族が本剤を正しく安全に自己注射することができる。
- ・被験者又は家族（介護者を含む）が注射日誌の正しい記録及び治験責任医師等への提示を遵守できる。

在宅投与期において、本剤の維持用量が必要に応じて自己注射された。治験責任医師等は、被験者の来院毎（2、4及び8週）に安全性及び有効性を評価し、本剤1～6 mg/回の範囲で用量を変更することが可能とされた（増量：1 mg ずつ、減量：制限無し）が、在宅投与期10週以降の変更は不可とされた。

評価期は、在宅投与期12週目を開始時点として、治験薬の投与が必要と判断されたオフ状態に対し1回目の治験薬（在宅投与期10週時点の本剤の維持用量又はプラセボ）が投与された後、その翌日以降に発現し、治験薬の投与が必要と判断されたオフ状態に対し2回目の治験薬（プラセボ又は在宅投与期10週時点の本剤の維持用量）がクロスオーバー法により投与された。

なお、本治験では嘔吐の予防のためのドンペリドン前処置は必須とされず、本剤投与開始28日前から治験終了まで、制吐剤の予防的投与は禁止され、また、制吐剤を治験開始前から使用されている場合は、制吐剤の用法・用量の変更が禁止された。

主な選択基準は、次の条件を満たす既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とする20歳以上のパーキンソン病患者とされた。①事前検査日の28日以上前より1日3回以上、一定用量でレボドパ製剤及びそれ以外のパーキンソン病治療薬（1剤以上）を服用しており、オフ状態がみられる、②事前検査日に改訂版Hoehn & Yahrの重症度分類で、オフ状態でステージ4～5かつオン状態でステージ0～3を満たす、③観察期のレボドパ反応性確認時にUPDRS partIIIスコアの30%以上の改善が認められる、④1日1回以上のオフ状態が認められる、⑤患者本人及び家族が、本剤の自己注射を希望している。

併用中のパーキンソン病治療薬について、本剤投与開始28日前から練習期終了まで、及び評価期において用法・用量の変更及び新規併用は禁止された。

本治験に本登録された31例の全ての被験者に治験薬が投与され、維持用量決定期において有害事象発現のため中止した1例を除いた30例で維持用量が決定され、練習期に移行した。練習期に移行した30例全例が在宅投与期に移行したが、在宅投与期8週までに2例が被験者の申し出により治験を中止したため、在宅投与期8週に28例がA群（評価期における治験薬投与1回目に本剤、2回目にプラセボを投与）又はB群（評価期における治験薬1回目にプラセボ、2回目に本剤を投与）に無作為化され、評価期に移行した。評価期に移行した28例（A群15例、B群13例）全例が治験を完了した。治験薬が投与された31例が安全性解析対象集団とされ、評価

期において治験薬が投与され UPDRS partIII スコア変化量のデータが 1 回以上得られた 28 例が評価期における主要な有効性解析対象集団とされた。また、維持用量決定期及び在宅投与期それぞれにおいて治験薬が投与され何らかの有効性データが得られた 31 例及び 30 例が各期の有効性解析対象集団とされた。なお、本登録された 31 例中、5 例は治験参加前から制吐剤を使用していた。

維持用量決定期に決定された本剤の各維持用量 1、2、3、4 及び 5 mg の症例数は、それぞれ 7、9、4、8 及び 2 例であり、6 mg は認められなかった。在宅投与期においては、4 例で維持用量が変更され、内訳は増量 3 例（1→2 mg、2→3 mg、3→4 mg 各 1 例）、減量 1 例（5→3 mg）であり、減量された 1 例は評価期移行前に治験を中止した。また、試験全体の 1 日あたりの平均投与回数は 1.46±0.96 回/日（平均値±標準偏差、以下同様）、1 日あたりの最大投与回数は 3.1±1.5 回/日であった。

有効性について、主要評価項目である評価期の治験薬投与前（オフ状態発現時）から投与 20～40 分後における UPDRS partIII スコア変化量は、表 7 のとおりであった。

表 7：評価期の治験薬投与前後の UPDRS partIII スコア

	本剤投与時 (N=28)	プラセボ投与時 (N=28)
投与前（オフ状態発現時） （平均値±標準偏差）	41.0±17.4	42.5±16.8
投与 20～40 分後 （平均値±標準偏差）	16.9±15.2	39.9±18.6
変化量 （最小二乗平均値 [95%信頼区間]） ^a	-24.5 [-28.5, -20.4]	-2.3 [-6.4, 1.7]
変化量の薬剤間差 ^b （最小二乗平均値 [95%信頼区間]） ^a	-22.1 [-27.8, -16.4]	—
変化量の薬剤間比較結果（p 値） ^a	p < 0.001	—

a：薬剤、群、時期（1 又は 2 回目）、治験薬投与前スコアを固定効果、被験者を変量効果とした共分散分析

b：本剤投与時－プラセボ投与時

在宅投与期の有効性について、投与前（観察期）及び最終評価時の UPDRS part II スコア（平均値±標準偏差、以下同様）は、オフ状態で 22.7±9.4 及び 22.1±10.0、オン状態で 6.6±7.0 及び 5.3±5.4 であった。

維持用量決定期の有効性について、維持用量決定時の本剤投与前後の UPDRS partIII スコア変化量（平均値±標準偏差）は、-28.2±13.5 であった。

安全性について、維持用量決定期の治験薬投与開始から治験終時（中止時）までの有害事象発現割合は、87.1%（27/31 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 8 に示す。

表 8：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=31)
総発現割合	87.1 (27)
好酸球数増加	25.8 (8)
悪心	22.6 (7)
傾眠	19.4 (6)
ジスキネジー	16.1 (5)
あくび	16.1 (5)
血圧低下	9.7 (3)
注射部位反応	6.5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.5 (2)
体位性めまい	6.5 (2)
頭痛	6.5 (2)
鎮静	6.5 (2)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の減量、休薬又は中止が必要となった非重篤の有害事象が「他の重要な有害事象」とされ、7例（血圧低下、体位性めまい及び傾眠各2例、悪心、ジスキネジー、頭痛及びあくび各1例）に認められた。また、制吐剤の処置が必要とされた有害事象が2例（悪心：在宅投与前1mg投与時、悪心及び嘔吐：在宅投与以降2mg投与時）に認められたが、制吐剤（ドンペリドン錠）投与後速やかに消失した。

治験期間中、治験用医療機器に関する不具合が2件（充電台の充電ランプが点灯しない、先端キャップを装着したにもかかわらず、キャップ確認の警告が投与され投与できない）報告されたが、不具合による有害事象は認められなかった。

(5) 国内長期投与試験（6500-003 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月データカットオフ）

本剤を自己注射で長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検試験が国内 27 施設で実施された（目標被験者数：50 例以上）。

本治験は、在宅投与期が 52 週間（被験者が希望する場合は本剤の製造販売承認まで継続可能）であること及び評価期が設定されていないことを除いて、主な選択基準、本剤の用法・用量、各投与期の移行手順等は国内第Ⅲ相試験と同様であった。在宅投与期中は、来院毎の安全性及び有効性評価により、国内第Ⅲ相試験と同様 1～6 mg/回の範囲で維持用量の変更が可能とされ、また、規定の来院時以外でも、被験者が有効性又は安全性の観点で投与量の変更を希望する場合も随時来院して変更することが可能とされた。

本治験に本登録された 58 例の全ての被験者に治験薬が投与され、被験者の申し出により中止した 3 例を除いた 55 例で維持用量が決定され、練習期に移行した。練習期において、1 例が有害事象発現のため中止し、54 例が在宅投与期に移行した。在宅投与期に移行した 54 例のうち、14 例が中止し、主な中止理由は、有害事象（8 例）及び被験者の申し出（5 例）であった。治験薬が投与された 58 例全例が安全性解析対象集団とされた。また、維持用量決定期～練習期及び在宅投与期それぞれにおいて治験薬が投与され何らかの有効性データが得られた 58 例及び 54

例が各期の有効性解析対象集団とされた。なお、本登録された 58 例中、19 例は治験参加前から制吐剤を使用していた。

維持用量決定期に決定された本剤の各維持用量 1、2、3、4、5 及び 6 mg の症例数は、それぞれ 11、14、15、8、5 及び 2 例であった。在宅投与期においては、12 例で維持用量が変更され、内訳は増量 10 例（1→2 mg 2 例、2→3 mg 3 例、2→3→4 mg 1 例、3→4 mg 2 例、3→4→5 mg 1 例、4→5 mg 1 例）、減量 1 例（3→2 mg）、増減量 1 例（3→4→3 mg）であった。また、試験全体の 1 日あたりの平均投与回数は 1.70±1.15 回/日（平均値±標準偏差、以下同様）、1 日あたりの最大投与回数は 3.6±1.3 回/日であった。

有効性について、維持用量決定時及び在宅投与期の各評価時点での本剤投与前後の UPDRS part III スコア、並びに本剤投与からオン状態発現までの時間及びオン状態持続時間は、表 9 及び 10 のとおりであった。

表 9：維持用量決定時及び在宅投与期における本剤投与前後の UPDRS part III スコア

評価時点		被験者数	平均値	標準偏差
観察期 ^a	オフ	54	43.6	18.6
	オン	54	15.2	9.1
維持用量決定時	投与前	54	43.4	18.9
	投与後	54	15.9	11.6
12 週	投与前	48	41.5	18.7
	投与後	47	13.4	10.6
28 週	投与前	44	40.6	18.2
	投与後	44	13.6	9.3
52 週	投与前	40	43.2	20.1
	投与後	40	13.4	9.8
最終評価時	投与前	54	43.7	19.8
	投与後	54	14.7	10.0

a：観察期はレボドパ製剤投与

表 10：本剤投与からオン状態発現までの時間及びオン状態持続時間

項目	評価時点	被験者数	平均値	標準偏差
オン状態発現までの時間（分）	維持用量決定時	54	17.0	8.8
	12 週	47	14.4	9.0
	28 週	44	14.5	7.8
	52 週	40	13.5	7.2
オン状態持続時間（分）	維持用量決定時	54	75.5	41.5
	12 週	47	59.5	20.8
	28 週	44	61.1	37.5
	52 週	40	65.5	51.6

