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

2.6.1

緒言

久光製薬株式会社

目次

2.6.1　緒言 3
2.6.1.1　ロピニロール塩酸塩の化学構造及び薬理学的特性 3
2.6.1.2　申請する効能・効果、用法・用量 3
2.6.1.3　参考文献 4

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

略号	省略していない表現又は定義
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ

2.6.1 緒言

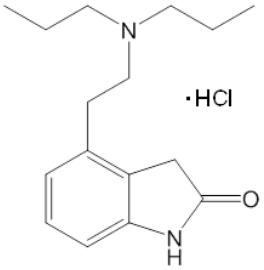
2.6.1.1 ロピニロール塩酸塩の化学構造及び薬理学的特性

HP-3000 は久光製薬株式会社が開発したロピニロール塩酸塩を有効成分とする経皮吸収型製剤である。ロピニロール塩酸塩はドパミンの構造をもとに創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり、ドパミン D_2 様受容体を刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す[1)]。ロピニロール塩酸塩を含有する経口剤は、1996 年に英国で承認されて以来 70 ヵ国以上で販売されており、本邦においてはパーキンソン病に対して有効性が認められ、2006 年に承認を取得している。

有効成分であるロピニロール塩酸塩の化学構造を以下に示す。

化学名： 4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-2-indolinone monohydrochloride

構造式：



分子式： $C_{16}H_{24}N_2O$・HCl

分子量： 296.84

2.6.1.2 申請する効能・効果、用法・用量

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[2)]。早期パーキンソン病の薬物治療は、運動障害により生活に支障をきたす場合は L-DOPA からの開始が提案されているが、65 歳以下の発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合は、ドパミンアゴニスト等を選択することとされている[3)]。また、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療には、L-DOPA 製剤にドパミンアゴニストを加えることが推奨されている[4)]。HP-3000 は経皮吸収型の製剤であるため、緩やかな薬物吸収による副作用軽減、安定した血中濃度推移による症状の安定化が期待される。さらに、パーキンソン病の神経変性に由来する嚥下困難を有する患者や、消化管障害を有する患者においても投与可能である点が経口剤と異なると考えた。

今般、臨床試験においてパーキンソン病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 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。

2.6.1.3 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) 序. 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p.vii-xii.
3) 第 II 編 Evidence Based Medicine の手法を用いた推奨. 第 2 章 CQ1 早期パーキンソン病の治療はどのように行うべきか. CQ1-2 早期パーキンソン病の治療は L-ドパと L-ドパ以外の薬物療法（ドパミンアゴニストおよび MAOB 阻害薬）のどちらで開始すべきか. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 103-9.
4) 第 II 編 Evidence Based Medicine の手法を用いた推奨. 第 3 章 CQ2 運動合併症に対する治療について. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 110-29.

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

2.6.2

薬理試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1　サルパーキンソン病モデルを用いた HP-3000 の薬理試験 5
2.6.2.2.2　ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性（公表文献） 6
2.6.2.2.3　ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン D_2 様受容体に対する結合親和性及び内活性（公表文献） 7
2.6.2.2.4　ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン受容体刺激作用（公表文献） 7
2.6.2.3　副次的薬理試験 8
2.6.2.4　安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1　ロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用（公表文献） 8
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6　考察及び結論 11
2.6.2.7　図表 13
2.6.2.8　参考文献 14

略語一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3000	1cm^2 あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（5.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有 1 枚（10.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有 1 枚（16.00cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有 1 枚（21.33cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有 1 枚（26.67cm^2）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有
脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone
カルボン酸代謝物	ロピニロール代謝物： （化学名）4-carboxymethyl-2-(3H) indolone 原著論文 6)及び 7)には 4-carboxy-2-(3H) indolone と記載
芳香環 7 位の水酸化体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(N,N-dipropylamino)ethyl]-7-hydroxy-2-(3H) indolone 原著論文 7)には(4-[-N,N-dipropylamino)ethyl]-7-hydroxy-2-(3H) indolone と記載
水酸化脱プロピル体	ロピニロール代謝物： （化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-7-hydroxy-(3H) indolone

略号	省略していない表現又は定義
APD	action potential duration：活動電位持続時間
APD_{50}	50%再分極時の APD
APD_{90}	90%再分極時の APD
BKW	マウス系統名
CD	マウス系統名
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣細胞
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
EC_{50}	50% effective concentration：50%有効濃度
ED_{50}	50% effective dose：50%有効量
^3H	Hydrogen 3（tritium）：H の放射性同位体
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
^{125}I	Iodine 125：I の放射性同位体
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
I_{Ca}	L 型カルシウム電流
I_{K1}	内向き整流カリウム電流
I_{Ks}	緩除活性型遅延整流カリウム電流
I_{Kr}	急速活性型遅延整流カリウム電流
I_{to}	一過性外向きカリウム電流
L-DOPA	levodopa; 3-hydorxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine：1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラハイドロピリジン
6-OHDA	6-hydroxydopamine：6-ハイドロキシドパミン
pEC_{50}	50%有効濃度の負対数
pK_i	阻害定数の負対数

