

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2008に準拠して作成

抗パーキンソン剤
劇薬、処方箋医薬品**アポカイン[®]皮下注 30mg****Apokyn[®] subcutaneous injection**

アポモルヒネ塩酸塩注射液

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（溶液） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品* *注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1カートリッジ（3mL）中にアポモルヒネ塩酸塩水和物 30.9mg （アポモルヒネ塩酸塩として 30mg）含有 |
| 一般名 | 和名：アポモルヒネ塩酸塩水和物 洋名：Apomorphine Hydrochloride Hydrate |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2012年3月30日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 発売年月日：2012年7月27日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：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/ |

本IFは2019年8月改訂の添付文書（第6版）の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 項にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

| | | | |
|------------------------|---|---------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | | V. 治療に関する項目 | |
| 1.開発の経緯 | 1 | 1.効能・効果 | 9 |
| 2.製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2.用法・用量 | 9 |
| | | 3.臨床成績 | 10 |
| II. 名称に関する項目 | | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1.販売名 | 3 | 1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 21 |
| 2.一般名 | 3 | 2.薬理作用 | 21 |
| 3.構造式又は示性式 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 4.分子式及び分子量 | 3 | 1.血中濃度の推移・測定法 | 24 |
| 5.化学名（命名法） | 3 | 2.薬物速度論的パラメータ | 28 |
| 6.慣用名，別名，略号，記号番号 | 4 | 3.吸収 | 29 |
| 7.CAS登録番号 | 4 | 4.分布 | 29 |
| | | 5.代謝 | 30 |
| III. 有効成分に関する項目 | | 6.排泄 | 32 |
| 1.物理化学的性質 | 5 | 7.透析等による除去率 | 32 |
| 2.有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 3.有効成分の確認試験法 | 5 | 1.警告内容とその理由 | 33 |
| 4.有効成分の定量法 | 5 | 2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 33 |
| | | 3.効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 33 |
| IV. 製剤に関する項目 | | 4.用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 33 |
| 1.剤形 | 6 | 5.慎重投与内容とその理由 | 33 |
| 2.製剤の組成 | 6 | 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 34 |
| 3.注射剤の調製法 | 7 | 7.相互作用 | 36 |
| 4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 8.副作用 | 37 |
| 5.製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 9.高齢者への投与 | 44 |
| 6.溶解後の安定性 | 7 | 10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 44 |
| 7.他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 11.小児等への投与 | 44 |
| 8.生物学的試験法 | 7 | 12.臨床検査結果に及ぼす影響 | 44 |
| 9.製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 | 13.過量投与 | 45 |
| 10.製剤中の有効成分の定量法 | 8 | 14.適用上の注意 | 45 |
| 11.力価 | 8 | 15.その他の注意 | 45 |
| 12.混入する可能性のある夾雑物 | 8 | | |
| 13.治療上注意が必要な容器に関する情報 | 8 | | |
| 14.その他 | 8 | | |

| | |
|----------------------------------|----|
| 16.その他 | 46 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1.薬理試験 | 47 |
| 2.毒性試験 | 48 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1.規制区分 | 52 |
| 2.有効期間又は使用期限 | 52 |
| 3.貯法・保存条件 | 52 |
| 4.薬剤取扱い上の注意点 | 52 |
| 5.承認条件等 | 52 |
| 6.包装 | 52 |
| 7.容器の材質 | 52 |
| 8.同一成分・同効薬 | 52 |
| 9.国際誕生年月日 | 53 |
| 10.製造販売承認年月日及び承認番号 | 53 |
| 11.薬価基準収載年月日 | 53 |
| 12.効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 53 |
| 13.再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 53 |
| 14.再審査期間 | 53 |
| 15.投薬期間制限医薬品に関する情報 | 53 |
| 16.各種コード | 53 |
| 17.保険給付上の注意 | 54 |
| X I. 文献 | |
| 1.引用文献 | 55 |
| 2.その他の参考文献 | 55 |
| X II. 参考資料 | |
| 1.主な外国での発売状況 | 56 |
| 2.海外における臨床支援情報 | 60 |
| X III. 備考 | |
| その他の関連資料 | 62 |

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

アポカイン（一般名：アポモルヒネ塩酸塩水和物；以下本剤）は、パーキンソン病で初めての皮下注射用製剤であり、ドパミン D1、D2 様受容体に作用する麦角構造を有さないドパミンアゴニストである。

本剤は、1869年に合成され、1951年にパーキンソン病の臨床症状を改善することが報告された。本剤は、経口では初回通過効果の影響を受け大量の投与が必要となるため、皮下注射用製剤が開発され、パーキンソン病治療薬としての臨床試験が国内外で実施されている。

皮下注射用製剤である本剤は、投与後 20 分でオフ症状を速やかに改善し、投与後 120 分でその効果が消失するという短時間作用型の特徴を有する。この特徴より、経口薬を服薬していてもオフ症状が出現した際に、次に経口薬が効果を発揮するまでの間、オフ症状を一時的に改善するレスキュー治療薬として、1993年に英国で「既存のパーキンソン病治療薬で十分な効果が得られない進行期パーキンソン病における運動合併症」の効能・効果で初めて承認されて以降、2011年までに米国、ドイツ、フランスを含む 20 カ国以上で臨床使用されている。

国内では、「パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）」を効能・効果として、新たなコンセプトとなる国内初のレスキュー治療薬として 2012年 3月に承認を取得している（なお、本邦では 2011年 3月に、希少疾病用医薬品の指定を受けている）。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 既存の抗パーキンソン病薬の増量で十分な効果が得られないオフ症状に対し、投与後 20～60 分で UPDRS* part III スコアを改善する（P.10-11,13-15 参照）。

※：Unified Parkinson's Disease Rating Scale（パーキンソン病統一スケール）（P.63-64 参照）

2. 既存の抗パーキンソン病薬で十分な効果が得られないオフ症状に対するレスキュー療法*の治療薬である。

※：レスキュー療法とは、オフ症状が起きたときに投与することにより速やかかつ一時的に症状を緩和する治療法である。

3. 国内初の非麦角系ドパミンアゴニストの皮下投与製剤である。

4. 国内臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は 81.8%（81/99 例）であった。（P.37-43 参照）

主な副作用は、傾眠 21 例（21.2%）、悪心 18 例（18.2%）、好酸球数増加 18 例（18.2%）、あくび 16 例（16.2%）、注射部位反応 13 例（13.1%）、ジスキネジー 11 例（11.1%）、血中 CK（CPK）上昇 8 例（8.1%）、注射部位硬結 7 例（7.1%）、血圧低下 7 例（7.1%）、注射部位血腫 6 例（6.1%）、幻視 6 例（6.1%）、異常感 5 例（5.1%）、不眠症 5 例（5.1%）等であった。〔承認時〕

重大な副作用として**突発的睡眠**（頻度不明^{注)}）、**傾眠**（21.2%）、**QT 延長**（頻度不明^{注)}）、**失神**（頻度不明^{注)}）、**狭心症**（1.0%）、**血圧低下**（7.1%）、**起立性低血圧**（4.0%）、**幻視**（6.1%）、**幻覚**（1.0%）、**幻聴**（1.0%）、**妄想**（1.0%）が報告されている。

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

アポカイン[®]皮下注 30mg

(2) 洋名：

Apokyn[®] subcutaneous injection

(3) 名称の由来：

米国での販売名 (APOKYN[®]) を参考に命名した。「アポ」はアポモルヒネに由来する。

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

アポモルヒネ塩酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

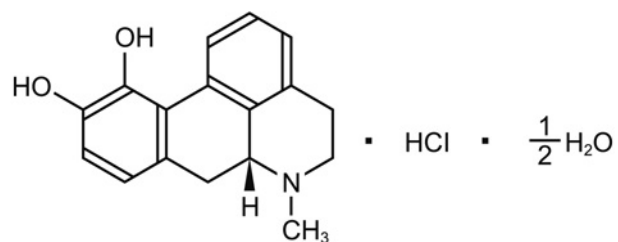
Apomorphine Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム：

不明

3.構造式又は示性式

化学構造式：



4.分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

分子量：312.79

5.化学名 (命名法)

(6a*R*)-6-Methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4*H*-dibenzo[*de,g*]quinoline-10,11-diol monohydrochloride hemihydrate

6.慣用名，別名，略号，記号番号

開発治験番号：KW-6500

7.CAS 登録番号

41372-20-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微帯黄褐色若しくは帯緑灰色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水又はエタノール（96）にやや溶けにくく、トルエンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：225～235℃であり、分解することが認められた。

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：7.59、8.82

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

pH：4.0～5.0

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-48～-52°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 光 | 保存容器 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------|----|---------------------|------------------------------|------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 暗所 | ポリエチレン袋/ アルミニウム缶 | 3、6、9、 12、18、24、 36 カ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | 暗所 | ポリエチレン袋/ アルミニウム缶 | 3、6 カ月 | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、定性反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状：

区 別：注射剤（溶液）

規 格：1 カートリッジ（3mL）中にアポモルヒネ塩酸塩水和物を 30.9mg（アポモルヒネ塩酸塩として 30mg）含有

色・性状：無色～うすい黄緑又はうすい黄赤色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等：

pH：2.5～6.0

浸透圧比：約 0.4（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

該当しない

<参考>

本品はカートリッジ製剤であることから、カートリッジ空間部の容積が非常に小さくなるように設計されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

| 販売名 | | アポカイン皮下注 30 mg | |
|---------------------------|------|---|-----------------------------|
| 成分・分量 (1 カートリッジ 3mL 中) | 有効成分 | アポモルヒネ塩酸塩水和物 (アポモルヒネ塩酸塩として) | 30.9mg (30mg) |
| | 添加物 | 日局ピロ亜硫酸ナトリウム 日局ベンジルアルコール 日局水酸化ナトリウム 日局塩酸 | 3.0mg 15.0mg 適量 適量 |

(2) 添加物：

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度：

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

保存方法：無色ガラス製カートリッジ（横置き）

| 試験 | | 温度 | 湿度 | 光 | 保存期間 | 結果 |
|----------|----|-----|-------|--------------------------------|-------------------------|------|
| 長期保存試験 | | 25℃ | 60%RH | 暗所 | 3、6、9、12、18、24、30、36 ヶ月 | 変化なし |
| 加速試験 | | 40℃ | 75%RH | 暗所 | 1、3、6 ヶ月 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | — | 暗所 | 10、20、30 日 | 変化なし |
| | | 5℃ | — | 暗所 | 14、28 日 | 変化なし |
| | 光 | 25℃ | 60%RH | 30000 lx ^{a)} (曝光) | 20、40 時間 | 変化なし |
| | | 25℃ | 60%RH | 30000 lx ^{a)} (遮光) | 40 時間 | 変化なし |
| 使用時安定性試験 | | 45℃ | 25%RH | 暗所 | 7、14 日 | 変化なし |

—：湿度は制御せず

a)：光源はキセノンランプ。40 時間後の総照度は 121 万 lx・h、総近紫外放射エネルギーは 275W h/m² であった。

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

アポモルヒネ-スルホン酸体

13.治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

パーキンソン病におけるオフ症状の改善（レボドパ含有製剤の頻回投与及び他の抗パーキンソン病薬の増量等を行っても十分に効果が得られない場合）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は、オン状態では既存の治療薬で自立的活動が可能であるが、オフ状態では自立的活動が制限され、日常生活に支障をきたす患者に対して使用すること。

[解説]

本剤の投与対象となる患者をより明確にするため、設定した。

2. 用法・用量

パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回1mgから始め、以後経過を観察しながら1回量として1mgずつ増量し、維持量（1回量1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回6mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 各投与の間には、少なくとも2時間の間隔をおくこと。
2. 1日の投与回数の上限は5回とする。[日本人で1日5回を超えた投与の使用経験が少ない。]
3. 本剤の投与は「用法・用量」に従い、少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、傾眠、血圧等の観察を十分に行い、慎重に増量して維持量を定めること。消化器症状（悪心、嘔吐等）が認められた場合は、必要に応じて制吐剤（ドンペリドン等）の使用も考慮すること。
4. 注射部位に硬結、そう痒等が認められることがあるので、投与ごとに注射部位を変えること。（「適用上の注意」の項参照）

[解説]

1. パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、ドンペリドン（制吐剤）併用下で、漸増法にて決定された各患者の維持用量を2時間ごとに3回反復皮下投与したとき、いずれの投与でも投与後20分でUPDRS part IIIスコア変化において明らかな改善を示し、投与後120分までに投与前の水準まで戻ることが確認された。また、反復投与による薬物動態の変化は無く、蓄積性は認められなかったことから設定した。
2. 1日の投与回数の上限を5回として実施した国内臨床試験に基づき設定した。また、日本人において1日5回を超えた使用経験が少なく、有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起するため記載した。
3. 国内臨床試験において発現した副作用のうち、悪心・嘔吐、傾眠、血圧低下・起立性低血圧は投与初期に発現割合が高かったことから、漸増期においてこれらの副作用について十分に注意しながら慎重に増量するように注意喚起するため設定した。また、国内臨床試験

において悪心、嘔吐等の発現により制吐剤の処置が必要となった患者が認められたことから、制吐剤の使用について記載した。

4. 本剤の投与により、注射部位に硬結、そう痒等の注射部位反応があらわれることがあることから、注意喚起のため設定した。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）：

| 試験の種類 | | 対象 | 投与量・経路 | 被験者数 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 評価参考 | |
|-------|----------------|---------------------|-------------|-------------|----------|-----|------|------|----|
| 日本 | 第Ⅰ相臨床試験 | 単回投与試験 | 健康成人 | 1～3mg皮下 | 26名 | × | ○ | ○ | 評価 |
| | | 単回投与試験 | | 1～3mg皮下 | 9名 | × | ○ | ○ | 参考 |
| 米国 | 薬物動態試験 | 肝機能の影響試験 | 肝機能障害者・健康成人 | 3mg皮下 | 各8名 | × | ○ | ○ | 参考 |
| | | 腎機能の影響試験 | | 腎機能障害者・健康成人 | 2又は3mg皮下 | 各8名 | × | ○ | ○ |
| 日本 | 第Ⅱ相臨床試験 | プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 | パーキンソン病患者 | 1～6mg皮下 | 16名 | ○ | ○ | ○ | 評価 |
| | 第Ⅲ相臨床試験(長期投与) | 非盲検長期投与試験 | | 1～6mg皮下 | 58名 | ○ | ○ | ○ | 評価 |
| | 第Ⅲ相臨床試験(有効性検証) | プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験 | | 1～6mg皮下 | 31名 | ○ | ○ | ○ | 評価 |
| | 第Ⅲ相臨床試験(長期投与) | 非盲検長期投与試験 | | 1～6mg皮下 | 27名 | ○ | ○ | × | 参考 |
| 米国 | 第Ⅲ相臨床試験(長期投与) | 非盲検長期投与試験 | | 2～10mg皮下 | 488名 | ○ | ○ | × | 参考 |

(2) 臨床効果：

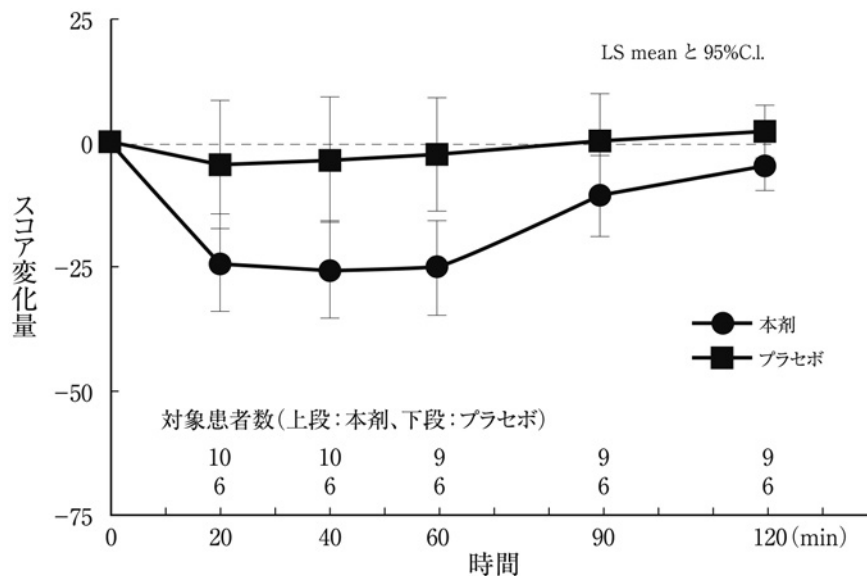
1.第Ⅱ相臨床試験

既存の治療薬で十分に改善されない運動合併症を有するパーキンソン病患者16名を対象とした二重盲検並行群間比較試験において、本剤群ではドンペリドン（制吐剤）

併用下で、本剤の開始用量を1回1mgとして、漸増法により患者ごとの維持用量（1回量1～6mg）を決定し、プラセボ群でも同様に患者ごとの維持用量を決定した。決定した維持用量を投与した際、本剤はプラセボと比べて、主たる評価時点である投与20分後で、運動能力検査であるUPDRS Part IIIスコアを有意に改善した¹⁾。

