

衛研発第2215号

平成15年2月13日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] カバサール錠 0.25mg¹⁾、カバサール錠 1.0mg¹⁾、カバサール錠 0.25mg キッセイ²⁾、カバサール錠 1.0mg キッセイ²⁾

[一般名] カベルゴリン

[申請年月日] 平成 13 年 9 月 27 日

[申請者] ファルマシア株式会社¹⁾、キッセイ薬品工業株式会社²⁾

[薬効分類名] 116 抗パーキンソン剤 (医薬品)

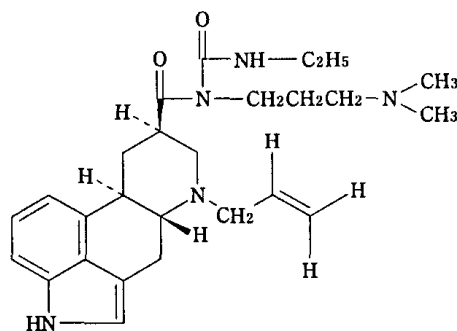
[申請区分] 新効能医薬品 (4)、新用量医薬品 (6)

[化学構造式]

分子式 $C_{26}H_{37}N_5O_2$

分子量 451.60

構造式



化学名

(日本名)

(-)-1-[(6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-アリル-4,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒド[°]ロイント[°]ロ[4,3-*fg*]キノリン-9-カルボニル]-1-(3-ジ[°]メチルアミノ[°]プロ[°]ピ[°]ル)-3-エチル尿素

(英名)

(-)-1-[(6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-allyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carbonyl]-1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylurea

[特記事項]

医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

医薬品製造承認事項一部変更承認申請

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 15 年 2 月 13 日作成

[販 売 名] カバサール錠 0.25mg¹⁾、カバサール錠 1.0mg¹⁾、カバサール錠 0.25mg キッセイ²⁾、カバサール錠 1.0mg キッセイ²⁾

[一 般 名] カベルゴリン

[申請年月日] 平成 13 年 9 月 27 日

[申 請 者] ファルマシア株式会社¹⁾、キッセイ薬品工業株式会社²⁾

[審 査 結 果]

有効性について

高プロラクチン血症を対象とし、メシル酸ブロモクリプチン(BR)を対照薬とした第Ⅲ相比較臨床試験(二重盲検比較試験)において、主要評価項目であるプロラクチン抑制効果並びに排卵障害・黄体機能不全、乳汁漏出症及び下垂体腺腫に対する臨床効果を総合して判断する 14 週後の全般改善度で、本薬の非劣性が示された。

高プロラクチン血性下垂体腺腫については、提出された資料からは有効性を評価することは困難なものの、患者数が少ないことを考慮すると、市販後に多くの症例について調査することを前提に、臨床試験で得られた成績及び本薬の作用機序から、本適応は認められると判断した。

産褥性乳汁分泌抑制の効能について、分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする褥婦を対象とし、BR を対照薬とした第Ⅲ相比較臨床試験(二重盲検比較試験)において、主要評価項目である乳汁分泌及び乳房緊満感に対する臨床効果を総合した 14 日後の総合臨床効果の著効率で、本薬の非劣性が示された。以上から、本薬の有効性が認められたと判断した。

安全性について

高プロラクチン血症では、有害事象の発生を考慮し、0.25mg からの漸増投与としている。米国では類薬(BR)で産褥性乳汁分泌抑制の効能に対して重篤な有害事象(心筋梗塞、脳卒中等)が発現した経緯があり、本薬については臨床試験及び海外における市販後調査の結果から報告は認められなかったものの、安全性には注意が必要と考える。

類薬と同様の作用機序から血圧低下がみられる可能性があるため、低血圧患者には慎重に投与し、投与開始直後あるいは増量直後の副作用には注意する必要がある。用法・用量の項で増量に関する記載を行うことで安全性を確保し、その他、消化器系症状(悪心、嘔吐等)や血圧等については用法・用量に関連する使用上の注意に、観察を十分に行うよう記載することで、安全性を確保することとしている。

総合評価

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

効能又は効果	用法及び用量
パーキンソン病	通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には1日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5mgずつ増量し、維持量(標準1日量2~4mg)を定める。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
<u>乳汁漏出症</u> <u>高プロラクチン血性排卵障害</u> <u>高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)</u>	<u>通常、成人には1週1回(同一曜日)就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量(標準1回量0.25~0.75mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。</u>
<u>産褥性乳汁分泌抑制</u>	<u>通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。</u>

(下線部を追加)

審査報告（1）

平成 14 年 11 月 11 日作成

1. 申請品目

[販売名] カバサール錠 0.25mg、カバサール錠 0.5mg、カバサール錠 0.25mg キッセイ、カバサール錠 0.5mg キッセイ

[一般名] カベルゴリン

[申請年月日] 平成 13 年 9 月 27 日

[申請者] ファルマシア株式会社、キッセイ薬品工業株式会社

[申請時効能・効果] パーキンソン病

乳汁漏出症

高プロラクチン血性排卵障害

高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

産褥性乳汁分泌抑制

（下線部を追加）

[申請時用法・用量]

効能又は効果	用法及び用量
パーキンソン病	通常、成人にはカベルゴリンとして 1 日量を 0.5mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 2～4mg）を定める。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
<u>乳汁漏出症</u> <u>高プロラクチン血性排卵障害</u> <u>高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）</u>	<u>通常、1 週 1 回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして 1 回量 0.25mg から始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも 2 週間以上の間隔で 1 回量を 0.25mg ずつ増量し、維持量（標準 1 回量 0.25mg～0.75mg）を定める。但し、1 回量の上限は 1.0mg とする。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。
<u>産褥性乳汁分泌抑制</u>	<u>通常、分娩後、カベルゴリンとして 1.0mg を食後に 1 回経口投与する。</u>

（下線部を追加）

[特記事項]

医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

医薬品製造承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本邦における高プロラクチン血症の患者数は、平成 8 年厚生省患者調査で約 4,000 人、また平成 11 年厚生省患者調査では約 2,500 人と推計されている。プロラクチンは下垂体前葉及び脱落膜（妊娠時）で産生され、生理的状态では視床下部から抑制的な分泌調節を受けている。プロラクチン分泌抑制因子の主たる物質はドパミンであり、下垂体のプロラクチン分泌細胞の近傍に受容体を持ち、下垂体門脈を介してプロラクチン分泌を調節している。高プロラクチン血症は、視床下部障害によりドパミンを主とするプロラクチン分泌抑制因子の分泌が低下した場合や高プロラクチン血性下垂体腺腫が発生した場合に引き起こされるとされている。

プロラクチン関連疾患である高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫、乳汁漏出症及び産褥性乳汁分泌抑制の治療には、現在ドパミン受容体刺激薬が第一選択薬として使用されている。ドパミン受容体刺激薬は、下垂体のドパミン D₂ 受容体に作用して、プロラクチンの分泌を抑制することにより、月経異常を正常化し、乳汁漏出を消失させる薬物であり、本邦においては、メシル酸ブロモクリプチン（以下、BR）とテルグリド（以下、TR）の 2 剤が汎用されている。しかし、これらの薬剤を非妊娠時のプロラクチン関連疾患に用いた場合、悪心・嘔気、嘔吐等の副作用が高率に発現すること、また、BR では投与中止後に症状の再発であるリバウンドがみられること等の問題点が指摘されている。