略号	省略していない表現又は定義
Sf9 細胞	昆虫細胞

用語の定義一覧

用語	定義
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）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である [1)]。早期パーキンソン病の薬物治療は、運動障害により生活に支障をきたす場合は L-DOPA からの開始が提案されているが、65 歳以下の発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合は、ドパミンアゴニスト等を選択することとされている [2)]。また、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療には、L-DOPA 製剤にドパミンアゴニストを加えることが推奨されている [3)]。

HP-3000 の有効成分であるロピニロール塩酸塩は、ドパミンの構造をもとに創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり [4)]、その作用は *in vitro* 及び *in vivo* 試験により既に明らかにされていることから、効力を裏付ける試験では、サルパーキンソン病モデルを用いて HP-3000 を経皮投与したときの抗パーキンソン病作用を評価した。サルパーキンソン病モデルにおいて、HP-3000 4.5 及び 9.0mg/body/d の経皮投与は投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアの低下を示し、投与後 3 日にさらにスコアを低下させ、投与後 7 日までスコア低下が持続した。また、4.5mg/body/d より 9.0mg/body/d のほうがより低いスコアを示した。さらに、HP-3000 4.5mg/body/d のスコアはロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d と同程度であった。

ロピニロールの薬理学的特性に関して、公表文献を概括した。ロピニロールはドパミン、アドレナリン、セロトニン及びヒスタミン受容体に対する結合試験 [5)]において、D_{2S}、D_{2L}、D_3 及び D_4、α_{2B} 及び 5-HT_{1A} 受容体に対して比較的高い親和性を示し、D_1、D_5、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}、β_1、β_2、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体に対しては親和性を示さなかった。ドパミン D_2 様受容体に対する結合親和性及び内活性を検討した試験 [6)]において、ロピニロールは D_2、D_3 及び D_4 受容体に対して親和性及びアゴニスト活性を示し、特に D_3 受容体に高い親和性及び強いアゴニスト活性を示した。一方、ロピニロールの代謝物である脱プロピル体（以下、*N*-デスプロピルロピニロール）は D_2、D_3 及び D_4 受容体に対してロピニロールと類似した親和性を示したが、アゴニスト活性は弱く、カルボン酸代謝物は親和性を示さなかった。ドパミン神経を片側性に破壊したラットを用いた試験 [7)]において、ロピニロールは 0.2、0.8 及び 3.2mg/kg（皮下投与）でドパミン受容体刺激作用を示した。一方、ロピニロールの代謝物である芳香環 7 位の水酸化体はロピニロールと同程度のドパミン受容体刺激作用を示し、*N*-デスプロピルロピニロールは 15mg/kg でドパミン受容体刺激作用を示したが、カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体は作用を示さなかった。

医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）の助言を踏まえ、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の既承認経口剤を投与したときと同程度であったことから（2.7.1.3.2 参照）、新たな全身性副作用のリスク評価は不要と考え、コアバッテリー（中枢神経系、心血管系、呼吸系）を含む全ての安全性薬理試験を実施しなかった。なお、ロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用について、公表文献を概括した。

ロピニロール塩酸塩はマウスにおいて体温低下作用を示した [8)]。マウス及びラットにおいて低用量では自発運動量の減少、高用量では自発運動量の増加を、また常同行動を示した [8),9)]。さらに、マウス、ラット及びマーモセットにおいて抗不安作用及び抗うつ作用を示した [9)]。hERG 導入 CHO 細胞において hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 1.2μmol/L であった [10)]。イヌ摘出プルキンエ線維及び

単離心室筋細胞において APD_{90} を 1μmol/L 以上で延長した [10),11)]。イヌの心室筋細胞において I_{Kr}、I_{to}、I_{Ks}、I_{K1} 及び I_{Ca} を抑制したが、いずれも hERG 電流抑制濃度より高かった [11)]。また、高血圧自然発症ラットでは血圧低下及び心拍数減少を、サルでは血圧低下を示した [12),13)]。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 サルパーキンソン病モデルを用いた HP-3000 の薬理試験

資料番号：4.2.1.1-1　概要表：2.6.3.2

方法：3～6 歳の雄性カニクイザル（4 例／群）を用いて、HP-3000 の抗パーキンソン病作用をパーキンソニズムスコアを指標に評価した。10 例のカニクイザルに MPTP 0.6mg/kg を左内頸動脈内投与し、片側パーキンソン病の発症及び L-DOPA に対する反応性が確認された 4 例を選抜し薬効評価に用いた。上下肢の運動緩慢、筋固縮、振戦及び体幹（姿勢及び平衡性）をそれぞれスコア化し、その合計点をパーキンソニズムスコアとした。HP-3000 は、ロピニロール塩酸塩として 4.5 及び 9.0mg/body/d（それぞれ 3 及び 6cm^2/d）を背部皮膚に 1 日あたり 24 時間、計 7 日間反復経皮投与した。なお、投与群ごとの平均体重から算出した HP-3000 の平均投与量は、0.97 及び 1.90mg/kg/d であった。また、対照物質としてロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d（6cm^2/d）を、HP-3000 と同様に 7 日間反復経皮投与した。平均体重から算出したロチゴチン経皮吸収型製剤の平均投与量は 0.57mg/kg/d であった。

