

再審査報告書

平成 28 年 2 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① レキップ錠 0.25 mg ② レキップ錠 1 mg ③ レキップ錠 2 mg
有 効 成 分 名	ロピニロール塩酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の効能・効果	パーキンソン病
承認の用法・用量	通常、成人にはロピニロールとして1回0.25 mg、1日3回(1日量0.75 mg)から始め、1週毎に1日量として0.75 mgずつ増量し、4週目に1日量を3 mgとする。以後経過観察しながら、必要に応じ、1日量として1.5 mgずつ1週間以上の間隔で増量し、維持量(標準1日量3~9 mg)を定める。いずれの投与量の場合も1日3回に分け、経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量15 mgを超えないこととする。
承 認 年 月 日	平成 18 年 10 月 20 日
再 審 査 期 間	8 年*
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知(平成19年4月1日付薬食発第0401001号)に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、レキップ錠 0.25 mg、同錠 1 mg 及び同錠 2 mg (以下、「本剤」) の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし、それぞれ L-Dopa 製剤併用又は非併用のパーキンソン病患者を対象に実施された。両調査はそれぞれ、中央登録方式により、調査予定症例数 150 例(登録症例数 250 例)、観察期間 1 年間として、平成 19 年 4 月から平成 23 年 4 月まで実施された。L-Dopa 製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした調査では、国内 53 施設から 262 例が収集され、L-Dopa 製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした調査では、国内 78 施設から 273 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、日本人パーキンソン病患者に対して本剤を 1 日 3 回投与で長期間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とし、治療期(固定漸増期 4 週間、任意漸増・維持量投与期 48 週間)及び漸減期(0~4 週間)からなる非盲検非対照試験(解析予定症例数 100 例)として、平成 19 年 6 月から平成 22 年 3 月までの期間で実施され、126 例(L-Dopa 製剤併用 68 例、L-Dopa 製剤非併用 58 例)が組み入れられた。

なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査(L-Dopa 製剤併用)の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用全体

収集された 262 例から、登録違反 2 例を除く 260 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」)は 25.0% (65/260 例)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 70.2% (355/506 例)と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率(副作用発現症例数、主な副作用)は、「神経系障害」14.6% (38 例、傾眠 24 件、浮動性めまい 4 件、ジスキネジア 3 件等)及び「精神障害」5.0% (13 例、幻覚 7 件、幻視 3 件等)であった。なお、安全性解析対象除外症例 2 例に副作用はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、使用理由、入院・外来区分、本剤投与開始時の重症度(Hoehn&Yahr 重症度分類: I 度~V 度(on の状態))、合併症の有無、腎機能障害合併の有無、肝機能障害合併の有無、特記すべき体質・過敏性素因の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無及び平均 1 日投与量について検討されたが、副作用発現率に有意差が認められた因子は

なかった (χ^2 検定又は Fisher 直接確率法)。また、申請者は、総投与量 (500 mg 以下、500 mg 超、1,000 mg 超、2,000 mg 超、3,000 mg 超、4,000 mg 超、5,000 mg 超) 及び総投与期間 (4 週以下、4 週超、8 週超、12 週超、16 週超、20 週超、24 週超、36 週超、52 週超) 別の副作用発現率、副作用の種類等についても検討したが、特記すべき傾向はみられなかったと説明した。

2-1-2 重点調査項目

本調査では、本剤の長期投与において、類薬で報告されている重篤な転帰をとる可能性のある有害事象 (傾眠、突発的睡眠及び心臓弁膜症、肺線維症、後腹膜線維症等の線維化関連事象等) の発現状況及びその内容を把握するため、「類薬で報告されている重篤な転帰をとる可能性のある有害事象の有無及びその内容」が重点調査事項に設定された。申請者は、以下のように説明した。

