

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ニュープロパッチ2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg

[一 般 名] ロチゴチン

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年12月13日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 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 8 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

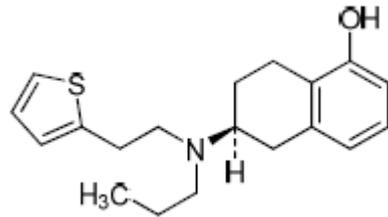
審査報告書

平成 24 年 11 月 19 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]	ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg
[一般名]	ロチゴチン
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 13 日
[剤形・含量]	1 枚中、ロチゴチンとして、それぞれ 2.25 mg、4.5 mg、9 mg 及び 13.5 mg を含有する貼付剤
[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：C₁₉H₂₅NOS

分子量：315.47

化学名：(日本名) (6*S*)-6-{プロピル[2-(チオフェン-2-イル)エチル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-オール

(英名) (6*S*)-6-{Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino}-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部、新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 11 月 19 日

[販 売 名] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg
[一 般 名] ロチゴチン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 13 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤のパーキンソン病及び中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）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、パーキンソン病における、本剤の投与状況（用量推移、貼付部位のローテーションの遵守状況）、ドパミン受容体作動薬に特徴的な副作用（消化器症状、突発睡眠等）及び適用部位反応の発現状況等、並びに中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群における augmentation の発現状況、消化器系、中枢神経系、精神障害及び心血管系に関連する有害事象の発現状況、本剤が夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響等については、製造販売後に調査する必要がある。

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] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg
・パーキンソン病
・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）
ニュープロパッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg
・パーキンソン病

[用法・用量] ・パーキンソン病

通常、成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 4.5 mg ずつ増量し維持量（標準 1 日量 9 mg～36 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日量は 36 mg を超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

通常、成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2.25 mg ずつ増量し維持量（標準 1 日量 4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日量は 6.75 mg を超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 10 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、
同パッチ 13.5 mg
- [一 般 名] ロチゴチン
- [申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 12 月 13 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 枚中、ロチゴチンとして、それぞれ 2.25 mg、4.5 mg、9 mg 及び 13.5 mg
を含有する貼付剤
- [申請時効能・効果] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg
・パーキンソン病
・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群
ニュープロパッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg
・パーキンソン病
- [申請時用法・用量] ・パーキンソン病
通常、成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 4.5 mg ずつ増量し維持量（標準 1 日量 9 mg～36 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日量は 36 mg を超えないこと。
本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。
・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群
通常、成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 2.25 mg ずつ増量し維持量（標準 1 日量 4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日量は 6.75 mg を超えないこと。
本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

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。

なお、本申請ではパーキンソン病と中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（以下、「RLS」）の 2 つの効能・効果が申請されており、「4.臨床に関する資料（iii）臨床的有効性及び安全性の概要」における資料の概略及び審査の概要については、申請時効能・効果毎に、パーキンソン病、中等度から高度の特発性 RLS の順で記載する（海外第 I 相試験の概略については、【パーキンソン病】の項に含める）。

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

パーキンソン病は、中脳黒質ドパミン神経細胞の変性脱落により線条体におけるドパミン含有量が低下し、無動、固縮、振戦、姿勢障害を主徴とした特徴的な症状が出現し、強度の運動障害を来たす進行性の神経変性疾患である。また、特発性 RLS は、下肢を中心とした異常感覚により耐え難い運動欲求が生じ、発現する異常感覚が夕方から夜間にかけて強くなることから入眠困難を来たす感覚運動障害である。いずれの疾患もドパミン神経系の機能低下が関与することが知られている。

ロチゴチン（以下、「本薬」）は、非麦角系のドパミン受容体作動薬である。本薬は経口投与では初回通過効果の影響を受けやすく、経口剤としての開発は困難であったが、皮膚からの吸収効率がよく経皮投与に適していたこと等から、貼付剤として Schwarz Pharma 社（現UCB社）により開発が進められ、2012年9月現在、パーキンソン病の効能・効果に対し欧米を含む54の国又は地域、RLSの効能・効果に対し欧米を含む35の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2002年頃から大塚製薬株式会社により本薬の貼付剤（以下、「本剤」）の開発が行われ、今般、国内の臨床試験成績等を基に、「パーキンソン病」及び「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群」を効能・効果として、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

1) 特性

原薬は白色～淡褐色の粉末であり、一般特性として、性状、旋光性、融点、溶解度、解離係数（酸性フェノール性水酸基及び塩基性アミノ基）、分配係数、吸湿性について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（1形結晶及び2形結晶）が認められているが、実生産の製造方法では [REDACTED] 2形結晶 [REDACTED] が生成される。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、紫外吸収スペクトル（以下、「UV」）、質量スペクトル（MS）、X線結晶解析、ラマンスペクトル、旋光度により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、不純物の生成量に影響を及ぼす、[REDACTED] から [REDACTED] への [REDACTED] 反応を行う工程及びロチゴチン塩酸塩の合成工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 及びロチゴチン塩酸塩が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、旋光度（旋光度測定法）、融点（示差走査熱量測定法）、純度試験〔重金属（重金属試験法）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、光学純度（HPLC）〕、水分（電量滴定法）、強熱残分（強熱残分試験法）、

表 2：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	パウチ包装 ^a	18 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

a：アルミラミネートフィルムからなるパウチ包装

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、パウチ包装で遮光して室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 ヶ月まで継続予定である。

<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) 製剤中の結晶の析出について

製剤中に原薬の結晶が析出する現象を抑制するため、欧州市販製剤は、冷蔵保存が規定されている。一方、国内市販予定製剤では、原薬と添加物の [] を [] した [] を [] に [] した後、[] したものを [] の [] に [] するという、欧州市販製剤とは異なる方法で結晶の析出を抑制している。これらの違いを踏まえ、機構は、[] を [] の [] に [] する方法で原薬の結晶が製剤中に析出しないことが恒常的に担保可能な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。結晶は、パッチの中央部からは析出せず、パッチの辺縁部及びライナーの S 字状の切り込み部から析出し始めることから [] する際の [] からの微細な結晶の混入が結晶を成長させる原因であると考えられる。結晶が存在する製剤を [] から [] まで [] し、[] まで [] 後、再度 [] まで [] し、示差走査熱量分析を行ったところ、最初の [] 時は [] の [] 付近に吸熱ピークが認められたが、2 回目の [] 時には、吸熱ピークは認められなかったことから [] した原薬は [] で存在していることが示された。以上の検討結果、及び [] 工程を含む製法で製造した製剤のいずれの安定性試験においても結晶の析出は認められていないこと等を踏まえると、[] 後の製剤を [] で [] することにより、恒常的に結晶の析出を抑制することが可能と考える。

機構は、以上の説明を了承した。また、製剤中の結晶の析出を制御する上で、重要なパラメータである [] の [] 条件を一部変更承認申請事項に設定するよう求め、申請者は [] 及び [] を一部変更承認申請事項に設定した。

(2) 新添加物について

本剤には、外用あるいは経皮吸収製剤のいずれにおいても使用前例のない新添加物である **添加物 *** が使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、使用前例のある **添加物 *** と同様に規格及び試験方法が設定されており、本剤中における **添加物 *** の安定性についても特段の問題はないも

* 新薬承認情報提供時に置き換え

のと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、今回の使用量及び使用方法において添加物に起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤における **添加物 *** の使用に、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* でのドパミン受容体に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-02、4.2.1.1-03、4.2.1.1-05 (参考資料)、4.2.1.1-06 (参考資料))

各種組換え型ヒトドパミン受容体サブタイプを発現させた細胞より調製した細胞膜標本を用いて、放射性リガンドの結合を指標に、ドパミン受容体に対する本薬の親和性を検討した結果、D₁、D₂、D₃、D_{4.4}、D_{4.2}、D_{4.7}及びD₅受容体に対する阻害定数(以下、「Ki」)は、83、10~17、0.71、15、3.9、5.9及び4.5~6.3 nmol/Lであった。

Cyclic AMP response element (以下、「CRE」)又はserum response element (以下、「SRE」)を遺伝子プロモーターとするルシフェラーゼ遺伝子及び各種ヒト遺伝子組換えドパミン受容体遺伝子を導入した細胞を用いて、ドパミン受容体に対する本薬のアゴニスト活性についてルシフェラーゼ発現量を指標に検討した結果、D₁、D_{2L}、D₃、D_{4.4}、及びD₅受容体に対する本薬の50%効果濃度(以下、「EC₅₀」)は、0.952、2.35、0.206、4.10及び1.39 nmol/Lであり、ドパミンのEC₅₀は、4.18、19.10、535.8、12.89及び2.00 nmol/Lであった。

ウサギ線条体スライスと [³H]-コリンをインキュベートした後、電気刺激によって誘導される [³H]-アセチルコリン放出を指標にシナプス後部位ドパミン受容体に対する刺激作用を検討した結果、本薬0.01 µmol/L及びアポモルヒネ0.1 µmol/Lはアセチルコリンの遊離を約50%抑制した。

2) *In vivo* でのドパミン受容体に対する作用

①シナプス後部位ドパミン受容体刺激作用 (添付資料 4.2.1.1-05 (参考資料)、4.2.1.1-06 (参考資料))

雄性 Wistar ラット (n=6~9、各群の例数、以下同様) に本薬 0.1~50 µmol/kg を腹腔内投与し、常同行動を指標にシナプス後部位ドパミン受容体刺激作用を検討した結果、本薬は用量依存的に常同行動を誘発し、50%効果用量(以下、「ED₅₀」)は約 1.5 µmol/kg であった。

②シナプス前部位ドパミン自己受容体刺激作用 (添付資料 4.2.1.1-05 (参考資料)、4.2.1.1-06 (参考資料))

雌性 Swiss マウス (体重 25~30 g、n=6~10) に本薬 10 µmol/kg、アポモルヒネ 10 µmol/kg 又は生理食塩水 (対照群) を腹腔内投与し、投与後 30 分間の運動量を指標にシナプス前部

*** 新薬承認情報提供時に置き換え**

位ドパミン自己受容体刺激作用を検討した結果、対照群の運動量に対する本薬群及びアポモルヒネ群の運動量は 30 及び 63%であった。

雄性 Wistar ラット（体重 175～225 g、n=4）に本薬 0.03～3 $\mu\text{mol/kg}$ を腹腔内投与し、5 分後にドパミン作動性神経の神経発火抑制剤である γ -ブチロラクトン（8.7 mmol/kg）、更にその 5 分後にドーパ脱炭酸酵素阻害剤である NSD-1015（0.47 mmol/kg）を腹腔内投与した。NSD-1015 投与 30 分後に摘出した線条体及び嗅結節の組織中ドーパ量を測定し、 γ -ブチロラクトン処置により誘発されるドパミン生合成に対する抑制作用を指標にシナプス前部位ドパミン自己受容体刺激作用を検討した結果、本薬は用量依存的に線条体及び嗅結節のドーパ蓄積量を抑制し、線条体における ED_{50} は 0.14 $\mu\text{mol/kg}$ 、嗅結節における ED_{100} は 0.20 $\mu\text{mol/kg}$ であった。

雄性 Wistar ラット（体重 175～225 g、n=3～4）に本薬を腹腔内投与（0.1、1 $\mu\text{mol/kg}$ ）、経口投与（10 $\mu\text{mol/kg}$ ）又は経皮（塗布）投与（10 $\mu\text{mol/kg}$ ）し、マイクロダイアリス法により線条体のドパミン量を測定した。0.1 及び 1 $\mu\text{mol/kg}$ 腹腔内投与時の投与前に対するドパミン量の比は、85 及び 40%（いずれも抑制が最大となった時点の値、以下同様）であり、1 $\mu\text{mol/kg}$ 投与時のドパミン遊離抑制作用は投与 200 分後まで認められた。また、本薬 1 $\mu\text{mol/kg}$ は D_2 受容体アンタゴニストであるスルピリドによるドパミン遊離作用を抑制した。経口投与時及び経皮投与時の投与前に対するドパミン量の比はいずれも約 40%であり、このドパミン遊離抑制作用は、経口投与で 100 分間、経皮投与で 8 時間持続した。

3) ドパミン神経傷害パーキンソン病モデルにおける作用

①6-hydroxydopamine 誘発片側黒質破壊ラットにおける作用（添付資料 4.2.1.1-08）

雄性 SD ラットの片側黒質内に 6-hydroxydopamine（以下、「6-OHDA」）32 μg を注入し、アポモルヒネ投与（0.5 mg/kg）により傷害反対側への旋回運動を呈した（処置 1 週間後に 1 回目のアポモルヒネ投与を行い、十分な反応がみられなかった場合は最大 3 回まで 1 週間間隔でアポモルヒネ投与による確認を行う）ラット（体重 300～400g、n=2～11）に対し、旋回運動が確認されたアポモルヒネ投与から 1 週間後に本薬のエタノール溶液（0、9.4、28、50 $\mu\text{mol/kg}$ ）、本薬の Carbopol gel 製剤 [5～15 mg/kg（本薬の塩酸塩としての量）] 及び本薬の貼付剤 [■■■■■■■■ 製貼付剤 2.5 mg/cm²、1.25～15 mg/patch] を経皮投与した。本薬のエタノール溶液では 28 $\mu\text{mol/kg}$ 以上の用量で傷害反対側への旋回運動が認められ、その作用は 15 時間以上持続した。Carbopol gel 製剤では、投与 1～4 時間後から傷害反対側への旋回運動が発現し、24 時間以上持続した。■■■■■■■■ 製貼付剤では、用量依存的に、傷害反対側への総旋回数の増加、作用発現までの時間の短縮及び作用持続時間の延長が認められた。

②1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 誘発片側パーキンソン様症状サルにおける旋回運動誘発作用及び運動機能障害に対する作用

i) 筋肉内投与（添付資料 4.2.1.1-11、4.2.1.1-12）

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（以下、「MPTP」）をサルに静脈内投与すると、パーキンソン様症状（姿勢固縮、動作緩慢、無動、振戦、歯車動作）が惹起されるが、その一方で全般的な衰弱を伴う。MPTP を片側頸動脈内へ投与すると、反対側でパーキンソ

ン様症状が発現し、病態モデルの維持が容易となるため、本サルモデルを検討に用いた。

雌性ブタオザル（体重 4.6～6.9 kg、n=3）に MPTP 3 mg を右側内頸動脈より注入し、MPTP 処置の約 2 週間後に、本薬 10、32 及び 100 µg/kg（本薬の塩酸塩としての量、以下同様）又は溶媒を筋肉内投与し、投与後の 5 分間毎の傷害反対側への回転数を投与 2 時間後まで測定した。本薬投与後に、用量依存的な回転数の増加及び作用持続時間の延長が認められた。また、本薬を筋肉内投与（10、32 及び 100 µg/kg）及び静脈内投与（3.2～10 µg/kg）した後の運動機能障害に対する作用を検討した結果、筋肉内投与では 32 µg/kg で運動緩慢の程度の改善が、100 µg/kg では運動緩慢の消失が認められ、更に傷害側前肢の運動機能が傷害反対側前肢と同程度に改善した。静脈内投与では、いずれの用量でも固縮の改善、傷害側前肢の利用頻度及び握力の増加が認められた。

同様の方法で作成した片側パーキンソン様症状サル（体重 4.6～6.9 kg、n=4）に本薬（3.2～320 µg/kg）、D₂ 受容体選択的作動薬である (+)-4-propyl-9-hydroxynaphthoxazine（以下、「PHNO」、0.08～25.8 µg/kg）又はブロモクリプチン（21 及び 68 µg/kg）を筋肉内投与したところ、本薬と PHNO では用量依存的な総回転数の増加が認められ、最大用量投与時の総回転数は同程度であった。一方、ブロモクリプチンはほとんど巡回運動を誘発しなかった。

ii) 反復投与（添付資料 4.2.1.1-13）

上記 i) と同様の方法で作成した片側パーキンソン様症状サル（体重 4.6～6.9 kg、n=4）に本薬 32 µg/kg を 1 日 2 回、10 日間筋肉内投与したところ、本薬投与中は総回転数及び 5 分間あたりの最高回転数の増加、並びに巡回持続時間の延長が認められ、投与 1 日目と 10 日目の回転数及び巡回持続時間に差は認められなかった。また、最終投与後、4 日間の休薬後に本薬を再投与しても、本薬の作用に連続投与期間中との差は認められなかった。

iii) 経皮投与（添付資料 4.2.1.1-08）

上記 i) と同様の方法（ただし、MPTP は右側又は左側内頸動脈より注入）で作成した片側パーキンソン様症状サル（体重 4.6～6.9 kg、n=1～3）、本薬のエタノール溶液 [0、15.8（塗布領域の密封無し）、17.6（密封有り又は無し）及び 45.7（密封有り）mg/kg（17.6 mg/kg のみ本薬の塩酸塩としての量）、本薬の Carbopol gel 製剤 [10 mg/kg（本薬の塩酸塩としての量）] 及び本薬の貼付剤 [██████████ 製貼付剤（5 mg/cm² (#1) : 7.1～115.6 mg/kg、2.5 mg/cm² (#2) : 1.25～23 mg/kg)] を経皮投与し、投与後 0～12 時間、22～34 時間及び 44～48 時間の期間に、巡回方向とその回転数を 5 分間毎に測定した。エタノール溶液では、高用量（45.7 mg/kg）投与時に傷害反対側への巡回運動を投与後 24 時間以上持続する個体が認められた。Carbopol gel 製剤（10 mg/kg）投与時には 5.5～7.8 時間の持続的な傷害反対側への巡回運動が認められた ██████████ 製貼付剤#1 では、使用した用量範囲（7.1～115.6 mg/kg）のいずれにおいても 27 時間以上の持続的な傷害反対側への巡回運動が認められた。貼付剤#2 では、本薬の投与量増加に伴い、最高回転数、巡回持続時間、総回転数の単調増加が認められ、使用最大用量（23 mg/kg）で 48 時間以上の持続的な傷害反対側への巡回運動が認められた。

③MPTP 処置コモンマーマセットにおける自発運動量の増加及び運動機能障害改善作用（添付資料 4.2.1.1-14）

MPTP (2 mg/kg) の 1 日 1 回 5 日間皮下投与により、パーキンソン様症状を発症した雌性コモンマーモセット (体重 325~389 g, n=4) に、本薬 (0.01875~0.3 mg/kg) 又は溶媒を単回皮下投与し、投与後 30 分毎の自発運動量及び 30 分毎の最後の 10 分間の運動機能障害スコアを投与 5 時間後まで測定した。いずれの本薬投与群でも自発運動量の増加が認められ、最大運動量に用量間で明確な傾向は認められなかったが、自発運動量増加の持続時間は用量依存的に延長した。また、運動機能障害スコアについては、いずれの本薬投与群でも減少 (改善) が認められ、スコアの減少度 (改善の程度) は用量間で同程度であったが、改善作用の持続時間は用量依存的に延長した。

4) ドパミン以外の受容体及びトランスポーターに対する作用 (添付資料 4.2.1.1-02、4.2.1.1-04)

組換え型ヒト受容体発現細胞及び受容体発現組織より調製した細胞膜標品を用いて、各種神経伝達物質の受容体及びトランスポーターに対する本薬の結合親和性を検討した結果、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2B} 及び α_{2C} 、セロトニン 5-HT $_{1A}$ 及び 5-HT $_7$ 、並びにシグマ 1 受容体に対し、比較的高い結合親和性が認められた (K_i はそれぞれ 176、27、135、30、86、149 nmol/L)。

CRE 又は SRE を遺伝子プロモーターとするルシフェラーゼ遺伝子及び各種神経伝達物質受容体遺伝子を導入した細胞を用いて、各種受容体に対する本薬のアゴニスト/アンタゴニスト活性についてルシフェラーゼ発現量を指標に検討した結果、本薬は α_{1A} 受容体に対して部分アゴニスト活性 (EC_{50} : 26 nmol/L) 及び部分アンタゴニスト活性 (50%阻害濃度 (以下、「 IC_{50} 」): 740 nmol/L)、5-HT $_{1A}$ 及び 5-HT $_{1D}$ に対してアゴニスト活性 (EC_{50} : 1,040 及び 31 nmol/L) を示し、また、 α_{2B} 及び α_{2C} 受容体、並びにムスカリン M_2 受容体に対してはアンタゴニスト活性を示した (IC_{50} : 394、588 及び 776 nmol/L)。

5) 代謝物の薬理作用 (添付資料 4.2.1.1-01 (参考資料)、4.2.1.1-20、4.2.1.1-22、4.2.1.1-23)

本薬の酸化代謝物 [ヒドロキシ体 (以下、「SPM 9141」)、脱プロピル体 (以下、「SPM 9257」) 及び脱チエニルエチル体 (以下、「SPM 9206」)] のドパミン受容体サブタイプ及び種々のモノアミントランスポーターに対する結合親和性、本薬の抱合体 [硫酸抱合体 (以下、「SPM 8483」) 及びグルクロン酸抱合体 (以下、「SPM 5907」)] の各種受容体及びトランスポーターに対する結合親和性を、組換え型ヒト受容体発現細胞及び受容体発現組織より調製した細胞膜標品を用いて検討した。SPM 9141 は D_{2L} 、 D_3 受容体に対して高い結合親和性 (K_i : 6.79 及び 0.207 nmol/L) を示し、 D_1 、 D_{2S} 、 D_5 受容体及びドパミントランスポーターに対して中程度の結合親和性 (K_i : 45~262 nmol/L) を示した。SPM 9257 はセロトニントランスポーターに対して高い結合親和性 (K_i : 6.03 nmol/L) を示し、 D_3 受容体、ノルエピネフrintransポーター及びモノアミントランスポーターに対して中程度の結合親和性 (K_i : 21~202 nmol/L) を示した。SPM 9206 は D_3 受容体に対して高い結合親和性 (K_i : 7.38 nmol/L) を示し、 D_{2L} 、 $D_{4.4}$ 受容体に対して中程度の結合親和性 (K_i : 206~376 nmol/L) を示した。また、SPM 8483 は D_3 、 $D_{4.7}$ 、5-HT $_{1A}$ 及び α_{2B} 受容体に対して中程度の結合親和性 (K_i : 130~660 nmol/L) を示し、SPM 5907 は D_3 受容体に対して中程度の結合親和性 (K_i : 210 nmol/L) を示した。

SPM 9206、SPM 8483 及び SPM 5907 については、CRE 又は SRE を遺伝子プロモーターとするルシフェラーゼ遺伝子及び各種神経伝達物質受容体遺伝子を導入した細胞を用いて、各種受容体に対する本薬のアゴニスト/アンタゴニスト活性についてルシフェラーゼ発現量を指標に

検討した。SPM 9206 及び SPM 8483 は検討した全てのドパミン受容体 (D₁、D_{2L}、D₃、D_{4.4}、D₅) に対してアゴニスト活性を示し、SPM 5907 は、D₃ 及び D₅ 受容体に対してアゴニスト活性を示した。また、SPM 8483 は、α_{2B} 受容体に対してアンタゴニスト活性を示した。

(2) 副次的薬理試験

1) ドパミン神経保護作用 (添付資料 4.2.1.2-01、4.2.1.2-02、4.2.1.2-03 (参考資料))

雄性 C57B/6J マウス (体重 26~29 g、n=6~12) に MPTP を処置 (20 mg/kg、2 時間間隔で 4 回腹腔内投与) し、本薬塩酸塩 (0.3、1、3 mg/kg) 又は溶媒を MPTP 処置前に 1 回、MPTP 処置後に 7 回 (1 日 1 回) 皮下投与した。本薬の最終投与 4 時間後、摘出した脳から作成した新鮮凍結切片を用いて、[¹²⁵I]-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2β-carboxymethyl-3β-(4'-methylphenyl)-nortropane (PE2I) の結合量を指標に線条体のドパミントランスポーター量を評価した。MPTP 処置群 (溶媒群) では、線条体のドパミントランスポーター密度は MPTP 無処置群と比較して 80%以上低く、本薬は用量依存的にこのドパミントランスポーター密度の低下を抑制した。

また、雄性 C57B/6J マウス (体重 21~24 g、n=6~10) に同様の MPTP 処置を行い、MPTP 処置 18 時間前に本薬塩酸塩 (0.3、1、3 mg/kg) を皮下投与し、MPTP 処置翌日に灌流固定した脳組織から作成した中脳部位の切片を FluoroJade 染色して神経変性を評価した。MPTP 処置群 (溶媒群) で変性細胞数の増加が認められ、本薬 0.3 及び 1 mg/kg 群では変性細胞数は溶媒群と同程度であったが、3 mg/kg 群の変性細胞数は、溶媒群と比較して有意に少なかった。

2) 抗うつ様作用及び抗不安様作用 (添付資料 4.2.1.2-05 (参考資料) 、4.2.1.2-07、4.2.1.2-08)

雄性 SD ラット (体重 200~250 g、n=8~15) の嗅球を摘出し、摘出 14 日後から 28 日後まで、本薬 (0.1~5 mg/kg、2 日毎に皮下投与)、イミプラミン (16 mg/kg、1 日 1 回腹腔内投与) 又は溶媒 (2 日毎に皮下投与) を投与し、最終投与翌日、3 分間のオープンフィールド試験を行い、移所行動数をカウントした。偽手術群の溶媒群と比較して、嗅球摘出群の溶媒群では移動数が増加し、本薬 0.3 mg/kg 群ではイミプラミン群と同程度の移動数増加に対する抑制が認められたが、0.1 mg/kg 群及び 0.6 mg/kg 以上の群では移動数で溶媒群との間に有意差は認められなかった。なお、偽手術群の 0.3 mg/kg 群の移動数は溶媒群と同程度であり、自発運動量の増加は認められなかった。

高架式十字迷路及びゲラー型コンフリクト試験の評価系を用いて、雄性 Wistar ラット (体重 201~398 g、n=8~10) に本薬塩酸塩 0.1~5 mg/kg を皮下投与したときの抗不安作用を検討した結果、いずれにおいても有意な効果は認められなかった。

3) 睡眠に対する作用 (添付資料 4.2.1.2-09)

雄性 Wistar ラット (315~375 g、n=7~8) に本薬塩酸塩 0.5 及び 5 mg/kg を 1 日目、3 日目、5 日目に皮下投与し、6 日目まで脳波及び筋電図を記録し睡眠に及ぼす影響を評価した結果、本薬はいずれの用量でも睡眠時間、REM (rapid eye movement) 睡眠、SWS (slow wave sleep) 及び覚醒時間に影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

①一般症状及び行動に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-01、4.2.1.3-18)

雌性 CD-1 マウス (体重 17~21 g, n=8) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与し、一般症状及び行動を観察した (Irwin 法)。0.5 mg/kg では全例で不穏、警戒性の軽度な低下、呼吸数の軽度な減少が認められた。1 mg/kg では全例で不穏、警戒性の低下、呼吸数の減少、振戦が認められ、1 例に疼痛反応の増強が認められた。

雌雄カニクイザル (体重 2.60~2.87 kg、雌雄各 n=2) に、本薬塩酸塩を静脈内投与 (0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の順に 20 分間隔で投与) したところ、0.1 mg/kg で軽度な興奮、口唇の舐め行動、咀嚼行動が認められ、0.3 mg/kg 以上ではさらに全例で著しい興奮、発声、瞬き、攣縮、沈静が認められた。

②自発運動量に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-02)

雌性 CD-1 マウス (体重 20~25 g, n=10) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与したところ、0.1 及び 0.5 mg/kg では投与量の増加に伴い自発運動量が増加したが、1 mg/kg では運動量増加の程度は 0.1 及び 0.5 mg/kg よりも小さかった。

③協調運動に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-03)

雄性 Wistar ラット (体重 205~230 g, n=10) に、本薬塩酸塩 0.5、1、5 及び 10 mg/kg を皮下投与したとき、5 mg/kg 群で協調運動に対する抑制が認められたが、用量依存性は認められなかった。

④酢酸誘発ライジング (疼痛反応) に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-04)

雌性 CD-1 マウス (体重 18~22 g, n=5) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与したとき、0.5 mg/kg 以上で酢酸ライジング回数に対する抑制が認められた (ED₅₀: 0.91 mg/kg)。

⑤電撃痙攣に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-05)

雌性 CD-1 マウス (体重 18~21 g, n=5) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与したとき、閾値下電流 (5 mA) により誘発される痙攣発現率及び死亡率は用量依存的に増加し、1 mg/kg 群では 60%の動物で痙攣がみられ、20%の動物が死亡した。

⑥ペンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-06)

雌性 CD-1 マウス (体重 19~23 g, n=5) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与したとき、いずれの用量でもペンテトラゾール (110 mg/kg) 皮下投与により誘発される痙攣に対する抑制は認められず、0.1 mg/kg 以上の群で用量依存的な痙攣発現率及び死亡率の増加が認められた。

⑦麻酔作用に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-07)

雌性 CD-1 マウス (体重 19~24 g, n=5) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投

与したとき、いずれの用量でもヘキソバルビタール (45 mg/kg) 静脈内投与による麻酔時間に影響は認められなかった。

⑧体温に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-08)

雌性 CD-1 マウス (体重 18~22 g, n=5) に、本薬塩酸塩 0.1、0.5 及び 1 mg/kg を皮下投与したとき、1 mg/kg 群ではレセルピン (5 mg/kg) 腹腔内投与により低下した体温がさらに低下した。

2) 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

①心筋活動電位に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-09、4.2.1.3-10)

モルモットの摘出乳頭筋の活動電位に対する本薬 2.8、28 及び 284 nmol/L の作用を検討した結果、静止膜電位、活動電位の振幅、最大立ち上がり速度に対しては 284 nmol/L まで影響を及ぼさなかった。90%再分極レベルの活動電位持続時間 (以下、「APD₉₀」) 及び有効不応期に対しては、284 nmol/L では有意な延長作用を示した。撃発活動に対しては 284 nmol/L まで後脱分極は認められなかった。

イヌの摘出心筋プルキンエ線維の活動電位に対する本薬 10、100 及び 1,000 nmol/L の作用を検討した結果、静止膜電位、活動電位の振幅、最大立ち上がり速度に対して 1,000 nmol/L まで影響を及ぼさなかった。再分極レベルの活動電位持続時間 (APD₅₀、APD₇₀、APD₉₀) に対し、100 及び 1,000 nmol/L では有意な延長作用 (APD₉₀ で 6.9~19.1%) を示した。陽性対照のシサプリド 300 nmol/L は、APD₇₀ 及び APD₉₀ を 12.9~30.6%及び 18.7~43.6%延長した。

②hERG 電流に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-11、4.2.1.3-12、4.2.1.3-23)

hERG (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子) 型 K チャネルを発現させた HEK293 細胞に、本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 µmol/L を添加した結果、hERG 電流はそれぞれ 16、36、70 及び 87% 抑制され、IC₅₀ は 0.15 µmol/L であった。

hERG 型 K チャネルを発現させた CHO 細胞に、本薬 0.01、0.1、1 及び 10 µmol/L を添加した結果、hERG 電流はそれぞれ 10、20、67 及び 94%抑制され、IC₅₀ は 0.5 µmol/L であった。陽性対照のテルフェナジン 100 nmol/L は hERG 電流を 60%抑制した。

hERG 型 K チャネルを発現させた HEK293 細胞に、ヒト血漿中で最も多くみられた代謝物である本薬の硫酸抱合体 (SPM 8483) 0.1、1、10 及び 100 µmol/L を添加した結果、hERG 電流はそれぞれ 20、26、50 及び 81%抑制され、IC₅₀ は 7.2 µmol/L であった。陽性対照のテルフェナジン 1 µmol/L は hERG 電流を 96%抑制した。

③心筋ナトリウム電流に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-13)

心筋型電位依存性ナトリウムチャンネル α サブユニットである SCN5A チャネルを発現させた CHO 細胞に、本薬 1、5、10 及び 100 µmol/L を添加した結果、ナトリウム電流の濃度依存的な抑制が認められ、IC₅₀ は 7.8~13.7 µmol/L であった。陽性対照のリドカイン 10 µmol/L はナトリウム電流を 20~28%抑制した。

④L型カルシウム電流に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-14）

モルモットの単離心室筋細胞に、本薬0.01、0.1、1及び10 µmol/Lを添加した結果、10 µmol/LはL型カルシウム電流を14%抑制した。陽性対照のニフェジピン1 µmol/LはL型カルシウム電流を約87%抑制した。

⑤サルの呼吸及び心血管系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-18、4.2.1.3-19）

雌雄カニクイザル（体重2.60～2.87 kg、雌雄各n=2）に、本薬塩酸塩を静脈内投与（0.03、0.1、0.3、1及び3 mg/kgの順に20分間隔で投与）したところ、0.03 mg/kg以上で血圧の一過性の上昇とそれに続く持続的な低下作用が認められた。0.03 mg/kgで不整脈（QRS波の変形及び振幅低下）が2例にみられたが、他の用量では認められなかった。

雄性カニクイザル（体重5.2～6.6 kg、n=5）に、本薬塩酸塩を麻酔下で皮下投与（0.25、1、4 mg/kgの順に、1 mg/kgまでは120分間隔で投与、4 mg/kgはさらに4日間以上の休薬後投与）したとき、いずれの用量でも呼吸数、呼吸量、血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数、動脈血流速度、頸動脈血流量、左心室駆出率及び心電図（QRS幅、QT間隔、PQ間隔及びP幅）に影響はみられなかった。

3) 腎・泌尿器系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-20）

雌性SDラット（体重159～196 g、n=10）に、本薬0.1、0.5及び1 mg/kg又は溶媒を皮下投与し、投与24時間後までの尿を採取した。0.1 mg/kgは投与4時間後までの尿量を有意に減少させたが、投与5時間後以降の尿量には影響を及ぼさなかった。0.5及び1 mg/kgは投与後24時間までの尿量を有意に減少させた。尿中電解質排泄に対して、0.1及び1 mg/kgは影響を及ぼさなかったが、0.5 mg/kgは投与4及び5時間後までのナトリウム、カリウム及びクロールの排泄量を有意に減少させ、カリウムについては投与24時間後までの排泄量も有意に減少させた。

4) 胃腸管系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-21、添付資料 4.2.1.3-22）

モルモットの摘出回腸標本で、本薬85及び200 µmol/Lは軽度な収縮作用を示した。また、モルモットの摘出回腸標本のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンによる収縮作用に対する本薬0.085～200 µmol/Lの作用を検討した結果、それぞれの刺激収縮に対して非特異的な抑制作用を示し、IC₅₀はそれぞれ1、0.4、88及び68 µmol/Lであった。

雌性CD-1マウス（体重18～21 g、n=5）において、本薬塩酸塩0.1、0.5及び1 mg/kgは、消化管輸送能に影響を及ぼさなかった（炭末法）。

<審査の概要>

(1) パーキンソン病に対する作用について

申請者は、本薬の抗パーキンソン病作用について、以下のように説明した。ドパミン受容体サブタイプは、構造上D1様受容体（D₁、D₅受容体）とD2様受容体（D₂、D₃、D₄受容体）の2種類のファミリーに分類されるが、現在パーキンソン病治療薬として用いられている非麦角系ドパミン受容体作動薬は、D₂受容体に対して比較的選択的であり（Arai H et al. *Nihon Yakurigaku*

Zasshi 130: 313-9, 2007)、この受容体サブタイプを介したシナプス後部位ドパミン受容体刺激作用が、パーキンソン病の種々の症状に対して治療効果を発揮していると考えられている (Jenner P *Neurology* 58: S1-8, 2002)。本薬は、D₂受容体に対して高い結合親和性とアゴニスト活性を示し、シナプス後部位のドパミン受容体に対して用量依存的な刺激作用を示した。さらに、シナプス後部位ドパミン受容体の作動作用が評価可能な神経傷害モデル (6-OHDA 誘発片側黒質破壊ラット (Tolwani RJ et al. *Lab Anim Sci* 49: 363-71, 1999、Langston JW et al. *Science* 219: 979-80, 1983)、MPTP 誘発片側パーキンソン様症状サル (Bankiewicz KS et al. *Life Sci* 39: 7-16, 1986) 並びに MPTP 処置マーモセットモデル (Löschmann P-A et al. *Eur J Pharmacol* 166: 373-80, 1989)) において、本薬の抗パーキンソン病作用が示された。

一方、本薬は D₂受容体以外のドパミン受容体サブタイプに対しても結合親和性を示し、特に D₃受容体に対して最も高い結合親和性及び強力なアゴニスト活性を示した。現時点で D₂受容体以外のサブタイプがどの程度パーキンソン病治療に寄与するか不明であるが、パーキンソン病サルモデルにおいて、D₁受容体に選択的な化合物が治療効果を示したとの報告 (Shiosaki K et al. *J Pharmacol Exp Ther* 276:150-60, 1996、Rascol O et al. *Ann Neurol* 45: 736-41, 1999) や、パーキンソン病治療薬として承認されているドパミン受容体作動薬の抗パーキンソン病作用に D₃受容体も関与していることが示唆されるとの報告 (Perachon S et al. *Eur J Pharmacol* 366: 293-300, 1999、Millan MJ et al. *J Pharmacol Exp Ther* 303: 791-804, 2002) 等もあることから、ドパミン受容体サブタイプに対して幅広くアゴニスト活性を有する本薬の特徴が、臨床上的治療効果に反映されることが期待できると考える。

機構は、以下のように考える。In vitro 及び in vivo 試験の結果から、少なくとも既承認のパーキンソン病治療薬である非麦角系ドパミン受容体作動薬が選択的な作用を有している D₂受容体に対し、本薬でもアゴニスト作用があることが確認され、パーキンソン病モデルの動物においても抗パーキンソン病作用が認められていることから、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期待できると考える。なお、本薬の臨床用量投与時のパーキンソン病患者における血漿中濃度及び in vitro での本薬のドパミン受容体に対する作用を踏まえると、臨床使用時に D₁及び D₃受容体が刺激される可能性も考えられ、これらの作用もパーキンソン病治療に寄与する可能性はあると考えるが、既承認の非麦角系ドパミン受容体作動薬と異なり本薬が D₁受容体に対しても比較的高い結合親和性と作動活性を示すことや D₃受容体に対して高い結合親和性を示すことの臨床的意義までは明らかではない。

(2) RLS に対する作用について

申請者は、本薬の RLS に対する作用について、以下のように説明した。RLS の病因はまだ十分に解明されておらず、現時点では RLS を適切に評価する病態モデル動物がないことから本薬の RLS に対する薬効薬理試験は実施していない。しかしながら、RLS 患者では尾状核及び被殻における D₂受容体の結合能が低下していること、D₃受容体ノックアウトマウスの表現系が RLS の病態に類似していること、更に RLS との関連が示唆されている大脳辺縁系から脊髄に投射する A11 ドパミン神経に D₃受容体密度が高いことから、D₃受容体が RLS に関連している (Miyamoto M et al. *Brain Nerve* 61: 523-32, 2009) 等の報告がある。本薬は、RLS の治療薬として承認されているドパミン受容体作動薬 (プラミペキソール) と同様に D₂及び D₃受容体に対して

