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

2.7.1
生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

久光製薬株式会社

Confidential

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤概観 4
2.7.1.1.2　製剤処方及び製造法 4
2.7.1.1.3　分析法の概観 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1　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） 8
2.7.1.2.2　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 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.3.1　HP-3000 の用量設定 12
2.7.1.3.2　HP-3000 と経口剤の曝露量比較 12
2.7.1.4　付録 16
2.7.1.5　参考文献 16

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
$AUC_{0\text{-}24}$	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
C_{av}	反復投与後の平均血中濃度
C_{av}^{ss}	反復投与後の定常状態での平均血中濃度
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}^{ss}	反復投与時における定常状態での最小血中濃度
C_t	投与後の特定時点における血中濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
%fluctuation	変動率：$100\% \times (C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}) / C_{av}^{ss}$
t_{max}	最高血中濃度到達時間

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）

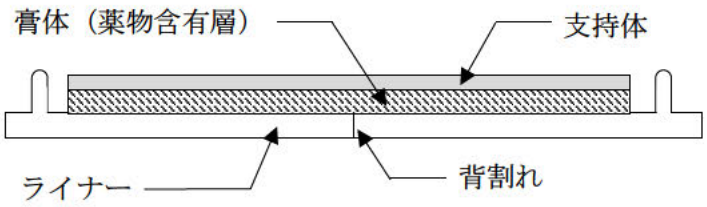
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤概観

HP-3000 はロピニロール塩酸塩を有効成分とし、1cm^2 あたりロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するマトリクスタイプの経皮吸収型製剤である。

図 2.7.1.1-1 HP-3000 の構造（断面図）



2.7.1.1.2 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（表 2.7.1.1-1）。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。

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た（3.2.P.5 参照）。なお、JP-06 試験及び JP-07 試験[redacted]にて製造した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験において使用した各製剤のロピニロール塩酸塩の含量及び面積

試験名	製剤 （治験薬）	薬物含量 （理論含量）	製剤面積
JP-01 試験	HP-3000-4.8	4.8mg	3.2cm^2
JP-02 試験	HP-3000-1.2 HP-3000-4.8	1.2mg 4.8mg	0.8cm^2 3.2cm^2
JP-03 試験	HP-3000-6.8 HP-3000-13.5 HP-3000-20.3	6.75mg 13.50mg 20.25mg	4.5cm^2 9.0cm^2 13.5cm^2
JP-04 試験、JP-05 試験	HP-3000-6.8 HP-3000-13.5 HP-3000-20.3 HP-3000-27.0	6.75mg 13.50mg 20.25mg 27.00mg	4.5cm^2 9.0cm^2 13.5cm^2 18.0cm^2
JP-06 試験、JP-07 試験	HP-3000-8 HP-3000-16 HP-3000-24 HP-3000-32 HP-3000-40	8mg 16mg 24mg 32mg 40mg	5.33cm^2 10.67cm^2 16.00cm^2 21.33cm^2 26.67cm^2
JP-R05 試験	HP-3000-8 HP-3000-16	8mg 16mg	5.33cm^2 10.67cm^2

2.7.1.1.3 分析法の概観

ヒト生体試料の分析法に関する試験一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。

HP-3000 の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール、尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの濃度分析を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-2　ヒト生体試料の分析法に関する試験一覧

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]164[redacted]	Analysis of Ropinirole and N-Despropyl Ropinirole in human plasma using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	5.3.1.4-1
[redacted]165[redacted]	Analysis of Ropinirole and N-Despropyl Ropinirole in human urine using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	5.3.1.4-2
[redacted]164[redacted]P	Ethnic cross validation between north american and japanese plasma with respect to the method of quantification of Ropinirole and N-Despropyl Ropinirole	5.3.1.4-3
[redacted]165[redacted]P	Ethnic cross validation between north american and japanese urine with respect to the method of quantification of Ropinirole and N-Despropyl Ropinirole	5.3.1.4-4
[redacted]072	LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの濃度測定法バリデーション	5.3.1.4-5
[redacted]140	LC/MS/MS 法によるヒト血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの濃度測定法バリデーション②	5.3.1.4-6

表 2.7.1.1-3　薬物動態を検討した臨床試験一覧

試験名	試験の目的	投与期間	投与量	対象	資料番号
JP-01 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間	4.8mg	健康成人	5.3.3.1-1
JP-02 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間 反復投与 7 日間	1.2mg 4.8mg	健康成人	5.3.3.1-2
JP-R05 試験	薬物動態 安全性	反復投与 8mg、16mg 投与期： 各 7 日間	8mg 16mg	健康成人	5.3.3.1-3
JP-03 試験	安全性 薬物動態 有効性	反復投与 7 日間	6.8mg 13.5mg 20.3mg	パーキンソン病患者	5.3.3.2-1
JP-07 試験	安全性 有効性 薬物動態	反復投与 52 週間	8mg 16mg 24mg 32mg 40mg 48mg 56mg 64mg	パーキンソン病患者	5.3.5.2-1

2.7.1.1.3.1 [redacted] 164[redacted]（資料番号：5.3.1.4-1）

ヒト血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は、液液抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。ロピニロールの定量範囲は 9.960～2988pg/mL で、分析単位内の真度は-6.9～-0.2%（定量下限-9.2～10.6%）、精度は 1.4～4.6%（定量下限 5.6～13.7%）であった。分析単位間の真度は-5.4～-1.9%（定量下限-1.8%）、精度は 2.1～3.7%（定量下限 12.8%）であった。*N*-デスプロピルロピニロールの定量範囲は 10.00～3000pg/mL で、分析単位内の真度は-7.5～0.0%（定量下限 0.6～6.6%）、精度は 2.5～6.8%（定量下限 12.0～16.0%）であった。分析単位間の真度は-5.7～-1.6%（定量下限 3.8%）、精度は 3.4～6.3%（定量下限 13.6%）であった。

2.7.1.1.3.2 [redacted] 164[redacted]P（資料番号：5.3.1.4-3）

本試験では[redacted] 164[redacted]（2.7.1.1.3.1 参照）の内標準物質調製方法を変更した際の部分バリデーションを行い、さらに北米人血漿と日本人血漿のクロスバリデーションを実施した。

まず部分バリデーションにおいて、ヒト血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度は、液液抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。ロピニロールの定量範囲は 10.00～3000pg/mL で、分析単位内の真度は-3.7～4.1%（定量下限 1.1～9.4%）、精度は 1.4～3.8%（定量下限 3.9～8.4%）であった。分析単位間の真度は-2.0～1.7%（定量下限 3.9%）、精度は 3.1～3.4%（定量下限 6.8%）であった。*N*-デスプロピルロピニロールの定量範囲は 10.00～3000pg/mL で、分析単位内の真度は-4.5～1.9%（定量下限-8.8～3.9%）、精度は 1.4～3.8%（定量下限 7.2～10.3%）であった。分析単位間の真度は-3.2～1.3%（定量下限-4.0%）、精度は 2.1～3.2%（定量下限 10.2%）であった。

次にクロスバリデーションにおいて、北米人血漿及び日本人血漿を用いて各々3 濃度の QC 試料を調製し、各々3 濃度における濃度測定値の平均値の差を評価した結果、差は±15%以内であった。

本分析法を用いて、JP-01 試験及び JP-02 試験における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を測定した。

2.7.1.1.3.3 [redacted] 165[redacted]（資料番号：5.3.1.4-2）

ヒト尿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、固相抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。ロピニロールの定量範囲は 0.9960～398.4ng/mL で、分析単位内の真度は -6.9～7.6%（定量下限-4.3～8.6%）、精度は 1.3～4.8%（定量下限 3.2～4.6%）であった。分析単位間の真度は-2.4～4.9%（定量下限 2.4%）、精度は 2.6～4.5%（定量下限 6.6%）であった。*N*-デスプロピルロピニロールの定量範囲は 1.000～400.0ng/mL で、分析単位内の真度は-7.7～5.5%（定量下限-7.8～11.3%）、精度は 1.8～5.0%（定量下限 4.1～8.6%）であった。分析単位間の真度は-2.8～2.7%（定量下限 2.5%）、精度は 2.7～5.8%（定量下限 10.1%）であった。

2.7.1.1.3.4 [redacted] 165[redacted]P（資料番号：5.3.1.4-4）

本試験では[redacted] 165[redacted]（2.7.1.1.3.3 参照）を用いて、北米人尿と日本人尿のクロスバリデーションを実施した。

北米人尿及び日本人尿を用いて各々3 濃度の QC 試料を調製し、各々3 濃度における濃度測定値の平均値の差を評価した結果、差は±15%以内であった。

本分析法を用いて、JP-02 試験における尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度を測定した。

2.7.1.1.3.5 [redacted]072 試験（資料番号：5.3.1.4-5）

ヒト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、固相抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。ロピニロールの定量範囲は 0.01～3ng/mL で、定量下限を含めた分析単位内の真度は-3.0～3.3%、精度は 1.6～4.4%であった。定量下限を含めた分析単位間の真度は 1.0～6.7%、精度は 3.1～5.8%であった。*N*-デスプロピルロピニロールの定量範囲は 0.01～3ng/mL で、定量下限を含めた分析単位内の真度は-8.0～1.7%、精度は 1.4～4.8%であった。定量下限を含めた分析単位間の真度は-3.7～3.3%、精度は 1.7～5.4%であった。

本分析法を用いて、JP-03 試験における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を測定した。

2.7.1.1.3.6 [redacted]140 試験（資料番号：5.3.1.4-6）

ヒト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、固相抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。ロピニロールの定量範囲は 0.01～10ng/mL で、定量下限を含めた分析単位内の真度は-4.1～4.0%、精度は 0.6～2.6%であった。定量下限を含めた分析単位間の真度は-3.6～5.5%、精度は 1.3～2.7%であった。*N*-デスプロピルロピニロールの定量範囲は 0.01～10ng/mL で、

定量下限を含めた分析単位内の真度は-7.8～0.8%、精度は 0.5～2.8%であった。定量下限を含めた分析単位間の真度は-9.1～1.3%、精度は 1.0～5.3%であった。

本分析法を用いて、JP-R05 試験及び JP-07 試験における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を測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 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（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg 含有）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（ロピニロールとして 0.25mg 含有）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 $AUC_{0-\infty}$）の比を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1 ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの比（薬物動態解析対象集団）

	HP-3000 1.2mg / ロピニロール塩酸塩錠			HP-3000 4.8mg / ロピニロール塩酸塩錠		
	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
例数	11	11	11	11	11	11
平均値	0.442	1.515	1.510	1.740	6.192	6.053
標準偏差	0.136	0.513	0.502	0.448	2.006	1.932

JP-02 試験総括報告書表 14.2-2-4 より作成

2.7.1.2.2 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（資料番号：5.3.3.2-2）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（ロピニロールとして 2、4 又は 12mg 含有）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（ロピニロール塩酸塩として 6.8、13.5 又は 40.5mg 含有）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（ロピニロール塩酸塩として 27.0mg 含有）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（ロピニロールとして 8mg 含有）を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。いずれの Part も、少なくとも治験薬投与 1 週間前からロピニロール塩酸塩徐放錠を使用し、用量が安定している患者を対象とした。

血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.1.2-1 に、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示した。

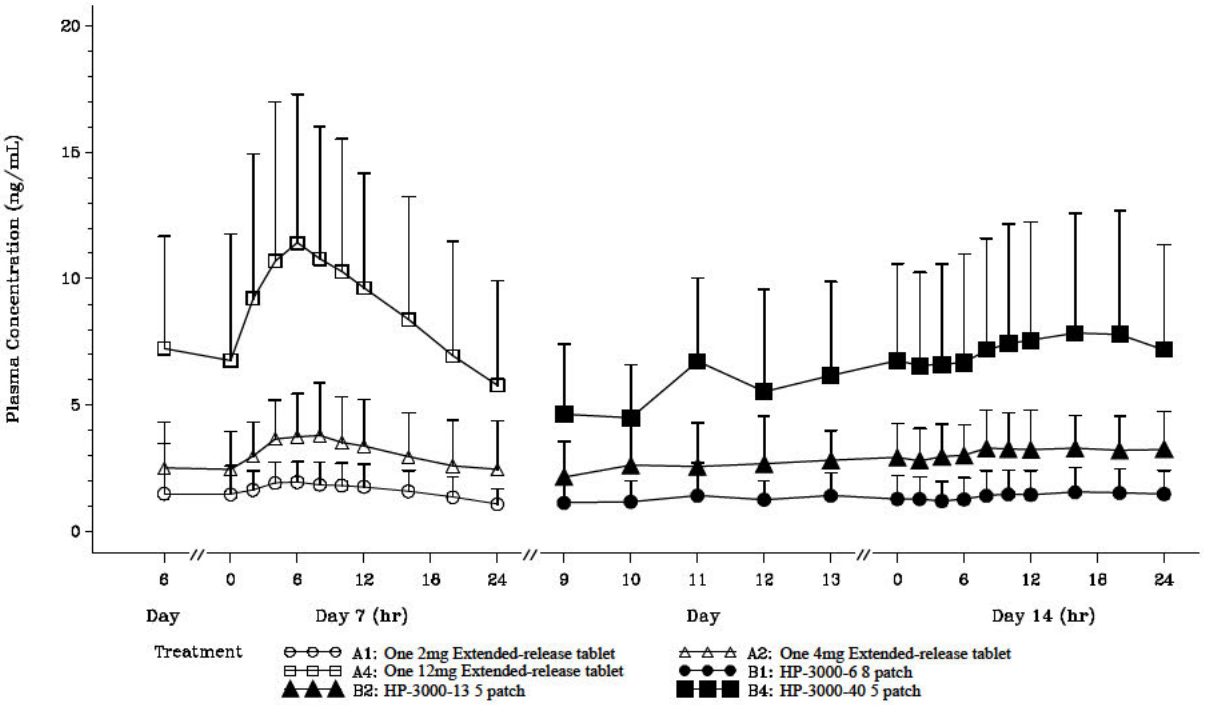
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

血漿中ロピニロール濃度の平均値の経時的推移より、HP-3000 はロピニロール塩酸塩徐放錠から HP-3000 に切り替え後速やかに濃度が安定した（図 2.7.1.2-1）。また、各用量の血漿中ロピニロール濃度から算出した定常状態における血漿中ロピニロール濃度の変動率［%fluctuation = 100% × (C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}) / C^{ss}_{av}］の平均値は、ロピニロール塩酸塩徐放錠投与時に 82.0～96.6%、HP-3000 投与時に 35.2～48.7%であった（表 2.7.1.2-2）。このことから、定常状態における血漿中ロピニロール濃度は、ロピニロール塩酸塩徐放錠投与時に比べ HP-3000 投与時に、より安定すると考えられた。

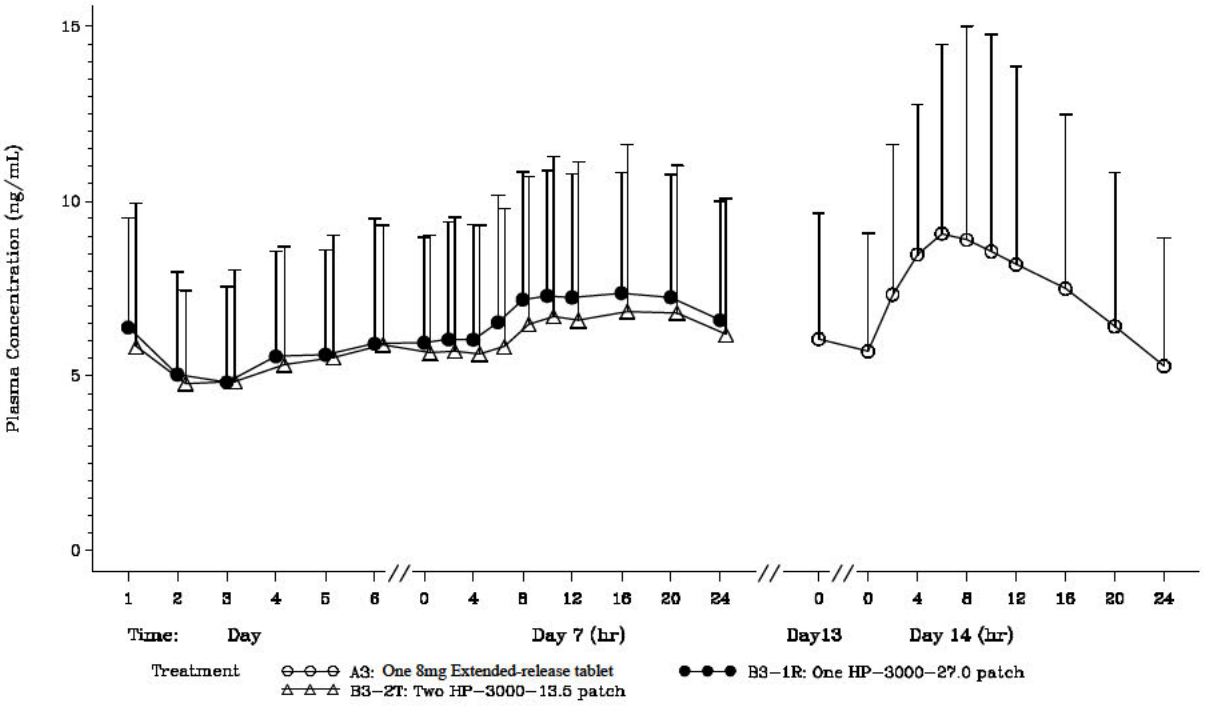
ロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（C^{ss}_{max}、AUC^{ss}_{τ} 及び C^{ss}_{min}）の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2-3 に示した。

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。

図 2.7.1.2-1　血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差



平均値 ＋ 標準偏差

US-04 試験総括報告書図 1 及び図 3 より作成

表 2.7.1.2-2　血漿中ロピニロール濃度の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	記述統計量	ロピニロール塩酸塩徐放錠				HP-3000				
		2mg	4mg	8mg	12mg	6.8mg	13.5mg	27.0mg	27.0mg[a)]	40.5mg
C_{max}^{ss} (ng/mL)	例数	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	平均値	2.28	4.30	10.6	12.3	1.67	3.86	8.29	7.53	8.14
	標準偏差	1.11	2.00	6.33	5.76	1.02	1.64	3.82	4.56	5.00
	変動係数	48.6	46.5	59.9	46.7	61.2	42.4	46.0	60.5	61.5
AUC_{τ}^{ss} (ng·hr/mL)	例数	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	平均値	38.9	76.4	181	207	33.5	76.4	165	153	169
	標準偏差	18.1	39.0	111	111	22.1	30.6	79.7	100.0	110
	変動係数	46.5	51.1	61.6	53.9	66.0	40.1	48.3	65.5	65.1
C_{min}^{ss} (ng/mL)	例数	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	平均値	0.950	1.97	4.48	4.83	1.10	2.39	5.17	5.03	5.90
	標準偏差	0.516	1.34	2.96	4.49	0.784	1.03	2.91	3.48	3.98
	変動係数	54.4	68.2	66.1	93.0	71.6	43.1	56.2	69.1	67.5
C_{av}^{ss} (ng/mL)	例数	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	平均値	1.63	3.19	7.55	8.63	1.40	3.19	6.90	6.38	7.05
	標準偏差	0.754	1.63	4.64	4.65	0.925	1.28	3.32	4.17	4.59
	変動係数	46.4	51.1	61.5	53.9	66.0	40.2	48.2	65.4	65.0
t_{max} (hr)	例数	18	21	33	16	17	22	32	33	15
	中央値	5.03	5.98	6.00	6.00	20.0	10.9	14.0	16.0	16.0
	最小値	0	2.00	0	4.00	0	0	0	0	0
	最大値	12.0	15.9	16.0	12.0	24.0	24.0	24.1	23.9	23.9
%fluctuation[b)]	例数	18	21	33	16	17	21	32	33	15
	平均値	90.0	82.0	85.0	96.6	48.7	45.9	46.0	42.6	35.2
	標準偏差	59.4	48.5	51.0	38.5	25.0	19.2	23.5	18.7	14.5
	変動係数	66.0	59.2	60.0	39.9	51.2	41.8	51.0	44.0	41.1

a: HP-3000 13.5mg × 2 枚

b: %fluctuation = 100% × (C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}) / C_{av}^{ss}

US-04 試験総括報告書表 12 より作成

表 2.7.1.2-3　ロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の血漿中ロピニロールの
薬物動態パラメータの相対的バイオアベイラビリティ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	記述統計量	HP-3000 / ロピニロール塩酸塩錠				
		6.8mg / 2mg	13.5mg / 4mg	27.0mg / 8mg	13.5mg × 2 / 8mg	40.5mg / 12mg
C_{max}^{ss}	例数	17	21	32	33	14
	平均値 [a)]	0.651	0.902	0.787	0.693	0.587
	標準偏差 [b)]	2.05	1.57	1.64	1.53	1.78
	変動係数 [c)]	82.1	47.8	52.6	44.2	62.8
AUC_{τ}^{ss}	例数	17	20	32	33	14
	平均値 [a)]	0.741	1.03	0.933	0.815	0.739
	標準偏差 [b)]	2.16	1.69	1.55	1.55	1.76
	変動係数 [c)]	90.3	56.4	46.2	46.2	61.5
C_{min}^{ss}	例数	17	21	32	33	14
	平均値 [a)]	0.995	1.41	1.20	1.09	1.37
	標準偏差 [b)]	2.25	2.05	1.82	1.87	1.99
	変動係数 [c)]	96.7	82.0	65.6	69.2	77.7

a: 幾何平均値

b: 幾何標準偏差

c: 幾何変動係数

US-04 試験総括報告書表 14.2.6 より作成

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 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 [1)]。このことを踏まえ、JP-02 試験の結果より得られた HP-3000 4.8mg 及び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 相当に換算しそれぞれ対数変換した値を用い 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 の各用量［6.8、13.5、27.0（27.0 又は 13.5mg × 2 枚）及び 40.5mg］及びロピニロール塩酸塩徐放錠の各用量（2、4、8 及び 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た。製剤、投与期及び投与群を固定効果、被験者を変量効果にした線形混合効果モデルを用いて算出した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（2.7.2.3.3.4 参照）、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。

2.7.1.3.2 HP-3000 と経口剤の曝露量比較

HP-3000 8～64mg 投与時の曝露量と既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠投与時の曝露量の比較を行うため、国内で実施した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）で得られた HP-3000 8～64mg における薬物動態データである定常状態における C_t（2.7.2.2.2.2.2 参照）に加え、海外で実施した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 の 6.8～40.5mg 及びロピニロール塩酸塩徐放錠の 2～12mg における薬物動態データ（2.7.1.2.2 参照）である C_{av}^{ss}（AUC_{τ}^{ss}を投与間隔 24 時間で除して算出）及び C_{max}^{ss}を検討に用いた。

US-04 試験の C_{av}^{ss}及び C_{max}^{ss}をそれぞれ体重あたりの投与量（mg/kg）で補正し、HP-3000 は投与量 8mg に、ロピニロール塩酸塩徐放錠は投与量 2mg に基準化した補正 C_{av} 及び補正 C_{max} を算出した（表 2.7.1.3-1 及び表 2.7.1.3-2）。また、JP-07 試験も同様に、HP-3000 8～64mg 投与時の定常状態における血漿中ロピニロール濃度 C_t を、体重あたりの投与量（mg/kg）で補正し投与量 8mg に基準化した補正 C_t を算出した（表 2.7.1.3-3）。得られた補正 C_{av} と補正 C_t の平均値 ± 標準偏差を図 2.7.1.3-1 に、補正 C_{max} と補正 C_t の平均値 ± 標準偏差を図 2.7.1.3-2 に示した。

US-04 試験の結果より得られた補正 C_{av} の平均値は、HP-3000 及びロピニロール塩酸塩徐放錠でそれぞれ 112～157ng/mL/(mg/kg)及び 118～136ng/mL/(mg/kg)、補正 C_{max} の平均値はそれぞれ 130～190ng/mL/(mg/kg)及び 168～192ng/mL/(mg/kg)であり、投与量によらず HP-3000 とロピニロール塩酸塩徐放錠で同程度であった。また、JP-07 試験の結果より得られた補正 C_t の平均値は 125～160ng/mL/(mg/kg)であり、投与量によらず US-04 試験で得られたロピニロール塩酸塩徐放錠の曝露量（補正 C_{av} 及び補正 C_{max}）と同程度であった（図 2.7.1.3-1 及び図 2.7.1.3-2）。

既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠において、2～16mg 投与時の血漿中ロピニロール濃度はほぼ用量比例的に増加することが報告[2)]されていることを踏まえると、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た（5.3.5.3-1 参照）。

表 2.7.1.3-1　体重あたりの投与量で補正し投与量 2 又は 8mg に基準化した
血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{av}）（US-04 試験）

	血漿中ロピニロール濃度 補正 C_{av}［ng/mL/(mg/kg)］[a)]				血漿中ロピニロール濃度 補正 C_{av}［ng/mL/(mg/kg)］[b)]				
製剤	ロピニロール塩酸塩徐放錠				HP-3000				
投与量（mg）	2	4	8	12	6.8	13.5	27.0	27.0[c)]	40.5
例数	18	21	33	16	17	21	32	33	15
平均値	127	135	136	118	128	157	148	137	112
標準偏差	57.3	73.8	83.1	66.8	87.8	63.2	71.2	89.7	71.1
変動係数	45.0	54.6	61.1	56.4	68.5	40.1	48.1	65.7	63.6
最小値	50.7	53.8	47.6	44.5	12.1	52.8	38.3	23.3	38.8
中央値	117	113	119	111	109	155	126	115	88.5
最大値	241	319	500	318	366	305	309	509	241

a: 体重あたりの投与量で補正し投与量 2mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{av}）
b: 体重あたりの投与量で補正し投与量 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{av}）
c: HP-3000 13.5mg × 2 枚
薬物動態解析報告書 1 表 5.2-1 より作成

表 2.7.1.3-2　体重あたりの投与量で補正し投与量 2 又は 8mg に基準化した
血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{max}）（US-04 試験）

	血漿中ロピニロール濃度 補正 C_{max}［ng/mL/(mg/kg)］[a)]				血漿中ロピニロール濃度 補正 C_{max}［ng/mL/(mg/kg)］[b)]				
製剤	ロピニロール塩酸塩徐放錠				HP-3000				
投与量（mg）	2	4	8	12	6.8	13.5	27.0	27.0[c)]	40.5
例数	18	21	33	16	17	22	32	33	15
平均値	180	182	192	168	153	190	179	161	130
標準偏差	88.9	90.3	117	75.5	97.4	82.4	86.7	98.1	79.5
変動係数	49.4	49.7	61.0	45.0	63.8	43.3	48.4	60.8	61.3
最小値	68.9	73.9	79.0	59.5	14.5	69.5	44.2	34.3	43.9
中央値	150	154	179	152	131	175	156	133	108
最大値	419	378	704	350	412	385	349	562	264

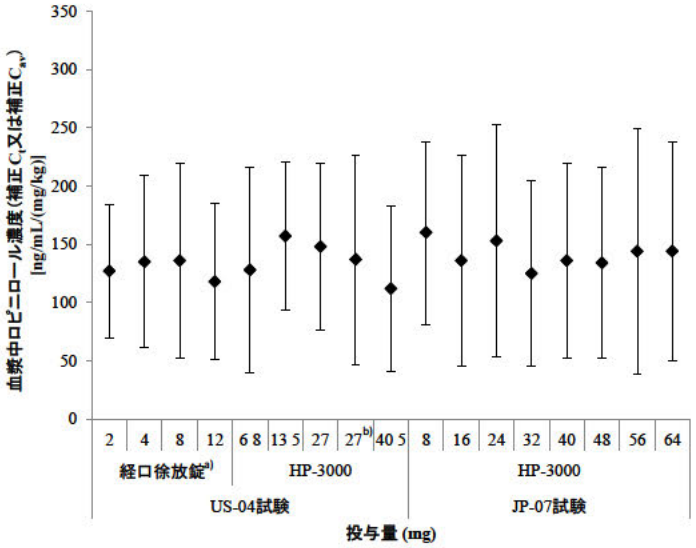
a: 体重あたりの投与量で補正し投与量 2mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{max}）
b: 体重あたりの投与量で補正し投与量 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（補正 C_{max}）
c: HP-3000 13.5mg × 2 枚
薬物動態解析報告書 1 表 5.2-2 より作成

表 2.7.1.3-3　体重あたりの投与量で補正し投与量 8mg に基準化した
血漿中ロピニロール濃度（補正 C_t）（JP-07 試験）

	血漿中ロピニロール濃度　補正 C_t［ng/mL/(mg/kg)］[a)]							
製剤	HP-3000							
投与量（mg）	8	16	24	32	40	48	56	64
採血時点数	21	160	93	179	105	150	88	271
平均値	160	136	153	125	136	134	144	144
標準偏差	78.3	90.1	99.4	79.5	83.7	81.9	105	93.8
変動係数	48.9	66.4	65.1	63.6	61.5	61.0	73.2	65.3
最小値	29.2	17.7	32.2	15.5	18.2	24.4	35.3	0.765
中央値	152	108	127	110	115	108	113	124
最大値	380	441	633	637	461	436	507	629

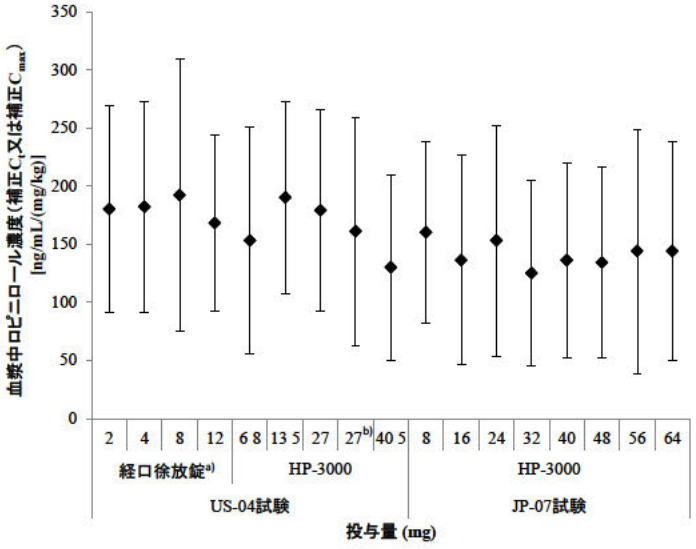
a: 体重あたりの投与量で補正し投与量 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（補正 C_t）
薬物動態解析報告書 1 表 5.1-1 より作成

図 2.7.1.3-1　体重あたりの投与量で補正し投与量 2 又は 8mg に基準化した
血漿中ロピニロール濃度（補正 C_t 又は補正 C_{av}）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験は補正 C_t を、US-04 試験は補正 C_{av} を血漿中ロピニロール濃度とした。
ロピニロール塩酸塩徐放錠は投与量 2mg、HP-3000 は投与量 8mg に基準化した。
a: ロピニロール塩酸塩徐放錠を用いた。
b: HP-3000 13.5mg × 2 枚
薬物動態解析報告書 1 図 5.3-1 より作成

図 2.7.1.3-2　体重あたりの投与量で補正し投与量 2 又は 8mg に基準化した
血漿中ロピニロール濃度（補正 C_t 又は補正 C_{max}）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験は補正 C_t を、US-04 試験は補正 C_{max} を血漿中ロピニロール濃度とした。
ロピニロール塩酸塩徐放錠は投与量 2mg、HP-3000 は投与量 8mg に基準化した。
a: ロピニロール塩酸塩徐放錠を用いた。
b: HP-3000 13.5mg × 2 枚
薬物動態解析報告書 1 図 5.3-2 より作成

2.7.1.4 付録

該当資料なし

2.7.1.5 参考文献

1) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetics properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2007; 29: 2654-66.
2) 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.

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

2.7.2

臨床薬理の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の構成及び外観 6
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の構成及び概観 7
2.7.2.1.2.1　健康成人における薬物動態 7
2.7.2.1.2.2　パーキンソン病患者における薬物動態 8
2.7.2.1.2.3　Thorough QT/QTc 試験 8
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験の要約 11
2.7.2.2.1.1　ヒト皮膚透過性試験（資料番号：4.2.2.2-2） 11
2.7.2.2.1.2　蛋白結合（参考文献） 12
2.7.2.2.1.3　血球移行性（参考文献） 12
2.7.2.2.1.4　推定代謝経路（参考文献） 13
2.7.2.2.1.5　ヒト尿中代謝物（参考文献） 13
2.7.2.2.1.6　ヒト血漿及び尿中の代謝物検索（参考文献） 14
2.7.2.2.1.7　代謝酵素の同定（参考文献） 14
2.7.2.2.1.8　薬物動態学的相互作用 14
2.7.2.2.1.8.1　酵素阻害（参考文献） 14
2.7.2.2.2　個々の臨床試験の要約 15
2.7.2.2.2.1　健康成人における薬物動態 15
2.7.2.2.2.1.1　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） 15
2.7.2.2.2.1.2　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） 17
2.7.2.2.2.1.3　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） 23
2.7.2.2.2.2　パーキンソン病患者における薬物動態 25
2.7.2.2.2.2.1　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） 25
2.7.2.2.2.2.2　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） 32
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.2.3.1　臨床薬理試験の解析対象集団 37
2.7.2.3.2　血漿中薬物動態 39
2.7.2.3.2.1　薬物動態特性 39
2.7.2.3.2.2　線形性 39

2.7.2.3.2.3 定常状態 40
2.7.2.3.2.4 投与部位別 41
2.7.2.3.2.5 個体間変動 41
2.7.2.3.2.6 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 42
2.7.2.3.2.7 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 43
2.7.2.3.3 内因性要因を考慮した薬物動態 44
2.7.2.3.3.1 年齢別 44
2.7.2.3.3.2 体重別 47
2.7.2.3.3.3 性別 49
2.7.2.3.3.4 民族差 51
2.7.2.3.3.5 肝機能障害の影響 52
2.7.2.3.3.6 腎機能障害の影響 53
2.7.2.3.4 外因性要因を考慮した薬物動態 54
2.7.2.3.4.1 L-DOPA 併用の有無別 54
2.7.2.3.4.2 前治療（ドパミンアゴニスト）の有無別 57
2.7.2.3.4.3 薬物動態学的相互作用 57
2.7.2.3.4.3.1 ロピニロールへの影響 57
2.7.2.3.4.3.1.1 CYP1A2 阻害薬併用の影響 57
2.7.2.3.4.3.1.2 ドンペリドン 58
2.7.2.3.4.3.1.3 エストロゲン 58
2.7.2.3.4.3.2 他剤への影響 58
2.7.2.3.4.3.2.1 ジゴキシン 58
2.7.2.3.4.3.2.2 テオフィリン 58
2.7.2.4 特別な試験 58
2.7.2.5 付録 58
2.7.2.6 参考文献 72

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
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
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
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
水酸化体のグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物
水酸化脱プロピル体のグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物
脱プロピル体のカルバミルグルクロン酸抱合体	ロピニロール代謝物

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
APD	action potential duration：活動電位持続時間
APD_{90}	90%再分極時の APD
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8}$	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
$AUC_{0\text{-}\infty}$又は $AUC_{0\text{-}inf}$	0～無限時間までの血中濃度-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_{av}	反復投与後の平均血中濃度
C_{av}^{ss}	反復投与後の定常状態での平均血中濃度
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
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_t	投与後の特定時点における血中濃度

略号	省略していない表現又は定義
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
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 (m)	尿中代謝物排泄率
f_e (total)	尿中薬物総排泄率
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
^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
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_{Kr}	急速活性型遅延整流カリウム電流
I_{Ks}	緩除活性型遅延整流カリウム電流
I_{to}	一過性外向きカリウム電流
K_i	阻害定数
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0-\infty}$又は AUC_{0-inf} の推定部分の割合
PT	preferred term：基本語
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
$t_{1/2}$	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
λ_Z	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き

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）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の構成及び外観

ヒト皮膚を用いた皮膚透過性試験を実施した。ヒト生体試料を用いた試験の構成を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験の構成

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]010	HP-3000 を用いたヒト皮膚透過性試験	4.2.2.2-2

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。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

HP-3000（以下、本剤）の臨床薬理評価を実施し、本承認申請資料として採用した臨床薬理試験（評価資料）及び参考資料の構成を表 2.7.2.1-2 に示した。また評価資料について臨床試験の要約を付録　表 2.7.2.5-1 に示した。

健康成人を対象とした JP-01 試験、JP-02 試験及び JP-R05 試験、パーキンソン病患者を対象とした JP-03 試験及び JP-07 試験の計 5 試験で臨床薬理評価を行った。なお、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 US-02 試験、パーキンソン病患者を対象とした US-04 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、臨床薬理を評価するために実施した治験で使用した治験薬は「2.7.1.1.2 製剤処方及び製造方法」に記載した。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験の構成

試験名	試験の目的	投与期間	投与量	貼付部位	対象	資料番号	評価資料/参考資料
JP-01 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間	4.8mg	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	健康成人	5.3.3.1-1	評価資料
JP-02 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間 反復投与 7 日間	1.2mg 4.8mg	胸部	健康成人	5.3.3.1-2	評価資料
JP-R05 試験	薬物動態 安全性	反復投与 8mg、16mg 投与期： 各 7 日間	8mg 16mg	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	健康成人	5.3.3.1-3	評価資料
JP-03 試験	安全性 薬物動態 有効性	反復投与 7 日間	6.8mg 13.5mg 20.3mg	胸部	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	5.3.3.2-1	評価資料
JP-07 試験	安全性 有効性 薬物動態	反復投与 52 週間	8mg 16mg 24mg 32mg 40mg 48mg 56mg 64mg	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者	5.3.5.2-1	評価資料
US-02 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間	4.8mg	胸部	健康成人	5.3.3.1-4	参考資料
US-04 試験	薬物動態 安全性	反復投与 7 日間	6.8mg 13.5mg 27.0mg 40.5mg	胸部	パーキンソン病患者	5.3.3.2-2	参考資料

2.7.2.1.2.1 健康成人における薬物動態

本邦での健康成人における本剤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、本剤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、外国人健康成人に本剤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、本剤の民族差を検討するための参考資料として用いた。

2.7.2.1.2.2 パーキンソン病患者における薬物動態

本邦でのパーキンソン病患者における本剤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本剤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て用いた。

2.7.2.1.2.3 Thorough QT/QTc 試験

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月実施）の助言を踏まえ、HP-3000 投与時の QT/QTc 間隔延長については、臨床試験結果及び本邦既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の情報並びに非臨床試験成績を基に評価し、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付、薬食審査発 1023 第 1 号）において、本ガイドラインの適用範囲は、第一義的には新規薬物の開発に関するものであるが、曝露量［最高血中濃度（C_{max}）あるいは血中濃度時間曲線下面積（AUC）］が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合にも適用されることがあるとされている。

HP-3000 は、有効成分であるロピニロール塩酸塩を含有する経口剤が既に承認されている新投与経路医薬品であり、本邦では速放錠であるロピニロール塩酸塩錠（2006 年 10 月承認）が最大 15mg/d（ロピニロールとして 15mg/d、以下同様）[1)]、徐放錠であるロピニロール塩酸塩徐放錠（2012 年 6 月承認）が最大 16mg/d まで[2)]、海外では速放錠であるロピニロール塩酸塩錠（1997 年 9 月承認）及び徐放錠であるロピニロール塩酸塩徐放錠（2008 年 6 月承認）がともに最大 24mg/d まで臨床使用されている[3)-6)]。

HP-3000 の用量は、HP-3000 及びロピニロール塩酸塩を含有する経口剤投与時の $AUC_{0-\infty}$を基に検討し、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の AUC に対応する HP-3000 の用量が 8mg（ロピニロール塩酸塩として 8mg、以下同様）と考えられたこと、及び HP-3000 がマトリックス型製剤であり投与量を製剤面積で調整できることを踏まえて、ロピニロール塩酸塩徐放錠の本邦承認用量である 2～16mg に相当する用量として 8～64mg と設定した（2.7.1.3.1 参照）。

次に、設定した HP-3000 の用量（8～64mg）における曝露量とロピニロール塩酸塩徐放錠の曝露量の比較を行った。曝露量の比較にあたり、JP-07 試験における HP-3000 8～64mg 投与時の C_t、並びに US-04 試験における 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 C^{ss}_{av}、C^{ss}_{max}を用いた。それぞれ体重あたりの投与量（mg/kg）で補正し、HP-3000 は投与量 8mg に、ロピニロール塩酸塩徐放錠は投与量 2mg に基準化した補正 C_t、補正 C^{ss}_{av}、補正 C^{ss}_{max}を算出した。

US-04 試験の結果から得られた各用量の補正 C_{av}^{ss}及び補正 C_{max}^{ss}は投与量によらず HP-3000 とロピニロール塩酸塩徐放錠で同程度であった。また、JP-07 試験の結果より得られた補正 C_t は、投与量によらず US-04 試験で得られたロピニロール塩酸塩徐放錠の補正 C_{av} 及び補正 C_{max} と同程度であった。既承認のロピニロール塩酸塩徐放錠において、2～16mg 投与時の血漿中ロピニロール濃度がほぼ用量比例的に増加することが報告されていることを踏まえると、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 の曝露量と同程度を示すと考えられた（2.7.1.3.2 参照）。以上のことから、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た。

これまでに実施した本邦における HP-3000 の臨床試験において、PT「心電図 QT 延長」の発現率は、JP-04 試験で HP-3000 群 0.6%（1/179 例）、プラセボ群 1.1%（1/90 例）、JP-05 試験で HP-3000 群 0.7%（1/140 例）、プラセボ群 0.0%（0/70 例）、JP-06 試験で HP-3000 群 0.4%（1/226）、プラセボ群 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 0.0%（0/229 例）、JP-07 試験で 2.0%（4/199 例）であった。JP-04 試験の HP-3000 群 1 例、プラセボ群 1 例、JP-07 試験の 2 例を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も非重篤であり、重症度が高度のものはなかった。JP-01 試験、JP-02 試験、JP-03 試験及び JP-R05 試験では PT「心電図 QT 延長」はみられなかった。なお、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤が投与された国内臨床試験において「心電図 QT 延長」の副作用は 0.3%（1/336 例）であった [7)]。

既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤投与後の心電図 QT 延長関連所見について、EMBASE 及び MEDLINE を用いた文献調査（検索式：ロピニロール and （トルサード ド ポアント or 突然死 or 心室性頻脈 or 心室細動 or 心室粗動 or 失神 or てんかん or 心停止 or 不整脈、検索日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、並びに重篤な副作用情報が集積されている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を用いて市販後安全性情報を調査した結果、心停止及び不整脈の副作用を発現した症例が各 1 例報告されていた。研究報告においては、心電図 QT 延長関連所見に関する重大な報告は確認できず、また措置報告も確認できなかった（20[redacted] 年[redacted] 月時点）。なお、現時点ではロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の添付文書 [1),2)]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。

さらに、HP-3000 64mg 投与時の曝露量を推定し、非臨床試験結果との比較を行った。

HP-3000 64mg をヒトに投与したときの曝露量は、JP-03 試験においてパーキンソン病患者に HP-3000 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の定常状態（投与 7 回目）における血漿中ロピニロール濃度の薬物動態パラメータの平均値［C_{max} 7.16ng/mL、AUC_{0-24} 154ng·hr/mL（2.7.2.2.2.2.1 参照）］から、比例計算により C_{max} が 22.6ng/mL、AUC_{0-24} が 486ng·hr/mL と推定した。

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。また、イヌのプルキンエ線維及び心室筋細胞において活動電位持続時間（APD_{90}）を 1μmol/L（ロピニロールとして 260ng/mL）以上で延長した。さらにイヌの心室筋細胞において I_{Kr}、I_{to}、I_{Ks}、I_{K1} 及び I_{Ca} を抑制したが、いずれの作用も hERG 電流抑制濃度より高かった（2.6.2.4.1 参照）。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 HP-3000 64mg をヒトに投与したときの推定 C_{max} 22.6ng/mL よりも高いと考えられた。

