2024年6月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号
871169

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経皮吸収型ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤

劇薬、処方箋医薬品注）

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

HARUROPI®Tapes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	テープ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ハルロピ®テープ 8mg　：1 枚（5.33cm^2）　中ロピニロール塩酸塩 8mg を含有 ハルロピ®テープ 16mg　：1 枚（10.67cm^2）　中ロピニロール塩酸塩 16mg を含有 ハルロピ®テープ 24mg　：1 枚（16.00cm^2）　中ロピニロール塩酸塩 24mg を含有 ハルロピ®テープ 32mg　：1 枚（21.33cm^2）　中ロピニロール塩酸塩 32mg を含有 ハルロピ®テープ 40mg　：1 枚（26.67cm^2）　中ロピニロール塩酸塩 40mg を含有
一般名	和名：ロピニロール塩酸塩 洋名：Ropinirole Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019 年 9 月 20 日 薬価基準収載年月日：2019 年 11 月 19 日 販売開始年月日：2019 年 12 月 17 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社 発　売　元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社　くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://medical.kyowakirin.co.jp/

®：登録商標
本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯.....1
2．製品の治療学的特性.....2
3．製品の製剤学的特性.....2
4．適正使用に関して周知すべき特性.....2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項.....2
6．RMP の概要.....3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1．販売名.....4
2．一般名.....4
3．構造式又は示性式.....4
4．分子式及び分子量.....4
5．化学名（命名法）又は本質.....4
6．慣用名、別名、略号、記号番号.....4
Ⅲ．有効成分に関する項目..... 5
1．物理化学的性質.....5
2．有効成分の各種条件下における安定性.....5
3．有効成分の確認試験法、定量法.....5
Ⅳ．製剤に関する項目 6
1．剤形.....6
2．製剤の組成.....6
3．添付溶解液の組成及び容量.....7
4．力価.....7
5．混入する可能性のある夾雑物.....7
6．製剤の各種条件下における安定性.....7
7．調製法及び溶解後の安定性.....8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）.....8
9．溶出性.....8
10．容器・包装.....8
11．別途提供される資材類.....8
12．その他.....8
Ⅴ．治療に関する項目 9
1．効能又は効果.....9
2．効能又は効果に関連する注意.....9
3．用法及び用量.....9
4．用法及び用量に関連する注意.....11
5．臨床成績.....12
Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 70
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...70
2．薬理作用.....70
Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 72
1．血中濃度の推移.....72
2．薬物速度論的パラメータ.....78
3．母集団（ポピュレーション）解析.....78
4．吸収.....79
5．分布.....80
6．代謝.....83
7．排泄.....84
8．トランスポーターに関する情報.....85
9．透析等による除去率.....85
10．特定の背景を有する患者.....85
11．その他.....85
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 .. 86
1．警告内容とその理由.....86
2．禁忌内容とその理由.....86
3．効能又は効果に関連する注意とその理由...86
4．用法及び用量に関連する注意とその理由...86
5．重要な基本的注意とその理由.....87
6．特定の背景を有する患者に関する注意.....88
7．相互作用.....89
8．副作用.....91
9．臨床検査結果に及ぼす影響.....97
10．過量投与.....97
11．適用上の注意.....98
12．その他の注意.....99
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 100
1．薬理試験.....100
2．毒性試験.....100
Ⅹ．管理的事項に関する項目 105
1．規制区分.....105
2．有効期間.....105
3．包装状態での貯法.....105
4．取扱い上の注意.....105
5．患者向け資材.....105
6．同一成分・同効薬.....105
7．国際誕生年月日.....105
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....105
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....105
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....106
11．再審査期間.....106
12．投薬期間制限に関する情報.....106
13．各種コード.....106
14．保険給付上の注意.....106
ⅩⅠ．文献..... 107
1．引用文献.....107
2．その他の参考文献.....108
ⅩⅡ．参考資料..... 109
1．主な外国での発売状況.....109
2．海外における臨床支援情報.....109
ⅩⅢ．備考..... 109
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....109
2．その他の関連資料.....109

略語表

略語	略語内容
AL-P	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine; 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	action potential duration：活動電位持続時間
APD_{90}	90%再分極時の APD
AST	L-aspartate; 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0～無限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_{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
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement：医師による全般的印象－改善度
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣細胞
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EC_{50}	50% effective concentration：50%有効濃度
ED_{50}	50% effective dose：50%有効量
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
^{3}H	Hydrogen 3（tritium）：H の放射性同位体
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
^{125}I	Iodine 125：I の放射性同位体
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
I_{Ca}	L 型カルシウム電流
I_{Kl}	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
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K_i	阻害定数
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
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
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine：1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラハイドロピリジン
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
6-OHDA	6-hydroxydopamine：6-ハイドロキシドパミン
pEC_{50}	50%有効濃度の負対数
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement：患者による全般的印象－改善度
pK_i	阻害定数の負対数
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語

略語	略語内容
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
S9	supernatant at 9000×g：9000×g 遠心上清
Sf9 細胞	昆虫細胞
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	log 濃度−時間曲線における終末相の傾き（λ_Z）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ハルロピ®テープはロピニロール塩酸塩を有効成分とする久光製薬株式会社が開発した経皮吸収型ドパミン作動性パーキンソン病治療剤である。

ロピニロール塩酸塩はドパミンの構造をもとに英国グラクソ・スミスクライン株式会社にて創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり、線条体シナプス後膜のドパミンD_2受容体系を選択的に刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す[1)]。1996年に英国で初めて承認されて以来、70カ国以上で販売されている（2018年時点）。日本ではロピニロール塩酸塩錠として2006年より発売され、ロピニロール塩酸塩徐放錠が2012年に発売された[2)]。L-DOPAの継続使用で出現するジスキネジア等の運動合併症は、半減期の短いL-DOPAによるドパミン受容体の間歇刺激が原因と考えられている[3)]。これを回避し得る持続的ドパミン受容体刺激作用（continuous dopaminergic stimulation : CDS）が求められており[4,5)]、徐放化されたドパミンアゴニストはCDSの達成に寄与するものと考えられる。

現在、本邦で承認されているパーキンソン病治療薬の多くは経口剤である。しかしパーキンソン病患者では摂食・嚥下障害が全体の50～90%に存在し[6)]、軽症例であっても約20%で自覚症状を認めることが報告されており[7)]、経口剤での薬物治療が不向きな患者が多く存在すると考えられる。全国パーキンソン病患者友の会の会員3,046名からのアンケート調査[8)]によると、「現在使用している治療薬のうち、1種類でも1日1回になると助かる」と回答した患者は73%であった。患者が要望する薬剤の特徴としては「1日の服薬回数が少ない薬」が64%、「1日の服用量が少ない薬」が59%、「貼り薬」が31%であり、1日1回投与の経皮吸収型製剤は多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。加えて、パーキンソン病では自律神経症状として消化管障害が発生するが、経皮吸収型のドパミンアゴニストは、薬物吸収過程において消化管障害の影響を受けることがないというメリットを有する[9)]。さらに経皮吸収型製剤は患者の家族や介護者でも患者に貼ることができ、使用状況を目視で確認できること、手術前後に絶食を要する場合や誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるを得ない場合でも継続して使用できること、副作用が発現した際には剥離することによりそれ以上の曝露を回避できるといったメリットもある。一方で、貼付剤では適用部位皮膚反応が課題となるため、より適用部位皮膚反応が起こりにくい経皮吸収型のドパミンアゴニストの開発が求められている。

そこで、久光製薬株式会社はロピニロール塩酸塩を経皮吸収型製剤とすることは臨床上有用であると考え、ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤「ハルロピ®テープ」の開発に着手し、パーキンソン病患者に対する臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから2019年9月に製造販売承認を取得した。

9）Chaudhuri KR, et al.: NPJ Parkinson’s Dis 2016; 2: 16023.

著者に協和キリン株式会社より謝礼を受領している者が含まれる。

２．製品の治療学的特性

① 1 日 1 回投与の経皮吸収型ドパミン作動性パーキンソン病治療剤である。（P9 参照）

② パーキンソン病の運動症状を改善する。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を比較した。その結果、本剤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、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.0001、共分散分析）。（P34 参照）

③ パーキンソン病患者に対して同成分を含有する経口の徐放錠に劣らない運動症状改善効果を有する。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を比較した。その結果、本剤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、本剤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（共分散分析）。（P34 参照）

④ 52 週間の長期投与では、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者［それぞれにドパミンアゴニスト使用患者（他のドパミンアゴニストからの切替え患者）、ドパミンアゴニスト未使用患者を含む］を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験において、UPDRS partⅢ（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（平均値）は 16 週以降 52 週まで、L-DOPA 併用では−9.7～−11.5、L-DOPA 非併用では−8.6～−9.5 の範囲で推移した。（P50 参照）

⑤ 1 日 1 回反復投与において、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した（国内第Ⅱ相パーキンソン病患者反復投与試験）。（P74 参照）

⑥ 安全性

重大な副作用として、突発的睡眠、極度の傾眠、幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄、悪性症候群があらわれることがある。主な副作用として、5%以上の頻度で傾眠、ジスキネジア、悪心、便秘、適用部位紅斑、適用部位そう痒感が報告されている。（P91 参照）

３．製品の製剤学的特性

① テープ剤のため患者の家族や介護者が、使用状況を目視で確認することができる。（P6 参照）

② 支持体に直接日付が書き込める。（P8 参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．６. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ．備考」の項参照） ・患者向け資材：ハルロピ®テープを使用されている方へ （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ．６. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：令和 5 年 5 月

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
突発的睡眠、傾眠 精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄） 悪性症候群 薬剤離脱症候群 衝動制御障害 ジスキネジア 起立性低血圧	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（ハルロピ®テープを使用されている方へ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

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) 洋名

HARUROPI® Tapes 8mg
HARUROPI® Tapes 16mg
HARUROPI® Tapes 24mg
HARUROPI® Tapes 32mg
HARUROPI® Tapes 40mg

(3) 名称の由来

ロピニロールを貼ることから命名した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ロピニロール塩酸塩

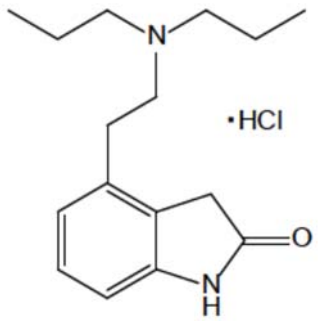
(2) 洋名（命名法）

Ropinirole Hydrochloride（JAN）
Ropinirole Hydrochloride（USP 及び EP）

(3) ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{24}N_2O$･HCl
分子量：296.84

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：HP-3000

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

⑴ 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

⑵ 溶解性

水に溶けやすく、メタノール又は酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくい。

⑶ 吸湿性

該当資料なし

⑷ 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 244℃（分解）

⑸ 酸塩基解離定数

該当資料なし

⑹ 分配係数

該当資料なし

⑺ その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

1. 紫外可視吸収スペクトル
   日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」
   極大波長が判定基準内であることを確認
2. 赤外吸収スペクトル
   日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（1）塩化カリウム錠剤法」
   参照スペクトルとの比較
3. 定性反応
   日局一般試験法「定性反応　塩化物」
   塩化物の定性反応を呈することを確認

定量法：電位差滴定法

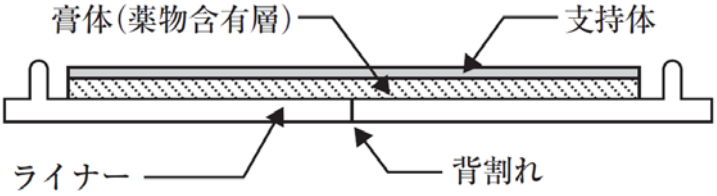
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

テープ剤

(2) 製剤の外観及び性状

販　売　名	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
外観・性状	淡褐色～褐色のテープ剤で、膏体面はライナーで覆われている。				
外　　形（模式図）					
	断面図 				
大　き　さ	23.2mm×23.2mm	32.8mm×32.8mm	40.1mm×40.1mm	46.3mm×46.3mm	51.8mm×51.8mm
面　　積	5.33cm^2	10.67cm^2	16.00cm^2	21.33cm^2	26.67cm^2

(3) 識別コード

販　売　名	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
識別コード	HP3210T	HP3211T	HP3212T	HP3213T	HP3214T
記 載 場 所	包装袋、箱	包装袋、箱	包装袋、箱	包装袋、箱	包装袋、箱

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販　売　名	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
有 効 成 分	1枚中 ロピニロール 塩酸塩 8mg	1枚中 ロピニロール 塩酸塩 16mg	1枚中 ロピニロール 塩酸塩 24mg	1枚中 ロピニロール 塩酸塩 32mg	1枚中 ロピニロール 塩酸塩 40mg
添　加　剤	脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン･イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、その他4成分を含有する。				

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量
該当しない

４．力価
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物
製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

６．製剤の各種条件下における安定性
ハルロピ®テープ 8mg・16mg・24mg・32mg・40mg

<table>
<tr><th colspan="2">試験項目</th><th>保存条件
(温度/湿度/光)</th><th>保存（包装）形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃±2℃/
60%RH±5%RH/
暗所</td><td>包装袋 a)</td><td>24 カ月（申請時）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃±2℃/
75%RH±5%RH/
暗所</td><td>包装袋 a)</td><td>6 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="6">苛酷
試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>50℃±2℃/
75%RH±5%RH/
暗所</td><td>包装袋 a)</td><td>3 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>60℃±2℃/
75%RH±5%RH/
暗所</td><td>包装袋 a)</td><td>2 カ月</td><td>①</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>25℃±2℃/
90%RH±5%RH/
暗所</td><td>未包装</td><td>1 カ月</td><td>①</td></tr>
<tr><td>25℃±2℃/
30%RH±5%RH/
暗所</td><td>未包装</td><td>1 カ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25℃±2℃/
60%RH±5%RH/
白色蛍光ランプ及び
近紫外蛍光ランプ</td><td>未包装</td><td rowspan="2">6 日 b)</td><td>②</td></tr>
<tr><td>包装袋 a)</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、粘着性、放出性及び定量法とした。
a：1 枚/包装袋。アルミニウムをベースとした複合フィルムの袋。
b：総照度 120 万 lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2 以上となる期間。

結果：
① 規格外の放出性の増加を認めた。
② 規格外の類縁物質の増加を認めた。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

外箱、包装袋、支持体は成分含量ごとに色が異なり、支持体に直接日付が書き込める。

ハルロピ®テープ 8mg　：緑色
ハルロピ®テープ 16mg　：橙色
ハルロピ®テープ 24mg　：赤ピンク色
ハルロピ®テープ 32mg　：紫色
ハルロピ®テープ 40mg　：水色

(2) 包装

ハルロピ®テープ 8mg　：28 枚［1 枚/1 袋×28 袋］
ハルロピ®テープ 16mg　：28 枚［1 枚/1 袋×28 袋］
ハルロピ®テープ 24mg　：28 枚［1 枚/1 袋×28 袋］
ハルロピ®テープ 32mg　：28 枚［1 枚/1 袋×28 袋］
ハルロピ®テープ 40mg　：28 枚［1 枚/1 袋×28 袋］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装袋：アルミニウムをベースとした複合フィルムの袋

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果
パーキンソン病

２．効能又は効果に関連する注意
設定されていない

３．用法及び用量
(1) 用法及び用量の解説
通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg を超えないこととする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
①投与回数の検討

第Ⅰ相単回及び反復投与試験（HP-3000-JP-02）の単回投与において、血漿中ロピニロールの t_{max}（最頻値）は、本剤 1.2mg 投与時では 20.0 及び 24.0hr（最頻値が 2 つ）、本剤 4.8mg 投与時では 20.0hr であった。また、第Ⅰ相単回及び反復投与試験（HP-3000-JP-02）の反復投与において、本剤 4.8mg 投与時の t_{max}（最頻値）は投与 1 回目で 20.0hr、投与 7 回目で 16.0hr であった（「Ⅶ．１．血中濃度の推移（2）1」の項参照）。

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、投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）とした。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

②投与部位の検討

第Ⅰ相投与部位検討試験（HP-3000-JP-01）において、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（推定値）は、$AUC_{0\text{-}t}$ で 0.738～1.308、C_{max} で 0.763～1.295 であった。いずれの投与部位間においても GMR（推定値）が 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、t_{max}（最頻値）は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$（平均値）は 10.5～11.5hr であり、いずれの投与部位においても同様の値を示した。

したがって、いずれの投与部位においても本剤は同様の薬物動態を示すと考えられた（「Ⅶ．１．血中濃度の推移（2）2」の項参照）。

使用済み治療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なかった（「Ⅶ．４．吸収 2」の項参照）。

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

本剤の用量は、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 $AUC_{0\text{-}\infty}$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/日とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/日を投与した際、定常状態における投与量補正 $AUC_{0\text{-}24}$ に生物学的同等性が認められていることが報告されている[10]。このことを踏まえ、第Ⅰ相単回及び反復投与試験（HP-3000-JP-02）のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg を単回投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty}$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、本剤の用量を設定した。

本剤 4.8mg に対するロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の $AUC_{0\text{-}\infty}$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 $AUC_{0\text{-}\infty}$が近似する本剤の用量を 6.8mg と設定した。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 に相当する本剤の用量をそれぞれ 6.8mg 及び 54.0mg と設定し、漸増用量を 6.8mg として第Ⅱ相

L-DOPA 併用患者比較試験（HP-3000-JP-04）及び L-DOPA 非併用患者比較試験（HP-3000-JP-05）を実施することとした。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

④最小用量 6.8mg 及び最大用量 54.0mg とした臨床試験

第Ⅱ相 L-DOPA 併用患者比較試験（HP-3000-JP-04）は L-DOPA 併用パーキンソン病患者、L-DOPA 非併用患者比較試験（HP-3000-JP-05）は L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とし、本剤 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 partⅢ（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本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認された（「Ⅴ．５．臨床成績（3）1」の項及び「Ⅴ．５．臨床成績（3）2」の項参照）。また、安全性に大きな問題はなかった。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

⑤薬物動態による用量の再検討

第Ⅱ相 L-DOPA 併用患者比較試験（HP-3000-JP-04）及び第Ⅱ相 L-DOPA 非併用患者比較試験（HP-3000-JP-05）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第Ⅰ相海外健康成人単回投与試験（HP-3000-US-04）の薬物動態パラメータを用いて用量の再検討を行った。本剤 6.8～40.5mg 及びロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg 投与時の AUC_{τ}^{ss}を、本剤は 6.8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠は 2mg に基準化した値を用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当に対する本剤 6.8mg 相当の製剤比を算出したところ、その推定値（90%信頼区間）は 0.836（0.758、0.922）であった。このことから、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の AUC_{τ}^{ss}に対応する本剤の用量は 8mg と考えられた。第Ⅰ相単回及び反復投与試験（HP-3000-JP-02）及び第Ⅰ相パーキンソン病患者海外反復投与試験（HP-3000-US-02）の比較結果から、本剤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 が近似する本剤の用量は 8mg と考えられた。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、本剤の最小用量を 8mg、最大用量を 64mg と再設定し、漸増用量を 8mg として第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）及び第Ⅲ相長期投与試験（HP-3000-JP-07）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

第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）では、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、本剤 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 partⅢ（on 時）合計スコアにおいて本剤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（「Ⅴ．５．臨床成績（4）1)」の項参照）。また、安全性に大きな問題はなかった。

第Ⅲ相長期投与試験（HP-3000-JP-07）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他のドパミンアゴニストからの切替え患者（ドパミンアゴニスト使用患者）を含む］を対象に、本剤 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 partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）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（「Ⅴ．５．臨床成績（4）2)」の項参照）。また安全性に大きな問題はなく、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（「Ⅶ．１．血中濃度の推移（2）5」の項参照）。

⑦漸増方法の検討

第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）では、本剤 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。

第Ⅲ相長期投与試験（HP-3000-JP-07）では、ドパミンアゴニスト未使用患者は本剤 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（P53 参照）に従った用量から投与を開始した。

いずれの患者においても臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量することとし、治験薬投与開始後 4 週までは 1 週間ごとに、16 週までは 2 週間ごとに、以降は 4 週間ごとに用量の増量、維持又は減量を判断した。なお、増量時には少なくとも同一用量の投与期間を 4 日以上設定することとした。

これらの漸増方法により実施した第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）及び第Ⅲ相長期投与試験（HP-3000-JP-07）の結果は、いずれにおいても本剤 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第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）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。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

⑧維持用量の検討

第Ⅲ相比較試験（HP-3000-JP-06）及び第Ⅲ相長期投与試験（HP-3000-JP-07）において、最終評価時点の UPDRS partⅢ（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（「Ⅴ．５．臨床成績（4）1)」の項及び「Ⅴ．５．臨床成績（4）2)」の項参照)。

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、本剤の用法及び用量は「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。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

使用は「6. 用法及び用量」に従い少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行いながら慎重に増量し、患者毎に適切な維持量を定めること。

（解説）

類薬において同様の注意喚起を行っており、本剤の使用開始においても悪心・嘔吐等の消化器症状及び血圧等の観察を行いながら、慎重に増量し、患者毎に適切な維持量を定めること。国内臨床試験では使用開始後 8 週間までの期間において、悪心が比較的多く報告されている。詳細は以下を確認すること。

第Ⅲ相比較試験※における悪心の発現率						
発現時期	2 週未満	2～4 週	4～8 週	8～12 週	12～16 週	16 週以上
発現例数 (%)	7/226 (3.1)	7/217 (3.2)	3/212 (1.4)	1/193 (0.5)	2/182 (1.1)	0/169 (0.0)

※HP-3000-JP-06

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号	開発の相	試験デザイン	対象	投与期間	評価項目
HP-3000-JP-01 [11]	国内 第Ⅰ相	非盲検	健康成人男性 15 例	24 時間	薬物動態 安全性
HP-3000-JP-02 [12]	国内 第Ⅰ相	非盲検	健康成人男性 12 例	単回投与：24 時間 反復投与：7 日間	薬物動態 安全性
HP-3000-JP-03 [13]	国内 第Ⅱ相	非盲検	L-DOPA 併用又は非併用 パーキンソン病患者 24 例	7 日間	安全性 薬物動態 有効性
HP-3000-JP-R05 [14]	国内 第Ⅱ相	非盲検	健康成人男性 20 例	8mg 投与期：7 日間 16mg 投与期：7 日間	薬物動態 安全性
HP-3000-JP-04 [15]	国内 第Ⅱ相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 併用 パーキンソン病患者 275 例	16 週間	有効性 安全性
HP-3000-JP-05 [16]	国内 第Ⅱ相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 非併用 パーキンソン病患者 216 例	16 週間	有効性 安全性
HP-3000-JP-06 [17]	国内 第Ⅲ相	ランダム化 二重盲検 並行群間比較	L-DOPA 併用 パーキンソン病患者 587 例	16 週間	有効性 安全性
HP-3000-JP-07 [18]	国内 第Ⅲ相	非盲検非対照	L-DOPA 併用又は非併用 パーキンソン病患者 199 例	52 週間	安全性 有効性 薬物動態

参考資料

試験番号	開発の相	試験デザイン	対象	投与期間	評価項目
HP-3000-US-02 [19]	海外 第Ⅰ相	非盲検	健康成人 24 例	24 時間	薬物動態 安全性
HP-3000-US-04 [20]	海外 第Ⅰ相	非盲検	パーキンソン病患者 90 例	7 日間	薬物動態 安全性

(2) 臨床薬理試験

1. 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（HP-3000-JP-02）[12)]

健康成人男性 12 例を対象として、本剤（ロピニロール塩酸塩として 1.2mg 及び 4.8mg 含有）を 24 時間胸部に単回投与した際の安全性について、ロピニロール塩酸塩錠を対照に 3 剤 3 期クロスオーバー試験として検討した。

その結果、4.8mg 投与群で 9.1%（1/11 例）に有害事象がみられた。本事象は中等度の起立性低血圧（自覚症状・他覚所見の有害事象）で本剤との因果関係が否定できない有害事象と判定されたが、無処置で消失が確認された。1.2mg 投与群及びロピニロール塩酸塩錠投与群では有害事象はみられなかった。

また、健康成人男性 12 例を対象として、本剤（ロピニロール塩酸塩として 4.8mg 含有）を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した。

その結果、33.3%（4/12 例）に有害事象がみられた。そのうち、有害事象発現率（自覚症状・他覚所見）は 16.7%（2/12 例）であり、その内訳は、頭痛、口腔咽頭痛が各 1 例であった。いずれの事象も重症度は軽度であり、無処置で消失が確認された。これらの有害事象のうち頭痛が本剤との因果関係が否定できない有害事象と判定された。また、有害事象発現率（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）は、16.7%（2/12 例）であり、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。いずれの事象も重症度は Grade※1 であり、無治療で消失が確認された。いずれの事象も本剤との因果関係が否定できない有害事象と判定された。投与中止に至った有害事象が 1 例 2 件みられた。いずれも Grade1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、本剤の投与中止により基準値まで回復したことから、本剤との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

※臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類（Grade 1～4）に準拠して判定した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

2. 健康成人男性を対象とした薬物動態試験 ―貼付部位の検討―（HP-3000-JP-01）[11)]

健康成人男性 15 例を対象として、本剤（ロピニロール塩酸塩として 4.8mg 含有）を 5 部位 5 期クロスオーバー法（非盲検）により、同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した。

その結果、胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部に投与時の有害事象はそれぞれ 20.0%（3/15 例）、20.0%（3/15 例）、7.7%（1/13 例）、20.0%（3/15 例）及び 26.7%（4/15 例）であった。

そのうち、有害事象（自覚症状・他覚所見）発現率は、胸部 6.7%（1/15 例）、腹部 13.3%（2/15 例）、大腿部 13.3%（2/15 例）、上腕部 20.0%（3/15 例）であり、側腹部ではみられなかった。発現した事象は、腹部で発現した下痢（軽度）2 例を除き、いずれも重症度が中等度の起立性低血圧で本剤との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も無治療で消失を確認した。

また、有害事象（臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図）発現率は、胸部 13.3%（2/15 例）、腹部 6.7%（1/15 例）、側腹部 7.7%（1/13 例）、大腿部 6.7%（1/15 例）、上腕部 6.7%（1/15 例）であった。発現した事象は、胸部で血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例、腹部でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例、側腹部で血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加が各 1 例、大腿部で尿中血陽性が 1 例、上腕部で血中ビリルビン増加が 1 例みられた。いずれも臨床検査値に関する有害事象で本剤との因果関係は否定されなかったが、側腹部で発現した血中ビリルビン増加（Grade※2）1 例を除き、いずれも重症度は Grade1 であった。いずれの事象も無治療で軽快又は消失を確認した。

※臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類（Grade 1～4）に準拠して判定した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

3. パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（HP-3000-JP-03）[13)]

パーキンソン病患者 24 例を対象に、本剤（ロピニロール塩酸塩として 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。なお、本剤 6.8mg 群、13.5mg 群及び 20.3mg 群はそれぞれ別々の患者で実施した。

その結果、有害事象は 6.8mg 群 50.0%（4/8 例）、13.5mg 群 87.5%（7/8 例）及び 20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。6.8mg 群は、血中尿酸増加、食欲減退、頚部痛、傾眠、浮動性めまい、紅斑、起立性低血圧が各 1 例であった。13.5mg 群は、便秘、適用部位紅斑が各 3 例、適用部位そう痒感 2 例、

悪心、蜂巣炎、総蛋白減少、起立血圧低下、白血球数減少、傾眠、口腔咽頭不快感、紅斑、発疹、じん麻疹が各 1 例であった。20.3mg 群は、総蛋白減少、傾眠が各 3 例、嘔吐、適用部位そう痒感、挫傷、血中ナトリウム減少、頭痛が各 2 例、便秘、悪心、適用部位紅斑、転倒、起立血圧低下、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中クロール減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少、体温上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、譫妄、不眠症が各 1 例であった。

重症度が中等度の有害事象は、13.5mg 群の蜂巣炎、白血球減少が各 1 例、20.3mg 群の嘔吐 2 例、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例であり、いずれの事象も消失した。なお、高度の有害事象は 20.3mg の譫妄 1 例のみであり、対症治療により消失した。

重篤な有害事象は、20.3mg 群に譫妄が 1 例みられた。本剤投与中止後に発現した事象であるが、本剤との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

投与中止に至った有害事象は、20.3mg 群で嘔吐が 1 例認められた。本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。なお、本患者は、重篤な有害事象を発現した患者と同一である。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

4. 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（HP-3000-JP-R05）[14)]

健康成人男性 20 例を対象に初回投与量として、本剤 8mg（ロピニロール塩酸塩として 8mg 含有）を胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した［8mg 投与期］。その後、本剤 8mg を 16mg（ロピニロール塩酸塩として 16mg 含有）に増量し 1 日 1 回 7 日間反復投与した［16mg 投与期］。16mg 投与終了後に 8mg を 1 日間投与し、その後本剤を投与しない 2 日間の後観察［漸減・後観察期］を実施した。

その結果、8mg 投与期の有害事象発現率は 65.0%（13/20 例）であり、適用部位紅斑が 11 例、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、起立血圧低下が各 1 例であった。16mg 投与期の有害事象発現率は 5.0%（1/20 例）であり、食欲減退であった。漸減・後観察期の有害事象はみられなかった。いずれも本剤との因果関係が否定できない有害事象であったが、重症度は軽度であり、無治療で消失した。

(3)用量反応探索試験

1. 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（HP-3000-JP-04）[15)]