安全性解析対象症例 260 例において、傾眠 (24 例 25 件)、突発的睡眠 (1 例 1 件) 又は不眠症 (1 例 1 件) の有害事象が 26 例に 27 件みられ、発現率は 10.0% (26/260 例) であった。いずれも非重篤な事象であり、転帰は、傾眠を発現した 1 例が不明、突発的睡眠を発現した 1 例が未回復であった以外は、回復又は軽快であった。発現時期については、65.0% (13/20 件) の事象が本剤投与開始から 8 週以内に発現したが、24 週を超えた後に初めて発現した傾眠も 25.0% (5/20 件) あり、明確な傾向は認められなかった (発現時期不明の 7 件を除く)。なお、その他に重篤な転帰をとると考えられる睡眠障害は認められなかった。評価方法が異なることから直接的な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験において報告された睡眠障害の副作用は、傾眠 4.5% (23/506 例)、意識レベルの低下 0.4% (2/506 例) 及びねごと 0.2% (1/506 例) であり、突発的睡眠は報告されなかった。一方、公表文献では、調査患者数、患者背景及び突発的睡眠の定義の違い等により報告頻度に差がみられているが、本剤の企業中核安全性情報では、臨床試験データ及び市販後データに基づき、傾眠は 1% 以上 10% 未満、突発的睡眠は 0.01% 未満と記載されている。本剤の添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項において、突発的睡眠及び傾眠等に対する注意喚起を行っており、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考える。

安全性解析対象症例 260 例において、線維化関連の有害事象として大動脈弁閉鎖不全症が 2 例に 2 件みられ、発現率は 0.8% (2/260 例) であった。それぞれ本剤投与開始 336 日後 (1 日投与量 6 mg) 及び 63 日後 (1 日投与量 8 mg) の心エコー検査にて大動脈弁閉鎖不全症を認めたが、いずれも非重篤であり、転帰は不明¹⁾ (その後の心エコー検査の実施なし) であった。なお、その他の線維化関連事象の報告はなかった。承認時までの臨床試験において、心臓弁膜症、肺線維症等の発現は報告されていないが、本調査で認められた 2 例については合併症 (高血圧) 等の影響が考えられており、本剤との関連性が明確でないことから、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考える。

以上より、申請者は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 全般改善度

安全性解析対象症例から、効果判定不能例 30 例及び L-Dopa 製剤非併用例 21 例を除外した 209 例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、有効性は担当医師によって本剤投与開始時から観察期間終了時 (投与を中止した場合は投与中止時) までの症状経過により総合的に評価され、「著明改善」、「改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階、「判定不能」を含む 6 区分で判定された。「著明改善」及び「改善」に該当した症例を有効例、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」に該当した症例を無効例として集計した結果、有効率 (有効例の割合) は 34.0% (71/209 例) であった。承認時までに国内で実施された L-Dopa 製剤併用例を対象とした第Ⅲ相検証試験では、有効性に関する全般的な印象が「著明改善」、「改善」、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」の 5 段階で評

¹⁾ 本剤投与開始 336 日後の心エコー検査にて大動脈弁閉鎖不全症を認めた 1 例については、その約 2 年半後に心エコー検査が実施され、軽快していることが確認された。

