ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.4

非臨床試験の概括評価

久光製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 分析法 7
2.4.3.2 吸収 8
2.4.3.3 分布 8
2.4.3.4 代謝 9
2.4.3.5 排泄 9
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 11
2.4.4.3 遺伝毒性試験 14
2.4.4.4 がん原性試験 14
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 15
2.4.4.6 局所刺激性試験 16
2.4.4.7 その他の毒性試験 16
2.4.5 総括及び結論 17
2.4.6 参考文献 20

略語一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有
HP-3000[redacted]	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を [redacted]mg 含有するテープ剤（総称） [redacted]を使用した。
[^{14}C]HP-3000	1cm^2 あたりに ^{14}C 標識体ロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤
脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone
芳香環 7 位の水酸化体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(N,N-dipropylamino)ethyl]-7-hydroxy-2-(3H) indolone

略号	省略していない表現又は定義
APD	action potential duration：活動電位持続時間
APD_{90}	90%再分極時の APD
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
B[a]P	benzo[a]pyrene：ベンツピレン
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣細胞
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene：7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
^{3}H	Hydrogen 3 (tritium)：H の放射性同位体
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC/UV	high performance liquid chromatography / ultraviolet absorbance detector：紫外吸光度検出／高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
I_{Ca}	L 型カルシウム電流
I_{K1}	内向き整流カリウム電流
I_{Ks}	緩除活性型遅延整流カリウム電流
I_{Kr}	急速活性型遅延整流カリウム電流
I_{to}	一過性外向きカリウム電流

略号	省略していない表現又は定義
K_i	阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography / tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死量
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
LSC	liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MDR	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine：1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラハイドロピリジン
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
SD	ラット系統名
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
TPA	12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate：12-*O*-テトラデカノイルホルボール 13-アセタート

用語の定義一覧

用語	定義
JP-03 試験	パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03）
JP-07 試験	パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

HP-3000 は、有効成分としてロピニロール塩酸塩を含有するテープ剤である。

HP-3000 の臨床適用経路は経皮であることから、動物を用いた非臨床試験では経皮投与を中心に検討した。開発初期は HP-3000[redacted] を候補製剤として検討を進めていたため、ラット及びサルを用いた 2 週間反復投与毒性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験では HP-3000[redacted] [redacted] を、ラット及びサルを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、HP-3000[redacted] ([redacted]) を用いた。その後のサルを用いた薬効試験、ヒト皮膚透過性試験、ミニブタを用いた 16 及び 39 週間反復投与毒性試験並びにウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は申請製剤と同じ HP-3000 を用いた。また、ラットを用いた吸収、分布及び排泄試験は標識したロピニロール塩酸塩を含む[^{14}C]HP-3000 を用いた。皮膚一次刺激性試験は米国での開発目標である複数日貼付を考慮し、96 時間の経皮投与とした。その他の製剤を用いた非臨床試験では単回投与は24 時間貼付、反復投与は 1 日 1 回 24 時間貼付とし、毎日貼り替えた。投与を個体あたり（mg/body）で行った場合は、各試験の群ごとの平均体重から算出したロピニロール塩酸塩の投与量（mg/kg）を投与量換算値（参考値）として示した。

また、20[redacted] 年[redacted] 月に実施した医薬品[redacted] [redacted] 相談において、HP-3000 の非臨床データパッケージについて、以下の助言を得た。

- 「[redacted]」、「[redacted]」、「[redacted]試験」については、[redacted] 比較して、本剤を[redacted] の正当性を裏付ける資料を提出することが可能であれば、[redacted] 可能だが、[redacted] となる場合は、[redacted] が必要になる可能性がある。
- [redacted] 試験で、[redacted]、[redacted] との相談者の説明を踏まえると、[redacted] とは考えない。また、本剤の[redacted] ことに特段の問題はないと考える。
- [redacted] の方法に関しては、[redacted] 試験を実施する必要がある。

臨床試験において、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の既承認経口剤を投与したときと同程度であったことから（2.7.1.3.2 参照）、新たな安全性薬理試験、単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。また、げっ歯類（ラット）を用いた長期反復経皮投与毒性試験は実施せず、4 週間を超える反復経皮投与毒性試験は

非げっ歯類（ミニブタ）を用いて実施した。がん原性試験は、皮膚二段階発がんモデルである中期皮膚発がん性試験（マウス）及び長期がん原性試験（マウス）を実施した。

なお、HP-3000は申請用量8～64mgの範囲で線形性が確認されていることから（2.7.2.3.2.2参照）、非臨床におけるリスク評価として、臨床最大用量における曝露量と比較する場合は、64mg反復投与時の血漿中ロピニロール曝露量推定値｛C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL［JP-03試験において HP-3000 20.3mg を反復投与したときの定常状態における C_{max}：7.16ng/mL、AUC_{0-24}：154ng·h/mL（2.7.2.2.2.2.1参照）より比例計算により算出］｝を用いた。

【薬理試験】

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である[1)]。早期パーキンソン病の薬物治療は、運動障害により生活に支障をきたす場合はL-DOPAからの開始が提案されているが、65歳以下の発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合は、ドパミンアゴニスト等を選択することとされている[2)]。また、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療には、L-DOPA製剤にドパミンアゴニストを加えることが推奨されている[3)]。HP-3000の有効成分であるロピニロール塩酸塩は、ドパミンの構造をもとに創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり[4)]、その薬理学的特性は既に明らかにされていることから、効力を裏付ける試験では、サルパーキンソン病モデルを用いてHP-3000を経皮投与したときの抗パーキンソン病作用を評価した。また、対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）を踏まえ、安全性薬理試験は実施しなかった。なお、ロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用について、公表文献を概括した。

【薬物動態試験】

ロピニロールの非臨床薬物動態は、毒性評価に用いたマウス、ラット、サル及びミニブタについて検討した。

吸収は、[^{14}C]HP-3000をSD系（白色系）及びLong Evans系（有色系）ラットに単回経皮投与したときの血液中放射能濃度推移より評価し、反復投与時の薬物動態は、HP-3000[redacted]又はHP-3000の反復経皮投与毒性試験におけるTK試験成績より評価した。また、HP-3000をヒト摘出皮膚（健常及び損傷皮膚）に適用したときの累積透過量推移より評価した。

分布は、[^{14}C]HP-3000を白色及び有色系ラットに単回及び反復経皮投与したときの組織中放射能濃度より評価した。蛋白結合率、血球移行性及び胎児移行性については、公表文献データより評価した。

非臨床試験に用いた動物の *in vivo* 及び *in vitro* の代謝については、公表文献データより評価し、ヒトの代謝は参考文献より評価した。

排泄は、[^{14}C]HP-3000を白色及び有色系ラットに単回経皮投与したときの尿及び糞中への放射能排泄率より評価した。胆汁排泄、腸肝循環及び乳汁排泄については、公表文献データより評価した。