安全性について、有害事象の発現割合は、98.3%（57/58 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 11 に示す。

表 11：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=58)
総発現割合	98.3 (57)
好酸球数増加	25.9 (15)
鼻咽頭炎	20.7 (12)
傾眠	20.7 (12)
悪心	17.2 (10)
あくび	15.5 (9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13.8 (8)
不眠症	13.8 (8)
注射部位反応	12.1 (7)
挫傷	10.3 (6)
血圧低下	10.3 (6)
注射部位硬結	8.6 (5)
ジスキネジー	8.6 (5)
起立性低血圧	8.6 (5)
注射部位血腫	6.9 (4)
尿中血陽性	6.9 (4)
体重減少	6.9 (4)
幻視	6.9 (4)
異常感	5.2 (3)
注射部位そう痒感	5.2 (3)
尿中蛋白陽性	5.2 (3)
脱水	5.2 (3)

% (例数)

死亡に至った有害事象として、死亡、肺炎・急性呼吸窮迫症候群及び急性心筋梗塞（各 1 例）が認められ、「死亡」の 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は 13.8% (8/58 例) であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例、脊椎すべり症・麻痺性イレウス、変形性脊椎症・ブドウ球菌性創感染、脊髄圧迫・誤嚥性肺炎、胃腸炎、骨盤骨折・恥骨骨折、及び狭心症が各 1 例認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例と、麻痺性イレウス及び狭心症は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。「他の重要な有害事象」の発現割合は 22.4% (13/58 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は悪心 [8.6% (5/58 例)]、傾眠 [6.9% (4/58 例)]、血圧低下 [3.4% (2/58 例)] であった。また、制吐剤の処置が必要とされた有害事象が 3 例（悪心：発現時用量 3 mg 1 例、4 mg 1 例、腹部不快感：発現時用量 4 mg 1 例）認められ、腹部不快感は制吐剤処置後も約 1 ヶ月持続した。

治験期間中、治験用医療機器に関する不具合が 3 件（空気抜き時の表示エラー及び空気抜きができない、注入時間がいつもより短く、投与液の減り具合が少ない、注射針確認が表示され、空気抜きができない）報告されたが、治験用医療機器の製造元による調査の結果、いずれも異常が再現できず、機器の異常ではないと判断された。また、上記 3 件の不具合による有害事象は認められなかった。

(6) 国内継続長期投与試験（6500-005 試験、添付資料 5.3.5.2-3、実施期間 20 年 月～20 年 月データカットオフ（参考資料））

本剤を自己注射により長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、国内第Ⅲ相試験（6500-004 試験）を完了した患者を対象とした非盲検試験が、国内 16 施設で実施された。用法・用量は 004 試験と同様とされ、52 週間（004 試験の在宅投与期を含む）の在宅投与期に本剤（1～6 mg）が皮下投与された（被験者が希望する場合は本剤の製造販売承認まで継続可能）。

004 試験を完了した被験者のうち、27 例が本治験に登録され、治験薬が投与された。このうち 1 例が有害事象発現により、1 例が被験者の申し出のため中止し、25 例が 52 週間の投与を完了した。治験薬投与を受けた 27 例全例において何らかの安全性及び有効性データが得られたため、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

試験開始時の本剤の各維持用量 1、2、3、4 及び 5 mg の症例数は、それぞれ 6、8、3、9 及び 1 例であり、6 mg は認められなかった。在宅投与期においては、3 例で維持用量が変更され、内訳はいずれも増量 3 例（1→2 mg、2→3 mg、4→5 mg 各 1 例）であり、減量は認められなかった。また、試験全体の 1 日あたりの平均投与回数は 1.53±1.12 回/日（平均値±標準偏差、以下同様）、1 日あたりの最大投与回数は 3.5±1.3 回/日であった。

有効性について、観察期（004 試験の投与前）及び在宅投与期の各評価時点での本剤投与前後の UPDRS partⅢスコア、並びに本剤投与からオン状態発現までの時間及びオン状態持続時間は、表 12 及び 13 のとおりであった。

表 12：観察期及び在宅投与期における本剤投与前後の UPDRS partⅢスコア

評価時点		被験者数	平均値	標準偏差
観察期 ^a (004 試験の投与前)	オフ	27	43.0	18.0
	オン	27	18.3	11.6
28 週	投与前	26	45.2	17.7
	投与後	26	17.5	13.1
52 週	投与前	25	45.6	18.2
	投与後	25	17.2	15.3
最終評価時	投与前	26	45.2	18.0
	投与後	26	17.0	15.0

a：観察期はレボドパ製剤投与

表 13：本剤投与からオン状態発現までの時間及びオン状態持続時間

項目	評価時点	被験者数	平均値	標準偏差
オン状態発現までの時間（分）	28 週	26	12.2	6.4
	52 週	25	10.1	4.4
オン状態持続時間（分）	28 週	26	61.1	27.4
	52 週	25	70.4	50.6

安全性について、有害事象の発現割合は、77.8%（21/27 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 14 に示す。

表 14：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=27)
総発現割合	77.8 (21)
注射部位反応	18.5 (5)
悪心	14.8 (4)
鼻咽頭炎	11.1 (3)
幻視	11.1 (3)
不眠症	11.1 (3)
末梢性浮腫	7.4 (2)
転倒	7.4 (2)
好酸球数増加	7.4 (2)
傾眠	7.4 (2)
鼻漏	7.4 (2)
あくび	7.4 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（脳梗塞）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。「他の重要な有害事象」として蕁麻疹が 1 例認められた。また、制吐剤の処置が必要とされた有害事象が 1 例（悪心：発現時用量 2 mg）認められ、約 2 ヶ月後に回復した。

治験期間中、治験用医療機器に関する不具合が 1 件（シリンジカバーの装着・着脱時に強い力が必要である）報告された。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤のパーキンソン病患者の治療における臨床的位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、パーキンソン病の運動合併症に対して即効性かつ短時間作用型の特徴を有する皮下注射製剤である。パーキンソン病初期の段階では、「パーキンソン病治療ガイドライン（2011 年版）」（日本神経学会）に示されるように、レボドパ製剤やドパミン受容体作動薬等による内科的治療法でパーキンソン病の症状が十分コントロールされる状況にあるため、短時間作用型であり侵襲性を伴う本剤が、この段階で効果持続時間の長い経口製剤より切り替えて使用されるメリットはなく、早期パーキンソン病患者が投与対象になることはないと考えている。本剤は、進行期パーキンソン病における運動合併症の対策として、レボドパ製剤及びドパミン受容体作動薬に加えセレギリン等の多剤併用療法によってもコントロールが十分にできない段階、すなわち内科的治療法の最後の段階で投与を検討される位置付けになるものと考えている。また、オフ状態では運動合併症により自立的活動が困難となり日常生活に大きな支障を来すが、オン状態では自立的活動が可能であり日常生活に大きな支障はない患者、すなわち Hoehn & Yahr 重症度分類で見ると、オフ状態では一部又は全介助が必要となるステージ 4～5、かつオン状態では自立的活動が可能なステージ 3 以下である症状の日内変動が著しい患者が本剤の主な投与対象になるものと考えている。さらに、オフ状態でステージ 3 の一部の患者においても、オフ状態の頻度が高い、又は振戦が一時的に強く出現する等により日常生活に大きな支障が生じる状況にある場合には、本剤の投与対象となりうるものと推察している。一方、

オフ状態でステージ3以下の患者の多くは、オフ状態で運動障害はあるものの日常生活は自立可能な状態にあり、さらにオン状態ではステージ2.5以下であることから、オン状態、オフ状態を通じて、日常生活の質がある程度確保された状態にあり、侵襲性を伴う本剤の皮下注射によって症状を一時的に改善する必要性は乏しく、効果持続時間が長く投与が簡便な経口製剤により症状をコントロールされるものと考えている。

なお、国内臨床試験（■02試験、003試験、004試験）では、本剤の有効性を評価しやすくするため、レボドパ製剤への反応性に基づく選択基準（レボドパ製剤投与前後のUPDRS partⅢスコアの変化率が30%以上）を設定した。しかしながら、日常生活の障害の種類・程度は患者個々で異なっており、臨床現場においては、それぞれの状態を考慮した上で、本剤を低用量から漸増し、本剤に対する反応性を確認していくことが重要であると考えられることから、レボドパ製剤投与前後のUPDRS partⅢスコアの変化率で示される反応性は、本剤の投与対象を選択する上で必要な条件にはならないものと考えている。また、国内臨床試験（■02試験、003試験、004試験）ではオフ症状の発現頻度が1日1回以上である患者を対象としたが、必ずしも1日1回以上オフ状態を示さない患者においても、出現するオフ状態が日常生活に大きな支障を来たす場合には、本剤の投与によるベネフィットを享受することは可能であり、本剤の投与対象となるものと想定される。

以上より、本剤は、オン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるものの、運動合併症出現時には自立的活動が著しく制限されるオフ状態を有する患者を投与対象とし、既存の治療薬による多剤併用療法によっても、残存するオフ症状が十分にコントロールできない場合に本剤が適用されるものと想定している。

機構は、以下のように考える。本剤の抗パーキンソン病作用は速やかに発現する一方、その持続は短時間であること、本剤の投与には侵襲性を伴い、また、嘔吐等の副作用リスクも懸念されること（「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤をパーキンソン病における内科的治療法の最後の段階で投与を検討される薬剤と位置付け、自立的活動が著しく制限されるオフ状態を有する患者や既存の治療薬による多剤併用療法によっても、残存するオフ症状が十分にコントロールできない患者に本剤を適用することは妥当と考える。一方で、オフ状態で運動障害はあるものの日常生活は自立可能な状態にある患者、既存の内服薬を用いた治療が十分に行われていない患者、及び本剤の有用性が期待できない患者（オン状態でも自立的活動が困難な患者等）に本剤を投与すべきではない。本剤の効能・効果においては、以上のような臨床的位置付け及び本剤の投与対象を明確にする必要があると考える。本剤の効能・効果及び適切な患者選択のために必要な注意喚起については、下記の「(4) 効能・効果について」の項でさらに検討し、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 有効性について