価されており、「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合は55.0% (66/120例)であった。申請者は、本調査における有効率が承認時までの臨床試験と比べて低かった理由として、本調査では日本語版 Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能検査) (以下、「日本語版 UPDRS Part III」) や Hoehn&Yahr 重症度分類における重症度の高い症例が多く登録された等の患者背景因子が影響した可能性や、本調査における本剤の1日投与量 (平均値±標準偏差) が4.3±3.2 mg/日であり、承認時までの臨床試験における1日投与量 (7.1±2.9 mg/日) と比べて低く、投与量不足であった可能性が考えられるが、本調査の観察期間終了時における Hoehn&Yahr 重症度やパーキンソン病4大症状 (振戦、固縮、無動 (全般)、姿勢反射障害) は本剤投与開始時に比べ改善がみられていること、後述するとおり、日本語版 UPDRS Part III の合計スコアは本剤投与開始3ヵ月後から減少し、その効果は観察期間を通じて継続していたこと等から、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考えると説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子に加え、総投与量及び総投与期間が検討され、併用療法の有無及び総投与量により有効率に有意差が認められた (χ^2 検定又は Fisher 直接確率法)。申請者は、有効率に有意差が認められた因子について、以下のように説明した。併用療法「有」における有効率52.9% (18/34例) が「無」30.3% (53/175例) に比べて高かった。併用療法の内訳は、リハビリテーション33例及び外科療法1例であった。運動療法が身体機能、健康関連 QOL、筋力、バランス、歩行速度の改善に有効であり、内科的かつ外科的な治療法に加えてリハビリテーションを行うことで、症状の更なる改善が期待できるとされており (日本神経学会、パーキンソン病治療ガイドライン 2011)、特段の問題はないと考える。総投与量について、500 mg 以下、500 mg 超 1,000 mg 以下、1,000 mg 超 2,000 mg 以下、2,000 mg 超 3,000 mg 以下、3,000 mg 超 4,000 mg 以下、4,000 mg 超 5,000 mg 以下及び 5,000 mg 超の区分における有効率はそれぞれ 14.3% (8/56例)、35.9% (14/39例)、44.8% (30/67例)、34.4% (11/32例)、66.7% (6/9例)、0% (0/1例) 及び 100% (1/1例) であった。総投与量と有効率に明確な傾向はみられておらず、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

2-2-2 運動機能検査

本剤投与開始時、3、6、9ヵ月後及び観察期間終了時 (本剤投与開始1年後) 又は本剤の投与中止・終了時の on 時に、日本語版 UPDRS Part III が実施された。日本語版 UPDRS Part III では、それぞれの UPDRS 項目についてスコア 0~4 の5段階で判定され、申請者は、本剤投与開始時 (投与前) と投与後の2時点の検査結果が得られている症例を対象に合計スコアの推移を検討した結果について、以下のように説明した。表1のとおり、本剤投与開始3ヵ月後からスコアの減少がみられ、12ヵ月後 (観察期間終了時) の減少度の平均値は4.43であった。

表1 日本語版 UPDRS Part III (運動機能検査 : on 時) 合計スコア

	症例数	合計スコア (平均値±標準偏差)	減少度 (平均値±標準偏差)
投与開始時	159	29.02±14.07	—
投与開始3ヵ月後	144	24.03±12.41	4.99±6.87
投与開始6ヵ月後	99	24.68±13.31	4.34±8.03
投与開始9ヵ月後	76	24.14±13.76	4.88±9.41
投与開始12ヵ月後	116	24.59±14.16	4.43±9.82

承認時までに国内で実施された L-Dopa 製剤併用例を対象とした第III相検証試験 (投与期間は固定漸増期が4週間、任意漸増・維持投与期が12週間) では、最終評価時における日本語版 UPDRS Part III の減少度 (平均値) は9.5であった。本調査における日本語版 UPDRS Part III の減少度は承認時までの臨床試験と比べて低かったが、申請者は上述のとおり、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考えると説明した。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）が、特定使用成績調査（L-Dopa 併用）として収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、本調査において、小児（15歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として、203例収集された。高齢者における副作用発現率は25.6%（52/203例）であり、64歳以下の症例（以下、「非高齢者」）における副作用発現率22.8%（13/57例）と比較して有意差はなかった。非高齢者と比較して高齢者に多く発現し、最も差が大きかったのは幻覚であり、高齢者で3.4%（7/203例）、非高齢者で0%（0/57例）であったが、承認時までの臨床試験（幻覚の発現率：高齢者10.2%（27/265例）、非高齢者4.6%（11/241例））においても同様に高齢者で高かったこと、幻覚を含む精神症状については、既に本剤の添付文書の「高齢者への投与」の項で注意喚起を行っていることから、現時点で追加の措置を講ずる必要はないと考える。また、重篤な副作用の発現率は、高齢者1.5%（3/203例）、非高齢者1.8%（1/57例）であり、高齢者において高い傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として157例収集された。高齢者における全般改善度での有効率は33.1%（52/157例）であり、非高齢者の有効率36.5%（19/52例）と比較して有意差はなかった。