薬物相互作用は、代謝酵素及びトランスポーターの阻害並びに併用薬の薬物動態への影響について、公表文献データより評価した。

【毒性試験】

HP-3000 の非臨床安全性評価を目的とし、HP-3000[redacted] 又は HP-3000 を用いてラット、サル及びミニブタ反復経皮投与毒性試験並びにウサギ及びモルモット局所刺激性試験を、ロピニロール塩酸塩を用いてマウス中期皮膚発がん性試験及び長期がん原性試験を実施した。

なお、対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted] 年[redacted] 月実施）を踏まえ、単回投与毒性試験、生殖発生毒性試験並びにげっ歯類（ラット）を用いた長期反復経皮投与毒性試験は実施せず、4 週間を超える反復経皮投与毒性試験は非げっ歯類（ミニブタ）を用いて実施した。がん原性は皮膚二段階発がんモデルである中期皮膚発がん性試験（マウス）を実施したほか、長期がん原性試験（マウス）を実施して評価した。

HP-3000 において[redacted]として使用する[redacted]及び[redacted]は、簡易相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月実施）において、新添加物に該当することを確認した。このため、公表文献並びに HP-3000[redacted] 及び HP-3000 を用いた毒性試験成績をもとに安全性を評価した。

一部の予備試験を除き、重要な毒性試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

カニクイザルにおける MPTP 誘発片側パーキンソン病モデルを用いて、HP-3000 を経皮投与したときの抗パーキンソン病作用を評価した。また、投与経路が同じパーキンソン病治療薬であるロチゴチン経皮吸収型製剤の作用と比較した。HP-3000 4.5 及び 9.0mg/body/d（0.97 及び 1.90mg/kg/d）の投与では、投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアが低下し、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日までスコア低下が持続した。また、4.5mg/body/d より 9.0mg/body/d のほうがより低いスコアを示した。ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d（0.57mg/kg/d）も、投与後 1 日よりスコアの低下がみられ、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで大きなスコアの変化はなかった。このときのスコアは HP-3000 4.5mg/body/d と同程度であった（2.6.2.2.1 参照）。

ロピニロールはドパミン、アドレナリン、セロトニン及びヒスタミン受容体に対する結合試験[5)]において、D_{2S}、D_{2L}、D_3、D_4、α_{2B} 及び 5-HT_{1A} 受容体に対して比較的高い親和性を示し、D_1、D_5、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}、β_1、β_2、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対しては親和性を示さなかった。ドパミン D_2 様受容体に対する結合親和性及び内活性を検討した試験[6)]において、ロピニロールは D_2、D_3 及び D_4 受容体に対して親和性及びアゴニスト活性を示し、特に D_3 受容体に高い親和性及び強いアゴニスト活性を示した。一方、ロピニロールの主代謝物である脱プロピル体（以下、*N*-デスプロピルロピニロール）は D_2、D_3 及び D_4 受容体に対してロピニロールと類似した親和性を示したがアゴニスト活性は弱かった。ドパミン神経を片側性に破壊したラットを用いた試験[7)]において、ロピニロールは 0.2、0.8 及び 3.2mg/kg（皮下投与）でドパミン受容体刺激作用を示した。一方、*N*-デスプロピルロピニロールは 15mg/kg でドパミン受容体刺激作用を示した。

これらの結果から、HP-3000 はドパミン D_2 様受容体の活性化作用を介し、抗パーキンソン病作用を発揮すると考えられた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用について、公表文献を概括した。

ロピニロール塩酸塩はマウスにおいて体温低下作用を示した。マウス及びラットにおいて低用量では自発運動量の減少、高用量では自発運動量の増加を、また常同行動を示した [8),9)]。さらに、マウス、ラット及びマーモセットにおいて抗不安作用及び抗うつ作用を示した [9)]。

ロピニロール塩酸塩は hERG 導入 CHO 細胞において hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 1.2μmol/L であった [10)]。また、イヌ摘出プルキンエ線維及び単離心室筋細胞において APD_{90} を 1μmol/L 以上で延長した [10),11)]。さらにイヌの心室筋細胞において I_{Kr}、I_{to}、I_{Ks}、I_{K1} 及び I_{Ca} を抑制したが、いずれも hERG 電流抑制濃度より高かった [11)]。高血圧自然発症ラットでは血圧低下及び心拍数減少を、サルでは血圧低下を示した [12),13)]。

日本において、ロピニロール塩酸塩は「レキップ錠」が 2006 年に、「レキップ CR 錠」が 2012 年に承認・販売されている。HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は、既承認経口剤を投与したときと比較して同程度であること（2.7.1.3.2 参照）、また、ヒトにおいて経皮投与と経口投与で生成する代謝物に質的な差はなく [14)]、HP-3000 を投与したときの代謝物比（*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比）が既承認経口剤よりも小さいことから（2.7.2.3.2.1 参照）、代謝物量も既承認経口剤を投与したときと比較して増大しないと推測される。以上のことから、HP-3000 は中枢神経系、心血管系等に対して副作用を発現する可能性はあるものの、そのリスクが既承認経口剤と比較して高まることはないと考えられた。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

放射性標識化合物を含有した HP-3000（[^{14}C]HP-3000）は、試験期間中、適時放射化学的純度を測定し、98.4%以上であった。[^{14}C]HP-3000 を用いた試験における試料中放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定し、放射能濃度はロピニロール換算値で示した。

各種動物の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー（LC/MS/MS）を用いて測定した。皮膚透過性試験にお

ける透過液中のロピニロール濃度は紫外吸光度検出／高速液体クロマトグラフィー（HPLC/UV）を用いて測定した。

2.4.3.2 吸収

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）雄性ラットに単回経皮投与したとき、それぞれの投与群で投与後 24.7 及び 25.3 時間に血液中放射能濃度は C_{max} に達した。$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1870 及び 2840ng eq.·h/mL であり、[^{14}C]HP-3000 に残存した放射能から算出した回収率はそれぞれ 60.8 及び 48.7%であった。白色及び有色系ラットではいずれも放射能の吸収は緩徐なものの製剤剥離後の血液中放射能濃度の消失は速やかであり、いずれの薬物動態パラメータについても系統差は認められなかった（2.6.4.3.1.1 参照）。

HP-3000[redacted] を白色系ラット及びカニクイザルに、HP-3000 をゲッチンゲンミニブタに反復経皮投与したとき、雌雄ともに血漿中ロピニロール及びヒト血漿中の主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロールの曝露は白色系ラットで 2～54mg/kg/d、サルで 1～15mg/kg/d、ミニブタで 1～6mg/kg/d の投与量範囲において、おおむね用量に比例した増加を示した。また、血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は白色系ラット及びサルでは投与 6 日目、ミニブタでは投与 28 日目までに定常状態に達し、いずれの動物種でも性差は認められなかった（2.6.4.3.2.1～2.6.4.3.2.3 参照）。

