

審議結果報告書

令和元年 8 月 15 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ハルロピテープ8mg、同テープ16mg、同テープ24mg、同テープ32mg、同テープ40mg
[一 般 名] ロピニロール塩酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

令和元年 8 月 1 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年7月11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] ハルロピテープ 8 mg、同テープ 16 mg、同テープ 24 mg、同テープ 32 mg、同テープ 40 mg
- [一般名] ロピニロール塩酸塩
- [申請者] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成30年9月28日
- [剤形・含量] 1枚中にロピニロール塩酸塩 8、16、24、32 又は 40 mg を含有する貼付剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のパーキンソン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、実臨床で本剤が投与された患者の突発的睡眠、傾眠、精神症状、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

パーキンソン病

[用法及び用量]

通常、成人にはロピニロール塩酸塩として1日1回8 mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて1週間以上の間隔で、1日量として8 mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も1日1回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として1日量64 mg を超えないこととする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年5月21日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ハルロピテープ 8 mg、同テープ 16 mg、同テープ 24 mg、同テープ 32 mg、同テープ 40 mg
- [一般名] ロピニロール塩酸塩
- [申請者] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 平成30年9月28日
- [剤形・含量] 1枚中にロピニロール塩酸塩 8、16、24、32 又は 40 mg を含有する貼付剤

[申請時の効能・効果]

パーキンソン病

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはロピニロール塩酸塩として1日1回8 mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて1週間以上の間隔で、1日量として8 mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も1日1回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として1日量64 mg を超えないこととする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
8. 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.....	39
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、英国グラクソ・スミスクライン社にて創製された、非麦角系ドパミンアゴニストであり、線条体シナプス後膜のドパミン D₂ 受容体系を選択的に刺激することにより抗 PD 作用を示す。本邦では、パーキンソン病を効能・効果として、本薬の経口剤が 2006 年に承認され、2012 年に徐放性の経口剤が承認されている。PD 患者では、摂食・嚥下障害や自律神経症状としての消化管障害が多くみられるため、そのような患者に対して容易に投与が可能であり、安定した治療効果が得られる製剤を目指して、本薬の経皮吸収型製剤である本剤が開発された。なお、ドパミンアゴニストの経皮吸収型製剤の開発にあたり、心臓弁膜症のリスクがより低いと考えられる非麦角系ドパミンアゴニストの中から、皮膚透過性、適用部位皮膚反応等を考慮して本薬が選択された。

本剤の開発は 20 年 から申請者により行われ、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「パーキンソン病」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2019 年 5 月現在、海外において本剤の開発、申請及び承認はいずれも行われていない。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本剤の投与量はロピニロール塩酸塩量、本薬の経口製剤の投与量及び本薬の血漿中濃度はロピニロール換算量で記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のロピニロール塩酸塩は、 により MF (MF 登録番号) に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白～淡黄色の粉末であり、別添のとおりである。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、UV-VIS 及び定性反応）、純度試験〔重金属、パラジウム（原子吸光光度法）及び類縁物質（HPLC）〕、水分、強熱残渣及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール ロット	25℃	60%RH	PE 袋+アルミニウム袋 +プラスチック容器	カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、PE 袋に充填した後、アルミニウム袋に入れ、これをプラスチック容器に入れて室温保存するとき、XXXXXXXXXX XXXXXX XXXXXXXXXX XXXX カ月と設定された。XXXXXX XXXXXX 製造した原薬の長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 枚（貼付面積：5.33、10.67、16.00、21.33 又は 26.67 cm²）中に原薬 8、16、24、32 又は 40 mg 含有し、支持体、有効成分を含む膏体及びライナーから成るテープ剤である。製剤には、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、XXXXXXXXXX、流動パラフィン、ポリイソブチレン、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX が添加剤として含まれ、支持体には XXXXXXXXXX フィルム XXXXXXXXXX、ライナーには XXXX セパレータが使用されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、XXXXXXXXXX 工程により製造される。また、XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ、重要工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC/UV）、純度試験 [類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX]、製剤均一性 [含量均一性（HPLC）]、粘着性、放出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。長期保存試験ではブラケット法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	複合フィルム ^a 包装	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：XXXXXX アルミニウム XXXXXXXXXX

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、複合フィルム（XXXXXX アルミニウム XXXXXXXXXX）で包装し、遮光して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、使用前例を超える [] 及び [] が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

[] 及び [] は医薬品添加物規格適合品であるため、機構は、これらの添加剤の規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、 [] 及び [] の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 MPTP 誘発症状改善作用 (CTD 4.2.1.1-1)

MPTP (0.6 mg/kg) の左内頸動脈投与により、片側パーキンソン病症状を発症した雄性カニクイザル (3~6 年 齢) に、本剤 4.5 若しくは 9 mg、又はロチゴチン経皮吸収型製剤 2.7 mg を背部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与し、パーキンソニズムスコア (上下肢の運動緩慢、筋固縮、振戦並びに体幹の姿勢及び平衡性をスコア化した指標) を測定した (各群 4 例)。投与前から投与 7 日後までのパーキンソニズムスコアの推移は表 3 のとおりであった。

表 3 : パーキンソニズムスコアの推移 (平均値)

投与量	投与前	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 5 日後	投与 7 日後
本剤 4.5 mg	8.0	5.0	2.0	2.3	2.3
本剤 9 mg	8.0	4.0	1.0	0.8	0.8
ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.7 mg	8.0	4.8	2.0	1.8	2.8

3.2 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.3 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.4 薬力学的相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 PD に対する効果について

申請者は、本薬の抗 PD 効果について、以下のように説明した。 *In vitro* 試験において、本薬はドパミン D₁ 様受容体に結合親和性を示さず、ドパミン D₂ 様受容体に高い親和性を示し、ドパミン D₂ 様受容体のうち特に D₃ 受容体に高い親和性と強いアゴニスト活性を示すことが報告されている (J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 791-804 及び Br J Pharmacol 1999; 127: 1696-702)。また、 *in vivo* 試験において、カニクイ

ザルの MPTP 誘発片側 PD モデルでは本薬の経皮投与により既承認の経皮投与 PD 治療薬であるロチゴチンと同様のパーキンソニズムスコアの低下が認められたことから、本薬は経皮投与でもドパミン D₂ 様受容体に作用することで、抗 PD 効果を示すと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の経口製剤既承認時に実施された薬効薬理試験において、本薬の抗 PD 効果は評価済みである（「レキップ錠」審査報告書（平成 18 年 7 月 12 日）参照）。今回提示された *in vivo* 試験において、本薬の経皮投与による抗 PD 作用が示されたことから、本剤によるドパミン D₂ 受容体作動活性を介した抗 PD 効果は期待できると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限はマウスで 0.2 ng/mL、ラット、サル及びミニブタで 0.1 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1）

雄性白色ラット及び有色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 3 mg を単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、血液中放射能の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。また、貼付後に回収した製剤における放射能残存率は、白色ラットで 60.8±6.2%、有色ラットで 48.7±4.4% であった。

表 4：血液中放射能の薬物動態パラメータ

系統	例数	C _{max} (ng eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng eq·h/mL)	t _{1/2} (h)
白色ラット	3	79.5±21.8	24.7±1.2	1870±470	36.5±6.4
有色ラット	3	116±16	25.3±2.3	2840±170	26.2±3.6

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-2、4、6）

雌雄白色ラット、雌雄サル及び雌雄ミニブタに本薬を反復経皮投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本薬を反復経皮投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌
白色ラット	4 週間	2	1	3	0.464	2.32	5.52	30.1
			14	3	8.49	5.50	107	88.5
			28	3	4.97	6.59	84.5	81.4
		6	1	3	2.36	3.84	37.5	44.2
			14	3	17.6	16.9	264	247
			28	3	15.6	10.4	276	195
		18	1	3	10.7	16.5	114	283
			14	3	49.6	53.6	916	767
			28	3	179	43.2	1380	815
サル	4 週間	1	1	3	2.78±1.64	2.15±0.20	28.5±20.0	26.8±2.1
			14	3	12.4±7.5	6.34±1.64	199±80	144±39
			28	3	11.5±5.3	7.04±1.66	183±45	144±40
		3	1	3	13.1±5.4	5.85±1.43	177±98	64.1±21.1
			14	3	26.2±7.5	18.2±2.3	485±114	382±43
			28	3	31.7±9.8	19.5±5.4	494±85	381±45
		10	1	5	23.4±15.3	28.0±6.9	289±240	374±106
			14	5	88.1±13.0	75.9±11.5	1730±200	1550±270
			28	5	84.6±26.7	70.6±9.6	1580±398	1360±230
ミニブタ	39 週間	1	1	4	1.75±0.60	0.901 ^a	18.4±7.5	15.0 ^a
			91	4	6.83±2.96	8.50±3.27	139±65	166±51
			273	4	10.2±4.1	13.0±4.5	179±97	260±73
		4	1	6	18.2±10.1	11.8±5.5	247±136	153±79
			91	6	34.7±8.3	25.8±6.0	706±176	524±125
			273	6	32.0±11.5	33.8±8.3	598±262	613±170

a：投与1日目の採血前に、投与2日目の投与がされた2例は解析から除外した

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性白色ラットの背部に本薬の ¹⁴C-標識体 1.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与し、1、3 及び 5 日間反復経皮投与 24 時間後並びに最終投与 24、72、120、168 及び 336 時間後に各組織中の放射能濃度を測定した (3 例/時点)。反復投与 24 時間後における放射能濃度は、甲状腺及び大腸では最終投与まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織では投与 5 日後までに定常状態に達していた。最終投与 24 時間後における放射能濃度は、投与部位皮膚 (血漿中放射能濃度の 6131.69 倍、以下同様) で最も高く、次いで、消化管内容物 (9.65 倍)、肝臓 (6.36 倍)、大腸 (6.04 倍) 及び腎臓 (5.90 倍) で高かった。最終投与 336 時間後 (製剤剥離 312 時間後) には、甲状腺、血液及び白色皮膚を除き、すべての組織で放射能濃度は最高値の 5% 未満まで低下していた。

雄性有色ラットの背部に本薬の ¹⁴C-標識体 1.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与し、1、3 及び 5 日間反復経皮投与 24 時間後並びに最終投与 24、72、120、168 及び 336 時間後に、血漿、血液、眼球及び皮膚 (白色皮膚、有色皮膚及び投与部位皮膚) 中の放射能濃度を測定した (3 例/時点)。反復投与 24 時間後における放射能濃度は、眼球及び有色皮膚では最終投与まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織では投与 5 日後までに定常状態に達していた。最終投与 24 時間後における放射能濃度は、投与部位皮膚 (2345.37 倍) で最も高く、次いで、眼球 (269.13 倍) で高かった。最終投与 336 時間後 (製剤剥離 312 時間後) においても眼球 (4613.64 倍) 及び有色皮膚 (7.72 倍) では放射能の残留が認められた。

4.3 代謝

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性白色ラット及び有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg を単回経皮投与 (24 時間貼付) したとき、白色ラットでは、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、それぞれ 24.9 及び 9.5% であり、有色ラットでは 30.7 及び 10.8% であった。貼付後に回収した製剤における放射能残存率は白色ラットで 53.4%、有色ラットで 49.0% であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。分布に関して、投与部位皮膚で高濃度の放射能が検出されたことを除き、本薬経口投与時と経皮投与時の本薬又は代謝物の組織分布は同様であることが示されている。また、代謝に関して、本申請にあたり、新たな試験は実施されていないが、海外第 I 相試験 (US-01 試験、CTD 4.3-16) において、本薬経口投与時と経皮投与時で検出された血漿中及び尿中代謝物は同様であることが確認されたことから、本薬を経皮投与した際に新たな代謝物が産生する可能性は低い。

したがって、提出された資料を踏まえると、貼付部位における安全性については注意が必要であり、毒性試験等の結果を踏まえ引き続き検討が必要と考えるが (「5.R.2 局所刺激性について」の項参照)、投与部位皮膚における本薬又は代謝物の集積を除き、本剤を臨床使用するにあたり非臨床薬物動態の観点から特段の懸念は示されていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、がん原性試験及びその他の試験 (局所刺激性試験、皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験) の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の臨床使用時のロピニロールの曝露量は、本薬経口投与時のロピニロールの曝露量と同程度であることから (「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照)、新規の単回投与毒性試験は実施されていない。

5.2 反復投与毒性試験

ラット (2 及び 4 週間)、サル (2 及び 4 週間) 及びミニブタ (16 及び 39 週間) を用いた反復経皮投与毒性試験が実施された (表 6)。ラットを用いた 4 週間を超える反復経皮投与毒性試験は、ラット及びサルを用いた 4 週間までの反復経皮投与毒性試験で全身毒性のプロファイルに種差が認められず、本薬を 1 年間反復経口投与したときのラット及びサルの毒性プロファイル (薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1731-9 及び 1741-6) と同様であったことから、実施されていない。投薬に起因した変化として、PT 延長、総コレステロールの低値、体重減少及び体重増加抑制が認められたが、申請者は、いずれも回復性があり、臨床試験では関連する有害事象が認められておらず、臨床でのモニタリングも容易であること等から、臨床使用上の問題はないと判断した。なお、ラット (4 週間)、サル (4 週間) 及びミニブタ (39 週間) の反復経皮投与毒性試験での無毒性量 (ラット: 6 mg/kg/日、サル: 10 mg/kg/日) 又は最小用量 (ミ

