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

2.5

臨床に関する概括評価

久光製薬株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類 7
2.5.1.2　パーキンソン病の臨床的／病態生理学的側面と現行の治療 7
2.5.1.3　本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 8
2.5.1.4　臨床開発計画 8
2.5.1.4.1　健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2） 9
2.5.1.4.2　健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1） 10
2.5.1.4.3　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（JP-03 試験）（資料番号：5.3.3.2-1） 10
2.5.1.4.4　規制当局の助言 10
2.5.1.4.5　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化 二重盲検比較試験（JP-04 試験）（資料番号：5.3.5.1-1） 11
2.5.1.4.6　L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験）（資料番号：5.3.5.1-2） 11
2.5.1.4.7　用量の再設定 11
2.5.1.4.8　健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3） 12
2.5.1.4.9　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験）（資料番号：5.3.5.1-3） 12
2.5.1.4.10　パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）（資料番号：5.3.5.2-1） 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1　製剤処方及び製造法 13
2.5.2.2　健康成人男性におけるロピニロール塩酸塩錠との比較（JP-02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2） 13
2.5.2.3　パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩徐放錠との比較 13
2.5.2.4　HP-3000 の用量設定 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　臨床薬理試験の概略 15
2.5.3.2　ヒト生体試料を用いた試験 15
2.5.3.2.1　ヒト皮膚透過性試験 15

2.5.3.2.2　蛋白結合（参考文献）……15
2.5.3.2.3　血球移行性（参考文献）……16
2.5.3.2.4　推定代謝経路（参考文献）……16
2.5.3.2.5　ヒト尿中代謝物（参考文献）……16
2.5.3.2.6　ヒト血漿及び尿中の代謝物検索（参考文献）……16
2.5.3.2.7　代謝酵素の同定（参考文献）……17
2.5.3.2.8　薬物動態学的相互作用（参考文献）……17
2.5.3.3　HP-3000 の薬物動態……17
2.5.3.3.1　健康成人における薬物動態……17
2.5.3.3.1.1　健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）
（資料番号：5.3.3.1-1）……17
2.5.3.3.1.2　健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験）
（資料番号：5.3.3.1-2）……18
2.5.3.3.1.3　健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験）
（資料番号：5.3.3.1-3）……19
2.5.3.3.2　パーキンソン病患者における薬物動態……19
2.5.3.3.2.1　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（JP-03 試験）
（資料番号：5.3.3.2-1）……19
2.5.3.3.2.2　パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）
（資料番号：5.3.5.2-1）……20
2.5.3.3.3　薬物動態特性……20
2.5.3.3.4　線形性……21
2.5.3.3.5　定常状態……21
2.5.3.3.6　投与部位別……22
2.5.3.3.7　個体間変動……22
2.5.3.3.8　使用済み治験薬の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率……22
2.5.3.3.9　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較……23
2.5.3.3.10　内因性要因を考慮した薬物動態……23
2.5.3.3.10.1　年齢別……23
2.5.3.3.10.2　体重別……24
2.5.3.3.10.3　性別……24
2.5.3.3.10.4　民族差……25
2.5.3.3.10.5　肝機能障害の影響……25
2.5.3.3.10.6　腎機能障害の影響……25
2.5.3.3.11　外因性要因を考慮した薬物動態……26
2.5.3.3.11.1　L-DOPA 併用の有無別……26

2.5.3.3.11.2　前治療（ドパミンアゴニスト）の有無別 26
2.5.3.3.11.3　薬物動態学的相互作用 27
2.5.3.3.11.3.1　ロピニロールへの影響 27
2.5.3.3.11.3.2　他剤への影響 27
2.5.3.4　臨床薬理に関する結論 28
2.5.4　有効性の概括評価. 30
2.5.4.1　対象となった患者集団の特性 30
2.5.4.2　試験デザイン及び有効性評価項目 31
2.5.4.3　試験結果の要約 32
2.5.4.3.1　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（JP-03 試験）（資料番号：5.3.3.2-1） 32
2.5.4.3.2　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-04 試験）（資料番号：5.3.5.1-1） 33
2.5.4.3.3　L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験）（資料番号：5.3.5.1-2） 34
2.5.4.3.4　L-DOPA 併用患者対象試験と非併用患者対象試験の比較（JP-04 試験と JP-05 試験の比較） 35
2.5.4.3.5　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験）（資料番号：5.3.5.1-3） 36
2.5.4.3.6　パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験（資料番号：5.3.5.2-1） 38
2.5.4.3.7　部分集団における結果の比較 40
2.5.4.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 42
2.5.4.5　効果の持続、耐薬性 45
2.5.4.6　有効性のまとめ 46
2.5.5　安全性の概括評価 48
2.5.5.1　被験者集団の特徴及び曝露の程度 48
2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象 50
2.5.5.3　死亡、その他の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 52
2.5.5.3.1　死亡 52
2.5.5.3.2　死亡以外の重篤な有害事象 52
2.5.5.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象 53
2.5.5.4　本剤に特徴的な有害事象 54
2.5.5.4.1　ドパミンアゴニストとして注目すべき有害事象 54
2.5.5.4.2　治験薬投与部位に発現した有害事象 55
2.5.5.5　臨床検査値 56

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.5.5.6.1 バイタルサイン 58
2.5.5.6.2 12 誘導心電図 59
2.5.5.7 漸増試験における発現時用量別有害事象 60
2.5.5.8 長期投与における安全性に関する検討 61
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.5.5.9.1 内因性要因 61
2.5.5.9.2 外因性要因 62
2.5.5.9.3 薬物相互作用 62
2.5.5.9.4 妊娠及び授乳時の使用 63
2.5.5.9.5 過量投与 63
2.5.5.9.6 薬物乱用 63
2.5.5.9.7 離脱症状及び反跳現象 63
2.5.5.9.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 63
2.5.5.10 市販後データ 64
2.5.5.11 安全性のまとめ 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 65
2.5.6.1 治療の背景 65
2.5.6.1.1 疾患又は症状 65
2.5.6.1.2 現行の治療 65
2.5.6.2 ベネフィット 66
2.5.6.3 リスク 68
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 70
2.5.7 参考文献 71

略号一覧

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
N-デスプロピルロピニロール	ロピニロール代謝物：脱プロピル体； （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone

略号	省略していない表現又は定義
A_e	尿中未変化体排泄量
A_e (m)	尿中代謝物排泄量
A_e (total)	尿中薬物総排泄量
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8}$	0～8 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}^{ss}	反復投与時の投与間隔における定常状態での血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	反復投与時の投与間隔における血中濃度-時間曲線下面積
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
C_{max}^{ss}	反復投与時における定常状態での最高血中濃度
C_{min}	反復投与時における最小血中濃度
C_{min}^{ss}	反復投与時における定常状態での最小血中濃度
COMT	catechol-*O*-methyltransferase：カテコール-*O*-メチル基転移酵素
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
f_e	尿中未変化体排泄率
f_e (total)	尿中薬物総排泄率
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
^3H	Hydrogen 3 (tritium) ：H の放射性同位体
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	阻害定数
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
MAO-B	monoamine oxidase B：モノアミン酸化酵素 B
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質

略号	省略していない表現又は定義
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT
R	単回投与時の薬物動態パラメータから計算された累積係数
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた薬物動態パラメータから計算された累積係数
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（λ_z）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール

用語の定義一覧

用語	定義
JP-01 試験	健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01）
JP-02 試験	健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02）
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-04 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04）
JP-05 試験	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05）
JP-06 試験	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06）
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）
JP-R05 試験	健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05）
US-02 試験	健康成人を対象とした海外単回投与試験－カバー材有無の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3000-US-02）
US-04 試験	パーキンソン病患者を対象とした海外反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3000-US-04）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ロピニロールは、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 D_2 受容体系を選択的に刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す[1)]。

2.5.1.2 パーキンソン病の臨床的／病態生理学的側面と現行の治療

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。また、運動症状のみならず、多彩な自律神経症状、うつ症状、睡眠障害に伴う様々な症状、認知症などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患であり、かつ全身疾患である[2)]。パーキンソン病は進行性の疾患であり、経過とともにドパミン神経の変性が進むため、その治療として、ドパミン神経の変性を遅延又は停止させる疾患修飾薬の開発が求められている。しかしながらその実現には至っておらず、現在は運動症状に対する治療が中心である[3)]。

パーキンソン病の運動症状に対する L-DOPA による治療は約半世紀前より行われており、これによってパーキンソン病患者の運動機能及び生命予後は劇的に改善された[4)]。本邦のパーキンソン病診療ガイドラインでも、未治療のパーキンソン病患者に対する薬物治療は、L-DOPA、ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬によるドパミン補充療法で開始することを原則としている。また、同診療ガイドラインでは、L-DOPA で治療を開始した場合において、症状の改善が不十分である場合にはドパミンアゴニストの追加が推奨されている[5)]。これは、L-DOPA の長期間の継続使用がジスキネジア又はオフ症状（ウェアリングオフ等）などの運動合併症を引き起こすのに対し、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ことが知られているからである[6),7)]。さらに、同診療ガイドラインでは、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者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[8)]。したがって、治療の継続には L-DOPA とドパミンアゴニストの併用が重要と考えられており、ドパミンアゴニストはパーキンソン病治療において重要な位置を占めている。

現在、本邦において 8 成分のドパミンアゴニストがパーキンソン病の治療薬として上市されている。ブロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリン及びタリペキソールは経口剤であり、その構造より麦角系ドパミンアゴニストに分類される。麦角系ドパミンアゴニストには心臓弁膜症を誘発するリスクがあり、診療ガイドラインにおいてもドパミンアゴニストの中では第一選択薬とはしないとされている[9)]。プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン及びアポモルヒネは非麦角系ドパミンアゴニストに分類される。このうちプラミペキソール及びロピニロールは経口剤であり、速放錠のほか、安定した血中濃度によりドパミン神経を持続的に刺激し、1 日を通して運動症状を改善させる目的で徐放化された 1 日 1 回投与の製剤も上市されている。ロチゴチンは経皮吸収型製剤であり、1 日 1 回投与の製剤である。アポモルヒネは皮下注射型製剤であり、L-DOPA 使用患者のオフ症状を改善し、またレスキュー的な使用が可能な治療薬である。

そのほか、L-DOPA 又はドパミンの代謝抑制、L-DOPA 長期治療による運動合併症（オフ症状）の改善もしくはドパミン神経欠乏により増強されたコリン作動性神経の抑制を目的とした補助的な治療として、COMT 阻害薬、抗コリン薬、ドパミン遊離促進薬（アマンタジン）、ノルアドレナリン前駆物質（ドロキシドパ）、レボドパ賦活薬（ゾニサミド）及びアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬（イストラデフィリン）がパーキンソン病治療薬として用いられている [10),11)]。

また、上述以外の治療方法としては、薬物治療として L-DOPA 含有製剤を含む既存の薬物治療で十分な効果が得られない場合に用いられる空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤や、手術療法として脳深部刺激療法（DBS；Deep Brain Stimulation）等による治療があるが、いずれも身体への侵襲を伴う治療であり、既存の薬物治療で十分な効果が得られないパーキンソン病患者が対象となっている [11)]。

2.5.1.3 本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

パーキンソン病患者では摂食･嚥下障害が全体の 50～90%に存在し [12)]、軽症例であっても約 20%で自覚症状を認めることが報告されていることから [13)]、経口剤での薬物治療が不向きな患者が多く存在すると考えられる。また、全国パーキンソン病患者友の会の会員 3046 名からのアンケート調査 [14)]によると、「現在使用している治療薬のうち、1 種類でも 1 日 1 回になると助かる」と回答した患者は 73%であった。患者が要望する薬剤の特徴としては「1 日の服薬回数が少ない薬」が 64%、「1 日の服用量が少ない薬」が 59%、「貼り薬」が 31%であり、1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤は、多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。したがって、安定した血中濃度が得られる経皮吸収型のドパミンアゴニストは、患者ニーズにも対応した優れたパーキンソン病治療薬になり得ると考えられる。加えて、パーキンソン病では自律神経症状として消化管障害が発生するが、経皮吸収型のドパミンアゴニストは、薬物吸収過程において消化管障害の影響を受けることがないというメリットを有する [15)]。さらに経皮吸収型製剤は、患者の家族や介護者でも患者に貼ることができ、使用状況を目視で確認できること、手術前後に絶食を要する場合又は誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるをえない場合でも継続して使用できること、副作用が発現した際には剥離することによりそれ以上の曝露を回避できるといったメリットも有している。一方、経皮吸収型製剤では、適用部位皮膚反応の発現が治療継続上の問題とされている [16)]。現在、本邦にて使用可能な経皮吸収型のドパミンアゴニストであるロチゴチンは、国内臨床試験においてパーキンソン病患者 1003 例のうち 572 例（57%）の患者に適用部位皮膚反応の発現が認められ [17)]、また、実臨床においても治療継続が不可能となる場合や、適用部位皮膚反応に対する治療薬を併用しなければならない場合もあることが報告されている [18)]。ゆえに、より適用部位皮膚反応が起こりにくい経皮吸収型のドパミンアゴニストの開発が求められている。

2.5.1.4 臨床開発計画

本邦で実施した臨床試験及び参考資料とした海外臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。本邦において実施した全ての臨床試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則に基づき、「医薬品の臨床試

験の実施の基準に関する省令」を遵守して実施した。また、各試験の有効性及び安全性の統計解析については「臨床試験のための統計的原則」を参考にした。

HP-3000 では、本邦において、健康成人を対象とした第 I 相試験を 2 試験及び第 II 相試験を 1 試験、パーキンソン病患者を対象とした第 II 相試験を 3 試験及び第 III 相試験を 2 試験実施した。また、本邦において本剤の開発を進めるにあたり、海外において実施した健康成人を対象とした第 I 相試験 1 試験、パーキンソン病患者を対象とした第 I 相試験 1 試験の薬物動態データを、本剤の用量再設定に用いたため、その試験の位置付けを参考資料とした。

なお、各臨床試験で使用した治験薬の一覧は、「2.7.1.1.2 製剤処方及び製造方法」に示した。

表 2.5.1.4-1　HP-3000 臨床試験一覧

試験名	開発の相	治験デザイン	対象	投与期間	評価項目	資料番号
JP-01 試験	第 I 相	非盲検	健康成人	24 時間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-1
JP-02 試験	第 I 相	非盲検	健康成人	単回投与：24 時間 反復投与：7 日間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-2
JP-03 試験	第 II 相	非盲検	L-DOPA 併用又は非併用 パーキンソン病患者	7 日間	安全性 薬物動態 有効性	5.3.3.2-1
JP-R05 試験	第 II 相	非盲検	健康成人	8mg 投与期：7 日間 16mg 投与期：7 日間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-3
JP-04 試験	第 II 相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 併用 パーキンソン病患者	16 週間	有効性 安全性	5.3.5.1-1
JP-05 試験	第 II 相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 非併用 パーキンソン病患者	16 週間	有効性 安全性	5.3.5.1-2
JP-06 試験	第 III 相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 併用 パーキンソン病患者	16 週間	有効性 安全性	5.3.5.1-3
JP-07 試験	第 III 相	非盲検非対照	L-DOPA 併用又は非併用 パーキンソン病患者	52 週間	安全性 有効性 薬物動態	5.3.5.2-1
参考資料						
US-02 試験	第 I 相	非盲検	健康成人	24 時間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-4
US-04 試験	第 I 相	非盲検	パーキンソン病患者	7 日間	薬物動態 安全性	5.3.3.2-2

2.5.1.4.1 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性 12 例を対象に、HP-3000 1.2 及び 4.8mg（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg 含有、以下同様）を 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について、ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg（ロピニロールとして 0.25mg 含有、以下同様）を対照に 3 剤 3 期クロスオーバー法にて検討した。また、別の健康成人男性 12 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験の結果、ロピニロール塩酸塩錠 7.5mg/d とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/d を投与した際、定常状態における投与量補正 $AUC_{0\text{-}24}$ に生物学的同

等性が認められているという報告[19]を踏まえ、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に $AUC_{0-\infty}$が近似する HP-3000 の用量を 6.8mg と設定した（2.5.2.4 参照）。

2.5.1.4.2 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性 15 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性を比較検討した。

2.5.1.4.3 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（JP-03 試験）（資料番号：5.3.3.2-1）

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者 24 例を対象に、HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から本剤の初回投与量を検討した。また、その際の薬物動態及び有効性を検討した。

2.5.1.4.4 規制当局の助言

20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より以下の助言を得た。

- [redacted]実施し、[redacted]を検討することは受入れ可能である。[redacted]、[redacted]と[redacted]は、[redacted]を実施する必要がある。
- [redacted]について、[redacted]L-DOPA 併用患者に投与可能な薬剤として承認されていることを踏まえると、[redacted]において[redacted]が確認でき、かつ[redacted]するのであれば、[redacted]として実施し、[redacted]ことは受入れ可能である。[redacted]選択された[redacted]が、[redacted]と、[redacted]場合には、[redacted]となる可能性がある。
- 本剤は[redacted]L-DOPA 併用患者にも投与される薬剤であること、[redacted]本剤の[redacted]必要があることから、[redacted]における[redacted]は、[redacted]を設定することが適切と考える。
- [redacted]の目的が[redacted]の安全性[redacted]であれば、[redacted]については、[redacted]と設定することは受入れ可能である。[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]場合は、試験の目的に即した[redacted]を設定する必要がある。

- [redacted]における[redacted]が、[redacted]場合には、[redacted]を[redacted]ときの安全性について説明する必要がある。その場合[redacted]説明するのであれば、[redacted]したときの[redacted]安全性を確認できるような[redacted]する必要がある。
- 本剤の臨床での使われ方を想定して、[redacted]において、[redacted]安全性[redacted]受入れ可能であるが、[redacted]では、[redacted]患者での安全性を確認することも重要であることから、[redacted]患者の[redacted]確保する必要があると考える。

以上の助言を踏まえ、[redacted]を計画した。

2.5.1.4.5 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-04 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

L-DOPA 併用パーキンソン病患者 275 例を対象に、HP-3000 6.8～54.0mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量により有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

2.5.1.4.6 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験）（資料番号：5.3.5.1-2）

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 216 例を対象に、HP-3000 6.8～54.0mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量により有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

第 II 相試験（JP-04 試験及び JP-05 試験）において、L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者のいずれにおいてもプラセボ群に対して優越性を示すとともに、有効性を示した用量範囲が両試験でほぼ同じであったことから（2.5.4.3.4 参照）、第 III 相比較試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした 1 試験のみ実施することとした。