腎機能障害を有する症例：安全性解析対象症例として4例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として3例収集され、全般改善度は有効1例及び無効2例であった。無効2例の判定区分は、「軽度改善」であった。本調査で収集された3例においては、いずれも改善傾向があったと判断されており、腎機能障害による特段の影響は認められなかった。

肝機能障害を有する症例：安全性解析対象症例として9例収集され、1例に2件（幻覚及び大動脈弁閉鎖不全症）の副作用が報告された（副作用発現率は11.1%）。肝機能障害のない症例における副作用発現率25.5%（64/251例）と比較して有意差はなかったが、収集症例数が少なく、評価は困難と考えられた。有効性解析対象症例として6例収集され、全般改善度はすべて無効であった。無効6例の判定区分は、「軽度改善」4例及び「悪化」2例であり、「悪化」と判定された2例のうち1例は本剤の減量に伴う悪化、他の1例は原疾患の進行による悪化であったことから、肝機能障害による明確な影響はなかったと考える。

以上より、特別な背景を有する症例（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査（L-Dopa 製剤非併用）の概要

3-1 安全性

3-1-1 副作用全体

収集された273例から、初診日以降来院がなかった4例及び登録違反2例を除く267例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は28.8%（77/267例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率65.9%（143/217例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「神経系障害」12.0%（32例、傾眠23件、浮動性めまい5件等）、「胃腸障害」10.5%（28例、悪心28件、嘔吐6件等）及び「精神障害」4.5%（12例、幻覚6件、幻視3件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例6例に副作用はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、特定使用成績調査（L-Dopa 製剤併用）と同じ因子及び観察期間内のL-Dopa 製剤追加の有無について検討されたが、有意差が認められた因子はなかった（ χ^2 検定又はFisher直接確率法）。また、申請者は、総投与量及び総投与期間別の副作用発現率、副作用の種類等についても検討したが、特記すべき傾向はみられなかったと説明した。

3-1-2 重点調査項目

特定使用成績調査（L-Dopa 製剤併用）と同様に、「類薬で報告されている重篤な転帰をとる可能性のある有害事象の有無及びその内容」が重点調査事項に設定された。申請者は、以下のように説明した。

安全性解析対象症例 267 例において、傾眠（22 例 23 件）、突発的睡眠（2 例 2 件）、睡眠の質低下、睡眠障害及び不眠症（各 1 例 1 件）の有害事象が 26 例に 28 件みられ、発現率は 9.7%（26/267 例）であった。「突発的睡眠」1 例 1 件が重篤、その他は非重篤な事象であり、転帰は、傾眠 3 件と不眠症 1 件が未回復、傾眠 1 件が不明であった以外は、回復又は軽快であった。発現時期については、62.5%（15/24 件）の事象が本剤投与開始から 8 週以内に発現したが、24 週を超えた後に初めて発現した傾眠等も 20.8%（5/24 件）あり、明確な傾向は認められなかった（発現時期不明の 4 件を除く）。評価方法が異なることから直接的な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験において報告された睡眠障害の副作用は、傾眠 10.1%（22/217 例）であり、突発的睡眠は報告されなかった。本剤の添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項において、突発的睡眠及び傾眠等に対する注意喚起を行っており、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考える。

安全性解析対象症例 267 例において、線維化関連の有害事象として大動脈弁閉鎖不全症が 1 例 1 件みられ、発現率は 0.4%（1/267 例）であった。本剤投与開始 49 日後（1 日投与量 6 mg）の心エコー検査にて非重篤な大動脈弁閉鎖不全症を認めたが、本剤の投与は継続されており、484 日目に回復した。担当医師は、併用薬であるペルゴリドメシル酸塩の中止により改善していることからペルゴリドメシル酸塩と関連性ありとしており、本剤との関連性は否定できると判断している。なお、その他の線維化関連事象の報告はなかった。承認時までの臨床試験において、心臓弁膜症、肺線維症等の発現は報告されていないが、本調査で認められた 1 例については、担当医師により本剤との関連性は否定されていることから、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考える。