本剤の維持用量の分布

| 投与量 | 1mg | 2mg | 3mg | 4mg | 5mg | 6mg |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 患者数 | 0 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 |



薬剤投与後のUPDRS part IIIスコアの変化量

| | | 項目 | 本剤 (n=10) | プラセボ (n=6) |
|-----------------------|--------|---------|----------------|--------------|
| UPDRS part III スコア | 投与前 | 平均値 | 47.9 | 43.0 |
| | | 標準偏差 | 15.1 | 13.7 |
| | 投与20分後 | 平均値 | 23.1 | 40.2 |
| | | 標準偏差 | 14.7 | 18.7 |
| | 変化量 | 最小二乗平均値 | -24.0 | -4.1 |
| | | 95%C.I. | [-33.9, -14.1] | [-17.0, 8.7] |
| | | p 値 | 0.021 | |

最小二乗平均値、95%C.I.、p 値：投与群を要因、本剤又はプラセボ投与前のスコアを共変量とした共分散分析による

1) 申請時評価資料：並行群間比較試験（国内・パーキンソン病患者）

2. 第Ⅲ相臨床試験

既存の治療薬で十分に改善されない運動合併症を有するパーキンソン病患者 31 名（プラセボとの比較時点は 28 名）を対象として本剤の投与を1回1mgより開始し、漸増法により患者ごとの維持用量（1回量1～6mg）を決定した後、本剤を維持用量にて12週間在宅投与した。在宅投与12週時点で、本剤の維持用量及びプラセボを二重盲

検クロスオーバー法により 1 回ずつ投与した際、本剤はプラセボと比べて投与 20～40 分後の UPDRS Part III スコアを有意に改善した²⁾。

本剤の維持用量の分布

| 投与量 | 1mg | 2mg | 3mg | 4mg | 5mg | 6mg |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 患者数 | 6 | 8 | 4 | 9 | 1 | 0 |

薬剤投与前後の UPDRS part III スコア変化量

| 項目 | | 本剤 (n=28) | プラセボ (n=28) | |
|-----------------------|-------------|-----------|----------------|-------------|
| UPDRS part III スコア | 投与前 | 平均値 | 41.0 | 42.5 |
| | | 標準偏差 | 17.4 | 16.8 |
| | 投与 20～40 分後 | 平均値 | 16.9 | 39.9 |
| | | 標準偏差 | 15.2 | 18.6 |
| | 変化量 | 最小二乗平均値 | -24.5 | -2.3 |
| | | 95% C.I. | [-28.5, -20.4] | [-6.4, 1.7] |
| | 本剤-プラセボ | 最小二乗平均値 | -22.1 | |
| | | 95% C.I. | [-27.8, -16.4] | |
| | | p 値 | <0.001 | |

最小二乗平均値、95% C.I.、p 値：薬剤、群、時期、薬剤投与前スコアを固定効果、患者をばらばら効果とした共分散分析による

2) 申請時評価資料：群間比較試験（国内・パーキンソン病患者）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

1) 単回投与試験³⁾

健康成人男性 26 例（本剤群 17 例、プラセボ群 9 例）を対象にドンペリドン（10 mg/回）併用下で、本剤（1、2、3mg）又はプラセボを単回皮下投与したときの安全性、忍容性を検討した。

本剤群で有害事象及び副作用が散見されたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。また、臨床検査値及びバイタルサインにも臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

以上の結果から、健康成人男性にドンペリドン併用下で、本剤 1、2、3mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性が確認された。

3) 申請時評価資料：薬物動態試験（国内・健康成人）

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6mg とする。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

「V. 3. (5). 1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

■国内第Ⅱ相臨床試験¹⁾

試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験

対象

レボドパ製剤を含む既存の抗パーキンソン病薬でコントロールできない運動合併症を併発しており、症状改善のためのレスキュー治療を必要とするパーキンソン病患者

主な登録基準

- ・事前検査日の30日以上前より1日3回以上、一定用量でレボドパ製剤及びそれ以外のパーキンソン病治療薬（1剤以上）を服用しており、予測できる薬効消失時のウェアリングオフ現象がみられる患者
- ・事前検査日及び治験薬投与開始前日に改訂版 Hoehn&Yahr の重症度分類で以下のいずれも満たす患者
 - ①オフ状態でステージ4又は5
 - ②オン状態でステージ2から3

主な除外基準

- ・治験参加に問題となる心疾患、血液疾患、肝疾患、腎疾患、膵疾患、代謝疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、内分泌疾患、神経疾患、腫瘍を有する患者

試験方法

レボドパ製剤治療下で運動合併症を併発しているパーキンソン病患者のオフ状態に対して、ドンペリドン（30mg/日）併用下で、開始用量として本剤を1回1mg皮下投与、以降1回1mgずつ最高1回6mgまで増量する漸増法を用いて、個々の患者の維持用量^{注)}を決定した。なお、プラセボ群では、1回0.1mL（本剤1mg投与液量に相当）の投与を開始し、以降1回0.1mLずつ最高1回0.6mLまで増量して維持用量を決定した（漸増期：投与日として1～6日間）。

注) 忍容性に問題がないと判断され、かつ有効性基準（治験薬投与20分後の奏効比が90%以上）を満たす最小用量とした。有効性基準を満たさない場合は、忍容性基準（有害事象の評価）を満たす最大用量

主要評価項目

漸増期の維持用量での投与20分後のUPDRS part IIIスコアの変化

漸増期の維持用量での本剤又はプラセボ投与前のUPDRS part IIIスコア（投与前スコア）及び投与20分後のスコア（投与後スコア）から、スコア変化量、スコア変化率及び奏効比を以下の方法で算出する。

- ・スコア変化量＝投与後スコア－投与前スコア
- ・スコア変化率(%)＝スコア変化量/投与前スコア×100
- ・奏効比(%)＝スコア変化率/レボドパ投与時のUPDRS part IIIスコア変化率×

100

上記 3 つの評価変数のうち、奏効比を主たる評価変数とする。

主な副次評価項目

- ・漸増期の維持用量での本剤又はプラセボ投与 40 分後、60 分後、90 分後及び 120 分後の UPDRS part III スコアの変化

症例数

本剤群 10 例、プラセボ群 6 例

結 果

●主要評価項目

・奏効比

漸増期の維持用量での本剤又はプラセボ投与 20 分後の奏効比の平均値 [95% C.I.] は、本剤群の 88.2% [51.4, 125.0] に対し、プラセボ群で 22.1% [-30.8, 74.9] であり、本剤群はプラセボ群と比べて有意 (p=0.025、t 検定) に改善した。

・スコア変化量

漸増期の維持用量での UPDRS part III スコアについて、本剤又はプラセボ投与 20 分後の投与前からの変化量の最小二乗平均値 [95% C.I.] は、本剤群の -24.0 [-33.9, -14.1] に対し、プラセボ群では -4.1 [-17.0, 8.7] であり、本剤群でプラセボ群に比べて有意 (p=0.021、共分散分析) に大きな変化が認められた。

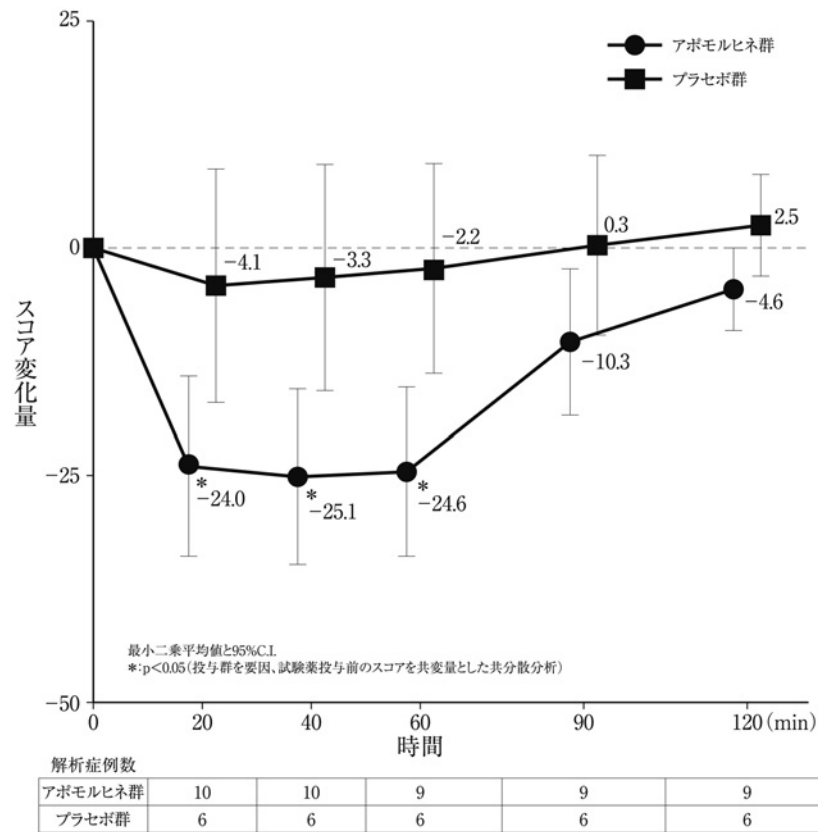
・スコア変化率

漸増期の維持用量での本剤又はプラセボ投与 20 分後のスコア変化率の平均値 [95% C.I.] は、本剤群で -48.6% [-71.32, -25.78]、プラセボ群で -11.0% [-34.79, 12.79] であり、本剤群でプラセボ群と比べて有意 (p=0.025、t 検定) に改善した。

●主な副次評価項目

- ・漸増期の維持用量での本剤又はプラセボ投与 40 分後、60 分後、90 分後及び 120 分後の UPDRS part III スコアの変化

投与後 40 分、60 分、90 分及び 120 分での p 値はそれぞれ 0.011、0.007、0.100 及び 0.059 (共分散分析) であった。主要評価項目の結果と合わせると、本剤群のスコア変化量はプラセボ群と比べて投与後 20 分から 60 分まで有意な改善が認められた。



●安全性

副作用は、本剤群で10名中7名(70.0%)、プラセボ群で6名中1名(16.7%)に発現した。本剤群では「傾眠」が4名(40.0%)、「あくび」が2名(20.0%)に発現し、その他複数の被験者に発現した事象は認められなかった。プラセボ群では「便秘」が1名(16.7%)に発現した。

1) 申請時評価資料：並行群間比較試験(国内・パーキンソン病患者)

2) 比較試験：

■国内第Ⅲ相臨床試験²⁾

試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー比較試験

対象

国内第Ⅱ相臨床試験と同じ(P.13)

主な登録基準

- ・事前検査日の28日以上前から、一定用量のレボドパ製剤(定期服薬にて1日3回以上)及びそれ以外のパーキンソン病治療薬を1剤以上服用しており、オフ状態が認められる患者
- ・事前検査日及び試験薬投与開始前日に改訂版Hoehn&Yahrの重症度分類で以下のいずれも満たす患者
 - ①オフ状態でステージ4又は5
 - ②オン状態でステージ0から3

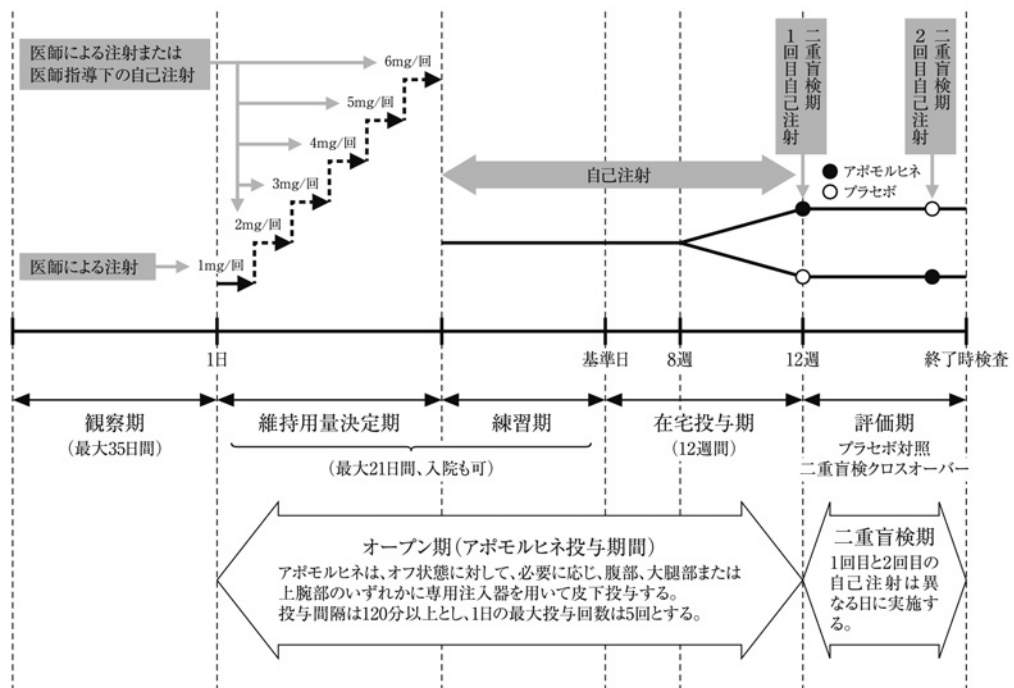
主な除外基準

国内第Ⅱ相臨床試験と同じ (P.13)

試験方法

観察期の後に本剤を 1mg/回より投与開始し、効果不十分の場合は 1mg ずつ最大 6mg/回まで増量して、個々の維持用量^{注)}を決定した。その後、練習期を経て在宅投与期へ移行し、本剤の維持用量を 12 週間自己注射により投与した。在宅投与 8 週時点で 2 群に無作為化を行い、12 週を評価期の開始時点として、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー法により、本剤 (在宅投与 10 週時点の維持用量) またはプラセボを、各 1 回投与した。その翌日以降に、本剤を投与した群にはプラセボを、プラセボを投与した群には本剤を各 1 回投与した。

注) : 治験責任医師等により「効果十分」かつ「忍容性問題なし」と判定された用量



主要評価項目

評価期 (二重盲検期) における本剤及びプラセボの投与前・投与 20~40 分後の UPDRS part III スコア変化量

主な副次評価項目

評価期 (二重盲検期)

- ・本剤及びプラセボの投与前・投与 20~40 分後の UPDRS part III スコア変化率
- ・本剤及びプラセボの投与 20~40 分後の奏効比

症例数

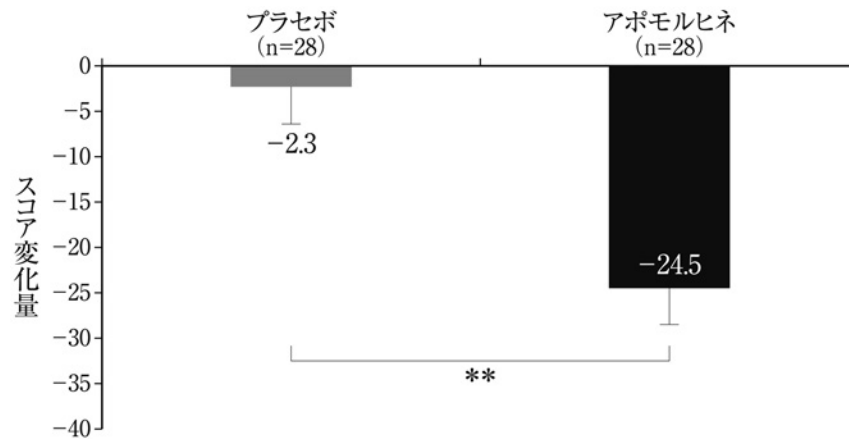
31 例 (評価期は 28 例)

結果

●主要評価項目

本剤及びプラセボ投与前後の UPDRS part III スコア変化量の最小二乗平均値 [95% C.I.] はそれぞれ -24.5 [-28.5, -20.4] 及び -2.3 [-6.4, 1.7] であり、本

剤投与前後でプラセボ投与前後と比較して有意 ($p<0.001$ 、共分散分析) な改善が認められた。



最小二乗平均値と95%C.I.
 **: $p<0.001$ (薬剤、群、時期、投与開始前値を固定効果、被験者を変量効果とした共分散分析)

● 主な副次評価項目

評価期 (二重盲検期)

・ 本剤及びプラセボ投与前後の UPDRS part IIIスコア変化率

評価期における本剤及びプラセボ投与前後の UPDRS part IIIスコア変化率の最小二乗平均値 [95%C.I.] はそれぞれ -63.9% [$-74.2, -53.7$] 及び -6.8% [$-17.0, 3.4$] であり、本剤投与前後でプラセボ投与前後と比較して有意 ($p<0.001$ 、分散分析) に改善した。

