

再審査報告書

平成 28 年 11 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミラペックス LA 錠 0.375 mg ミラペックス LA 錠 1.5 mg
有 効 成 分 名	プラミペキソール塩酸塩水和物
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	パーキンソン病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375 mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75 mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg 1 日 1 回食後投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	平成 23 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	4 年

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ミラペックス LA 錠 0.375 mg 及び同錠 1.5 mg（以下、「本剤」）の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討することを目的に、中央登録方式により、観察期間を 12 カ月、目標症例数を 500 例として、平成 24 年 2 月から平成 26 年 3 月まで実施され、国内 106 施設から 590 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 590 例から、計 21 例（登録期間外 5 例、初回以降来院せず 16 例）を除外した 569 例が安全性解析対象とされた。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%（142/569 例）であった。本調査における副作用発現率は、承認時までの試験（L-DOPA 非併用患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び L-DOPA 併用患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 62.7%（175/279 例）と比較して高くなかった。

本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 10.0%（57/569 例）、精神障害 6.0%（34/569 例）、胃腸障害 4.4%（25/569 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 3.3%（19/569 例）であった。また、発現した主な副作用は、傾眠 34 例（6.0%）、幻覚 22 例（3.9%）、ジスキネジア 12 例（2.1%）、便秘 8 例（1.4%）、悪心及び末梢性浮腫各 7 例（1.2%）、妄想 6 例（1.1%）であった。承認時までの試験における日本人症例で発現が認められず、本調査において 3 例以上認められた副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5 例

(0.9%)、貧血 4 例 (0.7%)、尿路感染 3 例 (0.5%)、転倒 3 例 (0.5%)、倦怠感 3 例 (0.5%)、血中尿素増加 3 例 (0.5%) であったが、いずれの副作用も発現割合は低く、承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類は大きく異ならなかった。なお、安全性解析除外症例 21 例に副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢 (34 歳以下、35 歳以上 74 歳以下は 10 歳ごとの区分、75 歳以上)、年齢層 (64 歳以下、65 歳以上)、罹病期間、入院・外来別、Modified Hoehn & Yahr の重症度分類 (以下、「H & Y 分類」)、過敏性素因の有無、既往症の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、推算クレアチニンクリアランス (以下、「eCcr」)、推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」)、前治療薬の有無、本剤の投与状況 (他のドパミンアゴニスト (以下、「DA」) からの切替え、L-DOPA 製剤併用、L-DOPA 製剤非併用)、併用薬の有無、併用薬 (新規追加薬剤) の有無、1 日投与量 (維持量)、1 日投与量 (最高投与量)、投与期間及び総投与量が検討された。その結果、合併症の有無、併用薬 (新規追加薬剤) の有無、投与期間及び総投与量により副作用発現率に有意差が認められた。これらの有意差が認められた要因に加え、本剤の投与状況並びに eGFR 値及び eCcr 値による腎機能障害の程度別の副作用発現状況について、申請者は以下のように説明した。

合併症「有」の患者の副作用発現率は 28.7% (94/327 例) であり、合併症「無」の患者での発現率 (19.3% (42/218 例)) と比較して高かった。合併症「無」の患者には発現せず、合併症「有」の患者で 5 例以上に発現した副作用は、末梢性浮腫 (7 例) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (5 例) であったが、これらの症例に共通した合併症は確認できず、明確な理由は不明であった。また、主な合併症別の副作用発現率は、高血圧において 25.4% (30/118 例)、便秘において 29.0% (20/69 例)、不眠症において 34.1% (15/44 例)、高脂血症において 26.5% (9/34 例)、骨粗鬆症において 28.1% (9/32 例) であり、各合併症及び当該合併症を有する患者で発現した副作用に特定の傾向は認められず、新たな対応の必要性はないと判断した。