1) 国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の治験デザインについて

申請者は、国内第Ⅱ相試験（■02試験）及び国内第Ⅲ相試験（004試験）の治験デザインについて以下のように説明した。本剤は短時間作用型のパーキンソン病治療薬であり、本剤と同様の位置付けで使用される薬剤が国内の臨床現場にはないことから、■02試験及び004試験では、レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象とし、プラ

セボを対照薬とした上で本剤の有効性及び安全性を検討することとした。本剤の維持用量は、漸増期にて被験者毎に忍容性に問題なく有効性が十分と判断される用量を設定することとした（「(5) 用法・用量について」の項参照）。治験薬の投与方法については、米国の承認用法・用量における投与間隔が 120 分以上と規定されていることを参考に、■02 試験の漸増期では 120 分以上の間隔で治験薬を漸増することとし、反復期では 120 分間隔で治験薬を 3 回反復投与することとした。■02 試験の結果、本剤の有効性については単回投与で評価可能と判断し、また、米国の承認用法・用量として、1 回のオフ状態に対して本剤を 1 回のみ投与することが推奨されていることから、004 試験の評価期においては、本剤又はプラセボをクロスオーバーデザインにてそれぞれ単回投与することとした。

■02 試験及び 004 試験の有効性評価については、本剤の海外臨床試験でも主要評価項目として設定され、他のパーキンソン病治療薬の客観的な評価指標としても国内外で採用されている UPDRS partIII スコアを採用し、運動機能を評価することとした。また、国内第 I 相試験（■01 試験）で本薬の t_{max} は 15～20 分であったこと、海外で実施された試験（APO202 試験）で投与から効果発現までの時間が平均 19 分であったことから、投与 20 分後には本剤の効果が期待できると考えられた。以上より、■02 試験では治験薬投与前から治験薬投与 20 分後まで、004 試験では治験薬投与前から治験薬投与 20～40 分後までの UPDRS partIII スコアの変化を、それぞれ主要評価項目として設定した。本剤は、レボドパ製剤の薬効消失時のレスキュー治療薬として、レボドパ製剤とほぼ同等の効果を示すことが期待されたため、■02 試験では、レボドパ製剤に対する本剤の相対的な効果であり本治験での維持用量の判定基準でもある奏効比を、主要な評価変数とした。一方、004 試験では、レボドパ製剤に対する相対的な効果の大きさよりも、本剤の効果を示すスコア変化量の方が臨床の実態に即した指標であると考え、治験薬投与前後の UPDRS partIII の変化量を主要な評価変数とした。

機構は、以下のように考える。本剤と同様の位置付けで使用される薬剤は本邦の臨床現場にないことから、■02 試験及び 004 試験においてプラセボを対照として本剤の有効性を評価したことは妥当と考える。また、本剤がレボドパ製剤の薬効消失時のレスキュー治療薬として、1 回のオフ状態に対して 1 回のみ投与する薬剤であることを踏まえると、004 試験において、単回投与で有効性を評価したことは妥当であり、本薬の効果持続時間及び $t_{1/2}$ が短いことから、十分な服薬間隔を置いた上で、クロスオーバー法にて本剤の有効性を評価することは可能であるとする。さらに、本剤の薬効発現時期及び本剤に期待される有効性を踏まえ、主要評価項目として治験薬投与前から治験薬投与 20 分後又は 20～40 分後の UPDRS partIII スコアの変化を設定したことは妥当である。

2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。■02 試験の主要評価項目とした治験薬の維持用量投与前から投与 20 分後までの UPDRS partIII スコア変化について、治験薬投与 20 分後の奏効比の平均値は本剤群 88.21%、プラセボ群 22.08%であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に高かった。また、当該試験における、治験薬の維持用量投与前から投与 20 分後までの UPDRS partIII スコア変化量の最小二乗平均値（投与群を要因、治験薬投与前のスコアを共変量とした共分散分析より算出）は、本剤群-24.0、プラセボ群-4.1 であった。004 試験

の主要評価項目とした治験薬の維持用量投与前から投与 20～40 分後までの UPDRS partⅢスコアの変化量の最小二乗平均値（薬剤、群、時期、治験薬投与前のスコアを固定効果、被験者を変量効果とした共分散分析より算出）は、本剤投与前時-24.5、プラセボ投与前時-2.3 であり、本剤投与前時でプラセボ時に比し有意な改善が認められた。また、治験薬維持用量投与 20～40 分後の UPDRS partⅢスコアの奏効比の平均値は本剤投与前時 110.64%、プラセボ投与前時 9.14%であった。■02 試験及び 004 試験の結果、UPDRS partⅢスコアの変化において十分な運動機能への反応性が確認され、またオン状態の発現時間及び持続時間の観察では即効性且つ短時間作用型であることが確認された。004 試験の成績は、本剤の維持用量を在宅下で 12 週間投与前しても、レスキュー治療薬である本剤の有効性が維持されることを示しており、進行性疾患の対処療法として使用される本剤において、臨床的意義のある有効性が示されたと判断した。

本剤長期投与前時の有効性については、本剤を長期間反復投与前した国内臨床試験（003 試験、004 試験、005 試験）で本剤を在宅にて自己注射した被験者 84 例を対象に検討した。維持用量決定時、在宅投与前 12 週時、28 週時及び 52 週時における、本剤投与前から本剤投与前後 20～40 分の UPDRS partⅢスコアの変化（平均値）は、それぞれ 43.6→15.9（84 例）、41.4→14.7（75 例）、42.3→15.0（70 例）及び 44.1→14.8（65 例）であり、いずれの評価時点においても、ほぼ同様な UPDRS partⅢスコアの改善が認められた。以上より、既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とするパーキンソン病患者に本剤を長期間皮下投与前した後の、本剤の有効性が確認されたと判断した。

機構は、以下のように考える。■02 試験及び 004 試験のそれぞれの主要な評価において、投与前後 20～40 分後の時点で本剤のプラセボに対する優越性が認められ、その改善の程度はレボドパ投与前時と同程度であったことを踏まえると、これらの臨床試験において、既存の治療薬でコントロールできない運動合併症を併発しているパーキンソン病患者に対するレスキュー薬としての、臨床的意義のある本剤の有効性が認められたものと考え。また、003 試験の UPDRS partⅢのスコア変化を指標とした有効性評価において、本剤長期投与前時の有効性の減弱は認められていないことから、本剤を長期使用しても有効性が期待できるものと判断する。

(3) 安全性について

1) 悪心・嘔吐について

機構は、国内臨床試験（■02 試験、003 試験、004 試験、005 試験）における悪心、嘔吐の発現頻度が海外長期投与前試験（APO401 試験、添付資料 5.3.5.2-2）に比して低かった〔国内臨床試験：悪心 19.2%（19/99 例）、嘔吐 3.0%（3/99 例）、海外長期投与前試験：悪心 28.9%（141/488 例）、嘔吐 10.7%（52/488 例）〕理由及び本邦において必要に応じて制吐剤の併用を考慮することを注意喚起する必要性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。004 試験とその継続試験である 005 試験の併合における悪心の発現割合〔25.8%（8/31 例）〕は海外長期投与前試験と類似した傾向を示したものの、国内臨床試験全体での悪心及び嘔吐の発現割合は、制吐剤併用下で実施された海外長期投与前試験に比べ低かった。この理由として、国内臨床試験では、消化器症状への対処として本剤の導入時に緩徐な漸増法を採用したことが挙げられる。悪心は本剤の増量を伴う維持用量決定期に比較的多く発現したが、国内の増量スケジュール（1 mg 開始、1 mg ずつ増量、減量は制限しな

い)は海外(米国:2 mg 開始、1~2 mg ずつ増減)と比較し、安全性を考慮して緩徐な増量スケジュールを採用したため、国内で悪心の発現割合が低かったと考えられる。また、003 試験、004 試験及び005 試験では試験開始後に悪心や嘔吐の予防を目的とした制吐剤の追加を禁止しており、治験薬の中止、休薬又は減量を要した悪心は003 試験で5例、004 試験で1例に発現し、このうち003 試験の2例が制吐剤の治療的投与を必要としたものの、制吐剤の処置が必要だった有害事象はほとんど発現しなかった〔003 試験:3例(「悪心」2例、「腹部不快感」1例)、004 試験:2例(「悪心」2例、「嘔吐」1例)、005 試験:1例(「悪心」)〕ことから、本邦では、本剤の投与によって悪心や嘔吐が発現した際は、必要に応じて制吐剤を併用することが望ましいものの、制吐剤の使用について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。海外の添付文書においては、本剤投与の開始に際しては制吐剤の併用が必須とされているが、本邦での申請用法・用量と同じ用法・用量で実施された003 試験、004 試験及び005 試験において、制吐剤の併用がなくとも多くの患者で本剤の投与継続が可能であったこと、認められた悪心及び嘔吐の頻度や程度は許容可能であったことから、本邦で制吐剤の併用を必須とする必要はないと考える。しかしながら、国内臨床試験において悪心、嘔吐等の発現により制吐剤の処置が必要となった症例も認められたこと、これらの副作用の発現により本来必要な投与量への増量ができなくなる可能性も考えられることから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、消化器症状(悪心、嘔吐等)が認められた場合は、必要に応じて制吐剤の使用も考慮する旨記載することが適切と考える。以上の機構の判断及び注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえて引き続き検討したい。