刺激作用を示し、特に D₃ 受容体に対して比較的選択性が高いという共通の特徴を有している。これらの受容体を介して本薬も RLS に対する治療効果を発揮すると考える。

機構は、以下のように考える。RLS の病態は十分に解明されていないものの、RLS に対する本薬の作用機序について現時点で適切な説明がなされていると考える。なお、本剤の RLS に対する有効性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(3) 安全性薬理試験について

機構は、マウスにおいて電撃痙攣の増強が本薬の低用量(0.1 mg/kg)から認められたことから、ヒトに臨床用量を投与したときに痙攣や痙攣の増強が起こ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。電撃痙攣に対する作用を検討したマウスの試験では本薬の血漿中濃度を測定していなかったが、マウス 13 週反復皮下投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータから、痙攣の増強がみられた用量における血漿中濃度は 2.79 ng/mL 以下と推定された。日本人パーキンソン病患者に本薬 36 mg を経皮投与したときの定常状態の平均血漿中本薬濃度が 2.88 ng/mL であったことを踏まえると、本薬による電撃痙攣の増強は臨床用量を投与したときの曝露より低いところで発現していると考えられる。しかしながら、電撃痙攣に対する増強作用を検討したマウスの試験では、痙攣閾値のわずかな低下によって痙攣が誘発されるという条件で実施されていること、正常マウスにおいてはより高用量 (60~90 mg/kg を 2 日に 1 回皮下投与) の本薬の曝露を受けても痙攣の発現は認められないこと、臨床試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で痙攣に関連する有害事象の発現が増加する傾向は示唆されていないことから、本薬の臨床用量を投与したときに単独の誘発痙攣が起こる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。正常マウスの毒性試験の結果及び臨床試験の成績を踏まえると、ヒトに臨床用量を投与したときに痙攣が起こる可能性は低いと考えられる。しかしながら、臨床用量投与時の血漿中濃度はマウスにおいて電撃痙攣の増強が認められたときの血漿中濃度に到達する可能性があること、及び高用量ではあるがサル 52 週反復皮下投与毒性試験で痙攣を含む急性毒性による死亡が認められていることから、痙攣が本剤投与時に起こる可能性は否定できない。欧米の添付文書では、本剤過量投与時に発現する可能性のある症状の一つとして痙攣が記載されていることも踏まえると、本邦においても本剤投与時に痙攣が生じる可能性について適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、高用量の本薬で hERG 電流の抑制作用等が示されているが、QT/QTc 評価試験の結果、本薬による QT/QTc の延長は認められていないことから、臨床用量投与時において QT/QTc の延長リスクが問題となる可能性は低いと考える(「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 1) QT/QTc 評価試験」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>

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿中本薬濃度、並びにラットの血漿中代謝物 (SPM 8483 及び SPM 13937) 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 (LC/MS/MS)

法を用いて測定された。マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿中の本薬の定量下限は 0.1、0.01～0.1、0.1 及び 0.1 ng/mL であり、ラットの血漿中 SPM 8483 及び SPM 13937 濃度の定量下限はいずれも 2 ng/mL であった。本薬又は本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体投与後の試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター (LSC)、定量的オートラジオグラフィー (QWBA) 又は高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法 (HPLC/RA) で測定された。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

(1) 吸収

1) 経皮投与 (添付資料 4.2.2.2-02、4.2.2.2-03、4.2.2.2-07、4.2.2.3-05)

雄ラット (n=8) の剃毛した背部の皮膚に本薬の貼付剤 1.125 mg (2.5 cm²) を単回経皮投与 (21 時間貼付) したとき、本薬の最高濃度到達時間 (以下、「 t_{\max} 」) の最小値及び最大値は 10 及び 21 時間であり、本薬の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{\max} 」) は 10.9 ng/mL、投与 0 時間後から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は 217 ng·h/mL、貼付剤除去後の血漿中消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 5.4 時間、21 時間貼付後の貼付剤の残存薬物量を投与量から引いて求めた見かけの吸収量は 2.3 mg/kg であった。経皮投与での絶対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 55% であった。

雄ラット (n=6) の剃毛した背部の皮膚に本薬の ^{14}C -標識体の貼付剤 1.125 mg (2.5 cm²) を 1 日 1 回 (21 時間貼付)、同一箇所 に 3 日間反復経皮投与したとき、投与初日の本薬の t_{\max} は 4 時間、 C_{\max} は 16.3 ng/mL、 AUC_t は 285 ng·h/mL、投与 3 日目の本薬の t_{\max} は 4 時間、 C_{\max} は 17.3 ng/mL、 AUC_t は 244 ng·h/mL であった。

雌雄ラット (各 n=3) の剃毛した側腹部の皮膚に本薬の貼付剤 1.125 mg (2.5 cm²)、2.25 mg (5 cm²) 及び 4.5 mg (10 cm²) を 1 日 1 回 (21 時間貼付)、同一箇所 に 14 日間反復経皮投与したとき、投与初日の本薬の C_{\max} は 4.5、8.8 及び 6.5 ng/mL、 AUC_t は 55、104 及び 86 ng·h/mL であり、投与 14 日目の本薬の C_{\max} は 38.7、96.1 及び 165.6 ng/mL、 AUC_t は 397、1,145 及び 1,988 ng·h/mL であった (いずれのパラメータも雌雄で合算)。

雌雄サル (各 n=2) の剃毛及び除毛剤処理した背部の皮膚に本薬の貼付剤 18 mg (40 cm²) を 1 日 1 回 (24 時間貼付)、投与部位は毎日変更し 7 日間反復経皮投与したとき、投与初日の本薬の C_{\max} は 6.38 ng/mL、 AUC_t は 138 ng·h/mL であり、投与 7 日目の本薬の C_{\max} は 19.23 ng/mL、 AUC_t は 284 ng·h/mL であった。

2) 静脈内投与 (添付資料 4.2.2.2-03、4.2.2.2-06、4.2.2.2-09、4.2.2.2-10)

雄ラット (n=4) に本薬塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度は本薬投与後の最初の濃度測定時点である投与 0.5 時間後に最高値を示し、本薬の C_{\max} は 1,115 ng/mL、 AUC_t は 516 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 15.9 時間であり、分布容積は 130 L/kg、全身クリアランスは 5.7 L/h/kg であった。

雌雄ラット (各 n=3) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) したとき、血漿中放射能濃度は投与終了直後に最高値を示し、雄及び雌で血漿中放射能の C_{\max} は 31,373 及び 58,925 ng eq./g、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_∞ 」) は 6,888 及び 13,341 ng eq·h/g、 $t_{1/2}$ は 7.26 及び 13.9 時間であった。

雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩 1 mg/kg を単回静脈内投与（1 時間持続注入）したとき、血漿中本薬濃度は投与終了直後に最高値を示し、本薬の C_{max} は 36.73 ng/mL、 AUC_{∞} は 32.48 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.796 時間であり、分布容積は 43 L/kg、全身クリアランスは 40.4 L/h/kg であった（いずれのパラメータも雌雄で合算）。

雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与（1 時間持続注入）したとき、血漿中放射能濃度は投与終了直後に最高値を示し、雄及び雌で血漿中放射能の C_{max} は 746 及び 665 ng eq./g、 AUC_{∞} は 1,786 及び 1,571 ng eq.·h/g、 $t_{1/2}$ は 9.10 及び 8.75 時間であった。

3) 皮下投与（添付資料 4.2.2.2-04、4.2.2.2-06、4.2.2.2-09、4.2.2.2-10）

雄ラット（n=4~5）に本薬塩酸塩 3、6 及び 12 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬の t_{max} の中央値は 4、4 及び 8 時間、 C_{max} は 37.03、32.80 及び 46.53 ng/mL、 AUC_t は 302.90、522.32 及び 848.83 ng·h/mL、皮下投与での絶対的 BA は 61.0、59.8 及び 51.0% であった。

雄ラット（n=3）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能の t_{max} の中央値は 12 時間、 C_{max} は 81.6 ng eq./g、 AUC_{∞} は 3,349 ng eq.·h/g、 $t_{1/2}$ は 21.0 時間であった。

雄ラット（n=5）に本薬塩酸塩 3 mg/kg を 1 日 1 回及び 12 mg/kg を 2 日に 1 回、7 日間反復皮下投与したとき、投与初日の本薬の C_{max} は 37.03 及び 46.53 ng/mL、 AUC_{24} は 302.90 及び 848.83 ng·h/mL であり、投与 7 日目の本薬の C_{max} は 16.94 及び 38.82 ng/mL、 AUC_{24} は 294.13 及び 702.18 ng·h/mL であった。

雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、雄及び雌で血漿中放射能の t_{max} の中央値はいずれも 8 時間、 C_{max} は 79.1 及び 44.5 ng eq./g、 AUC_{∞} は 2,188 及び 1,706 ng eq.·h/g、 $t_{1/2}$ は 17.2 及び 18.8 時間であった。

雌雄サル（各 n=1）に本薬塩酸塩 4 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したとき、雄及び雌で投与初日の本薬の C_{max} は 3.02 及び 2.21 ng/mL、 AUC_t は 53.4 及び 42.0 ng·h/mL、皮下投与での絶対的 BA は 46 及び 28% であり、投与 7 日目の本薬の C_{max} は 5.46 及び 9.05 ng/mL、 AUC_t は 105.1 及び 151.6 ng·h/mL であった。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布（添付資料 4.2.2.2-09、4.2.2.3-01）

雄性白色ラット（n=1/時点）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与（5 分間持続注入）し、投与 0.08、0.5、6 及び 24 時間後の組織内放射能濃度が測定された。消化管以外の組織で投与 0.08 あるいは 0.5 時間後に C_{max} に達した。多くの組織で放射能の C_{max} は血液（270 ng eq./g）よりも高く、特に、副腎（皮質：8,489 ng eq./g、髓質：4,909 ng eq./g）、胃（7,254 ng eq./g）、包皮腺（4,208 ng eq./g）、腎臓（皮質：3,642 ng eq./g、髓質：3,853 ng eq./g）及びハーダー腺（3,770 ng eq./g）で高かった。消化管及び皮膚以外の組織において、投与 24 時間後の組織内放射能は C_{max} の 10% 以下又は定量下限未満となり、組織からの放射能の消失は速やかであった。なお、皮膚の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最大（76.1 ng eq./g）となり、投与 24 時間後では 32.9 ng eq./g であった。

雄性有色ラット (n=1/時点) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) し、投与 0.08、0.5、6、24、168 及び 336 時間後の組織内放射能濃度が測定された。白色ラットと比較してメラニン含有組織 (眼球及び皮膚) に高い放射能と、放射能の緩やかな消失が認められた。眼球の放射能濃度は投与 0.08 時間後に最大 (6,684 ng eq./g) となり、投与 336 時間後で 518 ng eq./g となった。皮膚の放射能濃度は投与 24 及び 168 時間後に最大 (456 ng eq./g) となり、投与 336 時間後で 279 ng eq./g となった。その他の組織への移行性は白色ラットと同様であった。

雌雄サル (n=1/時点) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与 (1 時間持続注入) し、投与終了後 0、0.5、2 及び 12 時間時点で組織内放射能濃度が測定された。消化管以外の組織で投与 2 時間後までに C_{\max} に達した。血液の放射能の C_{\max} は 369 ng eq./g であり、前立腺、眼球、肝臓、腎臓及び肺で血液よりも特に高い放射能が認められ、各組織の放射能の C_{\max} は、37,723、16,288、12,011、12,993、4,047 ng eq./g であった。消化管以外の組織において、投与 12 時間後の組織内放射能は C_{\max} の 30%以下となり、組織からの放射能の消失は速やかであった。

2) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-07、4.2.2.5-03)

マウス、ラット及びサルの血漿に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5~1,000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、血漿中蛋白結合率は 62.5~1,000 ng/mL の濃度範囲でいずれの動物種においても同様の値を示した。マウス、ラット及びサルの血漿に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5 ng/mL を添加したときの血漿中蛋白結合率は 90.2、85.9 及び 87.6%であった。

分娩後 14 日目のラット (n=3/時点) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) したとき、投与 0.08、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の放射能の血球への移行率は 26.2~57.9%であった。

3) 胎盤及び胎児への移行 (添付資料 4.2.2.3-01)

妊娠 15 日目のラット (n=1/時点) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) し、投与 0.08、0.5、6 及び 24 時間後 (母体血液は 0.08 時間後の測定は無し) の放射能濃度が測定された。母体血液中の放射能濃度は投与 0.5 時間後で 655 ng eq./g、投与 24 時間後で 10.0 ng eq./g であり、胎盤、胎児全身、胎児の肝臓の放射能濃度は投与 0.08 時間後で 644、388 及び 689 ng eq./g に達し、投与 0.5 時間後で 455、341 及び 596 ng eq./g、24 時間後で 66.5、8.60 ng eq./g 及び定量限界未満であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-04、4.2.2.4-05)

雄雌マウス、雄雌ラット、雌ウサギ及び雄雌サルの肝細胞と本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 10、50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を 37°C で 4 時間インキュベートし本薬の代謝を検討した。代謝物として本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) がいずれの動物の肝細胞においても多く生成し、また、雌雄ラットの肝細胞では本薬の硫酸抱合体 (SPM 8483) が本薬のグルクロン酸抱合体と同程度認められた。その他の主な代謝物として、脱アルキル体 (SPM 9206、SPM 9257)、脱アルキル体のグルクロン酸抱合体 (SPM 10300、SPM 10302)、脱アルキル体の硫酸

抱合体 (SPM 13936、SPM 13937) が生成した。認められた代謝物に種及び性による著しい違いは認められなかった。

2) *In vivo* 代謝

①血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.3-05、4.2.2.4-01)

雌雄ラット (各 n=3) 及び雌雄サル (各 n=2) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体を単回静脈内投与 (ラット: 1.5 mg/kg、5 分間持続注入、サル: 1 mg/kg、1 時間持続注入) 及び単回皮下投与 (ラット: 3 mg/kg、サル: 1.5 mg/kg) したとき、各動物種のプール血漿試料を用いて血漿中の代謝物組成を検討した。ラットの血漿中には主な代謝物として本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) 及び硫酸抱合体 (SPM 8483)、脱チエニルエチル体 (SPM 9206) のグルクロン酸抱合体 (SPM 10302) 及び硫酸抱合体 (SPM 13937)、脱プロピル体 (SPM 9257) 及びその硫酸抱合体 (SPM 13936)、脱チエニルエチル-脱プロピル体 (SPM 9418) の硫酸抱合体が認められ、サルの血漿中には主な代謝物として本薬の硫酸抱合体 (SPM 8483)、脱プロピル体 (SPM 9257) の硫酸抱合体 (SPM 13936)、脱チエニルエチル体 (SPM 9206) の硫酸抱合体 (SPM 13937)、脱チエニルエチル-脱プロピル体 (SPM 9418) の硫酸抱合体が認められた。本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) はラットの静脈内投与でのみ多く認められた。本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) 以外の代謝物は、ラット及びサルにおいて静脈内投与と皮下投与で同様に認められた。

雄ラット (n=6) の剃毛した背部の皮膚に本薬の ^{14}C -標識体の貼付剤 1.125 mg (2.5 cm²) を 1 日 1 回 (21 時間貼付)、同一箇所 に 3 日間反復経皮投与、及び雄ラット (n=6) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 2 日に 1 回、4 日間反復皮下投与したとき、本薬の硫酸抱合体 (SPM 8483) 及び脱チエニルエチル体の硫酸抱合体 (SPM 13937) の血漿中濃度は本薬の血漿中濃度に比べて低かった。

②尿、糞、胆汁中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-01、4.2.2.4-02、4.2.2.4-03)

雌雄ラット (各 n=3) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) 及び 3 mg/kg を単回皮下投与したときのプール試料を用いて尿、糞及び胆汁中の代謝物組成を検討した (胆汁は静脈内投与のみ)。静脈内投与 24 時間後及び皮下投与 24 時間後までの尿、並びに静脈内投与 48 時間後及び皮下投与 72 時間後までの糞便が検討に用いられた。尿中及び糞中の代謝物について、本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) は静脈内投与でのみ多く認められた (投与した放射能に対する割合: 4.47%)。本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) 以外の代謝物は、静脈内投与と皮下投与で同様に認められた。投与 24 時間後までの尿中には、主に本薬、脱チエニルエチル体 (SPM 9206)、SPM 9206 のグルクロン酸抱合体 (SPM 10302) 及び SPM 9206 の硫酸抱合体 (SPM 13937) が認められ、投与した放射能に対する割合は 1.52~7.65%、0.44~4.41%、0.70~5.56%及び 4.48~10.1%であった。投与 24 時間後までの胆汁中には本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) 及び本薬のヒドロキシ体 (SPM 9141) のグルクロン酸抱合体が主に認められ、これら 2 つの代謝物の合計が投与した放射能に対する割合で 40.5%を占めた。投与 48 又は 72 時間後までの糞中には本薬、本薬のヒドロキシ体の硫酸抱合体 (2 種類の混合物)、本薬のヒドロキシ体 (SPM 9141) が

主に認められ、投与した放射能に対する割合は 22.8～34.4%、3.2～7.9%、及び 1.8～5.8%であった。

雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与（1 時間持続注入）及び 1～1.5 mg/kg を単回皮下投与したときのプール試料を用いて、尿及び糞中の代謝物を検討した。静脈内投与 24 時間後及び皮下投与 24 時間後までの尿、並びに静脈内投与 72 時間後及び皮下投与 96 時間後までの糞便が検討に用いられた。尿中及び糞中の代謝物について、静脈内投与と皮下投与で認められた代謝物は同様であった。投与 24 時間後までの尿中には SPM 9206 の硫酸抱合体（SPM 13937）、本薬のグルクロン酸抱合体（SPM 5907）、本薬の硫酸抱合体（SPM 8483）、脱プロピル体（SPM 9257）の硫酸抱合体（SPM 13936）が主に認められ、投与した放射能に対する割合は 17.7～23.1%、2.70～4.86%、2.54～17.1%及び 1.82～5.07%であった。投与 72 又は 96 時間後までの糞中には本薬、脱チエニルエチル体（SPM 9206）及び SPM 9257 のヒドロキシテトラヒドロチオフェン体又はヒドロキシジヒドロチオフェン体が主に認められ、投与した放射能に対する割合は 1.2～3.0%、1.0～2.3%及び 1.1～2.9%であった。

③脳髄液中代謝物（添付資料 4.2.2.3-03）

雌雄サル（n=1/時点）に本薬塩酸塩 1 mg/kg を単回静脈内投与（1 時間持続注入）したとき、投与終了後 0.25、0.5 及び 0.75 時間時点の脳脊髄液中に主に本薬の硫酸抱合体（SPM 8483）が認められ、脳髄液中総放射能に占める割合は 78.6～90.6%であった。その他、本薬及び脱チエニルエチル体（SPM 9206）の硫酸抱合体（SPM 13937）がわずかに認められ、脳髄液中総放射能に占める割合は 2.3～2.9%及び 1.9～10.0%であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄（添付資料 4.2.2.2-06、4.2.2.2-09）

雌雄ラット（各 n=3）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与（5 分間持続注入）及び雄ラット（n=3）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、尿中及び糞中への投与 168 時間後までの放射能の累積排泄率は投与経路、性によらず同様であり、投与 168 時間後までの尿中及び糞中に投与した放射能の 16.6～17.5%及び 54.2～61.6%が排泄された。

雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与（1 時間持続注入）及び雌雄サル（各 n=2）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、尿中及び糞中への投与 168 時間後までの放射能の累積排泄率は投与経路、性によらず同様であり、投与 168 時間後までの尿中及び糞中に投与した放射能の 16.8～39.0%及び 16.7～22.9%が排泄された。

2) 胆汁中への排泄（添付資料 4.2.2.2-06）

胆管カニューレションを施した雄ラット（n=3）に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5mg/kg を単回静脈内投与（5 分間持続注入）投与したとき、投与 72 時間後までの胆汁中及び尿中に投与した放射能の 67.7 及び 4.65%が排泄された。

3) 乳汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5-03)

分娩後 14 日目のラット (n=3/時点) に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.5 mg/kg を単回静脈内投与 (5 分間持続注入) し、投与 0.08、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に血漿及び乳汁中の放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は投与 0.08 時間後で最も高く、0.507 $\mu\text{g eq./g}$ に達し、乳汁中放射能濃度は投与 0.5 時間後で最も高く 2.514 $\mu\text{g eq./g}$ に達した。投与 0.08、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の放射能濃度の乳汁/血漿比は 4.09、6.64、7.10、4.58、2.56、1.43 及び 1.12 であった。

<審査の概要>

本剤の臨床での投与方法は 24 時間貼付であることから、機構は、ラットにおける経皮投与試験において 21 時間貼付により本薬の薬物動態を評価したことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットでは、ヒトに比べ貼付面積による投与部位の制限を受け、臨床での投与方法とは異なり同一部位に繰り返し投与しているため、3 時間の非貼付時間を設定し、貼付剤の脱着による皮膚刺激性の軽減及び皮膚のバリアー機能の回復を図った。本薬の血漿中濃度は、経皮投与 4 時間後に C_{max} に達した後、貼付剤除去 (投与後 21 時間) まで維持されており、貼付剤除去後は速やかに減少する。初回投与時の本薬の血漿中濃度と投与後 21~24 時間の消失速度定数を基に、重ね合わせ法を用いて 24 時間貼付で 3 日間反復経皮投与したときの本薬の血漿中濃度推移を予測した。その結果、24 時間貼付したときの本薬の血漿中濃度の維持時間は 21 時間貼付よりも長くなるが、本薬の血漿中濃度は 3 日間の反復経皮投与で定常状態に達し、定常状態での本薬の C_{max} は 21 時間貼付の場合とほぼ同様の値であることが予測された。これらことから、ラットにおいては本薬を 21 時間貼付により薬物動態を評価することは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。ラットに本薬を 21 時間貼付し 3 時間の非貼付時間を設定した反復経皮投与でも 24 時間毎の反復経皮投与と同様の本薬の血漿中濃度が得られると推定できることを踏まえ、同一部位に繰り返し投与せざるを得ないラットの皮膚のバリアー機能の回復を図るために非貼付時間を設けて 21 時間貼付により薬物動態を評価したことは受け入れ可能である。

(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、その他の毒性試験 (免疫毒性試験、依存性試験、L-dopa/カルビドパ併用投与毒性試験) が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-01、4.2.3.1-02、4.2.3.1-03 (参考資料))

SD ラットあるいはカニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験及びマウスを用いた静脈内投与毒性試験が実施され、概略の致死量はラットで 500 mg/kg、サルで 120 mg/kg 超、マウスで 25 mg/kg 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 (不穏、常同行動、興奮、攻撃行動等) が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験として、マウス（13週間）、ラット（13週間、26週間）及びサル（13週間、52週間）を用いた試験が皮下投与で実施された。主な毒性所見として、中枢神経系に対する影響（不穏、自発運動の低下等）が認められ、ラットでは雌性生殖器の所見（黄体数の増加及び肥大、子宮内膜の発達等）が認められた。ラット（26週間）及びサル（52週間）における無毒性量（それぞれ0.5 mg/kg/回及び1 mg/kg/日）投与時の推定曝露量（AUC = 36.3～42.2 ng・h/mL及びAUC = 34.1～60.1 ng・h/mL）は、臨床での1日最大用量である36 mg/日をヒトに貼付した際の推定曝露量（AUC = 69.1 µg・h/mL）を下回った。

1) マウスにおける13週間反復皮下投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-01）

雌雄CD-1マウス（n=10）に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液3、10、30及び60 mg/kg/回を2日に1回、13週間皮下投与（60 mg/kg/回群は投与8週から投与量を90 mg/kg/回に変更）したとき、本薬投与群に死亡例は認められなかった。3 mg/kg/回以上の群の雌雄で体重増加抑制、血液生化学的検査値の変動（総コレステロールの低下等）、血漿中プロラクチン濃度の低下傾向、30 mg/kg/回以上の群の雌雄で粗毛、自発運動の低下、不穏が認められた。以上より、無毒性量は3 mg/kg/回未満と判断された。

2) ラットにおける13週間反復皮下投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-02）

雌雄SDラット（n=15）に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液1、3、10及び30 mg/kg/回を2日に1回、13週間皮下投与したとき、3 mg/kg/回群に1例の死亡が認められたが、本薬投与に起因した死亡例はないと判断された。1 mg/kg/回以上の群の雌雄で体重増加抑制、血漿中プロラクチン濃度の低下傾向、3 mg/kg/回以上の群の雌で卵巣重量の高値、卵巣の肥大、黄体数の増加及び肥大、子宮留水症の発現数の増加、胸腺の退縮、3 mg/kg/回以上の群の雌及び10 mg/kg/回以上の群の雌で血液生化学的検査値の変動（総コレステロールの低下等）、10 mg/kg/回以上の群の雌雄で不穏、雌で子宮重量の低値、間質細胞の活性化を示す子宮内膜の発達が認められた。なお、認められた所見は4週間の休薬により、体重増加抑制を除いて回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は1 mg/kg/回未満と判断された。

3) ラットにおける26週間反復皮下投与毒性試験（添付資料4.2.3.2-03）

雌雄SDラット（n=25）に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液0.5、2.5及び12.5 mg/kg/回を2日に1回、26週間皮下投与したとき、12.5 mg/kg/回群の雌雄各1例に死亡が認められた。0.5 mg/kg/回以上の群の雌雄で血漿中プロラクチン濃度の低下傾向、0.5 mg/kg/回以上の群の雌及び2.5 mg/kg/回以上の群の雄で尿検査値の変動（ナトリウムの排泄増加等）、2.5 mg/kg/回以上の群の雌雄で不穏、体重増加抑制、雌で卵巣の重量の増加、黄体数の増加と肥大、2.5 mg/kg/回以上の群の雌及び12.5 mg/kg/回群の雄で血液生化学的検査の変動（総コレステロールの低下等）、2.5 mg/kg/回以上の群の雌で子宮留水症が認められた。なお、認められた所見は8週間の休薬により、回復傾向が認められた。0.5 mg/kg/回群で認められた変化はいずれも毒性学的意義の低い所見であることから、無毒性量は0.5 mg/kg/回と判断された。

4) サルにおける 13 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-04)

雌雄カニクイザル (n=5) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 0.25、1 及び 4 mg/kg を 1 日 1 回、13 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。4 mg/kg/日群の雌雄で不穏及び運動失調、雄で自発運動の増加又は減少が認められた。なお、認められた所見は 4 週間の休薬により、回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

5) サルにおける 52 週間反復皮下投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-05)

雌雄カニクイザル (n=6) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 0.25、1 及び 4 mg/kg を 1 日 1 回、52 週間皮下投与 (高用量群は投与初期の毒性兆候が軽度であったため、投与 15 週以降、5~16 mg/kg/日の範囲で段階的に増減) したとき、最高用量群の雄 2 例及び雌 1 例が投与量を増量した際に発現した急性毒性 (痙攣等) のため死亡した。0.25 mg/kg/日以上群で血清中プロラクチン濃度の低下傾向、最高用量群の雌雄で不穏、雄で体重減少傾向が認められた。なお、認められた所見は 8 週間の休薬により、回復傾向が認められた。1 mg/kg/日以下の群で認められた変化は毒性学的意義の低い所見であることから、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.2-01、4.2.3.3.2-02、4.2.3.3.2-03、4.2.3.3.2-04)

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、哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験、*in vivo* 試験として、マウスを用いた骨髄小核試験、ラットを用いた肝 UDS (不定期 DNA 合成) 試験が実施され、哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験において 4.4 µg/mL 以上の用量で染色体損傷と関連すると推察される遺伝子変異が認められた。しかしながら、臨床曝露を超える条件下での全ての *in vivo* 試験において、染色体損傷を示唆する結果は得られなかったことや、突然変異が認められなかった 3.5 µg/mL がヒト 36 mg 投与時の定常状態の血中濃度の 1,000 倍以上高い濃度であることから、本薬が臨床使用において全身性の遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

(4) がん原性試験

本薬のがん原性について、マウス及びラットにおける長期がん原性試験が実施された。ラットを用いた試験において、ライディッヒ細胞腫、子宮の腺癌及び扁平上皮癌が認められたが、上記所見は血中プロラクチン濃度の低下に関連したラット特異的变化と考えられ、本薬の直接的ながん原性を示唆するものではないと判断された。

1) マウスにおけるがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-01)

雌雄 CD-1 マウス (n=50) に生理食塩水、媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 3、10 及び 30 mg/kg/回を 2 日に 1 回、104 週間皮下投与したとき、本薬の用量に依存した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断された。体重増加抑制及び不穏が認められたが、剖検所見及び病理組織学的検査において、特記すべき非腫瘍性病変は認められなかった。

2) ラットにおけるがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1-02）

雌雄 SD ラット（n=50）に生理食塩水（プラセボ 1）、媒体（プラセボ 2）、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 0.3、1 及び 3 mg/kg/回を 2 日に 1 回、104 週間皮下投与したとき、0.3 mg/kg/回以上の群の雄においてライディッヒ細胞腺腫（プラセボ群 1、プラセボ群 2、0.3、1 及び 3 mg/kg/回でそれぞれ、1/50 例、0/50 例、6/50 例、9/50 例及び 12/50 例）、1 mg/kg/回以上の群の雌において子宮の腺癌及び扁平上皮癌の増加傾向が認められたが、上記所見は血中プロラクチン濃度の低下に関連したげっ歯類特異的变化と考えられた（Friedrich A et al. *Regul Toxicol Pharmacol* 60: 225-48, 2011）。なお、非腫瘍性病変として、体重増加抑制、嚢胞性卵胞、精巣ライディッヒ細胞の過形成、臍角質層の肥厚を伴った扁平上皮細胞の過形成、乳腺の腺組織の減少、子宮内膜上皮の過形成、子宮留水症が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、雌マウス及び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、マウス、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、著しい受胎能の低下が認められ、ラットでは本薬を投与した全ての群で妊娠動物が認められなかった。胚・胎児発生に関する試験においては、胚及び胎児に対する影響（着床数の減少、着床後死亡率の増加、胎児体重の減少等）が認められた。また、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、児の発育遅延及び生存率の低下が認められた。これらの所見は、げっ歯類で特異的にみられる血中プロラクチン濃度の低下に基づいた妊娠維持機構の障害、あるいは授乳障害に起因した所見であると考えられ、他のドパミン受容体作動薬にもみられる所見と同一であると判断された。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) <提出された試験の概略> (2) 分布、(4) 排泄」の項参照）が認められている。

1) 雌マウスにおける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 4.2.3.5.1-01）

雌 CD-1 マウス（n=19~20）に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 10、30 及び 90 mg/kg/日を交配 2 週間前から交配 4 日前まで、交配 3 日前から妊娠 7 日までは媒体群を除く全群に本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 6 mg/kg/日を皮下投与した。10 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、30 mg/kg/日以上以上の群で立毛、90 mg/kg/日群で運動量の減少が認められた。なお、妊娠は 10 mg/kg/日群の 1 例で認められたのみで、30 及び 90 mg/kg/日群の各 20 例に妊娠は確認されなかった。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖機能及び初期胚に関する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日未満と判断された。

2) ラットにおける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 4.2.3.5.1-02）

雌雄 SD ラット（n=20）に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 1.5、5 及び 15 mg/kg/日を雄は交配 10 週間前から交配期間終了まで、雌は交配 2 週間前から妊娠 7 日まで皮下投与したとき、15 mg/kg/日群の雄で死因不明の死亡例が認められた。1.5 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で不穏、血漿中プロラクチン濃度の低下傾向、1.5 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 15 mg/kg/日群の雄で体重

増加抑制、15 mg/kg/日群の雄で運動精子率の低下が認められた。なお、本薬投与群の雌と無処置の雄との交配の結果、交尾率に影響は認められなかったが、全投与群で受胎能が低下し、妊娠動物は認められなかった。この機序は、本薬のドパミン受容体刺激作用に基づく血中プロラクチン濃度の低下によって、げっ歯類固有のプロラクチンに依存した妊娠維持機構が障害されたものと判断された (Beltrame D et al. *Reprod Toxicol* 10: 471-83, 1996)。一方で、本薬投与群の雄と無処置の雌との交配の結果、受胎能及び初期胚発生に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 1.5 mg/kg/日未満、生殖機能に関する無毒性量は 15 mg/kg/日 (雄) 及び 1.5 mg/kg/日未満 (雌)、初期胚に関する無毒性量は 15 mg/kg/日 (雄) 及び 1.5 mg/kg/日未満 (雌) と判断された。

3) マウスにおける胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-01、4.2.3.5.2-02)

妊娠 CD-1 マウス (n=20~23) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 10、30 及び 90 mg/kg/日を妊娠 6 日目より妊娠 15 日目まで皮下投与したとき、90 mg/kg/日群で死亡が認められた。母動物については、10 mg/kg/日以上群で摂餌量減少、30 mg/kg/日以上群で立毛、体重増加抑制、90 mg/kg/日群で不穏、円背位が認められた。胚・胎児については、90 mg/kg/日群で早期吸収胚数の増加、生存児数の減少、骨化遅延が認められた。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 10 mg/kg/日未満、生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日と判断された。

上記と同条件で実施した再試験 (n=16~22) において、90 mg/kg/日群の 2 例で状態の悪化が認められたため安楽死させた。母動物については、10 mg/kg/日以上群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。胚・胎児については、30 mg/kg/日以上群で胎児体重の減少、90 mg/kg/日群で骨化遅延が認められた。なお、胎児体重の減少及び骨化遅延については、母動物の体重減少による二次的な影響と考えられた。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 10 mg/kg/日未満、生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 90 mg/kg/日と判断された。

4) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-03)

妊娠 SD ラット (n=20~29) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日目より 17 日目まで皮下投与したとき、母動物については、0.5 mg/kg/日以上群で不穏、活動性の亢進、1.5 mg/kg/日以上群で膣出血、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胚・胎児については、0.5 mg/kg/日以上群で着床後死亡率の増加、生存児数の減少、1.5 mg/kg/日以上群では着床数の減少が認められ、5 mg/kg/日群では生存胎児が認められなかった。認められた着床数の減少や着床後死亡率の増加は、本薬のドパミン受容体刺激作用に基づく血中プロラクチン濃度の低下によって、げっ歯類固有の妊娠維持機構が障害されたためと考えられた (Beltrame D et al. *Reprod Toxicol* 10: 471-83, 1996)。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 0.5 mg/kg/日未満と判断された。

5) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-04、4.2.3.5.2-05)

妊娠 Himalayan ウサギ (n=20) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 1、5 及び 15 mg/kg/

日を妊娠 6 日目より妊娠 20 日目まで皮下投与したとき、母動物については、1 mg/kg/日以上
の群で体重及び摂餌量の減少、5 mg/kg/日以上群で不穏、自発運動の増加、15 mg/kg/日群で流
産が認められた。一方で、胚・胎児発生に関して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 1 mg/kg/日未満、生殖機能に関する無毒性量は 5 mg/kg/日、
胚・胎児発生に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

妊娠 NZW ウサギ (n=19~22) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 5、10 及び 30 mg/kg/
日を妊娠 7 日目より妊娠 19 日目まで皮下投与したとき、母動物については、5 mg/kg/日以上
の群で体重及び摂餌量の減少、5 mg/kg/日群及び 30 mg/kg/日群で全胚吸収、30 mg/kg/日群で子宮
重量の低値が認められた。一方で、胚・胎児発生に関して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 5 mg/kg/日未満、生殖機能に関する無毒性量は 5
mg/kg/日未満、胚・胎児発生に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

6) ラットにおける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 4.2.3.5.3-01)

妊娠 SD ラット (n=20~24) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日
を妊娠 6 日目より出産後 21 日目まで皮下投与したとき、母動物では 1 mg/kg/日群で体重増加
抑制、摂餌量減少が認められた。1 mg/kg/日群の出生児では生後 4 日の生存率低下、離乳率の
低下、出生児体重の低値、発育遅延 (耳介開展及び眼瞼開裂の遅延等)、機能異常 (反射試験
における陰性所見の増加等)、オープン・フィールド試験の身づくろいと排糞の増加、立ち上
がり回数と区画移動数の減少が認められた。なお、出生児の生存率低下、発育遅延、機能異常
については、胃内に乳汁を認めない出生児がみられたことから、血中プロラクチン濃度低下に
起因した母動物の泌乳障害による影響と判断された。以上より、母動物及び出生児に関する無
毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-01)

雌 Himalayan ウサギ (n=9) の背部に、プラセボ及び本薬の貼付剤 (4.5 mg 製剤) を 24 時間
貼付したとき、プラセボ群で軽度~中等度の刺激性 (皮膚炎等) が、4.5 mg 製剤群では中等度
~重度の皮膚炎や表皮の壊死が、それぞれ適用終了 24 時間後にみられたが、7 日後には組織
の修復及び表皮の再生が認められた。

2) ウサギにおける 4 週間皮膚累積刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-02)

雌雄 Himalayan ウサギ (n=6) の背部に、プラセボ及び本薬の貼付剤 (4.5 mg 製剤) を 1 日
22 時間、4 週間貼付したとき、軽度の刺激性 (紅斑等) が認められたが、肉眼及び病理組織学
的検査において、プラセボ群及び 4.5 mg 製剤群で特段の差異は認められなかった。

3) 皮膚感作性試験 (添付資料 4.2.3.6-03)

雄 Dunkin-Hartley モルモット (n=10~20) に、プラセボ及び本薬の貼付剤 (4.5 mg 製剤) を
1 回 16 時間、週 1 回、計 3 回貼付して感作させ、最終投与 2 週間後に 4.5 mg 製剤を 6 時間投
与し、皮膚反応を評価した結果、本薬の貼付剤は皮膚感作性を示さなかった。

4) 皮膚光感作性試験 (添付資料 4.2.3.6-04)

雌 Dunkin-Hartley モルモット (n=5) に、プラセボ及び本薬の貼付剤 (4.5 mg 製剤) を 23 時間貼付し、適用終了後より UV-A (10 J/cm²) を照射する操作を 5 日間行い一次感作した。一次感作 10 日後に同操作を 2 日間行い二次感作した。二次感作 13 日後に貼付剤を 23 時間貼付し、適用終了後に紫外線を照射する操作を 3 日間行い、皮膚反応を評価した結果、本薬の貼付剤は皮膚光感作性を示さなかった。

5) 皮膚光毒性試験 (添付資料 4.2.3.6-05)

雄 Dunkin-Hartley モルモット (n=5) に、プラセボ及び本薬の貼付剤 (4.5 mg 製剤) を 24 時間貼付し、適用 1 時間後より UV-A (30 J/cm²) を照射して光毒性を評価した結果、本薬の貼付剤は光毒性を示さなかった。

(7) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.2-01)