併用薬 (新規追加薬剤) 「有」の患者の副作用発現率は 34.8% (55/158 例) であり、併用薬 (新規追加薬剤) 「無」の患者での発現率 (21.3% (87/409 例)) と比較して高かった。併用薬 (新規追加薬剤) 「有」の患者の副作用発現率が併用薬 (新規追加薬剤) 「無」の患者での発現率と比較して高い原因の特定には至らなかったが、併用薬 (新規追加薬剤) 「有」の患者で特有の副作用は認められなかった。また、「抗パーキンソン剤」を新規に併用した患者が最も多く (104 例)、これらの患者で比較的多かった副作用は、傾眠 8 例 (7.7%)、幻覚 6 例 (5.8%) 及びジスキネジア 5 例 (4.8%) で、本剤や抗パーキンソン剤の添付文書で注意喚起されている事象であった。他の併用薬 (新規追加薬剤) については、症例数が少なく特定の傾向を評価するには至らなかった。以上より、併用薬 (新規追加薬剤) 使用時の副作用について特定の傾向は認められず、新たな対応の必要性はないと判断した。

投与期間別の副作用発現率は、「30 日以下」の患者で 36.9% (24/65 例)、「31~60 日」の患者で 61.9% (13/21 例)、「61~90 日」の患者で 56.3% (9/16 例)、「91~180 日」の患者で 46.7% (14/30 例)、「181~365 日」の患者で 17.9% (39/218 例)、「366 日以上」の患者で 19.6% (43/219

例)であり、投与期間が180日以下の区分で高かった。一方、総投与量別の副作用発現率は、「25 mg未満」の患者で36.2% (21/58例)、「25~50 mg未満」の患者で41.2% (7/17例)、「50~100 mg未満」の患者で54.5% (12/22例)、「100~200 mg未満」の患者で27.8% (15/54例)、「200~500 mg未満」の患者で28.0% (33/118例)、「500~1000 mg未満」の患者で12.9% (24/186例)、「1000 mg以上」の患者で26.3% (30/114例)であった。投与期間及び総投与量の区分毎に副作用による本剤投与中止例の割合を確認した結果、投与期間が180日以下の区分及び総投与量が500 mg未満の区分での割合が高かったことから、投与期間別の副作用発現率の違いは、本剤投与初期に副作用が発現し、投与を中止した症例が多かった影響であると考えられた。投与期間が長くなるにつれて発現率が高くなった副作用は、便秘、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中尿素増加であった。便秘はパーキンソン病の自律神経症状であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加はL-DOPAの長期治療によって運動合併症が起き、特にoff期が伸びてくると悪性症候群に近い状態が起こるためと考えられた。また、投与期間が「366日以上」の患者で3例に血中尿素増加が認められたが、いずれも軽度の上昇(投与前:16.8~20.4 mg/dL、投与後:21.6~22.9 mg/dL)であり、その他腎機能に対する副作用はなかったことから、臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。以上より、これらの副作用について新たな対応の必要性はないと判断した。また、総投与量が多くなるにつれて発現率が高くなった副作用は、貧血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中尿素増加であった。貧血は高齢者で多く発現していることから加齢による影響も考えられ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中尿素増加についても前述のとおり、新たな対応の必要性はないと判断した。

なお、本剤の投与状況(他のDAからの切替え、L-DOPA製剤併用及びL-DOPA製剤非併用)別の副作用発現率はそれぞれ23.6% (74/314例)、27.3% (57/209例)及び25.0% (11/44例)であり、有意差は認められなかった。また、他のDAからの切替え症例のうち、プラミペキソール塩酸塩水和物(以下、「プラミペキソール」)速放錠からの切替え症例は86.0% (270/314例)であった。プラミペキソール速放錠からの切替え症例のみに3例以上発現した副作用は、貧血4例(1.5%)及び尿路感染3例(1.1%)であり、いずれも発現例数が少なく、プラミペキソール速放錠から本剤への切替えにおける安全性の重大な懸念は示唆されていないと考える。