HP-3000 を摘出されたヒト健常皮膚及び角質層を剥離した損傷皮膚に適用し、*in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した。健常皮膚及び損傷皮膚への製剤適用後 48 時間（剥離後 24 時間）におけるロピニロールの累積透過率はそれぞれ[redacted] 及び[redacted]%であった（2.6.4.3.3.1 参照）。健常皮膚と比較して損傷皮膚ではロピニロールの約[redacted] 倍高い透過が認められ、ロピニロールの皮膚からの吸収には角質層がバリアー機能として影響すると考えられた。

2.4.3.3 分布

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与後 8 時間において、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、次いで消化管内容物、腎臓、副腎及び顎下腺が高値を示した。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで肝臓及び甲状腺であった。また、Long Evans 系（有色系）ラットに単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は投与部位皮膚及び眼球で投与後 24 時間に最高濃度を示した。投与後 168 時間において、最も高い放射能濃度が認められた組織は投与部位皮膚であり、次いで眼球及び有色皮膚で高値を示した（2.6.4.4.1.1 参照）。眼球からの放射能の消失は緩徐であり、また有色皮膚からの放射能の消失は白色皮膚からの消失よりも緩徐であることから、ロピニロールはメラニンと高い親和性を示すと考えられた。しかしながら、白色系ラットと比較して有色系ラットの投与部位皮膚からの放射能の消失に差は認められなかった。

[^{14}C]HP-3000 を白色系ラットに 7 日間反復経皮投与したとき、組織中放射能濃度は、甲状腺及び大腸において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、その他の組織においては 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた。また、有色系ラットに 7 日間反復経皮投与した

とき、組織中放射能濃度は眼球及び有色皮膚において 7 回投与時まで投与回数の増加に伴い上昇したが、血漿、血液、白色皮膚及び投与部位皮膚においては 5 回投与までに定常状態に達したものと考えられた（2.6.4.4.1.2 参照）。反復投与時の放射能の組織中濃度は単回投与時よりも高いものの、組織への分布及び組織からの消失は単回投与時とほぼ同様であった。

In vitro 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩の血漿蛋白結合率は白色系ラットで 27～31%、ヒトで 35～42%であった。また、血清蛋白結合率はカニクイザルで 21～23%、ヒトで 22～23%であった [15)]。*In vivo* 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系雄性ラット及び雄性カニクイザルに単回経口投与したときの投与後 2、8 及び 12 時間の平均血漿蛋白結合率は、ラットで 6～10%、サルで 15～24%であった [15)]。

In vitro 試験において、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を Wistar 系ラット及びヒトの血液に添加したときの血液／血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.72～1.14 及び 0.95～1.23 であった。また、[^{3}H]ロピニロール塩酸塩をカニクイザル及びヒトの血液に添加したときの血液／血漿中放射能濃度比はそれぞれ 1.21～1.36 及び 1.20～1.28 であった [15)]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を妊娠 10～15 日目の白色系ラットに反復経口投与したときの母動物の羊水及び胎児の放射能濃度は、最終投与後 2 時間では母動物の血漿中又は血液中濃度と同程度であり胎児移行性が認められた。また、最終投与後 24 時間では胎児中の放射能濃度は投与後 2 時間よりも減少し、母動物の血漿中濃度と同程度であった [15)]。

2.4.3.4 代謝

ロピニロールのマウス、ラット、サル及びヒトにおける代謝経路は、ラットでは芳香環 7 位の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化が主代謝経路であり、マウス、サル及びヒトでは脱プロピル化及びそれに続くグルクロン酸抱合化を含む水酸化脱プロピル化又はカルボン酸代謝物への変換が主代謝経路と推定されている [16)]。ロピニロール投与後の尿中放射能は代謝物が大部分を占めることから、ロピニロールは肝臓で代謝された後に排泄されるものと考えられた。

In vitro 試験において、選択的阻害剤を用いた検討及び CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロール及び芳香環 7 位の水酸化体への代謝には、臨床濃度域においては主に CYP1A2 が関与し、高濃度域においては CYP3A も関与すると考えられた [17)]。

動物において、経口と静脈内の投与経路の違いにおける血漿及び尿中の主代謝物を比較したとき、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかった [16)]。また、ヒトにおいて、経口投与と経皮投与したときの血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかったため [14)]、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。

2.4.3.5 排泄

[^{14}C]HP-3000 を SD 系（白色系）及び Long Evans 系（有色系）雄性ラットに単回経皮投与したとき、白色系ラットにおいて、投与後 168 時間までに尿及び糞中にはそれぞれ投与量の 24.9 及び 9.5%が排泄された。剥離回収した製剤の放射能から算出した回収率は投与量の 53.4%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の 5.1 及

び 0.2%であった。有色系ラットにおいて、投与後 168 時間までに尿及び糞中にはそれぞれ投与量の 30.7 及び 10.8%が排泄された。投与後 24 時間で剥離回収した製剤の放射能から算出した回収率は投与量の 49.0%であった。投与後 168 時間の投与部位皮膚及び体内の放射能から算出した回収率はそれぞれ投与量の 2.3 及び 1.1%であった（2.6.4.6.1.1 参照）。投与後 48 時間（製剤剥離後 24 時間）までに全身に移行した放射能の大部分が尿及び糞中へ排泄され、有色系ラットの尿糞中排泄率は白色系ラットと比較してわずかに高いものの大きな差はないと考えられた。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を胆管カニューレ処置を施した Wistar 系雄性ラットに単回経口投与したときの投与後 72 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与量の 89.1、8.6 及び 1.3%であり、投与した放射能の約 90%が胆汁中に排泄された。一方で、胆管カニューレ処置を施していないときには、放射能の 76%が尿中に排泄された。さらに、胆汁中放射能の大部分が水酸化体のグルクロン酸抱合体として存在していることから、腸管に存在する加水分解酵素で水酸化体のグルクロン酸抱合体が分解された後、再吸収を受けることで腸肝循環に入るものと推察された [15)]。

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を授乳中白色系雌性ラットに単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間に最高値を示したが、投与後 4 時間に認められた最高血漿中濃度の約 10%であった。投与後 24 時間には、乳汁中から放射能は検出されなかった [15)]。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP2C9、2C19、2E1 及び 3A4 において活性残存率は 89.1%以上の値を示し、これらの分子種に対するロピニロールの阻害作用は認められなかった。一方で、CYP1A2 及び 2D6 の活性残存率はそれぞれ 44.3 及び 22.4%であり、CYP2D6 に対するロピニロールの IC_{50} は 0.54μmol/L であった [18)]。