2) QT 延長リスクについて

機構は、米国の添付文書において、特に6 mgを超える用量において本剤のQT延長及び催不整脈リスクが増大する旨記載されていること、本剤投与時の曝露量は外国人に比べ日本人で高いこと(「4. (ii) <審査の概要> (1) 本薬のQT延長リスクと薬物動態の国内外差について」の項参照)を踏まえ、日本人に国内の予定臨床用量である6 mg以下の本剤を投与した場合に、海外に比べてQT延長及び催不整脈リスクが増大する可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では、特に6 mgを超える用量において本剤のQT延長及び催不整脈リスクが増大すると懸念されており、米国の添付文書では「6 mgを超える投与は勧められない」と記載されている。その根拠となった海外臨床試験の結果として、APO303 試験では、ホルター心電図測定においてプラセボ群と比べて本剤8 mg投与群で平均約2.2 msecのQTc延長が認められ、APO401試験では、12誘導心電図検査において本剤8 mgが投与された1例に500 msecを超えるQTcの値が認められた。また、APO303試験及びAPO401試験において、本剤8 mg投与時にQT延長及び催不整脈作用を示唆する有害事象(Torsades de Pointes (TdP)、突然死、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、失神、てんかん発作)は認められなかったが、その他の不整脈や意識消失に関連する有害事象は、「不整脈」が1例(中等度)、「心房細動」が2例(中等度、重篤)、「徐脈」が1例(重篤)及び「洞不全症候群」が1例(重篤)認められた。日本人健康成人における本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}は外国人の約1.20倍及び1.35倍であり、曝露量を指標にした場合、日本人への5 mg投与及び6 mg投与がそれぞれ外国人への約6~7 mg投与及び約7~8 mg投与に相当すると考えられるが、国内臨床試験(002試験、003試験、004

試験、005試験)において、本剤1~6 mg投与におけるQT延長及び催不整脈リスクの増大を懸念させる結果は認められなかった。また、02試験のホルター心電図測定結果において、5及び6 mg投与を経験した被験者は少なかったものの、用量依存的にQTcが延長する傾向は認められなかった。以上より、国内臨床試験の限られたデータにおいては、予定臨床用量の1~6 mgにおけるQT延長及び催不整脈リスクの増大を懸念させる結果は得られていないが、国内の申請用法・用量でのQT延長及び催不整脈リスクを完全に否定することはできないと考え、海外と同様に添付文書で注意喚起することとし、QT間隔延長を起こしやすい患者を「慎重投与」とした。

機構は、QT 間隔延長を起こしやすい患者以外にも本剤の QT 延長及び催不整脈リスクについて注意喚起する必要はないか、また、「併用注意」において QT 延長作用を有する薬剤との併用について注意喚起する必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の申請用法・用量を用いた国内臨床試験の結果からは5~6 mg で日本人において QT 延長させることの根拠となる事実がないため、5~6 mg で特に注意が必要な旨の注意喚起は行わない予定であるが、「重要な基本的注意」の項に、QT 延長を起こしやすい患者以外も含めた注意喚起となるよう「海外において本剤を投与した患者で、QT 延長、失神、突然死が報告されている」ことを記載し、「慎重投与」の項の QT 延長に関連する注意喚起は削除する。また、「重要な基本的注意」の項で、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者について注意喚起することから、「併用注意」の項での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。海外では6 mg を超える用量での QT 延長リスクが注意喚起されており、日本人での5~6 mg 投与時の曝露量は外国人の6 mg 投与時を超えると考えられること、国内臨床試験での安全性評価は限られた症例における検討であることを踏まえると、本剤の申請用法・用量の範囲内での日本人の QT 延長及び催不整脈リスクが外国人を上回る可能性は否定できないと考える。したがって、添付文書において、QT 間隔延長を起こしやすい患者を「慎重投与」から削除するとの申請者の対応は適切でなく、当該患者を「慎重投与」とした上で、さらに「重要な基本的注意」の項に特に高用量投与時に注意すること、QT 延長リスクを有する薬剤との併用等については「併用注意」の項にも記載し、さらなる注意喚起が必要と考える。本剤の QT 延長リスクに対する注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 海外で禁忌とされている患者について

機構は、英国の添付文書において禁忌に設定されている患者について、本邦において禁忌としなかった理由及びその妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

①呼吸抑制のある患者について

アポモルヒネをイヌに投与した際に呼吸抑制が生じたとの報告 (Montastruc JL et al. *Clinical Neuropharmacology*, 15: 404-7,1992) があること、及び Britannia Pharmaceuticals 社が収集した安全性情報では、本剤投与時に 0.1~1.0%未満の頻度で呼吸困難の有害事象が発現していることから、英国では呼吸抑制のある患者を禁忌としているが、米国の添付文書では、呼吸抑制についての記載はない。また、非臨床試験から、アポモルヒネは麻酔下動物におい

て呼吸器系に影響を与えることが報告されているものの、イヌテレメトリー試験やラット、イヌ又はサルを用いた反復皮下投与毒性試験では呼吸器系の異常を示すような症状変化は認められなかったことから（「3. (i) <提出された資料の概略> (3) 3) 呼吸器系に及ぼす影響」の項参照）、呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと考えている。国内臨床試験（02試験、003試験、004試験、005試験）では、副作用として息詰まり感が1/99例（1.0%）に発現したものの、重症度は軽度であり、海外長期投与試験（APO401試験）における副作用としての呼吸困難の発現頻度は6/488例（1.2%）で、定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）（調査単位期間：2004/4/1-2008/3/31）においては呼吸抑制の報告はなかった。これらの安全性情報から、本邦では禁忌とする必要はないと判断したものの、英国の添付文書の副作用の項には、呼吸困難が「Undesirable effects、発現頻度：0.1～1.0%未満」として記載されているため、本邦でも注意喚起が必要と考え、添付文書（案）の「その他の副作用」の項に記載し情報提供する。

機構は、以下のように考える。本薬による呼吸抑制を示唆する非臨床試験成績があり、海外臨床試験において呼吸困難等の有害事象が認められているものの、どの程度の呼吸抑制のある患者には本剤を適用すべきでないかを一律に規定することは困難であり、本剤適用の可否は通常診療における医師の判断の範囲内と考えられることから、呼吸抑制のある患者を禁忌とまでする必要はないと考える。ただし、本剤が呼吸器系へ及ぼす影響については、製造販売後も情報収集する必要がある。呼吸抑制のある患者を禁忌とすることの要否については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

②認知症、精神障害のある患者について

アポモルヒネの投与により、有害事象として精神障害が発現又は悪化したとの報告があることから、英国では精神障害を有する患者を禁忌に設定し、また、精神障害の悪化は認知症の悪化につながり得ることから、認知症を有する患者についても禁忌としている。国内の臨床試験では、副作用として認知症の発現はなく、APO401試験においては副作用としての認知症の発現頻度は1/488例（0.2%）であった。一方、精神障害については、国内の臨床試験において、器官別大分類別で精神障害に属する副作用が6/99例（6.1%）に認められ、内訳は幻視及び不眠症が各3例（3.0%）、幻聴が1例（1.0%）であった。APO401試験では、精神障害に属する副作用が81/488例（16.6%）と比較的高頻度で発現し、このうち、1.0%以上の被験者に認められた事象は幻覚、錯乱状態、うつ病、不眠症、激越であった。また、米国の添付文書では、認知症に関する記載はなく、精神障害を悪化させるリスクに関しては、注意喚起がなされているものの「禁忌」とはされていないことから、本邦でも認知症や精神障害を有する患者は禁忌とする必要はないと判断した。しかしながら、抗パーキンソン病薬は、副作用として精神症状を増悪又は発現させる可能性が知られていることから、類薬であるドパミン受容体作動薬に倣い、一般的ナリスクとして、添付文書（案）の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」に精神障害を有する患者についての注意喚起を記載した。また、認知症については、本剤が自己注射製剤であることから、一定の認知機能が維持されていることが重要であるため、「重要な基本的注意」の項に、本剤の自己投与については確実に自己投与できることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもと投与を行うよう記載することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の投与に際しては、患者が本剤の使用方法を適切に理解できることを確認する必要があるが、また、本剤投与による精神障害の悪化に注意する必要があるが、認知症及び精神障害の程度によっては本剤の投与によるベネフィットを享受することが可能となる場合も考えられることから、申請者が示した添付文書（案）の注意喚起に基づき適用の可否が適切に判断されれば、認知症や精神障害のある患者を一律に禁忌とする必要はないと考える。注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

③肝機能不全患者について

APOM-0053試験において、健康成人及び肝障害患者（Child-Pugh分類による中等度及び重度の患者）にアポモルヒネを単回投与した結果、健康成人に比べて肝機能障害患者では C_{max} が約25%、AUCが約10%高い値を示したが（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 肝機能障害を有する外国人被験者における薬物動態」の項参照）、肝機能不全患者を禁忌とする必要はないと判断した。米国の添付文書では、「Precautions」の項で肝障害のある患者への投与を注意喚起しているため、本邦でも添付文書（案）の「慎重投与」の項に重度の肝障害を有する患者への投与について記載し、本剤の血中濃度上昇による副作用の発現の可能性について注意を喚起することとした。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、臨床的に問題のある肝疾患を有する患者は除外されており、当該患者に本剤を投与したときの安全性情報が不明であること、本薬は主に肝臓での硫酸抱合により消失すると考えられ、より重度の肝機能障害患者ではAPOM-0053試験で認められた曝露量の増加よりもさらなる増加が生じる可能性が否定できないこと、上記「2) QT延長リスクについて」で述べたように、本薬の曝露量が増加するとQT延長リスクが増加するおそれがあることを踏まえると、肝機能不全患者は禁忌とすることが適切と考える。しかしながら、当該患者を禁忌とすることの適否については、本剤がパーキンソン病の内科的治療の最後の段階でレスキューとして投与を検討される薬剤であることを踏まえる必要があるが、専門協議で、本剤を低用量から漸増して投与する方法で肝機能不全患者に対するリスクが回避可能であるかについても議論を行い、最終的に判断したい。

④レボドパ服用後のオン状態で重篤なジスキネジー又はジストニーが発現する患者について

レボドパの投与によりジスキネジーやジストニーが発現する患者では、本剤の投与でもこれらの症状が発現する可能性はあるが、本剤の投与は少量から開始し、医師が十分に観察しながら慎重に用量調節することから、対処できるものと考え、禁忌とする必要はないと判断した。国内臨床試験（02試験、003試験、004試験、005試験）では、副作用としてジスキネジーが11/99例（11.1%）に発現したものの、いずれも軽度だったこと、米国の添付文書では、「Precautions」の項でジスキネジーの悪化について注意喚起しているため、本邦でも添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項にジスキネジー等の副作用が発現した際の処置について注意を喚起することとした。

機構は、添付文書（案）において、ジスキネジー等の副作用が発現した場合には、減量

又は投与中止等の適切な処置を行う旨注意喚起が記載されており、ジスキネジーやジストニーの程度によっては本剤の投与によるベネフィットを享受することが可能となる場合も考えられることから、申請者の対応は適切と考え、当該患者を禁忌とまでする必要はないと考えるが、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