また、HP-3000 のサルを用いた反復経皮投与毒性試験において、最大投与量である 15mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）で QTc への影響は認められなかった（2.6.6.3.3 及び 2.6.6.3.4 参照）。HP-3000 のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験においても、最大投与量である 6mg/kg/d（ロピニロール塩酸塩として）で QTc への影響は認められなかった（2.6.6.3.5 及び 2.6.6.3.6 参照）。上述の反復経皮投与毒性試験において、サルの 15mg/kg/d 投与群における最終投与日（投与 13 日目）の血漿中ロピニロール濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24}（平均値）は、雄で 140ng/mL 及び 2590ng·hr/mL、雌で 102ng/mL 及び 2190ng·hr/mL（2.6.7.7.3 及び 2.6.7.7.4 参照）、ミニブタの 6mg/kg/d 投与群における最終投与日（投与 112 日目）の血漿中ロピニロール濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24}（平均値）は、雄で 68.8ng/mL 及び 1250ng·hr/mL、雌で 65.3ng/mL 及び 1030ng·hr/mL であり（2.6.7.7.5 及び 2.6.7.7.6 参照）、HP-3000 64mg をヒトに投与したときの血漿中ロピニロール曝露量推定値（C_{max}：22.6ng/mL、AUC_{0-24}：486ng·hr/mL）よりも高いと考えられた。

よって、ヒトに HP-3000 64mg を投与した際に QTc 延長を惹起する可能性は低いと考えられた。

以上のとおり、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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

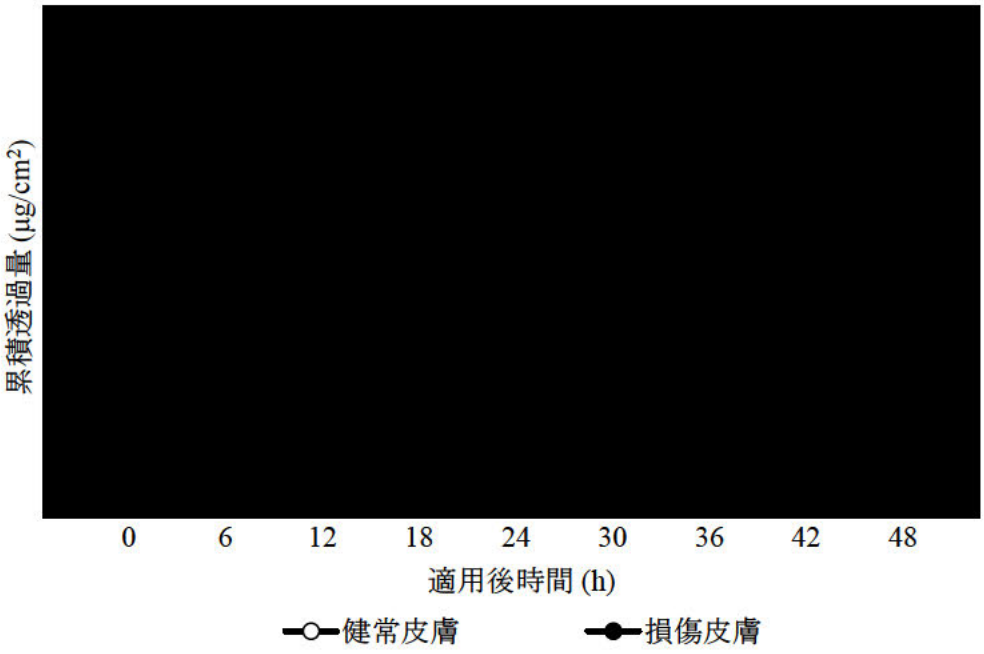
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験の要約

2.7.2.2.1.1 ヒト皮膚透過性試験（資料番号：4.2.2.2-2）

HP-3000（ロピニロール塩酸塩として 1.50mg/cm^2 含有）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、[redacted]cm^2 の面積で 24 時間適用し、32°C の温度条件下で *in vitro* ヒト皮膚透過性試験を実施した。透過液試料は製剤適用後 48 時間（剥離後 24 時間）まで採取し、透過液中のロピニロール濃度を測定した。累積透過量推移を図 2.7.2.2-1、累積透過量及び累積透過率を表 2.7.2.2-1 に示した。

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。

図 2.7.2.2-1　HP-3000 をヒト健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間適用したときのロピニロールの累積透過量推移



平均値 ＋ 標準偏差（n = 6）
[redacted]010 試験最終報告書 Figure 1 及び Figure 2 より作成

表 2.7.2.2-1　HP-3000 をヒト健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間適用したときのロピニロールの累積透過量及び累積透過率

試験系	*in vtiro*	
投与量	[redacted]cm^2（1.5mg/cm^2）	
例数	健常皮膚（n = 6）	損傷皮膚（n = 6）
適用後 24 時間までの累積透過量（μg/cm^2）	[redacted]	[redacted]
適用後 48 時間までの累積透過量（μg/cm^2）	[redacted]	[redacted]
適用後 24 時間までの累積透過率（%）	[redacted]	[redacted]
適用後 48 時間までの累積透過率（%）	[redacted]	[redacted]

平均値 ± 標準偏差

[redacted]010 試験最終報告書 Table 2 及び Table 3 より作成

2.7.2.2.1.2　蛋白結合（参考文献）

in vitro 試験において、限外ろ過法における血漿蛋白結合率は、ヒト血漿では[^{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、平衡透析法における血清蛋白結合率は、[^{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、ヒト血清で 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[8)]。

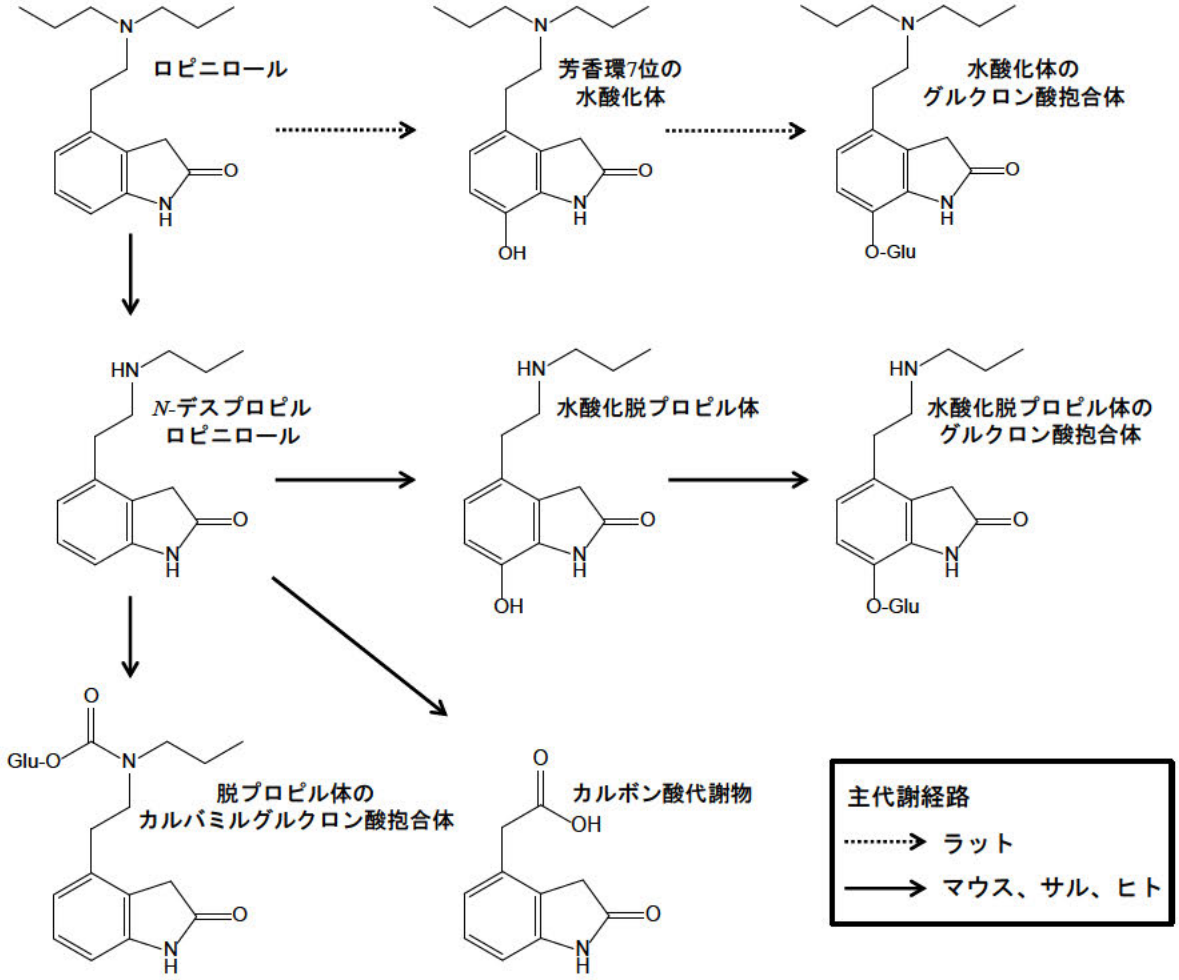
2.7.2.2.1.3　血球移行性（参考文献）

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[8)]。

2.7.2.2.1.4 推定代謝経路（参考文献）

ロピニロールは動物及びヒトで、第 1 相及び第 2 相代謝経路によって広範囲に代謝される薬物であり、マウス、ラット、サル及びヒトにおけるロピニロールの代謝については、図 2.7.2.2-2 に示した経路が推定されている [9)]。

図 2.7.2.2-2　ロピニロールの推定代謝経路



参考文献 9)の Figure 2 より作成

2.7.2.2.1.5 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 0.6mg の用量で単回経口投与及び 0.08mg の用量で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 [9]。

2.7.2.2.1.6 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（ロピニロールとして 2mg 含有）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 [10]

2.7.2.2.1.7 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、主要な P450 代謝酵素（CYP）の同定には、選択的阻害剤であるフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）及びケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）を用いた検討に加え、CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、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 [11]。

2.7.2.2.1.8 薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.1.8.1 酵素阻害（参考文献）

ヒト CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP2C9、2C19、2E1 及び 3A4 において活性残存率は 89.1%以上の値を示しており、これらの分子種に対するロピニロールの阻害作用は認められなかった。一方で、CYP1A2 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 [12]。

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の代謝活性に対するロピニロールの阻害作用に関して、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 において阻害作用は認められず、これらの分子種に対するロピニロールの IC_{50} は 400μmol/L 以上であった。一方で、CYP2D6 に対するロピニロールの K_i 値は 0.85μmol/L であったと報告されている [13]。

2.7.2.2.2 個々の臨床試験の要約

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態

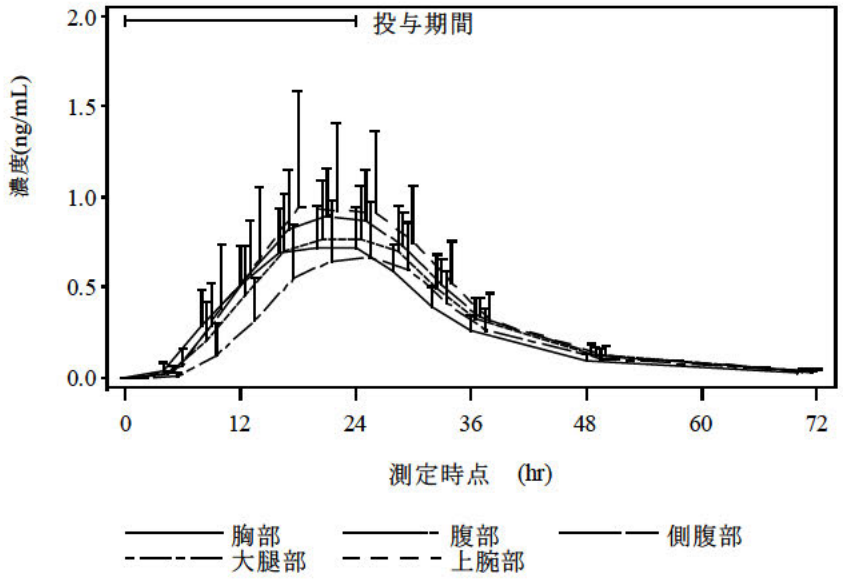
2.7.2.2.2.1.1 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

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薬物動態を比較検討した。各投与部位の薬物動態解析対象例数は、側腹部投与時 13 例、他部位投与時 15 例であった。

血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-3 に、ロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 及び付録　表 2.7.2.5-2 に示した。

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。

図 2.7.2.2-3　血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
胸部 15 例、腹部 15 例、側腹部 13 例、大腿部 15 例、上腕部 15 例
JP-01 試験総括報告書図 11-1 から引用

表 2.7.2.2-2　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与部位	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
胸部	例数	15	15	15	15	15
	平均値	0.759	21.1	19.8	20.2	10.5
	標準偏差	0.244	2.81	6.26	6.31	0.996
	最頻値	-	20.0	-	-	-
腹部	例数	15	15	15	15	15
	平均値	0.812	22.9	21.7	22.3	11.2
	標準偏差	0.316	3.84	8.82	8.90	1.62
	最頻値	-	20.0	-	-	-
側腹部	例数	13	13	13	13	13
	平均値	0.940	21.2	24.1	24.6	10.5
	標準偏差	0.308	3.00	7.61	7.65	1.10
	最頻値	-	24.0	-	-	-
大腿部	例数 [a)]	14	14	14	14	14
	平均値	0.751	23.7	18.8	19.3	11.5
	標準偏差	0.269	3.67	6.86	6.92	1.74
	最頻値	-	20.0	-	-	-
上腕部	例数	15	15	15	15	15
	平均値	1.04	20.5	25.7	26.2	10.6
	標準偏差	0.634	2.97	13.3	13.4	1.39
	最頻値	-	20.0	-	-	-

a: 15 例中 1 例、血漿中薬物濃度が全時点において定量下限値（0.01ng/mL）未満であり、パラメータが欠測値となったため。

JP-01 試験総括報告書表 11-3 より作成

薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）について、投与部位、グループ及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与部位間における幾何平均値の比（GMR）の推定値及びその 90%信頼区間を算出した結果を表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に示した。

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薬物濃度に大きな差はないと考えられた。

表 2.7.2.2-3　血漿中ロピニロールの AUC_{0-t} の投与部位間差の 90%信頼区間

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

投与部位	GMR の推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
腹部 / 胸部	1.070	0.928	1.234
側腹部 / 胸部	1.266	1.090	1.471
大腿部 / 胸部	0.935	0.808	1.082
上腕部 / 胸部	1.223	1.061	1.411
側腹部 / 腹部	1.183	1.018	1.375
大腿部 / 腹部	0.874	0.755	1.011
上腕部 / 腹部	1.143	0.991	1.318
大腿部 / 側腹部	0.738	0.633	0.861
上腕部 / 側腹部	0.966	0.831	1.123
上腕部 / 大腿部	1.308	1.131	1.514

JP-01 試験総括報告書表 11-4 を一部改変

表 2.7.2.2-4　血漿中ロピニロールの C_{max} の投与部位間差の 90%信頼区間

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

投与部位	GMR の推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
腹部 / 胸部	1.053	0.900	1.231
側腹部 / 胸部	1.274	1.080	1.503
大腿部 / 胸部	0.973	0.829	1.141
上腕部 / 胸部	1.259	1.077	1.472
側腹部 / 腹部	1.211	1.026	1.428
大腿部 / 腹部	0.924	0.787	1.084
上腕部 / 腹部	1.196	1.023	1.399
大腿部 / 側腹部	0.763	0.644	0.904
上腕部 / 側腹部	0.988	0.838	1.165
上腕部 / 大腿部	1.295	1.103	1.519

JP-01 試験総括報告書表 11-5 を一部改変

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 ± 標準偏差）はロピニロール塩酸塩として胸部で 1.366 ± 0.306mg、腹部で 1.537 ± 0.250mg、側腹部で 1.659 ± 0.331mg、大腿部で 1.517 ± 0.352mg、上腕部で 1.585 ± 0.497mg であった。推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、胸部で 28.0 ± 6.3%、腹部で 31.5 ± 5.1%、側腹部で 33.9 ± 6.8%、大腿部で 31.1 ± 7.2%、上腕部で 32.4 ± 10.2%であった。推定薬物吸収量の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。

2.7.2.2.2.1.2 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

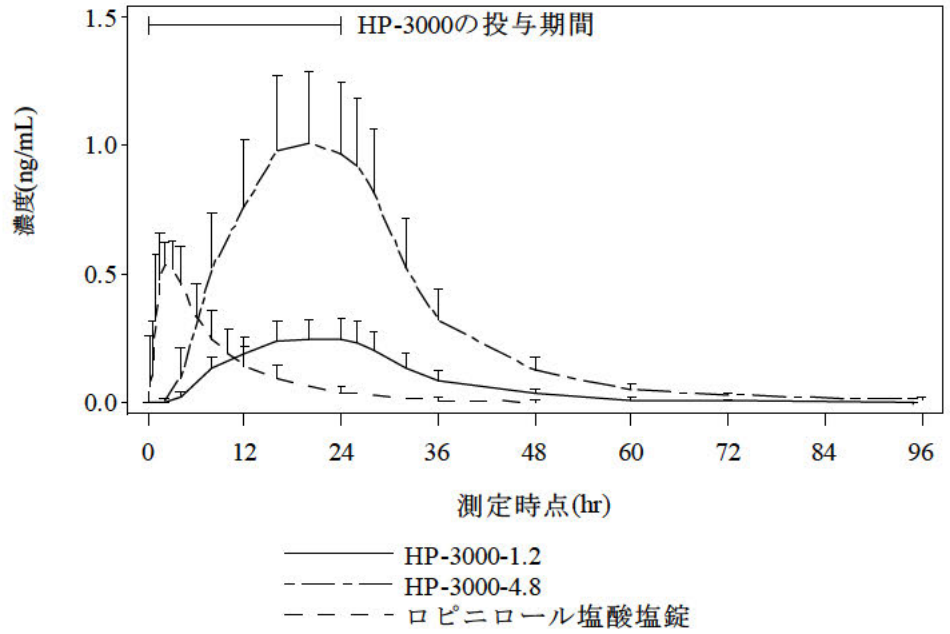
健康成人男性 12 例を対象に HP-3000 1.2 及び 4.8mg（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg 含有）を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg（ロピニロールとして 0.25mg 含有）を対照に検討した。薬物動態解析対象例数は HP-3000 1.2mg 投与時 12 例、HP-3000 4.8mg 投与時 11 例、ロピニロール塩酸塩錠投与時 11 例であった。

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の経時的推移図を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6 及び付録　表 2.7.2.5-3 に示した。

血漿中ロピニロール濃度の 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、ロピニロール塩酸塩錠投与時では 1.50hr であった。また、$t_{1/2}$ の平均値は、HP-3000 1.2mg 投与時では 8.44hr、HP-3000 4.8mg 投与時では 16.0hr、ロピニロール塩酸塩錠投与時では 5.66hr であった。

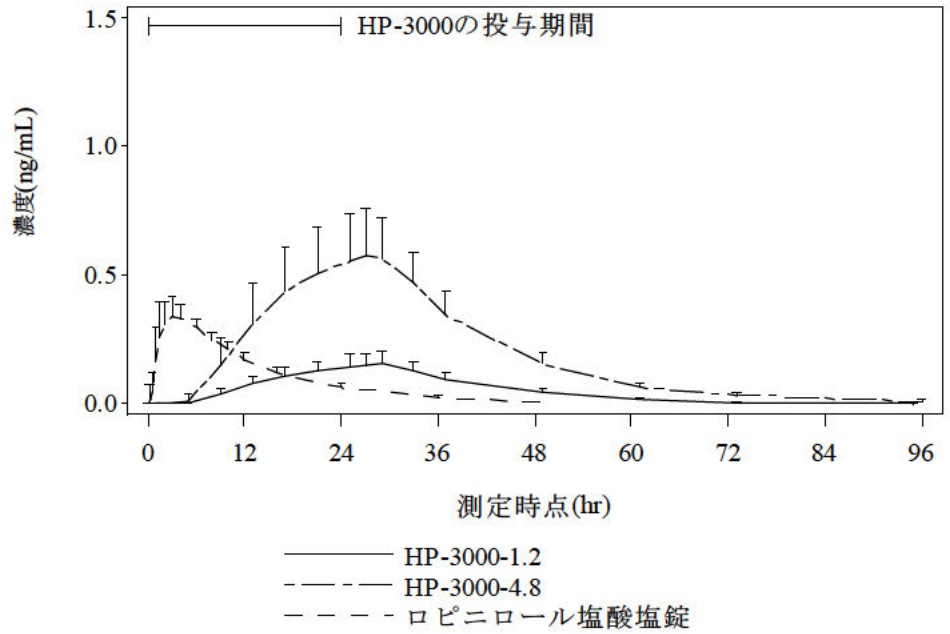
HP-3000 とロピニロール塩酸塩錠の薬物動態を比較すると、HP-3000 投与時の t_{max}、$t_{1/2}$ はロピニロール塩酸塩錠よりも遅く、長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。

図 2.7.2.2-4　血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
HP-3000-1.2（HP-3000 1.2mg 投与時）は n = 12、HP-3000-4.8（HP-3000 4.8mg 投与時）は n = 11、ロピニロール塩酸塩錠は n = 11
JP-02 試験総括報告書図 11-1 から引用

図 2.7.2.2-5　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
HP-3000-1.2（HP-3000 1.2mg 投与時）は n = 12、HP-3000-4.8（HP-3000 4.8mg 投与時）は n = 11、ロピニロール塩酸塩錠は n = 11
JP-02 試験総括報告書図 11-2 から引用

表 2.7.2.2-5　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-3000 1.2mg	例数	12	12	12	12	12
	平均値	0.254	20.8	6.66	6.86	8.44
	標準偏差	0.0855	3.56	2.48	2.47	2.07
	最頻値	-	20.0, 24.0	-	-	-
HP-3000 4.8mg	例数	11	11	11	11	11
	平均値	1.02	20.0	27.8	28.1	16.0
	標準偏差	0.279	3.10	8.33	8.28	8.34
	最頻値	-	20.0	-	-	-
ロピニロール塩酸塩錠	例数	11	11	11	11	11
	平均値	0.597	2.14	4.87	5.02	5.66
	標準偏差	0.118	0.951	2.11	2.12	1.03
	最頻値	-	1.50	-	-	-

JP-02 試験総括報告書表 11-5 より作成

表 2.7.2.2-6　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-3000 1.2mg	例数	12	12	12	12	12
	平均値	0.154	27.2	4.38	4.58	9.76
	標準偏差	0.0490	1.34	1.38	1.39	1.13
	最頻値	-	28.0	-	-	-
HP-3000 4.8mg	例数	11	11	11	11	11
	平均値	0.583	26.2	17.6	17.9	12.0
	標準偏差	0.179	1.40	5.51	5.50	3.62
	最頻値	-	26.0	-	-	-
ロピニロール塩酸塩錠	例数	11	11	11	11	11
	平均値	0.357	3.18	4.73	4.92	7.60
	標準偏差	0.0780	0.956	0.579	0.571	0.947
	最頻値	-	4.00	-	-	-

JP-02 試験総括報告書表 11-6 より作成

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 ± 標準偏差）は、C_{max} が HP-3000 1.2mg 投与時で 0.629 ± 0.154、HP-3000 4.8mg 投与時で 0.588 ± 0.162、ロピニロール塩酸塩錠投与時で 0.631 ± 0.223（以下同順）であり、AUC_{0-t} が 0.690 ± 0.174、0.659 ± 0.194、1.125 ± 0.430 であり、$AUC_{0-\infty}$が 0.698 ± 0.167、0.662 ± 0.192、1.128 ± 0.430 であった。*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$いずれにおいても HP-3000 の 2 用量間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 $AUC_{0-\infty}$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 1.2mg と HP-3000 4.8mg の 2 用量間において、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算出した傾き β の推定値（95%信頼区間）は、C_{max} では 1.006（0.923, 1.089）、AUC_{0-t} では 1.034（0.947, 1.120）、$AUC_{0-\infty}$

では 1.020（0.937, 1.103）であった。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ いずれにおいても β は 1 に近い値であったことから、これらの薬物動態パラメータに関して 2 用量間における線形性が確認された。

尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを付録　表 2.7.2.5-4 に示した。

ロピニロールの累積尿中排泄率（f_e）（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 1.2mg 投与時で投与開始後 0～24 時間が 2.1 ± 0.9%、投与開始後 0～48 時間が 3.3 ± 1.4%、投与開始後 0～72 時間が 3.4 ± 1.5%、投与開始後 0～96 時間が 3.4 ± 1.5%であり、HP-3000 4.8mg 投与時で投与開始後 0～24 時間が 2.2 ± 0.9%、投与開始後 0～48 時間が 3.5 ± 1.4%、投与開始後 0～72 時間が 3.6 ± 1.5%、投与開始後 0～96 時間が 3.6 ± 1.5%であり、ロピニロール塩酸塩錠投与時で投与開始後 0～24 時間が 8.4 ± 3.0%、投与開始後 0～48 時間が 9.0 ± 3.6%であった。

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 ± 標準偏差）は、HP-3000 1.2mg 投与時で投与開始後 0～24 時間が 5.8 ± 1.6%、投与開始後 0～48 時間が 12.2 ± 2.7%、投与開始後 0～72 時間が 13.4 ± 3.0%、投与開始後 0～96 時間が 13.7 ± 3.0%であり、HP-3000 4.8mg 投与時で投与開始後 0～24 時間が 6.4 ± 1.9%、投与開始後 0～48 時間が 12.8 ± 3.1%、投与開始後 0～72 時間が 13.8 ± 3.2%、投与開始後 0～96 時間が 14.1 ± 3.3%であり、ロピニロール塩酸塩錠投与時で投与開始後 0～24 時間が 51.2 ± 5.1%、投与開始後 0～48 時間が 57.2 ± 5.7%であった。

累積尿中排泄率は HP-3000 の 2 用量間で同程度であり、体内動態の線形性を支持する結果であった。

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 ± 標準偏差）はロピニロール塩酸塩として HP-3000 1.2mg 投与時で 0.413 ± 0.072mg、HP-3000 4.8mg 投与時で 1.668 ± 0.356mg であった。推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 1.2mg 投与時で 33.4 ± 5.8%、HP-3000 4.8mg 投与時で 34.1 ± 7.3%であった。

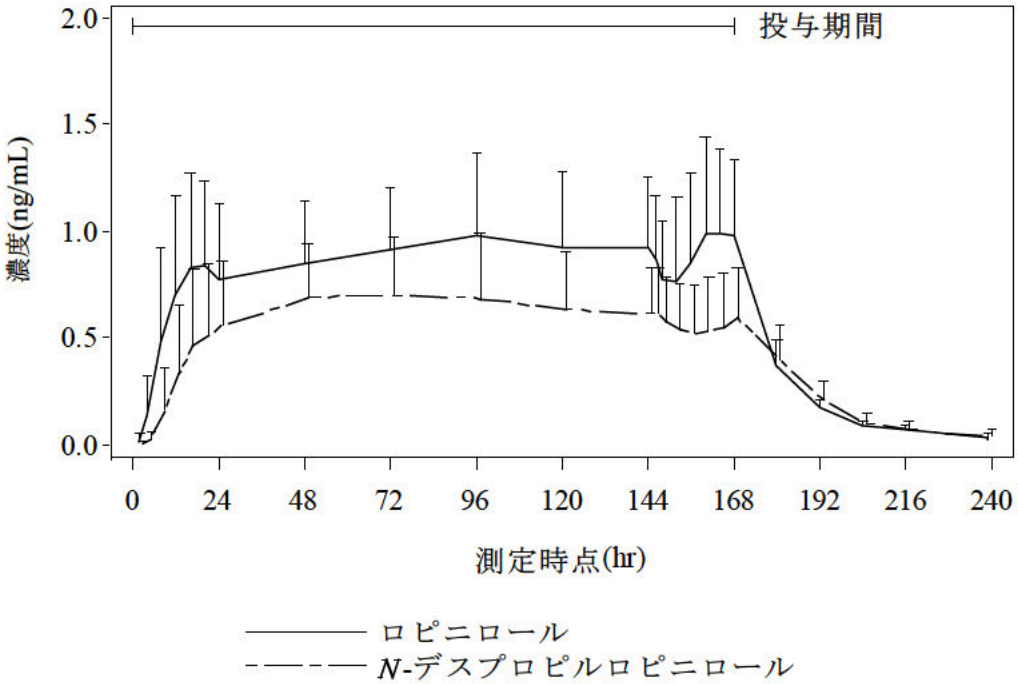
推定薬物吸収率は HP-3000 の 2 用量間で同程度であり、体内動態の線形性を支持する結果であった。

(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。薬物動態解析対象例数は 12 例であった。

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の経時的推移図を図 2.7.2.2-6 に、ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7、表 2.7.2.2-8 及び付録　表 2.7.2.5-5 に示した。

図 2.7.2.2-6　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の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
n = 12（120～168hr は n = 11、180～240hr は n = 10）
JP-02 試験総括報告書図 11-7 から引用

表 2.7.2.2-7　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与 1 回目			投与 7 回目			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
例数	12	12	12	11	11	11	10
平均値	0.867	18.3	13.3	1.04	17.3	21.3	30.7
標準偏差	0.429	3.17	8.23	0.395	5.95	8.92	8.57
最頻値	-	20.0	-	-	16.0	-	-

JP-02 試験総括報告書表 11-7 より作成

表 2.7.2.2-8　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与 1 回目			投与 7 回目			
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
例数	12	12	12	11	11	11	10
平均値	0.566	22.7	7.10	0.627	7.27	13.3	22.9
標準偏差	0.321	2.61	5.47	0.227	9.26	5.44	6.89
最頻値	-	24.0	-	-	2.00	-	-

JP-02 試験総括報告書表 11-8 より作成

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 ± 標準偏差）は、C_{max} が投与 1 回目で 0.662 ± 0.142、7 回目で 0.634 ± 0.149 であり、AUC_{0-24} が投与 1 回目で 0.516

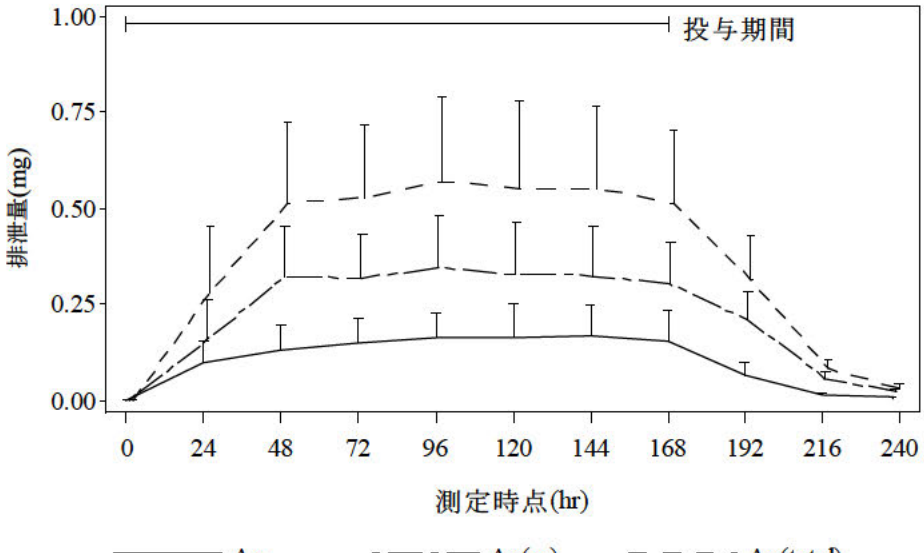
± 0.125、7 回目で 0.653 ± 0.140 であり、投与 1 回目と 7 回目の AUC_{0-24} の代謝物比が同程度であることから、ロピニロールの代謝に関して反復投与による影響はないと考えられた。

各測定時点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 ± 標準偏差）は、初回投与後 48 時間で 1.184 ± 0.283、初回投与後 72 時間で 1.331 ± 0.459、初回投与後 96 時間で 1.316 ± 0.223、初回投与後 120 時間で 1.352 ± 0.228、初回投与後 144 時間で 1.381 ± 0.288、初回投与後 168 時間で 1.429 ± 0.224 であり、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）及び排泄率（f_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）及び排泄率［f_e (m)］（区間）、並びにその合計［A_e (total)］（区間）及び［f_e (total)］（区間）を付録　表 2.7.2.5-6 に、経時的推移図を図 2.7.2.2-7 に示した。

区間尿中排泄量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。

図 2.7.2.2-7　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）の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



Ae：尿中ロピニロール排泄量（区間）
A_e (m)：尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量（区間）
A_e (total)：尿中ロピニロール排泄量及び尿中 *N*-デスプロピルロピニロール排泄量の合計（区間）
平均値 ＋ 標準偏差
n = 12（96～168hr は n = 11、168～240hr は n = 10）
JP-02 試験総括報告書図 11-9 から引用

血漿中ロピニロールの C_{max} の累積係数（R）（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 1.270 ± 0.060、累積係数（R_{obs}）は 1.379 ± 0.247 であり、AUC_{0-24} の累積係数（R）は 1.856 ± 0.214、累積係数（R_{obs}）

は 2.005 ± 0.505 であり、単回投与の結果から予想される累積係数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。

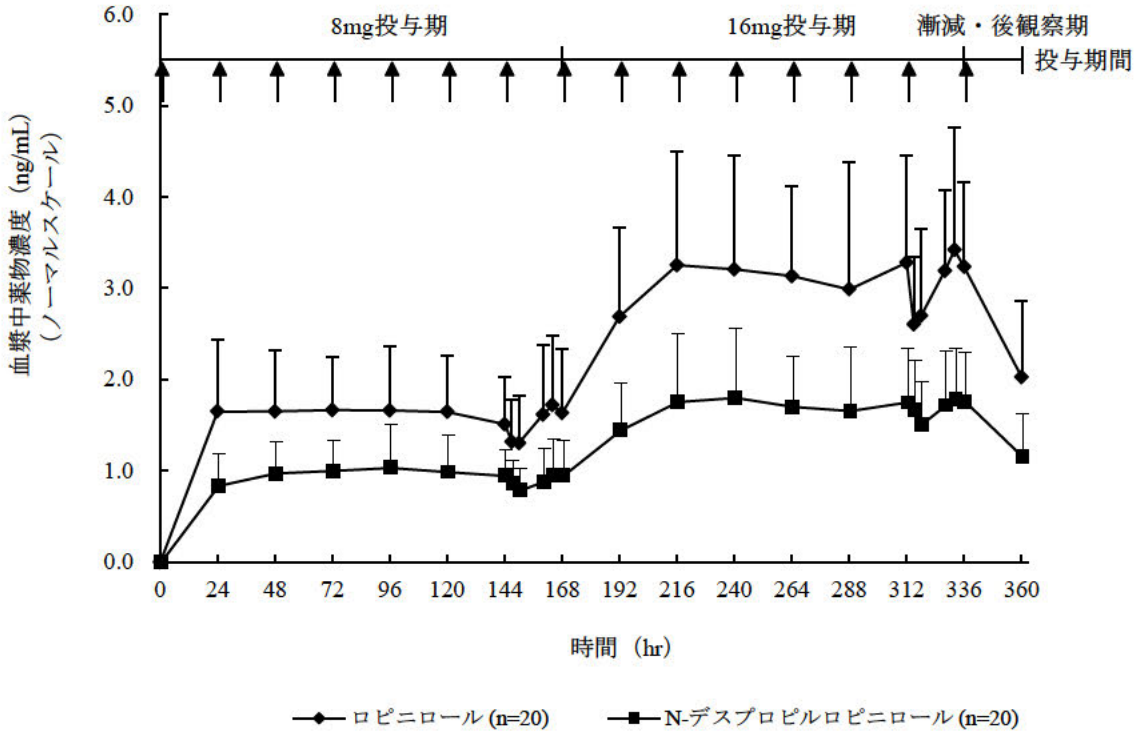
使用済み治験薬の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は投与 1 回目で 34.2 ± 9.3%、7 回目で 29.4 ± 6.7%であり、いずれの投与回数でも同程度であった。

2.7.2.2.2.1.3 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。薬物動態解析対象例数は 20 例であった。

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の経時的推移図を図 2.7.2.2-8 に、投与 7 回目の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9、表 2.7.2.2-10 及び付録　表 2.7.2.5-7 に示した。

図 2.7.2.2-8　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の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 + 標準偏差
ロピニロールの 144hr、164hr を除く時点は n = 20、144hr は n = 18、164hr は n = 19
JP-R05 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

表 2.7.2.2-9　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	8mg 投与期　投与 7 回目							16mg 投与期　投与 7 回目						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)
例数	19	19	17	19	17	19	17	20	20	20	20	20	20	20
平均値	1.83	15.7	34.0	1.17	1.42	1.631	44.7	3.62	17.9	72.6	2.36	3.03	1.556	40.6
標準偏差	0.701	7.9	13.8	0.502	0.574	0.389	17.2	1.28	5.8	20.7	0.683	0.864	0.375	22.4
変動係数	38.3	50.4	40.5	43.1	40.5	23.8	38.5	35.3	32.7	28.6	28.9	28.6	24.1	55.2
最頻値	-	20	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-

a: 変動率 = {(C_{max} - C_{min}) / C_{av}} × 100（%）

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-1 より作成

表 2.7.2.2-10　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	8mg 投与期　投与 7 回目							16mg 投与期　投与 7 回目						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク / トラフ比	変動率 a) (%)
例数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
平均値	1.02	16.1	20.9	0.742	0.872	1.409	33.3	1.94	15.3	40.1	1.44	1.67	1.384	31.3
標準偏差	0.358	9 1	7 38	0.261	0.308	0.229	15.8	0.557	8.6	12.3	0.473	0.512	0.267	18.6
変動係数	35.0	56.2	35.3	35.2	35.3	16.2	47.5	28.8	56.5	30.7	32.8	30.7	19.3	59.4
最頻値	-	24	-	-	-	-	-	-	3, 20	-	-	-	-	-

a: 変動率 = {(C_{max} - C_{min}) / C_{av}} × 100（%）

JP-R05 試験総括報告書表 11.4-3 より作成

Confidential

投与7回目の薬物動態パラメータの*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比の平均値は、C_{max}では8mg投与期で0.584、16mg投与期で0.565、AUC_{0-24}では8mg投与期で0.618、16mg投与期で0.572であった。また、分子量補正した薬物動態パラメータの*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比の平均値は、C_{max}では8mg投与期で0.696、16mg投与期で0.674、AUC_{0-24}では8mg投与期で0.737、16mg投与期で0.682であった。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。

各測定時点（48、72、96、120、144及び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の平均値は、8mg投与期では1.104～1.212、16mg投与期では1.191～1.312であった。各測定時点（48、72、96、120、144及び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に、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薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）について、パワーモデルを用いた用量相関性の検討では、C_{max}の傾きβの推定値（95%信頼区間）は1.018（0.806, 1.229）、AUC_{0-24}の傾きβの推定値（95%信頼区間）は1.129（0.894, 1.365）であった。C_{max}及びAUC_{0-24}におけるβ推定値が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。

ロピニロール塩酸塩の推定薬物吸収率の平均値は、8mg投与期では投与1回目で30.1%、投与7回目で28.2%、16mg投与期では投与1回目で26.3%、投与7回目で27.5%、漸減・後観察期では26.2%であった。推定薬物吸収率に、投与期及び投与回数による違いはみられなかった。

2.7.2.2.2.2 パーキンソン病患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 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。薬物動態解析対象例数は各投与群8例であった。

投与群ごとのロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-10及び図 2.7.2.2-11に、ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11、表 2.7.2.2-12及び付録　表 2.7.2.5-8に示した。

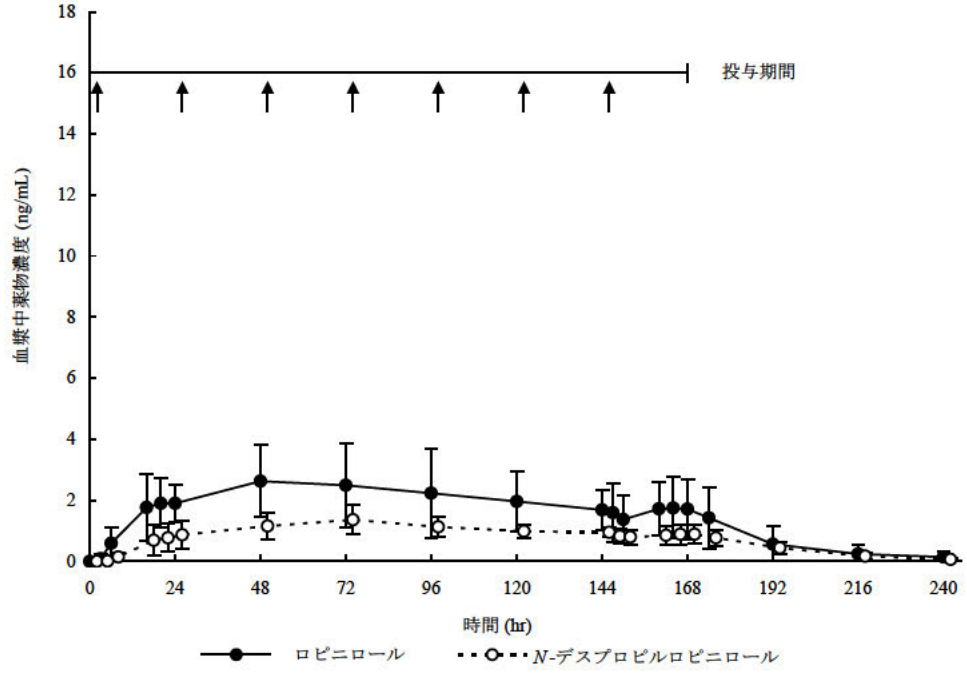
血漿中ロピニロール濃度は、いずれの投与群においても、投与開始後48～72時間で定常状態に達しているものと考えられた。最終剥離後（投与開始後168時間の採血後）では、投与開始後240時間にかけて緩やかに減少した。

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、投与開始後48～72時間で定常状態に達した。最終剥離後では、投与開始後240時間にかけて緩やかに減少した。

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。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。

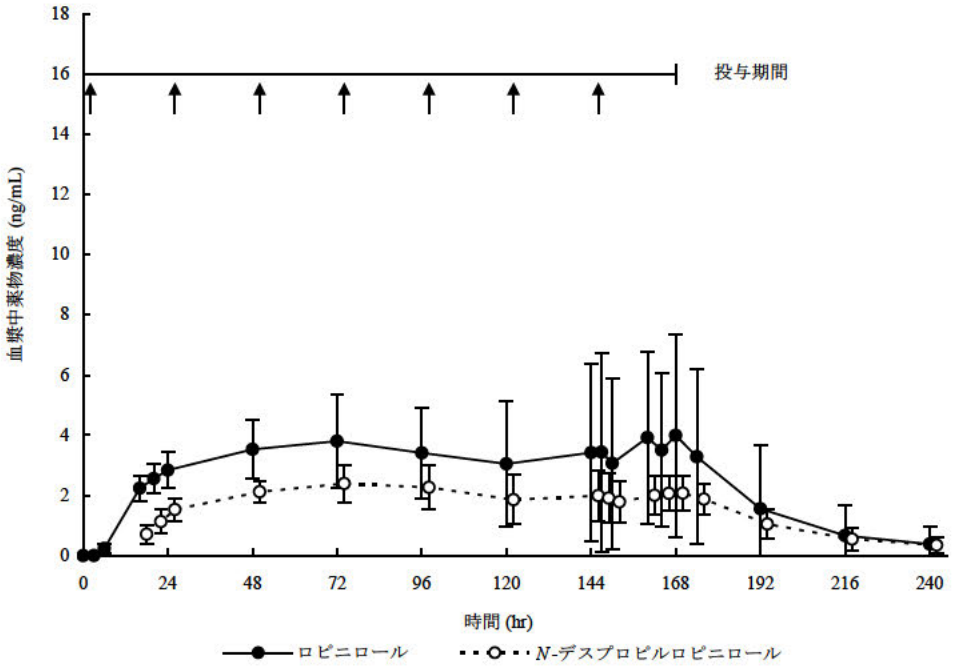
血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの投与 1 回目及び投与 7 回目の C_{max} 並びに投与 7 回目の AUC_{0-24} は、おおむね投与量に応じた増加が認められた。なお、HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群における投与 1 回目の AUC_{0-24} はいずれも全ての被験者で参考値であったため、記述統計量は算出されなかった。t_{max} の最頻値は HP-3000 20.3mg 群の投与 7 回目を除き 20～24hr であった。HP-3000 20.3mg 群では投与 7 回目の t_{max} が 3.0hr であった被験者が 7 例中 5 例認められ、その他の投与群より多かったため最頻値が低くなったものと考えられた。投与 7 回目の t_{max} の最小値～最大値はいずれの投与群においても 3.0～24.0hr であり、被験者間で違いが認められたものの、投与群間に大きな違いは認められなかった。このため血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の t_{max} は約 20～24 時間と考えられた。$t_{1/2}$ は、いずれの投与群においてもおおむね同程度であり、未変化体と同様に約 20 時間と考えられた。