目的	L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、UPDRS partⅢ（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。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	L-DOPA 併用パーキンソン病患者（本登録 277 例） 有効性解析対象例（PPS）　：本剤群 172 例、プラセボ群 87 例 安全性解析対象例　　：本剤群 179 例、プラセボ群 90 例
主な登録基準	（1）「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 2 度～4 度の患者 （2）L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用し、治験投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 （3）下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者 ・wearing off 現象が発現している患者 ・on-off 現象が発現している患者 ・no-on / delayed on 現象が発現している患者 ・L-DOPA の効果が十分に認められていない患者 （4）ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者 （5）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治療薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 （6）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等
主な除外基準	（1）治験薬投与開始前 6 カ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む） （2）評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害［観察期開始日での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下］のある患者 （3）投与開始日での UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアが 10 以下の患者 （4）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）を実施した既往のある患者 （5）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 （6）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 （7）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　等

試験方法	1 日 1 回本剤 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 6.8mg 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 4 週後までは原則として 1 週間ごとに増量し、以降は 2 週間ごとに増量した。ただし、以下のいずれかに該当したときは増量せず、その用量を維持した。 ・本剤の投与量が 54.0mg/日に達したとき ・有害事象により増量が困難と判断したとき ・パーキンソン病症状が消失したとき ・患者が増量を希望しないとき また、以下のいずれかに該当したときは減量を可とし、6.8mg 減量した。なお、減量は 1 回のみ可とし、減量した場合は以降増量しないこととした。 ・対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき ・治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき ・有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき 治験薬投与は 16 週間とし、治験薬投与期終了後、最終投与量に応じて 1～7 日間の漸減期を設けた。 治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。 注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である
評価項目	［有効性］ 主要評価項目（検証的解析項目）： UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー UPDRS partⅡ（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　等 ［安全性］ 有害事象の内容及び発現率　等
統計手法	［有効性］ 主要評価項目 主要な解析対象集団を PPS とし、UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、以下の解析を行った。 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について記述統計量を算出した。また、投与開始後 16 週（LOCF）の UPDRS partⅢ（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を、投与群及びベースライン値を説明変数、投与開始後 16 週（LOCF）のベースラインからの変化量を従属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値、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均値、95%信頼区間及び p 値を算出した。 副次評価項目 UPDRS partⅢ（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、投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、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。 UPDRS partⅡ（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について、主要評価項目と同様の解析を行った。 ［安全性］ 安全性解析対象集団を対象とし、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）＝（有害事象発現例数/安全性解析対象例数）×100 とした。

結果

［有効性］

主要評価項目

主解析（検証的解析結果）：

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（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 において、投与群及び UPDRS partⅢ（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の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は −3.5（−5.2, −1.7）であった。投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p＝0.0001）。

投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均値	95%信頼区間	p 値
本剤群	−8.4	0.5	−9.4～−7.3	−3.5	−5.2～−1.7	0.0001
プラセボ群	−4.9	0.7	−6.3～−3.5	―	―	―

投与群及び UPDRS partⅢ（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

主要評価項目

副次解析：

（1）各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアを表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	投与開始前	172	22.5	8.0	11	22.0	47
	2 週	171	19.7	8.7	1	19.0	45
	4 週	168	17.5	9.2	0	17.0	45
	8 週	163	15.5	9.4	0	14.0	48
	12 週	160	14.3	9.2	0	13.0	48
	16 週	153	13.7	9.3	0	12.0	48
	16 週（LOCF）	172	14.2	9.4	0	13.0	48
プラセボ群	投与開始前	87	23.1	8.8	11	22.0	61
	2 週	85	20.8	9.5	4	19.0	53
	4 週	85	19.9	10.0	4	18.0	70
	8 週	79	18.3	9.2	1	19.0	40
	12 週	75	17.5	9.3	1	17.0	40
	16 週	74	17.3	9.3	3	17.5	42
	16 週（LOCF）	87	18.1	10.8	2	18.0	70

結果

主要評価項目

副次解析：

（2）各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

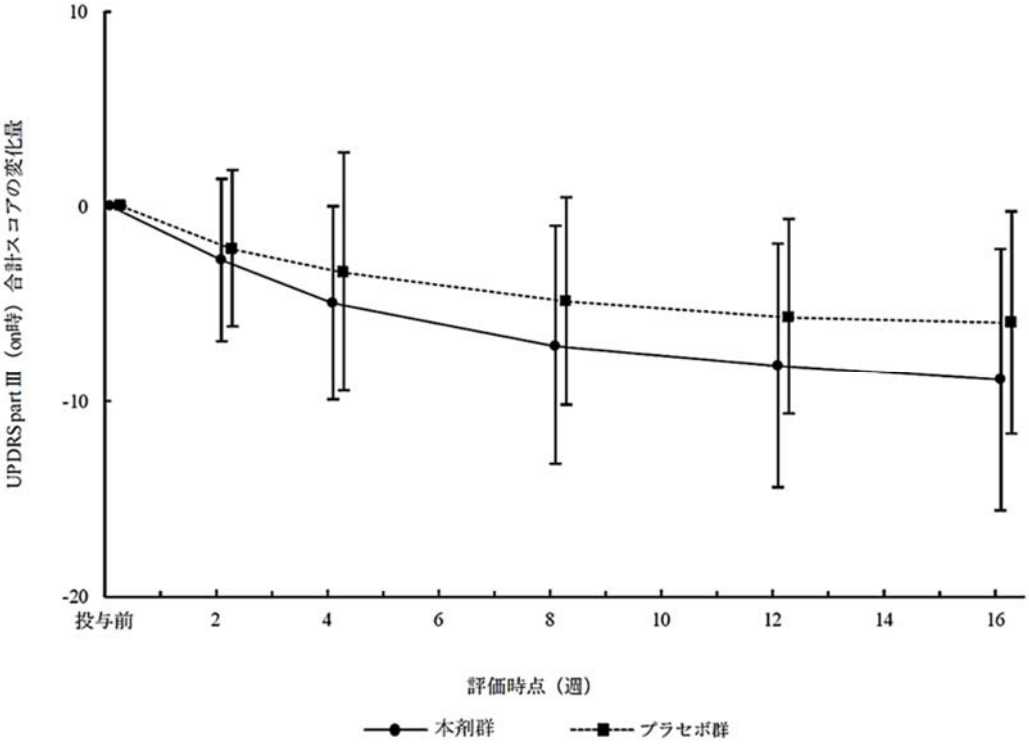
PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を表及び図に示す。

本剤群及びプラセボ群ともに経時的な減少がみられたが、全ての評価時点において、本剤群における減少幅がプラセボ群を上回っていた。

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアの変化量（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	2 週	171	−2.8	4.2	−27	−2.0	9
	4 週	168	−5.0	5.0	−22	−5.0	9
	8 週	163	−7.1	6.2	−34	−7.0	8
	12 週	160	−8.2	6.3	−33	−8.0	4
	16 週	153	−8.9	6.7	−34	−8.0	5
	16 週（LOCF）	172	−8.3	6.9	−34	−8.0	11
プラセボ群	2 週	85	−2.2	4.0	−15	−1.0	14
	4 週	85	−3.4	6.2	−27	−3.0	32
	8 週	79	−4.9	5.3	−27	−4.0	7
	12 週	75	−5.7	5.0	−27	−5.0	4
	16 週	74	−6.0	5.7	−30	−6.0	3
	16 週（LOCF）	87	−4.9	7.0	−30	−5.0	32

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアの変化量の推移図（PPS）



平均値±標準偏差

投与群	評価時点					
	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週
本剤群	172	171	168	163	160	153
プラセボ群	87	85	85	79	75	74

例数

結果

副次評価項目
UPDRS partⅢ（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）投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポンダー群間比較

PPS において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー（改善率20%以上）の割合の群間差（95%信頼区間）は19.2（6.8, 31.6）%であり、有意差がみられた（名目 p＝0.0032、Fisher の直接確率法）。

投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合の群間比較（PPS）

投与群	例数	レスポンダー（改善率 20%以上）			
		改善例数（%）	改善割合の群間差 a)	改善割合の差の95%信頼区間 a)	名目 p 値 b)
本剤群	172	126（73.3）	19.2	6.8～31.6	0.0032
プラセボ群	87	47（54.0）	－	－	－

a：単位 %
b：Fisher の直接確率法（有意水準 5%）

副次評価項目
UPDRS partⅢ（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）
（2）各評価時点におけるレスポンダー

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーを表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	評価時点	例数	レスポンダー（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の95%信頼区間 a)
本剤群	2 週	171	47（27.5）	20.9 ～ 34.8
	4 週	168	87（51.8）	44.0 ～ 59.5
	8 週	163	109（66.9）	59.1 ～ 74.0
	12 週	160	119（74.4）	66.9 ～ 80.9
	16 週	153	115（75.2）	67.5 ～ 81.8
	16 週（LOCF）	172	126（73.3）	66.0 ～ 79.7
プラセボ群	2 週	85	22（25.9）	17.0 ～ 36.5
	4 週	85	34（40.0）	29.5 ～ 51.2
	8 週	79	38（48.1）	36.7 ～ 59.6
	12 週	75	43（57.3）	45.4 ～ 68.7
	16 週	74	44（59.5）	47.4 ～ 70.7
	16 週（LOCF）	87	47（54.0）	43.0 ～ 64.8

a：単位 %

副次評価項目
UPDRS partⅢ（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）
（3）最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー［投与開始後 16 週（LOCF）］

PPS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアについて、最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー（改善率 20%以上）を表に示す。

レスポンダーは両群ともに最終評価時の 1 日投与量 13.5mg よりみられ、54.0mg であった患者が最も多かった。

結果

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 partⅢ（on時）合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	最終評価時点の1日投与量（mg）	例数	16週（LOCF）におけるレスポンダー（改善率20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の95%信頼区間 a)
本剤群	6.8	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	13.5	1	1（100.0）	2.5 ～ 100.0
	20.3	7	4（57.1）	18.4 ～ 90.1
	27.0	18	12（66.7）	41.0 ～ 86.7
	33.8	13	10（76.9）	46.2 ～ 95.0
	40.5	19	18（94.7）	74.0 ～ 99.9
	47.3	6	5（83.3）	35.9 ～ 99.6
	54.0	107	76（71.0）	61.5 ～ 79.4
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	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	27.0	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	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	62	37（59.7）	46.4 ～ 71.9

a：単位 %

注）本剤の承認された1日量は8～64mgである。

副次評価項目

UPDRS partⅢ（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）

（4）治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー［投与開始後16週（LOCF）］

PPSを対象とした、投与開始後16週（LOCF）におけるUPDRS partⅢ（on時）合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー（改善率20%以上）を表に示す。

レスポンダーは治験薬投与期を通じた最頻投与量20.3mg（本剤群）、13.5mg（プラセボ群）よりみられ、両群ともに54.0mgであった患者が最も多かった。

治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後16週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on時）合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	治験薬投与期を通じた最頻投与量（mg）	例数	16週（LOCF）におけるレスポンダー（改善率20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の95%信頼区間 a)
本剤群	6.8	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	13.5	0	－	－
	20.3	8	5（62.5）	24.5 ～ 91.5
	27.0	17	12（70.6）	44.0 ～ 89.7
	33.8	15	10（66.7）	38.4 ～ 88.2
	40.5	20	19（95.0）	75.1 ～ 99.9
	47.3	6	4（66.7）	22.3 ～ 95.7
	54.0	105	76（72.4）	62.8 ～ 80.7
プラセボ群	6.8	3	0（0.0）	0.0 ～ 70.8
	13.5	3	1（33.3）	0.8 ～ 90.6
	20.3	0	－	－
	27.0	0	－	－
	33.8	9	4（44.4）	13.7 ～ 78.8
	40.5	7	2（28.6）	3.7 ～ 71.0
	47.3	4	3（75.0）	19.4 ～ 99.4
	54.0	61	37（60.7）	47.3 ～ 72.9

a：単位 %

注）本剤の承認された1日量は8～64mgである。

結果	**副次評価項目** **UPDRS partⅡ（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** PPS を対象とした、投与開始前（ベースライン）の UPDRS partⅡ（on 時と off 時の平均）合計スコア（平均値±標準偏差）は、本剤群では 8.18±4.23、プラセボ群では 9.13±5.52 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量は、本剤群では−2.37±3.02、プラセボ群では−0.99±2.52 であった。 投与群及び UPDRS partⅡ（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の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間差（本剤群−プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は−1.50（−2.23, −0.77）であり、有意差がみられた（名目 p< 0.0001）。 **［安全性］** **有害事象（安全性解析対象集団）** 有害事象発現率は、本剤群 88.8%（159/179 例）、プラセボ群 77.8%（70/90 例）であった。 本試験で死亡例はみられなかった。 死亡以外の重篤な有害事象発現率は、本剤群 2.2%（4/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。その内訳は本剤群で網膜剥離、腸閉塞、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 1 例、プラセボ群で肺炎、上腕骨骨折、乳癌、意識消失、譫妄が各 1 例であった。 このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症、意識変容状態、深部静脈血栓症、プラセボ群の譫妄であった。 投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）は、本剤群 7.8%（14/179 例）、プラセボ群 5.6%（5/90 例）であった。発現した事象は、本剤群では、幻覚 1.7%（3/179 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジストニアが各 1.1%（2/179 例）、悪心、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位腫脹、脊椎圧迫骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、横紋筋融解症、頚変形、体幹前屈症、胃癌、意識変容状態、深部静脈血栓症が各 0.6%（1/179 例）、プラセボ群では、骨髄浮腫、軟骨損傷、上腕骨骨折、半月板変性、乳癌、譫妄、うつ病が各 1.1%（1/90 例）であった。 治験薬投与部位の有害事象発現率は、本剤群 18.4%（33/179 例）、プラセボ群 13.3%（12/90 例）であった。主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑［本剤群 14.5%（26/179 例）、プラセボ群 8.9%（8/90 例）］、次いで適用部位そう痒感［本剤群 12.3%（22/179 例）、プラセボ群 8.9%（8/90 例）］であった。本剤群で発現した適用部位紅斑 1 例を除き、因果関係が否定されなかった。 本剤群で発現率 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 16.8%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.6%、適用部位紅斑 14.5%、適用部位そう痒感、起立血圧低下が各 12.3%、血中乳酸脱水素酵素増加 11.2%、傾眠 9.5%、悪心、ジスキネジアが各 7.8%、幻覚 6.7%、便秘 6.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛が各 5.0%であった。 このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（本剤群 15.6%、プラセボ群 5.6%、以下同順）、適用部位紅斑（14.5%、8.9%）、起立血圧低下（12.3%、4.4%）、傾眠（9.5%、3.3%）、ジスキネジア（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）であった。 本剤群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑 14.0%、適用部位そう痒感 12.3%、起立血圧低下 11.7%、傾眠 8.4%、ジスキネジア 7.8%、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、幻覚が各 6.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.1%であった。 このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑（本剤群 14.0%、プラセボ群 8.9%、以下同順）、起立血圧低下（11.7%、4.4%）、傾眠（8.4%、3.3%）、ジスキネジア（7.8%、2.2%）、幻覚（6.7%、1.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.1%、1.1%）であった。

結果

いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表に示す。

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
有害事象	159（88.8）	70（77.8）	112（62.6）	40（44.4）
心臓障害				
心室性期外収縮	2（1.1）	2（2.2）	1（0.6）	2（2.2）
胃腸障害				
悪心	14（7.8）	4（4.4）	12（6.7）	3（3.3）
便秘	11（6.1）	6（6.7）	8（4.5）	3（3.3）
腹部不快感	8（4.5）	1（1.1）	4（2.2）	0（0.0）
嘔吐	5（2.8）	5（5.6）	3（1.7）	4（4.4）
下痢	2（1.1）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）
胃炎	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	1（1.1）
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	26（14.5）	8（8.9）	25（14.0）	8（8.9）
適用部位そう痒感	22（12.3）	8（8.9）	22（12.3）	8（8.9）
けん怠感	2（1.1）	2（2.2）	1（0.6）	1（1.1）
異常感	1（0.6）	2（2.2）	0（0.0）	1（1.1）
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	30（16.8）	12（13.3）	0（0.0）	0（0.0）
肺炎	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	8（4.5）	4（4.4）	0（0.0）	0（0.0）
擦過傷	5（2.8）	1（1.1）	1（0.6）	0（0.0）
歯牙破折	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28（15.6）	5（5.6）	11（6.1）	1（1.1）
起立血圧低下	22（12.3）	4（4.4）	21（11.7）	4（4.4）
血中乳酸脱水素酵素増加	20（11.2）	9（10.0）	12（6.7）	3（3.3）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9（5.0）	2（2.2）	7（3.9）	1（1.1）
リンパ球百分率減少	7（3.9）	0（0.0）	1（0.6）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6（3.4）	3（3.3）	6（3.4）	2（2.2）
好酸球百分率増加	6（3.4）	1（1.1）	1（0.6）	1（1.1）
血中尿素増加	5（2.8）	1（1.1）	3（1.7）	0（0.0）
尿中血陽性	5（2.8）	3（3.3）	2（1.1）	0（0.0）
好中球百分率増加	4（2.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
白血球数減少	3（1.7）	2（2.2）	1（0.6）	2（2.2）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（1.7）	2（2.2）	2（1.1）	1（1.1）
白血球数増加	2（1.1）	3（3.3）	0（0.0）	1（1.1）
血中クレアチニン増加	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）
代謝および栄養障害				
食欲減退	7（3.9）	1（1.1）	3（1.7）	1（1.1）
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	9（5.0）	3（3.3）	1（0.6）	2（2.2）
関節痛	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）
筋骨格痛	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

結果	いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（つづき）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	179	90	179	90
有害事象	159（88.8）	70（77.8）	112（62.6）	40（44.4）
神経系障害				
傾眠	17（9.5）	3（3.3）	15（8.4）	3（3.3）
ジスキネジア	14（7.8）	2（2.2）	14（7.8）	2（2.2）
浮動性めまい	5（2.8）	0（0.0）	5（2.8）	0（0.0）
頭痛	5（2.8）	1（1.1）	3（1.7）	0（0.0）
体位性めまい	4（2.2）	0（0.0）	4（2.2）	0（0.0）
味覚異常	0（0.0）	2（2.2）	0（0.0）	1（1.1）
精神障害				
幻覚	12（6.7）	1（1.1）	12（6.7）	1（1.1）
幻視	4（2.2）	4（4.4）	4（2.2）	3（3.3）
不眠症	3（1.7）	2（2.2）	2（1.1）	2（2.2）
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	1（0.6）	2（2.2）	0（0.0）	1（1.1）
血管障害				
起立性低血圧	5（2.8）	1（1.1）	3（1.7）	1（1.1）

例数（%）

2. 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（HP-3000-JP-05）[16)]

目的	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 16 週間反復経皮投与し、UPDRS partⅢ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。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（本登録 217 例） 有効性解析対象例（PPS）　：本剤群 136 例、プラセボ群 69 例 安全性解析対象例　　：本剤群 140 例、プラセボ群 70 例
主な登録基準	（1）「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria」に準じ、パーキンソン病と診断され、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者 （2）L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつパーキンソン病診断のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者 （3）ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者 （4）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 （5）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等
主な除外基準	（1）治験薬投与開始前 6 カ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む） （2）評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害［観察期開始日（又は投与開始日）での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下］のある患者 （3）投与開始日での UPDRS partⅢ合計スコアが 10 以下の患者 （4）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）を実施した既往のある患者 （5）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 （6）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 （7）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　等
試験方法	1 日 1 回本剤 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 6.8mg 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 4 週後までは原則として 1 週間ごとに増量し、以降は 2 週間ごと増量した。ただし、以下のいずれかに該当したときは増量せず、その用量を維持した。 ・本剤の投与量が 54.0mg/日に達したとき ・有害事象により増量が困難と判断したとき ・パーキンソン病症状が消失したとき ・患者が増量を希望しないとき また、以下のいずれかに該当したときは減量を可とし、6.8mg 減量した。なお、減量は 1 回のみ可とし、減量した場合は以降増量しないこととした。 ・対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき ・治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき ・有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき 治験薬投与は 16 週間とし、治験薬投与期終了後、治験薬の最終投与量に応じて 1～7 日間の漸減期を設けた。 治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。 注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である

評価項目	［有効性］ 主要評価項目（検証的解析項目）： UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： UPDRS partⅡ＋Ⅲの合計スコアのベースラインからの変化量 UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダー　等 ［安全性］ 有害事象の内容及び発現率　等
統計手法	［有効性］ 主要評価項目 主要な解析対象集団を PPS とし、UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量は、以下の解析を行った。 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について記述統計量を算出した。また、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の群間比較を、投与群及びベースライン値を説明変数、投与開始後 16 週（LOCF）のベースラインからの変化量を従属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値、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均値、95%信頼区間及び p 値を算出した。 副次評価項目 UPDRS partⅡ＋Ⅲの合計スコア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 partⅢ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、投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、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。 ［安全性］ 安全性解析対象集団を対象とし、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）＝（有害事象発現例数/安全性解析対象例数）×100 とした。

結果

［有効性］

主要評価項目

主解析（検証的解析結果）：

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較

PPSにおいて、投与群及びUPDRS partⅢ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の結果、投与開始後16週（LOCF）におけるUPDRS partⅢ合計スコアの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は−4.8（−6.5, −3.2）であった。投与開始後16週（LOCF）におけるUPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p< 0.0001）。

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアの変化量の群間比較（PPS）

投与量	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均値	95%信頼区間	p 値
本剤群	−8.4	0.5	−9.4～−7.4	−4.8	−6.5～−3.2	＜0.0001
プラセボ群	−3.5	0.7	−4.9～−2.2	―	―	―

投与群及び UPDRS partⅢ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

主要評価項目

副次解析：

（1）各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコア

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアを表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコア（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	投与開始前	136	21.2	7.1	11	20.0	44
	2 週	136	18.7	7.7	0	18.0	44
	4 週	134	16.2	8.1	1	15.0	41
	8 週	130	14.9	8.0	1	14.0	36
	12 週	127	12.9	8.0	1	13.0	34
	16 週	124	12.6	8.1	1	12.0	34
	16 週（LOCF）	136	12.9	8.1	1	12.5	34
プラセボ群	投与開始前	69	21.5	7.5	11	19.0	43
	2 週	69	20.1	8.0	8	19.0	39
	4 週	68	18.5	8.5	1	17.0	40
	8 週	65	17.6	8.2	2	17.0	38
	12 週	61	17.4	8.3	2	15.0	40
	16 週	60	17.0	8.4	4	16.0	40
	16 週（LOCF）	69	18.0	9.8	3	16.0	49

結果

主要評価項目

副次解析：

（2）各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量

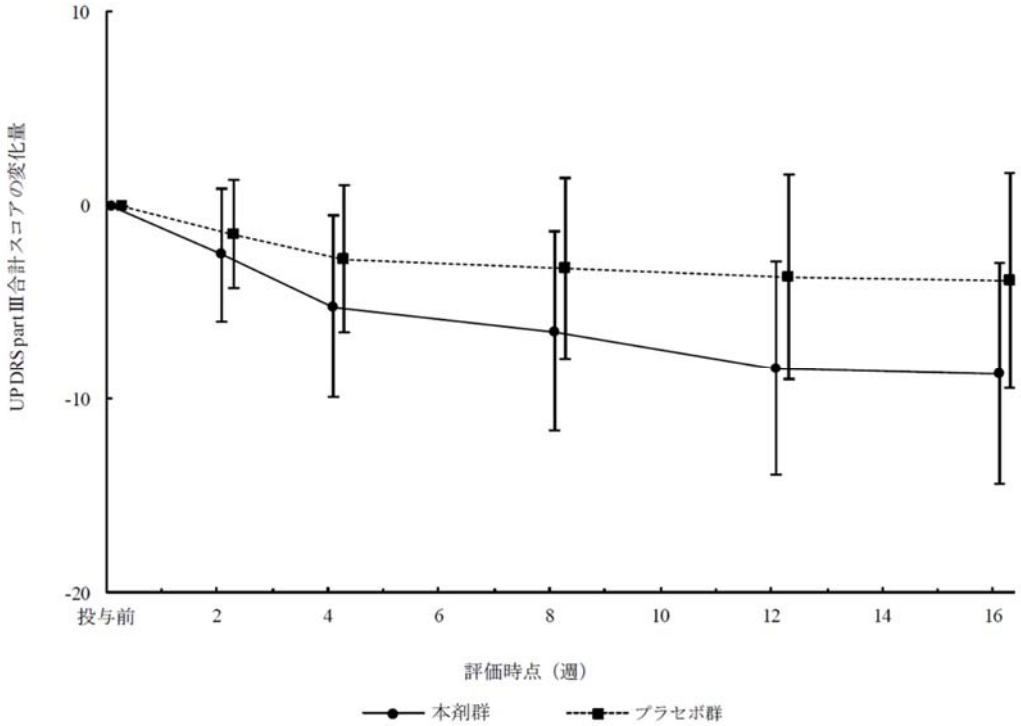
PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量を表及び図に示す。

本剤群及びプラセボ群ともに経時的な減少がみられたが、全ての評価時点において、本剤群における減少幅がプラセボ群を上回っていた。

各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアの変化量（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	2 週	136	−2.5	3.4	−18	−1.0	7
	4 週	134	−5.2	4.7	−21	−5.0	5
	8 週	130	−6.5	5.2	−25	−6.0	4
	12 週	127	−8.4	5.6	−27	−8.0	8
	16 週	124	−8.7	5.7	−25	−9.0	9
	16 週（LOCF）	136	−8.4	5.9	−25	−9.0	9
プラセボ群	2 週	69	−1.5	2.8	−7	−1.0	7
	4 週	68	−2.8	3.8	−12	−3.0	7
	8 週	65	−3.2	4.7	−16	−3.0	9
	12 週	61	−3.7	5.3	−15	−4.0	13
	16 週	60	−3.9	5.6	−15	−4.0	14
	16 週（LOCF）	69	−3.6	5.9	−15	−4.0	16

各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアの変化量の推移図（PPS）



平均値±標準偏差

例数

投与群	評価時点					
	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週
本剤群	136	136	134	130	127	124
プラセボ群	69	69	68	65	61	60

結果

副次評価項目

UPDRS partⅡ＋Ⅲの合計スコアのベースラインからの変化量

（1）各評価時点における変化量

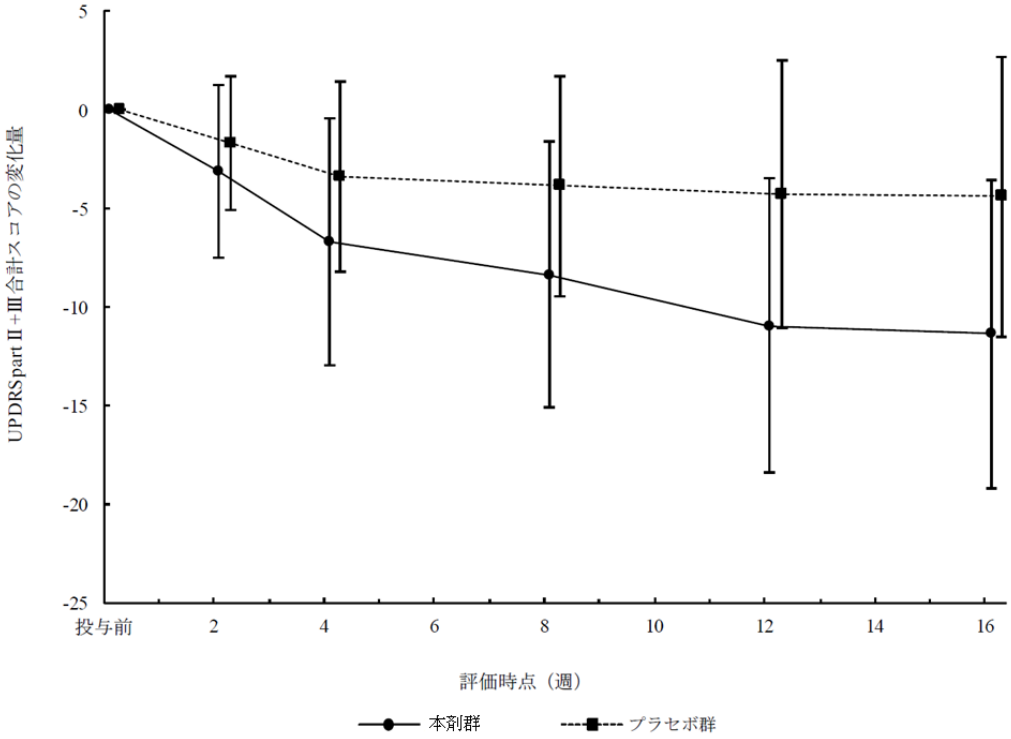
PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅡ＋Ⅲ合計スコアの変化量を表及び図に示す。

各評価時点における UPDRS partⅡ＋Ⅲ合計スコアの変化量（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
本剤群	投与開始前 a)	136	28.1	9.5	13	28.0	58
	2 週	136	−3.1	4.4	−26	−2.0	10
	4 週	134	−6.7	6.2	−26	−6.0	11
	8 週	130	−8.3	6.7	−28	−8.0	7
	12 週	127	−10.9	7.5	−33	−11.0	9
	16 週	124	−11.4	7.8	−30	−12.0	11
	16 週（LOCF）	136	−10.9	7.9	−30	−11.0	11
プラセボ群	投与開始前 a)	69	28.4	10.2	13	27.0	62
	2 週	69	−1.7	3.4	−9	−1.0	9
	4 週	68	−3.4	4.8	−16	−3.0	9
	8 週	65	−3.8	5.6	−19	−4.0	10
	12 週	61	−4.3	6.8	−18	−4.0	16
	16 週	60	−4.4	7.1	−18	−4.0	19
	16 週（LOCF）	69	−3.8	7.7	−18	−4.0	26

a：ベースライン値

各評価時点における UPDRS partⅡ＋Ⅲ合計スコアの変化量の推移図（PPS）



平均値±標準偏差

例数

投与群	評価時点					
	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週
本剤群	136	136	134	130	127	124
プラセボ群	69	69	68	65	61	60