カベルゴリン（以下、本薬）はファルミタリア カルロ エルバ社（現 ファルマシア社）により開発された麦角アルカロイド誘導体であり、ドパミン D₂ 受容体に対する親和性は BR よりも高く、海外臨床試験において、少量で持続的な治療効果を有し、忍容性が良好であることが確認されていた。また、BR 及び TR は、高プロラクチン血症に対しては 1 日 1~3 回の連日服薬が必要であり、産褥性乳汁分泌抑制においても服薬は 1 日 1~2 回、最低 2 週間が必要であるのに対し、本薬は、高プロラクチン血症に対しては週 1~2 回の投与で、産褥性乳汁分泌抑制に対しては 1 回投与のみで治療効果が得られていた。これらのことより、本薬は、本邦においても、副作用が少なく、服薬時のコンプライアンスに優れたプロラクチン関連疾患の治療薬として期待され、キッセイ薬品とファルマシアにより共同開発に着手された。

本薬は、平成 13 年 9 月現在、高プロラクチン血症の適応では約 50 カ国で、また、産褥性乳汁分泌抑制のうち出産直後の乳汁分泌抑制では約 55 カ国、乳汁分泌確立後の阻害では約 50 カ国において、承認され使用されている。また、本邦において、カバサル錠 0.25mg 及び同 1.0mg は平成 11 年 6 月 16 日にパーキンソン病の効能・効果で承認を取得している。なお、海外においてはプロラクチン関連疾患とパーキンソン病では別製品として販売されている。

ニ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料はパーキンソン病適応時の承認申請時に提出されており、新たに提出された毒性に関する資料はサルでの生殖毒性試験(Seg. I)のみである。

生殖発生毒性試験は各群 10 匹のカニクイザルを用い、0, 30, 100, 300 及び 1000 μ g/kg/日を交配前 2 月経周期、交配期間最長 3 月経周期及び妊娠 20 日まで経口投与されている。親動物の死亡例は認められていないが、300 及び 1000 μ g/kg/日群で途中胎児死亡がそれぞれ 2 例及び 1 例認められた。ま

た、親動物の 1000 μ g/kg/日群で視線をそらしたりケージの格子を噛む行為あるいは欠伸を頻繁にする行動異常を示す動物が認められた。

無毒性量は親動物の一般毒性で 300 μ g/kg/日、生殖毒性及び胚・胎児発生で 1000 μ g/kg/日と判定された。

審査センターは行動異常を呈した動物と胎児死亡の関連について説明を求めた。

申請者は行動異常を示した動物と胎児死亡を有した個体は同一動物ではなく関連は認められず、かつ行動異常は軽度で体重や摂餌量に変化はなく薬物に関連するものではない。さらに胎児の死亡数、死亡時期においても背景データを越えるものではなく偶発的なものであると回答した。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは投与期間での薬物暴露が十分量であったか尋ねた。

申請者は投与開始日、投与 50 日目と妊娠 20 日目に血漿濃度を測定して確認したところ、本薬の吸収が食事により影響を受けること(薬物動態、11(4):331,1996)及び個体差に起因すると思われる血漿中薬物濃度のばらつきが認められたが、ヒトでの暴露量を十分上回っており評価可能である、と回答した。

パーキンソン病治療薬としての承認時に提出された雌ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I) では、本薬の薬理作用であるプロラクチン低下作用に起因したげっ歯類特異的な着床阻害が発現するため、臨床用量(一日維持量 4mg、連日投与)に比し低い投与量(2 μ g/kg)で試験が実施され、その結果からヒトでの安全性が確保できなかった。また、パーキンソン病での治療適応患者は高齢者であり、妊婦あるいは妊娠の可能性ある婦人に対し「禁忌」適応としても臨床使用上問題はない。今回提出されたサルを用いた受胎能および初期胚発生投与試験での最高投与量は 1000 μ g/kg で、予想臨床用量(高プロラクチン血症性排卵障害での最高投与量: 1.25mg/週; 体重 50kg として 25 μ g/kg/週、産褥性乳汁分泌抑制での投与量: 1.0mg 単回; 体重 50kg として 20 μ g/kg) に比し十分な投与量である。また、TK/PK 値の比較においても 1000 μ g/kg 投与はヒトの 1.0mg 投与時の最高血中濃度で 46.9 倍、AUC_{0-24hr} で 15.3 倍に相当する。さらに、臨床では週 1 回投与あるいは分娩後 1 回投与である。

審査センターは、本薬が胎児移行や乳汁への移行が示され、特に乳汁中への移行は母胎血漿中濃度を大幅に上回ることから(既提出資料へ-2)、妊婦、授乳婦への投与は治療上の有益性が上回ると判断されたのみに慎重投与されるのが適切であると判断する。

ホ. 薬理作用に関する資料

受容体結合試験等は既承認申請時に提出されており、追加効能に関する薬理試験が実施されている。以下にその概略を述べる。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ドパミン受容体に対する親和性

ラット脳膜分画を用いた受容体結合実験において、本薬は、ドパミン D₁ 受容体(Ki 値: 1724 nmol/L) より D₂ 受容体に対して高い親和性を示し(Ki 値: 0.91 nmol/L)、その親和性はペルゴリド(Ki 値: 0.49 nmol/L)とほぼ同等であり、BR (Ki 値: 6.09 nmol/L)より高かった。更に、本薬並びにペルゴリドは D₁ 受容体にもアゴニスト作用を示すとされ、BR はアンタゴニスト作用を示すとされている。なお、本薬はアドレナリン α_1 受容体及び 5-HT₂ 受容体に対して殆ど親和性を持たないとされた。

2) 血清プロラクチン濃度の低下作用

両側卵巣摘出後にエストラジオール及びレセルピンの処理により誘発された高プロラクチン血症ラットに本薬(0.00625~0.05 mg/kg)を皮下投与することにより、0.0125 mg/kg から用量依存的に血清プロラクチン濃度（以下、血清 PRL 濃度）を低下させ、この作用は 0.025 mg/kg 以上の用量で 8 時間以上持続した。BR は 0.15 mg/kg より用量依存的に血清 PRL 濃度を低下させ、最大効果は投与後 2 時間でみられたが、投与後 8 時間では作用は消失した。

ラット下垂体移植により誘発された高プロラクチン血症モデルラットにおいて、本薬の単回経口投与で 0.01 mg/kg より用量依存的に血清 PRL 濃度を低下させ、その作用は 0.01 mg/kg で 3 日間、0.1 mg/kg で 5 日間持続した。類薬である TR(0.1 mg/kg)及び BR(10 mg/kg) では、5 日目において対照群（薬物非投与群）との間に有意差が認められなかった。なお、ラットへの下垂体移植により下垂体組織中の PRL 濃度は有意に低下したが、本薬投与では下垂体組織中の PRL 濃度に影響を与えなかった。

スルピリド誘発高プロラクチン血症マーマーセットにおいて、本薬(0.01 mg/kg)の単回経口投与では血清 PRL 濃度を低下させ、0.025 mg/kg 以上の用量では、投与後 48 時間でも対照群と比較して血清 PRL 値は有意に低かった。

以上から、本薬は血清 PRL 値を低下し、その作用は類薬の BR 及び TR より持続した。

3) 乳汁分泌に対する作用

妊娠ラットが分娩した日を授乳 1 日目としたとき、本薬を授乳 5~8 日目の 4 日間、母動物に経口投与することにより、0.03 mg/kg/日以上で用量依存的に、BR は 10 mg/kg/日で有意に新生児の体重増加を抑制した。血清中 PRL 濃度と乳汁分泌量には正の相関が報告されており（日本産科婦人科学会雑誌, 42, 1867-1872, 1990）、本試験における新生児の体重減少作用は母動物の血清中 PRL 濃度低下による乳汁分泌量の減少により生じたものとされた。

4) プロラクチン産生下垂体腺腫に対する作用

評価資料は提出されていない。エストラジオール誘発プロラクチン産生下垂体腺腫モデルラットにおいて、本薬(0.025, 0.1, 0.4 mg/kg/日)を 4 週間反復経口投与することにより、0.025 mg/kg/日では下垂体重量及び血清 PRL 濃度の低下が認められ、0.4 mg/kg/日では、血清 PRL 濃度は正常レベルにまで低下したとの報告が参考資料として提出された。

