

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レキップCR錠2 mg、同CR錠8 mg
[一 般 名] ロピニロール塩酸塩
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成23年7月25日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 4 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	レキップ CR 錠 2 mg、同 CR 錠 8 mg
〔一 般 名〕	ロピニロール塩酸塩
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 7 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、ロピニロールとして 2 mg 又は 8 mg を含有するフィルムコーティング錠
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（5）新剤形医薬品、（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 4 月 12 日

[販 売 名] レキップ CR 錠 2 mg、同 CR 錠 8 mg
[一 般 名] ロピニロール塩酸塩
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、レキップ CR 錠 2 mg 及び同 CR 錠 8 mg のパーキンソン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、突発的睡眠及び傾眠、精神症状、並びに消化器症状の発現状況、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び IR 錠からの切替え症例における安全性、長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] パーキンソン病
[用法・用量] 通常、成人にはロピニロールとして 1 日 1 回 2 mg から始め、2 週目に 4 mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2 mg/日ずつ 1 週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1 日量 16 mg を超えないこととする。

審査報告 (1)

平成 24 年 2 月 29 日

I. 申請品目

- [販 売 名] レキップ CR 錠 2 mg、同 CR 錠 8 mg
- [一 般 名] ロピニロール塩酸塩
- [申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 7 月 25 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、ロピニロールとして 2 mg 又は 8 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時効能・効果] パーキンソン病
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはロピニロールとして 1 日 1 回 2 mg から始め、2 週目に 4 mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2 mg/日ずつ 1 週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1 日量 16 mg を超えないこととする。
- [特 記 事 項] なし

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

ロピニロール（以下、「本薬」）は、非麦角系のドパミン受容体作動薬である。本邦では、本薬塩酸塩の速放錠（以下、「IR錠」）である「レキップ錠0.25 mg、同錠1 mg、同錠2 mg」が、グラクソ・スミスクライン株式会社により開発され、2006年10月にパーキンソン病を効能・効果として承認されている。

ドパミンアゴニストの問題点として、上部消化管の副作用の発現を避けるため漸増が必要である点が挙げられ、IR錠では、少量ずつの漸増のため治療用量域への到達に時間を要すること、1日の服薬回数が3回であり良好なアドヒアランスが得られにくい場合があることから、1日投与回数を減らし、治療用量域への到達時間を短くすることを目的として、GlaxoSmithKline社及びスカイファーマ社により本薬の徐放性製剤（以下、「本剤」）の開発が行われた。本剤は、2006年にスロバキアで最初に承認され、2011年7月現在、本剤は欧米主要国を含む45ヵ国以上で承認されている。本邦では、グラクソ・スミスクライン株式会社により本剤が開発され、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「パーキンソン病」を効能・効果とする本薬塩酸塩の新剤形として、本剤2及び8 mg錠の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（本薬塩酸塩）は既承認のレキップ錠と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 2.28 又は 9.12 mg（ロピニロールとして 2 又は 8 mg）を含有する徐放性のフィルムコーティング錠である。製剤は、ヒプロメロース、乳糖水和物、カルメロースナトリウム、硬化油、デキストリン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、グリセリン脂肪酸エステル、D-マンニトール、ポビドン、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄、黒酸化鉄（8 mg 錠のみ）を添加剤として含む。製剤は徐放性の機能を有する薬物層をバリア層で挟んだ三層構造を有し、バリア層が薬物層の表面積を制限することで、薬物放出をさらに制御する。製剤のフィルムコーティングは、徐放性の機能を持たない。

2) 製造方法

製剤は、バリア層の造粒・乾燥・整粒及び混合、薬物層の造粒・乾燥・整粒及び混合、バリア層及び薬物層の打錠、並びにフィルムコーティングからなる工程により製造される。

及びの工程、工程が重要工程とされ、重要工程と工程に管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（肉眼観察）、確認試験〔液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。2 mg 錠の中間的試験ではマトリキシング法が適用されている。2 mg 錠では、加速試験の 6 ヶ月時点及び長期保存試験の 36 ヶ月時点で類縁物質が規格を逸脱したが、中間的試験及び長期保存試験の 24 ヶ月時点までは、保存期間内に明確な品質の変化は認められなかった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 ヶ月
中間的試験 (2 mg 錠のみ)		30℃	65%RH		12 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔）に包装し、室温で保存するとき 2 mg 錠

は 24 ヶ月、8 mg 錠は 36 ヶ月と設定された。

＜審査の概要＞

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 苛酷試験（湿度）の省略について

安定性試験の苛酷試験では、温度及び光に対する試験は実施されていたが、湿度に対する試験が省略されていたことから、機構は、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。加速試験において、平衡相対湿度の増加とともに類縁物質の増加が認められており、湿度が製剤に影響を及ぼすことが示されている。湿度に対する苛酷試験を実施した場合、加速試験で認められた変化が顕著に現れることが容易に推測されたことから、苛酷試験を実施する必要はないと判断した。

機構は、以上の回答を了承し、湿度に対する苛酷試験を省略することは差し支えないと判断した。

(2) 水分及び平衡相対湿度に関する規格の設定について

機構は、加速試験において平衡相対湿度の増加に伴う類縁物質の増加が認められたことを踏まえて、製剤中の水分の管理は製剤の品質を管理する上で重要と考え、水分を規格に設定することを検討するよう求めた。

申請者は、市販予定の包装形態（PTP 包装）で保存した長期保存試験の試験項目の中で、水分及び平衡相対湿度の増加が認められたが、その他の試験項目では設定予定の規格の範囲内の結果が得られていること、XXXXXXXXXX工程の工程内管理試験においてXXXXXXXXXXを設定し水分を管理していること、及び錠剤の製造区域で湿度を管理していることから、錠剤中の水分量は適切に管理されており、水分を規格に設定する必要はないと回答した。

機構は、以上の回答を了承し、水分を規格に設定しなくても有効期間内において製剤中の水分は適切に管理されるものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬、並びに本薬の代謝物である芳香環 7 位の水酸化体 (SKF-89124) 及び脱プロピル体 (SKF-104557) の血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) 法により測定され、本薬、SKF-89124 及び SKF-104557 の定量範囲は 0.020～5.000、0.020～5.000 及び 0.050～5.000 ng/mL であった。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 製剤間の生物学的同等性

市販予定製剤の 2 mg 錠と 8 mg 錠の処方変更水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号) (以下、「含量違い BE ガイドライン」) における ■ 水準に該当し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号) (以下、「後発医薬品 BE ガイドライン」) に示されている溶出試験、及び外国人パーキンソン病患者を対象としたヒト生物学的同等性 (以下、「BE」) 試験 (海外 165 試験) が実施された。

国内臨床試験 2 試験 (ROP106064 試験、ROP106066 試験) で使用された臨床試験製剤と市販予定製剤の 2 mg 錠同士及び 8 mg 錠同士はいずれもフィルムコーティング層の組成のみが異なり、処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号) (以下、「処方変更 BE ガイドライン」) における ■ 水準に該当し、それぞれ、後発医薬品 BE ガイドラインに示されている溶出試験が実施された。

臨床試験製剤の 2 mg 錠と 8 mg 錠の処方変更水準は、含量違い BE ガイドラインにおける ■ 水準に該当し、含量違い BE ガイドラインに従い溶出試験が実施され、両製剤間の BE が示された。

1) 市販予定製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠の BE 試験 (165 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

外国人パーキンソン病患者 22 例を対象に、市販予定製剤を 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、1 週間毎に 2 mg ずつ、8 mg まで増量後、8 mg 錠 1 錠 1 日 1 回 4～7 日間投与又は 2 mg 錠 4 錠を 1 日 1 回 4～7 日間投与する 2 群 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間なし) により、市販予定製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠の BE が検討された。なお、薬物動態の検討のための採血日には食後投与とされた。市販予定製剤 2 mg 錠及び 8 mg 錠で本薬 8 mg を投与したときの、本薬の投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は 174.61 ± 97.619 及び 207.35 ± 168.730 ng·h/mL、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は 9.4532 ± 4.66967 及び 11.4004 ± 9.31134 ng/mL であり、2 mg 錠 4 錠に対する 8 mg 錠 1 錠の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、1.10 (0.95～1.26) 及び 1.09 (0.93～1.27) であった。

2) 溶出試験 (添付資料 3.2.P.2)

①市販予定製剤 2 mg 錠と臨床試験製剤 2 mg 錠の溶出挙動の同等性、②市販予定製剤 8 mg 錠と臨床試験製剤 8 mg 錠の溶出挙動の同等性、③臨床試験製剤における含量違い製剤間の溶出挙動の同等性、④市販予定製剤における含量違い製剤間の溶出挙動の同等性について、後発医薬品 BE ガイドラインにおいて徐放性製剤に求められる溶出試験条件で検討された。①及び

②は、処方変更 BE ガイドラインの判定基準に基づき同等であると判定され、また③及び④は、含量違い BE ガイドラインの判定基準に基づき同等であると判定された。なお、規格及び試験方法の溶出試験法として設定した試験条件（パドル法、 $\blacksquare$ rpm、試験液：pH $\blacksquare$ の $\blacksquare$ 緩衝液）において、フィルムコーティング層の有無は市販予定製剤 2 mg 錠及び 8 mg 錠の溶出挙動に影響を及ぼさなかった。

(2) IR 錠と比較した本剤の相対的バイオアベイラビリティ

1) 日本人パーキンソン病患者

①ROP106064 試験（添付資料 5.3.5.2-1）

日本人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 10 例に、本剤 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、8 mg まで 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増し、投与 5 週目以降から最短 1 週間毎に 2 mg ずつ最大 16 mg まで漸増する方法で維持用量を決定した。維持用量を食事の規定をせずに 1 日 1 回 7 日間以上反復投与した後、クロスオーバー法により食後又は空腹時に本剤の維持用量を単回経口投与したときの、投与 24 時間後までの血漿中濃度が測定された。投与量毎の被験者数は 8 mg が 2 例、10 mg が 3 例、12 mg が 2 例、14 mg が 1 例、16 mg が 2 例であった。IR 錠投与時の薬物動態パラメータと比較するために、本剤を食後経口投与したときの 1 日投与量として 1 mg 当たりに換算した本薬の薬物動態パラメータは表 2 に示すとおりであった。

②182 試験（添付資料 5.3.1.1-2（参考資料））

日本人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 29 例に、IR 錠 0.25 mg/回 1 日 3 回から 1 mg/回 1 日 3 回まで 1 週間毎に 0.25 mg/回ずつ漸増し、投与 5 週目以降から最短 1 週間毎に 0.5 mg/回ずつ最大 5 mg/回 1 日 3 回まで漸増する方法で維持用量を決定し、維持用量を 1 日 3 回 2 日間以上食後反復経口投与したときの血漿中濃度が測定された。なお、10 例において投与 8 時間後までの経時的採血が実施され、29 例においてトラフ時の血漿中濃度（以下、「 $C_{\min}$ 」）が測定された。投与 8 時間後までの採血が実施された投与量毎の被験者数は 1 mg/回が 1 例、2 mg/回が 5 例、2.5 mg/回が 1 例、3 mg/回が 1 例、3.5 mg/回が 2 例であった。本剤投与時の薬物動態パラメータと比較するために 1 日投与量として 1 mg 当たりに換算した本薬の薬物動態パラメータは表 2 に示すとおりであった。

表 2：日本人パーキンソン病患者に本剤 1 日 1 回又は IR 錠 1 日 3 回を食後経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータ（投与量を 1 mg として換算）

	IR 錠 (n=10) ^{b)}	本剤 (n=10)	本剤/IR 錠
$C_{\max}$ (ng/mL)	1.440±0.427	1.629±0.460	1.131
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	25.54±8.13	28.284±7.881	1.107
$C_{\min}$ (ng/mL)	0.690±0.313 ^{c)}	0.771±0.278	1.117
$t_{\max}$ (時間) ^{a)}	2.96 (1.08～4.00)	7.00 (1.85～14.0)	ND

数値：平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、ND：算出せず

a：中央値（最小値～最大値）、b：最終投与後 8 時間までの推移より推定、c：n=29

2) 外国人パーキンソン病患者（164 試験、添付資料 5.3.1.1-3（参考資料））

外国人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 20 例に、本剤 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、1

週間毎に 4 mg までは 1 mg ずつ、以降 8 mg まで 2 mg ずつ増量後、本剤 8 mg を 1 日 1 回 4～7 日間又は IR 錠 2.5 mg を 1 日 3 回 4～7 日間食後経口投与する 2 群 2 期のクロスオーバー法(休薬期間なし)により本剤を投与したとき、本剤 8 mg を 1 日 1 回及び IR 錠 2.5 mg を 1 日 3 回投与時の本薬の AUC_{0-24} は、 142.94 ± 58.378 及び 131.45 ± 54.598 ng·h/mL、 C_{max} は 8.10 ± 3.507 及び 8.51 ± 3.482 ng/mL、 C_{min} は 4.15 ± 1.990 及び 3.93 ± 1.911 ng/mL であった。本剤及び IR 錠投与時の薬物動態パラメータを、1 日投与量を 1 mg として換算したとき、IR 錠投与時に対する本剤投与時の本薬の AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} の幾何平均値の比(90%信頼区間)は、1.02 (0.96～1.09)、0.88 (0.78～0.99) 及び 0.98 (0.90～1.06) であった。

(3) 食事の影響

1) 日本人パーキンソン病患者 (ROP106064 試験、添付資料 5.3.5.2-1)

日本人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 10 例を対象に、本剤投与時の本薬の薬物動態に対する食事の影響が検討された。本剤の維持用量 (8～16 mg) を、食事の規定をせずに 1 日 1 回 7 日間以上反復投与した後、維持用量の本剤をクロスオーバー法により食後又は空腹時単回経口投与したときの投与 24 時間後までの血漿中濃度が測定された。維持用量は本剤を 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、8 mg まで 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増し、投与 5 週目以降から最短 1 週間毎に 2 mg ずつ最大 16 mg まで漸増する方法で決定された。空腹時投与日と食後投与日の間隔は 2 日間以上あけ、その間は食事の規定をせずに維持用量が継続して投与された。空腹時及び食後投与時の本薬の t_{max} の中央値は 6.000 及び 7.000 時間、 AUC_{0-24} は 28.912 ± 10.371 及び 28.284 ± 7.881 ng·h/mL、 C_{max} は 1.641 ± 0.607 及び 1.629 ± 0.460 ng/mL、 C_{min} は 0.778 ± 0.308 及び 0.771 ± 0.278 ng/mL であった。

2) 外国人パーキンソン病患者 (164 試験、添付資料 5.3.1.1-3 (参考資料))