成績：HP-3000 投与群では、全個体において投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアが低下し、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで低値で推移した。また、9.0mg/body/d 投与群は、4.5mg/body/d 投与群よりもスコアが低かった。ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d 投与群においても、投与後 1 日よりスコアの低下がみられ、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで大きなスコアの変化はなかった。また、このときのスコアは HP-3000 4.5mg/body/d 投与群と同程度であった（表 2.6.2.2-1）。

表 2.6.2.2-1　サルパーキンソン病モデルにおける HP-3000 及びロチゴチン経皮吸収型製剤の作用

投与群	動物番号	パーキンソニズムスコア				
		投与前	Day1	Day3	Day5	Day7
HP-3000 4.5mg/body/d（3cm^2/d）	1	8	5	1	1	1
	3	7	3	1	1	1
	5	9	5	3	3	3
	10	8	7	3	4	4
	平均値	8.0	5.0	2.0	2.3	2.3
HP-3000 9.0mg/body/d（6cm^2/d）	1	8	5	0	0	0
	3	6	2	1	0	0
	5	10	2	0	0	0
	10	8	7	3	3	3
	平均値	8.0	4.0	1.0	0.8	0.8
ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d（6cm^2/d）	1	8	5	1	1	2
	3	7	3	2	1	2
	5	9	5	4	4	4
	10	8	6	1	1	3
	平均値	8.0	4.8	2.0	1.8	2.8

[redacted]163 試験最終報告書表 1-2 より作成

2.6.2.2.2 ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性（公表文献）

ロピニロールのドパミン、アドレナリン、セロトニン及びヒスタミン受容体に対する結合親和性を検討した[5)]。ヒトの D_1、D_{2S}、D_{2L}、D_3、D_4、D_5、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}、β_1、β_2、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体をそれぞれ発現した細胞を用いて、各種放射性リガンドの結合に対するロピニロールの pK_i を、α_{2D} 受容体についてはラット脳皮質を、H_1 受容体についてはモルモット小脳を用いて各種放射性リガンドの結合に対するロピニロールの pK_i をそれぞれ算出した。

ロピニロールの D_{2S}、D_{2L}、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i は、それぞれ 6.17、6.03、7.43 及び 6.07 であり、D_1 及び D_5 受容体に対する pK_i は 5 より低かった。また、ドパミン受容体以外では α_{2B} 及び 5-HT_{1A} 受容体に対して比較的高い親和性を示した（表 2.6.2.2-2）。

表 2.6.2.2-2　ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性

受容体	使用細胞及び組織	放射性リガンド	pK_i
ヒト D_1	L 細胞	[^{3}H] SCH23390	< 5
ヒト D_{2S}	CHO 細胞	[^{125}I] iodosulpride	6.17 ± 0.03
ヒト D_{2L}	CHO 細胞	[^{125}I] iodosulpride	6.03 ± 0.06
ヒト D_3	CHO 細胞	[^{125}I] iodosulpride	7.43 ± 0.13
ヒト D_4	CHO 細胞	[^{3}H] spiperone	6.07
ヒト D_5	GH4C1 細胞	[^{3}H] SCH23390	< 5
ヒト α_{1A}	CHO 細胞	[^{3}H] Prazosin	< 5
ヒト α_{1B}	CHO 細胞	[^{3}H] Prazosin	< 5
ヒト α_{1D}	CHO 細胞	[^{3}H] Prazosin	< 5
ヒト α_{2A}	CHO 細胞	[^{3}H] RX821,002	5.73 ± 0.09
ヒト α_{2B}	CHO 細胞	[^{3}H] RX821,002	6.12 ± 0.04
ヒト α_{2C}	CHO 細胞	[^{3}H] RX821,002	5.92 ± 0.14
ラット α_{2D}	ラット脳皮質	[^{3}H] RX821,002	5.35 ± 0.15
ヒト β_1	Sf9 細胞	[^{3}H] CGP12177	< 5
ヒト β_2	Sf9 細胞	[^{3}H] CGP12177	< 5
ヒト 5-HT_{1A}	CHO 細胞	[^{3}H] 8-OH-DPAT	6.54 ± 0.07
ヒト 5-HT_{1B}	CHO 細胞	[^{3}H] GR125,743	< 5
ヒト 5-HT_{1D}	CHO 細胞	[^{3}H] GR125,743	5.86 ± 0.07
ヒト 5-HT_{2A}	CHO 細胞	[^{3}H] Ketanserin	< 5
ヒト 5-HT_{2B}	CHO 細胞	[^{3}H] Mesulergine	5.42 ± 0.15
ヒト 5-HT_{2C}	CHO 細胞	[^{3}H] Mesulergine	< 5
モルモット H_1	モルモット小脳	[^{3}H] Pyrilamine	5.53 ± 0.03

pK_i は平均値 ± 標準誤差（n = 3 以上、ただし D_4 のみ n = 2）で示した。
参考文献 5 Table 1-6 より作成

2.6.2.2.3 ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン D_2 様受容体に対する結合親和性及び内活性（公表文献）