5) 排卵障害に対する作用

デカン酸ハロペリドール誘発排卵障害モデルラットにおいて、本薬(0.025~0.25 mg/kg/日)の 4 日間反復経口投与により、排卵が回復した動物数が用量依存的に増加し、0.25 mg/kg/日では対照群（本薬非投与群）と比較して有意な差が認められた。8 日間反復投与でも用量依存的な排卵障害の改善が認められ、0.1, 0.25 mg/kg/日では対照群（本薬非投与群）と比較して有意な差が認められた。本薬はドパミン受容体を刺激し、下垂体前葉からのプロラクチン分泌を抑制することにより、無排卵状態の改善効果を示すとされた。

下垂体移植による高プロラクチン血症性排卵障害モデルラットにおいて、本薬は 0.003 mg/kg、BR は 3 mg/kg、TR は 0.01 mg/kg 以上の用量で用量依存的に排卵障害を改善した。同モデルにおいて、2 週間反復投与では、本薬は 0.003 mg/kg/日、BR は 1 mg/kg/日以上で、用量依存的に有意に排卵障害を改善した。また、BR(10 mg/kg/日)投与群は薬物投与終了 5~8 日後には無排卵状態に戻ったが、本薬

0.03 mg/kg/日投与群では投与終了 5~8 日後も作用が持続した。同群の 75%のラットでは 2 回目の性周期が正常に発来した。以上から、本薬は下垂体におけるプロラクチン合成もしくは分泌を阻害することにより、ラットの排卵回復作用を示すとされた。

スルピリド誘発排卵障害モデルマーモセットにおいて、本薬(0.05 mg/kg/日)の反復経口投与により、血清プロラクチン濃度上昇を有意に低下させ、排卵障害を改善したとの研究報告が提出された(参考資料ホ-3)。

(2) 作用機序

プロラクチンは下垂体前葉から分泌されるが、視床下部からのプロラクチン分泌抑制因子(PIF)による抑制的な支配を受けている。従って、PIF を低下させるような視床下部性の異常はプロラクチン分泌を亢進させ、乳汁分泌を誘発・亢進させる。同時に、過剰となったプロラクチンは下垂体-卵巣系を障害し卵巣機能障害を惹起する。PIF の主要なものがドパミンであり、本薬は下垂体前葉の D₂ 受容体に作用することによりプロラクチン分泌を抑制し、血中プロラクチン濃度を低下させて高プロラクチン血症を改善すると説明された。

(3) 代謝物の薬理作用

代謝物の薬理作用については既承認申請時に提出されており、新たに追加された資料は高プロラクチン血症ラットに対する作用についてである。

FCE-21589, FCE-21590, FEC-21904, FEC-27395 について、卵巣摘出後にエストラジオール及びレセルピン処理により誘発される高プロラクチン血症モデルラットに静脈内投与したところ、本薬及び FCE-27395 の血清プロラクチン濃度低下作用はほぼ同等であり、ED₅₀ 値は 0.013 mg/kg 及び 0.011 mg/kg であった。

(4) 一般薬理作用

追加資料は提出されておらず、既承認申請時に提出された資料が参考資料として提出された。

審査センターは、薬物血中濃度によるヒトと動物での用量比較について説明することを求めた。

申請者は、以下の様に回答した。動物試験では 0.01 mg/kg が薬効発現用量である。ラットにおける血中動態試験の結果、1 mg/kg 経口投与時の C_{max} は 1.7 ng/mL、AUC_{0-24hr} は 15.3 ng·hr/mL であり(社内資料)、薬効発現用量投与時の C_{max} は 17 pg/mL、AUC_{0-24hr} は 153 pg·hr/mL と推定される。一方、前期第Ⅱ相臨床試験(単回投与)において、0.5 mg の用量でプロラクチン低下作用が確認されているが、健康成人女性に 1 mg 経口投与した時の C_{max}(29 pg/mL)及び AUC_{0-24hr}(450 pg·hr/mL)から、0.5 mg を投与した時の推定値は、C_{max} が 14.5 pg/mL、AUC_{0-24hr} が 225 pg·hr/mL と想定している。ラットの薬効発現用量での C_{max} 及び AUC と比較すると、それぞれ 0.85 倍及び 1.47 倍となり、ラットとヒトで薬効発現用量における薬物血中濃度に違いはないものと説明された。

審査センターは、回答を了承した。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) 非臨床薬物動態試験の成績

既承認申請時に提出されており、新たに提出された資料は、産婦人科領域において本薬との併用が予想される薬剤が本薬の代謝に及ぼす影響についてヒト肝ミクロゾームを用いて実施された *in vitro* 試験のみである。

1) 薬物相互作用

産婦人科領域において本薬との併用が予想される薬剤が本薬の代謝に及ぼす影響について、新たに試験が実施された。アンピシリン、クロミフェン、エチニルエストラジオール、メチルエルゴメトリン、プレドニゾロン、プロゲステロン及びニフェジピンについて、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験が検討された。このうち、アンピシリン、クロミフェン以外は CYP3A4 に親和性を有するとされている。(併用薬物の最大肝血漿中非結合型阻害濃度) / IC₅₀ 値は、最高でも 0.108 であり、臨床においてこれら併用予想薬がカベルゴリンの代謝を阻害する可能性は低いとされた。

(2) 臨床薬物動態試験の成績

1) 健康人での薬物動態

① 血漿中濃度 (海外試験)

健康成人男女に本薬 1 mg を単回経口投与し、血漿中濃度を経時的に LC-MS/MS 法で測定したところ、女性での C_{max} は 29.0 pg/mL、AUC_{0-24hr} は 450 pg·hr/mL と、男性とほぼ同様の数値であり、本薬の血漿中薬物動態パラメータに性差は認められていないとされた。

反復経口投与試験において、本薬 1 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したところ、男女合わせた集計では C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は単回投与の 3.95 倍(119.5 pg/mL)及び 4.84 倍(2045 pg·hr/mL)であった。AUC_{0-24hr} の増加率は単回投与時から予測した蓄積係数(約 6)に近い値であり、本薬の動態は反復投与によっても変化しないとされた。t_{1/2} は約 89.4 時間であった。

② 尿中排泄について (海外試験)

健康成人女性に本薬 1 mg を食後経口投与し、336 時間までの尿中未変化体排泄率を測定したところ、投与量の約 0.9%であった。海外での健康男性被験者における尿中未変化体排泄率(1.3%)とほぼ同様であり性差はほとんどないとされた。

2) 患者での薬物動態について

① 血漿中濃度 (国内試験)

国内臨床試験(長期投与試験)において、初回投与量を 0.25 mg/週(週 1 回投与)とし、最大投与量 1.25 mg/週まで 0.25 mg ずつ漸増し、26 週以上投与したところ、315 検体の血漿中未変化体濃度(RIA 法で測定)は定量限界未満(24.94~26.25 pg/mL)であった。これら試料より主に投与前検体を除いた 195 検体について LC-MS/MS 法により再測定したが、多くの検体は定量限界未満か或いはそれと近い値であった。

② 尿中排泄 (海外試験)

高プロラクチン血症女性患者に 0.5, 0.75 あるいは 1 mg を経口投与した時の尿中未変化体濃度は、それぞれ 0.62, 0.69, 0.80%であった。

3) 海外データとの比較

① 血漿中濃度推移

健康成人男性について、本邦で実施した健康成人男性に 2 mg を単回経口投与した時の血漿中濃度推移を、1 mg に換算した時の C_{\max} 及び AUC_{0-24hr} (平均値±標準偏差)は 41.6 ± 11.9 pg/mL 及び 627.9 ± 176.4 pg·hr/mL であり、海外における臨床第 I 相試験での C_{\max} (54.2 ± 40.3 pg/mL)及び AUC_{0-24hr} (514.5 ± 335.1 pg·hr/mL)と比較して有意差は認められなかった。