以上より、申請者は、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3-2 有効性

3-2-1 全般改善度

安全性解析対象症例から、効果判定不能例 26 例、L-Dopa 製剤併用例 3 例及び適応外使用 1 例（多系統萎縮症）を除外した 237 例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、特定使用成績調査（L-Dopa 製剤併用）と同様の方法で全般改善度が検討され、有効率（有効例の割合）は 53.2%（126/237 例）であった。承認時までに国内で実施された L-Dopa 製剤非併用例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験では、有効性に関する全般的な印象が「著明改善」、「改善」、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」の 5 段階で評価されており、「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合は 82.8%（24/29 例）であった。申請者は、本調査における有効率が承認時までの臨床試験と比べて低かった理由として、本調査では日本語版 UPDRS PartⅢや Hoehn&Yahr 重症度分類における重症度の高い症例が多く登録された等の患者背景因子が影響した可能性や、本調査における本剤の 1 日投与量（平均値±標準偏差）が 4.7±3.2 mg/日であり、承認時までの臨床試験における 1 日投与量（7.3±2.6 mg/日）と比べて低く、投与量不足であった可能性が考えられるが、本調査の観察期間終了時における Hoehn&Yahr 重症度やパーキンソン病 4 大症状（振戦、固縮、無動（全般）、姿勢反射障害）は本剤投与開始時に比べ改善がみられていること、後述するとおり、日本語版 UPDRS PartⅢの合計スコアは本剤投与開始 3 ヶ月後から減少し、その効果は観察期間を通じて継続していたこと等から、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考えると説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子に加え、総投与量及び総投与期間が検討され、総投与量及び総投与期間により有効率に有意差が認められた（ χ^2 検定又は Fisher 直接確率法）。申請者は、有効率に有意差が認められた因子について、以下のように説明した。総投与量について、500 mg 以下、500 mg 超 1,000 mg 以下、1,000 mg 超 2,000 mg 以下、2,000 mg 超 3,000 mg

以下、3,000 mg 超 4,000 mg 以下、4,000 mg 超 5,000 mg 以下及び 5,000 mg 超の区分における有効率はそれぞれ 27.6% (16/58 例)、55.6% (20/36 例)、64.4% (56/87 例)、67.5% (27/40 例)、40.0% (4/10 例)、50.0% (1/2 例) 及び 100% (1/1 例) であった。また、総投与期間について、4 週まで、4 週超 8 週まで、8 週超 12 週まで、12 週超 16 週まで、16 週超 20 週まで、20 週超 24 週まで、24 週超 36 週まで、36 週超 52 週まで及び 52 週超の区分における有効率はそれぞれ 0% (0/10 例)、30.0% (3/10 例)、33.3% (3/9 例)、0% (0/2 例)、0% (0/3 例)、62.5% (5/8 例)、22.2% (2/9 例)、53.8% (7/13 例) 及び 61.8% (105/170 例) であった。総投与量及び総投与期間と有効率に明確な傾向はみられておらず、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

3-2-2 運動機能検査

実施可能な症例について、本剤投与開始時、3、6、9 ヶ月後及び観察期間終了時（本剤投与開始 1 年後）又は本剤の投与中止・終了時の on 時に、日本語版 UPDRS Part III が実施された。申請者は、本剤投与開始時（投与前）と投与後の 2 時点の検査結果が得られている症例を対象に合計スコアの推移を検討した結果について、以下のように説明した。表 2 のとおり、本剤投与開始 3 ヶ月後からスコアの減少がみられ、12 ヶ月後（観察期間終了時）の減少度の平均値は 8.44 であった。