2.5.1.4.7 用量の再設定

外国人パーキンソン病患者を対象として実施した反復投与試験（US-04 試験：参考資料）（資料番号：5.3.3.2-2）において得られた HP-3000 6.8～40.5mg とロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg（ロピニロールとして 2～12mg 含有、以下同様）の薬物動態データを用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の製剤比を算出し用量を検討した結果、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に AUC が近似する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。

また、海外にて健康成人を対象に実施した臨床薬理試験（US-02 試験：参考資料）（資料番号：5.3.3.1-4）から得られた外国人の結果と、JP-02 試験から得られた日本人の結果を比較した結果、HP-3000 の薬物動態について民族間で本質的な差異はないと考えられた。

このため、以降の第 III 相試験（JP-06 試験及び JP-07 試験）においては、HP-3000 8mg から開始し 64mg まで任意漸増することとした（2.5.2.4 参照）。

2.5.1.4.8 健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3）

健康成人男性 20 例を対象に、初回投与量として HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態について検討した。また、続けて HP-3000 を 8mg から 16mg に増量し、1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討した。

2.5.1.4.9 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験）（資料番号：5.3.5.1-3）

L-DOPA 併用パーキンソン病患者 587 例を対象に、HP-3000 8～64mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量により HP-3000 の有効性（プラセボに対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性）を検証した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。

なお、本試験は、治験開始後に無作為化が計画通りに行われていないことが判明したため医薬品[redacted]面談（20[redacted] 年 [redacted] 月実施）を行い、機構からの助言に基づき治験を中断した。中断時点では、目標登録例数 427 例に対し治験薬投与例数は 154 例であった。

また、治験再開の可否について医薬品[redacted]面談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）を行い、「[redacted]」、「[redacted]」、「[redacted]」ことについて機構と合意し試験を再開した。

2.5.1.4.10 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者［それぞれにドパミンアゴニスト使用患者（他のドパミンアゴニストからの切替え患者）、ドパミンアゴニスト未使用患者を含む］199 例を対象に、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際の安全性及び有効性を検討した。また、HP-3000 の定常状態における血漿中薬物濃度を確認した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤処方及び製造法

すべての臨床試験の過程で、製剤の処方（成分・分量）の変更は行われず、各臨床試験では製剤面積のみが異なる製剤を用いた。臨床試験間で全て同一の製剤処方であったため、製剤変更に伴うヒトにおける生物学的同等性に関する臨床試験は実施しなかった（2.7.1.1.2 参照）。

開発段階を通して製造工程、製造スケール、製造設備及び製造条件を変更したが、いずれのロットも最終製剤において規格を満足し、JP-06 試験及び JP-07 試験[redacted]にて製造した。

以上より、臨床試験で用いたものと同一処方の HP-3000［1 枚（5.33、10.67、16.00、21.33 又は 26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8、16、24、32 又は 40mg 含有］を市販予定製剤として承認申請することとした。

2.5.2.2 健康成人男性におけるロピニロール塩酸塩錠との比較（JP-02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性 12 例を対象に、HP-3000 1.2 及び 4.8mg を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を対照に検討した。

ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg に対する HP-3000 1.2 及び 4.8mg の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の比（平均値）は、C_{max} が 0.442 及び 1.740、AUC_{0-t} が 1.515 及び 6.192、$AUC_{0-\infty}$が 1.510 及び 6.053 であった（2.7.1.2.1 参照）。

2.5.2.3 パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩徐放錠との比較

パーキンソン病患者におけるロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、外国人パーキンソン病患者 91 例を対象とした海外反復投与試験（US-04 試験）の結果を参考資料として用いた。

US-04 試験は 2 つの Part で構成されており、Part 1 はロピニロール塩酸塩徐放錠 2、4 又は 12mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、その後ロピニロール塩酸塩徐放錠の用量に対応する HP-3000 6.8、13.5 又は 40.5mg を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した。Part 2 は HP-3000 13.5mg × 2 枚及び 27.0mg を、2 群 2 期クロスオーバー法にて胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した。なお、Part 2 では washout 期としてロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。

各用量におけるロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の相対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は、C^{ss}_{max}では 0.587～0.902、AUC^{ss}_{τ} では 0.739～1.03、C^{ss}_{min}では 0.995～1.41 と算出された（2.7.1.2.2 参照）。

2.5.2.4 HP-3000 の用量設定

HP-3000 の用量は、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤投与時の血漿中ロピニロール濃度から算出した $AUC_{0-\infty}$を参考に設定し、本剤の最大用量は既承認の経口剤の曝露量を超えないように設定した。

(1) JP-03 試験、JP-04 試験及び JP-05 試験における用量設定

パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験の結果、ロピニロール塩酸塩錠 7.5mg/d とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/d を投与した際、定常状態における投与量補正 AUC_{0-24} に生物学的同等性が認められていることが報告されていることから [19]、JP-02 試験のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$を、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小規格である 2mg 相当に換算し、HP-3000 の用量を設定した。

HP-3000 4.8mg に対するロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の $AUC_{0-\infty}$の製剤比の推定値（90%信頼区間）は 1.378（1.064, 1.784）であったことから、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に $AUC_{0-\infty}$が近似する HP-3000 の用量を 6.8mg と設定した。

(2) JP-06 試験及び JP-07 試験における用量設定

外国人パーキンソン病患者を対象とした US-04 試験で得られた HP-3000 6.8～40.5mg 及びロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg の AUC_{τ}^{ss}を、HP-3000 は 6.8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠は 2mg に基準化した値を用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当に対する HP-3000 6.8mg 相当の製剤比を算出したところ、その推定値（90%信頼区間）は、0.836（0.758, 0.922）であった。このことから、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の AUC_{τ}^{ss}に対応する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。

JP-02 試験及び US-02 試験の比較結果から、HP-3000 の薬物動態について民族間で本質的な差異はないと考えられることから、日本人パーキンソン病患者においてもロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に AUC が近似する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。

以上より、既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠の用量 2～16mg に対応する HP-3000 の用量を 8～64mg と設定した（2.7.1.3.1 参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概略

ヒト生体試料を用いた試験として、ヒト皮膚を用いた皮膚透過性試験を実施した。また、ロピニロールの蛋白結合、血球移行性、推定代謝経路、ヒト尿中代謝物、ヒト血漿中及び尿中の代謝物検索、代謝酵素の同定及び薬物動態学的相互作用については、参考文献から引用した。

本邦での健康成人における HP-3000 の薬物動態を検討するため、単回及び反復投与試験（JP-02 試験）並びに反復投与試験（JP-R05 試験）を実施した。また、HP-3000 を投与した際の各投与部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部）での薬物動態を検討するため、薬物動態試験（JP-01 試験）を実施した。加えて、外国人健康成人に HP-3000 を単回投与した薬物動態試験（US-02 試験）の薬物動態データを、HP-3000 の民族差を検討するための参考資料とした。本邦でのパーキンソン病患者における HP-3000 の薬物動態を検討するため、反復投与試験（JP-03 試験）及び長期投与試験（JP-07 試験）を実施した。加えて、外国人パーキンソン病患者に HP-3000 を反復投与した薬物動態試験（US-04 試験）の薬物動態データを、ロピニロール塩酸塩徐放錠との相対的バイオアベイラビリティを検討するための参考資料とした。

HP-3000 投与時の QT/QTc 間隔延長については、HP-3000 の最大用量である 64mg 投与時の C_{max} 及び AUC はロピニロール塩酸塩徐放錠 16mg の C_{max} 及び AUC よりも著しく高くなることはないと考えられること、本邦における HP-3000 の臨床試験結果から心電図 QT 延長の有害事象がみられるものの、いずれの事象も非重篤で重症度が高度のものはなかったこと、本邦既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の文献調査及び市販後安全性情報で心電図 QT 延長関連所見がみられるものの、研究報告で重大な報告は確認できず、措置報告も確認できなかったこと、経口剤の添付文書において催不整脈リスクに関する注意喚起は行われていないこと、及び HP-3000 の非臨床試験成績からヒトに HP-3000 64mg を投与した際に QTc 延長を惹起する可能性が低いと考えられることを踏まえ、HP-3000 8～64mg の投与に際し、QT/QTc 間隔に対する影響に懸念がないと推察できることから、HP-3000 を用いた Thorough QT/QTc 試験の実施は不要と判断した。

2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた試験

2.5.3.2.1 ヒト皮膚透過性試験

HP-3000 を、摘出されたヒト健常皮膚及びテープストリッピング法にて角質層を剥離した損傷皮膚に 24 時間適用し、*in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した。

健常皮膚への適用後 24 及び 48 時間におけるロピニロールの累積透過量は [redacted] 及び [redacted] μg/cm^2 であり、累積透過率は [redacted] 及び [redacted] %であった。一方、損傷皮膚への適用後 24 及び 48 時間におけるロピニロールの累積透過量は [redacted] 及び [redacted] μg/cm^2、累積透過率は [redacted] 及び [redacted] %であり、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た（2.7.2.2.1.1 参照）。

2.5.3.2.2 蛋白結合（参考文献）

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩 8.94～3944ng/mL の濃度範囲において 35～42%であった。また、ヒト血清蛋白結合率は、[^{14}C]ロピニロール塩酸塩の初

期濃度 0.49～15.1μmol/L において、22～23%であり、血漿及び血清蛋白結合に濃度依存性は認められなかったと報告されている [20]。

2.5.3.2.3 血球移行性（参考文献）

In vitro 試験において、ヒトの血液に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 9.9～6397.2ng/mL の濃度範囲で添加したときの血液／血漿中放射能濃度の比は 0.95～1.23 であった。また、ヒトの血液に[^{3}H]ロピニロール塩酸塩を 0.02～3000ng/mL の濃度範囲で添加したときの血液／血漿中放射能濃度の比は 1.20～1.28 であった。ロピニロールの血球移行に濃度依存性は認められず、また、血球に移行しやすいとは考えられなかったと報告されている [20]。

2.5.3.2.4 推定代謝経路（参考文献）

ロピニロールのヒトにおける代謝経路は、脱プロピル化（*N*-デスプロピルロピニロール）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 [21]。

2.5.3.2.5 ヒト尿中代謝物（参考文献）

健康成人男性被験者 4 例に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を単回経口投与及び静脈内投与したとき、経口投与後 24 及び 168 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率は 76.3 及び 87.7%、累積糞中排泄率は 0.1 及び 3.4%、168 時間までの総回収率は 91.1%であり、静脈内投与後 24 及び 168 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率は 74.7 及び 90.1%、累積糞中排泄率は 0.5 及び 2.9%、168 時間までの総回収率は 93.0%であった。投与後 0～24 時間の投与量に対するロピニロールの累積尿中排泄率は経口投与時に 7%、静脈内投与時に 9%であった。投与後 0～24 時間の尿中には *N*-デスプロピルロピニロールが両投与経路で多く認められ、経口投与時に投与量に対し 40%、静脈内投与時に 34%を占めた。また、カルボン酸代謝物及び水酸化体のグルクロン酸抱合体は、それぞれが経口投与時に投与量に対し 9%、静脈内投与時に 8%を占めた。その他の代謝物は両投与経路において投与量に対し 5%以下であり、投与経路の違いによる代謝物の質的な差は認められなかったと報告されている [21]。

2.5.3.2.6 ヒト血漿及び尿中の代謝物検索（参考文献）

健康男性被験者 12 例に 1 群 3 期のクロスオーバー試験として、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg を単回経口投与し、HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩[redacted]mg/[redacted]cm^2 含有）を 24 時間及び HP-3000[redacted]（ロピニロール塩酸塩[redacted]mg/[redacted]cm^2 含有）を 96 時間単回経皮投与した。得られた検体のうち、経口投与時に血漿中ロピニロール濃度に対する血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度比が高値を示した 6 例の被験者の検体を用いて、産生される代謝物について検討した。様々な時点及び時点間隔で採取した血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、経口投与と経皮投与間で代謝物の質的な差は認められなかった [22]。

2.5.3.2.7 代謝酵素の同定（参考文献）

In vitro 試験において、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロールと芳香環 7 位の水酸化体への代謝には高親和性代謝酵素と低親和性代謝酵素が存在することが示唆されている。また、ロピニロールの代謝に関わる P450 代謝酵素として、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 も関与すると報告されている [23)]。

2.5.3.2.8 薬物動態学的相互作用（参考文献）

ヒト CYP 分子種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 と 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 であったと報告されている [24)]。

ヒト CYP 分子種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 であったと報告されている [25)]。

2.5.3.3 HP-3000 の薬物動態

2.5.3.3.1 健康成人における薬物動態

2.5.3.3.1.1 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性 15 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の血漿中ロピニロールの薬物動態を比較検討した。

各投与部位間における GMR（推定値）は、$AUC_{0\text{-}t}$ で 0.738～1.308、C_{max} で 0.763～1.295 であった。いずれの投与部位間においても GMR（推定値）が 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、t_{max}（最頻値）は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$（平均値）は 10.5～11.5hr であり、いずれの投与部位においても同様の値を示した。

使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量（平均値）はロピニロール塩酸塩として 1.366～1.659mg、推定薬物吸収率（平均値）は 28.0～33.9%であり、各投与部位間で大きな差は認められなかった。

以上より、いずれの投与部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すものと考えられた（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

2.5.3.3.1.2 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

(1) 単回投与

健康成人男性 12 例を対象に HP-3000 1.2 及び 4.8mg を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を対照に検討した。

血漿中ロピニロールの t_{max}（最頻値）は HP-3000 1.2mg 投与時では 20.0 及び 24.0hr（最頻値が 2 つ）、HP-3000 4.8mg 投与時では 20.0hr、ロピニロール塩酸塩錠投与時では 1.50hr であった（以下同順）。$t_{1/2}$（平均値）は 8.44、16.0 及び 5.66hr であった。HP-3000 とロピニロール塩酸塩錠の薬物動態を比較すると、HP-3000 投与時の t_{max}、$t_{1/2}$ はロピニロール塩酸塩錠よりも遅く、長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。

薬物動態パラメータの *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても HP-3000 の 2 用量間（1.2 及び 4.8mg）で同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して HP-3000 の投与量による影響はないと考えられた。また、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は、HP-3000 の方がロピニロール塩酸塩錠よりも低かった。これは経皮投与では経口投与時とは異なり初回通過効果を受けないために代謝物の生成が低減していることによるものと考えられた。

HP-3000 の 2 用量間において、パワーモデルを用いて線形性を評価した。線形混合効果モデルに基づき算出した傾き β（推定値）は C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$いずれにおいても 1 に近い値であったことから、2 用量間における線形性が確認された。

ロピニロールの累積尿中排泄率（f_e）（平均値）及びロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの累積尿中排泄率の合計［f_e (total)］（平均値）はいずれも HP-3000 の 2 用量間で同程度であった。また、使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率（平均値）は HP-3000 1.2 及び 4.8mg 投与時で 33.4 及び 34.1%であり、HP-3000 の 2 用量間で同程度であった。これらの結果は体内動態の線形性を支持する結果であった（2.7.2.2.2.1.2 参照）。

(2) 反復投与

健康成人男性 12 例を対象に HP-3000 4.8mg を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態を検討した。

血漿中ロピニロールの t_{max}（最頻値）は投与 1 回目で 20.0hr、投与 7 回目で 16.0hr であった。

AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は投与 1 回目と 7 回目が同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して反復投与による影響はないと考えられた。

各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（平均値）は、投与 2、3 回目以降で同様の値を示していた。尿中ロピニロール排泄量（A_e）（区間）、尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量［A_e (m)］（区間）及びその合計［A_e (total)］（区間）も血漿中濃度同様に投与 2、3 回目以降で一定の値を示していた。したがって、HP-3000 反復投与後の血漿中ロピニロール濃度は、投与 2、3 回目で定常状態に達すると考えられた。

血漿中ロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数 R_{obs}（平均値）は、単回投与の結果から予想される累積係数 R（平均値）と大きく変わらなかったことから、HP-3000 の反復投与において予期せぬ蓄積性はないと考えられた。

使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率（平均値）は投与 1 回目で 34.2%、投与 7 回目で 29.4%であり、いずれの投与回数でも同程度であった（2.7.2.2.2.1.2 参照）。

2.5.3.3.1.3 健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3）

健康成人男性 20 例を対象に、初回投与量として HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。また、続けて HP-3000 を 8mg から 16mg に増量し、1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。

8mg 投与期及び 16mg 投与期における投与 7 回目の血漿中ロピニロールの t_{max}（最頻値）はいずれも 20hr であった。投与 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は、投与期による違いはみられず、投与量の増加による代謝への影響はないと考えられた。

各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（平均値）は、投与期による違いはみられず、48 時間以降、同程度の値を示した。

投与 7 回目の血漿中ロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} について、パワーモデルを用いて用量相関性の検討を行った。傾き β（推定値）は 1 に近い値を示したことから、反復投与時の血漿中ロピニロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、HP-3000 8～16mg 間で投与量に比例して増加することが確認された。

使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率（平均値）は、8mg 投与期では投与 1 回目で 30.1%、投与 7 回目で 28.2%（以下同順）、16mg 投与期では 26.3、27.5%であり、投与期及び投与回数による違いはみられなかった（2.7.2.2.2.1.3 参照）。

2.5.3.3.2 パーキンソン病患者における薬物動態

2.5.3.3.2.1 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（JP-03 試験）（資料番号：5.3.3.2-1）

パーキンソン病患者 24 例を対象に、HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態を検討した。

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、いずれの投与群においても、投与開始後 48～72 時間で定常状態に達しているものと考えられた。最終剥離後（投与開始後 168 時間の採血後）では、投与開始後 240 時間にかけて緩やかに減少した。また、血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度は血漿中ロピニロール濃度よりも低値で推移した。

血漿中ロピニロールの投与 1 回目及び投与 7 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、いずれの時点においても、おおむね投与量に応じた増加が認められた。投与 1 回目の HP-3000 6.8、13.5 及び 20.3mg 群における t_{max}（最頻値）は、それぞれ 24.0、24.0 及び 16.0、20.0hr（20.3mg は最頻値が 2 つ）（以

下同順）であり、投与 7 回目は 20.0、24.0 及び 16.0hr であった。投与 7 回目の $t_{1/2}$（平均値）は、20.3、20.8 及び 19.0hr であった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、投与群間に大きな違いは認められなかった。

AUC_{0-24} 及び C_{max} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は、HP-3000 6.8mg 群でやや低いものの投与群間（HP-3000 6.8mg 群、13.5mg 群及び 20.3mg 群）で大きな違いはないものと考えられた。