ニブタ：1 mg/kg/日)における曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、それぞれ 195 ng·h/mL、1470 ng·h/mL 及び 220 ng·h/mL であり、臨床最大用量 (64 mg/日) 投与時の曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 486 ng·h/mL) と比較して、ラットで 0.4 倍、サルで 3.0 倍及びミニブタで 0.5 倍であった。

表 6：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経皮貼付	2週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^b 、6、18、54	≥18：PTの延長(雌)、卵巣重量の高値 ^d 、下垂体重量の低値(雌) ^d 、卵巣の黄体長期残存 ^d 54：体重減少(雄)、体重増加抑制(雄)	18(雄) 6(雌)	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	経皮貼付	4週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^c 、2、6、18	≥2：卵巣の黄体長期残存 ^d ≥6：下垂体中葉の萎縮 ^d 、副腎重量の高値(雌) ^e 18：PTの延長(雌)、総コレステロールの低値(雌)、卵巣重量の高値 ^d 、下垂体重量の低値(雌) ^d 回復性：あり	18(雄) 6(雌)	4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	経皮貼付	2週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^b 、1.5、5、15	≥1.5：心拍数減少(雄) ^f 、QT延長(雄) ^f ≥5：AST・ALTの高値(雄) ^g 、胸腺の萎縮 ^h 、脂肪組織(心外膜・腎臓・投与部位皮膚・非投与部位皮膚)の萎縮 ⁱ 15：体重減少(雄)、自発運動亢進、白血球数・血小板数・好中球数の高値(雄) ^g 、総ビリルビンの高値(雄) ^g 、総コレステロールの低値(雄) ^g 、総タンパク・アルブミンの低値(雌) ^g 、胸腺重量の低値(雌) ^h 、脂肪組織(骨髄)の萎縮 ⁱ	5	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	経皮貼付	4週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^c 、1、3、10	10：心拍数減少(雄) ^f 、QT延長(雄) ^f 、ASTの高値 ^g 、血小板数・ALT・ALPの高値(雄) ^g 、脂肪組織(心外膜)の萎縮 ⁱ 、脂肪組織(腎臓)の萎縮(雄) ⁱ 回復性：あり	10	4.2.3.2-4
雌雄ミニブタ (Göttingen)	経皮貼付	16週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^b 、2、6	≥2：体重減少、体重増加抑制 6：皮膚の赤色斑・赤色化 ^e 、A/G比の低値、グロブリン・尿素・総タンパクの高値(雄)	<2	4.2.3.2-5
雌雄ミニブタ (Göttingen)	経皮貼付	39週 (1回/日)	0 ^a 、0 ^b 、1、4	≥1：体重減少、体重増加抑制、PT延長(雄) ^e 、APTT延長 ^e 4：尿素の高値(雄) ^e 回復性：あり	<1	4.2.3.2-6

a：偽処置 (刈剃毛及び保定処置のみ)

b：基剤 []

c：基剤 []

d：本薬のプロラクチン分泌抑制作用に関連した変化であり、軽度であることから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

e：病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

f：本薬の薬理作用に関連した変化であり、軽度かつ病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

g：軽度かつ病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

h：サルを用いた4週間反復経皮投与毒性試験で認められなかったことから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

i：軽度かつ関連する変化を伴わないことから毒性学的意義は低いと申請者は考察した

5.3 がん原性試験

マウスを用いた中期皮膚発がん性試験及び長期がん原性試験が実施された(表7)。本薬のがん原性の懸念は示唆されていないと申請者は考察した(「5.R.1 がん原性(プロモーション作用)について」の項参照)。

表 7：がん原性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(%)				発がん プロモ ーション 作用	添付資料 CTD						
						0 ^a	1.5	5	15								
						20	20	20	20								
中期皮膚 発がん性 試験	雌 マウス (CD-1)	経皮 塗布	DMBA 投与の1 週間後、 被験物質 19週 (1回/ 日)	過形成及び腫瘍性病変					なし	4.2.3.4.2-2							
				表皮過形成	0	0	1	0									
				皮脂腺過形成	0	0	1	0									
				扁平上皮乳頭腫	0	0	2	4 ^b									
				角化棘細胞腫	0	0	0	1									
				皮脂腺腫	0	0	1	0									
非腫瘍性病変	真皮の炎症 (炎症性細胞浸潤)																
中期皮膚 発がん性 試験	雌 マウス (CD-1)	経皮 塗布	DMBA 投与の1 週間後、 被験物質 19週 (1回/日 又は2回 /日)	主な病変	用量	0 (%) ^a		15 (%)		なし	4.2.3.4.2-3						
					匹	1回/日	1回/2日	1回/日									
				用量	20	20	20										
				過形成及び腫瘍性病変													
				表皮過形成	0	2	1										
				皮脂腺過形成	0	1	1										
				扁平上皮乳頭腫	0	2	3 ^c										
皮脂腺腫	1	0	1														
非腫瘍性病変	なし																
長期がん 原性試験	雌雄 マウス (B6C3 F1)	経皮 塗布	24カ月	主な病変	用量	0 ^d		0 ^a		1.5		5		15		非発がん 量	4.2.3.4.1-3
					匹	雌雄 55	雌雄 55	雌雄 55	雌雄 55	雌雄 55							
				腫瘍性病変	なし					15							
非腫瘍性病変	表皮の肥厚																

a：コーン油

b：平均発生個数は0.20であり、溶媒対照（0.00）と比較して有意に高かった

c：平均発生個数は0.15であり、溶媒対照（0.00）と比較して有意に高かった

d：偽処置（刈毛のみ）

5.4 生殖発生毒性試験

本剤の臨床使用時のロピニロールの曝露量は本薬経口剤投与時のロピニロールの曝露量と同程度であることから（「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照）、新規の生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、本薬の経口投与による生殖発生毒性試験において、ラット胎児に指の奇形が認められている（薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1747-64）ことから、申請者は、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けるべきと判断した。

5.5 その他の試験

5.5.1 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験が実施され、本薬の局所刺激性が示唆された（表 8）。

表 8：局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚一次刺激性試験	雌ウサギ (JW)	基剤群 (0 mg/cm ²) 及び本薬群 (■ mg/cm ²) に分け、テープ剤を背部健常皮膚及び損傷皮膚に 96 時間単回貼付	基剤群及び本薬群ともに紅斑あり、ともに軽度刺激物に分類	4.2.3.6-1
皮膚累積刺激性試験	雌ウサギ (JW)	基剤群 (0 mg/cm ²)、本剤群 (1.5 mg/cm ²) 及びロチゴチン経皮吸収製剤群 (0.45 mg/cm ²) に分け、テープ剤を背部健常皮膚に 14 日間反復貼付	基剤群及び本剤群ともに紅斑あり、ロチゴチン経皮吸収製剤群で紅斑及び痂皮あり、いずれも皮膚累積刺激性ありと判断	4.2.3.6-2

5.5.2 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性を示唆する所見は認められなかった (表 9)。

表 9：皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験	雌モルモット (Hartley)	Buehler 法により、基剤 (0 mg/cm ²) 及び本薬 (■ mg/cm ²) のテープ剤を用いて、1 回/週で 3 週間感作した後に惹起	基剤群及び本薬群ともに同等の皮膚反応あり、皮膚感作性なしと判断	4.2.3.6-3

5.5.3 光安全性試験

モルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施され、皮膚光感作性を示唆する所見は認められなかった (表 10)。

表 10：光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚光感作性試験	雌モルモット (Hartley)	Adjuvant and Strip Test 法により、基剤 (0 mg/cm ²) 及び本薬 (■ mg/cm ²) のテープ剤を用いて、Freund's Complete Adjuvant の投与と UV-A (約 10 J/cm ²) の照射で光感作した後、UV-A (約 10 J/cm ²) の照射で光惹起	所見なし	4.2.3.6-4

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 がん原性 (プロモーション作用) について

機構は、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験 2 試験において扁平上皮乳頭腫の発生頻度及び平均発生個数の増加が認められていることから、本薬がプロモーション作用及びがん原性を有する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。当該試験において扁平上皮乳頭腫の発生頻度は増加しているものの、いずれの試験でも統計学的に有意ではなかった。また、扁平上皮乳頭腫の平均発生個数は統計学的に有意に増加したものの、いずれの試験でも試験実施施設の背景値をわずかに上回るのみであった。DMBA はイニシエーション作用とプロモーション作用を併せ持つ完全発がん物質であり (Carinogenesis. 1982; 3: 99-102)、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験は、イニシエーターとして用いられる DMBA

の投与により、被験物質のプロモーション作用の有無によらず低頻度の皮膚腫瘍性病変を発生させる評価系であることが知られている (National Toxicology Program. technical report series No. 429. 1995; 1-278)。以上のこと等から、本薬のマウスを用いた中期皮膚発がん性試験 2 試験で認められた扁平上皮乳頭腫は偶発的事象又は DMBA 投与の影響であり、本薬のプロモーション作用は陰性と考える。さらに、申請後に提出したマウスを用いた長期がん原性試験において投与部位皮膚に腫瘍性病変が認められなかったことも踏まえると、本薬の投与部位皮膚におけるがん原性はないと考える。

機構は、以下のように考える。扁平上皮乳頭腫の平均発生個数の増加が陰性対照と比較して有意に認められていること及び試験実施施設の背景値を上回っていることは、異なる 2 試験のいずれにおいても認められており、申請時の提出資料からは偶発的事象と判断することはできない。また、2 試験で共に陰性対照では扁平上皮乳頭腫が認められていないことから、当該試験における扁平上皮乳頭腫を DMBA 投与のみによる影響と考察することは適切ではない。以上のことから、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験 2 試験の結果からは本薬がプロモーション作用を有する可能性は否定できないと考えるものの、マウスを用いた長期がん原性試験の結果を踏まえると、本薬の投与部位皮膚におけるがん原性はないと判断する。

5.R.2 局所刺激性について

申請者は、本薬の局所刺激性について、以下のように説明した。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験の結果から、本薬は軽度刺激物であり、皮膚累積刺激性を有すると考える。しかしながら、両試験で基剤群と本薬群の皮膚反応に明らかな差は認められず、皮膚累積刺激性試験では投与期間中に回復性が認められた。また、ラット、サル及びミニブタを用いた反復投与毒性試験では、投与部位皮膚の炎症性反応が認められたが、いずれも回復性が認められた。以上より、本薬の皮膚刺激性は軽微であり、臨床使用において投与部位における皮膚刺激性の懸念は低いと考えるが、投与部位における皮膚症状の予防・軽減のため、添付文書で、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が、皮膚刺激性に関連する所見は回復性が示されたことを踏まえると、皮膚刺激を低減す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下であれば臨床使用は可能と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

評価資料として提出された国内臨床試験では市販予定製剤又は市販予定製剤と製剤面積のみが異なる製剤が用いられ、国内第Ⅲ相試験 (JP-06 試験及び JP-07 試験) では市販予定製剤が用いられた。

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限は 9.960 pg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 ヒト皮膚透過性試験 (CTD 4.2.2.2-2)

単離したヒト健常皮膚及びテープストリップ法で角質層を剥離したヒト損傷皮膚に、本剤 (■ cm²) を 24 時間貼付したとき、貼付 24 及び 48 時間後における本薬の累積透過量は、健常皮膚でそれぞれ ■ 及び ■ µg/cm²、損傷皮膚でそれぞれ ■ 及び ■ µg/cm² であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 貼付部位検討試験 (JP-01 試験、CTD 5.3.3.1-1)

健康成人男性 15 例を対象に、貼付部位別の本剤の PK を検討する目的で、本剤 4.8 mg を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に単回経皮投与 (24 時間貼付) する 5 群 5 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：9~13 日間)。貼付部位別の本薬の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11：貼付部位別の本薬の PK パラメータ

投与部位	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	薬物吸収割合 ^b (%)
胸部	15	0.759±0.244	20.0	19.8±6.26	20.2±6.31	10.5±0.996	28.0±6.3
腹部	15	0.812±0.316	24.0	21.7±8.82	22.3±8.90	11.2±1.62	31.5±5.1
側腹部	13	0.940±0.308	20.0	24.1±7.61	24.6±7.65	10.5±1.10	33.9±6.8
大腿部	14	0.751±0.269	24.0	18.8±6.86	19.3±6.92	11.5±1.74	31.1±7.2
上腕部	15	1.04±0.634	20.0	25.7±13.3	26.2±13.4	10.6±1.39	32.4±10.2

a：中央値

b：投与終了後の製剤中の本薬残存量から算出

6.2.2.2 単回及び反復投与試験 (JP-02 試験、CTD 5.3.3.1-2)