健康成人女性について、海外で実施された健康成人女性に本薬 1 mg を投与した後の平均血漿中濃度推移をもとに、0.25 mg から 1 mg まで線形性があると仮定して、0.25 mg あるいは 0.5 mg を 1 週間に 1 回反復投与した場合の定常状態時の血漿中濃度推移をシミュレーションしたところ、0.25 mg あるいは 0.5 mg の反復投与時の平均トラフ濃度は、いずれも LC-MS/MS 法による定量限界(5 pg/mL)未満と予測された。また、本邦での長期投与臨床試験時に採取した血漿検体の多くは LC-MS/MS 法による定量限界未満あるいはそれに近い値であり、海外データからのシミュレーションと一致する結果であるとしている。

② 尿中未変化体濃度推移

国内外の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験 (1 mg 単回経口投与) での尿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出したところ、本邦での第 I 相試験 (6 例) 及び海外での第 I 相試験 (12 例) における各々の最高尿中排泄速度到達時間 (18 ± 10 hr, 23 ± 17 hr)、最高尿中排泄速度 (251.6 ± 194.1 ng/hr, 186.9 ± 134.7 ng/hr)、尿中排泄薬物量 (10172 ± 4994 ng, 11989 ± 11310 ng)、無限時間までの尿中排泄薬物量 (推定値: 11989 ± 6342 ng, 14425 ± 14152 ng) 及び最終相の尿中排泄速度半減期 (70.8 ± 45.1 hr, 63.0 ± 21.1 hr)との間には相違が認められたが、個人間変動が大きく明らかな人種差はないとしている。

4) 投与量の妥当性について

健康成人女性に本薬 1 mg を 1 日 1 回、28 日間反復経口投与後の血漿中カベルゴリン濃度推移から求めた消失半減期は 81.9 時間であった。また、本邦第 I 相臨床試験において健康成人男性に本薬 1 mg を単回経口投与後の尿中未変化体排泄速度から求めた消失半減期は 70.8 時間であった。

ラットに単回経口投与した時に、下垂体中には血漿中に比べて高い放射能が分布し、投与 168 時間 (7 日間) 後においてもその存在が認められた。以上から、本薬の薬効発現部位である下垂体への移行性は高く、消失も緩やかであるが、適切な投与量で有効性を担保することが出来るとされた。

(3) 線形性について

審査センターは、2 mg 単回投与データを 1 mg に換算して薬物動態パラメータを算出しているが、本薬の薬物動態に線形性が認められるか説明することを求めた。

申請者は、以下の様に回答した。海外での臨床第 I 相試験 (0.5, 1 及び 1.5 mg 単回、既提出参考資料へー16) と国内での生物学的同等性試験 (2 mg 単回、既提出資料へー10) における血漿中未変化体 C_{\max} 及び AUC_{0-24hr} と投与量との関係については、いずれも直線的に増加した。

また、国内での臨床第 I 相試験 (0.5, 1 及び 2 mg 単回、既提出資料へー7) における尿中未変化体排泄量と投与量との関係について、投与量に応じて未変化体量は増加したが、尿中排泄速度から求めた消失半減期に投与量による差は認められなかった。

以上から、海外臨床試験の 0.5 mg 投与群における C_{max} は投与量比で高値を示したものの、 AUC_{0-24hr} 及び国内試験の尿中未変化体排泄量パラメータは良好な直線性を示したことから、本薬は 0.5~2 mg の投与量範囲では線形性を示すものとされた。

審査センターは、回答を了承した。

(4) 高プロラクチン下垂体腺腫について

審査センターは、「高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）」の病態並びに本薬の有効性及び安全性について、性差があるかどうか説明を求めた。また、外国人健康成人男女での単回/反復投与データからは、 AUC や $t_{1/2}$ にも性差があるように思われるが、日本人男性患者において、用法・用量を変更する必要がないか説明することを求めた。

申請者は、以下の様に回答した。病態・有効性及び安全性に関し、高プロラクチン血性下垂体腺腫は、全下垂体腫瘍の約 40% を占め、好発年齢は男性で 20 歳代から 50 歳代の幅広い分布を示すが、女性では 20 歳から 30 歳代に集中している。腫瘍縮小率は、参考文献 7 では男性 11.1% に対して女性 61.1%、また参考文献 8 では男性 37.5% に対して女性 73.3% と、女性における腫瘍縮小率が高かった。この理由としては、女性の投与前の腫瘍径が男性に比べ小さいこと、腫瘍が発育増大する potentiality が異なること等が考えられるが、詳細は不明であるとされた。男性患者における腫瘍縮小率は 18.4~89.1、腫瘍最大直径縮小率は 8.1~55.1% であり、男性においても有効であると説明された。

海外の若年男女間の性差について、28 日間反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差）は若年男性(133.0 ± 43.0 pg/mL 及び 14274 ± 5217 pg·hr/mL)が若年女性(106.1 ± 37.7 pg/mL 及び 9782 ± 3794 pg·hr/mL)よりも高値を示したが、これらを含む薬物動態パラメータにも統計学的に性差は認められていない。投与量を体重補正したところ、反復投与 28 日後の $AUC_{0-\infty}$ （男性： 15436.4 ± 6942.5 pg·hr，女性： 8327.8 ± 3559.8 pg·hr）及びこれから算出した CL/F（男性： 18.2 ± 7.8 mL/min/kg，女性： 33.9 ± 15.8 mL/min/kg）には有意差が認められたが、初回投与時の $AUC_{0-\infty}$ （男性： 1162.7 ± 454.0 pg·hr，女性： 984.8 ± 451.8 pg·hr）及びこれから算出した CL/F（男性： 228.8 ± 73.7 mL/min/kg，女性： 297.5 ± 152.6 mL/min/kg）について有意差は認められなかった。28 日投与後の AUC_{0-24hr} （男性： 2387.8 ± 877.1 pg·hr，女性： 1571.2 ± 621.0 pg·hr）においても統計学的な差は認められなかった。高プロラクチン血性下垂体腺腫における男性患者は必ずしも若年者層に限定されていないことから、高齢者を含めた男女間の性差について比較したところ、単回及び 28 日間反復投与後の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-24hr} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ ）に統計学的な有意差は認められなかった。本効能においては週 1 回投与であるため、若年者での 1 日 1 回 28 日間反復投与でみられた性差が顕在化する可能性は低いとされた。国内外で薬物動態に大きな差はないことから、日本人男性患者において用法・用量を変更する必要はないと説明された。

審査センターは、本邦における結果からの考察ではないこと、若年成人に反復投与した時、体重補正後の薬物動態パラメータの一部に有意差が認められていることについて、高プロラクチン血性下垂体腺腫の好発年齢は若年であることから、十分な回答が得られているとは考え辛い。現在提出されている資料からは、日本人における用法用量の妥当性について判断できない。

(5) 血漿中カベルゴリン濃度の測定法について

審査センターは、血中 RIA 測定法（国内/海外）、血中 LC-MS/MS 測定法（国内/海外）の異同について説明することを求めた。

申請者は、国内長期投与試験での LC-MS/MS 法による定量結果は数年間凍結サンプルによる結果であること、測定法により定量限界に違いがあること及び同じ測定法でも国内外で差があることを説明した。すなわち、RIA法の定量限界は、海外第 I 相試験では約 12 pg/mL、国内長期投与試験では約 25 pg/mL であり、抗体の劣化のために検出感度が違ったとされた。LC-MS/MS 法の定量限界は、海外試験（フランス）では約 2 pg/mL、国内試験では約 5 pg/mL であり、サンプル量が 1 mL 及び 0.2 mL とそれぞれ異なっていた。国内試験でのサンプルは RIA 法で測定されたサンプルの残りであったため少量となり、定量感度が異なると説明した。