・ 本剤及びプラセボ投与後の奏効比

評価期における本剤及びプラセボ投与後の奏効比の最小二乗平均値 [95%C.I.] はそれぞれ 111.4% [$94.0, 128.8$] 及び 8.9% [$-8.5, 26.3$] であり、本剤投与ではプラセボ投与と比較して有意 ($p<0.001$ 、分散分析) な改善が認められた。

● 安全性

副作用は、31名中24名 (77.4%) に発現した。主な副作用は好酸球数増加が8名 (25.8%)、悪心及び傾眠が各6名 (19.4%)、ジスキネジー及びあくびが各5名 (16.1%)、血圧低下が3名 (9.7%)、注射部位反応及び体位性めまいが各2名 (6.5%) に認められた。

2) 申請時評価資料：群間比較試験 (国内・パーキンソン病患者)

3) 安全性試験：

■ 国内第Ⅲ相長期投与試験⁴⁾

試験デザイン

多施設共同、オープン試験

対象

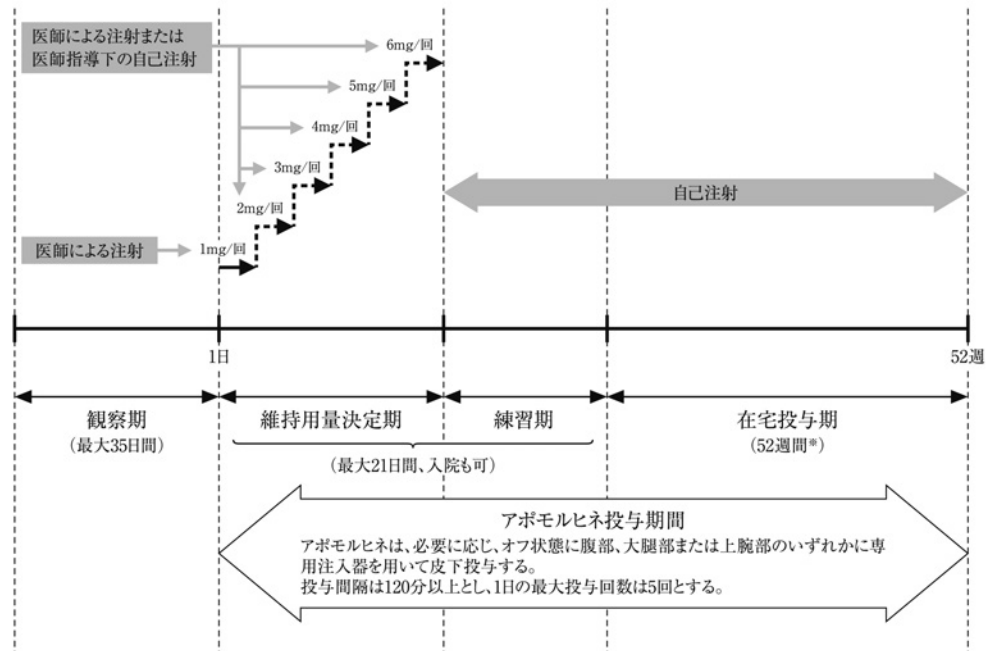
国内第Ⅱ相臨床試験と同じ (P.13)

主な登録基準及び除外基準

国内第Ⅲ相臨床試験と同じ (P.15-16)。

試験方法

35 日間の観察期の後に本剤を 1mg/回より投与開始し、安全性及び有効性を基に最大 6mg/回まで増量して、個々の維持用量を決定した。その後、練習期を経て在宅投与期へ移行した。



※希望する被験者は52週以降も投与継続した。

評価項目

- (1)安全性
- (2)有効性

症例数

58 例（有効性は 54 例で評価）

結果

(1)安全性

副作用は、58 例中 49 例（84.5%）に発現した。5%以上の被験者に発現した副作用は、「傾眠」が 11 例（19.0%）、「好酸球数増加」が 10 例（17.2%）、「悪心」及び「あくび」が各 9 例（15.5%）、「注射部位反応」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が各 7 例（12.1%）、「注射部位硬結」及び「ジスキネジー」が各 5 例（8.6%）、「注射部位血腫」、「血圧低下」及び「不眠症」が各 4 例（6.9%）、「異常感」、「注射部位そう痒感」、「幻視」及び「起立性低血圧」が各 3 例（5.2%）であった。

(2)有効性

維持用量決定期、在宅投与期 12、28 及び 52 週来院時における UPDRS part III スコア変化量は平均で -29.8~-27.1、UPDRS part III スコア変化率は平均で -69.7~-64.4%、奏効比は平均で 103.6~115.2%であった。このように、在宅投与期 52 週までの各評価時点における有効性に大きな違いは認められなかった。

4) 申請時評価資料：長期投与試験（国内・パーキンソン病患者）

■国内第Ⅲ相長期投与試験⁵⁾

試験デザイン

多施設共同、オープン試験〔本治験は国内第Ⅲ相臨床試験(P.15-17)からの継続長期投与試験〕

対 象

国内第Ⅲ相臨床試験を完了し、本治験への参加について同意が得られた被験者

主な登録基準及び除外基準

国内第Ⅲ相臨床試験と同じ (P.15-16)。

試験方法

各被験者のオフ状態に対して、必要に応じ、被験者ごとの本剤維持量を自己注射により投与した。投与開始後、安全性及び有効性を基に本剤の用量変更を可としたが、増量は1mgずつとし、減量は制限しなかった。最高投与量は6mg/回、最低投与量は1mg/回とした。

評価項目

- (1)安全性
- (2)有効性

症例数

27 例

結 果

(1)安全性

副作用は、27名中16名(59.3%)に発現した。複数の被験者に発現した副作用は、「注射部位反応」が5名(18.5%)、「悪心」が4名(14.8%)、「幻視」が3名(11.1%)、「末梢性浮腫」、「好酸球数増加」、「鼻漏」及び「あくび」が各2名(7.4%)であった。

(2)有効性

在宅投与期28及び52週来院時におけるUPDRS part IIIスコア変化量の平均値は、それぞれ-27.7及び-28.4、UPDRS part IIIスコア変化率の平均値は、それぞれ-65.0%及び-67.4%、奏効比の平均値は、それぞれ113.3%及び116.0%であった。このように、在宅投与期28及び52週来院時における有効性に大きな違いは認められなかった。

5)申請時評価資料：長期投与試験（継続：国内・パーキンソン病患者）

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

タリペキソール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩、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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

本剤はドパミン D1 様及び D2 様受容体作動薬であり、線条体において当該受容体を刺激することによりパーキンソン病における運動機能障害に対して改善効果を示す。

- 1) ヒト組換えドパミン D1 様 (D₁ 及び D₅) 及び D2 様 (D₂、D₃ 及び D₄) 受容体に対し、親和性を有する。D2 様受容体のうち特に D₄ 受容体に親和性が高い (*in vitro*)⁶⁾。

| 評価項目 | K _i (nmol/L) ^{※1} | | | | |
|----------|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| | D1 様受容体 | | D2 様受容体 | | |
| | Human D ₁ | Human D ₅ | Human D ₂ ^{※2} | Human D ₃ | Human D ₄ |
| 放射性リガンド | [³ H]-SCH23390 | | [¹²⁵ I]-iodosulpride | | [³ H]-spiperone |
| アポモルヒネ | 372 | 15 | 35 | 26 | 4 |
| ブロモクリプチン | 692 | 537 | 5 | 7 | 372 |
| カベルゴリン | 214 | 22 | 1 | 1 | 56 |
| ペルゴリド | 339 | 33 | 32 | 5 | 59 |
| タリペキソール | >10000 | 3467 | 617 | 68 | 331 |
| プラミペキソール | >10000 | >10000 | 955 | 10 | 129 |
| ロピニロール | >10000 | >10000 | 676 | 37 | 851 |

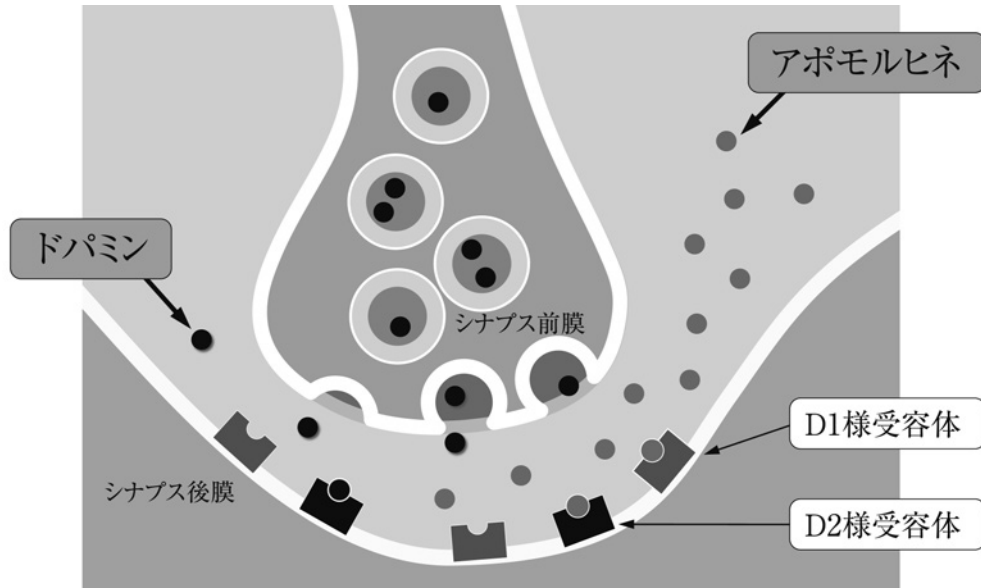
※1 ヒト遺伝子組換え蛋白質を発現させた培養細胞の膜画分に対する各種作動薬の親和性を放射性標識したリガンドを用いて評価した K_i (nmol/L)

※2 2つのアイソフォームのうち、short isoform の値

【対象・方法】：ヒト遺伝子組換え蛋白質と放射性リガンドを組み合わせ、各薬剤のドパミン受容体サブタイプへの親和性を評価した。

- 2) ラットの線条体ホモジネートにおいてアデニル酸シクラーゼを活性化することから、D1 様受容体作動薬と考えられる (*in vitro*)⁷⁾。
- 3) ラット脳下垂体中葉のメラニン細胞刺激ホルモン (MSH) 産生細胞からの MSH の放出を抑制すること⁸⁾ や、ラットの線条体スライスにおいてドパミンの放出を抑制すること⁹⁾ 等から、D2 様受容体作動薬と考えられる (*in vitro*)。

●アポモルヒネの作用機序（イメージ図）

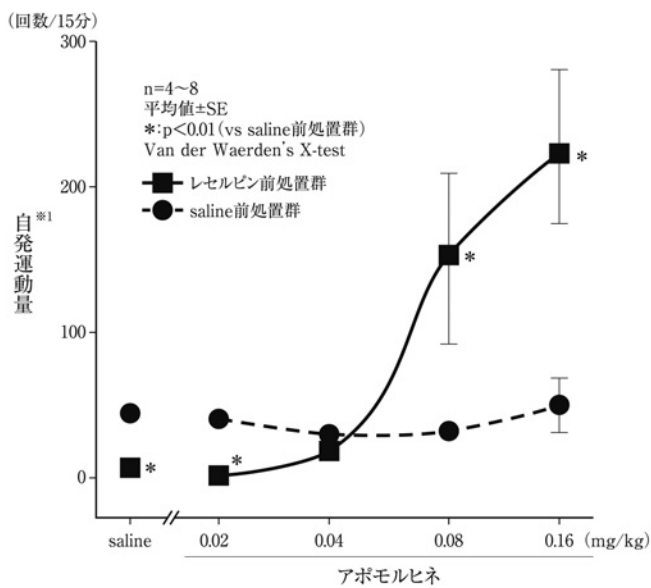


(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) レセルピン誘発パーキンソン病モデルにおけるアキネジア（無動症）改善作用（ラット）¹⁰⁾

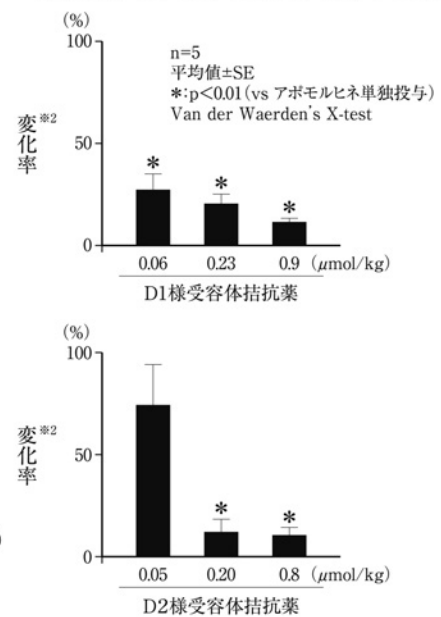
レセルピン処置によってアキネジアを誘発したラットにアポモルヒネ塩酸塩を皮下投与したところ、0.08mg/kg、0.16mg/kg 投与においてアキネジアの改善が認められた。また、その作用は D1、D2 様受容体拮抗薬の前処置により抑制された。

●アポモルヒネのアキネジアに対する作用



※1 15分間あたりのケージ内の特定の場所を通過した回数をカウントした。スコアが大きいほど自発運動量が高いことを表す。
 ※2 アポモルヒネ塩酸塩0.16mg/kg投与時の運動量に対する割合

●D1、D2様受容体拮抗薬存在下におけるアポモルヒネのアキネジアに対する作用



【対象・方法】：レセルピン処置によってアキネジアを誘発したラットにアポモルヒネ塩酸塩を皮下投与し、自発運動量に及ぼす作用を評価した。またアポモルヒネ投与の1時間前にD1様受容体拮抗薬（SCH23390）またはD2様受容体拮抗薬（spiroperidol）を前処置したときの作用も検討した。

2) 6-OHDA※誘発パーキンソン病モデルに対する作用（ラット）¹¹⁾

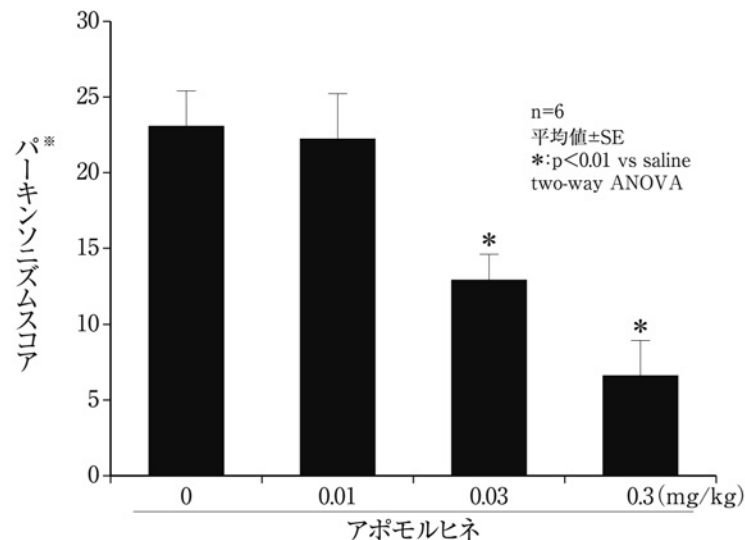
6-OHDAにより黒質-線条体ドパミン神経を片側のみ破壊したラット（片側黒質-線条体ドパミン神経破壊ラット、6-OHDA処置ラット）にアポモルヒネ（0.25～1.0mg/kg）を皮下投与すると、逆側回転行動が誘発され、その作用強度は用量の増加に伴い強くなることが報告されている。

※ 6-hydroxydopamine

3) MPTP※誘発パーキンソン病モデルにおける症状改善作用（サル）¹²⁾

MPTP処置によってパーキンソン病様症状を誘発したカニクイザルに、アポモルヒネ塩酸塩を投与したところ、0.03mg/kg、0.3mg/kgの投与においてパーキンソン病様の運動症状の有意な改善が認められた（ $p < 0.01$ 、two-way ANOVA）。

※ 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride



※パーキンソニズムスコア：覚醒、頭の動き、目（注意、瞬き、動き）、姿勢、バランス、安静時運動性、刺激時運動性、発声、振戦の9項目について評価したときの総得点。スコアが高いほどパーキンソン病様症状が発現していることを表す。

【対象・方法】：MPTP処置を行ったカニクイザルにアポモルヒネ塩酸塩を皮下投与し、パーキンソン病様症状に対する効果を評価した。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

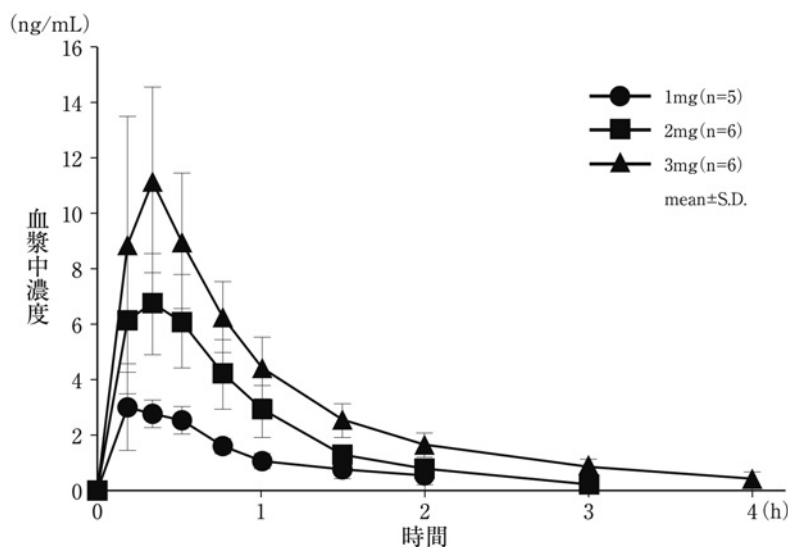
(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII. 1. (3). 1) 単回投与」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

健康成人男性にドンペリドン（制吐剤）併用下で、本剤 1、2 及び 3mg を単回皮下投与した場合、血漿中アポモルヒネ濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである（測定法：LC/MS/MS 法）³⁾。



薬物動態パラメータ

| 投与量 (例数) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $T_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) |
|-------------|----------------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| 1 mg (n=5) | 3.330 ± 1.235 | 0.267 ± 0.091 | 0.768 ± 0.199 | 3.448 ± 1.067 |
| 2 mg (n=6) | 7.826 ± 2.320 | 0.336 ± 0.111 | 0.694 ± 0.250 | 7.223 ± 1.682 |
| 3 mg (n=6) | 11.95 ± 3.70 | 0.278 ± 0.086 | 0.989 ± 0.130 | 12.722 ± 2.355 |

mean±S.D.