各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与開始後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（平均値）は、いずれの投与群も、投与開始後 48 時間又は 72 時間から投与開始後 168 時間で同程度の値を示したことから、血漿中ロピニロール濃度はおおむね投与開始後 48～72 時間で定常状態に達するものと考えられた。

血漿中ロピニロールの AUC_{0-24} 及び C_{max} の累積係数（平均値）は、投与群間において大きな違いは認められなかった。

血漿中ロピニロールの AUC_{0-24} 及び C_{max} の用量相関性をパワーモデルにより評価した。定常状態に達したと考えられる以降の時点である投与 7 回目において、AUC_{0-24} 及び C_{max} の傾き β（推定値）が 1 に近いことから、6.8～20.3mg 間で AUC_{0-24} 及び C_{max} はほぼ投与量に比例して増加することが確認された。

HP-3000 の各投与群における使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率は、いずれの評価時点においても大きな違いは認められなかったが、HP-3000 6.8 及び 20.3mg 群において被験者間の変動が特に大きく投与群間で推定薬物吸収率にばらつきが認められた。ロピニロールの推定薬物吸収率は 20～40%程度と考えられた（2.7.2.2.2.2.1 参照）。

2.5.3.3.2.2 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者（それぞれドパミンアゴニスト未使用患者及び他のドパミンアゴニストからの切替え患者を含む）199 例を対象に、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際の、HP-3000 の定常状態における血漿中薬物濃度を確認した。

ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールいずれも血漿中濃度が投与量に応じた上昇を示し、いずれの投与量も血漿中濃度は試験期間を通して定常状態を示した。

また、パワーモデルを用いて用量相関性を検討した結果、定常状態において HP-3000 は 8～64mg の 8 用量間で、用量に比例して血漿中ロピニロール濃度が増加することが確認された。

N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は評価時点、投与量に関わらずほぼ一定であった。

いずれの傾向も L-DOPA 併用の有無に関わらず同様であった（2.7.2.2.2.2.2 参照）。

2.5.3.3.3 薬物動態特性

健康成人男性を対象とした JP-02 試験の単回投与において、HP-3000 投与時の t_{max}、$t_{1/2}$ はロピニロール塩酸塩錠より遅く、長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。また、HP-3000 投与時の AUC_{0-t} 及び

$AUC_{0-\infty}$の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比はいずれにおいてもロピニロール塩酸塩錠投与時を下回っていた。これは経皮投与では経口投与時とは異なり初回通過効果を受けないために代謝物の生成が低減していることによるものと考えられた。また、JP-02 試験の反復投与時において、投与 1 回目と 7 回目の AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比が同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して反復投与による影響はないと考えられた。

健康成人男性を対象とした JP-R05 試験において、8mg 投与期及び 16mg 投与期における投与 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比に、投与期による違いはみられず、投与量の増加による代謝への影響はないと考えられた。

パーキンソン病患者を対象とした JP-03 試験において、HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際、血漿中ロピニロール濃度はいずれの用量においても、投与開始後 48～72 時間で定常状態に達しているものと考えられ、最終剥離後（投与開始後 168 時間の採血後）は、投与開始後 240 時間にかけて緩やかに減少した。血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度は、いずれの投与群においても、血漿中ロピニロール濃度より低値で推移したものの、血漿中ロピニロール濃度とほぼ同様に推移した。

健康成人及びパーキンソン病患者に HP-3000 を投与した際の薬物濃度推移が類似していることから、HP-3000 をパーキンソン病患者に投与した際の血中薬物動態に健康成人との顕著な差異はないと考えられた。

パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールいずれも血漿中濃度が投与量（8～64mg）に応じた上昇を示し、いずれの投与量も血漿中濃度は試験期間を通して定常状態を示し、長期間にわたり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が維持されることが確認された（2.7.2.3.2.1 参照）。

2.5.3.3.4 線形性

JP-02 試験、JP-R05 試験、JP-03 試験及び JP-07 試験について、パワーモデルを用いて、対数変換後の投与量を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づき、投与量に対する血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ又は血漿中ロピニロール濃度の線形性を評価した。なお、各群の被験者を同一としなかった JP-03 試験は、被験者を変量効果に含めなかった。いずれの試験においても傾き β（推定値）が 1 に近いことから、HP-3000 は 8～64mg の範囲において、ロピニロールの薬物動態は線形性を示すと考えられた（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.5.3.3.5 定常状態

JP-02 試験、JP-R05 試験及び JP-03 試験において、1 日 1 回 7 日間反復投与したときの各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（平均値）は、おおむね 48 時間以降同程度の値を示した。また、JP-07 試験において 1 日 1 回長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際、2、4、8、12、24 及び 52 週時点の血漿中ロピニロール濃度（平均値）は、いずれの投与量も評価時点に関わらず同程度を示すと考えられた。

このことから、HP-3000 はおおむね 48 時間以降定常状態を示し、長期投与時も投与量に応じた血漿中濃度で定常状態を示すと考えられた（2.7.2.3.2.3 参照）。

2.5.3.3.6 投与部位別

JP-01 試験において、血漿中ロピニロール濃度に対する投与部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部）の影響を検討した。

各投与部位間における AUC_{0-t} 及び C_{max} の GMR（推定値）はいずれも 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、使用済み治験薬の残存量より算出した推定薬物吸収率についても各投与部位間で大きな差は認められず、t_{max} 及び $t_{1/2}$ においても各投与部位間で同様の値を示した。よって、いずれの投与部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すと考えられた（2.7.2.3.2.4 参照）。

2.5.3.3.7 個体間変動

JP-01 試験、JP-02 試験、JP-R05 試験及び JP-03 試験について HP-3000 を単回又は反復投与した際のロピニロールの AUC 及び C_{max} の変動係数はそれぞれ 18.5～82.0%及び 19.7～78.6%であった（2.7.2.3.2.5 参照）。

2.5.3.3.8 使用済み治験薬の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率

JP-01 試験において、健康成人男性の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部に HP-3000 4.8mg を単回投与した際の、推定薬物吸収率（平均値）は 28.0～33.9%であり、各投与部位間で大きな差は認められなかった。

JP-02 試験の単回投与において、健康成人男性に HP-3000 1.2 及び 4.8mg を単回投与した時の推定薬物吸収率（平均値）は 33.4～34.1%であり、用量間で大きな差はなかった。また、反復投与において、HP-3000 4.8mg を 1 日 1 回 7 日間投与した際の推定薬物吸収率（平均値）は、投与 1 回目 34.2%、投与 7 回目 29.4%であり、いずれの投与回数でも同程度であった。

JP-R05 試験において、健康成人男性に HP-3000 8 及び 16mg をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の推定薬物吸収率（平均値）は、投与 1 回目 26.3～30.1%、投与 7 回目 27.5～28.2%であり、投与量及び投与回数による違いはみられなかった。

JP-03 試験において、パーキンソン病患者に HP-3000 6.8、13.5 及び 20.3mg を 7 日間反復投与した際の推定薬物吸収率（平均値）は、投与 1 回目 19.7～42.8%、投与 7 回目 19.0～33.5%であり、いずれの評価時点においても大きな違いは認められなかった。用量間では推定薬物吸収率にばらつきが認められ、20.3mg 群、6.8mg 群及び 13.5mg 群の順に高い吸収率を示した。このばらつきは、6.8mg 群及び 20.3mg 群においては特に高い推定薬物吸収率を示した被験者がおり、被験者間の変動が大きくなった一方で、13.5mg 群では被験者間の変動が大きくなかったことによるものと考えられた。このことから、パーキンソン病患者に各用量の HP-3000 を投与した際の推定薬物吸収率にはばらつきがあるものの、各用量の推定薬物吸収率はいずれの評価時点においても大きな違いはないと考えられた。

以上より、HP-3000 は投与量、投与部位、投与期間によらず推定薬物吸収率に大きな差はないと考えられた（2.7.2.3.2.6 参照）。

2.5.3.3.9 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

JP-02 試験において、単回投与時の HP-3000 4.8mg の血漿中ロピニロール濃度から、重ね合わせ法を用いて 7 日間反復投与した場合の血漿中ロピニロール濃度を予測した値と、反復投与時の血漿中ロピニロール濃度の実測値を用いて、単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較を行った。

反復投与後の平均血漿中ロピニロール濃度は、単回投与時の結果から予測した血漿中ロピニロール濃度と比べ大きな乖離は認められなかった。

また、*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（平均値）は、HP-3000 4.8mg 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$が 0.662、HP-3000 4.8mg 反復投与時の投与 7 回目における AUC_{0-24} が 0.653 であり同程度であった。

さらに、HP-3000 4.8mg 単回投与の結果から算出した累積係数（R）（平均値）は、AUC_{0-24} が 1.856、C_{max} が 1.270、HP-3000 4.8mg 反復投与の結果から算出した累積係数（R_{obs}）は AUC_{0-24} が 2.005、C_{max} が 1.379 であった。いずれにおいても R と R_{obs} は大きく変わらなかったことから、反復投与時の血漿中濃度は、単回投与の結果から予測される範囲内であり、予期せぬ蓄積性はないと考えられた（2.7.2.3.2.7 参照）。

2.5.3.3.10 内因性要因を考慮した薬物動態

年齢、体重、性別、肝機能障害及び腎機能障害の影響については、JP-07 試験の結果を用いて考察した。また、年齢及び性別の影響については、JP-03 試験の結果も評価に用いた。なお、民族差については、日本人に投与した JP-02 試験及び外国人に投与した US-02 試験の結果を用いて考察した。

2.5.3.3.10.1 年齢別

JP-03 試験において、投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度について、患者の年齢を「65 歳未満」及び「65 歳以上」の 2 カテゴリに分け影響を検討した。AUC_{0-24} 及び C_{max}（平均値）は、投与 1 回目では「65 歳未満」と「65 歳以上」で同程度であったが、投与 7 回目において「65 歳以上」が「65 歳未満」に比較してやや高い傾向が認められた。さらに、体重で補正した投与量（mg/kg）で基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する年齢の影響を検討したところ、AUC_{0-24} 及び C_{max}（平均値）は投与 1 回目では同程度であったが、投与 7 回目においては、「65 歳以上」が「65 歳未満」に比較して高い傾向が認められた。

JP-07 試験において、投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度について、患者の年齢を「< 65 歳」、「65～< 75 歳」及び「75 歳～」の 3 カテゴリに分け影響を検討した。年齢別の血漿中ロピニロール濃度（平均値）は、「< 65 歳」と「65～< 75 歳」は差がなく、「75 歳～」の平均値が他のカテゴリより低かった。「75 歳～」で平均値が低かったが、「75 歳～」の例数及び採血時点数が他のカテゴリに比べ少なかったことが影響したと考えられた。投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度の分布は各カテゴリ間で顕著な差は認められなかった。

JP-03 試験と JP-07 試験で結果に差異が認められたが、JP-03 試験において、「65 歳以上」の投与 7 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max}（平均値）が「65 歳未満」に比較して高い傾向を示したものの個別値の分布の範囲に大きな違いがないこと、ロピニロール塩酸塩錠においてロピニロールの薬物動態に個体差が大きいことが報告されていること [26)]、解析例数が「65 歳以上」が 15 例、「65 歳未満」が 7 例と少なかったことが影響したと考えられた。解析例数が多い JP-07 試験において顕著な差が認められなかったことから、HP-3000 を投与した際の血漿中ロピニロール濃度に対して、年齢が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.1 参照）。

2.5.3.3.10.2 体重別

JP-07 試験において、投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度について、患者の体重を「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」の 3 カテゴリに分け影響を検討した。体重別の血漿中ロピニロール濃度（平均値）は体重が重くなるほどやや低くなる傾向がみられ、この傾向は個別値でも同様であった。よって、HP-3000 を投与した際の血漿中ロピニロール濃度は体重の影響を受けることが推察された。

HP-3000 は低用量から漸増投与され使用する薬剤であることから、体重が重く血漿中ロピニロール濃度がやや低い患者ではより高用量の HP-3000 に漸増されることで、体重が低い患者と同程度の血漿中ロピニロール濃度が得られると考えられる。そのため、体重の影響は患者間の維持用量の差に反映されると考えられる。しかしながら、HP-3000 は臨床的改善が期待できる場合には漸増しながら患者ごとの至適用量を定める用法・用量としているため、臨床使用において体重による薬物動態への影響が有効性及び安全性に大きく影響する可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.2 参照）。

2.5.3.3.10.3 性別

JP-03 試験において、投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する性別の影響を検討した。投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度は、「女性」が「男性」に比較してやや高い傾向が認められたものの、おおむね同様の推移を示した。AUC_{0-24} 及び C_{max}（平均値）は、投与 1 回目では「男性」と「女性」で同程度であったが、投与 7 回目において「女性」が「男性」に比較してやや高い傾向が認められた。さらに、体重で補正した投与量（mg/kg）で基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する性別の影響を検討した。体重で補正した投与量（mg/kg）で基準化した血漿中ロピニロール濃度は、「女性」と「男性」においておおむね同様の推移を示した。AUC_{0-24} 及び C_{max}（平均値）は、投与 1 回目では「男性」が「女性」に比較してやや高い傾向が認められたが、投与 7 回目において「男性」と「女性」で同程度であった。よって、投与量を基準化した検討で認められたロピニロールの薬物動態の男女差の傾向は、体重の違いによるものと考えられた。

JP-07 試験において、投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度について、患者の性別の影響を検討した。性別ごとの血漿中ロピニロール濃度（平均値）に特記すべき差異はみられなかった。

以上より、HP-3000 を投与した際の血漿中ロピニロール濃度に対して、性別が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.3 参照）。

2.5.3.3.10.4 民族差

日本人と外国人の薬物動態を同一試験内で比較した臨床試験は実施していない。そのため、本邦で実施した JP-02 試験の結果に加え、参考資料として海外で実施した US-02 試験の結果を用い、日本人と外国人における HP-3000 投与時の薬物動態の民族差を検討した。

各試験における血漿中ロピニロールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$において日本人と外国人間で差が認められたものの、体重あたりの投与量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は民族間で類似していた。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ においても民族間で同程度の値を示し、代謝物比も民族間で類似していた。

以上より、HP-3000 投与時の薬物動態は民族間で類似しており、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の差は体重あたりの投与量で補正することによって説明可能であった。このことから HP-3000 投与時の薬物動態に民族間で本質的な差異はないと考えられた（2.7.2.3.3.4 参照）。

2.5.3.3.10.5 肝機能障害の影響

JP-07 試験の投与開始前の臨床検査値及び合併症データを使用して、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）の「肝臓」[PT（プロトロンビン時間）及び「症状等」の右季肋部痛を除く］のグレードに基づき肝機能障害を分類した。肝機能障害グレード別の血漿中ロピニロール濃度（平均値）は、グレードが高くなるほど高くなる傾向がみられた。

JP-02 試験の単回投与より、HP-3000 1.2 及び 4.8mg 投与時のロピニロールの累積尿中排泄率は 3.4 及び 3.6%と低かったこと、ロピニロール静脈内投与時のロピニロールの累積尿中排泄率が 9%と報告[21]されていることからロピニロールは肝代謝型の薬物であると考えられる。また、ロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の添付文書[27),28)]では肝障害のある患者は慎重投与になっている。これらのことから、HP-3000 においても肝機能障害患者へは慎重に投与すべきと考えられた（2.7.2.3.3.5 参照）。

2.5.3.3.10.6 腎機能障害の影響

JP-07 試験において、血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、FDA のドラフトガイダンス[29)]に基づき腎機能を分類した。腎機能障害分類別の投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（平均値）より、腎機能障害分類の程度が大きくなるにつれて血漿中ロピニロール濃度が増大する傾向はみられなかった。

また、母集団薬物動態解析において、クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満と定義された中等度腎機能低下患者のロピニロールの薬物動態パラメータは軽度腎機能低下及び腎機能正常者とほとんど差がなかったことが報告されている[30)]。

これらのことから、軽度～中等度腎機能低下患者において、特段の注意喚起は不要と判断した。

一方、JP-07 試験では高度腎機能低下患者が組入れられていないこと、ロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の添付文書 [27),28)]では重度の腎障害のある患者は慎重投与になっていることから、HP-3000 においても重度の腎機能障害患者へは慎重に投与すべきと考えられた（2.7.2.3.3.6 参照）。

2.5.3.3.11 外因性要因を考慮した薬物動態

L-DOPA 併用の影響については、JP-03 試験及び JP-07 試験の結果を用いて考察した。前治療（ドパミンアゴニスト）の影響及び薬物動態学的相互作用については、JP-07 試験の結果を用いて考察した。また、参考文献も併せて考察した。

2.5.3.3.11.1 L-DOPA 併用の有無別

JP-03 試験において、投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する L-DOPA 併用有無の影響を検討した。投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度は L-DOPA 非併用と L-DOPA 併用ではおおむね同様の推移を示した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}（平均値）は、投与 1 回目で L-DOPA 非併用が L-DOPA 併用に比較してわずかに高い傾向が認められたが、投与 7 回目は同程度であった。さらに、体重で補正した投与量（mg/kg）で基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する L-DOPA 併用有無の影響を検討した。L-DOPA 非併用と L-DOPA 併用ではおおむね同様の推移を示した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}（平均値）は、投与 1 回目で L-DOPA 非併用が L-DOPA 併用に比較してわずかに高い傾向が認められたが、投与 7 回目は同程度であり、投与量を 6.8mg に基準化した際と同様の傾向であった。

JP-07 試験において、定常状態における血漿中ロピニロール濃度に対する L-DOPA 併用の有無の影響を検討した結果、L-DOPA 併用有無の影響は認められなかった。

なお、パーキンソン病患者において、ロピニロール及び L-DOPA を経口投与した際、ロピニロールの $AUC_{0\text{-}8}$ 及び C_{max} はロピニロール単独投与時と L-DOPA 併用投与時でほぼ一致したことが報告されている [31)]。

以上より、HP-3000 を投与した際の血漿中ロピニロール濃度に対して、L-DOPA 併用の有無が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.4.1 参照）。

2.5.3.3.11.2 前治療（ドパミンアゴニスト）の有無別

JP-07 試験において、投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する前治療（ドパミンアゴニスト）の有無の影響を評価した。前治療として、ロピニロール塩酸塩、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を使用していた患者を前治療（ドパミンアゴニスト）の使用「あり」とした。前治療（ドパミンアゴニスト）の有無別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（平均値）に特記すべき差異はみられなかった（2.7.2.3.4.2 参照）。

2.5.3.3.11.3 薬物動態学的相互作用

2.5.3.3.11.3.1ロピニロールへの影響

(1) CYP1A2 阻害薬併用の影響

JP-07 試験において、投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する CYP1A2 阻害薬併用の影響を評価した。CYP1A2 阻害薬の併用有無で特記すべき差異はみられなかった（2.7.2.3.4.3.1.1 参照）。