外国人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 21 例を対象に、本剤投与時の本薬の薬物動態に対する食事の影響が検討された。本剤 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し 1 週間毎に 4 mg までは 1 mg ずつ、以降 8 mg まで 2 mg ずつ増量後、本剤 8 mg を食事の規定をせずに 1 日 1 回 3 日間以上反復投与した後、本剤 8 mg がクロスオーバー法により高脂肪食摂取後又は空腹時に単回経口投与された。空腹時投与日と高脂肪食摂取後投与日の間隔は 3 日間以上あけ、その間も食事の規定をせずに本剤 8 mg が継続して投与された。空腹時及び高脂肪食摂取時における本薬の t_{max} の中央値は 6.00 及び 10.00 時間、 C_{max} は 8.61 ± 4.81 及び 9.50 ± 3.62 ng/mL、 AUC_{0-24} は 160 ± 90 及び 165 ± 70 ng·h/mL、 C_{min} は 4.56 ± 2.49 及び 4.60 ± 2.50 ng/mL であった。

<審査の概要>

(1) 臨床試験製剤と市販予定製剤の BE について

申請者は、臨床試験製剤と市販予定製剤の製剤上の相違点及び両製剤の BE について、以下のように説明した。臨床試験製剤と市販予定製剤は薬物放出調整技術及び内核の処方に変更はなく、フィルムコーティング層の組成のみが異なる。本剤は 24 時間かけて本薬を放出する徐放性製剤であり、フィルムコーティング層は pH に依存せず数分で水に溶解すること、実際に後発医薬品 BE ガイドラインの徐放性製剤に求められる試験条件で溶出試験を実施し、処方変更 BE ガイドラインに基づき、臨床試験製剤と市販予定製剤の溶出挙動の同等性が示されていることから、フ

フィルムコーティング層の変更は本剤の溶出性に及ぼさないと考えられる。本薬は生理的な pH で安定であり、高い溶解性及び高い膜透過性を有することから、本薬が錠剤から一旦放出されれば速やかに吸収され、本薬のバイオアベイラビリティは錠剤からの本薬の放出速度に依存すると考えられることも考慮すると、溶出挙動の同等性が示されたことをもって、臨床試験製剤と市販予定製剤は生物学的に同等であることは示されたと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験製剤と市販予定製剤の 2 mg 錠同士及び 8 mg 錠同士はいずれも処方変更水準が  水準であることを踏まえると、本来であれば、処方変更 BE ガイドラインに従い、ヒト BE 試験を実施すべきであると考えられる。しかしながら、本薬を日本人の健康成人に投与する場合、IR 錠開発時において 0.2 mg の単回投与までしか忍容性が認められなかったことを考慮すると、健康成人を対象とした BE 試験の実施は安全面から非常に困難と考える。また、患者を対象とした場合であっても、安全性を確保するために反復投与による漸増や漸減が必要となり、高い用量を単回投与することや休薬期間を設定するという BE を検証するための適切なデザインでの実施が可能とは言い難いこと、及び治療学的ベネフィットが得にくい試験において BE の検証に必要な患者数を確保することは困難と考えられることから、仮に、ヒト BE 試験を実施することなく臨床試験製剤と市販予定製剤の BE が説明可能と判断できる場合に、後発医薬品 BE ガイドラインに従ったヒト BE 試験の実施を求めることは困難と考える。

本剤 2 及び 8 mg 錠のいずれも臨床試験製剤と市販予定製剤の違いはフィルムコーティング層の組成のみであり、本剤は 24 時間かけて本薬を放出するのに対し、フィルムコーティング層は数分で溶解すること、1 条件のみの検討ではあるが、フィルムコーティング層の有無は市販予定製剤 2 及び 8 mg 錠の溶出挙動に影響を与えなかったこと、後発医薬品 BE ガイドラインに従った徐放性製剤の溶出試験条件にて、本剤 2 及び 8 mg 錠のいずれにおいても臨床試験製剤と市販予定製剤の溶出挙動が同等であると判断できること、臨床試験製剤と市販予定製剤の大きさや形状は類似していると判断できることから、臨床試験製剤から市販予定製剤へのフィルムコーティング層の変更が本剤 2 及び 8 mg 錠のバイオアベイラビリティに及ぼす影響は小さいと考えられる。

以上より、後発医薬品 BE ガイドラインに基づくヒト BE 試験は実施されていないものの、臨床試験製剤と市販予定製剤の BE については、後発医薬品 BE ガイドラインに従った各製剤の溶出試験で溶出挙動の同等性が示されたことに基づいて、臨床試験製剤 2 mg 錠と市販予定製剤 2 mg 錠及び臨床試験製剤 8 mg 錠と市販予定製剤 8 mg の BE を担保することは可能と判断した。

(2) 含量の異なる市販予定製剤間での BE について

市販予定製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠の BE を検討するための海外臨床試験（海外 165 試験）における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80~1.25 の判定基準に適合していないことから、機構は、後発医薬品 BE ガイドラインにおける当該基準に適合しない場合の規定に準じて BE の判定を行うよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外 165 試験における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 1.09 及び 1.10 であり、0.90~1.11 の範囲内であった。また、後発医薬品 BE ガイドラインに従って市販予定製剤の 2 mg 錠と 8 mg 錠の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は、いずれの試験条件においても同等性の判定基準に適合した。以上より、後発医薬品 BE ガイドラインにおける BE 判定基準に適合していると考えられる。

機構は、海外 165 試験は食後投与のみで実施されていたことから、空腹時投与でのヒト BE 試験を実施しなくても徐放性製剤としての市販予定製剤の含量の異なる製剤間の BE が担保でき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。市販予定製剤 2 及び 8 mg 錠について、後発医薬品 BE ガイドラインで規定された溶出試験を実施した結果、溶出挙動は同等であると判定されたことから、市販予定製剤の 2 及び 8 mg 錠は生理学的 pH の領域で溶出挙動に差はなく、本剤の放出特性が食事の有無による pH の変化の影響を受けることはないと考えられる。日本人パーキンソン病患者に本剤 8~16 mg を経口投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} に食事の影響は認められておらず（国内 ROP106064 試験）、外国人パーキンソン病患者に本剤 8 mg を経口投与したときの本薬の AUC_{0-24} 及び C_{min} にも食事の影響は認められなかった（海外 164 試験）。一方、海外 164 試験では、本薬の C_{max} は食後投与の方が空腹時よりも 15% 高く、 t_{max} は 2 時間遅延したが、血漿中濃度推移が比較的平坦であったことから、食後投与と空腹時投与の C_{max} 及び t_{max} の違いは臨床的な影響を与えないと考えられた。以上より、空腹時投与での試験を実施しなくても、海外 165 試験において、市販予定製剤の 2 mg 錠と 8 mg 錠の食後投与での BE は確認されていることから、両剤間の BE は担保可能であると考ええる。

機構は、両剤間の BE を検討するにあたって、外国人を対象に実施した海外 165 試験成績を利用することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。胃液酸度をはじめとする消化管の生理的要因の民族差異については、本薬が酸性から中性の pH 範囲内で高い溶解性及び高い膜透過性を有することが確認されているため、消化管の生理的要因の民族差の影響を受けにくいと考えられる。また、本薬の血漿中濃度は個人間差が大きいものの、明らかな民族差が認められておらず、本剤の IR 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは、異なる試験間での比較であるものの、日本人患者では約 111~113%、外国人患者では 88% 以上といずれも良好であったこと等から、外国人を対象に実施した BE 試験の成績を日本人の BE 評価に利用することは可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬の薬物動態には、臨床的に問題となるような国内外差は示唆されていないものの（「4. (ii) <審査の概要> (1) 本剤投与時の本薬の薬物動態の国内外差について」の項参照）、市販予定製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠の BE をヒト BE 試験によって検討した海外 165 試験は、食後のみの条件下で実施されていること、反復投与で休薬期間なしのクロスオーバー法で検討されていることから、厳密な BE を評価するには限界がある。しかしながら、臨床試験製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠では溶出試験により BE が示されていること、上記「(1) 臨床試験製剤と市販予定製剤の BE について」の検討結果より、臨床試験製剤と市販予定製剤の 2mg 錠同士及び 8mg 錠同士の BE は担保されていると考えること、後発医薬品 BE ガイドラインに従って実施した溶出試験により市販予定製剤 2 mg 錠と 8 mg 錠の溶出挙動の同等性が示されていることも合わせて考えると、既存のデータに基づき含量の異なる市販予定製剤間の BE を担保することで臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

(3) 徐放化製剤とすることの妥当性について

IR 錠が既に臨床現場で使用されていることも踏まえ、機構は、徐放性製剤の製剤設計時に調査、検討すべき事項及び最終製剤の評価について、「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評

価に関するガイドラインについて」(昭和 63 年 3 月 11 日、薬審 1 第 5 号)(以下、「徐放性製剤のガイドライン」)に沿って徐放化製剤とすることの妥当性について検討するよう求めた。

1) 製剤設計時に調査、検討すべき事項について

申請者は、製剤設計時に調査、検討すべき事項について、以下のように説明した。本薬の消失半減期(以下、「 $t_{1/2}$ 」)、初回通過効果、吸収部位及び徐放化に伴う副作用面からみて望ましくない状態を生じる可能性を検討した。レキップ錠 医薬品輸入承認申請書 添付資料(以下、「既承認時資料」)で示されているとおり、本薬の $t_{1/2}$ は 5.0 時間、経口投与時のバイオアベイラビリティは 58~91%であり、本薬の $t_{1/2}$ は IR 錠で長くはなく、初回通過効果は大きくない。ラットでの本薬の吸収部位は主に小腸及び大腸であり、吸収部位は広いと考えられる。したがって、徐放化に伴い、本薬の $t_{1/2}$ 、初回通過効果、吸収部位の面からみて望ましくない状態を生じる可能性は低いと考えられる。また、本薬はチトクローム P450 (以下、「CYP」)を誘導しないこと、臨床用量での C_{max} で CYP1A2、2A6、2C8/9、2D6、2E1、3A 及び 4A 活性を阻害しないこと、サルを用いた試験で本薬は依存性を示さなかったこと(既承認時資料)、及び本薬のヒト血漿蛋白結合率は 35~42%であり低いこと、国内外での IR 錠及び国外での本剤の使用経験においても耐性又は依存性は示唆されていないこと、並びに日本人のパーキンソン病患者を対象とした国内 ROP106064 試験及び国内 182 試験において、本剤と IR 錠の投与量を 1 mg として換算した C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも同程度であったことも踏まえると、徐放化に伴い副作用面からみた望ましくない状態を生じる可能性は低いと考えられる。したがって、本薬は徐放化が好ましくない薬物にはあたらないと考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承でき、徐放化することで問題となる特有の性質は本薬に想定されないと判断した。

2) 最終製剤について検討すべき事項について

申請者は、以下のように説明した。消化管内の pH の変動が溶出性に与える影響について検討するために、0.1 M HCl、pH 4.0、6.8 及び 7.5 の試験液における最終製剤の溶出性を評価した結果、溶出性に pH 依存性は認められなかった。また、消化管の運動性の変動が溶出性に与える影響について検討するために、XXXXXXXXXX法の回転速度を XXXX 及び XXXX rpm として比較した結果、溶出性に差は認められなかった。したがって、本剤の放出特性は徐放性製剤のガイドラインに準拠していると考えられる。溶出試験規格についても、評価時点及び規格値は徐放性製剤のガイドラインに準拠している。

外国人健康成人を対象に、溶出速度の異なる 3 種の本薬の徐放性製剤 0.75 mg 錠単回経口投与時と IR 錠 0.25 mg 1 日 3 回投与時の薬物動態を検討した 161 試験の結果(添付資料 5.3.3.1.1、参考資料)から、IR 錠と同程度の $AUC_{0-\infty}$ を示し、血漿中濃度の日内変動が最も小さかった製剤を臨床試験製剤として選択した。また、外国人健康成人に IR 錠 0.25 mg を 8 時間毎に 3 回投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ と本剤 0.75 mg を単回経口投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ から算出した相対的バイオアベイラビリティ(本剤/IR 錠)は約 96%であり、本剤投与時における本薬の血漿中濃度の日内変動は IR 錠投与時の約半分であった(海外 162 試験)。日本人のパーキンソン病患者に本剤を投与したときの本薬の吸収は IR 錠を投与したときと比較して緩やか、かつ、持続的であり、本剤 8~16 mg を 1 日 1 回及び IR 錠 1~3.5 mg/回を 1 日 3 回反復投与した際の 1 日投与量として 1 mg 当たりに換算した C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24} から、IR 錠に対する

本剤の相対的バイオアベイラビリティは約 111～113%と推定された（表 2 参照）。外国人のパーキンソン病患者に本剤 8 mg を 1 日 1 回及び IR 錠 2.5 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの IR 錠に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティは、88%以上と良好であった（海外 164 試験）。

日本人のパーキンソン病患者に本剤 8～16 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態において、本剤 8～16 mg を食後及び空腹時単回投与したとき、投与量を 1 mg として換算した本薬及び本薬の主要代謝物（SKF-104557、SKF-89124）の C_{max} の幾何平均値の比（食後／空腹時）は 0.910～1.014 であり、 AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 0.943～1.001 であった（国内 ROP106064 試験）。海外 164 試験では、外国人パーキンソン病患者に本剤 8 mg を反復経口投与したときの本薬の AUC_{0-24} 及び C_{min} の幾何平均値の比（食後／空腹時）は、いずれも約 1 であった。 C_{max} は食後投与の方が空腹時よりも 15% 高く、 t_{max} は 2 時間遅延したが、比較的平坦な血漿中濃度推移であったことから、食後投与と空腹時投与の C_{max} 及び t_{max} の違いは臨床的な影響を及ぼさないと考えられる。

以上のように放出特性及び薬物速度論的特性を検討した結果、本薬を徐放性製剤とすることは適切であると考ええる。

機構は、放出特性及び薬物速度論的特性に関する申請者の説明は了承できると考える。臨床効果と本薬の曝露量の関係は不明であるが、IR 錠と同様に、本剤の投与量は個々の患者に対する忍容性と有効性を確認しながら増量し維持用量を設定する薬剤であることを考慮し、臨床効果については「4. (iii) 臨床の有効性及び安全性の概要」で検討する。

(4) 本剤 1 日 1 回投与時と IR 錠 1 日 3 回投与時の薬物動態について

機構は、日本人パーキンソン病患者に本剤を 1 日 1 回投与した国内 ROP106064 試験及び日本人パーキンソン病患者に IR 錠を 1 日 3 回投与した国内 182 試験の薬物動態パラメータの値を、1 日投与量を 1 mg 当たりに換算して示すことが妥当であるのか説明を求めた。