ロピニロール、*N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物のドパミン D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する結合親和性及び内活性を検討した[6)]。ヒト D_{2L}、D_3 及び $D_{4.4}$ 受容体をそれぞれ発現した CHO 細胞から調製した細胞膜画分を用いて、[^{125}I] iodosulpride 結合に対する pK_i を算出した。また、同様の細胞を用いて薬物添加による細胞外酸性化速度の変化から EC_{50} を求め、pEC_{50} を算出した。

ロピニロールの D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i はそれぞれ 5.8、7.1 及び 5.4 であり、pEC_{50} はそれぞれ 7.4、8.4 及び 6.8 であった。一方、*N*-デスプロピルロピニロールの D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i はそれぞれ 5.7、7.0 及び 4.8 であり、pEC_{50} はそれぞれ 6.2、7.2 及び 5.9 であった。カルボン酸代謝物の pK_i はいずれも 5.5 未満であった（表 2.6.2.2-3）。

表 2.6.2.2-3　ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する結合親和性及び内活性

薬物	ドパミン受容体に対する親和性及び内活性					
	ヒト D_2		ヒト D_3		ヒト D_4	
	pK_i	pEC_{50}	pK_i	pEC_{50}	pK_i	pEC_{50}
ロピニロール	5.8 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.1 ± 0.1	8.4 ± 0.1	5.4 ± 0.1	6.8 ± 0.1
N-デスプロピルロピニロール	5.7 ± 0.1	6.2 ± 0.2	7.0 ± 0.1	7.2 ± 0.2	4.8 ± 0.1	5.9 ± 0.2
カルボン酸代謝物	< 5	< 4	< 5.5	< 4.5	< 5.5	< 4
ドパミン	6.1*	6.9 ± 0.2	7.4*	7.5 ± 0.3	6.1 ± 0.1	7.0 ± 0.1

pK_i は平均値 ± 標準誤差（n = 3-6、ただし*を除く）で示した。
pEC_{50} は平均値 ± 標準誤差（n = 5-9）で示した。
参考文献 6 Table 1 より作成

2.6.2.2.4 ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン受容体刺激作用（公表文献）

黒質線条体系ドパミン神経を片側性に破壊した動物にドパミンアゴニストを投与すると、破壊した側と逆方向へ旋回行動を起こすことが知られている。Lister Hooded 系雄性ラットの左側内側前脳束に 6-OHDA 8μg を注入することによりドパミン神経を破壊し、5 日以上経過後にロピニロール又はロピニロールの代謝物を皮下投与し、投与後 117 分間の旋回運動を計測した[7)]。

ロピニロールは 0.2、0.8 及び 3.2mg/kg で破壊反対側への旋回を、溶媒投与群と比較して有意に増加させ、ED_{50} は 0.10mg/kg であった。ロピニロールの代謝物である芳香環 7 位の水酸化体は 0.2、0.75 及び 3.2mg/kg で破壊反対側への旋回を有意に増加させ、ED_{50} は 0.16mg/kg であった。*N*-デスプロピルロピニロールは最大投与量である 15mg/kg でのみ破壊反体側への旋回を有意に増加させた。カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体は 15mg/kg まで旋回運動数に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、公表文献に基づきロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用を以下に概括し、まとめを表 2.6.2.4-1 に示した。

2.6.2.4.1 ロピニロールの中枢神経系及び心血管系に対する作用（公表文献）

(1) 中枢神経系に対する作用

CD 系雄性マウスにロピニロール塩酸塩 1、10 及び 100mg/kg を経口投与したときの一般症状を Irwin 法に従い検討した試験[8)]において、ロピニロールは 1mg/kg では作用を示さなかった。10mg/kg では 3 例中 2 例でいずれの作用も示さなかったが、1 例で直腸温低下を伴う抑うつ症状が認められ、体温低下は約 2 時間持続した。100mg/kg において、投与後 5 分で抑うつ症状が認められ、3 例中 2 例で恐怖行動及び啼鳴が投与後 1 時間まで認められた。残り 1 例では常同行動（匂い嗅ぎ）が認められた。また、3 例全てに投与後 30 分をピークとする体温低下が認められ、投与後 5 時間には回復傾向を示した。

BKW 系雄性マウスにロピニロール塩酸塩 0.1、1、5、10、50 及び 100mg/kg を腹腔内投与したときの自発運動量を検討した試験[8)]において、ロピニロール塩酸塩は 0.1mg/kg では作用を示さなかった。1～50mg/kg では自発運動量の有意な減少を、100mg/kg では有意な増加を示した。

BKW 系雄性マウスにロピニロール塩酸塩 1、10 及び 100mg/kg を腹腔内投与したときの常同行動を検討した試験[8)]において、ロピニロール塩酸塩は 1～100mg/kg で常同行動を示したが、その作用は用量依存的でなく、アンフェタミンやアポモルヒネと比較して弱かった。