健康成人男性 12 例に、本剤と本薬速放錠の PK を比較する目的で、本剤 1.2 若しくは 4.8 mg を胸部に単回経皮投与 (24 時間貼付)、又は本薬速放錠 0.25 mg を単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：9~13 日間)。

各製剤を単回投与したときの本薬の PK パラメータは、表 12 のとおりであった。また、本薬速放錠投与時に対する本剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比は、本剤 1.2 mg ではそれぞれ 0.442±0.136 及び 1.515±0.513、本剤 4.8 mg ではそれぞれ 1.740±0.448 及び 6.192±2.006 であった。

表 12：各製剤を単回投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	尿中排泄率 (%)
本剤 1.2 mg	12	0.254±0.0855	20.0	6.66±2.48	6.86±2.47	8.44±2.07	3.4±1.5 ^b
本剤 4.8 mg	11	1.02±0.279	20.0	27.8±8.33	28.1±8.28	16.0±8.34	3.6±1.5 ^b
本薬速放錠 0.25 mg	11	0.597±0.118	1.50	4.87±2.11	5.02±2.12	5.66±1.03	9.0±3.6 ^c

a：中央値

b：投与 96 時間後までの尿中排泄量に基づき算出

c：投与 48 時間後までの尿中排泄量に基づき算出

健康成人男性 12 例を対象に本剤 4.8 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与したときの PK パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13：本剤を 1 日 1 回反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
4.8 mg	1 日目	12	0.867±0.429	20.0	13.3±8.23
	7 日目	11	1.04±0.395	16.0	21.3±8.92

a：中央値

6.2.2.3 反復投与試験 (JP-R05 試験、CTD 5.3.3.1-3)

健康成人男性 20 例を対象に本剤 8 mg を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与した後、本剤 16 mg を 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与したときの PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14：本剤を 1 日 1 回反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
8 mg	7 日目	19	1.83±0.701	20.0	34.0±13.8 ^b
16 mg	7 日目	20	3.62±1.28	20.0	72.6±20.7

a：中央値

b：17 例

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 前期第Ⅱ相試験 (JP-03 試験、CTD 5.3.3.2-1)

PD 患者（各 8 例）を対象に本剤 6.8、13.5 又は 20.3 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15：本剤を 1 日 1 回反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
6.8 mg	1 日目	8	2.17±1.03	22.0	27.9±14.9
	7 日目	8	1.88±0.966	18.0	38.5±20.6
13.5 mg	1 日目	8	2.89±0.567	24.0	33.1±6.13
	7 日目	7	4.21±3.31	24.0	84.8±69.5
20.3 mg	1 日目	8	5.91±1.31	20.0	89.4±30.0
	7 日目	7	7.16±4.40	16.0	154±104

a：中央値

6.2.3.2 反復投与試験 (US-04 試験、CTD 5.3.3.2-2 (参考資料))

外国人 PD 患者 90 例を対象に、本薬徐放錠 2、4 又は 12 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後、それぞれ本剤 6.8、13.5 又は 40.5 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与した。また、本剤 27.0 mg（本剤 27.0 mg を 1 枚又は本剤 13.5 mg を 2 枚、以下同様）を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与した後、本薬徐放錠 8 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、その後本剤 27.0 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間反復経皮投与した。このときの本薬の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16：各製剤を反復投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _t (ng·h/mL)	
本薬徐放錠 2 mg	18	2.28±1.11	5.03	38.9±18.1	
本剤 6.8 mg	17	1.67±1.02	20.0	33.5±22.1	
本薬徐放錠 4 mg	21	4.30±2.00	5.98	76.4±39.0	
本剤 13.5 mg	22	3.86±1.64	10.9	76.4±30.6 ^b	
本薬徐放錠 8 mg	33	10.6±6.33	6.00	181±111	
本剤 27.0 mg	27.0 mg を 1 枚	32	8.29±3.82	14.0	165±79.7
	13.5 mg を 2 枚	33	7.53±4.56	16.0	153±100.0
本薬徐放錠 12 mg	16	12.3±5.76	6.00	207±111	
本剤 40.5 mg	15	8.14±5.00	16.0	169±110	

a：中央値

b：21 例

6.2.3.2 長期投与試験 (JP-07 試験、CTD 5.3.5.2-1)

PD 患者（合計 199 例）を対象に、本剤 8 mg 又は本剤投与開始前のドパミンアゴニストの用量に対応する本剤の用量（「7.3.2 長期投与試験」の項参照）から開始し、最大 64 mg まで任意に漸増する方法で、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 1 日 1 回 24 時間、反復経皮投与したとき、定常状態における血漿中本薬濃度は、表 17 のとおりであった。

表 17：本剤を 1 日 1 回反復経皮投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与量	評価時点					
	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
8 mg	2.37±1.16 (8)	1.98±0.821 (4)	2.33±1.10 (2)	2.57±0.212 (2)	2.73±0.995 (3)	6.43±4.44 (2)
16 mg	4.16±2.50 (102)	5.40±2.76 (11)	5.51±3.28 (12)	5.43±2.67 (14)	5.25±2.54 (12)	7.11±3.63 (9)
24 mg	5.40±2.19 (16)	7.19±4.05 (22)	7.87±3.62 (19)	7.79±4.35 (12)	9.53±4.98 (16)	9.62±6.77 (8)
32 mg	7.64±3.66 (20)	8.24±4.38 (85)	11.6±10.3 (22)	9.04±4.73 (23)	8.08±4.61 (16)	9.02±4.01 (13)
40 mg	13.8±9.37 (18)	9.25±4.31 (11)	11.4±6.47 (21)	9.56±3.33 (20)	12.6±7.21 (17)	12.4±7.80 (18)
48 mg	11.0±5.95 (13)	13.5±6.95 (20)	13.5±7.23 (60)	13.1±8.02 (20)	15.1±10.8 (17)	17.2±9.08 (20)
56 mg	30.8±21.6 (2)	16.9±15.2 (14)	18.2±14.2 (11)	18.1±11.5 (17)	18.4±12.8 (25)	14.6±8.68 (19)
64 mg	16.5±5.82 (12)	18.2±11.0 (22)	21.1±14.7 (36)	20.4±12.8 (70)	21.0±13.6 (68)	20.7±15.6 (63)

(例数)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法・用量の設定経緯について

申請者は、本剤の臨床試験における用法・用量の設定経緯について、以下のように説明した。本剤の用量は、本薬の経口剤投与時の血漿中本薬濃度から算出した AUC_{0-∞}を参考に設定し、本剤の最大用量は、本薬の経口剤の最大用量投与時の曝露量を超えないように設定することとした。

本薬徐放錠 8 mg 1 日 1 回反復投与時と本薬速放錠 2.5 mg 1 日 3 回反復投与時で定常状態における用量補正後の AUC₀₋₂₄は同等であるとの報告 (Clin Ther 2007; 29: 2654-66) を踏まえ、JP-02 試験で得られた本薬速放錠 0.25 mg 単回投与時における本薬の AUC_{0-∞}を、本薬徐放錠の最小規格である 2 mg 相当に換

算した。当該換算値（本薬徐放錠 2 mg 相当）と JP-02 試験で得られた本剤 4.8 mg 単回投与時における本薬の $AUC_{0-\infty}$ を比較した結果、その比（本薬徐放錠 2 mg 相当/本剤 4.8 mg）は 1.378 であった。以上を踏まえ、国内第Ⅱ相試験（JP-04 及び JP-05 試験）における本剤の最小用量及び最大用量は、本薬徐放錠の最小用量 2 mg 及び最大用量 16 mg に相当する 6.8 及び 54 mg とし、漸増用量は既承認の本薬徐放錠と同様に、最小用量である 6.8 mg とした。

JP-04 及び JP-05 試験の実施中に、外国人 PD 患者を対象とした海外臨床試験（US-04 試験）において本剤と本薬徐放錠の PK を比較した試験成績が得られた。また、JP-04 及び JP-05 試験において、最終評価時点で最大用量とされた本剤 54 mg まで増量された患者の割合はそれぞれ 59.6%（109/183 例）及び 75.5%（108/143 例）であったが、本薬徐放錠の国内臨床試験において最大用量とされた 16 mg まで増量された患者の割合は、17%～24%であり（「レキップ CR 錠」申請資料概要）、本剤と本薬徐放錠での維持用量の分布に差異があることが示唆された。これらの国内外の試験成績に加え、本剤の国内第Ⅲ相試験（JP-06 試験）では本薬徐放錠を対照薬として本剤の有効性を検証する計画であったことを踏まえ、本剤と本薬徐放錠の PK を直接比較した US-04 試験の成績に基づき、本剤の用量を再度検討することとした。本剤 6.8～40.5 mg 経皮投与時及び本薬徐放錠 2～12 mg 経口投与時の AUC_t を、本剤では 6.8 mg、本薬徐放錠では 2 mg に基準化した値を用いて、本薬徐放錠 2 mg に対する本剤 6.8 mg の AUC_t の比を算出した結果、その比は 0.836 であった。以上より、本薬徐放錠 2 mg 投与時に相当する AUC が得られる本剤の用量として 8 mg がより適切と考え、国内第Ⅲ相試験（JP-06 及び JP-07 試験）における本剤の最小用量及び最大用量は、本薬徐放錠の最小用量 2 mg 及び最大用量 16 mg に相当する 8 及び 64 mg とし、漸増用量は最小用量である 8 mg とした。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加え、本薬徐放錠 2～16 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき（「レキップ CR 錠」審査報告書（平成 24 年 4 月 12 日）参照）及び本剤 8～64 mg を 1 日 1 回反復経皮投与したとき（表 17）の本薬の血漿中濃度はいずれも概ね用量比例的に増加することが示されていることを踏まえると、JP-06 及び JP-07 試験における本剤の用法・用量を、本薬徐放錠の承認用法・用量である 2～16 mg の 1 日 1 回経口投与に相当すると考えられる本剤 8～64 mg の 1 日 1 回経皮投与としたことは PK の観点からは妥当である。なお、本剤の申請用法・用量の妥当性については、JP-06 及び JP-07 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.5 用法・用量について」の項参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 18 に示す 7 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 18：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JP-01	I	健康成人	15 例	本剤 4.8 mg を 24 時間貼付	安全性 PK
	国内	JP-02	I	健康成人	単回投与期：12 例 反復投与期：12 例	単回投与期：本剤 1.2 若しくは 4.8 mg を 24 時間貼付、又は本薬速放錠 0.25 mg を経口投与 反復投与期：本剤 4.8 mg を 1 日 1 回 24 時間、7 日間貼付	安全性 PK
	国内	JP-03	II	L-DOPA 併用又は非併用 PD 患者	本剤 6.8 mg 群：8 例 本剤 13.5 mg 群：8 例 本剤 20.3 mg 群：8 例	本剤 6.8、13.5 又は 20.3 mg を 1 日 1 回 24 時間、7 日間貼付	有効性 安全性 PK
	国内	JP-04	II	L-DOPA 併用 PD 患者	プラセボ群：93 例 本剤群：184 例	プラセボ又は本剤 6.8 mg を 1 日 1 回 24 時間貼付から開始し、最大 54 mg/日まで任意漸増	有効性 安全性
	国内	JP-05	II	L-DOPA 非併用 PD 患者	プラセボ群：72 例 本剤群：145 例		
	国内	JP-06	III	L-DOPA 併用 PD 患者	プラセボ群：129 例 本剤群：229 例 本薬徐放錠群：229 例	①プラセボ又は本剤 8 mg を 1 日 1 回 24 時間貼付から開始し、最大 64 mg/日まで任意漸増 ②プラセボ又は本薬徐放錠 2 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、最大 16 mg/日まで任意漸増	有効性 安全性
	国内	JP-07	III	L-DOPA 併用又は非併用 PD 患者	本剤群：199 例	本剤 8 mg を 1 日 1 回 24 時間貼付から開始し、最大 64 mg/日まで任意漸増	有効性 安全性 PK

7.1 第 I 相試験

7.1.1 貼付部位検討試験（JP-01 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月）

本剤を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に貼付したときの安全性及び PK を検討する目的で、健康成人を対象に、本剤 4.8 mg を 24 時間貼付する非盲検 5 群 5 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：9～13 日間、目標症例数：15 例）。

治験薬が投与された 15 例全例が安全性解析対象集団とされたが、2 例が側腹部への治験薬が未投与であり、当該貼付部位の安全性解析対象として不採用とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現割合は、胸部貼付時 20.0%（3/15 例）、腹部貼付時 20.0%（3/15 例）、側腹部貼付時 7.7%（1/13 例）、大腿部貼付時 20.0%（3/15 例）及び上腕部貼付時 26.7%（4/15 例）（以下、同順）であり、主な事象は、起立性低血圧（1 例、0 例、0 例、2 例、3 例）及び下痢（0 例、2 例、0 例、0 例、0 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 単回及び反復投与試験（JP-02 試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 20 年 月 月）