申請者は、1 日投与量を 1 mg 当たりに換算しない実測値のデータは個体間の変動が大きく、IR 錠 2 mg 投与の 5 例を除き、いずれの投与量も 1～3 例と少ないものの、概ね曝露量は投与量の増加に伴い増加したことから、1 日投与量を 1 mg 当たりに換算して薬物動態パラメータの値を示すことは妥当であると説明した。

機構は、国内 ROP106066 試験における IR 錠から本剤への切替え時の用量（表 8 参照）の妥当性を、薬物動態の観点から説明可能であるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 ROP106064 試験及び国内 182 試験における薬物動態の成績から本剤及び IR 錠投与時の AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} を推定すると、日本人パーキンソン病患者に本剤 4 mg/日を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} は、IR 錠 3 mg/日を 1 日 3 回投与したときの約 1.5 倍であり、本剤 6～16 mg/日を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{min} は、IR 錠 6～15 mg/日を投与したときの約 1.0～1.2 倍であった。したがって、国内 ROP106066 試験における IR 錠と本剤の切替え用量間において、IR 錠から本剤への切替え時の曝露量はほとんど変化せず、IR 錠から本剤への切り替え方法は薬物動態の観点から妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。日本人を対象に IR 錠及び本剤投与時の本薬の薬物動態を比較する試験は実施されていないため、本剤 1 日 1 回投与時と IR 錠 1 日 3 回投与の本薬の薬物動態を実投与量に基づき厳密に比較することは困難である。しかしながら、国内 ROP106064 試験及び国内 182 試験において経時的に本薬の血漿中濃度を測定したデータでは、個体間の変動が大きく、症例数は限られているものの、曝露量は投与量に比例して増加する傾向は認められており、また、日本人パーキンソン病患者に本剤及び IR 錠を投与した国内 ROP106064 試験及び国内 182 試験において、本剤投与時と IR 錠投与時の本薬のトラフ濃度は投与量にほぼ比例して増加していること（「4. (ii) <提出された試験の概略> (2) 1) 日本人患者 (ROP106064 試験)」の項参照)、外国人パーキンソン病患者に本剤 2~8 mg を投与した海外 165 試験において、本薬の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24} は用量にほぼ比例して増加していること（「4. (ii) <提出された試験の概略> (2) 2) 外国人患者 (165 試験)」の項参照）も考慮すれば、1 日投与量を 1 mg 当たりに換算して、本剤 1 日 1 回投与時と IR 錠 1 日 3 回投与の本薬の薬物動態を比較することは可能と判断した。1 日投与量を 1 mg 当たりに換算した場合、表 2 に示されており、日本人パーキンソン病患者において、本剤 1 日 1 回投与時と IR 錠 1 日 3 回投与の本薬の曝露量はほぼ同様であり、外国人パーキンソン病患者においても、海外 164 試験で、IR 錠 2.5 mg を 1 日 3 回反復投与したときと本剤 8 mg を 1 日 1 回反復投与したときの 1 日当たりの曝露量がほぼ同様であることが確認されている。したがって、国内 ROP106066 試験における IR 錠と本剤の切替え用量間の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} はほぼ同様であり、薬物動態の観点からは妥当であると判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回及び反復投与試験 (163 試験、添付資料 5.3.3.1-2 (参考資料))

外国人健康成人 28 例に 1 日目に本剤 1 mg を単回投与し、投与 3~9 日目に本剤 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの薬物動態が検討された。なお、各投与日にはドンペリドン 20 mg が 8 時間毎に 1 日 3 回経口投与された（本剤投与による悪心・嘔吐等の抑制のため）。投与 1 及び 9 日目の本薬の t_{max} の中央値は 10.0 及び 6.00 時間、 C_{max} は 0.572 ± 0.298 及び 0.693 ± 0.328 ng/mL、 AUC_{0-24} は 8.50 ± 3.98 及び 11.0 ± 5.39 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 4.86 ± 1.30 及び 8.45 ± 6.15 時間であった。また、投与 1 及び 9 日目の SKF-104557 の AUC_{0-24} は 10.8 ± 2.78 及び 15.9 ± 4.56 ng·h/mL、SKF-89124 の AUC_{0-24} は 0.0560 ± 0.101 及び 0.376 ± 0.290 ng·h/mL であった。

(2) パーキンソン病患者における薬物動態

1) 日本人患者 (ROP106064 試験、添付資料 5.3.5.2-1)

日本人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者に、本剤を 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、8 mg まで 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増し、投与 5 週目以降から最短 1 週間毎に 2 mg ずつ最大 16 mg まで漸増する方法で決定された維持用量を 1 日 1 回 7 日間以上反復投与したときの、本薬、SKF-104557 及び SKF-89124 のトラフ濃度は、表 3 のとおりであった。

表 3：日本人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者における本剤反復投与時のトラフ濃度

投与量	本薬 (ng/mL)	SKF-104557 (ng/mL)	SKF-89124 (ng/mL)
2 mg (n=61)	1.805±1.757	1.565±0.777	0.066±0.040
4 mg (n=58)	3.530±1.747	3.225±1.185	0.140±0.056
6 mg (n=1)	3.820	4.172	0.157
8 mg (n=61)	7.599±5.512	6.353±2.173	0.281±0.120
10 mg (n=17)	9.772±3.238	7.945±1.888	0.319±0.084
12 mg (n=12)	11.971±7.212	11.814±3.918	0.479±0.189
14 mg (n=9)	12.575±5.586	11.580±4.279	0.565±0.286
16 mg (n=12)	15.467±8.292	12.754±2.528	0.629±0.271

数値：平均値±標準偏差

2) 外国人患者 (165 試験、添付資料 5.3.1.2-2 (参考資料))

外国人パーキンソン病患者 22 例に、本剤を 1 日 1 回 2 mg から投与を開始し、1 週間毎に 2 mg ずつ、8 mg まで増量する投与計画により、本剤 2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 3 日間以上反復投与したとき、本剤 2、4 及び 8 mg 反復投与後の本薬の AUC_{0-24} は 42.99 ± 20.786 、 85.99 ± 41.966 及び 207.35 ± 168.730 ng·h/mL、 C_{max} は 2.396 ± 1.069 、 4.657 ± 2.190 及び 11.400 ± 9.311 ng/mL、 C_{min} は 1.365 ± 0.782 、 2.771 ± 1.532 、 6.252 ± 5.241 ng/mL であった。

(3) 血液透析患者における薬物動態 (RRL103628 試験、添付資料 5.3.3.3-2 (参考資料))

外国人健康成人 10 例及び外国人血液透析患者 11 例に、本薬の 14 時間放出型製剤（以下、「RLS-CR 錠」）が 1～7 日目に 1 日 1 回 0.5 mg、8～14 日目に 1 日 1 回 1 mg、15～21 日目に 1 日 1 回 2 mg と漸増投与され、血液透析患者のみ 22～28 日目の薬物動態の検討終了時まで本薬の投与が継続された。血液透析患者のうち 4 例では 8 日目以降、1 mg での投与が継続された。健康成人における薬物動態は 21 日目に検討され、血液透析患者における薬物動態は 6 又は 7 日目（非透析日）並びに 22～28 日目の透析日及び非透析日に検討された。血漿中の本薬、SKF-104557 及び SKF-89124 の薬物動態を検討した結果を表 4 に示す。なお、血液透析患者は最低 3 回/週の頻度で血液透析が行われた。

表 4：外国人健康成人及び透析患者における本薬及び本薬の代謝物の薬物動態パラメータ

		健康成人	透析患者				
			非透析日			透析日	
		2 mg (n=10)	0.5 mg (n=10)	1 mg (n=4)	2 mg (n=6)	1 mg (n=4)	2 mg (n=6)
本薬	C_{max} (ng/mL)	2.57[33]	1.02[53]	1.24[66]	3.32[24]	1.31[87]	4.73[39]
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	29.3[48]	12.8[65]	13.5[123]	46.4[35]	14.4[126]	64.8[51]
SKF-104557	C_{max} (ng/mL)	2.55[16]	2.45[22]	4.17[30]	8.35[25]	3.94[28]	8.90[31]
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	39.5[15]	51.8[25]	87.0[38]	179[27]	76.0[33]	184[28]
SKF-89124	C_{max} (ng/mL)	0.100[14]	0.044[34]	0.097[53]	0.141[20]	0.099[36]	0.153[20]
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.34[12]	0.767[44]	1.57[55]	2.69[23]	1.61[51]	2.86[20]

数値：幾何平均値[変動係数%]

(4) 薬物相互作用試験

1) 本剤投与時の本薬の薬物動態に及ぼすドンペリドンの影響 (161 試験、添付資料 5.3.3.1-1 (参考資料))

外国人健康成人男性 13 例を対象に、本剤 0.75 mg を空腹時単回経口投与後、14 日間以上休薬した後、本剤 0.75 mg を空腹時単回経口投与とドンペリドン 20 mg 1 日 3 回 (本剤の投与 1 時間前、7 時間後及び 15 時間後) を併用投与したとき、ドンペリドン非併用時及び併用時の本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 6.50 ± 2.74 及び 6.68 ± 3.10 ng·h/mL、 C_{max} は 0.309 ± 0.133 及び 0.346 ± 0.141 ng/mL であった。

<審査の概要>

(1) 本剤投与時の本薬の薬物動態の国内外差について

本剤の臨床データパッケージにおいて、L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした国内の検証試験成績がないものの、IR 錠は本邦において L-dopa 非併用パーキンソン病患者に対しても臨床現場で使用されていること、海外においては本剤も含め、L-dopa の併用の有無によらずパーキンソン病に対する本薬の使用経験が蓄積されていることを踏まえ、機構は、海外で実施された L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした検証試験の成績も参考にできるか否かを検討するため、本剤投与時の本薬の薬物動態の国内外差について検討した。

日本人パーキンソン病患者と外国人パーキンソン病患者における本剤投与時の本薬の薬物動態の異同についての申請者の説明は以下のとおりであった。

日本人患者に本剤 2～16 mg を反復経口投与したときの本薬のトラフ濃度は投与量増加にほぼ比例して増加すること (国内 ROP106064 試験)、外国人患者に本剤 2～8 mg を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは用量比例性を示すと考えられたこと (海外 165 試験) から、本剤を投与したときの本薬の薬物動態パラメータは日本人及び外国人でいずれも線形性を示すと考えられる。

日本人及び外国人患者に本剤を反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度を比較すると、いずれも個人差が大きく、また、試験間で結果が異なり、国内 ROP106064 試験での血漿中濃度を海外 164 試験と比較すると、一部の日本人患者の血漿中濃度は外国人患者よりも高かったものの、海外 165 試験と比較した場合は、外国人患者での血漿中濃度とほぼ重なっていたため、本剤投与後の本薬の血漿中濃度に、明らかな国内外差はないと考える。

また、本剤の IR 錠に対する相対的バイオアベイラビリティは日本人で約 111～113%、外国人で 88%以上といずれも良好であり、本剤投与時の本薬の血漿中濃度推移に明らかな民族差はみられなかったこと、IR 錠を投与したときの日本人患者での曝露量は外国人患者の値の範囲内であったことから、IR 錠投与時と本剤投与時を比較したときの本薬の薬物動態の相対的關係は民族間で同様であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の本薬の薬物動態の国内外差については、異なる試験の成績の比較に基づく検討であること、本薬の血漿中濃度の個体間変動も大きいことから、厳密な比較は困難であるが、国内 ROP106064 試験、国内 182 試験及び海外 164 試験において検討された本剤の IR 錠に対する相対的バイオアベイラビリティの検討結果や、線形性に関する検討結果を踏まえると、海外試験を参考とする上で問題となるような薬物動態の国内外差は示唆され

ていないと判断した。

(2) 肝機能障害患者の薬物動態について

機構は、肝機能障害患者の薬物動態について、以下のように考える。本薬はヒト肝ミクロソームによって SKF-104557 に代謝されること、日本人健康成人に IR 錠を単回投与したとき投与後 24 時間までの本薬投与量に対する尿中排泄率は、本薬が 3.3～9.7%、SKF-104557 が 35.3～40.3% であったこと（既承認時資料）等を考慮すると、本薬の消失には主に肝臓での代謝が寄与すると考えられ、肝機能障害患者では本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないが、肝機能障害患者における本薬の薬物動態が検討できる臨床試験成績は得られていない。肝機能障害患者に対する本剤の投与については、「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項で検討する。

(3) 腎機能障害患者の薬物動態について

申請者は、腎機能障害患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。国内 ROP106064 試験では、重度（クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）<30 mL/min）の腎機能障害患者は治験から除外されているが、中等度（30≤CL_{CR}<50 mL/min）及び軽度（50≤CL_{CR}≤80 mL/min）の腎機能障害患者には本剤が投与されている。CL_{CR} で分類した腎機能程度別の本薬の血漿中トラフ濃度を表 5 に示す。

表 5：腎機能の程度別の本薬の血漿中トラフ濃度（ng/mL）

投与量	30≤CL _{CR} <50 mL/min	50≤CL _{CR} ≤80 mL/min	80 mL/min<CL _{CR}
2 mg	2.05±1.29 [0.35 - 3.77] (n=8)	1.84±2.03 [0.29 - 13.29] (n=42)	1.48±0.47 [0.70 - 2.33] (n=11)
4 mg	4.01±2.65 [1.14 - 9.26] (n=8)	3.65±1.66 [0.37 - 7.28] (n=40)	2.60±0.90 [1.27 - 4.15] (n=11)
6 mg	-	3.82 (n=1)	-
8 mg	13.43±12.32 [3.92 - 37.94] (n=6)	7.31±4.13 [2.41 - 25.39] (n=45)	5.52±2.61 [2.65 - 11.21] (n=10)
10 mg	-	9.59±3.32 [3.87 - 15.66] (n=12)	7.31±3.23 [5.09 - 13.03] (n=5)
12 mg	12.35 (n=1)	11.63±7.65 [5.66 - 29.66] (n=11)	-
14 mg	-	11.51±2.21 [9.38 - 14.64] (n=5)	10.46±5.69 [3.85 - 17.74] (n=4)
16 mg	10.64 (n=1)	15.62±8.28 [5.49 - 30.00] (n=11)	-

数値：平均値±標準偏差 [最小値 - 最大値]、-：データなし

例数が少ないものの、国内 ROP106064 試験において、本薬の血漿中トラフ濃度の平均値は、本剤 2、4 及び 8 mg 投与時では CL_{CR} の低下に伴い増加する傾向を示した。しかしながら、中等度の腎機能障害患者でのトラフ濃度の最小値と最大値は軽度の腎機能障害患者及び腎機能正常患者での値と同程度であり、10 mg 以上投与時のトラフ濃度には CL_{CR} による影響は認められなかった。