図 2.7.2.2-9　HP-3000 6.8mg 投与における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の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



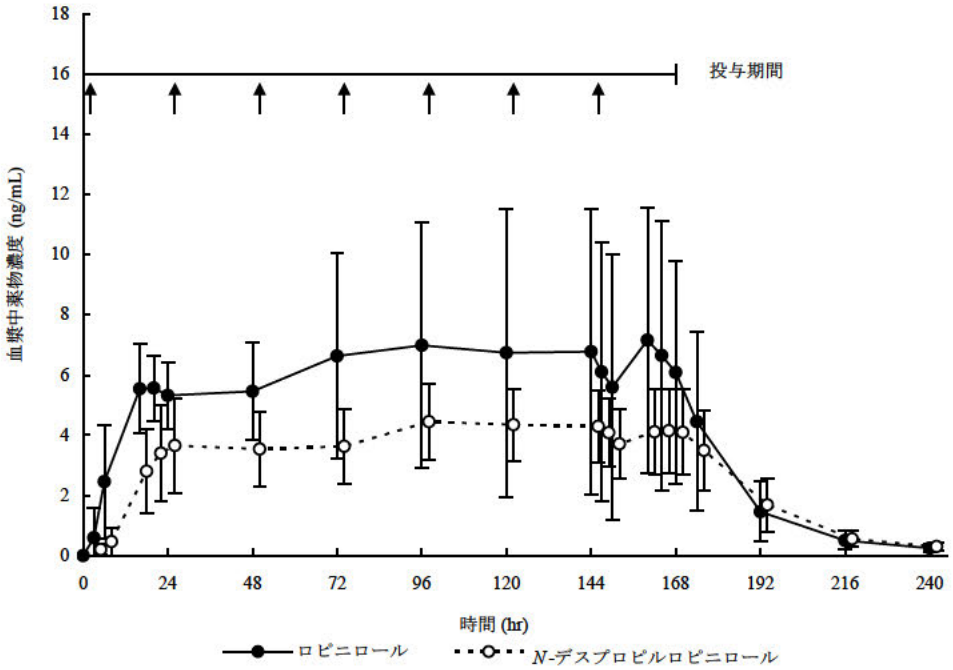
ロピニロール：0～120hr (n = 8)、144hr (n = 7)、147～240hr (n = 8)
N-デスプロピルロピニロール：0～6hr (n = 4)、16hr (n = 7)、20～120hr (n = 8)、144hr (n = 7)、147～192hr (n = 8)、216hr (n = 6)、240hr (n = 5)
平均値 ± 標準偏差
JP-03 試験総括報告書図 11.5-1 から引用

図 2.7.2.2-10　HP-3000 13.5mg 投与における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の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



ロピニロール：0～72hr (n = 8)、96～240hr (n = 7)
N-デスプロピルロピニロール：0～6hr (n = 0)、16～72hr (n = 8)、96～192hr (n = 7)、216hr (n = 4)、240hr (n = 3)
平均値 ± 標準偏差
JP-03 試験総括報告書図 11.5-2 から引用

図 2.7.2.2-11　HP-3000 20.3mg 投与における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の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



ロピニロール：0～24hr (n = 8)、48～240hr (n = 7)
N-デスプロピルロピニロール：0hr (n = 0)、3hr (n = 2)、6～24hr (n = 8)、48～216hr (n = 7)、240hr (n = 6)
平均値 ± 標準偏差
JP-03 試験総括報告書図 11.5-3 から引用

表 2.7.2.2-11　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	投与 1 回目			投与 7 回目			
		$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-3000 6.8mg 群	例数	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	27.9	2.17	21.5	38.5	1.88	15.3	20.3
	標準偏差	14.9	1.03	3.0	20.6	0.966	8.0	4.84
	変動係数	53.6	47.5	13.8	53.5	51.5	52.3	23.9
	最小値	8.03	1.04	16.0	18.3	0.844	3.0	13.8
	中央値	26.4	1.99	22.0	35.8	1.83	18.0	20.3
	最大値	57.7	4.15	24.0	83.5	3.91	24.0	27.2
	最頻値	-	-	24.0	-	-	20.0	-
HP-3000 13.5mg 群	例数	8	8	8	7	7	7	7
	平均値	33.1	2.89	22.5	84.8	4.21	20.6	20.8
	標準偏差	6.13	0.567	3.0	69.5	3.31	4.3	4.03
	変動係数	18.5	19.7	13.2	82.0	78.6	20.8	19.4
	最小値	26.0	2.32	16.0	37.0	1.92	16.0	15.3
	中央値	31.1	2.77	24.0	71.5	3.61	24.0	19.5
	最大値	43.0	3.99	24.0	237	11.5	24.0	27.0
	最頻値	-	-	24.0	-	-	24.0	-

表 2.7.2.2-11　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与群	記述統計量	投与 1 回目			投与 7 回目			
		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-3000 20.3mg 群	例数	8	8	8	7	7	7	7
	平均値	89.4	5.91	19.5	154	7.16	16.0	19.0
	標準偏差	30.0	1.31	3.3	104	4.40	0.0	4.30
	変動係数	33.6	22.1	17.1	67.8	61.4	0.0	22.6
	最小値	58.8	4.59	16.0	76.8	3.72	16.0	14.1
	中央値	81.8	5.64	20.0	112	5.28	16.0	17.4
	最大値	149	8.53	24.0	380	16.5	16.0	25.1
	最頻値	-	-	16.0, 20.0	-	-	16.0	-

JP-03 試験総括報告書表 11.5-1 より作成

表 2.7.2.2-12　血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	投与 1 回目			投与 7 回目			
		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-3000 6.8mg 群	例数	4	8	8	8	8	8	5
	平均値	12.6	0.870	24.0	20.3	0.968	15.0	18.3
	標準偏差	8.29	0.457	0.0	6.47	0.301	9.5	2.68
	変動係数	65.9	52.6	0.0	32.0	31.1	63.6	14.7
	最小値	6.20	0.340	24.0	6.33	0.322	3.0	16.1
	中央値	9.75	0.825	24.0	20.9	1.01	18.0	16.8
	最大値	24.6	1.76	24.0	26.1	1.31	24.0	22.7
	最頻値	-	-	24.0	-	-	24.0	-
HP-3000 13.5mg 群	例数	0	8	8	7	7	7	3
	平均値	-	1.53	24.0	46.7	2.18	19.3	22.6
	標準偏差	-	0.375	0.0	15.8	0.611	7.5	7.73
	変動係数	-	24.5	0.0	33.7	28.0	38.7	34.2
	最小値	-	0.964	24.0	28.3	1.60	3.0	13.9
	中央値	-	1.61	24.0	44.3	2.08	20.0	25.1
	最大値	-	2.02	24.0	68.2	3.11	24.0	28.8
	最頻値	-	-	24.0	-	-	20.0, 24.0	-
HP-3000 20.3mg 群	例数	0	8	8	7	7	7	6
	平均値	-	3.66	23.5	96.4	4.34	8.4	18.6
	標準偏差	-	1.56	1.4	30.2	1.36	9.3	1.92
	変動係数	-	42.7	6.0	31.3	31.3	110.8	10.3
	最小値	-	1.70	20.0	69.3	3.24	3.0	16.1
	中央値	-	3.61	24.0	85.5	3.77	3.0	18.2
	最大値	-	6.36	24.0	157	7.08	24.0	21.3
	最頻値	-	-	24.0	-	-	3.0	-

JP-03 試験総括報告書表 11.5-2 より作成

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 ± 標準偏差）は、投与 7 回目の AUC_{0-24} が HP-3000 6.8mg 群で 0.591 ± 0.250、HP-3000 13.5mg 群で 0.686 ± 0.242、HP-3000 20.3mg 群で 0.745 ± 0.276 であった。なお、投与 1 回目の HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロールの AUC_{0-24} はいずれも全ての被験者で参考値であったため、平均値は算出されなかった。AUC_{0-24} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニ

ロール比は、HP-3000 6.8mg 群でやや低いものの投与 7 回目において投与群間で大きな違いはないものと考えられた。

投与 1 回目及び投与 7 回目における C_{max} は、HP-3000 6.8mg 群でそれぞれ 0.425 ± 0.183 及び 0.574 ± 0.222、同様に HP-3000 13.5mg 群で 0.556 ± 0.191 及び 0.641 ± 0.215、HP-3000 20.3mg 群で 0.610 ± 0.191 及び 0.705 ± 0.255 であった。C_{max} の *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は、HP-3000 6.8mg 群でやや低いものの投与群間で大きな違いはないものと考えられた。

投与群ごとの初回投与開始後 24 時間に対する各測定時点の血漿中ロピニロール濃度の比の記述統計量を表 2.7.2.2-13 に示した。

各測定時点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の平均値は、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。

表 2.7.2.2-13　各測定時点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（薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	時間（hr）[a)]					
		48	72	96	120	144	168
HP-3000 6.8mg 群	例数	8	8	8	8	7	8
	平均値	1.379	1.259	1.217	1.102	0.947	0.897
	標準偏差	0.371	0.347	0.781	0.624	0.422	0.335
	変動係数	26.9	27.6	64.2	56.6	44.5	37.3
HP-3000 13.5mg 群	例数	8	8	7	7	7	7
	平均値	1.243	1.318	1.189	1.042	1.128	1.318
	標準偏差	0.190	0.293	0.339	0.533	0.683	0.747
	変動係数	15.3	22.2	28.5	51.1	60.5	56.7
HP-3000 20.3mg 群	例数	7	7	7	7	7	7
	平均値	1.068	1.241	1.305	1.233	1.247	1.141
	標準偏差	0.262	0.420	0.516	0.586	0.574	0.491
	変動係数	24.5	33.9	39.5	47.5	46.0	43.0

a: 投与開始時を 0hr とした経過時間

JP-03 試験総括報告書表 11.5-4 より作成

$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} のロピニロールの累積係数（投与 1 回目に対する 7 回目の薬物動態パラメータ比）の投与群ごとの記述統計量を表 2.7.2.2-14 に示した。

血漿中ロピニロールの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の累積係数（投与 1 回目に対する 7 回目の薬物動態パラメータ比）は、投与群間において大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.2-14　血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの累積係数（薬物動態解析対象集団）

投与群	記述統計量	ロピニロールの累積係数 [a)]	
		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
HP-3000 6.8mg 群	例数	8	8
	平均値	1.773	0.958
	標準偏差	1.322	0.474
	変動係数	74.5	49.4
HP-3000 13.5mg 群	例数	7	7
	平均値	2.378	1.377
	標準偏差	1.468	0.743
	変動係数	61.7	54.0
HP-3000 20.3mg 群	例数	7	7
	平均値	1.826	1.246
	標準偏差	0.827	0.569
	変動係数	45.3	45.7

a: 累積係数 = 投与 7 回目の AUC_{0-24} 又は C_{max} / 投与 1 回目の AUC_{0-24} 又は C_{max}
JP-03 試験総括報告書表 11.5-5 より作成

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、傾き β の推定値（95%信頼区間）を算出した。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} の傾き β の推定値（95%信頼区間）は 1.205（0.685, 1.725）、C_{max} の傾き β の推定値は 1.190（0.689, 1.691）であった。傾き β の推定値が 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。

使用済み治験薬の薬物残存量より算出した各評価時点の推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3000 6.8mg 群において投与 1 回目 29.0 ± 14.9%、投与 7 回目 23.4 ± 9.6%、HP-3000 13.5mg 群において投与 1 回目 19.7 ± 4.2%、投与 7 回目 19.0 ± 3.8%、HP-3000 20.3mg 群において投与 1 回目 42.8 ± 11.3%、投与 7 回目 33.5 ± 9.8%であった。各投与群における推定薬物吸収率は、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。なお、投与群間で推定薬物吸収率にばらつきが認められ、HP-3000 20.3mg 群、HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 13.5mg 群の順に高い吸収率を示した。HP-3000 6.8mg 群及び HP-3000 20.3mg 群において被験者間の変動が特に大きく、HP-3000 13.5mg 群ではその他の投与群にみられるような特に高い推定薬物吸収率を示した被験者は認められなかった。以上より、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。

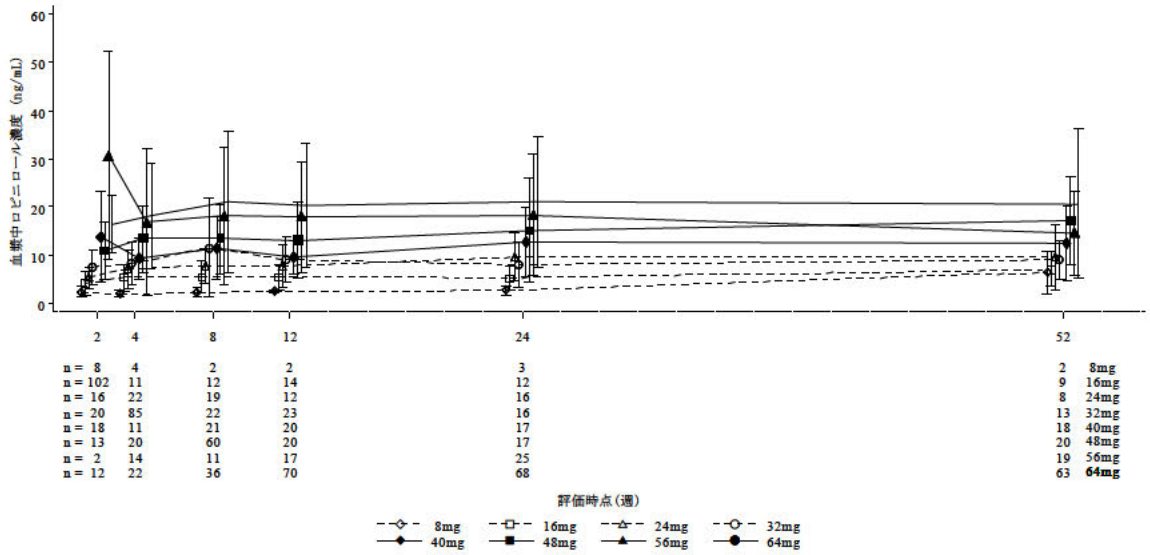
2.7.2.2.2.2.2 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

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。薬物動態解析対象例数は 197 例（L-DOPA 併用 95 例、L-DOPA 非併用 102 例）であった。

投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-15、付録　表 2.7.2.5-9 及び表 2.7.2.5-10 に、推移図を図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に示した。さらに、L-DOPA 併用及び非併用それぞれの集団について、投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロール濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17 に示した。

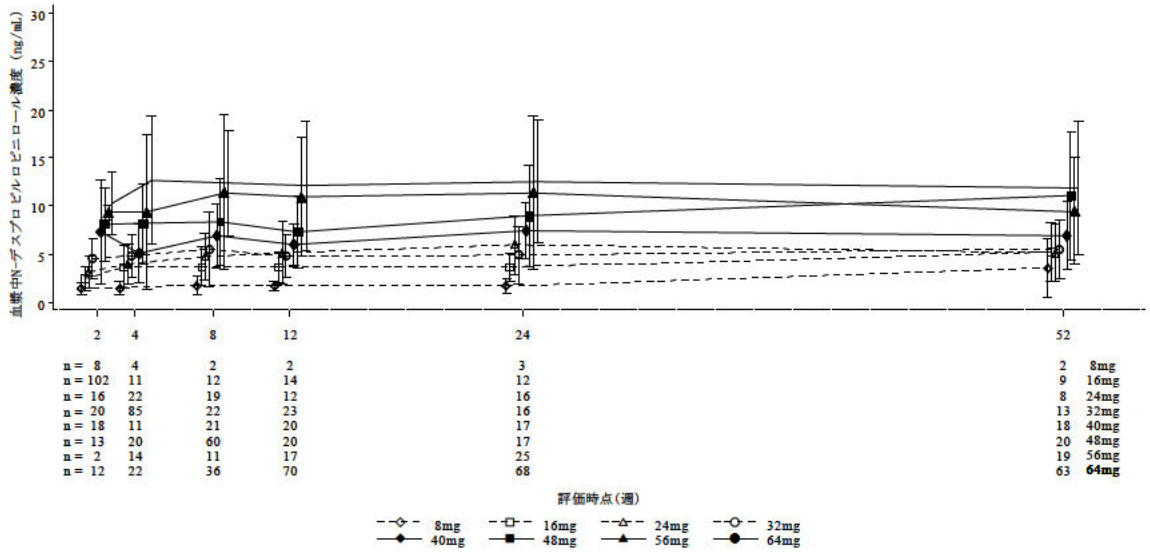
ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールいずれも血漿中濃度が投与量に応じた上昇を示し、いずれの投与量も血漿中濃度は試験期間を通して定常状態を示した。この傾向は L-DOPA 併用の有無に関わらず同様の傾向であった。

図 2.7.2.2-12　投与量別の定常状態における血漿中ロピニロール濃度の推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験総括報告書図 11.4-5 から引用

図 2.7.2.2-13　投与量別の定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度の推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
JP-07 試験総括報告書図 11.4-6 から引用

表 2.7.2.2-15　投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

投与量（mg）	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（ng/mL）		
			平均値	標準偏差	変動係数	平均値	標準偏差	変動係数
8	2 週	8	2.37	1.16	49.2	1.40	0.657	46.8
	4 週	4	1.98	0.821	41.5	1.47	0.741	50.3
	8 週	2	2.33	1.10	47.3	1.72	0.983	57.3
	12 週	2	2.57	0.212	8.3	1.68	0.544	32.5
	24 週	3	2.73	0.995	36.5	1.70	0.774	45.5
	52 週	2	6.43	4.44	69.1	3.53	3.08	87.3
16	2 週	102	4.16	2.50	60.2	2.41	1.23	50.9
	4 週	11	5.40	2.76	51.1	3.67	2.21	60.2
	8 週	12	5.51	3.28	59.6	3.66	2.05	55.9
	12 週	14	5.43	2.67	49.1	3.64	1.57	43.1
	24 週	12	5.25	2.54	48.3	3.66	1.44	39.3
	52 週	9	7.11	3.63	51.1	5.19	2.96	57.1
24	2 週	16	5.40	2.19	40.5	3.09	1.68	54.2
	4 週	22	7.19	4.05	56.4	3.94	2.07	52.4
	8 週	19	7.87	3.62	46.0	4.75	2.46	51.7
	12 週	12	7.79	4.35	55.8	5.10	3.18	62.3
	24 週	16	9.53	4.98	52.2	5.94	3.03	51.0
	52 週	8	9.62	6.77	70.4	5.12	2.90	56.7
32	2 週	20	7.64	3.66	47.9	4.56	2.10	46.0
	4 週	85	8.24	4.38	53.2	4.82	2.23	46.3
	8 週	22	11.6	10.3	88.8	5.51	3.91	71.1
	12 週	23	9.04	4.73	52.3	4.75	2.21	46.5
	24 週	16	8.08	4.61	57.1	4.90	2.94	60.0
	52 週	13	9.02	4.01	44.4	5.50	3.07	55.8
40	2 週	18	13.8	9.37	67.7	7.31	5.35	73.3
	4 週	11	9.25	4.31	46.6	5.04	3.03	60.1
	8 週	21	11.4	6.47	56.6	6.85	3.35	48.9
	12 週	20	9.56	3.33	34.8	5.93	2.21	37.2
	24 週	17	12.6	7.21	57.1	7.40	2.87	38.7
	52 週	18	12.4	7.80	62.9	6.90	3.50	50.7
48	2 週	13	11.0	5.95	54.3	8.12	3.78	46.6
	4 週	20	13.5	6.95	51.5	8.14	4.15	50.9
	8 週	60	13.5	7.23	53.6	8.31	4.49	54.1
	12 週	20	13.1	8.02	61.1	7.32	3.79	51.9
	24 週	17	15.1	10.8	71.7	8.95	5.30	59.2
	52 週	20	17.2	9.08	52.8	11.0	6.65	60.3
56	2 週	2	30.8	21.6	70.1	9.33	0.672	7.2
	4 週	14	16.9	15.2	89.8	9.35	8.01	85.7
	8 週	11	18.2	14.2	78.3	11.4	8.06	70.9
	12 週	17	18.1	11.5	63.6	10.9	6.14	56.2
	24 週	25	18.4	12.8	69.6	11.4	7.98	70.1
	52 週	19	14.6	8.68	59.5	9.43	5.59	59.3
64	2 週	12	16.5	5.82	35.2	10.3	3.28	32.0
	4 週	22	18.2	11.0	60.1	12.6	6.66	52.9
	8 週	36	21.1	14.7	69.7	12.4	5.52	44.7
	12 週	70	20.4	12.8	62.6	12.1	6.74	55.7
	24 週	68	21.0	13.6	64.7	12.5	6.39	51.1
	52 週	63	20.7	15.6	75.1	11.8	6.93	58.7

JP-07 試験総括報告書表 11.4-35 及び表 11.4-36 より作成

表 2.7.2.2-16　L-DOPA 併用時の投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

投与量（mg）	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（ng/mL）		
			平均値	標準偏差	変動係数	平均値	標準偏差	変動係数
8	2 週	3	1.93	0.547	28.4	1.27	0.252	19.8
	4 週	3	2.33	0.534	22.9	1.74	0.641	36.9
	8 週	2	2.33	1.10	47.3	1.72	0.983	57.3
	12 週	2	2.57	0.212	8.3	1.68	0.544	32.5
	24 週	3	2.73	0.995	36.5	1.70	0.774	45.5
	52 週	2	6.43	4.44	69.1	3.53	3.08	87.3
16	2 週	45	4.31	2.36	54.8	2.32	1.08	46.8
	4 週	3	5.81	3.32	57.2	3.85	2.65	68.9
	8 週	5	6.22	2.52	40.6	4.50	2.52	56.1
	12 週	6	6.12	2.68	43.7	4.05	1.60	39.4
	24 週	3	7.45	1.49	20.0	4.71	0.529	11.2
	52 週	4	9.42	4.21	44.7	7.60	2.89	38.0
24	2 週	3	7.01	2.41	34.4	4.80	2.21	46.0
	4 週	9	7.27	5.21	71.8	3.96	2.58	65.1
	8 週	7	8.39	2.49	29.6	4.54	1.81	39.9
	12 週	6	5.82	3.49	59.9	3.30	2.25	68.3
	24 週	10	11.5	5.32	46.3	6.57	3.68	56.0
	52 週	6	9.62	7.73	80.4	4.99	3.25	65.2
32	2 週	9	7.95	3.94	49.5	4.63	2.01	43.4
	4 週	38	8.91	4.66	52.3	5.04	2.23	44.3
	8 週	8	16.4	13.6	82.4	5.87	2.43	41.5
	12 週	11	11.5	4.53	39.5	5.70	2.20	38.5
	24 週	8	9.08	5.36	59.0	5.81	3.75	64.7
	52 週	5	10.5	3.42	32.6	5.01	1.76	35.1
40	2 週	9	14.0	9.77	69.6	8.63	6.80	78.7
	4 週	5	9.85	5.46	55.5	5.82	3.67	63.0
	8 週	10	8.43	4.18	49.6	6.03	2.91	48.3
	12 週	10	8.86	3.17	35.8	5.56	2.58	46.5
	24 週	9	12.7	9.05	71.5	7.74	3.28	42.3
	52 週	8	11.3	5.84	51.7	6.92	2.97	43.0
48	2 週	10	12.3	6.18	50.2	9.40	3.33	35.5
	4 週	8	15.0	9.31	61.8	9.35	5.28	56.4
	8 週	27	14.8	7.48	50.4	8.67	4.29	49.5
	12 週	10	18.0	8.42	46.8	8.52	3.24	38.1
	24 週	7	20.8	12.0	57.7	10.1	4.31	42.8
	52 週	12	18.9	10.7	56.6	11.5	7.61	66.4
56	2 週	2	30.8	21.6	70.1	9.33	0.672	7.2
	4 週	7	19.1	20.4	106.7	12.1	10.3	85.2
	8 週	7	14.8	13.5	91.1	9.61	5.19	54.1
	12 週	9	13.6	9.11	67.0	9.64	3.39	35.2
	24 週	13	15.3	10.1	65.8	10.1	6.36	63.0
	52 週	10	15.9	9.42	59.3	9.90	4.70	47.5
64	2 週	8	14.3	5.79	40.5	9.66	3.69	38.2
	4 週	16	20.6	11.9	57.7	14.2	7.10	49.9
	8 週	19	23.3	18.3	78.5	14.2	5.24	37.0
	12 週	30	22.5	15.5	68.7	13.4	7.58	56.6
	24 週	31	21.3	15.6	73.3	12.6	6.87	54.5
	52 週	29	21.3	18.4	86.7	12.9	8.68	67.1

JP-07 試験総括報告書表 11.4-35 及び表 11.4-36 より作成

表 2.7.2.2-17　L-DOPA 非併用時の投与量別の定常状態における各評価時点の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

投与量（mg）	評価時点	例数	定常状態における血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（ng/mL）		
			平均値	標準偏差	変動係数	平均値	標準偏差	変動係数
8	2 週	5	2.63	1.41	53.6	1.48	0.839	56.6
	4 週	1	0.935	-	-	0.687	-	-
	8 週	0	-	-	-	-	-	-
	12 週	0	-	-	-	-	-	-
	24 週	0	-	-	-	-	-	-
	52 週	0	-	-	-	-	-	-
16	2 週	57	4.03	2.62	65.0	2.49	1.33	53.6
	4 週	8	5.24	2.76	52.6	3.60	2.22	61.7
	8 週	7	5.00	3.85	77.0	3.06	1.56	50.9
	12 週	8	4.92	2.72	55.2	3.32	1.57	47.3
	24 週	9	4.52	2.42	53.6	3.31	1.49	45.0
	52 週	5	5.25	1.84	35.0	3.27	0.948	29.0
24	2 週	13	5.02	2.05	40.8	2.70	1.35	49.8
	4 週	13	7.13	3.25	45.6	3.93	1.74	44.3
	8 週	12	7.57	4.22	55.8	4.87	2.84	58.2
	12 週	6	9.77	4.48	45.8	6.91	3.05	44.2
	24 週	6	6.27	1.76	28.0	4.90	1.05	21.5
	52 週	2	9.61	4.66	48.5	5.53	2.38	43.1
32	2 週	11	7.38	3.59	48.6	4.50	2.26	50.3
	4 週	47	7.71	4.12	53.5	4.63	2.23	48.2
	8 週	14	8.78	6.97	79.3	5.30	4.63	87.3
	12 週	12	6.82	3.84	56.4	3.88	1.92	49.4
	24 週	8	7.07	3.82	54.0	3.99	1.59	40.0
	52 週	8	8.09	4.28	52.9	5.81	3.76	64.6
40	2 週	9	13.7	9.55	70.0	5.99	3.29	54.9
	4 週	6	8.75	3.55	40.6	4.38	2.53	57.8
	8 週	11	14.2	7.14	50.4	7.58	3.68	48.5
	12 週	10	10.3	3.50	34.1	6.30	1.82	28.9
	24 週	8	12.6	5.03	39.9	7.03	2.49	35.4
	52 週	10	13.3	9.30	70.0	6.88	4.03	58.6
48	2 週	3	6.50	1.36	20.9	3.83	0.410	10.7
	4 週	12	12.5	5.05	40.5	7.34	3.19	43.5
	8 週	33	12.4	6.94	56.1	8.01	4.70	58.6
	12 週	10	8.24	3.46	42.0	6.12	4.09	66.8
	24 週	10	11.2	8.46	75.7	8.16	5.98	73.4
	52 週	8	14.7	5.72	38.9	10.4	5.31	51.2
56	2 週	0	-	-	-	-	-	-
	4 週	7	14.7	8.57	58.2	6.63	4.02	60.6
	8 週	4	24.2	15.5	64.0	14.5	12.0	82.7
	12 週	8	23.1	12.3	53.5	12.4	8.28	67.0
	24 週	12	21.7	14.9	68.8	12.8	9.52	74.5
	52 週	9	13.1	8.08	61.4	8.90	6.69	75.2
64	2 週	4	20.9	2.68	12.8	11.5	2.18	19.0
	4 週	6	12.1	4.67	38.6	8.30	2.15	26.0
	8 週	17	18.7	9.29	49.7	10.3	5.23	50.7
	12 週	40	18.8	10.2	54.3	11.1	5.94	53.5
	24 週	37	20.8	11.9	57.1	12.4	6.05	48.8
	52 週	34	20.2	12.9	63.6	10.9	4.93	45.4

JP-07 試験総括報告書表 11.4-35 及び表 11.4-36 より作成

体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は 17.3 ± 11.2ng/mL であった。投与量 8mg では 20.0 ± 9.79ng/mL、16mg では 16.9 ± 11.3ng/mL、24mg では 19.1 ± 12.4ng/mL、32mg では 15.6 ± 9.94ng/mL、40mg では 17.0 ± 10.5ng/mL、48mg では 16.8 ± 10.2ng/mL、56mg では 17.9 ± 13.1ng/mL、64mg では 18.0 ± 11.7ng/mL であった。

体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（平均値 ± 標準偏差）は 10.2 ± 5.87ng/mL であった。投与量 8mg では 12.6 ± 6.30ng/mL、16mg では 10.5 ± 6.38ng/mL、24mg では 11.0 ± 6.66ng/mL、32mg では 8.89 ± 4.93ng/mL、40mg では 9.67 ± 5.05ng/mL、48mg では 10.1 ± 5.47ng/mL、56mg では 10.8 ± 7.99ng/mL、64mg では 10.6 ± 5.37ng/mL であった。

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、体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中薬物濃度は投与量に関わらず同程度であった。この傾向は L-DOPA 併用の有無に関わらず同様であった。

パワーモデルを用いて、対数変換後の血漿中ロピニロール濃度を従属変数、対数変換後の投与量を固定効果、患者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、傾き β の推定値及び 95%信頼区間を算出した。対象患者全体での β［推定値 ± 標準誤差（95%信頼区間）］は 1.075 ± 0.036（1.004, 1.145）、L-DOPA 併用では 1.017 ± 0.061（0.897, 1.137）、L-DOPA 非併用では 1.114 ± 0.042（1.030, 1.197）であった。β 推定値が 1 に近い値を示したことから、定常状態において L-DOPA 併用の有無に関わらず、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 / ロピニロール比の全体の平均値、各評価時点の平均値の範囲（最小値～最大値）及び各投与量での平均値の範囲（最小値～最大値）は、対象患者全体では 0.659、0.642～0.680、0.605～0.687、L-DOPA 併用では 0.664、0.649～0.688、0.571～0.762、L-DOPA 非併用では 0.654、0.636～0.682、0.576～0.715 であった。

N-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は評価時点、投与量に関わらずほぼ一定で、この傾向は L-DOPA 併用の有無に関わらず同様であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験の解析対象集団

臨床薬理に関する各試験（JP-01 試験、JP-02 試験、JP-R05 試験、JP-03 試験及び JP-07 試験）の薬物動態解析対象集団を対象に薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

試験名		JP-01 試験	JP-02 試験		JP-R05 試験	JP-03 試験									JP-07 試験		
			単回	反復		全体			L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用			全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
						6.8mg	13.5mg	20.3mg	6.8mg	13.5mg	20.3mg	6.8mg	13.5mg	20.3mg			
対象		健康成人	健康成人		健康成人	パーキンソン病患者									パーキンソン病患者		
薬物動態解析対象例数		15	12	12	20	8	8	8	4	4	4	4	4	4	197	95	102
性別	男性	15	12	12	20	2	2	5	0	0	2	2	2	3	79	35	44
	女性	0	0	0	0	6	6	3	4	4	2	2	2	1	118	60	58
年齢（歳）	65 歳未満	-	-	-	-	4	3	1	2	2	1	2	1	0	76	34	42
	65 歳以上～75 歳未満	-	-	-	-	4[a)]	5[a)]	7[a)]	2[a)]	2[a)]	3[a)]	2[a)]	3[a)]	4[a)]	101	49	52
	75 歳以上														20	12	8
	例数	15	12	12	20	8	8	8	4	4	4	4	4	4	197	95	102
	平均値	27.1	27.0	31.1	26.2	65.3	68.1	68.0	66.0	64.8	65.5	64.5	71.5	70.5	65.7	65.9	65.6
	標準偏差	6.2	5.6	5.7	5.2	6.4	6.9	6.4	5.0	6.4	8.5	8.3	6.2	2.4	7.5	8.1	6.9
	中央値	24.0	26.5	31.0	25.0	65.0	69.5	69.0	66.5	64.5	67.0	64.0	73.0	70.5	67.0	67.0	66.0
	最小値	20	20	20	20	55	58	54	60	58	54	55	63	68	36	38	36
	最大値	38	36	38	37	75	77	74	71	72	74	75	77	73	79	79	79
身長（cm）	例数	15	12	12	20	8	8	8	4	4	4	4	4	4	197	95	102
	平均値	172.37	173.29	169.28	171.09	153.14	153.66	161.91	149.30	151.00	162.98	156.98	156.33	160.85	158.22	157.15	159.21
	標準偏差	6.76	7.69	5.48	5.51	10.18	5.97	6.30	8.76	3.81	7.97	11.22	7.04	5.11	8.93	9.22	8.57
	中央値	173.00	172.65	167.70	170.95	151.95	153.95	161.80	147.85	151.80	162.20	157.10	157.35	161.80	157.40	156.00	157.65
	最小値	162.3	159.9	161.6	162.0	141.8	146.0	154.0	141.8	146.0	155.5	144.8	147.0	154.0	138.4	138.4	139.0
	最大値	190.2	184.7	179.7	183.1	168.9	163.6	172.0	159.7	154.4	172.0	168.9	163.6	165.8	179.0	178.2	179.0
体重（kg）	例数	15	12	12	20	8	8	8	4	4	4	4	4	4	197	95	102
	平均値	61.64	62.55	60.92	21.88	54.13	53.26	60.38	52.70	53.70	58.83	55.55	52.83	61.93	57.82	56.38	59.17
	標準偏差	5.88	5.90	5.32	1.46	10.43	8.19	12.22	10.68	6.70	17.11	11.58	10.54	7.04	10.71	10.29	10.97
	中央値	60.50	63.45	59.90	22.10	52.00	54.00	59.30	50.65	54.00	57.60	53.55	54.55	60.30	55.50	54.30	58.80
	最小値	51.2	53.5	54.8	19.4	43.8	40.5	39.5	43.8	45.2	39.5	45.4	40.5	55.8	37.7	37.7	38.0
	最大値	70.9	73.1	70.2	23.8	69.7	61.7	80.6	65.7	61.6	80.6	69.7	61.7	71.3	95.7	87.1	95.7

a: 65 歳以上

JP-01 試験総括報告書表 11-2、JP-02 試験総括報告書表 11-3 及び表 11-4、JP-R05 試験総括報告書表 11.2-1、JP-03 試験総括報告書表 11.2-1、JP-07 試験総括報告書表 14.1.4-3 より作成

Confidential

2.7.2.3.2 血漿中薬物動態

2.7.2.3.2.1 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、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} が投与 1 回目で 0.662、7 回目で 0.634 であり、AUC_{0-24} が投与 1 回目で 0.516、7 回目で 0.653 であり、投与 1 回目と 7 回目の AUC_{0-24} の代謝物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た。また、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。

2.7.2.3.2.2 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。各試験における傾き β の推定値及び 95%信頼区間を表 2.7.2.3-2 に示した。

JP-02 試験において、HP-3000 1.2 及び 4.8mg の 2 用量間での傾き β の推定値（95%信頼区間）は、C_{max} では 1.006（0.923, 1.089）、AUC_{0-t} では 1.034（0.947, 1.120）、$AUC_{0-\infty}$では 1.020（0.937, 1.103）

であった。いずれにおいてもβは1に近い値であったことからC_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$に関して線形性が確認された。

JP-R05試験において、HP-3000 8mg及び16mgの2用量間において、投与7回目の傾きβの推定値（95%信頼区間）は、C_{max}は1.018（0.806, 1.229）、AUC_{0-24}は1.129（0.894, 1.365）であった。C_{max}及びAUC_{0-24}における β 推定値が 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}に関して線形性が確認された。

JP-03試験において、HP-3000 6.8、13.5及び20.3mgの3用量間で定常状態に達した投与7回目において、傾きβの推定値（95%信頼区間）は、C_{max}は1.190（0.689, 1.691）、AUC_{0-24}は1.205（0.685, 1.725）であり、傾きβの推定値が1に近いことからほぼ投与量に比例して増加することが確認された。

JP-07試験において、HP-3000 8～64mgの8用量間において、定常状態の血漿中ロピニロール濃度の傾きβの推定値（95%信頼区間）は、1.075（1.004, 1.145）であった。βの推定値が1に近い値を示したことからHP-3000の8～64mgにおいて線形性が確認された。

以上より、いずれの試験においても傾きβの推定値が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。

表 2.7.2.3-2　各試験におけるロピニロールの薬物動態パラメータと傾きβの推定値及び95%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

試験名	用量（mg）	薬物動態パラメータ	傾きβの推定値	95%信頼区間
JP-02試験	1.2、4.8	C_{max}	1.006	0.923, 1.089
		AUC_{0-t}	1.034	0.947, 1.120
		$AUC_{0-\infty}$	1.020	0.937, 1.103
JP-R05試験	8、16	C_{max}	1.018	0.806, 1.229
		AUC_{0-24}	1.129	0.894, 1.365
JP-03試験	6.8、13.5、20.3	C_{max} [a)]	1.190	0.689, 1.691
		AUC_{0-24} [a)]	1.205	0.685, 1.725
JP-07試験	8、16、24、32、40、48、56、64	血漿中ロピニロール濃度	1.075	1.004, 1.145

a: 投与7回目

JP-02試験総括報告書図11-3～図11-5、JP-R05総括報告書表14.2.2-10及び表14.2.2-11、JP-03試験総括報告書表14.2.2-9、JP-07試験総括報告書表14.2.36-1より作成

2.7.2.3.2.3 定常状態

JP-02試験の反復投与において、HP-3000 4.8mgを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の平均値は、初回投与後48時間で1.184、初回投与後72時間で1.331、初回投与後96時間で1.316、初回投与後120時間で1.352、初回投与後144時間で1.381、初回投与後168時間で1.429であり、投与2、3回目以降で同様の値を示していた。さらに、区間尿中排泄量についても同様に投与2、3回目以降で一定の値を示した。

JP-R05試験において、HP-3000 8mg又は16mgを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の平均値は 8mg 投与期では 1.104～1.212、16mg 投与期では 1.191～1.312 であり、投与量による違いはみられず、48 時間以降同程度の値を示した。

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 / 初回投与開始後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比の平均値は、HP-3000 6.8mg 群では 0.897～1.379、13.5mg 群では 1.042～1.318、20.3mg 群では 1.068～1.305 であり、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。

JP-07 試験において、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、2、4、8、12、24 及び 52 週時点の定常状態における血漿中ロピニロール濃度の平均値は、8mg では 1.98～6.43ng/mL、16mg では 4.16～7.11ng/mL、24mg では 5.40～9.62ng/mL、32mg では 7.64～11.6ng/mL、40mg では 9.25～13.8ng/mL、48mg では 11.0～17.2ng/mL、56mg では 14.6～30.8ng/mL、64mg では 16.5～21.1ng/mL であった。なお、8mg では各評価時点の例数が 2～8 例と他の用量と比較して少なく、評価時点間の血漿中ロピニロール濃度にばらつきがみられた。56mg では 2 週時点の例数が 2 例と他の評価時点（11～25 例）に比べ少数であることから、評価時点間の血漿中ロピニロール濃度に差がみられたが、2 週時点以外の評価時点においては 14.6～18.4ng/mL と評価時点に関わらず同程度を示した。このことから、いずれの投与量も定常状態における血漿中ロピニロール濃度の平均値は評価時点に関わらず同程度を示すと考えられた。

以上より、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。

2.7.2.3.2.4 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。

薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 及び C_{max}）について、投与部位、グループ及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与部位間における幾何平均値の比（GMR）の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。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（表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4）。

各投与部位間における AUC_{0-t} 及び C_{max} の GMR の推定値はいずれも 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ものと考えられた（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

2.7.2.3.2.5 個体間変動

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} の変動係数を表 2.7.2.3-3 に示した。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。

表 2.7.2.3-3　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
（薬物動態解析対象集団）

試験名	投与量（mg）	貼付部位	単回 / 反復		例数	変動係数（%）	
						C_{max}	AUC[a)]
JP-01 試験	4.8	胸部	単回		15	32.1	31.2
		腹部			15	38.9	39.9
		側腹部			13	32.8	31.1
		大腿部			14	35.8	35.9
		上腕部			15	61.0	51.1
JP-02 試験	1.2	胸部	単回		12	33.7	36.0
	4.8				11	27.4	29.5
	4.8	胸部	反復	投与 1 回目	12	49.5	61.9
				投与 7 回目	11	38.0	41.9
JP-R05 試験	8	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	反復	投与 7 回目	19	38.3	40.5[b)]
	16			投与 7 回目	20	35.3	28.6
JP-03 試験	6.8	胸部	反復	投与 1 回目	8	47.5	53.6
				投与 7 回目	8	51.5	53.5
	13.5			投与 1 回目	8	19.7	18.5
				投与 7 回目	7	78.6	82.0
	20.3			投与 1 回目	8	22.1	33.6
				投与 7 回目	7	61.4	67.8

a: 単回投与試験は $AUC_{0-\infty}$、反復投与試験は AUC_{0-24}

b: n = 17

JP-01 試験総括報告書表 11-3、JP-02 試験総括報告書表 11-5 及び表 11-7、JP-R05 試験総括報告書表 11.4-1、JP-03 試験総括報告書表 11.5-1 より作成

2.7.2.3.2.6　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、JP-02 試験、JP-R05 試験及び JP-03 試験における使用済み治験薬の薬物残存量から算出したロピニロール塩酸塩の推定薬物吸収率を表 2.7.2.3-4 に示した。

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 HP-3000 6.8、13.5 及び 20.3mg 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。

表 2.7.2.3-4　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量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

試験名	投与量	貼付部位	単回 / 反復		例数	推定薬物吸収量 a)（mg）	推定薬物吸収率 a)（%）
JP-01 試験	4.8mg	胸部	単回		15	1.366 ± 0.306	28.0 ± 6.3
		腹部			15	1.537 ± 0.250	31.5 ± 5.1
		側腹部			13	1.659 ± 0.331	33.9 ± 6.8
		大腿部			15	1.517 ± 0.352	31.1 ± 7.2
		上腕部			15	1.585 ± 0.497	32.4 ± 10.2
JP-02 試験	1.2mg	胸部	単回		12	0.413 ± 0.072	33.4 ± 5.8
	4.8mg				11	1.668 ± 0.356	34.1 ± 7.3
	4.8mg	胸部	反復	投与 1 回目	12	1.670 ± 0.457	34.2 ± 9.3
				投与 7 回目	11	1.439 ± 0.326	29.4 ± 6.7
JP-R05 試験	8mg	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	反復	投与 1 回目	20	2.48 ± 0.47	30.1 ± 5.7
				投与 7 回目	20	2.32 ± 0.63	28.2 ± 7.6
	16mg			投与 1 回目	20	4.28 ± 1.40	26.3 ± 8.6
				投与 7 回目	20	4.47 ± 0.96	27.5 ± 5.9
JP-03 試験	6.8mg	胸部	反復	投与 1 回目	8	1.972 ± 1.013	29.0 ± 14.9
				投与 7 回目	8	1.590 ± 0.656	23.4 ± 9.6
	13.5mg			投与 1 回目	8	2.701 ± 0.578	19.7 ± 4.2
				投与 7 回目	7	2.594 ± 0.519	19.0 ± 3.8
	20.3mg			投与 1 回目	8	8.695 ± 2.303	42.8 ± 11.3
				投与 7 回目	7	6.812 ± 1.983	33.5 ± 9.8

a: 平均値 ± 標準偏差

JP-01 試験総括報告書表 14.2-2-4、JP-02 試験総括報告書表 14.2-2-7 及び表 14.2-3-7、JP-R05 試験総括報告書表 14.2.3-1、JP-03 試験総括報告書表 14.2.2-11 及び表 14.2.2-12 より作成