Lister Hooded 系雄性ラットにロピニロール塩酸塩 0.3、1、3、10 及び 30mg/kg を皮下投与したときの自発運動量及び常同行動を検討した試験[9)]において、ロピニロール塩酸塩は 0.3mg/kg で自発運動量の有意な減少を、1mg/kg 以上では用量依存的かつ有意な自発運動量の増加を示した。また 1mg/kg 以上で常同行動を示した。

ロピニロール塩酸塩の抗不安作用及び抗うつ作用を検討した試験において[9)]、ロピニロール塩酸塩は BKW 系雄性マウスに対し 0.1、1 及び 10mg/kg の腹腔内投与で明暗箱を用いた試験における明区画での立ち上がり回数及び行動量を増加させた。強制水泳試験においては 1mg/kg の腹腔内投与で無動発現潜時を延長し、無動時間を短縮させた。Lister Hooded 系雄性ラットに対し、0.1mg/kg の腹腔内投与で高架式十字迷路におけるオープンアームでの滞在時間を増加させ、1mg/kg では全てのアームへのエントリー回数を減少させた。雌雄マーモセットに対し、恐怖負荷試験において 0.01μg/kg の皮下投与でケージ前部の滞在時間を増加させ、10μg/kg で恐怖姿勢を減少させた。

ロピニロール塩酸塩は、マウスを用いたホットプレート試験において 100mg/kg の経口投与まで鎮痛作用を示さなかった[8)]。

(2) 心血管系に対する作用

hERG 導入 CHO 細胞において、ロピニロール塩酸塩は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 1.2μmol/L であった [10)]。

イヌの摘出プルキンエ線維において、ロピニロール塩酸塩は 2.5 及び 25μmol/L で有意に APD_{90} を延長し、延長時間はそれぞれ 41 及び 106msec であった [10)]。

イヌの心室から単離した筋細胞を用いて、ロピニロールのイオン電流（I_{Kr}、I_{to}、I_{Ks}、I_{K1} 及び I_{Ca}）に対する作用及び活動電位持続時間（APD_{50} 及び APD_{90}）を検討した [11)]。ロピニロールは I_{Kr} を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 2.7μmol/L であった。また、10～300μmol/L で I_{to} を濃度依存的かつ有意に抑制し、300μmol/L で I_{Ks} 及び I_{K1} を有意に抑制した。さらに 30～300μmol/L で I_{Ca} を有意に抑制した。ロピニロールは APD_{50} を 3～30μmol/L で有意に延長したが、100μmol/L では有意差が認められず、300μmol/L では有意に短縮した。また、APD_{90} を 1～100μmol/L で有意に延長したが、300μmol/L では有意差が認められなかった。

麻酔下の高血圧自然発症ラットにおいて、ロピニロール塩酸塩は 0.025～0.5mg/kg の静脈内投与で用量依存的な血圧の低下を、0.1～0.5mg/kg で心拍数の減少を示した [12)]。一方、無麻酔下では、0.5mg/kg では作用を示さなかったが、2.5 及び 5mg/kg で血圧低下及び心拍数減少を示した [12)]。さらにロピニロール塩酸塩 40mg/kg を 1 日 2 回、7 日間以上経口投与した高血圧自然発症ラットに麻酔下で 0.5mg/kg を静脈内投与すると、血圧の低下を示さず、耐性形成が認められた [13)]。

雌性カニクイザルにおいて、ロピニロール塩酸塩 0.1mg/kg の静脈内投与は血圧の低下を示し、この降圧作用は、ロピニロール塩酸塩 5mg/kg の 1 日 2 回、7 日間以上経口投与によって耐性が形成され、ブロモクリプチンの作用とも交叉耐性を示した [13)]。