雌雄 SD ラット (n=10) に媒体、本薬塩酸塩の油状媒体懸濁液 3、10 及び 30 mg/kg/回を 2 日に 1 回、4 週間反復皮下投与し、屠殺 4 日前にヒツジ赤血球を静脈内投与して溶血斑形成細胞 (PFC) 反応を評価した結果、本薬群と媒体群間のプラーク数に有意差は認められず、本薬は T 細胞依存性抗原に対する抗体産生に影響を及ぼさなかった。

2) 依存性試験 (添付資料 4.2.3.7.4-01、4.2.3.7.4-02、4.2.3.7.4-03)

ラット及びリスザルを用いたコカイン弁別試験を実施した結果、ラット及びリスザルにおいて本薬はコカインの弁別刺激効果に対して般化した。また、コカイン自己投与訓練アカゲザルに本薬塩酸塩を前投与したときのコカイン自己摂取に及ぼす影響を検討した結果、本薬はコカインの自己摂取を軽度に抑制したが、用量相関性は認められなかった。

3) 不純物 (不純物 *) の毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.6-01 (参考資料)、4.2.3.7.6-02 (参考資料)、4.2.3.7.6-04 (参考資料)、4.2.3.7.6-06 (参考資料))

不純物 * の *in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、マウスを用いた経皮投与による皮膚 DNA 切断試験、ラットを用いた持続静脈内投与による骨髓小核試験が実施された。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、S9 非存在下、22 時間処理時の 345.2 µg/mL で染色体異常頻度の有意な増加がみられたが、全ての *in vivo* 試験で陰性結果であったことから、当該不純物が臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

4) L-dopa 及びカルビドパとの併用毒性試験 (4.2.3.7.7-01、4.2.3.7.7-02)

SD ラット及びカニクイザルを用い、本薬の最大耐量 (SD ラット : 10 mg/kg/回を 2 日に 1 回、カニクイザル : 4 mg/kg/日を 1 日 1 回、いずれも皮下投与) と L-dopa/カルビドパ (SD ラット 120/30 mg/kg/日、カニクイザル : 80/20 mg/kg/日、いずれも経口投与) を併用投与した試験が実施された。その結果、併用投与群と本薬単独投与群及び L-dopa/カルビドパ投与群において所見に差異は認められなかったことから、本薬は L-dopa/カルビドパと併用投与した際に、

* 新薬承認情報提供時に置き換え

互いの毒性の増強を示さないと考えられた。

<審査の概要>

(1) 安全域について

反復投与毒性試験における無毒性量投与時の曝露量が臨床曝露量を下回っていることから、機構は、ヒトに対する安全性を担保できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びサル反復投与毒性試験における最小毒性量で認められた所見は死亡、中枢性の行動変化（ラット及びサル）、卵巣の病理組織学的変化（ラット）、体重増加抑制及び血液生化学的検査値の変動（ラット）、体重の減少傾向（サル）であるが、死亡を除いたこれらの変化は、①薬効薬理作用であるドパミン受容体刺激作用に関連した軽度な変化、②プロラクチン低下に起因する種特異的な変化、③モニター可能な体重変動や血液生化学的変化であり、いずれの変化も回復性を示す可逆性変化であった。なお、サル 52 週間反復皮下投与試験で認められた本薬投与に関連する死亡例（13 mg/kg/日の雄 2 例及び 16 mg/kg/日の雌 1 例）の死因は、いずれも投与量を増量した際に発現した急性毒性（強直性あるいは間代性の痙攣等）によるものと考えており、臨床曝露量と比較すると（AUC 及び C_{max} ）それぞれ 8 倍及び 20 倍である。以上より、反復投与毒性試験において認められた毒性所見が臨床で問題となる可能性は低く、また、臨床試験において、毒性試験でみられた毒性変化に関連すると考えられる重篤な有害事象も認められていないことから、本薬の臨床使用において、その安全性が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、反復投与毒性試験における安全域は十分とは言えないものの、反復投与毒性試験で見られた所見はいずれも臨床において問題とはなる可能性は低いと考える申請者の判断は妥当であると考えることから、申請者の回答を了承した。

(2) 局所刺激性について

機構は、ウサギの皮膚一次刺激性試験において、プラセボ群と比較して本薬投与群で重度な皮膚傷害が認められたことを踏まえて、本薬臨床使用時の局所刺激性の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。本薬経皮投与時の投与部位に対する刺激性は、ウサギの皮膚一次刺激性試験だけでなく、マウス経皮投与中期皮膚発がん性試験の用量設定試験においても認められた。しかし、ウサギの皮膚一次刺激性試験において投与後に認められた皮膚傷害（皮膚炎、表皮の壊死）は、投与終了 7 日後に組織の修復像及び表皮の再生像が認められ、マウス経皮投与中期皮膚発がん性試験の用量設定試験で投与 2 日目から 8 日目までに認められた紅斑は、投与 9 日目までには消失したことから、本薬の刺激性所見については回復性が示唆された。また、マウス経皮投与中期皮膚発がん性試験の用量設定試験はウサギの皮膚一次刺激性試験よりも投与期間が長期であったにもかかわらず、刺激性所見は消失したことから、本薬の刺激性自体は弱いと判断した。なお、投与部位に対する皮膚症状の予防・軽減のための方策として、添付文書にて、皮膚刺激を避けるよう貼付部位を毎回変更する旨の注意喚起等を行う予定である。

機構は、以下のように考える。提出された毒性試験成績から、本薬の皮膚刺激性が示されていると考えるが、皮膚刺激性に関連する所見は回復性が示唆されたことを踏まえると、皮膚刺激を避けるよう貼付部位を毎回変更して用いる等の適切な使用方法のもとであれば臨床使用は可能と

考える。臨床使用時の安全性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) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）。

(3) がん原性試験及び不純物の遺伝毒性試験について

本申請において、皮下投与で実施されたマウス及びラットのがん原性試験が提出されていたが、機構は、当該試験では媒体の刺激性の方が強く投与局所（皮膚）のがん原性の評価が困難であると判断し、本薬を用いた一部の試験において遺伝毒性が示唆されていること、本薬のメラニン親和性が示されており日本人への皮膚への蓄積が懸念されること、臨床使用上適用部位を変更しても貼付した部位への曝露が持続する可能性が否定できないこと等を踏まえ、申請者に経皮投与（同一部位に繰り返し貼付）によるがん原性試験を実施するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、マウスを用いた経皮投与による中期皮膚発がん性試験（皮膚2段階発がん試験）を実施すると回答した。

また、機構は、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成18年12月4日 薬食審査発第1204001号）に基づく安全性確認の必要な閾値を超える不純物（本薬の脱プロピル体（SPM 9257）及び **不純物 ***）について、本薬を用いた毒性試験の成績からは遺伝毒性の評価が困難であることから、申請者にこれら不純物を用いた遺伝毒性試験を実施するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、SPM 9257 及び **不純物 *** について、遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験）を新たに実施すると回答した。

機構は、上記対応を了承した。なお、新たに実施されたがん原性試験及び不純物の遺伝毒性試験の結果については、審査報告（2）で検討する。

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、本薬の脱プロピル体、本薬の脱チエニルエチル体及び総ロチゴチン（本薬とその硫酸抱合体（SPM 8483）及びグルクロン酸抱合体（SPM 5907）の和）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（LC/MS/MS）法を用いて測定された。血漿中の本薬、本薬の脱プロピル体、本薬の脱チエニルエチル体及び総ロチゴチンの定量下限は 10 pg/mL（SP864 試験：50 pg/mL）、100 pg/mL（SP834 試験：25 pg/mL）、100 pg/mL（SP834 試験：50 pg/mL）、10 pg/mL であった。尿中の本薬、本薬の脱プロピル体、本薬の脱チエニルエチル体及び総ロチゴチンの定量下限は、100 pg/mL、100 pg/mL、250 pg/mL 及び 500 pg/mL であった。試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定された。

海外で 2001 年以前に実施された臨床試験（SP610、SP627、SP506、SP511、SP533、SP534 及び SP591 試験）では、本薬塩酸塩を原薬とする製剤が用いられた。国内臨床試験を含む 2001 年以後に実施された臨床試験では、申請製剤と同一処方の製剤が用いられた。本薬塩酸塩を原薬とする製剤が用いられた臨床試験での投与量は、本薬としての量を記す。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

*** 新薬承認情報提供時に置き換え**

(1) 絶対的バイオアベイラビリティ (海外 SP610 試験、添付資料 5.3.3.1-04 (参考資料))

外国人健康成人 6 例を対象に、本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.2 mg を 12 時間単回持続静脈内投与、本薬塩酸塩 4.5 mg を 24 時間単回経皮投与する、2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間：2 週間以上)。なお、静脈内投与については検体血漿量が十分ではなかったため、6 例の検体を統合し、血漿中濃度を測定した。経皮投与後の本薬の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_∞ 」) の平均値及び静脈内投与後の AUC_∞ は $8,477.0 \text{ pg}\cdot\text{h/mL}$ 及び $6,125.99 \text{ pg eq}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬の経皮投与による絶対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 36.9%であった。24 時間貼付後の貼付剤の残存薬物量を投与量から引いて求めた見かけの吸収量及び吸収率の平均値は 2.9 mg 及び 61.42%であり、見かけの吸収率を考慮した場合の本薬の経皮投与による絶対的 BA は 57.3%であった。

(2) 異なる貼付部位での薬物動態 (海外 SP630 試験、添付資料 5.3.3.3-03 (参考資料))

外国人 L-dopa 非併用パーキンソン病患者 63 例を対象に、6 箇所の異なる貼付部位 (腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部、臀部) で本剤を毎日異なる部位に貼付したときの本薬の薬物動態が検討された。本試験は 24 日間の用量漸増期、6 日間の用量維持期、及び 6 日間の用量漸減期で構成され、本剤 4.5 mg 1 日 1 回 (24 時間貼付) から投与を開始し、用量漸増期では 6 日毎に 4.5 mg ずつ漸増して 18.0 mg まで増量し、用量維持期では 18.0 mg を 6 日間反復投与し、用量漸減期では 2 日毎に 4.5 mg ずつ漸減した。用量維持期の 6 日目の本薬の見かけの吸収量は腹部で $4.802\pm 1.4404 \text{ mg}$ ($n=9$)、側腹部で $7.555\pm 2.0697 \text{ mg}$ ($n=11$)、上腕部で $7.034\pm 1.5860 \text{ mg}$ ($n=11$)、肩で $8.157\pm 1.9871 \text{ mg}$ ($n=11$)、大腿部で $5.521\pm 1.7372 \text{ mg}$ ($n=11$)、臀部で $6.230\pm 2.1042 \text{ mg}$ ($n=10$) であった。用量維持期の 3 日目又は 6 日目のデータを部位毎に統合したときの本薬の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与 0 時間後から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は腹部で $1.2936\pm 0.69212 \text{ ng/mL}$ 及び $18.677\pm 8.7841 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=20$)、側腹部で $1.7444\pm 0.93829 \text{ ng/mL}$ 及び $24.069\pm 13.8303 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=23$)、上腕部で $1.4781\pm 0.65771 \text{ ng/mL}$ 及び $23.053\pm 10.6219 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=21$)、肩で $1.5813\pm 0.95110 \text{ ng/mL}$ 及び $23.794\pm 12.0843 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=22$)、大腿部で $1.3465\pm 0.71031 \text{ ng/mL}$ 及び $19.701\pm 10.8174 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=20$)、臀部で $1.7981\pm 1.26959 \text{ ng/mL}$ 及び $23.815\pm 12.4750 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ($n=20$) であった。

< 審査の概要 >

機構は、投与可能な部位として腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部及び臀部の 6 箇所のいずれかに貼付するよう用法・用量に規定することの妥当性について、以下のように考える。本剤は一次刺激性接触皮膚炎等の安全性上の懸念から、添付文書 (案) で注意喚起されているとおり貼付箇所を毎回変更することが必要であり、投与可能な部位を可能な限り多く提示できることが望ましい。海外 SP630 試験で検討された 6 箇所の各貼付部位の本剤投与後の AUC にはやや違いが認められているものの、各貼付部位間の AUC の幾何平均値の比は最大で 1.37 (臀部/腹部) であった。パーキンソン病患者を対象として実施された国内第 II 相及び第 III 相試験 (243-■■■-001、243-■■■-001、243-■■■-001 及び 243-■■■001 試験) 並びにレストレスレッグス症候群 (以下、「RLS」) 患者を対象として実施された国内第 II 相及び第 III 相試験 (243-■■■001、243-■■■-003 及び 243-■■■-004 試験) で、本剤は、腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部及び臀部を貼付部位として毎日異なる部位に経皮投与されており、投与部位の違いに起因する曝露量の変動も含めて本剤の有効性及び安

全性が検討され、本剤の有効性及び安全性に大きな問題は認められていない（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）。以上より、本剤の投与可能な部位を腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部及び臀部とする用法・用量の規定は妥当と判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) Caco-2 細胞透過性及び P-gp 阻害 (添付資料 4.2.2.6-02)

Caco-2 細胞に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 9.65 及び 46.6 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したときの本薬の見かけの透過係数の比 (基底膜側から頂端膜側/頂端膜側から基底膜側、以下同様) は 0.865 及び 1.11 であった。Caco-2 細胞に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 46.6 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及び P-gp の阻害薬としてベラパミル 100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき本薬の見かけの透過係数の比は 1.28 であり、本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 46.7 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及び H_2O (Control) を添加したとき、本薬の見かけの透過係数の比は 1.47 であった。

Caco-2 細胞に P-gp の基質であるジゴキシンの ^3H -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及び本薬 0 ~10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、ジゴキシンの透過量の比 (基底膜側から頂端膜側/頂端膜側から基底膜側) は、本薬濃度によらずほぼ一定の値を示した。

2) 血漿蛋白との結合

①血漿蛋白結合 (添付資料 4.2.2.3-07)

ヒトの血漿に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5~1,000 ng/mL (最終濃度) を添加したときの蛋白結合率を検討した結果、62.5~1,000 ng/mL の濃度範囲で同様の値を示した。ヒトの血漿に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5 ng/mL (最終濃度) を添加したときの蛋白結合率は 91.6% であった。また、45 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5~1,000 ng/mL (最終濃度) を添加したときの蛋白結合率は 80.9~81.9% であった。

②ワルファリンとの相互作用 (添付資料 4.2.2.6-01)

本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 62.5 又は 1,000 ng/mL (最終濃度) とワルファリンの ^{14}C -標識体 0.6~312.5 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) をヒト血漿に添加したとき、ワルファリンは本薬の蛋白結合率に影響を及ぼさず、本薬もワルファリンの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

3) *In vitro* 代謝

①本薬の代謝 (添付資料 4.2.2.4-02、4.2.2.4-04、4.2.2.4-05、4.2.2.4-06、4.2.2.4-07、4.2.2.4-08)

ヒト肝ミクロソームに本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 70 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 40 分間インキュベートしたとき、本薬のヒドロキシ体 (SPM 9141)、脱チエニルエチル体 (SPM 9206) 及び脱プロピル体 (SPM 9257) が生成された。ヒト肝細胞に本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907) が最も多く生成し、脱プロピル体 (SPM 9257)、SPM 9257 のグルクロン酸抱合体 (SPM 10300)、SPM 9257 の硫酸抱合体 (SPM 13936)、脱チエニルエチル体 (SPM 9206)、SPM 9206 のグルクロン酸抱合体 (SPM 10302)、SPM 9206 の硫酸抱合

体 (SPM 13937)、テトラヒドロナフタレン環ヒドロキシロチゴチングルクロン酸抱合体、本薬の硫酸抱合体 (SPM 8483) が認められた。

ヒト SULT 分子種発現系 (SULT1A1*2、1A2*1、1A3、1E 及び 2A1) 及びヒト UGT 分子種発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) に本薬の塩酸塩 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 60 分間インキュベートした結果、本薬の硫酸抱合には SULT1A1、1A2、1A3 及び 1E が、グルクロン酸抱合には UGT1A9 及び 2B15 が関与していた。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) 及びヒト肝ミクロソームに本薬塩酸塩 70 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、ヒト肝ミクロソームにおいては CYP 阻害剤 (フラフィリン : CYP1A2、メトキサレン : CYP2A6、ケルセチン : CYP2C8、スルファフェナゾール : CYP2C9、トラニルシプロミン : CYP2C19、キニジン : CYP2D6、ジエチルジチオカルバミン酸 : CYP2E1、ケトコナゾール : CYP3A4) を共存下で、37°C で 40 分間インキュベートした結果、SPM 9141 への代謝には CYP1A2 及び 2C19 が、SPM 9206 への代謝には CYP2C19、2D6、1A2、3A4、1A1、2B6、2C8、2C9 が、SPM 9257 への代謝には CYP2C19、1A1 及び 3A4 が関与していた。

②CYP 分子種の代謝活性に対する本薬の阻害作用 (添付資料 4.2.2.4-09、4.2.2.4-10)

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬並びに本薬のグルクロン酸抱合体 (SPM 5907)、ヒドロキシ体 (SPM 9141)、脱チエニルエチル体 (SPM 9206) 及び脱プロピル体 (SPM 9257) の阻害作用が検討された。本薬及びヒドロキシ体 (SPM 9141) は CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対し阻害作用を示し、競合阻害様式で解析した阻害定数 (以下、「 K_i 」) は、本薬で 15.18、8.60、0.90、0.2 及び 6.6 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒドロキシ体 (SPM 9141) で 44.05、1.32、0.94、1.3 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。脱プロピル体 (SPM 9257) は CYP2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対し阻害作用を示し、競合阻害様式で解析した K_i は、73.39、69.48、0.3 及び 12.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。グルクロン酸抱合体 (SPM 5907) 及び脱チエニルエチル体 (SPM 9206) は CYP2D6 に対し阻害作用を示し、競合阻害様式で解析した K_i は、57.0 及び 8.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。本薬の CYP2C19 及び 2D6 への阻害様式について検討した結果、CYP2C19 は非競合型、CYP2D6 は混合型の阻害様式であり、阻害様式を考慮した本薬の CYP2C19 及び 2D6 阻害の K_i は、2.2 及び 0.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

③CYP に対する本薬の誘導作用 (添付資料 4.2.2.4-11)

ヒト凍結肝細胞を本薬塩酸塩又は陽性対照 (β -ナフトフラボン : CYP1A2、フェノバルビタール : CYP2B6、リファンピシン : CYP2C9、2C19 及び 3A4) 存在下で 3 日間インキュベートした。ヒト凍結肝細胞中 CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の代謝活性は、陽性対照である誘導剤存在下で、それぞれ誘導剤非存在下と比べて 1.78~6.20、2.41~5.59、3.14~4.68、2.56~4.51 及び 4.54~16.33 倍であったのに対し、本薬 2 及び 40 ng/mL (最終濃度) 存在下では、本薬非存在下と比べて最大で 1.23 倍であった。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与試験 (SP717 試験、添付資料 5.3.3.1-01)

日本人健康成人（男性 12 例、女性 12 例）及び白人健康成人（男性 12 例、女性 12 例）に本剤 4.5 mg を腹部内側又は外側に単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、本薬及び総ロチゴチンの薬物動態パラメータ、並びに本薬の見かけの吸収量は表 3 のとおりであった。

表 3：日本人及び白人健康成人に本剤 4.5 mg を単回経皮投与したときの
本薬及び総ロチゴチンの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	日本人		白人	
	男性 (n=12)	女性 (n=12)	男性 (n=12)	女性 (n=12)
本薬				
C_{max} (pg/mL)	198.88±109.58	307.00±96.67	197.73±155.26	303.16±314.98
t_{max} (h)	16.0 (12-24)	16.0 (12-25)	16.0 (8-26)	16.0 (8-25)
AUC_{∞} (pg·h/mL)	3,948.41±1,918.51	6,204.53±2,069.52	4,321.19±3,386.36	6,426.20±6,776.73 ^{a)}
$t_{1/2}$ (h)	5.146±2.523	5.518±2.468	5.616±1.831	5.821±2.597 ^{a)}
尿中排泄率 (%)	0.0247±0.0128	0.0289±0.0190	0.0207±0.0090	0.0239±0.0127 ^{b)}
総ロチゴチン				
C_{max} (pg/mL)	1,651.08±644.09	1,819.42±600.35	1,214.58±578.79	1,405.00±707.22
t_{max} (h)	16.0 (8-25)	16.0 (16-28)	16.0 (8-26)	16.0 (12-26)
AUC_{∞} (pg·h/mL)	34,303.39±10,314.39	39,682.57±10,142.54	27,117.48±10,677.09	32,613.66±17,836.19
$t_{1/2}$ (h)	7.870±1.289	9.417±1.993	9.142±1.732	10.039±2.108
尿中排泄率 (%)	5.144±2.735	5.707±3.580	4.735±2.805	5.685±2.637 ^{b)}
本薬の見かけの吸収量 (mg)	1.969±0.499	2.026±0.529	1.876±0.558	2.280±0.549

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

尿中排泄率：投与量に対する投与 60 時間後までの累積尿中排泄率%

t_{max} ：最高濃度到達時間

$t_{1/2}$ ：血漿中消失半減期。本剤除去後の濃度推移から算出

a) n=11、b) n=10

2) 反復投与試験 (SP718 試験、添付資料 5.3.3.1-02)

日本人健康成人（男性 6 例、女性 6 例）及び白人健康成人（男性 6 例、女性 6 例）に本剤 2.25、4.5 及び 9.0 mg を各用量 3 日間ずつ計 9 日間漸増で腹部内側又は外側に 1 日 1 回反復経皮投与（24 時間貼付）したとき、各用量の最終投与 24 時間後の血漿中濃度推移は図 1 のとおりであり、本剤 9.0 mg 最終投与後の本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。なお、本剤最終投与日では投与 24 時間後に本剤は除去された。

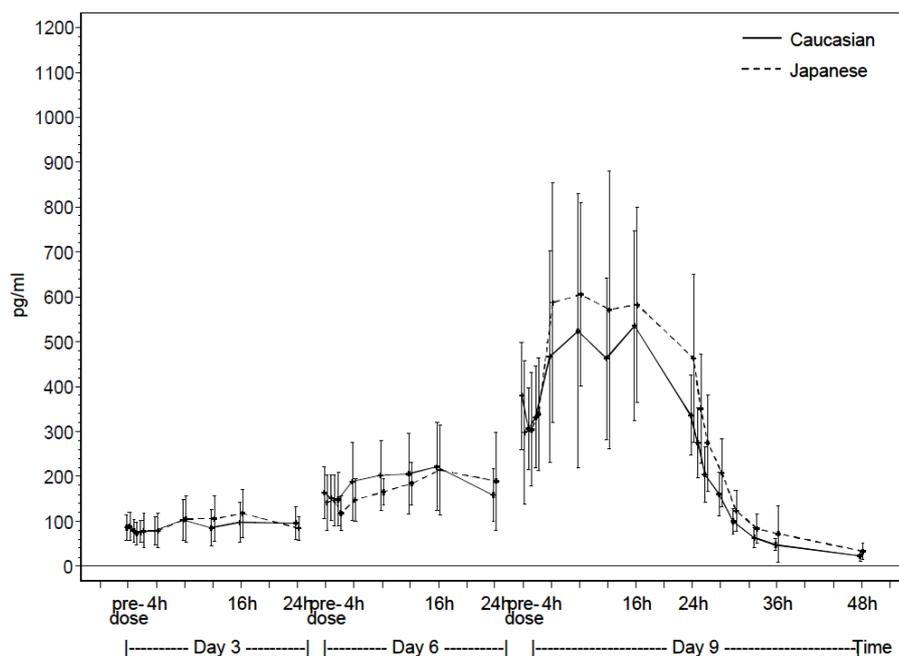


図 1：日本人及び白人健康成人における本剤反復投与時の本薬の血漿中濃度推移（提出資料一部改変）

表 4：日本人及び白人健康成人における本剤 9.0 mg 最終投与後の
本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	日本人		白人	
	男性 (n=6)	女性 (n=6)	男性 (n=6)	女性 (n=6)
C_{max} (pg/mL)	695.83±230.89	747.00±367.82	552.00±207.85	770.00±333.52
t_{max} (h)	12.0 (4-24)	6.0 (4-12)	6.0 (0-16)	16.0 (8-24)
AUC_{∞} (pg·h/mL)	12,739.9±4,179.2	12,817.9±5,421.3	9,164.5±3,269.7	12,629.4±3,490.9
$t_{1/2}$ (h)	5.761±0.284	6.953±1.582	5.750±1.193	6.544±1.627

数値：平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

$t_{1/2}$ ：本剤除去後の濃度推移から算出

日本人及び白人における本剤の見かけの吸収量は、2.25 mg 投与時で 1.148±0.220 及び 1.494±0.236 mg、4.5 mg 投与時で 2.410±0.394 及び 3.025±0.602 mg、9.0 mg 投与時で 5.686±0.855 及び 6.418±1.273 mg であった。

3) マスバランス試験

①海外 SP606 試験（添付資料 5.3.3.1-03（参考資料））

外国人健康成人 6 例に、本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 4.5 mg を単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、見かけの吸収率〔投与した放射能－（使用済み貼付剤の残存放射能＋投与部位の洗浄液中の放射能）〕／投与した放射能〕は 46.14±10.62%であり、投与 96 時間後までに投与した放射能の 10.21±3.84%が糞中に、30.43±7.95%が尿中に排泄された。

②海外 SP610 試験（添付資料 5.3.3.1-04（参考資料））

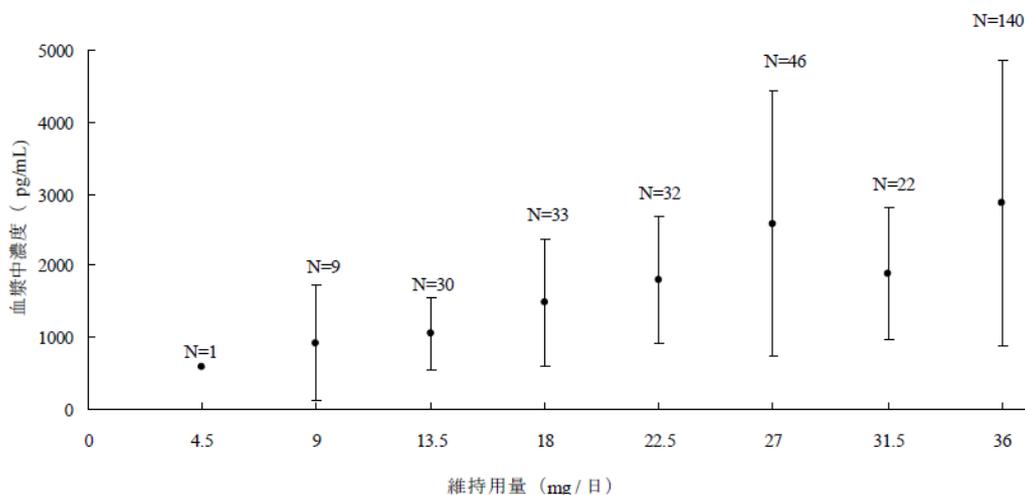
外国人健康成人 6 例を対象に、本薬塩酸塩の ^{14}C -標識体 1.2 mg を単回持続静脈内投与（12 時間持続注入）、本薬塩酸塩 4.5 mg を単回経皮投与（24 時間貼付）する、2 群 2 期のクロス

オーバー試験が実施された（休業期間：2週間以上）。

本薬塩酸塩の¹⁴C-標識体の投与開始216時間後までに投与した放射能の23.35±7.46%が糞中に、71.31±8.37%が尿中に排泄された。血漿中には本薬の硫酸抱合体（SPM 8483）が最も多く認められ、次いで本薬の脱プロピル体の硫酸抱合体（SPM 13936）が多く認められた。本薬、本薬の硫酸抱合体（SPM 8483）、本薬の脱プロピル体の硫酸抱合体（SPM 13936）、本薬の脱チエニルエチル体の抱合体（硫酸抱合体を含む）、本薬のグルクロン酸抱合体（SPM 5907）のAUC_{0-∞}は血漿中総放射能AUC_{0-∞}の8.8、25.4、10.2、5.7、4.9%であった。本薬の脱プロピル体（SPM 9257）、本薬の脱チエニルエチル体（SPM 9206）及び本薬の脱プロピル体のグルクロン酸抱合体（SPM 10300）は検出されなかったか、あるいは検出されても定量下限未満であった。尿中には主に本薬の硫酸抱合体（SPM 8483）、本薬のグルクロン酸抱合体（SPM 5907）、本薬の脱プロピル体の硫酸抱合体（SPM 13936）、本薬の脱プロピル体のグルクロン酸抱合体（SPM 10300）が検出され、投与した放射能に対する投与216時間後までの累積尿中排泄率は13.46、8.85、8.33、0.94%であった。糞中の本薬及び代謝物は微量であったため分析できなかった。

(3) パーキンソン病患者における薬物動態（添付資料 5.3.3.5-01、5.3.5.3-PD05）

パーキンソン病患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（243-■■■■-001、243-■■■■-001、243-■■■■-001 及び 243-■■■■-001 試験、以下同様）より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中本薬のトラフ濃度は図2のとおりであった。



平均値±標準偏差

血漿中濃度/投与量の第1四分位数と第3四分位数の差の10倍以上の場合の濃度は外れ値とし、平均値及び標準偏差の算出に用いていない。

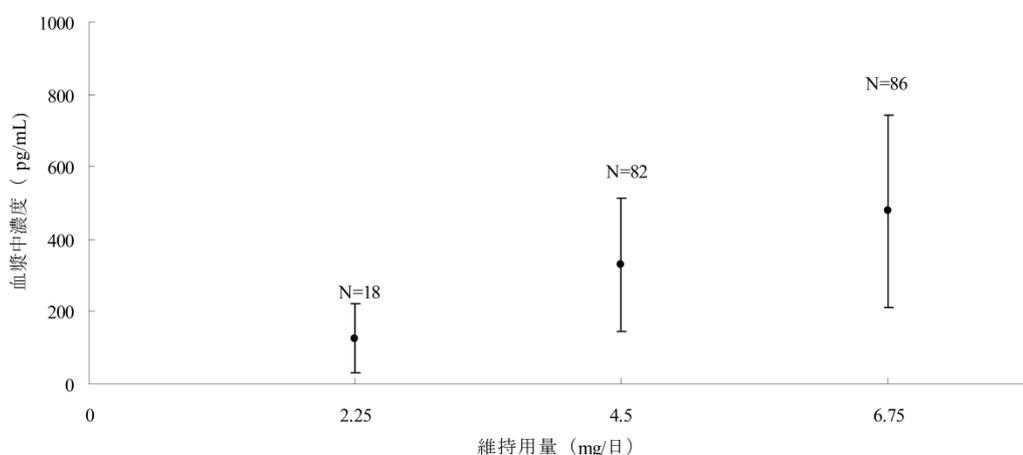
図2：日本人パーキンソン病患者における定常状態時の血漿中本薬のトラフ濃度

また、パーキンソン病患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、投与量4.5～36.0 mg/日の範囲にて得られた計409例の貼り替え直前の血漿中本薬濃度1,382点（マルチプル・トラフ・スクリーン法）に基づいた母集団薬物動態解析が実施され、本薬の母集団薬物動態パラメータ（経皮投与時の見かけの全身クリアランス（以下、「CL/F」））が検討された。個体間変動は指数誤差モデルを仮定し、個体内変動は比例誤差モデルが選択された。CL/F 対

する共変量の候補として、患者（L-dopa 非併用、L-dopa 併用）、年齢、性別、体重、BMI、推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」）、BUN、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、アルブミンが検討された。母集団薬物動態解析の結果、有意な共変量は見出されず、日本人パーキンソン病患者における本薬の CL/F は 591.495 L/h、その個体間変動が 46.5%、個体内変動が 39.7%と推定された。

(4) RLS 患者における薬物動態（添付資料 5.3.3.5-02、5.3.5.3-PD05）

RLS 患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（243-■■■-003 及び 243-■■■-001 試験、以下同様）より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中本薬濃度（来院直後又は貼り替え直前）は図3のとおりであった。



平均値±標準偏差

血漿中濃度/投与量の第1四分位数と第3四分位数の差の10倍以上の場合の濃度は外れ値とし、平均値及び標準偏差の算出に用いていない。

図3：日本人 RLS 病患者における定常状態時の血漿中本薬濃度

また、RLS 患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験並びに長期投与試験（243-■■■004 試験）において、投与量 2.25～6.75 mg/日の範囲にて得られた計 186 例の来院直後又は貼り替え直前の血漿中本薬濃度 691 点（マルチプル・トラフ・スクリーン法）に基づいた母集団薬物動態解析が実施され、本薬の母集団薬物動態パラメータ（経皮投与時の CL/F）が検討された。個体間変動は指数誤差モデルを仮定し、個体内変動は比例誤差モデルが選択された。CL/F に対する共変量の候補として、年齢、性別、体重、BMI、eGFR、総ビリルビン、アルブミンが検討された。母集団薬物動態解析の結果、有意な共変量は見出されず、日本人 RLS 患者における本薬の CL/F は 629.840 L/h、その個体間変動が 42.1%、個体内変動が 37.6%と推定された。

(5) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害患者（海外 SP671 試験、添付資料 5.3.3.3-01（参考資料））

外国人健康成人 8 例及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）8 例に本剤 4.5 mg を 3 日間反復経皮投与（24 時間貼付）したとき、投与 3 日目の本薬の C_{max} は 491.13 ± 219.86 及び 456.13 ± 180.86 pg/mL、 AUC_{0-24} は $8,537.97 \pm 3,495.89$ 及び $7,729.64 \pm 3,367.61$ pg·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 7.37 及び 6.16 時間であった。最終投与 23.5 時間後の血漿中の蛋白結合率の平均値は

健康成人及び中等度肝機能障害患者で、89.7及び87.2%であった。

2) 腎機能障害患者 (海外 SP672 試験、添付資料 5.3.3.3-02 (参考資料))

外国人健康成人 (クレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」) : 80 mL/min 以上、8 例)、中等度腎機能障害患者 (CLcr: 30 以上 50 mL/min 未満、7 例)、高度腎機能障害患者 (CLcr: 30 mL/min 未満で透析不要、8 例)、末期腎機能障害患者 (CLcr : 15 mL/min 未満、8 例) に本剤 4.5 mg を単回経皮投与 (24 時間貼付) した。末期腎機能障害患者では投与 22 時間後から血液透析を 4 時間実施した。本薬の C_{max} は 0.2242 ± 0.11426 、 0.2123 ± 0.09935 、 0.2498 ± 0.08555 及び 0.2769 ± 0.13682 ng/mL、 AUC_{0-24} は 4.6310 ± 2.14913 、 4.0200 ± 1.60334 、 5.0130 ± 1.56119 及び 4.7072 ± 2.45746 ng•h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 7.905、5.369、7.425 及び 7.108 時間であった。投与 24 時間後の血漿中の蛋白結合率の平均値は中等度腎機能障害患者 (n=1)、高度腎機能障害患者 (n=3) 及び末期腎機能障害患者 (n=5) で、93.8、89.0 及び 91.6% であった。なお、透析液中から本薬は検出されなかった。

(6) 薬物相互作用試験

1) シメチジン (海外 SP627 試験、添付資料 5.3.3.4-01 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、1~2 日目に本薬塩酸塩 4.5 mg、3~6 日目に本薬塩酸塩 9.0 mg を 1 日 1 回 (24 時間貼付) 単独で反復経皮投与する方法と、前述の投与方法での本薬投与に加えて 1~7 日目にシメチジン 400 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与する方法での 2 群 2 期のクロスオーバー試験 (休薬期間 : 6 日間以上) が実施された。6 日目の本薬単独投与時に対するシメチジン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.0077 [0.8968~1.1322] 及び 0.9759 [0.8926~1.0669] であった。

2) L-dopa 及びカルビドパ (海外 SP628 試験、添付資料 5.3.3.4-03 (参考資料))

外国人 RLS 患者 24 例を対象に、本剤と L-dopa 100 mg/カルビドパ 25 mg 配合剤の薬物動態学的相互作用が検討された。本試験では本剤先行投与群と L-dopa/カルビドパ配合剤先行投与群が設けられた。本剤先行投与群では 1~3 日目に本剤 4.5 mg、4~9 日目に本剤 9.0 mg が 1 日 1 回 (24 時間貼付) 経皮投与、7~12 日目に L-dopa/カルビドパ配合剤が 1 日 2 回経口投与され、L-dopa/カルビドパ配合剤先行投与群では 1~8 日目に L-dopa/カルビドパ配合剤が 1 日 2 回経口投与、3~5 日目に本剤 4.5 mg、6~11 日目に本剤 9.0 mg が 1 日 1 回 (24 時間貼付) 経皮投与された。本剤は L-dopa 及びカルビドパの薬物動態に影響を及ぼさず、L-dopa/カルビドパ配合剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

3) ドンペリドン (海外 SP670 試験、添付資料 5.3.3.4-02 (参考資料))

外国人健康成人 16 例を対象に、1~4 日目に本剤 4.5 mg を 1 日 1 回 (24 時間貼付) 単独で反復経皮投与する方法と、前述の投与方法での本剤投与に加えて 1~5 日目にドンペリドン 10 mg を 1 日 3 回反復経口投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験 (休薬期間 : 7 日間以上) が実施された。4 日目の本剤単独投与時に対するドンペリドン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-48} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.96 [0.86~1.08] 及び 0.97 [0.87~1.08] であった。

4) 経口ホルモン避妊薬 (海外 SP861 試験、添付資料 5.3.3.4-04 (参考資料))

外国人健康成人 43 例を対象に、経口ホルモン避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg) の 21 日間の反復経口投与とそれに続く 7 日間のプラセボ投与の後、被験者を 2 群に無作為割付し、1~21 日目に経口ホルモン避妊薬を、22~28 日目にプラセボを 1 日 1 回反復経口投与する方法と、前述の投与方法での経口ホルモン避妊薬投与に加えて 1~3 日目に本剤 4.5 mg、4~13 日目に本剤 6.75 mg を 1 日 1 回 (24 時間貼付) 反復経皮投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験 (休薬期間なし) が実施された。13 日目の経口ホルモン避妊薬単独投与時に対する本剤併用投与時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.0491 [0.9264~1.1882] 及び 1.0493 [0.8993~1.2243]、レボノルゲストレルの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.0072 [0.9557~1.0615] 及び 0.9777 [0.9450~1.0115] であった。また、経口ホルモン避妊薬の薬力学指標であるプロゲステロンの血清中濃度に本剤併用投与による影響は認められなかった。

5) オメプラゾール (海外 SP862 試験、添付資料 5.3.3.4-05 (参考資料))

外国人健康成人 54 例を対象に、1~3 日目に本剤 4.5 mg、4~12 日目に本剤 9.0 mg、13~14 日目に本剤 4.5 mg を 1 日 1 回 (24 時間貼付) 反復経皮投与し、7~12 日目にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。6 日目の本剤単独投与時に対する 12 日目のオメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.0613 [0.9723~1.1585] 及び 0.9853 [0.9024~1.0757] であった。

(7) 臨床薬力学試験

1) QT/QTc 評価試験 (海外 SP864 試験、添付資料 5.3.4.2-01)