外国人パーキンソン病患者に IR 錠 1.0～8.0 mg を単回又は 1 日 3 回反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施し母集団薬物動態パラメータを算出した結果、外国人パーキンソン病患者に IR 錠を投与したときの本薬の経口クリアランス（CL/F）は、

CL_{CR} が 50 mL/min 未満の患者では 37.3 mL/min、CL_{CR} が 50 mL/min 以上の患者では 45.9 mL/min であった (Kaye CM, Nicholls B. *Clin Pharmacokinet.* 39:243-54, 2000)。したがって、軽度～中等度の腎機能障害が本剤投与時の本薬の薬物動態に影響を及ぼすことはほとんどないとする。

また、外国人健康成人及び腎機能障害患者(血液透析患者)に RLS-CR 錠を経口投与したとき、投与量を 1 mg として換算した血液透析患者での本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ を健康成人と比較した結果、非透析群では健康成人の 1.15 及び 1.27 倍、透析群では非透析群の 1.26 及び 1.25 倍であり、透析の有無で曝露量は大きく変化せず、血液透析患者に RLS-CR 錠を投与したときの本薬の血漿中濃度は健康成人の 1.3 倍未満であった。

機構は、以下のように考える。表 5 の結果に基づくと、腎機能の低下に伴い本薬の血漿中濃度が上昇する傾向は示されているものの、その程度は、個人間変動の範囲を踏まえると小さくなく、臨床試験における使用経験も踏まえると、中等度までの腎機能障害患者に対し、用量調節が必要な懸念は、薬物動態の観点からは示唆されていないと考える。一方、透析患者における本薬の薬物動態が検討されており、本薬 2 mg を投与したときの成績では透析患者における本薬の曝露量は健康成人よりも 2 倍程度高いことも示唆されている (表 4 参照)。本剤投与時の本薬の薬物動態は個人間差が大きく、また本剤は安全性を確認しながら増量していく投与方法ではあるが、臨床試験で本剤の投与経験がなく、IR 錠でも注意喚起されている重度の腎機能障害患者に対する本剤の投与の適否については、さらに検討すべきと考える。腎機能障害患者に対する本剤の投与については、「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項において引き続き検討する。

(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、国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 2 試験が提出された (生物学的同等性及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)。

(1) L-dopa 非併用患者を対象とした海外臨床薬理試験 (165 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 2003 年 9 月～2004 年 6 月)

本剤 2～8 mg を投与したときの血漿中濃度の用量比例性及び本剤 8 mg 錠 1 錠と 2 mg 錠 4 錠の BE を検討する目的で、外国人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 28 例を対象に、非盲検試験が海外 6 施設で実施された。本剤は 1 日 1 回経口投与され、2 mg から開始し 6 mg まで毎週 2 mg ずつ漸増された後、2 群 2 期のクロスオーバー法にて本剤 8 mg 錠 1 錠又は 2 mg 錠 4 錠が 1 日 1 回 7 日間投与された。中止例は 6 例であり、中止理由は有害事象発現 (5 例) 及び同意撤回 (1 例) であった。

有害事象は 2 mg 投与時 60.7% (17/28 例)、4 mg 投与時 41.7% (10/24 例)、6 mg 投与時 26.1% (6/23 例)、8 mg 錠 1 錠投与時 31.8% (7/22 例) 及び 2 mg 錠 4 錠投与時 34.8% (8/23 例) に認められた。いずれかの投与時で 5%以上認められた有害事象は、頭痛 [2 mg 投与時 25.0% (7/28 例)、4 mg 投与時 0% (0/24 例)、6 mg 投与時 4.3% (1/23 例)、8 mg 錠 1 錠投与時 4.5% (1/22 例)、2 mg 錠 4 錠投与時 0% (0/23 例)、以下同順]、便秘 [10.7% (3/28 例)、0% (0/24 例)、4.3% (1/23 例)、4.5% (1/22 例)、4.3% (1/23 例)]、浮動性めまい [10.7% (3/28 例)、4.2% (1/24 例)、4.3% (1/23 例)、0% (0/22 例)、0% (0/23 例)]、傾眠 [7.1% (2/28 例)、8.3%

(2/24 例)、4.3% (1/23 例)、4.5% (1/22 例)、8.7% (2/23 例)] 及び悪心 [7.1% (2/28 例)、0% (0/24 例)、0% (0/23 例)、0% (0/22 例)、0% (0/23 例)] であった。重篤な有害事象は、左大腿部の痛みの増加が 2 mg 投与時に 1 例認められ、入院となった。

臨床検査値及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかったが、53.6% (15/28 例) に臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの異常及び起立性変化が認められた。臨床的に重要な可能性のあるベースラインからの血圧の増加又は起立性血圧の増加は、8 mg 錠 1 錠投与時に 31.8% (7/22 例)、2 mg 錠 4 錠投与時に 8.7% (2/23 例) 認められ、臨床的に重要な可能性のあるベースラインからの血圧の減少又は起立性血圧の低下は、それぞれ 13.6% (3/22 例) 及び 17.4% (4/23 例) 認められた。

(2) L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験 (ROP106064 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2007 年 4 月～2009 年 3 月)

本剤投与時の本薬の薬物動態、安全性及び有効性を検討する目的で、L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象に、非盲検試験が国内 12 施設で実施された (目標症例数: 60 例)。

本剤は 1 日 1 回経口投与され、固定漸増期 (4 週間) では、本剤 2 mg から 8 mg まで 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増された。任意漸増・維持用量投与期 (48 週間) では、投与 5 週目以降 16 週目までは被験者の安全性に留意しながら十分な有効性が得られるまで、最短 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増され、最大 16 mg まで漸増可能とされた。漸増途中で増量による症状改善が期待できないと判断された場合は、その用量が維持量とされ、また、有害事象の発現により減量を必要とする場合は、投与継続が可能と判断される用量まで 2 mg ずつ漸減され (最低用量は 6 mg)、その用量が維持量とされた。投与 16 週目以降は、維持量が継続投与された。なお、治療途中で効果が不十分であると判断された場合や有害事象によりその用量を維持することができない場合には、投与 5 週目以降 16 週目までと同様の方法で維持量の変更 (増減) が可能とされた。治療期間終了後又は中止時には、維持用量に応じ、2～3 週間かけて漸減された。ただし、本剤から IR 錠へ一晩で切り替える場合は、漸減は不要とされた。

主な選択基準は、パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 の 20 歳以上の L-dopa 非併用の患者とされた。L-dopa 製剤及び本薬以外のドパミンアゴニストは併用禁止とされ、それ以外の抗パーキンソン病薬 (抗コリン薬、アマンタジン、ドロキシドパ等) は、固定漸増期開始の 4 週間以上前から投与している場合、それ以降用法・用量の変更を行わず用いることとされ、治験期間中に新たな投与は行わないこととされた。

62 例に治験薬が投与され、42 例が治験を完了した。治験薬投与を受けた 62 例全例が主要な有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 20 例であり、中止理由は、有害事象 (14 例)、被験者の希望 (4 例) 及び効果不十分 (2 例) であった。任意漸増・維持用量投与期の平均 1 日投与量は 11.13 mg であり、最終投与時に 16 mg が投与された被験者は 11/62 例 (18%) であった。

有効性について、Unified Parkinson's disease rating scale (以下、「UPDRS」) PartⅢ合計点のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであった。

表 6 : UPDRS PartⅢ合計点のベースラインからの変化量 (OC)

ベースライン (n=62)	22.4±10.11
16 週目の最終評価時までの変化量 (n=54)	-12.2±8.10
52 週目までの変化量 (n=44)	-11.4±8.55

平均値±標準偏差、OC : Observed Case

安全性について、有害事象発現割合は 96.8% (60/62 例) であり、5%以上に認められた有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 : 5%以上に認められた有害事象

	N=62
総発現割合	96.8 (60)
傾眠	41.9 (26)
悪心	30.6 (19)
便秘	25.8 (16)
幻覚	22.6 (14)
鼻咽頭炎	19.4 (12)
腹部不快感	8.1 (5)
嘔吐	8.1 (5)
浮動性めまい	8.1 (5)
頭痛	8.1 (5)
気管支炎	6.5 (4)
末梢性浮腫	6.5 (4)
背部痛	6.5 (4)
食欲減退	6.5 (4)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、任意漸増・維持用量投与期に 5 例（小腸癌、脳梗塞、卵巣新生物、腸閉塞、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎・急速進行性糸球体腎炎、各 1 例）、漸減期に 1 例（肺炎）認められ、小腸癌、脳梗塞及び腸閉塞は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 14 例（幻覚 3 例、便秘、腸閉塞、悪心、卵巣新生物、小腸癌、脳梗塞、倦怠感、食欲減退、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎・急速進行性糸球体腎炎、過敏性腸症候群・社会恐怖症、傾眠・湿疹、各 1 例）に認められた。

(3) L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ROP106066 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2009 年 4 月～2010 年 12 月）

本剤の有効性及び安全性を IR 錠と比較する目的で、L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象に、非劣性検証期（24 週間）、PR/XR 錠（Prolonged release/Extended release：徐放錠（本剤））変更期（8 週間）及び長期投与期（22 週間）からなる無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 54 施設で実施された（非劣性検証期目標症例数：各群 150 例、計 300 例、長期投与期完了症例の目標症例数：130 例）。

非劣性検証期では表 8 に示した用量レベルで、本剤は 1 日 1 回、IR 錠は 3 回に分割して経口投与された。用量レベル 4 までは 1 週間毎に 1 レベルずつ漸増され、それ以降ではレベル 5 までは 1 週間、それ以上のレベルでは 2 週間以上の間隔でレベル 12 まで任意漸増された。用量レベル 4 以降では、安全性に問題がなく、0 週時と比較して症状改善がみられていない場合、もしくはその時点の投与量で症状改善の上積み（UPDRS PartⅢ合計点、Off 時間の減少等）がみられた場合に漸増が可能とされた。

非劣性検証期終了後、本剤変更期では、本剤群は維持量が継続投与され、IR 錠群は下表に示す用量レベルに対応する用量の本剤への切替えが行われた。切替え 2 及び 4 週後（26 及び 28 週時）に効果が不十分であると判断された場合は増量が可能とされ、28 週時以降は維持量が 4 週間投与された。

本剤変更期終了後 22 週間の長期投与期では、本剤変更期終了時の維持量が継続投与された。

長期投与期終了後又は投与中止時には、最終投与時の用量レベルに応じ、1～4 週間かけて漸減された。ただし、用量レベルが 4 以下であれば、漸減は不要とされた。

なお、いずれの投与期においても有害事象の発現により減量を必要とする場合は、投与継続が可能と判断される用量レベルまで 1 段階ずつ*漸減し（最低用量レベルは 4）、その用量が維持量とされた。

表 8：漸増スケジュール及び切替え方法

用量レベル	非劣性検証期漸増方法		切替え方法
	本剤 1 日投与量 (mg)	IR 錠 1 日投与量 (mg)	本剤 1 日投与量 (mg)
1	プラセボ	0.75	—
2	プラセボ	1.5	—
3	2	2.25	—
4	4	3	4
5	6	4.5	4
6	8	6	6
7	10	7.5	8
8	12	9	8
9	14	10.5	10
10	16	12	12
11	16	13.5	14
12	16	15	16

主な選択基準は、パーキンソン病と診断され、On 状態の Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が 2～4 であり、スクリーニング期開始時に L-dopa 製剤を 4 週間以上用法・用量を変えずに服用しており、以下のいずれかに該当する患者とされた。

- ・ Wearing-Off 現象を発現している
- ・ On-Off 現象を発現している
- ・ Delayed on/No-on 現象を発現している
- ・ L-dopa 製剤による改善が十分でない

また、非劣性検証期開始時の UPDRS PartⅢ合計点（On 時）が 10 点以上の患者が非劣性検証

* 本剤の用量レベル 11 及び 12 から減量する場合は、用量レベル 10 からと同様に、レベル 9（14 mg）に減量した。

期開始の対象とされた。L-dopa 製剤以外の抗パーキンソン病薬の併用規定は、国内 ROP106064 試験と同様とされた。スクリーニング期開始時から事後検診終了時まで L-dopa 製剤の用法・用量の変更及び新たな投与は行わないこととされたが、ジスキネジー等が発現した場合は、治験薬ではなく最初に L-dopa 製剤の用法もしくは用量を変更することとされた。

1) 非劣性検証期

302 例（本剤群 156 例、IR 錠群 146 例、以下同順）に治験薬が投与され、241 例（124 例、117 例）が非劣性検証期・本剤変更期を完了した。治験薬投与を受けた 302 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書に違反し、薬効を評価する上で対象とすべきでないと判断された症例 17 例を除く 285 例（146 例、139 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。非劣性検証期・本剤変更期における治験の中止例は、61 例（32 例、29 例）であり、中止の主な理由は、有害事象（22 例、21 例）、同意撤回（4 例、5 例）及び治験責任（分担）医師の判断（5 例、2 例）であった。非劣性検証期 24 週時における治験薬の平均 1 日投与量は本剤群 9.213 mg、IR 錠群 8.102 mg であり、24 週時に最大用量レベル（本剤 16 mg、IR 錠 15 mg）が投与された被験者は本剤群 21/127 例（17%）、IR 錠群 15/122 例（12%）であった。

有効性について、主要評価項目とされた UPDRS PartIII 合計点の 0 週時から 24 週時（Last Observation Carried Forward（以下、「LOCF」））までの変化量は、表 9 のとおりであった。本剤群と IR 錠群の調整済み平均値の差の 95%信頼区間の上限は非劣性マージンである 2.5^{*}を下回り、本剤群の IR 錠群に対する非劣性が確認された。

表 9：UPDRS PartIII 合計点の 0 週時から 24 週時までの変化量（LOCF、PPS）

	本剤群 (N=146)	IR 錠群 (N=139)
0 週時 (平均値±標準偏差)	24.1±9.38 (n=146)	24.3±9.87 (n=139)
24 週時 (平均値±標準偏差)	13.4±9.78 (n=141)	12.8±9.33 (n=133)
変化量 (調整済み平均値±標準誤差) ^a	-10.8±0.62	-11.1±0.64
変化量の群間差（本剤群－IR 錠群） (調整済み平均値 [95%信頼区間]) ^a	0.34 [-1.41～2.09]	

a：0 週時の UPDRS PartIII 合計点を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 79%（124/156 例）、IR 錠群 77%（112/146 例）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 10 のとおりであった。

^{*} 日本人 L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象に実施された IR 錠のプラセボ対照二重盲検試験（180 試験）において、IR 錠群とプラセボ群の UPDRS PartIII 合計点の変化量の差は 5.0 であったことから、その半分である 2.5 を非劣性マージンに設定した。