結果

副次評価項目
UPDRS partⅡ＋Ⅲの合計スコアのベースラインからの変化量
（2）投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間比較

PPS において、投与群及び UPDRS partⅡ＋Ⅲ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の結果、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅡ＋Ⅲ合計スコアの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は−7.1（−9.4, −4.8）であり、有意差がみられた（名目 p< 0.0001）。

投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS partⅡ＋Ⅲ合計スコアの変化量の群間比較（PPS）

投与量	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均値	95%信頼区間	名目 p 値
本剤群	−10.9	0.7	−12.2～−9.6	−7.1	−9.4～−4.8	< 0.0001
プラセボ群	−3.8	0.9	−5.7～−1.9	―	―	―

投与群及び UPDRS partⅡ＋Ⅲ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

副次評価項目
UPDRS partⅢ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）投与開始後 16 週（LOCF）におけるレスポンダー群間比較

PPS において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダー（改善率 20%以上）の割合の群間差（95%信頼区間）は 26.4（12.5, 40.3）%であり、有意差がみられた（名目 p＝0.0003、Fisher の直接確率法）。

投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダーの群間比較（PPS）

投与群	例数	レスポンダー（改善率 20%以上）			
		改善例数（%）	改善割合の群間差 a)	改善割合の差の95%信頼区間 a)	名目 p 値 b)
本剤群	136	101（74.3）	26.4	12.5～40.3	0.0003
プラセボ群	69	33（47.8）	―	―	―

a：単位 %
b：Fisher の直接確率法（有意水準 5%）

結果

副次評価項目
UPDRS partⅢ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）
（2）各評価時点におけるレスポンダー

PPS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダーを表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	評価時点	例数	レスポンダー（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の 95%信頼区間 a)
本剤群	2 週	136	32（23.5）	16.7 ～ 31.6
	4 週	134	69（51.5）	42.7 ～ 60.2
	8 週	130	79（60.8）	51.8 ～ 69.2
	12 週	127	95（74.8）	66.3 ～ 82.1
	16 週	124	94（75.8）	67.3 ～ 83.0
	16 週（LOCF）	136	101（74.3）	66.1 ～ 81.4
プラセボ群	2 週	69	13（18.8）	10.4 ～ 30.1
	4 週	68	27（39.7）	28.0 ～ 52.3
	8 週	65	29（44.6）	32.3 ～ 57.5
	12 週	61	29（47.5）	34.6 ～ 60.7
	16 週	60	30（50.0）	36.8 ～ 63.2
	16 週（LOCF）	69	33（47.8）	35.6 ～ 60.2

a：単位 %

副次評価項目
UPDRS partⅢ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）
（3）最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー［投与開始後 16 週（LOCF）］

PPS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアについて、最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー（改善率 20%以上）を表に示す。

レスポンダーは本剤群で 20.3mg、プラセボ群で 27.0mg よりみられ、両群ともに 54.0mg の患者が最も多かった。

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 partⅢ合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	最終評価時点の 1 日投与量（mg）	例数	16 週（LOCF）における レスポンダー（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の 95%信頼区間 a)
本剤群	6.8	0	－	－
	13.5	0	－	－
	20.3	5	2（40.0）	5.3 ～ 85.3
	27.0	3	2（66.7）	9.4 ～ 99.2
	33.8	5	4（80.0）	28.4 ～ 99.5
	40.5	10	6（60.0）	26.2 ～ 87.8
	47.3	8	6（75.0）	34.9 ～ 96.8
	54.0	105	81（77.1）	67.9 ～ 84.8
プラセボ群	6.8	0	－	－
	13.5	0	－	－
	20.3	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	27.0	3	2（66.7）	9.4 ～ 99.2
	33.8	2	1（50.0）	1.3 ～ 98.7
	40.5	5	1（20.0）	0.5 ～ 71.6
	47.3	2	1（50.0）	1.3 ～ 98.7
	54.0	56	28（50.0）	36.3 ～ 63.7

a：単位 %

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

結果

副次評価項目

UPDRS partⅢ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）

（4）治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー［投与開始後 16 週（LOCF）］

PPS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー（改善率 20%以上）を表に示す。

レスポンダーは治験薬投与期を通じた最頻投与量 20.3mg（本剤群）、27.0mg（プラセボ群）よりみられ、両群ともに 54.0mg であった患者が最も多かった。

治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRSpartⅢ合計スコアのレスポンダー（PPS）

投与群	治験薬投与期を通じた最頻投与量（mg）	例数	16 週（LOCF）におけるレスポンダー（改善率 20%以上）	
			改善例数（%）	改善割合の95%信頼区間 a)
本剤群	6.8	0	－	－
	13.5	0	－	－
	20.3	5	2（40.0）	5.3 ～ 85.3
	27.0	4	2（50.0）	6.8 ～ 93.2
	33.8	6	5（83.3）	35.9 ～ 99.6
	40.5	10	5（50.0）	18.7 ～ 81.3
	47.3	8	6（75.0）	34.9 ～ 96.8
	54.0	103	81（78.6）	69.5 ～ 86.1
プラセボ群	6.8	0	－	－
	13.5	1	0（0.0）	0.0 ～ 97.5
	20.3	0	－	－
	27.0	3	2（66.7）	9.4 ～ 99.2
	33.8	3	2（66.7）	9.4 ～ 99.2
	40.5	4	0（0.0）	0.0 ～ 60.2
	47.3	2	1（50.0）	1.3 ～ 98.7
	54.0	56	28（50.0）	36.3 ～ 63.7

a：単位 %

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

結果

［安全性］

有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象発現率は、本剤群 89.3%（125/140 例）、プラセボ群 81.4%（57/70 例）であった。

本試験で死亡例はみられなかった。

死亡以外の重篤な有害事象発現率は、本剤群 5.0%（7/140 例）、プラセボ群 1.4%（1/70 例）であった。内訳は、本剤群で脊椎圧迫骨折が 2 例、十二指腸潰瘍、大腿骨頚部骨折、ヘモグロビン減少、胆管癌、膀胱新生物、喘息が各 1 例、プラセボ群で機械的イレウスが 1 例であった。

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

投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）は、本剤群 4.3%（6/140 例）、プラセボ群 2.9%（2/70 例）であった。発現した事象は、本剤群では、視力低下、発熱、大腿骨頚部骨折、脊椎圧迫骨折、胆管癌、起立性低血圧が各 0.7%（1/140 例）、プラセボ群では、機械的イレウス、ジストニアが各 1.4%（1/70 例）であった。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、本剤群 20.0%（28/140 例）、プラセボ群 8.6%（6/70 例）であった。治験薬投与部位の主な有害事象は、適用部位紅斑［本剤群 13.6%（19/140 例）、プラセボ群 4.3%（3/70 例）］、次いで適用部位そう痒感［本剤群 12.1%（17/140 例）、プラセボ群 2.9%（2/70 例）］であった。発現した全ての治験薬投与部位の有害事象は、因果関係が否定されなかった。

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

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

本剤群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、悪心 17.1%、傾眠、適用部位紅斑が各 13.6%、適用部位そう痒感 12.1%、便秘 7.9%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0%であった。

このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、悪心（本剤群 17.1%、プラセボ群 1.4%、以下同順）、傾眠（13.6%、7.1%）、適用部位紅斑（13.6%、4.3%）、適用部位そう痒感（12.1%、2.9%）、便秘（7.9%、1.4%）であった。

いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表に示す。

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
有害事象	125（89.3）	57（81.4）	88（62.9）	27（38.6）
心臓障害				
上室性期外収縮	6（4.3）	0（0.0）	3（2.1）	0（0.0）
胃腸障害				
悪心	27（19.3）	3（4.3）	24（17.1）	1（1.4）
便秘	19（13.6）	2（2.9）	11（7.9）	1（1.4）
嘔吐	9（6.4）	2（2.9）	5（3.6）	1（1.4）
下痢	4（2.9）	2（2.9）	1（0.7）	0（0.0）
腹部不快感	3（2.1）	0（0.0）	3（2.1）	0（0.0）
腹部膨満	3（2.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

結果

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（つづき）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	140	70	140	70
有害事象	125（89.3）	57（81.4）	88（62.9）	27（38.6）
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	19（13.6）	3（4.3）	19（13.6）	3（4.3）
適用部位そう痒感	17（12.1）	2（2.9）	17（12.1）	2（2.9）
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	20（14.3）	9（12.9）	0（0.0）	0（0.0）
気管支炎	3（2.1）	2（2.9）	1（0.7）	0（0.0）
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	4（2.9）	1（1.4）	1（0.7）	0（0.0）
転倒	2（1.4）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21（15.0）	3（4.3）	7（5.0）	1（1.4）
血中乳酸脱水素酵素増加	12（8.6）	7（10.0）	6（4.3）	0（0.0）
尿中ブドウ糖陽性	6（4.3）	3（4.3）	1（0.7）	0（0.0）
尿中血陽性	6（4.3）	0（0.0）	3（2.1）	0（0.0）
好中球百分率増加	6（4.3）	0（0.0）	1（0.7）	0（0.0）
尿中蛋白陽性	6（4.3）	1（1.4）	1（0.7）	0（0.0）
起立血圧低下	6（4.3）	3（4.3）	5（3.6）	2（2.9）
リンパ球百分率減少	5（3.6）	1（1.4）	0（0.0）	0（0.0）
白血球数増加	2（1.4）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.7）	4（5.7）	0（0.0）	0（0.0）
血中尿酸増加	1（0.7）	2（2.9）	1（0.7）	0（0.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.7）	5（7.1）	1（0.7）	2（2.9）
白血球数減少	1（0.7）	2（2.9）	1（0.7）	0（0.0）
好酸球百分率増加	1（0.7）	3（4.3）	1（0.7）	1（1.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）
単球百分率増加	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	0（0.0）	3（4.3）	0（0.0）	1（1.4）
代謝および栄養障害				
食欲減退	6（4.3）	2（2.9）	4（2.9）	2（2.9）
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	5（3.6）	1（1.4）	1（0.7）	0（0.0）
四肢痛	3（2.1）	1（1.4）	1（0.7）	0（0.0）
筋肉痛	2（1.4）	3（4.3）	0（0.0）	1（1.4）
神経系障害				
傾眠	22（15.7）	5（7.1）	19（13.6）	5（7.1）
体位性めまい	5（3.6）	1（1.4）	5（3.6）	1（1.4）
浮動性めまい	4（2.9）	2（2.9）	3（2.1）	1（1.4）
頭痛	3（2.1）	0（0.0）	2（1.4）	0（0.0）
ジストニア	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	2（2.9）
精神障害				
幻覚	3（2.1）	0（0.0）	2（1.4）	0（0.0）
幻視	3（2.1）	0（0.0）	3（2.1）	0（0.0）
不眠症	3（2.1）	1（1.4）	3（2.1）	0（0.0）
うつ病	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	1（1.4）
血管障害				
高血圧	1（0.7）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

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

（HP-3000-JP-06）[17]

<table>
<tr><td>目的</td><td>L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、本剤、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、UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を指標に本剤の有効性（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。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、ランダム化、プラセボ及びロピニロール塩酸塩徐放錠対照、二重盲検、
並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>L-DOPA 併用パーキンソン病患者（本登録 587 例）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>有効性解析対象例（FAS）</td><td>安全性解析対象例</td></tr>
<tr><td>合計</td><td>428 例</td><td>582 例</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>85 例</td><td>127 例</td></tr>
<tr><td>本剤群</td><td>172 例</td><td>226 例</td></tr>
<tr><td>ロピニロール塩酸塩徐放錠群</td><td>171 例</td><td>229 例</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>（1）「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、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者
（2）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
（3）下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者
・wearing off 現象が発現している患者
・on-off 現象が発現している患者
・no-on / delayed on 現象が発現している患者
・L-DOPA の効果が十分に認められていない患者
（4）ドパミンアゴニストを使用している場合は、washout 可能な患者
（5）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者
（6）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>（1）治験薬投与開始前 6 カ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む）
（2）評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害［観察期開始日での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下］のある患者
（3）投与開始日での UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアが 10 以下の患者
（4）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）を実施したことのある患者
（5）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
（6）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
（7）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　等</td></tr>
</table>

試験方法	観察期終了後、治験薬投与期に登録された患者を本剤群、ロピニロール塩酸塩徐放錠群、プラセボ群のいずれかに無作為割付した。治験薬投与期では本剤群（8～64mg）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群（2～16mg）又はプラセボ群をダブルダミー法で1日1回16週間投与した。治験薬は本剤 8mg 又はロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg から投与を開始し、臨床的改善が期待できる場合には1段階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2週後までは1週間ごとに、以降は2週間ごとに用量を上げた。なお、同一用量の投与期間は7日以上とした。 本剤の投与量は8、16、24、32、40、48、56及び64mgの8用量、ロピニロール塩酸塩徐放錠の投与量は2、4、6、8、10、12、14及び16mgの8用量とした。 以下のいずれかに該当したときは用量を上げず維持した。 ・最大用量に達したとき ・有害事象により増量が困難と判断したとき ・パーキンソン病症状が消失したとき ・患者が増量を希望しないとき また、以下のいずれかに該当したときは1段階の減量を可とした。なお、治験薬投与期における減量は1回のみ可とし、減量した場合は以降増量しなかった。 ・対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき ・治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき ・有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき 治験薬投与期終了後、漸減期に最終の投与量から1日ごとに治験薬を1段階ずつ、開始用量まで減量し、漸減後来院前日まで投与した。 本剤の治験薬投与可能部位は胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。
評価項目	［有効性］ 主要評価項目（検証的解析項目）： UPDRS partⅢ（on時）合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： （1）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 （2）off時間のベースラインからの変化量 （3）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 （4）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 （5）UPDRS partⅡ（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 （6）UPDRS partⅢ（on時）合計スコアのレスポンダー （7）医師による全般的印象－改善度（CGI-I） （8）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）　等 ［安全性］ 有害事象の内容及び発現率　等
統計手法	［有効性］ 有効性評価のための主要な解析対象集団はFASとした。 主要評価項目：UPDRS partⅢ（on時）合計スコアのベースラインからの変化量 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について記述統計量を算出した。 投与開始後16週（LOCF）のUPDRS partⅢ（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を投与群及びベースライン値を説明変数、投与開始後16週（LOCF）のベースラインからの変化量を従属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値、95%信頼区間、群間差の最小二乗平均値、95%信頼区間及びp値を算出し、以下の手順に基づいて本剤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を検証した。 （1）本剤群のプラセボ群に対する優越性の検証 本剤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、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたと判断した。

統計手法

（2）本剤群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性の検証

本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、本剤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、本剤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。

副次評価項目

（1）以下に示す有効性評価項目等について、主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、ロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣勢の検証は行わなかった。

1）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
2）off 時間のベースラインからの変化量
3）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
4）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
5）UPDRS partⅡ（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

（2）UPDRS partⅢ（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、投与群ごとに各評価時点及び投与開始後 16 週（LOCF）の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、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。

（3）医師による全般的印象－改善度（CGI-I）について、投与群ごとに投与開始後 16 週（LOCF）の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）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。

（4）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）について、投与群ごとに投与開始後 16 週（LOCF）の頻度を集計した。また、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。

［安全性］

安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（PT、SOC）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）＝（有害事象発現例数/安全性解析対象例数）×100 とした。

人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表に示す。

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 本剤群（n＝172）	投与群 プラセボ群（n＝85）	投与群 ロピニロール塩酸塩徐放錠群（n＝171）	名目 p 値 a)
性別、n（%）	男性	85（49.4）	40（47.1）	71（41.5）	0.3290
	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）	0.5646
	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	0.1546
	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	
罹病期間（年）、n（%）	＜1	18（10.5）	5（5.9）	11（6.4）	0.3384
	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	0.8809
	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	

a：記述統計量は分散分析、頻度集計は χ^2 検定にて投与群間を比較（有意水準 15%）

人口統計学的及び他の基準値の特性	人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（つづき）				
	背景因子	カテゴリ	投与群		名目 p 値 a)
			本剤群（n＝172）	プラセボ群（n＝85）	ロピニロール塩酸塩徐放錠群（n＝171）	
	L-DOPA による問題症状					
	wearing off 現象の有無、n（%）	なし あり	114（66.3） 58（33.7）	57（67.1） 28（32.9）	106（62.0） 65（38.0）	0.6233
	on-off 現象の有無、n（%）	なし あり	168（97.7） 4（2.3）	82（96.5） 3（3.5）	161（94.2） 10（5.8）	0.2413
	no-on/delayed on 現象の有無、n（%）	なし あり	168（97.7） 4（2.3）	85（100.0） 0（0.0）	166（97.1） 5（2.9）	0.2971
	L-DOPA 効果不十分の有無、n（%）	なし あり	33（19.2） 139（80.8）	15（17.6） 70（82.4）	39（22.8） 132（77.2）	0.5586
	前治療の有無（ドパミンアゴニスト）、n（%）	なし あり	156（90.7） 16（9.3）	74（87.1） 11（12.9）	155（90.6） 16（9.4）	0.6115
	前治療の有無（L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬）、n（%）	なし あり	91（52.9） 81（47.1）	32（37.6） 53（62.4）	64（37.4） 107（62.6）	0.0070
	改訂 Hoehn & Yahr 重症度（on 時）、n（%）	2 2.5 3 4	70（40.7） 33（19.2） 62（36.0） 7（4.1）	30（35.3） 23（27.1） 29（34.1） 3（3.5）	62（36.3） 41（24.0） 59（34.5） 9（5.3）	0.8139
	UPDRS partⅢ（on 時）、n（%）	11～20 21～30 31～40 41～	64（37.2） 67（39.0） 31（18.0） 10（5.8）	32（37.6） 34（40.0） 14（16.5） 5（5.9）	64（37.4） 68（39.8） 30（17.5） 9（5.3）	0.9999
	UPDRS partⅢ（on 時）	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 24.56 9.03 23.00 11.0 52.0	85 24.60 9.06 24.00 11.0 48.0	171 24.54 8.52 24.00 11.0 51.0	0.9988
	UPDRS partⅡ b)＋Ⅲ（on 時）、n（%）	11～< 20 20～< 30 30～< 40 40～< 50 50～	26（15.1） 49（28.5） 51（29.7） 26（15.1） 20（11.6）	14（16.5） 25（29.4） 18（21.2） 16（18.8） 12（14.1）	21（12.3） 53（31.0） 51（29.8） 25（14.6） 21（12.3）	0.8750
	UPDRS partⅡ b)＋Ⅲ（on 時）	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 33.53 13.08 32.25 13.0 74.0	85 32.89 13.15 31.50 13.0 70.0	171 33.39 12.58 32.00 12.0 71.0	0.9310
	off 時間（hr）、n（%）	＜2 2～ off 時なし	16（9.3） 55（32.0） 101（58.7）	10（11.8） 25（29.4） 50（58.8）	20（11.7） 51（29.8） 100（58.5）	0.9463
	off 時間、hr	例数 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	172 1.86 3.03 0.00 0.0 14.7	85 2.06 3.53 0.00 0.0 15.4	171 1.91 3.17 0.00 0.0 16.4	0.8956

a：記述統計量は分散分析、頻度集計は χ^2 検定にて投与群間を比較（有意水準 15%）
b：on 時と off 時の平均とした。

結果

［有効性］

主要評価項目

UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

（1）主解析（検証的解析結果）：投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（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に示す。

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（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、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p< 0.0001）。また、UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（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、本剤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 partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

最小二乗平均値

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

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
		下限値	上限値	
本剤群－プラセボ群	−5.4	−7.3	−3.6	< 0.0001
本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群	0.3	−1.2	1.8	0.6537*
ロピニロール塩酸塩徐放錠群－プラセボ群	−5.8	−7.6	−4.0	< 0.0001*

投与群及び UPDRS partⅢ（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

本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、本剤群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性の検証を行うこととした。

*名目 p

結果

主要評価項目

UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量

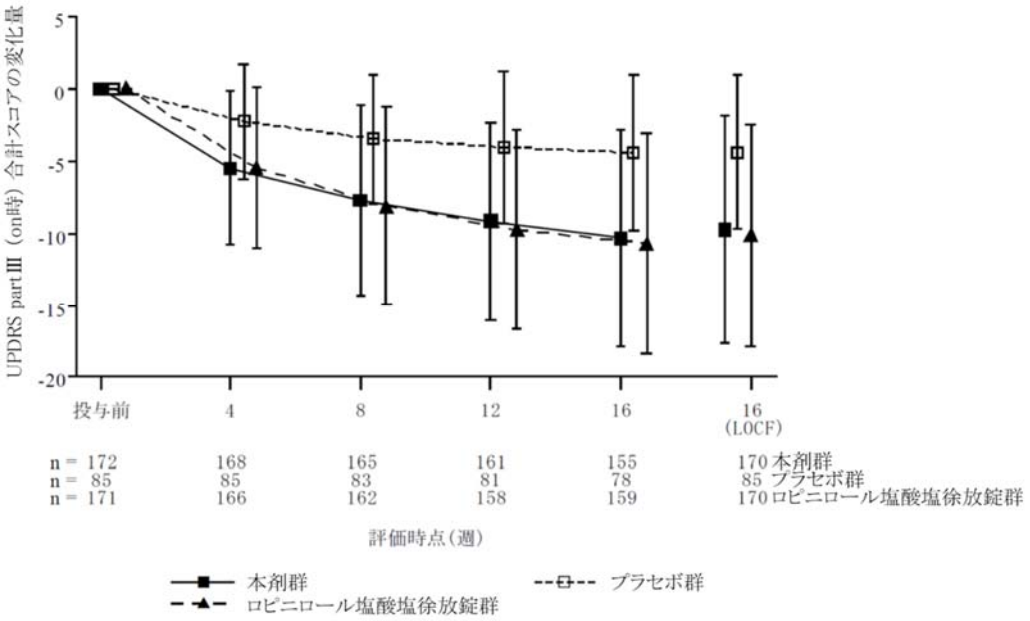
（2）各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア

FAS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア及びベースラインからの変化量を表及び図に示す。

各評価時点における
UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア及びベースラインからの変化量（FAS）

投与群	評価時点	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本剤群	投与前	172	24.6	9.0	23.0	11	52	—	—	—	—	—
	4 週	168	18.9	8.7	19.0	2	46	−5.5	5.3	−5.0	−24	4
	8 週	165	16.4	8.9	16.0	0	46	−7.7	6.6	−6.0	−30	3
	12 週	161	15.1	8.5	14.0	0	46	−9.1	6.9	−8.0	−35	3
	16 週	155	14.1	8.7	13.0	0	46	−10.3	7.5	−9.0	−41	3
	16 週（LOCF）	170	14.6	9.5	13.0	0	59	−9.7	7.8	−9.0	−41	20
プラセボ群	投与前	85	24.6	9.1	24.0	11	48	—	—	—	—	—
	4 週	85	22.4	10.1	22.0	1	47	−2.2	4.0	−2.0	−12	12
	8 週	83	21.2	10.0	21.0	0	46	−3.5	4.5	−4.0	−13	7
	12 週	81	20.9	10.5	19.0	0	46	−4.0	5.3	−4.0	−19	13
	16 週	78	20.7	10.5	20.5	0	47	−4.4	5.4	−4.0	−16	13
	16 週（LOCF）	85	20.2	10.4	20.0	0	47	−4.4	5.3	−4.0	−16	13
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前	171	24.5	8.5	24.0	11	51	—	—	—	—	—
	4 週	166	19.2	8.9	20.0	1	40	−5.5	5.6	−4.0	−35	6
	8 週	162	16.7	8.9	17.0	0	36	−8.1	6.8	−7.0	−43	6
	12 週	158	15.0	8.8	15.0	0	37	−9.7	6.9	−10.0	−45	3
	16 週	159	14.2	9.1	14.0	0	40	−10.7	7.7	−11.0	−48	7
	16 週（LOCF）	170	14.4	9.0	14.0	0	40	−10.1	7.7	−10.0	−48	7

UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の推移（FAS）



平均値±標準偏差

結果

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

（1）各評価時点におけるベースラインからの変化量

FAS を対象とした、各評価時点における覚醒時間に占める off 時間のベースラインからの変化量を表に示す。

各評価時点における
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（FAS）

投与群	評価時点	例数 a)	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（%）				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本剤群	投与前 b)	71	29.13	20.88	25.63	0.5	100.0
	4 週	68	−9.83	15.84	−8.73	−53.0	46.3
	8 週	65	−13.90	16.70	−9.26	−66.8	22.7
	12 週	63	−15.52	19.07	−11.78	−77.4	30.0
	16 週	60	−17.00	17.26	−14.70	−57.6	16.9
	16 週（LOCF）	68	−14.33	18.86	−12.99	−57.6	46.3
プラセボ群	投与前 b)	35	31.92	24.11	22.94	2.9	95.2
	4 週	35	−2.92	16.34	0.04	−68.5	18.4
	8 週	33	−6.64	21.91	−3.51	−72.3	30.3
	12 週	32	−7.37	19.60	−4.05	−68.5	34.0
	16 週	32	−7.11	24.32	−4.86	−79.7	42.1
	16 週（LOCF）	35	−5.78	23.72	−3.89	−79.7	42.1
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 b)	71	28.68	21.30	25.21	2.7	97.4
	4 週	69	−9.07	19.92	−4.64	−93.0	33.1
	8 週	66	−10.90	22.00	−8.81	−97.4	46.0
	12 週	63	−12.61	19.14	−9.04	−97.4	26.8
	16 週	63	−10.76	21.98	−9.72	−97.4	33.3
	16 週（LOCF）	69	−11.10	22.46	−9.92	−97.4	33.3

a：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。
b：ベースライン値

結果

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

（2）投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間比較

FAS を対象とした、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の共分散分析による群間比較の結果を表に示す。

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の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は−10.18（−17.66, −2.69）%であった（名目 p＝0.0080）。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の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は−3.35（−9.49, 2.78）%であった。

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の群間比較（FAS）

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
本剤群	−14.71	2.21	−19.07	−10.35
プラセボ群	−4.54	3.08	−10.62	1.54
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	−11.36	2.19	−15.68	−7.03

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		名目 p 値
		下限値	上限値	
本剤群－プラセボ群	−10.18	−17.66	−2.69	0.0080
本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群	−3.35	−9.49	2.78	0.2822
ロピニロール塩酸塩徐放錠群－プラセボ群	−6.82	−14.29	0.64	0.0730

投与群及び覚醒時間に占める off 時間の割合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

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。

結果

副次評価項目
off 時間のベースラインからの変化量
（1）各評価時点におけるベースラインからの変化量

FAS を対象とした、各評価時点における off 時間のベースラインからの変化量を表に示す。

各評価時点における off 時間のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数 a)	off 時間のベースラインからの変化量（hr）				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
本剤群	投与前 b)	71	4.52	3.20	4.14	0.1	14.7
	4 週	68	−1.58	2.26	−1.25	−7.9	4.4
	8 週	65	−2.14	2.62	−1.43	−10.1	3.7
	12 週	63	−2.41	2.95	−1.93	−11.8	4.4
	16 週	60	−2.60	2.71	−2.61	−10.6	2.9
	16 週（LOCF）	68	−2.25	2.80	−2.14	−10.6	3.7
プラセボ群	投与前 b)	35	5.01	3.96	3.57	0.5	15.4
	4 週	35	−0.38	2.45	0.00	−9.6	2.9
	8 週	33	−1.04	3.43	−0.57	−12.1	5.2
	12 週	32	−1.23	2.96	−0.64	−9.6	3.3
	16 週	32	−1.20	3.90	−0.64	−15.2	4.2
	16 週（LOCF）	35	−0.99	3.80	−0.21	−15.2	4.2
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	投与前 b)	71	4.60	3.44	4.21	0.4	16.4
	4 週	69	−1.39	3.25	−0.71	−15.6	5.7
	8 週	66	−1.68	3.59	−1.32	−16.4	6.9
	12 週	63	−1.96	3.18	−1.50	−16.4	4.6
	16 週	63	−1.68	3.67	−1.50	−16.4	5.6
	16 週（LOCF）	69	−1.74	3.73	−1.57	−16.4	5.6

a：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。
b：ベースライン値

副次評価項目
off 時間のベースラインからの変化量
（2）投与開始後 16 週（LOCF）における変化量の群間比較

FAS を対象とした、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に示す。

off 時間のベースラインからの変化量の群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は−1.54（−2.71, −0.36）hr であった（名目 p＝0.0107）。off 時間のベースラインからの変化量の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は−0.60（−1.57, 0.36）hr であった。

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）

最小二乗平均値

投与群	変化量			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限値	上限値
本剤群	−2.35	0.35	−3.03	−1.66
プラセボ群	−0.81	0.48	−1.76	0.15
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	−1.74	0.34	−2.42	−1.06

群間比較

投与群	変化量の群間差			
	最小二乗平均値	95%信頼区間		名目 p 値
		下限値	上限値	
本剤群－プラセボ群	−1.54	−2.71	−0.36	0.0107
本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群	−0.60	−1.57	0.36	0.2188
ロピニロール塩酸塩徐放錠群－プラセボ群	−0.93	−2.11	0.24	0.1176

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
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。