2.7.2.3.2.7　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

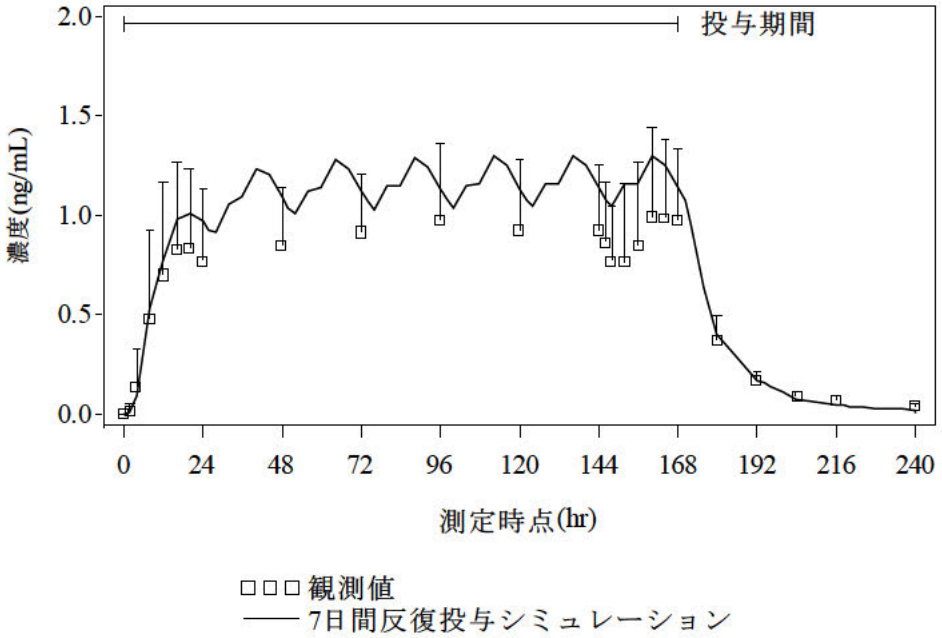
JP-02 試験において、単回投与時の HP-3000 4.8mg の血漿中ロピニロール濃度から重ね合わせ法を用いて 7 日間反復投与した場合の血漿中ロピニロール濃度を予測した値と、HP-3000 4.8mg 反復投与時の血漿中ロピニロール濃度の実測値を用いて、単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較を行った。反復投与後の平均血漿中ロピニロール濃度は、単回投与時の結果から予測した血漿中ロピニロール濃度と比べ大きな乖離は認められなかった（図 2.7.2.3-1）。

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 と同程度であった。

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。いずれにおいても累積係数（R）と累積係数（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。

図 2.7.2.3-1　HP-3000 4.8mg 反復投与（1 日 1 回、7 日間）における血漿中ロピニロール濃度と HP-3000 4.8mg 単回投与に基づく 7 日間反復投与シミュレーションの比較（薬物動態解析対象集団）



観測値：平均値 ＋ 標準偏差
JP-02 試験総括報告書図 11-8 から引用

2.7.2.3.3 内因性要因を考慮した薬物動態

ロピニロールの体内動態に影響を及ぼす内因性要因について以下に記述する。

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 試験で様々な背景因子を持つ患者の血漿中ロピニロール濃度が得られているため、そ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。

2.7.2.3.3.1 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。

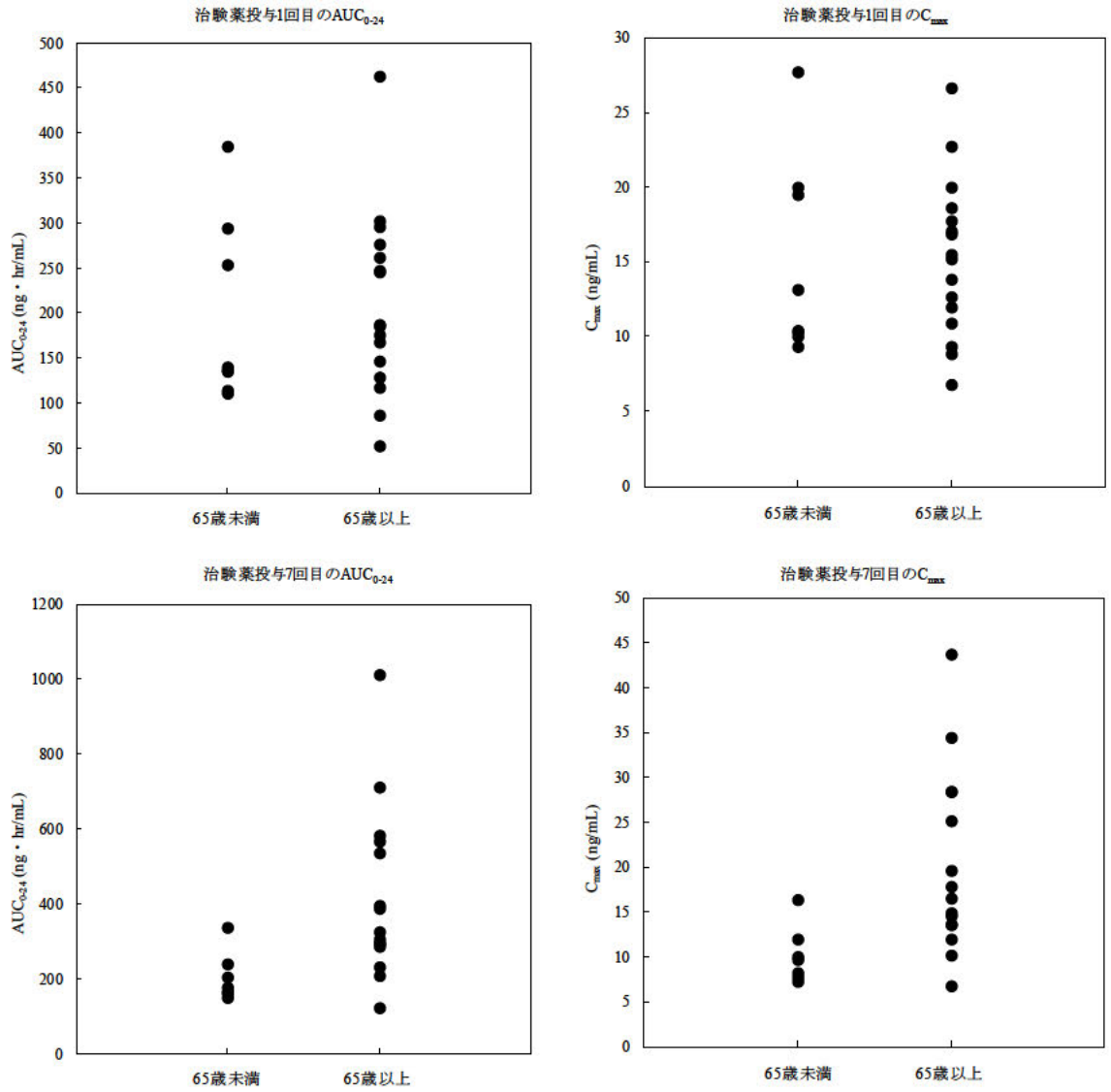
$AUC_{0\text{-}24}$（平均値 ± 標準偏差）は「65 歳未満」で投与 1 回目 26.2 ± 15.0ng·hr/mL、投与 7 回目 28.3 ± 10.7ng·hr/mL、「65 歳以上」で投与 1 回目 24.1 ± 10.2ng·hr/mL、投与 7 回目 51.3 ± 32.8ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は「65 歳未満」で投与 1 回目 2.01 ± 1.02ng/mL、投与 7 回目 1.41 ± 0.535ng/mL、「65 歳以上」で投与 1 回目 1.79 ± 0.516ng/mL、投与 7 回目 2.45 ± 1.47ng/mL であった。

AUC_{0-24} 及び C_{max} 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。体重補正した年齢別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの散布図を図 2.7.2.3-2 に示した。

AUC_{0-24}（平均値 ± 標準偏差）は「65 歳未満」で投与 1 回目 196 ± 102ng·hr/mL、投与 7 回目 206 ± 65.6ng·hr/mL、「65 歳以上」で投与 1 回目 209 ± 101ng·hr/mL、投与 7 回目 418 ± 229ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は「65 歳未満」で投与 1 回目 15.1 ± 6.64ng/mL、投与 7 回目 10.2 ± 3.21ng/mL、「65 歳以上」で投与 1 回目 15.3 ± 5.28ng/mL、投与 7 回目 20.0 ± 10.1ng/mL であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} 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。

図 2.7.2.3-2　体重補正した年齢（65 歳以上、65 歳未満）別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（散布図）（薬物動態解析対象集団）



JP-03 試験総括報告書図 14.2.4-21 から引用

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。年齢別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-5 及び付録　表 2.7.2.5-11 に、血漿中ロピニロール濃度の散布図を図 2.7.2.3-3 に示した。

年齢別の血漿中ロピニロール濃度（平均値）は、「< 65 歳」2.45ng/mL、「65～< 75 歳」2.45ng/mL、「75 歳～」2.01ng/mL であり、「< 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ことから、年齢の違いが HP-3000 の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

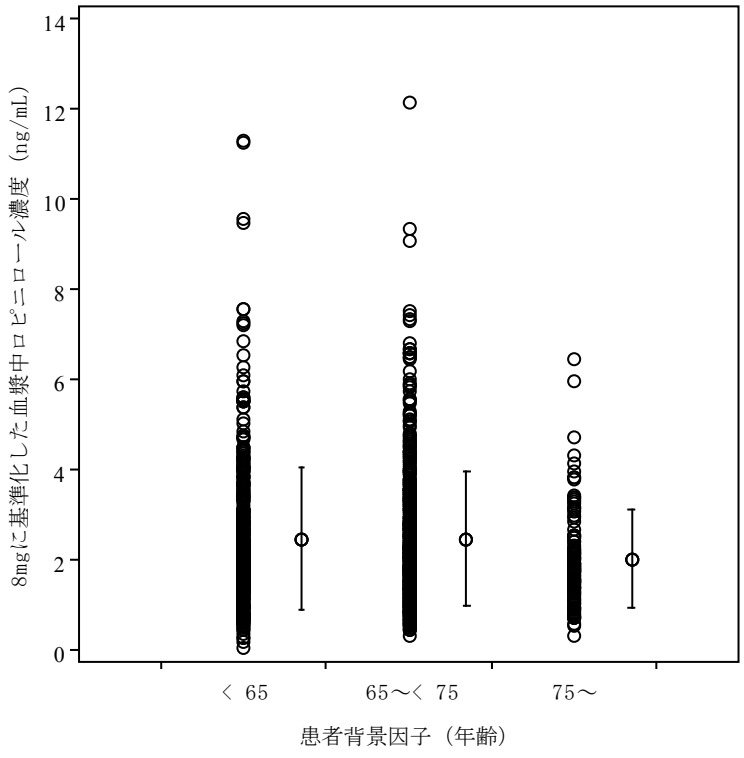
JP-03 試験と JP-07 試験で結果に差異が認められたが、JP-03 試験において、「65 歳以上」の投与 7 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max} の平均値が「65 歳未満」に比較して高い傾向を示したものの個別値の分布の範囲に大きな違いがないこと、ロピニロール塩酸塩錠においてロピニロールの薬物動態に個体差が大きいことが報告されていること[14)]、解析例数が「65 歳以上」が 15 例、「65 歳未満」が 7 例と少なかったことが影響したと考えられた。解析例数が多い JP-07 試験において顕著な差が認められなかったことから、HP-3000 を投与した際の血漿中ロピニロール濃度に対して、年齢が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-5　年齢別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
年齢（歳）	＜65	420	75	2.45	1.59	64.8
	65～＜75	537	100	2.45	1.51	61.5
	75～	110	20	2.01	1.08	53.8

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

図 2.7.2.3-3　背景因子別（年齢）にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度の散布図及び平均値 ± 標準偏差（薬物動態解析対象集団）



JP-07 試験総括報告書図 14.2.38-2 から引用

2.7.2.3.3.2　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。体重別にみた

8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-6 及び付録　表 2.7.2.5-11 に、血漿中ロピニロール濃度の散布図を図 2.7.2.3-4 に示した。

体重別の血漿中ロピニロール濃度の平均値は、「< 50kg」2.49ng/mL、「50～< 70kg」2.41ng/mL、「70kg～」2.26ng/mL であり、体重が重くなるほど平均値が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。

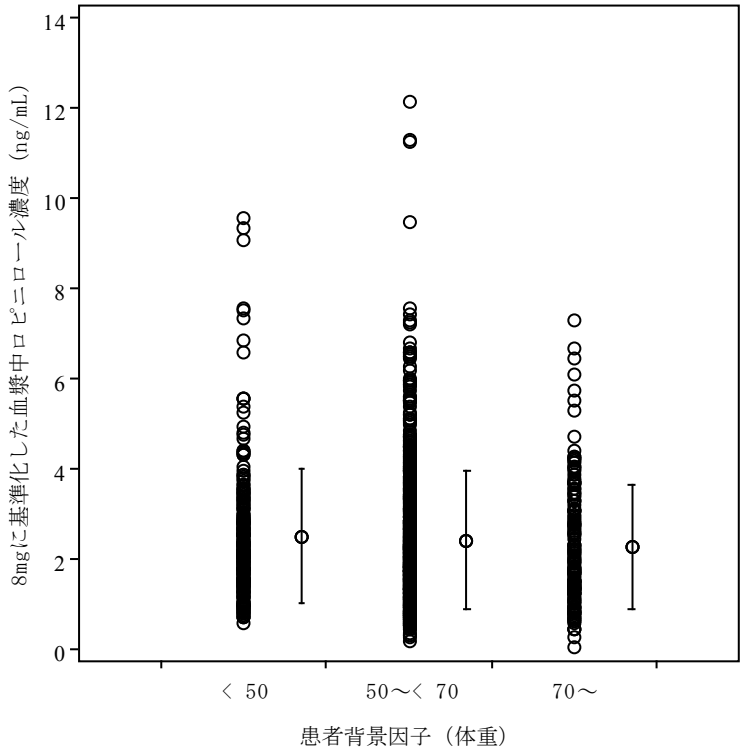
HP-3000 は低用量から漸増投与され使用する薬剤であることから、体重が重く血漿中ロピニロール濃度がやや低い患者ではより高用量の HP-3000 に漸増されることで、体重が低い患者と同程度の血漿中ロピニロール濃度が得られると考えられる。そのため、体重の影響は患者間の維持用量の差に反映されると考えられる。しかしながら、HP-3000 は臨床的改善が期待できる場合には漸増しながら患者ごとの至適用量を定める用法・用量としているため、臨床使用において体重による薬物動態への影響が有効性及び安全性に大きく影響する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-6　体重別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
体重（kg）	< 50	224	44	2.49	1.50	60.1
	50～< 70	690	123	2.41	1.53	63.7
	70～	153	28	2.26	1.39	61.5

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

図 2.7.2.3-4　背景因子別（体重）にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度の散布図及び平均値 ± 標準偏差（薬物動態解析対象集団）



JP-07 試験総括報告書図 14.2.38-3 から引用

2.7.2.3.3.3 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。

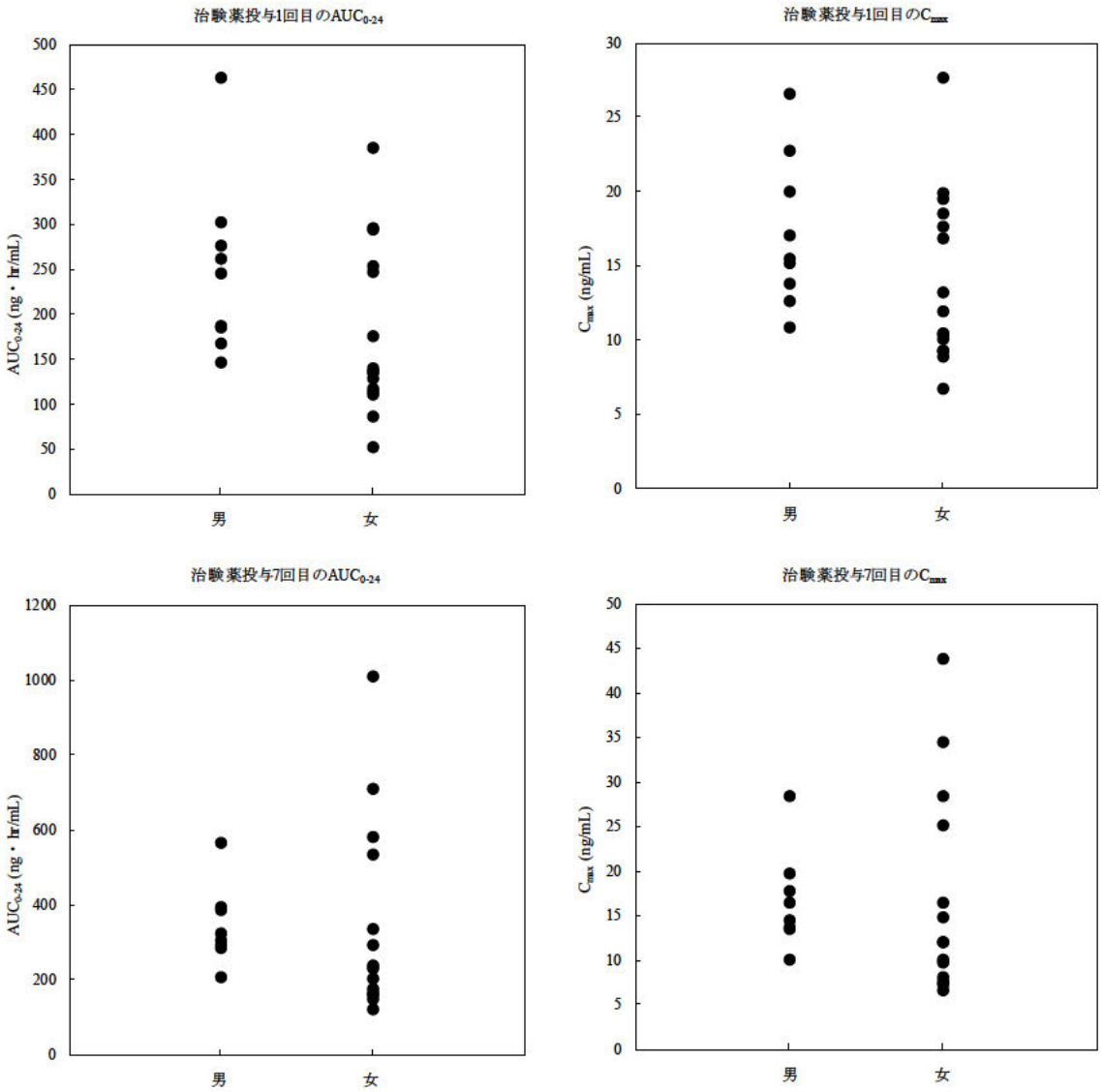
投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度は、「女性」が「男性」に比較してやや高い傾向が認められたものの、おおむね同様の推移を示した。AUC_{0-24}（平均値 ± 標準偏差）は、「男性」で投与 1 回目 26.7 ± 10.2ng·hr/mL、投与 7 回目 36.6 ± 7.35ng·hr/mL、「女性」で投与 1 回目 23.7 ± 12.7ng·hr/mL、投与 7 回目 48.2 ± 36.4ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、「男性」で投与 1 回目 1.83 ± 0.471ng/mL、投与 7 回目 1.77 ± 0.369ng/mL、「女性」で投与 1 回目 1.89 ± 0.834ng/mL、投与 7 回目 2.32 ± 1.63ng/mL であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} 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。体重補正した性別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの散布図を図 2.7.2.3-5 に示した。

「女性」と「男性」において、血漿中ロピニロール濃度はおおむね同様の推移を示した。AUC_{0-24}（平均値 ± 標準偏差）は、「男性」で投与 1 回目 249 ± 96.5ng·hr/mL、投与 7 回目 347 ± 107ng·hr/mL、「女性」で投与 1 回目 178 ± 94.3ng·hr/mL、投与 7 回目 352 ± 262ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、「男性」で投与 1 回目 17.2 ± 5.07ng/mL、投与 7 回目 16.8 ± 5.55ng/mL、「女性」で投与 1 回目 14.0 ± 5.77ng/mL、投与 7 回目 16.9 ± 11.6ng/mL であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} 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。

図 2.7.2.3-5　体重補正した性別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（散布図）
（薬物動態解析対象集団）



JP-03 試験総括報告書図 14.2.4-23 から引用

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。性別ごとにみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-7 及び付録　表 2.7.2.5-11 に示した。

性別ごとの血漿中ロピニロール濃度の平均値は、「男性」2.46ng/mL、「女性」2.36ng/mL であり、性別間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。

表 2.7.2.3-7　性別ごとにみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
性別	男性	439	78	2.46	1.43	58.0
	女性	628	117	2.36	1.56	65.9

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

2.7.2.3.3.4　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。なお、比較検討にあたり、本邦で実施した健康成人に HP-3000 4.8mg を単回投与した JP-02 試験（2.7.2.2.2.1.2 参照）における日本人男性及び海外で実施した健康成人に HP-3000 4.8mg を単回投与した US-02 試験（2.7.6.9 参照）における外国人男性それぞれの、血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを用いた。

各試験における血漿中ロピニロールの C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び分子量補正後の代謝物比（*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比）並びに体重あたりの投与量補正後の血漿中ロピニロールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を表 2.7.2.3-8 に示した。また、体重あたりの投与量補正後の血漿中ロピニロール濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の散布図を図 2.7.2.3-6 に示した。

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。

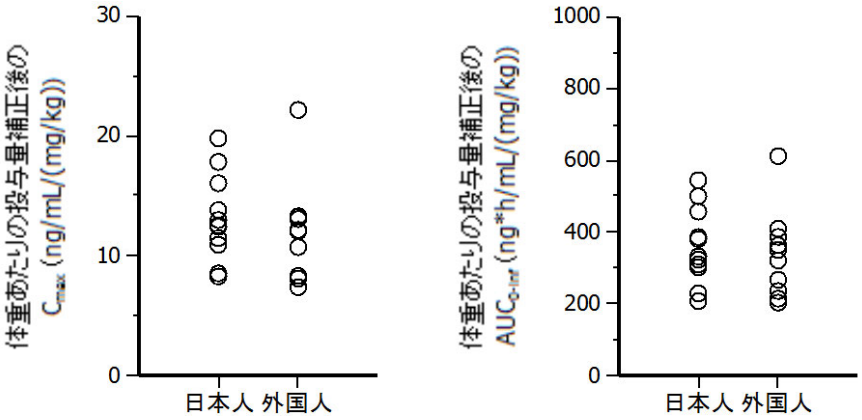
以上より、HP-3000 投与時の薬物動態は民族間で類似しており、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の差は体重あたりの投与量で補正することによって説明可能であった。このことから HP-3000 投与時の薬物動態に民族間で本質的な差異はないと考えられた（5.3.5.3-2 参照）。

表 2.7.2.3-8　JP-02 試験及び US-02 試験における HP-3000 4.8mg を 24 時間単回投与された健康成人男性の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

試験名（民族）	薬物動態パラメータ	単位	例数	平均値	標準偏差	変動係数 %
JP-02 試験（日本人）	C_{max}	ng/mL	11	1.02	0.279	27.2
	t_{max}	hr	11	20.0	3.10	15.5
	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	11	28.2	8.27	29.4
	$t_{1/2}$	hr	11	16.0	8.34	52.2
	代謝物比（C_{max}）	-	11	0.701	0.194	27.6
	代謝物比（$AUC_{0-\infty}$）	-	11	0.790	0.229	29.0
	体重あたりの投与量補正後の C_{max}	ng/mL/(mg/kg)	11	13.2	3.58	27.2
	体重あたりの投与量補正後の $AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL/(mg/kg)	11	362	106	29.2
US-02 試験（外国人）	C_{max}	ng/mL	10	0.710	0.252	35.6
	t_{max}	hr	10	19.8	4.26	21.5
	$AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL	10	19.9	7.71	38.7
	$t_{1/2}$	hr	10	25.3	8.65	34.2
	代謝物比（C_{max}）	-	10	0.620	0.173	27.9
	代謝物比（$AUC_{0-\infty}$）	-	10	0.716	0.128	17.8
	体重あたりの投与量補正後の C_{max}	ng/mL/(mg/kg)	10	12.1	4.20	34.8
	体重あたりの投与量補正後の $AUC_{0-\infty}$	ng·hr/mL/(mg/kg)	10	337	121	35.9

薬物動態解析報告書 2 表 5.2-1 より作成

図 2.7.2.3-6　体重あたりの投与量補正後の血漿中ロピニロール濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の散布図（薬物動態解析対象集団）



薬物動態解析報告書 2 図 5.1-4 から引用

2.7.2.3.3.5　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。「グレード 1」以上に該当しないものは「グレード 0」とした。同一患者において、複数のグレードに評価された場合は、最も重いグレードに分類した。また、一部の臨床検査値に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して肝機能障害を分類した。

肝機能障害グレード別にみた投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-9 及び付録　表 2.7.2.5-11 に示した。なお、薬物動態解析対象集団で「グレード 3」に該当する患者は存在しなかった。

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 0」2.36ng/mL、「グレード 1」2.85ng/mL、「グレード 2」3.02ng/mL であり、グレードが高くなるほど平均値が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.2.3-9　肝機能障害グレード別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度
（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
肝機能障害	グレード 0	973	178	2.36	1.45	61.7
	グレード 1	77	14	2.85	1.91	67.1
	グレード 2	17	3	3.02	1.92	63.6
	グレード 3	0	0	-	-	-

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

JP-02 試験の単回投与より、HP-3000 1.2mg 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（付録　表 2.7.2.5-4）、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[9]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[1),2)]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。

2.7.2.3.3.6　腎機能障害の影響

JP-07 試験において、Cockcroft-Gault の式を用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、腎機能を表 2.7.2.3-10 に従い分類した。

eCL_{CR}（mL/min）＝（140 － 年齢）× 体重 /（72 × Scr）（女性の場合は × 0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.2.3-10　腎機能分類表

分類 a)	eCL_{CR}（mL/min）
正常者	90 ≦ eCL_{CR}
軽度腎機能低下	60 ≦ eCL_{CR} < 90
中等度腎機能低下	30 ≦ eCL_{CR} < 60
高度腎機能低下	eCL_{CR} < 30

a: FDA のドラフトガイダンス[15)]に基づき、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease (ESRD)をあわせて高度腎機能低下とした。

腎機能障害分類別にみた投与量を 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-11 及び付録　表 2.7.2.5-11 に示した。なお、薬物動態解析対象集団で「< 30mL/min」に該当する患者は存在しなかった。

腎機能障害分類別の血漿中ロピニロール濃度の平均値は、正常者「90mL/min～」、軽度腎機能低下「60～< 90mL/min」及び中等度腎機能低下「30～< 60mL/min」でそれぞれ 2.28、2.47 及び 2.35ng/mL であり、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。

表 2.7.2.3-11　腎機能分類別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度
（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
eCL_{CR}（mL/min）	90～	267	49	2.28	1.64	72.2
	60～< 90	650	118	2.47	1.51	61.0
	30～< 60	150	28	2.35	1.20	51.4
	< 30	0	0	-	-	-

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

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 30～177mL/min の患者のロピニロールの経口クリアランスに差は認められず、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 [16]。

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み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 [1),2)]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。

2.7.2.3.4 外因性要因を考慮した薬物動態

ロピニロールの体内動態に影響を及ぼす外因性要因について、以下に記述した。

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 試験で前治療としてドパミンアゴニストを使用していた患者及び CYP1A2 阻害薬を併用した患者の血漿中ロピニロール濃度が得られているため、そ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。

2.7.2.3.4.1 L-DOPA 併用の有無別

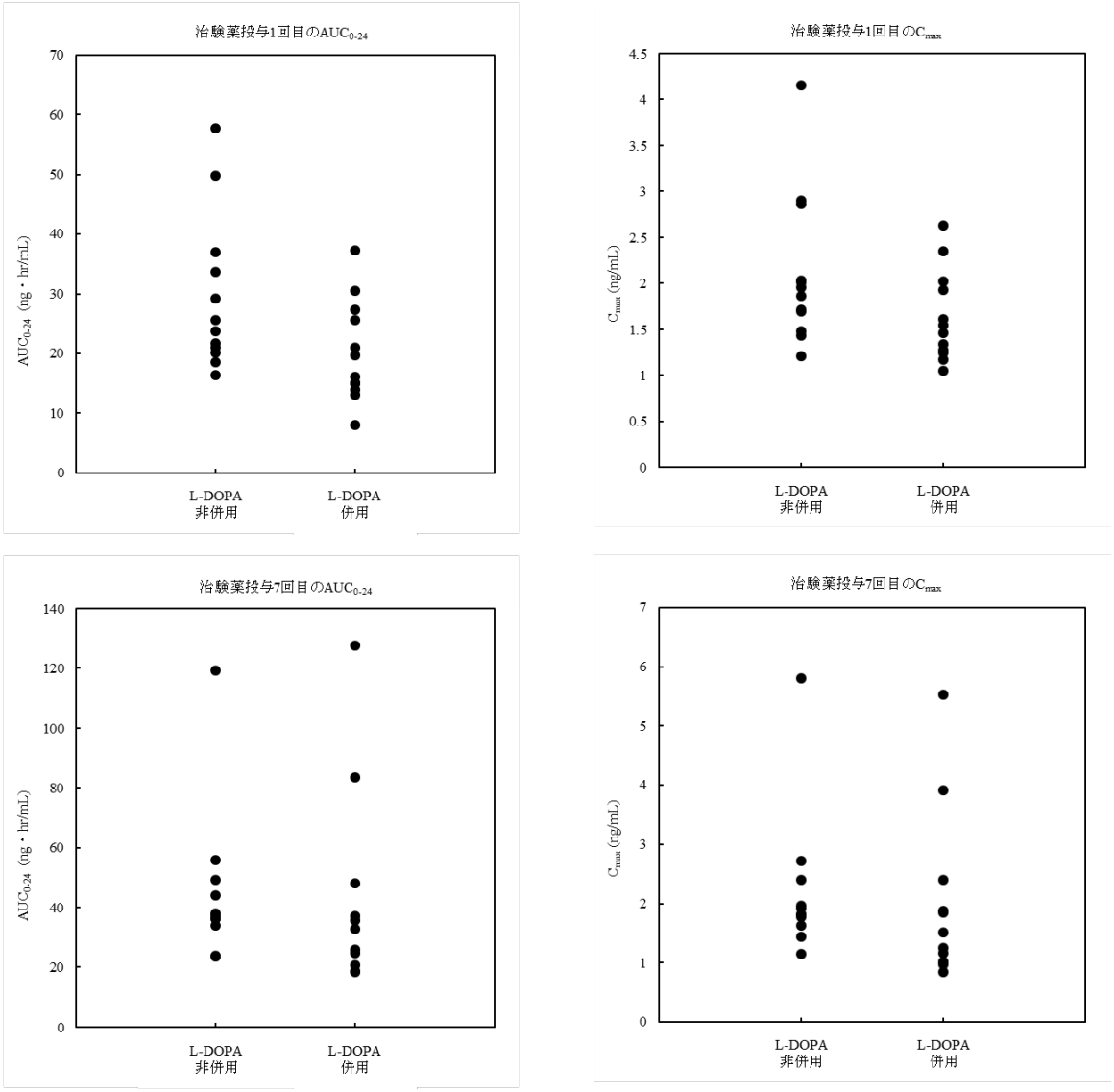
JP-03 試験において、投与量を 6.8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度に対する L-DOPA 併用有無の影響を検討した。投与量を 6.8mg に基準化した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータの散布図を図 2.7.2.3-7 に示した。

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_{0-24}（平均値 ± 標準偏差）は、L-DOPA 非併用で投与 1 回目 29.5

± 13.0ng·hr/mL、投与 7 回目 45.1 ± 26.3ng·hr/mL、L-DOPA 併用で投与 1 回目 20.2 ± 8.45ng·hr/mL、投与 7 回目 42.9 ± 33.7ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、L-DOPA 非併用で投与 1 回目 2.10 ± 0.825ng/mL、投与 7 回目 2.22 ± 1.26ng/mL、L-DOPA 併用で投与 1 回目 1.63 ± 0.495ng/mL、投与 7 回目 2.03 ± 1.46ng/mL であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} 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_{0-24}（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 非併用で投与 1 回目 242 ± 101ng·hr/mL、投与 7 回目 359 ± 161ng·hr/mL、L-DOPA 併用で投与 1 回目 168 ± 86.1ng·hr/mL、投与 7 回目 341 ± 267ng·hr/mL、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は L-DOPA 非併用で投与 1 回目 17.1 ± 5.69ng/mL、投与 7 回目 17.6 ± 7.61ng/mL、L-DOPA 併用で投与 1 回目 13.3 ± 5.06ng/mL、投与 7 回目 16.1 ± 11.7ng/mL であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} 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。

図 2.7.2.3-7　投与量を 6.8mg に基準化した L-DOPA 併用の有無別の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（散布図）（薬物動態解析対象集団）



JP-03 試験総括報告書図 14.2.4-7 から引用

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（2.7.2.2.2.2.2 参照）。

なお、パーキンソン病患者において、グループ A は 1～5 週目に L-DOPA 110mg を 1 日 2 回反復経口投与するとともに、2～6 週目にロピニロール 0.5mg を 1 日 3 回反復経口投与から開始し 1 週間ごとに 1 回量 0.5mg 増量しながら 2mg を 1 日 3 回まで漸増投与、グループ B は 1～5 週目にロピニロールをグループ A と同様に漸増投与するとともに、5～6 週目に L-DOPA 110mg を 1 日 2 回反復経口投与した際、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 [17]。

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。

2.7.2.3.4.2 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を表 2.7.2.3-12 及び付録　表 2.7.2.5-11 に示した。

前治療の有無で特記すべき差異はみられなかった。

表 2.7.2.3-12　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（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
前治療の有無（ドパミンアゴニスト）	なし	548	100	2.35	1.41	60.0
	あり	519	95	2.46	1.60	65.0

JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

2.7.2.3.4.3 薬物動態学的相互作用

2.7.2.3.4.3.1 ロピニロールへの影響

2.7.2.3.4.3.1.1 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 阻害薬の有無別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度を表 2.7.2.3-13 及び付録　表 2.7.2.5-11 に示した。

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。

表 2.7.2.3-13　CYP1A2 阻害薬の有無別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数
CYP1A2 阻害薬の有無 [a)]	なし	885	170	2.39	1.49	62.4
	あり	182	42	2.48	1.58	63.7

a: 血漿中薬物濃度採血を実施する来院日（2、4、8、12、24 及び 52 週来院日）前 1 週間以内の併用
JP-07 試験総括報告書表 14.2.38-1 より作成

また、パーキンソン病患者において、ロピニロール 2mg を 1 日 3 回経口投与し定常状態に到達した以降に、CYP1A2 を基質とするテオフィリン 300mg を 1 日 2 回経口投与により併用しても、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 [18)]。一方、パーキンソン病患者において、ロピニロールを 6mg/d まで漸増投与し、CYP1A2 の強い阻害薬であるシプロフロキサシン 500mg を 1 日 2 回併用投与した際、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 [16)]。

さらに、ロピニロール塩酸塩を含有する経口剤の添付文書[1),2)]ではCYP1A2阻害作用を有する薬剤は併用注意になっていることから、HP-3000においてもCYP1A2阻害作用を有する薬剤は併用注意にすべきと考えられた。

2.7.2.3.4.3.1.2 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20mgをロピニロール0.8mg単回投与1時間前に投与した際、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[19)]。

2.7.2.3.4.3.1.3 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[16)]。

2.7.2.3.4.3.2 他剤への影響

2.7.2.3.4.3.2.1 ジゴキシン

臨床におけるロピニロール併用時のジゴキシンの薬物動態を検討するため、L-DOPAを定期服用し、ジゴキシン0.125mg又は0.25mgを長期間服用し投与量が安定しているパーキンソン病患者10例に、ジゴキシンを1日1回7日間反復経口投与後、ジゴキシンに加えロピニロール0.25mgから開始し2.0mgまで1日3回7日間ごとに漸増しながら6週間反復経口投与した。その後、ジゴキシンを1日1回7日間反復経口投与した。血漿中ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{τ}は、ロピニロールを併用した場合、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[20)]。

2.7.2.3.4.3.2.2 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（アミノフィリンとして5mg/kg）を30分間点滴静脈内投与し、ロピニロール2mgを1日3回経口投与によって併用しても、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[18)]。

2.7.2.4 特別な試験

HP-3000の臨床試験に際して、実施した臨床薬理試験は表 2.7.2.1-2に示したとおりであり、特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約
表 2.7.2.5-2　JP-01試験の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ

表 2.7.2.5-3　JP-02 試験の単回投与時の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-4　JP-02 試験の単回投与時の尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-5　JP-02 試験の反復投与時の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-6　JP-02 試験の反復投与時の尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-7　JP-R05 試験の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-8　JP-03 試験の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-9　JP-07 試験の血漿中ロピニロール濃度
表 2.7.2.5-10　JP-07 試験の血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度
表 2.7.2.5-11　JP-07 試験の背景因子別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約

試験名	対象 登録例数 完了例数 解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
JP-01 試験	健康成人男性 15 例 15 例 胸部、腹部、大腿部及び上腕部：15 例、側腹部：13 例	HP-3000 4.8mg を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 24 時間単回投与した。	(1) 主要評価項目 ・ロピニロールの AUC_{0-t} 及び C_{max} (2) 副次評価項目 ・ロピニロールの $AUC_{0-\infty}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$ ・使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.1-1
JP-02 試験	(1) 単回投与 健康成人男性 12 例 11 例 HP-3000 1.2mg：12 例、HP-3000 4.8mg 及びロピニロール塩酸塩錠：11 例 (2) 反復投与 健康成人男性 12 例 10 例 12 例	(1) 単回投与 HP-3000 1.2 又は 4.8mg を胸部に 24 時間単回投与した。ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を 1 回食後に経口投与した。 (2) 反復投与 HP-3000 4.8mg を 1 日 1 回胸部に 7 日間反復投与した。	(1) 単回投与 1) 血漿中薬物濃度 ・ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$ 及び CL/F） ・*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$） ・HP-3000 1.2mg 及び 4.8mg 間におけるロピニロールの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の用量相関 2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e） 3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 (2) 反復投与 1) 血漿中薬物濃度 ・ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する薬物動態パラメータ（投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24}、C_{max} 及び t_{max}、最終剥離後の $t_{1/2}$） ・*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24} 及び C_{max}） ・初回投与後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間のロピニロール血漿中濃度の比 ・ロピニロールの累積係数 2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e） 3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.1-2

Confidential

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約（続き）

試験名	対象 登録例数 完了例数 解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
JP-R05 試験	健康成人男性 20 例 20 例 8mg 投与期、16mg 投与期：20 例	HP-3000 8 及び 16mg を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部にそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 ・ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する薬物動態パラメータ（8mg 投与期及び 16mg 投与期における投与 7 回目の AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、ピーク / トラフ比及び変動率 ・*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（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}） ・8mg 投与期及び 16mg 投与期における初回投与開始後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比 (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.1-3
JP-03 試験	パーキンソン病患者 24 例 22 例 6.8mg 群、13.5mg 群、20.3mg 群：8 例	HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 ・ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度より算出する薬物動態パラメータ（投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24}、C_{max} 及び t_{max}、最終剥離後の $t_{1/2}$） ・*N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比（投与 1 回目及び 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24}） ・初回投与開始後 24 時間に対する 48、72、96、120、144 及び 168 時間の血漿中ロピニロール濃度の比 ・ロピニロールの累積係数 ・HP-3000 6.8、13.5 及び 20.3mg 間におけるロピニロールの薬物動態パラメータの用量相関（投与 1 回目及び 7 回目の AUC_{0-24}、C_{max}） (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.2-1
JP-07 試験	パーキンソン病患者 199 例 158 例 197 例	HP-3000 8、16、24、32、40、48、56 又は 64mg を任意漸増にて胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 1 日 1 回 52 週間反復投与した。	(1) ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中薬物濃度 (2) 血漿中ロピニロール濃度の用量比例性	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.5.2-1