審査センターは、回答を了承した。

(6) C_{max} 及び AUC の国内外での差について

審査センターは、 C_{max} 及び AUC が国内外で差がないと言えるか説明することを求めた。

申請者は、本薬 1 mg を単回投与した、海外臨床試験（海外試験 1、既提出参考資料へー13）とフランスで実施された海外臨床試験（海外試験 2、添付資料へー5）の血漿中未変化体濃度推移を比較して説明した。

・ AUC と C_{max} の国内外での差について

国内生物学的同等性試験（2 mg 投与時のデータを 1 mg に換算表示）と海外二試験とで比較された。

① 海外試験 1 と国内試験の比較

国内生物学的同等性試験の体重(63.4 ± 9.4 kg)は海外試験 1 の平均体重(75.9 ± 10.1 kg)の約 84%であり有意差が認められたが、 C_{max} （国内： 39.2 ± 8.8 pg/mL、海外： 54.2 ± 40.3 pg/mL）及び AUC_{0-24hr} （国内： 624.0 ± 162.6 pg·hr/mL、海外： 514.5 ± 335.1 pg·hr/mL）に有意差は認められなかった。体重補正すると、 AUC_{0-24hr} （国内： 565.5 ± 171.4 pg·hr/mL、海外： 542.0 ± 353.1 pg·hr/mL）について両試験の比は 1:0.96 となったが、海外試験 1 の C_{max} （ 56.7 ± 40.9 pg/mL）は国内試験（ 35.6 ± 9.6 pg/mL）の 159%であった。海外試験 1 について国内試験で採血していない時点を除いた時の C_{max} は 45.9 ± 25.7 pg/mL となり、国内試験の 1.17 倍となった。

② 海外試験 2 と国内試験の比較

海外試験 2（LC-MS/MS 法）と国内生物学的同等性試験（RIA 法）との間で年齢（国内： 22.6 ± 3.1 歳、海外： 27.1 ± 6.2 歳）と体重（国内： 63.4 ± 9.4 kg、海外： 74.4 ± 10.1 kg）、 C_{max} （国内： 39.2 ± 8.8 pg/mL、海外： 31.3 ± 5.7 pg/mL）及び AUC_{0-24hr} （国内： 624.0 ± 162.6 pg·hr/mL、海外： 438.3 ± 150.4 pg·hr/mL）に有意差が認められたが、体重補正するとパラメータの差は縮小した。 AUC_{0-24hr} について、国内試験（ 565.5 ± 171.4 pg·hr/mL）は海外試験 2（ 460.0 ± 144.7 pg·hr/mL）の 123%であったが、海外試験 1(RIA 法)の AUC_{0-24hr} は海外試験 2 の 117%であり、測定法の差によると考察された。

本薬の薬物動態について、国内外で大きな差はないと考えられること、国内と海外での体重差は 20% 程度であり、本薬は漸増投与する薬剤であることから、用法・用量の変更を必要とする程の動態の差異はないと説明された。

審査センターは、回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

〈提出された臨床試験成績の概略〉

本薬の臨床試験は本邦において、高プロラクチン血性疾患（高プロラクチン血性排卵障害、高プロラ

クチン血性下垂体腺腫、乳汁漏出症：血性 PRL 濃度 15 ng/mL 以上) 患者を対象に計 5 試験、分娩後に乳汁分泌を抑制する必要がある産褥婦を対象に計 3 試験が実施され評価資料として提出された。

(1) 高プロラクチン血症

1) 高プロラクチン血症 前期第Ⅱ相臨床試験 (漸増投与) []・・・添付資料ト-1

高プロラクチン血症患者 34 例を対象として、本薬 週 1 回 18 週間漸増投与による有効性、安全性及び有用性の検討を目的としたオープン試験が実施された。初回投与量 0.125 mg(夕食後)で開始され、増量基準に従い増量が必要な場合は 2 週後に 0.25 mg に、以後 4 週間毎に 0.25 mg ずつ最高 1.0 mg まで漸増された。患者背景では、臨床効果解析対象例のうち月経異常が 29 例、そのうち無月経例が 20 例であり、乳汁漏出は 24 例であった。

有効性では、プロラクチン抑制効果は 31 例について検討された。プロラクチン値 (平均値±標準偏差) は、投与開始前 83.4 ± 75.6 ng/mL、投与 18 週後では 16.1 ± 22.5 ng/mL まで経時的に低下した。プロラクチン抑制効果判定 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」) の「中等度改善」以上の改善率は、0.5 mg までで 51.6% であり、1.0 mg まででは 93.5% であった。臨床効果 (「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」) は「改善」以上が改善率とされ、月経異常を有する 29 例による排卵障害・黄体機能不全の改善率は 79.3%、乳汁漏出症 24 例による乳汁漏出症の改善率は 75.0% であった。34 例により評価されたプロラクチン抑制効果および臨床効果の総合評価である総合臨床効果では、累積改善率は、0.125 mg で 17.6%、0.25 mg で 38.2%、0.5 mg で 52.9%、0.75 mg で 67.6% 及び 1.0 mg では 88.2% であった。

安全性では、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は、副作用がなく症状改善のため中止した 1 例を除く概括安全度解析対象 33 例中 7 例 (21.2%) 19 件 (嘔気、めまい、頭痛) に認められ、0.125 mg 6 件、0.25 mg 7 件、0.5 mg 2 件及び 0.75 mg 3 件であった。また、臨床検査値、心電図、血圧及び脈拍数において異常変動は認められなかった。

2) 高プロラクチン血症 前期第Ⅱ相臨床試験 (単回投与) []・・・添付資料ト-2

高プロラクチン血症患者を対象として、プロラクチン抑制効果の持続性の検討による投与間隔 (週 1 回) の再確認及び安全性の検討を目的に、本薬 0.5、0.75、1.0 mg の 3 用量の単回投与によるオープン試験が実施された。総症例数は 20 例 (0.5 mg 群 8 例、0.75 mg 群 6 例及び 1.0 mg 群 6 例) で、全例が解析対象例とされた。総症例数 30 例と設定されていたが、目標症例数を確保できなかった。

有効性では、0.5mg 群、0.75mg 群、1.0mg 群のプロラクチン値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ投与前で 81.0 ± 41.0 、 145.2 ± 144.5 、 128 ± 67.7 ng/mL であり、投与 7 日後にはそれぞれ 29.3 ± 25.2 、 25.2 ± 17.0 、 24.3 ± 21.8 ng/mg となった。投与前のプロラクチン値を 100 とした場合の投与量別のプロラクチン抑制率は、投与 1 日後にいずれの群も 50% 以下に抑制され、その効果は 0.5 mg 群で 10 日後、0.75 mg 群で 14 日後、1.0 mg 群では 21 日後まで持続した。また、7 日後にプロラクチン値が正常化もしくは 50% 以下まで抑制された症例の割合は、0.5 mg 群で 85.7% (6/7 例)、0.75 mg 群で 100% (4/4 例) 及び 1.0 mg 群で 100% (6/6 例) であった。

安全性は、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は 20 例中 4 例 (20%) に 6 件に認められ、0.5 mg 群で 1 例 (嘔気)、0.75 mg 群で 2 例 (嘔気、頭痛・鼻づまり) 及び 1.0 mg 群で 1 例 (嘔気) であった。また、臨床検査値、心電図、血圧及び脈拍数において異常変動は認められなかった。

3) 高プロラクチン血症 後期第Ⅱ相臨床試験 []・・・添付資料ト-3

高プロラクチン血症患者 125 例を対象として、本薬 1 週 1 回漸増投与における有効性、安全性及び投与方法の検討を目的としたオープン試験が実施された。初回投与量 0.25 mg から、増量判定基準に従い増量が必要な場合には 2 週間後に 0.5 mg に、8 週間後には 0.75 mg まで増量され 14 週間投与された。症状が不変であった症例はその後 12 週間かけて最大 1.25 mg まで漸増投与された。患者背景では、解析対象 112 例のうち、月経異常は 94 例 (83.9%) にみられ、そのうち無月経が 53 例 (47.3%) であり、乳汁漏出は 74 例 (66.1%) に認められた。以前の血中プロラクチン値より高プロラクチン血症と診断されたが、治験薬投与開始時は基準値 (15ng/mL 未満) であった症例が 9 例あった。