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 において阻害作用は認められず、これらの分子種に対するロピニロールの IC_{50} は 400μmol/L 以上であった。一方で、CYP2D6 に対するロピニロールの K_i 値は 0.85μmol/L であった [19)]。

ラット凍結肝細胞における OATP1B1 及び 1B3 の estradiol-17β-glucuronide の取り込み活性に対するロピニロールの阻害作用を検討した結果、1μmol/L の estradiol-17β-glucuronide に対して 100μmol/L のロピニロールを用いた場合の阻害率は 23.7%であった [19)]。

臨床においてロピニロールと MDR1 の典型基質として広く認知されているジゴキシンの併用時の相互作用について検討した結果、ロピニロール併用反復投与時の血漿中ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、非併用時と比較し低下したが、C_{min} は一定であったことから、臨床的意義のある差はないと考えられた [20)]。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロール塩酸塩のラット及びサルの単回投与毒性について公表文献[21]を概括した。ラットの経口投与における LD_{50} は、雄及び雌それぞれ 396 及び 581mg/kg、静脈内投与における LD_{50} は、雄及び雌それぞれ 71 及び 85mg/kg であった。サルの経口投与における概略の致死量は雌雄ともに 702mg/kg であった。ラット及びサルともに一般状態観察で認められた変化は主にドパミン D_2 アゴニストの中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられる変化であり、可逆的であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 及び 4 週間反復経皮投与毒性試験、サルを用いた 2 及び 4 週間反復経皮投与毒性試験、ミニブタを用いた 16 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。ラット及びサルを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験は HP-3000[redacted] [redacted] を、ラット及びサルを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験は HP-3000[redacted]（[redacted]）を、ミニブタを用いた 16 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験は HP-3000 を使用し、刈剃毛した背部皮膚に 1 日 1 回 24 時間反復経皮投与した。

SD 系ラットに HP-3000[redacted] [redacted] を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、6、18 及び 54mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 2 週間反復経皮投与した。54mg/kg/d 群の雄で基剤対照群と比較して体重の低値（投与 6 及び 13 日目）及び体重増加抑制（投与 6 日目）が認められた。18 及び 54mg/kg/d 群の雌で PT の延長が認められた。6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜の黒色斑、54mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の赤色斑、18mg/kg/d 群の雄で腺胃粘膜の白色斑、18 及び 54mg/kg/d 群の雌で腺胃粘膜の陥没斑が認められた。病理組織学的検査では、6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で腺胃粘膜のびらん、54mg/kg/d 群の雌で腺胃粘膜の潰瘍、6mg/kg/d 群の雌、18 及び 54mg/kg/d 群の雌雄で胸腺萎縮及び胸腺におけるアポトーシス小体増加が認められた。これらの腺胃粘膜及び胸腺における変化は、ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験においても擬処置対照群及び基剤対照群で HP-3000 群と同様に認められ、投与操作（刈剃毛及び保定処置）による動物への負荷に起因した二次的変化と判断されたことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった（2.6.6.3.1 参照）。

SD 系ラットに HP-3000[redacted]（[redacted]）を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6 及び 18mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 4 週間反復経皮投与した。基剤対照群、2 及び 18mg/kg/d 群については回復群も設け、反復投与終了後 4 週間休薬した。18mg/kg/d 群の雌で PT の延長及び総コレステロールの低値が認められた。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった。認められた所見はいずれも 4 週間の休薬により回復した（2.6.6.3.2 参照）。

ラットにおける無毒性量は、2 週間及び 4 週間反復経皮投与毒性試験で、いずれも雄は 18mg/kg/d、雌は 6mg/kg/d と判断した。HP-3000 64mg をヒトに反復投与した時の定常状態における血漿中ロ

ピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、雄 18mg/kg/d 及び雌 6mg/kg/d では、C_{max} がそれぞれ 7.9 及び 0.5 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 2.8 及び 0.4 倍であった（表 2.4.4.2-1）。

カニクイザルに HP-3000[redacted] [redacted] を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1.5、5 及び 15mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 2 週間反復経皮投与した。15mg/kg/d 群の全例で自発運動亢進及び雄 1 例で体重減少、15mg/kg/d 群の雌で胸腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査において、5mg/kg/d 以上の群の雌雄で心外膜及び投与部位皮膚における脂肪組織の萎縮が、5mg/kg/d 群の雄及び 15mg/kg/d 群の雌雄で胸腺萎縮と腎臓及び非投与部位皮膚における脂肪組織の萎縮が、15mg/kg/d 群の雌雄で大腿骨骨髄、雄で胸骨骨髄における脂肪組織の萎縮が認められたものの、サル 4 週間反復経皮投与毒性試験では、胸腺重量の変化は認められず、各臓器の脂肪組織の萎縮は、心外膜と腎臓で認められたが、変化の程度が軽微で限局性であり、いずれの試験でも他に関連した変化が認められなかったことから毒性学的に意義のない変化と考えられた。投与部位皮膚では、基剤対照群の雌雄及び HP-3000[redacted] 群の雄で紅斑が認められた（2.6.6.3.3 参照）。

カニクイザルに HP-3000[redacted] [redacted]）を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1、3 及び 10mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 4 週間反復経皮投与した。基剤対照群及び 10mg/kg/d 群については回復群も設け、反復投与終了後 4 週間休薬した。本試験において毒性学的に意義のある変化は認められなかった。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000[redacted] 群の雌雄で紅斑が、基剤対照群の雌並びに 1 及び 3mg/kg/d 群の雄で鱗屑が認められた。これらの所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復した（2.6.6.3.4 参照）。

サルにおける無毒性量は、2 週間反復経皮投与毒性試験では雌雄ともに 5mg/kg/d、4 週間反復経皮投与毒性試験では雌雄ともに 10mg/kg/d と判断した。HP-3000 64mg をヒトに反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、10mg/kg/d では雄及び雌で C_{max} がそれぞれ 3.7 及び 3.1 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 3.3 及び 2.8 倍であった（表 2.4.4.2-1）。

ゲッチンゲンミニブタに HP-3000 を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2 及び 6mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 16 週間反復経皮投与した。2 及び 6mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、2mg/kg/d 群の雄及び 6mg/kg/d 群の雌雄で基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄全例で軽微な紅斑が認められ、2mg/kg/d 群の雌 1 例、6mg/kg/d 群の雄 1 例及び雌 2 例で明らかな紅斑が一過性に認められた（2.6.6.3.5 参照）。

ゲッチンゲンミニブタに HP-3000 を雌雄ともに 0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1 及び 4mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）の投与量で 39 週間反復経皮投与した。基剤対照群及び 4mg/kg/d 群については回復群も設け、反復投与終了後 4 週間休薬した。1 及び 4mg/kg/d 群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。4 週間の休薬後には体重増加量は基剤対照群と同程度となり、回復傾向を示した。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及び HP-3000 群の雌雄で軽微な紅斑及び明らかな紅斑が、1mg/kg/d 群の雄 1 例で散発的に中等度から重度の紅斑及び軽微な浮腫が認められ、病理組織学的検査では、真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められた