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群 N=156	IR 錠群 N=146
総発現割合	79 (124)	77 (112)
鼻咽頭炎	13 (20)	12 (18)
悪心	12 (18)	12 (17)
傾眠	10 (16)	10 (15)
起立性低血圧	6 (9)	8 (11)
便秘	6 (10)	7 (10)
幻覚	6 (10)	4 (6)
食欲減退	6 (9)	3 (5)
ジスキネジー	5 (8)	11 (16)
嘔吐	5 (8)	3 (4)
浮動性めまい	2 (3)	7 (10)
不眠症	2 (3)	5 (7)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 10 例（腸炎・肺炎、肺の悪性新生物、脳梗塞、蜂巣炎、筋肉痛、肺炎、悪性症候群、慢性腎不全、股関節部骨折、激越、各 1 例）、IR 錠群で 8 例（閉塞性動脈硬化症、起立血圧低下、腎盂腎炎、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加、褥瘡性潰瘍・脱水、圧迫骨折、妄想、狭心症・起立性低血圧、各 1 例）認められ、本剤群の悪性症候群及び慢性腎不全、並びに IR 錠群の起立血圧低下及び妄想は治験薬との関連性があると判断され、いずれも治験薬中止後軽快又は回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 12% (18/156 例)、IR 錠群 14% (20/146 例) であった。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、悪心[本剤群 3% (4/156 例)、IR 錠群 3% (4/146 例)、以下同様]、幻覚 [2% (3/156 例)、1% (2/146 例)]、嘔吐 [1% (2/156 例)、<1% (1/146 例)]、浮動性めまい [<1% (1/156 例)、1% (2/146 例)]、起立性低血圧 [<1% (1/156 例)、1% (2/146 例)]、悪性症候群 [1% (2/156 例)、0% (0/146 例)]、肺炎 [1% (2/156 例)、0% (0/146 例)] であった。

2) 本剤変更期

250 例（本剤群 128 例、IR 錠群 122 例、以下同順）が本剤変更期に移行し、安全性解析対象集団とされた。また、移行後の有効性に関する評価のない本剤群の 1 例を除く 249 例（127 例、122 例）が有効性解析対象集団とされた。

中止例は本剤群 3 例、IR 錠群 5 例であり、試験継続率はそれぞれ 98% (124/127 例) 及び 96% (117/122 例) であった。また、非劣性検証期終了時の UPDRS partIII 合計点（平均値±標準偏差）は本剤群 11.9±8.63 (n=127)、IR 錠群 12.3±8.91 (n=121) であり、24 週時から 32 週時までの変化量 (LOCF) は、本剤群-0.2±2.81、IR 錠群-0.7±3.17 であった。

有害事象の発現割合は、本剤群 31% (40/128 例)、IR 錠群 31% (38/122 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 3 例（虚血性大腸炎、悪性黒色腫、圧迫骨折・食欲減退、各 1 例）、IR 錠群で 4 例（橈骨骨折・尺骨骨折・下痢・圧迫骨折、痔核、黄斑変性、心房細動、各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例（圧迫骨折・食欲減退、悪性黒色腫）、

IR 錠群で 1 例（心房細動）認められた。

3) 長期投与期

157 例（本剤群 73 例、IR 錠群 84 例、以下同順）が長期投与期に移行し、有効性及び安全性解析対象集団とされた。長期投与期における治験の中止例は、10 例（5 例、5 例）であり、中止の主な理由は、有害事象（3 例、2 例）であった。

本剤群の有効性について、54 週時の UPDRS PartIII 合計点（平均値±標準偏差）は 11.9±8.08 であり、0 週時からの変化量は、-12.7±8.23 であった。

安全性について、治療期間（非劣性検証期、本剤変更期、長期投与期）の有害事象発現割合は、本剤群 84%（131/156 例）、IR 錠群 86%（126/146 例）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群 N=156	IR 錠群 N=146
総発現割合	84 (131)	86 (126)
鼻咽頭炎	19 (30)	20 (29)
悪心	13 (20)	12 (17)
傾眠	12 (18)	12 (17)
便秘	9 (14)	8 (11)
幻覚	9 (14)	6 (9)
食欲減退	8 (12)	5 (7)
起立性低血圧	6 (10)	8 (12)
ジスキネジー	6 (9)	12 (17)
背部痛	6 (9)	5 (8)
挫傷	6 (9)	5 (7)
転倒	6 (9)	4 (6)
嘔吐	6 (9)	3 (5)
不眠症	3 (4)	5 (8)
湿疹	3 (4)	5 (7)
浮動性めまい	2 (3)	8 (12)

% (例数)

本試験全体（治療期間、漸減期、事後検診期間）で、死亡は 1 例（急性心筋梗塞）認められたが、治験薬との関連性はないと判断された。重篤な有害事象は、本剤群で 14 例（肺炎、脳梗塞、各 2 例、蜂巣炎、虚血性大腸炎、腸炎、圧迫骨折、股関節部骨折、肺の悪性新生物、悪性黒色腫、前立腺癌、悪性症候群、食欲減退、低血糖症、激越、筋肉痛、慢性腎不全、各 1 例）、IR 錠群で 15 例（圧迫骨折 2 例、虫垂炎、腎盂腎炎、下痢、痔核、橈骨骨折、尺骨骨折、口唇及び口腔内癌、ヘルペス後神経痛、脱水、狭心症、心房細動、血中 CK 増加、起立血圧低下、妄想、閉塞性動脈硬化症、起立性低血圧、黄斑変性、褥瘡性潰瘍、各 1 例）認められ、本剤群の悪性症候群及び慢性腎不全、並びに IR 錠群の起立血圧低下及び妄想は治験薬との関連性があると判断されたが、いずれも治験薬中止後軽快又は回復した。

長期投与期において治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例（幻覚、肝障害、慢性腎不全、各 1 例）、IR 錠群で 2 例（幻覚、口唇及び口腔内癌、各 1 例）認められた。

(4) L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SK&F-101468/168 試験、添付資料 5.3.5.1.4、実施期間 2003 年 7 月～2004 年 10 月)

本剤の IR 錠に対する非劣性を検証する目的で、L-dopa 非併用パーキンソン病患者を対象に、観察期間（7 日間）、漸増期間（12 週間）、並びに任意用量継続期間第 1 期（8 週間）、第 2 期（8 週間）及び第 3 期（8 週間）からなる無作為化二重盲検試験が海外 30 施設で実施された（目標症例数：無作為化例数として 136 例）。

観察期間にプラセボが投与された後、スケジュール A では、漸増期間、任意用量継続期間第 1 期、第 2 期－第 3 期が IR-CR-CR 群及び CR-IR-IR 群の 3 期 2 剤クロスオーバー法、スケジュール B では、漸増期間、任意用量継続期間第 1 期－第 2 期、第 3 期が IR-IR-CR 群及び CR-CR-IR 群の 3 期 2 剤クロスオーバー法で投与された。被験者は、スケジュール A 及び B で無作為化され、各 50%ずつ割り付けられた。本剤は 1 日 1 回、IR 錠は 1 日 3 回経口投与とされ、漸増期間中には、本剤 2 mg/日又は IR 錠 0.75 mg/日から開始され、下表に示した漸増スケジュールに従って、被験者毎に漸増が行われた。なお、忍容性に問題がない限り、用量段階 4 までは漸増することとされ、忍容性の問題により減量を必要とする場合は、1 段階ずつ減量することとされた。漸増期間の 10 及び 12 週時点での UPDRS PartⅢ合計点の変化量が±2 点以内の被験者が任意用量継続期間第 1 期へ移行した。なお、第 1～3 期の開始 4 週間は、必要に応じて用量調節が可能とされた。製剤を切り替える場合はいずれも下表に基づき対応する用量が選択された。

表 12：漸増スケジュール及び切替え方法

用量段階	本剤開始群		IR 錠開始群	
	1 日投与量 (mg)	切替え時の IR 錠の対应用量 (mg)	1 日投与量 (mg)	切替え時の 本剤の対应用量 (mg)
1	2	2.25	0.75	2
2	4	4.5	1.5	2
3	6	6	2.25	2
4	8	7.5	3	4
5	12	12	4.5	4
6	16	15	6	6
7	20	21	7.5	8
8	24	24	9	8
9	24	24	12	12
10	24	24	15	16
11	24	24	18	16
12	24	24	21	20
13	24	24	24	24

主な選択基準は、特発性パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 の 30 歳以上の L-dopa 非併用の患者とされた。L-dopa 製剤及び本薬以外のドパミンアゴニストは併用禁止とされ、それ以外の抗パーキンソン病薬（抗コリン薬、アマンタジン、セレギリン）は、スクリーニング時の 4 週間以上前から投与している場合、それ以降用法・用量の変更を行わず用いることとされ、治験期間中に新たな投与は行わないこととされた。

161 例に治験薬が投与され、123 例が治験を完了した。治験薬投与を受けた 161 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書からの逸脱がなく、実薬投与期間を通じて

治験薬を服用し損なった日が連続3日を超えなかった114例が Per protocol population（以下、「PP」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、38例であり、中止の主な理由は、有害事象（14例）、被験者の希望（10例）及び効果不十分（5例）等であった。漸増期間終了時点（12週時 OC）、第1期終了時点（20週時 LOCF）、第2期終了時点（28週時 LOCF）、第3期終了時点（36週時 LOCF）における本剤及びIR錠の平均1日投与量は18.0及び7.0 mg/日、18.6及び8.9 mg/日、14.0及び13.9 mg/日、9.6及び18.8 mg/日であった。

有効性について、主要評価項目とされたそれぞれの任意用量継続期間における、UPDRS PartⅢ合計点の投与期別のベースラインから投与期終了時までの変化量は、表13のとおりであった。UPDRS PartⅢ合計点に関する投与期別ベースラインからの総合的な変化量の調整済み平均値±標準誤差（投与期、持越し効果及び投与期別ベースラインのスコアで調整し、被験者を変量効果としたモデルに基づき算出）は、本剤投与時-0.1±0.28、IR錠投与時 0.6±0.30であり、本剤投与時とIR錠投与時との差[95%信頼区間]は-0.7 [-1.51～0.10]であった。製剤間の調整平均値の差の95%信頼区間の上限は非劣性マージンである3*を下回り、本剤のIR錠に対する非劣性が確認された。

表13：UPDRS PartⅢ合計点の投与期別ベースラインから各投与期終了時までの変化量（PP）

	本剤投与時 (N=101)	IR錠投与時 (N=108)
漸増期間		
オリジナルベースライン（0週時） （平均値±標準偏差）	20.0±8.59 (n=54)	21.0±9.29 (n=60)
12週時（OC） （平均値±標準偏差）	9.5±7.12 (n=53)	11.8±8.13 (n=54)
変化量 ^a （平均値±標準偏差）	-10.4±6.06 (n=53)	-8.9±5.90 (n=54)
任意用量継続期間第1期		
ベースライン（12週時） （平均値±標準偏差）	9.5±7.13 (n=53)	12.0±8.38 (n=53)
20週時（LOCF） （平均値±標準偏差）	9.4±6.81 (n=51)	12.2±8.06 (n=50)
変化量 ^a （平均値±標準偏差）	0.0±4.00 (n=51)	0.5±3.08 (n=50)
任意用量継続期間第2期		
ベースライン（20週時） （平均値±標準偏差）	10.7±8.01 (n=61)	10.7±5.57 (n=38)
28週時（LOCF） （平均値±標準偏差）	10.1±7.64 (n=61)	11.3±6.16 (n=35)
変化量 ^a （平均値±標準偏差）	-0.2±3.84 (n=60)	0.6±2.73 (n=35)
任意用量継続期間第3期		
ベースライン（28週時） （平均値±標準偏差）	12.1±7.85 (n=46)	9.0±6.10 (n=46)
36週時（LOCF） （平均値±標準偏差）	12.1±7.35 (n=44)	10.1±6.53 (n=38)
変化量 ^a （平均値±標準偏差）	-0.4±3.03 (n=43)	0.7±2.45 (n=37)

a：該当する期のベースラインのスコアとその期の最終評価時のスコアの両方がある被験者のデータ

* IR錠を用いた海外臨床試験において、IR錠群とL-dopa群のUPDRS partⅢ合計点の差は3であり、この差は臨床的意義のある差ではないと判断されたことから、3を非劣性マージンに設定した。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤投与時 54.3% (76/140 例)、IR 錠投与時 56.4% (84/149 例) であった。いずれかの製剤投与時に 5%以上に認められた有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14：いずれかの製剤投与時に 5%以上に認められた有害事象

	本剤投与時 N=140	IR 錠投与時 N=149
総発現割合	54.3 (76)	56.4 (84)
悪心	19.3 (27)	20.1 (30)
傾眠	11.4 (16)	14.8 (22)
浮動性めまい	6.4 (9)	6.0 (9)
頭痛	5.7 (8)	5.4 (8)
便秘	5.0 (7)	4.7 (7)
消化不良	2.9 (4)	6.7 (10)
疲労	2.9 (4)	5.4 (8)

% (例数)

本剤投与中及び IR 錠投与中に発現した有害事象をそれぞれまとめて示したため、同一被験者が両製剤投与時に重複して含まれていることがある

死亡は認められなかった。治療期間（漸増期間、任意用量継続期間第 1 期～第 3 期）中に発現した重篤な有害事象は、本剤投与時で 3 例（過敏性腸症候群、低ナトリウム血症、一過性脳虚血発作、各 1 例）、IR 錠投与時で 3 例（腹腔内血腫、胃潰瘍、狭心症、各 1 例）認められ、本剤投与時の過敏性腸症候群のみ治験薬との関連性があると判断されたが、治験薬中止後に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤投与時 5% (7/140 例)、IR 錠投与時 6% (9/149 例) であった。いずれかの製剤の投与時で 2 例以上認められた有害事象は、幻覚（幻視を含む）（本剤投与時 3 例、IR 錠投与時 1 例、以下同順）、感覚鈍麻（0 例、2 例）であった。

(5) L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SK&F-101468/169 試験、添付資料 5.3.5.1.5 (参考資料)、実施期間 2003 年 7 月～2004 年 12 月)

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 67 施設で実施された（目標症例数：無作為化例数として各群 184 例、計 368 例）。

観察期間（2 週間）にプラセボが投与された後、治療期間（24 週間）に本剤又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。本剤は 2 mg から開始され、6 mg まで 1 週間毎に 2 mg ずつ漸増された。治療期間中は、被験者毎に最適な治療効果を得るための用量調節が行われ、漸増幅は、8 mg までは 2 mg、8 mg から最大 24 mg までは 4 mg、漸増間隔は、8 mg までは 1 週間、その後は 2 週間以上とされた。また、治験薬を第 4 段階（本剤群では 8 mg）まで漸増した時点で、基礎治療薬である L-dopa 製剤の 1 日量を減量（錠数として 0.5 錠以上）することとされ、以降、1 段階ずつ漸増する毎に、L-dopa 製剤が同様に減量された。なお、L-dopa 製剤の減量により症状のコントロールができなくなった場合は、L-dopa 製剤の用量は変更せずに治験薬を 1 段階増量し、増量後も症状のコントロールができない状態が続いた場合、さらに 1 段階増量することとされたが、2 段階の増量でも症状の改善が認められなかった場合は救済的に L-dopa 製剤の投与が可能とされた。ただし、ベースライン時の用量を超える L-dopa 製剤の増量が必要となった場合は、治験を中止することとされた。