Confidential

表 2.7.2.5-2　JP-01 試験の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	投与部位	例数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）						資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	
JP-01 試験	4.8mg	胸部	15	0.759 ± 0.244	20.0	19.8 ± 6.26	20.2 ± 6.31	2.0 ± 0.8	10.5 ± 0.996	5.3.3.1-1
		腹部	15	0.812 ± 0.316	20.0	21.7 ± 8.82	22.3 ± 8.90	2.8 ± 1.6	11.2 ± 1.62	
		側腹部	13	0.940 ± 0.308	24.0	24.1 ± 7.61	24.6 ± 7.65	2.1 ± 0.9	10.5 ± 1.10	
		大腿部	14	0.751 ± 0.269	20.0	18.8 ± 6.86	19.3 ± 6.92	3.0 ± 1.5	11.5 ± 1.74	
		上腕部	15	1.04 ± 0.634	20.0	25.7 ± 13.3	26.2 ± 13.4	2.2 ± 1.1	10.6 ± 1.39	

a: 最頻値

表 2.7.2.5-3　JP-02 試験の単回投与時の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	治験薬	投与量	例数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）							資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
JP-02 試験	ロピニロール										5.3.3.1-2
	HP-3000	1.2mg	12	0.254 ± 0.0855	20.0, 24.0	6.66 ± 2.48	6.86 ± 2.47	3.2 ± 1.6	8.44 ± 2.07	173 ± 49.3	
		4.8mg	11	1.02 ± 0.279	20.0	27.8 ± 8.33	28.1 ± 8.28	1.4 ± 1.0	16.0 ± 8.34	165 ± 49.3	
	ロピニロール塩酸塩錠	0.25mg[b)]	11	0.597 ± 0.118	1.50	4.87 ± 2.11	5.02 ± 2.12	3.4 ± 1.6	5.66 ± 1.03	57.4 ± 21.5	
	N-デスプロピルロピニロール										
	HP-3000	1.2mg	12	0.154 ± 0.0490	28.0	4.38 ± 1.38	4.58 ± 1.39	4.7 ± 1.8	9.76 ± 1.13	-	
		4.8mg	11	0.583 ± 0.179	26.0	17.6 ± 5.51	17.9 ± 5.50	2.1 ± 0.9	12.0 ± 3.62	-	
	ロピニロール塩酸塩錠	0.25mg[b)]	11	0.357 ± 0.0780	4.00	4.73 ± 0.579	4.92 ± 0.571	3.8 ± 1.5	7.60 ± 0.947	-	

a: 最頻値

b: ロピニロールとして

Confidential

表 2.7.2.5-4　JP-02 試験の単回投与時の尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	治験薬	投与量	例数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）								資料番号
				尿中排泄量（mg）				尿中排泄率（%）				
				0-24hr	0-48hr	0-72hr	0-96hr	0-24hr	0-48hr	0-72hr	0-96hr	
JP-02 試験	ロピニロール（A_e）							ロピニロール（f_e）				5.3.3.1-2
	HP-3000	1.2mg	12	0.0230 ± 0.0100	0.0356 ± 0.0150	0.0371 ± 0.0160	0.0372 ± 0.0163	2.1 ± 0.9	3.3 ± 1.4	3.4 ± 1.5	3.4 ± 1.5	
		4.8mg	11	0.0956 ± 0.0381	0.148 ± 0.0615	0.154 ± 0.0638	0.155 ± 0.0647	2.2 ± 0.9	3.5 ± 1.4	3.6 ± 1.5	3.6 ± 1.5	
	ロピニロール塩酸塩錠	0.25mg[a)]	11	0.0210 ± 0.00752	0.0225 ± 0.00903	-	-	8.4 ± 3.0	9.0 ± 3.6	-	-	
	N-デスプロピルロピニロール［A_e (m)］							*N*-デスプロピルロピニロール［f_e (m)］				
	HP-3000	1.2mg	12	0.0336 ± 0.0106	0.0813 ± 0.0210	0.0908 ± 0.0228	0.0931 ± 0.0232	3.7 ± 1.2	8.9 ± 2.3	10.0 ± 2.5	10.2 ± 2.6	
		4.8mg	11	0.151 ± 0.0559	0.335 ± 0.0969	0.368 ± 0.100	0.377 ± 0.101	4.2 ± 1.6	9.3 ± 2.7	10.3 ± 2.8	10.5 ± 2.8	
	ロピニロール塩酸塩錠	0.25mg[a)]	11	0.0896 ± 0.0120	0.101 ± 0.0121	-	-	42.8 ± 5.7	48.2 ± 5.8	-	-	
	合算値［A_e (total)］[b)]							合算値［f_e (total)］[b)]				
	HP-3000	1.2mg	12	0.0631 ± 0.0168	0.133 ± 0.0294	0.145 ± 0.0320	0.148 ± 0.0325	5.8 ± 1.6	12.2 ± 2.7	13.4 ± 3.0	13.7 ± 3.0	
		4.8mg	11	0.276 ± 0.0807	0.547 ± 0.134	0.593 ± 0.139	0.605 ± 0.139	6.4 ± 1.9	12.8 ± 3.1	13.8 ± 3.2	14.1 ± 3.3	
	ロピニロール塩酸塩錠	0.25mg[a)]	11	0.128 ± 0.0127	0.143 ± 0.0142	-	-	51.2 ± 5.1	57.2 ± 5.7	-	-	

a: ロピニロールとして

b: ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールのロピニロール換算としての合算値

Confidential

表 2.7.2.5-5　JP-02 試験の反復投与時の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	例数	投与回数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）				資料番号
				C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a)]（hr）	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$[b)]（hr）	
JP-02 試験	4.8mg	ロピニロール						5.3.3.1-2
		12	投与 1 回目	0.867 ± 0.429	20.0	13.3 ± 8.23	-	
		11	投与 7 回目	1.04 ± 0.395	16.0	21.3 ± 8.92	30.7 ± 8.57	
		N-デスプロピルロピニロール						
		12	投与 1 回目	0.566 ± 0.321	24.0	7.10 ± 5.47	-	
		11	投与 7 回目	0.627 ± 0.227	2.00	13.3 ± 5.44	22.9 ± 6.89	

a: 最頻値

b: 10 例で算出

表 2.7.2.5-6　JP-02 試験の反復投与時の尿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）										資料番号
		測定区間	0-24hr	24-48hr	48-72hr	72-96hr	96-120hr	120-144hr	144-168hr	168-192hr	192-216hr	216-240hr	
		例数	12	12	12	12	11	11	11	10	10	10	
JP-02 試験	4.8mg	尿中排泄量（mg）											5.3.3.1-2
		ロピニロール（A_e）	0.0949 ± 0.0590	0.131 ± 0.0665	0.147 ± 0.0674	0.160 ± 0.0698	0.164 ± 0.0860	0.165 ± 0.0793	0.153 ± 0.0787	0.0650 ± 0.0327	0.0137 ± 0.00548	0.00566 ± 0.00223	
		N-デスプロピルロピニロール［A_e (m)］	0.156 ± 0.104	0.320 ± 0.132	0.318 ± 0.117	0.344 ± 0.135	0.324 ± 0.135	0.323 ± 0.128	0.302 ± 0.107	0.209 ± 0.0746	0.0568 ± 0.0178	0.0199 ± 0.00684	
		合算値［A_e (total)］[a)]	0.281 ± 0.170	0.512 ± 0.209	0.527 ± 0.192	0.570 ± 0.216	0.550 ± 0.229	0.551 ± 0.212	0.513 ± 0.191	0.314 ± 0.115	0.0814 ± 0.0248	0.0294 ± 0.0101	
		尿中排泄率（%）											
		ロピニロール（f_e）	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
		N-デスプロピルロピニロール［f_e (m)］	0.6 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	
		合算値［f_e (total)］[a)]	0.9 ± 0.6	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.0	

a: ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールのロピニロール換算としての合算値

Confidential

表 2.7.2.5-7　JP-R05 試験の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	例数	投与回数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）							資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	ピーク/トラフ比	変動率 [b)] (%)	
JP-R05 試験	ロピニロール										5.3.3.1-3
	8mg	19	投与 7 回目	1.83 ± 0.701	20	34.0 ± 13.8 [c)]	1.17 ± 0.502	1.42 ± 0.574 [c)]	1.631 ± 0.389	44.7 ± 17.2 [c)]	
	16mg	20		3.62 ± 1.28	20	72.6 ± 20.7	2.36 ± 0.683	3.03 ± 0.864	1.556 ± 0.375	40.6 ± 22.4	
	N-デスプロピルロピニロール										
	8mg	20	投与 7 回目	1.02 ± 0.358	24	20.9 ± 7.38	0.742 ± 0.261	0.872 ± 0.308	1.409 ± 0.229	33.3 ± 15.8	
	16mg	20		1.94 ± 0.557	3, 20	40.1 ± 12.3	1.44 ± 0.473	1.67 ± 0.512	1.384 ± 0.267	31.3 ± 18.6	

a: 最頻値

b: 変動率 ＝ {(C_{max} - C_{min}) / C_{av}} × 100（%）

c: 17 例で算出

Confidential

表 2.7.2.5-8　JP-03 試験の血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	例数	投与回数	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）				資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	
JP-03 試験	ロピニロール							5.3.3.2-1
	6.8mg	8	投与 1 回目	2.17 ± 1.03	24.0	27.9 ± 14.9	-	
		8	投与 7 回目	1.88 ± 0.966	20.0	38.5 ± 20.6	20.3 ± 4.84	
	13.5mg	8	投与 1 回目	2.89 ± 0.567	24.0	33.1 ± 6.13	-	
		7	投与 7 回目	4.21 ± 3.31	24.0	84.8 ± 69.5	20.8 ± 4.03	
	20.3mg	8	投与 1 回目	5.91 ± 1.31	16.0, 20.0	89.4 ± 30.0	-	
		7	投与 7 回目	7.16 ± 4.40	16.0	154 ± 104	19.0 ± 4.30	
	N-デスプロピルロピニロール							
	6.8mg	8	投与 1 回目	0.870 ± 0.457	24.0	12.6 ± 8.29[b)]	-	
		8	投与 7 回目	0.968 ± 0.301	24.0	20.3 ± 6.47	18.3 ± 2.68[c)]	
	13.5mg	8	投与 1 回目	1.53 ± 0.375	24.0	-[d)]	-	
		7	投与 7 回目	2.18 ± 0.611	20.0, 24.0	46.7 ± 15.8	22.6 ± 7.73[e)]	
	20.3mg	8	投与 1 回目	3.66 ± 1.56	24.0	-[d)]	-	
		7	投与 7 回目	4.34 ± 1.36	3.0	96.4 ± 30.2	18.6 ± 1.92[f)]	

a: 最頻値
b: 4 例で算出
c: 5 例で算出
d: 0 例のため未算出
e: 3 例で算出
f: 6 例で算出

Confidential

表 2.7.2.5-9　JP-07 試験の血漿中ロピニロール濃度

試験名	投与量	評価時点	定常状態における血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	中央値	最小値	最大値	
JP-07 試験	8mg	2 週	8	2.37	1.16	49.2	2.41	0.560	4.49	5.3.5.2-1
		4 週	4	1.98	0.821	41.5	2.08	0.935	2.82	
		8 週	2	2.33	1.10	47.3	2.33	1.55	3.11	
		12 週	2	2.57	0.212	8.3	2.57	2.42	2.72	
		24 週	3	2.73	0.995	36.5	2.93	1.65	3.61	
		52 週	2	6.43	4.44	69.1	6.43	3.29	9.57	
	16mg	2 週	102	4.16	2.50	60.2	3.71	0.469	13.6	
		4 週	11	5.40	2.76	51.1	5.61	1.58	9.23	
		8 週	12	5.51	3.28	59.6	4.85	1.69	12.5	
		12 週	14	5.43	2.67	49.1	5.24	1.60	11.0	
		24 週	12	5.25	2.54	48.3	5.88	1.46	9.12	
		52 週	9	7.11	3.63	51.1	4.62	3.53	13.0	
	24mg	2 週	16	5.40	2.19	40.5	4.57	2.91	10.1	
		4 週	22	7.19	4.05	56.4	6.55	1.78	20.0	
		8 週	19	7.87	3.62	46.0	7.82	1.95	16.7	
		12 週	12	7.79	4.35	55.8	7.22	2.14	17.6	
		24 週	16	9.53	4.98	52.2	7.62	2.94	21.6	
		52 週	8	9.62	6.77	70.4	6.61	1.69	21.8	
	32mg	2 週	20	7.64	3.66	47.9	7.02	2.30	15.0	
		4 週	85	8.24	4.38	53.2	7.22	1.75	26.2	
		8 週	22	11.6	10.3	88.8	8.75	2.91	48.5	
		12 週	23	9.04	4.73	52.3	9.15	2.68	16.1	
		24 週	16	8.08	4.61	57.1	6.89	2.49	20.1	
		52 週	13	9.02	4.01	44.4	9.10	1.12	16.2	

Confidential

表 2.7.2.5-9　JP-07 試験の血漿中ロピニロール濃度（続き）

試験名	投与量	評価時点	定常状態における血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	中央値	最小値	最大値	
JP-07 試験	40mg	2 週	18	13.8	9.37	67.7	11.1	2.23	29.8	5.3.5.2-1
		4 週	11	9.25	4.31	46.6	9.13	3.51	15.6	
		8 週	21	11.4	6.47	56.6	10.3	1.50	26.1	
		12 週	20	9.56	3.33	34.8	8.92	3.54	15.3	
		24 週	17	12.6	7.21	57.1	11.3	3.82	32.9	
		52 週	18	12.4	7.80	62.9	12.6	3.63	36.3	
	48mg	2 週	13	11.0	5.95	54.3	8.96	4.66	23.8	
		4 週	20	13.5	6.95	51.5	11.6	3.21	31.1	
		8 週	60	13.5	7.23	53.6	11.7	2.70	33.3	
		12 週	20	13.1	8.02	61.1	9.97	3.24	25.8	
		24 週	17	15.1	10.8	71.7	10.2	2.57	36.4	
		52 週	20	17.2	9.08	52.8	14.4	3.99	35.2	
	56mg	2 週	2	30.8	21.6	70.1	30.8	15.5	46.0	
		4 週	14	16.9	15.2	89.8	12.5	5.24	63.3	
		8 週	11	18.2	14.2	78.3	14.1	4.30	42.0	
		12 週	17	18.1	11.5	63.6	15.1	6.57	46.7	
		24 週	25	18.4	12.8	69.6	14.4	3.98	51.9	
		52 週	19	14.6	8.68	59.5	10.9	4.38	30.8	
	64mg	2 週	12	16.5	5.82	35.2	17.0	3.54	24.9	
		4 週	22	18.2	11.0	60.1	16.4	8.18	60.3	
		8 週	36	21.1	14.7	69.7	16.7	4.42	90.3	
		12 週	70	20.4	12.8	62.6	17.8	2.89	74.8	
		24 週	68	21.0	13.6	64.7	18.0	1.26	75.9	
		52 週	63	20.7	15.6	75.1	16.9	0.0810	89.9	

Confidential

表 2.7.2.5-10　JP-07 試験の血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度

試験名	投与量	評価時点	定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	中央値	最小値	最大値	
JP-07 試験	8mg	2 週	8	1.40	0.657	46.8	1.33	0.423	2.76	5.3.5.2-1
		4 週	4	1.47	0.741	50.3	1.47	0.687	2.28	
		8 週	2	1.72	0.983	57.3	1.72	1.02	2.41	
		12 週	2	1.68	0.544	32.5	1.68	1.29	2.06	
		24 週	3	1.70	0.774	45.5	1.69	0.933	2.48	
		52 週	2	3.53	3.08	87.3	3.53	1.35	5.71	
	16mg	2 週	102	2.41	1.23	50.9	2.19	0.276	7.16	
		4 週	11	3.67	2.21	60.2	2.56	1.02	7.90	
		8 週	12	3.66	2.05	55.9	3.23	1.24	8.35	
		12 週	14	3.64	1.57	43.1	3.74	1.13	6.92	
		24 週	12	3.66	1.44	39.3	3.91	1.24	5.90	
		52 週	9	5.19	2.96	57.1	4.51	2.18	10.8	
	24mg	2 週	16	3.09	1.68	54.2	2.25	1.24	6.39	
		4 週	22	3.94	2.07	52.4	3.25	1.62	10.3	
		8 週	19	4.75	2.46	51.7	4.09	1.45	11.2	
		12 週	12	5.10	3.18	62.3	4.66	1.33	10.6	
		24 週	16	5.94	3.03	51.0	5.34	1.70	15.1	
		52 週	8	5.12	2.90	56.7	4.46	0.829	9.31	
	32mg	2 週	20	4.56	2.10	46.0	4.19	1.68	9.06	
		4 週	85	4.82	2.23	46.3	4.42	1.27	12.3	
		8 週	22	5.51	3.91	71.1	4.73	2.05	20.3	
		12 週	23	4.75	2.21	46.5	3.93	1.07	8.54	
		24 週	16	4.90	2.94	60.0	4.56	2.18	14.3	
		52 週	13	5.50	3.07	55.8	5.08	1.04	11.9	

Confidential

表 2.7.2.5-10　JP-07 試験の血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（続き）

試験名	投与量	評価時点	定常状態における血漿中 *N*-デスプロピルロピニロール濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）	中央値	最小値	最大値	
JP-07 試験	40mg	2 週	18	7.31	5.35	73.3	5.57	1.52	21.1	5.3.5.2-1
		4 週	11	5.04	3.03	60.1	4.02	1.60	10.4	
		8 週	21	6.85	3.35	48.9	6.24	0.950	15.0	
		12 週	20	5.93	2.21	37.2	6.06	1.97	9.81	
		24 週	17	7.40	2.87	38.7	6.28	3.30	12.6	
		52 週	18	6.90	3.50	50.7	6.96	2.23	14.9	
	48mg	2 週	13	8.12	3.78	46.6	7.32	3.43	14.4	
		4 週	20	8.14	4.15	50.9	7.26	2.57	18.5	
		8 週	60	8.31	4.49	54.1	7.17	1.63	24.1	
		12 週	20	7.32	3.79	51.9	6.26	2.01	16.5	
		24 週	17	8.95	5.30	59.2	8.22	1.76	22.5	
		52 週	20	11.0	6.65	60.3	8.93	0.278	25.9	
	56mg	2 週	2	9.33	0.672	7.2	9.33	8.85	9.80	
		4 週	14	9.35	8.01	85.7	6.58	1.69	34.2	
		8 週	11	11.4	8.06	70.9	9.60	3.93	31.1	
		12 週	17	10.9	6.14	56.2	8.19	5.25	31.3	
		24 週	25	11.4	7.98	70.1	9.00	3.06	30.4	
		52 週	19	9.43	5.59	59.3	7.61	1.26	21.6	
	64mg	2 週	12	10.3	3.28	32.0	10.7	3.27	15.6	
		4 週	22	12.6	6.66	52.9	10.4	5.19	31.8	
		8 週	36	12.4	5.52	44.7	11.4	2.49	24.6	
		12 週	70	12.1	6.74	55.7	11.4	3.14	39.6	
		24 週	68	12.5	6.39	51.1	11.6	1.06	32.0	
		52 週	63	11.8	6.93	58.7	9.80	0.0591	45.0	

Confidential

表 2.7.2.5-11　JP-07 試験の背景因子別にみた 8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度

試験名	背景因子	カテゴリ	採血時点数	8mg に基準化した血漿中ロピニロール濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値	
JP-07 試験	性別	男性	439	78	2.46	1.43	58.0	2.12	0.0101	7.41	5.3.5.2-1
		女性	628	117	2.36	1.56	65.9	2.04	0.158	12.1	
	年齢（歳）	＜65	420	75	2.45	1.59	64.8	2.11	0.0101	11.3	
		65～＜75	537	100	2.45	1.51	61.5	2.12	0.280	12.1	
		75～	110	20	2.01	1.08	53.8	1.78	0.300	6.45	
	体重（kg）	＜50	224	44	2.49	1.50	60.1	2.16	0.540	9.57	
		50～＜70	690	123	2.41	1.53	63.7	2.05	0.158	12.1	
		70～	153	28	2.26	1.39	61.5	1.90	0.0101	7.27	
	肝機能障害	グレード 0	973	178	2.36	1.45	61.7	2.04	0.0101	12.1	
		グレード 1	77	14	2.85	1.91	67.1	2.20	0.446	9.35	
		グレード 2	17	3	3.02	1.92	63.6	2.76	0.563	7.41	
		グレード 3	0	0	-	-	-	-	-	-	
	eCL_{CR}（mL/min）	90～	267	49	2.28	1.64	72.2	1.94	0.0101	11.3	
		60～＜90	650	118	2.47	1.51	61.0	2.12	0.280	12.1	
		30～＜60	150	28	2.35	1.20	51.4	2.08	0.540	6.54	
		＜30	0	0	-	-	-	-	-	-	
	前治療の有無（ドパミンアゴニスト）	なし	548	100	2.35	1.41	60.0	2.04	0.438	12.1	
		あり	519	95	2.46	1.60	65.0	2.10	0.0101	11.3	
	CYP1A2 阻害薬の有無 [a)]	なし	885	170	2.39	1.49	62.4	2.05	0.280	12.1	
		あり	182	42	2.48	1.58	63.7	2.20	0.0101	7.41	

a: 血漿中薬物濃度採血を実施する来院日（2、4、8、12、24 及び 52 週来院日）前 1 週間以内の併用

Confidential

2.7.2.6 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) REQUIP (ropinirole) tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 020658). Label, 2017.
4) Requip (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 020658). Approval Letter, 1997.
5) REQUIP XL (ropinirole) extended-release tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 022008). Label, 2017.
6) Requip XL (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 022008). Approval Letter, 2008.
7) 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 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 5 版, 2017. p. 38-40.
8) 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.
9) 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.
10) 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].
11) 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.
12) 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.
13) 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.
14) レキップ錠 0.25mg, 同錠 1mg, 同錠 2mg 審査報告書. 平成 18 年 7 月.
15) 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.
16) Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 243-54.
17) 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.
18) 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.

19) 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.

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

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

2.7.3

臨床的有効性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した治験の構成及び概観 4
2.7.3.1.2 試験デザインの概観 4
2.7.3.1.3 対象 6
2.7.3.1.3.1 主な選択基準 6
2.7.3.1.3.2 主な除外基準 7
2.7.3.1.4 用法・用量 8
2.7.3.1.5 投与期間 9
2.7.3.1.6 有効性の評価項目 10
2.7.3.1.7 統計解析方法及び解析上の論点 18
2.7.3.1.7.1 解析対象集団 18
2.7.3.1.7.2 解析方法 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 JP-03 試験（資料番号：5.3.3.2-1） 19
2.7.3.2.2 JP-04 試験（資料番号：5.3.5.1-1） 20
2.7.3.2.3 JP-05 試験（資料番号：5.3.5.1-2） 23
2.7.3.2.4 JP-06 試験（資料番号：5.3.5.1-3） 25
2.7.3.2.5 JP-07 試験（資料番号：5.3.5.2-1） 29
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1 試験対象集団 33
2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準 33
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 34
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 37
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 46
2.7.3.3.2.1 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） 46
2.7.3.3.2.2 L-DOPA 併用患者対象試験の比較（JP-04 試験と JP-06 試験の比較） 50
2.7.3.3.2.3 長期投与試験における L-DOPA 併用、非併用別の検討 58
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 70
2.7.3.6 付録 73
2.7.3.7 参考文献 84

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
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
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
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement：医師による全般的印象－改善度
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DA	dopamine agonist：ドパミンアゴニスト
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
L-DOPA	levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
MMSE	Mini-Mental State Examination：認知機能検査
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale：パーキンソン病睡眠スケール
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement：患者による全般的印象－改善度
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
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
$t_{1/2}$	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）
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）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した治験の構成及び概観

有効性を評価するために実施した治験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。また、これらの有効性試験の要約を付録　表 2.7.3.6-1 及び付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

HP-3000 のパーキンソン病に対する有効性を評価するために実施した臨床試験は、第 II 相試験 1 試験（JP-03 試験）、第 II 相比較試験 2 試験（JP-04 試験及び JP-05 試験）、第 III 相比較試験 1 試験（JP-06 試験）及び第 III 相長期投与試験 1 試験（JP-07 試験）の計 5 試験であった。

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。

なお、有効性を評価するために実施した治験で使用した治験薬は、「2.7.1.1.2 製剤処方及び製造方法」に記載した。

表 2.7.3.1-1　HP-3000 のパーキンソン病に対する有効性を評価するために実施した治験の一覧

開発相	対象		治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
II 相	パーキンソン病患者	L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-03	JP-03 試験	非盲検	5.3.3.2-1
		L-DOPA 併用	HP-3000-JP-04	JP-04 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-1
		L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-05	JP-05 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-2
III 相		L-DOPA 併用	HP-3000-JP-06	JP-06 試験	ランダム化二重盲検並行群間比較	5.3.5.1-3
		L-DOPA 併用又は L-DOPA 非併用	HP-3000-JP-07	JP-07 試験	非盲検非対照	5.3.5.2-1

2.7.3.1.2 試験デザインの概観

JP-03 試験（第 II 相試験）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。目標症例数は、安全性解析対象例として HP-3000 6.8mg 群、13.5mg 群及び 20.3mg 群で各 8 例（L-DOPA 併用 4 例、L-DOPA 非併用 4 例）とした。

JP-04 試験及び JP-05 試験（第 II 相比較試験）は、以下に示す対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted] 年[redacted] 月実施）における機構の助言を踏まえて設定した。

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 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。主要評価項目は 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とし、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。目標症例数は、解析対象例数として、JP-04 試験で 225 例（HP-3000 群 150 例、プラセボ群 75 例）、JP-05 試験で 177 例（HP-3000 群 118 例、プラセボ群 59 例）とした。

機構助言：

- [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。

JP-06 試験（第 III 相比較試験）は、以下に示す対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）における機構の助言を踏まえて設定した。

JP-04 試験及び JP-05 試験ともに、プラセボ群に対する HP-3000 群の優越性が確認できたこと及び両試験間で有効性を示した用量範囲がほぼ同じと考えられたことから、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。

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 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。主要評価項目を UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量とし、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。目標症例数は、解析対象例数として 405 例（HP-3000 群 162 例、プラセボ群 81 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 162 例）とした。

機構助言：

- [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。

JP-07 試験（第 III 相長期投与試験）は、以下に示す対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）における機構の助言を踏まえて設定した。

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 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。なお、本試験においては、他のドパミンアゴニストから HP-3000 への切替え患者（DA 使用）も対象とした。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。目標症例数は、登録例数として L-DOPA 併用が 90 例（DA 未使用 45 例、DA 使用 45 例）、L-DOPA 非併用が 90 例（DA 未使用 45 例、DA 使用 45 例）とした。

機構助言：

- [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。

HP-3000 を用いた Thorough QT/QTc 試験は、対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）において、実施を不要とすることに特段の問題はないとの助言が得られたことを踏まえ、実施しなかった。Thorough QT/QTc 試験を不要と判断した理由は、「2.7.2.1.2.3 Thorough QT/QTc 試験」に記載した。

2.7.3.1.3 対象

2.7.3.1.3.1 主な選択基準

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 試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験は 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選択した。

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選択した。

加えて、JP-07 試験では L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者それぞれについて、ドパミンアゴニスト（ロピニロール、プラミペキソール、カベルゴリン、ロチゴチンのいずれか）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ドパミンアゴニスト使用患者、ドパミンアゴニストを治験薬投与前 4 週間以内に未使用でその累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者をドパミンアゴニスト未使用患者として組み入れた。

2.7.3.1.3.2 主な除外基準

有効性評価への影響を避けるため、いずれの試験においても、ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬又は循環器用剤を使用中もしくは治験薬投与開始前 4 週間以内に使用した患者、ドパミン受容体遮断作用を有する消化器官用剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者を対象から除外した。また、JP-03 試験では、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤又はエストロゲン含有製剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者を、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、顕著な CYP1A2 阻害作用を有する薬剤又は高用量のエストロゲン含有製剤を使用中又は治験薬投与開始前 1 週間以内に使用した患者を対象から除外した。

さらに、JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、MMSE スコアが 23 以下の患者、UPDRS part III 合計スコア（L-DOPA 併用は on 時）が 10 以下の患者、パーキンソン病に対する外科的手術療法を実施したことのある患者を除外した。

また、HP-3000 は皮膚に適用する製剤であることから、いずれの試験においても、外用剤や絆創膏等に対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者を除外した。投与部位に評価を妨げる皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する患者や、投与部位に入れ墨や母斑がある又は頻繁に日焼けしている患者についても治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられることから、対象から除外した。

2.7.3.1.4 用法・用量

有効性を評価するために実施した 5 試験で使用した HP-3000 の投与量を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　HP-3000 の使用治験薬及び最小最大投与量

試験名	HP-3000 投与量（mg）		最小	最大
JP-03 試験	固定用量 （1 日 1 回 1 枚）	6.8、13.5、20.3	6.8	20.3
JP-04 試験 JP-05 試験	任意漸増 （1 日 1 回 1 又は 2 枚）	6.8、13.5、20.3、27.0、33.8[a)]、40.5[a)]、47.3[a)]、54.0[a)]	6.8	54.0
JP-06 試験 JP-07 試験		8、16、24、32、40、48[b)]、56[b)]、64[b)]	8	64

a: HP-3000 6.8、13.5、20.3 又は 27.0mg の組合せにより 1 日 1 回 2 枚投与
b: HP-3000 8、16、24、32 又は 40mg の組合せにより 1 日 1 回 2 枚投与

HP-3000 の用法は、本剤の持続性等の特性及びアドヒアランスの観点から、1 日 1 回投与が適切と考え、投与時間を 24 時間と設定した。

JP-03 試験では、計画当時、本邦ではロピニロール塩酸塩錠のみ承認されていたが、ロピニロール塩酸塩錠と海外で市販されているロピニロール塩酸塩徐放錠において、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た [1)]ことを踏まえて、健康成人男性を対象に HP-3000 の薬物動態についてロピニロール塩酸塩錠を対照に検討した JP-02 試験の結果を基に、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小規格である 2mg に $AUC_{0\text{-}\infty}$が近似する用量として、HP-3000 6.8mg を最小用量と設定した。また、ロピニロール塩酸塩錠及びプラミペキソール塩酸塩水和物錠の推奨維持用量の下限を参考に、HP-3000 の推奨維持用量の下限はロピニロール塩酸塩錠の 3～6mg に相当する用量と推測し、その間の用量にあたる HP-3000 13.5mg 及び 20.3mg を設定した。

JP-04 試験及び JP-05 試験では、初回投与量を JP-03 試験と同様に、最小用量である HP-3000 6.8mg と設定した。最大用量は、ロピニロール塩酸塩錠の国内承認用量（1 日最大投与量）が 15mg であったことから、その曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）を大きく上回ることがないよう、ロピニロール塩酸塩徐放錠 16mg に $AUC_{0\text{-}\infty}$が近似する用量として、HP-3000 54.0mg と設定した。また、ドパミン受容体作動薬にみられる、悪心・嘔吐及び起立性低血圧等の有害事象の早期発現を避ける（軽減させる）ため、患者ごとに症状や忍容性を考慮して至適用量を定められるよう、低用量より投与を開始し段階的に増量する漸増法を用い、HP-3000 6.8mg 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 1～4 週までは 1 週間ごと、5～16 週までは 2 週間ごとに 6.8mg ずつ増量した。なお、同一用量の投与期間は 4 日以上とした。

JP-06 試験及び JP-07 試験では用量の再設定を行い、JP-04 試験及び JP-05 試験で用いた用量を変更した。

用量の再設定にあたり、US-04 試験の薬物動態データから定常状態における HP-3000 6.8mg のロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に対する相対的バイオアベイラビリティが 0.836 と算出されたこと、JP-02 試験（日本人）及び US-02 試験（外国人）のデータを用い比較検討したところ HP-3000

の薬物動態に民族間で本質的な差はないと考えられたこと、JP-03 試験の結果より初回投与量として HP-3000 13.5mg 投与時の安全性が確認されていたことを踏まえ、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小規格である 2mg に AUC が近似する用量として、初回投与量を HP-3000 8mg と設定した。また、ロピニロール塩酸塩徐放錠の国内における最大用量は 16mg であることから、その曝露量を大きく超えず AUC が近似する HP-3000 64mg を最大用量と設定した。本剤の用量設定における薬物動態の検討は「2.7.1.3.1 HP-3000 の用量設定」に記載した。

JP-06 試験及び JP-07 試験の投与方法は、JP-04 試験及び JP-05 試験と同様に任意漸増法を用いた。

JP-06 試験では、HP-3000 8mg 又はロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 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低用量から 1 段階ずつ増量し、患者ごとに至適用量を定めた。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。

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、表 2.7.3.1-3 に示した切替換算表に従って切り替えた治験薬の用量から投与を開始した。以降は、臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量し、治験薬の用量を維持した。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、増量時における同一用量の投与期間は 4 日以上とした。

治験薬投与可能部位は、JP-03 試験では、薬物動態を正確に評価するため、原則として胸部に設定した。JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験では、治験薬の投与部位の検討のため、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部にそれぞれ HP-3000 を 24 時間単回投与した JP-01 試験の結果より、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ことから（2.7.2.2.2.1.1 参照）、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部と設定した。

表 2.7.3.1-3　ドパミンアゴニストから治験薬への切替換算表

ドパミンアゴニスト	用量（mg/d）							
ロピニロール（速放錠）	～2.25	3～4.5	6	7.5～9	10.5	12	13.5	15
ロピニロール（徐放錠）	2	4	6	8	10	12	14	16
プラミペキソール（速放錠）	～0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0～
プラミペキソール（徐放錠）	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	－	3.75	4.5
カベルゴリン	～1.0	1.5	2～2.5	3	－	－	－	－
ロチゴチン	4.5	9	13.5	18	22.5	27	31.5	36
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
治験薬（HP-3000）	8	16	24	32	40	48	56	64

2.7.3.1.5 投与期間

有効性を評価するために実施した 5 試験の投与期間及び評価時点を表 2.7.3.1-4 に示した。

JP-03 試験では、JP-02 試験において HP-3000 4.8mg を 7 日間反復投与した際に、投与 2～3 回目で定常状態に達することが確認されたことから、定常状態到達まで及び到達後における HP-3000 の安全性及び薬物動態を適切に評価できる期間として、治験薬投与期間を 7 日間と設定した。

JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験では、HP-3000 の有効性及び安全性を検討するために必要な期間として、治験薬投与期を 16 週間と設定した。また、治験薬投与期終了後に JP-04 試験、JP-05 試験は 1～7 日間、JP-06 試験は治験薬の最終投与量に応じて 14 日間以内の漸減期を設定した。

JP-07 試験では、長期投与による HP-3000 の安全性及び有効性を検討するために必要な期間として、治験薬投与期を 52 週間とした。また、治験薬の最終投与量に応じて 14 日間以内の漸減期を設定した。

表 2.7.3.1-4　投与期間及び評価時点

試験名		JP-03 試験	JP-04 試験	JP-05 試験	JP-06 試験	JP-07 試験
投与期間	治験薬投与期	7 日間	16 週間			52 週間
	漸減期	-	1～7 日間		14 日間以内	14 日間以内
有効性評価項目 a)	UPDRS	投与前、4、8、11 日目	投与前、2、4、8、12、16 週（1、3、6、10、14 週）		投与前、4、8、12、16 週（1、2、6、10、14 週）	投与前、4、8、12、16、24、32、40、48、52 週（1、2、3、6、10、14、20、28、36、44 週）
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度	-				
	CGI-I	-	2、4、8、12、16 週（1、3、6、10、14 週）		16 週	16、52 週
	PGI-I	-				
	PDSS	-	投与前、16 週			投与前、16、52 週

a: 括弧内の時点は用量を維持すると判断した場合に評価した。

2.7.3.1.6 有効性の評価項目

有効性を評価するために実施した 5 試験の主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1-5 に示した。

JP-03 試験は、安全性の結果から本剤の初回投与量について検討することを主目的とした臨床薬理試験であるため、有効性の評価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 [2)]。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の割合、UPDRS 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 のベースラインからの変化量、CGI-I、PGI-I 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。

表 2.7.3.1-5　有効性の主要評価項目及び副次評価項目

評価項目	JP-03 試験 [a]	JP-04 試験	JP-05 試験	JP-06 試験	JP-07 試験	
	L-DOPA 併用／非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
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	－	○[b]	○	○[b]	○[b]	○
UPDRS part II の推移	○	－	－	－	－	－
UPDRS part III の推移	○	－	－	－	－	－
副次評価項目						
UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーの割合	－	○[b]	○	○[b]	○[b]	○
UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量	－	○[c]	○	○[c]	○[c]	○
UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量	－	○[d]	○	○[d]	○[d]	○
UPDRS part I の合計スコアのベースラインからの変化量	－	○	○	○	○	○
UPDRS part IV の合計スコアのベースラインからの変化量	－	○	○	○	○	○
覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量	－	○	－	○	○	－
off 時間のベースラインからの変化量	－	○	－	○	○	－
覚醒時間に占める on 時間の割合のベースラインからの変化量	－	○	－	○	○	－
on 時間のベースラインからの変化量	－	○	－	○	○	－
改訂 Hoehn & Yahr 重症度	－	○[b]	○	○[b]	○[b]	○
PDSS のベースラインからの変化量	－	○	○	○	○	○
CGI-I	－	○	○	○	○	○
PGI-I	－	○	○	○	○	○

a: 評価項目として設定した。

b: on 時

c: on 時、off 時、on 時と off 時の平均

d: UPDRS part II は on 時と off 時の平均、UPDRS part III は on 時

(1) UPDRS

UPDRS の各 part の評価スケールを表 2.7.3.1-6 に示した。

各評価時点において患者に対し以下の評価を行った。

- part I

  過去 1 週間での精神機能、行動及び気分を問診により（L-DOPA 併用患者は on 時又は off 時に関係なく）評価した。

- part II

  日常生活動作について過去 1 週間での患者の身体機能がどの程度であるかを問診により（L-DOPA 併用患者は on 時と off 時に分けて）評価した。なお、off 時間がない L-DOPA 併用患者については part II（off 時）の評価は行わなかった。

- part III

  評価時点での運動機能検査を（L-DOPA 併用患者は on 時に）実施した。

- part IV

  過去 1 週間での治療による合併症（例えば、ジスキネジア）を問診により評価した。

表 2.7.3.1-6　UPDRS の各 part の評価スケール

【UPDRS part I：精神機能、行動及び気分】（問診により on 時又は off 時に関係なく評価する）。	
1. 知的機能障害：	0＝なし。 1＝軽度障害、健忘が一貫してみられるが、部分的に思い出すことが可能。他の障害なし。 2＝中等度の記憶障害、見当識障害もあり、複雑な問題への対処に中等度の障害、家庭内でも時に、介助を要する。 3＝重篤な記憶障害、時間と場所に対する見当識障害、問題への対処に重篤な障害。 4＝重篤な記憶障害、見当識は人に対してのみ残保、身の回りのことにもかなりの介助が必要、自力での家庭生活は困難。
2. 思考障害：（痴呆または薬物の副作用による）	0＝なし。 1＝鮮明な夢をみる程度。 2＝良性の幻覚、病識は保たれている。 3＝時々ないし、しばしば幻覚または妄想があり、病識がなく日常生活の支障をきたすことがある。 4＝持続的な幻覚・妄想状態、または増悪期精神症、自力での社会生活は不可能。
3. 抑うつ状態：	0＝なし。 1＝時に悲壮感や罪悪感に悩まされる。しかし、数週以上続くことはない。 2＝1 週間以上継続する抑うつ状態。 3＝不眠、食欲低下、体重減少、興味の消失などを伴う持続的な抑うつ状態。 4＝上記の状態にさらに自殺念慮または自殺企図が加わる。
4. 意欲、自発性：	0＝正常。 1＝通常より消極的、受動的。 2＝急を要しない活動に関する意欲、興味の低下。 3＝日常生活動作に関しても意欲、興味の低下。 4＝意欲、自発性の完全な消失、逃避的。
【UPDRS part II：日常生活動作】（問診により on 時又は off 時に分けて評価する）。	
5. 会話：	0＝正常。 1＝軽度の障害だが完全に理解できる。 2＝中等度の障害。時々も聞き返す必要がある。 3＝高度な障害。頻繁に聞き返す必要がある。 4＝ほとんど聞き取り不可能。
6. 流涎：	0＝正常 1＝口中の唾液軽度増加、睡眠中流涎を見ることあり。 2＝中等度の口中唾液増加、しかし、流涎はごくわずか。 3＝高度の口中唾液増加、ときに流涎。 4＝高度の口中唾液増加、流涎のためティッシュまたはハンカチが常に必要。
7. 嚥下：	0＝正常。 1＝まれにむせることあり。 2＝時々むせる。 3＝柔らかい食事にしないとむせる。 4＝チューブ栄養が必要。
8. 書字：	0＝正常。 1＝多少のろいか多少字が小さい。 2＝中等度にのろいか中等度に字が小さい。 3＝高度に障害、読めない字がある。 4＝ほとんど読めない。
9. 食事と食器の扱い：	0＝正常。 1＝少しのろくぎこちないが、すべて一人でできる。 2＝大部分の食事は、箸またはナイフとフォークで食べられる。ときに介護を要する程度。 3＝硬いもの、大きいものは切ってもらう必要がある。その他はのろいが自分で食べられる。 4＝介助で食べさせてもらう必要がある。
10. 着衣：	0＝正常。 1＝やや遅いがすべて自分でできる。 2＝ボタンを止める、袖の所に手をもっていくなどでときに助けが必要。 3＝自分でできる部分もあるが、かなり介助が必要。 4＝自分では、なにもできない。

表 2.7.3.1-6　UPDRS の各 part の評価スケール（続き）

11. 入浴・トイレ：	0＝正常。 1＝やや遅いがすべて自力でできる。 2＝入浴には一部介助が必要、あるいは洗顔・トイレはきわめてのろい。 3＝洗顔、歯磨き、整髪、トイレに介助が必要。 4＝膀胱カテーテルが必要な状態。
12. 寝返りおよびふとん直し：	0＝正常。 1＝すこしのろいがすべて自分でできる。 2＝寝返りやふとんを直すのは一人でどうにか可能だが努力を要する。 3＝寝返りやふとん直しをしようとするが一人ではできない。 4＝自分ではまったくできない。
13. 転倒（すくみによらない）：	0＝なし。 1＝まれにある。 2＝時々あるが 1 日 1 回以内。 3＝平均して 1 日一度は転ぶ。 4＝1 日に 1 回以上転ぶ。
14. 歩行中のすくみ：	0＝なし。 1＝まれにあり、start hesitation を起こすことあり。 2＝歩行中時々すくむ。 3＝しばしば、すくみ足を生じ、そのために時々転倒する。 4＝すくみ足のためしばしば転倒する。
15. 歩行：	0＝正常。 1＝軽度の障害、手をふらないか足を引きずることがある。 2＝中等度の障害があるが、介助は不要。 3＝高度の障害があり、介助が必要。 4＝介助があっても歩行は不能。
16. ふるえ：	0＝なし。 1＝軽度：ときに見られる程度。 2＝中等度：気になる程度のふるえ。 3＝高度：かなりの日常生活動作の障害となる。 4＝きわめて高度：大部分の日常生活動作を妨げる。
17. パーキンソニズムに関連した感覚症状：	0＝なし。 1＝ときにしびれ感、ピリピリ感、軽い鈍痛を感じる。 2＝しばしば、しびれ感、ピリピリ感、鈍痛を感じるが、気に障るほどではない。 3＝しばしば、痛みを感じる。 4＝耐え難い痛みを感じる。
【UPDRS part III：運動機能検査】（on 時に検査し評価する）。	
18. 言語：	0＝正常。 1＝表現、用語、声量の軽度の減少がある。 2＝単調で不明瞭な発音、しかし、理解可能。 3＝高度の構音障害、理解するのはかなり困難。 4＝理解不能。
19. 顔の表情：	0＝正常。 1＝わずかの表情の乏しさ、ポーカーフェイス。 2＝軽度であるがはっきりした表情の乏しさ。 3＝中等度の表情の乏しさ、口を閉じていない時がある。 4＝著明な表情の乏しさ、ほとんど表情がなく、口は 1/4inch（0.6cm）以上開いている。
20. 安静時振戦（顔面、左手、右手、左足、右足）：	0＝なし。 1＝ごくわずかでたまに出現する程度。 2＝軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間欠的に出現する。 3＝中等度の振幅で、大部分の時間出現している。 4＝大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している。
21. 手の動作時振戦または姿勢振戦（左、右）：	0＝なし。 1＝動作時に出現する軽度の振戦。 2＝動作時に出現する中等度振幅の振戦。 3＝動作時および姿勢保持で出現する中等度振幅の振戦。 4＝高度の振幅で、食事動作が障害される振戦。

表 2.7.3.1-6　UPDRS の各 part の評価スケール（続き）

22. 固縮（頸部、左上肢、右上肢、左下肢、右下肢）： （安静坐位で検査、歯車現象の有無は無視）	0＝なし。 1＝軽微な固縮、または他の部位の随意運動で誘発される固縮。 2＝軽～中等度の固縮。 3＝高度の固縮。しかし関節可動域は正常。 4＝著明な固縮。正常可動域を動かすには、困難を伴う。
23. 指タップ（左、右）： （母指と示指をできるだけ大きな振幅で素早くタッピングを行う、左右別々に検査する）	0＝正常。 1＝やや遅いか、振幅がやや小さい。 2＝中等度の障害。明らかにまた早期に疲労を示す。動きが止まってしまうこともある。 3＝高度の障害。連動開始時、hesitation をしばしば起こすか、動きが止まることもある。 4＝ほとんどタッピングの動作にならない。
24. 手の運動（左、右）： （できるだけ大きくかつ素早く手の開閉運動を繰り返す。片手ずつ行う）	0＝正常。 1＝少し遅くなるか、振幅がやや小さくなる。 2＝中等度の障害。すぐ疲れてしまう。運動が止まってしまうことが時にある。 3＝高度の障害。連動開始時、しばしば hesitation を起こすか、運動が途中で止まってしまうことがしばしばある。 4＝ほとんど指の開閉運動ができない。
25. 手の回内回外運動（左、右）： （空中にてできるだけ早く両側同時に行う。）	0＝正常。 1＝軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2＝中等度障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3＝高度の障害。しばしば運動の開始に、hesitation があるか運動の停止がある。 4＝ほとんど所定の運動ができない。
26. 下肢の敏捷性（左、右）： （下肢全体を上げて踵は 7.5cm 以上上げる）	0＝正常。 1＝軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2＝中等度の障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3＝高度の障害。しばしば運動の開始に、hesitation があるか運動の停止がある。 4＝ほとんど所定の運動ができない。
27. 椅子からの立ち上がり： （診察用の椅子から腕を組んだまま立ち上がる）	0＝正常。 1＝可能だがおそい。一度でうまく行かないこともある。 2＝肘掛けに腕をついて立ち上がる必要がある。 3＝立ち上がろうとしても椅子に倒れ込むことがある。しかし、最後には一人で立ち上がれる。 4＝立ち上がるには、介助が必要。
28. 姿勢：	0＝正常。 1＝軽度の前屈姿勢（高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈）。 2＝中等度の前屈姿勢。一側にやや傾くこともある。 3＝高度の前屈姿勢、脊柱後彎を伴う。一側へ中等度に傾くこともある。 4＝高度の前屈、究極の異常前屈姿勢。
29. 歩行：	0＝正常。 1＝歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし加速歩行や前方突進はない。 2＝困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進がみられることもある。 3＝高度の歩行障害、介助を要する。 4＝介助があっても歩けない。
30. 姿勢の安定性： （後方突進現象）	0＝なし。 1＝後方突進現象があるが、自分で立ち直れる。 2＝後方突進現象があり、支えないと倒れる。 3＝きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる。 4＝介助なしには起立が困難。
31. 動作緩慢と運動減少： （動作緩慢、躊躇、腕振り減少、運動の振幅の減少、運動量の減少を総合的に評価）	0＝なし。 1＝わずかに緩慢、慎重にやっているように見える。 2＝軽度に運動緩慢がある。運動量が低下している。または運動の大きさが低下している。 3＝中等度の動作緩慢。中等度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。 4＝高度の動作緩慢。高度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。
【UPDRS part IV：治療の合併症】（問診により評価する）。	
A. ジスキネジア	
32. ジスキネジア出現時間：（起きている時間の何%ジスキネジアが起きているかを病歴から聴取する）	0＝なし 1＝1～25% 2＝26～50% 3＝51～75% 4＝76～100%