本剤を単回又は反復投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、健康成人を対象に、2 つのパートで構成される臨床試験（①単回投与期：非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験、②反復投与期：非盲検試験）が国内 1 施設で実施された（目標症例数：単回投与期 12 例、反復投与期 12 例）。

① 単回投与期

用法・用量は、本剤 1.2 若しくは 4.8 mg を胸部に 24 時間貼付、又は本薬速放錠 0.25 mg を食後に単回経口投与することとされた（休薬期間：9～13 日）。

治験薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は第 I 期終了後の休薬期間中の感冒であった。

有害事象の発現割合は、本剤 4.8 mg 貼付時 9.1% (1/11 例、起立性低血圧) であり、本剤 1.2 mg 貼付時及び本薬速放錠 0.25 mg 投与時に有害事象は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

② 反復投与期

用法・用量は、本剤 4.8 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間貼付することとされた。

治験薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 2 例であり、中止理由は有害事象及び治験中止の申出各 1 例であった。

有害事象の発現割合は、33.3% (4/12 例) であり、試験全体で 2 例以上に認められた有害事象は ALT 増加 2 例であった。

死亡、重篤な有害事象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、1 例 (AST 増加、ALT 増加) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 前期第 II 相試験 (JP-03 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、L-DOPA 併用又は非併用の PD 患者を対象に、本剤 6.8、13.5 又は 20.3 mg を 7 日間投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された (目標症例数：各群 8 例 (L-DOPA 併用 4 例、非併用 4 例)、計 24 例)。

治験薬は、1 日 1 回 24 時間、胸部に貼付し、貼付箇所は胸部内で毎日変更することとされた。ただし、胸部内で異なる箇所へ貼付できなくなった場合や有害事象の発現等により胸部への貼付が困難な場合は、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部への貼付が可能とされた。治験薬投与期間中は、ドパミンアゴニストは使用禁止とされ、試験期間を通じて、L-DOPA 含有製剤、PD の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ及びゾニサミド、並びにドンペリドンは用法・用量を一定とすることとされた。

登録された 24 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (本剤 13.5 mg 群 1 例 (L-DOPA 併用)、20.3 mg 群 1 例 (L-DOPA 非併用)) であり、中止理由は治験中止の申出 (本剤 13.5 mg 群の 1 例) 及び有害事象 (本剤 20.3 mg 群の 1 例) であった。

有害事象の発現割合は、本剤 6.8 mg 群 50.0% (4/8 例)、13.5 mg 群 87.5% (7/8 例)、20.3 mg 群 87.5% (7/8 例) であり、主な事象は、表 19 のとおりであった。

表 19：いずれかの群で 25%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤 6.8 mg 群 (8 例)	本剤 13.5 mg 群 (8 例)	本剤 20.3 mg 群 (8 例)
総蛋白減少	0 (0)	12.5 (1)	37.5 (3)
傾眠	12.5 (1)	12.5 (1)	37.5 (3)
適用部位そう痒感	0 (0)	25.0 (2)	25.0 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
挫傷	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
血中ナトリウム減少	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
頭痛	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
便秘	0 (0)	37.5 (3)	12.5 (1)
適用部位紅斑	0 (0)	37.5 (3)	12.5 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、治験薬投与中止後に、本剤 20.3 mg 群 1 例（譫妄）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 20.3 mg 群 1 例（嘔吐）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 L-DOPA 併用後期第Ⅱ相試験（JP-04 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、L-DOPA 併用 PD 患者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 51 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 75 例、本剤群 150 例、計 225 例）。

本剤は、6.8 mg/日から投与を開始し、臨床的改善が期待できる場合、投与 4 週までは 1 週間毎、5～16 週では 2 週間毎に 6.8 mg/日ずつ増量し、患者毎に至適用量が決定された。最大用量は 54 mg/日とされ、有害事象により増量が困難と判断された場合、PD 症状が消失した場合、患者が増量を希望しない場合のいずれかに該当する場合、その時点の用量を維持することとされた。有害事象等により減量が必要となった場合は、1 回のみ 6.8 mg/日減量することが可能とされ、減量後は再増量しないこととされた。

治験薬は、1 日 1 回 24 時間、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの部位に貼付し、治験期間を通じて可能な限り同じ時間帯に貼り替えることとされた。また、原則として前日とは異なる箇所へ貼付し、治験薬を 2 枚貼付する場合は、原則として同一部位の異なる箇所に貼付することとされた。治験薬投与期間中は、ドパミンアゴニストは使用禁止とされ、治験薬投与開始 4 週前から試験期間を通じて、L-DOPA 含有製剤、並びに PD の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド及びイストラデフィリンは用法・用量を一定とすることとされた。ドンペリドンは、原則として治験薬投与期間中は用法・用量を一定とすることとされ、予防的投与は行わないこととされた。また、ベースラインの UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアを因子とした動的割付が行われた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

- ・ UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に準じ、PD と診断され、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2～4 である
- ・ ベースラインの UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアが 11 以上である
- ・ 治験薬投与開始前 4 週間に L-DOPA 含有製剤が一定の用法・用量で投与されている

・wearing off 現象、on-off 現象、no-on/delayed on 現象が発現している、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又は状態を有する

ランダム化された 277 例（プラセボ群 93 例、本剤群 184 例、以下同順）のうち、選択基準不適合又は除外基準抵触に該当した 1 例（1 例、0 例）及び治験薬投与前に被験者の申し出により中止された 1 例（0 例、1 例）を除く 275 例（92 例、183 例）に治験薬が投与され、原資料が焼失した 6 例（2 例、4 例）を除く 269 例（90 例、179 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な 259 例（87 例、172 例）が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 38 例（13 例、25 例）であり、主な中止理由は有害事象（5 例、13 例）及び治験中止の申出（6 例、5 例）であった。投与 16 週時の本剤の 1 日投与量は、20.3～54 mg に分布し、54 mg が投与された被験者は本剤群で 105 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 16 週時における UPDRS partIII（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、表 20 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意差がみられた（ $p=0.0001$ 、投与群及び UPDRS partIII（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析）。

表 20：投与 16 週時における UPDRS partIII（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量
(PPS、LOCF)

	プラセボ群 (87 例)	本剤群 (172 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	23.1±8.8	22.5±8.0
投与 16 週時 (平均値±標準偏差)	18.1±10.8	14.2±9.4
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-4.9±0.7	-8.4±0.5
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-3.5 [-5.2, -1.7]

a：投与群及び UPDRS partIII（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 77.8%（70/90 例）、本剤群 88.8%（159/179 例）であり、主な事象は、表 21 のとおりであった。

表 21：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)
鼻咽頭炎	13.3 (12)	16.8 (30)
血中 CK 増加	5.6 (5)	15.6 (28)
適用部位紅斑	8.9 (8)	14.5 (26)
適用部位そう痒感	8.9 (8)	12.3 (22)
起立血圧低下	4.4 (4)	12.3 (22)
血中乳酸脱水素酵素増加	10.0 (9)	11.2 (20)
傾眠	3.3 (3)	9.5 (17)
ジスキネジア	2.2 (2)	7.8 (14)
悪心	4.4 (4)	7.8 (14)
幻覚	1.1 (1)	6.7 (12)
便秘	6.7 (6)	6.1 (11)
背部痛	3.3 (3)	5.0 (9)
AST 増加	2.2 (2)	5.0 (9)
挫傷	4.4 (4)	4.5 (8)
腹部不快感	1.1 (1)	4.5 (8)
リンパ球百分率減少	0 (0)	3.9 (7)
食欲減退	1.1 (1)	3.9 (7)
ALT 増加	3.3 (3)	3.4 (6)
好酸球百分率増加	1.1 (1)	3.4 (6)
嘔吐	5.6 (5)	2.8 (5)
尿中血陽性	3.3 (3)	2.8 (5)
幻視	4.4 (4)	2.2 (4)
白血球数増加	3.3 (3)	1.1 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 5 例（乳癌、肺炎、譫妄、上腕骨骨折、意識消失）、本剤群で 4 例（深部静脈血栓症・意識変容状態・横紋筋融解症・血中 CK 増加、腸閉塞、胃癌、網膜剥離）に認められ、プラセボ群の譫妄、本剤群の深部静脈血栓症、意識変容状態、横紋筋融解症及び血中 CK 増加は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.6% (5/90 例)、本剤群 7.8% (14/179 例) であり、主な事象は、幻覚（プラセボ群 0 例、本剤群 3 例）であった。

7.2.3 L-DOPA 非併用後期第Ⅱ相試験（JP-05 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、L-DOPA 非併用 PD 患者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 50 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 59 例、本剤群 118 例、計 177 例）。

用法・用量及び投与期間は、JP-04 試験と同様とされた。治験薬投与期間中の併用薬に関する規定は、L-DOPA 含有製剤が使用禁止であることを除き、JP-04 試験と同様とされた。また、ベースラインの UPDRS partⅢ合計スコアを因子とした動的割付が行われた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

- ・ UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に準じ、PD と診断され、改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1～3 である
- ・ ベースラインの UPDRS partⅢ合計スコアが 11 以上である

- ・ 治験薬投与開始前 4 週間に L-DOPA 含有製剤が投与されておらず、PD 診断のための L-DOPA 含有製剤の累積総投与期間が 4 週間を超えていない

ランダム化された 217 例（プラセボ群 72 例、本剤群 145 例、以下同順）のうち、治験薬投与前に被験者の申し出により中止された 1 例（0 例、1 例）を除く 216 例（72 例、144 例）に治験薬が投与され、原資料が焼失した 6 例（2 例、4 例）を除く 210 例（70 例、140 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちランダム化後の有効性のデータが得られていない 2 例（1 例、1 例）を除く 208 例（69 例、139 例）が FAS とされた。FAS のうち重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な 205 例（69 例、136 例）が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 26 例（10 例、16 例）あり、主な中止理由は治験中止の申出（5 例、5 例）及び有害事象（2 例、5 例）であった。投与 16 週時の本剤の 1 日投与量は、20.3～54 mg に分布し、54 mg が投与された被験者は本剤群で 103 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 16 週時における UPDRS partIII 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意差がみられた ($p < 0.0001$ 、投与群及び UPDRS partIII 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析)。

表 22：投与 16 週時における UPDRS partIII 合計スコアのベースラインからの変化量（PPS、LOCF）

	プラセボ群 (69 例)	本剤群 (136 例)
ベースライン (平均値±標準偏差)	21.5±7.5	21.2±7.1
投与 16 週時 (平均値±標準偏差)	18.0±9.8	12.9±8.1
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-3.5±0.7	-8.4±0.5
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-4.8 [-6.5, -3.2]

a：投与群及び UPDRS partIII 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 81.4%（57/70 例）、本剤群 89.3%（125/140 例）であり、主な事象は、表 23 のとおりであった。

表 23：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (140 例)
悪心	4.3 (3)	19.3 (27)
傾眠	7.1 (5)	15.7 (22)
血中 CK 増加	4.3 (3)	15.0 (21)
鼻咽頭炎	12.9 (9)	14.3 (20)
適用部位紅斑	4.3 (3)	13.6 (19)
便秘	2.9 (2)	13.6 (19)
適用部位そう痒感	2.9 (2)	12.1 (17)
血中乳酸脱水素酵素増加	10.0 (7)	8.6 (12)
嘔吐	2.9 (2)	6.4 (9)
上室性期外収縮	0 (0)	4.3 (6)
尿中ブドウ糖陽性	4.3 (3)	4.3 (6)
尿中血陽性	0 (0)	4.3 (6)
好中球百分率増加	0 (0)	4.3 (6)
尿中蛋白陽性	1.4 (1)	4.3 (6)
起立血圧低下	4.3 (3)	4.3 (6)
食欲減退	2.9 (2)	4.3 (6)
リンパ球百分率減少	1.4 (1)	3.6 (5)
背部痛	1.4 (1)	3.6 (5)
体位性めまい	1.4 (1)	3.6 (5)
筋肉痛	4.3 (3)	1.4 (2)
γ-GTP 増加	7.1 (5)	0.7 (1)
ALT 増加	5.7 (4)	0.7 (1)
好酸球百分率増加	4.3 (3)	0.7 (1)
血中 ALP 増加	4.3 (3)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例（機械的イレウス）、本剤群で 7 例（脊椎圧迫骨折 2 例、喘息、膀胱新生物、ヘモグロビン減少・十二指腸潰瘍、大腿骨頸部骨折及び胆管癌各 1 例）に認められ、本剤群の大腿骨頸部骨折及び胆管癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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（機械的イレウス及びジストニー）、本剤群で 6 例（視力低下、発熱、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、胆管癌及び起立性低血圧）に認められた。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 L-DOPA 併用第Ⅲ相試験（JP-06 試験、CTD 5.3.5.1-3、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本薬徐放錠と比較する目的で、L-DOPA 併用 PD 患者を対象に、ランダム化二重盲検比較試験が国内 98 施設で実施された（目標症例数：プラセボ群 81 例、本剤群 162 例、本薬徐放錠群 162 例、計 405 例）。