結果	**副次評価項目** **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** FAS を対象とした、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（平均値±標準偏差）は、本剤群で86.82±20.96%、プラセボ群で86.06±22.80%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 86.55±20.94%であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、本剤群で 5.55±14.56%、プラセボ群で2.55±15.33%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 2.65±16.47%であった。 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（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 3.42（−0.11, 6.95）%、ベースラインからの変化量の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 3.19（0.29, 6.09）%であった（投与群及び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値を説明変数とした共分散分析により解析）。 **副次評価項目** **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** FAS を対象とした、ジスキネジアを伴わない on 時間のベースライン（平均値±標準偏差）は、本剤群で13.66±3.55hr、プラセボ群で13.65±3.92hr、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 13.74±3.50hr であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、本剤群で1.08±2.56hr、プラセボ群で0.41±2.60hr、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 0.75±2.78hr であった。 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（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 0.70（0.08, 1.32）hr であった（名目 p＝0.0262）。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（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 0.32（−0.18, 0.83）hr であった（投与群及びジスキネジアを伴わない on 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）。 **副次評価項目** **UPDRS partⅡ（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** FAS を対象とした、UPDRS partⅡ（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、本剤群で 8.98±5.36、プラセボ群で 8.29±5.07、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 8.84±5.39 であった。また、投与開始後 16 週（LOCF）におけるベースラインからの変化量は、本剤群で−3.03±3.93、プラセボ群で−0.79±3.15、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で−3.03±3.66 であった。 投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅡ（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差（本剤群－プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は −2.07（−2.95, −1.19）であった（名目 p< 0.0001）。UPDRS partⅡ（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差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）の推定値（95%信頼区間）は 0.01（−0.71, 0.73）であった［投与群及び UPDRS partⅡ（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］。

結果

副次評価項目

UPDRS partⅢ（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）投与開始後 16 週（LOCF）における群間比較

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（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）を群間比較した結果を表に示す。

UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合の群間差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）は、26.5（13.3, 39.0）%であった（名目 p< 0.0001、Fisher の直接確率法）。UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、2.4（−8.5, 13.2）%であった。

投与開始後 16 週（LOCF）における
UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの群間比較（FAS）

投与群	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー		
		n（%）	95%信頼区間 a)	
			下限値	上限値
本剤群	170	131（77.1）	70.0	83.1
プラセボ群	85	43（50.6）	39.5	61.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	170	127（74.7）	67.5	81.0

a：単位 %

投与群	改善割合の群間差			Fisher 直接確率法
	割合、%	95%信頼区間 a)		名目 p 値
		下限値	上限値	
本剤群－プラセボ群	26.5	13.3	39.0	< 0.0001
本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2.4	−8.5	13.2	0.7039
ロピニロール塩酸塩徐放錠群－プラセボ群	24.1	10.9	36.8	0.0002

a：単位 %

副次評価項目

UPDRS partⅢ（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）

（2）各評価時点におけるレスポンダー

FAS を対象とした、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーを表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー（FAS）

投与群	評価時点	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー		
			n（%）	95%信頼区間 a)	
				下限値	上限値
本剤群	4 週	168	87（51.8）	44.0	59.5
	8 週	165	108（65.5）	57.7	72.7
	12 週	161	121（75.2）	67.7	81.6
	16 週	155	124（80.0）	72.8	86.0
	16 週（LOCF）	170	131（77.1）	70.0	83.1
プラセボ群	4 週	85	26（30.6）	21.0	41.5
	8 週	83	37（44.6）	33.7	55.9
	12 週	81	38（46.9）	35.7	58.3
	16 週	78	39（50.0）	38.5	61.5
	16 週（LOCF）	85	43（50.6）	39.5	61.6
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	4 週	166	82（49.4）	41.6	57.3
	8 週	162	101（62.3）	54.4	69.8
	12 週	158	119（75.3）	67.8	81.8
	16 週	159	124（78.0）	70.7	84.2
	16 週（LOCF）	170	127（74.7）	67.5	81.0

a：単位 %

結果

副次評価項目

UPDRS partⅢ（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）

（3）最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー［投与開始後 16 週（LOCF）］

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアについて、最終評価時点の 1 日投与量別のレスポンダー（改善率 20%以上）を表に示す。

投与開始後 16 週（LOCF）において、最終評価時点の 1 日投与量別の UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーは、いずれの投与群でも各投与群の開始用量（本剤群 8mg、プラセボ群 8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 2mg）よりみられた。

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 partⅢ（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 partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー		
			n（%）	95%信頼区間 b)	
				下限値	上限値
本剤群	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：本剤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、プラセボは本剤相当の投与量として集計した。

b：単位 %

結果

副次評価項目

UPDRS partⅢ（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）

（4）治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー［投与開始後 16 週（LOCF）］

FAS を対象とした、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアについて、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のレスポンダー（改善率20%以上）を表に示す。

投与開始後16週（LOCF）において、治験薬投与期を通じた最頻投与量別のUPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーは、いずれの投与群でも各投与群の開始用量（本剤群 8mg、プラセボ群 8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 2mg）よりみられた。

治験薬投与期を通じた最頻投与量別の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー（FAS）

投与群	治験薬投与期を通じた最頻投与量 a)（mg）	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー		
			n（%）	95%信頼区間 b)	
				下限値	上限値
本剤群	8	3	2（66.7）	9.4	99.2
	16	3	3（100.0）	29.2	100.0
	24	21	15（71.4）	47.8	88.7
	32	15	12（80.0）	51.9	95.7
	40	15	10（66.7）	38.4	88.2
	48	12	11（91.7）	61.5	99.8
	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	2	1（50.0）	1.3	98.7
	32	4	4（100.0）	39.8	100.0
	40	4	3（75.0）	19.4	99.4
	48	4	1（25.0）	0.6	80.6
	56	1	1（100.0）	2.5	100.0
	64	67	32（47.8）	35.4	60.3
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	2	6	1（16.7）	0.4	64.1
	4	9	6（66.7）	29.9	92.5
	6	15	13（86.7）	59.5	98.3
	8	13	8（61.5）	31.6	86.1
	10	21	13（61.9）	38.4	81.9
	12	14	12（85.7）	57.2	98.2
	14	8	5（62.5）	24.5	91.5
	16	84	69（82.1）	72.3	89.6

a：本剤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、プラセボは本剤相当の投与量として集計した。

b：単位 %

結果

副次評価項目

医師による全般的印象－改善度（CGI-I）

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」）の割合の群間差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）は、37.4（24.8, 49.3）%であった（名目 p< 0.0001、Fisher の直接確率法）。CGI-I のレスポンダーの割合の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、0.6（−10.2, 11.5）%であった。

投与開始後 16 週及び投与開始後 16 週（LOCF）における CGI-I 及び CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS）

投与群	評価時点	例数	CGI-I、n（%）							CGI-I のレスポンダー		
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
本剤群	16 週	155	32 (20.6)	55 (35.5)	43 (27.7)	24 (15.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (56.1)	47.9	64.1
	16 週（LOCF）	167	32 (19.2)	56 (33.5)	46 (27.5)	27 (16.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	88 (52.7)	44.8	60.5
プラセボ群	16 週	78	2 (2.6)	11 (14.1)	27 (34.6)	33 (42.3)	5 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (16.7)	9.2	26.8
	16 週（LOCF）	85	2 (2.4)	11 (12.9)	29 (34.1)	37 (43.5)	6 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (15.3)	8.4	24.7
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	16 週	159	26 (16.4)	59 (37.1)	56 (35.2)	16 (10.1)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	85 (53.5)	45.4	61.4
	16 週（LOCF）	169	26 (15.4)	62 (36.7)	58 (34.3)	21 (12.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	88 (52.1)	44.3	59.8

a：単位 %

副次評価項目

患者による全般的印象－改善度（PGI-I）

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」）の割合の群間差（本剤群－プラセボ群）（95%信頼区間）は、41.2（28.7, 52.8）%であった（名目 p< 0.0001、Fisher の直接確率法）。PGI-I のレスポンダーの割合の群間差（本剤群－ロピニロール塩酸塩徐放錠群）（95%信頼区間）は、10.4（−0.5, 21.1）%であった。

投与開始後 16 週及び投与開始後 16 週（LOCF）における PGI-I 及び PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS）

投与群	評価時点	例数	PGI-I、n（%）							PGI-I のレスポンダー		
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
本剤群	16 週	155	28 (18.1)	62 (40.0)	36 (23.2)	19 (12.3)	10 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	90(58.1)	49.9	65.9
	16 週（LOCF）	168	28 (16.7)	65 (38.7)	40 (23.8)	21 (12.5)	11 (6.5)	3 (1.8)	0 (0.0)	93(55.4)	47.5	63.0
プラセボ群	16 週	78	2 (2.6)	10 (12.8)	25 (32.1)	31 (39.7)	9 (11.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	12(15.4)	8.2	25.3
	16 週（LOCF）	85	2 (2.4)	10 (11.8)	26 (30.6)	31 (36.5)	14 (16.5)	0 (0.0)	2 (2.4)	12(14.1)	7.5	23.4
ロピニロール塩酸塩徐放錠群	16 週	159	21 (13.2)	51 (32.1)	51 (32.1)	23 (14.5)	11 (6.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	72(45.3)	37.4	53.4
	16 週（LOCF）	169	21 (12.4)	55 (32.5)	52 (30.8)	27 (16.0)	12 (7.1)	2 (1.2)	0 (0.0)	76(45.0)	37.3	52.8

a：単位 %

結果	［安全性］ **有害事象（安全性解析対象集団）** 有害事象発現率は、本剤群で72.6%（164/226例）、プラセボ群で61.4%（78/127例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で76.4%（175/229例）であった。 死亡例が 2 例にみられ、その内訳は本剤群で急性心筋梗塞、胃腸出血の各 1 例であった。いずれの事象も因果関係は「関連なし」であった。 死亡以外の重篤な有害事象発現率は、本剤群で 4.0%（9/226 例）、プラセボ群で 1.6%（2/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。その内訳は、本剤群で肺炎が3例、胃潰瘍、胆嚢炎、硬膜下血腫、胃癌、譫妄、妄想が各1例、プラセボ群で2型糖尿病、振戦が各1例、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で脊椎圧迫骨折が3例、大腿骨頚部骨折、橈骨骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、水頭症、一過性脳虚血発作、妄想、幻視が各1例であった。なお、くも膜下出血及び水頭症、妄想及び幻視は同一患者であった。 このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群の肺炎 2 例、胃潰瘍、譫妄、妄想、プラセボ群の振戦、ロピニロール塩酸塩徐放錠群の脊椎圧迫骨折3例、妄想、幻視であった。 なお、GCP 不遵守例のため安全性解析対象集団から除外した症例のうち、死亡以外の重篤な有害事象として、本剤群で鼡径ヘルニア1例がみられた。 投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）は、本剤群で 5.8%（13/226 例）、プラセボ群で 3.1%（4/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で 3.9%（9/229 例）であった。発現した事象は、本剤群で譫妄が 1.3%（3/226 例）、急性心筋梗塞、胃腸出血、適用部位皮膚炎、無力症、顔面浮腫、肺炎、硬膜下血腫、脊柱後弯症、ジスキネジア、妄想、幻覚、幻視が各 0.4%（1/226 例）、プラセボ群で悪心、2 型糖尿病、ジストニア、傾眠が各 0.8%（1/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で嘔吐、脊椎圧迫骨折が各 0.9%（2/229 例）、大腿骨頚部骨折、くも膜下出血、慢性リンパ性白血病、一過性脳虚血発作、幻視が各 0.4%（1/229 例）であった。 治験薬投与部位の有害事象発現率は、本剤群 14.2%（32/226 例）、プラセボ群 9.4%（12/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 8.7%（20/229 例）であった。主な治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑［本剤群 10.2%（23/226 例）、プラセボ群 4.7%（6/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%（13/229 例）（以下同順）］、適用部位そう痒感［8.0%（18/226 例）、7.9%（10/127 例）、4.4%（10/229 例）］であった。治験薬投与部位の有害事象はいずれも因果関係が否定されなかった。 本剤群で発現率が5%以上の有害事象は、適用部位紅斑10.2%、傾眠9.7%、悪心9.3%、上咽頭炎 8.8%、適用部位そう痒感 8.0%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアが各6.6%、便秘6.2%であった。 このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑（本剤群 10.2%、プラセボ群 4.7%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6%、0.8%、4.8%）、ジスキネジア（6.6%、1.6%、7.9%）であった。 ロピニロール塩酸塩徐放錠群より本剤群で発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。 ロピニロール塩酸塩徐放錠群より本剤群で発現率が 5%以上低かった有害事象は、悪心（本剤群 9.3%、プラセボ群 6.3%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 14.8%）であった。 本剤群で発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑10.2%、傾眠9.7%、悪心8.8%、適用部位そう痒感8.0%、ジスキネジア6.6%であった。 このうち、プラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑（本剤群 10.2%、プラセボ群 4.7%、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 5.7%、以下同順）、ジスキネジア（6.6%、1.6%、7.4%）であった。 ロピニロール塩酸塩徐放錠群より本剤群で発現率が 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象及び 5%以上低かった因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

結果

いずれかの投与群で 2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表に示す。

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	本剤群	プラセボ群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群	本剤群	プラセボ群	ロピニロール塩酸塩徐放錠群
安全性解析対象例数	226	127	229	226	127	229
有害事象	164（72.6）	78（61.4）	175（76.4）	122（54.0）	49（38.6）	128（55.9）
胃腸障害						
悪心	21（9.3）	8（6.3）	34（14.8）	20（8.8）	7（5.5）	28（12.2）
便秘	14（6.2）	2（1.6）	13（5.7）	10（4.4）	2（1.6）	9（3.9）
腹部不快感	4（1.8）	1（0.8）	6（2.6）	2（0.9）	1（0.8）	5（2.2）
嘔吐	2（0.9）	2（1.6）	9（3.9）	0（0.0）	1（0.8）	8（3.5）
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	23（10.2）	6（4.7）	13（5.7）	23（10.2）	6（4.7）	13（5.7）
適用部位そう痒感	18（8.0）	10（7.9）	10（4.4）	18（8.0）	10（7.9）	10（4.4）
けん怠感	3（1.3）	3（2.4）	3（1.3）	3（1.3）	2（1.6）	2（0.9）
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	20（8.8）	10（7.9）	20（8.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	8（3.5）	6（4.7）	8（3.5）	2（0.9）	0（0.0）	1（0.4）
擦過傷	5（2.2）	3（2.4）	8（3.5）	1（0.4）	0（0.0）	3（1.3）
転倒	4（1.8）	5（3.9）	7（3.1）	2（0.9）	2（1.6）	5（2.2）
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15（6.6）	1（0.8）	11（4.8）	3（1.3）	1（0.8）	4（1.7）
尿中血陽性	7（3.1）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）	0（0.0）	0（0.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	6（2.7）	1（0.8）	0（0.0）	2（0.9）	0（0.0）	0（0.0）
尿中ブドウ糖陽性	6（2.7）	5（3.9）	6（2.6）	1（0.4）	1（0.8）	2（0.9）
尿中蛋白陽性	5（2.2）	1（0.8）	0（0.0）	2（0.9）	1（0.8）	0（0.0）
白血球数増加	4（1.8）	3（2.4）	3（1.3）	1（0.4）	1（0.8）	0（0.0）
起立血圧低下	2（0.9）	1（0.8）	7（3.1）	1（0.4）	1（0.8）	4（1.7）
代謝および栄養障害						
食欲減退	6（2.7）	3（2.4）	10（4.4）	5（2.2）	2（1.6）	7（3.1）
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	6（2.7）	3（2.4）	7（3.1）	0（0.0）	0（0.0）	2（0.9）
神経系障害						
傾眠	22（9.7）	10（7.9）	19（8.3）	22（9.7）	9（7.1）	18（7.9）
ジスキネジア	15（6.6）	2（1.6）	18（7.9）	15（6.6）	2（1.6）	17（7.4）
浮動性めまい	3（1.3）	2（1.6）	8（3.5）	2（0.9）	2（1.6）	6（2.6）
精神障害						
幻視	8（3.5）	1（0.8）	15（6.6）	8（3.5）	1（0.8）	15（6.6）
譫妄	5（2.2）	0（0.0）	2（0.9）	4（1.8）	0（0.0）	0（0.0）
血管障害						
起立性低血圧	7（3.1）	4（3.1）	9（3.9）	5（2.2）	4（3.1）	8（3.5）

例数（%）

2）安全性試験

パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験

（HP-3000-JP-07）[18)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>パーキンソン病患者を対象に、本剤 8～64mg の用量における 1 日 1 回反復経皮長期投与時（治験薬投与期間として 52 週間）の安全性及び有効性を多施設共同非盲検非対照試験により検討した。また、本剤の定常状態における血漿中薬物濃度を確認した。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非盲検非対照試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>パーキンソン病患者（本登録 199 例）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>有効性解析対象例（FAS）</td><td>安全性解析対象例</td></tr>
<tr><td>合計</td><td>198 例</td><td>199 例</td></tr>
<tr><td>L-DOPA 併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト使用）</td><td>49 例</td><td>50 例</td></tr>
<tr><td>L-DOPA 併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト未使用）</td><td>46 例</td><td>46 例</td></tr>
<tr><td>L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト使用）</td><td>49 例</td><td>49 例</td></tr>
<tr><td>L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト未使用）</td><td>54 例</td><td>54 例</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト使用）
1）「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、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者
2）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
3）下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者
・wearing off 現象が発現している患者
・on-off 現象が発現している患者
・no-on / delayed on 現象が発現している患者
・L-DOPA の効果が十分に認められていない患者
4）ドパミンアゴニスト（ロピニロール、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に限る）を使用しており、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者
5）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治療薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者
6）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等
（2）L-DOPA 併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト未使用）
1）「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、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が 2 度～4 度の患者
2）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
3）下記のいずれかの問題症状あるいは状態を有する患者
・wearing off 現象が発現している患者
・on-off 現象が発現している患者
・no-on / delayed on 現象が発現している患者
・L-DOPA の効果が十分に認められていない患者
4）ドパミンアゴニストを治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病治療のためにドパミンアゴニストを使用した場合は、その累積総投与期間が 4 週間を超えていない患者</td></tr>
</table>

主な登録基準	5）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治療薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 6）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等 （3）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト使用） 1）「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、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者 2）L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病の診断又は治療のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積投与期間が 4 週間を超えていない患者 3）ドパミンアゴニスト（ロピニロール、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に限る）を使用しており、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 4）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治験薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 5）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等 （4）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト未使用） 1）「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、かつ改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類が 1 度～3 度の患者 2）L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病の診断又は治療のために L-DOPA 又は L-DOPA 合剤を使用した場合は、その累積投与期間が 4 週間を超えていない患者 3）ドパミンアゴニストを治験薬投与前 4 週間以内に未使用の患者、かつ過去にパーキンソン病治療のためにドパミンアゴニストを使用した場合は、その累積投与期間が 4 週間を超えていない患者 4）パーキンソン病の治療を目的とした抗コリン薬、セレギリン、エンタカポン、アマンタジン、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンを使用している場合は、治療薬投与前 4 週間の用法・用量が一定している患者 5）年齢：20 歳以上 80 歳未満（同意取得時）　等
主な除外基準	（1）治験薬投与開始前 6 カ月（26 週間）以内に重篤な精神症状（重篤な幻覚、妄想、錯乱、異常行動等）が認められた患者（抗パーキンソン病薬によるものを含む） （2）評価に影響を及ぼすと考えられる認知機能障害［観察期開始日での MMSE（認知機能検査）スコアが 23 以下］のある患者 （3）投与開始日でのパーキンソン病統一スケール（UPDRS）partⅢ（L-DOPA 併用パーキンソン病患者の場合は on 時）合計スコアが 10 以下の患者 （4）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）を実施したことのある患者 （5）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 （6）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 （7）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　等

試験方法	観察期終了後、本登録された患者に本剤を 52 週間投与した。 ドパミンアゴニスト未使用患者は本剤 8mg から投与を開始した。夜に入浴される患者は、原則として治験薬投与開始診察日当日（治験薬投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与した。治験薬投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与した。朝に入浴される患者は、原則として治験薬投与開始診察後（治験薬投与期 0 日目）速やかに投与した。治験薬投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与した。 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もとに、切替換算表及び切替えタイミングに従って切り替えた用量から治療を開始した。 患者の安全性及び有効性を考慮しながら治験薬の用量を調整し、本剤 8～64mg で【用量維持まで】の規定に従い用量を維持した。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。用量維持後は、原則として用量の変更は行わなかった。ただし、患者の安全性及び有効性を考慮し、必要と判断された場合は、【用量維持後】の規定に従い用量変更を許容した。 治験薬投与期終了後は、他のドパミンアゴニストへ切り替えるか、治験薬の用量を漸減して終了した。 治験薬の投与可能部位は、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。 【用量維持まで】 ［治験薬の用量維持］ 以下に該当する場合は治験薬の増量を行わず、当該用量を維持用量とした。 ・最大用量（64mg/日）に達したとき ・有害事象により増量が困難と判断したとき ・パーキンソン病症状が消失したとき ・患者が増量を希望しないとき ・ドパミンアゴニストから切り替えた患者の初回用量が維持用量として妥当であると判断したとき ［治験薬の減量］ 以下のいずれかに該当した時は 8mg ずつ減量を行った。最低用量は 8mg/日とし、それ以上の減量を必要とする場合は、治験を中止した。 ・対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき ・治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき ・有害事象の発現等により、患者が減量を希望したとき ［治験薬の再増量］ 以下に該当した時は、再増量を可とした。ただし、8mg ずつ増量を行い最大用量 64mg/日を超えないこととした。 ・原疾患が進行又は悪化したとき ・患者が増量を希望したとき 【用量維持後】 ［増量基準］ 以下のいずれかに該当した時は、増量を可とした。ただし、8mg ずつ増量を行い最大用量 64mg/日を超えないこととした。 ・原疾患が進行又は悪化したとき ・患者が増量を希望したとき ［減量基準］ 以下のいずれかに該当した時は、減量を可とした。ただし 8mg ずつ減量を行い最低用量は 8mg/日としそれ以上の減量を必要とする場合は、治験を中止することとした。 ・対症療法（併用禁止薬の使用を除く）により有害事象が消失しないとき ・治験薬の投与を継続できない有害事象が発現したとき、又は既に発現している有害事象が悪化し用量を維持できないとき ・患者が減量を希望したとき 注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

試験方法

他のドパミンアゴニストから本剤への切替換算表

ドパミンアゴニスト	用量（mg/日）							
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
プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠）	～0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0～
プラミペキソール塩酸塩水和物（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
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
本剤	8	16	24	32	40	48	56	64

他のドパミンアゴニストから本剤への切替えタイミング：
ロピニロール（速放錠）、プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠）

服用中のドパミンアゴニストの最終投与時期	本剤投与開始時期	
	夜に入浴される患者	朝に入浴される患者
本剤投与開始診察日前日の朝	原則として本剤投与開始診察日当日（本剤投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与する。 本剤投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	原則として本剤投与開始診察後（本剤投与期 0 日目）速やかに投与する。 本剤投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
本剤投与開始診察日前日の昼		
本剤投与開始診察日前日の夜		
本剤投与開始診察日当日の朝		
本剤投与開始診察日当日の昼		

他のドパミンアゴニストから本剤への切替えタイミング：
ロピニロール（徐放錠）、プラミペキソール塩酸塩水和物（徐放錠）、
カベルゴリン、ロチゴチン

服用中のドパミンアゴニストの最終投与時期	本剤投与開始時期	
	夜に入浴される患者	朝に入浴される患者
本剤投与開始診察日前日の朝	原則として本剤投与開始診察日当日（本剤投与期 0 日目）の夜（入浴後）に投与する。 本剤投与期 1 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	原則として本剤投与開始診察後（本剤投与期 0 日目）速やかに投与する。 本剤投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
本剤投与開始診察日前日の昼		
本剤投与開始診察日前日の夜		原則として本剤投与開始診察日当日（本剤投与期 0 日目）の夜に投与する。 本剤投与期 1 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
本剤投与開始診察日当日の朝	原則として本剤投与開始診察日翌日（本剤投与期 1 日目）の夜（入浴後）に投与する。 本剤投与期 2 日目以降は、夜（入浴後）に投与する。	原則として本剤投与開始診察日翌日（本剤投与期 1 日目）の朝（入浴後）に投与する。 本剤投与期 2 日目以降は、朝（入浴後）に投与する。
本剤投与開始診察日当日の昼		

評価項目	［有効性］ 主要評価項目： （1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者 UPDRS partⅢ合計スコア（on 時）のベースライン a)からの変化量 （2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 UPDRS partⅢ合計スコアのベースライン a)からの変化量 a：投与開始日の評価データをベースラインとした。 副次評価項目： （1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者 1）覚醒時間に占める off 時間の割合 a)のベースライン b)からの変化量 2）off 時間 a)のベースライン b)からの変化量 3）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 a)のベースライン b)からの変化量 4）ジスキネジアを伴わない on 時間 a)のベースライン b)からの変化量 5）UPDRS partⅡ（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースライン b)からの変化量 6）UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合 7）医師による全般的印象－改善度（CGI-I） 8）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）　等 （2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 1）UPDRS partⅡ合計スコアのベースライン b)からの変化量 2）UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダーの割合 3）医師による全般的印象－改善度（CGI-I） 4）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）　等 a：評価時点を投与開始日、投与 4、8、12、16、24、32、40、48 及び 52 週来院日（又は中止日）とし、各評価時点前 7 日間の症状日誌より 1 日あたりの平均値を算出した。 b：投与開始日をベースラインとした。 ［安全性］ 有害事象の内容及び発現率　等
統計手法	［有効性］ 有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。 主要評価項目 FAS について、以下の解析を行った。 （1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者 ・UPDRS partⅢ合計スコア（on 時）のベースラインからの変化量 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。 （2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 ・UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量 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。 副次評価項目 FAS について、以下の解析を行った。 （1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者 1）以下に示す有効性評価項目等について、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。 （a）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 （b）off 時間のベースラインからの変化量 （c）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 （d）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 （e）UPDRS partⅡ（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 （f）UPDRS partⅢ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、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。

統計手法	

2）医師による全般的印象－改善度（CGI-I）について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。

3）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。

（2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

1）以下に示す有効性評価項目等について、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。

（a）UPDRS partⅡ合計スコアのベースラインからの変化量

2）UPDRS partⅢ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、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。

3）医師による全般的印象－改善度（CGI-I）について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。

4）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）について、投与開始後 52 週（LOCF）の頻度を集計した。また、PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）の割合及び 95%信頼区間を算出した。

［安全性］

安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）＝（有害事象発現例数/安全性解析対象例数）×100 とした。

人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表に示す。

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（ドパミンアゴニスト使用） (n＝49)	L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用） (n＝46)	L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用） (n＝49)	L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用） (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
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

人口統計学的及び他の基準値の特性	

人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（つづき）

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（ドパミンアゴニスト使用） (n＝49)	L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用） (n＝46)	L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用） (n＝49)	L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用） (n＝54)
前治療の有無（L-DOPA 及びドパミンアゴニスト以外の抗パーキンソン病薬）、n（%）	なし	32（33.7）	71（68.9）	13（26.5）	19（41.3）	33（67.3）	38（70.4）
	あり	63（66.3）	32（31.1）	36（73.5）	27（58.7）	16（32.7）	16（29.6）
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 partⅢ 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 partⅢ 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
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。

結果

［有効性］

主要評価項目

（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者

UPDRS partⅢ合計スコア（on 時）のベースラインからの変化量

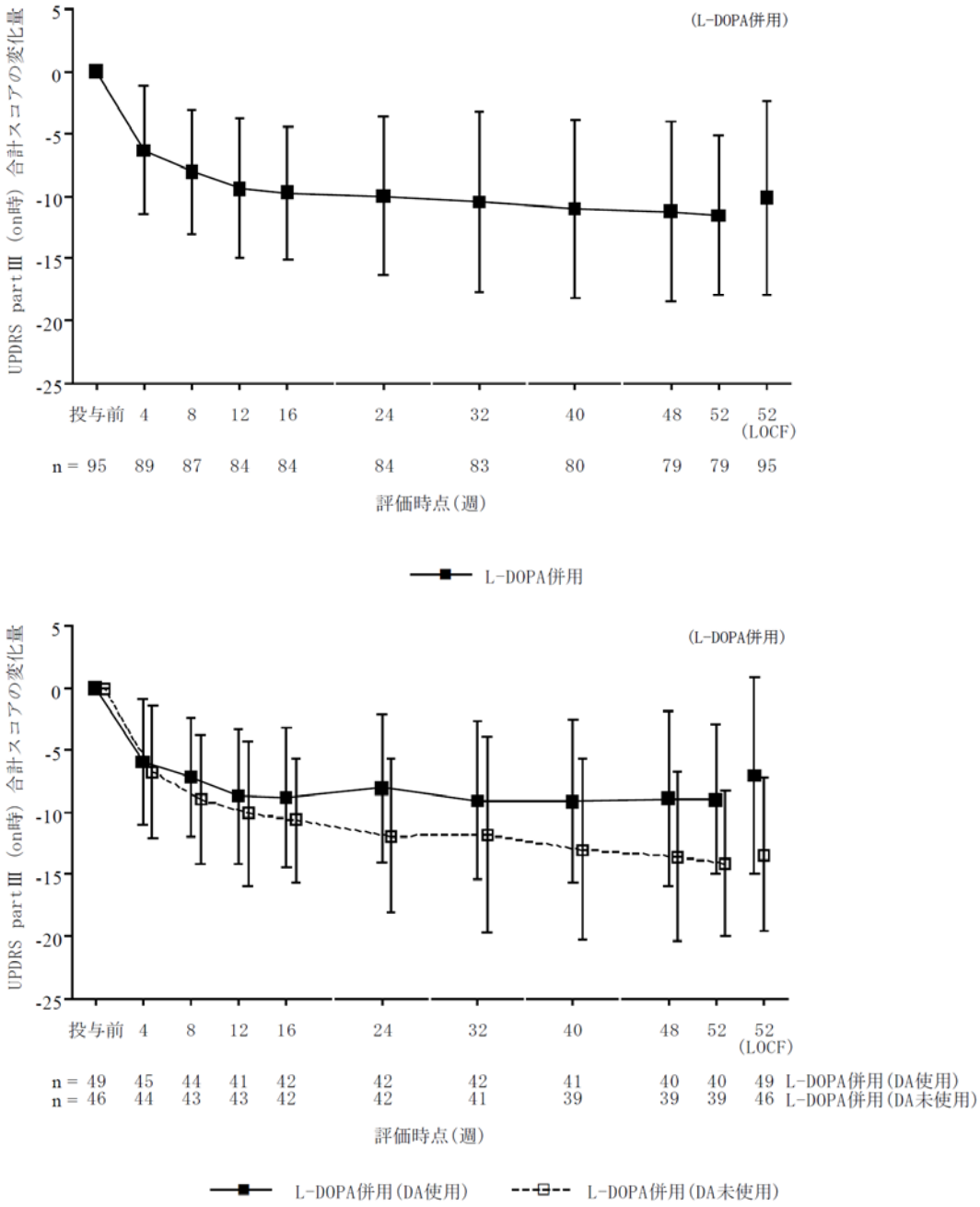
FAS を対象とした各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコア（on 時）及びベースラインからの変化量を表に、合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示す。