主な選択基準は、特発性パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が 2～4 であり、スクリーニング期開始時に L-dopa 製剤を 4 週間以上用法・用量を変えずに服用しており、L-dopa 製剤による治療では十分にコントロールできず観察期間中に Off 時間が 3 時間/日以上認められた患者とされた。L-dopa 製剤以外の抗パーキンソン病薬の併用規定は、L-dopa 非併用海外第Ⅱ相試験と同様とされたが、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬については、L-dopa 製剤の用量変更に応じて用量が変更された。

393 例（本剤群 202 例、プラセボ群 191 例、以下同順）に治験薬が投与され、302 例（168 例、134 例）が治験を完了した。治験薬投与を受けた 393 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与開始後有効性の評価を 1 回以上受けた 391 例（201 例、190 例）が Intent-to-Treat Population（以下、「ITT」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Off 時間のベースライン（0 週時）から 24 週時（LOCF）までの変化量は、表 15 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、ベースライン時の Off 時間を共変量、国を因子とした共分散分析モデル）。

表 15：Off 時間のベースラインから 24 週時までの変化量（LOCF、ITT）

	本剤群 (N=201)	プラセボ群 (N=190)
ベースライン (平均値±標準偏差)	7.04±2.804	6.98±2.577
24 週時 (平均値±標準偏差)	4.88±3.537	6.57±3.554
変化量 (調整済み平均値±標準誤差) ^a	-2.1±0.32	-0.3±0.32
変化量の群間差(本剤群－プラセボ群) (調整済み平均値 [95%信頼区間]) ^a	-1.7 [-2.34～-1.09]	

a：ベースライン時の Off 時間を共変量、国を因子とした共分散分析モデル

また、副次評価項目とされた UPDRS PartⅢ合計点のベースラインから 24 週時（LOCF）までの変化量の調整済み平均値（ベースライン時の値及び国で調整）は、本剤群及びプラセボ群で-6.5 及び-1.7 であり、変化量の調整済み平均値の投与群間差（本剤群－プラセボ群）の点推定値 [95% 信頼区間] は-4.8 [-6.56～-2.98] であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群 63.9% (129/202 例)、プラセボ群 55.5% (106/191 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群 N=202	プラセボ群 N=191
総発現割合	63.9 (129)	55.5 (106)
ジスキネジー	13.4 (27)	2.6 (5)
悪心	11.4 (23)	3.7 (7)
浮動性めまい	7.9 (16)	3.1 (6)
傾眠	6.9 (14)	3.7 (7)
幻覚	5.4 (11)	1.6 (3)
起立性低血圧	5.4 (11)	1.6 (3)

% (例数)

死亡は、本剤群で 1 例（肺炎）、プラセボ群で 2 例（股関節部骨折、肺炎、各 1 例）認められ

たが、いずれも治験薬と関連がないと判断された。治療期間中に発現した重篤な有害事象は、本剤群で 8 例（幻覚 2 例、2 型糖尿病・一過性脳虚血発作、心房細動、胸部不快感、失神・胸痛、尿閉、肺炎、各 1 例）、プラセボ群で 7 例（慢性気管支炎・脳循環不全、挫傷、深部静脈血栓症、不安・うつ病、呼吸困難、大腿骨骨折、振戦、各 1 例）、事後検診期間に 1 例（股関節部骨折）認められ、本剤群の幻覚 2 例と失神 1 例は治験薬との関連性があると判断された、幻覚 1 例を除き、治験薬中止後に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 5%（11/202 例）、プラセボ群 5%（10/191 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象は、幻覚（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例、以下同順）、悪心（2 例、1 例）、パーキンソニズム（0 例、2 例）であった。

<審査の概要>

（1）本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、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、以下のように説明した。パーキンソン病の薬物治療では、一般的に L-dopa とドパミンアゴニストが主たる治療薬とされているが、L-dopa の長期治療により症状の日内変動（wearing-off 現象、on/off 現象、no-on/delayed on 現象、ジスキネジーを含む運動合併症）、精神症状等の問題が起こり、日常生活動作や生活の質（QOL）の低下を招く要因となる。パーキンソン病の主症状である運動症状の改善という点において、ドパミンアゴニストよりも L-dopa の方が優っているものの、運動合併症発現については、L-dopa よりもドパミンアゴニストで治療を行った方が発現を遅らせることができるため（Rascol O et al. *N Engl J Med.* 342:1484-91, 2000, Watts RI et al. *Mov Disord.* 25:858-66, 2010）、早期（未治療）のパーキンソン病患者に対してはドパミンアゴニストが第一選択薬である（日本神経学会、パーキンソン病治療ガイドライン 2011）。ドパミンアゴニストの問題点として、投与開始期の上部消化管の副作用（食欲低下、悪心、嘔吐等）の発現を避けるため少量ずつ漸増する必要がある、治療用量域への到達まで時間を要すること、さらに、1 日の服用が複数回必要であった場合は良好なアドヒアランスが得られにくいことがある。以上より、パーキンソン病治療において、L-dopa 投与によるジスキネジー等の問題症状の発現を遅延し、かつアドヒアランスの向上が期待できる薬剤が必要とされている。

本剤は、既承認の IR 錠と同じ有効成分を含有する徐放性製剤であり、IR 錠よりも 1 日服用回数及び服用錠数を減少させ、かつ治療用量域への到達時間を短縮させることから、ドパミンアゴニストとしての問題点を緩和できると考える。

機構は、本薬の徐放化によって生じると考えられるデメリット（薬物の 1 回の投与量が多いこと、薬物が長時間にわたって吸収されることから、過量投与された時のリスクが IR 錠よりも大きくなること等）も考慮し、本剤と IR 錠との使い分け及び徐放化によるデメリットに関する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。上述のとおり、IR 錠と比較して本剤では漸増の簡便化、1 日の服用錠数の減少が可能となりアドヒアランスの向上が期待されることから、基本的には、本剤が臨床現場に提供された場合、現在 IR 錠が投与されている患者には可能な限り本剤への切替えを推奨する。薬剤を徐放化することによるデメリットについては、薬物の 1 回の投与量が多くなるため、例えば 1 日 1 回の用法を 1 日 3 回と誤って投与される場合等、過量投与になるリスク

が IR 錠より高いことであると考え。このような過量投与は、特定の患者集団で起こるとは考えられないため、全般的な注意事項として、医療従事者及び患者に適正な注意喚起を行うことが重要と考える。過量投与の際に想定される兆候・症状、処置については、添付文書の「過量投与」の項に記載し、「重要な基本的注意」の項では本剤の用法・用量は IR 錠と異なる旨を記載する。また、「患者向け指導せん」において、本剤の用法・用量が 1 日 1 回であることを記載し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本剤は IR 錠と比べ 1 日の服用回数の軽減及び治療用量域への到達時間の短縮が可能であり、本剤の有効性及び安全性が IR 錠と同様であれば、IR 錠と同様の位置付けで L-dopa 非併用及び併用のパーキンソン病患者に対する治療選択肢の 1 つとして使用可能な薬剤と考える。また、IR 錠と比較し、薬物の 1 回の投与量が多く、過量投与されるリスクが大きくなるといった徐放化により想定される懸念も踏まえ、医療従事者及び患者に、適正な注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当であると考え。なお、肝機能障害患者及び腎機能障害患者のように、本剤投与時と IR 錠投与時の本薬の薬物動態が異なることにより、IR 錠投与時とは安全性プロファイルが異なる可能性が考えられる背景を有する患者に対し、IR 錠と同様に本剤が投与可能であるか否かは、「(3) 安全性について」の項で検討する。

(2) 有効性について

機構は、日本人 L-dopa 併用患者を対象とした ROP106066 試験（以下、「国内併用試験」）において設定された主要評価項目及び非劣性限界値はいずれも妥当であり、当該試験で IR 錠に対する非劣性が検証されたことから、L-dopa 併用患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

一方、日本人 L-dopa 非併用患者における本剤の有効性が検討された国内 ROP106064 試験（以下、「国内非併用試験」）は非盲検非対照の探索的試験であり、機構は、当該試験のみで日本人 L-dopa 非併用患者における本剤の有効性を評価するには限界があると考えことから、他の国内外の臨床試験成績も踏まえ、日本人 L-dopa 非併用患者における本剤の有効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。L-dopa 非併用患者における有効性については、国内非併用試験のみで評価できると判断して申請したが、当該試験は非盲検非対照の探索的試験であるため、L-dopa 非併用患者を対象とした海外 168 試験の成績等も踏まえ説明する。まず、海外臨床試験の成績を参考にするため、国内外のパーキンソン病患者の内因性・外因性民族的要因について検討した。本剤投与時の本薬の薬物動態特性に民族差はないと考えられることから（「4. (ii) < 審査の概要 > (1) 本剤投与時の本薬の薬物動態の国内外差について」の項参照）、本剤は内因性民族的要因の影響を受けにくいと判断した。さらに、パーキンソン病の疫学調査、診断基準、治療法等の外因性民族的要因についても国内外で大きな違いはないと考える。なお、L-dopa 非併用患者を対象に本剤の有効性を評価した海外 168 試験と国内非併用試験では、最大投与量の規定及び平均投与量が異なるが、最大投与量の差は、過去に実施した IR 錠での国内外の臨床試験にそれぞれ合わせたためであり、また、平均投与量の差は、漸増幅の差や日本の医師及び患者が海外と比較し薬剤の用量を増やさない傾向にあるためと考えられ、国内外で本剤を投与した際の有効性及び安全性に差があることを示唆するものではないと考える。

次に、IR錠は国内でもL-dopa非併用患者にも使用されており、IR錠の有効性及び安全性について、L-dopa非併用患者を対象とした国内182試験（既承認時資料）及び海外168試験、並びにL-dopa併用患者を対象とした国内180試験（既承認時資料）及び海外ROP105323試験（IR錠を対照とした本剤の無作為化二重盲検並行群間比較試験、Stocchi F et al. *Mov Disord*, 26:1259-65,2011）の成績に基づき比較した。その結果、L-dopa併用の有無によらず、国内外でIR錠の有効性及び安全性はほぼ同程度であった。本剤の有効性及び安全性についても、同様に国内外の比較を行った。L-dopa非併用患者を対象とした海外168試験では、各維持量投与期の終了時におけるUPDRS PartⅢ合計点のベースラインからの変化量において、本剤のIR錠に対する非劣性が検証され、本剤群のUPDRS PartⅢ合計点のベースラインから20週までの変化量は -10.4 ± 8.07 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であり、国内非併用試験の16週までの変化量 -11.3 ± 8.21 とほぼ同様であった。また、安全性のプロファイルについても海外168試験と国内非併用試験の間で主要な有害事象の内容や発現頻度に大きな差はなかった。さらに、L-dopa併用患者を対象にした海外ROP105323試験及び国内併用試験における本剤のUPDRS PartⅢ合計点のベースラインから24週までの変化量を比較したところ、変化量はそれぞれ -10.2 ± 9.44 及び -10.8 ± 8.32 とほぼ同様であり、安全性のプロファイルについても主要な有害事象の内容や発現頻度に大きな差はなかった。

以上より、国内外で本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因的・外因的民族的要因の差はなく、国内外でIR錠及び本剤の有効性及び安全性に違いはないと考えられることから、日本人L-dopa非併用患者においても、海外168試験で検証されたIR錠と同程度の本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。上述のように、国内併用試験の成績からL-dopa併用患者に対する有効性は示されていると考える。L-dopa非併用患者について、国内非併用試験のみから本剤の有効性が示されたと判断することは困難であるが、本剤と同じ有効成分のIR錠については、既に国内外でL-dopa非併用及び併用のいずれにおいても有効性が示され、承認されていること、本剤についてもL-dopa非併用患者を対象とした海外168試験においてIR錠と同程度の有効性が示され、さらに海外ではL-dopa併用患者においても本剤の有効性が示され承認されていること、本邦ではL-dopa併用患者において本剤とIR錠で同程度の有効性が示されていること等を考慮すると、日本人L-dopa非併用患者においても、L-dopa併用患者と同様に本剤の有効性が期待できると考える。本剤の有効性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 悪心について

機構は、国内併用試験の初期用量投与時（IR錠：0.75 mg/日、本剤：2 mg/日）に悪心がIR錠群 [$<1\%$ (1/146例)] に比べて本剤群 [5.9% (9/152例)] で多く認められていることを踏まえ、本剤では投与開始時の悪心の発現率がIR錠よりも高い旨、及びその対処方法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。同じ投与期間中での比較でなく、本剤の投与初期2 mg/日投与時及び同じ用量レベルであるIR錠2.25 mg/日投与までに発現した悪心の発現率で比較した場合、本剤群の2 mg/日投与時の発現率は5.9% (9/152例)、IR錠群の2.25 mg/日投与ま

での発現率は4.8% (7/146 例) とほぼ同様であった。また、悪心が認められたこれらの症例のうち中止に至った症例は、本剤群で9 例中4 例、IR 錠群で7 例中3 例であり、いずれもほぼ半数の症例は投与継続が可能であった。いずれの投与群においても、悪心の程度はほとんどが軽度であった。以上のことから、本剤の投与初期の悪心の発現頻度及び程度は、対応する用量まで漸増する期間でみるとIR 錠で緩やかに漸増した場合と同程度であり、本剤の初期用量の安全性は許容可能と考えた。また、悪心を含むドパミンアゴニストの投与開始初期に発現する上部消化管の副作用（食欲低下、悪心、嘔吐等）への対処方法（制吐剤の服用）については、「パーキンソン病治療ガイドライン（2011 年版）」（日本神経学会）において、ドンペリドン等の制吐剤で対処可能とされており、ドパミンアゴニストによる悪心への一般的な対応として広く認識されているものとする。以上より、悪心に関して本剤に特有の注意喚起を行う必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。国内併用試験の成績から、本剤の初期用量投与時はIR 錠と比較して悪心の発現率が高いものの、同じ用量レベルに到達するまでの期間で比較した場合の発現頻度及び程度は、IR 錠と比較して大きな違いはなく、維持用量に移行可能な程度の安全性は担保可能と判断した。本剤投与による悪心の発現については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、対応の要否を適宜検討する必要があると考える。