本剤及び本薬徐放錠は、表 24 のとおり、第 1 用量から投与を開始し、臨床的改善が期待できる場合、投与 2 週までは毎週、3～16 週では 2 週間毎に 1 段階ずつ増量し、患者毎に至適用量が決定された。同一用量は 7 日間以上投与することとされ、有害事象により増量が困難と判断された場合、PD 症状が消失した場合、患者が増量を希望しない場合のいずれかに該当する場合、その時点の用量を維持することとされた。有害事象等により減量が必要となった場合は、1 回のみ 1 段階減量することが可能とされ、減量後は再増量しないこととされた。

表 24：本剤及び本薬徐放錠の用量

	本剤	本薬徐放錠
第1用量	8 mg/日	2 mg/日
第2用量	16 mg/日	4 mg/日
第3用量	24 mg/日	6 mg/日
第4用量	32 mg/日	8 mg/日
第5用量	40 mg/日	10 mg/日
第6用量	48 mg/日	12 mg/日
第7用量	56 mg/日	14 mg/日
第8用量	64 mg/日	16 mg/日

本剤及びプラセボは、JP-04 試験と同様に貼付され、本薬徐放錠は、1日1回経口投与され、治験期間を通じて可能な限り同じ時間帯に投与することとされた。治験薬投与期間中の併用薬に関する規定は、JP-04 試験と同様とされた。また、ベースラインのUPDRS partIII (on時) 合計スコア及び症状日誌に記載される投与開始前7日間のoff時間の有無を因子とした動的割付が行われた。

主な選択基準は、以下に該当する20歳以上80歳未満の患者とされた。

- ・UKPDS Brain BankのPD診断基準に準じ、PDと診断され、改訂Hoehn & Yahr重症度分類が2～4である
- ・ベースラインのUPDRS partIII (on時) 合計スコアが11以上である
- ・治験薬投与開始前4週間にL-DOPA含有製剤が一定の用法・用量で投与されている
- ・wearing off現象、on-off現象、no-on/delayed on現象が発現している、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又は状態を有する

ランダム化された587例(プラセボ群129例、本剤群229例、本薬徐放錠群229例、以下同順)全例に治験薬が投与され、重大なGCP不遵守例5例(2例、3例、0例)を除く582例(127例、226例、229例)が安全性解析対象集団とされた。そのうち、事前の計画に基づいたランダム化が実施されなかった(「7.R.2.1 JP-06試験で発生した割付ミス及び当該試験の解釈について」の項参照)154例(43例、55例、56例)及びランダム化後の有効性のデータが得られていない3例(0例、1例、2例)を除いた428例(85例、172例、171例)がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は152例(36例、60例、56例)であり、主な中止理由は、本治験の中断により中止(24例、37例、38例)、有害事象(4例、13例、9例)及び治験中止の申出(8例、7例、7例)であった。投与16週時の本剤の1日投与量は、8～64mgに分布し、64mgが投与された被験者は本剤群で90例であった。

有効性について、主要評価項目は投与16週時におけるUPDRS partIII (on時) 合計スコアのベースラインからの変化量とされた。主要評価項目について、まず本剤群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に本剤群と本薬徐放錠群の比較を行うこととされた。結果は表25のとおりであり、本剤群とプラセボ群との変化量の群間差の両側95%CIの上限が0を下回り、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.0001$ 、投与群及びUPDRS partIII (on時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析)。また、本剤群と本薬徐放錠群との変化量の群間差の両側95%CIの上限が、事前に定めた非劣性の許容限界値¹⁾である2.5を下回ったことから、本剤群の本薬徐放錠群に対する非劣性が示された。

¹⁾ L-DOPA 併用 PD 患者を対象とした既存のドパミンアゴニストの国内臨床試験において、各ドパミンアゴニストのプラセボに対するUPDRS PartIIIスコアの変化量の差は-6.4～-5.0であり、その差の1/2が少なくとも-2.5であったこと等から、2.5が非劣性の許容限界値とされた。

表 25 : 投与 16 週時における UPDRS partIII (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群	本剤群	本薬徐放錠群
ベースライン (平均値±標準偏差)	85 例 24.6±9.1	172 例 24.6±9.0	171 例 24.5±8.5
投与 16 週時 (平均値±標準偏差)	85 例 20.2±10.4	170 例 14.6±9.5	170 例 14.4±9.0
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-4.3±0.8	-9.8±0.5	-10.1±0.5
本剤群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	-5.4 [-7.3, -3.6]	-	0.3 [-1.2, 1.8]

a : 投与群及び UPDRS partIII (on 時) 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 61.4% (78/127 例)、本剤群 72.6% (164/226 例)、本薬徐放錠群 76.4% (175/229 例) であり、主な事象は、表 26 のとおりであった。

表 26 : いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)
適用部位紅斑	4.7 (6)	10.2 (23)	5.7 (13)
傾眠	7.9 (10)	9.7 (22)	8.3 (19)
悪心	6.3 (8)	9.3 (21)	14.8 (34)
上咽頭炎	7.9 (10)	8.8 (20)	8.7 (20)
適用部位そう痒感	7.9 (10)	8.0 (18)	4.4 (10)
血中 CK 増加	0.8 (1)	6.6 (15)	4.8 (11)
ジスキネジア	1.6 (2)	6.6 (15)	7.9 (18)
便秘	1.6 (2)	6.2 (14)	5.7 (13)
幻視	0.8 (1)	3.5 (8)	6.6 (15)
挫傷	4.7 (6)	3.5 (8)	3.5 (8)
尿中血陽性	0 (0)	3.1 (7)	0 (0)
起立性低血圧	3.1 (4)	3.1 (7)	3.9 (9)
尿中ブドウ糖陽性	3.9 (5)	2.7 (6)	2.6 (6)
食欲減退	2.4 (3)	2.7 (6)	4.4 (10)
背部痛	2.4 (3)	2.7 (6)	3.1 (7)
擦過傷	2.4 (3)	2.2 (5)	3.5 (8)
転倒	3.9 (5)	1.8 (4)	3.1 (7)
浮動性めまい	1.6 (2)	1.3 (3)	3.5 (8)
嘔吐	1.6 (2)	0.9 (2)	3.9 (9)

% (例数)

死亡は、本剤群 2 例 (急性心筋梗塞及び胃腸出血) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で 2 例 (2 型糖尿病及び振戦)、本剤群で 9 例 (肺炎 3 例、胃潰瘍、胆嚢炎、硬膜下血腫、胃癌、譫妄及び妄想各 1 例)、本薬徐放錠群で 9 例 (脊椎圧迫骨折 3 例、大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、慢性リンパ性白血病、一過性脳虚血発作、くも膜下出血・水頭症、妄想・幻視各 1 例) に認められ、プラセボ群の振戦、本剤群の肺炎 (2 例)、胃潰瘍、譫妄及び妄想、本薬徐放錠群の脊椎圧迫骨折 (3 例)、妄想及び幻視については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4 例、本剤群 13 例、本薬徐放錠群 9 例に認められ、主な事象は、譫妄 (プラセボ群 0 例、本剤群 3 例、本薬徐放錠群 0 例、以下同順)、嘔吐 (0 例、0 例、2 例) 及び脊椎圧迫骨折 (0 例、0 例、2 例) であった。

7.3.2 長期投与試験（JP-07 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本剤の長期投与時の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、L-DOPA 併用又は非併用の PD 患者を対象に、非盲検非対照試験が国内 49 施設で実施された（目標症例数：L-DOPA 併用 90 例、非併用 90 例、計 180 例）。

ドパミンアゴニスト使用（組入れ時点、以下同様）患者は、服用中のドパミンアゴニストの用量に対応する用量の本剤から投与を開始し（表 27 参照）、ドパミンアゴニスト未使用患者は、本剤 8 mg/日から投与を開始することとされた。ドパミンアゴニストの使用の有無によらず、臨床的改善が期待できる場合、8 mg/日ずつ増量し、患者の安全性及び有効性を考慮して患者毎に維持用量を決定することとされ、維持用量決定後は原則として用量の変更は行わないこととされた。増量時において、同一用量は 4 日間以上投与することとされ、最大用量は 64 mg/日とされた。有害事象により増量が困難と判断された場合、PD 症状が消失した場合、患者が増量を希望しない場合、ドパミンアゴニストから切り替えた患者の初回用量が維持用量として妥当であると判断した場合のいずれかに該当する場合、その時点の用量を維持することとされた。有害事象等により減量が必要となった場合、8 mg/日ずつ減量することが可能とされたが、最低用量は 8 mg/日とし、それ以上の減量を必要とする場合は治験を中止することとされた。原疾患が進行又は悪化した場合等は、8 mg/日ずつ再増量することが可能とされたが、最大用量を超えないこととされた。

表 27：ドパミンアゴニストから本剤への切替え換算表

		用量 (mg/日)							
本薬	速放錠	～2.25	3～4.5	6	7.5～9	10.5	12	13.5	15
	徐放錠	2	4	6	8	10	12	14	16
プラミペキソール 塩酸塩水和物	速放錠	～0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4～
	徐放錠	0.375	0.75	1.5	2.25	3	—	3.75	4.5
カベルゴリン		～1	1.5	2～2.5	3	—	—	—	—
ロチゴチン		4.5	9	13.5	18	22.5	27	31.5	36
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
本剤		8	16	24	32	40	48	56	64

本剤は、JP-04 試験と同様に貼付された。治験薬投与期間中は、本剤以外のドパミンアゴニストは使用を禁止された。治験薬投与開始前 4 週から試験期間を通じて、L-DOPA 含有製剤、PD の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド及びイストラデフィリンは用法・用量を一定とすることとされたが、治験薬の用量維持後、ジスキネジア等の有害事象の発現により治験薬を減量しても改善が認められず、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合に限り減量可能とされた。ドンペリドンは、原則として治験薬投与期間中は用法・用量を一定とすることとされ、予防的投与は行わないこととされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳未満の患者とされた。

<共通>

- ・ UKPDS Brain Bank の PD 診断基準に則り、PD と診断されている
- ・ ベースラインの UPDRS part III（L-DOPA 併用例は on 時）合計スコアが 11 以上である
- ・ ドパミンアゴニスト使用患者の場合、治験薬投与開始前 4 週間にドパミンアゴニスト（本薬、プラミペキソール塩酸塩水和物、カベルゴリン、ロチゴチンのいずれかに限る）が一定の用法・用量で投与されている

- ・ドパミンアゴニスト未使用患者の場合、治験薬投与開始前4週間にドパミンアゴニストが投与されておらず、ドパミンアゴニストの累積総投与期間が4週間を超えていない

<L-DOPA 併用>

- ・改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類 (on 時) が 2~4 である
- ・治験薬投与開始前4週間に L-DOPA 含有製剤が一定の用法・用量で投与されている
- ・wearing off 現象、on-off 現象、no-on / delayed on 現象が発現している、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又は状態を有する

<L-DOPA 非併用>

- ・改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1~3 である
- ・治験薬投与開始前4週間に L-DOPA 含有製剤が投与されておらず、L-DOPA 含有製剤の累積総投与期間が4週間を超えていない

治験薬が投与された 199 例 (L-DOPA 併用 96 例、L-DOPA 非併用 103 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、重大な治験実施計画書違反がない 198 例 (95 例、103 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 41 例 (17 例、24 例) あり、主な中止理由は、有害事象 (8 例、7 例) 及び治験中止の申出 (6 例、7 例) であった。投与 52 週時の本剤の 1 日投与量は、8~64 mg に分布し、64 mg が投与された被験者は 64 例 (29 例、35 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた各評価時点における UPDRS partIII (L-DOPA 併用例は on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 28 のとおりであった。

表 28：各評価時点における UPDRS partIII (L-DOPA 併用例は on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
ベースライン値		23.6±8.3 (95)	22.8±9.0 (103)
変化量	投与 16 週時	-9.7±5.3 (84)	-8.7±7.3 (94)
	投与 24 週時	-10.0±6.3 (84)	-9.0±7.2 (92)
	投与 40 週時	-11.0±7.2 (80)	-8.6±7.5 (86)
	投与 52 週時	-11.5±6.4 (79)	-9.4±8.1 (79)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、有害事象の発現割合は、L-DOPA 併用 93.8% (90/96 例)、L-DOPA 非併用 92.2% (95/103 例) であり、主な事象は、表 29 のとおりであった。

表 29：いずれかの集団で 10%以上に認められた主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	L-DOPA 併用 (96 例)	L-DOPA 非併用 (103 例)
適用部位紅斑	27.1 (26)	26.2 (27)
鼻咽頭炎	22.9 (22)	21.4 (22)
適用部位そう痒感	22.9 (22)	19.4 (20)
ジスキネジア	14.6 (14)	0 (0)
悪心	11.5 (11)	13.6 (14)
傾眠	9.4 (9)	17.5 (18)
血中 CK 増加	5.2 (5)	10.7 (11)
便秘	4.2 (4)	15.5 (16)
浮動性めまい	4.2 (4)	10.7 (11)