また、パーキンソン病患者において、ロピニロールと CYP1A2 を基質とするテオフィリンを併用投与してもロピニロールの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかったことが報告されている [32)]。一方、パーキンソン病患者において、ロピニロールと CYP1A2 の強い阻害薬であるシプロフロキサシンを併用投与した際、ロピニロールの C_{max} は 60%、AUC は 84%増加したことが報告されている [30)]。

(2) ドンペリドン

健康成人において、D_2 受容体アンタゴニストであるドンペリドンをロピニロールと併用した際、ロピニロールの血漿中薬物動態に影響を与えなかったことが報告されている [33)]。

(3) エストロゲン

母集団薬物動態解析の結果、エストロゲンを服用している女性において、ロピニロールのクリアランスが 33%低下し、半減期が 6.5 時間から 9 時間に延長することが報告されている [30)]。

HP-3000 8～64mg 投与時の曝露量は既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 投与時の曝露量と同程度を示すと考えられる（2.7.1.3.2 参照）。また、経皮投与である HP-3000 は初回通過効果を回避するため、肝代謝における薬物間相互作用による薬物動態への影響はロピニロールを経口投与した時よりも小さいと考えられる。

以上より、HP-3000 投与時のロピニロールの薬物動態に対する他剤の影響は既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤と同様又はより小さいと考えられた。

2.5.3.3.11.3.2他剤への影響

(1) ジゴキシン

ロピニロールを併用時の血漿中ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、ロピニロール非併用時と比較し、C_{max} が 25%、AUC_{τ} が 10%程度低下したが、C_{min} は一定であったことから臨床的意義のある差はなく、ロピニロールを併用投与した際のジゴキシンに用量調整は必要ないことが報告されている [34)]。

(2) テオフィリン

パーキンソン病患者において、CYP1A2 を基質とするテオフィリンとロピニロールを併用投与しても、テオフィリンの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかったことが報告されている [32)]。

HP-3000 8～64mg 投与時の曝露量は既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 投与時の曝露量と同程度を示すと考えられる（2.7.1.3.2 参照）。また、経皮投与である HP-3000 は初回通過効果

を回避するため、肝代謝における薬物間相互作用による薬物動態への影響はロピニロールを経口投与した時よりも小さいと考えられる。

以上より、他剤の薬物動態に対する HP-3000 投与時のロピニロールの影響は既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤と同様又はより小さいと考えられた。

2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

- HP-3000 投与時の t_{max}、$t_{1/2}$ はロピニロール塩酸塩錠より遅く、長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。
- HP-3000 投与時の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比はいずれにおいてもロピニロール塩酸塩錠投与時を下回り、経皮投与では経口投与時と異なり初回通過効果を受けないために代謝物の生成が低減すると考えられた。
- HP-3000 は 8～64mg の範囲において、ロピニロールの薬物動態は線形性を示すと考えられた。
- HP-3000 はおおむね 48 時間以降定常状態を示し、長期投与時も投与量に応じた血漿中濃度で定常状態を示すと考えられた。
- HP-3000 はいずれの投与部位（胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部）においても同様の薬物動態を示すと考えられた。
- 使用済み治験薬の薬物残存量より算出した HP-3000 の推定薬物吸収率は投与量、投与部位、投与期間によらず大きな差はないと考えられた。
- HP-3000 反復投与時の血漿中濃度は、単回投与の結果から予測される範囲内であり、予期せぬ蓄積性はないと考えられた。
- 健康成人及びパーキンソン病患者に HP-3000 を投与した際の薬物濃度推移が類似していることから、HP-3000 をパーキンソン病患者に投与した際の血中薬物動態に健康成人との顕著な差異はないと考えられた。
- HP-3000 投与時の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、体重の影響を受けることが推察された。一方、年齢及び性別が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- 日本人と外国人における HP-3000 投与時の薬物動態は民族間で類似しており、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の差は体重あたりの投与量で補正することによって説明可能であったため、民族間で本質的な差異はないと考えられた。
- HP-3000 投与時、血漿中ロピニロール濃度は、肝機能障害のグレードが高くなるほど高くなる傾向が認められること、ロピニロールは肝代謝型の薬物であると考えられることから、肝機能障害患者へ HP-3000 を投与する際は慎重に投与すべきと考えられた。
- HP-3000 投与時、腎機能障害分類の程度が大きくなるにつれて血漿中ロピニロール濃度が増大する傾向はみられなかった。ただし、高度腎機能低下患者への HP-3000 の投与経験がないことから、重度の腎機能障害患者へ HP-3000 を投与する際は慎重に投与すべきと考えられた。
- HP-3000 投与時の薬物動態に対する外因性要因の影響を検討した結果、L-DOPA 併用及び前治療（ドパミンアゴニスト）の有無が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- HP-3000 の薬物動態学的相互作用について、HP-3000 8～64mg 投与時の曝露量は既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 投与時の曝露量と同程度を示すと考えられること、HP-3000 が

経皮投与であることから、HP-3000 投与時のロピニロールの薬物動態に対する他剤の影響及び他剤の薬物動態に対する HP-3000 の影響は既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤と同様又はより小さいと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性に関し、パーキンソン病患者を対象とした臨床試験結果（JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験）に基づき概括評価を記述する。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.4.1 対象となった患者集団の特性

各試験の対象及び治験デザインの概要を表 2.5.4.1-1 に示した。

対象は、JP-03 試験及び JP-07 試験では L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者、JP-04 試験及び JP-06 試験では L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験では L-DOPA 非併用パーキンソン病患者とした。

JP-03 試験では「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じパーキンソン病と診断された患者を対象とした。そのうち、L-DOPA 併用患者では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2 度～4 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者を、L-DOPA 非併用患者では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を未投与もしくは累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者を対象とした。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、いずれも「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に則り、パーキンソン病と診断された患者を対象とした。そのうち、L-DOPA 併用患者（JP-04 試験、JP-06 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用患者）では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者で、「wearing off 現象が発現している」、「on-off 現象が発現している」、「no-on / delayed on 現象が発現している」又は「L-DOPA の効果が十分に認められていない」のうちいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者を、L-DOPA 非併用患者（JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用患者）では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与 4 週間以内に未使用で累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者を対象とした。

加えて、JP-07 試験では L-DOPA 併用及び非併用患者それぞれに、ドパミンアゴニスト使用患者（他のドパミンアゴニストからの切替え患者）、ドパミンアゴニスト未使用患者を組み入れた（2.7.3.1.3.1 参照）。

各試験の有効性の主要解析対象集団における、主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

JP-03 試験では、性別は HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 13.5mg 群では「女性」、HP-3000 20.3mg 群では「男性」の割合が高かった。年齢は他の投与群に比べ HP-3000 20.3mg 群で「65 歳～」の割合が高かった。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、性別は JP-04 試験のプラセボ群及び JP-07 試験の L-DOPA 併用で「女性」の割合が高かった。年齢、身長及び体重は、いずれの試験も大きな差はなかった。

L-DOPA 併用患者を対象とした試験（JP-04 試験、JP-06 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用患者）では、いずれの試験も改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）及び UPDRS part III（on 時）の分布に大きな差はなかった。L-DOPA 非併用患者を対象とした試験（JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用患者）においても、いずれの試験もベースラインの改訂 Hoehn & Yahr 重症度及び UPDRS part III の分布に大きな差はなかった（2.7.3.3.1.3 参照）。

表 2.5.4.1-1　各試験の対象及び治験デザインの概要

対象		試験名	治験デザイン	投与群	投与期間	HP-3000 1 日投与量（mg）
パーキンソン病患者	L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	JP-03 試験	非盲検	HP-3000 6.8mg HP-3000 13.5mg HP-3000 20.3mg	7 日間	固定用量 6.8、13.5、20.3
	L-DOPA 併用	JP-04 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較	HP-3000 プラセボ	16 週間	任意漸増 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0
	L-DOPA 非併用	JP-05 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較	HP-3000 プラセボ		
	L-DOPA 併用	JP-06 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較	HP-3000 プラセボ ロピニロール塩酸塩徐放錠		任意漸増 8、16、24、32、40、48、56、64
	L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	JP-07 試験	非盲検非対照	HP-3000	52 週間	

2.5.4.2　試験デザイン及び有効性評価項目

(1)　試験デザイン

JP-03 試験は L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から HP-3000 の初回投与量を検討するとともに、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検で実施した。HP-3000 の投与量は固定用量として 6.8、13.5 及び 20.3mg の 3 用量とした。

JP-04 試験では L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験では L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 を任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与した際の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 6.8mg として 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3 及び 54.0mg の 8 用量とした。

JP-06 試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000、ロピニロール塩酸塩徐放錠又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与した際の、HP-3000 のプラセボに対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性の検証並びに安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 8mg として 8、16、24、32、40、48、56 及び 64mg の 8 用量とした。

JP-07 試験は L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際の安全性及び有効性を検討するとともに、HP-3000 の定常状態における血漿中薬物濃度を確認するため、非盲検非対照で実施した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 8mg として 8、16、24、32、40、48、56 及び 64mg の 8 用量とした（2.7.3.1.4 及び 2.7.3.1.5 参照）。

(2) 有効性評価項目

JP-03 試験では主要評価項目は設けず、評価項目として UPDRS part II の推移及び UPDRS part III の推移を設定した。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、共通した主要評価項目として、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を設定した。

UPDRS は、ドパミンアゴニスト等の抗パーキンソン病薬の効果を評価する際の正当性及び信頼性が確認されており、国際的に使用されている評価スケールである[35)]。その中でも UPDRS part III は、パーキンソン病の中核症状である運動症状の経過を確認する上で有用となることから、主要評価項目として設定した。

副次評価項目は、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の共通評価項目として、UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）の割合、UPDRS part II、part II + III、part I 及び part IV の各合計スコアのベースラインからの変化量、改訂 Hoehn & Yahr 重症度、PDSS（パーキンソン病睡眠スケール）のベースラインからの変化量、CGI-I（医師による全般的印象－改善度）、PGI-I（患者による全般的印象－改善度）を設定した。加えて、L-DOPA 併用患者を対象とした試験（JP-04 試験、JP-06 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用患者）では、覚醒時間に占める off 時間の割合、off 時間、覚醒時間に占める on 時間の割合及び on 時間のそれぞれについてベースラインからの変化量を設定した（2.7.3.1.6 参照）。

各試験の有効性解析対象集団は、JP-03 試験では本剤の有効性の傾向を検討するため、有効性解析対象集団を PPS のみとした。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では 2 つの解析対象集団を設定し、結果の頑健性を評価した。JP-04 試験及び JP-05 試験は探索的な側面を有することから PPS を主要解析対象集団、FAS を副次解析対象集団とした。JP-06 試験及び JP-07 試験では FAS を主要解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした（2.7.3.1.7.1 参照）。

2.5.4.3 試験結果の要約

JP-03 試験は UPDRS part II 及び part III のベースラインからの変化量について試験結果を示した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験は、主要評価項目である UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目のうち UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーの割合、UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量及び off 時間のベースラインからの変化量について試験結果を示した。

2.5.4.3.1 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（JP-03 試験）（資料番号：5.3.3.2-1）

UPDRS part II（on 時と off 時の平均値）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 6.8mg 群で治験薬投与 4 日目-0.44 ± 0.90、治験薬投与 8 日目-0.81 ± 1.00（以下同順）、HP-3000 13.5mg 群で-1.25 ± 1.28、-2.57 ± 1.40、HP-3000 20.3mg 群で-0.71 ± 0.81、-1.00 ± 0.76 であった。HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 20.3mg 群の変化量は大きくはないが、いずれの投与群においても UPDRS part II の減少傾向が認められた。

UPDRS part III のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 6.8mg 群で治験薬投与 4 日目 2.00 ± 3.78、治験薬投与 8 日目-0.63 ± 2.50（以下同順）、HP-3000 13.5mg 群で-3.13 ± 1.64、-5.29 ± 2.21、HP-3000 20.3mg 群で-2.29 ± 4.39、-3.29 ± 5.96 であった。HP-3000 6.8mg 群では治験薬投与 8 日目にわずかな減少がみられたものの、治験薬投与期間を通しての減少傾向は明確には示されなかった。HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群では治験薬投与期間を通して UPDRS part III の減少傾向が認められた。

重症度別の有害事象発現状況及び重篤な有害事象の発現状況を踏まえ、HP-3000 の初回投与量は、安全性上 13.5mg まで問題ないと考えた（2.7.3.2.1 参照）。

2.5.4.3.2 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-04 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

(1) 主要評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

PPS において、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 22.5 ± 8.0、プラセボ群 23.1 ± 8.8 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は HP-3000 群-8.4 ± 0.5、プラセボ群-4.9 ± 0.7、群間差（95%信頼区間）は-3.5（-5.2, -1.7）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（p = 0.0001）（2.7.3.2.2 参照）。

(2) 副次評価項目

PPS における副次評価項目の結果を以下に示した。

1) UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合は、HP-3000 群 73.3%、プラセボ群 54.0%、群間差（95%信頼区間）は 19.2（6.8, 31.6）%であり、有意差がみられた（p = 0.0032、Fisher の直接確率法）（2.7.3.2.2 参照）。

2) UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 7.1 ± 4.2、プラセボ群 7.7 ± 5.3 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.1 ± 0.2、プラセボ群-0.8 ± 0.3、群間差（95%信頼区間）は-1.3（-2.0, -0.6）であり、有意差がみられた（p = 0.0003）（2.7.3.2.2 参照）。

3) UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 10.7 ± 5.2、プラセボ群 12.4 ± 7.0 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.7 ± 0.3、プラセボ群-1.0 ± 0.5、群間差（95%信頼区間）は-1.7（-2.8, -0.5）であり、有意差がみられた（p = 0.0051）（2.7.3.2.2 参照）。

4) UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 8.18 ± 4.23、プラセボ群 9.13 ± 5.52 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.41 ± 0.21、プラセボ群-0.91 ± 0.30、群間差（95%信頼区間）は-1.50（-2.23, -0.77）であり、有意差がみられた（p < 0.0001）（2.7.3.2.2 参照）。

5) off 時間のベースラインからの変化量

off 時間のベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 4.94 ± 3.03hr、プラセボ群 4.61 ± 3.40hr であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.13 ± 0.39hr、プラセボ群-1.12 ± 0.51hr、群間差（95%信頼区間）は-1.01（-2.28, 0.25）hr であり、投与開始後 16 週（LOCF）において有意差はみられなかった。しかし、off 時間のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週では HP-3000 群-1.24 ± 2.70hr 、プラセボ群-0.69 ± 3.35hr（以下同順）、8 週では-1.65 ± 3.45hr、-0.70 ± 3.21hr、12 週では-1.73 ± 3.79hr、-1.14 ± 2.59hr、16 週では-2.26 ± 3.37hr、-1.24 ± 2.77hr、16 週（LOCF）では-2.18 ± 3.54hr、-1.03 ± 3.62hr であり、各評価時点において HP-3000 群の変化量はプラセボ群より大きかった（2.7.3.2.2 参照）。

2.5.4.3.3 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験）（資料番号：5.3.5.1-2）

(1) 主要評価項目：UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量

PPS において、UPDRS part III 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 21.2 ± 7.1、プラセボ群 21.5 ± 7.5 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は HP-3000 群-8.4 ± 0.5、プラセボ群-3.5 ± 0.7、群間差（95%信頼区間）は-4.8（-6.5, -3.2）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（p < 0.0001）（2.7.3.2.3 参照）。

(2) 副次評価項目

PPS における副次評価項目の結果を以下に示した。

1) UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーの割合は、HP-3000 群 74.3%、プラセボ群 47.8%、群間差（95%信頼区間）は 26.4（12.5, 40.3）%であり、有意差がみられた（p = 0.0003、Fisher の直接確率法）（2.7.3.2.3 参照）。

2) UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 6.8 ± 3.6、プラセボ群 6.9 ± 3.7 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.5 ± 0.2、プラセボ群-0.3 ± 0.3、群間差（95%信頼区間）は-2.3（-3.1, -1.5）であり、有意差がみられた（p < 0.0001）（2.7.3.2.3 参照）。

2.5.4.3.4 L-DOPA 併用患者対象試験と非併用患者対象試験の比較（JP-04 試験と JP-05 試験の比較）

JP-04 試験（L-DOPA 併用患者対象試験）と JP-05 試験（L-DOPA 非併用患者対象試験）の結果を比較検討した。

主要評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアの変化量の HP-3000 群とプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、JP-04 試験では-3.5（-5.2, -1.7）（p = 0.0001）、JP-05 試験では-4.8（-6.5, -3.2）（p < 0.0001）であり、いずれの試験も HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

また、副次評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）において、投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポンダーの割合の HP-3000 群とプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、JP-04 試験では 19.2（6.8, 31.6）%（p = 0.0032、Fisher の直接確率法）、JP-05 試験では 26.4（12.5, 40.3）%（p = 0.0003、Fisher の直接確率法）であり、いずれの試験も HP-3000 群がプラセボ群に対して有意に高かった（2.7.3.3.2.1 参照）。

JP-04 試験及び JP-05 試験の最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダーを表 2.5.4.3-1 に示した。

HP-3000 群において、レスポンダーは、JP-04 試験では 13.5～54.0mg の全ての投与量、JP-05 試験では 20.3～54.0mg の全ての投与量にみられた。最終評価時点において患者数が最も多かった投与量は、JP-04 試験、JP-05 試験のいずれも最大投与量である 54.0mg であり、また、各投与量のレ

スポンダーの割合は 2 試験間で大きな違いはないことから、有効性を示した用量範囲は 2 試験でほぼ同じと考えられた（2.7.3.3.2.1 参照）。

以上の両試験の結果を踏まえ、第 III 相比較試験（検証試験）は L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験 1 試験のみとし、L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした試験は実施しなかった。

表 2.5.4.3-1　JP-04 試験及び JP-05 試験の最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	最終評価時点の 1 日投与量（mg）	JP-04 試験（L-DOPA 併用）			JP-05 試験（L-DOPA 非併用）		
		例数	レスポンダー		例数	レスポンダー	
			n（%）	95%信頼区間		n（%）	95%信頼区間
HP-3000 群	6.8	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	0	-	-
	13.5	1	1 (100.0)	2.5, 100.0	0	-	-
	20.3	7	4 (57.1)	18.4, 90.1	5	2 (40.0)	5 3, 85 3
	27.0	18	12 (66.7)	41.0, 86.7	3	2 (66.7)	9.4, 99 2
	33.8	13	10 (76.9)	46.2, 95.0	5	4 (80.0)	28.4, 99.5
	40.5	19	18 (94.7)	74.0, 99.9	10	6 (60.0)	26.2, 87.8
	47.3	6	5 (83.3)	35.9, 99.6	8	6 (75.0)	34.9, 96.8
	54.0	107	76 (71.0)	61.5, 79.4	105	81 (77.1)	67.9, 84.8