4) 海外で併用禁忌とされている薬剤について

機構は、米国の添付文書において禁忌に設定されている併用薬について、本邦において禁忌としなかった理由及びその妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では、12例の健康成人を対象として、5-HT₃拮抗剤であるオンダンセトロン8 mg併用下でアポモルヒネ口腔内速溶錠10 mg (C_{max}は約3 ng/mLで、アポモルヒネ1 mgの皮下注に相当) を投与した治験において、3例で重篤な有害事象(重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、けいれん発作)が認められ、その原因としてアポモルヒネとオンダンセトロンの相互作用が疑われたが、相互作用の検証は行われずに、本剤と5-HT₃拮抗剤の併用を禁忌とされている。一方、英国の添付文書では5-HT₃拮抗剤は併用禁忌とされておらず、米国における報告を受けた後も添付文書の改訂は行われていない。また、8例のパーキンソン病患者を対象として、8 mgのオンダンセトロン併用下で2 mg又は3 mgのアポモルヒネを皮下投与したときの有害事象を評価した海外の臨床試験 (Arnold G et al. *Parkinsonism Relat Disord*, 3:191-3, 1997) において、悪心、嘔吐、あくび、居眠り、血圧低下、鎮静、発汗の有害事象が認められたものの、失神や意識消失等の重度の有害事象は認められなかったとの報告があることから、5-HT₃拮抗剤の併用は禁忌とする必要はないと判断したが、本剤と5-HT₃拮抗剤の併用により血圧低下等の副作用が増強する可能性は否定できないことから、本邦では添付文書(案)の「相互作用」の項で併用注意を喚起し、米国の健康成人において生じた重篤な有害事象についても情報提供することとした。なお、12年間で675例のパーキンソン病患者を対象に追跡調査を行った海外の報告において、18例にオンダンセトロン4~8 mgの静脈内投与下で本剤が持続注射されていたが、両薬剤の併用による重篤な有害事象の発現は認められず、血圧低下等の有害事象の報告もなかった (Onofrij M et al. *Neurology*, 64:1162-9, 2005)。

機構は、以下のように考える。本剤とオンダンセトロン併用時に重篤な有害事象が認められた米国の試験は健康成人を対象とした試験であり、全ての被験者で併用が行われていたため、併用自体がリスクを増強しているか否かの評価は困難であること、パーキンソン病患者を対象とした海外の臨床試験及び調査では、本剤とオンダンセトロン併用時に重度又は重篤な有害事象は認められなかったことを踏まえると、現時点で5-HT₃拮抗剤を併用禁忌とまでする必要はないと考える。ただし、5-HT₃拮抗剤との併用時には血圧低下等の副作用の増強に十分注意する旨注意喚起する必要があり、併用時の安全性は製造販売後も情報収集する必要があると考える。5-HT₃拮抗剤を禁忌とすることの要否及び添付文書における注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

5) 在宅自己注射について

申請者は、以下のように説明した。本剤は、患者が日常生活においてオフ状態を一時的かつ即効性にレスキューすることを目的に使用されるため、患者本人が必要とした時に使用できることを確認する必要があると考え、国内第Ⅲ相試験(004試験)、国内長期投与試験(003試

験)及び国内継続長期投与試験(005試験)の在宅期では、オフ状態になった時に自己注射を行い、安全性及び有効性を検討することとした。これらの試験において、本剤の用量が医師の指示により決定された上で自己注射され、本剤を問題なく在宅投与で用いることが可能であることが確認された。

機構は、本剤を在宅自己注射する際、患者自身により用量調節が可能な薬剤として臨床現場に提供することを考えているのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は専用の注入器を用いて自己注射可能な製剤であるが、各患者に投与される用量は、本剤投与時の臨床評価(忍容性問題なし/忍容性問題あり、効果十分/効果不十分)に基づき医師が決定する必要があると考えており、患者自身による用量調節は想定していない。また、それに伴い専用注入器の用量設定は、医療機関所有の専用リモコンでしか操作できないように制御されており、製造販売承認後も治験時と同様に、本剤の用量調節は医療機関でのみ実施可能である。

機構は、本剤が在宅投与された国内臨床試験(003試験、004試験及び005試験)において、治験用医療機器の不具合が認められたことから、機器の不具合等により本剤を投与できなかったときに生じるリスクについて説明した上で、当該リスクに対する添付文書(案)における注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、既存の抗パーキンソン病薬において十分にコントロールできないオフ状態を一時的にかつ即効性に改善するための自己注射製剤であることから、本剤を投与できなかった場合は速やかなオフ状態の改善が認められず、定期服薬している抗パーキンソン病薬による薬効が発現するまでオフ状態のまま過ごすこととなる。したがって、本剤を投与できないことにより、一時的に患者の活動が制限され、Quality of Life(QOL)の低下が生じることが予測されるが、定期服薬の抗パーキンソン病薬によって時間は要するもののオフ状態の改善が得られるため、临床上重大な問題は生じないと考える。なお、003試験、004試験及び005試験において、6例の治験用医療機器の不具合が認められ、不具合発現後速やかに新たな治験用医療機器との交換が行われたが、不具合が発現してから被験者に新たな治験用医療機器が交付されるまでに新たな有害事象の発現はなく、治験責任医師等による特別な処置もなされなかった。以上より、機器の不具合等により本剤が投与できない場合の注意喚起は添付文書(案)には不要と考える。

なお、本剤が投与できない懸念については軽減を図る必要があると考えており、患者に対し機器の操作方法の習熟を行うよう、添付文書(案)の「適用上の注意」において「在宅自己注射を行う前に、専用の注入器の取扱説明書を読む機会を患者に設け、使用方法について十分に理解を得ること」と注意喚起している。また、医療従事者及び患者に「注射器の使い方ガイド」、「注射器の使い方DVD」、「患者様向け日誌」の資料も提供し、医療機器の使用方法についてより深い理解が得られるよう努め、さらに、機器の故障等により本剤が投与できない場合については、機器の使用を中止し、速やかに医療機関もしくはお客様相談室に連絡する旨を「取扱説明書」に明記し、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は自己注射可能な製剤であるが、用量調節は医療機関でのみ実施可能とし、患者自身により用量調節を行わないことは妥当と考える。一方、本剤の投与目的が、オフ症状により著しく活動が制限される場合の速やかな症状の改善であることを踏

まえると、本剤を投与できない場合も臨床上大きな問題はないとする申請者の説明は妥当ではないと考えるが、添付文書上の注意喚起及び情報提供資材を活用すること等により可能な限り機器の不具合や患者の習熟不足で本剤を投与できない事態が起こらないよう、申請者が説明する方策が適切に運用されれば、本剤の在宅自己注射を行うことは可能と考える。「適用上の注意」等の添付文書（案）の記載内容の妥当性、及び本剤の適正使用に必要な情報については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

6) 耐薬性、依存性及び乱用の危険性について

機構は、本剤の耐薬性、依存性及び乱用される危険性について説明した上で、添付文書において注意喚起する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の耐薬性について、非臨床薬理試験において本剤の短期間の反復投与による耐性の発現が認められたものの、本剤が長期投与された国内第Ⅲ相試験（004試験）、国内長期投与試験（003試験）及び国内継続長期投与試験（005試験）において、90%以上の被験者で維持用量の変更は不要であり、上記「(2) 2) 本剤の有効性について」で示したように長期投与時に有効性が減弱することはなく、さらに、オン状態発現までの時間及びオン状態持続時間についても維持用量決定時から52週時までほぼ同様であった。また、海外において1993年から本剤の市販薬が投与されているが、耐薬性を示唆するような報告は得られていない。以上より、本剤を長期間投与しても、耐薬性は認められないと考える。

本剤の依存性及び乱用される危険性については、薬物乱用等の依存性を検討項目とする臨床試験は実施していないが、海外において、本剤の本来の使用目的である運動機能改善の必要性を超えて、患者自らの判断で処方指示を超えた使用頻度で投与が増加した被験者として、男性患者において陰茎勃起増加や性欲亢進を使用動機とした患者、気分改善等の非運動症状の改善を動機とした患者、オフ時の無動の恐怖から頻回投与した患者が報告されている。また、PSUR（調査単位期間：2004/4/1~2008/3/31）によると「ドパミン補充療法を長期間継続した結果として、運動障害の改善が十分であり、逆にジスキネジー等の運動合併症が生じる様な状態であるにもかかわらず、必要以上に治療薬剤を使用する状態となり、社会生活や職業機能の障害が生じる状態」であるドパミン調節異常症候群（Dopamine Dysregulation Syndrome、以下、「DDS」）関連の報告として、常同症4例、DDS 3例、病的賭博2例、薬物乱用2例、依存1例、薬物依存1例、衝動制御障害1例、企図的薬剤誤用1例、計15/5,706例（0.3%）が報告されていることから、国内臨床試験においてはこれらの薬物乱用等に関連する有害事象は認められなかったものの、本邦においても同様のケースが発現する可能性は否定することはできないと考える。本剤の乱用事例においては、運動症状のオフ症状が発現した場合に対してのみ使用するよう再度指導することや、1回当たりの投与量、1日当たりの投与回数の減量又は中止により、乱用や衝動制御障害の症状は回復したことが報告されており（Courty E et al. *Clin Neuropharmacol*, 20:140-7, 1997）、添付文書の「重要な基本的注意」において、病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害が発現した場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うよう記載することで、依存性及び乱用に対して注意喚起している。

機構は、以下のように考える。現時点で本剤の耐薬性は示唆されていないとの申請者の説明は了承できる。非臨床試験で本薬の薬効に対する耐性発現が示唆されていることから、本剤をオフ症状発現前に過度に予防的に使用されないよう注意喚起することの必要性も検討したと