2) 突発的睡眠について

申請者は、ドパミンアゴニストの有害事象としてIR 錠でも注意喚起されている突発的睡眠のリスクについて、以下のように説明した。国内併用試験の非劣性検証期において、本剤群及びIR 錠群の傾眠の発現率は10% (16/156 例) 及び10% (15/146 例)、突発的睡眠の発現率は1.3% (2/156 例) 及び<1% (1/146 例) であり、本剤とIR 錠に違いはみられなかった。

機構は、L-dopa 非併用患者とL-dopa 併用患者における本剤の突発的睡眠の出現頻度の異同について、国内非併用及び併用試験の成績並びに海外における市販後データを踏まえた説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外の市販後のパーキンソン病患者における有害事象として、突発的睡眠が報告されているが、自発報告であり母数が不明なため、発現率を算出することはできない。これらの患者の大部分は複数のドパミン療法を受けており、海外の自発報告からは、突発的睡眠の発現率がL-dopa 非併用患者とL-dopa 併用患者でどちらが発現しやすいかについて明らかにすることはできなかった。国内非併用試験及び併用試験の本剤群における突発的睡眠の発現率は、4.8% (3/62 例) 及び1.3% (2/156 例) であり、国内非併用試験の方が高かったが、突発的睡眠と抗パーキンソン病薬との関係について、L-dopa 単独服用患者の発生頻度 (2.9%) に比べ、ドパミンアゴニスト単独服用患者 (5.3%) ではより高く、両剤併用でさらに頻度が高くなる (7.3%) ことが報告されており (Paus St et al. *Mov Disord.* 18:659-67, 2003)、この報告によるとL-dopa 併用患者の方が突発的睡眠の発現率が高くなるということになる。以上より、本剤投与による突発的睡眠がL-dopa 併用患者よりもL-dopa 非併用患者において出現しやすい傾向があるかどうかについて詳細は不明であった。なお、製造販売後調査では、突発的睡眠を重点調査項目とし、製造販売後調査において、さらに検討する予定である。

機構は、現時点で L-dopa 非併用患者と L-dopa 併用患者のいずれかで突発的睡眠が多く生じるかについて、明らかな情報は得られておらず、国内併用試験における突発的睡眠の発現率は本剤群と IR 錠群で大きく異ならなかったことから、現時点で IR 錠と同様に「警告」の項等で注意喚起する本剤の添付文書(案)は妥当であり、製造販売後調査において重点調査項目とし、さらに情報収集するという申請者の対応も妥当と考える。

3) 幻覚及び幻視について

機構は、国内併用試験における本剤群と IR 錠群の幻覚及び幻視の発現状況を比較した上で、本剤の幻覚及び幻視のリスクが IR 錠より高くな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。国内併用試験の非劣性検証期での幻覚等（幻覚、幻視、幻聴、入眠時幻覚）の発現率は、本剤群 9%（14/156 例）、IR 錠群 6%（9/146 例）であった。本剤変更期及び長期投与期では、いずれの群も本剤を投与しているが、この期間に発現した幻覚等は本剤群 5 例、IR 錠群 4 例であり、発現頻度に違いはなかった。患者背景を精査したものの、幻覚等の発現例数が少ないことから、明らかな要因は見出せなかった。また、幻覚等が認められた症例において、重症度はいずれの群もほとんどが軽度であり（本剤群 10/14 例、IR 錠群 6/9 例）、投与中止に至った症例は、本剤群 3 例、IR 錠群 2 例であったことから、幻覚等の程度に群間で差はないと考える。製造販売後調査では、精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄等）を重点調査項目とし、幻覚等の発現については、製造販売後調査においてさらに検討する予定である。

機構は、国内外の臨床試験の成績から、幻覚等の発現頻度及び程度は本剤と IR 錠に大きな違いはなく、現時点で IR 錠と同様に「慎重投与」の項等で注意喚起する本剤の添付文書（案）は妥当であり、製造販売後調査において重点調査項目とし、さらに情報収集するという申請者の対応も妥当と考える。

4) 肝機能障害患者への投与について

機構は、欧州で禁忌とされている肝機能障害患者を本邦では慎重投与とすること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。国内非併用及び併用試験に組み入れられたパーキンソン病患者 364 例のうち、軽度の肝機能障害患者が 21 例含まれていたが、肝機能正常患者及び軽度の肝機能障害患者での有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。臨床試験において肝機能障害患者を対象とした検討が行われていないことから、欧州では IR 錠及び本剤において、肝機能障害患者が禁忌とされているが、本邦の IR 錠並びに米国の IR 錠及び本剤では、肝機能障害患者は禁忌とされていない。

肝機能障害患者に本剤又は IR 錠を投与したときの国内外の安全性に関する情報として、2011 年 10 月 15 日時点の本薬の臨床安全性データベース（臨床試験や市販後の自発報告に基づき申請者が作成、以下同様）に収集されたデータを基に、肝機能障害の既往歴を有した患者の報告を特定するための調査を行った結果、本薬（IR 錠又は本剤）が投与された患者のうち、本薬の投与開始時に肝機能障害を示す所見があったと考えられた症例は 11 例であり、いずれも IR 錠を使用した患者からの報告であった。本薬の使用理由は、レストレスレッグス症候群（以下、「RLS」）2 例、パーキンソン病 7 例、足のピリピリ感（錯感覚）1 例、使用理由不

明 1 例であった。11 例のうち 5 例に非致死性の重篤な有害事象の報告があり、多形紅斑、水疱、口腔内出血、発疹、皮膚障害、ジスキネジー、低血圧、肝性昏睡、脱水及び幻覚等であった。また、死亡が 3 例報告された。死亡例のうち 1 例は、全身性エリテマトーデス及び腹水を伴う肝障害の既往があり、致死的なうっ血性心不全、間質性肺疾患及び全身性エリテマトーデスが発現した。1 例は、腎及び肝機能障害の既往がある患者であり、致死的な心機能低下、腎不全及び肝不全を発現した。1 例は C 型肝炎及び肝硬変の既往があり、重度の低血圧、脳血管発作を発現し、死亡した。これらの症例評価で報告された有害事象の多くは、患者の背景疾患もしくは併用薬に関連性がある、又は本薬で予測される有害事象のプロファイルに一致するものであり、肝機能障害患者で新たな有害事象のシグナルは確認されなかった。

肝機能障害患者に本剤を 1 日 1 回投与した際のベネフィットとは、通常のパーキンソン病患者と同様に、IR 錠と比較して、1 日の服用回数及び服用錠数を減らせること及び早期に有効用量へ到達できることから、患者の利便性及びアドヒアランスの向上が期待できることであると考ええる。リスクとしては、体循環へ到達する本薬が、正常な肝機能を有するパーキンソン病患者より高くなり、消失も緩やかになることにより新たな有害事象の発現の可能性があることが考えられる。このリスクは、IR 錠でも同様だが、本剤の方が 1 錠中の用量が高いため、よりリスクは高くなることが考えられる。しかしながら、本剤は患者毎に自覚症状、他覚的徴候、副作用等を指標に維持用量を決定する薬剤であり、国内外の肝機能障害患者で新たな有害事象は報告されておらず、肝機能障害患者での想定される薬物動態プロファイルの異同、本剤と IR 錠の用法・用量（開始用量、増量幅）の違いによる曝露量の異同を踏まえても、当該患者を禁忌とする、又は本剤でなく IR 錠を使用することを考慮する必要はないと考える。肝機能障害患者における本剤の使用経験は少なく、安全性は確立していないが、これらの患者への本剤の投与については「慎重投与」の項に記載し、注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者における本剤の投与経験は限られており、特に重度の肝機能障害患者に対しては本剤の使用経験はない。肝機能障害患者に本剤を投与したときの薬物動態及び安全性も不明であること、本薬の主な消失経路が肝代謝であり、重度の肝機能障害患者における本薬の血漿中濃度の増加の程度は予測困難であることを踏まえると、重症度によらず肝機能障害患者を慎重投与として本剤の適用を可能とすることは適切でないと考える。申請者も本剤の方が IR 錠と比較して 1 錠中の用量が高く、リスクが高くなる可能性があることを説明していることに加え、本剤の開始用量は IR 錠より高く、漸増幅も IR 錠より広いことから、IR 錠という相対的に本剤よりリスクの低い選択肢もあることを踏まえると、重度の肝機能障害患者を禁忌とすることも検討の余地はあると考える。しかしながら、重度の肝機能障害患者において、例えば IR 錠を用いた緩やかな漸増法により維持量に到達でき、安定した患者であれば、相当する本剤の用量に切り替えることは可能な場合もあると考えられ、禁忌とはせずに、特に安全性に注意する必要がある投与開始時や漸増中は IR 錠の使用も考慮する旨注意喚起することで使用可能と考える。また、製造販売後調査においては、肝機能障害患者における情報収集を十分行った上で、さらなる対応の要否を検討することが必要と考える。肝機能障害患者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) 腎機能障害への投与について

機構は、欧州で禁忌とされている重度の腎機能障害患者を本邦では慎重投与とすること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。欧州では、臨床試験において重度の腎機能障害患者を対象とした検討が行われていないことを理由に禁忌とされ、その後、血液透析患者を対象とした臨床試験成績が得られたことから、血液透析を受けていない重度の腎機能障害患者を禁忌とすることに変更された。

腎機能障害患者における安全性について、国内非併用試験では、中等度（クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）： 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）の腎機能障害患者 8 例、軽度（CL_{CR}： 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）の腎機能障害患者 43 例が組み入れられ、国内併用試験の本剤群では、重度（CL_{CR}： 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者 1 例、中等度の腎機能障害患者 17 例、軽度の腎機能障害患者 84 例が組み入れられた。国内非併用及び併用試験において、中等度の腎機能障害患者で確認されたほとんどの有害事象は軽度の腎機能低下者及び腎機能正常患者と同様であり、また、国内併用試験において、重度の腎機能障害患者へ本剤を投与した際に報告された有害事象は食欲減退のみであり、国内非併用及び併用試験において、腎機能障害患者と腎機能正常患者の有害事象の発現状況には大きな違いはなかった。

臨床試験における重度の腎機能障害患者への投与経験が限られていたことから、当該患者に本剤又は IR 錠を投与したときの国内外の安全性に関する情報として、2008 年 9 月 30 日時点の本薬の臨床安全性データベースに収集されたデータを基に調査を行った結果、腎疾患の合併症又は腎不全の既往歴を有する 35 例の患者から、本薬の投与期間中に有害事象が発現したという報告が 37 件検索された。このうち 16 例が透析を受けており、使用目的は、パーキンソン病 3 例、RLS 9 例、使用理由不明 3 例、手の灼熱感 1 例であり、全て IR 錠を使用していた。この 16 例で報告された有害事象のほとんどは、患者の背景疾患と関連性があるか、本薬で既知の事象（錯乱、妄想症、突発的睡眠、浮動性めまい、不眠症、不安）のいずれかであった。透析の記載がない 21 件でも、報告された有害事象の多くは、患者の背景疾患又は既往歴に関連性がある、もしくは本薬で既知の事象（傾眠、悪心、末梢性浮腫、浮動性めまい、腹痛、消化不良、幻覚、不眠症等）であった。さらに、2008 年 10 月 1 日から 2011 年 10 月 15 日までに同データベースに収集されたデータを基に、同様の調査を行ったが 2008 年時点のデータに基づく結果と傾向に変わりはない。

本剤は患者毎に自覚症状、他覚的徴候、副作用等を指標に維持用量を決定する薬剤であり、少量から投与を開始し慎重に増量する旨注意喚起されており、重度の腎機能障害患者で想定される薬物動態プロファイル、本剤と IR 錠の用法・用量（開始用量、増量幅）の違いによる曝露量の異同を踏まえても、当該患者を禁忌とする、又は本剤でなく IR 錠を使用することを考慮する必要はないと考える。したがって、重度の腎機能障害患者における本剤の使用経験は少なく、安全性は確立していないが、これらの患者への本剤の投与については「慎重投与」の項に記載し、注意喚起することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。「4. (ii) <審査の概要> (3) 腎機能障害患者の薬物動態について」の項で上述したとおり、腎機能障害患者では本薬の血漿中濃度が腎機能正常患者と比べ増加する可能性が示唆されているものの、軽度～中等度における腎機能障害患者の安全性

が腎機能正常患者と比較して大きく異なる傾向はなかったことから、軽度～中等度の腎機能障害患者に本剤を投与することは可能と考える。CR_{CL} 30mL/min 未満の重度の腎機能障害患者に対しては国内外いずれにおいても本剤の使用経験が少なく、本剤を投与したときの薬物動態及び安全性は確認されていない。しかしながら、本薬の消失には肝臓での代謝の寄与が大きく、未変化体の尿排泄の寄与は大きくないという薬物動態プロファイルを考慮すると、重度の腎障害患者におけるリスクが、本剤の投与によるベネフィットを損なうほど大きいとは断定できず、禁忌とまではする必要はないと考える。ただし、重度の腎障害患者に対しては慎重に投与することが必要であり、製造販売後調査において腎機能障害患者における情報収集を十分行った上で、さらなる対応の可否を検討することが必要と考える。

(4) 用法・用量について

1) 漸増方法の妥当性について

機構は、国内併用試験では、6 mg/日以上に漸増する場合の漸増間隔は「2 週間以上」と規定されたことを踏まえ、本剤の用法・用量において漸増間隔を投与量にかかわらず「1 週間以上」と規定すること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。国内併用試験は L-dopa 併用患者を対象とした海外の検証試験（169 試験）を参考にプロトコールを作成し、患者の来院の簡便性等を考慮して任意漸増時の増量間隔を「2 週間以上」とした。海外 169 試験では 8 mg/日以上に漸増を 2 週間以上の間隔で実施したが、IR 錠と本剤の安全性プロファイルが同様であったことから、先に使われている IR 錠の漸増方法（1 週間以上の間隔で漸増）に合わせて米国では漸増間隔を「1 週間以上」と規定し、欧州においては少なくとも 8 mg/日までは漸増間隔を「1 週間以上」としている。本邦においても、国内併用試験において主要評価項目である UPDRS PartⅢ合計点の変化量で本剤の IR 錠に対する非劣性が検証されており、有効性について本剤と IR 錠との間に大きな違いはなく、安全性においても本剤と IR 錠を並行群間比較した非劣性検証期における有害事象の発現状況は両群で同様であった。

さらに、本剤の国内非併用試験では、漸増間隔を投与量にかかわらず「1 週間以上」として実施したが、投与初期の固定漸増期とその後の任意漸増期の有害事象の発現率を比較すると、任意漸増期の方が少なくなっており、本剤の有害事象は投与初期に起こりやすく、投与期間が長くなるにつれて少なくなると考えられることから、任意漸増期（6 mg/日以上への増量）の間隔を「1 週間以上」としても特に問題はないと考えた。