表 2.6.2.4-1　ロピニロールの薬理作用

	試験項目	動物／標本	投与経路	試験結果	参考文献
中枢神経系	一般症状及び行動	CD 系マウス（雄）	経口	1mg/kg で作用なし 10mg/kg で 1/3 例に体温低下 100mg/kg で 2/3 例に恐怖行動、啼鳴、1/3 例に常同行動、3/3 例に体温低下	8)
	自発運動量及び常同行動	BKW 系マウス（雄）	腹腔内	1～50mg/kg で自発運動量の有意な減少 100mg/kg で自発運動の有意な増加 1～100mg/kg で常同行動発現	8)
		Lister Hooded 系ラット（雄）	皮下	0.3mg/kg で自発運動量の有意な減少 1～30mg/kg で自発運動の有意な増加及び常同行動発現	9)
	抗不安作用及び抗うつ作用	BKW 系マウス（雄）	腹腔内	0.1～10mg/kg で明暗箱における明区画での立ち上がり回数及び行動量増加 1mg/kg で強制水泳試験における無動発現潜時の延長及び無動時間の短縮	9)
		Lister Hooded 系ラット（雄）	腹腔内	0.1mg/kg で高架式十字迷路におけるオープンアームでの滞在時間の増加 1mg/kg で高架式十字迷路における全アームへのエントリー回数の減少	9)
		マーモセット（雌雄）	皮下	0.01μg/kg で恐怖負荷試験におけるケージ前部の滞在時間の増加 10μg/kg で恐怖姿勢の減少	9)
	鎮痛作用	マウス	経口	熱刺激に対し 100mg/kg まで作用なし	8)
心血管系	hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	*in vitro*	IC_{50} = 1.2μmol/L	10)
	活動電位持続時間	イヌプルキンエ線維	*in vitro*	2.5μmol/L 以上で APD_{90} の有意な延長	10)
	イオン電流及び活動電位持続時間	イヌ心室筋細胞	*in vitro*	I_{Kr}：IC_{50} = 2.7μmol/L I_{to}：10～300μmol/L で有意な抑制 I_{Ks}：300μmol/L で有意な抑制 I_{K1}：300μmol/L で有意な抑制 I_{Ca}：30～300μmol/L で有意な抑制 APD_{50}：3～30μmol/L で有意な延長、100μmol/L で有意差なし、300μmol/L で有意な短縮 APD_{90}：1～100μmol/L で有意な延長、300μmol/L で有意差なし	11)
	血圧及び心拍数	高血圧自然発症ラット	静脈内	0.025～0.5mg/kg で用量依存的な血圧低下。なお 0.5mg/kg の血圧低下はロピニロール塩酸塩 40mg/kg を 1 日 2 回、7 日間以上経口投与することにより耐性を形成（麻酔下） 0.1～0.5mg/kg で心拍数減少（麻酔下） 2.5、5mg/kg で血圧低下及び心拍数減少（覚醒下）	12)、13)
		カニクイザル（雌）	静脈内	0.1mg/kg で血圧低下。なお、この作用はロピニロール塩酸塩 5mg/kg を 1 日 2 回、7 日間以上経口投与することにより耐性を形成し、さらにブロモクリプチンと交叉耐性を示した	13)

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である [1)]。パーキンソン病の中核的な病理所見は中脳黒質ドパミン神経細胞の変性脱落であり、結果として線条体におけるドパミン含有量が低下し、特徴的な症状が発現する [14)]。早期パーキンソン病の薬物治療は、運動障害により生活に支障をきたす場合は L-DOPA からの開始が提案されているが、65 歳以下の発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合は、ドパミンアゴニスト等を選択することとされている [2)]。また、ウェアリングオフを呈する進行期パーキンソン病の治療には、L-DOPA 製剤にドパミンアゴニストを加えることが推奨されている [3)]。

HP-3000 の有効成分であるロピニロール塩酸塩は、ドパミンの構造をもとに創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり [4)]、線条体において低下したドパミン神経伝達を改善すると考えられている。

ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性を検討した試験 [5)]において、D_{2S}、D_{2L}、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i はそれぞれ 6.17、6.03、7.43 及び 6.07 であり、D_1 及び D_5 受容体に対する pK_i は 5 より低かったことから、ロピニロールはドパミン D_2 様受容体に高い親和性を持ち、ドパミン D_1 様受容体には親和性を示さないと考えられた。また、ドパミン以外のモノアミン受容体においては α_{2B} 及び 5-HT_{1A} 受容体に対して比較的高い親和性を示したが、その他のアドレナリン及びセロトニン受容体並びにヒスタミン受容体への親和性は高くないと考えられた。

ロピニロールのドパミン D_2 様受容体への親和性及び内活性を検討した試験 [6)]において、D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i 及び pEC_{50} はそれぞれ 5.8 及び 7.4、7.1 及び 8.4、5.4 及び 6.8 であり、ドパミンの pK_i 及び pEC_{50} に比較的近い値を示した。このことから、ロピニロールは D_2 様受容体に対して活性化作用を持ち、中でも D_3 受容体に高い親和性及び強いアゴニスト活性を示すと考えられた。

脳内のドパミン神経を片側性に破壊した動物にドパミンアゴニストを投与すると、破壊側と逆方向への旋回行動を起こすことが知られている。6-OHDA により片側性にドパミン神経を破壊したラットにおいて、ロピニロールは 0.2、0.8 及び 3.2mg/kg の皮下投与で破壊反対側への旋回を有意に増加させたことから [7)]、脳内においてドパミン受容体刺激作用を示すと考えられた。

ロピニロールの代謝物について、*N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物のドパミン D_2 様受容体に対する親和性及び内活性を検討した試験では、*N*-デスプロピルロピニロールは D_2、D_3 及び D_4 受容体に対してロピニロールと類似した親和性を示したものの内活性はロピニロールより弱く、カルボン酸代謝物はドパミン受容体に対して親和性を示さなかった [6)]。片側ドパミン神経破壊ラットを用いた試験では、*N*-デスプロピルロピニロールは最大投与量である 15mg/kg でのみ破壊反対側への旋回を有意に増加させ、ロピニロールと比較して約 1/15 の作用だと考察されている [7)]。また、芳香環 7 位の水酸化体はロピニロールと同程度の破壊反対側への旋回行動を示したが、カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体は旋回運動に影響を及ぼさなかった [7)]。以上の報告から、*N*-デスプロピルロピニロールはドパミン受容体刺激作用を示すものの、その作用はロピニロールと比較して弱いと考えられた。また、芳香環 7 位の水酸化体はロピニロールと同程度のドパミン受容体刺激作用を示し、カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体はドパミン受