が、その多くが限局性で軽度であり、前がん病変は認められず、4 週間の休薬により回復性を示した（2.6.6.3.6 参照）。

ミニブタにおける無毒性量は、16 週間反復経皮投与毒性試験では雌雄ともに 2mg/kg/d 未満、39 週間反復経皮投与毒性試験では雌雄ともに 1mg/kg/d 未満と判断した。無毒性量は得られなかったが、認められた毒性所見は高用量も含めてその他の検査項目で関連した変化のない体重増加抑制及び体重の低値のみであった。HP-3000 64mg をヒトに反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、39 週間反復経皮投与毒性試験の高用量である 4mg/kg/d では雄及び雌で C_{max} がそれぞれ 1.4 及び 1.5 倍、AUC_{0-24} がそれぞれ 1.2 及び 1.3 倍であった（表 2.4.4.2-1）。

HP-3000 のラット、サル及びミニブタの反復経皮投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、体重増加抑制及び体重の低値であり、投与部位皮膚においては紅斑等の所見（軽微～中等度）が認められたものの、いずれも回復性を示した。4 週間反復経皮投与毒性試験において、ラットの雄及びサルの雌雄では無毒性量における血漿中ロピニロール曝露量が臨床最大用量（HP-3000 64mg）投与時の推定曝露量を上回った。一方で、ラットの雌及びミニブタでは臨床最大用量の推定曝露量を超える投与量で無毒性量が得られなかった。ただし、ラットの雌の最小毒性量である 18mg/kg/d［HP-3000 64mg をヒトに反復投与した時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）に対して、C_{max} が 1.9 倍、AUC_{0-24} が 1.7 倍）］で認められた毒性所見は病理組織学的変化を伴わず、回復性を示した PT 延長及び総コレステロールの低値のみであった。ミニブタにおいて臨床最大用量投与時の推定曝露量付近の投与量である 4mg/kg/d で認められた毒性所見は、その他の検査項目で関連した変化がなく、回復傾向を示した体重増加抑制及び体重の低値のみであった。これらの所見は、病理組織学的変化を伴わない又は同薬効類薬でも認められていること、モニター可能な変動であること、回復傾向を示す可逆性の変化であること、臨床試験の HP-3000 投与において関連する有害事象が認められなかったことから、HP-3000 の臨床使用において、安全性が問題となる可能性は低いと考えられた。

表 2.4.4.2-1　HP-3000[redacted] 及び HP-3000 の反復経皮投与毒性試験における血漿中ロピニロールと HP-3000 64mg をヒトに投与したときの血漿中ロピニロールの曝露量比

動物種	投与経路 投与期間	性	投与量 (mg/kg/d)	認められた毒性所見	曝露量比（倍）[a]	
					C_{max}	AUC_{0-24}
ラット	経皮[b] 2 週	雄	54	体重の低値、体重増加抑制	7.5	5.9
			18[e]	なし	1.8	1.5
		雌	18	PT 延長	2.9	1.9
			6[e]	なし	0.9	0.6
	経皮[c] 4 週	雄	18[e]	なし	7.9	2.8
		雌	18	PT 延長、 総コレステロールの低値	1.9	1.7
			6[e]	なし	0.5	0.4

表 2.4.4.2-1　HP-3000[redacted] 及び HP-3000 の反復経皮投与毒性試験における血漿中ロピニロールと HP-3000 64mg をヒトに投与したときの血漿中ロピニロールの曝露量比（続き）

動物種	投与経路 投与期間	性	投与量 (mg/kg/d)	認められた毒性所見	曝露量比（倍）[a)]	
					C_{max}	AUC_{0-24}
サル	経皮[b)] 2 週	雄	15	自発運動亢進、体重減少	6.2	5.3
		雌		自発運動亢進	4.5	4.5
		雄	5[e)]	なし	2.4	1.8
		雌			1.5	1.3
	経皮[c)] 4 週	雄	10[e)]	なし	3.7	3.3
		雌			3.1	2.8
ミニブタ	経皮[d)] 16 週	雄	6	体重の低値、 体重増加抑制	3.0	2.6
		雌			2.9	2.1
		雄	2		0.7	0.6
		雌			0.7	0.6
	経皮[d)] 39 週	雄	4		1.4	1.2
		雌			1.5	1.3
		雄	1		0.5	0.4
		雌			0.6	0.5

a：HP-3000 を用いた臨床試験（JP-03 試験、2.7.2.2.2.2.1 参照）における HP-3000 20.3mg 反復投与時の投与 7 日目の血漿中ロピニロール曝露量（C_{max}：7.16ng/mL、AUC_{0-24}：154ng·h/mL）から比例計算により算出した HP-3000 64mg 反復投与時の定常状態における血漿中ロピニロール曝露量（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·h/mL）との比較

b：HP-3000[redacted] [redacted] を使用

c：HP-3000[redacted] ([redacted]) を使用

d：HP-3000 を使用

e：各試験における無毒性量

2.4.4.3　遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロール塩酸塩は、遺伝毒性試験ガイドラインに沿って、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施されており、いずれの試験においてもロピニロール塩酸塩に遺伝毒性は認められていない[22)]。

2.4.4.4　がん原性試験

イニシエーターとして DMBA の 100μg を用いるロピニロール塩酸塩のマウス中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がんモデル、経皮投与、投与濃度：1.5、5 及び 15w/w%、投与期間：19 週間、投与頻度：1 回/d）を実施した。その結果、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%群で、媒体対照群と比較して皮膚腫瘤の発生頻度及び平均発生個数の増加が認められた。これらの皮膚腫瘤は病理組織学的検査において、いずれも扁平上皮細胞の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫あるいは角化棘細胞腫）であった。しかしながら、その差は僅差であり、前がん病変である過形成病変は 15w/w%群では認められず、用量依存性はなかった（2.6.6.5.2.1 参照）。

再現性の確認及び[redacted]投与方法による発がんプロモーション作用の評価を目的として、再度、イニシエーターとして DMBA の 100μg を用いるマウス中期皮膚発がん性試験（経皮投与、投与濃度：15w/w%、投与期間：19 週間、投与頻度：1 回/d 及び 1 回/2d）を実施した。その結果、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%の 1 回/d 投与群では、媒体対照群と比較して皮膚腫瘤の平均発生個数の増加が認められたものの、発生頻度の有意な増加は認められなかった。病理組織学的検査において、1 回/d 投与群で認められた扁平上皮細胞の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）は、平均発生個数の有意差が認められたものの、試験施設背景値の最大発生個数と同程度であり、発生頻度はいずれの所見においても有意な増加は認められなかった（2.6.6.5.2.2 参照）。