有効性では、最終投与量 (0.25、0.5、0.75mg) で分けた 14 週後の血中プロラクチン値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 5.5 ± 6.8 、 4.4 ± 6.6 、 24.3 ± 21.5 ng/mL で投与前値 (それぞれ 27.5 ± 24.7 、 66.1 ± 59.4 、 123 ± 155.3 ng/mL) に比べ有意に低下したが、0.75 mg 増量例の平均値は基準値までの低下はみられなかった。血中プロラクチン値が基準値に低下した症例及び投与前値の 50%未満に抑制された症例を合計した改善率は、14 週時で 91.5% (65/71 例) であり、26 週時は 100% (17/17 例) であったが、26 週時の著明改善 (基準値まで低下した症例) の割合は 52.9%と低かった。臨床効果では、排卵障害・黄体機能不全の 14 週時 (計 71 例) における累積改善率 (「著明改善」、「改善」、「普遍」、「悪化」の「改善」以上の割合) は、0.25 mg : 18.3%、0.5 mg : 69.0%、0.75 mg : 78.9%であり、26 週時 (計 16 例) の改善率は、それぞれ 18.8%、31.3%、43.8%であった。乳汁漏出症の 14 週時 (計 63 例) の累積改善率 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の「中等度改善」以上の割合) は、0.25 mg : 20.6%、0.5 mg : 71.4%、0.75 mg : 81.0%であり、26 週時 (計 12 例) の改善率はそれぞれ 16.7%、25.0%、58.3%であった。下垂体腺腫では、評価例数 7 例中 3 例に腫瘍径の縮小が認められた。

安全性は、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は高度の血圧低下に伴う嘔気、ふらつき等の重篤な副作用が発現して投与を中止した 1 例であった。有害事象は 112 例中 25 例 (22.3%) に 69 件みられ、主な症状は嘔気、嘔吐等の消化器症状、頭痛、ふらつきであった。増量に関連すると考えられる有害事象は 4 例(血圧低下、嘔気・嘔吐、頭痛、嘔吐)であった。

4) 高プロラクチン血症 第Ⅲ相比較臨床試験 []・・・添付資料ト-4

高プロラクチン血症患者を対象として、本薬の漸増投与による有効性、安全性及び有用性を評価し、臨床上の位置づけを確認する目的で、BR を対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された。本薬群では、週 1 回就寝前投与され、初回用量 0.25 mg/週で、増量判定基準に適合した場合には 2 週後に 0.5 mg/週、8 週後に 0.75 mg/週まで漸増された。BR 群では、初回用量 2.5 mg/日 (夕食直後) で、増量判定基準に適合した場合には 2 週後に 5 mg/日 (朝・夕食直後)、8 週後に 7.5 mg/日 (毎食直後) まで漸増された。投与期間は 14 週間とされた。主要評価項目はプロラクチン抑制効果ならびに排卵障害・黄体機能不全、乳汁漏出症、下垂体腺腫に対する臨床効果を総合して判定する 14 週後の全般改善度 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」) とされ、解析方法は、ITT (Intent-to-treat) の考え方にに基づき 90%信頼区間の下限が-5%を越えることとされた。目標症例数は 260 例と設定されたが、治験対象患者が少なく、受診者の多くが BR 療法による治療歴を有しており本治験への同意取得が困難であるため、最終的な実施症例数は合計 184 例と目標症例数を下回る結果で試験が終了された。検出力は低下するものの非劣性が検証できる可能性があるかと判断された。177 例が ITT 解析対象例とされ、171 例が PC (Protocol compatible) 解析対象例とされた。主な患者背景において両群間での偏り

は認められなかった。以前の血中プロラクチン値より、高プロラクチン血症と診断されたが、治験薬投与開始時は基準値（15ng/mL未満）であった症例が46例（本薬群23例、BR群23例）あった。

有効性では、主要評価項目である全般改善度での改善率（「中等度改善」以上の割合）は、BR群で64.4%（50/87例）、本薬群では72.2%（58/90例）であった。改善率の差とその90%信頼区間はそれぞれ7.85%、-3.65~19.36%であり、本薬群はBR群と同等と判断された。また、投与開始時のプロラクチン値を15 ng/mLで層別した場合、15 ng/mL以上の症例での改善率はBR群で68.2%、本薬群では82.9%であり、15 ng/mL未満の症例ではそれぞれ60.5%、63.3%であった。一方、PC解析は、改善率はBR群で80.3%（53/66例）に対して本薬群では78.5%（62/79例）であり、改善率の差の90%信頼区間は-12.93~9.29%で、PC解析では同等性は示されなかった。血中プロラクチン値は本薬群及びBR群はいずれも投与2週間後より著しく低下し、両群とも14週間までに有意に抑制された（投与開始時、2週間後、14週間後の血中プロラクチン値（平均値±標準偏差）は本薬群：52.19±48.51→18.94±20.39→7.37±10.69ng/mL、BR群：54.86±54.12→21.85±28.19→19.79±29.48 ng/mL）。臨床効果では、排卵障害・黄体機能不全（「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」）の改善率（「改善」以上の割合）はBR群：85.2%（46/54例）、本薬群75.0%（42/56例）であった。乳汁漏出症（「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」）の改善率（「中等度改善」以上の割合）はBR群：84.2%（32/38例）、本薬群：80.0%（36/45例）であった。下垂体腺腫（評価解析対象例13例）では、圧迫症状に対する臨床効果を評価し得る症例はなく、トルコ鞍所見について評価が採用となった症例は本薬群の1例のみであった。

安全性では、重篤な有害事象は早産・新生児死亡の1例に認められた（因果関係なし）。また、本薬群45.6%（41/90例）、BR群70.1%（61/87例）に有害事象がみられた。消化器系の有害事象は、BR群で87例中55例（63.2%）に対して、本薬群では90例中23例（25.6%）であった。有害事象の発現時期別発現件数及び症例数は、両群とも投与初期に発現し、その後は漸減した。増量に伴う有害事象は5例6件（0.5mg/週4件、0.75mg/週2件）で、めまい、胃痛・嘔吐、風邪、耳鳴り、嘔気であった。有害事象による中止例数は、BR群で20/87例（23.0%）に対して、本薬群では2/90例（2.2%）であった。臨床検査値異常は本薬群7件、BR群14件で治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は、本薬群1例にトリグリセリド及びGPT(ALT)の上昇、BR群3例にトリグリセリドの上昇、GOT(AST)・GPT(ALT)の上昇、血小板数の減少及び総ビリルビンの上昇が認められた。血圧は両群ともに投与後に低下傾向が認められた。

5) 高プロラクチン血症 長期投与試験 []・・・添付資料ト-5

高プロラクチン血症患者を対象として、長期投与による安全性、有効性及び有用性を評価する目的で、オープン試験が施行された。初回用量0.25 mg/週より開始され、増量判定基準に従い2週後に0.5 mg/週、8週後に0.75 mg/週、14週後に1.0 mg/週、20週後に1.25 mg/週まで漸増され、26週間以上の投与が行われた。総症例数102例の症例のうち、FAS（Full analysis set）解析対象例96例、PPS（Per protocol set）解析対象例95例であった。以前に高プロラクチン血症と診断された症例で、月経異常あるいは乳汁漏出を有するが、投与開始前の血中プロラクチン値が基準値（15ng/mL未満）の範囲内であった症例が16例みられたが、これらの症例の臨床効果は採用された。FAS対象の最終投与量は0.25 mgが37.5%、0.5 mgが47.9%及び0.75 mgが6.3%であり、0.75 mg以下が全体の91.7%であった