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6mg とする。

2) 反復投与

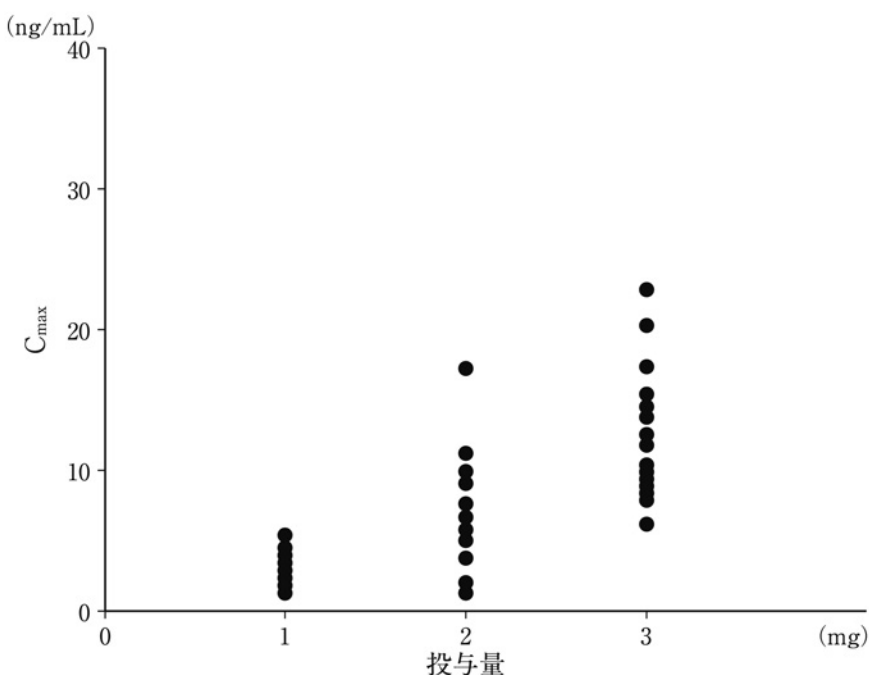
パーキンソン病患者 8 名にドンペリドン（制吐剤）併用下で、本剤 2～6mg を 2 時間ごとに 3 回反復皮下投与した場合、いずれの患者でも蓄積性は認められなかった¹⁾。

また、パーキンソン病患者 54 名に各患者の維持用量（本剤 1～6 mg）を 1～5 回/日で 12～52 週間反復皮下投与した場合、各患者の投与後 20～40 分の血漿中アポモルヒネ濃度（ C_{\max} ）は反復投与期間中を通して大きな変化は認められなかった。

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6mg とする。

3) 用量比例性

パーキンソン病患者 89 名に本剤を反復皮下投与して維持用量を決定し、維持用量（1～6mg）群別に 1mg から維持用量までの用量比例性を検討した。いずれの維持用量群においても投与後 20～40 分の血漿中アポモルヒネ濃度（ C_{\max} ）は投与量に比例して増加した。

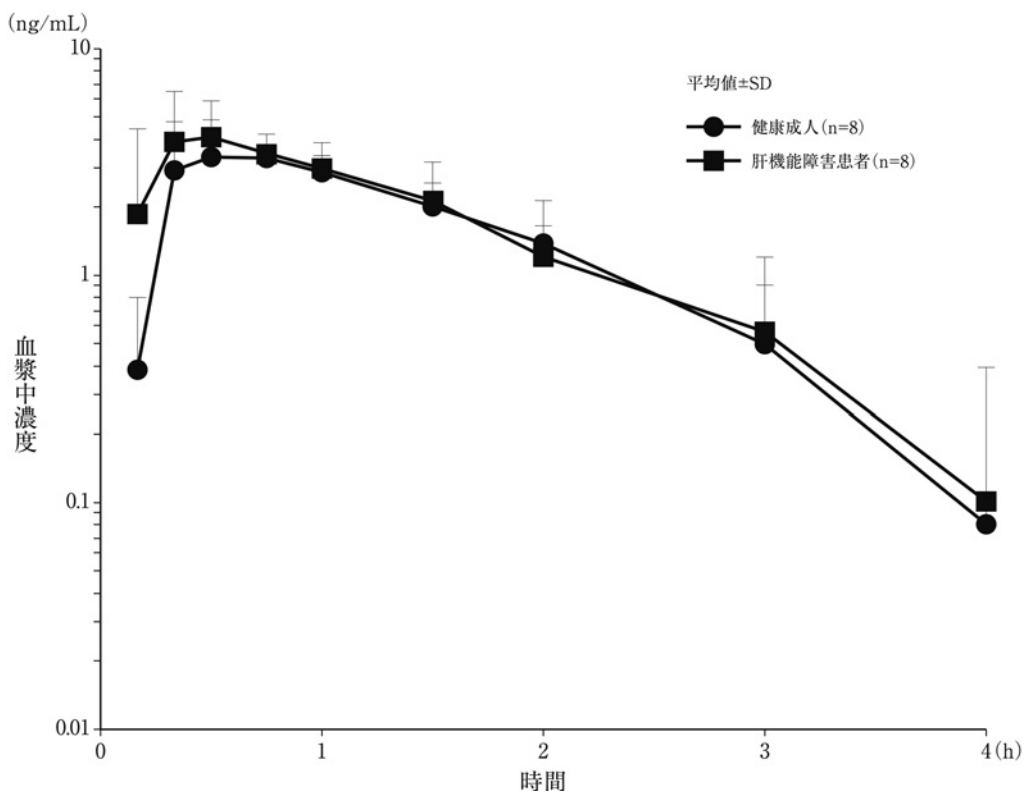


維持用量 3mg 群（22 名）における投与量と C_{\max} の関係

4) 肝機能障害患者における薬物動態

健康成人及び肝障害（Child-Pugh 分類[P.65 参照]による中等度の肝障害(7名)及び重度の肝障害(1名)）患者に trimethobenzamide^{注)}（制吐剤）併用下で、本剤 3mg を単回皮下投与した場合、薬物動態パラメータは下記のとおりである。肝障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べて約 25%及び約 10%高い値を示した（外国人のデータ）¹³⁾。

注) 国内未承認



薬物動態パラメータ

| 投与対象 (例数) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL) | $T_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
|----------------|----------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
| 健康成人 (n=8) | 3.854 ± 1.731 | 0.645 ± 0.271 | 6.971 ± 1.167 | 1.029 ± 0.237 | 531.9 ± 266.5 |
| 肝障害患者 (n=8) | 4.848 ± 2.157 | 0.604 ± 0.317 | 7.833 ± 2.231 | 0.969 ± 0.356 | 501.5 ± 277.8 |

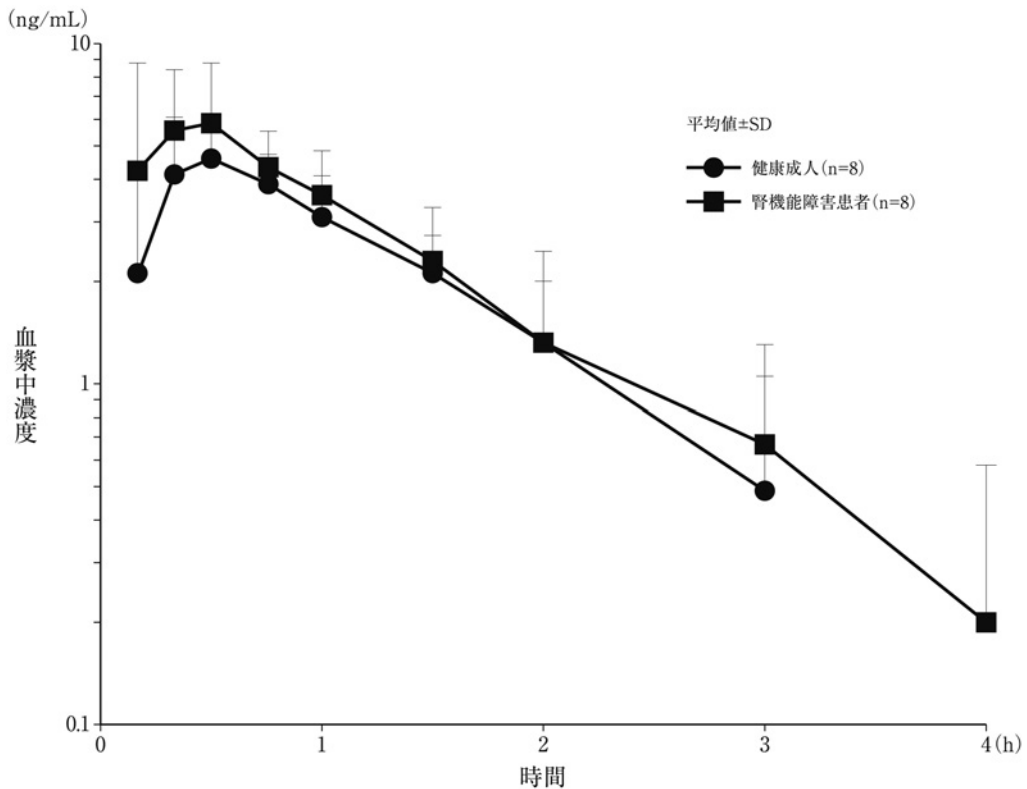
mean±S.D.

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として1回 1mg から始め、以後経過を観察しながら1回量として1mg ずつ増量し、維持量（1回量 1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は1回 6mg とする。

5) 腎機能障害患者における薬物動態

健康成人及び腎障害（クレアチニンクリアランス推定値に基づく中等度の障害）患者に trimethobenzamide^注（制吐剤）併用下で、本剤 2mg（健康成人 4 名及び腎障害患者 1 名）又は 3mg（健康成人 4 名及び腎障害患者 7 名）を単回皮下投与した場合、薬物動態パラメータは下記のとおりである。腎障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べて約 50% 及び約 16% 高い値を示した（外国人のデータ）¹⁴⁾。

注) 国内未承認



薬物動態パラメータ

| 投与対象 (例数) | C_{max}^* (ng/mL) | T_{max} (h) | $AUC_{0-\infty}^*$ (ng · h/mL) | $T_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) |
|----------------|------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|---------------|
| 健康成人 (n=8) | 4.967 ± 1.877 | 0.560 ± 0.178 | 7.723 ± 2.031 | 0.941 ± 0.429 | 422.2 ± 153.8 |
| 腎障害患者 (n=8) | 7.777 ± 3.498 | 0.490 ± 0.282 | 8.982 ± 2.777 | 0.828 ± 0.334 | 361.7 ± 104.3 |

* : 2mg を投与した健康成人及び腎障害患者については 3mg 投与換算値

mean±S.D.

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1～6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6mg とする。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

パーキンソン病患者及び健康成人を対象とした試験で得られた血漿中アポモルヒネ濃度を併合し、NONMEM (Nonlinear mixed-effect modeling) を用いた PPK (Population Pharmacokinetics) 解析を実施した。その結果、本剤のみかけのクリアランス (CL/F) は年齢の上昇とともに低下、みかけの分布容積 (V/F) は体重に比例して増加することが示された。また、本剤の薬物動態に対して、BMI、ALT、血清中クレアチニン濃度及び性差、更に制吐剤（ドンペリドン）の併用の有無は影響しないことが示された。

2.薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

PPK のモデルとして 1 次吸収過程のある 1 コンパートメントモデルを用いた。その他はモデルによらない解析を実施した。

(2) 吸収速度定数：

12.2(h⁻¹) (PPK 解析)

(3) バイオアベイラビリティ：

アポモルヒネを皮下投与したときのバイオアベイラビリティ (F) は、1.10±0.17 (Mean ±SD, n=4) との報告¹⁵⁾がある。

(4) 消失速度定数：

「Ⅶ. 2. (5) クリアランス」の項参照

(5) クリアランス：

健康成人男性にドンペリドン併用下で、本剤 1、2 及び 3mg を単回皮下投与した場合、みかけのクリアランス (CL/F)、みかけの分布容積 (V/F) 及び消失速度定数 (k_{el}) は下記のとおりである³⁾。なお、PPK 解析により、本剤のみかけのクリアランスは年齢の上昇とともに低下、みかけの分布容積は体重に比例して増加することが示されている（「Ⅶ. 1. (6) 母集団解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項参照）。

| 投与量 (例数) | CL/F (L/h) | V/F (L) | k _{el} (h ⁻¹) |
|------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| 1 mg (n=5) | 313.9 ± 101.3 | 335.1 ± 96.0 | 0.9524 ± 0.2499 |
| 2 mg (n=6) | 291.1 ± 73.9 | 292.1 ± 127.2 | 1.1164 ± 0.4043 |
| 3 mg (n=6) | 244.2 ± 54.9 | 350.5 ± 102.5 | 0.7111 ± 0.0916 |

mean±S.D.