外国人 L-dopa 併用パーキンソン病患者 130 例を対象に、本剤を経皮投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響がモキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ対照、二重盲検試験により検討された。被験者は本剤群とプラセボ群に無作為化され、本剤群は本剤 9.0 mg 1 日 1 回経皮投与 (24 時間貼付) から投与開始し、1 週毎に 9.0 mg/日ずつ漸増され、36~42 日目に本剤 54.0 mg/日が投与された後は、2 日毎に 9.0 mg/日ずつ漸減された。本剤群では 32 日目及び 39 日目に生理食塩水が単回静脈内投与 (1 時間持続注入) された。プラセボ群では、プラセボの経皮投与に加え、モキシフロキサシン 400 mg 及び生理食塩水が 32 日目及び 39 日目に 2 群 2 期のクロスオーバー法で単回静脈内投与 (1 時間持続注入) された。

42 日目の本剤投与後の本薬の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値は 74.2439 ng·h/mL 及び 4.3440 ng/mL、 t_{max} の中央値は 8 時間であった。42 日目の治験薬投与後の QTcI の AUC を時間帯で正規化した値 (以下、「nAUC」) のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群との差は -1.25~-0.33 msec であり、いずれの測定時点においても 90%信頼区間の上限値は 10 msec を超えなかった。なお、32 日目又は 39 日目の静注終了後 1 時間における QTcI (nAUC) のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシン投与時と生理食塩水投与時との差 [95%信頼区間] は、11.30 [9.31~13.28] msec であった。

<審査の概要>

(1) 本薬の血漿中濃度の変動をもたらす要因について

機構は、パーキンソン病患者を対象として実施された国内Ⅱ相及びⅢ相試験において測定された本剤経皮投与時の血漿中本薬濃度には、大きな個体間変動が認められることから、申請者に、本薬の血漿中濃度の変動をもたらす内因性及び外因性の要因について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人パーキンソン病患者における本剤経皮投与後の薬物動態の個体間変動（変動係数）は50%程度であった。日本人パーキンソン病患者を対象とした母集団薬物動態解析において、年齢、性別、体重、BMI、eGFR、総ビリルビン、アルブミンのいずれも薬物動態に影響を与える有意な影響因子として検出されず、本薬の血漿中濃度の変動をもたらす要因について見いだすことはできなかった。一方、本剤を24時間貼付後に、投与量の約50%の本薬が残留しており、経皮吸収される本薬の量のバラツキが大きいと推定していることから、4.5 mg/日の単回経皮投与試験（SP717試験）のデータを用いて、本剤の C_{max} 及びAUCと見かけの吸収量との関係について検討した（図3）。その結果、本剤の C_{max} 及びAUCと見かけの吸収量との間には関連が認められ、本剤の血漿中濃度の変動をもたらす原因として、見かけの吸収量の差異が考えられた。

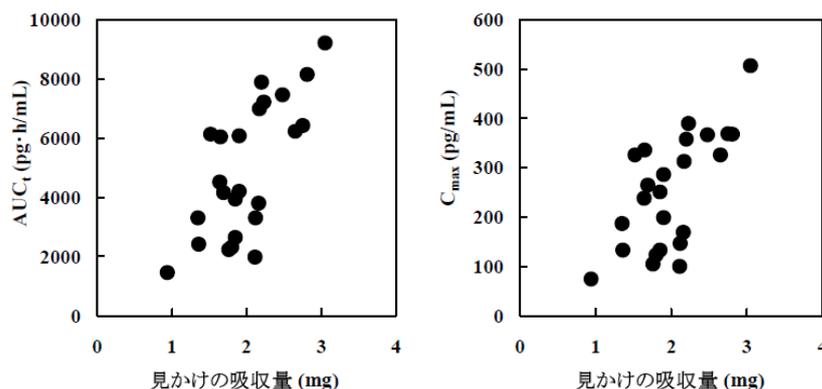


図3：日本人健康人に本剤4.5 mgを単回経皮投与したときの本薬の C_{max} 及びAUC_tと見かけの吸収量との関係

機構は、本薬の製剤からの放出や経皮吸収に影響を及ぼす因子（熱、水分等）の有無、及びそれらの因子の影響により吸収量に変化することで安全性の問題が生じる可能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。本薬の物性、本剤の構造等から考えると、本薬の製剤からの放出には熱が関係し、温度の上昇により放出が高まると考えられた。また、本薬の吸収には水分が影響を及ぼす可能性が考えられた。熱及び水分の血漿中薬物濃度に対する影響について、臨床試験では検討していないが、季節の変化に伴う気温及び水分の違いによる血漿中濃度の差を検討するために、パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で測定された血漿中本薬のトラフ濃度を季節毎に集計したところ、本剤の血漿中濃度への季節の影響は見いだせなかった。したがって、通常の生活の範囲における水分の変化に伴う血漿中濃度の上昇は考えにくく、安全性上の問題はないと考える。しかしながら、ヒト皮膚標本を用いて本剤の透過性を調べた*in vitro*の放出試験では、温度を32℃から37℃に上げたときの透過量が約2倍になることが示

されており、また、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤のような他の貼付剤で、貼付部位の温度が上昇すると血中濃度が上昇したとの報告があることから、季節変動を上回る高温下に本剤がさらされる状態（サウナ入浴、懐炉、湯たんぽ及びあんか等への接触状態）では、本剤においても血漿中濃度が上昇することが懸念された。その場合、過量投与と同様の安全性上の問題が生じる可能性があるため、添付文書（案）の「適用上の注意」の項にて、適用部位を高温下にさらすことのないように注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本剤は24時間貼付後も約50%の本薬が残留し、貼付時間内の見かけの吸収量に個体間変動が認められており、本薬の血漿中濃度の変動が見かけの吸収量の変動に起因するのであれば、個体間での変動のみではなく、個体内でも比較的大きな本薬の血漿中濃度の変動が生じることが想定される。添付文書において本剤の適用部位を高温下にさらすことのないように注意喚起する申請者の対応は有用となる可能性があるが、見かけの吸収量と関連すると考えられる本薬の製剤からの放出や経皮吸収に影響を及ぼす因子（熱、水分等）が明確になっていないことや、本剤貼付後の血漿中濃度の個体間及び個体内変動が大きいことを踏まえ、臨床使用実態下での製造販売後調査等における安全性の情報収集は重要と考える。

(2) 本剤の剥がし忘れのリスクについて

機構は、本剤を24時間貼付した後の本剤中の本薬残留量を踏まえ、剥がし忘れてさらにもう一枚貼付された場合の血漿中本薬濃度を推定し、剥がし忘れのリスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EVA（ethylene vinyl acetate）メンブランを用いて薬物の放出を検討した *in vitro* 試験にて、薬物の安定した放出が少なくとも24時間続き、その後も薬物の放出が持続することが確認された。また、外国人健康成人に本薬塩酸塩の¹⁴C-標識体4.5 mgを単回経皮投与したとき、投与24時間後における投与量に対する吸収率{(投与量－貼付剤に残存した薬物量) / 投与量×100}は、46.14±10.62%であり、貼付24時間後以降も貼付剤に50%程度の薬物が残存し（SP606試験）、24時間後以降も貼付を続けた場合には血漿中本薬濃度の濃度勾配が維持され薬物の放出が持続する可能性が示唆された。これらの結果から、本剤を24時間貼付した後に剥がし忘れ、新たに同じ枚数を貼付した場合、単位時間あたりの投与量は最大2倍になり、血漿中薬物濃度は最大2倍に上昇すると考えられる。

なお、本剤を貼付する場所を上腕、肩、腹部、腹部両側、臀部及び大腿部と規定しており、臀部を除きいずれも患者本人が確認できる部位であるものの、臀部に貼付した場合は、剥がし忘れが発生するリスクが否定できないことから、注意喚起は必要と考え、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。申請者が説明しているように、貼付24時間後も本剤には50%程度の本薬が残留していることが想定され、本剤を24時間貼付した後に剥がすことなく新たに本剤が投与された場合、2倍量の本薬が投与されるのと同程度のリスクが生じることを考慮すると、剥がし忘れのないよう注意喚起することが必要と考える。添付文書（案）において、本剤は24時間毎に貼り替えることや、貼付24時間後も本剤の成分が残留していること、貼り替えの際には先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認することが注意喚起されており、申請者の対

応は妥当と考えるが、剥がし忘れのリスクについては患者や医療従事者向けの情報資材等も利用し、周知する必要があると考える。

(3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤と併用される可能性のある抗パーキンソン病薬又は RLS 患者において本剤と併用される可能性のある薬剤と本剤との薬物相互作用が起こ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。本薬は抱合代謝（硫酸抱合及びグルクロン酸抱合）と酸化代謝（脱アルキル化及び水酸化）を受ける。本剤とオメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）、シメチジン（非特異的 CYP 阻害剤）、L-dopa 配合剤、経口ホルモン避妊薬及びドンペリドンとの間に薬物動態学的相互作用は認められておらず、*in vitro* 試験の結果からも CYP で代謝されるような薬剤、P-gp で輸送される薬剤又は P-gp を阻害する薬剤を本剤と併用した際に薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えている。

抗パーキンソン病薬であるセレギリン塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、カベルゴリンの代謝には CYP が関与する。ブロモクリプチンメシル酸塩は CYP で代謝され、また、CYP3A4 を阻害する。プラミペキソール塩酸塩水和物はほとんど代謝を受けない。本剤は CYP で代謝されるような薬剤と薬物動態的相互作用が起こる可能性が低いこと、CYP 以外の酵素でも代謝されること、かつ、*in vitro* 試験の結果から CYP の代謝活性に及ぼす影響は懸念されないことから、これらの薬剤を本剤と併用しても薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えている。

エンタカポンは異性化及びグルクロン酸抱合を受け、CYP2C9 を阻害するものの、他の CYP 分子種は阻害しないか、わずかに阻害する程度である。ゾニサミドの代謝に関与する主な CYP は CYP3A であり、主代謝物はイソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体である。本剤が CYP で代謝されるような薬剤との併用で薬物動態的相互作用が起こる可能性が低いこと、エンタカポン、ゾニサミド及び本剤は共にグルクロン酸抱合を受けるものの、それぞれ他の代謝経路も存在すること、血漿中の本薬のグルクロン酸抱合体の量が少なく、血漿中及び尿中の硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体より量的に多いこと等を考えると、エンタカポン又はゾニサミドを本剤と併用した際に薬物動態的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

ペルゴリドメシル酸塩は主に肝臓で代謝され、ヒトにおいては極めて多数の代謝物が存在しているが、いずれも微量であるため同定できず、関与する代謝酵素が詳細に知られていない。タリペキソール塩酸塩は肝臓で代謝され、主代謝物は N-オキシド体及び脱アリル化体であり、代謝における CYP の関与は低いと推測される。ビペリデンの代謝物はビシクロヘプテン環の水酸化体、ピペリジンの水酸化体であり、ピロヘプチン塩酸塩は脱エチル化を受ける。以上の薬剤は肝臓で主に酸化反応により代謝されることが推測され、本剤も酸化代謝（脱アルキル化及び水酸化）を受けるが、硫酸抱合体が主代謝物であり、CYP で代謝されるような薬剤と併用した際に薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えている。よって、本剤とこれらの薬剤を併用した際に薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと推測する。

アマンタジン塩酸塩はほとんど代謝されず、代謝される場合は N-アセチル化を受ける。本剤と代謝に関する酵素が異なること、ドロキシドパは芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素により直接 1-ノルアドレナリンに変換されることから、本剤との併用により薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えた。

RLS 患者では、夕方から夜間にかけて下肢を中心とした異常感覚が強くなり入眠困難を来たすことから、睡眠薬が併用されることが多いと考える。

トリアゾラム、ブロチゾラム、リルマザホン塩酸塩水和物、クアゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、ラメルテオン、エスゾピクロン、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム及びフルラゼパム塩酸塩の代謝には CYP が関与する又は CYP の関与が推測される。本剤は CYP で代謝されるような薬剤と薬物動態的相互作用が起こる可能性が低いこと、CYP 以外の酵素でも代謝されること、かつ、*in vitro* 試験の結果から CYP の代謝活性に及ぼす影響は懸念されないことから、本剤とこれらの薬剤を併用しても薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

バルビタール及びアモバルビタールは CYP を誘導するが、本剤は CYP 以外の酵素でも代謝されることから、これらの薬剤を本剤と併用しても薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

ロルメタゼパムは主にグルクロン酸抱合により代謝される。本剤もグルクロン酸抱合を受けるものの、血漿中の本薬のグルクロン酸抱合体の量が少なく、血漿中及び尿中の硫酸抱合体がグルクロン酸抱合体より量的に多いこと等を考えると、ロルメタゼパムを本剤と併用した際に薬物動態的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

ブロモバレリル尿素は肝臓で分解され、トリクロホスナトリウム及び抱水クロラールは加水分解により代謝される。また、ハロキサゾラムの代謝にはモノアミンオキシダーゼ (MAO) が関与する可能性が示唆され、ペントバルビタールカルシウムの代謝には CYP が関与しない可能性が示唆されている。本剤と代謝に関する酵素が異なる可能性が示唆されたことより、これらの薬剤は本剤との併用で薬物相互作用を起こす可能性は低いと考える。

機構は、現時点で抗パーキンソン病薬又は睡眠薬と本剤との間に薬物動態学的相互作用が起こる懸念は示唆されていないと判断し、申請者の説明を了承した。また、本剤と抗パーキンソン病薬又は睡眠薬との併用時の安全性については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

【パーキンソン病】

<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Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、長期投与試験 3 試験、海外で実施された臨床薬理試験 3 試験の計 10 試験の成績が提出された(薬物動態については、「4.(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4.(ii) 臨床薬理試験の概要」参照)。

(1) 海外第Ⅰ相試験

1) 健康成人(日本人、白人)を対象とした単回経皮投与試験(SP717 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期間 20■■年■■月～■■月)

日本人及び白人健康成人における本剤単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する目的で、健康成人 50 例(日本人 24 例、白人 26 例)を対象に本剤 4.5 mg を単回経皮投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。本剤は、腹部内側又は外側に 24 時間貼付された。白人被験者の 2 例が中止し、中止理由はいずれも有害事象であった。

有害事象は全症例で認められ、日本人又は白人で発現割合が 10%以上であった有害事象は、投与部位紅斑[日本人 95.8% (23/24 例)、白人 73.1% (19/26 例)、以下同順]、投与部位そう痒感[79.2% (19/24 例)、69.2% (18/26 例)]、投与部位浮腫[45.8% (11/24 例)、46.2% (12/26 例)]、悪心[33.3% (8/24 例)、26.9% (7/26 例)]、頭痛[25.0% (6/24 例)、50.0% (13/26 例)]、疲労[25.0% (6/24 例)、34.6% (9/26 例)]であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心・嘔吐(白人 2 例)であり、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図において、臨床的に意味のある変化又は異常所見は認められなかった。

2) 健康成人(日本人、白人)を対象とした反復経皮投与試験(SP718 試験、添付資料 5.3.3.1-02、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

日本人及び白人健康成人における本剤反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する目的で、健康成人 26 例(日本人 14 例、白人 12 例)を対象に本剤 2.25、4.5 及び 9 mg を反復経皮投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。本剤は 2.25 mg から投与され、1～3 日目まで反復投与された後、4～6 日目まで 4.5 mg、7～9 日目まで 9.0 mg が 1 日 1 回(24 時間)腹部内側又は外側に貼付された。日本人被験者の 2 例が中止し、中止理由はいずれも有害事象であった。

有害事象の発現割合は、日本人 100% (14/14 例) 及び白人 91.7% (11/12 例) であり、日本人又は白人で発現割合が 10%以上であった有害事象は、投与部位そう痒感[日本人 100% (14/14 例)、白人 91.7% (11/12 例)、以下同順]、疲労[78.6% (11/14 例)、58.3% (7/12 例)]、悪心[64.3% (9/14 例)、58.3 (7/12 例)]、食欲不振[50.0% (7/14 例)、25.0% (3/12 例)]、投与部位紅斑[42.9% (6/14 例)、50.0% (6/12 例)]、睡眠障害 NOS [35.7% (5/14 例)、66.7% (8/12 例)]、頭痛[35.7% (5/14 例)、50.0% (6/12 例)]、上腹部痛[35.7% (5/14 例)、16.7 (2/12 例)]、口内乾燥[21.4% (3/14 例)、8.3% (1/12 例)]、ほてり NOS [14.3% (2/14 例)、41.7% (5/12 例)]、鼻閉[14.3% (2/14 例)、8.3% (1/12 例)]、嘔吐 NOS [14.3 (2/14 例)、0% (0/12 例)]、多汗[7.1% (1/14 例)、33.3% (4/12 例)]、浮動性めまい[7.1%

(1/14 例)、25.0% (3/12 例)]、下痢 NOS [7.1% (1/14 例)、25.0% (3/12 例)]、便秘 [0% (0/14 例)、16.7% (2/12 例)] であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心・頭痛、嘔吐 (日本人各 1 例) であり、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図において、臨床的に意味のある変化又は異常所見は認められなかった。

3) L-dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした QT/QTc 評価試験 (SP864 試験、添付資料 5.3.4.2-01、実施期間 20■■年■■月～■■月)

心電図 QT (QTc) 間隔に対する本剤の影響を検討する目的で、外国人 L-dopa 併用パーキンソン病患者 130 例 (プラセボ群 64 例、本剤群 66 例) を対象に、本剤 (9.0~54.0 mg)、又はプラセボを投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 2 施設で実施された。本試験は、42 日間の用量漸増期と 10 日間の用量漸減期からなり、用量漸増期では本剤又はプラセボが 1 日 1 回腹部、肩、上腕部、側腹部、臀部又は大腿部に貼付され、本剤群では 9.0 mg から開始され、1 週間間隔で 9.0 mg ずつ、54.0 mg まで漸増された。また、その後の用量漸減期では、2 日毎に 9.0 mg ずつ漸減された。投与 32 及び 39 日目に、プラセボ群ではモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ (生理食塩水) のいずれかがクロスオーバー法により 1 時間かけて静脈内投与され、本剤群では、いずれの時点でもプラセボ (生理食塩水) が 1 時間かけて静脈内投与された。

130 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。4 例が中止し、中止理由は有害事象 (プラセボ群 2 例、本剤群 1 例、以下同順)、同意撤回 (1 例、0 例) であった。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 84.4% (54/64 例)、本剤群 95.5% (63/66 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、悪心 [21.9% (14/64 例)、42.4% (28/66 例)]、頭痛 [25.0% (16/64 例)、28.8% (19/66 例)]、浮動性めまい [9.4% (6/64 例)、28.8% (19/66 例)]、医療用具部位反応 [21.9% (14/64 例)、22.7% (15/66 例)]、嘔吐 [4.7% (3/64 例)、22.7% (15/66 例)]、鼻咽頭炎 [1.6% (1/64 例)、10.6% (7/66 例)]、下痢 [9.4% (6/64 例)、9.1% (6/66 例)]、適用部位そう痒感 [3.1% (2/64 例)、9.1% (6/66 例)]、ジスキネジー [3.1% (2/64 例)、7.6% (5/66 例)] 便秘 [1.6% (1/64 例)、7.6% (5/66 例)]、起立性低血圧 [0% (0/64 例)、7.6% (5/66 例)]、筋痙縮 [3.1% (2/64 例)、6.1% (4/66 例)]、胃腸炎 [3.1% (2/64 例)、6.1% (4/66 例)]、消化不良 [1.6% (1/64 例)、6.1% (4/66 例)] であった。重篤な有害事象は、プラセボ群に 1 例 (失神) 認められ、死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例 (失神、歯膿瘍)、本剤群で 1 例 (精神病性障害) 認められた (QT 間隔に関する試験成績は「4. (ii) <提出された資料の概略> (6) 1) QT/QTc 評価試験」の項参照)。

(2) 国内前期第Ⅱ相試験 (243■■001 試験、添付資料 5.3.5.2-PD01、実施期間 20■■年■■月～■■月)

本剤反復投与時の最大維持用量を探索的に検討する目的で、日本人パーキンソン病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 (目標症例数: 完了例として、L-dopa 非併用患者 18 例、L-dopa 併用患者 32 例、計 50 例)。

最大 8 週間の用量漸増期において、本剤は 4.5 mg から開始され、1 週間毎に 4.5 mg ずつ最大 36.0 mg まで増量された。36.0 mg に到達した場合は、その用量を維持用量として 4 週間の用量維持期へ移行することとされたが、36.0 mg に到達する前に、治験責任・分担医師により増量できないと判断された場合は、その時点の用量、又は 1 段階 (4.5 mg) あるいは 2 段階 (9.0 mg) 前の用量まで減量を行い、7 日間の経過観察で安全性が確認された場合は、その用量を維持用量として 4 週間の用量維持期へ移行することとされた。なお、増量及び減量は、各用量投与時の安全性、増量により期待される有効性の向上の有無等に基づき判断された。用量維持期では用量は変更しないこととされ、有害事象等により減量が必要となった場合は治験を中止することとされた。用量維持期終了後、維持用量から原則として 1 日 4.5 mg ずつ漸減し、減量開始から 14 日間以内で 0 mg になるよう調整された。

本剤は 1 日 1 回 (24 時間) 大腿部に貼付された。また、ドパミン受容体作動薬は併用禁止とされ、抗コリン剤、アマンタジン、セレギリン及びドロキシドパは治験薬投与開始 28 日前から一定量が投与され、治験期間中も変更されない場合は併用可能とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準 (1995 年)」に準じ、パーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

L-dopa 非併用患者

- ・改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類が 3 度以下
- ・L-dopa を治験薬投与開始前 28 日以内に服用していない

L-dopa 併用患者

- ・改訂版 Hoehn & Yahr の重症度分類が 2~4 度
- ・wearing off 現象、on-off 現象、副作用のため L-dopa を十分投与できない、L-dopa の効果が減弱してきた、のいずれかの問題症状を有する

治験薬が投与された 64 例 (L-dopa 非併用患者 21 例、L-dopa 併用患者 43 例、以下同順) が安全性の解析対象として採用され、うち全例において投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、64 例が有効性の解析対象として採用された。治験薬投与期間中の中止例は、11 例 (6 例、5 例) であり、中止理由は、有害事象 10 例 (5 例、5 例) 及び効果不十分 1 例 (1 例、0 例) であった。

本剤の維持用量は、L-dopa 非併用患者では 18.0~36.0 mg に、L-dopa 併用患者では 4.5~36.0 mg に分布し、36.0 mg が投与された被験者は 17 例 (8 例、9 例) であった。

有効性について、L-dopa 非併用患者における Unified Parkinson's Disease Rating Scale (以下、「UPDRS」) Part II 合計スコアと Part III 合計スコアの和 (以下、「UPDRS Part II+III 合計スコア」) のベースラインの値は 23.2 ± 11.2 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり、ベースラインから用量維持期終了時 (Last Observation Carried Forward (以下、「LOCF」)) までの変化量は、 -8.4 ± 11.2 であった。また、L-dopa 併用患者における UPDRS Part III 合計スコアのベースラインの値は 24.1 ± 13.3 であり、ベースラインから用量維持期終了時 (LOCF) までの変化量は、 -11.7 ± 10.1 であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、L-dopa 非併用患者 95.2% (20/21 例)、L-dopa 併用患者 95.3% (41/43 例) であった。いずれかの患者集団で発現割合が 10%以上であった有害事象を表 P1 に示す。

表 P1：いずれかの患者集団で発現割合が 10%以上であった有害事象

	L-dopa 非併用患者 (N=21)	L-dopa 併用患者 (N=43)
総発現割合	95.2 (20)	95.3 (41)
投与部位反応	76.2 (16)	46.5 (20)
悪心	38.1 (8)	20.9 (9)
鼻咽頭炎	28.6 (6)	9.3 (4)
傾眠	19.1 (4)	16.3 (7)
嘔吐	19.1 (4)	11.6 (5)
不眠症	19.1 (4)	9.3 (4)
便秘	14.3 (3)	9.3 (4)
浮動性めまい	14.3 (3)	7.0 (3)
血中尿素増加	14.3 (3)	2.3 (1)
食欲不振	9.5 (2)	11.6 (5)
パーキンソン病	0 (0)	11.6 (5)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、L-dopa 非併用患者で 1 例（前立腺癌）、L-dopa 併用患者で 3 例（肺炎、異常行動、自殺企図、各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、L-dopa 非併用患者 23.8% (5/21 例)、L-dopa 併用患者 11.6% (5/43 例) であり、いずれかの患者集団で 2 例以上に認められた有害事象は投与部位反応（2 例、2 例）であった。

(3) 国内 L-dopa 併用後期第 II 相試験 (243-001 試験、添付資料 5.3.5.1-PD05、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤の有効性及び安全性、並びに推奨維持用量幅を、プラセボを対照に検討する目的で、日本人 L-dopa 併用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 38 施設で実施された（目標症例数：有効性の評価対象として各群 85 例、計 170 例）。なお、本治験ではスクリーニング時の UPDRS Part III 合計スコア、患者日誌（治験薬投与開始 7 日前より記載）によるオフ時間の有無及び治験実施医療機関を考慮した動的割付けが実施された。

本剤は 4.5 mg から開始され、1 週間毎に 4.5 mg ずつ最大 36.0 mg まで増量された。36.0 mg に到達した場合は、その用量を維持用量として用量維持期へ移行することとされたが、36.0 mg に到達する前に、治験責任・分担医師により増量できないと判断された場合¹⁾は、その時点の用量を継続するか、用量の維持が可能と判断される用量まで 4.5 mg ずつ、最大 9.0 mg まで減量を行い²⁾、その後はその用量を維持用量として用量維持期へ移行することとされた。用量維持期では

¹⁾ 有害事象により増量が困難と判断され、減量を必要としない場合、増量による更なる臨床的改善が期待できない場合、パーキンソン病症状が消失した場合、被験者が増量を希望しない場合

²⁾ 対症療法により有害事象の消失又は軽快が期待できない場合、現段階の用量の維持が困難な有害事象が発現又は既に発現している有害事象が悪化した場合、有害事象の発現により被験者が減量を希望した場合

用量は変更しないこととされ、有害事象等により減量が必要となった場合は治験を中止することとされた。用量漸増期及び用量維持期は合わせて原則 12 週間とされたが、31.5 mg への漸増時に 9.0 mg 減量（4.5 mg の減量後、更に 4.5 mg の減量）又は 36.0 mg への漸増時に 4.5 mg 以上の減量を行った場合は 14 週間に延長することとされ、少なくとも 4 週間は維持用量を投与することとされた。用量維持期終了後、維持用量から原則として 1 日 4.5 mg ずつ漸減し、減量開始から 14 日間以内で 0 mg になるよう調整された。

本剤又はプラセボは 1 日 1 回（24 時間）、肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの箇所に貼付された。治験薬貼付期間中は、できるだけ同時刻に貼付し、前日の貼付部位と違う部位に貼付することとされた。また、ドパミン受容体作動薬は併用禁止とされたが、L-dopa、抗コリン剤、アマンタジン、セレギリン及びドロキシドパは治験薬投与開始 28 日前から一定量が投与され、用量漸増・維持期の間も変更されない場合は併用可能とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じ、パーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

- ・改訂版 Hoehn & Yahr の重症度分類が 2～4 度
- ・スクリーニング検査において UPDRS PartIII 合計スコア（オン時）10 以上
- ・L-dopa を治験薬投与開始前 28 日間用法・用量を変えず服用中
- ・wearing off 現象、on-off 現象、delayed on、no-on 現象、副作用のため L-dopa を十分投与できない、L-dopa の効果が減弱してきた、のいずれかの問題症状を有する

無作為化された 174 例（本剤群 87 例、プラセボ群 87 例、以下同順）全例に治験薬が投与されたため、174 例が安全性の解析対象として採用された。そのうち、重要な逸脱が認められた 2 例（併用禁止薬を使用し除外基準に抵触した本剤群の 1 例及び治験期間中にプロラクチン検査を実施し盲検性確保が困難と判断されたプラセボ群の 1 例）を除く 172 例（86 例、86 例）では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、172 例が有効性の主要な解析対象として採用された。用量漸増・維持期における中止例は、26 例（12 例、14 例）であり、主な中止理由は、有害事象の発現 16 例（9 例、7 例）及び効果不十分 4 例（0 例、4 例）であった。

本剤の維持用量は、9.0～36.0 mg に分布し、36.0 mg が投与された被験者は本剤群で 42 例であった。

有効性について、主要評価項目である UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時（LOCF）までの変化量は、表 P2 のとおりであった。

表 P2 : UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時までの変化量 (LOCF)

	本剤群 (N=86)	プラセボ群 (N=86)
ベースライン (平均値±標準偏差)	28.1±12.2	26.2±10.4
用量漸増・維持期終了時 (平均値±標準偏差)	18.0±12.9	21.8±12.4
変化量 (平均値±標準偏差)	-10.1±9.0	-4.4±7.4
変化量の群間差 (本剤群－プラセボ群) (平均値 [95%信頼区間]) ^a	-5.7 [-8.2, -3.2]	—
p 値 ^a	p<0.001	—

a : t 検定統計量に基づく

安全性について、有害事象発現割合は、本剤群 94.3% (82/87 例)、プラセボ群 88.5% (77/87 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P3 に示す。

表 P3 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤群 (N=87)	プラセボ群 (N=87)
総発現割合	94.3 (82)	88.5 (77)
適用部位反応	50.6 (44)	18.4 (16)
鼻咽頭炎	20.7 (18)	14.9 (13)
悪心	19.5 (17)	5.7 (5)
ジスキネジー	13.8 (12)	8.0 (7)
傾眠	13.8 (12)	1.1 (1)
便秘	10.3 (9)	1.1 (1)
嘔吐	10.3 (9)	1.1 (1)
適用部位紅斑	9.2 (8)	4.6 (4)
幻視	9.2 (8)	2.3 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.0 (7)	3.4 (3)
浮動性めまい	8.0 (7)	2.3 (2)
体位性めまい	8.0 (7)	1.1 (1)
転倒	6.9 (6)	8.0 (7)
食欲不振	6.9 (6)	0.0 (0)
適用部位そう痒感	5.7 (5)	4.6 (4)
挫傷	5.7 (5)	3.4 (3)
頭痛	5.7 (5)	2.3 (2)

% (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 3 例 (貧血、幻聴・妄想・悪性症候群、倦怠感・血中クレアチンホスホキナーゼ増加、各 1 例)、プラセボ群で 3 例 (意識消失、胃腸炎・細菌性関節炎、単径ヘルニア、各 1 例) 認められ、本剤群の倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪性症候群、妄想及び幻聴、並びにプラセボ群の意識消失は治験薬との関連性が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 12.6% (11/87 例)、プラセボ群 8.0% (7/87 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、幻視 [3.4% (3/87 例)、0%

(0/87 例)] 及び適用部位反応 [2.3% (2/87 例) 、0% (0/87 例)] であった。

(4) 国内 L-dopa 非併用第Ⅱ/Ⅲ相試験 (243-■■-001 試験、添付資料 5.3.5.1-PD01、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較する目的で、日本人 L-dopa 非併用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 41 施設で実施された (目標症例数 : 有効性の評価対象として各群 85 例、計 170 例)。なお、本試験では、スクリーニング時の UPDRS Part II+III 合計スコア及び試験実施医療機関を考慮した動的割付けが実施された。

用法・用量及び投与期間は、国内 L-dopa 併用後期第Ⅱ相試験 (243-■■-001 試験) と同様とされた。L-dopa、ドパミン受容体作動薬、セレギリン、エンタカポン、ドロキシドパは併用禁止とされ、抗コリン剤及びアマンタジンは試験薬投与開始 28 日前から一定量が投与され、用量漸増・維持期の間も変更されない場合は併用可能とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準 (1995 年)」に準じ、パーキンソン病と診断され、改訂版 Hoehn & Yahr の重症度分類が 1～3 度であり、スクリーニング検査において UPDRS Part II+III 合計スコア 10 以上である 30 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

無作為化された 180 例 (本剤群 90 例、プラセボ群 90 例、以下同順) 全例に試験薬が投与されたため、180 例が安全性の解析対象として採用された。そのうち、重要な逸脱が認められた 1 例 (選択基準に合致しないプラセボ群の 1 例) と「有効性観察なし」の 3 例 (2 例、1 例) を除く 176 例 (88 例、88 例) では、投与前及び試験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、176 例が有効性の主要な解析対象として採用された。用量漸増・維持期における中止例は、25 例 (15 例、10 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現 15 例 (10 例、5 例)、被験者の希望 5 例 (3 例、2 例) 及び効果不十分 4 例 (1 例、3 例) であった。

本剤の維持用量は、9.0～36.0 mg に分布し、36.0 mg が投与された被験者は本剤群で 44 例であった。

有効性について、主要評価項目である UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時 (LOCF) までの変化量は、表 P4 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された ($p=0.002$ 、 t 検定)。

表 P4: UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時までの変化量 (LOCF)

	本剤群 (N=88)	プラセボ群 (N=88)
ベースライン (平均値±標準偏差)	27.0±11.8	28.2±12.2
用量漸増・維持期終了時 (平均値±標準偏差)	18.6±12.2	24.2±14.4
変化量 (平均値±標準偏差)	-8.4±9.7	-4.1±8.2
変化量の群間差 (本剤群－プラセボ群) (平均値 [95%信頼区間]) ^a	-4.3 [-7.0, -1.7]	—
p 値 ^a	p=0.002	—

a: t 検定統計量に基づく

安全性について、有害事象発現割合は、本剤群 86.7% (78/90 例)、プラセボ群 72.2% (65/90 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P5 に示す。

表 P5: いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤群 (N=90)	プラセボ群 (N=90)
総発現割合	86.7 (78)	72.2 (65)
適用部位反応	46.7 (42)	22.2 (20)
悪心	23.3 (21)	5.6 (5)
嘔吐	15.6 (14)	1.1 (1)
傾眠	14.4 (13)	4.4 (4)
便秘	13.3 (12)	5.6 (5)
鼻咽頭炎	12.2 (11)	16.7 (15)
不眠症	6.7 (6)	2.2 (2)
挫傷	1.1 (1)	7.8 (7)
発疹	0.0 (0)	6.7 (6)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群でのみ 2 例 (脊髄症、脳梗塞、各 1 例) 認められ、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 11.1% (10/90 例)、プラセボ群 5.6% (5/90 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位反応、悪心及び嘔吐 [いずれも 2.2% (2/90 例)、0% (0/90 例)] であった。

(5) 国内 L-dopa 併用第Ⅲ相試験 (243- -001 試験、添付資料 5.3.5.1-PD06、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤の有効性及び安全性をプラセボ及びロピニロール塩酸塩速放錠 (以下、「ロピニロール」) と比較する目的で、日本人 L-dopa 併用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 62 施設で実施された (目標症例数: 本剤群及びロピニロール群 160 例、プラセボ群 80 例、計 400 例)。なお、本治験ではスクリーニング時の UPDRS Part III (オン時) 合計スコア、患者日誌 (治験薬投与開始前 7 日より記載) によるオフ時間の有無、早朝のジストニ

アの有無、治験薬投与開始前のドパミン受容体作動薬中止後の症状悪化の有無、及び治験実施医療機関を考慮した動的割付けが実施された。

本剤の用法・用量は、国内 L-dopa 併用後期第Ⅱ相試験（243-001 試験）と同様とされた。ロピニロールは、開始用量 0.75 mg/日（1 日 3 回毎食後投与、用量はロピニロールとしての量を示す、以下同様）から漸増され、3.0 mg/日までは 1 週間毎に 0.75 mg/日ずつ、3.0 mg/日到達以降は 1 週間毎に 1.5 mg/日ずつ、最大 15.0 mg/日まで増量された。ロピニロールの増量及び減量の基準、並びに維持用量の決定方法は、本剤群と同様とされた。

また、ドパミン受容体作動薬は併用禁止とされたが、L-dopa、セレギリン及びエンタカポンは治験薬投与開始 28 日前から、抗コリン剤、アマンタジン、ドロキシドパ及びゾニサミドは治験薬投与開始 14 日前から一定量が投与され、用量漸増・維持期の間も変更されない場合は併用可能とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じ、パーキンソン病と診断され、以下に該当する 30 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

- ・改訂版 Hoehn & Yahr の重症度分類が 2～4 度（オン時）
- ・スクリーニング検査において UPDRS PartⅢ合計スコア（オン時）10 以上
- ・L-dopa を治験薬投与開始前 28 日間用法・用量を変えず服用中
- ・wearing off 現象、on-off 現象、delayed on、no-on 現象、ジスキネジー、L-dopa の効果が十分に認められていない、のいずれかの問題症状を有する

無作為化された 420 例（本剤群 168 例、プラセボ群 85 例、ロピニロール群 167 例、以下同順）全例に治験薬が投与されたため 420 例が安全性の解析対象として採用された。そのうち、除外基準に抵触した 3 例（2 例、0 例、1 例）と治験薬投与後の有効性評価が 1 度も実施されなかった 3 例（2 例、1 例、0 例）を除く 414 例（164 例、84 例、166 例）では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、414 例が有効性の主要な解析対象として採用された。用量漸増・維持期における中止例は、66 例（26 例、17 例、23 例）であり、主な中止理由は、有害事象の発現 33 例（13 例、9 例、11 例）、被験者の希望 12 例（6 例、2 例、4 例）及び効果不十分 8 例（2 例、5 例、1 例）であった。

本剤の維持用量は、4.5～36.0 mg に分布し、36.0 mg が投与された被験者は本剤群で 76 例であった。また、ロピニロールの維持用量は 1.5～15.0 mg に分布し、15.0 mg が投与された被験者はロピニロール群で 44 例であった。

有効性について、主要評価項目である UPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時（LOCF）までの変化量は、表 P6 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された（ $p < 0.001$ 、 t 検定）。また、本剤群とロピニロール群との変化量の群間差の 95%信頼区間の上限である 0.5 が、非劣性の許容限界値である 2.5 を下回ったことから、ロピニロール群に対する本剤群の非劣性が示された。

表 P6 : UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期終了時までの変化量 (LOCF)

	本剤群 (N=164)	プラセボ群 (N=84)	ロピニロール群 (N=166)
ベースライン (平均値±標準偏差)	25.8±10.6	25.6±10.4	25.8±11.0
用量漸増・維持期終了時 (平均値±標準偏差)	14.9±10.6	21.1±14.0	16.3±11.4
変化量 (平均値±標準偏差)	-10.9±8.1	-4.5±9.7	-9.5±8.7
変化量の群間差 (本剤群－各対照群) (平均値 [95%信頼区間]) ^a	—	-6.4 [-8.7, -4.1]	-1.4 [-3.2, 0.5]
p 値 ^a (プラセボ群との比較結果)	p<0.001	—	—

a : t 検定統計量に基づく (投与群を因子とした分散分析モデル)