有効性では、排卵障害または黄体機能不全（評価例数74症例）の終了時（中止時）の改善率は75.7%であった。また、乳汁漏出症（評価例数52症例）の、投与終了時（中止時）の改善率は90.4%であっ

た（改善率の定義は第Ⅲ相比較試験と同様）。下垂体腺腫は、評価対象例 15 例のうちトルコ鞍所見の評価可能であったのは 4 例のみであり、終了時の評価は消失、改善（縮小）が各 1 例、不変が 2 例であった。また、圧迫症状として頭痛がみられ評価可能であった 2 例は、いずれも症状が消失した。血中プロラクチン値（平均値±標準偏差）の推移では、投与開始時（58.57±52.79ng/mL）に比べ投与 2 週後より血中プロラクチン値の著明な低下が認められ（20.91±30.12ng/mL）、投与 4 週後には平均値は正常に低下し（12.33±18.22 ng/mL）、投与前値に比し投与終了時で有意に抑制された（ $p < 0.001$: t 検定）。

安全性は、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象 1 例（自然流産）が認められた（因果関係不明）。有害事象は、FAS 解析対象例 96 例中 58 例（60.4%）に発現した。有害事象が認められた症例の約 3/5 が投与開始 8 週後までに発現しており、0.25 mg では 41.7%（40/96 例）、0.5 mg では 42.2%（27/64 例）、0.75 mg では 28.6%（4/14 例）、1.0 mg では 37.5%（3/8 例）及び 1.25 mg では 60.0%（3/5 例）に有害事象が認められ、発現率は用量依存的ではなかった。有害事象発現により投与中止した症例の割合は 3.1%（3/97 例）であった。臨床検査値異常は 41 件に認められ、本薬との関連性が否定できない臨床検査異常変動は 90 例中 9 例（10.0%）に 13 件認められ、トリグリセリドの上昇が 6 例に認められた。

6) 高プロラクチン血症 妊娠例追跡調査・・・添付資料ト-6

試験中の排卵により妊娠した症例を対象として、妊娠成立後の妊娠経過、分娩時所見、新生児転帰及び出生児の生後発育・発達状況について可能な範囲での調査が実施された。妊娠成立例は本薬投与群（本薬群）は 52 例であり、第Ⅲ相比較試験での対照薬 BR 投与群は 14 例であった。分娩時では、正期産は本薬群及び BR 群でそれぞれ 33 例（64.7%）、11 例（78.6%）、早産はそれぞれ 3 例（5.9%）、0 例（0%）及び流産はそれぞれ 15 例（29.4%）、3 例（21.4%）であった。正期産・早産の児の転帰は、生産が 35 例、死産が 1 例（妊娠 25 週の早産）であった。新生児所見では、本薬群で新生児異常所見ありが 2 例（5.6%）、新生児転帰で死亡 1 例（2.8%）（切迫早産後、新生児死亡）が認められ、BR 群では認められなかった。1 歳児所見では、本薬群では発達異常はみられず、BR 群は 1 例（感覚機能異常）に認められた。また、生後発達経過や幼児追跡アンケート調査結果でも問題はなかったとされた。

(2) 産褥性乳汁分泌抑制

1) 産褥性乳汁分泌抑制 前期第Ⅱ相臨床試験 []・・・添付資料ト-7

分娩後に乳汁分泌を抑制する必要がある産褥婦人を対象として、本薬の 0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg の 3 用量の単回投与による有効性、安全性及び有用性を検討するためにオープン試験が実施された。服薬時期は、乳汁の生成と分泌開始前の分娩後 2 日目までとされた。総症例数は 46 例であり、0.5 mg 群が 14 例、0.75 mg 群が 15 例及び 1.0 mg 群が 17 例であった。患者背景は、0.75 mg 群及び 1.0 mg 群に比較して 0.5 mg 群は初妊婦の症例が多く（それぞれ 7 例、7 例、11 例）、平均分娩週数は 32.7 週であり、早期分娩例が多かった。

有効性では、乳汁分泌及び乳房緊満感の臨床症状より評価した臨床効果（「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」）において、著効率は 0.5 mg 群で 57.1%（8/14 例）、0.75 mg 群で 86.7%（13/15 例）、1.0 mg 群で 100%（17/17 例）であった。平均プロラクチン値の基準値（15ng/mL 未満）への抑制は、0.5 mg 群では 5 日後のみに認められたのに対して、0.75 mg 群では 12 時間後より、1.0 mg 群では 6 時間後より投与 14 日後まで持続していた。プロラクチン値が基準値に低下した症例の割合は、0.5 mg 群で 72.7%（8/11 例）、0.75 mg 群及び 1.0 mg 群では 100%（それぞれ 14/14 例）であった。総合臨床効果

(「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」)の著効率は、0.5 mg 群で 50.0% (7/14 例)、0.75 mg 群で 86.7% (13/15 例) 及び 1.0 mg 群では 100% (17/17 例) であった。

安全性では、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は 46 例中、1 例 (2.2%) 3 件 (1.0mg : 嘔気、頭痛等)で、投与直後にみられたが、いずれも症状は軽度であった。

2) 産褥性乳汁分泌抑制 後期第Ⅱ相臨床試験 []・・・添付資料ト-8

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする産褥婦人を対象に、本薬の 0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg の 3 用量の単回投与による有効性、安全性及び至適用量の検討を目的に二重盲検群間比較試験が実施された。総症例数は 189 例であり、投与量別の内訳は 0.5 mg 群 (L 群) 64 例、0.75 mg 群 (M 群) 64 例及び 1.0 mg 群 (H 群) 61 例であった。患者背景では群間での偏りはみられなかった。

有効性では、乳汁分泌抑制効果(「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」)の著効率は L 群 64.4% (38/59 例)、M 群 77.6% (45/58 例) 及び H 群 82.7% (43/52 例) であった。乳房緊満感(評価分類は乳汁分泌抑制効果と同様)の著効率は L 群 62.7% (37/59 例)、M 群 79.3% (46/58 例) 及び H 群 94.2% (49/52 例) であった。乳汁分泌抑制効果及び乳房緊満感抑制効果を総合した総合臨床効果(評価分類は乳汁分泌抑制効果と同様)の著効率は L 群 67.8% (40/59 例)、M 群 79.3% (46/58 例) 及び H 群 94.2% (49/52 例) であり、3 用量間に有意差が認められた(p<0.001 : Jonckheere 検定)。血中プロラクチン値(平均値±標準偏差)の推移は、各投与群ともに投与 1 日後より低下が認められ、28 日後まで維持された(投与前値、1 日後、28 日後の推移は 0.5 mg 群 : 87.2±67.07→19.4±18.91→13.2±13.99ng/mL、0.75 mg 群 : 80.3±59.62→10.8±8.53→12.8±8.51ng/mL、1.0 mg : 75.3±54.19→11.1±11.70→14.2±8.06ng/mL)。

安全性は、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は概括安全度解析対象 177 例中 17 例 (9.6%) に、用量別では L 群 61 例中 5 例 (8.2%)、M 群 60 例中 7 例 (11.7%) 及び H 群 56 例中 5 例 (8.9%) に認められた。異常変動が認められた臨床検査値は、K 上昇、GOT(AST)、GPT(ALT)、総コレステロール、トリグリセリドの上昇などであった。