ころ、本剤をオフ症状発現時のみ使用することを用法・用量として規定していることから、現時点でさらなる注意喚起の必要はないと判断した。また、本剤の依存性及び乱用の危険性に対する注意喚起として、衝動制御障害に関して注意喚起されていることから、現時点でさらなる注意喚起の必要はないと考える。以上の注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果である「既存の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られないパーキンソン病におけるオフ症状の改善」について、①当該記載では少なくとも1つの既存治療薬で効果不十分な場合でも投与可能と解釈され、必ずしも申請者の主張する多剤併用療法により十分な効果が得られない患者のみが対象とならないおそれがあること、②オン状態においても自立的活動が困難となり、本剤投与によるベネフィットが期待できない患者に本剤が投与されないよう注意喚起すべきと考えられることを踏まえ、本剤の「効能・効果」や添付文書（案）における「使用上の注意」等の記載に基づき本剤の投与対象を適切に選択できるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「臨床的位置付けについて」の項で述べたように、本剤の投与対象はオン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるものの、運動合併症発現時に自立的活動が著しく制限されるオフ状態を有し、かつ、既存の抗パーキンソン病薬の追加投与によってもオフ状態が十分コントロールできない患者であると想定している。したがって、より本剤の位置付けが明確となるよう、下記のように「効能・効果」を変更するとともに、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を設け、注意喚起することとする。

【効能・効果】

既存の抗パーキンソン病薬を使用してもレボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られないパーキンソン病におけるオフ症状の改善

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は、オン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるが、オフ状態では自立的活動が制限され、日常生活に支障を来す患者に対して使用すること。

（下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分）

機構は、以下のように考える。申請者が新たに提示した「効能・効果」（案）及び「効能・効果に関連する使用上の注意」（案）は、申請者の上記説明に加え、オフ状態で運動障害はあるものの日常生活は自立可能な状態にある患者やオン状態でも自立的活動が困難な患者等本剤の有用性が期待できない患者は本剤の投与対象とならないことも理解可能であり、申請時に比べ、本剤の臨床的位置付けや適応となる患者が明確になっており、妥当と考える。「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定の妥当性について

申請者は、用法・用量の設定の妥当性について以下のように説明した。米国でのパーキンソン病患者に対する本剤の臨床開始用量は2 mgである。この用量をもとに、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（■01試験）において、1~3 mg 単回皮下投与時の用量範囲での忍容性を検討したところ、1 mg 投与では有害事象の発現がなかったものの、2 及び 3 mg では悪心・嘔吐の発現が認められたため、1 mg を国内第Ⅱ相試験（■02試験）の開始用量に設定した。また、米国と同様に、開始用量から各患者での効果及び忍容性に基づき、患者個々の至適用量まで増量する漸増法を採用し、米国での臨床推奨用量の上限である6 mg を最高用量とした。増量幅については、■01試験の結果から、1回1~3 mg 投与量範囲においても、用量依存的に本剤の作用機序に基づく有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されたため、被験者の安全性に配慮して、米国で忍容性が確認されている増量幅である2 mg の半量の1 mg と設定した。

このような用法・用量で■02試験を実施した結果、維持用量において、プラセボに対する本剤の有効性が認められたため、同様の用法・用量にて国内第Ⅲ相試験（004試験）、国内長期投与試験（003試験）及び国内継続長期投与試験（005試験）を実施し、004試験では本剤を12週間投与した後のプラセボに対する有効性が、003試験及び005試験では本剤を最大52週間投与したときの有効性が確認された。

これら4試験で本剤が投与された99例のうち、003試験及び004試験の維持用量決定期の途中で治験を中止した4例、■02試験の漸増期で6 mg 投与でも効果不十分であった1例及び医師判断で漸増期を中止した1例の計6例を除く93例の被験者で忍容性に問題なく、かつ有効性が十分と判断される用量が決定した。このことから、本剤を初めて使用する被験者で開始用量を1 mg、最高用量を6 mg とし、1 mg ずつ増量して各被験者の維持用量を定める漸増法により、ほとんどの被験者で「忍容性に問題なく、効果十分」である維持用量が決定できることが明らかとなった。

機構は、004試験において維持用量として6 mgが投与された被験者がいなかったこと、004試験及び003試験の併合解析結果において、UPDRS partⅢスコアの改善効果（変化量）は1~5 mg では-23.1~-31.7（平均値）であったが、6 mg では-15.5と他の用量と比べて小さかったことを踏まえ、6 mgを本剤の用法・用量に含める必要性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与時に、維持用量（■02試験では医師が忍容性に問題なく「効果十分」と評価した最小用量）が6 mgとなった被験者は、■02試験では1/8例、003試験では2/55例、004試験では0/30例であった。また、長期間反復投与した003試験及び004試験の併合では、維持用量決定後に、維持用量が6 mg未満から6 mgまで増量された被験者は認められなかったが、維持用量が6 mgとされた2例では試験期間を通じて減量されず、6 mgで維持された。このように、維持用量として6 mgを必要とする患者は少数ながら存在した。さらに、003試験及び004試験の併合の結果、維持用量6 mgでのUPDRS partⅢスコア変化量は他の用量と比べて若干小さい値を示したものの、UPDRS partⅢスコア奏効比は、約100%とレボドパ投与時と同等であったことから、6 mgにおけるUPDRS partⅢスコア改善効果は、他の用量と同様に十分であると考えられる。また、限られた被験者ではあるものの6 mg投与時の安全性についても特筆すべき問題はなかったことから、6 mgを本剤の用法・用量に含めることは妥当であると考ええる。

機構は、本剤の維持量の上限である6 mgまで増量しても十分な効果が認められない場合の対応について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の維持量の上限である6 mgまで増量しても十分な効果が認められない場合の1つの対応として、6 mgを越えてさらに増量することが考えられるが、海外の臨床試験成績において、6 mgを超える用量における有効性は認められず、投与量を6 mgを越えて増量することによる有効性は期待できないと考えられる。本剤は、他の治療薬ではコントロールが難しく手術療法の適応が考慮されるパーキンソン病患者への最後の薬物療法として利用されることを想定しており、6 mgまで増量しても十分な効果が認められない場合は、脳深部刺激療法や定位脳手術等の外科的な手術療法による治療が検討されるべきと考える。

以上より、本剤の用法・用量を「パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1 mgから始め、以後経過を観察しながら1回量として1 mgずつ増量し、維持量（1回量1～6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6 mgとする。」と設定することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。開始用量を1 mgとし、1 mgずつ増量して患者の状態に応じて維持用量を定める漸増法は、国内臨床試験における用法・用量と同じであり、試験成績より本剤の有効性及び安全性が示されていると判断できることから妥当と考える。最高用量を6 mgと設定することについては、国内臨床試験において6 mgまで増量する必要があった患者も存在し、6 mgにおける有効性を示唆する結果も得られていることから、6 mgを臨床用量とすることは可能と考える。また、本剤はパーキンソン病患者におけるオフ症状改善のための最後の治療薬であるものの、6 mgを超える用量での有効性が海外の臨床試験成績において認められていないこと、6 mgを超えた増量によりQT延長リスクが増大することを踏まえると、最大用量を6 mgとすることは妥当と考える。さらに、「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起されている、各投与の間には少なくとも2時間の間隔をおくこと、及び1日の投与回数の上限を5回とすることについては、本剤の効果持続時間や臨床試験での使用経験を踏まえると妥当と考える。本剤の「用法・用法」、及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 一定期間以上中断された後の開始用量について

機構は、本剤の用途として、必要時以外は使用されないと想定されること、米国の添付文書では、本剤による治療を一定期間（1週間）以上中断した場合には、改めて開始用量である2 mgから開始するよう規定されていることから、本邦においても本剤の投与が一定期間以上中断された後の開始用量について何らかの規定が必要ないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤はオフ状態に対して必要に応じてレスキュー投与され、レスキューの必要時以外は使用されないため、投与間隔が一定期間以上となるケースも考えられる。米国の添付文書では、悪心・嘔吐の有害事象の発現リスクを懸念して本剤による治療が一定期間以上中断した場合には改めて2 mgから漸増することと規定された経緯がある。本邦においては、国内臨床試験（003試験、004試験、005試験）において、一定期間（1週間）以上の間隔を空けた後に維持用量が投与された症例が39例認められたが、中断前とほぼ同様の投与量で投与再開した。再開直後に悪心、嘔吐、低血圧等の本剤の投与初期に懸念される有

害事象の発現リスクが、1週間以上間隔を空けずに本剤を継続投与している場合に比べて増加する傾向はなく、さらに治験中止や減量といったイベントはほとんど発生しなかったことから、中断後の開始用量について特別に規定する必要はないと考える。

機構は、国内臨床試験において本剤の投与を中断し、投与間隔が空いた場合も、中断前の用量でほぼ問題なく投与できたことを踏まえると、添付文書において、中断後の開始用量を特別に記載する必要はないとの申請者の説明は受け入れられるものと判断する。

3) 腎機能障害患者における本剤の開始用量や維持用量について

機構は、腎機能障害を有する外国人被験者における薬物動態試験（APOM-0058試験）において、腎機能障害患者における本剤の C_{max} 及びAUCは健康成人に比べ高値を示したことから、米国では軽度及び中等度の腎機能障害患者における開始用量を通常の半量とすることが規定されていることから、腎機能障害患者における本剤の開始用量や維持用量をより低用量とする必要がないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。曝露量の観点から、腎機能障害を有する患者における本剤1 mg投与は、腎機能障害を有さない患者における1.5 mg投与に相当する可能性があるが、日本人に本剤1 mg超で投与開始したときの安全性は検討されていない。また、国内臨床試験（001試験、002試験、003試験、004試験）に組み入れられた患者のうち、治験開始時のeGFRが15～59 mL/min/1.73 m²の症例が14例認められたものの、国内臨床試験では腎疾患患者（検査値等が副作用の重篤度分類（平成4年6月29日薬安第80号別紙）のグレード2以上に相当し、かつ治験参加には臨床的に問題があると治験責任医師又は分担医師が判断した被験者）は除外基準に設定されていたため、臨床試験成績から腎機能障害患者における安全性成績を示すことは困難である。本剤の維持用量は、各患者で経過を観察しながら慎重に増量して決定されるため、腎機能障害を有する患者への用法・用量を特別に設定する必要はないと考えているが、国内臨床試験では1 mg超を開始用量としたときの安全性データは持ち合わせていないため、腎機能障害を有する患者を「慎重投与」の項に記載し、血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある旨注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、国内臨床試験に組み入れられた患者のうち、eGFRが15～59 mL/min/1.73 m²の患者が14例認められたと説明しているが、これらの患者はいずれもeGFRが40 mL/min/1.73 m²以上であり、腎機能障害患者における本剤の安全性情報はほとんどないと考えられる。しかしながら、本邦における開始用量は米国の開始用量の半量である1 mgであり、患者を観察しながら慎重に増量する薬剤であること、本剤の消失経路は主に肝代謝であると考えられ、腎排泄の寄与は大きくないことを踏まえると、慎重投与の対象として注意喚起した上であれば、腎機能障害患者における投与量を別途規定しないことも可能と考える。ただし、腎機能障害患者における安全性について製造販売後の情報収集は必須と考える。腎機能障害患者における添付文書上の注意喚起の妥当性、及び製造販売後の情報収集の内容については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