安全性について、有害事象発現割合は、本剤群 88.7% (149/168 例)、プラセボ群 69.4% (59/85 例)、ロピニロール群 77.8% (130/167 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P7 に示す。

表 P7 : いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤群 (N=168)	プラセボ群 (N=85)	ロピニロール群 (N=167)
総発現割合	88.7 (149)	69.4 (59)	77.8 (130)
適用部位反応	54.2 (91)	11.8 (10)	18.0 (30)
鼻咽頭炎	16.7 (28)	15.3 (13)	14.4 (24)
ジスキネジー	16.1 (27)	1.2 (1)	13.8 (23)
悪心	14.9 (25)	8.2 (7)	13.8 (23)
幻視	7.7 (13)	3.5 (3)	6.0 (10)
嘔吐	6.5 (11)	2.4 (2)	6.6 (11)
傾眠	6.5 (11)	2.4 (2)	5.4 (9)
挫傷	4.2 (7)	7.1 (6)	1.2 (2)

% (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 7 例 (尿道カルンクル、胃潰瘍、パーキンソン病、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、姿勢異常・斜頸、イレウス、各 1 例)、プラセボ群で 6 例 (大脳動脈塞栓症・肺塞栓症、肺炎、脊椎圧迫骨折、胃癌、狭心症、尿路感染・パーキンソン病、各 1 例)、ロピニロール群で 5 例 (乳癌、パーキンソン病、胆嚢炎・胆石症、妄想、出血性胃潰瘍、各 1 例) 認められた。本剤群の胃潰瘍、脊椎圧迫骨折、姿勢異常及び斜頸、プラセボ群の狭心症及びパーキンソン病、ロピニロール群のパーキンソン病は治験薬との関連性が否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 7.7% (13/168 例)、プラセボ群 10.6% (9/85 例)、ロピニロール群 7.8% (13/167 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位反応 [1.8% (3/168 例)、0% (0/85 例)、0% (0/167 例)]、幻視 [0.6% (1/168 例)、0% (0/85 例)、1.2% (2/167 例)] 及びジスキネジー [0% (0/168 例)、0% (0/85 例)、1.2% (2/167 例)]、妄想 [0% (0/168 例)、0% (0/85 例)、0.6% (1/167 例)] であった。

「注目すべき有害事象」として、「突発的睡眠」、「強迫性障害・衝動制御障害」、「心弁膜症」及び「幻覚・妄想等」が定義され（以下同様）、突発的睡眠は本剤群及びロピニロール群で各 1 例、幻覚・妄想等は本剤群で 18 例、プラセボ群で 3 例、ロピニロール群で 18 例認められた。強迫性障害・衝動制御障害及び心弁膜症は認められなかった。

(6) 国内 L-dopa 非併用継続長期投与試験 (243-002 試験、添付資料 5.3.5.2-PD02、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、国内 L-dopa 非併用第Ⅱ/Ⅲ相試験 (243-001 試験) を完了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 41 施設で実施された (目標症例数：243-001 試験からの移行例として 120 例)。

主な選択基準は、243-001 試験を完了した患者とされ、用量漸増・維持期 (12 週間) における用法・用量は、243-001 試験で割付けられた群によらず本剤 4.5 mg から投与が開始され、増量及び減量方法は 243-001 試験と同様とされた。用量漸増・維持期終了後、被験者は維持治療期 (40 週間) に移行することとされた。維持治療期では、原則として用量漸増・維持期において決定された維持用量が投与されたが、被験者の安全性及び有効性を考慮し、治験責任医師・分担医師が必要と判断した場合³⁾ は、維持用量の変更が許容された。維持治療期終了後、維持用量から原則として 1 日 4.5 mg ずつ漸減し、減量開始から 14 日間以内で 0 mg になるよう調整された。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 143 例全例が安全性の解析対象として採用された。また、有効性解析の対象となる投与後の評価結果がなかった 1 例、除外基準に抵触した 1 例、243-001 試験の選択基準に合致しなかった 1 例の計 3 例を除いた 140 例では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、140 例が有効性の解析対象として採用された。用量漸増・維持期及び維持治療期における中止例は 49 例であり、主な中止理由は有害事象の発現 (30 例)、中止基準に抵触 (8 例) 及び効果不十分 (7 例) であった。

用量維持期及び維持治療期の最頻用量は 9.0～36.0 mg に分布し、最頻用量が 36.0 mg であった被験者は 62 例であった。

有効性について、主要評価項目である UPDRS Part Ⅱ+Ⅲ合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期 12 週目 (LOCF) 及びその後の維持治療期 40 週目 (LOCF) までの変化量は、表 P8 のとおりであった。

表 P8 : UPDRS Part Ⅱ+Ⅲ合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

	本剤投与例 (N=140)	
	測定値 (平均値±標準偏差)	ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)
ベースライン	27.4±14.0	—
用量漸増・維持期 12 週目	17.5±11.8	-9.9±8.7
維持治療期 40 週目	20.8±14.8	-6.5±10.1

³⁾ 疾患の進行等により増量が必要と判断された場合、対症療法により有害事象の消失又は軽快が期待できない場合等

安全性について、有害事象の発現割合は、97.9% (140/143 例) であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P9 に示す。

表 P9：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=143)
総発現割合	97.9 (140)
適用部位反応	67.1 (96)
悪心	32.9 (47)
鼻咽頭炎	18.2 (26)
嘔吐	15.4 (22)
便秘	14.7 (21)
傾眠	11.9 (17)
背部痛	9.1 (13)
不眠症	7.0 (10)
浮動性めまい	5.6 (8)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、12.6% (18/143 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は脊椎圧迫骨折及び脱水 (各 2 例) であった。妄想 (1 例) が治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 21.0% (30/143 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は適用部位反応 [7.7% (11/143 例)]、傾眠 [2.1% (3/143 例)]、脊椎圧迫骨折 [1.4% (2/143 例)] であった。

「注目すべき有害事象」について、幻覚・妄想等が 11 例、突発的睡眠が 4 例認められ、強迫性障害・衝動制御障害及び心弁膜症は認められなかった。

(7) 国内 L-dopa 併用継続長期投与試験① (243-001 試験、添付資料 5.3.5.2-PD07、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、国内 L-dopa 併用後期第 II 相試験 (243-001 試験) を完了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 37 施設で実施された (目標症例数：243-001 試験からの移行例として 100 例)。

主な選択基準は、243-001 試験を完了した患者とされ、用法・用量及び投与期間は 243-002 試験と同様であった。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 130 例全例が安全性の解析対象として採用された。また、除外基準に抵触した 1 例を除いた 129 例では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、129 例が有効性の解析対象として採用された。用量漸増・維持期及び維持治療期における中止例は 37 例であり、主な中止理由は有害事象の発現 (25 例) 及び効果不十分 (5 例) であった。

用量維持期及び維持治療期の最頻用量は 4.5～36.0 mg に分布し、最頻用量が 36.0 mg であった被験者は 36 例であった。

有効性について、UPDRS Part III 合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期 12 週目 (LOCF) 及びその後の維持治療期 40 週目 (LOCF) までの変化量は、表 P10 のとおりであった。

表 P10 : UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

	本剤投与例 (N=129)	
	測定値 (平均値±標準偏差)	ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)
ベースライン	25.1±12.4	—
用量漸増・維持期 12 週目 ^a	15.6±11.0	-9.6±8.1
維持治療期 40 週目 ^a	16.9±11.8	-8.3±9.8

a : n=128 (UPDRS のうち、PartIII の数項目が測定できなかった症例を除外したため)

安全性について、有害事象の発現割合は、96.9% (126/130 例) であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P11 に示す。

表 P11 : 発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=130)
総発現割合	96.9 (126)
適用部位反応	51.5 (67)
鼻咽頭炎	20.8 (27)
ジスキネジー	16.2 (21)
幻視	15.4 (20)
傾眠	14.6 (19)
悪心	13.1 (17)
挫傷	11.5 (15)
便秘	10.0 (13)
背部痛	10.0 (13)
嘔吐	8.5 (11)
転倒・転落	7.7 (10)
上気道の炎症	7.7 (10)
浮動性めまい	7.7 (10)
末梢性浮腫	6.2 (8)
不眠症	6.2 (8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.2 (8)
起立性低血圧	5.4 (7)
頭痛	5.4 (7)

% (例数)

死亡が 1 例 (突然死) 認められたが、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、12.3% (16/130 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は肺炎、大腿骨頸部骨折及び妄想 (各 2 例) であった。妄想 (2 例)、幻聴及び幻覚 (各 1 例) が治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.0% (26/130 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は適用部位反応 [5.4% (7/130 例)]、幻覚 [3.1% (4/130 例)]、幻視 [2.3% (3/130 例)]、悪心及び妄想 [各 1.5% (2/130 例)] であった。

(8) 国内 L-dopa 併用継続長期投与試験② (243-002 試験、添付資料 5.3.5.2-PD11、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、国内 L-dopa 併用第Ⅲ相試験 (243-001 試験) を完了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 62 施設で実施された (目標症例数：243-001 試験からの移行例として 300 例)。

主な選択基準は、243-001 試験を完了した患者とされ、用法・用量及び投与期間は 243-002 試験と同様であった。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 321 例全例が安全性解析対象として採用された。また、除外基準に抵触した 2 例を除いた 319 例では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、319 例が有効性の解析対象として採用された。中止例は 75 例であり、主な中止理由は有害事象の発現 (47 例) 及び被験者の希望 (13 例) であった。

用量維持期及び維持治療期の最頻用量は 4.5～36.0 mg に分布し、最頻用量が 36.0 mg であった被験者は 122 例であった。

有効性について、UPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインから用量漸増・維持期 12 週目 (LOCF) 及びその後の維持治療期 40 週目 (LOCF) までの変化量は、表 P12 のとおりであった。

表 P12：UPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

	本剤投与例 (N=316)	
	測定値 (平均値±標準偏差)	ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)
ベースライン	22.3±11.2	—
用量漸増・維持期 12 週目 ^a	14.1±9.4	-8.3±7.1
維持治療期 40 週目 ^b	14.7±10.2	-7.5±8.6

a：n=313、b：n=312 (UPDRS のうち、PartⅢの数項目が測定できなかった症例を除外したため)

安全性について、有害事象の発現割合は、96.9% (311/321 例) であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 P13 に示す。

表 P13：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=321)
総発現割合	96.9 (311)
適用部位反応	61.7 (198)
鼻咽頭炎	23.7 (76)
ジスキネジー	15.6 (50)
幻視	10.6 (34)
悪心	9.7 (31)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.1 (26)
挫傷	7.5 (24)
傾眠	6.9 (22)
背部痛	6.5 (21)
齲齒	6.2 (20)
嘔吐	5.0 (16)
幻覚	5.0 (16)

% (例数)

死亡が 1 例（突然死）認められたが、病理検査等詳細な検討がなされず死因が特定されていないため、治験薬との関連性は否定できないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、10.3%（33/321 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は出血性胃潰瘍（3 例）、肺炎、硬膜下血腫、意識レベルの低下（各 2 例）であった。譫妄、低ナトリウム血症、出血性胃潰瘍、幻視、意識レベルの低下（各 1 例）が治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.0%（48/321 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は適用部位反応 [5.0%（16/321 例）]、ジスキネジー及び幻視 [各 0.9%（3/321 例）]、適用部位変色、意識レベルの低下及び側反弓 [各 0.6%（2/321 例）] であった。

「注目すべき有害事象」について、突発的睡眠が 7 例、強迫性障害・衝動制御障害が 4 例、幻覚・妄想等が 54 例認められ、心弁膜症は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、パーキンソン病の治療における本剤の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の中心は黒質線条体のドパミン低下を補うための L-dopa による補充療法である。しかしながら、L-dopa の長期投与及びパーキンソン病の進行に伴ってジスキネジーや wearing off をはじめとする運動症状の日内変動が発現し、L-dopa の効果は不安定となる。このような L-dopa 療法の限界を補うのがドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体作動薬で治療を開始した場合のジスキネジーの発現率は L-dopa から治療を開始した場合に比べて低いこと（Rascol O et al. *N Engl J Med* 342: 1484-91, 2000、Parkinson Study Group *JAMA* 284: 1931-8, 2000）、L-dopa 併用進行期パーキンソン病ではドパミン受容体作動薬は wearing off やジスキネジー等を改善すること（Poewe W *Neurology* 50: S23-6, 1998）が報告されている。これらの報告を基に、米国治療ガイドライン（Olanow CW et al. *Neurology* 56: S1-88, 2001）及び日本神経学会パーキンソン病治療ガイドラインでは、症状改善の必要度が高い場合等を除き、L-dopa による運動合併症の発現を遅延させるためにドパミン受容体作動薬から治療を開始し、その効果が

不十分になった後に L-dopa の治療を開始することを推奨している。また、ドパミン受容体作動薬単独治療で効果が減弱してきた場合はドパミン受容体作動薬を更に増量すること、及び L-dopa より治療を開始し効果が減弱してきた場合は L-dopa を増量する又はドパミン受容体作動薬を併用するよう推奨している。本剤の有効成分はドパミン受容体刺激作用を有することから、本剤は既存のドパミン受容体作動薬と同様の位置付けでパーキンソン病治療に使用可能な薬剤であると考えられる。さらに、パーキンソン病患者では加齢と原疾患の影響により嚥下障害を合併しやすいことも想定され、貼付剤である本剤は容易に投与可能であること、食事や併用する薬剤の服薬時間に制約されることなく投与可能であることから服薬の負担軽減やコンプライアンスの向上が期待できると考える。

機構は、既存のドパミン受容体作動薬と比較した本剤の特徴を、有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、本薬は多くの代謝酵素により代謝を受けることから、特定の薬物代謝酵素を介することによる薬物相互作用が生じる懸念が少ないこと、及び貼付中は持続的に本薬が放出され、24時間安定した血漿中濃度を示すことから、L-dopa の薬物動態に依存する運動症状の日内変動に対して既存の経口ドパミン受容体作動薬を上回る効果を発揮する可能性があると考えられる。安全性について、本薬は半減期が短いため、有害事象が発現した際に剥がすことにより血漿中薬物濃度が速やかに低下し、血漿中薬物濃度に依存する副作用（幻覚等）発現後の更なる重症化の回避が容易であると考えられる。また、本剤は国内外のいずれの試験においてもプラセボ及びベースラインと比較して明らかな血圧低下は認められておらず、これは非ドパミン受容体への親和性が低いためであると考えられる。一方で、他の経口非麦角系ドパミン受容体作動薬で認められない有害事象として、一次刺激性接触性皮膚炎と考えられる「適用および滴下投与部位反応」が国内臨床試験では約50%の被験者で認められた。しかし、多くの場合「適用および滴下投与部位反応」は投与早期に発現し、長期投与による発現リスクの増加は認められず、小水泡を伴う重症度の高い「適用および滴下投与部位反応」が発現した症例は限られていた。

機構は、以下のように考える。L-dopa 非併用及び併用のパーキンソン病患者に対し既存のドパミン受容体作動薬と同様の有効性が期待できれば、既存のドパミン受容体作動薬と同じ臨床的位置付けで、本剤を新たな治療の選択肢として臨床現場に提供することには意義があると考えられる。また、本剤は貼付剤であることから、経口製剤が服薬困難な患者に投与可能であることがメリットになり得るといふ申請者の主張は同意できる。なお、L-dopa の薬物動態に依存する運動症状の日内変動に対して既存の経口ドパミン受容体作動薬を上回る効果を発揮する可能性があるという申請者の主張を裏付ける明確なデータは示されていないと判断する。本剤が貼付剤であることについては、「適用および滴下投与部位反応」が発現するといったデメリットもあることから、医療従事者及び患者に、適切かつ十分な注意喚起を行う必要があると考える（「(3) 2) 適用および滴下投与部位反応のリスクについて」の項参照）。

(2) 有効性について

1) 国内臨床試験における主要評価項目の設定について

機構は、L-dopa非併用患者を対象とした243-001試験と、L-dopa併用患者を対象とした

243-001試験及び243-001試験で異なる主要評価項目とした理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。パーキンソン病の治療は、病期による症状を考慮して治療が行われることから、臨床試験においてもパーキンソン病の病期を考慮した評価項目が設定されており、EMAの臨床評価ガイドライン⁴⁾では、早期パーキンソン病では運動障害に焦点をあてた主要評価項目を、進行期パーキンソン病では運動障害に加え、運動合併症の問題を考慮した主要評価項目を設定することが推奨されている。海外で実施した本剤のL-dopa非併用患者を対象とした臨床試験（SP506、SP512及びSP513試験）ではUPDRS Part II + IIIを、L-dopa併用患者を対象とした臨床試験（SP650及びSP515試験）ではオフ時間を主要評価項目とした。本剤の国内臨床試験における主要評価項目は、海外臨床試験を基に設定し、L-dopa非併用患者を対象とした臨床試験（243-001試験）では、海外臨床試験と同様にUPDRS Part II+III合計スコアを主要評価項目とした。一方、国内のL-dopa併用患者を対象とした試験では、オフ症状の認められていない患者を含めて試験対象としたため、海外試験と異なる主要評価項目を設定する必要があり、国内臨床試験（243-001及び243-001試験）においては、患者の運動能力を総合的に評価する項目であり、客観性が高いとされているUPDRS Part IIIを主要評価項目とした。なお、UPDRS Part IIによる日常生活動作(ADL)の評価も重要であることから、243-001及び243-001試験では、重要な副次的評価項目としてUPDRS Part II 合計スコアを設定し、評価を行った。

機構は、以下のように考える。L-dopa非併用患者を対象とした試験とL-dopa併用患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目に違いはあるものの、UPDRS Part II+III合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアによる評価はパーキンソン病治療薬の評価項目として確立した指標であり、本剤の有効性を評価する上で各試験の主要評価項目に大きな問題はなかったと判断する。

2) L-dopa 非併用及び併用患者における有効性について

申請者は、L-dopa非併用及び併用患者における本剤の有効性について、以下のように説明した。

L-dopa非併用患者について、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した国内第II/III相試験（243-001試験）において、UPDRS Part II + III合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で -8.4 ± 9.7 、プラセボ群で -4.1 ± 8.2 、変化量の群間差は -4.3 [95%信頼区間： $-7.0 \sim -1.7$ 、以下同様]であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

L-dopa併用患者について、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した国内後期第II相試験（243-001試験）において、UPDRS Part III合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量は、本剤群で -10.1 ± 9.0 、プラセボ群で -4.4 ± 7.4 、変化量の群間差は -5.7 [$-8.2 \sim -3.2$]であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。続いて、プラセボ及びロピニロールを対照とした国内第III相試験（243-001試験）において、UPDRS Part III合計スコアのベースラインから最終評価時への変化量は、本剤群で -10.9 ± 8.1 、プラセボ群で -4.5 ± 9.7 、ロピニロール群で -9.5 ± 8.7 であった。プラセボ群と本剤群の変化量の群間差は -6.4 [$-8.7 \sim -4.1$]、ロピニ

⁴⁾ CHMP.Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease.2008

ロール群と本剤群の変化量の群間差は、-1.4 [-3.2~0.5] であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、また、ロピニロール群と本剤群の変化量の群間差の95%信頼区間の上限が非劣性の許容限界値である2.5を下回ったことから、ロピニロール群に対する本剤群の非劣性が示された。なお、非劣性の許容限界値については、本剤及び他の非麦角系ドパミン受容体作動薬の国内外の臨床試験における、UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量のプラセボに対する差（本剤3.8~5.4、ロピニロール5.0~6.5、プラミペキソール塩酸塩水和物5.9~6.9）を踏まえ、2.5と設定した。

機構は、以下のように考える。L-dopa 非併用患者を対象とした 243-■■■-001 試験及び L-dopa 併用患者を対象とした 243-■■■-001 試験のそれぞれの主要な評価において、本剤のプラセボに対する優越性が認められたことから、L-dopa 非併用患者及び併用患者のいずれにおいても本剤の有効性は示されていると考える。また、243-■■■-001 試験において実対照薬のロピニロール群で想定されるエフェクトサイズの 1/2 の値に設定された非劣性の許容限界値は本剤の有効性を評価する上で妥当であり、当該試験においてロピニロール群に対する本剤群の非劣性が検証されたことから、本剤は、本邦で既承認のドパミン受容体作動薬の一つであるロピニロールに劣らない有効性が期待できると考える。

3) 長期投与時の有効性について

機構は、本剤長期投与時の効果の持続について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。52週間の国内継続長期投与試験（243-■■■-002、243-■■■-001 及び243-■■■-002試験）では、L-dopa非併用及び併用患者のいずれにおいても投与開始52週目まで本剤の効果は持続していた。また、1年を超える長期投与（4~6年）を実施した海外の継続長期投与試験（L-dopa非併用：SP512OL及びSP513OL試験、L-dopa併用：SP516及びSP650OL試験）では、投与期間が長くなるにつれてUPDRS PartⅡ+Ⅲ合計スコア及びUPDRS PartⅢ合計スコアの悪化が認められたものの、L-dopa非併用及び併用患者のいずれにおいても、長期投与の終了時のスコアがベースラインと比較して大きく悪化することはなかった。

パーキンソン病は進行性の神経変性疾患であり、神経の変性を抑制する根治的な治療法が確立していないことから、ドパミン受容体作動薬の治療は発現する症状に対する対症療法となる。したがって、原疾患の進行に伴う症状の悪化と効果の減弱との鑑別は困難であるが、パーキンソン病患者では1年あたりUPDRS PartⅢ合計スコアが3ポイント程度悪化するという報告（Schrag A et al. *Mov Disord* 22: 938-945, 2007）を考慮すると、本剤の52週間の国内継続長期投与試験の成績及び5年間の海外継続長期投与試験の成績からは、原疾患の進行を上回る悪化は認められなかったことから、本剤の効果は持続し、耐薬性は認められなかったと判断した。

機構は、以下のように考える。パーキンソン病が進行性の疾患であること、1年以上継続投与した海外臨床試験においても、投与終了時のUPDRS PartⅡ+Ⅲ合計スコア及びUPDRS PartⅢ合計スコアがベースラインより大きく悪化する傾向は認められなかったことを考慮すると、国内外臨床試験の成績から本剤の長期投与による耐薬性のリスクは認められなかったとする申請者の見解に大きな問題はないと考える。なお、本剤の長期投与時の有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

4) オフ時間の減少及びオフ症状の軽減について

機構は、本剤は24時間安定した血漿中濃度を示すことによって、L-dopaの薬物動態に依存する運動症状の日内変動に対して既存の経口ドパミン受容体作動薬を上回る効果を発揮する可能性があるとの申請者の主張に対して、データに基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。プラセボ及びロピニロールを対照とした国内第Ⅲ相試験(243-■■■-001試験)を基に、オフ時間の減少及びオフ症状の軽減について検討した。ベースラインのオフ時間は投与群間で異なっていたため(本剤群4.5時間、プラセボ群4.9時間、ロピニロール群5.0時間)、ベースラインのオフ時間を共変量として調整した結果(ANCOVA)、本剤群とロピニロール群でオフ時間の変化量に大きな差は認められなかった。また、UPDRS Part II(オフ時)合計スコアについては、最終評価時の変化量は、本剤群、プラセボ群及びロピニロール群でそれぞれ、-4.8、-2.5及び-3.9であり、UPDRS Part II(オフ時)合計スコアの変化量の絶対値(点推定値)はロピニロール群を上回った。

以上より、本剤は24時間安定した血漿中濃度を示すため、L-dopaの効果が減弱しているオフ時の運動症状に対して安定した効果を示し、オフ時の症状改善が大きかったと考えられた。

機構は以下のように考える。申請者の説明は、本剤投与による運動症状の日内変動の改善について十分に検討できる内容ではなく、本剤が運動症状の日内変動に対して既存の経口ドパミン受容体作動薬を上回る効果を発揮するとの申請者の主張を裏付ける根拠は示されていないと判断する。

(3) 安全性について

1) ドパミン受容体作動薬に特徴的なリスクについて

申請者は、ドパミン受容体作動薬に特徴的な有害事象である、「悪心・嘔吐」、「幻覚・妄想等」、「突発的睡眠」、「衝動制御障害・強迫性障害」について、以下のように説明した。

①悪心・嘔吐

L-dopa非併用患者を対象とした243-■■■-001試験における悪心及び嘔吐の発現割合は、本剤群で23.3%(21/90例)及び15.6%(14/90例)であり、プラセボ群の5.6%(5/90例)及び1.1%(1/90例)と比べて高かった。また、L-dopa併用患者を対象とした243-■■■-001及び243-■■■-001試験の統合における発現割合は、本剤群で16.5%(42/255例)及び7.8%(20/255例)であり、プラセボ群の7.0%(12/172例)及び1.7%(3/172例)より高かったが、ロピニロール群の13.8%(23/167例)及び6.6%(11/167例)とは同程度であった。さらに、悪心・嘔吐により本剤の増量が制限された被験者は、243-■■■-001試験では本剤群7.8%(7/90例)及び3.3%(3/90例)、プラセボ群1.1%(1/90例)及び0%、243-■■■-001及び243-■■■-001試験の統合では本剤群4.7%(12/255例)及び1.2%(3/255例)、プラセボ群2.3%(4/172例)及び0.6%(1/172例)、ロピニロール群3.0%(5/167例)及び0.6%(1/167例)であり、多くの被験者で、悪心・嘔吐による増量の制限はなく、忍容性に問題はなかった。

②幻覚・妄想等

L-dopa非併用患者を対象とした243-■■■-001試験における「幻覚・妄想等」の発現割合は、

本剤群で 7.8% (7/90 例) であり、プラセボ群では認められなかった。また、L-dopa 併用患者を対象とした 243-■■■-001 及び 243-■■■-001 試験の統合における発現割合は、本剤群で 12.2% (31/255 例) であり、プラセボ群の 5.2% (9/172 例) より高かったが、ロピニロール群の 10.8% (18/167 例) とは同程度であった。幻覚・妄想等により中止に至った有害事象は、国内臨床試験において本剤が投与された L-dopa 非併用患者 254 例中では幻視、幻覚、妄想が各 1 例であり、国内臨床試験において本剤が投与された L-dopa 併用患者 749 例中では幻視 10 例、幻覚 6 例、幻聴 3 例、妄想及び譫妄各 2 例であった。

なお、L-dopa 非併用患者を対象とした 243-■■■ 001 試験においては、幻覚及び幻視が 13.5 mg/日以上に増量したときにみられたこと、最大維持用量が 13.5 又は 18.0 mg/日とされた L-dopa 非併用患者の海外臨床試験 (SP506、SP512 及び SP513 試験の統合) における本剤群の発現割合 (3.5% (23/660 例)) が、最大維持用量が 36.0 mg/日とされた国内臨床試験の本剤群 (7.8% (7/90 例)) よりも低かったことから、増量によりリスクが高くなることが示唆された。

③突発的睡眠

L-dopa 非併用患者を対象とした臨床試験の本剤群における突発的睡眠の発現割合は、243-■■■-001 試験で 0% (0/21 例)、243-■■■-001 試験で 1.1% (1/90 例)、243-■■■ 002 試験で 2.8% (4/143 例) であった。また、L-dopa 併用患者を対象とした臨床試験の本剤群における発現率は、243-■■■ 001 試験で 0% (0/43 例)、243-■■■-001 及び 243-■■■ 001 試験の統合で 0.4% (1/255 例)、243-■■■-001 試験で 0.8% (1/130 例)、243-■■■-002 試験で 2.2% (7/321 例) であった。それに対し、243-■■■-001 試験のロピニロール群における発現割合は 0.6% (1/167 例) であった。いずれの試験においても、プラセボ群では突発的睡眠はみられなかった。なお、本剤群で認められた突発的睡眠の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、5 年以上本剤が長期投与された海外臨床試験において、長期投与により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

④衝動制御障害及び強迫性障害

L-dopa 非併用患者を対象とした臨床試験の本剤群において、「衝動制御障害及び強迫性障害」は 243-■■■-001 試験で 4.8% (1/21 例) 認められ、243-■■■-001 及び 243-■■■-002 試験では認められなかった。また、L-dopa 併用患者を対象とした臨床試験の本剤群における発現割合は、243-■■■ 001 試験で 0% (0/43 例)、243-■■■-001 及び 243-■■■-001 試験の統合で 0.4% (1/255 例)、243-■■■-001 試験で 1.5% (2/130 例)、243-■■■-002 試験で 1.2% (4/321 例) であった。なお、プラセボ群及びロピニロール群では、「衝動制御障害及び強迫性障害」はみられなかった。

国内臨床試験では L-dopa の非併用、併用によらず、「衝動制御障害及び強迫性障害」の発現割合は低かったが、海外臨床試験では L-dopa 非併用患者で 4.4% (本剤が投与された 1,256 例中 55 例)、L-dopa 併用患者で 3.9% (本剤が投与された 1,086 例中 42 例) 認められたことも踏まえ、本剤投与による「衝動制御障害及び強迫性障害」には留意すべきと考えた。

機構は、上記①～④を踏まえ、以下のように考える。ドパミン受容体作動薬に特徴的な有害事象 (悪心・嘔吐、幻覚・妄想、突発的睡眠、衝動制御障害及び強迫性障害) については、い

いずれもプラセボ群と比較して本剤群で発現頻度が高い傾向が認められることから、本剤投与時には十分に注意する必要があり、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。一方で、本剤群におけるこれらの有害事象の発現頻度は、ロピニロール群を大きく上回るものではないこと等から、既存のドパミン受容体作動薬と同様、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、患者の状態に注意しながら少量から漸増する用法・用量が遵守されれば、許容可能なリスクであると判断した。ドパミン受容体作動薬に特徴的な有害事象に対する注意喚起の妥当性及び製造販売後に収集すべき情報については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

2) 「適用および滴下投与部位反応」のリスクについて

機構は、本剤の国内比較対照試験（243-■■■ 001、243-■■■ 001及び243-■■■-001試験）において、「適用および滴下投与部位反応」が対照群に比べ本剤群で多く認められており、本剤群のみに発現している事象も認められていることを踏まえ、皮膚症状の種類及び程度について、本剤群で特徴的なものがないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤群に特徴的な皮膚症状について、「適用および滴下投与部位反応」の種類及び重症度、皮膚刺激性判定基準による重症度評価、対症療法が必要となった「適用および滴下投与部位反応」を検討した。その結果、皮膚症状の種類（MedDRA基本語）は、本剤群及びプラセボ/ロピニロール群ともに多くは適用部位反応であり、大きな相違はなかった。また、重症度は多くが軽度であり重症度にも大きな相違はなかった。適用部位刺激感・皮膚炎・浮腫・小水疱・知覚過敏は本剤群のみで認められたものの、発現率は低かった。皮膚刺激性判定基準による重症度評価では、本剤群及びプラセボ/ロピニロール群ともに多くは「+（紅斑）」であった。「++（紅斑+浮腫）」の割合は本剤群及びプラセボ/ロピニロール群（以下同順）で8.2%（28/342例）及び0.7%（3/428例）と本剤群でやや高いものの、「+++（紅斑+浮腫、漿液性丘疹、小水疱）」は2.0%（7/342例）及び0.0%（0/428例）であり、本剤群に特徴的と言えるほどの相違ではないと考えられた。以上のように、「適用および滴下投与部位反応」はプラセボ群及びロピニロール群に比べて本剤群で高い発現率であったものの、皮膚症状の種類及び程度に本剤群に特徴的なものは認められなかった。しかしながら、少数例ではあるが小水泡を伴う場合も認められているため、「適用および滴下投与部位反応」が発現した際には必要に応じて減量及び外用剤による治療を行うことも考慮し、小水泡等が発現した場合には速やかに本剤の投与を中止する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験で認められた適用部位の有害事象の多くは軽度～中等度であり、投与継続が可能であったこと、適用部位の有害事象により投与中止に至った症例では全例が投与中止後には回復が確認されたこと等を踏まえると、本剤による適用部位の有害事象は許容可能なリスクと考える。しかしながら、本剤群の適用部位の有害事象の発現割合は明らかにプラセボ群より多く、毒性試験の成績も踏まえると、適用部位の有害事象の多くは本剤の有効成分に起因すると考えられ、当該リスクについては添付文書で十分な注意喚起が必要である。また、皮膚刺激を避けるため貼付箇所を毎日変更する必要があり、皮膚症状が発現した場合はステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤を使用して適切な処置を行うとともに本剤投与の継続の可否を適切に判断する必要がある。これらの点は、添付文書（案）におい

て注意喚起されており、申請者の対応は概ね妥当と考える。適用部位の有害事象に関連する注意喚起の内容の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。また、適用部位の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 失神について

機構は、国内臨床試験において「失神」が本剤群のみで認められていることを踏まえ、QT間隔延長との関連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。パーキンソン病患者を対象とした国内比較対照試験(243-■■-001、243-■■-001及び243-■■-001試験)における失神の発現率は、本剤群、プラセボ群及びロピニロール群で0.9% (3/345例)、0% (0/262例) 及び0% (0/167例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かったものの、その差は軽微であった。また、海外で実施した二重盲検比較試験(SP506、SP512、P513、SP515及びSP650試験)及び継続長期投与試験(SP512OL、SP513OL、SP516及びSP650OL) の本剤投与例における100人年単位の失神の発現例数は1.3人 (6人/454.1人年) 及び1.2人 (47人/3,939.7人年) であり、長期投与時においても失神の発現率は低かった。さらに、国内外の二重盲検比較試験で失神が発現した被験者のうち、QTcFが450 msを超えた被験者はプラセボ群及び本剤群ともに1例で、QTcFのベースラインからの変化量で30 msを超えた被験者は本剤群には見られなかった。したがって、失神とQT間隔に本剤の影響はないと考えられた。また、国内外の継続長期投与試験で失神が発現した被験者においてQTcFが投与中に500 msを超えた被験者は1例、QTcFのベースラインからの変化量が60 msを超えた被験者は6例 (このうちQTcFが500 ms以上を示した被験者は1例) であり、本剤投与例全例においては、QTcFが投与中に500 msを超えた被験者は8例で、ベースラインからの変化量が60 msを超えた被験者は65例 (このうちQTcFが500 ms以上を示した被験者は8例) であったことを考慮すると、長期投与時においても失神とQT間隔に本剤の影響はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。QT/QTc試験の成績から、本剤54.0 mg/日までの用量において、本剤がQTc間隔に影響を与える可能性は低いと考えられること、及び国内外臨床試験において認められた失神とQTc間隔の関係について申請者が行った検討から、本剤がQT間隔に影響し、失神が生じる可能性を強く疑わせるデータは示されていない。一方、パーキンソン病患者における自律神経障害の症状の一つである起立性低血圧により失神が誘発された可能性、あるいは、ドパミン受容体作動薬である本剤には起立性低血圧の懸念があることから(「4) 血圧への影響について」の項参照)、本剤投与により生じた起立性低血圧が失神を誘発した可能性も否定はできない。頻度は低いものの本剤投与群で失神が認められていること、より多くの様々な背景、合併症(心血管疾患等)を有する患者に本剤が投与された際のリスクも不明であることから、失神の発現状況については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 血圧への影響について

機構は、添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与による起立性低血圧に関する注意喚起がなされていること、海外臨床試験において心血管系事象が重篤な有害事象としてみられていることから、類薬で「慎重投与」とされ

ている「重篤な心疾患又はそれらの既往のある患者」及び「低血圧症の患者」について、本剤の添付文書においても注意喚起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。起立性低血圧の発症頻度については、パーキンソン病患者及び特発性RLS患者を対象とした国内の比較対照試験(243-■■■-001、243-■■■ 001、243-■■■ 001、243-■■■003及び243-■■■-001試験)において、本剤群とプラセボ群と同程度であり、本剤投与が起立性低血圧の発症に影響を及ぼさないことが確認された。しかしながら、パーキンソン病患者で発症のリスクが高いこと、また、本剤を含むドパミン受容体作動薬では特に投与初期に発症しやすいことから、添付文書(案)において、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状に注意して投与するよう注意喚起している。重篤な心疾患又はそれらの既往のある患者に対しても、起立性低血圧により冠血流量が低下する恐れがあること、また、本剤の海外臨床試験において心血管系の有害事象が重篤な有害事象としてみられていることから、機構の指摘も踏まえ、重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者は「慎重投与」として注意喚起することとする。

低血圧症の患者への注意喚起の必要性については、ドパミンD₂受容体作動薬では、薬理作用から血圧下降を起こす可能性があることが報告されており、本剤においてもサルを用いた安全性薬理試験で、持続的な血圧下降作用が認められている(「3.(i) <提出された資料の概略>(3)2)⑤サルの呼吸及び心血管系に及ぼす影響」の項参照)。しかしながら、パーキンソン病患者及びRLS患者を対象とした国内外の臨床試験において本剤投与により収縮期血圧及び拡張期血圧の明らかな変化はみられていないことから、低血圧症の患者に対し症状を悪化させる可能性は低いと考え、現行の添付文書(案)の注意喚起で十分と考える。なお、本剤の投与による血圧への影響については、製造販売後調査にて使用実態下における情報を収集したいと考える。

機構は、以下のように考える。本剤による起立性低血圧のリスク等を踏まえ、重篤な心疾患又はそれらの既往のある患者を「慎重投与」とした申請者の対応は妥当と考える。一方、臨床試験では本剤投与による血圧への影響がみられていないことを理由に、低血圧症の患者への追加の注意喚起は不要としたことについて、本薬の薬理作用として血圧下降作用が示されていること、臨床試験では対象患者の背景が限られており、安全性評価に限界があること、類薬である非麦角系のドパミン受容体作動薬の添付文書では低血圧症の患者は慎重投与とされていることを踏まえると、本剤においても低血圧症の患者は「慎重投与」として注意喚起することが適切と考える。重篤な心疾患又はそれらの既往のある患者及び低血圧症の患者に対す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最終的に判断したい。

5) 肝機能障害患者への投与について

海外 SP671 試験で Child-Pugh 分類クラス B に該当するような肝機能障害患者で本薬の曝露量の増加が認められなかったものの、本薬は主に肝代謝により消失するため、機構は、重度の肝機能障害患者では本薬の曝露が増加する可能性があること、重度の肝機能障害患者は臨床試験の対象から除外されていたことを踏まえ、重度の肝機能障害患者への本剤の投与について、添付文書で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。本剤は重度の肝機能障害患者での使用経験がなく曝露が

増加する可能性を否定できないものの、本剤は貼付剤であることから、経口剤と比べ肝初回通過効果を受けにくいこと、Child-Pugh 分類クラス B の患者で曝露量の増加が認められなかったこと、国内臨床試験において本剤群の肝機能障害に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と同様であったことから、現時点で重度の肝機能障害患者への使用について注意喚起する必要はないと考える。ただし、重度の肝機能障害患者への使用に関しては、製造販売後調査にて使用実態下における情報を収集し、得られた情報をもとに注意喚起の必要性について再度検討する。