(6) 分布容積：

「VII. 2. (5) クリアランス」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率：

ヒト血漿蛋白結合率は 90.4～93.6%であった¹⁶⁾。

3. 吸収

吸収部位：皮下組織

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考：ラット>

雄性ラットにアポモルヒネを単回皮下投与したとき、脳組織中アポモルヒネは投与後 5 分に最高濃度に達した後、一相性に脳組織から消失し、 $t_{1/2}$ は 14 分であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

妊娠ラットに ¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩を単回皮下投与したとき、放射能は胎児に移行し、妊娠 19 日目（周産期）における放射能の胎児移行性は妊娠 12 日目（器官形成期）より高いことが示された。

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩を授乳期のラット（分娩後 10 日目）に非絶食条件下、0.5mg/kg の用量で単回皮下投与した後の乳汁及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は最初の測定時点である投与後 30 分に最高放射能濃度 (C_{max}) を示した後、経時的に低下した。また、乳汁中放射能濃度は投与後 2～8 時間において血漿中放射能濃度を上回り（血漿中放射能濃度の 1.66～2.22 倍）、乳汁中の $AUC_{0-\infty}$ は血漿中の $AUC_{0-\infty}$ の約 1.3 倍であった。血漿中放射能濃度に比較して乳汁中放射能濃度の $t_{1/2}$ は短かった。

(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：

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>

雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩を 1mg/kg 単回皮下投与したときの組織中放射能の分布

| 組織・臓器 | 濃度 (ng eq./g) | | | |
|----------|---------------|------|-------|-------|
| | 0.25 h | 2 h | 24 h | 168 h |
| 副腎 | 1810 | 178 | 58.4 | NA |
| 血液 | 915 | 158 | 25.4 | NA |
| 大腿骨 | 107 | 6.53 | 0.985 | NA |
| 骨髄 (大腿部) | 1360 | 75.0 | 20.0 | NA |
| 脳 | 1350 | 19.6 | 5.18 | NA |
| 褐色脂肪 | 1560 | 102 | 50.0 | 13.4 |
| 盲腸 | 401 | 57.8 | 68.3 | NA |
| 精巣上体 | 491 | 50.0 | 8.96 | NA |
| 眼球 | 133 | 36.0 | 1.64 | NA |
| ハーダー氏腺 | 2000 | 268 | 56.6 | 14.4 |
| 心臓 | 1010 | 59.6 | 13.7 | NA |
| 腎臓 | 3110 | 542 | 164 | 36.2 |
| 大腸 | 886 | 70.5 | 105 | NA |
| 肝臓 | 3360 | 1810 | 59.9 | 8.86 |
| 肺 | 1410 | 157 | 26.9 | 5.14 |
| 膵臓 | 1810 | 108 | 25.1 | 4.62 |
| 下垂体 | 1110 | 168 | 37.5 | 16.4 |
| 骨格筋 | 609 | 31.1 | 8.07 | NA |
| 白色皮膚 | 121 | 42.8 | 13.7 | NA |
| 小腸 | 710 | 365 | 24.5 | NA |
| 脊髄 | 1030 | 23.4 | 4.49 | NA |
| 脾臓 | 2030 | 96.1 | 50.4 | 22.0 |
| 胃 | 3720 | 64.9 | 10.3 | NA |
| 顎下腺 | 2300 | 348 | 29.2 | 6.34 |
| 精巣 | 535 | 116 | 5.01 | NA |
| 胸腺 | 1030 | 46.7 | 7.98 | NA |
| 甲状腺 | 2160 | 581 | 187 | 101 |
| 白色脂肪 | 264 | 40.2 | 3.83 | 0.563 |

NA : 適応外 (測定不能)

5.代謝

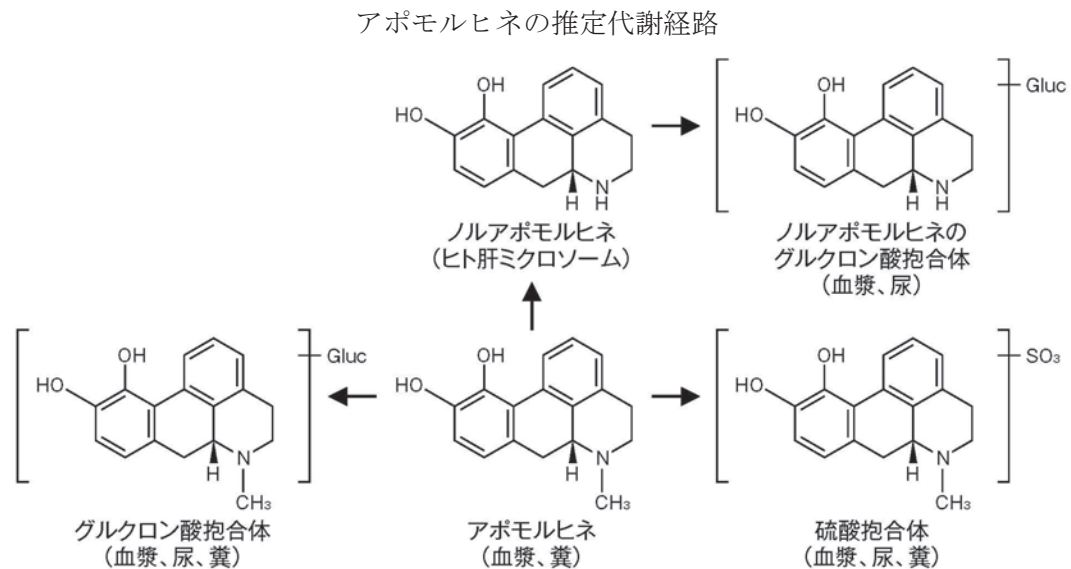
(1) 代謝部位及び代謝経路 :

健康成人男性 6 名に trimethobenzamide^{注)} (制吐剤) 併用下で、¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩 2mg を単回皮下投与したところ、投与後 0.5 時間の血漿中には硫酸抱合体が約 83%、未変化体が約 8%認められた。また、投与後 2 時間の血漿中にグルクロン酸抱合

体及びノルアポモルヒネのグルクロン酸抱合体が認められたが、総放射能の 5%以下であった。尿中に未変化体は認められず、主代謝物は硫酸抱合体であった（外国人のデータ）¹⁷⁾。

注) 国内未承認

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量（1 回量 1~6mg）を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6 mg とする。



【対象】：健康成人男性 6 名

【方法】：trimethobenzamide 900mg/日併用下で ¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩 2mg (100 μ Ci) を単回皮下投与した。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

アポモルヒネ塩酸塩はヒト肝ミクロソーム中でノルアポモルヒネに代謝され、その代謝には CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 が関与していたが、ヒトでの主代謝物は硫酸抱合体であり、生体内ではアポモルヒネ塩酸塩の代謝に対する CYP の寄与は大きくないと推定される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

<参考：イヌ、マウス、サル、ラット>

マウス、ラット及びサルにおけるアポモルヒネの主な血漿中代謝物は、アポモルヒネの 10 又は 11 位 O-グルクロン酸抱合体及び O-硫酸抱合体であった。

アポモルヒネによるイヌの嘔吐誘発^{18,19)} 並びにマウス¹⁸⁾ 及びサル¹⁹⁾ のドパミン受容体作動活性に依存すると考えられる症状変化は、10 及び 11 位の水酸基をメチル化す

ることにより消失したことから、これらの水酸基が活性に必須であることが示唆される。したがって、10 及び 11 位の水酸基を介して O-グルクロン酸抱合体及び O-硫酸抱合体を形成することにより、アポモルヒネのドパミン作動活性は消失すると予想される。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

健康成人男性 6 名に trimethobenzamide^{注)} (制吐剤) 併用下で、¹⁴C 標識アポモルヒネ塩酸塩 2mg を単回皮下投与したところ、投与後 48 時間までに投与放射能の 89.2% (尿中 86.2%、糞中 3.0%)、144 時間までに投与放射能の 91.3% (尿中 86.7%、糞中 4.56%) が排泄された (外国人のデータ)¹⁷⁾。

注) 国内未承認

【本剤の承認された用法・用量】：パーキンソン病におけるオフ症状の発現時に皮下投与する。通常、成人にはアポモルヒネ塩酸塩として 1 回 1mg から始め、以後経過を観察しながら 1 回量として 1mg ずつ増量し、維持量 (1 回量 1~6mg) を定める。その後は、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 回 6 mg とする。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

【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すること。本剤投与中には、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に注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

【解説】

海外において、本剤の投与により、前兆のない突発的睡眠及び傾眠が認められていることから、本剤を投与中の患者は、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に注意喚起するため、設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能不全患者（Child-Pugh class C 等）

【解説】

1. 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。
本剤の投与により過敏症が発現するおそれがあるため設定した。
2. 本剤は主に肝代謝（硫酸抱合）により消失するため、非代償性肝硬変のような重篤な肝不全患者において本薬の血中濃度がリスクの予測が困難なほど上昇する可能性があること、また、そのような患者では本剤投与によるオフ症状の改善のメリットが前述のリスクを上回るとは考えにくいことから設定した（「Child-Pugh 分類」に関しては P.65 参照）。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 1. 効能・効果」の項参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法・用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 幻覚等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 [症状が増悪又は発現しやすくなることがある。]
- (2) 重篤な心血管系疾患又はそれらの既往歴のある患者 [血圧の低下により冠状動脈や脳の虚血状態を悪化させるおそれがある。]

- (3) 肝障害又は腎障害のある患者 [血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- (4) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT が延長する可能性がある。] (「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (6) 低体重の患者 [血中濃度上昇により副作用が発現しやすくなるおそれがある。]

[解説]

- (1) 国内臨床試験における副作用として幻覚等の精神症状が認められており、精神症状又はそれらの既往歴のある患者で本剤を使用した場合、症状が増悪又は発現しやすくなる可能性があるため設定した。
- (2) 冠状動脈虚血や脳虚血の徴候、症状を有する重篤な心血管系疾患患者において、本剤の投与により血圧が低下し、冠状動脈等の虚血状態を増悪させるおそれがあるため設定した。
- (3) 中等度又は重度の肝障害を有する外国人患者を対象とした臨床試験において、有意な差は認められなかったが、肝障害患者における本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べて高い値を示した。また、中等度の腎障害を有する外国人患者を対象とした臨床試験において、有意な差は認められなかったが、腎障害患者における本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人に比べて高い値を示した。これらの試験成績より、肝障害患者及び腎障害患者では本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため設定した。
- (4) 外国の臨床試験成績より本剤が QT 間隔を延長する可能性が示唆されており、不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者では、本剤投与により QT 間隔が延長する可能性があるため設定した。
- (5) 国内臨床試験において高齢者 (65 歳以上) では血圧低下の副作用の発現頻度が非高齢者 (65 歳未満) より高かったことから設定した。
- (6) 低体重の患者では、本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため設定した。

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) **突発的睡眠、傾眠**がみられることがある。海外において、突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の睡眠のような前兆を認めなかった例が報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明すること。本剤投与中には、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。
- (2) 海外において本剤を投与した患者で、**QT 延長、失神、突然死**が報告されている。特に QT 延長症候群の患者や電解質異常 (低カリウム血症等) のある患者、うっ血性心不全の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者又は高用量の

本剤を投与中の患者では、重篤な不整脈の発現に注意して観察を十分に行うこと。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

- (3) 血圧低下及び起立性低血圧がみられることがあるので、めまい、ふらつき、立ちくらみ等の症状が認められた場合には、必要に応じて減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。まれに急激な血圧低下によると考えられる失神を起こすことがあるので、このような場合には、必要に応じて投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 幻覚、錯乱等の精神症状、ジスキネジー等の副作用が発現することがあるため、これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (5) 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、減量又は投与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。
- (6) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。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、疼痛などの症状を特徴とする）があらわれることがある。
- (7) 自己投与の適用については、パーキンソン病治療に対する十分な経験を有する医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (8) ラット及びマウスを用いたがん原性試験において、投与部位の腫瘍（肉腫、線維腫）の増加が報告されている。投与開始に先立ち、患者又はその家族に投与局所における腫瘍発生リスクを十分に説明すること。また、投与中に結節、腫瘤等の皮膚の異常が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。（「その他の注意」の項参照）

[解説]

- (1) 本剤の投与により、危険を伴う作業に影響を及ぼす可能性のある突発的睡眠、傾眠等があらわれることがあることから、類薬の添付文書を参考に注意喚起のため設定した。
- (2) 外国の臨床試験で、本剤が心臓に与える影響をホルター心電図を用いて評価した結果、QTc 間隔の平均値は、本剤 2～6mg 投与群ではプラセボに対し差は認められなかったが、本剤 8mg 投与群で 2.2ms 延長した。また、外国において本剤投与により、失神、突然死等の QT 延長及び催不整脈リスクに関連する可能性がある副作用が報告されている。QTc 間隔の平均値への延長作用が 20ms を超える薬剤は、催不整脈リスクがある可能性が実質的に高いとされているが、延長作用が小さくても催不整脈リスクとの関連を示している薬剤もあり、特に QT 延長症候群の患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者、うつ血性心不全の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者でその発現リスクが高まることから設定した。
- (3) 本剤の投与により、血圧低下及び起立性低血圧があらわれることがあり、外国の臨床試験では、急激な血圧低下によると考えられる失神も認められていることから、注意喚起のため設定した。
- (4) 外国で認められた副作用及び類薬であるドパミン作動薬の添付文書を参考に記載した。

(5)外国の添付文書及び類薬であるドパミン作動薬の添付文書を参考に記載した。外国においては、ドパミン調節異常症候群（Dopamine Dysregulation Syndrome：DDS）や病的性欲亢進等の衝動制御障害を伴い、本剤の本来の使用目的である運動機能改善の必要性を超えて、患者自らの判断で処方指示を超えた使用頻度で投与が増加した患者が報告されている。事例として、男性患者において陰茎勃起増加や性欲亢進を動機とした患者²⁰⁾、気分改善等の非運動症状の改善を動機とした患者²¹⁾、オフ時の無動の恐怖から頻回投与した患者²²⁾がある。これらの報告では、運動症状のオフ症状が発現した場合に対してのみ使用するよう再度指導することや、1回当たりの投与量、1日当たりの投与回数減らすこと、又は中止により、乱用や衝動制御障害の症状は回復した²⁰⁾ことを参考に、設定した。

<追記：2013年8月改訂時>

レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、COMT阻害薬による「衝動制御障害」に関する海外規制当局の措置情報、文献の集積状況より、「強迫性購買、暴食」及び「患者及び家族等に衝動制御障害の症状を説明する旨」を追記し、注意喚起することとした。なお、パーキンソン病以外の患者でも同様のリスクがあると考えられることから、パーキンソン病患者に限定した記載を削除することとした。

<追記：2019年8月改訂時>

(6)ドパミン受容体作動薬において、ドパミン受容体作動薬離脱症候群に関する国内及び海外症例が集積していること、また、ドパミン受容体作動薬における薬剤離脱症候群の想定されている機序を踏まえ、「薬剤離脱症候群」の注意喚起を行うこととした。

(2019年8月22日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0822第1号)

(7)自己投与の適用に関する妥当性の判断や患者教育に関する事項は十分に留意すべき事項であることから、他の自己注射可能な薬剤の添付文書を参考に設定した。

(8)非臨床試験の成績から、本薬の遺伝毒性及びがん原性のリスクは否定できないため、当該リスクについて注意喚起を行い、医師及び患者が十分に理解した上で投与を開始する必要があることから設定した。

7.相互作用

(1)併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

| 併用注意（併用に注意すること） | | |
|--|---|---|
| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 5-HT ₃ 受容体拮抗剤 オンダンセトロン グラニセトロン等 | 海外において、本剤との併用により、重度の血圧低下、失神/意識消失、徐脈、けいれん発作が発現したとの報告がある。 | 機序は明らかではないが、副作用が増強されるおそれがある。 |
| 降圧作用を有する薬剤 | 血圧が過度に低下することがある。 | 降圧作用が増強される。 |
| ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド等 | 本剤の作用が減弱することがある。 | 本剤はドパミン作動薬であり、両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。 |
| QT 延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン クロミプラミン等 | QT 間隔延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 | 本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。 |

[解説]

・ 5-HT₃ 受容体拮抗剤

外国の臨床試験において本剤をオンダンセトロンと併用したところ、重度の低血圧、失神/意識消失、徐脈及びけいれん発作が認められており、併用により副作用が増強するおそれがあるため、5-HT₃ 受容体拮抗剤を併用注意に設定した。

・ 降圧作用を有する薬剤

本剤の副作用として低血圧及び起立性低血圧が認められており、本剤は血圧を低下させるおそれがある。降圧作用を有する薬剤と本剤を併用することにより、血圧降下作用が増強する可能性があるため、降圧作用を有する薬剤を併用注意に設定した。

・ ドパミン拮抗剤

本剤はドパミン作動薬であり、ドパミン拮抗剤と併用した場合、ドパミン受容体において両薬剤が競合的に拮抗し、作用が減弱する可能性が考えられるため、ドパミン拮抗剤を併用注意に設定した。

・ QT 延長を起こすことが知られている薬剤

外国の臨床試験成績より本剤が QT 間隔を延長する可能性が示唆されており、QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用により作用が増強するおそれがあるため、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を併用注意に設定した。

8.副作用

(1) 副作用の概要：

承認時までの臨床試験において、99 例中、臨床検査値異常を含む副作用の発現例は 81 例 (81.8%) であった。主な副作用は、傾眠 21 例 (21.2%)、悪心 18 例 (18.2%)、好酸球数増加 18 例 (18.2%)、あくび 16 例 (16.2%)、注射部位反応 13 例 (13.1%)、

ジスキネジー 11 例 (11.1%)、血中 CK(CPK)上昇 8 例 (8.1%)、注射部位硬結 7 例 (7.1%)、血圧低下 7 例 (7.1%)、注射部位血腫 6 例 (6.1%)、幻視 6 例 (6.1%)、異常感 5 例 (5.1%)、不眠症 5 例 (5.1%) 等であった。 [承認時]

[解説]

国内の臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用

1) **突発的睡眠** (頻度不明^{注1)})、**傾眠** (21.2%)

前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) **QT 延長** (頻度不明^{注1)})、**失神** (頻度不明^{注1)})

QT 延長、失神があらわれることがあるので、このような場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) **狭心症** (1.0%)

狭心症 (血圧の低下及び薬効による身体運動増加による) があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

4) **血圧低下** (7.1%)、**起立性低血圧** (4.0%)

血圧低下、起立性低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) **幻視** (6.1%)、**幻覚** (1.0%)、**幻聴** (1.0%)、**妄想** (1.0%)

幻視、幻覚、幻聴、妄想があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

注 1) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

[解説]

国内の臨床試験において本剤の減量、休薬及び投与中止に至った副作用及び外国の添付文書を参考に設定した。なお、頻度不明の副作用は国内臨床試験では認められなかったが、外国で報告されており国内でも発生が予測される事象である。