容体刺激作用を示さないと考えられた。ヒトにおけるロピニロールの主代謝物は *N*-デスプロピルロピニロールであり、HP-3000 1.2 及び 4.8mg を経皮投与した際の *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} が 0.629 及び 0.588、AUC_{0-t} が 0.690 及び 0.659、$AUC_{0-\infty}$が 0.698 及び 0.662 であった。また、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$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、ロピニロール塩酸塩錠の経口投与時と比較して HP-3000 の経皮投与時で低かった（JP-02 試験、2.7.2.2.2.1.2 参照）。さらに、*N*-デスプロピルロピニロールはロピニロールより中枢移行性が低いと考えられている [7]。また、*N*-デスプロピルロピニロール以外の代謝物は、いずれもロピニロール塩酸塩を経口投与したときの尿中放射能のうち 10%未満しか認められておらず（2.6.4.5.3.4 参照）、HP-3000 の経皮投与においては、経口投与よりもさらに生成量が少ないと考えられる。これらのことから、HP-3000 を投与したときの薬理作用は、主に未変化体であるロピニロールにより発揮されると考えられた。

以上のように、ロピニロールのドパミン受容体刺激作用については既に明らかになっていることから、効力を裏付ける試験ではカニクイザルにおける MPTP 誘発片側パーキンソン病モデルを用いて、HP-3000 を経皮投与したときの抗パーキンソン病作用を評価した。また、ロピニロールと同様にドパミン D_2 様受容体に強いアゴニスト活性を有し [15]、投与経路も同じパーキンソン病治療薬であるロチゴチン経皮吸収型製剤の作用と比較した。HP-3000 4.5 及び 9.0mg/body/d（0.97 及び 1.90mg/kg/d）の投与では、投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアが低下し、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日までスコア低下が持続した。このことから、HP-3000 は 1 日 1 回投与で持続的な抗パーキンソン病作用を示すことが示唆された。ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d（0.57mg/kg/d）においても、投与後 1 日よりスコアの低下がみられ、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで大きなスコアの変化はなかった。また、このときのスコアは HP-3000 4.5mg/body/d と同程度であった。サルにおいて HP-3000 とロチゴチン経皮吸収型製剤が同程度の薬効を示した用量である 0.97 及び 0.57mg/kg/d は、ヒトの体重を 60kg と仮定した場合、それぞれ 58 及び 34mg/d となり、本邦における HP-3000 及びロチゴチン経皮吸収型製剤の臨床最大投与量である 64 及び 36mg とほぼ同じであったことから、HP-3000 は既承認のロチゴチン経皮吸収型製剤と同様に臨床効果を発揮することが期待された。また、サルの反復経皮投与毒性試験（2.6.4.3.2.2 参照）において、血漿中ロピニロール濃度は反復投与すると初回投与日よりも高くなることが確認されている。サルパーキンソン病モデルにおいて HP-3000 は投与後 1 日と比較して投与後 3～7 日ではさらにパーキンソニズムスコアを低下させたことから、HP-3000 の抗パーキンソン病作用は血漿中ロピニロール濃度推移に応じて発現すると考えられた。HP-3000 を用いた臨床試験（2.7.1.2.2 参照）において、HP-3000 は 1 日 1 回投与で安定した血漿中ロピニロール濃度推移を示すことから、臨床使用においても 24 時間安定した抗パーキンソン病作用を発揮することが期待される。

ロピニロール塩酸塩はマウスにおいて体温低下作用を示した [8]。マウス及びラットにおいて、低用量では自発運動量を減少させ、高用量では自発運動量を増加させること、また常同行動を発現させることが報告されている [8),9)]。これらの作用は、中枢におけるドパミン受容体刺激作用が関与すると考えられた。

ロピニロール塩酸塩は、マウスにおいて明暗箱の明区画での立ち上がり回数及び行動量の増加、ラットおいて高架式十字迷路でのオープンアームでの滞在時間の増加、恐怖負荷条件下のマーモセットにおいてケージ前部の滞在時間増加及び恐怖姿勢の減少を示した [9)]。これらのことから抗不安作用を示すと考えられた。また、マウスの強制水泳試験において無動発現潜時を延長し、無動時間を短縮させたことから [9)]、抗うつ作用も示すことが示唆された。

hERG 導入 CHO 細胞において、ロピニロール塩酸塩は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 1.2μmol/L（ロピニロールとして 312ng/mL）であった [10)]。また、イヌのプルキンエ線維及び心室筋細胞において APD_{90} を 1μmol/L（ロピニロールとして 260ng/mL）以上で延長した [10),11)]。さらにイヌの心室筋細胞において I_{Kr}、I_{to}、I_{Ks}、I_{K1} 及び I_{Ca} を抑制したが [11)]、いずれも hERG 電流抑制濃度より高かった。HP-3000 の臨床最大用量である 64mg をヒトに反復投与したときの血漿中ロピニロール濃度（C_{max}）は、HP-3000 が申請用量 8～64mg の範囲において線形性が確認されていることから（2.7.2.3.2.2 参照）、JP-03 試験（2.7.2.2.2.2.1 参照）の結果に基づく比例計算により 22.6ng/mL と推測される。このことから、各種イオン電流の抑制濃度及び活動電位持続時間の延長濃度はヒトの血漿中濃度よりも高いと考えられた。