表 2 日本語版 UPDRS Part III（運動機能検査：on 時）合計スコア

	症例数	合計スコア（平均値±標準偏差）	減少度（平均値±標準偏差）
投与開始時	174	24.03±12.85	—
投与開始 3 ヶ月後	157	17.00±10.76	7.03±6.69
投与開始 6 ヶ月後	117	16.29±8.89	7.74±8.46
投与開始 9 ヶ月後	104	15.62±8.72	8.41±9.13
投与開始 12 ヶ月後	128	15.59±9.11	8.44±9.40

承認時までに国内で実施された L-Dopa 製剤非併用例を対象とした第 III 相非盲検非対照試験（投与期間は固定漸増期が 4 週間、任意漸増・維持投与期が 12 週間）では、最終評価時における日本語版 UPDRS Part III の減少度（平均値）は 13.3 であった。本調査における日本語版 UPDRS Part III の減少度は承認時までの臨床試験と比べて低かったが、申請者は上述のとおり、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと考えると説明した。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3-3 特別な背景を有する症例

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）が、特定使用成績調査（L-Dopa 非併用）として収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、本調査において、小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として、161 例収集された。高齢者における副作用発現率は 27.3% (44/161 例) であり、非高齢者における副作用発現率 31.1% (33/106 例) と比較して高くなかった。非高齢者と比較して高齢者に多く発現し、最も差が大きかったのは幻覚であり、高齢者で 3.1% (5/161 例)、非高齢者で 0.9% (1/106 例) であったが、承認時までの臨床試験（幻覚の発現率：高齢者 10.6% (11/104 例)、非高齢者 1.8% (2/113 例)）においても同様に高齢者が高かったこと、及び、幻覚を含む精神症状については、既に本剤の添付文書の「高齢者への投与」の項で注意喚起していることから、現時点で追加の措置を講ずる必要はないと考える。また、重篤な副作用の発現率は、高齢者 1.9% (3/161 例)、非高齢者 0.9% (1/106 例) であり、高齢者において高い傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として 145 例収集され、全般改善度における有効率は 52.4% (76/145 例) であり、非高齢者の有効率 54.3% (50/92 例) と比較して有意差はなかった。

腎機能障害を有する症例：安全性解析対象症例として 6 例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 5 例収集され、全般改善度は全例が有効例であった。

肝機能障害を有する症例：安全性解析対象症例として 5 例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 3 例収集され、全般改善度は有効 2 例及び無効 1 例（判定区分は「軽度改善」）であった。本調査で収集された 3 例においては、いずれも改善傾向があったと判断されており、肝機能障害による特段の影響は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する症例（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

承認時までの臨床試験において、日本人における 1 日 3 回投与での長期投与試験成績はなく、1 日 10 mg を越える用量での使用経験も少なかったことから、本剤を 1 日 3 回投与で長期間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした製造販売後臨床試験が、非盲検非対照試験として実施された。解析予定症例数は 100 例であり、L-Dopa 製剤非併用例と L-Dopa 製剤併用例の本試験への組入れ比率は概ね 1 : 1 とされ、高用量投与症例（10.5 mg/日以上）の目標症例数は 30 例とされた。本剤の用量は、固定漸増期（4 週間）は 0.75～3.0 mg/日、任意漸増・維持量投与期（48 週間）は 3.0～15.0 mg/日とされた。

組み入れられた 126 例のうち、123 例（L-Dopa 製剤併用 65 例、L-Dopa 製剤非併用 58 例）に本剤が投与され、最終投与時の投与量が 10.5 mg/日以上であった症例の割合は、L-Dopa 製剤併用例で 50.8%（33/65 例）、L-Dopa 製剤非併用例で 48.3%（28/58 例）であった。副作用発現率は 54.5%（67/123 例）であり、主な副作用は、傾眠 24.4%（30/123 例）、悪心 7.3%（9/123 例）及び幻覚 6.5%（8/123 例）であった。申請者は、本試験における副作用発現状況について以下のように説明した。副作用発現時の投与量別に集計した結果、L-Dopa 製剤併用・非併用の両群ともに本剤の投与量の増加に伴って副作用が増加する明確な傾向は認められず、副作用の発現例数が最も多かった投与量は 6 mg/日（副作用発現例数 19 例、副作用発現率 17.4%（19/109 例））であった。また、発現時期別に副作用発現状況を集計した結果、L-Dopa 製剤併用・非併用の両群ともに投与期間の延長に応じて副作用が増加する傾向は認められなかった。