機構は、以下のように考える。Child-Pugh 分類クラス B に該当するような肝機能障害患者で本薬の曝露量の増加が認められず、肝機能障害を有さない患者において本薬投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現率はプラセボ投与時と同様であったとしても、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投与経験はなく、当該患者での血漿中濃度は予測困難であることを踏まえると、重度の肝機能障害患者には本剤を慎重に投与する旨注意喚起することは必要と考える。また、製造販売後調査にて使用実態下における肝機能障害患者の情報の収集は必要と考える。肝機能障害患者における注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

機構は、上記「(2) 有効性について」で示したように、国内臨床試験の成績からL-dopa非併用及び併用患者に対する有効性は示されていると判断できることから、本剤の効能・効果を「パーキンソン病」とすることは妥当と考える。

(5) 用法・用量について

1) 開始用量を 4.5 mg/日とすることの妥当性について

機構は、特発性RLS患者を対象とした243-■■■-003試験では初回用量4.5 mg/日の群で2.25 mg/日の群に比し有害事象の発現率が高く、RLS患者における用法・用量では2.25 mg/日が開始用量とされていることから、パーキンソン病患者と特発性RLS患者との安全性プロファイルの異同について説明した上で、パーキンソン病患者における開始用量を4.5 mg/日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。パーキンソン病及び特発性RLSで共通して高い発現率が認められた有害事象は、悪心、嘔吐、「適用および滴下投与部位反応」及び傾眠であり、悪心及び嘔吐は投与早期に発現し増量を制限する有害事象であるため、開始用量の設定においては重要な有害事象と考えている。国内比較対照試験（243-■■■ 001、243-■■■ 001及び243-■■■ 001の統合、並びに243-■■■-003及び243-■■■ 001試験の統合）の本剤群において投与7日目までに発現した悪心の初回発現時期別の条件付き発現率（生命表法）は、開始用量4.5 mg/日のパーキンソン病患者、開始用量2.25 mg/日の特発性RLS患者及び開始用量4.5 mg/日の特発性RLS患者で6.7%（23/343.0例）、18.9%（46/243.5例）及び37.5%（42/112.0例）であり、特発性RLS患者と比較しパーキンソン病患者で低かった。同様に、嘔吐の発現率は3.2%（11/343.5例）、3.3%（8/243.5例）及び13.5%（15/111.5例）であり、パーキンソン病患者と開始用量2.25 mg/日の特発性RLS患者で同程度であったことから、忍容性の面からパーキンソン患者で4.5 mg/日を開始用量と設定することは妥当と考えた。また、有効性の面からは、パーキンソン病での臨床用量の範囲（4.5～36.0 mg/日）は特発性RLS（2.25～6.75 mg/日）と比較して大きく、忍容性があればできるだ

け高い用量を開始用量に設定することで、より早く効果用量に到達することが可能になることから、忍容性及び有効性を考慮し、パーキンソン病における開始用量を4.5 mg/日と設定することが妥当と考えた。

機構は、パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験ではいずれも開始用量は4.5 mg/日がいられ、プラセボ群と比較して本剤群の悪心・嘔吐の発現率は高かったものの、ロピニロール群と大きく異なるものではなく、許容可能なリスクと考えられたことから（「(3) 1) ドパミン受容体作動薬に特徴的なリスクについて」の項参照）、患者の状態を十分に観察しながら漸増する用法・用量が遵守されるのであれば、パーキンソン病における開始用量を4.5 mg/日とすることは可能と考える。

2) 標準的維持用量（標準1日量）の妥当性について

機構は、243-■■-001、243-■■-001及び243-■■-001試験における到達用量別の有効性を示した上で、標準的維持用量を9.0～36.0 mg/日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。到達用量別に主要評価項目の変化量を検討した結果、243-■■-001試験では到達用量が13.5～36.0 mg/日であった被験者で、243-■■-001及び243-■■-001試験では到達用量が9.0～36.0 mg/日であった被験者でプラセボより大きな減少量を示した。また、到達用量別に有効率⁵⁾を検討した結果、243-■■-001試験においては4.5～36.0 mgのすべての到達用量で、243-■■-001及び243-■■-001試験では、到達用量が9.0～36.0 mg/日であった被験者でプラセボより高い有効率を示した。しかし、到達用量毎の被験者数はいずれの試験においても最大維持用量36.0 mg/日で最も多く、他の到達用量は少数であった。また、243-■■-001、243-■■-001及び243-■■-001試験では、被験者個々の有効性及び安全性のバランスを考慮して用量を決定する漸増法を用いたため、到達用量が低用量4.5～9.0 mgであった症例と最大維持用量36.0 mgに到達した症例では患者背景が異なっている等、到達用量別の有効性評価及び累積反応率を基に標準的維持用量の下限を検討することは困難と考えた。

そこで、標準的維持用量の下限（9.0 mg/日）の有効性については、初回反应用量に対して生存時間解析（Kaplan-Meier法）を用いた累積初回反応率より検討した。累積初回反応率の推定における初回反应用量は、最初に臨床的意義のある改善（初回反応）を得られた用量とした。なお、臨床的意義のある改善は、L-dopa非併用パーキンソン病についてはベースラインからUPDRS Part II+III合計スコアの20%以上の低下、L-dopa併用パーキンソン病についてはベースラインからUPDRS Part III合計スコアの30%以上の低下とした。その結果、9.0 mg/日における累積初回反応率は、243-■■-001、243-■■-001及び243-■■-001試験でそれぞれ27.6%（23/86例）、17.6%（15/85例）及び22.3%（34/159例）であり、いずれの試験においても9.0 mg/日で約20%の被験者で初回反応が認められた。なお、4.5 mg/日における累積初回反応率は、1.1%（1/88例）、0%（0/86例）及び1.2%（2/164例）であった。したがって、標準的維持用量の下限を9.0 mg/日とすることは妥当であると考えた。

標準的維持用量の上限（36.0 mg/日）については、36.0 mg/日まで増量された被験者の中には十分な効果が得られなかった被験者が含まれていたため、到達用量範囲又は到達用量毎の反

⁵⁾ ベースラインと比較して、UPDRS Part II+III合計スコアが20%以上、又はUPDRS Part III合計スコアが30%以上改善した症例の割合

応率に基づく累積反応率を基に、標準的維持用量の上限を検討することは困難と考えたため、個別反応プロファイルを確認した上で、到達用量範囲における主要評価項目の経時的推移を検討した。

L-dopa非併用患者を対象とした243-■■■-001試験について、個別反応プロファイルの検討、到達用量範囲毎のUPDRS Part II+III合計スコアの変化量の推移より、用量漸増時は多くの被験者で増量とともにUPDRS Part II+III合計スコアの変化量及び変化率が改善し、また高用量範囲（31.5～36.0 mg/日）まで増量された被験者では、36.0 mg/日に至るまで一貫してスコアの改善を示した。さらに、27.0 mg/日を超えて増量することにより、初めて20%以上のスコアの改善がみられた被験者が少数例ではあるが認められたことから、27.0 mg/日以上用量へ増量することの臨床的意義が示唆された。L-dopa併用患者を対象とした243-■■■-001及び243-■■■-001試験について、UPDRS Part III合計スコアの変化量の推移より同様の検討を行った結果、L-dopa非併用患者と同じ傾向が認められた。以上より、有効性の面では標準的維持用量の上限を36.0 mg/日とすることは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。維持用量が概ね9.0～36.0 mg/日であった国内臨床試験において、本剤群でプラセボ群に対しUPDRS Part II+III合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアの有意な改善が認められたこと、9.0～36.0 mg/日の各用量においてもUPDRS Part II+III合計スコア及びUPDRS Part III合計スコアの改善が示唆されていることから、9.0 mg/日以上を維持用量とすることは妥当と判断する。また、36.0 mg/日までの用量範囲の安全性は許容可能と考えられること（「(5) 4) 用量と忍容性の関係について」の項参照）、増量により初めて症状の改善が認められた患者も存在したことから、維持用量の最高用量を36.0 mg/日とすることは可能であり、標準的維持用量を9.0～36.0 mg/日とすることは妥当と判断する。

以上 1) ～2) の検討の結果、並びに腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部及び臀部の6箇所のいずれかの投与部位に本剤を貼付するとして国内臨床試験において有効性が検証され、安全性上の大きな問題はないと考えられること（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえ、機構は、本剤のパーキンソン病に対する「用法・用量」を申請時用法・用量と同様、以下のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5 mgずつ増量し維持量（標準1日量9 mg～36 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36 mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

3) 貼付方法について

機構は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」における、「貼付箇所は

毎回変更し、14日以内に同一箇所への貼付は避けること」の記載について、「14日以内」とする理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。表皮の再生期間を考慮して14日とした。一般的に貼付剤が剥がされた時、表皮の一部が剥離される。表皮の一部が剥離されるとバリアー機能が低下するため、剥離された部分に新たな貼付剤を貼付すると、吸収の増加による血漿中濃度の増加のリスクが高まるので、剥がした後に新たに貼付する場合は、表皮が再生した部位に貼付することが望ましいと考えた。なお、本剤の貼付により一次刺激性接触皮膚炎が発現した場合の障害部位の治癒及び再生を考慮すると、一定期間同一部位に貼付しないよう定めることも併せて重要だと考え、貼付しない期間として「14日以内」と設定することは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の貼付により剥離された表皮が再生したのち貼付することが望ましいことから、申請者が説明するとおり一定期間同一箇所への貼付を避けることを目的とした注意喚起をすることは必要と考える。しかしながら、貼付を避ける期間のカットオフを「14日以内」とすることの妥当性は不明である。また、毎日6箇所の部位のいずれかに複数枚貼付する必要がある場合に14日間同一部位に貼付しないことは困難な場合もあると考えられ、貼付部位に皮膚症状等の異常が認められず、前回投与からある程度の期間が経過していれば必ずしも14日間以上の経過を待たなくとも投与は可能と考えられることから、添付文書における注意喚起としては正常な皮膚に投与し、連続して同じ箇所に貼付しない旨を記載することが適切と考える。注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

4) 用量と忍容性の関係について

機構は、国内比較対照試験(243-■■-001、243-■■-001及び243-■■-001試験)で認められた有害事象による中止例について、中止時の用量別に中止に至った有害事象・症例数を示し、本剤の用量と忍容性の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。パーキンソン病を対象とした国内比較対照試験における有害事象による中止例は34例であった。中止時用量別の中止例は、4.5、9.0、13.5、18.0、22.5、27.0、31.5及び36.0 mg/日でそれぞれ、4、7、6、1、5、4、0及び7例であり、中止時用量別の中止に至った有害事象の発現例数からは各用量間の忍容性の違いは認められなかった。また、中止に至った有害事象毎に中止時用量を検討した結果、悪心及び嘔吐による中止例は低用量の投与早期で多く、適用部位反応及び幻視の中止例は増量後に認められることが明らかになった。しかしながら、中止時用量間の忍容性の違いについては十分に評価できなかった。

機構は、以下のように考える。本剤のリスクとして、用量よりも投与時期に依存する消化器症状と、用量依存的に発現する可能性のある適用部位反応や精神症状(幻視)が想定されることから、投与開始時や漸増の際にはこれらのリスクに注意する必要がある。これらのリスクに関する注意喚起は、添付文書(案)の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び重要な「基本的注意」の項に記載されており、申請者の対応は妥当と考える。本剤の用量や投与期間と副作用の発現状況との関連性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5) 中止時の減量について

機構は、欧米の添付文書では、投与中止する際に1日おきに2 mg/24h (1日投与量として4.5 mgに相当) ずつ減量するよう注意喚起されているが、本邦においても漸減する場合の具体的な方法について注意喚起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。パーキンソン病患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の投与終了時又は中止時に漸減する際にはその減量幅は4.5 mg/日 (2 mg/24h) ずつと規定した。国内外の主要な臨床試験において他の減量幅を規定した試験はなく、本剤の漸減方法が悪性症候群の発現状況に与える影響は明らかではないが、国内臨床試験において悪性症候群が認められていること、また一般にドパミン受容体作動薬の急激な減量は悪性症候群を誘発する可能性が示唆されていることから、本剤の漸減に際しては、原則として、パーキンソン病では4.5 mg/日ずつ減量することを「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。中止時の減量方法について添付文書において注意喚起するとした申請者の対応に大きな問題はないと考える。また、国内臨床試験において本剤の中止漸減終了後に悪性症候群の発現が認められたことから、「重要な基本的注意」等で悪性症候群について注意喚起した添付文書(案)は妥当と考えるが、悪性症候群の発現状況については製造販売後も情報収集する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査等について

1) 製造販売後調査計画について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。使用実態下でのパーキンソン病患者における本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした製造販売後調査(観察期間: 1年)を実施することを計画している。当該調査において、①有効性に関する事項として、パーキンソン病の程度(UPDRS、Hoehn & Yahr重症度)、全般改善度、患者背景別改善率、②安全性に関する事項として、副作用・感染症発現率、患者背景因子別副作用・感染症発現率等について検討を行う。

機構は、製造販売後調査においては、本剤の長期投与時の有効性、安全性及び用量推移、並びに効果不十分時や有害事象発現時の投与継続の可否の判断又は併用薬剤の追加の判断等の使用実態、貼付部位のローテーションの遵守状況についても情報収集する必要があると考える。以上も踏まえ、予定症例数及び観察期間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。安全性及び用量推移並びに効果不十分時や有害事象発現時の投与継続の可否又は併用薬剤の追加の判断等の使用実態については、本剤の投与状況(投与量変更理由、投与中止理由を含む)や使用薬剤(本剤の投与1ヵ月前から)の投与状況から調査する予定である。また、貼付部位のローテーションについては、投与状況欄にローテーションの遵守状況欄を設けて調査する。さらに、調査の結果、ローテーションが遵守されていない場合は投与部位の有害事象の有無を必ず確認し、有害事象「有」の場合は、詳細に調査することとする。なお、観察期間については、最長1年としており、予定症例数については、パーキンソン病の詳細な臨床症状の経過を観察・評価するために必要と思われる例数を考慮し500例としているが、脱落例を加味して6ヵ月以上の観察が可能な例数は400例と予想している。なお、L-dopa非併用患者と併用患者の収集割合については、市場における

ドパミン受容体作動薬の併用割合の調査から、1：4と想定している。

機構は、申請者の計画は概ね妥当と考える。また、消化器症状、突発的睡眠、衝動制御障害等ドパミン受容体に特徴的な有害事象、適用部位の有害事象及び失神の発現状況、並びに血圧への影響についても情報収集する必要がある。さらに、臨床試験の対象として少数であった、肝機能障害及び腎機能障害患者、並びに75歳以上の高齢者における情報収集も必要と考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 誤ってドパミンアゴニストと併用投与されるリスクの回避について

機構は、本剤は貼付剤であり、同様の作用機序を有する経口剤のドパミン受容体作動薬と本剤が誤って併用される可能性が否定できないことから、経口剤のドパミン受容体作動薬と誤って併用されるリスクを回避するための方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が既に市販されている経口剤のドパミン受容体作動薬と同様の薬理作用を有する貼付剤である旨を情報提供資材等にて周知徹底する予定である。また、本剤を剥がし忘れたまま経口剤のドパミン受容体作動薬を使用してしまうリスクについても、情報提供資材において剥がし忘れの防止に関して十分な注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の対応は概ね妥当と考えるが、経口剤のドパミン受容体作動薬が誤って本剤と併用されることのないよう、情報提供資材等による十分な注意喚起を行った上で製造販売後に適切なリスク管理を行う必要がある。

【RLS】

＜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Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (243-003 試験、添付資料 5.3.5.1-RLS01、実施期間 20 年 月 月)

本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較する目的で、日本人特発性 RLS 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 42 施設で実施された (目標症例数: 有効性の評価対象として各群 50 例、計 200 例)。なお、本治験では、スクリーニング時の IRLS 合計スコア、IRLS 質問 7 及び治験実施医療機関を考慮した動的割付けが実施された。

用法・用量は、本剤 2.25 mg、4.5 mg、6.75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回貼付し (2.25 mg 群の開始用量は 2.25 mg とし、以後同量を継続、4.5 mg 群及び 6.75 mg 群の開始用量は 4.5 mg とし、4.5 mg 群は以後同量を継続、6.75 mg 群は、投与開始 1 週後に 6.75 mg に増量し以後同量を継続)⁶⁾、投与期間は 6 週間と設定された。パーキンソン病治療薬、精神神経用薬、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、オピオイド系薬剤、ドパミン受容体拮抗性消化器官用剤 (ドンペリドンは除く) は併用禁止とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) /NIH の診断基準⁷⁾により特発性 RLS と診断され、投与開始前の IRLS 合計スコアが 15 以上、RLS 症状の発現頻度が 1 週間に 2 回以上 (IRLS 質問 7 においてスコア 2 以上) である中等度以上の患者とされた。

無作為化された 230 例 (2.25 mg 群 57 例、4.5 mg 群 58 例、6.75 mg 群 57 例、プラセボ群 58 例、以下同順) 全例に治験薬が投与されたため、230 例が安全性の解析対象として採用された。そのうち、除外基準に抵触した 3 例を除く 227 例 (57 例、57 例、56 例、57 例) では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、227 例が有効性の主要な解析対象として採用された。用量漸増・維持期における中止例は、24 例 (4 例、2 例、15 例、3 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現 12 例 (2 例、1 例、9 例、0 例) であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時における IRLS (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) 合計スコアのベースラインからの変化量は表 R1 のとおりであり、用量線形性が認められ ($p < 0.001$ 、[-3, -1, 1, 3]の線形対比検定)、4.5 mg 群及び 6.75 mg 群ではプラセボ群との差の 95%信頼区間上限が 0 を下回った。

⁶⁾ 規定の増量ができない又は減量が必要な場合は治験を中止することとされた。

⁷⁾ International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 4: 101-119, 2003

表 R1：最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

投与群	評価例数	IRLS 合計スコア			プラセボ群との対比較	p 値 ^a
		ベースライン	最終評価時	変化量	差 [95%信頼区間]	
プラセボ群	57	22.8±5.1	13.0±7.9	-9.8±7.2	-0.9 [-3.6, 1.9] -4.6 [-7.3, -1.8] -4.3 [-7.1, -1.5]	< 0.001
2.25 mg 群	55	23.1±5.6	12.4±6.7	-10.7±6.3		
4.5 mg 群	56	23.0±4.4	8.6±7.3	-14.4±7.2		
6.75 mg 群	51	23.3±6.1	9.2±7.4	-14.1±8.8		

平均値±標準偏差

a：線形対比検定（両側有意水準 0.05、分散分析でプラセボ、2.25 mg 群、4.5 mg 群、6.75 mg 群に対して [-3, -1, 1, 3] の線形対比を用いた検定）

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）発現割合は、2.25 mg 群 70.2%（40/57 例）、4.5 mg 群 87.9%（51/58 例）、6.75 mg 群 80.7%（46/57 例）、プラセボ群 60.3%（35/58 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 R2 に示す。

表 R2：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤 2.25 mg 群 (N=57)	本剤 4.5 mg 群 (N=58)	本剤 6.75 mg 群 (N=57)	プラセボ群 (N=58)
総発現割合	70.2 (40)	87.9 (51)	80.7 (46)	60.3 (35)
悪心	33.3 (19)	43.1 (25)	47.4 (27)	13.8 (8)
鼻咽頭炎	21.1 (12)	25.9 (15)	24.6 (14)	24.1 (14)
適用部位そう痒感	14.0 (8)	19.0 (11)	17.5 (10)	3.4 (2)
適用部位反応	10.5 (6)	13.8 (8)	12.3 (7)	8.6 (5)
傾眠	10.5 (6)	19.0 (11)	21.1 (12)	5.2 (3)
嘔吐	7.0 (4)	10.3 (6)	19.3 (11)	1.7 (1)
適用部位紅斑	7.0 (4)	12.1 (7)	12.3 (7)	6.9 (4)
頭痛	5.3 (3)	19.0 (11)	8.8 (5)	1.7 (1)
多汗症	5.3 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (2)
便秘	3.5 (2)	5.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
倦怠感	3.5 (2)	3.4 (2)	7.0 (4)	3.4 (2)
浮動性めまい	3.5 (2)	6.9 (4)	3.5 (2)	0.0 (0)
口内炎	1.8 (1)	5.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1.8 (1)	5.2 (3)	0.0 (0)	1.7 (1)
食欲不振	1.8 (1)	1.7 (1)	7.0 (4)	0.0 (0)

% (例数)

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、2.25 mg 群 3.5%（2/57 例）、4.5 mg 群 1.7%（1/58 例）、6.75 mg 群 15.8%（9/57 例）、プラセボ群 0%（0/58 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、悪心 [2.25 mg 群 1.8%（1/57 例）、4.5 mg 群 1.7%（1/58 例）、6.75 mg 群 5.3%（3/57 例）、プラセボ群 0%（0/58 例）、以下同順]、嘔吐 [1.8%（1/57 例）0.0%（0/58 例）、3.5%（2/57 例）、0%（0/58 例）]、倦怠感 [0.0%（0/57 例）0.0%（0/58 例）、3.5%（2/57 例）、0%（0/58 例）] 及び頭痛 [1.8%（1/57 例）0.0%（0/58 例）、5.3%（3/57 例）、0%（0/58 例）] であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験、添付資料 5.3.5.1-RLS02、実施期間 20 年 月 月)

本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較する目的で、日本人特発性 RLS 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 44 施設で実施された (目標症例数: 有効性の評価対象として各群 80 例、計 240 例)。なお、本試験では、スクリーニング時の IRLS 合計スコア、投与開始 2 週間前の RLS 症状発現日数及び試験実施医療機関を考慮した動的割付けが実施された。

用法・用量は、本剤 4.5 mg、6.75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回貼付する (開始用量は 2.25 mg とし、投与開始 1 週後に 4.5 mg に増量、4.5 mg 群は以後同量を継続、6.75 mg 群は投与開始 3 週後に 6.75 mg に増量し、以後同量を継続) と設定⁸⁾ され、投与期間は 13 週間と設定された。パーキンソン病治療薬、精神神経用薬、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、オピオイド系薬剤、ドパミン受容体拮抗性消化器用剤 (ドンペリドンは除く)、鉄剤は併用禁止とされた。なお、制吐剤としてドンペリドンは併用可能とされた。

主な選択基準は、IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) /NIH の診断基準⁹⁾ により特発性 RLS と診断され、投与開始前の IRLS 合計スコアが 15 以上、投与開始前 2 週のうち、いずれの週においても夕方・夜間に RLS 症状が少なくとも 2 日以上認められる中等度以上の患者とされた。

無作為化された 284 例 (4.5 mg 群 95 例、6.75 mg 群 94 例、プラセボ群 95 例、以下同順) 全例に試験薬が投与され、投与前及び試験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、284 例が安全性解析対象及び有効性の主要な解析対象として採用された。用量漸増・維持期における中止例は、31 例 (14 例、8 例、9 例) であり、主な中止理由は、有害事象の発現 15 例 (9 例、4 例、2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 R3 のとおりであり、4.5 mg 群及び 6.75 mg 群ともプラセボ群との差の 95%信頼区間上限が 0 を下回った (本剤 6.75 mg とプラセボ群の対比較からの閉手順による投与群を因子とした分散分析に基づく)。

表 R3 : 最終評価時における IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

投与群	評価例数	IRLS 合計スコア			プラセボ群との対比較 ^a
		ベースライン	最終評価時	変化量	差 [95%信頼区間]
プラセボ群	95	23.1±4.9	11.5±8.7	-11.6±8.2	
4.5 mg 群	93	23.3±5.3	9.0±8.3	-14.3±8.9	-2.8 [-5.3, -0.3]
6.75 mg 群	94	22.7±5.1	8.1±7.9	-14.6±9.0	-3.1 [-5.6, -0.6]

平均値±標準偏差

a : 投与群を因子とした分散分析モデルによる推定、プラセボ群との比較は本剤 6.75 mg からの閉手順

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、4.5 mg 群 80.0% (76/95 例)、6.75 mg 群 86.2% (81/94 例)、プラセボ群 51.6% (49/95 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 R4 に示す。

⁸⁾ 規定の増量ができない場合は試験を中止することとされた。増量後の安全性に問題がある場合は 1 回のみ減量が許容され、有害事象が回復又は軽快した場合は当該用量を維持することとされ、減量後の増量は不可とされた。

⁹⁾ International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 4: 101-119, 2003

表 R4：いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象

	本剤 4.5 mg 群 (N=95)	本剤 6.75 mg 群 (N=94)	プラセボ群 (N=95)
総発現割合	80.0 (76)	86.2 (81)	51.6 (49)
適用部位反応	42.1 (40)	50.0 (47)	7.4 (7)
悪心	33.7 (32)	43.6 (41)	9.5 (9)
鼻咽頭炎	12.6 (12)	17.0 (16)	12.6 (12)
傾眠	10.5 (10)	14.9 (14)	2.1 (2)
頭痛	5.3 (5)	2.1 (2)	0.0 (0)
嘔吐	4.2 (4)	10.6 (10)	1.1 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、6.75 mg 群 1 例（交通事故・挫傷）、プラセボ群 2 例（ラクナ梗塞及び第 7 脳神経麻痺各 1 例）に認められた。ラクナ梗塞について因果関係は否定されていないが、転帰は回復であった。

重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象の発現割合は、4.5 mg 群 9.5% (9/95 例)、6.75 mg 群 4.3% (4/94 例)、プラセボ群 1.1% (1/95 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位反応 [4.5 mg 群 4.2% (4/95 例)、6.75 mg 群 1.1% (1/94 例)、プラセボ群 0.0% (0/95 例)] であった。

(3) 国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-004 試験、添付資料 5.3.5.2-RLS01、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、国内第Ⅱ相試験 (243-003 試験) を完了した被験者を対象とした非盲検試験が国内 42 施設で実施された (目標症例数：243-003 試験からの移行例として 185 例)。

主な選択基準は、243-003 試験を完了した患者とされ、用法・用量は、用量調節期¹⁰⁾において決定した本剤の維持用量 (2.25 mg、4.5 mg 又は 6.75 mg) を 1 日 1 回貼付し¹¹⁾、投与期間は 52 週間 (用量調節期：8 週間、維持治療期：44 週間) と設定された。

治験薬が投与された 185 例全例が安全性の解析対象として採用された。また、治験薬投与後の有効性評価が中止時検査のみで実施された 1 例を除いた 184 例では、投与前及び治験薬投与後に 1 回以上の有効性の観察が行われたため、184 例が有効性の解析対象として採用された。

安全性解析対象における維持用量毎の被験者数は、2.25 mg 50 例、4.5 mg 66 例、6.75 mg 69 例であった。

¹⁰⁾ 開始用量は 2.25 mg とされ、2 週間毎に 2.25 mg ずつ 6.75 mg までの範囲内で増量し、維持用量を決定することとされた。

以下のいずれかに該当する場合は増量を行わず、当該用量が維持用量とされた。

- ・ 十分な効果 (目安として IRLS 合計スコアが投与開始前から 50%以上減少、又は投与開始前から 10 ポイント以上減少) が得られ、更なる増量を必要としない場合
- ・ 有害事象により治験薬の増量が困難とされたが、用量維持により継続投与が可能と判断された場合
- ・ 減量した後に、有害事象が回復又は軽快した場合
- ・ 被験者が増量を希望しない場合
- ・ 6.75 mg に到達し、減量を必要としない場合

以下のいずれかに該当する場合は 2.25 mg ずつ 2.25 mg までの範囲内で減量することとされ、減量後の増量は不可とされた。

- ・ 対症療法により有害事象の消失又は軽快が期待できない場合
- ・ 現段階の用量の維持が困難な有害事象が発現又は既に発現している有害事象が悪化した場合
- ・ 有害事象の発現により被験者が減量を希望した場合

¹¹⁾ 維持治療期間中の増量及び減量は不可とされた。

有効性について、有効性評価項目である IRLS 合計スコアの推移は表 R5 のとおりであった。

表 R5：IRLS 合計スコアの推移（LOCF）

評価時期	評価例数	IRLS 合計スコア	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	184	18.2±7.8	-
投与 8 週後		6.8±6.4	-11.4±8.8
投与 24 週後		8.4±7.9	-9.7±9.6
投与 40 週後		8.7±7.7	-9.5±9.1
投与 52 週後		7.8±7.6	-10.4±9.1
漸減期終了時	97	9.4±8.9	-9.2±9.7

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、94.6%（175/185 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象を表 R6 に示す。

表 R6：発現割合が 5%以上であった有害事象

	(N=185)
総発現割合	94.6 (175)
鼻咽頭炎	52.4 (97)
適用部位反応	45.9 (85)
悪心	28.6 (53)
傾眠	15.7 (29)
頭痛	13.5 (25)
嘔吐	8.1 (15)
下痢	6.5 (12)
適用部位そう痒感	6.5 (12)
転倒・転落	5.9 (11)
上腹部痛	5.4 (10)
関節痛	5.4 (10)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例（適用部位変色、血腫、交通事故・挫傷・頸部の圧挫・腰椎神経根損傷、出血性結腸憩室炎及び白内障各 1 例）に認められた。適用部位変色について因果関係は否定されていないが、転帰は軽快であった。

重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象の発現割合は、15.1%（28/185 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、適用部位反応 [7.6%（14/185 例）]、適用部位そう痒感 [2.7%（5/185 例）]、適用部位紅斑、適用部位変色、傾眠、悪心、[いずれも 1.1%（2/185 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、RLS の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。欧米ではエビデンスに基づいた治療アルゴリズムが提唱されている。当該治療アルゴリズムでは、

RLS 症状が週 1 回以下の間歇性 RLS と RLS 症状が週 2 回以上認められる持続性 RLS では治療法が異なり、持続性 RLS に対する第一選択薬は、ドパミン受容体作動薬、低力価のオピオイド及びガバペンチンであり、低力価のオピオイド及びガバペンチンにより治療効果が認められない場合はドパミン受容体作動薬が推奨されている (Silber MH et al, *Mayo Clin Proc*, 79: 916-922, 2004, Restless Legs Syndrome Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine, *Sleep*, 27: 560-583, 2004, Chesson AL Jr et al, *Sleep*, 22: 961-968, 1999)。また、2011 年に提唱の治療アルゴリズムでは、2004 年以降に承認されたドパミン受容体作動薬の位置付けが明確化され、RLS の薬物治療の要否については、重症度、日常生活、社会生活及び睡眠への影響を考慮して判断し、薬物治療が必要と判断された場合は治療アルゴリズムに準じて治療するよう推奨されている。継続的な薬物治療が必要な中等度以上の RLS 患者のうち、症状が夜間のみを発現する患者では、本剤、低用量のプラミペキソール、ロピニロールが、午後 8 時前に RLS 症状が発現する患者では、24 時間血漿中濃度が維持される本剤が推奨されている (Garcia-Borreguero D et al, *BMC Neurology*, 11: 28, 2011)。なお、RLS 患者の 40%以上は日中 (午後 6 時以前) の不快感を自覚しており (Tzonova D et al, *Sleep medicine*, 13: 151-155, 2012)、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) における日誌を用いた症状発現時刻の調査でも同様の傾向が示されている。したがって夜間のみならず日中の RLS 症状に対しても改善が期待できる薬剤の必要性は高く、本剤は RLS 治療における新たな選択肢となる薬剤であると考え。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) には日中に RLS 症状がある患者が組み入れられたことから、本剤が日中の RLS 症状を改善する可能性について否定はしないが、当該試験において RLS 症状に対する症状発現時刻毎の本剤の有効性までは検討されおらず、日中の RLS 症状に対する本剤の有効性は明確になっていないと考える。しかしながら本剤は、欧米における治療アルゴリズムにおいて継続的な薬物治療が必要な中等度以上の特発性 RLS に対して第一選択薬として位置付けられており、本邦における特発性 RLS 治療の新たな選択肢として本剤を臨床現場に提供することは意義があると考え。なお、本邦において RLS の効能・効果を有する薬剤は限られており、RLS の疾患概念及び治療法については十分に普及しているとは言い難いことから、医師等の医療従事者並びに患者及びその家族に対して RLS の疾患概念及び治療法に関する資料を作成・提供し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考え。

(2) 有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-RLS02: 243-001 試験) における前治療薬及び併用薬の影響について

機構は、RLS に対する前治療薬及びドパミン受容体拮抗性消化器用剤であるドンペリドンの併用が本剤の有効性に及ぼした影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) における各前治療薬の有無別の最終評価時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量は表 R7 のとおりであり、いずれの前治療薬有りの部分集団についても例数が少ないものの、本剤 4.5 mg 群については、前治療薬 (種類を問わない) 及びドパミン受容体作動薬有りの集団において、各前治療薬無しの集団と比較して変化量が大きかった。

表 R7：RLS に対する前治療薬の有無別の最終評価時における
ベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (243-001 試験、LOCF)

		IRLS 合計スコア変化量			プラセボ群との対比較 ^a	
		プラセボ群	4.5 mg 群	6.75 mg 群	4.5 mg 群	6.75 mg 群
前治療薬 (種類を問わない)	有	-11.0±9.0 (8)	-16.6±11.3 (13)	-14.6±9.3 (14)	-5.6 [-14.8, 3.5]	-3.6 [-12.6, 5.5]
	無	-11.6±8.2 (87)	-14.0±8.5 (80)	-14.7±9.0 (80)	-2.3 [-5.0, 0.3]	-3.0 [-5.6, -0.4]
ドパミン受容体 作動薬	有	-8.9±7.2 (7)	-20.9±12.2 (7)	-15.5±10.1 (11)	-12.0 [-23.1, -0.9]	-6.6 [-16.6, 3.4]
	無	-11.8±8.3 (88)	-13.8±8.4 (86)	-14.5±8.9 (83)	-2.0 [-4.6, 0.5]	-2.7 [-5.3, -0.2]
ベンゾジアゼピン 系薬剤	有	-26.0 (1)	-12.3±10.8 (4)	-12.7±9.2 (3)	13.8 [-15.6, 43.1]	13.3 [-17.0, 43.6]
	無	-11.4±8.2 (94)	-14.4±8.8 (89)	-14.7±9.0 (91)	-3.0 [-5.5, -0.5]	-3.3 [-5.8, -0.8]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a：群間差 (本剤群-プラセボ群)、投与群を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

一方、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) におけるドンペリドンの併用有無別の最終評価時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量は表 R8 のとおりであり、本剤群の IRLS 合計スコア変化量のプラセボ群との群間差は、いずれの用量においてもドンペリドン併用の有無により大きな差異がなかったことから、ドンペリドンの併用は本剤の有効性に影響を及ぼさなかったと考える。

表 R8：ドンペリドン併用有無別の最終評価時における
ベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (5.3.5.1-RLS02: 243-001 試験、LOCF)

		IRLS 合計スコア変化量			プラセボ群との対比較 ^a	
		プラセボ群	4.5 mg 群	6.75 mg 群	4.5 mg 群	6.75 mg 群
ドンペリドン 併用	有	-12.8±8.2 (38)	-15.4±8.6 (50)	-15.5±8.8 (55)	-2.6 [-6.2, 1.1]	-2.6 [-6.2, 0.9]
	無	-10.8±8.2 (57)	-13.1±9.1 (43)	-13.5±9.1 (39)	-2.4 [-5.9, 1.1]	-2.8 [-6.4, 0.8]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a：群間差 (本剤群-プラセボ群)、投与群を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

機構は、以下のように考える。前治療薬については、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) におけるドパミン受容体作動薬による前治療は本剤の有効性に影響を及ぼした可能性は否定できないが、ドパミン受容体作動薬併用有りの例数が少なく併用無しとの比較には限界があること、一定の傾向が認められなかったことから、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) 成績に基づき本剤の有効性評価を行うことは可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) におけるドパミン受容体拮抗性消化器用剤であるドンペリドン併用については、併用の有無により本剤とプラセボ群との群間差に大きな差異が認められなかったことから、本剤の有効性評価を行う上で問題はなかったと考える。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）における最終評価時の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析の結果は表 R9 のとおりであり、年齢、性別、体重、罹病期間、ベースラインでの日本語版エッパワース眠気尺度 (Japanese Epworth Sleepiness Scale; JESS) 及び抑うつ状態自己評価尺度 (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: CES-D) スコアで層別した部分集団間に一定の傾向は認められなかった。一方、ベースラインでの IRLS 合計スコア及びピッツバーグ睡眠質問票 (The Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI) スコアが高い集団においては、各スコアが低い集団と比較して、本剤群のいずれの用量においても IRLS 合計スコアの変化量が大きい傾向であった。

表 R9：患者背景別の最終評価時におけるベースラインからの
IRLS 合計スコア変化量 (243-■■■-001 試験、LOCF)

		IRLS 合計スコア変化量			プラセボ群との対比較 ^a	
		プラセボ群	4.5 mg 群	6.75 mg 群	4.5 mg 群	6.75 mg 群
年齢	65 歳未満	-11.3±8.1 (65)	-14.0±9.1 (75)	-14.9±8.6 (77)	-2.7 [-5.6, 0.2]	-3.5 [-6.4, -0.7]
	65 歳以上 75 歳未満	-12.5±9.0 (24)	-15.6±8.5 (16)	-12.7±11.2 (13)	-3.1 [-9.2, 3.0]	-0.2 [-6.7, 6.3]
	75 歳以上	-10.5±6.9 (6)	-16.0±1.4 (2)	-16.5±10.5 (4)	-5.5 [-20.2, 9.2]	-6.0 [-17.6, 5.6]
性別	男性	-10.3±7.4 (41)	-13.8±9.5 (41)	-13.0±8.5 (48)	-3.5 [-7.2, 0.2]	-2.7 [-6.3, 0.9]
	女性	-12.5±8.8 (54)	-14.8±8.5 (52)	-16.4±9.2 (46)	-2.2 [-5.6, 1.2]	-3.8 [-7.3, -0.3]
体重	58.2 kg 未満	-12.4±8.9 (50)	-15.0±8.6 (39)	-16.6±9.2 (41)	-2.6 [-6.4, 1.1]	-4.2 [-7.9, -0.5]
	58.2 kg 以上	-10.7±7.4 (45)	-13.9±9.1 (54)	-13.1±8.6 (53)	-3.2 [-6.6, 0.2]	-2.4 [-5.8, 0.9]
RLS 罹病期間	10 年未満	-11.2±8.4 (34)	-15.1±9.1 (50)	-13.4±9.7 (50)	-3.9 [-7.9, 0.1]	-2.2 [-6.2, 1.8]
	10 年以上	-11.8±8.2 (61)	-13.5±8.7 (43)	-16.0±8.0 (44)	-1.7 [-4.9, 1.6]	-4.3 [-7.5, -1.0]
IRLS 合計スコア ベースライン値	25 未満	-10.9±7.0 (59)	-12.4±7.5 (61)	-11.6±7.7 (61)	-1.5 [-4.2, 1.1]	-0.8 [-3.4, 1.9]
	25 以上	-12.8±10.0 (36)	-18.1±10.1 (32)	-20.2±8.6 (33)	-5.3 [-9.9, -0.7]	-7.5 [-12.1, -2.9]
PSQI スコア ベースライン値	8 未満	-12.3±8.2 (43)	-12.9±7.7 (50)	-11.7±8.1 (52)	-0.6 [-3.8, 2.7]	0.7 [-2.6, 3.9]
	8 以上	-11.0±8.3 (52)	-16.0±9.9 (43)	-18.3±8.7 (42)	-5.1 [-8.7, -1.4]	-7.4 [-11.0, -3.7]
JESS スコア ベースライン値	9 未満	-12.0±8.9 (48)	-13.3±8.3 (41)	-16.9±8.3 (48)	-1.4 [-5.0, 2.2]	-4.9 [-8.4, -1.5]
	9 以上	-11.2±7.6 (47)	-15.1±9.3 (52)	-12.3±9.1 (46)	-3.9 [-7.4, -0.5]	-1.1 [-4.7, 2.5]
CES-D スコア ベースライン値	8 未満	-12.5±8.6 (56)	-14.8±9.2 (51)	-13.8±8.3 (64)	-2.3 [-5.6, 1.0]	-1.3 [-4.4, 1.9]
	8 以上	-10.3±7.6 (39)	-13.8±8.6 (42)	-16.5±10.2 (30)	-3.6 [-7.4, 0.3]	-6.3 [-10.5, -2.1]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a：群間差 (本剤群-プラセボ群)、投与群を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）における IRLS 合計スコア変化量の部分集団解析結果から、ベースラインの IRLS 合計スコア及び PSQI スコアが高い集団において、低い集団と比較して本剤群における IRLS 合計スコア変化量大きい傾向が認められたものの、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群での IRLS 合計スコア変化量大きい傾向が示されていることから、本剤の有効性を否定するものではないと考える。また、その他の患者背景の各因子については、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低く、臨床で大きな問題となる可能性は低いと現時点では考える。なお、前治療薬及び併用薬、患者背景等が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