4) 注射部位の違いによる有効性及び安全性について

機構は、添付文書（案）の「適用上の注意」において、本剤の注射部位が「上腕、大腿、腹部等」と規定されていることについて、いずれに投与しても同様の有効性及び安全性が期待で

きるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験（02試験、003試験、004試験、005試験）において本剤の投与部位を「上腕、大腿、腹部等」と規定した結果、全ての投与が上腕、大腿又は腹部のいずれかであることが確認できており、それら以外の部位（投与部位不明も含む）は認められなかった。いずれの投与部位でもUPDRS partIIIスコア変化量や有害事象発現割合に大きな違いはなかったことから、本剤を上腕、大腿又は腹部のいずれの部位に投与しても、同様な有効性及び安全性が得られると考えられる。

機構は、本剤の投与部位に関する申請者の説明は概ね妥当と考えるものの、添付文書（案）の記載内容の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、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。使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する情報収集を目的とした使用成績調査（観察期間：1年、目標調査症例数：販売開始から1.5年間に本剤が投与された全症例）を実施する。本調査では①消化管障害（悪心、嘔吐等）、②心臓障害（QT延長、不整脈、冠動脈系疾患等）、③精神・神経系障害（傾眠、突発的睡眠、ジスキネジー、幻覚、精神病様行動等）、及び④症候性低血圧（起立性低血圧、失神等）を重点調査項目とする。また、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者等を対象とした部分集団解析を実施し、特殊集団における安全性及び有効性も検討する。さらに、注射部位の有害事象、制吐剤の併用状況、自己注射の実施状況についても情報収集を行う。

機構は、販売開始から1.5年間に何例程度のデータが集積可能であると想定されるのか、また、本調査で集積可能なデータに基づき、上記重点調査項目①～④についてどの程度検討可能であるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦において推定される本剤の対象患者数は例程度、2013年末（想定される本剤販売開始日から1.5年）の時点での本剤の浸透率を～%と試算しており、1,500～2,000例の患者に本剤が使用されることを見込んでいる。したがって、本剤の販売開始と同時に調査を開始し、1.5年間に投与された全症例を調査対象とすることで、少なくとも1,500例程度の症例集積が可能と考え、本調査の目標症例数を1,500例以上と設定することとする。重点調査項目とした①、③及び④については、国内臨床試験（02試験、003試験、004試験、005試験）において発現割合2%以上と比較的よく認められており、1,500例以上を収集することにより、十分検討可能であると考えられる。一方、②については、国内臨床試験において1～2%の発現割合であり、海外臨床試験においては1%未満と報告されており、発現割合0.5%の事象について95%以上の確率で3例検出するために必要な最小収集例数は、理論上1,260例とされていることから、②についても検討可能であると考えられる。なお、調査を行っていく中で、新たな安全管理上の検討課題が生じた場合には、追加調査の実施の必要性を検討し、また、市場への浸透が予想を下回る等、登録期間内に目標とする症例数1,500例を収集できなかった場合には、目標症例数に達するまで登録期間を延長することとする。

機構は、以下のように考える。本剤は希少疾病用医薬品であり、対象患者数が少ないことから、一定の症例数が集積されるまでの間は全例調査を行うとする申請者の方針は妥当と考える。また、申請者が提示した調査項目は概ね妥当であると考えられるが、さらに、有効性の持続性、衝動制御障害、呼吸器系の有害事象及び発がんに関連する有害事象の発現状況、並びに抗パーキンソン病薬

との併用時及び5-HT₃拮抗剤との併用時の安全性についても、製造販売後に適切に情報収集を行う必要がある。また、観察期間は発がんに関する有害事象についても検討できるよう可能な限り長期期間追跡を行うこととし、症例の登録期間は、1.5年あるいは1,500例の収集が見込めるまでの長い方の期間とすることが必要と考えるが、全例調査の実施及びその計画の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて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を実施した。その結果、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、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱(併用制限薬の投与規定不遵守)が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られないパーキンソン病におけるオフ症状に対する本剤の有効性は示され、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考える。本剤は、既存の抗パーキンソン病薬によりオフ症状が十分コントロールできない患者に新たな治療の選択肢を増やす薬剤であり、臨床的意義があると考え。本剤の対象患者、本剤を臨床現場に提供するにあつての必要な注意喚起については、さらに検討が必要である。また、製造販売後調査は一定数の症例が集積されるまでの期間全例を対象に実施し、臨床使用実態下における本剤の安全性及び有効性、並びに投与対象となる患者の背景に関する情報収集を行う必要があると考える。

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 24 年 2 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名] アポカイン皮下注 30 mg
[一 般 名] アポモルヒネ塩酸塩水和物
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 26 日

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及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、専門委員より出された意見は、本剤の持続は短時間であり、投与にも侵襲性を伴うことから、オフ症状を改善するためのレスキュー治療薬として使用すべき薬剤であり、本剤の投与対象が適切に選択されるような効能・効果にすべきであるとの意見、本剤は、パーキンソン病の進行期にあつて既存薬の多剤併用療法によっても運動合併症のコントロールが不十分になった段階で、オフ状態における運動合併症を改善するためのレスキュー治療薬と位置付けられるとの意見、本剤の効果発現の速さは本剤の臨床的位置付けに合致しているとの意見であり、機構の判断を支持するとの意見で一致した。また、オフ状態で運動障害はあるものの日常生活は自立可能な状態にある患者や、既存の内服薬を用いた治療（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量）が十分に行われていない患者、並びにオン状態でも自立的活動が困難であり本剤を投与しても症状の改善が期待できない患者に本剤を投与すべきではないとの機構の判断も専門委員に支持された。

また、効能・効果については、本剤がパーキンソン病の「オフ症状の改善」のために用いる薬剤であることがより明確となるような記載とすべきとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果」を以下の記載とすることが適切と判断した。

【効能・効果】

パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

2. 有効性について

国内第Ⅱ相試験（02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（004 試験）の主要な評価において、本剤のプラセボに対する有意なオフ症状の改善が認められ、その改善の程度（UPDRS partⅢスコアの変化）はレボドパ投与による改善と同程度であったことから、これらの臨床試験において、臨床的意義の

ある本剤の有効性が認められ、また、国内長期投与試験（003 試験）の結果から、本剤を長期使用しても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。一方、専門委員より、臨床試験では少数例での検討であるため、長期投与時の有効性については製造販売後調査で情報収集する必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、製造販売後調査においても臨床実態下で検討可能な有効性の指標を、長期間に亘り情報収集できる調査計画とすることが重要と判断した（「5. 製造販売後の調査等について」の項参照）。

3. 安全性について

(1) 悪心・嘔吐について

本剤の悪心・嘔吐の副作用に関する注意喚起について、悪心・嘔吐の副作用があることは海外での使用経験からも分かっており、低用量からの開始及び緩徐な増量によりその危険性が軽減されていること、国内臨床試験において、副作用としての悪心・嘔吐は頻度、程度ともに軽微でありほとんどの症例では減量や休薬、制吐剤投与の必要はなかったことから、制吐剤の併用を必須とする必要はないとの専門委員の意見があった。一方、嘔吐等の発現により制吐剤の処置が必要となった症例も認められたこと、これらの副作用の発現により本来必要な投与量への増量ができなくなる可能性も考えられることから、必要に応じて制吐剤の使用も検討する旨の注意喚起を行うことが妥当であるとの意見が出され、消化器症状（悪心、嘔吐等）が認められた場合に、必要に応じて制吐剤の使用も考慮する旨を添付文書に記載することが適切とした機構の判断は専門委員より支持された（添付文書の記載については「4. 用法・用量について」の項参照）。

(2) QT 延長リスクについて

本薬の QT 延長リスクに関する添付文書上の注意喚起として、QT 延長を起こしやすい患者を「慎重投与」に記載した上で、「重要な基本的注意」の項に高用量投与時の QT 延長リスクについての注意を追記し、さらに QT 延長リスクを有する薬剤との併用について「併用注意」の項に記載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。

以上を踏まえ、機構は、本剤の QT 延長リスクについて、添付文書において適切に注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 海外で禁忌とされている患者について

1) 呼吸抑制のある患者、認知症、精神障害のある患者、レボドパ服用後のオン状態で重篤なジスキネジー又はジストニーが発現する患者について

英国の添付文書において禁忌とされている①呼吸抑制のある患者、②認知症、精神障害のある患者、③レボドパ服用後のオン状態で重篤なジスキネジー又はジストニーが発現する患者について、本剤適用の可否は通常診療における医師の判断の範囲内と考えられ、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回る患者もいると考えられること、添付文書において適切な注意喚起がなされていることから、いずれの患者も禁忌とする必要まではないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

2) 肝機能不全患者について

英国の添付文書において禁忌とされている患者のうち、肝機能不全患者については本邦においても禁忌とすることが適切と考えるとした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、機構の意見を支持する意見が出された一方、肝機能障害患者に本剤を投与することのリスクは理解できるが、患者によっては本剤投与によるベネフィットを享受できる場合も想定され、可能な限り使用の選択肢を残すべきと考えることから、一律に禁忌とすることは適切ではないとの意見が出された。これに対し、機構は、非代償性肝硬変（Child-Pugh 分類クラス C）のような重度の肝機能不全患者等、すでに日常生活が困難と想定される病態の患者においては、本薬の血中濃度が予測困難なほど上昇することに伴うリスクに比べ、本剤投与によるオフ症状の改善のメリットが上回るとは考えにくいと説明した。この機構の意見に対し専門委員より、禁忌となるのは本剤投与によるメリットよりもリスクが明らかに上回ると考えられるほど重度の肝障害患者であることを明確にすべきとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、「禁忌」の項に「重度の肝機能不全患者（Child-Pugh class C 等）」を記載することが適切と判断した。