- 1) 外国において、「前兆のない突発的睡眠」及び「傾眠」が認められており、国内の臨床試験において「傾眠」が 99 例中 21 例 (21.2%) に発現し、うち 6 例 (6.1%) は本剤の減量、休薬及び投与中止に至ったことから設定した。
- 2) 国内の臨床試験では認められていないが、外国の臨床試験成績より本剤が QT 間隔を延長する可能性が示唆されている。また、外国において本剤投与により、失神等の QT 延長に関連する可能性がある副作用が報告されていることから、国内でも発生する可能性が否定できないため設定した。
- 3) 国内の臨床試験において、「狭心症」は 99 例中 1 例 (1.0%) に発現した。本症例は中止により軽快したが、「狭心症」は発現した場合、重大な転帰となり得ることから設定した。
- 4) 外国及び国内の臨床試験において、「血圧低下」及び「起立性低血圧」が認められたことから設定した。国内の臨床試験において「血圧低下」は 99 例中 7 例 (7.1%) (う

ち4例(4.0%)は本剤の減量及び投与中止に至った症例)に、「起立性低血圧」は4例(4.0%) (うち1例(1.0%)は本剤の減量に至った症例)に発現した。

5)国内の臨床試験において、「幻視」は99例中6例(6.1%)に、「幻覚」、「幻聴」及び「妄想」は99例中各1例(1.0%)に発現した(うち「幻視」及び「妄想」の各1例(1.0%)は同一症例に発現し、本剤の投与中止に至った症例)。また、外国の添付文書に「幻覚/精神病様行動」の記載があることから設定した。

(3) その他の副作用 :

| | 10%以上 | 5~10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------------------|--------|-------------------|---|--|
| 血液およびリンパ系障害 | | | 貧血 | 血小板減少症、溶血性貧血 |
| 心臓障害 | | | 動悸、洞性不整脈、上室性期外収縮 | |
| 耳および迷路障害 | | | 回転性めまい | |
| 眼障害 | | | 眼精疲労、視力障害 | |
| 胃腸障害 | 悪心 | | 便秘、流涎過多、嘔吐、腹部不快感、下痢、消化不良、麻痺性イレウス、口内炎 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 注射部位反応 | 注射部位硬結、注射部位血腫、異常感 | 注射部位そう痒感、胸部不快感、末梢性浮腫、投与部位反応、口渇 | 薬剤離脱症候群 ^{注2)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など) |
| 肝胆道系障害 | | | 肝障害 | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | 転倒 |
| 臨床検査 | 好酸球数増加 | 血中CK(CPK)上昇 | ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、尿中血陽性、体重減少、血中Al-P上昇、血中免疫グロブリンE上昇、血圧上昇、血中尿素上昇、単球数増加、血小板数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性 | クームス試験陽性 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | 筋痙縮、姿勢異常、筋骨格不快感 | |

| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|---------------|--------|---------|--------------------------|---------------------|
| 神経系障害 | ジスキネジー | | 浮動性めまい、頭痛、体位性めまい、意識消失、鎮静 | |
| 精神障害 | | 不眠症 | 病的賭博 | |
| 腎および尿路障害 | | | 緊張性膀胱 | |
| 生殖系および乳房障害 | | | 自発陰茎勃起 | 持続勃起症 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | あくび | | しゃっくり、鼻漏、息詰まり感、喀痰増加 | 呼吸困難 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | 冷汗、薬疹、全身性そう痒症 | 限局性及び全身性皮疹 |
| 血管障害 | | | 蒼白 | |

注1) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

注2) 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]

国内の臨床試験において発現した副作用及び外国の添付文書に基づき記載した。

なお、頻度不明の副作用は国内臨床試験では認められなかったが、外国で報告されており国内でも発生が予測される事象である。

<追記：2019年8月改訂時>

ドパミン受容体作動薬において、ドパミン受容体作動薬離脱症候群に関する国内及び海外症例が集積していること、また、ドパミン受容体作動薬における薬剤離脱症候群の想定されている機序を踏まえ、「薬剤離脱症候群」の注意喚起を行うこととした。

(2019年8月22日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0822 第1号)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

| 試験・調査区分 | 申請時までの国内臨床試験 |
|--------------|--------------|
| 安全性評価対象例数 | 99 |
| 副作用発現症例数 (%) | 81 (81.8) |
| 発現件数 | 229 |

| 分類 副作用名 | 発現例数 | 発現率 (%) |
|---------------|------|---------|
| [血液およびリンパ系障害] | 1 | 1.0 |
| 貧血 | 1 | 1.0 |

| 分類 副作用名 | 発現例数 | 発現率 (%) |
|----------------------------|-----------|-------------|
| [心臓障害] | 3 | 3.0 |
| 狭心症 | 1 | 1.0 |
| 動悸 | 1 | 1.0 |
| 洞性不整脈 | 1 | 1.0 |
| 上室性期外収縮 | 1 | 1.0 |
| [耳および迷路障害] | 2 | 2.0 |
| 回転性めまい | 2 | 2.0 |
| [眼障害] | 2 | 2.0 |
| 眼精疲労 | 1 | 1.0 |
| 視力障害 | 1 | 1.0 |
| [胃腸障害] | 29 | 29.3 |
| 悪心 | 18 | 18.2 |
| 便秘 | 3 | 3.0 |
| 流涎過多 | 3 | 3.0 |
| 嘔吐 | 2 | 2.0 |
| 腹部不快感 | 1 | 1.0 |
| 下痢 | 1 | 1.0 |
| 消化不良 | 1 | 1.0 |
| 麻痺性イレウス | 1 | 1.0 |
| 口内炎 | 1 | 1.0 |
| [一般・全身障害および投与部位の状態] | 35 | 35.4 |
| 注射部位反応 | 13 | 13.1 |
| 注射部位硬結 | 7 | 7.1 |
| 注射部位血腫 | 6 | 6.1 |
| 異常感 | 5 | 5.1 |
| 注射部位そう痒感 | 3 | 3.0 |
| 胸部不快感 | 2 | 2.0 |
| 末梢性浮腫 | 2 | 2.0 |
| 投与部位反応 | 1 | 1.0 |
| 死亡 | 1 | 1.0 |
| 口渇 | 1 | 1.0 |
| [肝胆道系障害] | 1 | 1.0 |
| 肝障害 | 1 | 1.0 |
| [臨床検査] | 40 | 40.4 |
| 好酸球数増加 | 18 | 18.2 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 8 | 8.1 |

| 分類 副作用名 | 発現例数 | 発現率 (%) |
|------------------------|-----------|-------------|
| 血圧低下 | 7 | 7.1 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 2.0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 2.0 |
| 尿中血陽性 | 2 | 2.0 |
| 体重減少 | 2 | 2.0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | 2.0 |
| 血中免疫グロブリンE増加 | 1 | 1.0 |
| 血圧上昇 | 1 | 1.0 |
| 血中尿素増加 | 1 | 1.0 |
| 単球数増加 | 1 | 1.0 |
| 血小板数減少 | 1 | 1.0 |
| 白血球数減少 | 1 | 1.0 |
| 白血球数増加 | 1 | 1.0 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | 1.0 |
| [筋骨格系および結合組織障害] | 3 | 3.0 |
| 筋痙縮 | 1 | 1.0 |
| 姿勢異常 | 1 | 1.0 |
| 筋骨格不快感 | 1 | 1.0 |
| [神経系障害] | 37 | 37.4 |
| 傾眠 | 21 | 21.2 |
| ジスキネジー | 11 | 11.1 |
| 浮動性めまい | 4 | 4.0 |
| 頭痛 | 3 | 3.0 |
| 体位性めまい | 2 | 2.0 |
| 意識消失 | 1 | 1.0 |
| 鎮静 | 1 | 1.0 |
| [精神障害] | 13 | 13.1 |
| 幻視 | 6 | 6.1 |
| 不眠症 | 5 | 5.1 |
| 妄想 | 1 | 1.0 |
| 幻覚 | 1 | 1.0 |
| 幻聴 | 1 | 1.0 |
| 病的賭博 | 1 | 1.0 |
| [腎および尿路障害] | 1 | 1.0 |
| 緊張性膀胱 | 1 | 1.0 |
| [生殖系および乳房障害] | 1 | 1.0 |

| 分類 副作用名 | 発現例数 | 発現率 (%) |
|-----------------|------|---------|
| 自発陰茎勃起 | 1 | 1.0 |
| [呼吸器、胸郭および縦隔障害] | 19 | 19.2 |
| あくび | 16 | 16.2 |
| しゃっくり | 2 | 2.0 |
| 鼻漏 | 2 | 2.0 |
| 息詰まり感 | 1 | 1.0 |
| 喀痰増加 | 1 | 1.0 |
| [皮膚および皮下組織障害] | 5 | 5.1 |
| 冷汗 | 3 | 3.0 |
| 薬疹 | 1 | 1.0 |
| 全身性そう痒症 | 1 | 1.0 |
| [血管障害] | 6 | 6.1 |
| 起立性低血圧 | 4 | 4.0 |
| 蒼白 | 2 | 2.0 |

副作用については、MedDRA/J バージョン 13.1 基本語 (PT) を使用して集計した

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがある。また、臨床試験において高齢者に血圧低下等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので注意すること。

【解説】

高齢者では、本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。また、国内臨床試験における高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の副作用発現頻度を比較した結果、高齢者において血圧低下の発現率が高く、外国の臨床試験でも同様の傾向が認められていることから設定した。

10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物実験（ラット）で胚あるいは胎児への移行が報告されている。また、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、出生児の低体温、消瘦、生存率の低下及び体重の低値が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で母乳中への移行が認められている。]

【解説】

- (1) 妊婦及び授乳婦に対する使用経験がなく、ヒトにおける安全性は確立していない。更に、ラットを用いた胎児移行性試験において本剤の胎盤を介した胎児への移行が認められたこと、及びラットを用いた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において、出生児で低体温、消瘦、生存率の低下及び体重の低値が認められたことから、妊婦及び授乳婦の安全性を考慮して設定した。
- (2) ラットを用いた乳汁排泄試験において、本剤の母乳中への移行が認められており、本剤がヒト母乳中へ移行する可能性があるため設定した。

11.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

【解説】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく、安全性は確立していないことから記載した。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

本剤は、過量投与により、一過性の急激な血圧低下、意識消失、嘔気等の過剰なドパミン作用に関連する症状が発現するおそれがある。過量投与時には、呼吸機能や心機能を観察するとともに、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。

[解説]

国内における過量投与の経験はないが、外国の添付文書の記載を参考に、過量投与時の徴候・症状及び処置について記載した。

14.適用上の注意

(1)保存時

使用開始後も室温に保存し、14日以内に使用すること。

(2)投与时

本剤は皮下投与でのみ使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部として、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3)その他

- 1)本剤は、必ず専用の注入器を用いて使用すること。
- 2)在宅自己注射を行う前に、専用の注入器の取扱説明書を読む機会を患者に設け、使用方法について十分に理解を得ること。
- 3)本剤のカートリッジの薬液中に浮遊物がみられる場合や、使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 4)本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5)本剤のカートリッジに薬液を補充してはならない。
- 6)1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

[解説]

- (1)本剤の安定性試験成績に基づき設定した。
- (2)本剤の有効性及び安全性は、皮下投与による国内臨床試験に基づいて評価されているため、投与経路は皮下に設定した。注射部位及び投与方法は、国内臨床試験の内容を参考に、注射部位の安全性を考慮して設定した。
- (3)1)～6)自己投与及び皮下注射用カートリッジ製剤の一般的な注意事項を記載した。

15.その他の注意

- (1)ラットを用いたがん原性試験（約2年間投与）及びp53がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験（26週間投与）において、投与部位の腫瘍（肉腫、線維腫）の増加が報告されている。
- (2)ラットを用いたがん原性試験では網膜萎縮の増加が報告されている。
- (3)細菌及び細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験では陽性の結果が報告されている。
- (4)ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、精巣への影響（小型化、精細管の萎縮、変性等）が報告されている。

[解説]

- (1) ラット及び p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損マウスを用いたがん原性試験において、媒体群との有意差は認められないものの、投与部位の腫瘍（肉腫、線維腫）の発生が報告されており、本剤の長期投与によりヒトの投与部位において腫瘍が発生する可能性が否定できないことから、注意喚起のため設定した。
- (2) ラットを用いたがん原性試験において網膜萎縮の増加が報告されており、他のドパミン作動薬でも同様の結果が報告されていることから、網膜萎縮はドパミン作動薬共通の作用である可能性が考えられ、注意喚起のため設定した。
- (3) 細菌及び細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験において陽性の結果が報告されており、*in vitro* 条件下で認められた遺伝毒性がヒトへの投与時にも認められる可能性が否定できないことから、注意喚起のため設定した。
- (4) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、精巣への影響が報告されており、本剤がヒトの精巣に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、注意喚起のため設定した。

16. その他

該当しない

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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

■ 神経保護作用

アポモルヒネはラット褐色細胞腫 PC-12 細胞²³⁾ やヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞²⁴⁾ において、6-OHDA の酸化ストレスによる細胞死を抑制することが報告されている。また、MPTP を投与し、ドパミン神経を選択的に脱落させたパーキンソン病のモデルマウスにおいて、黒質-線条体ドパミン神経細胞の脱落を抑制することが報告されている²⁵⁾。

(3) 安全性薬理試験²⁶⁾：

| 試験項目 | 動物種 (n) | 投与経路 | 投与量 | 試験結果 |
|-------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------------|--|
| 中枢神経系に及ぼす影響 | | | | |
| 直腸温 | 雄性イヌ (5) | 皮下投与 (3日間) | 0.04mg/kg/日 | 作用なし |
| 一般状態観察 | | | | 嘔吐及び傾眠 |
| 呼吸器系に及ぼす影響 | | | | |
| 一般状態観察 | 雄性イヌ (5) | 皮下投与 (3日間) | 0.04mg/kg/日 | 影響なし |
| 循環器系に及ぼす影響 | | | | |
| 血圧・心拍数・心電図 (覚醒下・非拘束) | 雄性イヌ (5) | 皮下投与 (3日間) | 0.04mg/kg/日 | 軽度かつ一過性の血圧低下が認められた。 心拍数及び心電図パラメータには影響なし。 |
| HERG 電流 | HERG 導入 HEK293 細胞 | <i>in vitro</i> | 0.03、0.1、0.3、 1.0 μ mol/L | HERG 電流の抑制 (IC ₅₀ = 0.127 μ mol/L) |
| 心臓プルキンエ線維の活動電位 | イヌ心筋プルキンエ線維 | | 0.01、0.1、 1.0 μ mol/L | 作用なし |

(4) 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²⁷⁾ :

| 動物種 (n) | 投与経路 期間 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果 | 概略の致死量 (mg/kg) |
|--------------------------|------------|------------------------------|--------|-------------------|
| 雌雄性SD系 ラット (各5例/群) | 皮下投与 単回 | 0、0.01、 0.1、1.0、 10、30 | 毒性所見なし | 雄：> 30 雌：> 30 |

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾ :

| 動物種 (n) | 投与経路 期間・回数 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|------------------------------------|--|-----------------------------|--|----------------------|
| 雌雄性SD系 ラット (各5例/群) | 皮下投与 4週間 1日4回 (2h間隔) | 0、0.01、 0.04、0.4、 4.0 | <u>4.0mg/kg/日群</u> ： 重度の行動変化(雌雄)、体重増加抑制 (雄) | 雄：0.4 雌：0.4 |
| 雌雄性SD系 ラット (各15例/群) | 皮下投与 13週間 1日4回 (1.5~2h 間隔) | 0、0.4、1.0、 4.0 | <u>1.0mg/kg/日群</u> ： 自傷行為(前後肢や尾を咬む/口に含む 行動：雌雄)、血中無機リンの増加(雌 雄)、体重増加抑制(雄) <u>4.0mg/kg/日群</u> ： 自傷行為(前後肢や尾を咬む/口に含む 行動)、攻撃性、血中無機リンの増加 (雌雄)、体重増加抑制、精巣の小型化 及び精細管の委縮(雄)等 6例の切迫屠殺例及び2例の死亡例が 発生した。内、切迫屠殺した4.0mg/kg/ 日群の雌雄各1例と1.0mg/kg/日群の 雄1例の計3例は、自傷行為や異常な 興奮作用が認められ、アポモルヒネ塩 酸塩投与との関連性があると考えられ た。 | 雄：0.4 雌：0.4 |
| 雌雄性SD系 ラット (各20または 30例/群) | 皮下投与 26週間 1日4回 (1.5h間 隔) | 0、0.3、1.0、 3.0 | <u>1.0mg/kg/日群</u> ： 体重増加抑制(雌雄) <u>3.0mg/kg/日群</u> ： 体重増加抑制(雌雄)、精巣の小型化(雄) 上記所見は休薬期間終了時点において 回復性が確認された。 | 雄：0.3 雌：0.3 |
| 雌雄性 ビーグル犬 (各4例/群) | 皮下投与 4週間 1日1回 | 0、0.04、0.1、 0.4 | <u>0.04、0.1、0.4 mg/kg/日群</u> ： 嘔吐(雌雄) | 雄：< 0.04 雌：< 0.04 |
| 雌雄性 カニクイザル (各4例/群) | 皮下投与 13週間 1日6回 | 0、0.6、1.5、 3.0 | <u>1.5mg/kg/日群</u> ： 血清無機リン減少(雌) <u>3.0mg/kg/日群</u> ： 重度の常同行動、血清無機リン減少(雌 雄) | 雄：1.5 雌：0.6 |

| 動物種 (n) | 投与経路 期間・回数 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|---|-------------------|
| 雌雄性 カニクイザル (各 4 または 6 例/群) | 皮下投与 39 週間 1 日 6 回 | 0、0.3、1.0、 1.5 | <u>1.0mg/kg/日群</u> ： 重度の活動量増加、精巣重量の低値傾向（雄） <u>1.5mg/kg/日群</u> ： 重度の活動量増加（雌雄）、血中無機リンの減少、精巣重量の低値傾向（雄） 上記所見は休薬期間終了時点において回復性が確認された。 | 雄：0.3 雌：1.0 |