以上より、日本と海外のいずれにおいても IR 錠と本剤は有効性、安全性のプロファイルが同様であったことから、本剤の漸増間隔は IR 錠と同様に投与量にかかわらず「1 週間以上」とした。また、本剤は個々の患者の有効な用量に早期に到達出来ることが利点であり、安全性及び有効性を慎重に考慮しながら可能な限り速やかに漸増することが患者のメリットとなると考えている。

機構は、以下のように考える。本剤 6 又は 8 mg/日以上に用量への漸増が 2 週間以上の間隔で実施された国内外の臨床試験成績において、IR 錠と本剤の有効性及び安全性のプロファイルが同様であったことが必ずしも、本剤の投与期間を投与量によらず IR 錠と同様の「1 週間以上」とすること妥当性の根拠になるとは言えない。しかしながら、国内非併用試験では投与

量によらず「1週間以上」の投与間隔で増量が可能であったこと、本剤の有害事象は投与初期に起こりやすく、投与期間が長くなるにつれて少なくなると考えるとの申請者の説明は理解できることから、投与初期からの漸増において1週間隔で6 mgまで増量できた患者において、漸増間隔を2週間から1週間にすることでL-dopa併用患者における安全性がL-dopa非併用患者と大きく異なる可能性は低いと考える。本剤の維持用量及び漸増間隔は、医師により患者のリスクとベネフィットを考慮した上で決定され则认为られ、6 mgまで増量できた患者において医師により1週間隔での増量が適切と判断される場合に、必ずしも、被験者の来院の簡便性等を考慮して2週間隔の漸増で実施された試験の用法・用量と同じでなければ、不適切であるとまでは言えないと考える。以上より、本剤の漸増間隔はL-dopa非併用及び併用いずれにおいても投与量にかかわらず「1週間以上」とすることは可能と考える。また、上記「(3) 1) 悪心について」の項で述べたように、投与開始時の悪心の発現率はIR錠(0.75 mg/日)より本剤(2 mg/日)の方が高かったものの、許容可能なリスクと考えられたこと、国内非併用及び併用試験の漸増期間を通じて安全性上特段の問題は認められてないことから、開始用量を2 mgとし、2 mgずつ漸増することも可能と考える。

2) 維持用量を4 mg/日以上とすることの妥当性について

機構は、本剤の維持用量を4 mg/日以上とすること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。国内併用試験において、本剤の最終評価時投与量は4～16 mg/日まで各用量に分布しており、各用量でのレスポonder率(UPDRS partIII合計点の0週時からの変化量20%以上改善)も高く、UPDRS PartIII合計点の0週時からの変化量は6 mg/日から10点以上の減少が認められた。4 mg/日の変化量は-6.6であったが、IR錠の維持用量の下限である3 mg/日の変化量(-8.7)と大きく異ならなかった。また、最終評価時投与量別Off時間の0週時からの変化量については、2時間以上の減少が認められたのは、6 mg/日以上からであったが、4 mg/日での24週時(OC)での変化量は -1.96 ± 6.191 時間であった。以上より4 mg/日から16 mg/日までの各用量で有効性が示されたと判断した。なお、国内非併用試験では、8 mg/日までを固定漸増とし、最低維持投与量は6 mg/日としていたため、最終評価時投与量4 mg/日以下の症例は少なくなっているが、国内併用試験の結果と同様、16 mg/日まで広く分布し、有効性が認められた。

以上より、本剤4 mg/日までを固定漸増とし、4 mg/日以上を維持用量とすることは適切であると考える。

機構は、国内併用試験において4 mg/日が維持用量で投与された症例も存在し、レスポonder率、UPDRS partIII合計点の変化量等の有効性は4 mg/日以上の各用量間で大きな違いは認められず、IR錠の維持用量である3 mg/日以上と同様の有効性が示されていると判断できること、また、上記「(2) 有効性について」で述べたようにL-dopa非併用患者においてもL-dopa併用患者と同様に本剤の有効性が期待できると考えられることから、4 mg/日以上を維持用量とすることは妥当であるとする。

機構は、上記1)及び2)を踏まえ、申請時用法・用量は妥当であるとする。本剤の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) IR錠から本剤への切替え用量について

機構は、国内併用試験の本剤変更期において、IR錠から本剤への切替え後に有効性又は安全性の問題により用量の変更が生じた又は投与中止に至った症例の成績、背景等を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤変更期に移行したIR錠群122例のうち、IR錠から本剤への切替え後に用量の変更があった症例は25例、投与中止に至った症例は5例であった。用量変更又は中止に至った症例の切替え前の用量は3～15 mg/日まで広く分布し、用量に偏りは認められなかった。用量変更又は中止に至った理由についての情報は収集していないものの、減少又は中止に至った症例（13例）については、減量又は中止することになった有害事象が発現していることから、有害事象が関係していると推測される。なお、減量又は中止に至った症例のうち、切替え前から発現している有害事象が理由で減量又は中止した症例が8例であった。切替え後に有害事象が発現した症例は4例であり、認められた有害事象は浮動性めまい2例、心房細動、ジスキネジー各1例であった。また、増量した症例（17例）については、治験実施計画書の規定「効果が不十分であると判断された場合、用量を増量することができる」に基づき有効性を理由に増量したと考えられ、26週時（切替え後2週時）に若干の悪化傾向がみられている症例もあるものの、ほとんどの症例が不変又は改善しており、さらなる有効性を求めて増量したものと考えられる。

機構は、国内臨床試験でIR錠からの切替えが行われていないL-dopa非併用パーキンソン病患者においても、L-dopa併用パーキンソン病患者と同じ用量でIR錠から本剤への切替えが可能であるか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内併用試験で行われたIR錠から本剤への切替えは、1日量としてほぼ同じ用量への切替えを行っており（表8参照）、切替え後の有効性の維持及び安全性は確認されている。国内非併用試験での薬物動態の検討結果から、IR錠から本剤への切替え時の曝露量はほとんど変化しないと推察できること（「4. (i) <審査の概要> (4) 本剤1日1回投与時とIR錠1日3回投与時の薬物動態について」の項参照）、L-dopa非併用患者を対象として切替えが行われた海外168試験においても切替え後の有効性及び安全性の変動は認められなかったことから、L-dopa非併用患者においても、L-dopa併用患者と同じ用量で切替えが可能と判断している。

機構は、本剤投与時とIR錠投与時の本薬の薬物動態の比較（「4. (i) <審査の概要> (4) 本剤1日1回投与時とIR錠1日3回投与時の薬物動態について」の項参照）に加え、国内併用試験における切替え継続率は本剤群98%、IR錠群96%と同程度であったこと、切替え後に用量の調節が必要となった症例もみられたものの、多くは減量や増量で対応可能であり、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったことから、IR錠服用中の患者において本剤に切替えを行う場合は提示された対応用量に基づき切替えを行うことは可能と考える。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。使用実態下での本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査（観察期間6ヵ月）を実施することを計画している。当該調査において、突発的睡眠及び傾眠、並びに精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄等）

を重点調査項目とし、情報収集を行う。また、高齢者、肝機能障害患者、重度の腎機能障害患者等について部分集団解析を行い、副作用発現状況（頻度、種類、程度、転帰等）について検討を行う。なお、重点調査項目とした突発的睡眠、傾眠、及び精神症状のうち、国内臨床試験において最も発現頻度が低かった有害事象の発現割合（突発的睡眠：1.6%）を考慮し、予定症例数を500例（観察完了例として300例）と設定した。

機構は、悪心を含む消化器系の有害事象の発現状況、IR錠からの切替え症例における安全性、軽度及び中等度の腎機能障害患者の安全性並びに長期投与時（少なくとも1年間）の安全性及び有効性についても、製造販売後調査で情報収集することが必要と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）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（採血済み被験者に再度採血を実施）が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測出来ない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例が認められた。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、本剤のパーキンソン病に対する有効性はIR錠と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既承認のIR錠と比べ維持用量までの漸増期間が短くなることが期待でき、IR錠と有効性及び安全性が同様であり1日の投与回数が1回となる本剤を臨床現場に提供することの意義はあると考える。なお、ドパミンアゴニストで懸念される突発的睡眠及び傾眠、精神症状、並びに消化器系の有害事象の発現状況、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者及びIR錠からの切替え症例における安全性、長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] レキップ CR 錠 2 mg、同 CR 錠 8 mg
[一 般 名] ロピニロール塩酸塩
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 25 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について

本剤は IR 錠と比べ 1 日の服用回数の軽減及び治療用量域への到達時間の短縮が可能であり、本剤の有効性及び安全性が IR 錠と同様であれば、IR 錠と同様の位置付けで L-dopa 非併用及び併用のパーキンソン病患者に対する治療選択肢の 1 つとして使用可能な薬剤と考えるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、1 回投与量が既存の IR 錠より多くなる本剤では過量投与のリスクが IR 錠より大きくなる点に注意する必要がある、本剤の用法・用量を間違えることのないよう、添付文書や情報提供資材を用いて医療従事者及び患者に情報提供を行うとする申請者の対応は妥当とした機構の判断も専門委員に支持された。

2. 有効性について

ROP106066 試験（以下、「国内併用試験」）において、設定された主要評価項目及び非劣性限界値はいずれも妥当であり、当該試験で IR 錠に対する非劣性が検証されたことから、L-dopa 併用患者に対する本剤の有効性は示されていると考えるとの機構の判断は専門委員に支持された。一方で、主要評価項目とされた UPDRS PartIII 合計点の 0 週時から 24 週時までの変化量の点推定値の比較では本剤が IR 錠を絶対値で下回っているため、本剤の有効性については慎重に判断する必要があるとの意見が出された。当該意見に対し、国内併用試験の点推定値による比較では本剤が IR 錠を絶対値で下回っているもののその差は 0.34 と小さくなく、国内併用試験の副次評価項目の結果も参照すると本剤は IR 錠と同程度の有効性を示すものと推察できること、海外 168 試験においても本剤の有効性は IR 錠と同程度と判断できる結果であったこと等から、国内外の試験成績を踏まえると本剤は IR 錠と同程度の有効性が期待できると機構より説明した。

以上の議論も踏まえ、日本人パーキンソン病患者を対象とした国内併用試験及び ROP106064 試験（国内非併用試験）の成績に加え、本剤と同一の有効成分である IR 錠の臨床試験成績及び本剤の海外臨床試験の成績等を総合的に考慮し、L-dopa 非併用及び併用患者における本剤の有効性は期待できるとした機構の判断は最終的に専門委員に支持された。

3. 安全性について

(1) 肝機能障害患者への投与について

肝機能障害患者に対する注意喚起について、本薬の主な消失経路が肝代謝であるため、IR錠と比較して開始用量や漸増幅が大きい本剤では、相対的に肝機能障害患者における曝露量増加のリスクがIR錠より高くなる可能性があることを踏まえると、重症度によらず肝機能障害患者を慎重投与とするIR錠と同様の対応は適切でなく、特に安全性に注意する必要がある投与開始時や漸増中はIR錠の使用も考慮する旨注意喚起する必要があるとした機構の判断、及び当該注意喚起を行った上であれば本剤を重度の肝機能障害患者にも使用することは可能と考えた機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「慎重投与」の項に重度の肝障害のある患者では、維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能なIR錠を用いることも考慮するよう記載することが適切と判断した。

(2) 悪性症候群について

専門委員より、国内併用試験において、本剤群で治験薬との関連性があると判断された悪性症候群が認められていることから、添付文書の「重要な基本的注意」において類薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩等）のみでなく本剤でも悪性症候群が認められた旨記載する必要はないか検討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、申請者に、本剤投与による悪性症候群発現のリスク及び添付文書に注意喚起する必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤群で認められた悪性症候群については、本剤とレボドパ/ベンセラジドの併用投与中に発現していた。悪性症候群の最大の要因はドパミン受容体作動薬の突然の中止や減量であることを踏まえると、本剤群で認められた事象はドパミン受容体作動薬の突然の中止や減量によるものではなかったことから、本剤との関連性は低いと判断した。しかしながら、IR錠も含めた本薬を含有する製剤の国内外の臨床試験及び市販後の副作用報告等における悪性症候群の発現状況を踏まえ、添付文書において本剤でも悪性症候群が発現する可能性がある旨注意喚起を行う。

機構は、申請者の対応は適切と考え、回答を了承した。

4. 用法・用量について

専門委員より、増量間隔を1週間以上として本剤を漸増する用法・用量は、本剤において忍容性が確認されている投与方法であり患者の利便性も高く、また、実臨床上も可能な投与方法であるとの意見が出され、L-dopa非併用及び併用いずれにおいても投与量にかかわらず漸増間隔を「1週間以上」とすることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、開始用量、維持用量及びIR錠からの本剤への切替え用量は妥当とする機構の判断は専門委員に支持された。

5. 製造販売後調査等について

悪心を含む消化器系の有害事象の発現状況、IR錠からの切替え症例における安全性、軽度及び中等度の腎機能障害患者の安全性並びに長期投与時（少なくとも1年間）の安全性及び有効性について

ても、製造販売後調査で情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、悪性症候群の発現状況についても情報収集する必要があるとの意見が出された。

機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求め、申請者は、審査報告（1）で示した使用成績調査（観察期間 6 ヶ月）に代わり、症例数 500 例（観察完了例として 300 例）、観察期間 1 年間の長期投与に関する使用成績調査を実施すると回答し、上記の情報を適切に収集するための実施計画案の骨子を提出した。

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。

6. 製剤について

機構は、本剤の包装材料を安定性試験で用いられたポリ塩化ビニル/アルミニウム箔によるPTP包装とすることは妥当であると判断したが（審査報告（1）「Ⅱ.2.<提出された資料の概略>（2）4）製剤の安定性」の項参照）、その後申請者より、申請時のPTP包装にポリ塩化ビニル及び紙の層を包装材料として追加したいとの申し出がなされた。

機構は、申請者が申し出た包装材料の追加は包装の防湿性を損なうものではなく、本剤の安定性に影響を及ぼすものではないと判断し、包装材料を追加することを了承した。

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
8	19	AUC ₀₋₂₄ は 28.912±10.371 及び 28.284±7.881 ng・h/mL、	投与量を 1 mg として換算した本薬の AUC ₀₋₂₄ は 28.912±10.371 及び 28.284±7.881 ng・h/mL、
28	4	各 1 例）、事後検診期間に 1 例（股関節部骨折）認められ、	各 1 例）認められ、

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが妥当であり、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] パーキンソン病

[用法・用量] 通常、成人にはロピニロールとして 1 日 1 回 2 mg から始め、2 週目に 4 mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2 mg/日ずつ 1 週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして 1 日量 16 mg を超えないこととする。