JP-04 試験総括報告書表 11.4-51、JP-05 試験総括報告書表 11.4-21 より作成

2.5.4.3.5 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験）（資料番号：5.3.5.1-3）

(1)　主要評価項目：UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の共分散分析による群間比較の結果を表 2.5.4.3-2 に示した。

FAS において、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 24.6 ± 9.0、プラセボ群 24.6 ± 9.1、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 24.5 ± 8.5 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は HP-3000 群 -9.8 ± 0.5、プラセボ群-4.3 ± 0.8、ロピニロール塩酸塩徐放錠群-10.1 ± 0.5 であった。HP-3000 群とプラセボ群の群間差（95%信頼区間）は-5.4（-7.3, -3.6）であり、95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、HP-3000 群とロピニロール塩酸塩徐放錠群の群間差（95%信頼区間）は 0.3（-1.2, 1.8）であり、95%信頼区間の上限が 2.5 を下回ったことから、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された（2.7.3.2.4 参照）。

表 2.5.4.3-2　投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
HP-3000 群	-9.8	0.5	-10.8	-8.7
プラセボ群	-4.3	0.8	-5.8	-2.8
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	-10.1	0.5	-11.2	-9.1

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
HP-3000 群-プラセボ群	-5.4	-7.3	-3.6	< 0.0001
HP-3000 群-ロピニロール塩酸塩徐放錠群	0.3	-1.2	1.8	0.6537

投与群及び UPDRS Part III（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により解析

JP-06 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

(2)　副次評価項目

FAS における副次評価項目の結果を以下に示した。

1)　UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）

(a)　レスポンダーの割合の群間比較

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合は、HP-3000 群 77.1%、プラセボ群 50.6%、群間差（95%信頼区間）は 26.5（13.3, 39.0）%であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$、Fisher の直接確率法）（2.7.3.2.4 参照）。

(b)　最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーについて、最終評価時点の 1 日投与量別にその割合を確認した。レスポンダーは 8～64mg の全ての投与量にみられた。最終評価時点において患者数が最も多かった投与量は 64mg であり、レスポンダーの割合は 76.7%（69/90 例）であった（2.7.3.3.2.2 参照）。

2)　UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 8.0 ± 5.0、プラセボ群 7.4 ± 5.0 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.6 ± 0.3、プラセボ群-0.9 ± 0.4、群間差（95%信頼区間）は-1.8（-2.6, -0.9）であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$）（2.7.3.2.4 参照）。

3)　UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 13.0 ± 7.3、プラセボ群 11.7 ± 5.9 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-3.0 ± 0.5、プラセボ群-2.0 ± 0.7、群間差（95%信頼区間）は-1.0（-2.8, 0.7）であった（2.7.3.2.4 参照）。

4) UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 8.98 ± 5.36、プラセボ群 8.29 ± 5.07 であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.99 ± 0.26、プラセボ群-0.92 ± 0.37、群間差（95%信頼区間）は-2.07（-2.95, -1.19）であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$）（2.7.3.2.4 参照）。

5) off 時間のベースラインからの変化量

off 時間のベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 4.52 ± 3.20hr、プラセボ群 5.01 ± 3.96hr であった。

投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、HP-3000 群-2.35 ± 0.35hr、プラセボ群-0.81 ± 0.48hr であり、群間差（95%信頼区間）は-1.54（-2.71, 0.36）hr であり、有意差がみられた（$p = 0.0107$）（2.7.3.2.4 参照）。

2.5.4.3.6 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

(1) 主要評価項目：UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

FAS における結果を以下に示した。

1) L-DOPA 併用

UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 23.6 ± 8.3 であった。

ベースラインからの変化量は、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 16 週-9.7 ± 5.3、52 週-11.5 ± 6.4 であり、52 週（LOCF）は-10.1 ± 7.8 であった（2.7.3.2.5 参照）。

2) L-DOPA 非併用

UPDRS part III 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 22.8 ± 9.0 であった。

ベースラインからの変化量は、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 16 週-8.7 ± 7.3、52 週-9.4 ± 8.1 であり、52 週（LOCF）は-8.1 ± 8.6 であった（2.7.3.2.5 参照）。

(2) 副次評価項目

FAS における結果を以下に示した。

1) L-DOPA 併用

(a) UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）

a) レスポンダーの割合

UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 60.7～88.6%であり、52 週（LOCF）では 78.9%（75/95 例、95%信頼区間 69.4, 86.6%）であった（2.7.3.2.5 参照）。

b) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

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ンダーについて、最終評価時点の 1 日投与量別にレスポンダーの割合を確認した。レスポンダーは 8～64mg の全ての投与量にみられた。最終評価時点において患者数が最も多かった投与量は 64mg であり、レスポンダーの割合は 78.1%（25/32 例）であった（2.7.3.3.2.3 参照）。

(b) UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 7.1 ± 4.5 であった。

ベースラインからの変化量は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 12 週-2.0 ± 2.9、52 週-1.7 ± 3.8 であり、52 週（LOCF）は-1.4 ± 4.2 であった（2.7.3.2.5 参照）。

(c) UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 13.4 ± 7.5 であった。

ベースラインからの変化量は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 12 週-2.7 ± 4.0、52 週-2.2 ± 4.7 であり、52 週（LOCF）は-1.1 ± 5.1 であった（2.7.3.2.5 参照）。

(d) UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 8.76 ± 5.20 であった。

ベースラインからの変化量は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 12 週-2.29 ± 2.79、52 週-2.06 ± 3.63 であり、52 週（LOCF）は-1.56 ± 4.24 であった（2.7.3.2.5 参照）。

(e) off 時間のベースラインからの変化量

off 時間のベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 4.50 ± 3.26hr であった。

ベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週-0.84 ± 2.18hr、8 週-0.86 ± 2.92hr、16 週-1.14 ± 2.63hr、32 週-0.72 ± 3.13hr、52 週-0.63 ± 3.41hr、52 週（LOCF）-0.26 ± 3.58hr であり、期間を通して大きな変動はみられなかった（2.7.3.2.5 参照）。

2) L-DOPA 非併用

(a) UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）

a) レスポンダーの割合

UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 52.0～78.3%であり、52 週（LOCF）では 68.0%（70/103 例、95%信頼区間 58.0, 76.8%）であった（2.7.3.2.5 参照）。

b) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーについて、最終評価時点の 1 日投与量別にその割合を確認した。レスポンダーは 16～64mg の全ての投与量にみられた。最終評価時点において患者数が最も多かった投与量は 64mg であり、レスポンダーの割合は 69.0%（29/42 例）であった（2.7.3.3.2.3 参照）。

(b) UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量

UPDRS part II 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 6.8 ± 3.5 であった。

ベースラインからの変化量は、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 12 週-2.1 ± 2.5、52 週-1.9 ± 2.9 であり、52 週（LOCF）は -1.4 ± 3.1 であった（2.7.3.2.5 参照）。

2.5.4.3.7 部分集団における結果の比較

比較試験である JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び長期投与試験である JP-07 試験について、主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）又は投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を背景因子別に検討した（2.7.3.3.3 参照）。

検討する背景因子は、性別、年齢、体重、罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr 重症度（L-DOPA 併用は on 時）及び UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）とした。また、各背景因子について例数が 10 例以上のカテゴリを検討対象とした。

JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験における HP-3000 群とプラセボ群との比較では、JP-04 試験の年齢を除き、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、背景因子のいずれのカテゴリも HP-3000 群の変化量がプラセボ群より大きかった。

JP-04 試験では、「75 歳～」で HP-3000 群が-6.4、プラセボ群が-7.2 であり、プラセボ群の変化量が HP-3000 群よりわずかに大きかった。

JP-06 試験における HP-3000 群とロピニロール塩酸塩徐放錠群との比較では、背景因子のいずれのカテゴリも HP-3000 群とロピニロール塩酸塩徐放錠群の変化量に特記すべき差異はみられなかった。

以下に HP-3000 群のカテゴリ間の比較について示した。

(1) 性別

性別のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験において、特記すべき差異はみられなかった。

JP-07 試験において、性別のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれも、特記すべき差異はみられなかった。

(2) 年齢

年齢のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験では、「< 65 歳」-10.7、「65～< 75 歳」-8.1、「75 歳～」-6.4 であり、年齢が高いほど変化量が小さかった。JP-05 試験及び JP-06 試験では、特記すべき差異はみられなかった。

JP-07 試験において、年齢のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では、「< 65 歳」-7.9、「65～< 75 歳」-10.9、「75 歳～」-13.6 であり、年齢が高いほど変化量が大きかった。L-DOPA 非併用では特記すべき差異はみられなかった。

(3) 体重

体重のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験では、「70～< 80kg」で-11.0 と他のカテゴリ（「30～< 40kg」-7.6、「40～< 50kg」-6.5、「50～< 60kg」-9.6、「60～< 70kg」-8.0）に比べ変化量が大きかったが、体重による明らかな傾向はみられなかった。JP-05 試験では、「50kg～< 60kg」で-9.7 と他のカテゴリ（「40～< 50kg」-8.5、「60～< 70kg」-5.8、「70～< 80kg」-5.8）に比べ変化量が大きかったが、体重による明らかな傾向はみられなかった。JP-06 試験では特記すべき差異はみられなかった。

JP-07 試験において、体重のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では、「< 50kg」-9.8、「50～< 70kg」-11.1、「70kg～」-5.8、L-DOPA 非併用では、「< 50kg」-6.3、「50kg～< 70kg」-9.4、「70kg～」-5.8 であり、L-DOPA 併用、非併用のいずれも「70kg～」の変化量が他のカテゴリより小さかったが、体重と変化量との間に特定の傾向はみられなかった。

(4) 罹病期間

罹病期間のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験及び JP-06 試験において、特記すべき差異はみられなかった。JP-05 試験では、「5～< 10 年」で-5.2 と他のカテゴリ（「< 1 年」-8.5、「1～< 5 年」-8.6）に比べ変化量が小さかったが、罹病期間による明らかな傾向はみられなかった。

JP-07 試験において、罹病期間のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では、「1～< 5 年」-10.7、「5～< 10 年」-10.7、「10 年～」-7.2 であり、「10 年～」の変化量が他のカテゴリより小さかったが、罹病期

間と変化量の間に特定の傾向はみられなかった。L-DOPA 非併用では、「< 1 年」-10.5、「1～< 5 年」-8.2、「5～< 10 年」-3.8 であり、罹病期間が短いほど変化量が大きい傾向がみられた。

(5) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度（L-DOPA 併用は on 時）

改訂 Hoehn & Yahr 重症度のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験において、特記すべき差異はみられなかった。

JP-07 試験において、改訂 Hoehn & Yahr 重症度のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では特記すべき差異はみられなかった。L-DOPA 非併用では、「1.5」-4.9、「2」-7.4、「2.5」-9.8、「3」-10.9 であり、重症度が高いほど変化量が大きい傾向がみられた。

(6) UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）

UPDRS part III のカテゴリ間の比較では、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、JP-04 試験では、「11～20」-6.8、「21～30」-9.5、「31～40」-9.7、JP-05 試験では、「11～20」-7.3、「21～30」-8.7、「31～40」-12.9、JP-06 試験では、「11～20」-7.3、「21～30」-9.9、「31～40」-11.6、「41～」-18.1 であり、いずれの試験においてもベースラインの UPDRS part III スコアが高いほど変化量が大きい傾向がみられた。

JP-07 試験において、UPDRS part III のカテゴリ間の比較では、投与開始後 52 週（LOCF）の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では、「11～20」-8.6、「21～30」-9.9、「31～40」-12.4、L-DOPA 非併用では、「11～20」-5.3、「21～30」-8.2、「31～40」-12.3 であり、L-DOPA 併用、非併用のいずれもベースラインの UPDRS part III のスコアが高いほど変化量が大きい傾向がみられた。

2.5.4.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) 投与回数の検討

JP-02 試験において、健康成人男性を対象に HP-3000 1.2 及び 4.8mg を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、別の健康成人男性を対象に HP-3000 4.8mg を胸部に 1 日 1 回 7 回反復投与した際の薬物動態を検討した。単回投与において、血漿中ロピニロールの t_{max} の最頻値は、HP-3000 1.2mg 投与時では 20.0 及び 24.0hr（最頻値が 2 つ）、HP-3000 4.8mg 投与時では 20.0hr であった。また、反復投与において、HP-3000 4.8mg 投与時の t_{max} の最頻値は投与 1 回目で 20.0hr、投与 7 回目で 16.0hr であった（2.5.3.3.1.2 参照）。

これらの結果に加え、入浴等の生活習慣、1 日の生活サイクルを考慮し、以降の臨床試験では投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）とした。

(2) 投与部位の検討

JP-01 試験において、健康成人男性を対象に HP-3000 4.8mg を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の血漿中ロピニロールの薬物動態について比較検討した。その結果、各投与部位間における GMR の推定値は、AUC_{0-t} で 0.738～1.308、C_{max} で 0.763～1.295 であった。いずれの投与部位間においても GMR の推定値が 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、t_{max} の最頻値は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$ の平均値は 10.5～11.5hr であり、いずれの投与部位においても同様の値を示した。

したがって、いずれの投与部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すと考えられた（2.5.3.3.1.1 参照）。

以上より、本剤は 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することとした。

(3) 薬物動態による用量の検討

HP-3000 の用量は、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤投与時の血漿中ロピニロール濃度から算出した $AUC_{0-\infty}$を参考に設定し、最大用量は既承認の経口剤の曝露量を超えないように設定した。漸増用量は既承認の経口剤と同様に、最小用量と同用量とすることとした。

パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験の結果、ロピニロール塩酸塩錠 7.5mg/d とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/d を投与した際、定常状態における投与量補正 AUC_{0-24} に生物学的同等性が認められていることが報告されている。このことを踏まえ、JP-02 試験のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$を、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小規格である 2mg 相当に換算し、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に $AUC_{0-\infty}$が近似する HP-3000 の用量を 6.8mg と設定した（2.5.2.4 参照）。これに基づき、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小用量 2mg 及び最大用量 16mg に相当する HP-3000 の用量をそれぞれ 6.8mg 及び 54.0mg と設定し、漸増用量を 6.8mg として JP-04 試験及び JP-05 試験を実施することとした。

(4) 最小用量 6.8mg 及び最大用量 54.0mg とした臨床試験

JP-04 試験及び JP-05 試験のいずれの試験でも、主要評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（2.5.4.3.2 及び 2.5.4.3.3 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.5.5.2 参照）。

(5) 薬物動態による用量の再検討

JP-04 試験及び JP-05 試験の実施中に得られた外国人パーキンソン病患者を対象とした US-04 試験の薬物動態パラメータを用いて用量の再検討を行った。HP-3000 6.8～40.5mg 及びロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg 投与時の AUC_{τ}^{ss} を、HP-3000 は 6.8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠は 2mg に基準化した値を用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当に対する HP-3000 6.8mg 相当の製

剤比を算出したところ、その推定値は 0.836 であった。このことから、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の AUC_{τ}^{ss} に対応する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。JP-02 試験及び US-02 試験の比較結果から、HP-3000 の薬物動態について民族間で本質的な差異はないと考えられることから、日本人パーキンソン病患者においてもロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に AUC が近似する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた（2.5.2.4 参照）。本邦におけるロピニロール塩酸塩徐放錠の最小用量が 2mg、最大用量が 16mg であることを踏まえ、HP-3000 の最小用量を 8mg、最大用量を 64mg と再設定し、漸増用量を 8mg として JP-06 試験及び JP-07 試験を実施することとした。

(6) 最小用量 8mg 及び最大用量 64mg とした臨床試験

JP-06 試験の結果、主要評価項目である UPDRS part III（on 時）合計スコアにおいて HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された（2.5.4.3.5 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.5.5.2 参照）。

長期投与試験である JP-07 試験の結果、UPDRS part III 合計スコアにおいて効果の持続が確認された（2.5.4.5 参照）。また安全性に大きな問題はなく（2.5.5.2 参照）、定常状態において用量に比例して血漿中ロピニロール濃度が増加することが確認された（2.5.3.3.2.2 参照）。

(7) 漸増方法の検討

JP-06 試験では、HP-3000 8mg から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量し、患者ごとの至適用量を定めた。治験薬投与開始後 2 週までは 1 週間ごとに、以降は 2 週間ごとに用量の増量を判断した。なお、同一用量の投与期間は 7 日以上とした（2.7.3.1.4 参照）。

JP-07 試験では、ドパミンアゴニスト未使用患者は HP-3000 8mg から、ドパミンアゴニスト使用患者は服用中のドパミンアゴニストの用量を基に切替換算表に従った用量から投与を開始した。いずれの患者においても臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量することとし、治験薬投与開始後 4 週までは 1 週間ごとに、16 週までは 2 週間ごとに、以降は 4 週間ごとに用量の増量、維持又は減量を判断した。なお、増量時には少なくとも同一用量の投与期間を 4 日以上設定することとした（2.7.3.1.4 参照）。

これらの漸増方法により実施した JP-06 試験及び JP-07 試験の結果は、いずれにおいても HP-3000 8～64mg 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、増量を判断するまでの用量の維持期間は JP-06 試験で設定していた 7 日間（1 週間）以上、漸増用量は 8mg とすることが妥当と考えられた。

(8) 維持用量の検討

JP-06 試験及び JP-07 試験において、最終評価時点の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）は、各試験で 8～64mg の全ての用量でみられた（2.5.4.3.5 及び 2.5.4.3.6 参照）。

したがって、8～64mg のいずれの用量においても維持用量となり得ると考えられた。

以上より、本剤の用法・用量（案）は「通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg 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 8mg 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 64mg を超えないこととする。」とした。