(4) 海外で併用禁忌とされている薬剤について

欧米で実施された本剤とオンダンセトロン併用時の安全性情報を踏まえ、現時点で 5-HT₃ 拮抗剤を併用禁忌とする必要まではないとした機構の判断、及び 5-HT₃ 拮抗剤との併用時には血圧低下等の副作用の増強に十分注意する旨注意喚起する必要がある、併用時の安全性は製造販売後も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。

(5) 在宅自己注射について

本剤の投与目的を踏まえると、機器の不具合や患者の習熟不足等の理由で本剤が投与できない場合、状況によっては臨床上大きな問題となる可能性が考えられるため、添付文書上の注意喚起及び情報提供資材を活用することで可能な限り本剤を投与できない事態が起こらないような方策が必要であるとした機構の判断は専門委員に支持された。さらに、専門協議において、本剤の適正使用に必要な情報について議論がなされた。添付文書及び各種情報提供資材を用いた情報提供を行うとの申請者の方策は概ね妥当であるとの意見に加え、オフ状態において強い運動障害が急に現れた場合等、本剤の自己注射が困難になったときの対応も必要であるとの意見、本剤の適用の可否の判断や投薬量設定は、パーキンソン病治療に関する専門的知識と技術、経験を有する医師が行う必要があるとの意見、治験で安全性の問題がなかったことは本邦での使用方法が遵守された結果であり、製造販売後の適正使用のための情報提供が重要であるとの意見、適切な在宅自己注射が行えるよう、患者本人だけでなく患者を介護する家族にも適正使用のための情報提供を行う必要があるとの意見が出された。また、製造販売後調査において本剤投与時の状況（本剤の投与タイミング、オフ症状の程度等）についても情報収集し、必要に応じて適正使用のための方策を随時見直すことも重要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、パーキンソン病治療に対する十分な経験を有する医師が自己投与の適用の判断や患者の指導を行う旨の注意喚起を追記し、さらに上記の情報を情報提供資材に適切に記載するよう申請者に求め、申請者は、自己注射が困難となった場合の家族の補助についての情報も含めて適正使用のための情報提供を行う旨回答した。

(6) 耐薬性、依存性及び乱用の危険性について

臨床使用において現時点で本剤に耐薬性は示唆されていないとした機構の判断、及び本剤の依存性及び乱用の危険性に対する注意喚起として、衝動制御障害に関する注意喚起が記載されていること、本剤をオフ症状発現時のみ使用することを用法・用量として規定していることから、現時点でさらなる注意喚起の必要はないとした機構の意見は専門委員に支持された。一方、専門委員より、上記の注意喚起で問題ないことは本剤の適用方法を遵守した投与を行うことが前提であることから、製造販売後においても本剤の適正使用の遵守が引き続き徹底されるような方策や情報収集は必要不可欠であるとの意見が出された。

(7) 本薬のがん原性について

非臨床試験において本薬の遺伝毒性及び投与部位でのがん原性が示唆されており、臨床における本剤のがん原性のリスクは否定できないと考えられるものの、臨床適用は可能であるかについて議論がなされた。本剤のがん原性のリスクについては、添付文書において十分な注意喚起を行い、医師及び患者が十分に理解した上で投与を開始する等の対策を講じる必要があるとの機構の意見に対し、機構の意見を支持するとの意見、適切な注意喚起を行った上で本剤を臨床適用することは可能であるとの意見、製造販売後調査においてできるだけ長期間観察を行い情報収集する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、本剤の投与開始に先立ち、患者又はその家族に投与局所における腫瘍発生のリスクを十分に説明すること、及び投与中に結節、腫瘤等の皮膚の異常が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導することを注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(8) 本薬の血漿中濃度上昇のリスク因子について

国内臨床試験において、高齢者や低体重の患者では血中濃度が高値を示す傾向であったことを踏まえ、添付文書において低体重又は高齢患者において本薬の血漿中濃度が上昇するリスクがある旨注意喚起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。

機構は、以上を踏まえ添付文書を適切に修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

4. 用法・用量について

(1) 用法・用量の設定の妥当性について

本剤の申請時用法・用量の開始用量及び漸増法は、国内臨床試験で用いられた用法・用量と同じであり、試験成績より本剤の有効性及び安全性が示されていると判断できることから、当該漸増法は妥当とした機構の判断、最大用量の設定については、少数例ではあるものの国内臨床試験において6 mgまで増量する必要があった患者も存在し、6 mgにおける有効性を示唆する結果も得られていること、6 mgを超える用量での有効性が海外の臨床試験成績において認められていないこと、及び6 mgを超えた増量によりQT延長リスクが増大することを踏まえると、最大用量を6 mgと設定することは妥当とした機構の判断、並びに申請者が添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」において示した本剤の投与間隔及び投与回数に関する規定は、本剤の効果持続時間や臨床試験での使用経験を踏まえると妥当であるとした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

以上の点及び上記「3. (1) 悪心・嘔吐について」での議論を踏まえ、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが適切と判断した。

【用法・用量】

パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1 mg から始め、以後経過を観察しながら1回量として1 mg ずつ増量し、維持量（1回量1～6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6 mg とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 各投与の間には、少なくとも2時間の間隔をおくこと。
2. 1日の投与回数の上限は5回とする。[日本人で1日5回を超えた投与の使用経験が少ない。]
3. 本剤の投与は「用法・用量」に従い、少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、傾眠、血圧等の観察を十分に行い、慎重に増量して維持量を定めること。消化器症状（悪心、嘔吐等）が認められた場合は、必要に応じて制吐剤の使用も考慮すること。
4. 注射部位に硬結、そう痒等が認められることがあるので、投与ごとに注射部位を変えること。
[「適用上の注意」の項参照]

（下線部：追記部分）

(2) 腎機能障害患者における本剤の開始用量や維持用量について

国内臨床試験では中等度以上の腎機能障害患者における本剤の安全性情報はほとんど得られていないものの、本邦における本剤の開始用量は米国の開始用量の半量である1 mg であること、本剤は患者の状態を観察しながら慎重に増量する薬剤であること、本剤の消失経路は主に肝代謝であり、腎排泄の寄与は大きくないことを踏まえ、慎重投与の対象として注意喚起した上であれば、腎機能障害患者における投与量を別途規定しないことも可能とした機構の判断、及び腎機能障害患者における安全性については、製造販売後の情報収集が必須とした機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 本剤の注射部位について

本剤を上腕、大腿又は腹部のいずれの部位に投与しても、同様な有効性及び安全性が得られるとした申請者の説明は概ね妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、添付文書（案）の「適用上の注意」における本剤の投与部位に関する記載について、臨床試験で有効性及び安全性が確認された上腕、大腿、腹部のいずれかとすることが明確となるような記載とすべきであるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

5. 製造販売後の調査等について

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験で検討された症例数が少ないことから、一定の症例数が集積されるまでの間は全例調査を行うとする申請者の方針は妥当であり、また、申請者が提示した調査項目は概ね妥当であるものの、さらに、有効性の持続性、衝動制御障害、呼吸器系の有害事象及び発がんに関連する有害事象の発現状況、並びに抗パーキンソン病薬との併用時及び5-HT₃拮抗剤との併用時の安全性についても、製造販売後に適切に情報収集を行う必要があるとし

た機構の判断は、専門委員に支持された。また、観察期間について、発がんに関する有害事象についても検討できるよう可能な限り長期期間追跡を行うこととし、症例の登録期間については、1.5年あるいは1,500例の収集が見込めるまでの長い方の期間とすることが必要とした機構の判断も、専門委員に支持された。さらに、専門委員より、患者日誌等を活用して本剤投与によるオフ時間の短縮やオフ症状の改善の程度を評価することは臨床上有用であり、そのような方法で有効性が評価された場合には、製造販売後調査で漏らさず情報収集し、本剤の有効性を評価すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報及び「3. (5) 在宅自己注射について」で示した投与状況に関する情報が適切に収集できるような計画とするよう申請者に求め、申請者は、実施計画書の案を提出した上で、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。

機構は、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
11	35	アポモルヒネ 10 mg/kg	アポモルヒネ 5 及び 10 mg/kg
11	37	いずれの群でも	アポモルヒネ 10 mg/kg 並びに S(+)-アポモルヒネ 0.5 及び 1 mg/kg 投与群で、
22	26	媒体を含めた全群で	媒体群及び 1.0 mg/kg/日以上群で
29	16	本薬の ¹⁴ C-標識体を	本薬を
35	35	下記 (4)	下記 (5)
35	37	報告はない。	報告は調査した限りなかった。
43	1	被験者による自己注射も	自己注射も
43	38	治験薬 1 回目	治験薬投与 1 回目
44	24	治験終時	治験終了時
45	11	投与され	表示され
46	1	各期	維持用量決定期及び在宅投与期
50	7	UPDRS partⅢスコアの変化率が 30%以上	UPDRS partⅢスコアが 30%以上改善
53	30	その根拠となった海外臨床試験の結果	海外臨床試験の結果
55	27	副作用が 6/99 例 (6.1%) に認められ、内訳は幻視及び不眠症が各 3 例 (3.0%)、幻聴が 1 例 (1.0%) であった	副作用が 13/99 例 (13.1%) に認められ、内訳は幻視が 6 例 (6.1%)、不眠症が 5 例 (5.1%)、妄想、幻覚、幻聴及び病的賭博が各 1 例 (1.0%) であった
64	13	使用成績調査	特定使用成績調査

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 10 年とすることが妥当であり、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] パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

[用法・用量] パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモ

ルヒネ塩酸塩として1回1 mg から始め、以後経過を観察しながら1回量として1 mg ずつ増量し、維持量（1回量1～6 mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6 mg とする。