% (例数)

死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、15 例（L-DOPA 併用：肝転移、肺炎、胃癌、運動障害・細菌性髄膜炎・脳膿瘍、膀胱癌、腹痛、頭部下垂症候群各 1 例、L-DOPA 非併用：直腸脱、出血性脳梗塞、大動脈弁狭窄、甲状腺癌、急性胆嚢炎、大腿骨頸部骨折・パーキンソン歩行、肝細胞癌、鎖骨骨折各 1 例）に認められ、L-DOPA 併用の胃癌及び頭部下垂症候群、L-DOPA 非併用のパーキンソン歩行は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 例（L-DOPA 併用：8 例、L-DOPA 非併用：7 例）に認められ、主な事象は脊柱後弯症 2 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、PD 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。PD の運動症状に対する治療としては、L-DOPA 及びドパミンアゴニストが使用されているが、PD が進行し L-DOPA の使用期間が長期間となるとジスキネジア又はオフ症状（wearing off）等の運動合併症を引き起こすことが報告されている。一方、ドパミンアゴニストは L-DOPA に比べて将来的に運動合併症を生じるリスクが低いとされている（N Engl J Med 2000; 342: 1484-91、パーキンソン病診療ガイドライン 2018、医学書院、2018、p.25-33）。また、L-DOPA の継続使用で出現するジスキネジア等の運動合併症は、半減期の短い L-DOPA によるドパミン受容体の間欠刺激が原因と考えられており（Mov Disord 2004; 19: 997-1005）、これを回避し得る方策として持続的ドパミン受容体刺激作用（CDS）が求められている。パーキンソン病診療ガイドライン 2018 では、未治療の PD 患者に対する薬物療法の一つとしてドパミンアゴニストが挙げられるとともに、wearing off を呈する進行期 PD に対する治療アルゴリズムにおける最初の対応として L-DOPA の服用回数を増やす又はドパミンアゴニストを加えることが示されている。PD 患者では、摂食・嚥下障害が全体の 50%～90%に存在し、軽症例でも約 20%で自覚症状が認められることから、経口剤での薬物治療が困難な患者が多く存在する。本剤は、既存のドパミンアゴニストであるロピニロール塩酸塩を有効成分として含有する経皮吸収型の製剤であることから、経口投与が困難な患者でも投与が可能であり、また、PD の自律神経症状として認められる消化管障害により PK が変動することなく CDS の達成に寄与できる薬剤であると考えられる。

次に、既存のドパミンアゴニストと比較した本剤の特徴について、以下のように説明した。経皮吸収型ドパミンアゴニストであるロチゴチン製剤と比べて、本剤は製剤中に金属を含まないため、貼付したまま MRI 検査や AED の使用が可能である等の特徴がある。また、ドパミンアゴニストの経口剤と比較

した場合、本剤は1日1回投与の経皮吸収型製剤であることから、経口投与が困難な状況において使用できる利点がある。本剤のリスクについては、ドパミンアゴニストに共通するリスクに加え、投与部位の有害事象が認められるものの、本薬の経口剤と比較して臨床上問題となるような違いは認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、既に経口剤として本邦で使用されているドパミンアゴニストを経皮吸収型製剤としたものであり、PD治療における臨床的位置付けは基本的に他のドパミンアゴニストと同様と判断する。貼付剤である本剤では、PD患者で好発する消化管運動障害による薬物吸収への影響を受けず、また、経口剤の使用が困難な患者でも投与可能であることから、新たな治療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判断する。ただし、経口剤では認められない貼付部位の有害事象に注意する必要がある、貼付方法及び有害事象が生じた場合の適切な対処について、医療従事者、患者及び介護者に適切かつ十分な注意喚起を行う必要がある。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 JP-06 試験で発生した割付ミス及び当該試験の解釈について

申請者は、JP-06 試験において生じた割付ミスについて、以下のように説明した。JP-06 試験では被験者を本剤群：本薬徐放錠群：プラセボ群に2：2：1で割付けるよう設定していたが、症例割付用のデータベース設定のミスによって試験開始初期に割付けられた154例は1：1：1の比率で割付けられていたことが判明したため、試験を中断した。その後、治験実施計画書を改訂し、再開後に登録された症例については正しく割付が行われたことを確認した。また、試験中断前に登録された154例については、事前の計画に基づいたランダム化が実施されていなかったことから、有効性の解析対象（FAS及びPPS）から除外することとした。以上のことに加え、再開後に登録された症例には、試験中断前に同意取得した被験者は含まれないこと、並びに、試験中断前及び再開後の治験薬の關鍵は試験終了後の同日に実施したことも考慮すると、JP-06 試験の信頼性は担保されていると考える。

機構は、以下のように考える。検証的試験であるJP-06 試験で起きた割付ミスは、臨床試験の質に関わる重大な問題であり、本来であれば割付ミスが発見された時点で試験を中止し、適切な試験を新たに実施すべきであった。JP-06 試験では、そのような措置まではとられなかったが、当該試験では、誤って割付けられた症例は有効性解析対象から除外し、改訂後の治験実施計画書に従い、新たに正しい方法で割付された症例が有効性解析対象とされたことが確認できたことから、提出された試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 有効性評価について

申請者は、L-DOPA 併用及び非併用 PD 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 併用及び非併用 PD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（JP-04 及び JP-05 試験）において、主要評価項目である投与16週時におけるUPDRS partⅢ（L-DOPA 併用例はon時）合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれの試験でもプラセボ群と比較して本剤群で有意に大きく、患者集団（L-DOPA 併用又は非併用 PD 患者）によらず有効性を示した用量範囲は同様であった（「7.2 第Ⅱ相試験」の項参照）。

上記試験結果に加え、本薬の経口剤は L-DOPA 併用及び非併用 PD 患者ともに投与可能な薬剤として承認されていることを踏まえ、検証的試験では、L-DOPA 併用 PD 患者を対象とし、当該患者における有効性を確認することで PD 患者全般に対する有効性を説明することが可能と考え、第Ⅲ相試験（JP-06 試験）を実施した。JP-06 試験において、主要評価項目である投与 16 週時における UPDRS partⅢ (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群ではプラセボ群と比較して有意に大きく、本剤群と本薬徐放錠群の差の両側 95%CI の上限は非劣性の許容限界値として設定した 2.5 を下回ったことから、本剤群は本薬徐放錠群と比較して劣らないことが示された（「7.3.1 L-DOPA 併用第Ⅲ相試験」の項参照）。なお、L-DOPA 併用及び非併用患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）で、各評価時点における UPDRS partⅢ 合計スコア（L-DOPA 併用例は on 時）のベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用及び非併用患者のいずれにおいても 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週まではほぼ一定で推移した（「7.3.2 長期投与試験」の項参照）。以上より、L-DOPA 併用又は非併用 PD 患者によらず、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、JP-04 及び JP-05 試験の本剤の用量と JP-06 試験の本剤の用量が異なることを踏まえ、本剤の用量を変更した理由及びその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。JP-04 及び JP-05 試験における本剤の用量分布と本薬徐放錠の臨床試験における用量分布の比較結果、並びに PD 患者を対象に本剤と本薬徐放錠の薬物動態を比較した US-04 試験の結果に基づき、JP-06 試験の用量を改めて設定した（「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照）。なお、JP-06 試験では本薬徐放錠群に対する本剤群の非劣性が示され、最終評価時点における 1 日投与量の分布は本剤群と本薬徐放錠群で類似していたことから（表 30）、用量設定は妥当であったと考える。

表 30：最終評価時点における 1 日投与量の分布（FAS）

	用量レベル							
	第 1	第 2	第 3	第 4	第 5	第 6	第 7	第 8
本剤群 (172 例)	2.3 (4)	1.7 (3)	11.0 (19)	9.3 (16)	8.1 (14)	8.7 (15)	6.4 (11)	52.3 (90)
本薬徐放錠群 (171 例)	4.1 (7)	4.7 (8)	8.8 (15)	8.8 (15)	11.7 (20)	8.8 (15)	4.1 (7)	49.1 (84)

% (例数)

機構は、以下のように考える。L-DOPA 併用 PD 患者を対象とした検証的試験である JP-06 試験で設定された本剤の用量、主要評価項目及び非劣性限界値はいずれも妥当であり、主要評価項目である投与 16 週時における UPDRS partⅢ (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群のプラセボ群に対する優越性、及び本薬徐放錠群に対する非劣性が示されたことから、L-DOPA 併用 PD 患者における本剤の有効性は示されたと判断する。また、L-DOPA 非併用 PD 患者を対象とした検証的試験は実施されていないものの、以下の点を踏まえると、L-DOPA 非併用 PD 患者においても本剤の有効性が期待できると判断する。

- ・本薬の経口剤（速放錠及び徐放錠）については、L-DOPA 併用及び非併用 PD 患者のいずれにおいても有効性が示され、承認されていること
- ・JP-06 試験の結果から、L-DOPA 併用患者における本剤の有効性は本薬の経口剤と同程度と考えられること

- ・ L-DOPA 非併用 PD 患者を対象とした JP-05 試験において、少なくとも、開始用量以外は申請用量の範囲に含まれる検討用量で本剤が投与され、プラセボを上回る本剤の有効性が示されていること
- ・ JP-05、JP-06 及び JP-07 試験の結果から、L-DOPA 非併用患者でのみ本剤の有効性が認められないような懸念は示されていないこと

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 ドパミンアゴニストに特徴的なリスクについて

申請者は、ドパミンアゴニストに特徴的な有害事象である「悪心及び嘔吐」、「幻覚・妄想等の精神症状」、「突発的睡眠」及び「衝動制御障害」について、以下①～④の検討結果を踏まえ、いずれのリスクも本薬徐放錠を上回る懸念は示されなかったことから、臨床的に許容可能であり、既存のドパミンアゴニストと同様の注意喚起を行うことで対応可能と考えたと説明した。

① 悪心及び嘔吐について

悪心及び嘔吐の有害事象について、L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験 (JP-04 及び JP-06 試験並びに JP-07 試験の L-DOPA 併用例、以下同様) 及び L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験 (JP-05 試験及び JP-07 試験の L-DOPA 非併用例、以下同様) における発現状況はそれぞれ表 31 及び表 32 のとおりであった。プラセボ群と比較して本剤群で悪心及び嘔吐の有害事象の発現割合が高い傾向であったが、本薬徐放錠群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象はプラセボ群、本剤群及び本薬徐放錠群で同程度であった。また、胃腸障害関連有害事象²⁾により本剤の増量が制限された被験者は、JP-04、JP-05、JP-06 及び JP-07 試験でそれぞれ 3.4% (6/179 例)、2.9% (4/140 例)、2.7% (6/226 例) 及び 3.0% (6/199 例) であり、JP-06 試験の本薬徐放錠群 (4.8% (11/229 例)) と比べて大きな問題はなかった。

表 31 : L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における悪心及び嘔吐の有害事象 (安全性解析対象集団)

	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (96 例)
悪心	4.4 (4)	7.8 (14)	6.3 (8)	9.3 (21)	14.8 (34)	11.5 (11)
嘔吐	5.6 (5)	2.8 (5)	1.6 (2)	0.9 (2)	3.9 (9)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.6 (1)	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (2)	0 (0)

% (例数)

表 32 : L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験における悪心及び嘔吐の有害事象 (安全性解析対象集団)

	JP-05 試験		JP-07 試験
	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (140 例)	本剤群 (103 例)
悪心	4.3 (3)	19.3 (27)	13.6 (14)
嘔吐	2.9 (2)	6.4 (9)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

²⁾ MedDRA SOC 「胃腸障害」

② 幻覚・妄想等の精神症状について

幻覚・妄想等の有害事象³⁾について、L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験及び L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験における発現状況はそれぞれ表 33 及び表 34 のとおりであった。プラセボ群と比較して本剤群で幻覚・妄想等の有害事象の発現割合が高い傾向であったが、本薬徐放錠群との比較では大きな違いはみられなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、本薬徐放錠群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。幻覚・妄想等の精神症状はドパミン受容体刺激作用により発現すると考えることから、本剤においても添付文書で注意喚起を行うことが適切と考えた。

表 33 : L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における幻覚・妄想等の有害事象 (安全性解析対象集団)

	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (96 例)
幻覚・妄想等の有害事象	5.6 (5)	9.5 (17)	0.8 (1)	7.1 (16)	9.2 (21)	8.3 (8)
幻覚	1.1 (1)	6.7 (12)	0 (0)	1.8 (4)	1.7 (4)	3.1 (3)
幻視	4.4 (4)	2.2 (4)	0.8 (1)	3.5 (8)	6.6 (15)	4.2 (4)
譫妄	1.1 (1)	0.6 (1)	0 (0)	2.2 (5)	0.9 (2)	0 (0)
妄想	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)
幻聴	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
激越	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
被害妄想	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)	0.4 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.1 (1)	1.7 (3)	0 (0)	2.2 (5)	0.4 (1)	1.0 (1)