有効性について、日本語版 UPDRS Part III における合計スコア減少度が検討された。最終評価時点のベースラインからの減少度（平均値±標準偏差、以下同様）（例数）は、L-Dopa 製剤併用群で 5.8±8.3（61 例）、非併用群で 5.5±8.1（58 例）であり、52 週時のベースラインからの減少度は、L-Dopa 製剤併用群で 7.0±8.2（45 例）、非併用群で 6.9±7.6（46 例）であった。申請者は、日本語版 UPDRS Part III 合計スコアは、L-Dopa 製剤併用・非併用の両群ともに減少し、52 週間を通じて維持されていたと説明した。また、最終評価時点における日本語版 UPDRS Part III 合計スコアのベースラインからの減少度について、高用量投与症例（10.5 mg/日以上）、低用量投与症例（10.5 mg/日未満）別で検討したところ、L-Dopa 製剤併用群及び非併用群における高用量投与症例の減少度はそれぞれ 5.8±8.8（31 例）及び 7.0±8.0（28 例）であり、低用量投与症例の減少度はそれぞれ 5.7±8.0（30 例）及び 4.2±8.0（30 例）であった。

以上より、申請者は、現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。

5. 副作用及び感染症について

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 148 例 235 件（特定使用成績調査 9 例 12 件、製造販売後臨床試験 2 例 3 件及び自発報告 137 例 220 件）であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 105 例 133 件報告され、これらの転帰は回復 58 件、軽快 33 件、未回復 7 件及び不明 35 件であり、死亡例はなかった。15 件以上

発現した副作用は、幻覚 45 件、突発的睡眠 32 件であった。幻覚については、幻聴、幻視、錯覚及び体感幻覚も関連事象として発現時期等を検討したが、承認時までと比較して発現傾向に著しい変化はみられなかった。また、突発的睡眠については、意識消失、傾眠、睡眠障害及び交通事故も関連事象として検討したが、承認時までと比較して発現傾向に著しい変化はみられておらず、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと考えた。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 67 例 102 件報告され、これらの転帰は回復 17 件、軽快 16 件、未回復 3 件、後遺症 1 件、死亡 3 件及び不明 62 件であった。5 件以上発現した副作用は、意識変容状態 6 例 6 件であり、申請者は以下のように説明した。6 例中 5 例は、本剤投与情報、副作用発現日、転帰等の情報が得られておらず、また、そのうち 4 例は、同時に発現が認められていた既知の副作用（3 例が突発的睡眠及び傾眠、1 例が悪性症候群を同時に発現）に伴う症状とも考えられる症例であり、本剤との因果関係の評価が不明確であった。残りの 1 例は、合併しているうつ病やてんかんの複雑部分発作の可能性も疑われたが、脳波検査を実施していないため原因は不明である。再投与時の再発も認められなかった。なお、転帰が死亡に至った 3 例について申請者は以下のように説明した。1 例は、突然死、死亡及び転倒が報告された 79 歳の女性であり、本剤投与開始 2 ヶ月後に突然倒れ、そのまま死亡した。死因は不明であり、合併症、既往歴等の情報も得られていないことから、本剤との因果関係を明確にすることはできなかった。1 例は、心不全を発現した 79 歳の女性であり、基礎疾患として心房細動があった。本剤投与開始約 5 ヶ月後に心不全が認められて入院し、フロセミド、エプレレノン及び酸素にて治療を行っていたが、入院 10 日目に死亡した。死因については、心不全が疑われるが、剖検は実施されておらず、本剤との因果関係を明確にすることはできなかった。1 例は 78 歳の男性で、本剤からロピニロール塩酸塩徐放錠へ切り替えた 1 ヶ月後に救急搬送され、死亡した。死因は不明であり、レボドパ・カルビドパ水和物、ドロキシドパ等が併用されていたが、原疾患、合併症等の情報も得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることはできなかった。その他の副作用についても、本剤との因果関係が明確である症例は十分に集積されていないことから、現時点で特段の措置を講ずる必要はないと考えたと説明した。