表 2.7.3.1-6　UPDRS の各 part の評価スケール（続き）

33. ジスキネジアに起因する障害:(病歴ならびに診察室での所見を総合的に判断)	0＝不自由はない。 1＝軽度に障害となる。 2＝中等度に障害となる。 3＝高度に障害となる。 4＝ジスキネジアのため、ほとんど何もできない。
34. 痛みを伴うジスキネジア：どの位痛むか	0＝痛まない。 1＝少し痛む。 2＝かなり痛む。 3＝とても痛む。 4＝ものすごく痛む。
35. 早朝のジストニア：（病歴より）	0＝なし 1＝あり
B. 症状の日内変動	
36. 服薬時間から予想できるオフ期間の有無	0＝なし 1＝あり
37. 服薬時間から予想できないオフ期間の有無	0＝なし 1＝あり
38. 数秒間の中に突然起こるオフ期間の有無	0＝なし 1＝あり
39. 起きている時間の何%がオフ期間か	0＝なし 1＝1～25% 2＝26～50% 3＝51～75% 4＝76～100%
C. その他の合併症状	
40. 食欲低下、吐き気、嘔吐の有無	0＝なし 1＝あり
41. 不眠、眠気などの睡眠障害の有無	0＝なし 1＝あり
42. 起立性低血圧による立ち眩み・失神の有無	0＝なし 1＝あり

(2)　off 時間、on 時間、ジスキネジア（L-DOPA 併用患者のみ）

「症状日誌」を用いて、JP-04 試験では評価時点の 3 日前より前日まで（3 日間)、JP-06 試験及び JP-07 試験では評価時点の 7 日前より前日まで（7 日間)、毎日 0 時から 23 時 59 分の 24 時間において、30 分ごとに、睡眠時間、off 時間、ジスキネジアを伴わない on 時間、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間及び苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間の状態を患者が記載した。

なお、off 時間、on 時間及びジスキネジアの定義は以下のとおりとした。

- off 時間

  服用中の L-DOPA が効いていないため、パーキンソン症状が悪くなっている時間（動けない又は簡単に動けない）
- on 時間

  服用中の L-DOPA が効いているため、比較的パーキンソン症状が軽い時間（自由に動ける、比較的楽に自力で動くことができる）
- ジスキネジア

  日常生活に支障をきたす又は臨床的に意味がある苦痛、疲労、発汗等を伴う場合は「苦痛となるジスキネジア」、日常生活に支障をきたさない又は臨床的に意味のある苦痛、疲労、発汗等を伴わない場合は「苦痛でないジスキネジア」

(3) 改訂 Hoehn & Yahr 重症度

各評価時点において、表 2.7.3.1-7 に従い改訂 Hoehn & Yahr 重症度（L-DOPA 併用は on 時）を評価した。なお、原則として治験期間中は同一の医師が一貫して評価することとした。

表 2.7.3.1-7 改訂 Hoehn & Yahr 重症度

0	パーキンソニズムなし
1	一側性パーキンソニズム
1.5	一側性パーキンソニズム ＋ 体幹障害
2	両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
2.5	軽度両側性パーキンソニズム ＋ 後方突進があるが自分で立ち直れる
3	軽～中等度パーキンソニズム ＋ 平衡障害、肉体的には介助不要
4	高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能
5	介助なしでは、車椅子又はベッドに寝たきり（介助でも歩行は困難）

(4) パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）

各評価時点において患者による以下の評価を行った。

「パーキンソン病睡眠スケール（PDSS）」を用いて、過去 1 週間の症状を患者が評価した。患者は夜間睡眠の障害に関する以下の 15 項目について、10cm の線の上に、自分が感じる重症度に相当するところに「｜」を入れて評価した。

質問

1. 夜間の睡眠の質は総合的にみてどうですか。
2. 毎晩、寝つきが悪いですか。
3. 睡眠途中に目が覚めてしまいますか。
4. 夜間に手足がじっとしていられなくて困ることがありますか。
5. 寝床の中で落ち着かなくなることがありますか。
6. 夜間睡眠中に怖い夢に悩まされますか。
7. 夜間に怖い幻覚に悩まされること（他人からは「ない」と言われるものを見たり聞いたりすること）がありますか。
8. 夜間、トイレに起きますか。
9. 「off」症状のために動くことができず、失禁してしまうことがありますか。
10. 夜間睡眠中に手足のしびれ感やうずくような痛みのために目が覚めることがありますか。
11. 夜間睡眠中に手足に痛みを伴う筋痙攣がありますか。
12. 痛みのある手又は足の異常姿勢で、早朝に目が覚めることがありますか。
13. 目が覚めたときに震えがありますか。
14. 朝起床後も疲れや眠気を感じることがありますか。
15. 日中、知らないうちに眠ってしまうことがありますか。

回答

質問 1：非常に悪い ＝0、非常に良い ＝10

質問 2～14：常にそうである ＝0、まったくない ＝10

質問 15：頻繁にある ＝0、まったくない ＝10

(5) 医師による全般的印象－改善度（CGI-I）

医師による全般的印象－改善度を表 2.7.3.1-8 に示した。

各評価時点において、過去 1 週間を通しての患者の全般的なパーキンソン症状の改善度を投与開始日と比較して 7 段階で評価した。なお、投与開始日の症状を診察した医師と同一の医師による評価が出来ない場合は欠測とした。

表 2.7.3.1-8 医師による全般的印象－改善度

スコア	医師による全般的印象－改善度
1	著明改善
2	中等度改善
3	軽度改善
4	不変
5	軽度悪化
6	中等度悪化
7	著明悪化

(6) 患者による全般的印象－改善度（PGI-I）

患者による全般的印象－改善度を表 2.7.3.1-9 に示した。

各評価時点において患者による以下の評価を行った。

「全般的印象－改善度（PGI-I）質問票」を用いて、過去 1 週間を通してのパーキンソン病症状の改善度を投与開始日と比較して 7 段階で患者が評価した。

表 2.7.3.1-9 患者による全般的印象－改善度

スコア	患者による全般的印象－改善度
1	大幅な改善
2	中程度の改善
3	若干の改善
4	変化なし
5	若干の悪化
6	中程度の悪化
7	大幅な悪化

2.7.3.1.7 統計解析方法及び解析上の論点

2.7.3.1.7.1 解析対象集団

有効性を評価するために実施した 5 試験の有効性解析対象集団を表 2.7.3.1-10 に示した。

表 2.7.3.1-10 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団	非対照試験	比較対照試験			非対照試験
	JP-03 試験	JP-04 試験	JP-05 試験	JP-06 試験	JP-07 試験
主要解析対象集団	PPS			FAS	
副次解析対象集団	-	FAS		PPS	

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。

各試験の FAS 及び PPS の定義を表 2.7.3.1-11 に示した。

表 2.7.3.1-11 各試験における FAS 及び PPS の定義

試験名	FAS の定義	PPS の定義
JP-03 試験	—	治験実施計画書に従って実施された症例の集団
JP-04 試験	登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団	重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
JP-05 試験	登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団	重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
JP-06 試験	登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及びランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団	重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
JP-07 試験	登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及び登録後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団	重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団

2.7.3.1.7.2 解析方法

JP-03 試験は、各評価時点について各症例の UPDRS part II の合計値、UPDRS part III の合計値及び UPDRS part II と UPDRS part III の合計値をそれぞれ集計し、記述統計量を算出した。

比較試験である JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験は、主要評価項目として、UPDRS part III 合計スコアについて、投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週（LOCF）のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、投与開始後 16 週（LOCF）のベースラインからの変化量の群間比較を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により行った。投与群ごとの最小二乗平均、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した。JP-06 試験では、HP-3000 群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群に対する

非劣性を検証した。優越性の検証では、HP-3000 群のプラセボ群に対する群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回った場合、HP-3000 群のプラセボに対する優越性が検証されたと判断した。非劣性の検証では、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する群間差の 95%信頼区間の上限が 2.5 を下回った場合、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と判断した。

長期投与試験である JP-07 試験は、主要評価項目として、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアについて、各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験は、共通の副次評価項目として、UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量、UPDRS part II + III 合計スコアのベースラインからの変化量、UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量、PDSS のベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様の解析を行った。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）、CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）、PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）については、比較試験では各評価時点及び投与開始後 16 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率法により投与開始後 16 週（LOCF）の投与群間の比較を行った。長期投与試験では各評価時点及び投与開始後 52 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。改訂 Hoehn & Yahr 重症度については、各評価時点の頻度集計、ベースラインからの減少患者の割合及び 95%信頼区間を算出した。比較試験では投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量について Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。また、比較試験では HP-3000 群について、最終評価時点の 1 日投与量別に投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダーの割合及び 95%信頼区間を算出した。

L-DOPA 併用患者を対象とした JP-04 試験、JP-06 試験及び L-DOPA 併用患者を対象に含む JP-07 試験では、覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量、off 時間のベースラインからの変化量、覚醒時間に占める on 時間の割合のベースラインからの変化量、on 時間のベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様の解析を行った。なお、各評価に用いた時間は、JP-04 試験では評価時点前 3 日間、JP-06 試験及び JP-07 試験では評価時点前 7 日間の症状日誌より 1 日あたりの平均値を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

HP-3000 のパーキンソン病に対する有効性を評価するために実施した 5 試験の有効性評価項目の主な結果の要約を付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1 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。

登録された 24 例（HP-3000 6.8mg 群 8 例、HP-3000 13.5mg 群 8 例、HP-3000 20.3mg 群 8 例）にそれぞれ治験薬が投与された。解析から除外した患者はなく、有効性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として、全 24 例が採用された。

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。

L-DOPA 併用の有無別では、HP-3000 6.8mg 群で L-DOPA 非併用における変化量が L-DOPA 併用及びその他の投与群の値に比較して小さかった。その他の投与群では L-DOPA 非併用と L-DOPA 併用で UPDRS part II の変化量に大きな違いは認められなかった。

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。

L-DOPA 併用の有無別では、HP-3000 13.5mg 群において、L-DOPA 非併用と L-DOPA 併用で UPDRS part III の変化量に大きな違いは認められなかった。しかし、HP-3000 6.8mg 群では L-DOPA 非併用、HP-3000 20.3mg 群では L-DOPA 併用においてのみ UPDRS part III の減少が認められた。

いずれかの投与群で 3 例以上に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。いずれの事象も HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群で認められた。

高度の有害事象は HP-3000 20.3 群で譫妄が 1 例みられた。本事象は重篤な有害事象であり、対症療法により消失した。

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。

2.7.3.2.2 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を対象に、HP-3000 又はプラセボを任意漸増法により 1 日 1 回 16 週間反復投与し、URDRS 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プラセボを対照に有効性を検討した。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。

ランダム化（本登録）された 277 例のうち、治験薬投与前中止例（HP-3000 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 275 例（HP-3000 群 183 例、プラセボ群 92 例）に治験薬が投与された。

FAS は 269 例（HP-3000 群 179 例、プラセボ群 90 例）、PPS は 259 例（HP-3000 群 172 例、プラセボ群 87 例）であった。安全性解析対象集団は 269 例（HP-3000 群 179 例、プラセボ群 90 例）であった。

(1) 主要評価項目

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-8.3 ± 6.9、プラセボ群-4.9 ± 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 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）。

FAS も PPS と同様の結果であった。

(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（ベースラインから 20%以上の改善）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) 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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.1 ± 3.0、プラセボ群-0.9 ± 2.6 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）。

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.7 ± 3.3、プラセボ群-1.1 ± 2.5 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 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）。

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.37 ± 3.02、プラセボ群-0.99 ± 2.52 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（$p < 0.0001$）。

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

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ 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 30.68 ± 10.74、プラセボ群 32.18 ± 12.97、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-10.70 ± 8.88、プラセボ群-5.94 ± 8.32 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）+ 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-10.75 ± 0.66、プラセボ群-5.84 ± 0.93、群間差（95%信頼区間）は-4.91（-7.16, -2.67）であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$）。

6) 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（以下同順）、ベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週では-1.24 ± 2.70hr、-0.69 ± 3.35hr、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 であり、群間差（95%信頼区間）は-1.01（-2.28, 0.25）hr であった。ベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）において有意差はみられなかったが、いずれの評価時点においても HP-3000 群がプラセボ群より大きかった。

7) その他の副次評価項目

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、HP-3000 群-13.84%、プラセボ群-6.62%であり、群間差（95%信頼区間）は-7.22（-15.26, 0.82）%であった。ベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）において有意差はみられなかったが、いずれの評価時点においても HP-3000 群がプラセボ群より大きかった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占める on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は、ジスキネジアを伴わない on 時間では 1.52（-2.39, 5.44）%、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間では 1.18（-0.44, 2.81）%、ジスキネジアを伴わ

ない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間では 2.83（-0.81, 6.48）%、苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間では 0.58（-0.39, 1.54）%であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）におけるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は 0.67（0.04, 1.31）hr であり、有意差がみられた（p = 0.0378）。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における on 時間のベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は、ジスキネジアを伴わない on 時間では 0.54（-0.14, 1.23）hr、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間では 1.02（-1.27, 3.32）hr、苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間では-0.27（-2.41, 1.87）hr であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は-0.1（-0.3, 0.2）及び-0.2（-0.6, 0.1）であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における PDSS のベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は 1.13（-3.19, 5.45）であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I のレスポンダー（「中等度改善」以上）の割合は、HP-3000 群 39.5%、プラセボ群 14.9%、改善割合の群間差（95%信頼区間）は 24.6（14.1, 35.1）%であり、有意差がみられた（p < 0.0001、Fisher の直接確率法）。

投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I のレスポンダー（「中程度の改善」以上）の割合は、HP-3000 群 36.6%、プラセボ群 18.4%、改善割合の群間差（95%信頼区間）は 18.2（7.4, 29.1）%であり、有意差がみられた（p = 0.0027、Fisher の直接確率法）。

投与開始後 16 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）の変化量は、HP-3000 群 -0.41、プラセボ群-0.20 であり、有意差がみられた（p = 0.0349、Wilcoxon の順位和検定）。

2.7.3.2.3 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を対象に、HP-3000 又はプラセボを任意漸増法により 1 日 1 回 16 週間反復投与し、URDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量によりプラセボを対照に有効性を検討した。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。

ランダム化（本登録）された症例 217 例のうち、治験薬投与前中止例（HP-3000 群 1 例）を除く 216 例（HP-3000 群 144 例、プラセボ群 72 例）に治験薬が投与された。

FAS は 208 例（HP-3000 群 139 例、プラセボ群 69 例）、PPS は 205 例（HP-3000 群 136 例、プラセボ群 69 例）であった。安全性解析対象集団は 210 例（HP-3000 群 140 例、プラセボ群 70 例）であった。

(1) 主要評価項目

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-8.4 ± 5.9、プラセボ群-3.6 ± 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 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（$p < 0.0001$）。

FAS も PPS と同様の結果であった。

(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（ベースラインから 20%以上の改善）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) 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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.5 ± 3.1、プラセボ群-0.3 ± 2.7 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（$p < 0.0001$）。

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

UPDRS part II + III 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群 28.1 ± 9.5、プラセボ群 28.4 ± 10.2、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-10.9 ± 7.9、プラセボ群-3.8 ± 7.7 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 + III 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-10.9 ± 0.7、プラセボ群-3.8 ± 0.9、群間差（95%信頼区間）は-7.1（-9.4, -4.8）であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$）。

4) その他の副次評価項目

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part I の合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は-0.2（-0.4, 0.0）であり、有意差がみられた（$p = 0.0465$）。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part IV の合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は 0.1（-0.1, 0.2）であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における PDSS のベースラインからの変化量の群間差（95%信頼区間）は 2.81（-1.65, 7.28）であった。

投与開始後 16 週(LOCF)における CGI-I のレスポンダー(「中等度改善」以上)の割合は、HP-3000 群 40.4%、プラセボ群 8.7%、改善割合の群間差（95%信頼区間）は 31.7（21.2, 42.3）%であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$、Fisher の直接確率法)。

投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I のレスポンダー（「中程度の改善」以上）の割合は、HP-3000 群 39.0%、プラセボ群 10.1%、改善割合の群間差（95%信頼区間）は 28.8（18.0, 39.7）%であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$、Fisher の直接確率法)。

投与開始後 16 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度の変化量は、HP-3000 群-0.31、プラセボ群-0.09 であり、有意差がみられた（$p = 0.0023$、Wilcoxon の順位和検定)。

2.7.3.2.4 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より 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を指標に 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。

ランダム化（本登録）された症例 587 例（HP-3000 群 229 例、プラセボ群 129 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例）に治験薬が投与された。

FAS は 428 例（HP-3000 群 172 例、プラセボ群 85 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 171 例)、PPS は 417 例（HP-3000 群 169 例、プラセボ群 84 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 164 例）であった。安全性解析対象集団は 582 例（HP-3000 群 226 例、プラセボ群 127 例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 229 例）であった。

(1) 主要評価項目

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-9.7 ± 7.8、プラセボ群-4.4 ± 5.3、ロピニロール塩酸塩徐放錠群-10.1 ± 7.7 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 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。

PPS も FAS と同様の結果であった。

(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）

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（ベースラインから 20%以上の改善）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）。

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 2.4（-8.5, 13.2）%であった。

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.7 ± 4.0、プラセボ群-0.7 ± 3.1 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（$p < 0.0001$）。

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 0.0（-0.7, 0.7）であった。

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-3.2 ± 5.1、プラセボ群-1.8 ± 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（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。

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-0.6（-2.2, 0.9）であった。

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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-3.03 ± 3.93、プラセボ群-0.79 ± 3.15 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（$p < 0.0001$）。

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 0.01（-0.71, 0.73）であった。

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

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）＋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 33.53 ± 13.08、プラセボ群 32.89 ± 13.15、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-12.77 ± 10.91、プラセボ群-5.16 ± 6.78 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）＋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-12.78 ± 0.72、プラセボ群-5.24 ± 1.01、群間差（95%信頼区間）は-7.54（-9.97, -5.10）であり、有意差がみられた（$p < 0.0001$）。

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 0.36（-1.63, 2.34）であった。

6) 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、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は HP-3000 群-2.25 ± 2.80hr、プラセボ群-0.99 ± 3.80hr 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（$p = 0.0107$）。

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-0.60（-1.57, 0.36）hr であった。

7) その他の副次評価項目

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占める off 時間の割合のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、HP-3000 群-14.71%、プラセボ群-4.54%であり、群間差（95%信頼区間）は-10.18（-17.66, -2.69）%であり、有意差がみられた（$p = 0.0080$）。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-3.35（-9.49, 2.78）%であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は 4.12（0.92, 7.31）%であり、有意差がみられた（$p = 0.0116$）。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 1.80（-0.82, 4.43）%であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における覚醒時間に占めるジスキネジアを伴わない on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は 3.42（-0.11, 6.95）%であった。ベースラインからの変化量は、投与開始後 16 週（LOCF）において有意差はみられなかったが、いずれの評価時点においても HP-3000 群がプラセボ群より大きかった。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 3.19（0.29, 6.09）%であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における on 時間の割合のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間では 0.45（-0.97, 1.87）%、苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間では-0.04（-0.87, 0.80）%であった。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）では、それぞれ-1.17（-2.33, 0.00）%、-0.42（-1.10, 0.27）%であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）におけるジスキネジアを伴わない on 時間のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は 0.70（0.08, 1.32）hr であり、有意差がみられた（p = 0.0262）。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 0.32（-0.18, 0.83）hr であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）におけるジスキネジアを伴わない又は苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は 0.78（0.21, 1.36）hr であり、有意差がみられた（p = 0.0076）。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 0.08（-0.40, 0.55）hr であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における on 時間のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、苦痛でないジスキネジアを伴う on 時間では 0.06（-0.16, 0.28）hr、苦痛となるジスキネジアを伴う on 時間では-0.01（-0.15, 0.13）hr であった。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）では、それぞれ-0.20（-0.38, -0.02）hr 、-0.07（-0.19, 0.04）hr であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は-0.1（-0.4, 0.1）及び-0.3（-0.6, 0.0）であった。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-0.1（-0.3, 0.1）及び-0.2（-0.4, 0.1）であった。

共分散分析による投与開始後 16 週（LOCF）における PDSS のベースラインからの変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は 2.87（-1.23, 6.97）であった。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-0.33（-3.69, 3.02）であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合は、HP-3000 群で 52.7%、プラセボ群で 15.3%、群間差（95%信頼区間）は 37.4（24.8, 49.3）%であり、有意差がみられた（p < 0.0001、Fisher の直接確率法）。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 0.6（-10.2, 11.5）%であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合は、HP-3000 群で 55.4%、プラセボ群で 14.1%、群間差（95%信頼区間）は 41.2（28.7, 52.8）%であり、有意差がみられた（p < 0.0001、Fisher の直接確率法）。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 10.4（-0.5, 21.1）%であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）のベースラインからの変化量は、HP-3000 群で-0.40、プラセボ群で-0.27、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で-0.49 であった。

2.7.3.2.5 JP-07 試験（資料番号：5.3.5.2-1）

パーキンソン病患者を対象に、任意漸増法により HP-3000 8～64mg の用量における 1 日 1 回長期投与時（治験薬投与期間として 52 週間）の安全性及び有効性を非盲検非対照試験により検討した。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。

本試験対象のパーキンソン病患者は、L-DOPA 併用又は非併用患者とし、ともに他のドパミンアゴニストからの切替え患者（DA 使用患者）と DA 未使用患者を対象とした。

本登録された症例 199 例（L-DOPA 併用 96 例、L-DOPA 非併用 103 例）に治験薬が投与された。

FAS は 198 例［L-DOPA 併用 95 例（DA 使用 49 例、DA 未使用 46 例）、L-DOPA 非併用 103 例（DA 使用 49 例、DA 未使用 54 例）］、PPS は 195 例［L-DOPA 併用 93 例（DA 使用 47 例、DA 未使用 46 例）、L-DOPA 非併用 102 例（DA 使用 48 例、DA 未使用 54 例）］であった。安全性解析対象集団は 199 例［L-DOPA 併用 96 例（DA 使用 50 例、DA 未使用 46 例）、L-DOPA 非併用 103 例（DA 使用 49 例、DA 未使用 54 例）］であった。

(1) 主要評価項目

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。

UPDRS part III（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。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。

DA 使用では、ベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 22.6 ± 7.7 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-8.7 ± 5.4、52 週-9.0 ± 6.0 であり、52 週（LOCF）は-7.0 ± 7.9 であった。

DA 未使用では、ベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 24.7 ± 8.9 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、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 16 週-10.6 ± 5.0、52 週-14.1 ± 5.9 であり、52 週（LOCF）は-13.4 ± 6.2 であった。

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。

UPDRS part III 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。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。

DA 使用では、ベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 21.1 ± 8.0 であった。

ベースラインからの変化量は 8 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 8 週-6.1 ± 5.0、52 週-7.2 ± 7.1 であり、52 週（LOCF）は-5.7 ± 7.9 であった。

DA 未使用では、ベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 24.4 ± 9.6 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、その後も 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-10.6 ± 6.5、52 週-11.2 ± 8.6 であり、52 週（LOCF）は-10.4 ± 8.7 であった。

(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）

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。

DA 使用では、レスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 57.8～81.0%であり、52 週（LOCF）では 67.3%（33/49 例、95%信頼区間 52.5, 80.1%）であった。

DA 未使用では、レスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 63.6～97.4%であり、52 週（LOCF）では 91.3%（42/46 例、95%信頼区間 79.2, 97.6%）であった。

(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。

UPDRS part II（on 時）合計スコアの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。

DA 使用では、UPDRS part II（on 時）合計スコアの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たものの、24 週以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。DA 未使用では、UPDRS part II（on 時）合計スコアの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。

(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。

UPDRS part II（off 時）合計スコアの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。

DA 使用では、UPDRS part II（off 時）合計スコアの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たものの、以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。DA 未使用では、UPDRS part II（off 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、以降変動がみられるものの 52 週に向けて改善方向に推移した。

(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。

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 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。

DA 使用では、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 12 週まで改善方向に推移したものの、24 週以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。DA 未使用では、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 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。

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

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 32.34 ± 11.56 であった。

UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（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。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 16 週-12.13 ± 6.56、52 週-13.59 ± 8.97 であり、52 週（LOCF）は-11.69 ± 11.11 であった。

DA 使用では、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。DA 未使用では 16 週まで改善方向に推移し、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。

(f) 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。

off 時間のベースラインからの変化量は 4 週-0.84 ± 2.18hr、8 週-0.86 ± 2.92hr、12 週-0.84 ± 2.98hr、16 週-1.14 ± 2.63hr、24 週-0.58 ± 2.69hr、32 週-0.72 ± 3.13hr、40 週-0.77 ± 2.28hr、48 週-0.62 ± 2.57hr、52 週-0.63 ± 3.41hr、52 週（LOCF）では-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。

DA 使用、未使用においても同様であった。

(g) その他の副次評価項目

覚醒時間に占める off 時間の割合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。

覚醒時間に占める on 時間の割合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。

on 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。

UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれも期間を通して大きな変動はみられなかった。

PDSS 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。

CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合は、16 週 51.8%、52 週 64.5% であり、52 週（LOCF）では 57.4%（54/94 例、95%信頼区間 46.8, 67.6%）であった。

PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合は、16 週 35.3%、52 週 40.5% であり、52 週（LOCF）では 36.2%（34/94 例、95%信頼区間 26.5, 46.7%）であった。

改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）において、重症度がベースラインから減少した患者の割合は、4 週から 52 週の間で 36.0～56.6%であり、52 週（LOCF）では 46.3%（44/95 例、95%信頼区間 36.0, 56.8%）であった。

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）

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。

DA 使用では、レスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 48.9～75.6%であり、52 週（LOCF）では 57.1%（28/49 例、95%信頼区間 42.2, 71.2%）であった。

DA 未使用では、レスポンダーの割合は、4 週から 52 週の間で 54.7～86.4%であり、52 週（LOCF）では 77.8%（42/54 例、95%信頼区間 64.4, 88.0%）であった。

(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。

UPDRS part II 合計スコアの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。

DA 使用、未使用においても同様であった。

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

UPDRS part II + III 合計スコアのベースライン（平均値 ± 標準偏差）は 29.6 ± 11.3 であった。

UPDRS part II + III 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。変化量（平均値 ± 標準偏差）は 16 週-10.7 ± 8.9、52 週-11.2 ± 10.2 であり、52 週（LOCF）は-9.6 ± 10.8 であった。

DA 使用では、ベースラインからの変化量は 24 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。DA 未使用では 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。

(d) その他の副次評価項目

UPDRS part I 及び IV の各合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれも期間を通して大きな変動はみられなかった。

PDSS 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。

CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合は、16 週 52.7%、52 週 57.1%であり、52 週（LOCF）では 48.5%（50/103 例、95%信頼区間 38.6, 58.6%）であった。

PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合は、16 週 42.6%、52 週 43.0%であり、52 週（LOCF）では 37.9%（39/103 例、95%信頼区間 28.5, 48.0%）であった。

改訂 Hoehn & Yahr 重症度において、重症度がベースラインから減少した患者の割合は、4 週から 52 週の間で 32.0～48.8%であり、52 週（LOCF）では 41.7%（43/103 例、95%信頼区間 32.1, 51.9%）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準

有効性を評価するために実施した 5 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1 主な選択基準及び除外基準

	JP-03 試験		JP-04 試験	JP-05 試験	JP-06 試験	JP-07 試験	
	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
主な選択基準							
「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	○	○	—	—	—	—	—
「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に則り、パーキンソン病と診断	—	—	○	○	○	○	○
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度	○	—	○	—	○	○	—
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度	—	○	—	○	—	—	○
L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し投与前 4 週間の用法・用量が一定している	○	—	○	—	○	○	—
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	—	○	—	○	—	—	○
下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する ・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 ・L-DOPA の効果が十分に認められていない	○	—	○	—	○	○	—
主な除外基準							
ロピニロールに対する過敏症の既往歴がある	○	○	○	○	○	○	○
幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴がある	○	○	—	—	—	—	—
重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた（抗パーキンソン病薬によるものを含む）	—	—	○	○	○	○	○
評価に影響を及ぼす可能性のある認知機能障害がある	○	○	—	—	—	—	—
評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害［MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下］がある	—	—	○	○	○	○	○
臨床的に問題となる低血圧又は起立性低血圧が認められた	○	○	○	○	○	○	○
投与開始日での UPDRS Part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアが 10 以下	—	—	○	○	○	○	○
パーキンソン病に対する外科的手術療法（脳深部刺激療法等）を実施したことがある	—	—	○	○	○	○	○
ドパミン受容体遮断作用を有する抗精神病薬又はドパミン受容体遮断作用を有する循環器用剤を使用中又は投与前 4 週間以内に使用した	○	○	○	○	○	○	○
ドパミン受容体遮断作用を有する消化器官用剤、顕著な CYP1A2 阻害作用を有する薬剤、高用量のエストロゲン含有製剤を使用中又は投与前 1 週間以内に使用した	○	○	○	○	○	○	○
喫煙の習慣のある患者、又は禁煙後 24 週間以上経過していない患者	○	○	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3-1　主な選択基準及び除外基準（続き）

	JP-03 試験		JP-04 試験	JP-05 試験	JP-06 試験	JP-07 試験	
	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
治験薬投与予定部位に、治験薬投与により悪化する可能性がある皮膚異常（皮膚の疾患又は感染、皮疹、萎縮性、易損性又は異常乾燥皮膚、投与部位の切り傷や擦り傷等）のある患者	○	○	○	○	○	○	○
入れ墨や母斑があり治験薬投与部位を十分に確保できない又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者	○	○	○	○	○	○	○
外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者	○	○	○	○	○	○	○

2.7.3.3.1.2　患者の内訳

有効性を評価するために実施した 5 試験の患者の内訳を表 2.7.3.3-2～表 2.7.3.3-4 に示した。

表 2.7.3.3-2　JP-03 試験における患者の内訳

	HP-3000 6.8mg 群			HP-3000 13.5mg 群			HP-3000 20.3mg 群		
	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n
同意取得例	25								
未登録例	1								
登録例	8	4	4	8	4	4	8	4	4
治験薬投与例	8	4	4	8	4	4	8	4	4
治験薬投与期中止例	0	0	0	1	1	0	1	0	1
治験薬投与期完了例	8	4	4	7	3	4	7	4	3

JP-03 試験総括報告書図 10.1-1 より作成

表 2.7.3.3-3　JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験における患者の内訳

	JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験		
	L-DOPA 併用		L-DOPA 非併用		L-DOPA 併用		
	HP-3000 群、n	プラセボ群、n	HP-3000 群、n	プラセボ群、n	HP-3000 群、n	プラセボ群、n	ロピニロール塩酸塩徐放錠群、n
同意取得例	313		223		664		
仮登録前中止例	13		2		19		
仮登録例	300		221		645		
本登録前中止例	23		4		58		
本登録例	184	93	145	72	229	129	229
治験薬投与前中止例	1	1	1	0	0	0	0
治験薬投与例	183	92	144	72	229	129	229
治験薬投与期中止例	25	13	16	10	60	36	56
治験薬投与期完了例	158	79	128	62	169	93	173

JP-04 試験総括報告書図 10.1-1、JP-05 試験総括報告書図 10.1-1、JP-06 試験総括報告書表 10.1-1 より作成

表 2.7.3.3-4　JP-07 試験における患者の内訳

	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
	全体、n	DA 使用、n	DA 未使用、n	全体、n	DA 使用、n	DA 未使用、n
同意取得例	216					
仮登録前中止例	5					
仮登録	211					
本登録前中止例	12					
本登録例	96	50	46	103	49	54
治験薬投与例	96	50	46	103	49	54
治験薬投与期中止例	17	10	7	24	12	12
治験薬投与期完了例	79	40	39	79	37	42

JP-07 試験総括報告書表 14.1.1-1 より作成

有効性を評価するために実施した 5 試験の中止例の内訳を表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-7 に示した。

JP-03 試験では、HP-3000 13.5mg 群及び HP-3000 20.3mg 群で各 1 例が治験を中止した。

比較試験である JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験の中止率は、JP-04 試験が HP-3000 群 14.1%（26/184 例）、プラセボ群 15.1%（14/93 例）、JP-05 試験が HP-3000 群 11.7%（17/145 例）、プラセボ群 13.9%（10/72 例）、JP-06 試験が HP-3000 群 26.2%（60/229 例）、プラセボ群 27.9%（36/129 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 24.5%（56/229 例）であった。

長期投与試験である JP-07 試験の中止率は、L-DOPA 併用 17.7%（17/96 例）、L-DOPA 非併用 23.3%（24/103 例）であった。

表 2.7.3.3-5　JP-03 試験における中止例の内訳（登録例）

	HP-3000 6.8mg 群			HP-3000 13.5mg 群			HP-3000 20.3mg 群		
	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n	全体、n	L-DOPA 併用、n	L-DOPA 非併用、n
登録例	8	4	4	8	4	4	8	4	4
治験薬投与期完了例	8	4	4	7	3	4	7	4	3
治験薬投与期中止例	0	0	0	1	1	0	1	0	1
患者より治験中止の申し出があった	0	0	0	1	1	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	0	0	0	0	0	0	1	0	1

JP-03 試験総括報告書図 10.1-1 及び表 10.1-1 より作成

表 2.7.3.3-6　JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験における中止例の内訳（本登録例）

	JP-04 試験		JP-05 試験		JP-06 試験		
	L-DOPA 併用		L-DOPA 非併用		L-DOPA 併用		
	HP-3000 群、n (%)	プラセボ群、n (%)	HP-3000 群、n (%)	プラセボ群、n (%)	HP-3000 群、n (%)	プラセボ群、n (%)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群、n (%)
本登録例	184	93	145	72	229	129	229
治験薬投与期完了例	158 (85.9)	79 (84.9)	128 (88.3)	62 (86.1)	169 (73.8)	93 (72.1)	173 (75.5)
治験薬投与期中止例	26 (14.1)	14 (15.1)	17 (11.7)	10 (13.9)	60 (26.2)	36 (27.9)	56 (24 5)
患者より治験中止の申し出があった	6[a)]	6	6[a)]	5	7	8	7
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	2	1[a)]	2	1	2	0	0
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	0	1	1	1	0	0	1
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	13	5	5	2	13	4	9
治験薬の用量を 2 回以上減量しなければいけないと判断した	1	0	1	0	0	0	1
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2	1	1	0	0	0	0
本治験の中断により中止した	0	0	0	0	37	24	38
その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	2	0	1	1	1	0	0

a: 治験薬投与前中止例を含む

JP-04 試験総括報告書表 10.1-1、JP-05 試験総括報告書表 10.1-1、JP-06 試験総括報告書表 14.1.1-3 より作成

表 2.7.3.3-7　JP-07 試験における中止例の内訳（本登録例）

	L-DOPA 併用、n (%)	L-DOPA 併用（DA 使用）、n (%)	L-DOPA 併用（DA 未使用）、n (%)	L-DOPA 非併用、n (%)	L-DOPA 非併用（DA 使用）、n (%)	L-DOPA 非併用（DA 未使用）、n (%)
本登録例	96	50	46	103	49	54
治験薬投与期完了例	79 (82 3)	40 (80.0)	39 (84.8)	79 (76.7)	37 (75.5)	42 (77.8)
治験薬投与期中止例	17 (17.7)	10 (20.0)	7 (15 2)	24 (23.3)	12 (24.5)	12 (22.2)
患者より治験中止の申し出があった	6	4	2	7	4	3
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	0	0	0	1	0	1
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	2	2	0	3	2	1
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	8	3	5	7	3	4
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	0	0	1	0	1
その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験の継続が不適当と判断された	1	1	0	5	3	2

JP-07 試験総括報告書表 14 1 1-3 より作成

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性を評価するために実施した 5 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-8～表 2.7.3.3-12 に示した。また、JP-03 試験の L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性を付録　表 2.7.3.6-3 に示した。

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。罹病期間は HP-3000 20.3 群が他の投与群に比べ長かった。

JP-04 試験、JP-05 試験、JP-06 試験及び JP-07 試験の性別、年齢、身長及び体重について比較した。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。

罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr 重症度、UPDRS part III、UPDRS part II + III 及び off 時間は、L-DOPA 併用、非併用別に比較した。

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、いずれの試験も罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、UPDRS part III（on 時）、UPDRS part II（on 時と off 時の平均）+ III（on 時）及び off 時間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、いずれの試験も罹病期間、改訂 Hoehn & Yahr 重症度、UPDRS part III 及び UPDRS part II + III の分布に大きな差はなかった。

表 2.7.3.3-8　JP-03 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

背景因子	カテゴリ	投与群		
		HP-3000 6.8mg 群 (N = 8)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 8)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 8)
性別、n (%)	男性	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (62.5)
	女性	6 (75.0)	6 (75.0)	3 (37.5)
年齢 [a)]（歳）、n (%)	< 65	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
	65～	4 (50.0)	5 (62.5)	7 (87.5)
年齢 [a)]、歳	例数	8	8	8
	平均値	65.3	68.1	68.0
	標準偏差	6.4	6.9	6.4
	中央値	65.0	69.5	69.0
	最小値	55	58	54
	最大値	75	77	74
身長、cm	例数	8	8	8
	平均値	153.14	153.66	161.91
	標準偏差	10.18	5.97	6.30
	中央値	151.95	153.95	161.80
	最小値	141.8	146.0	154.0
	最大値	168.9	163.6	172.0
体重、kg	例数	8	8	8
	平均値	54.13	53.26	60.38
	標準偏差	10.43	8.19	12.22
	中央値	52.00	54.00	59.30
	最小値	43.8	40.5	39.5
	最大値	69.7	61.7	80.6
改訂 Hoehn & Yahr 重症度、n (%)	1	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	2 (25.0)	4 (50.0)	3 (37.5)
	2.5	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)
	3	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
罹病期間 [b)]、ヵ月	例数	8	8	8
	平均値	27.8	30.8	50.3
	標準偏差	22.1	22.9	36.8
	中央値	21.0	23.5	32.0
	最小値	9	4	20
	最大値	70	64	114

a: 治験薬投与開始日の年齢とする。

b: 発症時期から治験薬投与開始日までの期間を罹病期間（ヵ月）とする。

JP-03 試験総括報告書表 14.1.3-1 を一部改変

表 2.7.3.3-9　JP-04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 172)	プラセボ群 (N = 87)
性別、n (%)	男性	88 (51.2)	30 (34.5)
	女性	84 (48.8)	57 (65.5)
年齢（歳）、n (%)	< 65	42 (24.4)	18 (20.7)
	65～< 75	88 (51.2)	50 (57.5)
	75～	42 (24.4)	19 (21.8)
年齢、歳	例数	172	87
	平均値	68.6	69.0
	標準偏差	7.7	6.9
	中央値	70.0	70.0
	最小値	39	44
	最大値	80	79
身長、cm	例数	172	87
	平均値	157.70	155.47
	標準偏差	9.74	10.33
	中央値	156.40	154.20
	最小値	130.4	122.5,
	最大値	185.0	175.6
体重（kg）、n (%)	30～< 40	14 (8.1)	9 (10.3)
	40～< 50	40 (23.3)	22 (25.3)
	50～< 60	47 (27.3)	33 (37.9)
	60～< 70	49 (28.5)	14 (16.1)
	70～< 80	18 (10.5)	7 (8.0)
	80～< 90	3 (1.7)	2 (2.3)
	90～< 100	1 (0.6)	0 (0.0)
体重、kg	例数	172	87
	平均値	56.59	54.42
	標準偏差	11.54	11.27
	中央値	56.00	53.30
	最小値	33.8	33.3
	最大値	93.1	85.5
罹病期間（年）、n (%)	< 1	6 (3.5)	5 (5.7)
	1～< 5	96 (55.8)	41 (47.1)
	5～< 10	54 (31.4)	34 (39.1)
	10～< 15	12 (7.0)	7 (8.0)
	15～< 20	2 (1.2)	0 (0.0)
	20～	2 (1.2)	0 (0.0)
罹病期間、年	例数	172	87
	平均値	5.01	5.19
	標準偏差	3.82	3.17
	中央値	4.10	4.80
	最小値	0.3	0.6
	最大値	27.3	14.2
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n (%)	2	55 (32.0)	22 (25.3)
	2.5	51 (29.7)	24 (27.6)
	3	65 (37.8)	39 (44.8)
	4	1 (0.6)	2 (2.3)

表 2.7.3.3-9　JP-04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 172)	プラセボ群 (N = 87)
UPDRS part III（on 時）、n (%)	11～20	77 (44.8)	40 (46.0)
	21～30	65 (37.8)	31 (35.6)
	31～40	27 (15.7)	15 (17.2)
	41～50	3 (1.7)	0 (0.0)
	51～	0 (0.0)	1 (1.1)
UPDRS part III（on 時）	例数	172	87
	平均値	22.5	23.1
	標準偏差	8.0	8.8
	中央値	22.0	22.0
	最小値	11	11
	最大値	47	61
UPDRS part II（on 時と off 時の平均）＋III（on 時）、n (%)	11～< 20	33 (19.2)	14 (16.1)
	20～< 30	48 (27.9)	29 (33.3)
	30～< 40	55 (32.0)	21 (24.1)
	40～< 50	32 (18.6)	17 (19.5)
	50～< 60	1 (0.6)	3 (3.4)
	60～< 70	2 (1.2)	2 (2.3)
	70～	1 (0.6)	1 (1.1)
UPDRS part II（on 時と off 時の平均）＋III（on 時）	例数	172	87
	平均値	30.68	32.18
	標準偏差	10.74	12.97
	中央値	30.00	30.00
	最小値	11.0	13.0
	最大値	70.5	90.0
off 時間（hr）、n (%)	< 2	110 (64.0)	51 (58.6)
	2～	62 (36.0)	36 (41.4)
off 時間、hr	例数	172	87
	平均値	2.10	2.28
	標準偏差	3.14	3.32
	中央値	0.00	0.00
	最小値	0.0	0.0
	最大値	12.7	15.0

JP-04 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

表 2.7.3.3-10　JP-05 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 136)	プラセボ群 (N = 69)
性別、n (%)	男性	57 (41.9)	33 (47.8)
	女性	79 (58.1)	36 (52.2)
年齢（歳）、n (%)	< 65	48 (35.3)	18 (26.1)
	65～< 75	59 (43.4)	39 (56.5)
	75～	29 (21.3)	12 (17.4)
年齢、歳	例数	136	69
	平均値	65.8	67.7
	標準偏差	9.6	7.8
	中央値	67.5	69.0
	最小値	34	49
	最大値	79	79
身長、cm	例数	136	69
	平均値	158.01	158.00
	標準偏差	9.25	9.02
	中央値	157.95	157.00
	最小値	137.1	138.0
	最大値	182.4	174.3
体重（kg）、n (%)	30～< 40	8 (5.9)	2 (2.9)
	40～< 50	37 (27.2)	26 (37.7)
	50～< 60	50 (36.8)	20 (29.0)
	60～< 70	26 (19.1)	10 (14.5)
	70～< 80	12 (8.8)	10 (14.5)
	80～< 90	3 (2.2)	1 (1.4)
	90～< 100	0 (0.0)	0 (0.0)
体重、kg	例数	136	69
	平均値	55.53	55.13
	標準偏差	11.13	11.19
	中央値	53.95	52.50
	最小値	30.0	36.7
	最大値	86.0	81.4
罹病期間（年）、n (%)	< 1	48 (35.3)	28 (40.6)
	1～< 5	77 (56.6)	34 (49.3)
	5～< 10	10 (7.4)	7 (10.1)
	10～< 15	1 (0.7)	0 (0.0)
	15～< 20	0 (0.0)	0 (0.0)
	20 年～	0 (0.0)	0 (0.0)
罹病期間、年	例数	136	69
	平均値	1.98	1.79
	標準偏差	1.83	1.68
	中央値	1.20	1.20
	最小値	0.2	0.1
	最大値	10.3	6.4
改訂 Hoehn & Yahr 重症度、n (%)	1	7 (5.1)	6 (8.7)
	1.5	12 (8.8)	5 (7.2)
	2	67 (49.3)	32 (46.4)
	2.5	23 (16.9)	14 (20.3)
	3	27 (19.9)	12 (17.4)