% (例数)

表 34 : L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験における幻覚・妄想等の有害事象 (安全性解析対象集団)

	JP-05 試験		JP-07 試験
	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (140 例)	本剤群 (103 例)
幻覚・妄想等の有害事象	1.4 (1)	4.3 (6)	11.7 (12)
幻覚	0 (0)	2.1 (3)	5.8 (6)
幻視	0 (0)	2.1 (3)	4.9 (5)
譫妄	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
妄想	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
幻聴	1.4 (1)	0 (0)	1.9 (2)
激越	0 (0)	0 (0)	0 (0)
被害妄想	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)

% (例数)

③ 突発的睡眠について

突発的睡眠の有害事象⁴⁾について、L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験では、JP-06 試験の本剤群で 0.9% (2/226 例)、本薬徐放錠群で 0.4% (1/229 例) に認められ、L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験では、JP-05 試験の本剤群で 0.7% (1/140 例)、JP-07 試験の本剤群で 1.9% (2/103 例) に認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったが、本剤使用中に前兆のない突発的睡眠を

³⁾ MedDRA PT 「幻覚」「幻視」「幻聴」「触覚性幻覚」「幻味」「幻嗅」「体感幻覚」「妄想」「被害妄想」「誇大妄想」「身体妄想」「激越」「錯乱状態」及び「譫妄」

⁴⁾ MedDRA PT 「突発的睡眠」

発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性があると考えことから、突発的睡眠について添付文書で注意喚起を行うことが適切と考えた。

④ 衝動制御障害について

衝動制御障害関連の有害事象⁵⁾について、L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験では認められなかった。L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における発現状況は表 35 のとおりであり、プラセボ群及び本薬徐放錠群と本剤群で大きな違いは認められなかった。しかしながら、衝動制御障害は L-DOPA 及びドパミンアゴニスト共通の副作用と考えられており、国内臨床試験においても発現が認められたため、添付文書で注意喚起を行うことが適切と考えた。

表 35 : L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における衝動制御障害関連の有害事象 (安全性解析対象集団)

	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (96 例)
衝動制御障害関連の有害事象	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	0.4 (1)	1.3 (3)	0 (0)
リビドー亢進	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)
衝動制御障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、以下のように考える。ドパミンアゴニストに特徴的な有害事象 (悪心・嘔吐、幻覚・妄想、突発的睡眠及び衝動制御障害) については、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤投与時には十分に注意する必要がある。一方で、本剤群におけるこれらの有害事象の発現割合は有効性が同様である本薬徐放錠群を大きく上回るものではないこと、本剤の曝露量は本薬の経口剤の承認用法・用量投与時の範囲を超えないと考えられること (「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照) 等から、添付文書において既存のドパミンアゴニストと同様の注意喚起を行った上で、患者の状態に注意しながら用法・用量を遵守して使用されれば、臨床的に許容可能なリスクであると判断する。

7.R.3.2 ジスキネジアについて

申請者は、本剤投与中のジスキネジアについて、以下のように説明した。L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験ではジスキネジア⁶⁾は認められなかった。L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における発現状況は表 36 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群でジスキネジアの発現割合が高い傾向であったが、本薬徐放錠群と比較して高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上より、本剤投与によるジスキネジアは臨床的に許容可能と考えるものの、ジスキネジアはドパミン受容体刺激作用により発現すると考えられており、L-DOPA と他の PD 治療薬を併用した場合に発現のリスクが高まると考えられているため、添付文書で注意喚起を行うことが適切と考えた。

⁵⁾ MedDRA PT 「衝動制御障害」「ギャンブル障害」「リビドー亢進」「強迫性購買」及び「過食」

⁶⁾ MedDRA PT 「ジスキネジア」(JP-04 試験、JP-05 試験では「ジスキネジー」)

表 36 : L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験におけるジスキネジアの発現状況 (安全性解析対象集団)

	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (96 例)
ジスキネジア	2.2 (2)	7.8 (14)	1.6 (2)	6.6 (15)	7.9 (18)	14.6 (14)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.3.3 血圧への影響及び失神について

申請者は、本剤の血圧への影響について、以下のように説明した。L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験及び L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験における起立性低血圧関連の有害事象⁷⁾ の発現状況はそれぞれ表 37 及び表 38 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、本薬徐放錠群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。また、国内臨床試験における失神の発現状況は、本剤群、プラセボ群及び本薬徐放錠群でそれぞれ 0.3% (2/744 例)、0% (0/287 例) 及び 0.4% (1/229 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群及び本薬徐放錠群で発現割合がわずかに高い傾向が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上より、本剤投与による血圧への影響は臨床的に許容可能と考える。

表 37 : L-DOPA 併用 PD 患者対象の試験における起立性低血圧関連の有害事象
(安全性解析対象集団)

	JP-04 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (96 例)
起立性低血圧	1.1 (1)	2.8 (5)	3.1 (4)	3.1 (7)	3.9 (9)	5.2 (5)
起立血圧低下	4.4 (4)	12.3 (22)	0.8 (1)	0.9 (2)	3.1 (7)	1.0 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

表 38 : L-DOPA 非併用 PD 患者対象の試験における起立性低血圧関連の有害事象
(安全性解析対象集団)

	JP-05 試験		JP-07 試験
	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (140 例)	本剤群 (103 例)
起立性低血圧	1.4 (1)	1.4 (2)	1.9 (2)
起立血圧低下	4.3 (3)	4.3 (6)	4.9 (5)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、起立性低血圧関連の有害事象及び失神が、外傷等他の有害事象の誘因となっている可能性はないか説明するよう求めた。

⁷⁾ MedDRA PT 「起立性低血圧」及び「起立血圧低下」

申請者は、以下のように説明した。起立性低血圧関連の有害事象の発現期間中（発現日～消失日、以下同様）に発現した外傷関連の有害事象は、起立性低血圧の発現症例では4例〔JP-05 試験：本剤群1例（挫傷）、JP-06 試験：本剤群1例（転倒）、本薬徐放錠群1例（創傷）、JP-07 試験：本剤群1例（硬膜下血腫）〕、起立血圧低下の発現症例では1例〔JP-04 試験：本剤群1例（挫傷・擦過傷）〕に認められた。JP-05 試験で認められた挫傷は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、当該患者の転倒のリスク及び頻度は治験薬投与前後で違いがないことが医師見解で示されている。その他の有害事象（突発性睡眠及び失神）の発現期間中には、外傷関連の有害事象は認められなかった。

外傷の一因と考えられる転倒はPDの症状に伴う有害事象として認められること、起立性低血圧関連の有害事象及び失神の発現期間中に外傷関連有害事象が発現した例数が少ないこと等を踏まえると、本剤投与により発現した起立性低血圧関連の有害事象及び失神が、外傷等他の有害事象の誘因となっている可能性は少ないと考える。しかしながら、起立性低血圧は適切な処置が必要と考えること、国内臨床試験においても発現が認められることから、添付文書で本薬の経口剤と同様の注意喚起を行うことが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。PD患者では自律神経障害の症状の一つとして起立性低血圧が認められる。また、ドパミンアゴニストである本剤の投与中には作用機序の観点から起立性低血圧を生じる懸念がある。国内臨床試験では、起立性低血圧関連の有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められ、低頻度ながら本剤群及び本薬徐放錠群のみで失神が認められていることから、本剤投与により生じる起立性低血圧が失神を誘発する可能性は否定できない。また、起立性低血圧や失神が外傷の誘因となるリスクも考慮すべきである。一方で、本剤群におけるこれらの有害事象の発現割合は有効性が同様である本薬徐放錠群を大きく上回るものではないことから、添付文書において本薬の経口剤と同様の注意喚起を行った上で、患者の状態に注意しながら用法・用量を遵守して使用されれば、臨床的に許容可能なリスクであると判断する。

7.R.3.4 貼付部位の有害事象について

申請者は、貼付部位の有害事象について、以下のように説明した。国内臨床試験における貼付部位の有害事象の発現状況は表39のとおりであった。重症度は、中等度がJP-04 試験の本剤群1.1%（2/179例）、JP-06 試験の本剤群0.4%（1/226例）、JP-07 試験の本剤群0.5%（1/199例）に認められ、その他はいずれも軽度であった。国内臨床試験における貼付部位の有害事象に対する治験薬の処置及び治療の有無は、治験担当医師により判断され、貼付部位の有害事象264件のうち、94件では無治療で本剤の継続投与が可能であった（表40）。治験薬の投与中止に至った3例（適用部位紅斑・適用部位そう痒感・適用部位腫脹1例、適用部位皮膚炎1例、適用部位そう痒感・適用部位紅斑1例）では、それぞれステロイド剤の塗布及び本剤の中止により、発現から3日～2カ月後に貼付部位の有害事象は消失した。

表 39：国内臨床試験における貼付部位の有害事象（安全性解析対象集団）

	JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験			JP-07 試験
	プラセボ群 (90 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (70 例)	本剤群 (140 例)	プラセボ群 (127 例)	本剤群 (226 例)	本薬徐放錠群 (229 例)	本剤群 (199 例)
貼付部位の有害事象	13.3 (12)	18.4 (33)	8.6 (6)	20.0 (28)	9.4 (12)	14.2 (32)	8.7 (20)	31.7 (63)
適用部位紅斑	8.9 (8)	14.5 (26)	4.3 (3)	13.6 (19)	4.7 (6)	10.2 (23)	5.7 (13)	26.6 (53)
適用部位そう痒感	8.9 (8)	12.3 (22)	2.9 (2)	12.1 (17)	7.9 (10)	8.0 (18)	4.4 (10)	21.1 (42)
適用部位発疹	0 (0)	0.6 (1)	1.4 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0.4 (1)	1.3 (3)	1.0 (2)
適用部位刺激感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	1.5 (3)
適用部位腫脹	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
適用部位皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (1)
適用部位湿疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
適用部位びらん	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
適用部位不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
色素沈着障害	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	2.5 (5)
発疹	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚剥脱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (1)

% (例数)

表 40：国内臨床試験で貼付部位の有害事象が発現した被験者における、貼付部位の有害事象に対する
治験薬の処置及び治療の有無（安全性解析対象集団）

		治療		合計
		無	有	
治 験 薬	継続	94	160	254
	減量	1	2	3
	中止	1	5	6
	投与期間外のため処置なし	0	1	1
合計		96	168	264

件数

以上から、本剤の貼付により発現した皮膚症状は、一般的に医療現場で行われている処置で対応可能であり、添付文書で注意喚起は行わず、患者向け資材にて情報提供を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験で認められた貼付部位の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの症例で投与継続が可能であったこと、貼付部位の有害事象により投与中止に至った症例は 3/744 例であり、その全例で投与中止後に回復したこと等を踏まえると、本剤により得られるベネフィットを考慮すれば、貼付部位の有害事象は許容可能なリスクと判断する。しかしながら、本剤群の貼付部位の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して明らかに高いことから、当該事象の発現リスクについては添付文書で十分な注意喚起を行った上で、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ることを注意喚起することが適切である。貼付部位の有害事象に関連する注意喚起の記載については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。また、臨床試験で認められた貼付部位の有害事象のうち、半数以上が何らかの治療を必要とされていたこと等から、貼付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。

7.R.4 効能・効果について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、国内臨床試験において、L-DOPA 非併用及び併用 PD 患者における臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が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。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量及び漸増方法の妥当性について

申請者は、本剤の開始用量及び漸増方法の妥当性について、以下のように説明した。JP-04 及び JP-05 試験では、開始用量を 6.8 mg/日とし、投与開始後に臨床的改善が期待できる場合には 6.8 mg/日ずつ増量する設定とした。その後実施した JP-06 試験では、用量の再検討に基づき、開始用量及び増量幅は、本薬徐放錠の最小規格 (2 mg) に AUC が近似すると考えられる用量である 8 mg/日に変更した (「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照)。L-DOPA 併用又は非併用の PD 患者を対象とした JP-07 試験では、ドパミンアゴニスト未使用患者は、JP-06 試験と同様の開始用量及び漸増幅とし、ドパミンアゴニスト使用患者は、組入れ前に投与されていたドパミンアゴニストの用量から換算された用量 (表 27 参照) を開始用量とし、漸増幅は JP-06 試験と同様とした。漸増間隔について、JP-06 試験では、同一用量の投与期間を 7 日以上とした上で、投与 2 週までは毎週、3~16 週は 2 週間毎に 1 段階ずつ増量可能とし、JP-07 試験では、同一用量の投与期間を 4 日以上とした上で、投与 4 週までは毎週、3~16 週は 2 週間毎に 1 段階ずつ増量可能とした。これらの開始用量及び漸増方法により、本剤 8~64 mg/日の範囲において有効性が確認され、安全性に大きな問題が認められなかったことから、申請用法・用量における開始用量及び漸増方法は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。JP-06 試験で用いた開始用量及び増量幅は、JP-04 及び JP-05 試験で用いた用量とは異なっているものの、JP-06 試験で本剤群の有効性が検証され、安全性も確認されたこと等を考慮すると、本剤の開始用量及び増量幅を 8 mg/日とすることは適切と判断する。また、増量間隔を 1 週間以上とすることは、本薬徐放錠での用法・用量においても 1 週間以上の間隔で増量するとされていること、並びに JP-06 及び JP-07 試験で投与初期は 1 週間間隔で増量を実施され、安全性に大きな問題が認められなかったことから適切と判断する。