これらの試験で発がんイニシエーターとして用いた DMBA は、活性の強い遺伝毒性完全発がん物質であり [23)-26)]、皮膚二段階発がん性試験法において 25μg の投与量からイニシエーション作用を示すことが報告されているほか [26),27)]、50μg の投与量でイニシエーターとしてマウスに単回投与することで低頻度の皮膚腫瘍性病変を発生させることが知られている [28)-30)]。本評価系は短期間で発がんプロモーション作用を検出するため、DMBA の 100μg でイニシエーション処置をすることで、十分に感度を上げた評価系である。いずれの試験でも、ロピニロール塩酸塩投与群で認められた腫瘍性病変の発生時期、発生頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値と近似していたこと、DMBA 処理後に既知の発がんプロモーターである TPA を投与した陽性対照群と比較して、ロピニロール塩酸塩投与群における皮膚腫瘤の発生時期は明らかに遅く、発生頻度及び平均発生個数は極めて低いことを考慮すると、中期皮膚発がん性試験で、ロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘍性病変は DMBA 投与による影響と考えられた。

また、HP-3000 の投与部位皮膚における発がん性を評価するため、ロピニロール塩酸塩のマウスを用いた長期がん原性試験（経皮投与、投与濃度：1.5、5、15w/w%、投与期間：104 週間、投与頻度：1 回/d）を実施した。その結果、投与部位皮膚に腫瘍性病変及び前がん病変の発生は認められず、ロピニロール塩酸塩は投与部位皮膚に発がん性を有さないものと考えられた（2.6.6.5.1.2 参照）。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、ロピニロール塩酸塩の生殖発生毒性について公表文献 [31)]に基づき概括した。

ラットを用いた雄受胎能試験（経口投与、投与量：1.5、15 及び 125mg/kg/d）において、15mg/kg/d 以上で中枢神経系への薬理作用に起因した一般状態変化が認められたが、125mg/kg/d においても雄性ラットの生殖能及び次世代への影響は認められず、雄親動物の受胎能に関する無毒性量は 125mg/kg/d と推定された。

ラットを用いた雌受胎能、胚・胎児発生、出生後発生及び母体の機能に関する試験において、［経口投与、投与量：投与期間を 4 期間（交配開始 14 日前～交配確認前／妊娠初期／妊娠中期・後期／分娩直前～授乳期、以下同順）に区分し、5 / 5 / 5 / 5、50 / 5 / 50 / 10 及び 100 / 5 / 100 / 20mg/kg/d に設定］において、受胎能に対する影響は認められなかった。50 / 5 / 50 / 10mg/kg/d 以上の投与群で、ロピニロール塩酸塩の乳汁分泌抑制作用によると考えられる出生児体重の低値及

び身体的・行動学的発達遅延が認められた。雌親動物の受胎能に関する無毒性量は 100 / 5 / 100 / 20mg/kg/d、次世代に関する無毒性量は 5 / 5 / 5 / 5mg/kg/d と推定された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（経口投与、投与量：妊娠 6～7 日目；20mg/kg/d、妊娠 8～15 日目；20、60、90、120 及び 150mg/kg/d）において、20 / 60mg/kg/d（妊娠 6～7 日目／妊娠 8～15 日目、以下同順）以上の投与群で親動物の体重、摂餌量及び摂水量の一過性の減少が認められ、20 / 120mg/kg/d 以上の投与群で胎児体重の低値が認められた。また、20 / 120mg/kg/d 以上の投与群で胎児の着床後死亡率の高値が、20 / 150mg/kg/d 群で短指や欠指などの外表異常が認められた。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 20 / 20mg/kg/d、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 20 / 90mg/kg/d と推定された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（経口投与、投与量：1、5 及び 20mg/kg/d）において、1mg/kg/d 以上の投与群の雌親動物の一般状態観察において行動変化が認められ、20mg/kg/d 群では体重及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/d 未満、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量は 20mg/kg/d と推定された。

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（経口投与、投与量；0.1、1 及び 10mg/kg/d）において、10mg/kg/d の親動物で授乳 2～3 週に体重増加量の高値及び摂餌量の減少が認められたほか、乳汁分泌抑制によると考えられる出生児の体重増加抑制が認められた。出生児の記憶、学習行動、運動能及び生殖機能への影響は認められず、雌親動物の一般毒性学的並びに次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/d、雌親動物の生殖能への影響に関する無毒性量は 10mg/kg/d と推定された。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3000[redacted]は軽度刺激物（P.I.I. = 0.6）と判断した（2.6.6.7.1 参照）。ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験において、HP-3000 は皮膚累積刺激性が認められたものの、持続的なものではなく、HP-3000 プラセボと比較して明らかな差は認められなかった。また、HP-3000 及び HP-3000 プラセボの皮膚反応スコアは、ロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して低く、その皮膚累積刺激性はロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して弱いものと考えられた。（2.6.6.7.2 参照）。HP-3000[redacted]のモルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip 法）はともに陰性であり、HP-3000[redacted]に皮膚感作性及び皮膚光感作性はないと判断した（2.6.6.7.3 及び 2.6.6.7.4 参照）。

2.4.4.7 その他の毒性試験

(1) 代謝物の毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、臨床試験において、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は既承認経口剤を投与したときと比較して同程度であること（2.7.1.3.2 参照）、また HP-3000 を投与

したときのロピニロールに対する主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）比は既承認経口剤を投与したときと比較して低下することから（2.7.2.3.2.1 参照）、HP-3000 をヒトに投与したときの代謝物の全身への曝露量は既承認経口剤を投与したときと比較して増大しないと推測される。さらに、ヒト血漿及び尿中の代謝物検索の結果、経口投与と経皮投与間で代謝物の質的な差は認められず [14]、HP-3000 の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。以上のことから、HP-3000 の臨床使用において、代謝物の毒性が既承認経口剤を上回る懸念は低いと考えられた。

(2) 新添加物の毒性試験

HP-3000 において[redacted]として使用する[redacted]及び[redacted]は新添加物に該当する。このため、公表文献並びに HP-3000 を用いた毒性試験成績をもとに安全性を評価した結果、HP-3000 の臨床使用における[redacted]及び[redacted]のヒトの全身性及び局所の安全性に問題はないと考えられた。（1.13.4.1.1 参照）。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験で得られた成績に基づいて、HP-3000 の特徴及び臨床における安全使用のために考慮すべき事項を以降に記述した。