ベースラインの UPDRS partⅢ合計スコア（on 時）（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、ベースラインからの変化量は 16 週までは改善方向に推移し、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（ドパミンアゴニスト使用）では、ベースラインからの変化量は12週までは改善方向に推移し、その後52週まではほぼ一定に推移した。L-DOPA併用（ドパミンアゴニスト未使用）では、ベースラインからの変化量は16週までは改善方向に推移し、その後も52週までは改善方向にゆるやかに推移した。

各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア及びベースラインからの変化量（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 併用	投与前	95	23.6	8.3	23.0	11	46	—	—	—	—	—
	4 週	89	17.3	10.0	16.0	0	44	−6.3	5.1	−6.0	−23	4
	8 週	87	15.5	10.0	13.0	0	44	−8.0	5.0	−8.0	−22	3
	12 週	84	14.0	9.5	12.0	0	39	−9.4	5.6	−10.0	−24	4
	16 週	84	13.7	9.6	11.0	0	36	−9.7	5.3	−10.5	−23	3
	24 週	84	13.4	9.4	11.0	0	43	−10.0	6.3	−10.0	−29	5
	32 週	83	12.9	9.5	11.0	0	38	−10.4	7.3	−11.0	−34	13
	40 週	80	11.9	9.0	10.0	0	38	−11.0	7.2	−11.5	−32	10
	48 週	79	11.6	9.3	10.0	0	44	−11.2	7.3	−12.0	−34	11
	52 週	79	11.3	8.5	10.0	0	38	−11.5	6.4	−12.0	−32	7
	52 週（LOCF）	95	13.5	9.9	11.0	0	46	−10.1	7.8	−11.0	−32	18
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）	投与前	49	22.6	7.7	21.0	11	46	—	—	—	—	—
	4 週	45	16.9	9.4	16.0	1	35	−5.9	5.0	−4.0	−19	2
	8 週	44	15.5	9.2	14.0	1	34	−7.2	4.8	−7.5	−15	3
	12 週	41	13.7	8.3	12.0	1	31	−8.7	5.4	−9.0	−21	4
	16 週	42	13.8	9.1	11.5	0	36	−8.8	5.6	−9.0	−23	3
	24 週	42	14.6	9.6	12.5	1	43	−8.0	5.9	−8.5	−22	5
	32 週	42	13.6	9.6	12.5	0	38	−9.0	6.4	−10.0	−19	9
	40 週	41	13.6	9.8	12.0	1	38	−9.1	6.6	−10.0	−22	10
	48 週	40	13.6	10.3	11.0	1	44	−8.9	7.0	−11.0	−22	11
	52 週	40	13.5	9.0	11.0	0	38	−9.0	6.0	−9.5	−22	7
	52 週（LOCF）	49	15.6	10.3	16.0	0	46	−7.0	7.9	−8.0	−22	18
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）	投与前	46	24.7	8.9	23.0	11	45	—	—	—	—	—
	4 週	44	17.7	10.7	15.5	0	44	−6.7	5.3	−6.5	−23	4
	8 週	43	15.4	10.8	13.0	0	44	−8.9	5.2	−8.0	−22	0
	12 週	43	14.3	10.6	11.0	0	39	−10.1	5.8	−10.0	−24	−1
	16 週	42	13.5	10.1	11.0	1	35	−10.6	5.0	−11.0	−20	0
	24 週	42	12.2	9.2	10.5	0	33	−11.9	6.2	−12.0	−29	0
	32 週	41	12.1	9.6	10.0	0	32	−11.8	7.9	−11.0	−34	13
	40 週	39	10.2	8.0	9.0	0	29	−13.0	7.3	−13.0	−32	4
	48 週	39	9.6	7.9	8.0	0	27	−13.6	6.8	−13.0	−34	0
	52 週	39	9.0	7.3	8.0	0	25	−14.1	5.9	−14.0	−32	−3
	52 週（LOCF）	46	11.2	9.1	8.5	0	32	−13.4	6.2	−13.0	−32	−3

結果	UPDRS partⅢ（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

結果

主要評価項目

（2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

UPDRS partⅢ合計スコアのベースラインからの変化量

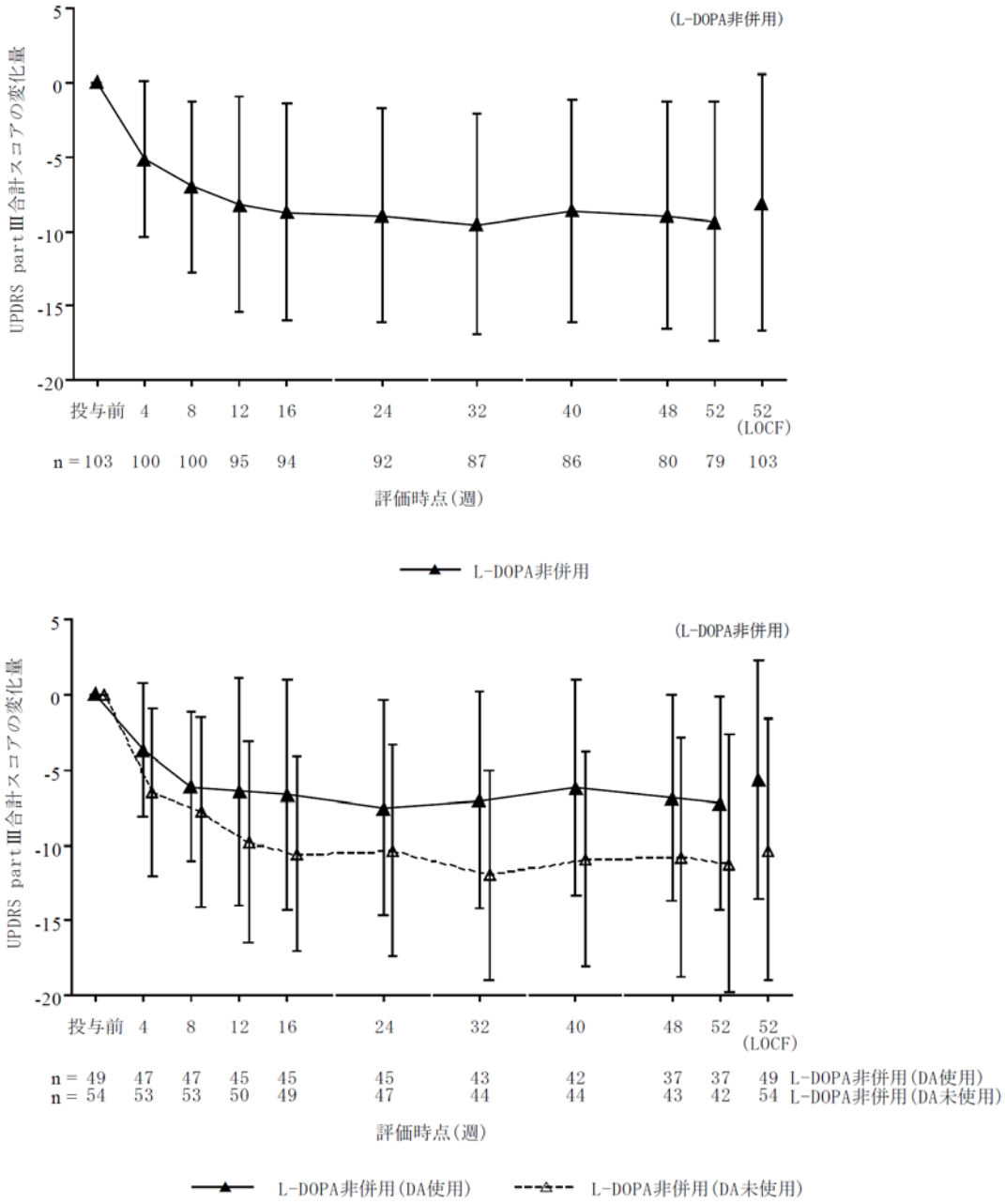
FAS を対象とした各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコア及びベースラインからの変化量を表に、合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図に示す。

ベースラインの UPDRS partⅢ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、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（ドパミンアゴニスト使用）では、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。L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用）では、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。

各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコア及びベースラインからの変化量（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS partⅢ合計スコア					ベースラインからの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
L-DOPA 非併用	投与前	103	22.8	9.0	22.0	11	55	—	—	—	—	—
	4 週	100	17.6	10.0	17.0	2	50	−5.2	5.2	−4.0	−22	10
	8 週	100	15.7	9.5	15.0	0	51	−7.0	5.7	−6.5	−24	5
	12 週	95	14.2	8.9	14.0	0	44	−8.2	7.3	−8.0	−38	25
	16 週	94	13.6	8.9	11.5	0	43	−8.7	7.3	−8.5	−29	24
	24 週	92	13.4	8.6	12.0	0	37	−9.0	7.2	−9.0	−33	14
	32 週	87	13.0	8.5	12.0	1	35	−9.5	7.5	−10.0	−29	13
	40 週	86	13.7	9.0	13.0	1	36	−8.6	7.5	−9.0	−29	12
	48 週	80	13.4	8.0	12.5	1	35	−9.0	7.7	−8.5	−36	11
	52 週	79	13.1	8.2	13.0	1	33	−9.4	8.1	−9.0	−42	13
	52 週（LOCF）	103	14.7	9.5	13.0	1	39	−8.1	8.6	−8.0	−42	13
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用）	投与前	49	21.1	8.0	20.0	11	37	—	—	—	—	—
	4 週	47	17.2	8.9	16.0	2	36	−3.7	4.4	−3.0	−14	10
	8 週	47	14.8	8.2	14.0	1	37	−6.1	5.0	−5.0	−20	4
	12 週	45	14.3	8.7	14.0	1	38	−6.4	7.6	−6.0	−21	25
	16 週	45	14.1	9.1	12.0	2	37	−6.7	7.7	−6.0	−23	24
	24 週	45	13.2	8.6	13.0	0	35	−7.5	7.2	−7.0	−27	14
	32 週	43	14.0	8.7	13.0	1	35	−7.0	7.2	−7.0	−24	13
	40 週	42	14.5	9.1	13.0	1	36	−6.2	7.2	−6.5	−24	12
	48 週	37	13.4	7.3	12.0	1	31	−6.9	6.8	−5.0	−26	7
	52 週	37	13.1	8.1	10.0	1	32	−7.2	7.1	−5.0	−27	7
	52 週（LOCF）	49	15.4	9.6	14.0	1	39	−5.7	7.9	−5.0	−27	8
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用）	投与前	54	24.4	9.6	24.0	11	55	—	—	—	—	—
	4 週	53	17.9	10.9	17.0	2	50	−6.5	5.5	−5.0	−22	4
	8 週	53	16.6	10.5	15.0	0	51	−7.8	6.3	−7.0	−24	5
	12 週	50	14.1	9.1	13.0	0	44	−9.8	6.7	−9.0	−38	0
	16 週	49	13.2	8.7	11.0	0	43	−10.6	6.5	−10.0	−29	1
	24 週	47	13.7	8.7	12.0	1	37	−10.4	7.1	−11.0	−33	3
	32 週	44	11.9	8.2	12.0	1	32	−12.0	7.0	−11.5	−29	6
	40 週	44	12.9	8.9	11.0	1	35	−11.0	7.2	−11.0	−29	7
	48 週	43	13.3	8.6	13.0	1	35	−10.8	8.0	−10.0	−36	11
	52 週	42	13.1	8.5	13.0	1	33	−11.2	8.6	−11.0	−42	13
	52 週（LOCF）	54	14.0	9.5	13.0	1	39	−10.4	8.7	−10.0	−42	13

結果	UPDRS partⅢ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

結果	**副次評価項目** **（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者** **1）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** L-DOPA 併用におけるベースラインの覚醒時間に占める off 時間の割合（平均値±標準偏差）は 26.77±18.90%であった。ベースラインからの変化量は 4 週−5.29±13.30%、8 週−5.20±17.47%、16 週−7.12±16.12%、32 週−4.04±19.18%、52 週−4.72±18.32%であり、52 週（LOCF）では−2.28±20.42%であった。ベースラインからの変化量は、期間を通じて大きな変動はみられなかった。L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）、L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）においても同様であった。 **2）off 時間のベースラインからの変化量** L-DOPA 併用におけるベースラインの off 時間（平均値±標準偏差）は 4.50±3.26hr であった。ベースラインからの変化量は 4 週−0.84±2.18hr、8 週−0.86±2.92hr、16 週−1.14±2.63hr、32 週−0.72±3.13hr、52 週−0.63±3.41hr であり、52 週（LOCF）では−0.26±3.58hr であった。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。L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）、L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）においても同様であった。 **3）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** L-DOPA 併用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（平均値±標準偏差）はベースラインが 78.61±25.03%、ベースラインからの変化量は 4 週 2.17±14.29%、8 週 3.11±16.11%、16 週 3.65±17.70%、32 週 1.87±16.73%、52 週−0.17±18.38%であり、52 週（LOCF）では−0.60±19.23%であった。 **4）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** L-DOPA 併用におけるジスキネジアを伴わない on 時間（平均値±標準偏差）はベースラインが 12.87±4.04hr、ベースラインからの変化量は 4 週 0.35±2.54hr、8 週 0.42±3.01hr、16 週 0.65±3.12hr、32 週 0.32±2.93hr、52 週 0.05±3.19hr であり、52 週（LOCF）では 0.00±3.32hr であった。 **5）UPDRS partⅡ（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** L-DOPA 併用における UPDRS partⅡ（on 時と off 時の平均）合計スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインが 8.76±5.20、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、24 週−2.05±3.28、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。

結果

副次評価項目

（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者

6）UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダーの割合

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインからの 20%以上の改善）を表に示す。

各評価時点における
UPDRS partⅢ（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、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS partⅢ（on 時）合計スコアのレスポンダー		
			n（%）	95%信頼区間 a)	
				下限値	上限値
L-DOPA 併用	4 週	89	54（60.7）	49.7	70.9
	8 週	87	66（75.9）	65.5	84.4
	12 週	84	65（77.4）	67.0	85.8
	16 週	84	71（84.5）	75.0	91.5
	24 週	84	67（79.8）	69.6	87.7
	32 週	83	69（83.1）	73.3	90.5
	40 週	80	67（83.8）	73.8	91.1
	48 週	79	69（87.3）	78.0	93.8
	52 週	79	70（88.6）	79.5	94.7
	52 週（LOCF）	95	75（78.9）	69.4	86.6
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）	4 週	45	26（57.8）	42.2	72.3
	8 週	44	31（70.5）	54.8	83.2
	12 週	41	31（75.6）	59.7	87.6
	16 週	42	33（78.6）	63.2	89.7
	24 週	42	31（73.8）	58.0	86.1
	32 週	42	34（81.0）	65.9	91.4
	40 週	41	32（78.0）	62.4	89.4
	48 週	40	32（80.0）	64.4	90.9
	52 週	40	32（80.0）	64.4	90.9
	52 週（LOCF）	49	33（67.3）	52.5	80.1
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）	4 週	44	28（63.6）	47.8	77.6
	8 週	43	35（81.4）	66.6	91.6
	12 週	43	34（79.1）	64.0	90.0
	16 週	42	38（90.5）	77.4	97.3
	24 週	42	36（85.7）	71.5	94.6
	32 週	41	35（85.4）	70.8	94.4
	40 週	39	35（89.7）	75.8	97.1
	48 週	39	37（94.9）	82.7	99.4
	52 週	39	38（97.4）	86.5	99.9
	52 週（LOCF）	46	42（91.3）	79.2	97.6

a：単位 %

結果

副次評価項目

（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者

7）医師による全般的印象－改善度（CGI-I）

L-DOPA 併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）を表に示す。

各評価時点における CGI-I 及び CGI-I レスポンダー
（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	CGI-I、n（%）							CGI-I のレスポンダー		
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
L-DOPA 併用	16 週	85	8 (9.4)	36 (42.4)	27 (31.8)	13 (15.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (51.8)	40.7	62.7
	52 週	76	12 (15.8)	37 (48.7)	15 (19.7)	7 (9.2)	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	49 (64.5)	52.7	75.1
	52 週週（LOCF）	94	13 (13.8)	41 (43.6)	18 (19.1)	10 (10.6)	6 (6.4)	5 (5.3)	1 (1.1)	54 (57.4)	46.8	67.6
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）	16 週	42	4 (9.5)	16 (38.1)	13 (31.0)	8 (19.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (47.6)	32.0	63.6
	52 週	39	4 (10.3)	15 (38.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	3 (7.7)	2 (5.1)	0 (0.0)	19 (48.7)	32.4	65.2
	52 週（LOCF）	48	5 (10.4)	16 (33.3)	9 (18.8)	7 (14.6)	5 (10.4)	5 (10.4)	1 (2.1)	21 (43.8)	29.5	58.8
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）	16 週	43	4 (9.3)	20 (46.5)	14 (32.6)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (55.8)	39.9	70.9
	52 週	37	8 (21.6)	22 (59.5)	6 (16.2)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (81.1)	64.8	92.0
	52 週（LOCF）	46	8 (17.4)	25 (54.3)	9 (19.6)	3 (6.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (71.7)	56.5	84.0

a：単位 %

副次評価項目

（1）L-DOPA 併用パーキンソン病患者

8）患者による全般的印象－改善度（PGI-I）

L-DOPA併用パーキンソン病患者につき、各評価時点におけるPGI-I及びPGI-Iのレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）を表に示す。

各評価時点における PGI-I 及び PGI-I レスポンダー
（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS、L-DOPA 併用）

対象患者	評価時点	例数	PGI-I、n（%）							PGI-I のレスポンダー		
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
L-DOPA 併用	16 週	85	9 (10.6)	21 (24.7)	31 (36.5)	19 (22.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	30 (35.3)	25.2	46.4
	52 週	79	12 (15.2)	20 (25.3)	15 (19.0)	17 (21.5)	10 (12.7)	3 (3.8)	2 (2.5)	32 (40.5)	29.6	52.1
	52 週週（LOCF）	94	13 (13.8)	21 (22.3)	18 (19.1)	18 (19.1)	13 (13.8)	8 (8.5)	3 (3.2)	34 (36.2)	26.5	46.7
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト使用）	16 週	42	2 (4.8)	9 (21.4)	11 (26.2)	16 (38.1)	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	11 (26.2)	13.9	42.0
	52 週	40	5 (12.5)	7 (17.5)	8 (20.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	12 (30.0)	16.6	46.5
	52 週（LOCF）	48	6 (12.5)	7 (14.6)	8 (16.7)	8 (16.7)	9 (18.8)	7 (14.6)	3 (6.3)	13 (27.1)	15.3	41.8
L-DOPA 併用（ドパミンアゴニスト未使用）	16 週	43	7 (16.3)	12 (27.9)	20 (46.5)	3 (7.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (44.2)	29.1	60.1
	52 週	39	7 (17.9)	13 (33.3)	7 (17.9)	9 (23.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (51.3)	34.8	67.6
	52 週（LOCF）	46	7 (15.2)	14 (30.4)	10 (21.7)	10 (21.7)	4 (8.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	21 (45.7)	30.9	61.0

a：単位 %

結果

副次評価項目

（2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

1）UPDRS partⅡ合計スコアのベースラインからの変化量

L-DOPA 非併用における UPDRS partⅡ合計スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインが 6.8±3.5、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、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。

L-DOPA 非併用において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。

2）UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダーの割合

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダー（ベースラインからの 20%以上の改善）を表に示す。

各評価時点における UPDRS partⅢ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、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	UPDRS partⅢ合計スコアのレスポンダー		
			n（%）	95%信頼区間 a)	
				下限値	上限値
L-DOPA 非併用	4 週	100	52（52.0）	41.8	62.1
	8 週	100	67（67.0）	56.9	76.1
	12 週	95	70（73.7）	63.6	82.2
	16 週	94	73（77.7）	67.9	85.6
	24 週	92	72（78.3）	68.4	86.2
	32 週	87	68（78.2）	68.0	86.3
	40 週	86	63（73.3）	62.6	82.2
	48 週	80	62（77.5）	66.8	86.1
	52 週	79	60（75.9）	65.0	84.9
	52 週（LOCF）	103	70（68.0）	58.0	76.8
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用）	4 週	47	23（48.9）	34.1	63.9
	8 週	47	31（66.0）	50.7	79.1
	12 週	45	32（71.1）	55.7	83.6
	16 週	45	33（73.3）	58.1	85.4
	24 週	45	34（75.6）	60.5	87.1
	32 週	43	30（69.8）	53.9	82.8
	40 週	42	27（64.3）	48.0	78.4
	48 週	37	27（73.0）	55.9	86.2
	52 週	37	26（70.3）	53.0	84.1
	52 週（LOCF）	49	28（57.1）	42.2	71.2
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用）	4 週	53	29（54.7）	40.4	68.4
	8 週	53	36（67.9）	53.7	80.1
	12 週	50	38（76.0）	61.8	86.9
	16 週	49	40（81.6）	68.0	91.2
	24 週	47	38（80.9）	66.7	90.9
	32 週	44	38（86.4）	72.6	94.8
	40 週	44	36（81.8）	67.3	91.8
	48 週	43	35（81.4）	66.6	91.6
	52 週	42	34（81.0）	65.9	91.4
	52 週（LOCF）	54	42（77.8）	64.4	88.0

a：単位 %

結果

副次評価項目

（2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

3）医師による全般的印象ー改善度（CGI-I）

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における CGI-I 及び CGI-I のレスポンダー（「著明改善」及び「中等度改善」）を表に示す。

各評価時点における CGI-I 及び CGI-I レスポンダー
（「著明改善」及び「中等度改善」）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	CGI-I、n（%）							CGI-I のレスポンダー		
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
L-DOPA 非併用	16 週	93	13 (14.0)	36 (38.7)	26 (28.0)	17 (18.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (52.7)	42.1	63.1
	52 週	77	11 (14.3)	33 (42.9)	15 (19.5)	13 (16.9)	4 (5.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	44 (57.1)	45.4	68.4
	52 週週（LOCF）	103	13 (12.6)	37 (35.9)	19 (18.4)	19(18.4)	13 (12.6)	2 (1.9)	0 (0.0)	50 (48.5)	38.6	58.6
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用）	16 週	44	5 (11.4)	15 (34.1)	11 (25.0)	12 (27.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (45.5)	30.4	61.2
	52 週	36	4 (11.1)	14 (38.9)	7 (19.4)	8 (22.2)	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	18 (50.0)	32.9	67.1
	52 週（LOCF）	49	4 (8.2)	14 (28.6)	9 (18.4)	12 (24.5)	9 (18.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	18 (36.7)	23.4	51.7
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用）	16 週	49	8 (16.3)	21 (42.9)	15 (30.6)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (59.2)	44.2	73.0
	52 週	41	7 (17.1)	19 (46.3)	8 (19.5)	5 (12.2)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (63.4)	46.9	77.9
	52 週（LOCF）	54	9 (16.7)	23 (42.6)	10 (18.5)	7 (13.0)	4 (7.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	32 (59.3)	45.0	72.4

a：単位 %

副次評価項目

（2）L-DOPA 非併用パーキンソン病患者

4）患者による全般的印象ー改善度（PGI-I）

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者につき、各評価時点における PGI-I 及び PGI-I のレスポンダー（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）を表に示す。

各評価時点における PGI-I 及び PGI-I レスポンダー
（「大幅な改善」及び「中程度の改善」）（FAS、L-DOPA 非併用）

対象患者	評価時点	例数	PGI-I、n（%）							PGI-I のレスポンダー		
			大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	n（%）	95%信頼区間 a) 下限値	上限値
L-DOPA 非併用	16 週	94	10 (10.6)	30 (31.9)	31 (33.0)	15 (16.0)	7 (7.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	40 (42.6)	32.4	53.2
	52 週	79	10 (12.7)	24 (30.4)	15 (19.0)	13 (16.5)	11 (13.9)	5 (6.3)	1 (1.3)	34 (43.0)	31.9	54.7
	52 週週（LOCF）	103	11 (10.7)	28 (27.2)	20 (19.4)	16(15.5)	20 (19.4)	6 (5.8)	2 (1.9)	39 (37.9)	28.5	48.0
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト使用）	16 週	45	1 (2.2)	13 (28.9)	15 (33.3)	9 (20.0)	7 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (31.1)	18.2	46.6
	52 週	37	4 (10.8)	11 (29.7)	3 (8.1)	7 (18.9)	7 (18.9)	5 (13.5)	0 (0.0)	15 (40.5)	24.8	57.9
	52 週（LOCF）	49	4 (8.2)	12 (24.5)	5 (10.2)	10 (20.4)	13 (26.5)	5 (10.2)	0 (0.0)	16 (32.7)	19.9	47.5
L-DOPA 非併用（ドパミンアゴニスト未使用）	16 週	49	9 (18.4)	17 (34.7)	16 (32.7)	6 (12.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	26 (53.1)	38.3	67.5
	52 週	42	6 (14.3)	13 (31.0)	12 (28.6)	6 (14.3)	4 (9.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	19 (45.2)	29.8	61.3
	52 週（LOCF）	54	7 (13.0)	16 (29.6)	15 (27.8)	6 (11.1)	7 (13.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	23 (42.6)	29.2	56.8

a：単位 %

結果	［安全性］ **有害事象（安全性解析対象集団）** 有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 72.4%（144/199 例）であった。L-DOPA 併用、非併用別の有害事象発現率は、L-DOPA 併用では 93.8%（90/96 例）、L-DOPA 非併用では 92.2%（95/103 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は L-DOPA 併用では 76.0%（73/96 例）、L-DOPA 非併用では 68.9%（71/103 例）であった。 本試験で死亡例はみられなかった。 死亡以外の重篤な有害事象発現率は、全体では 7.5%（15/199 例）であり、そのうち L-DOPA 併用では 7.3%（7/96 例）、L-DOPA 非併用では 7.8%（8/103 例）であった。その内訳は、全体では、大動脈弁狭窄、腹痛、直腸脱、急性胆嚢炎、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、運動障害、パーキンソン歩行、頭部下垂症候群が各 1 例であった。 L-DOPA 併用では、腹痛、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、肺炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、運動障害、頭部下垂症候群が各 1 例みられ、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は、胃癌、頭部下垂症候群であった。 L-DOPA 非併用では、大動脈弁狭窄、直腸脱、急性胆嚢炎、鎖骨骨折、大腿骨頚部骨折、甲状腺癌、肝細胞癌、出血性脳梗塞、パーキンソン歩行が各 1 例みられ、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は、パーキンソン歩行であった。 投与中止に至った有害事象発現率（重篤な有害事象を含む）は全体で、7.5%（15/199 例）であった。発現した事象は、脊柱後弯症 1.0%（2/199 例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、甲状腺癌、ジスキネジア、嗅覚錯誤、頭部下垂症候群、幻覚、幻視、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 0.5%（1/199 例）であった。 L-DOPA 併用での発現率は 8.3%（8/96 例）であり、発現した事象は、顔面浮腫、脳膿瘍、細菌性髄膜炎、膀胱癌、胃癌、肝転移、ジスキネジア、頭部下垂症候群、幻視が各 1.0%（1/96 例）であった。 L-DOPA 非併用での発現率は 6.8%（7/103 例）であり、発現した事象は、脊柱後弯症 1.9%（2/103 例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、甲状腺癌、嗅覚錯誤、幻覚、全身性皮疹、全身性そう痒症が各 1.0%（1/103 例）であった。 治験薬投与部位の有害事象発現率は 31.7%（63/199 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 26.6%（53/199 例）、適用部位そう痒感が 21.1%（42/199 例）、色素沈着障害が 2.5%（5/199 例）であった。治験薬投与部位の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。 L-DOPA 併用では、治験薬投与部位の有害事象発現率は、33.3%（32/96 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 27.1%（26/96 例）、適用部位そう痒感が 22.9%（22/96 例）、適用部位刺激感が 2.1%（2/96 例）、色素沈着障害が 3.1%（3/96 例）であった。 L-DOPA 非併用では、治験薬投与部位の有害事象発現率は、30.1%（31/103 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑が 26.2%（27/103 例）、適用部位そう痒感が 19.4%（20/103 例）であった。

結果

発現率 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.6%、鼻咽頭炎 22.1%、適用部位そう痒感 21.1%、傾眠 13.6%、悪心 12.6%、便秘 10.1%、背部痛 8.5%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.0%、浮動性めまい 7.5%、ジスキネジア 7.0%、挫傷 5.5%であった。また、発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑 26.6%、適用部位そう痒感 21.1%、傾眠 13.1%、悪心 11.1%、便秘 8.0%、ジスキネジア 7.0%、浮動性めまい 5.0%であった。

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

L-DOPA 非併用では、発現率が 5%以上の有害事象は、適用部位紅斑 26.2%、鼻咽頭炎 21.4%、適用部位そう痒感 19.4%、傾眠 17.5%、便秘 15.5%、悪心 13.6%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまいが各 10.7%、挫傷、背部痛が各 7.8%、幻覚 5.8%であった。また、発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑 26.2%、適用部位そう痒感 19.4%、傾眠 16.5%、悪心、便秘が各 12.6%、浮動性めまい 7.8%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻覚が各 5.8%であった。