7.R.5.2 維持用量に開始用量 8 mg/日を含めることの妥当性について

機構は、本薬徐放錠の維持用量 (4~16 mg/日) には開始用量 (2 mg/日) が含まれないが、本剤では、本薬徐放錠の開始用量に相当する 8 mg/日を維持用量に含めることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬徐放錠については、開始用量である 2 mg/日で維持したときの有効性が確認可能な情報が得られていない。本剤については、JP-06 及び JP-07 試験は、本薬徐放錠の開始用量に相当する本剤 8 mg/日で維持することも可能な試験デザインであった。JP-06 試験では、最終評価時点の本剤の投与量が 8 mg/日かつ UPDRS part III (on 時) のデータが得られた被験者は 3 例認められ、そのうち 2 例は、投与 16 週時 (LOCF) における UPDRS part III (on 時) 合計スコアのレスポンス (ベースラインから 20%以上の改善を認めた被験者、以下同様) であった。JP-07 試験では、最終評価時点の本剤の投与量が 8 mg/日であった被験者は L-DOPA 併用 (ドパミンアゴニスト未使用) 患者で 3 例認め

られ、そのうち2例は、投与開始後52週（LOCF）におけるUPDRS part III（on時）合計スコアのレスポonderであった。以上より、JP-06及びJP-07試験で本剤8 mg/日が維持用量として投与された被験者が存在し、そのような被験者でも有効性が期待できる結果であったこと、十分な有効性が得られている患者に対し必要以上の薬物の曝露は好ましくないと考えことから、本剤の最小維持用量を8 mg/日とした。

機構は、以下のように考える。本剤の用法・用量の設定の根拠となった本薬徐放錠では開始用量（2 mg/日）での有効性が確立していないこと、並びにJP-06及びJP-07試験で最終評価時点の投与量が、本薬徐放錠の開始用量に相当する本剤8 mg/日であった被験者は6例と限られていることから、現時点では、本剤8 mg/日を維持用量として投与したときの有効性評価には限界がある。しかしながら、本剤8 mg/日でも十分な有効性が得られたと判断された症例が認められたこと、PD治療において、臨床的改善が得られている場合には必要以上の薬物の曝露（増量）は望ましくないとの申請者の考え方は理解できること、医療現場では有効性と安全性・忍容性のバランスを踏まえて患者の状況に応じた用量調節が行われていることを考慮すると、最小維持用量を8 mg/日とすることに一定の合理性はあると判断する。最小維持用量の適切性は、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

7.R.5.3 貼付方法について

申請者は、貼付部位について、以下のように説明した。健康成人男性を対象としたJP-01試験で本剤4.8 mgを胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ24時間単回投与したときのPK及び安全性は、いずれの投与部位でも同様であったことから（「6.2.2.1 貼付部位検討試験」の項参照）、後期第II相試験以降の試験では投与部位を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付することとした。

機構は、本剤は24時間貼付後も製剤中に有効成分が残存することから、貼替え時に、貼替え前の製剤を除去したことを確認することを注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（JP-04、JP-05、JP-06及びJP-07試験）において、貼付した製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した症例は、1.5%（11/744例）に認められ、そのうち2例で軽度の悪心が認められた。以上より、過量投与に関する注意喚起を添付文書の「使用上の注意」で示した上で、患者向け資材にて、「貼付した製剤を除去したことを確認し、新たな製剤を貼付する」旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。JP-01試験でのPKの結果、及び本剤の貼付部位を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかとした国内臨床試験（JP-04、JP-05、JP-06及びJP-07試験）において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、申請用法・用量における投与部位の設定は妥当と判断する。ただし、本剤の貼付方法は、本剤を安全に使用するために重要であり、実臨床においても臨床試験と同様、剥がし忘れのリスクが生じ得ること、貼付した製剤を除去せずに本剤が投与された場合、高用量曝露によるリスクが生じることを考慮すると、貼替え時に、貼替え前の製剤を除去したことを確認する必要があることを添付文書にて注意喚起するとともに、患者向け資材により情報提供することが適切である。

7.R.5.4 本薬経口剤又はその他のドパミンアゴニストからの切替えについて

申請者は、本薬経口剤又はその他のドパミンアゴニストから本剤への切替え、及び切替え時の本剤の用量について、以下のように説明した。JP-07 試験では、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 に示されるドパミンアゴニストの用量比等を基に、本薬経口剤及びその他のドパミンアゴニストから本剤に切り替える場合の切替え用量を設定した（表 27）。また、切替え後は、安全性に問題がなく、臨床的改善が期待できる場合は、本剤を増量することとした。前治療として用いられたドパミンアゴニストが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、ドパミンアゴニスト別（本薬、プラミペキソール塩酸塩水和物、カベルゴリン、ロチゴチン、以下同順）に評価したところ、L-DOPA 併用（19 例、24 例、2 例、4 例）及び非併用（20 例、21 例、3 例、5 例）のいずれの PD 患者でも、ドパミンアゴニストによらず、投与 52 週時の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は改善傾向を示し、切り替え後の安全性についても、ドパミンアゴニストによる違いは認められなかった。以上より、ドパミンアゴニストから本剤に切り替える場合、ドパミンアゴニストの用量比等を参考に、前治療ドパミンアゴニストの用量から換算用量を算出し、切替え後は患者の症状に応じて適宜用量を調節することで、有効性及び安全性に大きな問題はなく継続治療できると考える。また、JP-07 試験で用いた切替え換算表は、安全に本剤に切り替えられる用量の目安として、添付文書の臨床成績の項及び情報提供資料に記載し、情報提供を行うこととする。

機構は、以下のように考える。JP-07 試験において、本剤以外のドパミンアゴニストから本剤に切り替えた後の有効性及び安全性に問題は認められなかったこと、本剤は、既に経口剤として本邦で使用されているドパミンアゴニストを経皮吸収型製剤としたものであり、経口剤の使用が困難な状況での使用が想定されること、及びパーキンソン病診療ガイドライン 2018 でもパーキンソン病治療ガイドライン 2011 と同様のドパミンアゴニスト用量比が提示されていることを考慮すると、本薬経口剤及び他のドパミンアゴニストから本剤への切替えを考慮する際の参考情報として、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 に基づいた JP-07 試験の設定（換算表）を添付文書の臨床成績の項等において情報提供するとした申請者の対応は妥当と判断する。なお、JP-07 試験での本薬経口剤又はその他のドパミンアゴニストからの切替え症例数は限られていたこと等から、本剤以外のドパミンアゴニストから本剤に切り替えた後の安全性、用量調節の状況等については、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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤は、既存の本薬徐放錠と AUC が近似するよう設計されている（「6.R.1 用法・用量の設定経緯について」の項参照）。JP-06 試験において、本剤及び本薬徐放錠の副作用発現頻度及びその重症度を確認した結果、本剤特有の副作用である貼付部位の皮膚症状を除き、両製剤間で大きな相違は認められなかったことから、製造販売後における副作用発現状況においても、既存の本薬徐放錠と同等の結果が得られるものと推察する。また、国内臨床試験（JP-04、JP-05、JP-06 及び JP-07 試験）で検討されていない背景因子を有する患者集団は、安全性に特に問題のない患者集団（臨床試験にて有効性を確認する目的で除外した患者等）、及び製造販売後に多くの使用が想定されない患者集団（添付文書で注意喚起している患者及び投与部位に障害のある患者）であったことから、重要な不足情報はないと考える。

以上より、「突発的睡眠、傾眠」、「精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄）」、「悪性症候群」、「衝動制御障害」について、通常の安全性監視活動のみで情報収集を行うことが適切と考えた。なお、

通常の医薬品安全性監視活動において、著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合は、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。

機構は、以下のように考える。実臨床では①本剤以外のドパミンアゴニストから本剤への切替えや②経口剤の使用が困難な患者への本剤の投与が想定されるが、①については国内臨床試験での症例数は限られており（「7.R.5.4 本薬経口剤又はその他のドパミンアゴニストからの切替えについて」の項参照）、②については国内臨床試験で検討されていない。また、本剤には経口剤では認められない貼付部位の有害事象のリスクがあること（「7.R.3.4 貼付部位の有害事象について」の項参照）等も踏まえると、製造販売後調査を実施し、実臨床で本剤が投与された患者の背景情報及び安全性、用量調節の状況を含む本剤の使用実態等について情報収集する必要がある。製造販売後の調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け 薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のパーキンソン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、パーキンソン病治療における新たな選択肢を増やす薬剤であり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本剤の臨床的位置付け、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年7月10日

申請品目

[販 売 名] ハルロピテープ 8 mg、同テープ 16 mg、同テープ 24 mg、同テープ 32 mg、同テープ 40 mg
[一 般 名] ロピニロール塩酸塩
[申 請 者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 貼付部位の有害事象について

本剤貼付部位の有害事象の発現状況を踏まえ、本剤によるベネフィットを考慮すると、当該有害事象の発現リスクは臨床的に許容可能であるとした機構の判断、及び当該有害事象の発現状況と、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ることを添付文書で十分注意喚起することが適切であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、貼付部位の有害事象に関する注意喚起を添付文書において適切に記載するよう求め、申請者は対応した。

1.2 用法・用量について

臨床試験の有効性及び安全性を踏まえ、最小維持用量を 8 mg/日とすることを含め、申請用法・用量は妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 41 に示す安全性検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 43 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 41：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・突発的睡眠、傾眠 ・精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄） ・悪性症候群 ・衝動制御障害 ・ジスキネジア ・起立性低血圧 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布

表 43：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における突発的睡眠、傾眠、精神症状、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現状況の確認、ドパミンアゴニストから本剤への切替え患者及び経口剤の使用が困難な患者における副作用の発現状況の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新たに使用する PD 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	安全性解析対象として 218 例
主な調査項目	突発的睡眠、傾眠、精神症状、ジスキネジア、起立性低血圧等

2. 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
2	29	定量法（ <u>HPLC</u> ）	定量法（ <u>電位差滴定法</u> ）
9	表 7 （中期皮膚発がん性試験の投与期間）	DMBA 投与の 1 週間後、 被験物質 19 週 （1 回/日又は <u>2 回/日</u> ）	DMBA 投与の 1 週間後、 被験物質 19 週 （1 回/日又は <u>1 回/2 日</u> ）
12	26	7 日間反復経皮投与したときの PK パラメータ	7 日間反復経皮投与したときの <u>本薬の</u> PK パラメータ
13	5	7 日間反復経皮投与したときの PK パラメータ	7 日間反復経皮投与したときの <u>本薬の</u> PK パラメータ
31	14	突発的睡眠の有害事象 ⁴⁾ について、L-DOPA <u>非併用</u> PD 患者対象の試験では、JP-06 試験の本剤群で 0.9%（2/226 例）、本薬徐放錠群で 0.4%（1/229 例）に認められ、L-DOPA <u>併用</u> PD 患者対象の試験では、JP-05 試験の本剤群で 0.7%（1/140 例）、JP-07 試験の本剤群で 1.9%（2/103 例）に認められた。	突発的睡眠の有害事象 ⁴⁾ について、L-DOPA <u>併用</u> PD 患者対象の試験では、JP-06 試験の本剤群で 0.9%（2/226 例）、本薬徐放錠群で 0.4%（1/229 例）に認められ、L-DOPA <u>非併用</u> PD 患者対象の試験では、JP-05 試験の本剤群で 0.7%（1/140 例）、JP-07 試験の本剤群で 1.9%（2/103 例）に認められた。

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づ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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者が除外基準（悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

パーキンソン病

[用法・用量]

通常、成人にはロピニロール塩酸塩として1日1回8 mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて1週間以上の間隔で、1日量として8 mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も1日1回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として1日量64 mg を超えないこととする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AED	Automated external defibrillator	自動体外式除細動器
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	—	血中濃度-時間曲線下面積
CDS	Continuous dopaminergic stimulation	持続的ドパミン受容体刺激作用
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
DMBA	7,12-Dimethylbenz [a] anthracene	7,12-ジメチルベンズ [a] アントラセン
■	—	■
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
■	■	■
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
JW	Japanese white	日本白色種
L-DOPA	Levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine	レボドパ
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	—	原薬等登録原簿
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PD	—	パーキンソン病
■	—	■
■	—	■
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QT	—	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
UKPDS Brain Bank	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria	—
UPDRS part III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	パーキンソン病統一スケール
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル

UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ハルロピテープ
本薬	—	ロピニロール塩酸塩