(3) 生殖発生毒性試験²⁷⁾：

| 動物種 (n) | 投与経路 回数 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 |
|---|----------------------------|---|-------------------|--|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット） | | | | |
| 雌雄 SD 系 ラット (雌雄各 25 例/群) | 皮下投与 1 日 4 回 (2h 間隔) | 雄：交配前 28 日から交配期間を通して剖検までの計 50 または 53 日間 雌：交配前 14 日から交配期間を通して妊娠 6 日まで | 0、0.3、 1.0、3.0 | いずれの用量でも親動物の生殖能及び初期胚発生へのアポモルヒネ塩酸塩の影響は認められなかった。 |
| 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ） | | | | |
| 妊娠 SD 系 ラット (各 24～25 例/群) | 皮下投与 1 日 4 回 (2h 間隔) | 妊娠 6 日～17 日 | 0、0.3、 1.0、3.0 | 母動物の一般毒性学的影響として、1.0mg/kg/日以上で常同行動が認められ、媒体群と比較して体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。胚・胎児発生へのアポモルヒネ塩酸塩の影響は認められなかった。 |
| 妊娠 New Zealand White 種 ウサギ (各 19～20 例/群) | 皮下投与 1 日 4 回 (2h 間隔) | 妊娠 6 日～18 日 | 0、0.3、 1.0、3.0 | 母動物の一般毒性学的影響として、3.0mg/kg/日群の 1 例が妊娠 8 日に死亡し、アポモルヒネ塩酸塩全群で常同行動が認められた。また、3.0mg/kg/日群では、媒体群と比較して体重増加量及び摂餌量の低値が認められた。胚・胎児発生へのアポモルヒネ塩酸塩の影響は認められなかった。 |

| 動物種 (n) | 投与経路 回数 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|---|
| 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) | | | | |
| 雌性 SD 系 ラット (各 24~25 例/群) | 皮下投与 1日4回 (2h 間隔) | 妊娠 6 日から授乳 20 日まで | 0、0.3、 1.0、3.0 | F ₀ 母動物の一般毒性学的影響として、1.0mg/kg/日以上で常同行動が認められ、媒体群と比較して体重の低値又は摂餌量の低値が妊娠期間中及び授乳期間中に認められた。授乳期間中の F ₁ 出生児では、削瘦の頻度の増加が認められ、1.0mg/kg/日以上で認められ、3.0mg/kg/日群では生後 4 日生存率の低下及び低体温が、また、出生後 14 及び 21 日に体重の低値が認められた。F ₁ 出生児の発育及び機能に関する項目及び F ₂ 出生児の発育にアポモルヒネ塩酸塩の影響は認められなかった。 |

(4) その他の特殊毒性²⁷⁾ :

1) 遺伝毒性試験 (マウス、ラット、*in vitro*)

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンパフォーマ TK 試験及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験においてはいずれも陽性であった。

雌雄 CD-1 系マウス及び ICR 系マウスを用いて 1 日 1 回 2 日間反復静脈内投与または 1 日 4 回皮下投与した骨髄小核試験において、小核誘発性は認められなかった。また、雄性 Wistar 系または Fischer 系ラットを用いた単回静脈内投与または単回皮下投与による不定期 DNA 合成試験において、不定期 DNA 合成の誘発は認められなかった。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)

| 動物種 (n) | 投与経路 期間・回数 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 |
|----------------------------------|---------------------------|---|--|
| 雌雄性 CD-1 系 マウス (60 例/群) | 皮下投与 78 週間 1 日 1 回 | 雄 : 0、3.75、 7.5、15 雌 : 0、7.5、 15、30、 60 | 媒体群及びアポモルヒネ塩酸塩群 : 投与部位の皮下に高頻度に腫瘍 3.75 及び 7.5mg/kg/日群 (雄)、15 及び 30mg/kg/ 日群 (雌) : 媒体群と比較して腫瘍の発現頻度が有意に増加 |
| 雄性 SD 系 ラット (70 例/群) | 皮下投与 97 週間 1 日 1 回 | 雄 : 0、0.1、 0.3、0.8、 2.0 | 0.8mg/kg/日群 : 精巢のライディッヒ細胞腫の発生頻度の有意な増加、投与部位の皮膚の線維腫の発生頻度増加傾向 |
| 雌性 SD 系 ラット (70 例/群) | 皮下投与 100 週間 1 日 1 回 | 雌 : 0、0.1、 0.3、0.8、 2.0 | 媒体群及びアポモルヒネ塩酸塩群 : 投与部位の皮膚の肉腫が同程度に認められたが、アポモルヒネ塩酸塩群で発生頻度が有意に増加した腫瘍は認められなかった。 |

| 動物種 (n) | 投与経路 期間・回数 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験結果 |
|--|--------------------------|---|--|
| 雌雄性 p53 がん抑制遺 伝子ヘテロ 欠損マウス (各 15 例/ 群) | 皮下投与 26 週間 1 日 1 回 | 雄：0、2.0、 7.0、20 雌：0、4.0、 14、40 | 媒体群及びアポモルヒネ塩酸塩群： 投与部位の皮下肉腫が同程度に認められたが、ア ポモルヒネ塩酸塩群で発生頻度が有意に増加した 腫瘍は認められなかった。 |

3) 局所刺激性試験 (ウサギ)

雄性ウサギ及び雌性アルビノチンチラウサギを用い、12 種のアポモルヒネ製剤の筋肉内投与による局所刺激性を検討した。アポモルヒネ原薬量を一定にし、その他の組成を変化させて比較検討した結果、すべての製剤において局所刺激性変化（壊死、出血及び浮腫等）が認められたが、組成の違いにより組織損傷の程度が異なった。

4) 光毒性試験 (ラット)

有色ラット（雄性 Long-Evans 系）に媒体またはアポモルヒネ塩酸塩を 1.2 及び 4.0mg/kg/日の用量で 1 日 4 回、7 日間反復皮下投与し、最終投与後に全身麻酔下で約 10J/cm² の長波長紫外線 (UVA) を照射した。いずれの測定項目においても光毒性を示唆する所見は認められなかった。

5) レボドパ/カルビドパ併用毒性試験 (ラット)

アポモルヒネ塩酸塩の毒性に対するレボドパ/カルビドパ併用の影響を確認するために、雌雄性 SD 系ラットに媒体またはアポモルヒネ塩酸塩を 0.3、1.0 及び 3.0mg/kg/日の用量で 1 日 4 回、13 週間反復皮下投与し、同時に媒体またはレボドパ (40mg/kg/日) /カルビドパ (10mg/kg/日) を経口投与した。アポモルヒネ塩酸塩 3.0mg/kg/日単独群及びレボドパ/カルビドパ併用群において、ケージを咬む/舐める行動、尾や四肢を咬む行動、ケージ内旋回及び活動量増加等の行動変化が認められたが、発現頻度は単独群と併用群で同程度であった。アポモルヒネ塩酸塩 3.0mg/kg/日単独群及びレボドパ/カルビドパ併用群の両群において、媒体群と比較して体重 (雄) 及び摂餌量 (雌雄) の低値、副腎重量 (対体重比) の高値 (雄)、卵巢重量の高値 (雌)、投与部位の病変 (線維化、出血及び慢性炎症) 等が認められたが、いずれもアポモルヒネ塩酸塩の SD 系ラットを用いた反復皮下投与毒性試験において認められた変化であり、レボドパ/カルビドパ併用による新たな毒性の出現は認められなかった。

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*

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の期限内に使用すること）

（長期保存試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

本剤は、希少疾病用医薬品として指定されている*（平成23年3月9日付薬食審査発0309第11号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

※：ただし、指定された対象疾病は「通常の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病における症状の日内変動に対するレスキュー療法」であり、承認された効能・効果と異なる。

6. 包装

アポカイン®皮下注 30mg：2カートリッジ

7. 容器の材質

カートリッジ：ガラス、金属、ブチルゴム

ブリスター：台紙/ポリエチレンテレフタレート（PET）、金属 成形シート/PET

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9.国際誕生年月日

1999年3月31日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年3月30日

承認番号：22400AMX00665000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2012年5月29日

12.効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.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

14.再審査期間

10年：2012年3月30日～2022年3月29日（希少疾病用医薬品）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------------|-----------|-----------------------|-----------|
| アポカイン®皮下注 30mg | 121493201 | 1169400G1028 | 622149301 |

17.保険給付上の注意

パーキンソン病患者のうち、Hoehn & Yahr 重症度 3 度以上（生活機能障害度 2 度以上）の患者は、特定疾患治療研究事業※の対象となる。

※：特定疾患治療研究事業は、難病患者の医療費の助成制度である。各都道府県ではそれぞれの実情に応じて治療費等の公費負担を行っている。

Hoehn & Yahr 重症度

| | |
|-----|----------------------------------|
| 0 度 | パーキンソニズムなし |
| 1 度 | 一側性パーキンソニズム |
| 2 度 | 両側性パーキンソニズム |
| 3 度 | 軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要 |
| 4 度 | 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能 |
| 5 度 | 介助なしにはベッド又は車椅子生活 |

生活機能障害度

| | |
|-----|--------------------------|
| 1 度 | 日常生活，通院にほとんど介助を要しない |
| 2 度 | 日常生活，通院に部分的介助を要する |
| 3 度 | 日常生活に全面的介助を要し，独立では歩行起立不能 |

X I. 文献

1. 引用文献

文献請求 No

- 1) 申請時評価資料：並行群間比較試験（国内・パーキンソン病患者）
- 2) 申請時評価資料：群間比較試験（国内・パーキンソン病患者）
- 3) 申請時評価資料：薬物動態試験（国内・健康成人）
- 4) 申請時評価資料：長期投与試験（国内・パーキンソン病患者）
- 5) 申請時評価資料：長期投与試験（継続：国内・パーキンソン病患者）
- 6) Millan MJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 791 [019-964]
- 7) Arnt J, et al.: Pharmacol Toxicol. 1988; 62: 121 [019-967]
- 8) Goldman ME, et al.: Mol Pharmacol. 1984; 25: 18 [019-970]
- 9) Mulder AH, et al.: Eur J Pharmacol. 1985; 107: 291 [019-969]
- 10) Arnt J: Eur J Pharmacol. 1985; 113: 79 [019-968]
- 11) Jackson EA, et al.: Eur J Pharmacol. 1983; 87: 15 [019-971]
- 12) Akai T, et al.: Jpn J Pharmacol. 1995; 67: 117 [019-965]
- 13) 申請時評価資料：薬物動態試験（海外・肝機能障害）
- 14) 申請時評価資料：薬物動態試験（海外・腎機能障害）
- 15) Nicolle E, et al.: Fundam Clin Pharmacol. 1993; 7: 245 [020-846]
- 16) 申請時評価資料：*in vitro* 血漿蛋白結合
- 17) 申請時評価資料：マスバランス試験（海外・健康成人）
- 18) Cannon JG, et al.: J Med Chem. 1972; 15: 273 [020-851]
- 19) Neumeyer JL, et al.: J Med Chem. 1973; 16: 1228 [020-852]
- 20) Eve Courty, et al.: Clin. Neuropharmacol. 1997; 20: 140 [020-879]
- 21) Carlos Téllez, et al.: Addiction. 2006; 101: 1662 [020-880]
- 22) Hazel Brookman: Elderly care. 1999; 11: 44 [020-881]
- 23) Grünblatt E, et al.: J Neural Transm Suppl. 1999; 55: 57 [020-847]
- 24) 原 宏和.: 薬学雑誌. 2007; 127: 1199 [020-848]
- 25) Grünblatt E, et al.: J Neurochem. 2001; 77: 146 [020-849]
- 26) 申請時評価資料（一般薬理）
- 27) 申請時評価資料（毒性試験）
- 28) 折笠秀樹ほか：神経治療. 2000; 17: 577 [020-853]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アポモルヒネ塩酸塩水和物は、パーキンソン病を適応症として、2011年12月現在、米国及び欧州諸国を含む23カ国において承認されている。

外国における承認状況は下記の通りである。

外国における承認状況

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 |
|-----------|------------------------|-------------|
| アイスランド共和国 | APO-go [®] | 2011年9月19日 |
| アイルランド | APO-go [®] | 2009年12月4日 |
| アメリカ合衆国 | APOKYN [®] | 2004年4月20日 |
| イスラエル | APO-go [®] | 2003年5月27日 |
| 英国 | APO-go [®] | 1993年8月10日 |
| エストニア共和国 | APO-go [®] | 2011年10月19日 |
| オーストラリア連邦 | Apomine [™] | 2008年1月22日 |
| オーストリア共和国 | APO-go [®] | 2001年6月22日 |
| オランダ王国 | APO-go [®] | 1999年10月4日 |
| ギリシャ共和国 | APO-go [®] | 2001年8月20日 |
| スウェーデン王国 | APO-go [®] | 2001年6月5日 |
| スペイン | APO-go [®] | 2001年5月17日 |
| タイ王国 | APO-go [®] | 2010年10月1日 |
| 台湾 | APO-go [®] | 2000年9月21日 |
| チリ | APO-go [®] | 2009年7月6日 |
| デンマーク王国 | APO-go [®] | 2001年5月21日 |
| ドイツ連邦共和国 | APO-go [®] | 2001年6月22日 |
| トルコ共和国 | APO-go [®] | 2002年2月4日 |
| ニュージーランド | Apomine [™] | 2008年8月14日 |
| ノルウェー王国 | Britaject [®] | 2011年11月25日 |
| フランス共和国 | APO-go [®] | 2002年10月16日 |
| ポルトガル共和国 | APO-go [®] | 2001年5月11日 |
| 香港 | APO-go [®] | 2009年7月20日 |

(2011年12月現在)