表 2.7.3.3-10　JP-05 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3000 群 (N = 136)	プラセボ群 (N = 69)
UPDRS part III、n (%)	11～20	71 (52.2)	36 (52.2)
	21～30	50 (36.8)	24 (34.8)
	31～40	14 (10.3)	8 (11.6)
	41～50	1 (0.7)	1 (1.4)
	51～	0 (0.0)	0 (0.0)
UPDRS part III	例数	136	69
	平均値	21.2	21.5
	標準偏差	7.1	7.5
	中央値	20.0	19.0
	最小値	11	11
	最大値	44	43
UPDRS part II + III、n (%)	11～< 20	31 (22.8)	14 (20.3)
	20～< 30	51 (37.5)	28 (40.6)
	30～< 40	40 (29.4)	17 (24.6)
	40～< 50	11 (8.1)	8 (11.6)
	50～< 60	3 (2.2)	1 (1.4)
	60～< 70	0 (0.0)	1 (1.4)
	70～	0 (0.0)	0 (0.0)
UPDRS part II + III	例数	136	69
	平均値	28.1	28.4
	標準偏差	9.5	10.2
	中央値	28.0	27.0
	最小値	13	13
	最大値	58	62

JP-05 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

表 2.7.3.3-11　JP-06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	投与群		
		HP-3000 群 (N = 172)	プラセボ群 (N = 85)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 171)
性別、n (%)	男性	85 (49.4)	40 (47.1)	71 (41 5)
	女性	87 (50.6)	45 (52.9)	100 (58.5)
年齢（歳）、n (%)	< 65	33 (19.2)	22 (25.9)	42 (24.6)
	65～< 75	86 (50.0)	43 (50.6)	85 (49.7)
	75～	53 (30.8)	20 (23.5)	44 (25.7)
年齢、歳	例数	172	85	171
	平均値	69.6	67.7	69.2
	標準偏差	8.1	8.4	6.9
	中央値	72.0	69.0	70.0
	最小値	40	43	46
	最大値	79	79	79
身長、cm	例数	172	85	171
	平均値	157.97	156.91	157.66
	標準偏差	8.78	9.55	9.41
	中央値	158.50	156.30	157.50
	最小値	132.0	137.5	138.0
	最大値	177.4	176.2	185.7
体重（kg）、n (%)	< 50	46 (26.7)	28 (32.9)	54 (31.6)
	50～< 70	104 (60.5)	44 (51.8)	100 (58.5)
	70～	22 (12.8)	13 (15.3)	17 (9.9)

表 2.7.3.3-11　JP-06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群		
		HP-3000 群 (N = 172)	プラセボ群 (N = 85)	ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (N = 171)
体重、kg	例数	172	85	171
	平均値	57.63	57.39	55.98
	標準偏差	11.28	12.68	10.42
	中央値	57.20	56.20	55.10
	最小値	35.9	36.3	34.7
	最大値	93.9	94.9	100.0
罹病期間（年）、n (%)	< 1	18 (10.5)	5 (5.9)	11 (6.4)
	1～< 5	96 (55.8)	53 (62.4)	95 (55.6)
	5～< 10	37 (21.5)	17 (20.0)	50 (29 2)
	10～	21 (12.2)	10 (11.8)	15 (8.8)
罹病期間、年	例数	172	85	171
	平均値	4.70	4.74	4.92
	標準偏差	4.22	4.57	3.99
	中央値	3.25	3.00	4.00
	最小値	0.2	0.4	0.1
	最大値	26.0	32.0	27.0
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n (%)	2	70 (40.7)	30 (35.3)	62 (36 3)
	2.5	33 (19.2)	23 (27.1)	41 (24.0)
	3	62 (36.0)	29 (34.1)	59 (34 5)
	4	7 (4.1)	3 (3.5)	9 (5.3)
UPDRS part III（on 時）、n (%)	11～20	64 (37.2)	32 (37.6)	64 (37.4)
	21～30	67 (39.0)	34 (40.0)	68 (39.8)
	31～40	31 (18.0)	14 (16.5)	30 (17 5)
	41～	10 (5.8)	5 (5.9)	9 (5.3)
UPDRS part III（on 時）	例数	172	85	171
	平均値	24.56	24.60	24.54
	標準偏差	9.03	9.06	8.52
	中央値	23.00	24.00	24.00
	最小値	11.0	11.0	11.0
	最大値	52.0	48.0	51.0
UPDRS part II[a)] + III（on 時）、n (%)	11～< 20	26 (15.1)	14 (16.5)	21 (12 3)
	20～< 30	49 (28.5)	25 (29.4)	53 (31.0)
	30～< 40	51 (29.7)	18 (21.2)	51 (29.8)
	40～< 50	26 (15.1)	16 (18.8)	25 (14.6)
	50～	20 (11.6)	12 (14.1)	21 (12 3)
UPDRS part II[a)] + III（on 時）	例数	172	85	171
	平均値	33.53	32.89	33.39
	標準偏差	13.08	13.15	12.58
	中央値	32.25	31.50	32.00
	最小値	13.0	13.0	12.0
	最大値	74.0	70.0	71.0
off 時間（hr）、n (%)	< 2	16 (9.3)	10 (11.8)	20 (11.7)
	2～	55 (32.0)	25 (29.4)	51 (29.8)
	off 時なし	101 (58.7)	50 (58.8)	100 (58.5)
off 時間、hr	例数	172	85	171
	平均値	1.86	2.06	1.91
	標準偏差	3.03	3.53	3.17
	中央値	0.00	0.00	0.00
	最小値	0.0	0.0	0.0
	最大値	14.7	15.4	16.4

a: on 時と off 時の平均とした。

JP-06 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

表 2.7.3.3-12　JP-07 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	L-DOPA 併用 (N = 95)	L-DOPA 非併用 (N = 103)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (N = 49)	L-DOPA 併用 (DA 未使用) (N = 46)	L-DOPA 非併用 (DA 使用) (N = 49)	L-DOPA 非併用 (DA 未使用) (N = 54)
性別、n (%)	男性	35 (36.8)	44 (42.7)	17 (34.7)	18 (39 1)	21 (42.9)	23 (42.6)
	女性	60 (63.2)	59 (57.3)	32 (65.3)	28 (60 9)	28 (57.1)	31 (57.4)
年齢（歳）、n (%)	< 65	34 (35.8)	43 (41.7)	25 (51.0)	9 (19.6)	24 (49.0)	19 (35.2)
	65～< 75	49 (51.6)	52 (50.5)	18 (36.7)	31 (67.4)	22 (44.9)	30 (55.6)
	75～	12 (12.6)	8 (7.8)	6 (12.2)	6 (13.0)	3 (6.1)	5 (9.3)
年齢、歳	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	65.9	65.5	63.8	68.1	64.6	66.3
	標準偏差	8.1	7.0	8.3	7.3	7.3	6.6
	中央値	67.0	66.0	64.0	69.5	65.0	66.0
	最小値	38	36	41	38	36	47
	最大値	79	79	79	79	78	79
身長、cm	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	157.15	159.11	157.13	157.17	159.73	158.54
	標準偏差	9 22	8.59	8.96	9 59	8.85	8.38
	中央値	156.00	157.60	156.20	155.80	157.60	157.75
	最小値	138.4	139.0	138.4	140 2	144.0	139.0
	最大値	178.2	179.0	172.5	178 2	179.0	176.0
体重（kg）、n (%)	< 50	23 (24.2)	22 (21.4)	10 (20.4)	13 (28 3)	9 (18.4)	13 (24.1)
	50～< 70	60 (63.2)	64 (62.1)	32 (65.3)	28 (60 9)	30 (61.2)	34 (63.0)
	70～	12 (12.6)	17 (16.5)	7 (14.3)	5 (10.9)	10 (20.4)	7 (13.0)
体重、kg	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	56.38	59.07	56.98	55.73	60.73	57.56
	標準偏差	10.29	10.97	10.06	10.60	11.12	10.70
	中央値	54.30	58.20	55.10	53.30	60.20	55.00
	最小値	37.7	38.0	37.7	37.7	40.0	38.0
	最大値	87.1	95.7	86.6	87.1	95.7	81.0
罹病期間（年）、n (%)	< 1	3 (3.2)	21 (20.4)	0 (0.0)	3 (6.5)	8 (16.3)	13 (24.1)
	1～< 5	38 (40.0)	68 (66.0)	11 (22.4)	27 (58.7)	32 (65.3)	36 (66.7)
	5～< 10	31 (32.6)	12 (11.7)	18 (36.7)	13 (28 3)	8 (16.3)	4 (7.4)
	10～	23 (24.2)	2 (1.9)	20 (40.8)	3 (6.5)	1 (2.0)	1 (1.9)
罹病期間、年	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	6.42	2.79	8.59	4 10	3.38	2.26
	標準偏差	4.46	2.51	4.46	3.11	2.51	2.41
	中央値	6.00	2.00	8.00	3.00	3.00	1.75
	最小値	0.8	0.1	1.7	0.8	0.1	0.3
	最大値	21.0	15.3	21.0	13.7	10.0	15.3
改訂 Hoehn & Yahr 重症度 [a]、n (%)	1	0 (0.0)	9 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	6 (11.1)
	1.5	0 (0.0)	10 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	6 (11.1)
	2	33 (34.7)	40 (38.8)	16 (32.7)	17 (37.0)	22 (44.9)	18 (33.3)
	2.5	35 (36.8)	25 (24.3)	16 (32.7)	19 (41.3)	11 (22.4)	14 (25.9)
	3	26 (27.4)	19 (18.4)	16 (32.7)	10 (21.7)	9 (18.4)	10 (18.5)
	4	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
UPDRS part III[a]、n (%)	11～20	39 (41.1)	44 (42.7)	22 (44.9)	17 (37.0)	26 (53.1)	18 (33.3)
	21～30	35 (36.8)	40 (38.8)	19 (38.8)	16 (34.8)	17 (34.7)	23 (42.6)
	31～40	18 (18.9)	16 (15.5)	7 (14.3)	11 (23.9)	6 (12.2)	10 (18.5)
	41～	3 (3.2)	3 (2.9)	1 (2.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
UPDRS part III[a]	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	23.58	22.83	22.57	24.65	21.08	24.41
	標準偏差	8.32	8.97	7.67	8.91	7.96	9.59
	中央値	23.00	22.00	21.00	23.00	20.00	24.00
	最小値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	最大値	46.0	55.0	46.0	45.0	37.0	55.0

表 2.7.3.3-12　JP-07 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	L-DOPA 併用 (N = 95)	L-DOPA 非併用 (N = 103)	L-DOPA 併用 (DA 使用) (N = 49)	L-DOPA 併用 (DA 未使用) (N = 46)	L-DOPA 非併用 (DA 使用) (N = 49)	L-DOPA 非併用 (DA 未使用) (N = 54)
UPDRS part II[b)] + III[a)]、n (%)	11～< 20	9 (9.5)	24 (23.3)	3 (6.1)	6 (13.0)	14 (28.6)	10 (18.5)
	20～< 30	39 (41.1)	29 (28.2)	21 (42.9)	18 (39 1)	16 (32.7)	13 (24.1)
	30～< 40	19 (20.0)	32 (31.1)	11 (22.4)	8 (17.4)	11 (22.4)	21 (38.9)
	40～< 50	23 (24.2)	14 (13.6)	12 (24.5)	11 (23.9)	8 (16.3)	6 (11.1)
	50～	5 (5.3)	4 (3.9)	2 (4.1)	3 (6.5)	0 (0.0)	4 (7.4)
UPDRS part II[b)] + III[a)]	例数	95	103	49	46	49	54
	平均値	32.34	29.60	32.99	31.64	27.55	31.46
	標準偏差	11.56	11 33	11.27	11.94	10.04	12.19
	中央値	29.50	29.00	30.00	29.00	26.00	31.00
	最小値	11 5	12.0	15.5	11.5	13.0	12.0
	最大値	73.0	69.0	73.0	60.0	48.0	69.0
off 時間（hr）[c)]、n (%)	< 2	16 (16.8)	-	10 (20.4)	6 (13.0)	-	-
	2～	38 (40.0)	-	27 (55.1)	11 (23.9)	-	-
	off 時なし	41 (43.2)	-	12 (24.5)	29 (63.0)	-	-
off 時間 [c)]、hr	例数	95	-	49	46	-	-
	平均値	2 56	-	3.44	1.62	-	-
	標準偏差	3 32	-	3.38	3.02	-	-
	中央値	1.07	-	2.43	0.00	-	-
	最小値	0.0	-	0.0	0.0	-	-
	最大値	14.1	-	14.1	11.5	-	-

a: L-DOPA 併用パーキンソン病患者は（on 時）とした。

b: L-DOPA 併用パーキンソン病患者は（on 時と off 時の平均）とした。

c: L-DOPA 併用パーキンソン病患者のみを対象とした。

JP-07 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、比較試験である JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験と長期投与試験である JP-07 試験について検討した。

JP-04 試験、JP-05 試験及び JP-06 試験が用量漸増による 16 週間投与試験、JP-07 試験が用量漸増による 52 週間投与試験であるのに対し、JP-03 試験は HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を固定用量とした 7 日間投与の試験であり、投与方法が他の試験と異なること、投与期間が短期であることから、本項の検討対象から除いた。なお、JP-03 試験の有効性の結果は「2.7.3.2.1 JP-03 試験」に示した。

試験結果の比較は、以下の試験間について検討した。

- 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）
- L-DOPA 併用患者対象試験の比較（JP-04 試験と JP-06 試験の比較）
- 長期投与試験（JP-07 試験）における L-DOPA 併用、非併用別の検討

また、試験結果の比較は、以下の評価項目について検討した。

- 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
- 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）
- UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時、off 時、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
- off 時間のベースラインからの変化量（L-DOPA 併用のみ）

2.7.3.3.2.1 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）

(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

JP-04 試験（L-DOPA 併用）及び JP-05 試験（L-DOPA 非併用）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表 2.7.3.3-13 に、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 2.7.3.3-14 に示した。共分散分析では投与群及び UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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、変化量の群間差（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（$p = 0.0001$）。

JP-05 試験では、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（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（$p < 0.0001$）。

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 HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 2.7.3.3-13　JP-04 試験及び JP-05 試験における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアの変化量の記述統計量（PPS）

投与群	評価時点	JP-04 試験（L-DOPA 併用）			JP-05 試験（L-DOPA 非併用）		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	172	22.5	8.0	136	21.2	7 1
	4 週	168	-5.0	5.0	134	-5.2	4.7
	8 週	163	-7.1	6.2	130	-6.5	5 2
	12 週	160	-8.2	6.3	127	-8.4	5.6
	16 週	153	-8.9	6.7	124	-8.7	5.7
	16 週（LOCF）	172	-8.3	6.9	136	-8.4	5 9
プラセボ群	投与前 a)	87	23.1	8.8	69	21.5	7 5
	4 週	85	-3.4	6.2	68	-2.8	3.8
	8 週	79	-4.9	5.3	65	-3.2	4.7
	12 週	75	-5.7	5.0	61	-3.7	5 3
	16 週	74	-6.0	5.7	60	-3.9	5.6
	16 週（LOCF）	87	-4.9	7.0	69	-3.6	5 9

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 11.4-2 及び表 11.4-3、JP-05 試験総括報告書表 11.4-2 及び表 11.4-3 より作成

表 2.7.3.3-14　JP-04 試験及び JP-05 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	JP-04 試験（L-DOPA 併用）			JP-05 試験（L-DOPA 非併用）		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-8.4	0.5	-9.4, -7.3	-8.4	0.5	-9.4, -7.4
プラセボ群	-4.9	0.7	-6.3, -3.5	-3.5	0.7	-4.9, -2.2

変化量の群間比較	JP-04 試験（L-DOPA 併用）		JP-05 試験（L-DOPA 非併用）	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-3.5 (-5.2, -1.7)	0.0001	-4.8 (-6.5, -3.2)	< 0.0001

投与群及び UPDRS part III（L-DOPA 併用は 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-04 試験総括報告書表 11.4-1、JP-05 試験総括報告書表 11.4-1 より作成

(2)　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）

1)　レスポンダーの割合の群間比較

JP-04 試験（L-DOPA 併用）及び JP-05 試験（L-DOPA 非併用）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（ベースラインから 20%以上の改善）の割合を群間比較した結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

JP-04 試験では、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の群間差（95%信頼区間）は 19.2（6.8, 31.6）%であった（p = 0.0032、Fisher の直接確率法）。

JP-05 試験では、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の群間差（95%信頼区間）は 26.4（12.5, 40.3）%であった（p = 0.0003、Fisher の直接確率法）。

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の割合は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても HP-3000 群がプラセボ群に対して有意に高かった。

表 2.7.3.3-15　JP-04 試験及び JP-05 試験の投与開始後 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の群間比較
（ベースラインから 20%以上の改善）（PPS）

投与群	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 n (%)	改善割合の差 (95%信頼区間)	p 値 [a)]	例数	レスポンダー n (%)	改善割合の差 (95%信頼区間)	p 値 [a)]
HP-3000 群	172	126 (73.3)	19.2 (6.8, 31.6)	0.0032	136	101 (74.3)	26.4 (12.5, 40.3)	0.0003
プラセボ群	87	47 (54.0)			69	33 (47.8)		

a: Fisher の直接確率法

JP-04 試験総括報告書表 11.4-49、JP-05 試験総括報告書表 11.4-19 より作成

2)　最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

JP-04 試験（L-DOPA 併用）及び JP-05 試験（L-DOPA 非併用）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（ベースラインから 20%以上の改善）を表 2.7.3.3-16 に示した。

JP-04 試験では、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は、13.5～54.0mg 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 54.0mg であり、レスポンダーの割合は HP-3000 群 71.0%（76/107 例）であった。

JP-05 試験では、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーは、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 54.0mg であり、レスポンダーの割合は HP-3000 群 77.1%（81/105 例）であった。

各投与量におけるレスポンダーの割合は、L-DOPA 併用、非併用で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-16　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（ベースラインから 20%以上の改善）（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
プラセボ群	6.8	2	0 (0.0)	0.0, 84.2	0	-	-
	13.5	2	1 (50.0)	1.3, 98.7	0	-	-
	20.3	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	1	0 (0.0)	0.0, 97 5
	27.0	1	0 (0.0)	0.0, 97.5	3	2 (66.7)	9.4, 99 2
	33.8	7	3 (42.9)	9.9, 81.6	2	1 (50.0)	1 3, 98.7
	40.5	9	3 (33.3)	7.5, 70.1	5	1 (20.0)	0 5, 71.6
	47.3	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	2	1 (50.0)	1 3, 98.7
	54.0	62	37 (59.7)	46.4, 71.9	56	28 (50.0)	36.3, 63.7

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

(3)　UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量

JP-04 試験（L-DOPA 併用）及び JP-05 試験（L-DOPA 非併用）の UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアの投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-17 に、投与開始後 16 週（LOCF）における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 2.7.3.3-18 に示した。共分散分析では投与群及び 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値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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）であった（$p < 0.0001$）。

JP-05 試験では、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）であった（$p < 0.0001$）。

投与開始後 16 週（LOCF）における 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 HP-3000 群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-17　JP-04 試験及び JP-05 試験における UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアの変化量の記述統計量（PPS）

投与群	評価時点	JP-04 試験（L-DOPA 併用）			JP-05 試験（L-DOPA 非併用）		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	172	8.18	4.23	136	6.8	3.6
	16 週（LOCF）	172	-2.37	3.02	136	-2.5	3 1
プラセボ群	投与前 a)	87	9.13	5.52	69	6.9	3.7
	16 週（LOCF）	87	-0.99	2.52	69	-0.3	2.7

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 11.4-31 及び表 11.4-32、JP-05 試験総括報告書表 11.4-10 及び表 11.4-11 より作成

表 2.7.3.3-18　JP-04 試験及び JP-05 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における 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の群間比較（PPS）

投与群	JP-04 試験（L-DOPA 併用）			JP-05 試験（L-DOPA 非併用）		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-2.41	0.21	-2.83, -1.99	-2.5	0.2	-3.0, -2.1
プラセボ群	-0.91	0.30	-1.51, -0.32	-0.3	0.3	-0.9, 0.4

変化量の群間比較	JP-04 試験（L-DOPA 併用）		JP-05 試験（L-DOPA 非併用）	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-1.50 (-2.23, -0.77)	< 0.0001	-2.3 (-3.1, -1.5)	< 0.0001

投与群及び 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値を説明変数とした共分散分析により解析

JP-04 試験総括報告書表 11.4-33、JP-05 試験総括報告書表 11.4-12 より作成

2.7.3.3.2.2　L-DOPA 併用患者対象試験の比較（JP-04 試験と JP-06 試験の比較）

JP-04 試験と JP-06 試験の比較では FAS を解析対象集団とした。

(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

JP-04 試験及び JP-06 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を表 2.7.3.3-19 に、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 2.7.3.3-20 に示した。共分散分析では投与群及び 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。

JP-04 試験では、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-8.0 ± 0.5、プラセボ群-4.9 ± 0.7、群間差（95%信頼区間）は-3.1（-4.9, -1.4）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 = 0.0006）。

JP-06 試験では、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-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。変化量の群間差（HP-3000 群 - プラセボ群）（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、変化量の群間差（HP-3000 群 - ロピニロー

ル塩酸塩徐放錠群）（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。

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、JP-04 試験、JP-06 試験のいずれにおいても HP-3000 群がプラセボ群に対して優越性が示された。

表 2.7.3.3-19　JP-04 試験及び JP-06 試験における UPDRS part III（on 時）合計スコアの変化量（FAS）

投与群	評価時点	JP-04 試験			JP-06 試験		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	179	22.6	8.2	172	24.6	9.0
	4 週	171	-5.0	4.9	168	-5.5	5.3
	8 週	166	-7.2	6.1	165	-7.7	6.6
	12 週	162	-8.2	6.3	161	-9.1	6.9
	16 週	154	-8.8	6.7	155	-10.3	7.5
	16 週（LOCF）	179	-8.0	7.0	170	-9.7	7.8
プラセボ群	投与前 a)	90	23.0	8.7	85	24.6	9.1
	4 週	88	-3.3	6.1	85	-2.2	4.0
	8 週	81	-4.6	5.5	83	-3.5	4.5
	12 週	77	-5.5	5.1	81	-4.0	5.3
	16 週	77	-5.8	5.8	78	-4.4	5.4
	16 週（LOCF）	90	-4.9	7.0	85	-4.4	5.3
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 a)	-	-	-	171	24.5	8.5
	4 週	-	-	-	166	-5.5	5.6
	8 週	-	-	-	162	-8.1	6.8
	12 週	-	-	-	158	-9.7	6.9
	16 週	-	-	-	159	-10.7	7.7
	16 週（LOCF）	-	-	-	170	-10.1	7.7

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 14.2.1-2 及び表 14.2.1-3、JP-06 試験総括報告書表 11.4-2 より作成

表 2.7.3.3-20　JP-04 試験及び 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の群間比較（FAS）

投与群	JP-04 試験			JP-06 試験		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-8.0	0.5	-9.0, -7.0	-9.8	0.5	-10.8, -8.7
プラセボ群	-4.9	0.7	-6.3, -3.4	-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

変化量の群間比較	JP-04 試験		JP-06 試験	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-3.1 (-4.9, -1.4)	0.0006	-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-04 試験総括報告書表 14.2.1-1、JP-06 試験総括報告書表 11.4-1 より作成

(2) 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）

1) レスポンダーの割合の群間比較

JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）の割合を群間比較した結果を表 2.7.3.3-21 に示した。

JP-04 試験では、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の群間差（95%信頼区間）は 14.8（2.6, 27.1）%であった（p = 0.0207、Fisher の直接確率法）。

JP-06 試験では、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の群間差（95%信頼区間）は 26.5（13.3, 39.0）%であった（p < 0.0001、Fisher の直接確率法）。

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、JP-04 試験、JP-06 試験のいずれにおいても HP-3000 群がプラセボ群に対して有意に高かった。

表 2.7.3.3-21 JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーの群間比較（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS）

投与群	JP-04 試験				JP-06 試験			
	例数	レスポンダー n (%)	改善割合の差 (95%信頼区間)	p 値 a)	例数	レスポンダー n (%)	改善割合の差 (95%信頼区間)	p 値 a)
HP-3000 群	179	126 (70.4)	14.8 (2.6, 27.1)	0.0207	170	131 (77.1)	26.5 (13.3, 39.0)	< 0.0001
プラセボ群	90	50 (55.6)			85	43 (50.6)		

a: Fisher の直接確率法

JP-04 試験総括報告書表 14.2.2-58、JP-06 試験総括報告書表 11.4-34 より作成

2) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

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（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）について、JP-04 試験は表 2.7.3.3-22 に、JP-06 試験は表 2.7.3.3-23 に示した。

JP-04 試験では、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は、13.5～54.0mg 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 54.0mg であり、レスポンダーの割合は 70.1%（75/107 例）であった。

JP-06 試験では、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。

表 2.7.3.3-22　JP-04 試験における最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（FAS）

投与群	最終評価時点の 1 日投与量（mg）	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー	
			n（%）	95%信頼区間
HP-3000 群	6.8	2	0 (0.0)	0.0, 84.2
	13.5	4	1 (25.0)	0.6, 80.6
	20.3	7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	27.0	19	12 (63.2)	38.4, 83.7
	33.8	14	11 (78.6)	49.2, 95.3
	40.5	19	17 (89.5)	66.9, 98.7
	47.3	7	6 (85.7)	42.1, 99.6
	54.0	107	75 (70.1)	60.5, 78.6
プラセボ群	6.8	2	0 (0.0)	0.0, 84.2
	13.5	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	20.3	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	27.0	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	33.8	7	3 (42.9)	9.9, 81.6
	40.5	9	3 (33.3)	7.5, 70.1
	47.3	3	3 (100.0)	29.2, 100.0
	54.0	63	38 (60.3)	47.2, 72.4

JP-04 試験総括報告表 14.2.2-60 から引用

表 2.7.3.3-23　JP-06 試験における最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（FAS）

投与群	最終評価時点の 1 日投与量[a)]（mg）	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー	
			n（%）	95%信頼区間
HP-3000 群	8	3	2 (66.7)	9.4, 99.2
	16	3	3 (100.0)	29.2, 100.0
	24	18	13 (72.2)	46.5, 90.3
	32	16	13 (81.3)	54.4, 96.0
	40	14	9 (64.3)	35.1, 87.2
	48	15	13 (86.7)	59.5, 98.3
	56	11	9 (81.8)	48.2, 97.7
	64	90	69 (76.7)	66.6, 84.9
プラセボ群	8	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	16	1	0 (0.0)	0.0, 97.5
	24	1	1 (100.0)	2 5, 100.0
	32	3	3 (100.0)	29.2, 100.0
	40	4	3 (75.0)	19.4, 99.4
	48	4	2 (50.0)	6.8, 93.2
	56	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	64	68	32 (47.1)	34.8, 59.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2	6	1 (16.7)	0.4, 64.1
	4	8	6 (75.0)	34.9, 96.8
	6	15	12 (80.0)	51.9, 95.7
	8	15	10 (66.7)	38.4, 88.2
	10	20	12 (60.0)	36.1, 80.9
	12	15	13 (86.7)	59.5, 98.3
	14	7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	16	84	69 (82.1)	72.3, 89.6

a: HP-3000 はロピニロール塩酸塩として、ロピニロール塩酸塩徐放錠はロピニロールとして換算した。
また、プラセボは HP-3000 相当の投与量として集計した。

JP-06 試験総括報告表 11.4-35 から引用

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

JP-04 試験及び JP-06 試験の UPDRS part II（on 時）合計スコアの投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-24 に、投与開始後 16 週（LOCF）における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 2.7.3.3-25 に示した。共分散分析では投与群及び UPDRS part II（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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-2.0 ± 0.2、プラセボ群-0.8 ± 0.3、群間差（95%信頼区間）は-1.2（-1.9, -0.5）であった（p = 0.0010）。

JP-06 試験では、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 群で-2.6 ± 0.3、プラセボ群で-0.9 ± 0.4、群間差（95%信頼区間）は-1.8（-2.6, -0.9）であった（p < 0.0001）。

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は、JP-04 試験、JP-06 試験のいずれにおいても HP-3000 群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-24 JP-04 試験及び JP-06 試験における UPDRS part II（on 時）合計スコアの変化量（FAS）

投与群	評価時点	JP-04 試験			JP-06 試験		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	179	7.3	4.3	172	8.0	5.0
	16 週（LOCF）	179	-2.0	3.0	170	-2.7	4.0
プラセボ群	投与前 a)	90	7.6	5.2	85	7.4	5.0
	16 週（LOCF）	90	-0.8	2.5	85	-0.7	3 1

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 14.2.2-43 及び表 14.2.2-44、JP-06 試験総括報告書表 11.4-21 より作成

表 2.7.3.3-25 JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 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の群間比較（FAS）

投与群	JP-04 試験			JP-06 試験		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-2.0	0.2	-2.4, -1.6	-2.6	0.3	-3.1, -2.1
プラセボ群	-0.8	0.3	-1.4, -0.2	-0.9	0.4	-1.6, -0.2

変化量の群間比較	JP-04 試験		JP-06 試験	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-1.2 (-1.9, -0.5)	0.0010	-1.8 (-2.6, -0.9)	< 0.0001

投与群及び UPDRS part II（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-04 試験総括報告書表 14.2.2-45、JP-06 試験総括報告書表 11.4-22 より作成

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

JP-04 試験及び JP-06 試験の UPDRS part II（off 時）合計スコアの投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-26 に、投与開始後 16 週（LOCF）における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 2.7.3.3-27 に示した。共分散分析では投与群及び UPDRS part II（off 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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-2.6 ± 0.3、プラセボ群-1.1 ± 0.5、群間差（95%信頼区間）は-1.5（-2.6, -0.4）であった（p = 0.0102）。

JP-06 試験では、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。

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は、JP-04 試験では HP-3000 群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-26 JP-04 試験及び JP-06 試験における UPDRS part II（off 時）合計スコアの変化量（FAS）

投与群	評価時点	JP-04 試験			JP-06 試験		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	89	11.2	5.8	73	13.0	7 3
	16 週（LOCF）	82	-2.6	3.4	64	-3.2	5 1
プラセボ群	投与前 a)	48	12.5	6.8	37	11.7	5 9
	16 週（LOCF）	46	-1.2	2.6	36	-1.8	3.7

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 14.2.2-46 及び表 14.2.2-47、JP-06 試験総括報告書表 11.4-23 より作成

表 2.7.3.3-27 JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 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の群間比較（FAS）

投与群	JP-04 試験			JP-06 試験		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-2.6	0.3	-3.3, -1.9	-3.0	0.5	-4.1, -2.0
プラセボ群	-1.1	0.5	-2.0, -0.2	-2.0	0.7	-3.4, -0.6

変化量の群間比較	JP-04 試験		JP-06 試験	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-1.5 (-2.6, -0.4)	0.0102	-1.0 (-2.8, 0.7)	0 2486

投与群及び UPDRS part II（off 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-04 試験総括報告書表 14.2.2-48、JP-06 試験総括報告書表 11.4-24 より作成

(5) 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

JP-04 試験及び JP-06 試験の UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアの投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-28 に、投与開始後 16 週（LOCF）における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 2.7.3.3-29 に示した。

共分散分析では投与群及び UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースライン値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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-2.27 ± 0.21、プラセボ群-0.95 ± 0.30、群間差（95%信頼区間）は-1.33（-2.05, -0.60）であった（p = 0.0004）。

JP-06 試験では、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）であった（p < 0.0001）。

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、JP-04 試験、JP-06 試験のいずれにおいても HP-3000 群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-28　JP-04 試験及び JP-06 試験における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアの変化量（FAS）

投与群	評価時点	JP-04 試験			JP-06 試験		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 a)	179	8.39	4.46	172	8.98	5 36
	16 週（LOCF）	179	-2.24	3.05	170	-3.03	3 93
プラセボ群	投与前 a)	90	9.14	5.44	85	8.29	5.07
	16 週（LOCF）	90	-1.01	2.52	85	-0.79	3 15

a: ベースライン値

JP-04 試験総括報告書表 14.2.2-40 及び表 14.2.2-41、JP-06 試験総括報告書表 11.4-25 より作成

表 2.7.3.3-29　JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 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の群間比較（FAS）

投与群	JP-04 試験			JP-06 試験		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-2.27	0.21	-2.69, -1.86	-2.99	0.26	-3.50, -2.49
プラセボ群	-0.95	0.30	-1.54, -0.36	-0.92	0.37	-1.64, -0.21

変化量の群間比較	JP-04 試験		JP-06 試験	
	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-1.33 (-2.05, -0.60)	0.0004	-2.07 (-2.95, -1.19)	< 0.0001

投与群及び UPDRS part II（on 時と off 時の平均）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-04 試験総括報告書表 14.2.2-42、JP-06 試験総括報告書表 11.4-26 より作成

(6)　off 時間のベースラインからの変化量

JP-04 試験及び JP-06 試験における off 時間のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-30 に、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の共分散分析による群間比較の結果を表 2.7.3.3-31 に示した。共分散分析では投与群及び off 時間のベースライン値を説明変数とした。

JP-04 試験では、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-2.04 ± 0.38hr、プラセボ群-1.01 ± 0.49hr、群間差（95%信頼区間）は-1.03（-2.26, -0.20）hr であった（p = 0.1004）。

JP-06 試験では、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、群間差（95%信頼区間）は-1.54（-2.71, -0.36）hr であった（p = 0.0107）。

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、JP-04 試験では群間で有意差はみられなかったが、各評価時点の変化量は HP-3000 群がプラセボ群より大きかった。JP-06 試験では HP-3000 群がプラセボ群に対して有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-30　JP-04 試験及び JP-06 試験における off 時間のベースラインからの変化量（FAS）

投与群	評価時点	JP-04 試験			JP-06 試験		
		例数 [b]	off 時間の変化量 (hr)		例数 [b]	off 時間の変化量 (hr)	
			平均値	標準偏差		平均値	標準偏差
HP-3000 群	投与前 [a]	77	4.86	2.97	71	4.52	3.20
	4 週	71	-1.22	2.69	68	-1.58	2.26
	8 週	70	-1.64	3.42	65	-2.14	2.62
	12 週	69	-1.72	3.76	63	-2.41	2.95
	16 週	66	-2.26	3.37	60	-2.60	2.71
	16 週（LOCF）	76	-2.04	3.54	68	-2.25	2.80
プラセボ群	投与前 [a]	46	4.87	3.51	35	5.01	3.96
	4 週	44	-0.73	3.47	35	-0.38	2.45
	8 週	40	-0.84	3.28	33	-1.04	3.43
	12 週	38	-1.34	2.85	32	-1.23	2.96
	16 週	38	-1.37	2.85	32	-1.20	3.90
	16 週（LOCF）	46	-1.01	3.65	35	-0.99	3.80
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 [a]	-	-	-	71	4.60	3.44
	4 週	-	-	-	69	-1.39	3.25
	8 週	-	-	-	66	-1.68	3.59
	12 週	-	-	-	63	-1.96	3.18
	16 週	-	-	-	63	-1.68	3.67
	16 週（LOCF）	-	-	-	69	-1.74	3.73

a: ベースライン値

b: ベースラインにおける定量評価が 0 であった症例を除く。

JP-04 試験総括報告書表 14.2.2-4 及び表 14.2.2-5、JP-06 試験総括報告書表 11.4-5 より作成

表 2.7.3.3-31　JP-04 試験及び JP-06 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	JP-04 試験			JP-06 試験		
	off 時間の変化量 (hr)			off 時間の変化量 (hr)		
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間
HP-3000 群	-2.04	0.38	-2.80, -1.29	-2.35	0.35	-3.03, -1.66
プラセボ群	-1.01	0.49	-1.99, -0.04	-0.81	0.48	-1.76, 0.15

変化量の群間比較	JP-04 試験		JP-06 試験	
	最小二乗平均値 (hr) (95%信頼区間)	p 値	最小二乗平均値 (hr) (95%信頼区間)	p 値
HP-3000 群 - プラセボ群	-1.03 (-2.26, 0.20)	0.1004	-1.54 (-2.71, -0.36)	0.0107

投与群及び off 時間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-04 試験総括報告書表 14.2.2-6、JP-06 試験総括報告書表 11.4-6 より作成

2.7.3.3.2.3　長期投与試験における L-DOPA 併用、非併用別の検討

長期投与試験では L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象としたため、L-DOPA 併用、非併用別の検討を行った。なお、L-DOPA 併用及び非併用患者ともに、他のドパミンアゴニストからの切替え患者（DA 使用患者）と DA 未使用患者を対象としたため、L-DOPA 併用及び非併用それぞれについて DA 使用、未使用別の結果についても示した。

(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

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表 2.7.3.3-32 に示した。

L-DOPA 併用では、ベースラインの UPDRS part III（on 時）合計スコア（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 4 週-6.3 ± 5.1、8 週-8.0 ± 5.0、16 週-9.7 ± 5.3、32 週-10.4 ± 7.3、52 週-11.5 ± 6.4 であり、52 週（LOCF）では-10.1 ± 7.8 であった。

L-DOPA 非併用では、ベースラインの UPDRS part III 合計スコア（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 4 週-5.2 ± 5.2、8 週-7.0 ± 5.7、16 週-8.7 ± 7.3、32 週-9.5 ± 7.5、52 週-9.4 ± 8.1 であり、52 週（LOCF）では-8.1 ± 8.6 であった。

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。

L-DOPA 併用（DA 使用）では、ベースラインの UPDRS part III（on 時）合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 22.6 ± 7.7 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-5.9 ± 5.0、8 週-7.2 ± 4.8、12 週-8.7 ± 5.4、16 週-8.8 ± 5.6、32 週-9.0 ± 6.4、52 週-9.0 ± 6.0 であり、52 週（LOCF）では-7.0 ± 7.9 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）では、ベースラインの UPDRS part III 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 21.1 ± 8.0 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-3.7 ± 4.4、8 週-6.1 ± 5.0、16 週-6.7 ± 7.7、32 週-7.0 ± 7.2、52 週-7.2 ± 7.1 であり、52 週（LOCF）では-5.7 ± 7.9 であった。

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（DA 使用）では 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。L-DOPA 非併用（DA 使用）では 8 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（DA 未使用）では、ベースラインの UPDRS part III（on 時）合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 24.7 ± 8.9 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-6.7 ± 5.3、8 週-8.9 ± 5.2、16 週-10.6 ± 5.0、32 週-11.8 ± 7.9、52 週-14.1 ± 5.9 であり、52 週（LOCF）では-13.4 ± 6.2 であった。

L-DOPA 非併用（DA 未使用）では、ベースラインの UPDRS part III 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 24.4 ± 9.6 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-6.5 ± 5.5、8 週-7.8 ± 6.3、16 週-10.6 ± 6.5、32 週-12.0 ± 7.0、52 週-11.2 ± 8.6 であり、52 週（LOCF）では-10.4 ± 8.7 であった。

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（DA 未使用）では 16 週まで改善方向に推移し、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。L-DOPA 非併用（DA 未使用）では 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。

表 2.7.3.3-32　UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアの変化量の記述統計量（FAS）

対象患者	評価時点	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
全体	投与前 a)	95	23.6	8.3	103	22.8	9.0
	4 週	89	-6.3	5.1	100	-5.2	5 2
	8 週	87	-8.0	5.0	100	-7.0	5.7
	12 週	84	-9.4	5.6	95	-8.2	7 3
	16 週	84	-9.7	5.3	94	-8.7	7 3
	24 週	84	-10.0	6.3	92	-9.0	7 2
	32 週	83	-10.4	7.3	87	-9.5	7 5
	40 週	80	-11.0	7.2	86	-8.6	7 5
	48 週	79	-11 2	7.3	80	-9.0	7.7
	52 週	79	-11 5	6.4	79	-9.4	8 1
	52 週（LOCF）	95	-10.1	7.8	103	-8.1	8.6
DA 使用	投与前 a)	49	22.6	7.7	49	21.1	8.0
	4 週	45	-5.9	5.0	47	-3.7	4.4
	8 週	44	-7.2	4.8	47	-6.1	5.0
	12 週	41	-8.7	5.4	45	-6.4	7.6
	16 週	42	-8.8	5.6	45	-6.7	7.7
	24 週	42	-8.0	5.9	45	-7.5	7 2
	32 週	42	-9.0	6.4	43	-7.0	7 2
	40 週	41	-9.1	6.6	42	-6.2	7 2
	48 週	40	-8.9	7.0	37	-6.9	6.8
	52 週	40	-9.0	6.0	37	-7.2	7 1
	52 週（LOCF）	49	-7.0	7.9	49	-5.7	7 9

表 2.7.3.3-32 UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

対象患者	評価時点	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
DA 未使用	投与前 a)	46	24.7	8.9	54	24.4	9.6
	4 週	44	-6.7	5.3	53	-6.5	5 5
	8 週	43	-8.9	5.2	53	-7.8	6 3
	12 週	43	-10.1	5.8	50	-9.8	6.7
	16 週	42	-10.6	5.0	49	-10.6	6 5
	24 週	42	-11 9	6.2	47	-10.4	7 1
	32 週	41	-11.8	7.9	44	-12.0	7.0
	40 週	39	-13.0	7.3	44	-11.0	7 2
	48 週	39	-13.6	6.8	43	-10.8	8.0
	52 週	39	-14.1	5.9	42	-11.2	8.6
	52 週（LOCF）	46	-13.4	6.2	54	-10.4	8.7

a: ベースライン値

JP-07 試験総括報告書表 11.4-1 及び表 11.4-2 より作成

(2) 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）

1) 最終評価時点のレスポンダー

投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）を表 2.7.3.3-33 に示した。

投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダーの割合は、L-DOPA 併用では 78.9%（75/95 例、95%信頼区間 69.4, 86.6%）、L-DOPA 非併用では 68.0%（70/103 例、95%信頼区間 58.0, 76.8%）であった。

また、L-DOPA 併用（DA 使用）では 67.3%（33/49 例、95%信頼区間 52.5, 80.1%）、L-DOPA 非併用（DA 使用）で 57.1%（28/49 例、95%信頼区間 42.2, 71.2%）であった。L-DOPA 併用（DA 未使用）では 91.3%（42/46 例、95%信頼区間 79.2, 97.6%）、L-DOPA 非併用（DA 未使用）では 77.8%（42/54 例、95%信頼区間 64.4, 88.0%）であった。

表 2.7.3.3-33 投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS）

対象患者	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
	例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー		例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー	
		n（%）	95%信頼区間		n（%）	95%信頼区間
全体	95	75 (78.9)	69.4, 86.6	103	70 (68.0)	58.0, 76.8
DA 使用	49	33 (67.3)	52.5, 80.1	49	28 (57.1)	42.2, 71.2
DA 未使用	46	42 (91.3)	79.2, 97.6	54	42 (77.8)	64.4, 88.0

JP-07 試験総括報告表 11.4-18 及び表 11.4-28 より作成

2) 最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー

最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）を表 2.7.3.3-34 に示した。

投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダーは、L-DOPA 併用では、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。

L-DOPA 非併用では、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。

L-DOPA 併用（DA 使用）では、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 69.6%（16/23 例）であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）では、レスポンダーは 24～64mg 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 54.2%（13/24 例）であった。

L-DOPA 併用（DA 未使用）では、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 24mg 及び 64mg であり、レスポンダーの割合はそれぞれ 66.7%（6/9 例）及び 100.0%（9/9 例）であった。

L-DOPA 非併用（DA 未使用）では、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 88.9%（16/18 例）であった。