サルパーキンソン病モデルにおいて HP-3000 の経皮投与は、投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアを低下させ、投与後 3 日にはさらにスコアを低下させ、最終投与日まで低いスコアが持続したことから、HP-3000 は 1 日 1 回投与で持続的な抗パーキンソン作用を示すことが示唆された。また、サルの反復経皮投与毒性試験において血漿中ロピニロール濃度は反復投与すると初回投与日よりも高くなることが確認されていることから（2.6.4.3.2.2 参照）、HP-3000 は血漿中ロピニロール濃度推移に応じて抗パーキンソン病作用を示すと考えられた。また、サルにおいて HP-3000 とロチゴチン経皮吸収型製剤が同程度の薬効を示した用量である 0.97 及び 0.57mg/kg/d は、ヒトの体重を 60kg と仮定した場合、それぞれ 58 及び 34mg/d となり、本邦における HP-3000 及びロチゴチン経皮吸収型製剤の臨床最大投与量である 64 及び 36mg とほぼ同じであったことから、HP-3000 は既承認のロチゴチン経皮吸収型製剤と同様に臨床効果を発揮することが期待された。

薬物動態試験において、摘出されたヒト皮膚の角質層を剥離して作製した損傷皮膚に HP-3000 を適用したとき、ロピニロールの皮膚透過性は健常皮膚に比べて上昇し、約[redacted]倍の透過量の増加を示した。皮膚からのロピニロールの吸収には角質層がバリアー機能として影響していると考えられることから、ヒトにおいても損傷皮膚では健常皮膚に比べ吸収が増大する可能性が示唆され、創傷部位へ HP-3000 を投与しないことが望ましいと考えられた。

[^{14}C]HP-3000 を白色ラットに経皮投与したとき、投与部位皮膚及び甲状腺からの放射能の消失は緩徐であり、また、[^{14}C]HP-3000 を有色ラットに経皮投与したとき、眼球及び有色皮膚からの放射能の消失が緩徐であったことから、ロピニロールはメラニンと高い親和性を示すと考えられ

たが、HP-3000 のラット、サル及びミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験において甲状腺及び眼球における変化はなく、投与部位皮膚では回復性を示した軽度の変化のみであったことから（4.2.3.2-1～4.2.3.2-6 参照）、臨床適用時に安全性上問題になる事象ではないと考えられた。

HP-3000 を臨床適用したとき、ロピニロールが皮膚で代謝を受ける可能性は低く、CYP やトランスポーターを阻害し、他剤の薬物動態へ与える影響は低いものと考えられる。しかし、ロピニロールの代謝には主に CYP1A2 が関与していることから、臨床現場において、多剤併用により CYP1A2 が阻害される場合、血漿中ロピニロール濃度の上昇に起因した副作用を発現する可能性が考えられた。

ラット、サル及びミニブタの反復経皮投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、体重増加抑制及び体重の低値であり、また、投与部位皮膚においては紅斑等の所見（軽微～中等度）が認められたが、いずれも回復傾向を示した。ラットにおける無毒性量は、2 週間及び 4 週間反復経皮投与試験で、いずれも雄は 18mg/kg/d、雌は 6mg/kg/d、サルにおける無毒性量は、2 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 5mg/kg/d、4 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 10mg/kg/d、ミニブタにおける無毒性量は、16 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 2mg/kg/d 未満、39 週間反復経皮投与試験では雌雄ともに 1mg/kg/d 未満であった。4 週間反復経皮投与毒性試験において、ラットの雄及びサルの雌雄では無毒性量における血漿中ロピニロール曝露量が臨床最大用量（HP-3000 64mg）投与時の推定曝露量を C_{max} で 3.1～7.9 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 2.8～3.3 倍上回った。一方で、4 週間反復経皮投与毒性試験のラットの雌、16 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験のミニブタでは臨床最大用量投与時の推定曝露量を超える投与量で無毒性量が得られなかった。ただし、ラットの最小毒性量で認められた毒性所見は病理組織学的変化を伴わず、回復性を示した PT 延長及び総コレステロールの低値のみであり、ミニブタで認められた毒性所見は、その他の検査項目で関連した変化がなく、回復傾向を示した体重増加抑制及び体重の低値のみであったことから、HP-3000 の臨床使用において、安全性が問題となる可能性は低いと考えられた。

HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は、既承認経口剤を投与したときと比較して同程度である（2.7.1.3.2 参照）ことから、生殖発生毒性が既承認経口剤を上回る懸念は低いと考えられた。なお、ロピニロール塩酸塩の生殖発生毒性については、雄受胎能、出生児の記憶、学習行動、運動能及び生殖機能への影響、ウサギにおける催奇形性は認められていないものの、ロピニロール塩酸塩のプロラクチン分泌抑制作用に起因すると考えられる生殖発生毒性及びラットにおいて指の奇形が認められている [31]。さらにヒトにおいて妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には HP-3000 を投与しないことが望ましいと考えられた。また、ラットにおいて乳汁への移行が確認されていることから [15]、授乳中の婦人への投与は避けるべきと考えられた。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3000[redacted] は軽度刺激物（P.I.I. = 0.6）であった。ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験において、HP-3000 は皮膚累積刺激性が認められたものの、持続的なものではなく、HP-3000 プラセボと比較して明らかな差は認められなかった。また、

HP-3000及びHP-3000プラセボの皮膚反応スコアは、ロチゴチン経皮吸収型製剤と比較して低く、その皮膚累積刺激性はロチゴチン経皮吸収製剤と比較して弱いものと考えられた。ラットを用いた2及び4週間反復経皮投与毒性試験、サルを用いた2及び4週間反復経皮投与毒性試験、ミニブタを用いた16及び39週間反復経皮投与毒性試験では、HP-3000の投与部位皮膚において軽微～中等度の紅斑、鱗屑、浮腫が肉眼的に観察され、病理組織学的検査では真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、いずれも回復性を示した。マウスを用いた長期がん原性試験では、ロピニロール塩酸塩投与群で非腫瘍性病変として表皮肥厚が認められたものの、そのほとんどが軽微～軽度にとどまるものであった。モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法）及び皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip法）において、HP-3000[redacted]は皮膚感作性及び皮膚光感作性ともに認められなかった。なお、皮膚光感作性試験（Adjuvant and strip法）の非光感作群の惹起処置は、光毒性試験のMorikawa法と同様の条件であり、非光感作群のHP-3000[redacted]において紫外線照射及び非照射部位の皮膚反応に明らかな差異が認められなかったことから、HP-3000に皮膚光毒性はないと判断した。

マウスを用いた中期皮膚発がん性試験では、ロピニロール塩酸塩投与群で皮膚腫瘍性病変が認められたものの、その発生時期、発生頻度及び平均発生個数は、試験施設の背景値と近似していた。本評価系で発がんイニシエーターとして用いたDMBA投与により低頻度の皮膚腫瘤発生が知られていること、既知の発がんプロモーターを投与した陽性対照群と比較して明らかに発生状況に差異があることを踏まえると、中期皮膚発がん性試験においてロピニロール塩酸塩投与群で認められた皮膚腫瘍性病変の発生は、DMBA投与による影響と考えられた。