ロピニロール塩酸塩は高血圧自然発症ラットにおいて血圧低下及び心拍数減少を、サルにおいて血圧低下を示した [12),13)]。また、高血圧自然発症ラット及びサルの降圧作用は耐性を形成することが示唆されており、サルではブロモクリプチンとも交叉耐性を示した [13)]。これらの作用には、ドパミン受容体刺激作用が関与していると考えられた。

ロピニロール塩酸塩は経口剤として 1996 年に英国で初めて承認されて以来、70 ヵ国以上で販売されており、日本においては「レキップ錠」が 2006 年に、「レキップ CR 錠」が 2012 年に承認・販売されている。HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量は、ロピニロール塩酸塩の既承認経口剤を投与したときと比較して同程度であること（2.7.1.3.2 参照）、また、ヒトにおいて経皮投与と経口投与で生成する代謝物に質的な差はなく（2.6.4.5.5 参照）、HP-3000 を投与したときの代謝物比（*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比）が既承認経口剤よりも小さいことから（2.7.2.3.2.1 参照）、代謝物量も既承認経口剤を投与したときと比較して増大しないと推測される。以上のことから、全身性副作用リスクが既承認経口剤よりも高まることはないと考えられた。

以上のことから、HP-3000 は血漿中ロピニロール濃度を安定的に保つことにより、24 時間安定した抗パーキンソン病作用を発揮することが期待される。また、HP-3000 は中枢神経系、心血管系等に対してドパミン受容体刺激作用に起因する副作用を発現する可能性はあるものの、そのリスクが既承認経口剤と比較して高まることはないと考えられた。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14) 三輪英人. I. 臨床編 5. 病態生理. In: 水野美邦 編著. パーキンソン病ハンドブック. 初版. 東京: 中外医学社; 2001. p. 27-36.

15) 第 II 編 神経薬理学. 第 13 章 5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）とドパミン. ドパミン. In: 髙折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第 12 版. 東京: 廣川書店; 2013. p. 440-53.

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

2.6.3

薬理試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

一覧表

被験物質：ロピニロール塩酸塩

試験の種類	動物種／系統	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
効力を裏付ける試験					
サルパーキンソン病モデルを用いた HP-3000 の薬理試験	サル／Cynomolgus	経皮	[redacted]	[redacted]163	4.2.1.1-1

[redacted]

Confidential

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

サルパーキンソン病モデルを用いた HP-3000 の薬理試験

被験物質：ロピニロール塩酸塩

CTD 記載箇所：4.2.1.1-1

試験番号：[redacted]163

被験物質及び対照物質	貼付面積	投与量		動物番号	パーキンソニズムスコア				
		mg/body/d	mg/kg/d（換算値）		投与前	Day1	Day3	Day5	Day7
HP-3000	$3cm^2$	4.5	0.97	1	8	5	1	1	1
				3	7	3	1	1	1
				5	9	5	3	3	3
				10	8	7	3	4	4
				平均値	8.0	5.0	2.0	2.3	2.3
	$6cm^2$	9.0	1.90	1	8	5	0	0	0
				3	6	2	1	0	0
				5	10	2	0	0	0
				10	8	7	3	3	3
				平均値	8.0	4.0	1.0	0.8	0.8
ロチゴチン経皮吸収型製剤	$6cm^2$	2.70	0.57	1	8	5	1	1	2
				3	7	3	2	1	2
				5	9	5	4	4	4
				10	8	6	1	1	3
				平均値	8.0	4.8	2.0	1.8	2.8

・3-6 歳の雄性カニクイザルの左内頸動脈内に 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）0.6mg/kg を投与することにより、片側パーキンソン病モデルを作製した。

・上下肢の運動緩慢、筋固縮、振戦及び体幹（姿勢及び平衡性）についてそれぞれスコア化し、合計点をパーキンソニズムスコアとした。

・片側パーキンソン病を発症し、3,4-dihydroxy-L-phenylalanine（L-DOPA）10mg/kg の経口投与に対する反応性が確認された 4 例の動物を選択した。なお、動物は、休薬期間を設け繰り返し使用した。

・HP-3000 及びロチゴチン経皮吸収型製剤は、いずれもサルの背部に 24 時間貼付し、計 7 日間反復経皮投与した。

・パーキンソニズムスコアは被験物質及び対照物質の投与前と、投与 1、3、5 及び 7 日目の投与 24 時間後に評価した。

・全ての薬効評価後に L-DOPA 10mg/kg の経口投与に対する反応性を再度評価し、試験期間中のパーキンソン病症状が安定していたことを確認した。

Confidential

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。