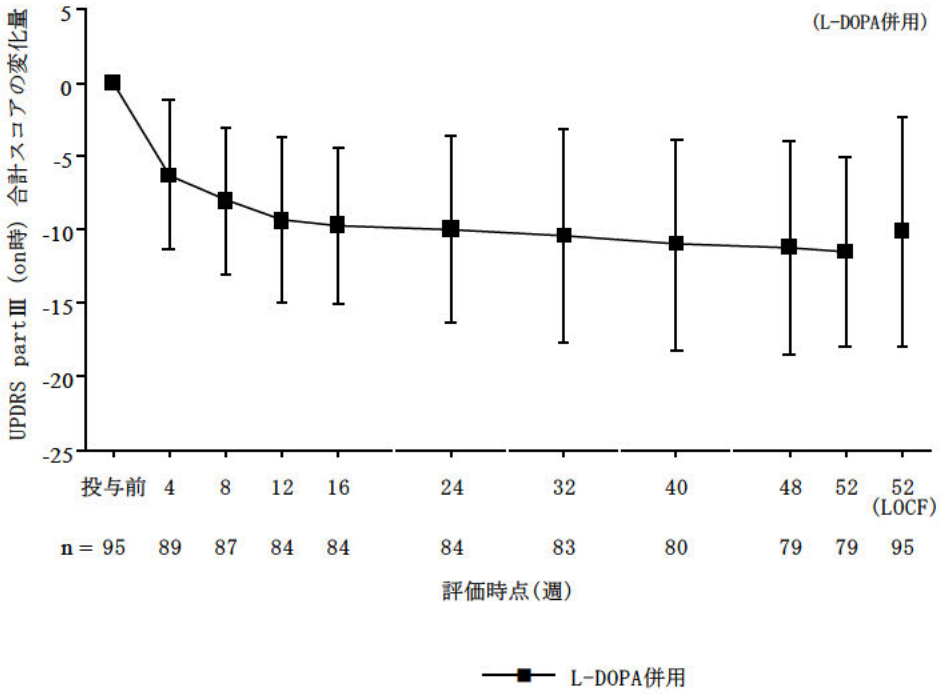
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験である JP-07 試験の有効性評価項目のうち、主要評価項目の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.5-1 及び図 2.5.4.5-2 に示した。

L-DOPA 併用、非併用のいずれも、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

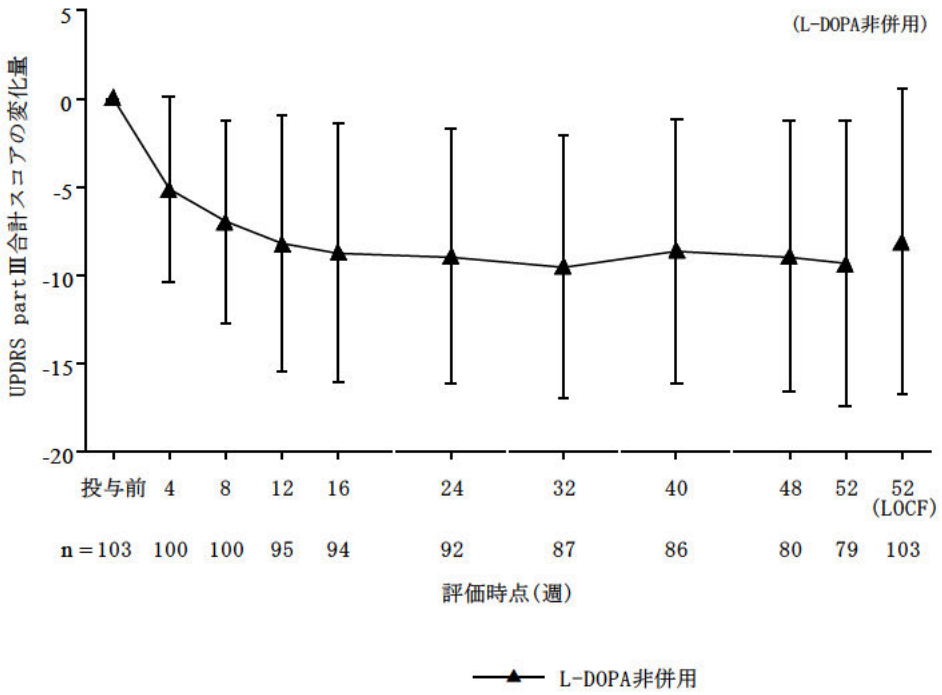
L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、52 週間長期投与において効果の持続が確認され、耐薬性の問題はないと考えられた（2.7.3.5 参照）。

図 2.5.4.5-1 JP-07 試験における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（FAS、L-DOPA 併用）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

図 2.5.4.5-2　JP-07 試験における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の推移図
（FAS、L-DOPA 非併用）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2.5.4.6　有効性のまとめ

これまでに実施した臨床試験結果から有効性の結論をまとめた。

- JP-04 試験において、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法にて HP-3000 を 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、プラセボ群を対照に有効性を検討した結果、主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。
- JP-04 試験において、副次評価項目である UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）で HP-3000 群がプラセボ群より大きく、有意差がみられた。
- JP-04 試験において、副次評価項目である off 時間のベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）でプラセボ群に対し有意差はみられなかったが、各評価時点において HP-3000 群の変化量はプラセボ群より大きかった。
- JP-05 試験において、L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法にて HP-3000 を 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、プラセボ群を対照に有効性を検討した結果、主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。
- JP-05 試験において、副次評価項目である UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）で HP-3000 群がプラセボ群より大きく、有意差がみられた。

- JP-04 試験及び JP-05 試験において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（JP-04 試験は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）が存在した最終評価時点の 1 日投与量は、JP-04 試験では 13.5～54.0mg、JP-05 試験では 20.3～54.0mg であり、有効性を示した用量範囲は L-DOPA 併用と非併用でほぼ同じと考えられた。
- JP-06 試験において、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法にて HP-3000 を 1 日 1 回 16 週間反復投与し、プラセボ群及びロピニロール塩酸塩徐放錠群を対照に有効性を検討した結果、主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された。
- JP-06 試験において、副次評価項目である UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）で HP-3000 群がプラセボ群より大きく、有意差がみられた。
- JP-06 試験において、副次評価項目である off 時間のベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）で HP-3000 群がプラセボ群より大きく、有意差がみられた。
- JP-07 試験において、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法にて HP-3000 を 1 日 1 回反復長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）し、有効性を検討した結果、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、主要評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移し、効果の持続が確認された。
- JP-07 試験において、副次評価項目である UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。
- JP-07 試験において、副次評価項目である off 時間のベースラインからの変化量は期間を通して大きな変動はみられなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性に関し、パーキンソン病患者を対象とした臨床試験結果（JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験）に基づき概括評価を記述する。

JP-03 試験は非盲検による固定 3 用量の 7 日間投与試験、JP-04 試験及び JP-05 試験はプラセボを対照とした二重盲検による用量漸増の 16 週間投与比較試験、JP-06 試験はプラセボ及びロピニロール塩酸塩徐放錠を対照とした二重盲検による用量漸増の 16 週間投与比較試験、JP-07 試験は非盲検による用量漸増の 52 週間長期投与試験であった。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.5.1 被験者集団の特徴及び曝露の程度

(1) 各試験の患者集団の特徴

対象は、JP-03 試験及び JP-07 試験では L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者、JP-04 試験及び JP-06 試験では L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験では L-DOPA 非併用パーキンソン病患者とした。

JP-03 試験では「厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準（1995 年）」に準じパーキンソン病と診断された患者を対象とした。そのうち、L-DOPA 併用患者では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2 度～4 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者を、L-DOPA 非併用患者では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を未投与もしくは累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者を対象とした。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、いずれも「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に則り、パーキンソン病と診断された患者を対象とした。そのうち、L-DOPA 併用患者（JP-04 試験、JP-06 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用患者）では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者で、「wearing off 現象が発現している」、「on-off 現象が発現している」、「no-on / delayed on 現象が発現している」又は「L-DOPA の効果が十分に認められていない」のうちいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者を、L-DOPA 非併用患者（JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用患者）では改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度かつ L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与 4 週間以内に未使用で累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者を対象とした。

加えて、JP-07 試験では L-DOPA 併用及び L-DOPA 非併用患者それぞれに、ドパミンアゴニスト使用患者、未使用患者を組み入れた。

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象集団の定義は、いずれの試験も治験薬が 1 回でも投与された症例とした。各試験の安全性解析対象集団を表 2.5.5.1-1 及び表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-1　JP-03 試験における安全性解析対象集団

試験名	対象	HP-3000 6.8mg 群	HP-3000 13.5mg 群	HP-3000 20.3mg 群	合計
JP-03 試験	L-DOPA 併用	4	4	4	12
	L-DOPA 非併用	4	4	4	12
	計	8	8	8	24

例数

表 2.5.5.1-2　JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における安全性解析対象集団

試験名	対象	HP-3000 群	プラセボ群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	合計
JP-04 試験	L-DOPA 併用	179	90		269
JP-05 試験	L-DOPA 非併用	140	70		210
JP-06 試験	L-DOPA 併用	226	127	229	582
JP-07 試験	L-DOPA 併用	96			96
	L-DOPA 非併用	103			103
	計	199			199

例数

各試験の安全性解析対象集団における主な人口統計学的特性は以下のとおりであった。

JP-03 試験では、性別は HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 13.5mg 群では「女性」、HP-3000 20.3mg 群では「男性」の割合が高かった。年齢は他の投与群に比べ HP-3000 20.3mg 群で「65 歳～」の割合が高かった。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、性別は JP-04 試験のプラセボ群及び JP-07 試験の L-DOPA 併用で「女性」の割合が高かった。年齢、身長、体重、肝機能障害の有無、eCL_{CR} 及び CYP1A2 阻害薬の有無は、いずれの試験も大きな差はみられなかった（2.7.4.1.3.1 参照）。

(2)　各試験の曝露状況

JP-03 試験では、HP-3000 6.8mg、HP-3000 13.5mg 及び HP-3000 20.3mg をそれぞれ 8 例に 1 日 1 回 7 日間投与した。このうち、HP-3000 13.5mg 群で 1 例が 5 日目に、HP-3000 20.3mg 群で 1 例が 3 日目に中止となった。

JP-04 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 104.1 ± 22.1d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 54.0mg で 111.6 ± 3.2d であった。最頻投与量（各患者の最頻投与量を用いた投与量の平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 44.85 ± 12.80mg であった。

JP-05 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 105.1 ± 22.4d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 54.0mg で 111.3 ± 4.2d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 48.80 ± 10.77mg であった。

JP-06 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 96.2 ± 31.6d、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 64mg で 112.2 ± 2.0d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 46.4 ± 18.7mg であった。

JP-07 試験では、HP-3000 群の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 併用が 319.1 ± 106.9d、L-DOPA 非併用が 319.3 ± 98.5d（以下同順）、最頻投与量別の投与期間は最大投与量である 64mg で 332.2 ± 94.3d、335.7 ± 79.4d であった。最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 併用が 47.1 ± 17.5mg、L-DOPA 非併用が 47.8 ± 17.4mg であった。（2.7.4.1.2.2 参照）。

2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 50.0%（4/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 87.5%（7/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 37.5%（3/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 62.5%（5/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。

いずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象は、便秘（HP-3000 6.8mg 群 0 例、HP-3000 13.5mg 群 3 例、HP-3000 20.3mg 群 1 例、以下同順）、適用部位紅斑（0 例、3 例、1 例）、総蛋白減少（0 例、1 例、3 例）、傾眠（1 例、1 例、3 例）であった。

3 例以上発現した有害事象の L-DOPA 併用、非併用別の発現例数の内訳は、HP-3000 13.5mg 群では便秘（L-DOPA 併用 2 例、L-DOPA 非併用 1 例、以下同順）、適用部位紅斑（1 例、2 例）、HP-3000 20.3mg 群では総蛋白減少（2 例、1 例）、傾眠（3 例、0 例）であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

有害事象発現率は、HP-3000 群 88.8%（159/179 例）、プラセボ群 77.8%（70/90 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群 62.6%（112/179 例）、プラセボ群 44.4%（40/90 例）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 16.8%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.6%、適用部位紅斑 14.5%、適用部位そう痒感、起立血圧低下が各 12.3%、血中乳酸脱水素酵素増加 11.2%、傾眠 9.5%、悪心、ジスキネジーが各 7.8%、幻覚 6.7%、便秘 6.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛が各 5.0%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（HP-3000 群 15.6%、プラセボ群 5.6%、以下同順）、適用部位紅斑（14.5%、8.9%）、起立血圧低下（12.3%、4.4%）、傾眠（9.5%、3.3%）、ジスキネジー（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(3) JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

有害事象発現率は、HP-3000 群 89.3%（125/140 例）、プラセボ群 81.4%（57/70 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3000 群 62.9%（88/140 例）、プラセボ群 38.6%（27/70 例）であった。

HP-3000 群で発現率 5%以上の有害事象は、悪心 19.3%、傾眠 15.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.0%、鼻咽頭炎 14.3%、便秘、適用部位紅斑が各 13.6%、適用部位そう痒感 12.1%、血中乳酸脱水素酵素増加 8.6%、嘔吐 6.4%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、悪心（HP-3000 群 19.3%、プラセボ群 4.3%、以下同順）、傾眠（15.7%、7.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.0%、4.3%）、便秘（13.6%、2.9%）、適用部位紅斑（13.6%、4.3%）、適用部位そう痒感（12.1%、2.9%）であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(4) JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

有害事象発現率は、HP-3000 群 72.6%（164/226 例）、プラセボ群 61.4%（78/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 76.4%（175/229 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、HP-3000 群 54.0%（122/226 例）、プラセボ群 38.6%（49/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 55.9%（128/229 例）であった。

HP-3000 群で発現率が 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 10.2%、傾眠 9.7%、悪心 9.3%、上咽頭炎 8.8%、適用部位そう痒感 8.0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアが各 6.6%、便秘 6.2%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑（HP-3000 群 10.2%、プラセボ群 4.7%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6%、0.8%、4.8%）、ジスキネジア（6.6%、1.6%、7.9%）であった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。

ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上低かった有害事象は、悪心（HP-3000 群 9.3%、プラセボ群 6.3%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 14.8%）であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(5) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

対象患者全体では、有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 72.4%（144/199 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.6%、鼻咽頭炎 22.1%、適用部位そう痒感 21.1%、傾眠 13.6%、悪心 12.6%、便秘 10.1%、背部痛 8.5%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.0%、浮動性めまい 7.5%、ジスキネジア 7.0%、挫傷 5.5%であった。

L-DOPA 併用では、有害事象発現率は 93.8%（90/96 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 76.0%（73/96 例）、L-DOPA 非併用では有害事象発現率は 92.2%（95/103 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 68.9%（71/103 例）であった。

L-DOPA 併用では、発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 27.1%、適用部位そう痒感、鼻咽頭炎が各 22.9%、ジスキネジア 14.6%、悪心 11.5%、背部痛、傾眠が各 9.4%、不眠症 6.3%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、起立性低血圧が各 5.2%であった。

L-DOPA 非併用では、発現率が 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.2%、鼻咽頭炎 21.4%、適用部位そう痒感 19.4%、傾眠 17.5%、便秘 15.5%、悪心 13.6%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまいが各 10.7%、挫傷、背部痛が各 7.8%、幻覚 5.8%であった。

L-DOPA 併用と非併用で、発現率に 5%以上の差がみられた有害事象は、便秘（L-DOPA 併用 4.2%、L-DOPA 非併用 15.5%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.2%、10.7%）、尿中蛋白陽性（5.2%、0.0%）、傾眠（9.4%、17.5%）、浮動性めまい（4.2%、10.7%）、ジスキネジア（14.6%、0.0%）であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

2.5.5.3 死亡、その他の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

2.5.5.3.1 死亡

JP-03 試験、JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-07 試験では死亡例はみられなかった。

JP-06 試験では死亡例が 2 例みられ、その内訳は HP-3000 群で急性心筋梗塞、胃腸出血の各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」であった（2.7.4.2.1.2 参照）。

2.5.5.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3000 20.3mg 群（L-DOPA 非併用）で譫妄が 1 例みられた。治験薬投与中止後に発現した事象であるが、治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.3 参照）。

(2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群 2.2%（4/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で網膜剥離、腸閉塞、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 1 例、プラセボ群で肺炎、上腕骨骨折、乳癌、意識消失、譫妄が各 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、意識変容状態、深部静脈血栓症、プラセボ群の譫妄であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

(3) JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 1.4%（1/70 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で脊椎圧迫骨折が 2 例、十二指腸潰瘍、大腿骨頚部骨折、ヘモグロビン減少、胆管癌、膀胱新生物、喘息が各 1 例、プラセボ群で機械的イレウスが 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の大腿骨頚部骨折、胆管癌であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

(4) JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3000 群で 4.0%（9/226 例）、プラセボ群で 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、HP-3000 群で肺炎が 3 例、胃潰瘍、胆嚢炎、硬膜下血腫、胃癌、譫妄、妄想が各 1 例、プラセボ群で 2 型糖尿病、振戦が各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で脊椎圧迫骨折が 3 例、大腿骨頚部骨折、橈骨骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、水頭症、一過性脳虚血発作、妄想、幻視が各 1 例であった。

このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、HP-3000 群の肺炎 2 例、胃潰瘍、譫妄、妄想、プラセボ群の振戦、ロピニロール塩酸塩徐放錠群の脊椎圧迫骨折 3 例、妄想、幻視であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

(5) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、対象患者全体では 7.5%（15/199 例）であり、そのうち L-DOPA 併用では 7.3%（7/96 例）、L-DOPA 非併用では 7.8%（8/103 例）であった。

死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、対象患者全体では、大動脈弁狭窄、腹痛、直腸脱、急性胆嚢炎、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、運動障害、パーキンソン歩行、頭部下垂症候群が各 1 例であった。

L-DOPA 併用では、腹痛、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、運動障害、頭部下垂症候群が各 1 例みられ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、胃癌、頭部下垂症候群であった。

L-DOPA 非併用では、大動脈弁狭窄、直腸脱、急性胆嚢炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、パーキンソン歩行が各 1 例みられ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、パーキンソン歩行であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) JP-03 試験：非盲検試験（L-DOPA 併用又は非併用）

治験薬の投与中止に至った有害事象は、HP-3000 20.3mg 群で嘔吐が 1 例みられた（2.7.4.2.1.4 参照）。

(2) JP-04 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 併用）

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群 7.8%（14/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群では、幻覚 3 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジストニーが各 2 例、悪心、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、脊椎圧迫骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、頚変形、体幹前屈症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 1 例、プラセボ群では、骨髄浮腫、軟骨損傷、上腕骨骨折、半月板変性、乳癌、譫妄、うつ病が各 1 例であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

(3) JP-05 試験：プラセボ対照比較試験（L-DOPA 非併用）

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 2.9%（2/70 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群では、視力低下、発熱、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折、胆管癌、起立性低血圧が各 1 例、プラセボ群では、機械的イレウス、ジストニーが各 1 例であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