表 2.7.3.3-34 最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS）

対象患者	最終評価時点の 1 日投与量（mg）	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー		例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー	
			n（%）	95%信頼区間		n（%）	95%信頼区間
全体	8	3	2 (66.7)	9.4, 99.2	0	-	-
	16	5	5 (100.0)	47.8, 100.0	7	3 (42.9)	9.9, 81.6
	24	10	7 (70.0)	34.8, 93.3	9	4 (44.4)	13.7, 78.8
	32	5	5 (100.0)	47.8, 100.0	11	7 (63.6)	30.8, 89.1
	40	11	7 (63.6)	30.8, 89.1	12	8 (66.7)	34.9, 90.1
	48	16	13 (81.3)	54.4, 96.0	11	10 (90.9)	58.7, 99.8
	56	13	11 (84.6)	54.6, 98.1	11	9 (81.8)	48.2, 97.7
	64	32	25 (78.1)	60.0, 90.7	42	29 (69.0)	52.9, 82.4

表 2.7.3.3-34　最終評価時点の 1 日投与量別の投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）（FAS）（続き）

対象患者	最終評価時点の 1 日投与量（mg）	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー		例数	UPDRS part III 合計スコアのレスポンダー	
			n（%）	95%信頼区間		n（%）	95%信頼区間
DA 使用	8	0	-	-	0	-	-
	16	1	1 (100.0)	2.5, 100.0	1	0 (0.0)	0.0, 97.5
	24	1	1 (100.0)	2.5, 100.0	4	1 (25.0)	0.6, 80.6
	32	2	2 (100.0)	15.8, 100.0	4	3 (75.0)	19.4, 99.4
	40	7	3 (42.9)	9.9, 81.6	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	48	8	5 (62.5)	24.5, 91.5	7	6 (85.7)	42.1, 99.6
	56	7	5 (71.4)	29.0, 96.3	3	2 (66.7)	9.4, 99.2
	64	23	16 (69.6)	47.1, 86.8	24	13 (54.2)	32.8, 74.4
DA 未使用	8	3	2 (66.7)	9.4, 99.2	0	-	-
	16	4	4 (100.0)	39.8, 100.0	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	24	9	6 (66.7)	29.9, 92.5	5	3 (60.0)	14.7, 94.7
	32	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	40	4	4 (100.0)	39.8, 100.0	6	5 (83.3)	35.9, 99.6
	48	8	8 (100.0)	63.1, 100.0	4	4 (100.0)	39.8, 100.0
	56	6	6 (100.0)	54.1, 100.0	8	7 (87.5)	47.3, 99.7
	64	9	9 (100.0)	66.4, 100.0	18	16 (88.9)	65.3, 98.6

JP-07 試験総括報告表 11.4-19 及び表 11.4-29 より作成

(3)　UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量

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を表 2.7.3.3-35 に示した。

L-DOPA 併用では、ベースラインの UPDRS par II（on 時と off 時の平均）合計スコア（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 4 週-1.63 ± 2.27、8 週-1.96 ± 2.76、12 週-2.29 ± 2.79、16 週-2.45 ± 2.71、32 週-2.13 ± 3.74、52 週-2.06 ± 3.63 であり、52 週（LOCF）では-1.56 ± 4.24 であった。

L-DOPA 非併用では、ベースラインの UPDRS part II 合計スコア（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 4 週-1.3 ± 2.0、8 週-1.4 ± 2.6、12 週-2.1 ± 2.5、16 週-2.0 ± 2.6、32 週-2.0 ± 2.8、52 週-1.9 ± 2.9 であり、52 週（LOCF）では-1.4 ± 3.1 であった。

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。

L-DOPA 併用（DA 使用）では、ベースラインの UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 10.42 ± 5.57 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-1.54 ± 2.41、8 週-1.80 ± 2.98、12 週-2.17 ± 2.88、16 週-2.33 ± 2.68、32 週-1.68 ± 3.61、52 週-1.15 ± 3.77 であり、52 週（LOCF）では-0.41 ± 4.62 であった。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、12 週まで改善方向に推移したものの、24 週以降は経過とともに変化量が小さくなる傾向がみられた。

L-DOPA 非併用（DA 使用）では、ベースラインの UPDRS part II 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 6.5 ± 3.3 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-0.7 ± 2.0、8 週-1.0 ± 2.9、12 週-1.3 ± 2.6、16 週-1.1 ± 2.7、32 週-1.0 ± 3.0、52 週-1.3 ± 2.6 であり、52 週（LOCF）では-0.9 ± 3.2 であった。UPDRS part II 合計スコアの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。

L-DOPA 併用（DA 未使用）では、ベースラインの UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 6.99 ± 4.14 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-1.72 ± 2.15、8 週-2.13 ± 2.54、12 週-2.41 ± 2.72、16 週-2.56 ± 2.77、32 週-2.59 ± 3.85、52 週-2.99 ± 3.28 であり、52 週（LOCF）では-2.79 ± 3.44 であった。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、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。

L-DOPA 非併用（DA 未使用）では、ベースラインの UPDRS part II 合計スコア（平均値 ± 標準偏差）は 7.1 ± 3.8 であった。ベースラインからの変化量は 4 週-1.8 ± 1.9、8 週-1.6 ± 2.3、12 週-2.9 ± 2.2、16 週-2.8 ± 2.2、32 週-2.9 ± 2.3、52 週-2.4 ± 3.0 であり、52 週（LOCF）では-2.0 ± 3.1 であった。UPDRS part II 合計スコアの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。

表 2.7.3.3-35　UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアの変化量（FAS）

対象患者	評価時点	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
全体	投与前 a)	95	8.76	5.20	103	6.8	3 5
	4 週	89	-1.63	2.27	100	-1.3	2.0
	8 週	87	-1.96	2.76	100	-1.4	2.6
	12 週	85	-2.29	2.79	95	-2.1	2 5
	16 週	85	-2.45	2.71	94	-2.0	2.6
	24 週	84	-2.05	3.28	92	-1.8	2.8
	32 週	83	-2.13	3.74	87	-2.0	2.8
	40 週	80	-2.23	3.78	86	-1.8	2.8
	48 週	79	-2.09	3.63	80	-2.0	2.7
	52 週	79	-2.06	3.63	79	-1.9	2 9
	52 週（LOCF）	95	-1.56	4.24	103	-1.4	3 1
DA 使用	投与前 a)	49	10.42	5.57	49	6.5	3 3
	4 週	45	-1.54	2.41	47	-0.7	2.0
	8 週	44	-1.80	2.98	47	-1.0	2 9
	12 週	42	-2.17	2.88	45	-1.3	2.6
	16 週	42	-2.33	2.68	45	-1.1	2.7
	24 週	42	-1.75	2.83	45	-1.1	2.8
	32 週	42	-1.68	3.61	43	-1.0	3.0
	40 週	41	-1.44	3.90	42	-0.8	2.8
	48 週	40	-1.24	3.66	37	-1.1	2.6
	52 週	40	-1.15	3.77	37	-1.3	2.6
	52 週（LOCF）	49	-0.41	4.62	49	-0.9	3 2

表 2.7.3.3-35 UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアの変化量（FAS）（続き）

対象患者	評価時点	L-DOPA 併用			L-DOPA 非併用		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
DA 未使用	投与前 a)	46	6.99	4.14	54	7.1	3.8
	4 週	44	-1.72	2.15	53	-1.8	1 9
	8 週	43	-2.13	2.54	53	-1.6	2 3
	12 週	43	-2.41	2.72	50	-2.9	2 2
	16 週	43	-2.56	2.77	49	-2.8	2 2
	24 週	42	-2.35	3.69	47	-2.5	2.7
	32 週	41	-2.59	3.85	44	-2.9	2 3
	40 週	39	-3.06	3.52	44	-2.8	2.4
	48 週	39	-2.96	3.43	43	-2.8	2.6
	52 週	39	-2.99	3.28	42	-2.4	3.0
	52 週（LOCF）	46	-2.79	3.44	54	-2.0	3 1

a: ベースライン値

JP-07 試験総括報告書表 11.4-14 及び表 11.4-24 より作成

2.7.3.3.3 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算出した。

各試験の背景因子別にみた LOCF における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量を付録 表 2.7.3.6-4～表 2.7.3.6-8 に示した。

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。

(1) 性別

HP-3000 群の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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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、性別のいずれのカテゴリも HP-3000 群のスコアの変化量がプラセボ群より大きかった。

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、性別のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

(2) 年齢

HP-3000 群の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-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-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-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 非併用で特記すべき差異はみられなかった。

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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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-05 試験及び JP-06 試験において、年齢のいずれのカテゴリも HP-3000 群のスコア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、年齢のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

(3) 体重

HP-3000 群の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-06 試験において、特記すべき差異はみられなかった。

JP-04 試験では、「70～< 80kg」で-11.0 と他のカテゴリ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、「50～< 60kg」で-9.7 と他のカテゴリ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-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 であり、「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。

L-DOPA 非併用では、「< 50kg」-6.3、「50～< 70kg」-9.4、「70kg～」-5.8 であり、「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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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、体重のいずれのカテゴリも HP-3000 群のスコアの変化量がプラセボ群より大きかった。

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、体重のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

(4) 罹病期間

HP-3000 群の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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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、罹病期間のいずれのカテゴリも HP-3000 群のスコアの変化量がプラセボ群より大きかった。

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、罹病期間のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

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

HP-3000 群の改訂 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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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、改訂 Hoehn & Yahr 重症度いずれのカテゴリも HP-3000 群のスコアの変化量がプラセボ群より大きかった。

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、改訂 Hoehn & Yahr 重症度のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

(6) UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）

HP-3000 群の 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 とスコアが高くなるほど変化量が大きくなる傾向がみられた。

JP-05 試験では、「11～20」-7.3、「21～30」-8.7、「31～40」-12.9 とスコアが高くなるほど変化量が大きかった。

JP-06 試験では、「11～20」-7.3、「21～30」-9.9、「31～40」-11.6、「41～」-18.1 とスコアが高くなるほど変化量が大きかった。

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 であり、ベースライン時の 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。

L-DOPA 非併用では、「11～20」-5.3、「21～30」-8.2、「31～40」-12.3 であり、ベースライン時の 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。

HP-3000 群とプラセボ群との比較では、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、UPDRS part III のいずれのカテゴリも HP-3000 群のスコアの変化量がプラセボ群より大きかった。

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、UPDRS part III のいずれのカテゴリもスコアの変化量に特記すべき差異はみられなかった。

2.7.3.4 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（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg、以下同様）をそれぞれ胸部に 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（2.7.2.2.2.1.2 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（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

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（2.7.2.3.2.4 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（2.7.1.3.1 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 試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験は L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とし、HP-3000 6.8～54.0mg を任意漸増法にて 16 週間反復投与し有効性及び安全性を検討した結果、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（2.7.3.2.2 及び 2.7.3.2.3 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.7.6.5.6 及び 2.7.6.6.6 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（ロピニロール塩酸塩として 6.8～40.5mg）及び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）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、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（2.7.1.3.1 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 試験では、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、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 16 週間反復投与し有効性及び安全性を検討した結果、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（2.7.3.2.4 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.7.6.7.6 参照）。

JP-07 試験では、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者（それぞれの患者に、ドパミンアゴニスト未使用患者とドパミンアゴニスト使用患者を含む）を対象に、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて長期間（52 週間）反復投与し、安全性、有効性及び薬物動態を検討した結果、UPDRS part III 合計スコアにおいて効果の持続が確認された（2.7.3.5 参照）。また安全性に大きな問題はなく（2.7.6.8.7 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（2.7.2.2.2.2.2 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（2.7.3.3.2.2 及び 2.7.3.3.2.3 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。

2.7.3.5 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について、L-DOPA 併用の推移を図 2.7.3.5-1 に、L-DOPA 非併用の推移を図 2.7.3.5-2 に示した。

UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用では 4 週-6.3 ± 5.1、8 週-8.0 ± 5.0、16 週-9.7 ± 5.3、32 週-10.4 ± 7.3、52 週-11.5 ± 6.4 であり、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（LOCF）では-10.1 ± 7.8 であった。

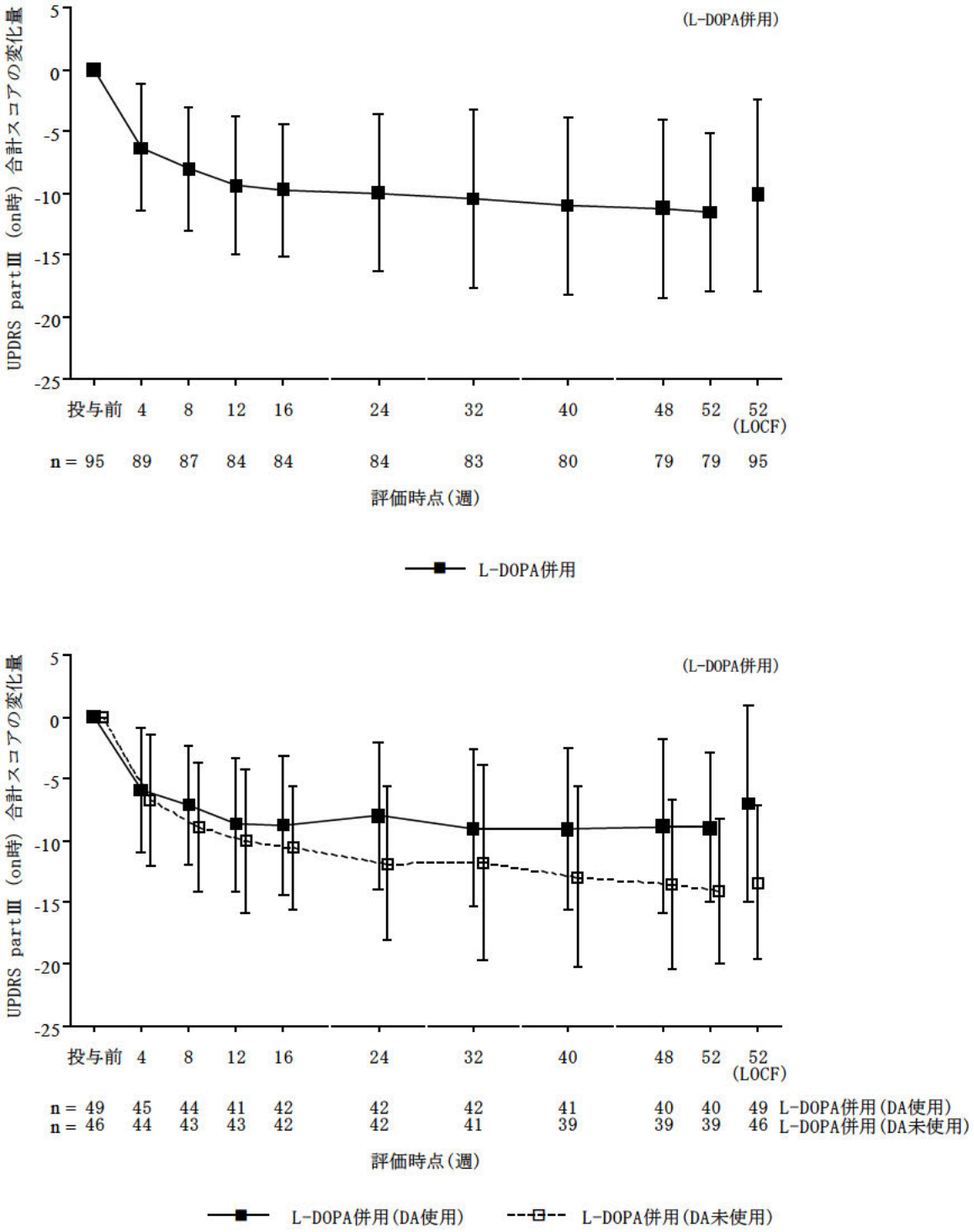
L-DOPA 併用（DA 使用）では 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。L-DOPA 併用（DA 未使用）では 16 週まで改善方向に推移し、その後も 52 週まで改善方向にゆるやかに推移した。

L-DOPA 非併用では、ベースラインからの変化量は 4 週-5.2 ± 5.2、8 週-7.0 ± 5.7、16 週-8.7 ± 7.3、32 週-9.5 ± 7.5、52 週-9.4 ± 8.1 であり、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（LOCF）では-8.1 ± 8.6 であった。

L-DOPA 非併用（DA 使用）では 8 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 非併用（DA 未使用）では 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。

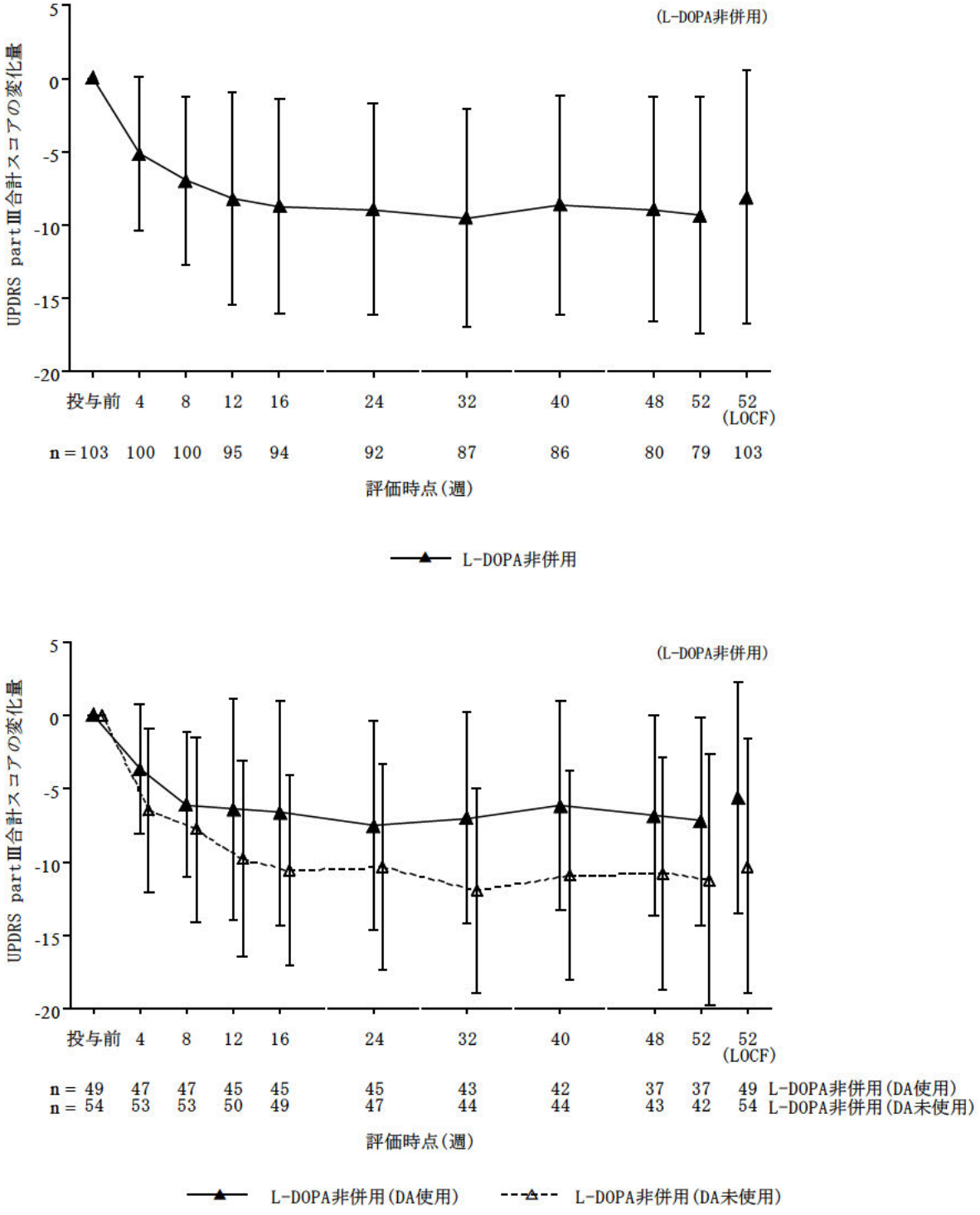
L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、52 週間長期投与において効果の持続が確認され、耐薬性の問題はないと考えられた。

図 2.7.3.5-1　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 2.7.3.5-2　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

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性試験の要約
表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果の要約
表 2.7.3.6-3 JP-03 試験の L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）
表 2.7.3.6-4 JP-04 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）
表 2.7.3.6-5 JP-05 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）
表 2.7.3.6-6 JP-06 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量
表 2.7.3.6-7 JP-07 試験の L-DOPA 併用における背景因子別にみた投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-8 JP-07 試験の L-DOPA 非併用における背景因子別にみた投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 本登録例数 / 解析対象例数 （計画時）	デザイン 対照の種類	試験の目的	用法・用量 投与期間	本登録例数 / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
JP-03 試験 HP-3000-JP-03 5 3 3 2-1	20[redacted] 年[redacted] 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月 6.8mg 群： - / 8 [a)] 13.5mg 群： - / 8 [a)] 20.3mg 群： - / 8 [a)] a：L-DOPA 併用及び L-DOPA 非併用それぞれ 4 例ずつ	非盲検	安全性、薬物動態及び有効性（初回投与量忍容性）	HP-3000 6.8mg HP-3000 13.5mg HP-3000 20.3mg 1 日 1 回投与（胸部） 7 日間	6.8mg 群：8 / 8 例 13.5mg 群：8 / 7 例 20.3mg 群：8 / 7 例	6.8mg 群： 2 / 6、65.0（55～75）歳 13.5mg 群： 2 / 6、69.5（58～77）歳 20.3mg 群： 5 / 3、69.0（54～74）歳	対象：パーキンソン病患者（L-DOPA 併用又は非併用） 年齢：20 歳以上 80 歳未満 性別：不問 診断：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） 重症度：改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が L-DOPA 併用は 2 度～4 度、L-DOPA 非併用は 1 度～3 度	UPDRS part II UPDRS part III
JP-04 試験 HP-3000-JP-04 5 3 5.1-1	20[redacted] 年[redacted] 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月 265 / 225（HP-3000 群 150、プラセボ群 75）	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	HP-3000：6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 54.0mg/d） 治験薬投与期： 16 週間 漸減期： 治験薬の最終投与量に応じて 1～7 日間	HP-3000 群：184 / 158 例 プラセボ群：93 / 79 例 （本登録例のうち各群 1 例は治験薬投与前中止）	HP-3000 群： 88 / 84、70.0（39～80）歳 プラセボ群： 30 / 57、70.0（44～79）歳	対象：パーキンソン病患者（L-DOPA 併用） 年齢：20 歳以上 80 歳未満 性別：不問 診断：UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria 重症度：改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度	UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

Confidential

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 本登録例数 / 解析対象例数 （計画時）	デザイン 対照の種類	試験の目的	用法・用量 投与期間	本登録例数 / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
JP-05 試験 HP-3000-JP-05 5.3.5.1-2	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 210 / 177（HP-3000 群 118、プラセボ群 59）	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性及び安全性	HP-3000：6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3、54.0mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 54.0mg/d） 治験薬投与期： 16 週間 漸減期： 治験薬の最終投与量に応じて 1～7 日間	HP-3000 群：145 / 128 例 プラセボ群：72 / 62 例 （本登録例のうち HP-3000 群 1 例は治験薬投与前中止）	HP-3000 群： 57 / 79、67.5（34～79）歳 プラセボ群： 33 / 36、69.0（49～79）歳	対象：パーキンソン病患者（L-DOPA 非併用） 年齢：20 歳以上 80 歳未満 性別：不問 診断：UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria 重症度：改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度	UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量
JP-06 試験 HP-3000-JP-06 5.3.5.1-3	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 581（試験再開後 427）/ 405（HP-3000 群 162、プラセボ群 81、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 162）	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	有効性（プラセボ対照優越性、実薬対照非劣性）及び安全性	HP-3000：8、16、24、32、40、48、56、64mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） ロピニロール塩酸塩徐放錠：2、4、6、8、10、12、14、16mg 各プラセボ 1 日 1 回経口投与 漸増投与（ロピニロールとして最大 16mg/d） 治験薬投与期： 16 週間 漸減期： 治験薬の最終投与量に応じて 14 日間以内	HP-3000 群：229 / 169 例 プラセボ群：129 / 93 例 ロピニロール塩酸塩徐放錠群：229 / 173 例	HP-3000 群： 85 / 87、72.0（40～79）歳 プラセボ群： 40 / 45、69.0（43～79）歳 ロピニロール塩酸塩徐放錠群： 71 / 100、70.0（46～79）歳	対象：パーキンソン病患者（L-DOPA 併用） 年齢：20 歳以上 80 歳未満 性別：不問 診断：UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria 重症度：改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度	UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

Confidential

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 本登録例数 / 解析対象例数 （計画時）	デザイン 対照の種類	試験の目的	用法・用量 投与期間	本登録例数 / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
JP-07 試験 HP-3000-JP-07 5.3.5.2-1	20[redacted] 年[redacted] 月～ 20[redacted] 年[redacted] 月 180[b)] / - b：L-DOPA 併用 90、L-DOPA 非併用 90（それぞれ DA 未使用 45、DA 使用 45 を含む）	非盲検 非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-3000：8、16、24、32、40、48、56、64mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部） 漸増投与（ロピニロール塩酸塩として最大 64mg/d） 治験薬投与期： 52 週間 漸減期： 最大 14 日間以内	199（L-DOPA 併用 96、L-DOPA 非併用 103） / 158 例（L-DOPA 併用 79、L-DOPA 非併用 79）	L-DOPA 併用： 35 / 60、67.0（38～79）歳 L-DOPA 非併用： 44 / 59、66.0（36～79）歳	対象：パーキンソン病患者（L-DOPA 併用又は非併用） 年齢：20 歳以上 80 歳未満 性別：不問 診断：UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria 重症度：改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（L-DOPA 併用は on 時）が L-DOPA 併用は 2 度～4 度、L-DOPA 非併用は 1 度～3 度	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

Confidential

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	投与期間	主要解析 対象集団	投与群	対象患者	解析 対象 例数	UPDRS part III[a)]				
						LOCF における 変化量 [b)]	LOCF における変化量の群間比較 [c)]			
							変化量	変化量の群間差		
						平均値 （標準偏差）	最小二乗平均 （標準誤差）	群間	最小二乗平均 （95%信頼区間）	p 値
JP-03 試験 HP-3000-JP-03 5.3.3 2-1	7 日間	PPS	HP-3000 6.8mg 群	全体	8	-0.63（2.50）				
				L-DOPA 併用	4	0.00（2.94）				
				L-DOPA 非併用	4	-1.25（2.22）				
			HP-3000 13.5mg 群	全体	7	-5.29（2.21）				
				L-DOPA 併用	3	-6.00（2.65）				
				L-DOPA 非併用	4	-4.75（2.06）				
			HP-3000 20.3mg 群	全体	7	-3.29（5.96）				
				L-DOPA 併用	4	-5.75（7.04）				
				L-DOPA 非併用	3	0.00（2.00）				
JP-04 試験 HP-3000-JP-04 5.3.5.1-1	16 週間	PPS	HP-3000 群	L-DOPA 併用	172	-8.3（6.9）	-8.4（0.5）	HP-3000 - プラセボ	-3.5（-5.2, -1.7）	0.0001
			プラセボ群		87	-4.9（7.0）	-4.9（0.7）			
JP-05 試験 HP-3000-JP-05 5.3.5.1-2	16 週間	PPS	HP-3000 群	L-DOPA 非併用	136	-8.4（5.9）	-8.4（0.5）	HP-3000 - プラセボ	-4.8（-6.5, -3.2）	< 0.0001
			プラセボ群		69	-3.6（5.9）	-3.5（0.7）			
JP-06 試験 HP-3000-JP-06 5.3.5.1-3	16 週間	FAS	HP-3000 群	L-DOPA 併用	170	-9.7（7.8）	-9.8（0.5）	HP-3000 - プラセボ	-5.4（-7.3, -3.6）	< 0.0001
			プラセボ群		85	-4.4（5.3）	-4.3（0.8）			
			ロピニロール塩酸塩徐放錠群		170	-10.1（7.7）	-10.1（0.5）	HP-3000 - ロピニロール塩酸塩徐放錠	0.3（-1.2, 1.8）	0.6537
JP-07 試験 HP-3000-JP-07 5.3.5.2-1	52 週間	FAS	HP-3000	L-DOPA 併用	95	-10.1（7.8）				
				DA 使用	49	-7.0（7.9）				
				DA 未使用	46	-13.4（6.2）				
				L-DOPA 非併用	103	-8.1（8.6）				
				DA 使用	49	-5.7（7.9）				
				DA 未使用	54	-10.4（8.7）				

a: L-DOPA 併用は on 時

b: JP-03 試験は治験薬投与 8 日目の変化量

c: 投与群及び UPDRS part III（L-DOPA 併用は 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

Confidential

表 2.7.3.6-3　JP-03 試験の L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）

L-DOPA 併用の有無	背景因子	カテゴリ	投与群		
			HP-3000 6.8mg 群 (N = 4)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4)
L-DOPA 併用	性別、n (%)	男性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
		女性	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)
	年齢 [a]（歳）、n (%)	< 65	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
		65～	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
	年齢 [a]、歳	例数	4	4	4
		平均値	66.0	64.8	65.5
		標準偏差	5.0	6.4	8.5
		中央値	66.5	64.5	67.0
		最小値	60	58	54
		最大値	71	72	74
	身長、cm	例数	4	4	4
		平均値	149.30	151.00	162.98
		標準偏差	8.76	3.81	7.97
		中央値	147.85	151.80	162.20
		最小値	141.8	146.0	155.5
		最大値	159.7	154.4	172.0
	体重、kg	例数	4	4	4
		平均値	52.70	53.70	58.83
		標準偏差	10.68	6.70	17.11
		中央値	50.65	54.00	57.60
		最小値	43.8	45.2	39.5
		最大値	65.7	61.6	80.6
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度、n (%)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
		2.5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
		3	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	罹病期間 [b]、ヵ月	例数	4	4	4
		平均値	35.8	35.5	72.3
		標準偏差	31.0	22.6	42.9
		中央値	32.0	34.0	72.5
		最小値	9	10	30
		最大値	70	64	114

表 2.7.3.6-3　JP-03 試験の L-DOPA 併用／非併用別の人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続き）

L-DOPA 併用の有無	背景因子	カテゴリ	投与群		
			HP-3000 6.8mg 群 (N = 4)	HP-3000 13.5mg 群 (N = 4)	HP-3000 20.3mg 群 (N = 4)
L-DOPA 非併用	性別、n (%)	男性	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
		女性	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	年齢 [a]（歳）、n (%)	< 65	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
		65～	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
	年齢 [a]、歳	例数	4	4	4
		平均値	64.5	71.5	70.5
		標準偏差	8.3	6.2	2.4
		中央値	64.0	73.0	70.5
		最小値	55	63	68
		最大値	75	77	73
	身長、cm	例数	4	4	4
		平均値	156.98	156.33	160.85
		標準偏差	11.22	7.04	5.11
		中央値	157.10	157.35	161.80
		最小値	144.8	147.0	154.0
		最大値	168.9	163.6	165.8
	体重、kg	例数	4	4	4
		平均値	55.55	52.83	61.93
		標準偏差	11.58	10.54	7.04
		中央値	53.55	54.55	60.30
		最小値	45.4	40.5	55.8
		最大値	69.7	61.7	71.3
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度、n (%)	1	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		2.5	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
		3	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	罹病期間 [b]、ヵ月	例数	4	4	4
		平均値	19.8	26.0	28.3
		標準偏差	3.2	25.6	5.7
		中央値	21.0	18.5	30.5
		最小値	15	4	20
		最大値	22	63	32

a: 治験薬投与開始日の年齢とする。

b: 発症時期から治験薬投与開始日までの期間を罹病期間（ヵ月）とする。

JP-03 試験総括報告書表 14.1.3-1 を一部改変

表 2.7.3.6-4　JP-04 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）

背景因子	カテゴリ	投与群											
		HP-3000 群						プラセボ群					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男性	88	-8.4	7.1	-34	-8.0	11	30	-4.4	6.7	-30	-3.5	4
	女性	84	-8.3	6.6	-28	-8.0	7	57	-5.2	7 1	-17	-5.0	32
年齢（歳）	< 65	42	-10.7	6.7	-34	-10.0	0	18	-6.1	4.8	-17	-6.0	3
	65～< 75	88	-8.1	6.3	-28	-8.0	11	50	-3.7	7 2	-17	-4.0	32
	75～	42	-6.4	7.7	-33	-6.0	7	19	-7.2	7 5	-30	-5.0	2
体重（kg）	30～< 40	14	-7.6	7.0	-19	-10.0	4	9	-8.0	4.7	-16	-7.0	-3
	40～< 50	40	-6.5	6.8	-22	-6.5	7	22	-5.6	7.0	-30	-4.0	3
	50～< 60	47	-9.6	6.1	-28	-9.0	0	33	-5.4	8.6	-18	-6.0	32
	60～< 70	49	-8.0	7.5	-34	-8.0	11	14	-2.9	4.0	-11	-3.0	4
	70～< 80	18	-11.0	7.2	-24	-10.0	0	7	0.1	3.0	-6	0.0	3
	80～	4	-7.8	1.7	-10	-7.5	-6	2	-7.5	3 5	-10	-7.5	-5
罹病期間（年）	< 1	6	-12.5	5.4	-22	-11.5	-6	5	-4.4	3.6	-8	-6.0	0
	1～< 5	96	-8.4	6.9	-33	-8.0	11	41	-4.8	9.0	-30	-5.0	32
	5～< 10	54	-7.7	6.4	-34	-7.0	5	34	-4.6	4.8	-18	-4.5	4
	10～< 15	12	-7.2	9.6	-24	-5.5	7	7	-7.4	4.0	-13	-7.0	-2
	15～< 20	2	-13.5	0.7	-14	-13.5	-13	0	-	-	-	-	-
	20～	2	-9.5	2.1	-11	-9.5	-8	0	-	-	-	-	-
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）	2	55	-7.6	6.9	-28	-7.0	11	22	-3.8	4 3	-10	-4.5	7
	2.5	51	-8.3	5.4	-23	-8.0	4	24	-5.2	9.6	-18	-6.5	32
	3	65	-9.2	7.7	-34	-8.0	7	39	-4.6	5.0	-16	-4.0	3
	4	1	3.0	-	3	3.0	3	2	-21.5	12.0	-30	-21.5	-13
UPDRS part III（on 時）	11～20	77	-6.8	5.0	-17	-7.0	5	40	-5.1	4 3	-17	-5.0	7
	21～30	65	-9.5	7.1	-28	-10.0	11	31	-4.5	5.8	-18	-3.0	3
	31～40	27	-9.7	8.4	-34	-9.0	4	15	-4.0	11.3	-13	-7.0	32
	41～50	3	-10.7	19.5	-33	-2.0	3	0	-	-	-	-	-
	51～	0	-	-	-	-	-	1	-30.0	-	-30	-30.0	-30

JP-04 試験総括報告書表 11.4-63 を一部改変

表 2.7.3.6-5　JP-05 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）

背景因子	カテゴリ	投与群											
		HP-3000 群						プラセボ群					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
性別	男性	57	-7.5	5.8	-23	-7.0	4	33	-2.1	5.8	-14	-2.0	16
	女性	79	-9.0	5.9	-25	-9.0	9	36	-4.9	5.6	-15	-5.5	11
年齢（歳）	< 65	48	-7.7	6.3	-22	-9.0	9	18	-3.9	5.3	-14	-3.0	3
	65～< 75	59	-9.1	5.2	-25	-9.0	3	39	-3.9	6.0	-15	-4.0	14
	75～	29	-8.2	6.4	-23	-8.0	4	12	-1.9	6.5	-9	-2.0	16
体重（kg）	30～< 40	8	-11.8	5.8	-23	-11.5	-3	2	-6.5	12.0	-15	-6.5	2
	40～< 50	37	-8.5	5.6	-22	-9.0	0	26	-4.0	6.8	-12	-4.0	14
	50～< 60	50	-9.7	6.2	-25	-10.0	9	20	-5.1	4.2	-14	-6.0	2
	60～< 70	26	-5.8	4.8	-13	-7.0	4	10	-1.7	3.2	-10	0.0	1
	70～< 80	12	-5.8	5.2	-17	-5.0	4	10	-1.1	6.8	-8	-2.5	16
	80～	3	-7.7	4.7	-13	-6.0	-4	1	0.0	-	0	0.0	0
罹病期間（年）	< 1	48	-8.5	5.5	-25	-8.0	0	28	-2.4	6.5	-12	-3.0	16
	1～< 5	77	-8.6	5.6	-23	-9.0	4	34	-4.6	5.4	-15	-5.5	11
	5～< 10	10	-5.2	8.8	-23	-3.0	9	7	-3.4	5.3	-12	-1.0	3
	10～< 15	1	-12.0	-	-12	-12.0	-12	0	-	-	-	-	-
	15～< 20	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20～	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1	7	-6.9	5.7	-13	-9.0	0	6	-1.7	3.1	-6	-0.5	2
	1.5	12	-9.8	4.3	-17	-10.0	-3	5	-5.6	3.6	-10	-6.0	0
	2	67	-8.0	5.8	-25	-9.0	4	32	-3.9	4.9	-14	-3.5	11
	2.5	23	-9.1	7.3	-23	-9.0	9	14	-2.1	9.2	-15	-1.5	16
	3	27	-8.4	5.4	-23	-7.0	0	12	-4.5	5.2	-11	-6.0	3
UPDRS part III	11～20	71	-7.3	5.0	-17	-8.0	9	36	-3.6	5.2	-12	-4.0	14
	21～30	50	-8.7	5.6	-22	-9.0	4	24	-3.8	6.3	-15	-3.0	11
	31～40	14	-12.9	8.6	-25	-13 5	-2	8	-2.0	8.1	-10	-3.0	16
	41～50	1	-11.0	-	-11	-11.0	-11	1	-7.0	-	-7	-7.0	-7
	51～	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-

JP-05 試験総括報告書表 11.4-33 を一部改変

表 2.7.3.6-6　JP-06 試験の背景因子別にみた投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量（FAS）

背景因子	カテゴリ	投与群								
		HP-3000 群 (n = 170)			プラセボ群 (n = 85)			ロピニロール塩酸塩徐放錠群 (n = 170)		
		最小二乗平均値	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
性別	男性	-9.9	-11.5	-8.4	-4.6	-6.8	-2.3	-10.2	-11.9	-8.5
	女性	-9.7	-11.1	-8.2	-4.3	-6.3	-2.3	-10.0	-11.3	-8.6
年齢（歳）	< 65	-9.8	-12.6	-7.0	-4.5	-7.9	-1.1	-9.9	-12.3	-7.4
	65～< 75	-9.9	-11.3	-8.5	-5.0	-7.0	-3.1	-9.7	-11.1	-8.3
	75～	-9.5	-11.4	-7.5	-2.8	-5.9	0.4	-11.1	-13.3	-9.0
体重（kg）	< 50	-9.0	-11.1	-7.0	-4.0	-6.5	-1.4	-9.6	-11.4	-7.7
	50～< 70	-10.1	-11.5	-8.7	-4.4	-6.5	-2.2	-10.5	-11.9	-9.1
	70～	-9.7	-12.6	-6.8	-5.2	-8.9	-1.4	-9.4	-12.6	-6.1
罹病期間（年）	< 1	-11 1	-14.3	-8.0	-3.8	-9.8	2.1	-9.0	-13.0	-5.0
	1～< 5	-8.9	-10.3	-7.5	-3.9	-5.8	-2.0	-9.9	-11.3	-8.5
	5～< 10	-10.5	-12.7	-8.3	-5.3	-8.6	-2.1	-11.3	-13.2	-9.4
	10～	-11.0	-14.7	-7.3	-5.5	-10.8	-0.2	-8.8	-13.1	-4.4
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）	2	-8.5	-9.9	-7.2	-3.5	-5.6	-1.5	-8.0	-9.4	-6.6
	2 5	-9.6	-11.8	-7.4	-5.0	-7.6	-2.4	-11.6	-13.5	-9.6
	3	-11 1	-13.1	-9.0	-4.5	-7.6	-1.5	-11.9	-14.0	-9.7
	4	-12.6	-20.0	-5.1	-5.1	-15.6	5.3	-6.8	-12.8	-0.8
UPDRS part III（on 時）	11～20	-7.3	-8.5	-6.1	-4.1	-5.8	-2.4	-8.3	-9.5	-7.1
	21～30	-9.9	-11.5	-8.2	-4.8	-7.1	-2.4	-8.9	-10.5	-7.2
	31～40	-11.6	-14.8	-8.4	-4.4	-9.1	0.4	-13.8	-17.1	-10.6
	41～	-18.1	-25.2	-10.9	-5.9	-14.8	3.0	-21.7	-28.2	-15.1

JP-06 試験総括報告書表 14.2.24-1 を一部改変

表 2.7.3.6-7　JP-07 試験の L-DOPA 併用における背景因子別にみた投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

背景因子	カテゴリ	対象患者					
		L-DOPA 併用					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
性別	男性	35	-9.2	8.3	-11.0	-32	16
	女性	60	-10.7	7.5	-11.5	-24	18
年齢（歳）	< 65	34	-7.9	8.0	-9.5	-22	16
	65～< 75	49	-10 9	7.7	-11.0	-32	18
	75～	12	-13.6	6.6	-15.0	-22	-1
体重（kg）	< 50	23	-9.8	6.1	-7.0	-21	-1
	50～< 70	60	-11.1	8.1	-12.0	-32	18
	70～	12	-5.8	8.4	-4.5	-15	16
罹病期間（年）	< 1	3	-19.7	5.9	-22.0	-24	-13
	1～< 5	38	-10.7	6.1	-11.0	-21	7
	5～< 10	31	-10.7	10.0	-12.0	-32	18
	10～	23	-7.2	5.9	-6.0	-17	4
改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）	1	0	-	-	-	-	-
	1.5	0	-	-	-	-	-
	2	33	-10 9	5.3	-11.0	-24	0
	2.5	35	-10 1	9.7	-12.0	-32	18
	3	26	-9.2	8.0	-7.0	-22	7
	4	1	-12.0	-	-12.0	-12	-12
UPDRS part III（on 時）	11～20	39	-8.6	6.9	-11.0	-18	18
	21～30	35	-9.9	7.5	-10.0	-21	16
	31～40	18	-12.4	9.6	-12.0	-32	7
	41～	3	-19.0	3.0	-19.0	-22	-16

JP-07 試験総括報告書表 14.2.33-1 より作成

表 2.7.3.6-8　JP-07 試験の L-DOPA 非併用における背景因子別にみた投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

背景因子	カテゴリ	対象患者					
		L-DOPA 非併用					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
性別	男性	44	-8.9	10.1	-8.0	-42	8
	女性	59	-7.5	7.4	-8.0	-25	13
年齢（歳）	< 65	43	-8.3	8.0	-8.0	-27	7
	65～< 75	52	-7.3	7.8	-8.0	-27	13
	75～	8	-12.8	15.1	-10.5	-42	6
体重（kg）	< 50	22	-6.3	8.6	-5.0	-25	13
	50～< 70	64	-9.4	8.0	-9.0	-42	7
	70～	17	-5.8	10.5	-5.0	-27	8
罹病期間（年）	< 1	21	-10 5	7.5	-13.0	-25	8
	1～< 5	68	-8.2	9.0	-8.0	-42	13
	5～< 10	12	-3.8	5.7	-3.0	-12	6
	10～	2	-7.5	19.1	-7.5	-21	6
改訂 Hoehn & Yahr 重症度	1	9	-4.3	7.7	-5.0	-14	13
	1.5	10	-4.9	6.4	-8.0	-10	8
	2	40	-7.4	6.9	-5.0	-22	6
	2.5	25	-9.8	9.2	-10.0	-27	7
	3	19	-10 9	11.6	-11.0	-42	5
	4	0	-	-	-	-	-
UPDRS part III	11～20	44	-5.3	6.3	-5.0	-16	13
	21～30	40	-8.2	6.8	-8.5	-20	7
	31～40	16	-12 3	11.5	-11.5	-27	5
	41～	3	-26.7	14.6	-25.0	-42	-13

JP-07 試験総括報告書表 14.2.33-2 より作成

2.7.3.7 参考文献

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

2) 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.