3) 本剤の夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響について

機構は、本剤の夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響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 3 試験（243-■■■-003、243-■■■-001 及び 243-■■■-004 試験）の最終評価時におけるベースラインからの PSQI スコア変化量は表 R10 のとおりであり、いずれの用量においても本剤群とプラセボ群の PSQI スコア変化量に大きな差異はなかった。また、最終評価時に PSQI スコアが 6 点（睡眠障害の判定カットオフポイント）未満であった被験者の割合は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-RLS01: 243-■■■-003 試験）では、プラセボ群 50.0%（28/56 例）、2.25 mg 群 53.7%（29/54 例）、4.5 mg 群 69.6%（39/56 例）、6.75 mg 群 68.1%（32/47 例）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-RLS02: 243-■■■-001 試験）では、プラセボ群 56.4%（53/94 例）、4.5 mg 群 77.4%（72/93 例）、6.75 mg 群 74.4%（67/90 例）であり、いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本剤群で高かったことから、本剤により RLS に伴った睡眠障害が改善されることが示唆されたと考える。

表 R10：最終評価時におけるベースラインからの PSQI スコア変化量
（243-■■■-003、5243-■■■ 001 及び 243-■■■-004 試験、LOCF）

	投与群 ^a	評価例数	PSQI スコア			プラセボ群との対比較 ^b
			ベースライン	最終評価時	変化量	
国内第Ⅱ相試験 (243- ■■■ -003 試験)	プラセボ群	56	8.2±2.9	6.0±2.8	-2.2±2.2	—
	2.25 mg 群	54	7.9±2.9	5.8±3.1	-2.2±3.1	0.1 [-1.1, 1.2]
	4.5 mg 群	56	7.7±3.1	5.0±2.8	-2.7±2.8	-0.5 [-1.6, 0.7]
	6.75 mg 群	47	8.2±3.4	4.7±3.0	-3.5±4.0	-1.3 [-2.5, -0.1]
国内第Ⅲ相試験 (243- ■■■ -001 試験)	プラセボ群	94	7.9±3.0	5.3±3.3	-2.5±2.4	—
	4.5 mg 群	93	7.6±3.0	4.5±2.5	-3.1±3.2	-0.6 [-1.4, 0.3]
	6.75 mg 群	90	7.6±3.3	4.4±2.7	-3.2±3.3	-0.7 [-1.6, 0.2]
国内第Ⅱ相 継続長期投与試験 (243- ■■■ -004 試験)	2.25 mg	48	6.7±3.2	4.9±3.0	-1.8±3.3	—
	4.5 mg	65	7.0±3.5	4.7±2.7	-2.3±3.1	—
	6.75 mg	69	7.3±3.7	5.4±3.1	-1.9±3.1	—

平均値±標準偏差

a：国内第Ⅱ相継続長期投与試験（243-■■■ 004 試験）は到達用量を表す

b：群間差（本剤群-プラセボ群）、投与群を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

機構は、本剤の睡眠構築に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。終夜睡眠ポリグラフ検査が行われた海外試験（SP794 試

験)¹²⁾における各睡眠パラメータは表 R11 のとおりであり、いずれの睡眠パラメータ（睡眠潜時、睡眠効率、総睡眠時間、stage 1、stage 2、stage 3/4、stage REM）についてもプラセボ群及び本剤群との間に差異はなかった。なお、当該試験において中途覚醒回数の集計は行っていないが、PLMSAI¹³⁾の変化量はプラセボ群と比較して本剤群で大きかったことから、本剤は夜間の中途覚醒を改善する可能性があると考ええる。

表 R11：海外試験（SP794 試験）における睡眠パラメータ

	投与群	評価例数	測定値		変化量	プラセボ群との対比較 ^a
			ベースライン	最終評価時		
睡眠潜時（時間）	プラセボ群	20	0.46±0.39	0.31±0.25	-0.16±0.39	0.11 [-0.13, 0.35]
	本剤群	41	0.55±0.76	0.46±0.62	-0.09±0.63	
睡眠効率（%）	プラセボ群	20	77.31±12.18	77.24±13.84	-0.07±12.20	2.72 [-3.20, 8.63]
	本剤群	41	75.37±17.10	79.00±12.86	3.64±13.91	
総睡眠時間（時間）	プラセボ群	20	6.16±0.95	6.17±1.10	0.01±0.97	0.19 [-0.29, 0.68]
	本剤群	41	6.01±1.36	6.29±1.06	0.28±1.13	
stage 1（%）	プラセボ群	20	8.77±5.38	7.55±4.79	-1.23±5.06	1.25 [-1.40, 3.89]
	本剤群	41	8.40±8.68	8.70±5.39	0.30±8.42	
stage 2（%）	プラセボ群	20	61.56±6.59	61.92±9.38	0.36±10.62	4.40 [-0.47, 9.27]
	本剤群	41	62.28±7.24	66.50±8.84	4.23±10.07	
stage 3/4（%）	プラセボ群	20	14.31±6.19	12.79±7.33	-1.53±7.40	-2.87 [-6.01, 0.27]
	本剤群	41	11.22±6.42	8.72±5.37	-2.50±6.48	
REM 睡眠（%）	プラセボ群	20	15.38±4.69	17.74±6.39	2.36±7.47	-2.29 [-5.53, 0.95]
	本剤群	41	18.09±6.34	16.06±5.64	-2.02±7.25	
PLMSAI	プラセボ群	20	6.50±5.86	4.95±5.74	-1.55±3.82	-3.12 [-5.36, -0.88]
	本剤群	41	8.57±6.49	2.47±3.71	-6.10±6.69	

平均値±標準偏差

a：群間差（本剤群-プラセボ群）、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

また、国内 3 試験（243-■■■-003、243-■■■-001 及び 243-■■■-004 試験）の最終評価時におけるベースラインからの JESS スコア変化量は表 R12 のとおりであり、国内 2 試験（243-■■■-003 及び 243-■■■-001 試験）において、プラセボ群と本剤群の JESS スコア変化量に大きな差異はなかった。しかしながら、いずれの試験においても最終評価時における JESS スコアはベースラインと比較して低下したことから、本剤が RLS 症状を改善することで日中の眠気も改善する可能性が示唆されたと考える。

¹²⁾ 投与期間：最大 8 週間、維持用量：本剤 2.25 mg 12 例、4.5 mg 18 例、6.75 mg 16 例

¹³⁾ PLMSAI (Periodic Limb Movements during Sleep Arousal Index, 覚醒を伴う周期性四肢運動指数) = 中途覚醒を伴う周期性運動数/総睡眠時間

表 R12：最終評価時におけるベースラインからの JESS スコア変化量
(243-XXXX-003、243-XXXX-001 及び 243-XXXX-004 試験、LOCF)

	投与群 ^a	評価例数	JESS スコア			プラセボ群との対比較 ^b
			ベースライン	最終評価時	変化量	
国内第Ⅱ相試験 (243- XXXX -003 試験)	プラセボ群	57	10.3±5.0	8.1±5.3	-2.3±4.7	—
	2.25 mg 群	57	10.5±5.5	8.8±4.9	-1.7±4.5	0.6 [-1.2, 2.4]
	4.5 mg 群	57	9.6±4.8	7.9±5.0	-1.7±4.8	0.6 [-1.2, 2.4]
	6.75 mg 群	56	10.8±4.9	9.5±5.0	-1.4±5.6	0.9 [-0.9, 2.7]
国内第Ⅲ相試験 (243- XXXX -001 試験)	プラセボ群	95	8.7±4.4	7.2±4.8	-1.5±4.1	—
	4.5 mg 群	94	9.5±4.7	7.2±4.8	-2.3±4.5	-0.7 [-2.0, 0.5]
	6.75 mg 群	94	8.6±4.3	7.2±4.7	-1.4±4.3	0.1 [-1.1, 1.3]
国内第Ⅱ相 継続長期投与試験 (243- XXXX -004 試験)	2.25 mg	49	8.2±4.9	7.6±5.1	-0.7±4.3	—
	4.5 mg	66	8.3±5.4	7.9±5.5	-0.4±3.2	—
	6.75 mg	69	9.2±5.0	8.1±5.0	-1.1±4.3	—

平均値±標準偏差

a：国内第Ⅱ相継続長期投与試験（243-XXXX-004 試験）は到達用量を表す

b：群間差（本剤群-プラセボ群）、投与群を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [95%信頼区間]

機構は、以下のように考える。国内 2 試験（243-XXXX-003 及び 243-XXXX-001 試験）及び海外試験（SP794 試験）の結果から本剤による RLS 症状の改善が中途覚醒を含む睡眠障害を改善した可能性は否定しないが、中途覚醒に対する検討は限定的であり、本剤による RLS 症状の改善が夜間の睡眠に及ぼす影響、日中の眠気に及ぼす影響について、提示された試験成績から判断することは困難と考える。その上で、RLS の治療においては睡眠障害の改善が臨床的意義の一つと考えられることから、夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響について製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

(3) 安全性について

1) 特発性 RLS 及びパーキンソン病における本剤の安全性プロファイルの差異について

機構は、特発性 RLS とパーキンソン病における本剤の安全性プロファイルに差異がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。特発性 RLS を対象とした国内第Ⅲ相試験（243-XXXX-001 試験）、L-dopa 非併用早期パーキンソン病を対象とした国内短期投与試験（243-XXXX-001 試験）¹⁴⁾、及び L-dopa 併用進行期パーキンソン病を対象とした国内短期投与 2 試験（243-XXXX-001 試験及び 243-XXXX-001 試験の併合）¹⁵⁾ で認められた主な有害事象は表 R13 のとおりであり、パーキンソン病と比較して特発性 RLS において悪心の発現割合が高かった。

¹⁴⁾ 投与期間：最大 14 週間、開始用量：4.5 mg、到達用量：本剤 4.5 mg 3 例、本剤 9 mg 4 例、本剤 13.5 mg 9 例、本剤 18 mg 6 例、本剤 22.5 mg 12 例、本剤 27.0 mg 8 例、本剤 31.5 mg 4 例、本剤 36.0 mg 44 例

¹⁵⁾ 243-XXXX-001 試験（5.3.5.1-PD05）：投与期間最大 14 週間、開始用量 4.5mg

243-XXXX-001 試験（5.3.5.1-PD06）：投与期間 16 週間、開始用量 4.5mg

243-XXXX-001 試験（5.3.5.1-PD05）及び 243-XXXX-001 試験（5.3.5.1-PD06）併合成績での到達用量：本剤 4.5 mg 5 例、本剤 9 mg 12 例、本剤 13.5 mg 23 例、本剤 18 mg 21 例、本剤 22.5 mg 22 例、本剤 27.0 mg 35 例、本剤 31.5 mg 14 例、本剤 36.0 mg 123 例

表 R13：疾患別国内臨床試験における主な有害事象（安全性解析対象）

	L-dopa 非併用早期 パーキンソン病 ^a		L-dopa 併用進行期 パーキンソン病 ^b		特発性 RLS ^c		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
						4.5 mg 群	6.75 mg 群
評価例数	90	90	172	255	95	95	94
悪心	5.6 (5)	23.3 (21)	7.0 (12)	16.5 (42)	9.5 (9)	33.7 (32)	43.6 (41)
嘔吐	1.1 (1)	15.6 (14)	1.7 (3)	7.8 (20)	1.1 (1)	4.2 (4)	10.6 (10)
便秘	5.6 (5)	13.3 (12)	1.7 (3)	4.3 (11)	0.0 (0)	3.2 (3)	3.2 (3)
鼻咽頭炎	16.7 (15)	12.2 (11)	15.1 (26)	18.0 (46)	12.6 (12)	12.6 (12)	17.0 (16)
適用および 滴下投与部位反応	22.2 (20)	47.8 (43)	20.3 (35)	60.4 (154)	7.4 (7)	42.1 (40)	50.0 (47)
挫傷	7.8 (7)	1.1 (1)	5.2 (9)	5.1 (13)	0.0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)
食欲減退	0.0 (0)	5.6 (5)	1.7 (3)	4.7 (12)	1.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
ジスキネジー	0.0 (0)	1.1 (1)	4.7 (8)	15.3 (39)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	2.2 (2)	1.7 (3)	3.5 (9)	0.0 (0)	5.3 (5)	2.1 (2)
知覚障害	0.0 (0)	7.8 (7)	5.2 (9)	11.0 (28)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
傾眠	4.4 (4)	14.4 (13)	1.7 (3)	9.0 (23)	2.1 (2)	10.5 (10)	14.9 (14)
不眠症	2.2 (2)	6.7 (6)	2.3 (4)	2.4 (6)	0.0 (0)	2.1 (2)	0.0 (0)
発疹	6.7 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

a : 5.3.5.1-PD01: 243-001 試験

b : 5.3.5.1-PD05: 243-001 試験及び 5.3.5.1-PD06: 243-001 試験の併合成績

c : 国内第 III 相試験 (5.3.5.1-RLS02: 243-001 試験)

機構は、以下のように考える。特発性 RLS とパーキンソン病の国内臨床試験において、本剤の到達用量はパーキンソン病の方が高いにもかかわらず特発性 RLS において悪心が高頻度に認められており注意が必要と考えるが、詳細については次項で議論する。また、特発性 RLS においてもパーキンソン病と同様に本剤群での発現割合が高かった傾眠及び適用部位反応に関連する有害事象、特発性 RLS に特有の事象である augmentation、重篤な事象である精神障害及び心血管系に関連する有害事象についても次項以降で議論する。なお、特発性 RLS における本剤の安全性プロファイルについては、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

2) 消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）について

機構は、消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現状況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 2 試験 (243-003 及び 243-001 試験) における到達用量別の消化器系有害事象の発現割合は表 R14 のとおりであり、4.5 mg 及び 6.75 mg の集団における当該有害事象の発現割合に大きな差異はなく、いずれも軽度又は中等度の事象であった。国内第 III 相試験 (243-001 試験) よりも国内第 II 相試験 (243-003 試験) における消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現割合が高かった原因として、これらの試験における開始用量が異なっていたことが考えられ、国内第 III 相試験 (243-001 試験) では開始用量を 2.25 mg とすることで中止に至る消化器系有害事象が減少し、発現割合も低下したと考える。

表 R14：到達用量別の消化器系有害事象の発現割合
(243-■■■-003 及び 243-■■■-001 試験、安全性解析対象)

		プラセボ群	本剤群到達用量		
			2.25 mg	4.5 mg	6.75 mg
国内第Ⅱ相試験 (243- ■■■ -003 試験)	評価例数	58	57	66	49
	消化器系有害事象	15.5 (9)	36.8 (21)	50.0 (33)	49.0 (24)
	悪心	13.8 (8)	33.3 (19)	42.4 (28)	49.0 (24)
	嘔吐	1.7 (1)	7.0 (4)	13.6 (9)	16.3 (8)
国内第Ⅲ相試験 (243- ■■■ -001 試験)	評価例数	95	7	98	84
	消化器系有害事象	10.5 (10)	28.6 (2)	40.8 (40)	44.0 (37)
	悪心	9.5 (9)	28.6 (2)	36.7 (36)	41.7 (35)
	嘔吐	1.1 (1)	0.0 (0)	7.1 (7)	8.3 (7)

発現割合 (%) (発現例数)

なお、国内第Ⅲ相試験 (243-■■■-001 試験) における消化器系有害事象の時期別発現率は表 R15 のとおりであり、本剤群での消化器系有害事象はいずれも投与初期に発現が多く認められ、長期投与により発現率が增加する傾向は認められなかった。

表 R15：消化器系有害事象の時期別発現率 (243-■■■-001 試験、安全性解析対象) 発現率 (%)

		投与群	初発例/ 全例	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6~9 週目	10~13 週 目
悪心	プラセボ群	初発例	4.2 (4/95.0)	3.3 (3/90.5)	1.2 (1/85.5)	0.0 (0/83.0)	0.0 (0/81.5)	0.0 (0/79.5)	2.0 (1/49.0)	
		全例	4.2 (4/95.0)	3.2 (3/95.0)	1.1 (1/94.0)	1.1 (1/91.0)	0.0 (0/91.0)	1.1 (1/88.0)	1.1 (1/87.0)	
	4.5 mg 群	初発例	17.0 (16/94.0)	5.2 (4/77.0)	6.8 (5/73.0)	2.9 (2/68.0)	1.5 (1/65.5)	4.8 (3/62.0)	2.8 (1/35.5)	
		全例	16.8 (16/95.0)	6.5 (6/92.0)	5.4 (5/92.0)	3.3 (3/91.0)	2.2 (2/90.0)	3.4 (3/89.0)	1.2 (1/83.0)	
	6.75 mg 群	初発例	19.3 (18/93.5)	9.4 (7/74.5)	7.5 (5/67.0)	6.6 (4/60.5)	5.5 (3/55.0)	7.7 (4/52.0)	0.0 (0/29.5)	
		全例	19.1 (18/94.0)	8.6 (8/93.0)	6.5 (6/92.0)	5.4 (5/92.0)	3.4 (3/89.0)	5.7 (5/88.0)	1.1 (1/87.0)	
嘔吐	プラセボ群	初発例	1.1 (1/95.0)	0.0 (0/93.5)	0.0 (0/91.5)	0.0 (0/90.0)	0.0 (0/88.5)	0.0 (0/86.5)	0.0 (0/54.0)	
		全例	1.1 (1/95.0)	0.0 (0/95.0)	0.0 (0/94.0)	0.0 (0/91.0)	1.1 (1/91.0)	0.0 (0/88.0)	0.0 (0/87.0)	
	4.5 mg 群	初発例	3.2 (3/93.5)	0.0 (0/89.0)	0.0 (0/88.5)	0.0 (0/87.5)	1.2 (1/86.5)	0.0 (0/82.5)	0.0 (0/49.0)	
		全例	3.2 (3/95.0)	0.0 (0/92.0)	0.0 (0/92.0)	0.0 (0/91.0)	1.1 (1/90.0)	1.1 (1/89.0)	0.0 (0/83.0)	
	6.75 mg 群	初発例	2.1 (2/93.5)	3.3 (3/90.5)	0.0 (0/87.0)	1.2 (1/85.5)	2.4 (2/82.5)	1.3 (1/79.5)	2.1 (1/47.0)	
		全例	2.1 (2/94.0)	3.2 (3/93.0)	0.0 (0/92.0)	1.1 (1/92.0)	3.4 (3/89.0)	1.1 (1/88.0)	1.1 (1/87.0)	

発現率 (%) (発現例数/有効例数)、生命表法

機構は、消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の発現が体重変化に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-■■■-004 試験) における消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の発現の有無別の体重変化は表 R16 のとおりであり、体重減少が認められた被験者の割合は、消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の有無で差異がなかったことから、消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) の発現が体重変化に及ぼす影響は小さい

と考える。

表 R16：消化器系有害事象（悪心又は嘔吐）有無別の体重変化の発現割合（243-004 試験）

消化器系有害事象	評価時期	評価例数	体重変化 ^a				
			10%以上の減少	5%以上10%未満の減少	5%未満の変化	5%以上10%未満の増加	10%以上の増加
有	投与 24 週後	80	1.3 (1)	2.5 (2)	86.3 (69)	8.8 (7)	1.3 (1)
	投与 52 週後	65	3.1 (2)	4.6 (3)	80.0 (52)	12.3 (8)	0.0 (0)
無	投与 24 週後	80	0.0 (0)	7.5 (6)	80.0 (64)	11.3 (9)	1.3 (1)
	投与 52 週後	69	1.4 (1)	2.9 (2)	81.2 (56)	11.6 (8)	2.9 (2)

体重変化の発現割合（%）（発現例数）

a：国内第Ⅱ相試験（243-003 試験）の投与群毎に、以下の時点との比較

本剤群：国内第Ⅱ相試験（243-003 試験）のスクリーニング期

プラセボ群：国内第Ⅱ相継続長期投与試験（243-004 試験）開始時

機構は、以下のように考える。消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）はパーキンソン病と比較して特発性 RLS で発現頻度が高い傾向が認められたことから、本剤投与時には十分に注意する必要がある、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。一方で、国内 2 試験（243-003 及び 243-001 試験）で発現した消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）はいずれも軽度又は中等度であったこと、当該事象が体重変化に及ぼす影響は小さいと考えられることから、消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）が臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考える。また、国内第Ⅲ相試験（243-001 試験）において開始用量を 2.25 mg としたことにより、消化器系有害事象により中止に至った被験者数は国内第Ⅱ相試験（243-003 試験）と比較して減少したことから、適切な用法・用量を規定することにより当該有害事象の発現リスクを軽減することは可能と考えるが、本剤の用法・用量と消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現状況の関係については「(5) 用法・用量について」の項で議論することとする。なお、消化器系有害事象に対する注意喚起の妥当性及び製造販売後に収集すべき情報については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

3) 中枢神経系有害事象（頭痛、傾眠及び浮動性めまい）について

機構は、中枢神経系有害事象（頭痛、傾眠及び浮動性めまい）の発現状況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 2 試験（243-003 及び 243-001 試験）における到達用量別の中枢神経系有害事象の発現割合は表 R17 のとおりであり、4.5 及び 6.75 mg の集団における当該有害事象の発現割合に大きな差異はなく、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

表 R17：到達用量別の中枢神経系有害事象の発現割合
(243-■■■-003 及び 243-■■■-001 試験、安全性解析対象)

		プラセボ群	本剤群到達用量		
			2.25 mg	4.5 mg	6.75 mg
国内第Ⅱ相試験 (243- ■■■ -003 試験)	評価例数	58	57	66	49
	中枢神経系有害事象	6.9 (4)	17.5 (10)	33.3 (22)	32.7 (16)
	浮動性めまい	0.0 (0)	3.5 (2)	4.5 (3)	4.1 (2)
	頭痛	1.7 (1)	5.3 (3)	16.7 (11)	8.2 (4)
	傾眠	5.2 (3)	8.8 (5)	16.7 (11)	24.5 (12)
国内第Ⅲ相試験 (243- ■■■ -001 試験)	評価例数	95	7	98	84
	中枢神経系有害事象	4.2 (4)	14.3 (1)	19.4 (19)	14.3 (12)
	浮動性めまい	3.2 (3)	0.0 (0)	2.0 (2)	1.2 (1)
	頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (5)	2.4 (2)
	傾眠	1.1 (1)	14.3 (1)	12.2 (12)	11.9 (10)

発現割合 (%) (発現例数)

なお、国内第Ⅲ相試験 (243-■■■-001 試験) における中枢神経系有害事象のうち、傾眠の時期別発現率は表 R18 のとおりであり、長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 R18：傾眠の時期別発現率 (243-■■■-001 試験、安全性解析対象)

投与群	初発例/ 全例	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6～9 週目	10～13 週目
プラセボ群	初発例	1.1 (1/95.0)	0.0 (0/93.5)	0.0 (0/91.5)	0.0 (0/90.0)	0.0 (0/88.5)	0.0 (0/86.5)	0.0 (0/54.5)
	全例	1.1 (1/95.0)	0.0 (0/95.0)	0.0 (0/94.0)	0.0 (0/91.0)	0.0 (0/91.0)	0.0 (0/88.0)	0.0 (0/87.0)
4.5 mg 群	初発例	7.5 (7/93.5)	1.2 (1/85.0)	2.4 (2/83.5)	0.0 (0/80.5)	0.0 (0/79.5)	0.0 (0/76.0)	0.0 (0/45.5)
	全例	7.4 (7/95.0)	1.1 (1/92.0)	2.2 (2/92.0)	0.0 (0/91.0)	0.0 (0/90.0)	0.0 (0/89.0)	0.0 (0/83.0)
6.75 mg 群	初発例	3.2 (3/93.5)	3.4 (3/89.5)	1.2 (1/86.0)	3.6 (3/84.0)	1.3 (1/79.5)	2.6 (2/78.0)	0.0 (0/47.0)
	全例	3.2 (3/94.0)	3.2 (3/93.0)	1.1 (1/92.0)	3.3 (3/92.0)	1.1 (1/89.0)	2.3 (2/88.0)	0.0 (0/87.0)

発現率 (%) (発現例数/有効例数)、生命表法

機構は、突発的睡眠の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。特発性 RLS 及びパーキンソン病を対象とした国内外臨床試験における突発的睡眠関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合は表 R19 のとおりであり、特発性 RLS 及びパーキンソン病とで発現割合に大きな差異はなかった。また、海外製造販売後データ (2006 年 2 月 15 日～2011 年 2 月 15 日) における突発的睡眠関連の有害事象の発現頻度¹⁷⁾ は睡眠発作が 0.021、突発的睡眠が 0.004 であった。

¹⁶⁾ MedDRA 基本語の「睡眠発作」及び「突発的睡眠」に該当する事象

¹⁷⁾ 特発性 RLS 及びパーキンソン病における報告件数の合計より算出されている

表 R19：疾患別国内外臨床試験における突発的睡眠関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象）

	L-dopa 非併用早期 パーキンソン病		L-dopa 併用進行期 パーキンソン病		特発性 RLS		
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
						4.5 mg 群	6.75 mg 群
国内臨床試験 ^a							
評価例数	90	90	172	255	95	95	94
	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	0.4 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)
海外臨床試験 ^b							
評価例数	214	395	221	433	217	211	220
	0.0 (0)	1.8 (7)	0.0 (0)	0.2 (1)	0.5 (1)	0.5 (1)	1.8 (4)

発現割合 (%) (発現例数)

a : L-dopa 非併用早期パーキンソン病 : 243-■■-001 試験

L-dopa 併用進行期パーキンソン病 : 243-■■-001 及び 243-■■ 001 試験の併合成績

特発性 RLS: 国内第Ⅲ相試験 (243-■■ 001 試験)

b : L-dopa 非併用早期パーキンソン病 : SP512 及び SP513 試験の併合成績

L-dopa 併用進行期パーキンソン病 : SP650 及び SP515 試験の併合成績

特発性 RLS: SP790 及び SP792 試験の併合成績

機構は、以下のように考える。国内 2 試験 (243-■■-003 及び 243-■■-001 試験) で認められた中枢神経系有害事象(浮動性めまい、頭痛及び傾眠)はいずれも軽度又は中等度であったこと、また本剤による突発的睡眠の発現割合は、パーキンソン病と比較して特発性 RLS で高い傾向は認められないことから、現時点でこれらの有害事象が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、傾眠及び突発的睡眠は、自動車の運転中や機械の操作時には重大な転帰につながる可能性を否定できないことから、本剤投与時には十分に注意する必要がある、他の中枢神経系有害事象も含め製造販売後調査において引き続き情報収集する必要がある。

4) Augmentation について

機構は、RLS 患者においてドパミン受容体作動薬に起因すると考えられる RLS 症状の悪化及び発現時間の早期化 (augmentation) が報告されていることから (Garcia-Borreguero D et al, *Sleep medicine*, 8: 520-530, 2007)、本剤による augmentation の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。augmentation の診断は、MPI 基準 (Max Planck Institute (MPI) diagnostic criteria) (Garcia-Borreguero D et al, *Sleep medicine*, 8: 520-530, 2007) を用いた診断が推奨されており、augmentation のスクリーニングに用いられる ASRS (Augmentation Severity Rating Scale) は NIH 基準及び MPI 基準に基づいて作成された質問票である (Garcia-Borreguero D et al, *Sleep medicine*, 8: 455-463, 2007)。国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-■■-004 試験) 及び海外継続長期投与 3 試験 (SP710、SP791 及び SP793 試験) では ASRS によるスクリーニング評価を行った後に、augmentation 評価委員会が MPI 基準により診断した¹⁸⁾。その結果、国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-■■ 004 試験) 及び海外継続長期投与 3 試験 (SP710、SP791 及び SP793 試験) における用量別の augmentation の発現状況は表 R20 及び表 R21 のとおりであり、維持投与期間を 5 年とした海外継続長期投与試験 (SP710 試験) において、臨床用量を超える 9.0 mg/日 で augmentation が多く発現し、初回発現までの期間が短い傾向が認められた。

¹⁸⁾ 国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-■■-004 試験) では、ASRS によるスクリーニング評価で抽出された 57 例に有害事象として「augmentation」が報告された 1 例を加え、58 例が augmentation 評価委員会の評価対象であった。

表 R20：国内第Ⅱ相継続長期投与試験における augmentation の発現状況

		到達用量			合計
		2.25 mg	4.5 mg	6.75 mg	
評価例数		50	66	69	185
発現割合 (%) (発現例数)		6.0 (3)	6.1 (4)	5.8 (4)	5.9 (11)
初回発現 までの日数	平均値±標準偏差	272.7±133.8	191.3±23.8	265.5±69.2	240.5±82.0
	最小値	119	171	167	119
	最大値	363	223	329	363

表 R21：海外継続長期投与試験における augmentation の発現状況

		最頻用量					合計
		1.125 mg	2.25 mg	4.5 mg	6.75 mg	9.0 mg	
長期継続投与試験 (SP791 及び SP793 試験) 併合 (維持投与期間: 1 年)							
評価例数		41	124	245	210		620
発現割合 (%) (発現例数)		7.3 (3)	8.9 (11)	10.2 (25)	9.0 (19)		9.4 (58)
発現率 (%) (発現例数/観察人年)		6.8 (3/43.8)	7.7 (11/142.3)	8.2 (25/305.2)	7.0 (19/270.3)		7.6 (58/761.6)
初回発現 までの日数	平均値± 標準偏差	316.3± 276.2	373.8± 84.3	327.4± 130.7	349.0± 100.8		342.7±121.1
	最小値	34	279	76	162		34
	最大値	586	576	584	609		609
長期継続投与試験 (SP710 試験) (維持投与期間: 5 年)							
評価例数		17	27	67	58	126	295
発現割合 (%) (発現例数)		5.9 (1)	0 (0)	26.9 (18)	15.5 (9)	32.5 (41)	23.4 (69)
発現率 (%) (発現例数/観察人年)		2.7 (1/36.4)	0 (0/76.0)	9.2 (18/195.5)	6.4 (9/140.9)	12.5 (41/327.0)	8.9 (69/775.9)
初回発現 までの日数	平均値 ± 標準偏差	140.0		590.9± 381.4	423.9± 454.3	521.8± 448.9	521.5± 428.8
	最小値			152	105	49	49
	最大値			1,242	1,499	1,750	1,750

また、augmentation により投与中止に至ったのは、国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-004 試験) において 1 例、投与期間が 5 年の海外継続長期投与試験 (SP710 試験) において 12 例であったが、海外試験 (SP710 試験) における中止例のうち 11 例は 9.0 mg/日まで増量された症例であった。一方、維持用量の範囲 (4.5~6.75 mg/日) では多くの患者で投与が継続できた。国内第Ⅱ相継続長期投与試験 (243-004 試験) 及び海外継続長期投与 2 試験 (SP791 及び SP793 試験) と比較して、海外長期継続投与試験 (SP710 試験) における augmentation の発現率が高かったが、当該試験での augmentation の初回発現までの Kaplan-Meier プロットは図 R1 のとおりであり、augmentation は投与開始から半年以降に多く発現していることから、投与期間が augmentation のリスク因子である可能性があると考えられる。

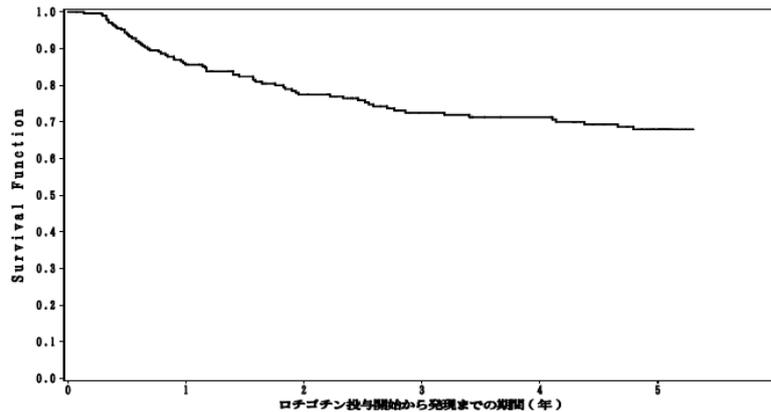


図 R1：初回発現までの Kaplan-Meier プロット（SP710 試験、安全性解析対象集団）

機構は、以下のように考える。国内外の長期継続投与試験（243-004、SP710、SP791 及び SP793 試験）はいずれも可変用量で行われていることから、維持用量の範囲（4.5～6.75 mg/日）における用量間の augmentation の発現リスクの差異については明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、海外継続長期投与試験（SP710 試験）では最頻用量が 9.0 mg/日の投与で augmentation が多く発現した傾向があることから、①患者に対して augmentation の発現リスクについて十分に説明すること、②患者の状態を慎重に観察しながら可能な限り低用量を投与することが必要と考える。また、augmentation の発現状況については、製造販売後においても引き続き情報収集することが必要と考える。Augmentation に対する注意喚起の妥当性及び製造販売後に収集すべき情報については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

5) 精神障害関連の有害事象について

機構は、精神障害関連の有害事象の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験及び海外継続長期投与 3 試験（SP710、SP791 及び SP793 試験）において自殺関連の有害事象¹⁹⁾は認められず、海外 2 試験（SP790 及び SP792 試験の併合）における発現割合はプラセボ群 0%、本剤群 0.1%であった。また、海外製造販売後データ（2006 年 2 月 15 日～2011 年 2 月 15 日）において人年単位の発現率が 0.01 以上であった自殺関連の有害事象はなかった。なお、強迫性障害、衝動制御障害及びドーパミン調節障害症候群に関連する有害事象²⁰⁾の国内外臨床試験における発現割合及び海外製造販売後データ（2006 年 2 月 15 日～2011 年 2 月 15 日）における発現頻度も低かった（国内外臨床試験：2.7% 以下、海外市販後データ：0.012（性欲過剰）以下）。

機構は、以下のように考える。国内外臨床試験成績から、精神障害関連の有害事象の発現リスクは低く、臨床上一問題となる可能性は低いと考えるものの、事象の重篤性を考慮し、製造販

¹⁹⁾ MedDRA 基本語の「故意の自傷行為」、「自殺企図」、「自殺既遂」、「自殺行為」、「自殺念慮」、「自傷行動」、及び「自傷念慮」に該当する事象

²⁰⁾ 強迫性障害: MedDRA 基本語の「強迫性障害」、「強迫性性行動」、及び「強迫性人格障害」に該当する事象

衝動制御障害: MedDRA 基本語の「間欠性爆発性障害」、「強迫性購買」、「強迫性咬唇」、「強迫のためこみ」、「死体狂」、「自傷性皮膚症」、「衝動行為」、「衝動制御障害」、「窃盗癖」、「爪摘み取り」、「爪咬癖」、「抜毛癖」、「病的賭博」、「放火癖」、「徘徊癖」、「リビドー充進」、「過食」、「拒食」、「自慰過剰」、「食欲充進」、「性的興奮障害」、「性的空想過剰」、「性欲過剰」、「摂食障害」及び「勃起増強」に該当する事象

ドーパミン調節障害症候群: MedDRA 基本語の「ドーパミン調節障害症候群」及び「常同性運動障害」に該当する事象

売後において当該事象の発現状況について積極的に情報を収集することが適切と考える。

6) 心血管系に関連する有害事象について

機構は、心血管系に関連する有害事象の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (243-■■■-001 試験) 及び海外 2 試験 (SP790 及び SP792 試験の併合) における心血管系有害事象²¹⁾ の発現割合は表 R22 のとおりであり、海外 2 試験 (SP790 及び SP792 試験の併合) ではプラセボ群と比較して本剤群で高血圧の発現割合が高かった (プラセボ群 : 0.0% (0/217 例)、本剤群 : 2.3% (17/745 例))。特殊集団のサブグループ解析結果では、肝機能障害無しの集団と比較して肝機能障害有りの集団では心血管系有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、発現割合は低く、肝機能障害が明らかかなリスク因子とまではいえないと考える。なお、海外臨床試験において、心疾患のリスク因子有りの集団では本剤群で心血管系有害事象の発現割合が高く、高血圧が 5 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。

表 R22 : 国内外臨床試験における心血管系有害事象の発現割合

		国内臨床試験 ^a		海外臨床試験 ^b	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
全体の発現割合		1.1 (1/95)	1.6 (3/189)	1.4 (3/217)	5.5 (41/745)
非高齢者		1.5 (1/65)	1.9 (3/154)	0.7 (1/151)	5.8 (33/573)
高齢者		0.0 (0/30)	0.0 (0/35)	3.0 (2/66)	4.7 (8/172)
心疾患の リスク因子 ^c	無	0.0 (0/79)	1.3 (2/157)	1.5 (3/200)	4.9 (35/721)
	有	6.3 (1/16)	3.1 (1/32)	0.0 (0/17)	25.0 (6/24)
腎機能障害 ^d	無	1.1 (1/88)	1.1 (2/177)	0.0 (0/28)	4.5 (5/112)
	有	0.0 (0/7)	8.3 (1/12)	1.6 (3/189)	5.7 (36/633)
肝機能障害 ^e	無	1.1 (1/88)	1.1 (2/174)	1.6 (3/187)	4.9 (32/658)
	有	0.0 (0/7)	6.7 (1/15)	0.0 (0/30)	10.3 (9/87)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a : 国内第Ⅲ相試験 (RLS02: 243-■■■-001 試験)

b : 海外 2 試験 (SP790 及び SP792 試験の併合)

c : 収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上

d : 腎機能障害無: eGFR60 mL/min/1.73 m² 以上、腎機能障害有: eGFR60 mL/min/1.73 m² 未満

e : 肝機能障害無: AST 又は ALT が 40 U/L 未満、肝機能障害有: AST 又は ALT が 40 U/L 以上

また、心電図異常に関連する有害事象²²⁾ の発現割合は、国内第Ⅲ相試験 (243-■■■-001 試験) のプラセボ群で 0.0% (0/95 例)、本剤群で 2.1% (4/189 例)、海外 2 試験 (SP790 及び SP792 試験の併合) のプラセボ群で 2.3% (5/217 例)、本剤群で 2.8% (21/745 例) であり、本剤投与による発現リスクの増加は認められなかった。海外製造販売後データ (2006 年 2 月 15 日～2011 年 2 月 15 日) において発現頻度¹⁷⁾ が 0.01 以上であった心血管系及び心電図異常に関連する有害事象は、低血圧 (0.018)、高血圧 (0.016)、血圧上昇 (0.016) 及び心拍数増加 (0.01) であり、発現頻度は低いものの、いずれも血圧上昇に関連性の高い有害事象であり注意すべきと