(4) JP-06 試験：プラセボ及び実薬対照比較試験（L-DOPA 併用）

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3000 群で 5.8%（13/226 例）、プラセボ群で 3.1%（4/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。発現した事象は、HP-3000 群で譫妄が 3 例、急性心筋梗塞、胃腸出血、適用部位皮膚炎、無力症、顔面浮腫、肺炎、硬膜下血腫、脊柱後弯症、ジスキネジア、妄想、幻覚、幻視が各 1 例、プラセボ群で悪心、2 型糖尿病、ジストニア、傾眠が各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で嘔吐、脊椎圧迫骨折が各 2 例、大腿骨頚部骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、一過性脳虚血発作、幻視が各 1 例であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

(5) JP-07 試験：長期投与試験（L-DOPA 併用又は非併用）

対象患者全体では、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 7.5%（15/199 例）であった。発現した事象は、脊柱後弯症 2 例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、ジスキネジア、嗅覚錯誤、頭部下垂症候群、幻覚、幻視、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 1 例であった。

L-DOPA 併用での発現率は 8.3%（8/96 例）であり、発現した事象は、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、ジスキネジア、頭部下垂症候群、幻視が各 1 例であった。

L-DOPA 非併用での発現率は 6.8%（7/103 例）であり、発現した事象は、脊柱後弯症 2 例、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、甲状腺癌、嗅覚錯誤、幻覚、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 1 例であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.4 本剤に特徴的な有害事象

安全性において注目すべき有害事象として、突発的睡眠（PT）、「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象、「衝動制御障害」に関連する有害事象、悪性症候群（PT）について検討した。また、HP-3000 は皮膚に適用する貼付剤であることより、治験薬投与部位の皮膚症状に関連する有害事象を精査するため、治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。

なお、本項では JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験を対象に検討した。

2.5.5.4.1 ドパミンアゴニストとして注目すべき有害事象

(1) 突発的睡眠

HP-3000 群における突発的睡眠の発現率は、L-DOPA 併用では JP-06 試験で 0.9%（2/226 例）であり、JP-04 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用では突発的睡眠はみられなかった。L-DOPA 非併用では JP-05 試験で 0.7%（1/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 1.9%（2/103 例）であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(2) 「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象

HP-3000 群における「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象発現率は、L-DOPA 併用では JP-04 試験で 9.5%（17/179 例）、JP-06 試験で 7.1%（16/226 例）、JP-07 試験の L-DOPA 併用で 8.3%（8/96 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚

［6.7%（12/179 例）、1.8%（4/226 例）、3.1%（3/96 例）］、幻視［2.2%（4/179 例）、3.5%（8/226 例）、4.2%（4/96 例）］、譫妄［0.6%（1/179 例）、2.2%（5/226 例）、0.0%（0/96 例）］であった。

L-DOPA 非併用では JP-05 試験で 4.3%（6/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 11.7%（12/103 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚［2.1%（3/140 例）、5.8%（6/103 例）］、幻視［2.1%（3/140 例）、4.9%（5/103 例）］であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(3) 「衝動制御障害」に関連する有害事象

HP-3000 群における「衝動制御障害」に関連する有害事象発現率は、L-DOPA 併用では JP-04 試験で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験で 0.4%（1/226 例）であり、JP-07 試験の L-DOPA 併用では「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった。L-DOPA 非併用では JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用のいずれも「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(4) 悪性症候群

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、悪性症候群はみられなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。

2.5.5.4.2 治験薬投与部位に発現した有害事象

治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。

(1) 事象別・重症度別

治験薬投与部位の有害事象発現率は、JP-04 試験では HP-3000 群が 18.4%（33/179 例）、プラセボ群が 13.3%（12/90 例）、JP-05 試験では HP-3000 群が 20.0%（28/140 例）、プラセボ群が 8.6%（6/70 例）、JP-06 試験では HP-3000 群が 14.2%（32/226 例）、プラセボ群が 9.4%（12/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群が 8.7%（20/229 例）、JP-07 試験では 31.7%（63/199 例）であった。

いずれかの投与群で 2%以上発現した治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑［JP-04 試験：HP-3000 群 14.5%（26/179 例）、プラセボ群 8.9%（8/90 例）、JP-05 試験：HP-3000 群 13.6%（19/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）、JP-06 試験：HP-3000 群 10.2%（23/226 例）、プラセボ群 4.7%（6/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%（13/229 例）、JP-07 試験：26.6%（53/199 例）、以下同順］、適用部位そう痒感［JP-04 試験：12.3%（22/179 例）、8.9%（8/90 例）、JP-05 試験：12.1%（17/140 例）、2.9%（2/70 例）、JP-06 試験：8.0%（18/226 例）、7.9%（10/127 例）、4.4%（10/229 例）、JP-07 試験：21.1%（42/199 例）］、色素沈着障害［JP-04 試験：0.0%（0/179 例）、1.1%（1/90 例）、JP-05 試験：0.0%（0/140 例）、0.0%（0/70 例）、JP-06 試験：0.4%（1/226 例）、0.0%（0/127 例）、0.0%（0/229 例）、JP-07 試験：2.5%（5/199 例）］であった。

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率は、中等度が JP-04 試験の HP-3000 群で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験の HP-3000 群で 0.4%（1/226 例）、JP-07 試験で 0.5%（1/199 例）であった。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であり、高度の事象はみられなかった。

重症度が中等度の有害事象は、適用部位紅斑が JP-04 試験の HP-3000 群で 1.1%（2/179 例）、JP-07 試験で 0.5%（1/199 例）、適用部位そう痒感が JP-04 試験の HP-3000 群で 0.6%（1/179 例）、適用部位腫脹が JP-04 試験の HP-3000 群で 0.6%（1/179 例）、適用部位皮膚炎が JP-06 試験の HP-3000 群で 0.4%（1/226 例）であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(2) 治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象

治験薬投与部位の有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は、JP-04 試験の HP-3000 群で 1 例、JP-06 試験の HP-3000 群で 1 例、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 1 例であった。JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用では治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象は、JP-04 試験で適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位腫脹が各 1 例（いずれも同一患者）、JP-06 試験で適用部位皮膚炎が 1 例、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 1 例（いずれも同一患者）であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

2.5.5.5 臨床検査値

(1) 臨床検査値異常

JP-03 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 6.8mg 群 12.5%（1/8 例）、HP-3000 13.5mg 群 25.0%（2/8 例）、HP-3000 20.3mg 群 62.5%（5/8 例）であった。

いずれかの投与群で 3 例以上発現した臨床検査値の異常変動は、総蛋白減少（HP-3000 6.8mg 群 0 例、HP-3000 13.5mg 群 1 例、HP-3000 20.3mg 群 3 例）であった。いずれかの投与群で 3 例以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 38.5%（69/179 例）、プラセボ群 30.0%（27/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ増加、白血球数減少、血中クレアチニン増加であった。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（HP-3000 群 15.6%、プラセボ群 5.6%）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少であった。

JP-05 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 37.9%（53/140 例）、プラセボ群 38.6%（27/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、白血球数減少、単球百分率増加であった。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（HP-3000 群 15.0%、プラセボ群 4.3%）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

JP-06 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3000 群 17.3%（39/226 例）、プラセボ群 12.6%（16/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 13.1%（30/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、白血球数増加であった。このうち、HP-3000 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（HP-3000 群 6.6%、プラセボ群 0.8%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 4.8%）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 28.1%（27/96 例）、L-DOPA 非併用で 24.3%（25/103 例）であった。

L-DOPA 併用又は非併用のいずれかで発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、白血球数減少であった。このうち、L-DOPA 併用と非併用で発現率に 5%以上の差がみられた異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（L-DOPA 併用 5.2%、L-DOPA 非併用 10.7%、以下同順）、尿中蛋白陽性（5.2%、0.0%）であった。

L-DOPA 併用又は非併用のいずれかで発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった（2.7.4.3.1 参照）。

(2) 重要な臨床検査値異常

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験における重要な臨床検査値異常として、高度の臨床検査値異常の異常変動について検討した。

JP-03 試験において、高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、ヘモグロビン減少が各 1 例であった。血中クレアチンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランス

フェラーゼ増加の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では、高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-05 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群ではヘモグロビン減少、血中カリウム減少が各 1 例、プラセボ群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加が各 1 例みられた。いずれも治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。

JP-06 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3000 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、白血球数増加が各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群ではヘモグロビン減少、血中カリウム減少が各 1 例みられた。これらのうち HP-3000 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の各 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群のヘモグロビン減少 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では、高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における高度の臨床検査値の異常変動は、L-DOPA 併用では血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 例、L-DOPA 非併用では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例みられた。これらのうち L-DOPA 併用の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（2.7.4.3.2 参照）。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

JP-03 試験におけるバイタルサインの異常変動は、HP-3000 13.5mg 群で起立血圧低下（L-DOPA 併用）が 12.5%（1/8 例）、HP-3000 20.3mg 群で起立血圧低下（L-DOPA 非併用）、体温上昇（L-DOPA 併用）が各 12.5%（1/8 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度であったが、体温上昇 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。HP-3000 6.8mg 群ではバイタルサインの異常変動はみられなかった。

JP-04 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 14.5%（26/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 12.3%（22/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、HP-3000 群の血圧上昇 2 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JP-05 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群、プラセボ群の各 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動はみられなかった。

JP-06 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3000 群 1.3%（3/226 例）、プラセボ群 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3.9%（9/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［HP-3000 群 0.9%（2/226 例）、プラセボ群 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3.1%（7/229 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 3 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、ロピニロール塩酸塩徐放錠群の血圧上昇 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JP-07 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 2.1%（2/96 例）、L-DOPA 非併用で 6.8%（7/103 例）であった。

いずれかで発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は、起立血圧低下［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 4.9%（5/103 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、L-DOPA 非併用の血圧上昇 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.4.1 参照）。

2.5.5.6.2 12 誘導心電図

JP-03 試験において、12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-04 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 4.5%（8/179 例）、プラセボ群 4.4%（4/90 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、心室性期外収縮［HP-3000 群 1.1%（2/179 例）、プラセボ群 2.2%（2/90 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-05 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 7.9%（11/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、上室性期外収縮［HP-3000 群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 0.0%（0/70 例）］であった。重症度はいずれも軽度であったが、HP-3000 群 3 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-06 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、HP-3000 群 1.8%（4/226 例）、プラセボ群で 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 1.7%（4/229 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。また、重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

JP-07 試験における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、L-DOPA 併用で 4.2%（4/96 例）、L-DOPA 非併用で 7.8%（8/103 例）であった。

いずれかで発現率が 2%以上の 12 誘導心電図の異常変動は、心室性期外収縮［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 3.9%（4/103 例）］、心電図 QT 延長［L-DOPA 併用 1.0%（1/96 例）、L-DOPA 非併用 2.9%（3/103 例）］であった。重症度は、心室性期外収縮の L-DOPA 非併用で 1 例、心電図 QT 延長の L-DOPA 非併用で 2 例が中等度であったが、その他はいずれも軽度であった。心室性期外収縮は L-DOPA 非併用 2 例、心電図 QT 延長は L-DOPA 併用 1 例、L-DOPA 非併用 1 例が治験薬との因果関係が否定されなかった。

重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった（2.7.4.4.3 参照）。

2.5.5.7 漸増試験における発現時用量別有害事象

治験薬の投与を任意漸増法で行った JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験について、発現時投与量別の有害事象発現率を検討した。

JP-04 試験では、HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、6.8mg が 8.4%（15/179 例）、13.5mg が 26.2%（43/164 例）、20.3mg が 13.3%（16/120 例）、27.0mg が 26.2%（27/103 例）、33.8mg が 26.7%（20/75 例）、40.5mg が 44.4%（24/54 例）、47.3mg が 20.7%（6/29 例）、54.0mg が 34.8%（8/23 例）であり、40.5mg 投与時に最も高かった。

JP-05 試験では、HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、6.8mg が 16.4%（23/140 例）、13.5mg が 29.8%（34/114 例）、20.3mg が 18.8%（15/80 例）、27.0mg が 33.8%（22/65 例）、33.8mg が 18.6%（8/43 例）、40.5mg が 41.2%（14/34 例）、47.3mg が 21.1%（4/19 例）、54.0mg が 33.3%（5/15 例）であり、40.5mg 投与時に最も高かった。

JP-06 試験では、HP-3000 群の初回発現時投与量別の有害事象発現率は、8mg が 10.6%（24/226 例）、16mg が 9.7%（19/195 例）、24mg が 25.3%（44/174 例）、32mg が 24.4%（30/123 例）、40mg が 15.1%（13/86 例）、48mg が 20.0%（14/70 例）、56mg が 13.2%（7/53 例）、64mg が 20.9%（9/43 例）であり、24mg 投与時に最も高かった。

JP-07 試験では、対象患者全体において、初回発現時投与量別の有害事象発現率は、8mg が 14.3%（16/112 例）、16mg が 11.8%（13/110 例）、24mg が 22.5%（27/120 例）、32mg が 25.2%（28/111 例）、40mg が 22.2%（22/99 例）、48mg が 20.3%（16/79 例）、56mg が 27.9%（17/61 例）、64mg が 88.5%（46/52 例）（以下同順）であった。L-DOPA 併用では、9.8%（5/51 例）、14.0%（7/50 例）、25.0%（13/52 例）、26.5%（13/49 例）、20.8%（10/48 例）、19.5%（8/41 例）、27.3%（9/33 例）、89.3%（25/28 例）、L-DOPA 非併用では、18.0%（11/61 例）、10.0%（6/60 例）、20.6%（14/68 例）、24.2%（15/62 例）、23.5%（12/51 例）、21.1%（8/38 例）、28.6%（8/28 例）、87.5%（21/24 例）であった。

JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験では、いずれの試験も用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられず、事象別においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

JP-07 試験では、初回発現時投与量別の有害事象発現率において、他の投与量に比べ最大用量である 64mg で発現率が高い傾向がみられた。これは、当該試験が任意漸増法による長期投与試験

であり、他の投与量では安全性に問題がなく臨床的改善が期待できる場合は増量したのに対し、最大用量である 64mg では維持投与され、この期間に新たに発現した有害事象が全て初回発現の有害事象としてカウントされたためと考えられた。最終評価時点の 1 日投与量別の有害事象発現率では 64mg と他の投与量とで発現率に違いはなく、用量に依存して発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、事象別の有害事象発現率においても、用量に依存して有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2 参照）。

2.5.5.8 長期投与における安全性に関する検討

長期投与試験である JP-07 試験において、対象患者全体では、発現時期別の有害事象発現率は、「2～< 4 週」が 24.9%（49/197 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 5.4%（9/168 例）、「52 週～」0.0%（0/110 例）であった。

L-DOPA 併用では、「2～< 4 週」が 23.4%（22/94 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 4.9%（4/81 例）、「52 週～」0.0%（0/54 例）であった。

L-DOPA 非併用では、「2～< 4 週」が 26.2%（27/103 例）で最も高く、以降は低下し、「36～< 52 週」では 5.7%（5/87 例）、「52 週～」0.0%（0/56 例）であった。

L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、投与期間が長くなることで発現率が高くなる傾向はみられなかった。

対象患者全体で発現率 5%以上の有害事象のうち、悪心は「2～< 4 週」4.6%、傾眠は「< 2 週」4.0%で発現率が最も高く、早期に発現率が高い傾向がみられたが、いずれも 5%未満の発現率であった。

L-DOPA 併用では、悪心は「< 2 週」4.2%、傾眠は「2～< 4 週」3.2%で発現率が最も高く、L-DOPA 非併用では、悪心は「2～< 4 週」5.8%、傾眠は「< 2 週」5.8%で発現率が最も高かった。

その他の有害事象は投与期間による発現率への影響はみられなかった（2.7.4.2.1.1.3 参照）。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験を対象に検討した。

2.5.5.9.1 内因性要因

(1) 年齢

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の年齢別の有害事象発現率は、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の年齢別の有害事象発現率は、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった（2.7.4.5.1.1 参照）。

(2) 性別

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の性別の有害事象発現率は、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の性別の有害事象発現率は、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった（2.7.4.5.1.2 参照）。

(3) 体重

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の体重別の有害事象発現率は、JP-06 試験で「< 50kg」67.2%（39/58 例）、「50～< 70kg」77.8%（105/135 例）、「70kg～」60.6%（20/33 例）であり、カテゴリ間で発現率の違いがみられたものの、低体重であるほど高くなる傾向はみられず、臨床上特筆すべき違いではないと考えられた。JP-04 試験及び JP-07 試験では各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の体重別の有害事象発現率は、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった（2.7.4.5.1.3 参照）。

(4) 肝機能障害

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、いずれの試験も肝機能障害のグレードが高くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、いずれの試験も肝機能障害のグレードが高くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.4 参照）。

(5) 腎機能障害

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、いずれの試験も eCL_{CR} 値が低くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、いずれの試験も eCL_{CR} 値が低くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

2.5.5.9.2 外因性要因

外因性要因に該当する人口統計学的特性について、検討しなかった。

2.5.5.9.3 薬物相互作用

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の CYP1A2 阻害薬の併用有無別の有害事象発現率は、JP-07 試験で「なし」91.3%（63/69 例）、「あり」100%（27/27 例）であり、「あり」の有害事象発現率が「なし」と比較して高かった。

JP-04 試験及び JP-06 試験においては、いずれの試験も各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

L-DOPA 非併用患者を対象とした JP-05 試験及び JP-07 試験における HP-3000 群の CYP1A2 阻害薬の併用有無別の有害事象発現率は、JP-05 試験で「なし」91.7%（99/108 例）、「あり」81.3%（26/32 例）（以下同順）、JP-07 試験で 88.7%（63/71 例）、100%（32/32 例）であった。JP-05 試験においては CYP1A2 阻害薬の併用「なし」が「あり」と比較して有害事象発現率が高かった。JP-07 試験においては CYP1A2 阻害薬の併用「あり」が「なし」と比較して有害事象発現率が高かった。

試験により有害事象の発現傾向が異なり、CYP1A2 阻害薬による影響は明らかではなかった（2.7.4.5.3 参照）。

2.5.5.9.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に関する臨床的検討は行っていない。

2.5.5.9.5 過量投与

HP-3000 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

2.5.5.9.6 薬物乱用

HP-3000 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.5.5.9.7 離脱症状及び反跳現象

HP-3000 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。

なお、HP-3000 を投与した患者において、薬剤離脱症候群の有害事象はみられなかった。

2.5.5.9.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象について検討した。

JP-04 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、ジスキネジー、浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、味覚異常、幻覚、幻視、不眠症であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、傾眠（HP-3000 群 9.5%、プラセボ群 3.3%、以下同順）、ジスキネジー（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）であった。