また、eGFR値による腎機能障害の重症度別では、eGFRが「15~30 mL/min/1.73m²未満」、「30~60 mL/min/1.73m²未満」、「60~90 mL/min/1.73m²未満」及び「90 mL/min/1.73m²以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ100.0% (1/1例)、33.3% (25/75例)、27.1% (70/258例)及び26.2% (17/65例)であった。腎機能障害の重症度が高くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向があったが、器官別及び種類別の副作用発現状況から、腎機能障害の程度に従い特定の副作用が発現する傾向は認められなかった。さらに、eCcr値による腎機能障害の重症度別では、eCcrが「30~50 mL/min未満」、「50~80 mL/min未満」及び「80 mL/min以上」の患者における副作用発現率はそれぞれ60.0% (9/15例)、25.6% (44/172例)及び28.3% (60/212例)であり、「30~50 mL/min未満」の患者では、他の区分の患者より副作用発現率が高かった。各eCcr値区分別の器官別及び種類別の副作用発現状況から、特定の区分に発現の集中する副作用は認められず、腎機能障害の程度に従い特定の副作用が発現する傾向は認められなかった。

2-1-3 長期使用時の安全性

長期使用時の安全性について、申請者は以下のように説明した。

投与開始から副作用が発現するまでの期間別に副作用発現率を検討したところ、「30 日以下」では 7.6% (43/569 例)、「31～60 日」では 4.6% (23/504 例)、「61～90 日」では 3.1% (15/483 例)、「91～180 日」では 6.9% (32/467 例)、「181～365 日」では 10.1% (44/437 例)、「366 日以上」では 1.8% (4/219 例)であり、期間が長くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。「181～365 日」及び「366 日以上」でのみ発現した副作用はヘモグロビン減少各 1 例であり、投与期間が長くなるに従い特定の副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

パーキンソン病の長期治療に伴い発現する可能性のある症状 (Wearing-off 及び On-off 現象) について検討した。本剤投与開始時 (ベースライン) に Wearing-off 及び On-off 現象が発現していた症例 (それぞれ 244 例及び 82 例) について、12 週後、26 週後、40 週後及び 52 週後に両事象の発現の有無を調査したところ、Wearing-off 及び On-off 現象を発現した症例の割合は経時的に減少していた。一方、本剤投与開始時に Wearing-off 及び On-off 現象の発現のなかった症例 (それぞれ 210 例及び 371 例) では、いずれの時点でも両事象について 5%以上の発現を認めず、発現した症例の割合が経時的に増加する傾向も認められなかった。以上のことから、本剤はベースラインで Wearing-off 及び On-off 現象の発現のなかった症例に対しても問題となる影響を与えないものと考ええる。

以上より、本剤の安全性について特段の問題点は認められず、使用上の注意の改訂等の対応の必要はないと考えたと申請者は説明し、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 有効性評価

安全性解析対象症例から有効性評価が判定不能であった 60 例を除外した 509 例が有効性解析対象とされた。

有効性は、観察期間終了時 (本剤投与開始 1 年後又は中止・脱落時) に、担当医により、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」及び「判定不能」の 4 段階 (5 区分) で評価され、有効率は「著効」又は「有効」の症例の割合と定義された。承認時までの試験では、医師による全般的印象-改善度 (以下、「CGI-I」) について、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の 7 段階で評価され、レスポnder (CGI-I で「著明改善」又は「中等度改善」を示した患者) の割合が評価された。本調査で用いた有効性評価と承認時までの試験で採用した CGI-I の分類は異なるため、参考として比較検討が行われた。

本調査における、L-DOPA 製剤非併用群、L-DOPA 製剤併用群、他の DA からの切替え群での有効率はそれぞれ 57.1% (24/42 例)、50.3% (90/179 例)、43.0% (123/286 例) であり、L-DOPA 製剤非併用患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (投与 33 週時) 及び L-DOPA 製剤併用患者を対

象とした国内第Ⅲ相試験（投与 12 週時）でのレスポンドーの割合（それぞれ 43.3%（91/210 例）及び 51.9%（27/52 例））との間で大きな差はないと考えると申請者は説明した。

また、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（以下、「UPDRS」）PartⅢ合計スコアの経時推移について、申請者は以下のように説明した。