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

2%以上の発現がみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表に示す。

発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
安全性解析対象例数	199	96	103	199	96	103
有害事象	185（93.0）	90（93.8）	95（92.2）	144（72.4）	73（76.0）	71（68.9）
心臓障害						
心室性期外収縮	5（2.5）	1（1.0）	4（3.9）	2（1.0）	0（0.0）	2（1.9）
眼障害						
結膜出血	4（2.0）	3（3.1）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
胃腸障害						
悪心	25（12.6）	11（11.5）	14（13.6）	22（11.1）	9（9.4）	13（12.6）
便秘	20（10.1）	4（4.2）	16（15.5）	16（8.0）	3（3.1）	13（12.6）
下痢	6（3.0）	3（3.1）	3（2.9）	1（0.5）	1（1.0）	0（0.0）
齲歯	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
口内炎	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	53（26.6）	26（27.1）	27（26.2）	53（26.6）	26（27.1）	27（26.2）
適用部位そう痒感	42（21.1）	22（22.9）	20（19.4）	42（21.1）	22（22.9）	20（19.4）
けん怠感	9（4.5）	4（4.2）	5（4.9）	5（2.5）	3（3.1）	2（1.9）
末梢性浮腫	7（3.5）	2（2.1）	5（4.9）	6（3.0）	2（2.1）	4（3.9）
口渇	4（2.0）	1（1.0）	3（2.9）	1（0.5）	1（1.0）	0（0.0）
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	44（22.1）	22（22.9）	22（21.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
膀胱炎	5（2.5）	0（0.0）	5（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
歯周炎	5（2.5）	4（4.2）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
気管支炎	4（2.0）	1（1.0）	3（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

例数（%）

結果

発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（つづき）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係を否定できない		
	全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用	全体	L-DOPA 併用	L-DOPA 非併用
安全性解析対象例数	199	96	103	199	96	103
有害事象	185（93.0）	90（93.8）	95（92.2）	144（72.4）	73（76.0）	71（68.9）
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	11（5.5）	3（3.1）	8（7.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
転倒	6（3.0）	4（4.2）	2（1.9）	2（1.0）	1（1.0）	1（1.0）
節足動物刺傷	5（2.5）	2（2.1）	3（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
脊椎圧迫骨折	4（2.0）	3（3.1）	1（1.0）	1（0.5）	0（0.0）	1（1.0）
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16（8.0）	5（5.2）	11（10.7）	8（4.0）	2（2.1）	6（5.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8（4.0）	4（4.2）	4（3.9）	2（1.0）	0（0.0）	2（1.9）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7（3.5）	4（4.2）	3（2.9）	3（1.5）	2（2.1）	1（1.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	7（3.5）	3（3.1）	4（3.9）	3（1.5）	0（0.0）	3（2.9）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7（3.5）	4（4.2）	3（2.9）	3（1.5）	1（1.0）	2（1.9）
尿中ブドウ糖陽性	7（3.5）	4（4.2）	3（2.9）	1（0.5）	1（1.0）	0（0.0）
尿中血陽性	6（3.0）	3（3.1）	3（2.9）	3（1.5）	1（1.0）	2（1.9）
好中球百分率増加	6（3.0）	5（5.2）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
起立血圧低下	6（3.0）	1（1.0）	5（4.9）	4（2.0）	0（0.0）	4（3.9）
血中尿素増加	5（2.5）	4（4.2）	1（1.0）	2（1.0）	1（1.0）	1（1.0）
白血球数増加	5（2.5）	2（2.1）	3（2.9）	2（1.0）	0（0.0）	2（1.9）
尿中蛋白陽性	5（2.5）	5（5.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	5（2.5）	4（4.2）	1（1.0）	1（0.5）	1（1.0）	0（0.0）
心電図 QT 延長	4（2.0）	1（1.0）	3（2.9）	2（1.0）	1（1.0）	1（1.0）
リンパ球百分率減少	4（2.0）	3（3.1）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
代謝および栄養障害						
食欲減退	7（3.5）	3（3.1）	4（3.9）	6（3.0）	2（2.1）	4（3.9）
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	17（8.5）	9（9.4）	8（7.8）	5（2.5）	2（2.1）	3（2.9）
筋肉痛	6（3.0）	3（3.1）	3（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
関節痛	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
四肢痛	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	1（0.5）	0（0.0）	1（1.0）
神経系障害						
傾眠	27（13.6）	9（9.4）	18（17.5）	26（13.1）	9（9.4）	17（16.5）
浮動性めまい	15（7.5）	4（4.2）	11（10.7）	10（5.0）	2（2.1）	8（7.8）
ジスキネジア	14（7.0）	14（14.6）	0（0.0）	14（7.0）	14（14.6）	0（0.0）
体位性めまい	7（3.5）	4（4.2）	3（2.9）	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）
頭痛	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	2（1.0）	1（1.0）	1（1.0）
精神障害						
幻覚	9（4.5）	3（3.1）	6（5.8）	9（4.5）	3（3.1）	6（5.8）
幻視	9（4.5）	4（4.2）	5（4.9）	9（4.5）	4（4.2）	5（4.9）
不眠症	8（4.0）	6（6.3）	2（1.9）	4（2.0）	3（3.1）	1（1.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	6（3.0）	4（4.2）	2（1.9）	1（0.5）	0（0.0）	1（1.0）
上気道の炎症	5（2.5）	3（3.1）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	6（3.0）	3（3.1）	3（2.9）	1（0.5）	0（0.0）	1（1.0）
色素沈着障害	5（2.5）	3（3.1）	2（1.9）	5（2.5）	3（3.1）	2（1.9）
そう痒症	4（2.0）	2（2.1）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血管障害						
起立性低血圧	7（3.5）	5（5.2）	2（1.9）	6（3.0）	5（5.2）	1（1.0）

例数（%）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

■一般使用成績調査（終了）

【目的】

① 使用実態下における、突発的睡眠、傾眠、精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄）、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現状況を確認した。

② ドパミンアゴニストから本剤への切替え患者及び経口剤の使用が困難な患者における、副作用の発現状況を確認した。

【安全性検討事項】

・突発的睡眠、傾眠
・精神症状（幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄）
・ジスキネジア
・起立性低血圧

【実施概要】

対象者数：本剤を新たに使用した患者 282 例（安全性解析対象症例数として）
調査方法：中央登録方式にて実施した。観察期間は本剤の処方開始後 24 週間とした。
調査期間：2020 年 6 月 1 日～2022 年 9 月 15 日（登録期間は 2021 年 9 月 30 日まで）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミンアゴニスト

非麦角系

一般名：プラミペキソール塩酸塩水和物、タリペキソール塩酸塩、アポモルヒネ塩酸塩水和物、ロチゴチン

麦角系

一般名：ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロピニロール塩酸塩はドパミンの構造をもとに創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり、ドパミンD_2様受容体を刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す[1)]。

1. ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性（*in vitro*）[21)]

ロピニロールはD_{2S}、D_{2L}、D_3及びD_4受容体に親和性を示し、D_1及びD_5受容体には親和性を示さなかった。また、ドパミン受容体以外ではα_{2B}及び5-HT_{1A}受容体に対して比較的高い親和性を示した。

ロピニロールのモノアミン受容体に対する結合親和性

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

pK_iは平均値±標準誤差（n＝3 以上、ただしD_4のみ n＝2）で示した。

2. ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン D_2 様受容体に対する結合親和性及び内活性（*in vitro*）[22)]

ロピニロールの D_2、D_3 及び D_4 受容体に対する pK_i 及び pEC_{50} は、ドパミンの pK_i 及び pEC_{50} に比較的近い値であり、ロピニロールは D_2 様受容体に対して活性化作用を示すと考えられた。*N*-デスプロピルロピニロールは D_2、D_3 及び D_4 受容体に対してロピニロールと類似した親和性を示したが内活性はロピニロールより弱く、カルボン酸代謝物はドパミン受容体に対して親和性を示さなかった。

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

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

pK_i は平均値±標準誤差（n＝3-6、ただし*を除く）で示した。
pEC_{50} は平均値±標準誤差（n＝5-9）で示した。

3. ロピニロール及びロピニロール代謝物のドパミン受容体刺激作用（ラット）[23)]

黒質線条体系ドパミン神経を片側性に破壊した動物にドパミンアゴニストを投与すると、破壊した側と逆方向へ旋回行動を起こすことが知られている。6-OHDA でドパミン神経を破壊した Lister Hooded 系雄性ラットにおいて、ロピニロールは破壊反対側への旋回を有意に増加させ、ED_{50} は 0.10mg/kg であった。ロピニロールの代謝物である芳香環 7 位の水酸化体も破壊反対側への旋回を有意に増加させ、ED_{50} は 0.16mg/kg であった。*N*-デスプロピルロピニロールは 15mg/kg で破壊反対側への旋回を有意に増加させた。カルボン酸代謝物及び水酸化脱プロピル体は 15mg/kg まで旋回運動数に影響を及ぼさなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. サルパーキンソン病モデルを用いた本剤の薬理作用[24)]

カニクイザル（4 例/群）を用いて、本剤の抗パーキンソン病作用を評価した。MPTP を左内頸動脈内投与し片側パーキンソン病を発症したサルに、本剤を 7 日間反復経皮投与した。

投与後1日よりパーキンソニズムスコアが低下し、投与後3日にはさらにスコアが低下し、投与後7日まで低値で推移した。また、9.0mg/body/日投与群は、4.5mg/body/日投与群よりもスコアが低かった。

サルパーキンソン病モデルにおける作用

投与群	動物番号	パーキンソニズムスコア				
		投与前	Day1	Day3	Day5	Day7
本剤 4.5mg/body/日（3cm²/日）	1	8	5	1	1	1
	3	7	3	1	1	1
	5	9	5	3	3	3
	10	8	7	3	4	4
	平均値	8.0	5.0	2.0	2.3	2.3
本剤 9.0mg/body/日（6cm²/日）	1	8	5	0	0	0
	3	6	2	1	0	0
	5	10	2	0	0	0
	10	8	7	3	3	3
	平均値	8.0	4.0	1.0	0.8	0.8

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

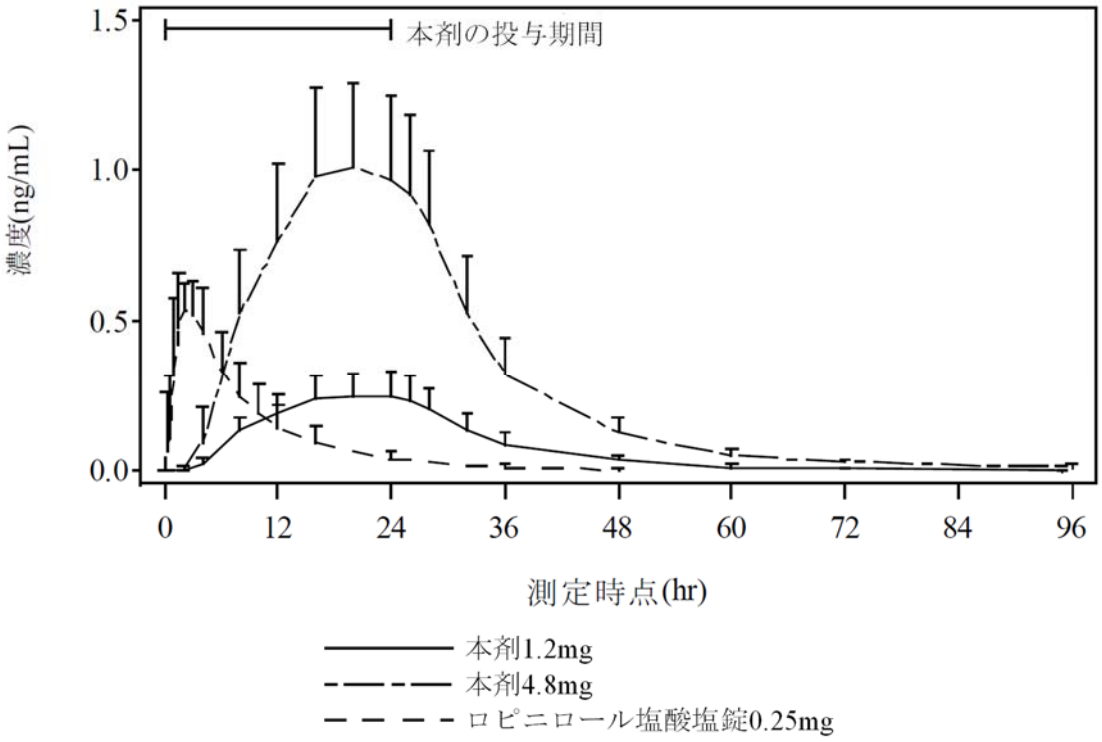
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 単回投与（日本人データ、健康成人）[12)]

健康成人男性 12 例にロピニロール塩酸塩錠を対照として本剤（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg）を 3 剤 3 期クロスオーバー試験とし、本剤 1.2mg 及び 4.8mg は 24 時間胸部に単回投与、対照のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg1 錠は 1 回食後に経口投与した際の、血漿中ロピニロール濃度の推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

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

本剤1.2mg（n＝12）、本剤4.8mg（n＝11）、ロピニロール塩酸塩錠0.25mg（n＝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 （例数）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-t} （ng･hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （ng･hr/mL）	t_{max}[a)] （hr）	$t_{1/2}$ （hr）
本剤1.2mg （12）	0.254±0.0855	6.66±2.48	6.86±2.47	20.0, 24.0	8.44±2.07
本剤4.8mg （11）	1.02±0.279	27.8±8.33	28.1±8.28	20.0	16.0±8.34
ロピニロール 塩酸塩錠0.25mg （11）	0.597±0.118	4.87±2.11	5.02±2.12	1.50	5.66±1.03

平均値±標準偏差

a：最頻値

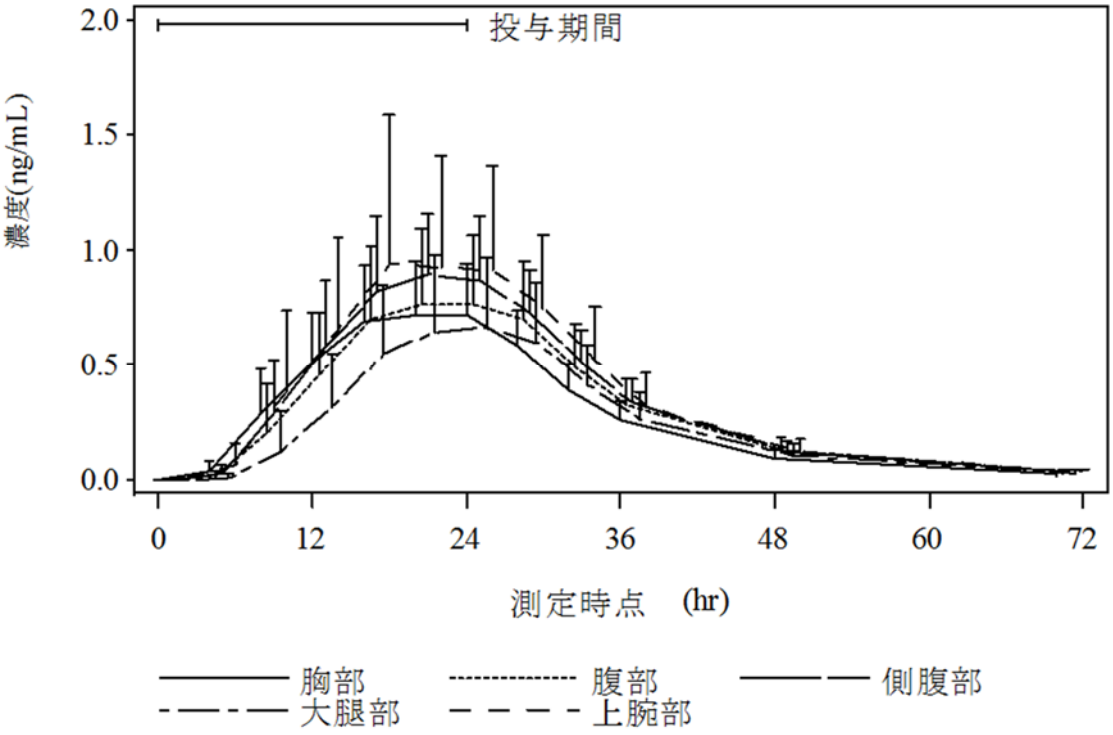
2. 単回投与 —貼付部位の検討—（日本人データ、健康成人）[11)]

健康成人男性 15 例を対象として、本剤（ロピニロール塩酸塩として 4.8mg）を 5 部位 5 期クロスオーバー法（非盲検）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濃度の推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。

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

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

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

胸部、腹部、大腿部及び上腕部n＝15、側腹部n＝13

各投与部位における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（例数）	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･hr/mL)	t_{max}[a)] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
胸部（15）	0.759±0.244	19.8±6.26	20.0	10.5±0.996
腹部（15）	0.812±0.316	21.7±8.82	20.0	11.2±1.62
側腹部（13）	0.940±0.308	24.1±7.61	24.0	10.5±1.10
大腿部（14）[b)]	0.751±0.269	18.8±6.86	20.0	11.5±1.74
上腕部（15）	1.04±0.634	25.7±13.3	20.0	10.6±1.39

平均値±標準偏差

a：最頻値
b：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。

3. 反復投与（日本人データ、パーキンソン病患者）[13)]

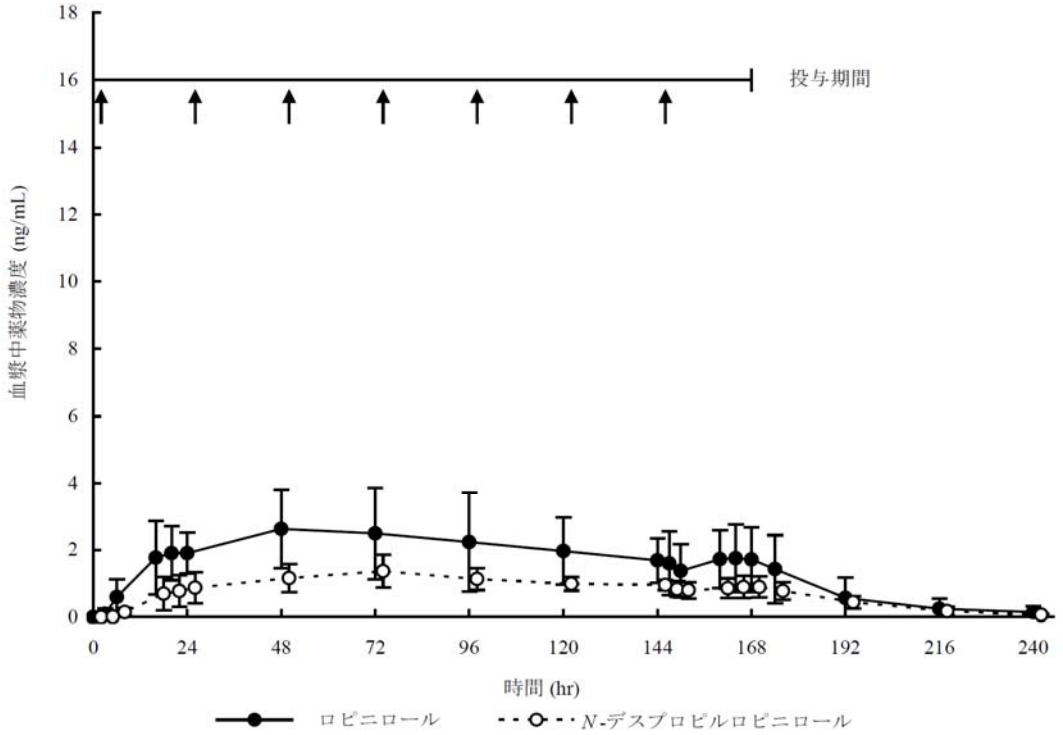
パーキンソン病患者 24 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 6.8、13.5 又は 20.3mg）を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の、血漿中ロピニロール及び *N*-デスプロピルロピニロール濃度の推移を図に、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータを表に示す。

血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、6.8～20.3mg 間でほぼ投与量に比例して増加することが確認された。また、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した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

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推移図
（薬物動態解析対象集団）

＜本剤6.8mg群＞

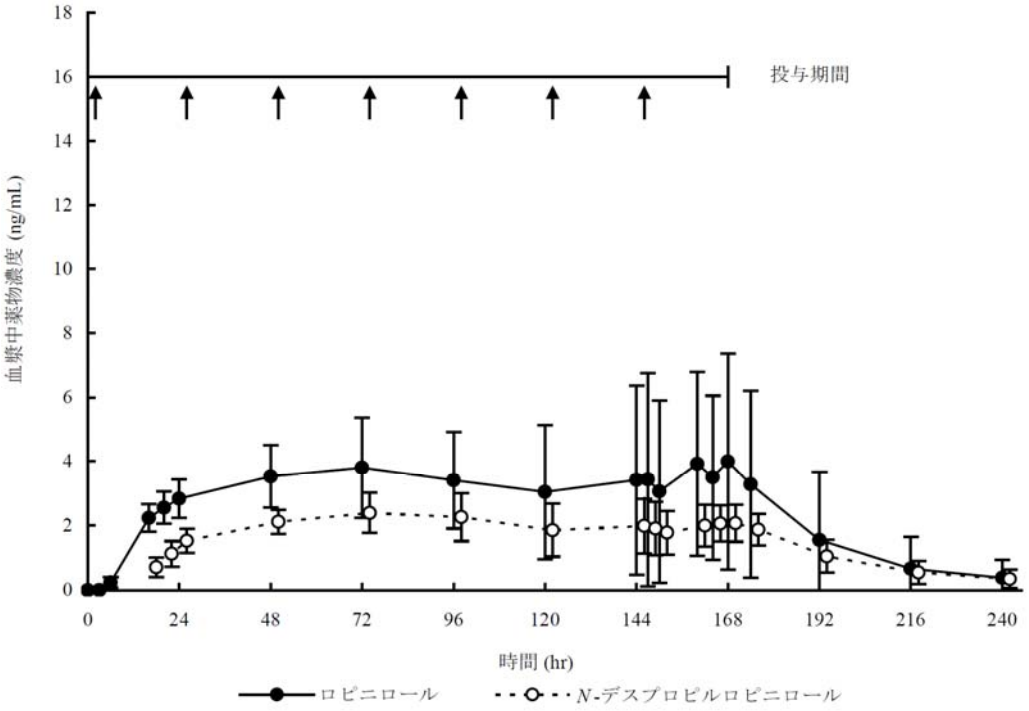


平均値±標準偏差

例数
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）

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推移図
（薬物動態解析対象集団）（つづき）

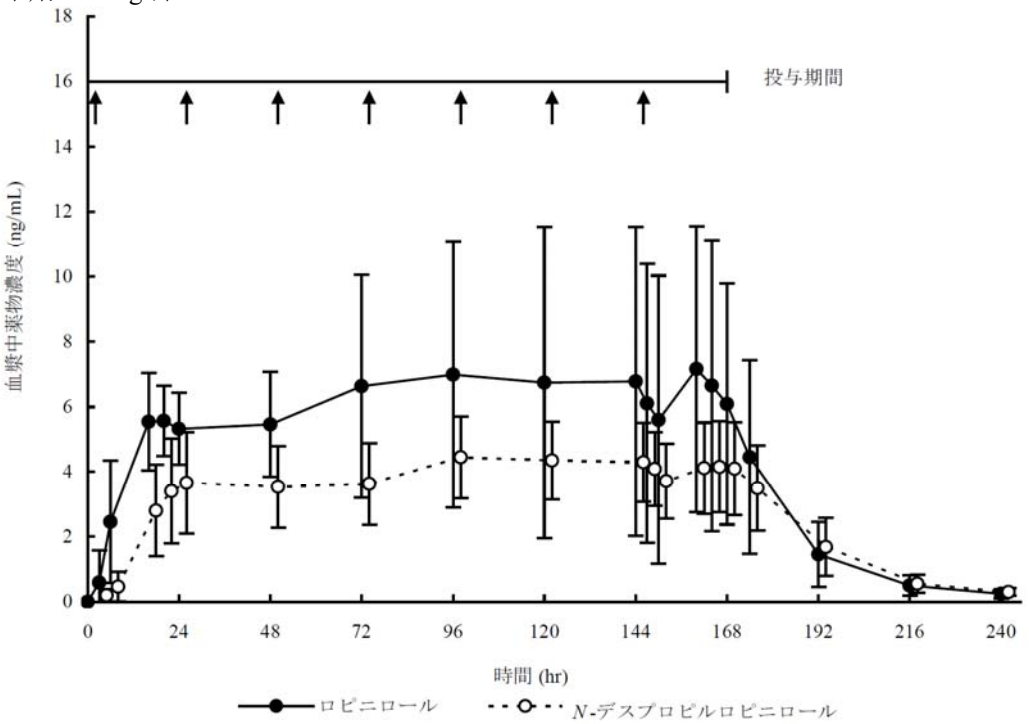
＜本剤13.5mg群＞



平均値±標準偏差

例数
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）

＜本剤 20.3mg 群＞



平均値±標準偏差

例数
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）

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）

	投与量（例数）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	t_{max}[a)] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
投与 1 回目	6.8mg（8）	2.17±1.03	27.9±14.9	24.0	−
	13.5mg（8）	2.89±0.567	33.1±6.13	24.0	−
	20.3mg（8）	5.91±1.31	89.4±30.0	16.0, 20.0	−
投与 7 回目	6.8mg（8）	1.88±0.966	38.5±20.6	20.0	20.3±4.84
	13.5mg（7）	4.21±3.31	84.8±69.5	24.0	20.8±4.03
	20.3mg（7）	7.16±4.40	154±104	16.0	19.0±4.30

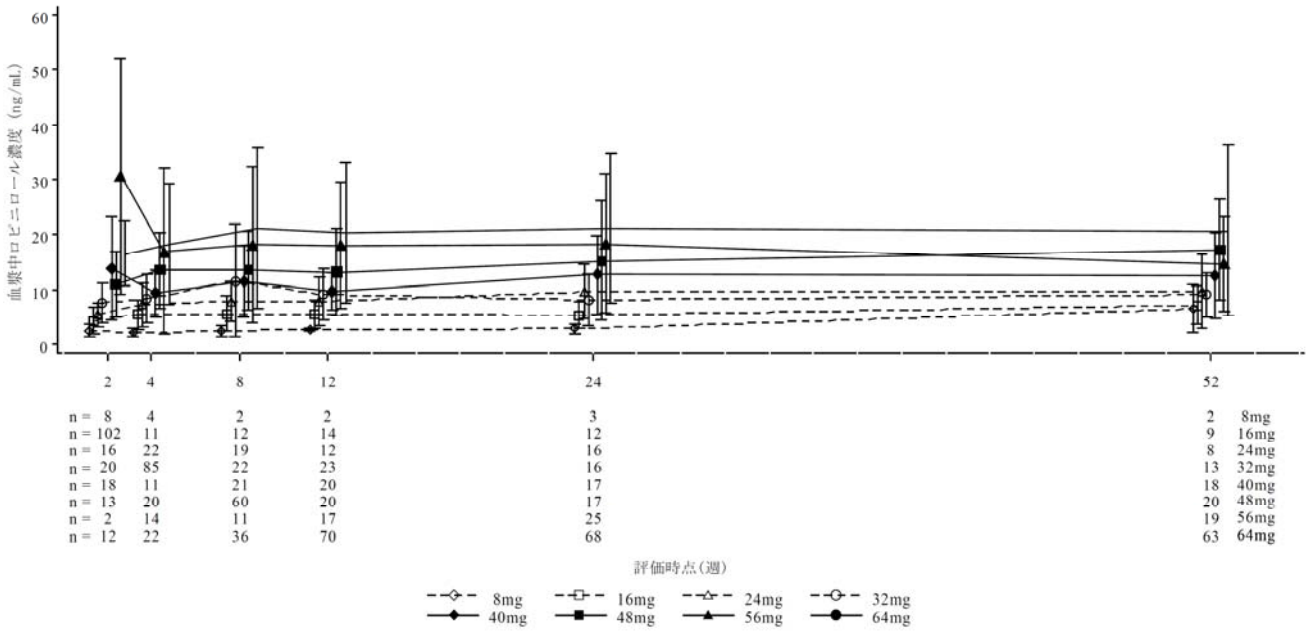
平均値±標準偏差

a：最頻値

4. 反復投与（日本人データ、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者）[18)]

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、本剤 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）した際の、本剤の定常状態における血漿中ロピニロール濃度の推移を図に、各評価時点における血漿中ロピニロール濃度を表に示す。