JP-05 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、ジストニー、幻覚、幻視、不眠症であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、傾眠（HP-3000 群 15.7%、プラセボ群 7.1%）であった。

JP-06 試験において、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、ジスキネジア、浮動性めまい、幻視、譫妄であった。このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、ジスキネジア（HP-3000 群 6.6%、プラセボ群 1.6%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 7.9%）

であった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった又は低かった有害事象はみられなかった。

JP-07 試験において、発現率 2%以上の有害事象は、傾眠、浮動性めまい、ジスキネジア、体位性めまい、頭痛、幻覚、幻視、不眠症であった（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.10 市販後データ

HP-3000 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

2.5.5.11 安全性のまとめ

- L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした比較試験（JP-04 試験及び JP-06 試験）における主な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、適用部位紅斑、起立血圧低下、傾眠、ジスキネジアであった。
- L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした比較試験のうち、ロピニロール塩酸塩徐放錠を対照とした試験（JP-06 試験）において、本剤とロピニロール塩酸塩徐放錠で有害事象の種類及び発現頻度に大きな違いはみられなかった。
- L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした比較試験（JP-05 試験）における主な有害事象は、悪心、傾眠、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。
- 長期投与試験（JP-07 試験）における主な有害事象は、適用部位紅斑、鼻咽頭炎、適用部位そう痒感、傾眠、悪心、便秘、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、ジスキネジア、挫傷であった。
- 比較試験及び長期投与試験でみられた主な有害事象は、治験薬投与部位の有害事象を除いて既承認のロピニロール塩酸塩経口剤においてもみられる有害事象であった。
- L-DOPA 併用、非併用パーキンソン病患者のいずれも、長期投与により有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。
- L-DOPA 併用、非併用パーキンソン病患者のいずれも、用量に依存して有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。
- 治験薬投与部位の主な有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であり、貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。
- 治験薬投与部位の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であり高度の有害事象はみられなかった。
- 治験薬投与部位の有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象はわずかであった。
- 本剤投与例における死亡例は、L-DOPA 併用パーキンソン病患者で 2 例みられた。
- 本剤投与例における死亡以外の重篤な有害事象は、L-DOPA 併用パーキンソン病患者 513 例のうち 20 例、L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 255 例のうち 16 例にみられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

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。また、運動症状のみならず、多彩な自律神経症状、うつ症状、睡眠障害に伴う様々な症状、認知症などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患であり、かつ全身疾患である [2)]。パーキンソン病は進行性の疾患であり、経過とともにドパミン神経の変性が進むため、その治療として、ドパミン神経の変性を遅延又は停止させる疾患修飾薬の開発が求められている。しかしながらその実現には至っておらず、現在は運動症状に対する治療が中心である [3)]（2.5.1.2 参照）。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

厚生労働省の平成 26 年度における患者調査では、パーキンソン病患者の総数は 16.3 万人と推定されている [36)]。パーキンソン病発症の最大の危険因子は加齢であり、有病率、発生率とも加齢によって指数関数的に上昇し、80 歳以上がそのピークとなる。日本を含め世界的規模で高齢人口の増加が進んでおり、パーキンソン病患者数もそれに伴い増加すると推察されている [3)]。またパーキンソン病では、運動症状（安静時振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害等）に加えて非運動症状（自律神経障害、うつ症状、睡眠障害、認知症等）も QOL の低下を引き起こし [37)]、本人のみならず介護者の大きな負担となっている [38)]。

パーキンソン病は疾患の進行が緩慢であり、抗パーキンソン病薬、特に L-DOPA によく反応し、薬物治療によって改善した QOL を比較的長期間維持できる疾患であるが、一方で、現段階では根治する治療手段がなく、治癒の可能性はない疾患である [39)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

パーキンソン病の運動症状に対する L-DOPA による治療は約半世紀前より行われており、これによってパーキンソン病患者の運動機能及び生命予後は劇的に改善された [4)]。本邦のパーキンソン病診療ガイドラインでも、未治療のパーキンソン病患者に対する薬物治療は、L-DOPA、ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬によるドパミン補充療法で開始することを原則としている。また、同診療ガイドラインでは、L-DOPA で治療を開始した場合において、症状の改善が不十分である場合にはドパミンアゴニストの追加が推奨されている [5)]。これは、L-DOPA の長期間の継続使用がジスキネジア又はオフ症状（ウェアリングオフ等）などの運動合併症を引き起こすのに対し、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ことが知られているからである [6),7)]。さらに、同診療ガイドラインでは、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病患者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 [8)]。したがって、治療の継続には L-DOPA とドパミンアゴニストの併用が重要と考えられており、ドパミンアゴニストはパーキンソン病治療において重要な位置を占めている（2.5.1.2 参照）。

パーキンソン病患者においても他の慢性疾患と同様に、服薬アドヒアランスの低下により症状の悪化や治療に関連する副作用の発現が指摘されているため[40),41)]、薬物療法において治療効果を十分に得るためには、服薬アドヒアランスを良好に維持する必要がある[14)]。パーキンソン病患者を対象としたアンケート調査では、1 日 1 回製剤及び貼付剤のニーズが多いことが示されている[14)]。現在上市されているパーキンソン病治療薬のなかで、貼付剤はロチゴチンを含有する経皮吸収型製剤のみであるが、適用部位皮膚反応の発現によって治療継続が不可能となる場合や、適用部位皮膚反応に対する治療薬を併用しなければならない場合もあることが報告されており[18)]、より適用部位皮膚反応が起こりにくい経皮吸収型のドパミンアゴニストの開発が求められている（2.5.1.3 参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) パーキンソン病の運動症状を改善する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（2.5.4.3.2 参照）。また、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験においても、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（2.5.4.3.5 参照）。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（2.5.4.3.3 参照）。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用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 週までほぼ一定に推移した（2.5.4.3.6 参照）。

(2) パーキンソン病患者に対して同成分を含有する経口剤に劣らない運動症状改善効果を有する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された（2.5.4.3.5 参照）。

(3) パーキンソン病の日常生活動作を改善する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験及び JP-06 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれの試験においてもプラセボ群より大きく、有意差がみられた（2.5.4.3.2 及び 2.5.4.3.5 参照）。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験においても、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、有意差がみられた（2.5.4.3.3 参照）。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した（2.5.4.3.6 参照）。

(4) L-DOPA 併用患者における off 時間を短縮する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意差はみられなかったが、各評価時点において HP-3000 群の変化量はプラセボ群より大きかった（2.5.4.3.2 参照）。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、有意差がみられた（2.5.4.3.5 参照）。

(5) 長期投与した場合においても、効果の減弱が認められない

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用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 週までほぼ一定に推移した。52 週間長期投与において効果の持続が確認され、耐薬性の問題はないと考えられた（2.5.4.5 参照）。

(6) 本剤は 1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤であり、パーキンソン病患者の薬物治療に適している

- パーキンソン病患者では摂食･嚥下障害が全体の 50～90%に存在することが報告されており [12]、これら誤嚥リスクのある患者に対して安全に使用することができる。それらの患者のアドヒアランス向上に寄与する。
- パーキンソン病患者を対象とした服薬状況に関するアンケート結果より [14]、1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤は、多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。
- パーキンソン病患者が手術前後に絶食を要する場合又は誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるをえない場合にも継続して使用できる、もしくは経口で用いられる他の抗パーキンソン病薬の代替候補になりうる [42]。
- 患者の家族や介護者でも患者に貼ることができると同時に、使用状況を目視で確認することができる。
- パーキンソン病に伴う自律神経症状として消化管障害が発生している場合でも、薬物の吸収過程においてその影響を受けることがないため、経口剤より安定した薬物吸収が期待できる。
- 副作用が発現した際には剥離することにより、それ以上の曝露を回避できる。

(7) 本剤は既承認の経皮吸収型製剤に対し利便性に優れている

- 本剤の支持体には金属が含まれていないため、ジアテルミー療法（高周波による温熱療法）やMRI（核磁気共鳴画像法）による検査、AED（自動体外式除細動器）等の使用時などにおいても本剤を剥がす必要がなく、治療の中断を必要としない。
- 本剤は、皮膚適用時に圧着等の特別な作業を必要とせず、簡便に貼付することができる。

2.5.6.3 リスク

(1) よくみられる有害事象

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験における HP-3000 群の有害事象発現率は 88.8%（159/179 例）であり、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、適用部位紅斑、起立血圧低下、傾眠、ジスキネジー、幻覚であった（2.5.5.2 参照）。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験における HP-3000 群の有害事象発現率は 72.6%（164/226 例）であり、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアであった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった（2.5.5.2 参照）。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験における HP-3000 群の有害事象発現率は 89.3%（125/140 例）であり、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、悪心、傾眠、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった（2.5.5.2 参照）。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験における有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）であり、発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑、鼻咽頭炎、適用部位そう痒感、傾眠、悪心、便秘、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、ジスキネジア、挫傷であった（2.5.5.2 参照）。

いずれの有害事象も、治験薬投与部位の有害事象を除いて既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤においてもみられる有害事象であり、臨床上許容できるものと考えられた。

(2) 注目すべき有害事象

本剤は非麦角系ドパミンアゴニストに分類されるため、以下の事象を注目すべき有害事象とした。

- 突発的睡眠

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした試験における HP-3000 群での突発的睡眠の発現率は、JP-06 試験で 0.9%（2/226 例）であり、JP-04 試験、JP-07 試験の L-DOPA 併用ではみられなかった。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした試験における HP-3000 群での突発的睡眠の発現率は、JP-05 試験で 0.7%（1/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 1.9%（2/103 例）であった（2.5.5.4.1 参照）。

- 「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした試験における HP-3000 群での「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象の発現率は、JP-04 試験で 9.5%（17/179 例）、JP-06 試験で 7.1%（16/226 例）、JP-07 試験の L-DOPA 併用で 8.3%（8/96 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚［6.7%（12/179 例）、1.8%（4/226 例）、3.1%（3/96 例）］、幻視［2.2%（4/179 例）、3.5%（8/226 例）、4.2%（4/96 例）］、譫妄［0.6%（1/179 例）、2.2%（5/226 例）、0.0%（0/96 例）］であった。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした試験における HP-3000 群での「幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄」に関連する有害事象の発現率は、JP-05 試験で 4.3%（6/140 例）、JP-07 試験の L-DOPA 非併用で 11.7%（12/103 例）（以下同順）であった。いずれかの試験で 2%以上発現した有害事象は、幻覚［2.1%（3/140 例）、5.8%（6/103 例）］、幻視［2.1%（3/140 例）、4.9%（5/103 例）］であった（2.5.5.4.1 参照）。

- 「衝動制御障害」に関連する有害事象

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした試験における HP-3000 群での「衝動制御障害」に関する有害事象の発現率は、JP-04 試験で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験で 0.4%（1/226 例）であり、JP-07 試験の L-DOPA 併用では「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった。L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした試験では JP-05 試験、JP-07 試験の L-DOPA 非併用のいずれも HP-3000 群での「衝動制御障害」に関連する有害事象はみられなかった。（2.5.5.4.1 参照）。

- 悪性症候群

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験において、悪性症候群はみられなかった（2.5.5.4.1 参照）。

いずれの有害事象も、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤と比べて発現率が大きく上回るものではなく、臨床上許容できるものと考えられた。

(3) 治験薬投与部位の有害事象

HP-3000 群での治験薬投与部位の有害事象発現率は、JP-04 試験で 18.4%（33/179 例）、JP-05 試験で 20.0%（28/140 例）、JP-06 試験で 14.2%（32/226 例）、JP-07 試験で 31.7%（63/199 例）であった。主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑［JP-04 試験 14.5%（26/179 例）、JP-05 試験 13.6%（19/140 例）、JP-06 試験 10.2%（23/226 例）、JP-07 試験 26.6%（53/199 例）、以下同順］が最も多く、次いで適用部位そう痒感［12.3%（22/179 例）、12.1%（17/140 例）、8.0%（18/226 例）、21.1%（42/199 例）］であった（2.5.5.4.2 参照）。

治験薬投与部位の有害事象の重症度は、いずれの試験もほとんどが軽度であり、中等度は JP-04 試験で 1.1%（2/179 例）、JP-06 試験で 0.4%（1/226 例）、JP-07 試験で 0.5%（1/199 例）にみられた。重症度が高度の事象はみられなかった。また、治験薬投与部位の有害事象により投与中止に至った患者は、JP-04 試験で 1 例、JP-06 試験で 1 例、JP-07 試験で 1 例であり、JP-05 試験ではみられなかった（2.5.5.4.2 参照）。

投与期間が長くなることで治験薬投与部位の有害事象の発現率が高くなる傾向はみられず、また、重症度が中等度以上の例数や投与中止に至った例数が増加することもなく、長期投与による重症化はみられなかった。

したがって、本剤の治験薬投与部位の有害事象は治療継続の妨げとなる可能性が低く、臨床上許容できると考えられた。

なお、医療現場にて本剤による治験薬投与部位の有害事象の発現リスクを可能な限り抑えるため、添付文書（案）の用法・用量に「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。」、適用上の注意の項に「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。」と記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、ロピニロール塩酸塩を含有する経皮吸収型製剤であり、1 日 1 回貼付することで既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠に劣らないパーキンソン病の運動症状改善効果を示す。また、日常生活動作も改善し、これらの効果は長期間にわたり減弱することなく維持される。さらに、本剤はオフ症状を有する L-DOPA 併用パーキンソン病患者において off 時間を短縮する。

本剤は、1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤であることから、経口剤の使用が困難な嚥下障害を伴う患者や誤嚥リスクのある患者に対して安全に使用できること、患者の家族や介護者でも患者に貼ることができると同時に使用状況を目視で確認できることからアドヒアランスの向上が期待できる。また、薬物吸収に影響を及ぼすような消化管障害を有する患者には、経口剤より安定した薬物吸収が期待できるとともに、手術前後に絶食を要する場合にも継続して使用できることから、経口で用いられる他の抗パーキンソン病薬を使用していた場合には、その代替薬として使用できる利点がある。

安全性については、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤と比較して問題となるような違いは認められず、臨床上許容できるものと考えた。また、経皮吸収型製剤における特有の事象として治験薬投与部位の有害事象がみられるものの、発現した治験薬投与部位の有害事象はほとんどが軽度であり、中止例も少ないことから、使用上の注意喚起を行うことで医療現場において安全に継続して使用できると考えた。

以上のことから、本剤はパーキンソン病治療における薬物治療の選択肢を広げるとともに患者ニーズを満たす製剤であり、予想されるリスクを上回るベネフィットを有する薬剤であると判断した。

2.5.7 参考文献

1) 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.
2) 服部信孝. 序. 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. vii-xii.
3) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
4) 永井将弘. 新しい Parkinson 病治療薬と使い方. 日内会誌 2015; 104: 1558-64.
5) 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おこなうべきか. 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.
6) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000; 342: 1484-91.
7) 第 I 編 抗パーキンソン病薬, 外科手術, リハビリテーションの有効性と安全性. 第 1 章 L-ドパ. 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. 25-33.
8) 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. 資料CQ2 治療アルゴリズムと DAT の特徴と PRISMA flow. 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. 125-9.
9) 第 I 編 抗パーキンソン病薬, 外科手術, リハビリテーションの有効性と安全性. 第 2 章 ドパミンアゴニスト. 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. 34-57.
10) Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease. JAMA 2014; 311: 1670-83.
11) 織茂智之. パーキンソン病の診断と治療の新たな展開. 臨床神経 2017; 57: 259-73.
12) Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. Neurology 1997; 48: 373-5.
13) 成田有吾, 葛原茂樹. Parkinson 病患者の嚥下障害. 老化と疾患 1995; 8: 1340-5.
14) 波田野琢, 服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica 2011; 29: 157-62.
15) Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, Loehrer P, Sauerbier A, Odin P, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. npj Parkinson's Disease 2016; 2: 16023.
16) Ale I, Lachapelle J-M, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. Adv Ther 2009; 26: 920-35.
17) 大塚製薬株式会社: ニュープロパッチ 2.25mg, 同パッチ 4.5mg, 同パッチ 9mg, 同パッチ 13.5mg, 同パッチ 18mg 添付文書. 改訂第 7 版, 2016.
18) 安高勇気, 藤岡伸助, 芝口浩智, 清見文明, 原暦, 緒方憲太郎ほか. ロチゴチン貼付剤による皮膚障害に対する皮膚外用剤の有効性評価. Brain and Nerve 2017; 69: 1047-53.

19) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetics properties of 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2007; 29: 2654-66.

20) 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.

21) 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.

22) 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].

23) 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.

24) 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.

25) 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.

26) レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 審査報告書. 平成 18 年 7 月.

27) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 添付文書. 改訂第 11 版, 2017.

28) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 添付文書. 改訂第 5 版, 2017.

29) US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.

30) Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 243-54.

31) Taylor AC, Beerahee A, Citerone DR, Cyronak MJ, Leigh TJ, Fitzpatrick KL, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. Pharmacotherapy 1999; 19: 150-6.

32) Thalamas C, Taylor A, Brefel-Courbon C, Eagle S, Fitzpatrick K, Rascol O. Lack of pharmacokinetic interaction between ropinirole and theophylline in patients with Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 299-303.

33) de Mey C, Enterling D, Meineke I, Yeulet S. Interactions between domperidone and ropinirole, a novel dopamine D_2-receptor agonist. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 483-8.

34) 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.

35) 折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子, 水野美邦. Parkinson 病の重症度を測る日本語版 unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の信頼性評価. 神経治療 2000; 17: 577-91.

36) 平成 26 年厚生労働省患者調査（傷病別分類：パーキンソン病）; http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf (accessed 2018-05-02).

37) 序章 パーキンソン病とは 5. パーキンソン病の運動症状と非運動症状. 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. 11-7.

38) 仲井達哉, 杉山京, 澤田陽一, 桐野匡史, 柏原健一, 竹本与志人. パーキンソン病患者の主介護者における介護負担感と家族機能に対する認知的評価との関連. 厚生の指標 2014; 61: 19-28.

39) 久野貞子. II. 臨床応用編 1 パーキンソン病の歴史、疫学、予後. In: 水野美邦, 近藤智善, 編集. よくわかるパーキンソン病のすべて. 改訂第 2 版. 大阪: 永井書店; 2011. p. 259-67.

40) Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Mov Disord 2009; 24: 826-32.

41) Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19: 513-7.

42) 第 III 編 パーキンソン病診療に関する Q&A. 第 2 章 治療総論. Q and A 2-6 外科手術や全身状態の悪化に伴い絶食しなくてはならないときにどう治療するか. 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. 164-6.