本調査における UPDRS PartⅢ合計スコアの経時推移は表 1 のとおりであり、いずれの時点においてもベースラインからの減少が認められた。また、本調査の 52 週投与完了例における UPDRS PartⅢ合計スコアの 52 週後でのベースラインからの変化量は表 2 のとおりであった。L-DOPA 製剤非併用患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（投与 33 週時）での UPDRS PartⅢ合計スコアのベースライン値（ 22.0 ± 10.0 ）及び変化量（ -7.2 ± 7.9 ）は、本調査の L-DOPA 製剤非併用群と比較して大きな差はなかった。L-DOPA 製剤併用患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与 12 週時）での UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量（ -10.5 ± 8.0 ）に比べて、本調査の L-DOPA 製剤併用群での変化量は小さかったが、当該試験でのベースライン値（ 24.6 ± 8.8 ）は本調査に比べ低く、本調査で患者の重症度が高かったことが影響した可能性があると考えられた。

表 1 本調査における UPDRS Part Ⅲ合計スコアの経時推移

観察時期	ベースライン	12 週後	26 週後	40 週後	52 週後	最終評価時
評価例数	481	416	373	352	353	444
平均値 ± 標準偏差	27.8 ± 16.7	25.7 ± 16.3	25.3 ± 17.0	25.2 ± 17.2	24.2 ± 16.7	24.2 ± 16.4

表 2 本調査における投与 52 週後における UPDRS Part Ⅲ合計スコアの変化量

	L-DOPA 製剤非併用	L-DOPA 製剤併用	DA からの切替え
例数	28	109	214
ベースライン（平均値 ± 標準偏差）	26.5 ± 14.6	32.5 ± 17.8	26.5 ± 17.1
52 週後（平均値 ± 標準偏差）	19.3 ± 11.9	26.0 ± 17.2	23.9 ± 17.0
変化量（平均値 ± 標準偏差）	-7.2 ± 7.9	-6.6 ± 9.6	-2.6 ± 7.0

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子が検討された結果、罹病期間、H & Y 分類、肝機能障害の有無、投与期間及び総投与量により有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別の有効率は、「5 年未満」の患者で 50.5%（104/206 例）、「5～10 年未満」の患者で 46.3%（63/136 例）、「10～15 年未満」の患者で 31.4%（22/70 例）、「15 年以上」の患者で 34.1%（15/44 例）であり、罹病期間が長い患者は重症化し、有効率が低くなる傾向があるためと考えられた。

H & Y 分類別の有効率は、「0」の患者で 100.0%（1/1 例）、「1 又は 1.5」の患者で 42.9%（21/49 例）、「2 又は 2.5」の患者で 53.5%（83/155 例）、「3 又は 3.5」の患者で 45.9%（95/207 例）、「4 又は 4.5」の患者で 37.1%（26/70 例）、「5」の患者で 20.0%（3/15 例）であり、本剤投与開始時点で重症度が高い症例は、有効率が低くなる傾向があるためと考えられた。

肝機能障害の有無別の有効率は、肝機能障害「有」の患者で 10.0%（1/10 例）、肝機能障害「無」の患者で 45.7%（212/464 例）であり、肝機能障害「有」の患者数が少ないため評価は困難であっ

た。

投与期間別の有効率は、「30 日以下」の患者で 57.7% (15/26 例)、「31～60 日」の患者で 0.0% (0/12 例)、「61～90 日」の患者で 23.1% (3/13 例)、「91～180 日」の患者で 33.3% (9/27 例)、「181～365 日」の患者で 49.8% (107/215 例)、「366 日以上」の患者で 47.7% (103/216 例)であった。また、総投与量別の有効率は、「25 mg 未満」の患者で 65.0% (13/20 例)、「25～50 mg 未満」の患者で 6.7% (1/15 例)、「50～100 mg 未満」の患者で 26.7% (4/15 例)、「100～200 mg 未満」の患者で 35.4% (17/48 例)、「200～500 mg 未満」の患者で 47.0% (54/115 例)、「500～1000 mg 未満」の患者で 51.6% (95/184 例)、「1000 mg 以上」の患者で 47.3% (53/112 例)であった。投与期間が 61 日以上 の症例では、投与期間が長くなるに従い、有効症例が多くなる傾向が認められた。本剤投与初期 (60 日以下) には効果不十分による投与中止が多く含まれ、長期にわたり投与されている患者では効果不十分による投与中止は比較的少なかった。また、総投与量が 25 mg 以上の症例では総投与量が多くなるに従い、有効症例が多くなる傾向が認められた。総投与量が比較的少ない群 (200 mg 未満) では効果不十分による投与中止が多く含まれ、総投与量が比較的多い群 (200 mg 以上) では効果不十分による投与中止は比較的少なかった。