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

各評価時点における血漿中ロピニロール濃度
（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 a)（ng/mL）
8	2 週	8	2.37±1.16
	4 週	4	1.98±0.821
	8 週	2	2.33±1.10
	12 週	2	2.57±0.212
	24 週	3	2.73±0.995
	52 週	2	6.43±4.44
16	2 週	102	4.16±2.50
	4 週	11	5.40±2.76
	8 週	12	5.51±3.28
	12 週	14	5.43±2.67
	24 週	12	5.25±2.54
	52 週	9	7.11±3.63
24	2 週	16	5.40±2.19
	4 週	22	7.19±4.05
	8 週	19	7.87±3.62
	12 週	12	7.79±4.35
	24 週	16	9.53±4.98
	52 週	8	9.62±6.77
32	2 週	20	7.64±3.66
	4 週	85	8.24±4.38
	8 週	22	11.6±10.3
	12 週	23	9.04±4.73
	24 週	16	8.08±4.61
	52 週	13	9.02±4.01
40	2 週	18	13.8±9.37
	4 週	11	9.25±4.31
	8 週	21	11.4±6.47
	12 週	20	9.56±3.33
	24 週	17	12.6±7.21
	52 週	18	12.4±7.80
48	2 週	13	11.0±5.95
	4 週	20	13.5±6.95
	8 週	60	13.5±7.23
	12 週	20	13.1±8.02
	24 週	17	15.1±10.8
	52 週	20	17.2±9.08
56	2 週	2	30.8±21.6
	4 週	14	16.9±15.2
	8 週	11	18.2±14.2
	12 週	17	18.1±11.5
	24 週	25	18.4±12.8
	52 週	19	14.6±8.68
64	2 週	12	16.5±5.82
	4 週	22	18.2±11.0
	8 週	36	21.1±14.7
	12 週	70	20.4±12.8
	24 週	68	21.0±13.6
	52 週	63	20.7±15.6

a：平均値±標準偏差

5. 用量と血漿中濃度との関係[18)]

パーキンソン病患者 199 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 8～64mg）を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与した際、投与 2、4、8、12、24 及び 52 週の血漿中ロピニロール濃度の 8～64mg 間における線形性が確認された。［パワーモデル：log(y)＝−0.721＋1.075･log(x)］

血漿中ロピニロール濃度と傾き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 （試験番号）	用量 （mg）	傾きβの 推定値	95%信頼区間
第Ⅲ相長期投与試験[18)] （HP-3000-JP-07）	8、16、24、32、 40、48、56、64	1.075	1.004, 1.145

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞

1. 食事の影響

本剤は経皮吸収型製剤であることから、食事の有無及び食事時間の影響は受けない。

2. 併用薬の影響

「Ⅷ．７．相互作用」の項を参照のこと。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

1．吸収部位

皮膚

2．吸収率

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[25]。

使用済み本剤の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率
（薬物動態解析対象集団）

試験名 （試験番号）	投与量	投与部位	単回/反復		例数	推定薬物吸収率[a] （%）
第Ⅰ相 投与部位検討試験[11] （HP-3000-JP-01）	4.8mg	胸部	単回		15	28.0±6.3
		腹部			15	31.5±5.1
		側腹部			13	33.9±6.8
		大腿部			15	31.1±7.2
		上腕部			15	32.4±10.2
第Ⅰ相 単回及び反復投与試験[12] （HP-3000-JP-02）	1.2mg	胸部	単回		12	33.4±5.8
	4.8mg				11	34.1±7.3
	4.8mg	胸部	反復	投与1日目	12	34.2±9.3
				投与7日目	11	29.4±6.7
第Ⅱ相 初回投与量及び 漸増用量の検討試験[14] （HP-3000-JP-R05）	8mg	胸部 腹部 側腹部 大腿部 上腕部	反復	投与1日目	20	30.1±5.7
				投与7日目	20	28.2±7.6
	16mg			投与1日目	20	26.3±8.6
				投与7日目	20	27.5±5.9
第Ⅱ相 初回投与量及び 薬物動態の検討試験[13] （HP-3000-JP-03）	6.8mg	胸部	反復	投与1日目	8	29.0±14.9
				投与7日目	8	23.4±9.6
	13.5mg			投与1日目	8	19.7±4.2
				投与7日目	7	19.0±3.8
	20.3mg			投与1日目	8	42.8±11.3
				投与7日目	7	33.5±9.8

a：平均値±標準偏差

注）本剤の承認された 1 回用量は 8～64mg である。

3. 吸収の部位差[11)]

健康成人男性 15 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 4.8mg）を胸部、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、各投与部位間における幾何平均値の比（推定値）は、$AUC_{0\text{-}t}$ で 0.738～1.308、C_{max} で 0.763～1.295 であり、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。

注）本剤の承認された 1 回用量は 8～64mg である。

血漿中ロピニロールの$AUC_{0\text{-}t}$の投与部位間差の90%信頼区間
（薬物動態解析対象集団）

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

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
（薬物動態解析対象集団）

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

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

単回経皮投与後の組織中放射能濃度[26)]

SD系（白色系）雄性ラットの脳への移行性について血漿中放射能濃度に対する大脳中放射能濃度の比を算出した結果、投与後8及び24時間では、0.77及び0.45であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を妊娠 10～15 日目の白色系雌性ラットに 150mg/kg/日の用量で反復経口投与したときの母動物の羊水及び胎児の放射能濃度は、最終投与後 2 時間では母動物の血漿中又は血液中濃度と同程度であり胎児移行性が認められた。また、最終投与後 24 時間では胎児中の放射能濃度は最終投与後 2 時間よりも減少したと報告されている[27)]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を出産12日後の授乳中白色系雌性ラットに0.5mg/kgの用量で単回経口投与したときの投与後1、4、8及び24時間の乳汁中放射能濃度は、投与後8時間に最高値を示したが、投与後4時間に認められた最高血漿中濃度の約10%であった。投与後24時間には、乳汁中から放射能は検出されなかったことが報告されている[27)]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

単回投与後の組織中濃度[26)]

SD 系（白色系）雄性ラットの背部皮膚に[^{14}C]ロピニロール塩酸塩を 3mg/body の用量（平均投与量：12.2mg/kg）で 24 時間単回経皮投与したとき、組織中の最高放射能濃度到達時間は投与部位皮膚で投与後 24 時間、その他の組織では投与後 8 時間であった。投与後 8 時間の放射能濃度は投与部位皮膚で最も高く、血漿中放射能濃度の 1084.75 倍を示した。次いで消化管内容物、腎臓、副腎及び顎下腺が高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の 16.46、6.57、4.60 及び 4.56 倍であり、その他の組織は血漿中放射能濃度の 0.29～3.47 倍であった。各組織中放射能濃度を表に示す。

組織中放射能濃度

組織/器官	放射能濃度(ng eq./mL or g)					
	白色系（n=3）					
	8h	24h	36h	48h	72h	168h
血漿	289.1±111.9 (1.00)	174.7±43.2 (1.00)	32.8±10.0 (1.00)	10.3±3.3 (1.00)	3.2±0.9 (1.00)	1.3±0.3 (1.00)
血液	214.6±68.2 (0.74)	117.8±27.2 (0.67)	22.7±6.2 (0.69)	8.9±1.9 (0.86)	3.8±1.1 (1.19)	2.4±0.4 (1.85)
大脳	222.3±17.6 (0.77)	78.0±15.3 (0.45)	7.4±5.2 (0.23)	3.1±1.0 (0.30)	1.4±0.4 (0.44)	0.6±0.5 (0.46)
小脳	185.3±18.7 (0.64)	63.0±17.2 (0.36)	4.4±1.1 (0.13)	2.1±0.4 (0.20)	1.1±0.5 (0.34)	0.7±0.1 (0.54)
下垂体	846.3±318.0 (2.93)	287.4±125.1 (1.65)	30.4±0.5 (0.93)	- (N.C.)	- (N.C.)	- (N.C.)
眼球	118.7±18.2 (0.41)	54.0±16.1 (0.31)	8.8±1.4 (0.27)	3.9±1.4 (0.38)	1.5±0.1 (0.47)	1.0±0.2 (0.77)
甲状腺	538.1±120.2 (1.86)	189.3±65.4 (1.08)	38.0±15.0 (1.16)	19.2±4.6 (1.86)	22.0±12.7 (6.88)	21.6±4.4 (16.62)
顎下腺	1319.7±171.0 (4.56)	416.2±91.5 (2.38)	27.0±5.5 (0.82)	12.8±5.0 (1.24)	5.5±1.8 (1.72)	2.4±0.4 (1.85)
心臓	196.2±4.7 (0.68)	71.7±24.0 (0.41)	8.9±1.1 (0.27)	3.4±1.2 (0.33)	2.3±0.7 (0.72)	1.5±0.4 (1.15)
肺	607.6±7.6 (2.10)	188.6±59.9 (1.08)	27.0±4.4 (0.82)	12.6±5.3 (1.22)	8.5±1.4 (2.66)	4.2±1.0 (3.23)
肝臓	841.0±72.1 (2.91)	610.3±181.8 (3.49)	380.5±109.5 (11.60)	145.3±51.8 (14.11)	92.8±55.8 (29.00)	44.2±17.0 (34.00)
腎臓	1898.1±515.7 (6.57)	1026.8±369.3 (5.88)	158.5±11.2 (4.83)	173.5±154.4 (16.84)	40.4±10.7 (12.63)	17.7±4.5 (13.62)
副腎	1328.6±271.0 (4.60)	908.4±178.0 (5.20)	52.4±4.5 (1.60)	34.4±10.2 (3.34)	17.2±6.5 (5.38)	9.3±2.1 (7.15)
膵臓	591.1±89.1 (2.04)	223.4±56.6 (1.28)	23.0±5.2 (0.70)	12.0±2.7 (1.17)	6.0±3.1 (1.88)	2.2±0.5 (1.69)
白色脂肪	84.6±31.2 (0.29)	22.8±10.5 (0.13)	3.9±0.8 (0.12)	1.9±0.7 (0.18)	1.0±0.9 (0.31)	- (N.C.)
骨格筋	181.1±19.8 (0.63)	53.4±15.9 (0.31)	12.4±10.5 (0.38)	2.6±0.7 (0.25)	2.0±2.1 (0.63)	0.8±0.7 (0.62)
白色皮膚	366.6±81.0 (1.27)	144.2±38.1 (0.83)	62.4±25.9 (1.90)	28.7±17.4 (2.79)	11.6±2.7 (3.63)	4.7±1.3 (3.62)
骨髄	551.5±40.1 (1.91)	196.8±54.2 (1.13)	20.4±4.4 (0.62)	9.4±3.6 (0.91)	4.8±1.3 (1.50)	2.3±2.2 (1.77)
投与部位 皮膚	313600.4± 80720.8 (1084.75)	346064.7± 52621.1 (1980.91)	201524.8± 47098.7 (6144.05)	200514.1± 27822.7 (19467.39)	155852.1± 7566.4 (48703.78)	85924.0± 33991.3 (66095.38)
精巣	502.8±53.9 (1.74)	176.0±45.2 (1.01)	24.3±5.4 (0.74)	13.7±5.3 (1.33)	5.3±3.0 (1.66)	1.3±0.2 (1.00)
胃	394.5±139.3 (1.36)	159.0±29.9 (0.91)	22.2±3.7 (0.68)	6.3±2.2 (0.61)	4.0±2.3 (1.25)	1.9±0.7 (1.46)
小腸	552.0±104.1 (1.91)	299.3±132.2 (1.71)	43.8±4.6 (1.34)	22.3±14.6 (2.17)	8.8±4.1 (2.75)	3.7±1.4 (2.85)
大腸	1003.9±326.1 (3.47)	919.8±294.9 (5.27)	301.5±109.1 (9.19)	41.8±19.7 (4.06)	18.5±2.2 (5.78)	4.6±3.4 (3.54)
消化管 内容物	4759.1±355.3 (16.46)	1880.6±233.6 (10.76)	355.7±166.6 (10.84)	83.7±26.0 (8.13)	23.8±3.7 (7.44)	8.9±1.5 (6.85)

平均値±標準偏差

-：検出されず

N.C.：算出せず

( )：組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度比

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞

*In vitro*試験において、限界ろ過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。血漿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[27)]。

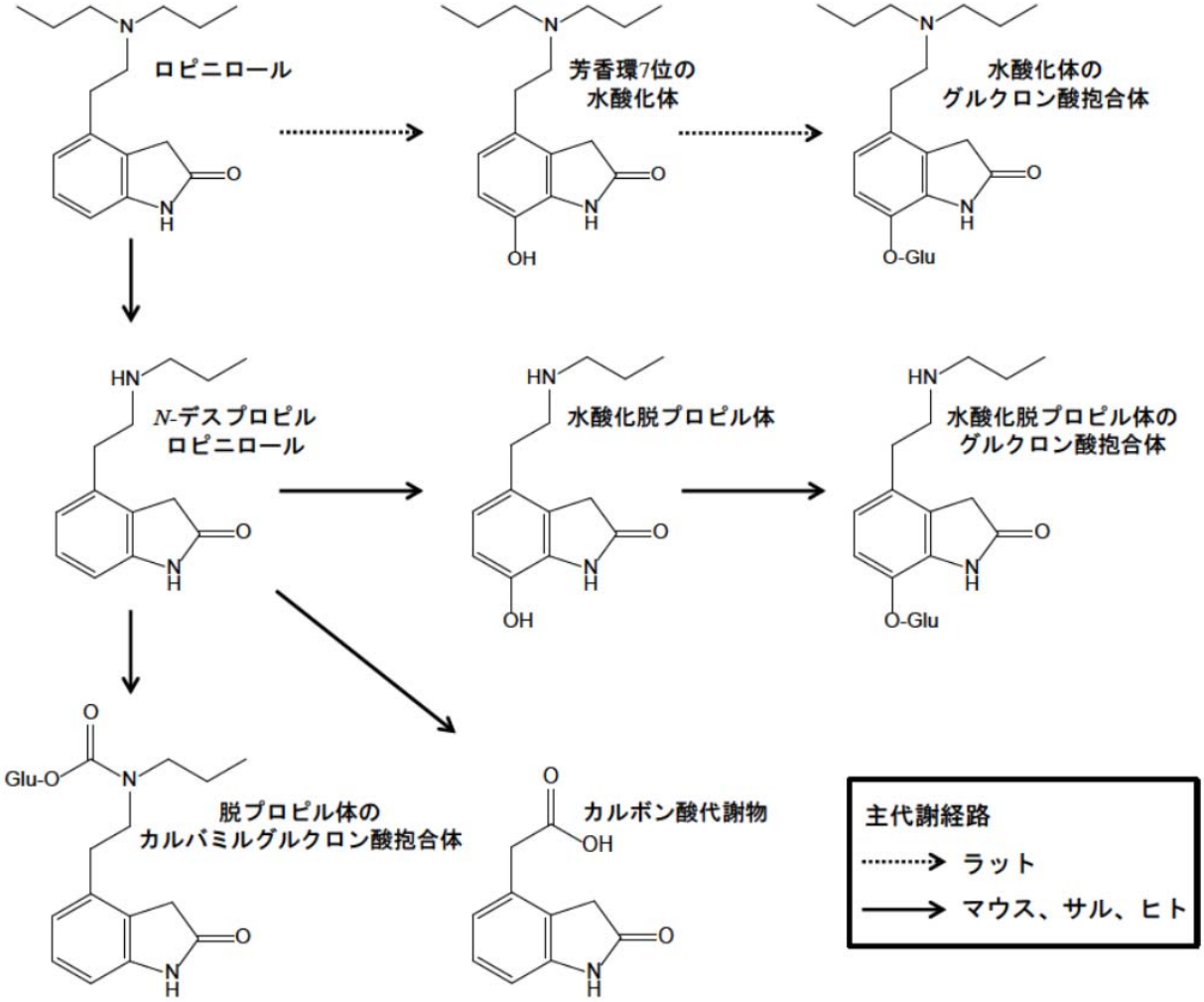
６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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下記に示した経路が推定されている[28)]。

ヒトにおいて、経口投与と経皮投与したときの、血漿及び尿を用いて代謝物検索を実施した結果、両投与経路間で代謝物の質的な差は認められなかったことから[29)]、本剤の投与部位である皮膚で特異的な代謝物が産生する可能性は低いと考えられた。

ロピニロールの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

In vitro 試験において、選択的阻害剤を用いた検討及び CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、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、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 CYP3A4 も関与すると報告されている[30)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤のため、肝臓での初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ロピニロールの代謝物について、*N*-デスプロピルロピニロール及びカルボン酸代謝物のドパミン D_2 様受容体に対する親和性及び内活性を検討した試験では、*N*-デスプロピルロピニロールは D_2、D_3 及び D_4 受容体に対してロピニロールと類似した親和性を示したものの内活性はロピニロールより弱く、カルボン酸代謝物はドパミン受容体に対して親和性を示さなかった[22)]。

片側ドパミン神経破壊ラットを用いた試験では、*N*-デスプロピルロピニロールは最大投与量である 15mg/kg でのみ破壊反対側への旋回を有意に増加させ、ロピニロールと比較して約 1/15 の作用だと考察されている[23)]。

N-デスプロピルロピニロール以外の代謝物は、いずれもロピニロール塩酸塩を経口投与したときの尿中放射能のうち 10%未満しか認められていない[28)]。ヒトにおけるロピニロールの主代謝物は *N*-デスプロピルロピニロールであり、本剤 1.2 及び 4.8mg を経皮投与した際の *N*-デスプロピルロピニロール/ロピニロール比（平均値）は C_{max} が 0.629 及び 0.588、$AUC_{0\text{-}t}$ が 0.690 及び 0.659、$AUC_{0\text{-}\infty}$ が 0.698 及び 0.662 であった。また、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ いずれにおいても *N*-デスプロピルロピニロール/ロピニロール比は、ロピニロール塩酸塩錠の経口投与時と比較して本剤の経皮投与時で低かった[12)]。

また、*N*-デスプロピルロピニロールはロピニロールより中枢移行性が低いと考えられている[23)]。本剤の経皮投与においては、経口投与よりもさらに生成量が少ないと考えられる。これらのことから、本剤を投与したときの薬理作用は、主に未変化体であるロピニロールにより発揮されると考えられた。

7．排泄

1. 排泄部位

主に尿中

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 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[28)]。

＜参考＞

「Ⅶ.7.2. 排泄率」を参照すること。

2. 排泄率

健康成人男性 12 例を対象に本剤 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 時間単回投与したとき、投与開始後 0～96 時間までのロピニロール及びロピニロールと *N*-デスプロピルロピニロールの合計の累積尿中排泄率の平均値は 3.4～3.6%及び 13.7～14.1%であった[12)]。

注）本剤の承認された 1 回用量は 8～64mg である。

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

投与量（例数）	0～96時間までの尿中排泄量（mg）			0～96時間までの尿中排泄率（%）		
	ロピニロール	*N*-デスプロピルロピニロール	合算値[a)]	ロピニロール	*N*-デスプロピルロピニロール	合算値[a)]
1.2mg（12）	0.0372 ±0.0163	0.0931 ±0.0232	0.148 ±0.0325	3.4 ±1.5	10.2 ±2.6	13.7 ±3.0
4.8mg（11）	0.155 ±0.0647	0.377 ±0.101	0.605 ±0.139	3.6 ±1.5	10.5 ±2.8	14.1 ±3.3

平均値±標準偏差

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

８．トランスポーターに関する情報

ラット凍結肝細胞における OATP1B1 及び 1B3 の estradiol-17β-glucuronide の取り込み活性に対するロピニロールの阻害作用を検討した結果、1μmol/L の estradiol-17β-glucuronide に対して 100μmol/L のロピニロールを用いた場合の阻害率は 23.7%であったと報告されている[31)]。

臨床においてロピニロールとジゴキシンを併用したとき、反復投与時のジゴキシン血漿中濃度のトラフ値の上昇は観測されなかったことから、ロピニロールがジゴキシンの排泄に関与する MDR1 に対して阻害作用を示す可能性は低いと考えられた[32)]。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告
前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、またドパミン受容体作動薬の投与において、突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤使用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[8.1、11.1.1 参照]

（解説）

ドパミン受容体作動薬の使用により、前兆のない突発的睡眠及び傾眠等を発現した結果、自動車事故を引き起こした症例が報告されている[33,34]。承認時までの国内臨床試験※において突発的睡眠 0.7%（5/760 例）及び傾眠 11.3%（86/760 例）の報告もあり、本剤使用中に前兆のない突発的睡眠が発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性があることから、警告を設定し、強く注意喚起を行っている。これら副作用が発現する可能性があることを患者によく説明し、本剤使用中には自動車の運転、機械の操作、高所作業等の危険を伴う作業に従事させないよう指導すること。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1 本剤の成分（有効成分、添加物）に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の使用により過敏症を起こす可能性があることから設定した。

有効成分	1 枚中 ロピニロール塩酸塩 8mg	1 枚中 ロピニロール塩酸塩 16mg	1 枚中 ロピニロール塩酸塩 24mg	1 枚中 ロピニロール塩酸塩 32mg	1 枚中 ロピニロール塩酸塩 40mg
添 加 剤	脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、その他 4 成分を含有する。				

2.2 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生における試験において、胎児毒性（体重減少、胎児の着床後死亡数の増加及び指の奇形）が確認されている[35]ことから設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。
「Ⅷ．６．(5) 妊婦」の項参照

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 ドパミン受容体作動薬の投与において、突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されている。患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。［1.、11.1.1 参照］

8.2 起立性低血圧がみられることがあるので、使用は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。

8.3 減量、中止が必要な場合は、漸減すること。急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群があらわれることがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等の症状を特徴とする）があらわれることがある。［11.1.3 参照］

8.4 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、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、強迫性購買、暴食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、減量又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。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。

8.5 貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与する、本剤を使用中止するなど適切な処置を行うこと。

8.6 貼付してある製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。

（解説）

8.1 承認時までの国内臨床試験※では突発的睡眠 0.7%（5/760 例）及び傾眠 11.3%（86/760 例）が報告されている。ドパミン受容体作動薬の使用により、前兆のない突発的睡眠及び傾眠等を発現した結果、自動車事故を引き起こした例が報告されている [33,34]。また、突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった症例、あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した症例も報告されている。本剤使用中に前兆のない突発的睡眠が発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性があることから設定した。本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分に注意すること。

8.2 承認時までの国内臨床試験※において、起立性低血圧 2.1%（16/760 例）が報告されている。本剤の使用により起立性低血圧を発現した場合は、適切な処置をする必要があるため設定した。

8.3 承認時までの国内臨床試験※では認められなかったが、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、悪性症候群及び薬剤離脱症候群が誘発されることがあり[36]、本剤の使用においても注意する必要があることから設定した。本剤の減量又は中止が必要な場合は、漸減して使用すること。

8.4 ドパミン受容体作動薬共通の副作用である。承認時までの国内臨床試験※では認められなかったが、関連する副作用であるリビドー亢進 0.4%（3/760 例）は報告されており、本剤の使用においても十分に注意する必要があることから設定した。

8.5 承認時までの国内臨床試験※では主な皮膚症状として適用部位紅斑 16.3%（124/760 例）、適用部位そう痒感 13.6%（103/760 例）が報告されており、本剤の使用により貼付部位に皮膚症状が発現する可能性があることから設定した。皮膚症状を予防するために貼付箇所を毎回変更するよう指導すること。また、皮膚症状が発現した際には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.6 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇し、過量投与となるおそれがある。貼り替えの際、先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導するために設定した。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者

症状が増悪又は発現しやすくなることがある。［11.1.2 参照］

9.1.2 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者

薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。

（解説）

9.1.1 承認時までの国内臨床試験※において、幻覚 3.6%（27/760 例）、妄想 0.4%（3/760 例）、興奮（激越）0.1%（1/760 例）及び譫妄 0.7%（5/760 例）等の精神症状が報告されていることから設定した。本剤の投与により、幻覚、妄想等の精神症状を発現する可能性があるので、幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者へは慎重に使用すること。

9.1.2 承認時までの国内臨床試験※において、上室性期外収縮 0.7%（5/760 例）、心室性期外収縮 0.4%（3/760 例）及び動悸 0.4%（3/760 例）等の心臓障害が報告されており、類薬においても同様の注意喚起が行われていることから設定した。本剤の使用により心拍数低下を起こす可能性があることから、重篤な心疾患又はその既往歴のある患者へは慎重に使用すること。

9.1.3 承認時までの国内臨床試験※において、起立性低血圧 2.1%（16/760 例）、低血圧 0.3%（2/760 例）及び血圧低下 0.3%（2/760 例）が報告されており、類薬においても同様の注意喚起が行われていることから設定した。本剤の使用により血圧低下を引き起こす可能性があることから、低血圧症の患者へは慎重に使用すること。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者

主として腎臓で排泄される。また、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。

（解説）

本剤は主に腎臓で排泄されるが、重度の腎障害のある患者での使用経験はなく、類薬においても同様の注意喚起が行われていることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

主として肝臓で代謝される。また、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されるが、肝障害のある患者での使用経験はなく、慎重に使用する必要があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。動物実験（ラット）で胎児毒性（体重減少、死亡数増加及び指の奇形）が報告されている。［2.2 参照］

（解説）

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児毒性（体重減少、胎児の着床後死亡数の増加及び指の奇形）が確認されていること[35]から設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいて血漿中プロラクチン濃度の低下が認められることが報告されており、乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

本剤は授乳中の女性に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。また、ドパミン受容体作動薬の使用により、血漿中プロラクチン濃度が低下することが知られており、乳汁分泌を抑制するおそれがある。動物実験（ラット）においては、乳汁中への移行が認められている[27]。授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合等、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせたうえで使用すること。

(7) 小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等への使用経験はなく、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者 一般に生理機能が低下している。

（解説）

一般に高齢者では肝機能、腎機能が低下していると考えられることから、高齢者への使用について注意喚起するために設定した。

7．相互作用

10. 相互作用 主に CYP1A2 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン受容体作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン フルボキサミン等	ロピニロール速放錠とシプロフロキサシンとの併用によりロピニロールの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 60%及び 84%増加したことが報告されている。本剤使用中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者でロピニロールの血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤使用中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明
抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 アマンタジン塩酸塩 ドロキシドパ エンタカポン セレギリン塩酸塩 ゾニサミド等 ［11.1.2 参照］	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

（解説）

・ドパミン拮抗剤

本剤はドパミン受容体作動薬であるため、本剤とドパミン拮抗剤の併用により両薬剤の作用が拮抗し、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用に注意すること。

・CYP1A2 阻害作用を有する薬剤

本剤は主に CYP1A2 により代謝される。CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用時に本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用に注意すること。

・エストロゲン含有製剤

外国人パーキンソン病患者にロピニロール塩酸塩錠を投与したときの母集団薬物動態解析により、エストロゲン非併用群と比較してエストロゲン併用群においてロピニロールの経口クリアランス（CL/F）が有意に減少（33%、$p < 0.005$*）することが報告[37]されていることから、併用に注意すること。

＊非線形混合効果モデル（NONMEM）

・抗パーキンソン剤

承認時までの国内臨床試験※ではジスキネジア 5.7%（43/760 例）及び幻覚 3.6%（27/760 例）が報告されている。これらの事象はドパミン受容体刺激作用により発現することが知られており、本剤とドパミン作動性の他の抗パーキンソン剤を併用した場合には、これらの副作用が発現しやすくなる可能性が考えられることから設定した。副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

８．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **突発的睡眠**（0.7%）、**極度の傾眠**（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠、極度の傾眠があらわれることがある。［1.、8.1 参照］

11.1.2 **幻覚**（3.6%）、**妄想**（0.4%）、**興奮**（0.1%）、**錯乱**（頻度不明）、**譫妄**（0.7%）

幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄等の精神症状があらわれることがある。［9.1.1、10.2 参照］

11.1.3 **悪性症候群**（頻度不明）

使用後、減量後又は中止後に、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、使用開始初期の場合は中止し、また、継続使用中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの使用量に戻した後、慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、使用継続中にも同様の症状があらわれることがある。［8.3 参照］

（解説）

11.1.1 承認時までの国内臨床試験※において、突発的睡眠 0.7%（5/760 例）及び傾眠 11.3%（86/760 例）が報告されている。ドパミン受容体作動薬の使用により、前兆のない突発的睡眠及び傾眠等を発現した結果、自動車事故を引き起こした例が報告されている [33,34]。また、突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった症例、あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した症例も報告されている。本剤使用中に前兆のない突発的睡眠が発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性がある。本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分に注意すること。

11.1.2 承認時までの国内臨床試験※において、幻覚 3.6%（27/760 例）、妄想 0.4%（3/760 例）、興奮（激越）0.1%（1/760 例）及び譫妄 0.7%（5/760 例）等の精神症状が報告されており、類薬においても注意喚起を行っていることから設定した。このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 承認時までの国内臨床試験※では認められなかったが、ドパミン受容体作動薬の急激な減量・中止により、悪性症候群を誘発することが知られている [36]。そのため、本剤の減量・中止が必要な場合は漸減すること。また、本剤の減量後又は中止後に高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれた場合には、十分な補液治療及び氷枕・水嚢による全身冷却、必要に応じてドパミン拮抗剤を使用する等、全身管理を行うこと。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠、ジスキネジア	幻視、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、不眠	錯覚、ジストニア、幻聴、リビドー亢進、回転性めまい	衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）、躁状態
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇	肝機能異常、ビリルビン上昇、AL-P 上昇	
筋・骨格系		姿勢異常、CK 上昇	背部痛	
循環器		起立性低血圧、起立血圧低下	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸、低血圧、血圧上昇	
消化器	悪心、便秘	食欲不振、嘔吐、腹部不快感	下痢、消化不良	
腎臓		尿潜血陽性	BUN 上昇、尿蛋白陽性	
皮膚	適用部位紅斑、適用部位そう痒感		適用部位皮膚炎、適用部位発疹、適用部位刺激感、適用部位腫脹、適用部位色素沈着	
過敏症			発疹、湿疹、そう痒、顔面浮腫、じん麻疹	
その他		けん怠感、末梢性浮腫、LDH 上昇	異常感、転倒、胸部不快感、浮腫、口渇、挫傷、咳嗽、好酸球増加、尿糖陽性	薬剤離脱症候群[注)]（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）

注）異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

（解説）

国内臨床試験※において報告された主な副作用を 5%以上、1%以上～5%未満及び 1%未満の頻度別に記載した。また、本剤では頻度不明であるものの、ロピニロール塩酸塩含有製剤を含む類薬で認められている副作用として、衝動制御障害及び薬剤離脱症候群を記載し、薬剤離脱症候群については注意喚起のため、発現時の処置についても注釈を設定した。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