以下にアメリカ合衆国、英国での承認状況を示す。

| | アメリカ合衆国 (2014年7月添付文書) | 英国 (2013年1月添付文書) |
|-------|---|---|
| 会社名 | US WorldMeds, LLC | Genus Pharmaceuticals Limited |
| 販売名 | APOKYN® | APO-go PEN 10 mg/ml Solution for Injection |
| 剤形・含量 | 注射剤：3mL カートリッジ(10mg/mL) | 注射剤：3mL カートリッジ(10mg/mL) |
| 効能・効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>APOKYN® (apomorphine hydrochloride injection) is indicated for the acute, intermittent treatment of hypomobility, “off” episodes (“end-of-dose wearing off” and unpredictable “on/off” episodes) in patients with advanced Parkinson’s disease. APOKYN has been studied as an adjunct to other medications [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> | <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>The treatment of motor fluctuations (‘on-off’ phenomena) in patients with Parkinson’s disease which are not sufficiently controlled by oral anti-Parkinson medication.</p> |
| 用法・用量 | <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Instructions</p> <p>APOKYN is indicated for subcutaneous administration only [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>] and only by a multiple-dose APOKYN Pen with supplied cartridges. The initial dose and dose titrations should be performed by a healthcare provider. Blood pressure and pulse should be measured in the supine and standing position before and after dosing.</p> <p>A caregiver or patient may administer APOKYN if a healthcare provider determines that it is appropriate. Instruct patients to follow the directions provided in the Patients Instructions For Use. Because the APOKYN Pen has markings in milliliters (mL), the prescribed dose of APOKYN should be expressed in mL to avoid confusion.</p> <p>Visually inspect the APOKYN drug product through the viewing window for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should not be used if discolored (it should be colorless), or cloudy, or if foreign particles are present. Rotate the injection site and use proper aseptic technique [see <i>How Supplied/Storage and Handling (16)</i> and <i>Patient Counseling Information (17)</i>].</p> | <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Selection of patients suitable for APO-go injections:</i></p> <p>Patients selected for treatment with APO-go should be able to recognise the onset of their ‘off’ symptoms and be capable of injecting themselves or else have a responsible carer able to inject for them when required. It is essential that the patient is established on domperidone, usually 20mg three times daily for at least two days prior to initiation of therapy. Apomorphine should be initiated in the controlled environment of a specialist clinic. The patient should be supervised by a physician experienced in the treatment of Parkinson’s disease (e.g. neurologist). The patient’s treatment with levodopa, with or without dopamine agonists, should be optimised before starting APO-go treatment.</p> |

| | アメリカ合衆国 (2014年7月添付文書) | 英国 (2013年1月添付文書) |
|-------|---|--|
| 用法・用量 | <p>2.2 Premedication and Concomitant Medication APOKYN should be initiated with the use of a concomitant antiemetic [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. Oral trimethobenzamide (300 mg three times a day) should be started 3 days prior to the initial dose of APOKYN and continued at least during the first two months of therapy. Based on reports of profound hypotension and loss of consciousness when apomorphine was administered with ondansetron, the concomitant use of apomorphine with drugs of the 5HT₃ antagonist class including antiemetics (for example, ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron) and alosetron are contraindicated [see <i>Contraindications (4)</i>].</p> <p>2.3 Dosing Information The recommended starting dose of APOKYN is 0.2 mL (2 mg). Titrate on the basis of effectiveness and tolerance, up to a maximum recommended dose of 0.6 mL (6 mg) [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. There is no evidence from controlled trials that doses greater than 0.6 mL (6 mg) gave an increased effect and therefore, individual doses above 0.6 mL (6 mg) are not recommended. The average frequency of dosing in the development program was 3 times per day. There is limited experience with single doses greater than 0.6 mL (6 mg), dosing more than 5 times per day and with total daily doses greater than 2 mL (20 mg). Begin dosing when patients are in an “off” state. The initial dose should be a 0.2 mL (2 mg) test dose in a setting where medical personnel can closely monitor blood pressure and pulse. Both supine and standing blood pressure and pulse should be checked pre-dose and at 20 minutes, 40 minutes, and 60 minutes post-dose (and after 60 minutes, if there is significant hypotension at 60 minutes).</p> | <p>Adults</p> <p><i>Administration</i> APO-go Pen 10mg/ml Solution for Injection is for subcutaneous use by intermittent bolus injection.</p> <p><u>Apomorphine must not be used via the intravenous route.</u></p> <p>Do not use if the solution has turned green. The solution should be inspected visually prior to use. Only clear, colourless and particle free solution should be used.</p> <p><i>Determination of the threshold dose.</i> The appropriate dose for each patient is established by incremental dosing schedules. The following schedule is suggested:- 1mg of apomorphine HCl (0.1ml), that is approximately 15-20 micrograms/kg, may be injected subcutaneously during a hypokinetic, or 'off' period and the patient is observed over 30 minutes for a motor response. If no response, or an inadequate response, is obtained a second dose of 2 mg of apomorphine HCl (0.2ml) is injected subcutaneously and the patient observed for an adequate response for a further 30 minutes. The dosage may be increased by incremental injections with at least a forty minute interval between succeeding injections, until a satisfactory motor response is obtained.</p> |

| | アメリカ合衆国 (2014年7月添付文書) | 英国 (2013年1月添付文書) |
|-------|--|---|
| 用法・用量 | <p>Patients who develop clinically significant orthostatic hypotension in response to this test dose of APOKYN should not be considered candidates for treatment with APOKYN.</p> <p>If the patient tolerates the 0.2 mL (2 mg) dose, and responds adequately, the starting dose should be 0.2 mL (2 mg), used on an as needed basis to treat recurring “off” episodes. If needed, the dose can be increased in 0.1 mL (1 mg) increments every few days on an outpatient basis.</p> <p>The general principle guiding subsequent dosing (described in detail below) is to determine that the patient needs and can tolerate a higher test dose, 0.3 mL or 0.4 mL (3 mg or 4 mg, respectively) under close medical supervision. A trial of outpatient dosing may follow (periodically assessing both efficacy and tolerability), using a dose 0.1 mL (1 mg) lower than the tolerated test dose.</p> <p>If the patient tolerates the 0.2 mL (2 mg) test dose but does not respond adequately, a dose of 0.4 mL (4 mg) may be administered under medical supervision, at least 2-hours after the initial test dose, at the next observed “off” period. If the patient tolerates and responds to a test dose of 0.4 mL (4 mg), the initial maintenance dose should be 0.3 mL (3 mg) used on an as needed basis to treat recurring “off” episodes as an outpatient. If needed, the dose can be increased in 0.1 mL (1 mg) increments every few days on an outpatient basis.</p> <p>If the patient does not tolerate a test dose of 0.4 mL (4 mg), a test dose of 0.3 mL (3 mg) may be administered during a separate “off” period under medical supervision, at least 2-hours after the previous dose. If the patient tolerates the 0.3 mL (3 mg) test dose, the initial maintenance dose should be 0.2 mL (2 mg) used on an as needed basis to treat existing “off” episodes. If needed, and the 0.2 mL (2 mg) dose is tolerated, the dose can be increased to 0.3 mL (3 mg) after a few days. In such a patient, the dose should ordinarily not be increased to 0.4 mL (4 mg) on an out-patient basis.</p> | <p><i>Establishment of treatment.</i></p> <p>Once the appropriate dose is determined a single subcutaneous injection may be given into the lower abdomen or outer thigh at the first signs of an 'off' episode. It cannot be excluded that absorption may differ with different injection sites within a single individual. Accordingly, the patient should then be observed for the next hour to assess the quality of their response to treatment.</p> <p>Alterations in dosage may be made according to the patient's response. The optimal dosage of apomorphine hydrochloride varies between individuals but, once established, remains relatively constant for each patient.</p> <p><i>Precautions on continuing treatment.</i></p> <p>The daily dose of APO-go varies widely between patients, typically within the range of 3–30mg, given as 1–10 injections and sometimes as many as 12 separate injections per day.</p> <p>It is recommended that the total daily dose of apomorphine HCl should not exceed 100mg and that individual bolus injections should not exceed 10mg.</p> <p>In clinical studies it has usually been possible to make some reduction in the dose of levodopa; this effect varies considerably between patients and needs to be carefully managed by an experienced physician.</p> <p>Once treatment has been established domperidone therapy may be gradually reduced in some patients but successfully eliminated only in a few, without any vomiting or hypotension.</p> |

| | アメリカ合衆国 (2014年7月添付文書) | 英国 (2013年1月添付文書) |
|-------|---|--|
| 用法・用量 | <p>2.4 Dosing in Patients with Renal Impairment For patients with mild and moderate renal impairment, the test dose and starting dose should be reduced to 0.1 mL (1 mg) [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Use in Specific Populations (8.6)</i>].</p> <p>2.5 Dosing in Patients with Hepatic Impairment Closely monitor patients with mild and moderate hepatic impairment [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Use in Specific Populations (8.7)</i>].</p> <p>2.6 Re-treatment and Interruption in Therapy If a single dose of APOKYN is ineffective for a particular “off” period, a second dose should not be given for that “off” episode. The efficacy of the safety of administering a second dose for a single “off” episode has not been studied systematically. Do not administer a repeat dose of APOKYN sooner than 2 hours after the last dose. Patients who have an interruption in therapy of more than a week should be restarted on a 0.2 mL (2 mg) dose and gradually titrated to effect and tolerability.</p> | <p><i>Children and adolescents:</i> APO-go Pen 10mg/ml Solution for Injection is contra-indicated for children and adolescents under 18 years of age (see section 4.3).</p> <p><i>Elderly:</i> The elderly are well represented in the population of patients with Parkinson's disease and constitute a high proportion of those studied in clinical trials of APO-go. The management of elderly patients treated with APO-go has not differed from that of younger patients. However, extra caution is recommended during initiation of therapy in elderly patients because of the risk of postural hypotension.</p> <p><i>Renal impairment:</i> A dose schedule similar to that recommended for adults, and the elderly, can be followed for patients with renal impairment (see section 4.4).</p> |

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物実験(ラット)で胚あるいは胎児への移行が報告されている。また、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、出生児の低体温、消瘦、生存率の低下及び体重の低値が認められている。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で母乳中への移行が認められている。]

| | 分類 |
|--|--------------------------|
| FDA : Pregnancy Category | C (2014年7月米国添付文書) |
| オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 (2014年8月 database) |

参考 : 分類の概要

FDA : Pregnancy Category Definitions

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans

オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2014年7月) | Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. |

XIII. 備考

その他の関連資料

略号一覧

| 略号 | 略していない用語 |
|------------------|---|
| ¹²⁵ I | 放射性ヨウ素 |
| ³ H | トリチウム |
| 6-OHDA | 6-hydroxydopamine (6-ヒドロキシドパミン) |
| ALT | Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ) |
| C.I. | confidence interval (信頼区間) |
| CYP | Cytochrome P450 (チトクローム P450) |
| FDA | Food and Drug Administration (米国食品医薬品局) |
| HERG | Human ether-a-go-go-related gene (ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子) |
| IC ₅₀ | Half maximal inhibitory concentration (50%阻害濃度) |
| LC/MS/MS | LC/MS/MS Liquid Chromatography/Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (液体クロマトグラフィー/質量分析/質量分析法あるいは四重極質量分析法) |
| MPTP | 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride (1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩) |
| MSH | Melanocyte-stimulating hormone (メラニン細胞刺激ホルモン) |
| NONMEM | Nonlinear mixed-effect modeling |
| PET | Polyethylene terephthalate (ポリエチレンテレフタレート) |
| PPK | Population Pharmacokinetics (母集団薬物動態) |
| two-way ANOVA | two-way analysis of variance (二元配置分散分析法) |
| UVA | Ultra-violet A (長波長紫外線) |

用語の定義

| 用語 | 定義 |
|-----------------|--|
| BMI | Body mass index : 体重 (kg)/(身長(m)) ² |
| CL/F | みかけのクリアランス |
| F | バイオアベイラビリティ |
| K _{el} | 消失速度定数 |
| K _i | 阻害定数 |
| V/F | みかけの分布容積 |

【参考】UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ²⁸⁾

パーキンソン病を総合的に評価するスケールで、part I (精神機能・行動及び気分)、part II (日常生活動作)、part III (運動能力検査)、part IV (治療の合併症) の4つの項目で構成される。

| UPDRS part III | |
|--|--|
| 言語 | 0 = 正常。 1 = 表現、用語、声量の軽度の減少がある。 2 = 単調で不明瞭な発音、しかし、理解可能。 3 = 高度の構音障害、理解するのはかなり困難。 4 = 理解不能。 |
| 顔の表情 | 0 = 正常。 1 = わずかの表情の乏しさ、ポーカーフェイス。 2 = 軽度ではあるがはっきりした表情の乏しさ。 3 = 中等度の表情の乏しさ、口を閉じていないときがある。 4 = 著明な表情の乏しさ、ほとんど表情がなく、口は 1/4inch (0.6 cm) 以上開いている。 |
| 安静時振戦 (顔面、左手、右手、 左足、右足) | 0 = なし。 1 = ごくわずかでたまに出現する程度。 2 = 軽度の振幅の振戦で持続的に出現しているか中等度の振幅で間欠的に出現する。 3 = 中等度の振幅で、大部分の時間出現している。 4 = 大きな振幅の振戦が、大部分の時間出現している。 |
| 手の動作時振戦または 姿勢振戦 (左、右) | 0 = なし。 1 = 動作時に出現する軽度の振戦。 2 = 動作時に出現する中等度振幅の振戦。 3 = 動作時及び姿勢保持で出現する中等度振幅の振戦。 4 = 高度の振幅で、食事動作が障害される振戦。 |
| 固縮 (頸部、左上肢、右上 肢、左下肢、右下 肢) ^{※1} | 0 = なし。 1 = 軽微な固縮、または他の部位の随意運動で誘発される固縮。 2 = 軽～中等度の固縮。 3 = 高度の固縮。しかし、関節可動域は正常。 4 = 著明な固縮。正常可動域を動かすには、困難を伴う。 |
| 指タップ (左、右) ^{※2} | 0 = 正常。 1 = やや遅いか、振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。明らかにまた早期に疲労を示す。動きが止まってしまうこともある。 3 = 高度の障害。運動開始時に、hesitation をしばしば起こすか、動きが止まることもある。 4 = ほとんどタッピングの動作にならない。 |
| 手の運動 (左、右) ^{※3} | 0 = 正常。 1 = 少し遅くなるか、振幅がやや小さくなる。 2 = 中等度の障害。すぐ疲れてしまう。運動が止まってしまうことがときにある。 3 = 高度の障害。運動開始時、しばしば hesitation を起こすか、運動が途中で止まってしまうことがしばしばある。 4 = ほとんど指の開閉運動ができない。 |
| 手の回内回外運動 (左、右) ^{※4} | 0 = 正常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に hesitation があるか運動の停止がある。 4 = ほとんど所定の運動ができない。 |

| UPDRS part III | |
|--------------------|---|
| 下肢の敏捷性 (左、右) ※5 | 0 = 正常。 1 = 軽度に緩慢か振幅がやや小さい。 2 = 中等度の障害。早期に疲労する。ときに運動が中断することもある。 3 = 高度の障害。しばしば運動の開始に hesitation があるか運動の停止がある。 4 = ほとんど所定の運動ができない。 |
| 椅子からの立ち上がり ※6 | 0 = 正常。 1 = 可能だが遅い。一度でうまくいかないこともある。 2 = 肘掛けに腕をつけて立ち上がる必要がある。 3 = 立ち上がるろうとしても椅子に倒れ込むことがある。しかし、最後には一人で立ち上がれる。 4 = 立ち上がるには、介助が必要。 |
| 姿勢 | 0 = 正常。 1 = 軽度の前屈姿勢（高齢者では正常としてもおかしくない程度の前屈）。 2 = 中等度の前屈姿勢。一側にやや傾くこともある。 3 = 高度の前屈姿勢、脊椎後彎を伴う。一側へ中等度に傾くこともある。 4 = 高度の前屈、究極の異常前屈姿勢。 |
| 歩行 | 0 = 正常。 1 = 歩行は緩慢。小刻みでひきずることもあり、しかし、加速歩行や前方突進はない。 2 = 困難を伴うが、一人で歩ける。加速歩行、小刻み歩行、前方突進がみられることもある。 3 = 高度の歩行障害、介助を要する。 4 = 介助があっても歩けない。 |
| 姿勢の安定性 (後方突進現象) | 0 = なし。 1 = 後方突進現象があるが、自分で立ち直れる。 2 = 後方突進現象があり、支えないと倒れる。 3 = きわめて不安定で、何もしなくても倒れそうになる。 4 = 介助なしには起立が困難。 |
| 動作緩慢と運動減少 ※7 | 0 = なし。 1 = わずかに緩慢、慎重にやっているように見える。運動の振幅がやや小さいこともある。 2 = 軽度に運動緩慢がある。運動量が低下している。または運動の大きさが低下している。 3 = 中等度の動作緩慢。中等度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。 4 = 高度の動作緩慢。高度に運動量が低下するか運動の大きさが低下する。 |

※1：安静坐位で検査、歯車現象の有無は無視

※2：母指と示指をできるだけ大きな振幅で素早くタッピングを行う、左右別々に検査する

※3：できるだけ大きくかつ素早く手の開閉運動を繰り返す、片手ずつ行う

※4：空中にてできるだけ早く両側同時に行う

※5：下肢全体を上げて踵で床をタップする、踵は7.5cm以上上げる

※6：診察用の椅子から腕を組んだまま立ち上がる

※7：動作緩慢、躊躇、腕振り減少、運動の振幅の減少、運動量の減少を総合的に評価

【参考】 Child-Pugh 分類

臨床所見、血液生化学所見より肝障害度を分類する方法

| 項目 \ ポイント | 1 点 | 2 点 | 3 点 |
|-----------------|--------|---------|--------|
| 脳症 | ない | 軽度 | ときどき昏睡 |
| 腹水 | ない | 少量 | 中等量 |
| 血清ビリルビン (mg/dl) | 2.0 未満 | 2.0~3.0 | 3.0 超 |
| 血清アルブミン (g/dl) | 3.5 超 | 2.8~3.5 | 2.8 未満 |
| プロトロンビン活性値 (%) | 70 超 | 40~70 | 40 未満 |

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する

| | |
|---------------|---------------------------------|
| Child-Pugh 分類 | A 5~6 点 B 7~9 点 C 10~15 点 |
|---------------|---------------------------------|

『臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 (2008 年 2 月 第 5 版) 日本肝癌研究会 編』 p.15
(金原出版株式会社)

Memo

A series of horizontal dotted lines for writing.

協和キリン株式会社

APO0001IHA19H