²¹⁾ MedDRA 高位語の「右心室不全」、「冠動脈疾患 NEC」、「虚血性冠動脈障害」、「血圧障害 NEC」、「血管画像検査 NEC」、「血管検査 NEC (血圧測定を含む)」、「高血圧性障害 NEC」、「左心室不全」、「循環虚脱およびショック」、「心機能検査」、「心筋症」、「心筋障害 NEC」、「心障害 NEC」、「心臓画像検査」、「心臓高血圧性合併症」、「心徴候および症状 NEC」、「心不全 NEC」、「心膜障害 NEC」及び「低血圧性障害」に該当する事象

²²⁾ MedDRA 高位語の「ECG 検査」、「上室性不整脈」、「心室性不整脈および心停止」、「心伝導障害」、「心拍障害 NEC」及び「心拍数および脈拍検査」に該当する事象

考える。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験（SP790 及び SP792 試験の併合）における心血管系有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められること、海外製造販売後データにおいて血圧上昇に関連性の高い有害事象の発現が報告されていることを考慮すると、特に心疾患のリスク因子を有する患者に対しては慎重に本剤の投与を判断する必要があること、また本剤投与後の心拍数及び血圧等の変動に注意し、患者の状態を十分に観察することが重要と考える。なお、製造販売後においても当該事象の発現状況について引き続き情報収集することが必要と考える。

7) 適用部位反応関連の有害事象について

機構は、適用部位反応関連の有害事象の発現状況について説明を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）における適用部位反応関連の有害事象²³⁾の到達用量別の発現割合は、プラセボ群 7.4% (7/95 例)、本剤 2.25 mg 群 0.0% (0/7 例)、4.5 mg 群 45.9% (45/98 例)、6.75 mg 群 48.8% (41/84 例) であり、いずれも軽度又は中等度の事象であった。投与中止に至ったのは 4.5 mg 群 4 例、6.75 mg 群 1 例であり、大半が投与継続可能であった。国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）における適用部位反応関連の有害事象の時期別発現率は表 R23 のとおりであり、事象の多くは投与初期に認められた。

表 R23：適用部位反応関連の有害事象の時期別発現率（243-■■■-001 試験、安全性解析対象）

投与群	初発例/ 全例	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6～9 週目	10～13 週目
プラセボ群	初発例	2.1 (2/95.0)	0.0 (0/92.5)	0.0 (0/90.5)	1.1 (1/89.0)	3.5 (3/86.5)	1.2 (1/81.5)	0.0 (0/51.0)
	全例	2.1 (2/95.0)	0.0 (0/95.0)	0.0 (0/94.0)	1.1 (1/91.0)	3.3 (3/91.0)	1.1 (1/88.0)	1.1 (1/87.0)
4.5 mg 群	初発例	20.3 (19/93.5)	1.4 (1/73.0)	8.3 (6/72.0)	3.1 (2/65.5)	4.8 (3/62.5)	7.0 (4/57.5)	13.9 (5/36.0)
	全例	20.0 (19/95.0)	1.1 (1/92.0)	6.5 (6/92.0)	2.2 (2/91.0)	4.4 (4/90.0)	5.6 (5/89.0)	6.0 (5/83.0)
6.75 mg 群	初発例	23.5 (22/93.5)	5.7 (4/70.5)	4.5 (3/66.0)	3.2 (2/62.5)	5.0 (3/59.5)	12.5 (7/56.0)	15.6 (5/32.0)
	全例	23.4 (22/94.0)	4.3 (4/93.0)	3.3 (3/92.0)	2.2 (2/92.0)	3.4 (3/89.0)	9.1 (8/88.0)	8.0 (7/87.0)

発現率 (%) (発現例数/有効例数)、生命表法

機構は、以下のように考える。適用部位反応関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、事象の多くが投与初期に発現し、大半が投与継続可能であったことから、現時点で適用部位反応関連の有害事象が臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、当該事象の発現状況については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

(4) 効能・効果について

機構は、上記「(2) 有効性について」で示したように、国内臨床試験の成績から中等度から高

²³⁾ MedDRA 高位語の「適用および滴下投与部位反応」に該当する事象

度の特発性RLS患者に対する有効性は示されていると判断できることから、本剤の効能・効果を「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」とすることは妥当と考える。

(5) 用法・用量について

1) 開始用量及び維持用量について

機構は、国内臨床試験における本剤 4.5 mg 群及び 6.75 mg 群の開始用量は第Ⅱ相(243-■■■-003 試験)では 4.5 mg と設定されていたのに対し、第Ⅲ相試験(243-■■■-001 試験)では 2.25 mg と設定された経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相試験(243-■■■-003 試験)の開始用量は、海外第Ⅱ相試験(SP709 試験)、並びに日本人及び外国人を対象とした単回投与試験(SP717 試験)の成績に基づき設定したが、国内第Ⅱ相試験(243-■■■ 003 試験)の用量漸増期 1 週目に発現した有害事象及び中止に至った有害事象は表 R24 のとおりであり、4.5 mg より 2.25 mg を開始用量とした方が忍容性は高いと考えられたことから、国内第Ⅲ相試験(243-■■■ 001 試験)の開始用量は 2.25 mg と設定した。

表 R24：用量漸増期 1 週目に発現した有害事象及び中止に至った有害事象
(243-■■■-003 試験、安全性解析対象)

	プラセボ群	2.25 mg 群	4.5 mg 及び 6.75 mg 併合群
投与量	0.0 mg	2.25 mg	4.5 mg
評価例数	58	57	115
有害事象 ^a	27.6 (16)	45.6 (26)	61.7 (71)
悪心	12.1 (7)	22.8 (13)	35.7 (41)
嘔吐	0.0 (0)	5.3 (3)	13.0 (15)
適用部位そう痒感	1.7 (1)	8.8 (5)	12.2 (14)
適用部位紅斑	1.7 (1)	1.8 (1)	8.7 (10)
頭痛	1.7 (1)	5.3 (3)	9.6 (11)
傾眠	1.7 (1)	5.3 (3)	9.6 (11)
中止に至った有害事象 ^b	0.0 (0)	3.5 (2)	6.1 (7)
悪心	0.0 (0)	1.8 (1)	2.6 (3)
嘔吐	0.0 (0)	1.8 (1)	1.7 (2)
頭痛	0.0 (0)	1.8 (1)	1.7 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

a：用量漸増期 1 週目に発現した有害事象

b：用量漸増期 1 週目に発現した中止に至った有害事象

また、国内 2 試験(243-■■■-003 及び 243-■■■-001 試験)について、ドンペリドンの予防投与が行われなかった被験者における消化器系有害事象の発現割合は表 R25 のとおりであり、投与 1 週目における消化器系有害事象の発現割合は、国内第Ⅱ相試験(243-■■■ 003 試験)と比較して、国内第Ⅲ相試験(243-■■■-001 試験)で低かったことから、開始用量を 2.25 mg と設定することは妥当と考える。

表 R25：ドンペリドンの予防投与が行われなかった被験者における
投与1週目に発現した消化器系有害事象（243-████-003 試験、243-████-001 試験、安全性解析対象）

	国内第Ⅱ相試験（243-████-003 試験）				国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）		
	プラセボ群	2.25 mg 群	4.5 mg 群	6.75 mg 群	プラセボ群	4.5 mg 群	6.75 mg 群
評価例数	48	46	49	49	62	64	63
開始用量	—	2.25 mg	4.5 mg	4.5 mg	—	2.25 mg	2.25 mg
消化器系有害事象 ^a	14.6 (7)	28.3 (13)	44.9 (22)	55.1 (27)	6.5 (4)	20.3 (13)	25.4 (16)
悪心	14.6 (7)	23.9 (11)	38.8 (19)	46.9 (23)	4.8 (3)	17.2 (11)	25.4 (16)
嘔吐	0.0 (0)	6.5 (3)	8.2 (4)	22.4 (11)	1.6 (1)	4.7 (3)	1.6 (1)

発現割合（%）（発現例数）

a：投与1週目に発現した消化器系有害事象

機構は、本剤の維持用量を4.5及び6.75 mg/日と設定した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）において本剤4.5及び6.75 mgのプラセボに対する統計学的に有意差が認められ、国内2試験（243-████-003及び243-████-001試験の併合）における有害事象の発現割合は、4.5 mg群で83.0%（127/153例）、6.75 mg群で84.1%（127/151例）と同程度であったことより、維持用量を4.5及び6.75 mg/日と設定した。

機構は、RLS患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（243-████-001 試験）において開始用量を2.25 mgとすることにより消化器系有害事象の発現割合が低減されたことに基づき、開始用量を2.25 mg/日とすることは適切と考える。また、国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）において有効性が検証された用量範囲である4.5及び6.75 mg/日を維持用量とすることは妥当と考える。

2) 増量間隔について

機構は、4.5 mg/日から6.75 mg/日の増量間隔は国内第Ⅱ相試験（243-████-003 試験）では1週間と設定していたのに対し、国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）では2週間と設定した経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相試験（243-████-003 試験）において、海外2試験（SP790及びSP792試験の併合）よりも消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現割合が高く、その原因として国内第Ⅱ相試験（243-████-003 試験）では開始用量が4.5 mgであったこと及びRLSに対する前治療薬が影響を及ぼした可能性が考えられた。したがって、国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）では開始用量を2.25 mgと設定するとともに、本剤のドパミン受容体刺激作用にある程度慣れが生じるまで緩徐に漸増することが望ましいと考えた。また、増量間隔を1週間と設定した場合にRLS症状が発現しない週が認められ、有効性評価が適切に実施できない可能性が考えられたことから、増量間隔を2週間と設定した。国内第Ⅱ相試験（243-████-003 試験）及び国内第Ⅲ相試験（243-████-001 試験）における本剤6.75 mg/日群の消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）、中止に至った消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）及び中等度の消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現時期は表 R26 のとおりであり、増量間隔の違いによる差異はなかったことから、申請用法・用量における増量間隔を1週間と設定した。

表 R26：消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）の発現時期

		評価時期	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目
消化器系有害事象	国内第Ⅱ相	投与量	4.5	6.75	6.75	6.75	6.75
		発現率	48.6 (27/55.5)	3.8 (1/26.0)	4.2 (1/24.0)	0.0 (0/22.5)	0.0 (0/22.0)
	国内第Ⅲ相	投与量	2.25	4.5	4.5	6.75	6.75
		発現率	19.3 (18/93.5)	13.4 (10/74.5)	7.8 (5/64.0)	8.7 (5/57.5)	5.9 (3/51.0)
中止に至った消化器系有害事象	国内第Ⅱ相	投与量	4.5	6.75	6.75	6.75	6.75
		発現率	7.2 (4/55.5)	2.1 (1/48.5)	0.0 (0/46.0)	0.0 (0/45.5)	0.0 (0/45.0)
	国内第Ⅲ相	投与量	2.25	4.5	4.5	6.75	6.75
		発現率	0.0 (0/93.5)	0.0 (0/92.5)	0.0 (0/92.0)	0.0 (0/90.5)	0.0 (0/88.5)
中等度の消化器系有害事象	国内第Ⅱ相	投与量	4.5	6.75	6.75	6.75	6.75
		発現率	23.9 (13/54.5)	0.0 (0/38.0)	0.0 (0/37.0)	0.0 (0/36.5)	0.0 (0/36.0)
	国内第Ⅲ相	投与量	2.25	4.5	4.5	6.75	6.75
		発現率	1.1 (1/93.5)	0.0 (0/91.5)	0.0 (0/91.0)	2.2 (2/89.5)	0.0 (0/85.5)

発現率（%）（発現例数/有効例数）、生命表法

機構は、以下のように考える。本剤の消化器系有害事象の発現は投与間隔によらず投与開始初期に認められ、国内第Ⅲ相試験において開始用量を 2.25 mg とすることで発現割合の低減が認められること、4.5 mg から 6.75 mg へ 1 週間隔で増量した国内第Ⅱ相試験 (243-003 試験) において、6.75 mg/日への増量時に消化器系有害事象により投与中止に至った症例数は 1 例であり多くの症例では忍容性が認められていること、6.75 mg 投与時の消化器系有害事象の発現割合に増量間隔による差は認められないことから、用法・用量における増量間隔を 1 週間と設定することは可能と考える。ただし、RLS においては高用量投与が augmentation 発現のリスク因子となる可能性は否定できず、可能な限り低用量を維持用量として設定すべきと考えることから、6.75 mg/日への増量は患者の状態を観察しながら慎重に行う必要があると考える。なお、国内臨床試験での検討は限定的であることから、投与初期の消化器系有害事象の発現状況と増量間隔の関係については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

3) 貼付時間帯について

機構は、RLS における異常感覚は夕方から夜間にかけて強くなるとされていること (Walters AS et al, *Mov Disord*, 10: 634-642, 1995)、本邦において RLS の治療薬として承認されているドパミン受容体作動薬であるプラミペキソールは夜間投与が推奨されていることを踏まえ、本剤を貼付する時間帯を規定しない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。国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) における貼付時間帯毎の IRLS 合計スコア、PSQI スコア及び JESS スコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量は表 R27 のとおりであり、貼付時間帯毎の各スコア変化量間に大きな差異はなく、貼付時間帯が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 R27：貼付時間帯毎の最終評価時におけるベースラインからの
IRLS 合計スコア、PSQI スコア及び JESS スコア変化量 (243-001 試験、LOCF)

		各スコア変化量			プラセボ群との対比較 ^a	
		プラセボ群	4.5 mg 群	6.75 mg 群	4.5 mg 群	6.75 mg 群
IRLS 合計スコア	午前	-11.8±8.0 (17)	-15.1±8.0 (18)	-14.0±9.0(26)	-3.3 [-9.0, 2.4]	-2.2 [-7.5, 3.1]
	午後	-15.0±10.9 (11)	-9.7±6.7 (6)	-16.5±9.2(12)	5.3 [-4.6, 15.3]	-1.5 [-9.7, 6.7]
	夕方/夜間	-11.0±7.8 (67)	-14.6±9.2 (69)	-14.6±9.0(56)	-3.6 [-6.5, -0.7]	-3.6 [-6.7, -0.5]
PSQI スコア	午前	-2.7±2.5 (17)	-3.2±2.4 (18)	-3.0±3.1 (24)	-0.5 [-2.4, 1.3]	-0.3 [-2.1, 1.4]
	午後	-2.2±2.5 (11)	-3.2±1.6 (6)	-3.5±3.2 (12)	-1.0 [-3.8, 1.8]	-1.3 [-3.6, 1.0]
	夕方/夜間	-2.6±2.4 (66)	-3.1±3.5 (69)	-3.3±3.4 (54)	-0.5 [-1.6, 0.5]	-0.7 [-1.8, 0.4]
JESS スコア	午前	-2.7±4.4 (17)	-2.9±2.8 (18)	-2.3±4.6 (26)	-0.2 [-2.9, 2.6]	0.4 [-2.1, 3.0]
	午後	0.1±2.0 (11)	-2.7±4.3 (6)	-1.9±4.0 (12)	-2.8 [-6.4, 0.9]	-2.0 [-5.0, 1.0]
	夕方/夜間	-1.5±4.3 (67)	-2.1±4.9 (69)	-1.0±4.1 (56)	-0.6 [-2.1, 1.0]	0.6 [-1.0, 2.2]

平均値±標準偏差 (評価例数)

a：群間差 (本剤群-プラセボ群)、最小二乗平均値 [95%信頼区間]

また、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) における貼付時間帯毎の有害事象及び傾眠の発現割合は表 R28 のとおりであり、有害事象全体の発現割合に貼付時間帯による一定の傾向は認められなかった。午前及び午後に貼付した被験者において傾眠の発現割合が高い傾向が示されているものの、症例数が限られており貼付時間帯の影響について明確な結論を得ることは困難と考える。

表 R28：貼付時間帯毎の有害事象及び傾眠の発現割合
(243-001 試験、安全性解析対象)

	貼付時間帯		
	午前	午後	夕方/夜間
有害事象の発現割合			
プラセボ群	58.8 (10/17)	36.4 (4/11)	52.2 (35/67)
4.5 mg 群	72.2 (13/18)	85.7 (6/7)	81.4 (57/70)
6.75 mg 群	96.2 (25/26)	83.3 (10/12)	82.1 (46/56)
傾眠の発現割合			
プラセボ群	5.9 (1/17)	9.1 (1/11)	0.0 (0/67)
4.5 mg 群	22.2 (4/18)	0.0 (0/7)	8.6 (6/70)
6.75 mg 群	19.2 (5/26)	33.3 (4/12)	8.9 (5/56)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より、本剤を貼付する時間帯を規定する、あるいは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。現時点で本剤を貼付する時間帯を規定しないことについて大きな問題はないと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) では大半の被験者が夕方/夜間に本剤を貼付しており、午前及び午後に貼付した場合の検討は限定的であることから、貼付する時間帯が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

以上、1) ~3) の検討の結果、機構は、本剤の特発性 RLS に対する「用法・用量」を以下のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

[用法・用量]

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25 mgずつ増量し維持量(標準1日量4.5~6.75 mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75 mgを超えないこと。本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

4) 中止時の減量について

機構は、本剤の投与中止による悪性症候群の発現リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。悪性症候群は特発性 RLS を対象とした国内 2 試験 (243-■■-003 及び 243-■■-001 試験) 及び海外 2 試験 (SP790 及び SP792 試験) では認められず、国内第 II 相継続長期投与試験 (243-■■-004 試験) では 1 例に認められた。パーキンソン病を対象とした臨床試験については、国内 2 試験 (243-■■-001 及び 243-■■-001 試験) 及び海外 4 試験 (SP512、SP513、SP650 及び SP515 試験) では認められず、国内 1 試験 (243-■■-001 試験) では 1 例に認められた。以上より、本剤の投与中止による悪性症候群の発現リスクがパーキンソン病より特発性 RLS において高い可能性は低いと考える。なお、国内臨床試験において悪性症候群が認められていること、また一般にドパミン受容体作動薬の急激な減量は悪性症候群を誘発する可能性が示唆されていることから、本剤の漸減に際しては、原則として、特発性 RLS では 2.25 mg/日ずつ減量することを「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載し注意喚起する。

機構は、中止時の減量方法について添付文書において注意喚起するとして申請者の対応に大きな問題はないと考える。なお、本剤の投与中止後の悪性症候群の発現の可能性については、事象の重篤性を考慮し製造販売後においても積極的に情報を収集することが適切と考える。

(6) 製造販売後調査計画について

機構は、製造販売後調査においては、本剤が夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響、augmentation の発現状況、消化器系、中枢神経系、精神障害、心血管系並びに適用部位反応に関連する有害事象の発現状況等について情報収集することが必要と考える。

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、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、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-PD01、5.3.5.1-PD06、5.3.5.2-PD02、5.3.5.4-PD01、5.3.5.2-PD11、5.3.5.1-RLS01、5.3.5.1-RLS02、5.3.5.2-RLS01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（治験薬の誤交付及び当該治験薬の被験者への投与）、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、治験薬の増量に係る規定の不遵守）、説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例等が認められた。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

機構は、提出された資料から、パーキンソン病及び中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）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、パーキンソン病及び中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群に対する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られる。なお、製造販売後調査において、パーキンソン病患者では、本剤の投与状況（用量推移、貼付部位のローテーションの遵守状況）、ドパミン受容体作動薬に特徴的なリスク（消化器症状、突発睡眠等）及び適用部位の有害事象の発現状況等を、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群については、本剤が夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響、augmentation の発現状況、消化器系、中枢神経系、精神障害並びに心血管系に関連する有害事象の発現状況等を調査する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 11 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg
[一 般 名] ロチゴチン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 13 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. 毒性試験

(1) マウスにおける中期皮膚発がん性試験（添付資料 4.2.3.4.2-01）

雌 CD-1 マウス (n=20) に発がんイニシエーターである 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBA) 100 µg を背部皮膚へ単回塗布（塗布面積：約 8 cm²）し、その 7 日後から同一部位にアセトンで溶解した本薬 0.12、0.36、1.2 及び 3.6 mg を 1 日 1 回、19 週間塗布したとき、本薬塗布による皮膚腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬の皮膚発がんに対するプロモーション作用は示されなかった。

(2) 不純物 (SPM 9257 及び不純物 *) の遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6-07、4.2.3.7.6-08）

不純物 (SPM 9257 及び不純物 *) を添加した本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験が実施され、不純物に起因する遺伝毒性は認められなかった。

機構は、上記 (1) 及び (2) の結果から、本薬の皮膚発がん性及び不純物の遺伝毒性に関して特段の懸念はないと判断した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

【パーキンソン病】

1. 本剤の臨床的位置付けについて

貼付剤である本剤は経口製剤が服薬困難な患者への投与が容易になるというメリットが期待できるとの機構判断、及び L-dopa 非併用（早期）及び L-dopa 併用（進行期）のパーキンソン病患者に対し既存のドパミン受容体作動薬と同様に本剤の有効性が期待できることから、既存のドパミン受容体作動薬と同じ臨床的位置付けで、新たな治療の選択肢として本剤を臨床現場に提供することには意義があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、本剤の貼付により、適用部位の有害事象が発現するという経口製剤にはないデメリットがあることから、医療従事者及び患者に、適切かつ十分な注意喚起を行う必要があるとの機構の判断も専門委員に支持された。

なお、本剤が安定した血漿中濃度を示すことから、L-dopa の薬物動態に依存する運動症状の日内変動に対して既存の経口ドパミン受容体作動薬を上回る効果を発揮する可能性があるとの申請者の主張については、現時点で根拠となるデータは示されていないという点で専門委員の意見は一致したものの、本剤の薬物動態特性を踏まえ運動症状の日内変動が改善することへの期待もあり、運動症状の日内変動に関する情報も製造販売後調査において調査することが望ましいとの意見が出された（「6.製造販売後調査等について」の項参照）。

2. 本剤の有効性及び効能・効果について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）及び国内第Ⅲ相試験（243-■■■-001 試験）の成績から、L-dopa 非併用患者及び併用患者のいずれにおいても本剤の有効性は示されており、本剤の効能・効果を「パーキンソン病」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

3. 安全性について

(1) ドパミン受容体作動薬に特徴的なリスクについて

臨床試験において、ドパミン受容体作動薬に特徴的な有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められることから、本剤投与時にはこれらの有害事象に十分に注意する必要があるものの、既存のドパミン受容体作動薬と同様、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、患者の状態に注意しながら少量から漸増する用法・用量が遵守されれば、許容可能なリスクであるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 適用部位の有害事象について

本剤による適用部位の有害事象は許容可能であり、添付文書（案）における適用部位の有害事象に対する注意喚起の内容は妥当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、毒性試験における局所刺激性試験がいずれも 4.5 mg 製剤を用いて実施されていることから、より大きな製剤（13.5 mg 等）を用いて実施する必要はないかとの意見が出された。これに対し、機構は、本剤の用量によらず単位面積あたりの有効成分濃度は同じであることから、異なる用量の製剤間で皮膚内濃度が大きく異なる可能性は低いと考えられること、臨床試験において適用部位の有害事象に用量依存性は示されていないこと等から、製造販売後調査において用量と適用部位の有害事象の関係について情報収集する必要はあるものの、現時点でより高含量の製剤を用いた局所刺激性試験を実施する必要はないと考えると説明し、専門委員の理解が得られた。

(3) 血圧への影響について

他の非麦角系ドパミン受容体作動薬と同様、本剤においても低血圧症の患者は「慎重投与」として注意喚起することが適切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、低血圧症の患者を「慎重投与」とするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

(4) 肝機能障害患者への投与について

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剤の投与経験はなく、当該患者での血漿中濃度は予測困難であることを踏まえ、重度の肝機能障害患者は「慎重投与」とし、注意喚起することが必要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、重度の肝機能障害患者の患者を「慎重投与」と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

申請時用法・用量の開始用量及び標準的維持用量は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。貼付部位を腹部、側腹部、上腕部、肩、大腿部及び臀部の6箇所とすることについて、専門委員より、剥がし忘れによる重複投与は非常に危険であり、肩や臀部への貼付は剥がし忘れの原因になり得ることから、肩や臀部を貼付部位とすることは避けるべきではないかとの意見が出された。これに対し、機構は、本剤は毎日貼付箇所を貼り替える必要があり、用量によっては大きな貼付面積を必要とするため、投与可能な部位はできるだけ多くすることが望ましいと考えること、肩及び臀部も貼付部位とした臨床試験において有効性・安全性が確認され、剥がし忘れに起因するような問題は認められなかったこと等から、本剤の貼付部位に肩及び臀部を含めることは可能と考えると説明した。最終的に、剥がし忘れ防止の方策も含め貼付方法に関する情報提供を徹底した上であれば、本剤の貼付部位に肩及び臀部も含めることは専門委員に支持された。ただし、剥がし忘れを回避するためには、貼付方法に関する情報提供に加え、前日どこに貼付したのかを記録するチェックシートの活用は必須であるとの意見が出された。

また、「用法・用量に関連する使用上の注意」における「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更し、14日以内に同一箇所への貼付は避けること」の記載について、投与枚数や皮膚の状態によっては必ずしも14日間以上の経過を待たなくとも投与は可能と考えられることから、添付文書における注意喚起としては正常な皮膚に投与し、連続して同じ箇所に貼付しない旨を記載することが適切とした機構の判断について、専門委員より、14日以内同一箇所への投与を避けることは現実的には困難な場合もあるとの意見が出され、機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更すること」に修正するよう求め、申請者は適切に対応した。また、貼付方法に対する情報提供及び剥がし忘れを回避するための方策を徹底するよう申請者に求め、申請者は、患者向け資材に①前日どの部位に貼付したか、②前日のパッチを剥がしたか、を記載するようにし、注意喚起する旨回答した。

機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

5. 適用上の注意について

専門委員より、本剤は裁断等の物理的刺激により有効成分の結晶が析出する可能性が示唆されていることから、使用に際してその点に注意する必要があるかとの意見が出された。一方、専門委員より、本剤は低用量の剤形が揃っており臨床現場においてハサミで本剤を裁断することは考えにくいとの意見が出された。機構は、「適用上の注意」に「本剤をハサミ等で切って使用しないこと」との注意喚起が既になされているため、注意の意図がより明確になるよう、ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出するおそれがあるとの情報も合わせて提供するよう申請者に指示すると説明したのに対し、専門委員より、原薬の結晶化により薬剤放出性は低下するため安全性上の懸念は低いが、血中濃度が低下する可能性があることは情報提供すべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、「適用上の注意」の記載を修正するよう求め、申請者は適切に対応した。

6. 製造販売後調査等について

申請者が示した調査項目に加え、本剤長期投与時の消化器症状、突発的睡眠、衝動制御障害等ドパミン受容体に特徴的な有害事象、適用部位の有害事象及び失神の発現状況並びに血圧への影響についても情報収集する必要がある、また、臨床試験の対象として少数であった、肝機能障害及び腎機能障害患者、並びに75歳以上の高齢者における情報収集も必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。さらに、専門委員より、貼付中は安定した血中濃度を示す本剤の特性が、運動症状の日内変動に及ぼす影響は明らかではないことから、製造販売後調査において運動症状の日内変動に対しても情報収集することが望ましいとの意見、及び様々な背景の患者における安全性情報を収集するにあたり、500例で十分であるのか懸念されるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう求め、申請者は、以下のように回答した。機構の指摘を踏まえた情報収集を行う。また、本調査の登録予定症例数を600例とすることで、比較的発現頻度の低い有害事象も検出可能であり、1年の観察完了例として500例が確保可能となると考える。なお、運動症状の日内変動への本剤の影響については、本剤投与前にオフ時間がみられる患者を対象とした特定使用成績調査（観察期間：3ヵ月、予定症例数80例）を別途実施し、情報収集することとする。

機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えているが、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

【レストレスレッグス症候群 (RLS)】

1. 本剤の有効性及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) の成績から、本剤の特発性 RLS に対する有効性は示されており、効能・効果を「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群)」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

2. 安全性について

(1) 消化器系有害事象 (悪心及び嘔吐) について

国内臨床試験における本剤の到達用量は、パーキンソン病の方が高いにもかかわらず、特発性 RLS において消化器系有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたことから、本剤投与時には十分に注意する必要があるものの、国内第Ⅲ相試験 (243-001 試験) において開始用量を 2.25mg としたことにより、消化器系有害事象により投与中止に至った被験者数は国内第Ⅱ相試験 (243-003 試験) と比較して減少したことから、適切な用法・用量を規定することにより当該有害事象の発現リスクを軽減することは可能との機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) Augmentation について

特発性 RLS に特有の有害事象である augmentation の発現リスクについて、海外継続長期投与試験 (SP710 試験) では最頻投与量が 9.0mg/日の投与で augmentation が多く発現した傾向があることから、患者に対して augmentation の発現リスクについて十分に説明すること、患者の状態を慎重に観察しながら可能な限り低用量を投与することの注意喚起が必要との機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 用法・用量について

(1) 最大用量について

申請時用法・用量については、専門委員より有効性解析対象集団では主要評価項目とされた最終評価時における 4.5 mg と 6.75 mg の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量に大きな差はなく、6.75 mg/日を用法・用量に含める必要性は低いのではないかとの意見が出された。これに対し機構は、患者のベースラインの IRLS 合計スコアで重症度別に部分集団解析した結果は下表のとおりであり、重症度の高い集団 (IRLS 合計スコア 25 以上) では、6.75 mg 群においてスコア変化量及びプラセボ群との群間差のいずれも大きく、重症度の高い患者においては、4.5mg と比較した 6.75 mg の有用性が示唆されていること、主要な海外臨床試験 (SP790 試験及び SP792 試験) においては 2.25 mg から 6.75 mg の範囲で用量反応性が認められていること、安全性プロファイルについては 4.5 mg と 6.75 mg で大きな差は認められていないことから、これらの結果を勘案すると本邦の承認用量に 6.75 mg/日を含めることが適切と考えることを説明した。以上の説明を踏まえ、本剤の RLS に対する用法・用量に 6.75 mg/日を含めることは専門委員に支持された。

表：投与開始時の IRLS 合計スコア別の最終評価時におけるベースラインからの IRLS 合計スコア変化量 (243-003 試験、243-001 試験、LOCF)

	投与開始時の IRLS 合計スコア		評価例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
243-003 試験	25 未満	プラセボ	38	19.9 ± 3.0	-8.5 ± 6.7	-
		2.25 mg	37	19.8 ± 2.7	-9.5 ± 5.8	-1.0 [-4.1, 2.0]
		4.5 mg	36	20.6 ± 2.6	-13.2 ± 6.7	-4.7 [-7.7, -1.6]
		6.75 mg	31	19.4 ± 3.0	-11.0 ± 7.5	-2.5 [-5.7, 0.7]
	25 以上	プラセボ	19	28.6 ± 3.2	-12.4 ± 1.8	-
		2.25 mg	18	29.8 ± 3.4	-13.1 ± 6.9	-0.6 [-5.7, 4.5]
		4.5 mg	20	27.4 ± 3.5	-16.5 ± 7.7	-4.1 [-9.1, 0.9]
243-001 試験	25 未満	プラセボ	59	20.0 ± 2.8	-10.9 ± 7.0	-
		4.5 mg	61	20.2 ± 2.8	-12.4 ± 7.5	-1.5 [-4.2, 1.1]
		6.75 mg	61	19.6 ± 2.8	-11.6 ± 7.7	-0.8 [-3.4, 1.9]
	25 以上	プラセボ	36	28.2 ± 3.0	-12.8 ± 1.6	-
		4.5 mg	32	29.2 ± 3.7	-18.1 ± 1.7	-5.3 [-9.9, -0.7]
		6.75 mg	33	28.4 ± 3.3	-20.2 ± 1.7	-7.5 [-12.1, -2.9]

平均値 ± 標準偏差

(2) 増量間隔の設定について

本剤の用量調節期における増量間隔の設定について、高用量投与時に特発性 RLS に特有の有害事象である augmentation の発現リスクが高まる懸念があることから、増量は患者の状態を慎重に観察しながら実施することが必要と考えること、そのため、用法・用量における増量間隔に関する記載はパーキンソン病とは異なり、以下のように設定することが適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

[用法・用量]

通常、成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2.25 mg ずつ増やし維持量（標準 1 日量 4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日量は 6.75 mg を超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を修正するよう求めたところ、申請者は対応した。

4. 製造販売後調査等について

機構は、中等度から高度の特発性 RLS 患者を対象として、患者背景（性別、年齢、前治療薬、併用薬等）と本剤の安全性及び有効性の関係、本剤が夜間の睡眠及び日中の眠気に及ぼす影響、augmentation の発現状況、消化器系、中枢神経系、精神障害、心血管系並びに適用部位反応に関連する有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施することを申請者に求めた。

申請者は、中等度から高度の特発性 RLS 患者を対象とし、上記の点について検討する特定使用成績調査を実施すること、登録予定症例数を 700 例とすることで、比較的発現頻度の低い有害事象も検出可能であり、1 年の観察完了例として 500 例が確保可能となると考えることを説明した。

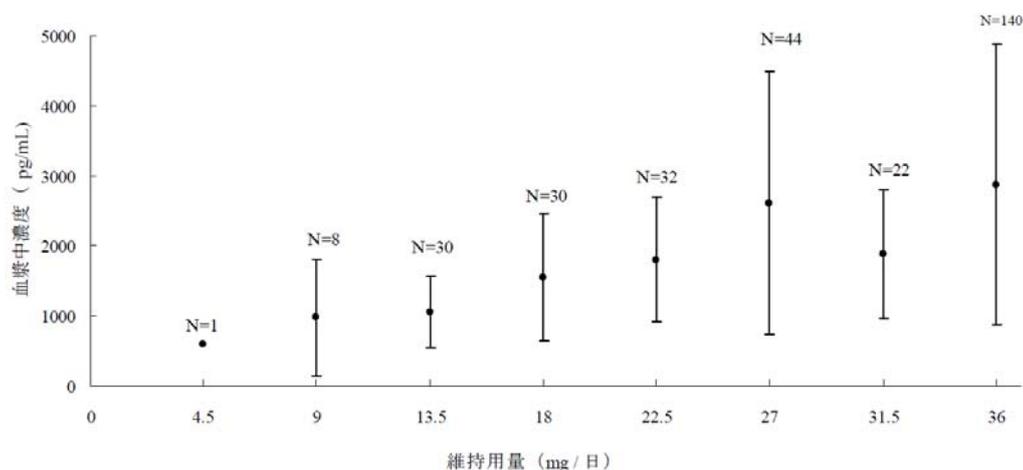
機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要と考えるが、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

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
23	23	3 mg/kg/回以上の群の雌及び 10 mg/kg/回以上の群の雌	<u>3 又は 10 mg/kg/回以上の群の雌</u>
29	1	互いの毒性の増強を示さないと考えられた。	互いの毒性の増強を示さないと考えられた。 <u>なお、ラットの本薬単独投与群について網膜の電子顕微鏡検査を実施したところ、網膜光受容器の内節及び外節に変性が認められた。</u>
30	10	(同一部位に繰り返し貼付)	(同一部位に繰り返し <u>塗布</u>)

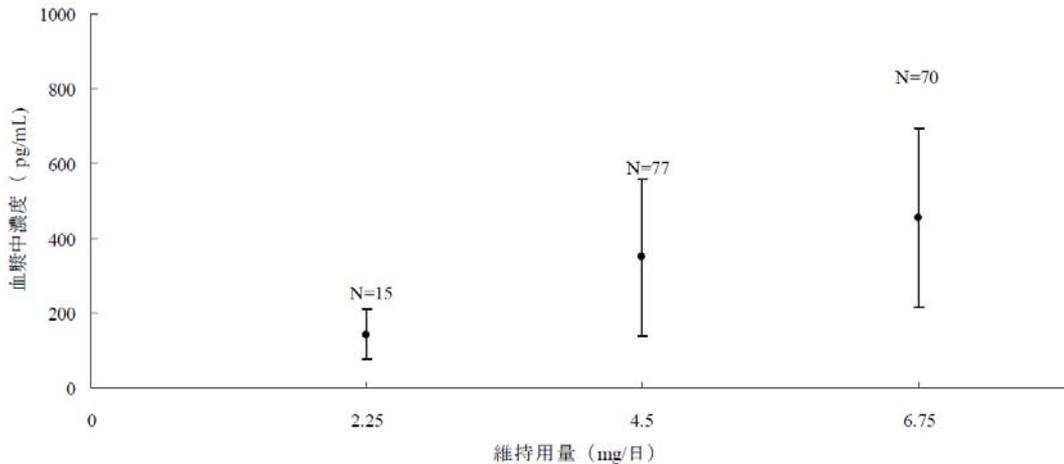
また、専門協議後、集計エラーが発覚し、36 頁図 2 及び 37 頁図 3 について、用量維持期以外のデータも含むことが判明したため、それぞれ以下の図に訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。



平均値±標準偏差

血漿中濃度/投与量の第 1 四分位数と第 3 四分位数の差の 10 倍以上の場合の濃度は外れ値とし、平均値及び標準偏差の算出に用いていない。

図 2：日本人パーキンソン病患者における定常状態時の血漿中本薬のトラフ濃度



平均値±標準偏差

血漿中濃度/投与量の第1四分位数と第3四分位数の差の10倍以上の場合の濃度は外れ値とし、平均値及び標準偏差の算出に用いていない。

図3：日本人RLS病患者における定常状態時の血漿中本薬濃度

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8年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] ニュープロパッチ 2.25 mg、同パッチ 4.5 mg

- ・パーキンソン病
- ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

ニュープロパッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg

- ・パーキンソン病

[用法・用量] ・パーキンソン病

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5 mg ずつ増量し維持量（標準1日量9 mg～36 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36 mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

- ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25 mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25 mg ずつ増量し維持量（標準1日量4.5 mg～6.75 mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75 mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。