以上より、本剤の有効性について現時点で特段の対応が必要となるような問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

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) は、特定使用成績調査で収集された症例より抽出された。それぞれの患者における安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、小児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、395 例が収集された。高齢者における副作用発現率は、24.3% (96/395 例) であり、非高齢者の 26.4% (46/174 例) と比較して有意差は認められなかった。高齢者のみに 3 例以上発現した副作用は、幻視 4 例 (1.0%) 及び尿路感染 3 例 (0.8%) であり、高齢者のみに発現した重篤な副作用は、尿路感染及びジスキネジア各 2 例、播種性血管内凝固、出血性胃潰瘍、イレウス、歩行障害、転倒、大腿骨頸部骨折、脳出血、認知症及びパーキンソンズ各 1 例であったが、いずれも発現例数が少なく、高齢者において安全性の重大な懸念は示唆されていないと考える。

有効性解析対象症例として、351 例が収集された。高齢者における有効率は 47.3% (166/351 例) であり、非高齢者の有効率 44.9% (71/158 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 10 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は 40.0% (4/10 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 25.0% (130/519 例) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者において発現した副作用は幻覚 2 例、傾眠、ヘモグロビン減少、歩行障害及び緊張性頭痛各 1 例であった。

有効性解析対象症例として、8 例が収集された。腎機能障害「有」の患者における有効率は 62.5% (5/8 例) であり、腎機能障害「無」の患者の有効率 44.6% (208/466 例) と比較して有意差は認められなかった。

本剤の添付文書において、高度な腎機能障害のある患者は「禁忌」、腎機能障害のある患者は

「慎重投与」に記載して注意喚起をしているが、今後も現在の安全対策を継続する。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として10例が収集された。肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は30.0%（3/10例）であり、肝機能障害「無」の患者の25.2%（131/519例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者において発現した副作用は傾眠2例、幻覚1例であった。

有効性解析対象症例として、10例が収集された。肝機能障害「有」の患者における有効率は10.0%（1/10例）であり、肝機能障害「無」の患者の有効率45.7%（212/464例）と比較して低かったが、肝機能障害「有」の患者数が少ないため、肝機能障害の有無と有効性との関連を判断することは困難である。

以上より、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）について、現時点で特段の対応が必要な問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された副作用は72例122件（特定使用成績調査19例31件、自発報告46例68件、文献・学会報告7例23件）であり、申請者は以下のように説明した。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38例57件であり、転帰は回復24件、軽快6件、回復したが後遺症あり4件、未回復5件、不明18件であった。発現した事象は、ジスキネジア7件、突発的睡眠6件、譫妄5件、悪性症候群及び傾眠各3件、肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌、妄想、幻覚、幻聴、パーキンソニズム、イレウス、背部痛及び交通事故各2件、食欲減退、錯乱状態、抑うつ気分、幻視、被害妄想、自殺念慮、浮動性めまい、びらん性胃炎、肝障害、発疹、尿閉、末梢性浮腫、口渇、血圧低下及び転倒各1件であった。交通事故については、いずれも運転中の突発的睡眠の発現によるものであったことから、使用上の注意から予測できる副作用として取り扱ったが、突発的睡眠が発現することが知られている他の抗パーキンソン病薬が併用されており、本剤以外の要因も考えられた。突発的睡眠等に伴う交通事故に関しては、現在までに数度追加の措置をとり注意喚起を行っている。2011年7月の本剤の販売開始後、2012年12月には本剤及びプラミペキソール速放錠服用中に自動車の運転、機械の操作及び高所作業等危険を伴う作業を行わないよう医療従事者から患者へ説明するための注意喚起文書の配布を行った。また、2013年8月の添付文書の改訂において衝動制御障害に関する注意喚起を行った際に、新たに作成した患者指導箋を用いて突発的睡眠などに伴う交通事故についても併せて注意喚起を行った。現在は製品にも患者指導箋を封入し、本剤服用時には運転をしないよう注意喚起しているものの、定期的な注意喚起が必要と考えており、プラミペキソール速放錠（適応症：レストレスレッグス症候群）の再審査結果を医療機関へ説明する際に、再度周知することを検討している。