◆副作用頻度一覧表等

国内臨床試験での副作用発現状況

副作用名	例数	発現割合（%）
全体	478	62.9
感染症および寄生虫症	9	1.2
気管支炎	1	0.1
胃腸炎	2	0.3
歯肉炎	1	0.1
膿痂疹	1	0.1
咽頭炎	1	0.1
肺炎	2	0.3
副鼻腔炎	1	0.1
尿路感染	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	0.3
胆管癌	1	0.1
胃癌	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	0.1
凝血異常	1	0.1
免疫系障害	1	0.1
アレルギー性浮腫	1	0.1
代謝および栄養障害	20	2.6
脱水	1	0.1
糖尿病	1	0.1
食欲減退	18	2.4
精神障害	77	10.1
激越	1	0.1
不安	2	0.3
譫妄	5	0.7
妄想	3	0.4
うつ病	2	0.3
幻覚	27	3.6
幻聴	3	0.4
幻視	24	3.2
錯覚	5	0.7
不眠症	10	1.3
リビドー亢進	3	0.4
悪夢	2	0.3
被害妄想	1	0.1
レム睡眠異常	2	0.3
落ち着きのなさ	1	0.1
睡眠障害	2	0.3
不安障害	1	0.1
睡眠時随伴症	1	0.1
身体症状症	1	0.1

国内臨床試験での副作用発現状況（つづき）

副作用名	例数	発現割合（%）
神経系障害	168	22.1
アカシジア	1	0.1
意識変容状態	1	0.1
頚腕症候群	1	0.1
概日リズム睡眠障害	1	0.1
注意力障害	1	0.1
浮動性めまい	20	2.6
体位性めまい	15	2.0
異常感覚	1	0.1
味覚異常	1	0.1
ジスキネジア	43	5.7
ジストニア	4	0.5
頭痛	11	1.4
過眠症	1	0.1
感覚鈍麻	2	0.3
意識消失	1	0.1
片頭痛	1	0.1
ミオクローヌス	1	0.1
嗅覚錯誤	1	0.1
傾眠	86	11.3
振戦	1	0.1
突発的睡眠	5	0.7
パーキンソン歩行	1	0.1
認知障害	1	0.1
下肢静止不能症候群	1	0.1
頭部下垂症候群	3	0.4
背部異常感覚	1	0.1
眼障害	1	0.1
視力低下	1	0.1
耳および迷路障害	3	0.4
耳鳴	1	0.1
回転性めまい	2	0.3
心臓障害	16	2.1
心房細動	2	0.3
右脚ブロック	2	0.3
動悸	3	0.4
洞房ブロック	1	0.1
洞性不整脈	1	0.1
洞性徐脈	1	0.1
上室性期外収縮	5	0.7
心室性期外収縮	3	0.4
血管障害	21	2.8
高血圧	2	0.3
低血圧	2	0.3
起立性低血圧	16	2.1
深部静脈血栓症	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.5
咳嗽	3	0.4
発声障害	1	0.1

国内臨床試験での副作用発現状況（つづき）

副作用名	例数	発現割合（%）
胃腸障害	148	19.5
腹部不快感	11	1.4
上腹部痛	1	0.1
唾液欠乏	1	0.1
慢性胃炎	1	0.1
便秘	46	6.1
下痢	4	0.5
十二指腸潰瘍	1	0.1
消化不良	2	0.3
胃ポリープ	1	0.1
胃潰瘍	2	0.3
胃炎	2	0.3
胃食道逆流性疾患	2	0.3
痔核	1	0.1
悪心	80	10.5
流涎過多	1	0.1
口内炎	1	0.1
嘔吐	13	1.7
食道不快感	1	0.1
肝胆道系障害	3	0.4
肝機能異常	3	0.4
皮膚および皮下組織障害	23	3.0
湿疹	3	0.4
紅斑	2	0.3
多形紅斑	1	0.1
皮下出血	1	0.1
多汗症	2	0.3
類天疱瘡	1	0.1
そう痒症	1	0.1
発疹	4	0.5
全身性皮疹	1	0.1
皮膚剥脱	1	0.1
じん麻疹	1	0.1
全身性そう痒症	2	0.3
色素沈着障害	6	0.8
筋骨格系および結合組織障害	25	3.3
背部痛	7	0.9
脊柱後弯症	6	0.8
筋痙縮	2	0.3
筋攣縮	1	0.1
筋肉痛	1	0.1
骨粗鬆症	1	0.1
四肢痛	2	0.3
姿勢異常	1	0.1
横紋筋融解症	1	0.1
側弯症	2	0.3
変形性脊椎症	1	0.1
体幹前屈症	1	0.1

国内臨床試験での副作用発現状況（つづき）

副作用名	例数	発現割合（%）
腎および尿路障害	4	0.5
頻尿	1	0.1
尿失禁	2	0.3
腎機能障害	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	184	24.2
適用部位皮膚炎	2	0.3
適用部位紅斑	124	16.3
適用部位刺激感	4	0.5
適用部位そう痒感	103	13.6
適用部位発疹	5	0.7
無力症	1	0.1
胸部不快感	4	0.5
不快感	1	0.1
顔面浮腫	2	0.3
異常感	6	0.8
けん怠感	11	1.4
浮腫	3	0.4
末梢性浮腫	8	1.1
発熱	2	0.3
口渇	3	0.4
適用部位湿疹	1	0.1
適用部位腫脹	3	0.4
臨床検査	129	17.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	1.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	1.4
抱合ビリルビン増加	2	0.3
血中ビリルビン増加	6	0.8
血中クロール減少	1	0.1
血中コレステロール増加	1	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30	3.9
血中クレアチニン増加	3	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	24	3.2
血中カリウム減少	2	0.3
血中カリウム増加	1	0.1
血圧低下	2	0.3
血圧上昇	5	0.7
血中ナトリウム減少	1	0.1
血中尿素増加	6	0.8
血中尿酸減少	1	0.1
血中尿酸増加	2	0.3
心電図 QT 延長	4	0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	1.4
尿中ブドウ糖陽性	5	0.7
尿中血陽性	10	1.3
総蛋白減少	3	0.4
白血球数減少	4	0.5
白血球数増加	4	0.5

国内臨床試験での副作用発現状況（つづき）

副作用名	例数	発現割合（%）
臨床検査（つづき）	129	17.0
血小板数増加	1	0.1
好酸球百分率増加	6	0.8
好中球百分率増加	2	0.3
単球百分率増加	2	0.3
リンパ球百分率減少	2	0.3
尿中蛋白陽性	6	0.8
起立血圧低下	33	4.3
血中アルカリホスファターゼ増加	5	0.7
傷害、中毒および処置合併症	12	1.6
凍瘡	1	0.1
転倒	6	0.8
大腿骨頚部骨折	1	0.1
関節脱臼	1	0.1
裂傷	1	0.1
脊椎圧迫骨折	1	0.1
挫傷	3	0.4
皮膚擦過傷	2	0.3

［承認時までの臨床成績の集計、HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群を併合］

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。

13.2 処置

過量投与が疑われる場合には、速やかに剥離すること。ドパミン拮抗剤（抗精神病薬、メトクロプラミド等）投与により症状が軽減することがある。

（解説）

承認時までの国内臨床試験※において、過量投与の報告はないため、処置に関する情報はないが、本剤はドパミン受容体作動薬であることから、過量投与によりドパミン作用に関連する症状である悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等の発現が予想される。過量投与が発現した場合、速やかに本剤を剥離し、ドパミン拮抗剤を投与する等、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤の用法及び用量より 1 日あたりの最大使用量は 64mg に設定されている。

※HP-3000-JP-03（6.8mg 投与群を除く）、HP-3000-JP-04、HP-3000-JP-05、HP-3000-JP-06 及び HP-3000-JP-07 の本剤投与群

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 貼付時

(1) 使用する際にはライナーを剥がして使用すること。

(2) 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたって入浴等の時間を考慮することが望ましい。

14.1.2 保管・廃棄

(1) 小児の手の届かない場所に保管すること。

(2) 貼付 24 時間後も成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

14.2.2 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

14.2.3 貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

14.3 薬剤投与中の注意

14.3.1 途中で剥がれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

14.3.2 貼付部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナなどのその他の熱源）に曝露させないこと。貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

14.1.1 貼付時

(1) 本剤の使用にあたり、ライナーを剥がしてから使用すること。

(2) 本剤は 1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮して使用すること。

14.1.2 保管・廃棄

(1) 本剤に誤って触れる等の健康被害を防止する必要があることから設定した。

(2) 使用済み製剤であっても本剤の成分が残っており、本剤に誤って触れる等の健康被害を防止する必要があるため設定した。本剤使用後は接着面を内側に折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.2.1 非臨床試験において損傷皮膚に本剤を貼付した場合、健常皮膚に比べ薬物の吸収が上昇したことから注意喚起する必要があるため、設定した。本剤を使用する場合、損傷皮膚に使用しないこと。

14.2.2 本剤は皮膚より薬物を吸収し、効果を発揮する製剤であるため、十分に皮膚と密着させて使用すること。

14.2.3 本剤の副作用として、適用部位の紅斑、そう痒感、皮膚炎等が認められている。同一箇所に繰り返し使用することにより、皮膚症状が発現する可能性が高くなるおそれがあることから設定した。

14.3.1 本剤が途中で剥がれ落ちた場合、効果が減弱する可能性があるので、直ちに新しい製剤に貼り替えること。また、次の貼り替えは当初の予定時間に行うこと。

14.3.2 本剤は貼付部位の温度が上昇すると血中濃度が上昇するおそれがあり、過量投与と同様の症状が発現する可能性があることから、注意喚起するために設定した。貼付部位を外部熱に曝露させないよう注意すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報 動物実験（ラット）で 1.5～50mg/kg/日の 2 年間投与により、精巣 Leydig 細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。

（解説）

動物実験（ラット）で 1.5～50mg/kg/日の 2 年間投与により、精巣 Leydig 細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。類薬において同様の注意喚起を行っていることから設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ロピニロール塩酸塩はマウスにおいて体温低下作用を示した。マウス及びラットにおいて低用量では自発運動量の減少、高用量では自発運動量の増加を、また常同行動を示した[38]。さらに、マウス、ラット及びマーモセットにおいて抗不安作用及び抗うつ作用を示した[39]。

In vitro 試験において、ロピニロール塩酸塩は hERG 導入 CHO 細胞において hERG 電流を抑制し、IC_{50} は 1.2μmol/L であった[40]。また、イヌ摘出プルキンエ線維及び単離心室筋細胞において APD_{90} を 1μmol/L 以上で延長した [40]。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、いずれも hERG 電流抑制濃度より高かった[41]。

高血圧自然発症ラットでは血圧低下及び心拍数減少を、サルでは血圧低下を示した[42,43]。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びサルともに一般状態観察で認められた変化は主にドパミン D_2 アゴニストの中枢神経系への薬理作用に起因すると考えられる変化であり、可逆的であった[44]。

動物種	投与経路	結果	
ラット	経口	LD_{50}：雄 396mg/kg 雌 581mg/kg	一般状態観察： 自発運動亢進あるいは低下、反応性亢進、腹臥位、横臥位、背弯姿勢、流涎、閉眼、呼吸緩徐、歩行失調、異常行動、間代性もしくは強直性痙攣
	静脈内	LD_{50}：雄 71mg/kg 雌 85mg/kg	
サル	経口	概略の致死量： 雌雄ともに 702mg/kg	一般状態観察： 自発運動亢進、神経過敏、動作緩慢、眼瞼下垂、閉眼、流涎、運動失調、常同行動、異常姿勢、自咬行動、間代性痙攣、嘔吐・嘔気

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(2) 反復投与毒性試験

1. 反復経皮投与毒性試験（ラット）[45,46]

ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、6、18 及び 54mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、54mg/kg/日群の雄で体重の低値及び体重増加抑制が認められた。血液学的検査では、18 及び 54mg/kg/日群の雌で PT（prothrombin time：プロトロンビン時間）延長が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及びロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤投与群で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった。

ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6 及び 18mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、18mg/kg/日群の雌で PT（prothrombin time：プロトロンビン時間）延長及び総コレステロールの低値が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及びロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤投与群で紅斑が認められたが、製剤剥離後 24 時間までにほぼ消失し、病理組織学的変化は認められなかった。認められた所見はいずれも 4 週間の休薬により回復した。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット	経皮 （2 ヵ所ローテーション）	2 週間	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、6、18、54	雄：18 雌：6
		4 週間 ＋4 週間回復	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6、18	雄：18 雌：6

2. 反復経皮投与毒性試験（サル）[47,48)]

サル 2 週間反復経皮投与毒性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1.5、5 及び 15mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、15mg/kg/日群の雌雄でロピニロール塩酸塩の薬理作用に起因する自発運動の亢進が認められたほか、同群の雄で体重減少が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及びロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤投与群で紅斑が認められた。

サル 4 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1、3 及び 10mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、毒性学的に意義のある全身性の変化は認められなかった。投与部位皮膚では、投与期間中に基剤対照群及びロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤投与群で紅斑及び鱗屑が認められた。これらの所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復した。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
サル	経皮 （2 ヵ所ローテーション）	2 週間	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1.5、5、15	雌雄：5
		4 週間 ＋4 週間回復	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1、3、10	雌雄：10

3. 反復経皮投与毒性試験（ミニブタ）[49,50)]

ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2 及び 6mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、2 及び 6mg/kg/日群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、2mg/kg/日群の雄及び 6mg/kg/日群の雌雄で基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。投与部位皮膚では、基剤対照群及び本剤投与群で紅斑が認められた。

ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［投与量：0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1 及び 4mg/kg/日（ロピニロール塩酸塩として）］において、1 及び 4mg/kg/日群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、基剤対照群と比較して体重の低値が認められた。4 週間の休薬後には体重増加量は回復傾向を示した。投与部位皮膚では、基剤対照群及び本剤投与群で紅斑又は浮腫が認められ、病理組織学的検査では、本剤投与群で真皮の炎症、表皮の海綿状態及び表皮肥厚が基剤対照群と比較してわずかに高頻度に認められたが、その多くが限局的で軽微であり、4 週間の休薬により回復性を示した。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ミニブタ	経皮 （4 ヵ所ローテーション）	16 週間	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、2、6	雌雄：＜2
		39 週間 ＋4 週間回復	0（擬処置対照群及び基剤対照群）、1、4	雌雄：＜1

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験ガイドラインに沿った標準的組み合わせの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験[51)]において、ロピニロール塩酸塩に遺伝毒性は認められていない。

試験項目		投与量又は処理濃度	試験結果
細菌を用いた 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538） 大腸菌 （WP2*uvrA*, WP2*uvrA* pKM101）	ネズミチフス菌：50～5000μg/plate 大腸菌：312.5～5000μg/plate 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし	陰性
染色体異常試験 （*in vitro*）	ヒト培養リンパ球	試験 1：625, 1250, 2500, 5000μg/mL 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし 試験 2：1250, 2500, 5000μg/mL 代謝活性化（S9 mix） あり又はなし	陰性
マウスを用いた 小核試験（*in vivo*）	CD-1 系マウス, 雌雄各 15 例/群	100, 200, 400mg/kg（経口投与）	陰性

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(4) がん原性試験

1. 経皮投与長期がん原性試験（マウス）[52)]

マウスを用いたロピニロール塩酸塩の経皮投与による 2 年間がん原性試験［投与濃度：0（媒体：コーン油）、1.5、5、15w/w%、投与頻度：1 回/日、開放塗布］において、投与部位皮膚の発がん性を評価した結果、投与部位皮膚に主に軽微～軽度の表皮肥厚が認められたものの、前がん病変及び腫瘍性病変の発生はなく、ロピニロール塩酸塩の投与部位皮膚における発がん性は認められなかった。

2. 経口投与長期がん原性試験（マウス・ラット）[51)]

マウス及びラットを用いたロピニロール塩酸塩の経口投与による 2 年間がん原性試験（投与量：マウス；0、5、15、50mg/kg/日、ラット；0、1.5、15、50mg/kg）において、いずれの試験でも全身臓器にヒトでの発現が懸念される発がん性は認められていない。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

3. 中期皮膚発がん原性試験（マウス）[53)]

マウスを用いたロピニロール塩酸塩の中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）において、イニシエーターである 7,12-dimethylbenz[a]anthracene（DMBA）を単回経皮投与後、ロピニロール塩酸塩［投与濃度：0（媒体：コーン油）、1.5、5、15w/w%］を 19 週間反復経皮投与（1 回/日、開放塗布）した結果、15w/w%群で媒体対照群と比較して、皮膚の腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫及び角化棘細胞腫）の発生頻度及び平均発生個数の増加が認められた。また、追加試験において、ロピニロール塩酸塩の 15w/w%を 1 回/日及び 1 回/2 日の頻度で投与した結果、いずれのロピニロール塩酸塩投与群でも、皮膚腫瘍性病変（扁平上皮乳頭腫）が認められ、1 回/日群では、媒体対照群と比較して平均発生個数の増加は認められたものの、いずれの投与群でも発生頻度の有意な増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1. **雄受胎能試験（ラット）**[35)]

雄性ラットにロピニロール塩酸塩をロピニロールとして 0、1.5、15 及び 125mg/kg/日の投与量で交配前 70 日間を含む 107 日間反復経口投与した。15mg/kg/日以上で中枢神経系への薬理作用に起因した一般状態変化が認められたが、125mg/kg/日においても雄性ラットの生殖能及び次世代への影響は認められず、雄親動物の受胎能に関する無毒性量は 125mg/kg/日と推定された。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

2. 雌受胎能、胚・胎児発生、出生後発生及び母体の機能に関する試験（ラット）[35)]

雌性ラットにロピニロール塩酸塩を交配開始前 14 日前から出産後 20 日まで反復経口投与した。投与量は、投与期間を 4 期間［交配開始 14 日前～交配確認前 / 妊娠初期（妊娠 0～8 日） / 妊娠中・後期（妊娠 9～20 日） / 分娩直前～授乳期（妊娠 21 日～出産後 20 日）、以下同順］に区分し、ロピニロールとして 0 / 0 / 0 / 0、5 / 5 / 5 / 5、50 / 5 / 50 / 10、100 / 5 / 100 / 20mg/kg/日とした。雌の受胎能に対する影響は認められなかった。50 / 5 / 50 / 10mg/kg/日以上の投与群で、ロピニロール塩酸塩の乳汁分泌抑制作用によると考えられる出生児体重の低値及び身体的・行動学的発達遅延が認められた。雌親動物の受胎能に関する無毒性量は 100 / 5 / 100 / 20mg/kg/日、次世代に関する無毒性量は 5 / 5 / 5 / 5mg/kg/日と推定された。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

3. 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[35)]

ラット：雌性ラットにロピニロール塩酸塩を妊娠 6～15 日に反復経口投与した。投与量は、ロピニロールとして妊娠 6～7 日は全群 20mg/kg/日（対照群を除く）とし、妊娠 8～15 日は 0、20、60、90、120 及び 150mg/kg/日とした。20 / 60mg/kg/日（妊娠 6～7 日 / 妊娠 8～15 日、以下同順）以上の投与群で親動物の体重、摂餌量及び摂水量の一過性の減少が認められ、20 / 120mg/kg/日以上の投与群で胎児体重の低値が認められた。また、20 / 120mg/kg/日以上の投与群で胎児の着床後死亡数の高値が、20 / 150mg/kg/日群で短指や欠指などの外表異常が認められた。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 20 / 20mg/kg/日、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 20 / 90mg/kg/日と推定された。

ウサギ：雌性ウサギにロピニロール塩酸塩を妊娠 6～18 日目に反復経口投与した。投与量は、ロピニロールとして 0、1、5、20mg/kg/日とした。1mg/kg/日以上の投与群の雌親動物で行動変化が認められ、20mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。雌親動物の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/日未満、雌親動物の生殖能及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 20mg/kg/日と推定された。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

4. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）[35)]

雌性ラットにロピニロール塩酸塩を妊娠 15 日～出産後 21 日に反復経口投与した。投与量は、ロピニロールとして 0、0.1、1 及び 10mg/kg/日とした。10mg/kg/日群の親動物で授乳期 2～3 週に体重増加量の高値及び摂餌量減少が認められ、同群では乳汁分泌抑制によると考えられる出生児の体重増加抑制が認められた。出生児の記憶、学習行動、運動能及び生殖機能への影響は認められなかった。雌親動物の一般毒性学的無毒性量及び次世代への影響に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日、雌親動物の生殖能への影響に関する無毒性量は 10mg/kg/日と推定された。

※本剤での試験は実施していないため、ロピニロール塩酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(6) 局所刺激性試験

1. 皮膚一次刺激性試験（ウサギ）[54)]

ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤及びプラセボ製剤の皮膚一次刺激指数は、それぞれ 0.6 及び 0.9 であり、ともに「軽度刺激物」であった。

2. 皮膚累積刺激性試験（ウサギ）[55)]

本剤は皮膚累積刺激性が認められたものの、持続的なものではなく、本剤プラセボと比較して明らかな差は認められなかった。

JW 系雌性ウサギ（19 週齢、12 例/群）を用いて、本剤、本剤プラセボを背部皮膚（健常皮膚）に 1 回 24 時間を 1 日 1 回の投与頻度で 14 日間反復経皮投与し、Draize 基準により皮膚累積刺激性を評価した。なお、投与開始翌日（第 1 日）に 12 例中 1 例で投与操作（ジャケット着用など）によると推測される死亡が認められたほか、その後の投与期間中に 11 例中 2 例で投与部位に発毛が認められたため、皮膚反応は 9 例で評価した。

本剤及び本剤プラセボは、投与開始翌日（第 1 日）にはスコア 1～2 あるいはスコア 1 の紅斑が認められた。その後、これらの皮膚反応はわずかに増加傾向を示し、本剤では第 2 日以降スコア 1～3 の、本剤プラセボでは第 3 日以降スコア 1～3、第 6 日以降はスコア 1～4 の紅斑が認められた。本剤及び本剤プラセボの最高平均スコアは、それぞれ 2.2（第 9 及び 10 日）及び 2.8（第 6 日）であった。以降、皮膚反応の増強は認められず、平均スコアは減少傾向を示し、最終投与翌日（第 14 日）の平均スコアは、それぞれ 1.8 及び 1.4 であった。本剤及び本剤プラセボの皮膚反応スコアに明らかな差は認められなかった。

ロチゴチン経皮吸収型製剤では、投与開始翌日（第 1 日）にスコア 1～2 の紅斑が認められた。第 2～4 日でスコア 1～3、第 5 日以降はスコア 2～4 の紅斑が認められた。スコア 4 の紅斑が認められた動物ではいずれも痂皮形成を伴った。ロチゴチン経皮吸収型製剤の最高平均スコアは 3.6（第 7、9 及び 10 日）であった。最終投与翌日（第 14 日）の平均スコアは 2.2 であった。

いずれの製剤においても、浮腫は認められなかった。

以上より、本剤及び本剤プラセボは、投与を繰り返すことにより皮膚反応スコアのわずかな増加傾向を示し、皮膚累積刺激性は認められたものの、一定期間経過後は減弱傾向が認められた。

3. 皮膚感作性試験（モルモット）[56)]

ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤及びプラセボ製剤において皮膚感作性は認められなかった。

4. 皮膚光感作性試験（モルモット）[57)]

ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤及びプラセボ製剤において皮膚光感作性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ロピニロール塩酸塩　劇薬

２．有効期間

有効期間：36 カ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り（日本語・英語）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：レキップ錠 0.25mg・1mg・2mg、レキップ CR 錠 2mg・8mg

同　効　薬：プラミペキソール塩酸塩水和物、タリペキソール塩酸塩、アポモルヒネ塩酸塩水和物、ロチゴチン、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン
先発医薬品名：該当しない
一物二名称の製品名：該当しない

７．国際誕生年月日

2019 年 9 月 20 日（日本）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハルロピ®テープ 8mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00248000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 12 月 17 日
ハルロピ®テープ 16mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00249000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 12 月 17 日
ハルロピ®テープ 24mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00250000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 12 月 17 日
ハルロピ®テープ 32mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00251000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 12 月 17 日
ハルロピ®テープ 40mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00252000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 12 月 17 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6 年：2019 年 9 月 20 日～2025 年 9 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ハルロピ®テープ 8mg	1169701S1020	1169701S1020	126872001	622687201
ハルロピ®テープ 16mg	1169701S2026	1169701S2026	126873701	622687301
ハルロピ®テープ 24mg	1169701S3022	1169701S3022	126874401	622687401
ハルロピ®テープ 32mg	1169701S4029	1169701S4029	126875101	622687501
ハルロピ®テープ 40mg	1169701S5025	1169701S5025	126876801	622687601

14. 保険給付上の注意

本剤の効能又は効果である「パーキンソン病」は難病医療費助成制度の対象疾病（指定難病）である。その対象は重症度分類で Hoehn-Yahr 重症度分類 3 度以上かつ生活機能障害度 2 度以上とされている。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 新井裕幸 ほか: 日本薬理学雑誌 2007; 130(4): 313-9.
2) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, CR 錠 8mg 医薬品インタビューフォーム.
3) Olanow CW, et al.: Mov Disord 2004; 19(9): 997-1005.（PMID: 15372588）
4) Wright BA, et al.: Expert Rev Neurother 2013; 13(6): 719-29.（PMID: 23739008）
5) 山本光利 ほか: Prog Med 2012; 32(6): 1281-8.
6) Leopold NA, et al.: Neurology 1997; 48(2): 373-6.（PMID: 9040724）
7) 成田有吾 ほか: 老化と疾患 1995; 8: 1340-5.
8) 波田野琢 ほか: Pharma Medica 2011; 29(3): 157-62.
9) Chaudhuri KR, et al.: NPJ Parkinson's Dis 2016; 2: 16023.（PMID: 28725704）
10) Tompson Dj, et al.: Clin Ther 2007; 29(12): 2654-66.（PMID: 18201581）
11) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相投与部位検討試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.1）.
12) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相単回及び反復投与試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.2）.
13) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅱ相パーキンソン病患者反復投与試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.4）.
14) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅱ相健康成人初回投与量及び漸増用量検討試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.3）.
15) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅱ相 L-DOPA 併用患者比較試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.5）.
16) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅱ相 L-DOPA 非併用患者比較試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.6）.
17) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅲ相比較試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.7）.
18) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅲ相長期投与試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.8）.
19) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相海外健康成人単回投与試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.9）.
20) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 第Ⅰ相パーキンソン病患者海外反復投与試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.6.10）.
21) Millan MJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(2): 791-804.（PMID: 12388666）
22) Coldwel MC, et al.: Br J Pharmacol 1999; 127(7): 1696-702.（PMID: 10455328）
23) Ravill C, et al.: J Pharm Pharmacol 2000; 52(9): 1129-35.（PMID: 11045894）
24) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, サルパーキンソン病モデルを用いた薬理試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.2.2.1）.
25) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 臨床薬理試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2.3.2.6）.
26) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, 組織分布試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.1.1）.
27) Ramji J, et al.: 薬理と治療 1996; 24(Suppl11): 1765-78.
28) Ramji JV, et al.: Xenobiotica 1999; 29(3): 311-25.（PMID: 10219970）
29) 久光製薬社内資料. HP-3000-US-01.
30) Bloomer JC, et al.: Drug Metab Dispos 1997; 25(7): 840-4.（PMID: 9224778）
31) Han X, et al.: Clin Pharmacol Ther 2015; 98(3): 321-7.（PMID: 25975815）
32) Taylor A, et al.: Br J Clin Pharmacol 1999; 47(2): 219-22.（PMID: 10190658）
33) Pirker W, et al.: Lancet 2000; 356(9229): 597-8.（PMID: 10950264）
34) Ryan M, et al.: Pharmacotherapy 2000; 20(6):724-6.（PMID: 10853628）
35) Solomon HM, et al.: 薬理と治療 1996; 24(Suppl11): 1747-64.
36) 日本神経学会: パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018. p. 162-3.
37) Clive M, et al.: Clin Pharmacokinet 2000; 39(4): 243-54.（PMID: 11069211）
38) Eden RJ, et al.: Pharmacol Biochem Behav. 1991; 38(1): 147-54.（PMID: 1673248）
39) Rogers DC, et al.: Psychopharmacology (Berl). 2000; 151(1): 91-7.（PMID: 10958122）
40) Hurst RS, et al.: Eur J Pharmacol. 2003; 482(1-3): 31-7.（PMID: 14660002）

41) Simkó J, et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2010; 382(3): 213-20.（PMID: 20668839）
42) Eden RJ, et al.: Br J Pharmacol. 1988; 93(S1): 128P.
43) Parker SG, et al.: Eur J Pharmacol. 1994; 265(1-2): 17-26.（PMID: 7883025）
44) 河上喜之 ほか: 薬理と治療 1996; 24(Suppl11): 1725-30.
45) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ラット 2 週間反復経皮投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.1）.
46) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験. （2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.2）
47) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, サル 2 週間反復経皮投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.3）.
48) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, サル 4 週間反復経皮投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.4）.
49) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ミニブタ 16 週間反復経皮投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.5）.
50) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.6）.
51) REQUIP® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-658).
52) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, マウス経皮投与長期がん原性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.5.1.2）.
53) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, マウス中期皮膚発がん性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.5.2.1）.
54) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ウサギ皮膚一次刺激性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.7.1）.
55) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, ウサギ皮膚累積刺激性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.7.2）.
56) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, モルモット皮膚感作性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.7.3）.
57) 久光製薬社内資料. ハルロピ®テープ 8mg, 16mg, 24mg, 32mg, 40mg 承認時評価資料, モルモット皮膚光感作性試験（2019 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.6.7.4）.

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024 年 4 月時点）

２．海外における臨床支援情報

該当しない

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資材

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド

・患者向け資材：ハルロピ®テープを使用されている方へ

https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/?searchProduct=ハルロピテープ

協和キリン株式会社

HRP0001BDB24F