マウスを用いた長期がん原性試験においては、ロピニロール塩酸塩の投与部位皮膚に腫瘍性病変及び前がん病変は発生せず、発がん性は認められなかった。HP-3000を用いたミニブタ39週間反復経皮投与毒性試験においても、投与部位皮膚に前がん病変は認められていないこと、本剤の臨床試験（JP-07試験）においてみられた主な治験薬投与部位の有害事象は適用部位紅斑、適用部位そう痒感で、いずれも可逆性の変化であることも考慮すると、HP-3000の投与によって皮膚発がんを誘発するリスクはないものと考えられた。

これらの結果より、HP-3000の皮膚刺激性は軽微であると考えられ、HP-3000の臨床使用において、投与部位皮膚における安全性の懸念は低いと考えられた。

HP-3000において[redacted]として使用する[redacted]及び[redacted]については、公表文献及びHP-3000の非臨床毒性試験結果から、臨床使用における安全性に問題はないと考えられた。

以上より、HP-3000は投与期間中の血漿中ロピニロール濃度を安定的に保つことにより、24時間安定した抗パーキンソン病作用を発揮することが期待される。

毒性試験の試験成績から、HP-3000は体重への影響及びドパミンアゴニスト作用に起因する副作用を発現する可能性はあるものの、他のドパミンアゴニストと共通であり、さらにそのリスクが既承認経口剤と比較して高まることはないと考えられた。また、HP-3000の皮膚刺激性は軽微であると考えられ、HP-3000の臨床使用において投与部位皮膚における安全性の懸念は低いと考えられた。

2.4.6 参考文献

1) 序. 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p.vii-xii.

2) 第 II 編 Evidence Based Medicine の手法を用いた推奨. 第 2 章 CQ1 早期パーキンソン病の治療はどのように行うべきか. CQ1-2 早期パーキンソン病の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬物療法 (ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害薬) のどちらで開始すべきか. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 103-9.

3) 第 II 編 Evidence Based Medicine の手法を用いた推奨. 第 3 章 CQ2 運動合併症に対する治療について. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 110-29.

4) 新井裕幸、南　順子. パーキンソン病治療薬 ロピニロール塩酸塩（レキップ®錠）の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌 2007; 130: 313-9.

5) Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 791-804.

6) Coldwell MC, Boyfield I, Brown T, Hagan JJ, Middlemiss DN. Comparison of the functional potencies of ropinirole and other dopamine receptor agonists at human $D_{2(long)}$, D_3 and $D_{4\,4}$ receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br J Pharmacol. 1999; 127: 1696-702.

7) Reavill C, Boyfield I, Coldwell M, Nelson P. Comparative pharmacological study of ropinirole (SKF-101468) and its metabolites in rats. J Pharm Pharmacol. 2000; 52: 1129-35.

8) Eden RJ, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Harvey CA, Kelly ME, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D_2 agonist. Pharmacol Biochem Behav. 1991; 38: 147-54.

9) Rogers DC, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Greener M, Kelly ME, et al. Anxiolytic profile of ropinirole in the rat, mouse and common marmoset. Psychopharmacology (Berl). 2000; 151: 91-7.

10) Hurst RS, Higdon NR, Lawson JA, Clark MA, Rutherford-Root KL, McDonald WG, et al. Dopamine receptor agonists differ in their actions on cardiac ion channels. Eur J Pharmacol. 2003; 482: 31-7.

11) Simkó J, Szentandrássy N, Harmati G, Bárándi L, Horváth B, Magyar J, et al. Effects of ropinirole on action potential characteristics and the underlying ion currents in canine ventricular myocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2010; 382: 213-20.

12) Eden RJ, Owen DAA, Parker SG, Wright A. The DA_2 agonist, SK&F 101468-A is hypotensive in spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol. 1988; 93: 128P.

13) Parker SG, Raval P, Yeulet S, Eden RJ. Tolerance to peripheral, but not central, effects of ropinirole, a selective dopamine D_2-like receptor agonist. Eur J Pharmacol. 1994; 265: 17-26.

14) 久光製薬株式会社社内資料. A Prospective, Open-Label, One-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HP-3000 Patches (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System), Compared to Oral Ropinirole, in Healthy Human Volunteers. (HP-3000-US-01). 20[redacted].

15) Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 -ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄-. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78.

16) Ramji JV, Keogh JP, Blake TJ, Broom C, Chenery RJ, Citerone DR, et al. Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 1999; 29: 311-25.

17) Bloomer JC, Clarke SE, Chenery RJ. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-4.

18) Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple *in vitro* inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-4.

19) Han X, Quinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, et al. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 321-7.

20) Taylor A, Beerahee A, Citerone D, Davy M, Fitzpatrick K, Lopez-Gil A, et al. The effect of steady-state ropinirole on plasma concentrations of digoxin in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 219-22.

21) 河上喜之, 佐久間義仁, 須永昌男, 成田裕保, 西岡佳隆. 塩酸ロピニロールのラットおよびサルを用いた単回投与毒性試験. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1725-30.

22) REQUIP® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-658).

23) Ashman LK, Murray AW, Cook MG, Kotlarski I. Two-stage skin carcinogenesis in sensitive and resistant mouse strains. Carcinogenesis. 1982; 3; 99-102.

24) Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Boda D, Zurac S, Spandidos DA et al. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models (Review). Oncol Rep. 2016; 35; 2516-28.

25) Bassi DE and Klein-Szanto AJ. Carcinogen-induced animal models of head and neck squamous cell carcinoma. Curr Protoc Pharmacol. 2007; Suppl 37: 14.2.1-14.2.19.

26) 長谷川良平. 2.2 二段階発がん試験法 2.2.1 皮膚. In: 伊東信行, 高橋道人, 編集. 毒性試験講座 13 発がん性. 東京: 地人書館; 1991. p. 79-88.

27) Lowry DT, Li L, Hennings H. Thapsigargin, a weak skin tumor promoter, alters the growth and differentiation of mouse keratinocytes in culture. Carcinogenesis 1996; 17: 699-706.

28) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Dermal Studies) with dermal initiation / promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male swiss (CD-1) mice. National Toxicology Program. TR ser. No. 429. 1995; 1-278.

29) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. One-year initiation / promotion study of *o*-benzyl-*p*-chlorophenol (CAS No. 120-32-1) in swiss (CD-1) mice (mouse skin study). National Toxicology Program. TR ser. No. 444. 1995; 1-131.

30) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of *ortho*-phenylphenol (CAS No. 90-43-7) alone and with 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (CAS No. 57-97-6) in swiss CD-1 mice (dermal studies). National Toxicology Program. TR ser. No. 301. 1986; 1-144.

31) Solomon HM, Wier PJ, Freeman SJ, Ventre JR, Solleveld HA. Ropinirole: Oral reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1747-64.