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46例65件であり、その内訳は姿勢異常7件、意識変容状態3件、意識消失、パーキンソニズム・異常高熱症候群、誤嚥性肺炎、骨折、死亡、心肺停止、尿路感染、認知症、脳梗塞及び貧血各2件、うっ血性心不全、ショック、

パーキンソン病、メレナ、圧迫骨折、胃障害、下肢骨折、完全房室ブロック、間質性肺疾患、関節脱臼、狭心症、憩室炎、呼吸抑制、高熱、自殺企図、自傷行動、縦隔炎、出血性胃潰瘍、寝汗、心障害、性嗜好異常、全身健康状態低下、替え玉妄想、大腿骨頸部骨折、大動脈弁狭窄、脱水、低血糖症、脳出血、播種性血管内凝固、白内障手術、皮膚炎、歩行障害、喘息、嚥下障害及び鼠径ヘルニア各 1 件であった。転帰は、回復 20 件、軽快 1 件、回復したが後遺症あり 6 件、死亡 9 件、未回復 9 件、不明 20 件であった。転帰が死亡の 7 例 9 件の内訳は、死亡 2 件、寝汗・脱水、心障害、心肺停止、播種性血管内凝固・誤嚥性肺炎及び間質性肺疾患各 1 件であった。死亡 2 例と寝汗・脱水を発現した 1 例の詳細は不明であり、本剤との因果関係も不明であった。心障害の 1 例は、死因を特定する情報は得られていないが、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症及び心筋虚血等の心疾患を合併しており、これらの合併症の関与が考えられた。心肺停止の 1 例は、心肺停止に至った原因疾患は不明であるが、既往症として脳梗塞、合併症として高血圧症及び心房細動を有しており、ワルファリンでのコントロールが不良であったと報告されていることから、心血管系事象等を発現した可能性が考えられた。播種性血管内凝固及び誤嚥性肺炎を発現した 1 例は 84 歳の女性で、誤嚥性肺炎発現の要因として原疾患や年齢の影響が考えられ、播種性血管内凝固は本剤投与中止から 1 カ月後に発現していることから、いずれの事象も本剤との因果関係を強く示唆するものではないと判断した。間質性肺疾患の 1 例は、間質性肺疾患の発現が知られている乙字湯が併用被疑薬として報告されており、併用薬剤の関与が考えられた。

また、再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 128 例 145 件集積された。集積された主な事象は、姿勢異常 16 件、歩行障害 10 件、嚥下障害 8 件、異常感 7 件であり、その他の副作用はいずれも 4 件以下であった。

姿勢異常は重篤 7 件（うち 5 件は同一症例）及び非重篤 16 件報告された。いずれも時間的関連性から本剤との因果関係は否定できないものの、腰曲がり、首さがりはジストニアに起因する、あるいはパーキンソン病の症状であるとする報告（神経内科 75(1):83-87,2011）もあり、本剤との関連性を強く示唆する症例はなかった。

歩行障害は重篤 1 件及び非重篤 10 件報告された。重篤 1 件は本剤へ切替え以前より歩行障害が認められていた症例における一時的な悪化の報告であった。歩行障害はパーキンソン病の主要な症状であることから、いずれも要因として原疾患の影響が考えられ、本剤との関連性を強く示唆する症例はないと判断した。

嚥下障害は重篤 1 件及び非重篤 8 件報告された。重篤 1 件は、悪性症候群を発現後に嚥下障害及び誤嚥性肺炎を併発した症例であり、原疾患による影響が考えられた。非重篤 8 件のうち 7 件は症例情報が得られておらず評価不能であったが、パーキンソン病患者は外因性及び内因性の消化器系に対する神経支配が障害されていることから、原疾患による非運動症状の 1 つである可能性が考えられた。