未知・非重篤な副作用は 442 例 693 件集積されており、15 件以上発現した副作用は、倦怠感 25 件、食欲減退 18 件、異常感 18 件及び転倒 16 件であった。申請者は、これらの副作用について、医学的確認が得られていない症例や詳細情報が得られておらず因果関係の評価が不可能であった症例、原疾患の影響や同時に発現した事象による影響が考えられる症例が多く、本剤との因果関係が明確である症例は集積されていないと判断しており、現時点で特段の対応は必要ないと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用について

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

7. 重大な措置、海外からの情報について

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施されていない。

平成 26 年 7 月現在、本剤は英国、米国等 40 ヶ国以上で承認、販売されている。再審査期間中に機構へ報告された安全性に関する国外の措置報告は 8 報であり、申請者は以下のように説明した。

1 報は、フランス規制当局が、ドパミン作動薬による衝動制御障害の発生に関して注意を促す Dear Healthcare Provider Letter（以下、「DHCPL」）を配布した旨の報告である。本邦では、添付文書の「重要な基本的注意」の項に病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害について記載し、注意喚起を行っているため新たな対応は不要と考えたが、今後も関連情報の入手に努め、適切に対処する。

1 報は、米国食品医薬品局（FDA）が、ロピニロール塩酸塩（Ropinirole、販売名：Requip）とリスペリドン（Risperidone、販売名：Risperdal）の名称が類似していることに起因して投薬過誤により重篤な副作用が発現していることから、申請者に対して DHCPL の配布を要求したこと、及び EU 等の他国においても、DHCPL の配布を検討中である旨の報告であった。本邦では、名称は日本語で表示されており、対応は不要と考えた。

1 報は、欧州医薬品庁（EMA）・欧州医薬品委員会（CHMP）のファーマコビジランス作業部会（PhVWP）において、ドパミン作動薬における衝動制御障害の発現リスクに関して再評価が行われ、レボドパ、ドパミン作動薬及びカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（以下、「COMT」）阻害剤の製品情報に、衝動制御障害のリスク及び当該症状がみられた場合の治療見直しについての記載が改訂される予定であることについて、ドイツ連邦医薬品医療機器研究所（BfArM）が情報提供を行ったという報告である。本邦でも、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬及び COMT 阻害剤の添付文書において使用上の注意の改訂が指示され、平成 25 年 10 月、「重要な基本的注意」の項に衝動制御障害に関するさらなる注意喚起として「強迫性購買、暴食」を追記し、「患者及び家族等に衝動制御障害の症状について説明する」旨追記した。なお、同改訂において、国内外の副作用が集積されたことに基づき、「その他の副作用」の項に「病的賭博、強迫性購買、暴食、攻撃性」を追記した。

2 報は、米国において、それぞれ他社が製造したロピニロール製剤に他薬等が混入した可能性があるため回収された旨の報告であったが、本邦で販売されている製品とは製造元が異なる製品の回収措置であり、対応は不要と考えた。

3 報は、米国において他社製造のロピニロール製剤のボトルラベルが誤って貼られたこと、及びフィンランド（1 報は追加報告）において本剤のブリスターシートが誤っていたことにより、製品が回収された旨の報告であった。いずれも本邦で販売されている製品に影響はないため、対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 研究報告について

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上