異常感は非重篤 7 件報告された。いずれも患者の自覚症状（気分不良、違和感等）の訴えであり、本剤との関連性を強く示唆する症例はないと判断した。

以上の副作用については本剤との関連性が強く示唆される報告は集積されていないこと、その他の副作用はいずれも集積件数が少なかったことから、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用が疑われる副作用発現症例が4例収集され、申請者は以下のように説明した。

1例は、本剤と塩酸セルトラリンを併用後に口部ジスキネジアが認められたことから、相互作用による本剤の作用増強の可能性について、医療従事者からの問い合わせがあったものであるが、追跡調査への協力が得られず、詳細は不明であった。

1例は、本剤とセンナエキスを同時に服用した場合に、本剤の効果持続時間が短く感じるという患者による訴えであり、センナエキスを中止したことにより患者の訴えはなくなったと報告されたが、医療関係者による医学的な判断は得られていない。

1例は、プラミペキソール速放錠から本剤への切替えと同時にトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤の追加投与を受けた患者が心障害により死亡し、本剤とトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤との相互作用が疑われたものである。当該症例は、心室性期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症、心筋虚血等の心疾患を合併しており、これらの合併症の関与が考えられた。

1例は、抗がん剤の投与を開始してから振戦の症状が出やすくなったことから、本剤との相互作用の可能性について医療従事者より問い合わせがあったものであるが、追跡調査への協力が得られず、詳細は不明であった。

以上より、本剤との相互作用により発現した副作用であることを強く示唆する報告はなく、新たな対応は不要と判断したが、今後も情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

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27年3月現在、本剤は世界90カ国で承認されている。再審査期間中にプラミペキソールとして機構へ報告された国外の措置報告は2報であり、申請者は以下のように説明した。

1報は、米国におけるプラミペキソールの添付文書にて“WARNINGS AND PRECAUTIONS”の項に「衝動制御又は脅迫的な行動」が追加され、“ADVERSE REACTIONS”の“Post Marketing Experience”の項に「そう痒、強迫性購買及び嘔吐」が追加されたものである。本措置報告の時点で、本邦の添付文書には「重要な基本的注意」の項に「レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」との記載、また、「その他の副作用」の項に「そう痒症」、「強迫性購買」及び「嘔吐」の記載が既にあり、注意喚起済みであることから、本措置に対する新たな対応は不要と判断した。なお、当該措置報告後の2013年8月に、L-DOPA製剤及びDAにおけるクラスラベリングとして、「重要な基本的注意」の項に「強迫性購買、暴食」及び「また、患者及び家族等にこのよ

うな衝動制御障害の症状について説明すること。」を追記するとともに、「その他の副作用」に「暴食」を追記した。その後、再審査申請時までには、当該事象及び類似事象の発生傾向の変化を示唆する情報の入手はないが、今後も情報収集に努める。

1 報は、プラミペキソールの定期的安全性最新報告 (PSUR) 及び定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRE) に記載された 2 件の海外情報に関するものであり、1 つは、南アフリカ当局より、本剤の承認審査時に、中等度から高度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」) が 50 mL/min 未満) を禁忌として記載するか、その患者群の臨床試験データを提示するよう要請があり、当該腎機能障害患者を禁忌としたものである。当該措置については、新たなデータ又はエビデンスを根拠とした注意喚起ではないこと、また、本邦の添付文書では、透析患者を含む高度な腎機能障害 (Ccr30 mL/min 未満) のある患者を禁忌とし、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、Ccr30 以上 50 mL/min 未満、50 mL/min 以上の区分にて投与法、初回投与量及び最大 1 日量を記載し注意喚起しているところであることから、新たな対応は不要と判断した。もう 1 つは、イスラエルにおいて、2012 年 9 月の米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) による心不全の発現リスクに関するレビュー結果の発表に基づき、Dear Doctor Letter が発出されたものであり、新たな対応は不要と判断した (「6. 研究報告」の項参照)。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中にプラミペキソールとして機構へ報告された研究報告は 5 報であり、申請者は以下のように説明した。

2 報は、パーキンソン病患者における DA 離脱症候群 (以下、「DAWS」) についての報告である。1 報は、93 例の認知障害を伴わないパーキンソン病患者について、レトロスペクティブに検討した結果、DA を漸減又は中止した 26 例中 5 例が DAWS を発現したとの報告である。DAWS を発現した 5 例すべてがプラミペキソールを服用しており、ベースラインにおいて DA 関連の衝動制御障害 (以下、「ICD」) を有していた。1 報は、DA を中止した 84 例のパーキンソン病患者をレトロスペクティブに検討した結果、13 例 (15.5%) に DAWS の基準を満たす症状が発現したとの報告である。13 例全てにおいて DA 関連の ICD が DA 中止の理由であり、そのうち 5 例がプラミペキソールを服用していた。これらの研究報告時点まで、国内においては、本剤及びプラミペキソール速放錠で DAWS の報告がないことから、添付文書改訂等の対応は不要と判断した。なお、報告後、再審査申請時までには本剤及びプラミペキソール速放錠に関して重篤な副作用として薬剤離脱症候群 1 件を収集したが、詳細不明であり、また複数の併用被疑薬が報告されていることから、本剤との因果関係を強く示唆するものではないと判断した。今後も類似の副作用情報に注意し、情報収集に努める。

1 報は、DA による治療を開始する 18 例のパーキンソン病患者をロピニロール塩酸塩又はプラミペキソール投与群に無作為割付し、ICD の発現を検討した結果、18 例中 8 例 (44%) が ICD を発症したとの報告である。検討対象が少なく、より大きな母集団における試験又は調査での考察が必要と考えること、本剤の添付文書中の「重要な基本的注意」の項に ICD は記載済みであることから、新たな対応は不要と判断したが、今後も情報収集に努める。

2 報は、心不全の発現リスクに関する報告である。1 報は、海外の 4 つの診療データベースを用いて 25,459 例のパーキンソン病患者における L-DOPA 使用群に対する DA 使用群の心不全発現頻度を検討した疫学調査において、L-DOPA 使用群に対するプラミペキソール使用群の心不全発現のオッズ比が有意に高かったとの報告である。投与期間別での解析では、本剤の投与期間が 3 カ月未満のみ有意差が認められ、長期の投与期間では有意差が認められなかったこと、及び、診療データベースであるために疾患の重篤度は測定できておらず、心不全による死亡率の増加が報告されたものではないことから、本剤のリスクベネフィット評価に変更を要する情報ではないと判断した。1 報は、FDA による心不全リスクに関するレビュー結果として、無作為化試験のプール解析から、プラセボと比較してプラミペキソールでは心不全の発症頻度が高いことが判明したが、統計学的に有意ではなかったこと、及び、2 つの疫学研究を評価したところ、プラミペキソールによる心不全の新規発症リスクの増加が示唆されたが、プラミペキソールによるものか他の要因によるものかを決定付けることは困難であったことが FDA のウェブサイトに掲載されたとの報告である。本剤のリスクベネフィット評価に変更を要する情報ではないと判断したこと、及び本剤との因果関係を示唆する国内症例は蓄積されていないことから、本剤の添付文書に心不全を追加する十分な根拠はないと考え、新たな対応は不要と判断した。なお、報告後、再審査申請時までに心不全 3 件が集積した。1 件は合併症として心房細動、心不全及び高血圧を有する症例であり、報告医が「単純な心不全の悪化であり、薬剤が影響したとは考え難い」と報告しており、企業も本剤の投与継続中に短期間で回復していること及び患者が高齢であることから因果関係なしと判断した。1 件は合併症として高血圧を有する症例であり、報告医が「心不全は高血圧が原因であり本剤とは関係はない」と報告していることから、因果関係なしと判断した。1 件は本剤を服用中の患者が心不全のため入院したが、詳細が不明であった。以上より、本剤との因果関係を強く示唆する国内症例の集積はないと判断したが、今後も類似の副作用情報に注意し、情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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