3) 産褥性乳汁分泌抑制 第Ⅲ相比較臨床試験 []・・・添付資料ト-9

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする患者を対象として、本薬の分娩後 1.0 mg 単回投与での有効性及び安全性を検証する目的で、BR 5 mg/日、1 日 2 回(朝・夕食直後) 14 日間投与を対照とした二重盲検群間比較試験が実施された。主要評価項目はプロラクチン抑制効果ならびに排卵障害・黄体機能不全、乳汁漏出症、下垂体腺腫に対する臨床効果を総合した 14 日後の総合臨床効果(「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」)の著効率とされ、解析方法は、ITT の考え方に基づき 90%信頼区間の下限が-5%を越えることとされた。241 例(本薬群 : 124 例、BR 群 117 例)が ITT 解析対象例とされ、238 例が PC 解析対象例とされた。年齢の分布において 2 群間に有意な偏りを認めたが、本試験の結論の方向性に影響を与えないものと考えられた。

有効性は、主要評価項目である総合臨床効果は、ITT 解析対象例では著効率は BR 群で 94.0%、本薬群では 96.8%であり、両群の差は 2.76%、差の 90%信頼区間は-1.69~7.21%で、本薬群は BR 群と同等であるとされた。また、PC 解析でも同様の結果が得られた。14 日後の乳汁分泌抑制効果(評価分類は総合臨床効果と同様)の著効率は、BR 群 : 95.3% (102/107 例)、本薬群 : 94.1% (111/118 例) で両群間に有意差はなかったが(Wilcoxon 検定 : p=0.673)、乳房緊満感抑制効果(評価分類は総合臨床効果と同様)は、BR 群 : 94.4% (101/107 例)、本薬群 : 99.2% (117/118 例) で有意差がみられた(Wilcoxon

検定：p=0.039)。また、28 日後追跡調査時の総合臨床効果は、著効率は BR 群：92.4%（85/92 例）、本薬群：98.2%（111/113 例）であった。

安全性は、死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は、本薬群 11.3%（14/124 例）18 件、BR 群 15.4%（18/117 例）32 件であった。発現頻度の高い有害事象は特に認められず、中等度～高度の症状は本薬群で嘔気・胃痛、貧血、発熱、腰痛の 4 例、BR 群で班血球減少、血圧上昇、貧血、全身浮腫・高血圧、頭痛、便秘の 7 例であった。有害事象のため中止した症例は、本薬群で BUN 及びクレアチニン値の上昇による 1 例、BR 群では血圧上昇、班血球減少の 2 例であった。臨床検査値では、異常変動が認められた症例は BR 群：16.2%（18/111 例）、本薬群：14.6%（18/123 例）であり、GOT(AST)、GPT(ALT)、 γ -GTP 等の肝機能酵素の上昇、トリグリセリド、総コレステロールの血清脂質の上昇及び血小板数の増加などが主に認められた。臨床検査値異常により試験を中止した症例は、本薬群で BUN 及びクレアチニンの上昇（多分関連あり）による 1 例、また BR 群では汎血球減少症（関連なし）による 1 例の計 2 例であった。

〈審査センターにおける審査の概略〉

審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1) 臨床的位置づけ

1) 臨床的位置づけについて

審査センターは、本剤の臨床的位置づけについて尋ねた。

申請者は、高プロラクチン血症の治療では、本薬、TR 及び BR があると説明した。TR は部分作動薬としての性格を有することから、BR で問題となる中枢系副作用である悪心、嘔吐の発現を軽減する可能性があるとして報告されている。一方、本薬は BR より D₂ 受容体への親和性及び選択性が高く、さらに血中からの消失半減期が長く、作用部位である下垂体への分布が長期にわたることから、持続的な作用が期待できる薬剤であると説明した。また、異なる試験での比較だが有効性は 3 剤でほぼ同様と考えられ、安全性については副作用発現頻度が少なく、服薬回数が週 1 回と少ないため、本薬は高プロラクチン血症に対する第一選択薬となり得ると説明した。

教科書ⁱⁱ⁾では本剤は BR より効果があり副作用が少なく、週 1～2 回投与であることも利点であると述べてあり、文献ⁱⁱⁱ⁾でも高プロラクチン血症では BR より本剤の方がコントロールできると記載してある。審査センターでは、海外と国内では用法が異なりこの教科書や文献をそのまま解釈することには注意が必要と考えており、本剤の妊娠時の影響に関しても BR と比較して安全であるか疑問はあるが、本剤の投与が連日投与ではなくコンプライアンスも良好となることや、安全性で類薬である BR に比べ有害事象発現率や有害事象による中止例が少ない傾向が示されたことについては評価している。

i) CECIL TEXTBOOK of MEDICINE 21st edition: p2040

ii) Resistance to Cabergoline as Compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical Definition, and Therapeutic Strategy: J Clin Endocrinol Metab 2001 86: 5256-5261

(2) 高プロラクチン血症対象試験について

1) 高プロラクチン血症の対象患者について

審査センターは、提出された高プロラクチン血症の試験において、プロラクチン値(PRL 値)が投与開

始時 15ng/mL 未満の症例が多く組み入れられていることについて、その妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。①高プロラクチン血性排卵障害(PRL 値 15ng/ml 以上)、②高プロラクチン血性下垂体腺腫(PRL 値 15ng/ml 以上)、③乳汁漏出症を試験に組み入れた。③乳汁漏出症についてはプロラクチン値の高低を問わず、正常プロラクチン血性乳汁漏出症も対象として組み入れて問題ないこととした。また、投与開始時の PRL 値 15ng/ml 未満であり臨床症状（月経異常及び乳汁漏出）を有していない症例は第Ⅲ相比較臨床試験(添付資料ト-4)で 10 例、長期投与試験(添付資料ト-5)で 2 例あり、PC(PPS)解析対象から除外して集計した。高プロラクチン血症と診断されたが投与開始時の PRL 値 15ng/ml 未満で臨床症状(月経異常又は乳汁漏出)のある症例は後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-3)で 9 例、第Ⅲ相比較試験(添付資料ト-4)で 37 例、長期投与試験(添付資料ト-5)で 15 例あった。これらの試験では、症例検討会議がおこなわれ、投与開始時は PRL 値 15ng/ml 未満であっても月経異常及び乳汁漏出を有している症例と、月経異常を有し以前に PRL 値高値が認められている症例であり、①または②の症例として組み入れることは妥当であり、プロラクチン抑制効果は評価不能であるが臨床効果については評価可能と判断した。

審査センターは、個々の患者の PRL 値の推移と臨床症状の関係を確認したが、両者の関係は明確ではなかった。投与開始時の PRL 値 15ng/ml 未満の症例が組み込まれたことに関して審査センターの考えを記す。本治験のプロトコールは、投与開始時の PRL 値 15ng/ml 未満であり臨床症状（月経異常及び乳汁漏出）を有していない症例のエントリーを許しているが、本薬の評価を適切に行うために、投与開始時の PRL 値 15ng/ml 以上の症例のみを組み込むことが望ましかったと考える。しかしながら、(1)高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫に関しては以前に高プロラクチン血症と診断されるかもしくは症状があること、(2)乳汁漏出に関しては病態生理上プロラクチンの関与が必要であること、(3)プロラクチン値と臨床症状には感受性等より個人差があることより、臨床症状がある際には一概に PRL 値 15ng/ml 未満であることは本剤投与の臨床的意義がないとを意味するとは限らない。投与開始時の PRL 値 15ng/ml 未満の症例でも本剤投与により PRL 値の低下や臨床症状の改善がみられているため、本剤の効果はみられていると判断するが、この様な患者を組み込んだ臨床試験成績の評価については専門委員の意見を参考にして判断したい。

2) 目標症例数未達で試験を終了したことについて

高プロラクチン血症の第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-4）では、本邦における高プロラクチン血症の患者数は約 4000 例と少なく、対象者が少ない現状に加え、受診者の多くが BR 療法による治療歴を有しているため、当該薬剤を対照薬とする本治験への参加について同意取得が困難であるとの理由から、目標症例数（260 例）未達で試験は終了している（実際は 184 例）。審査センターは、本疾患の患者数が少ないという状況は理解できるものの、症例数の不足は副次的評価項目である臨床症状等の評価を困難にしていると考えている。

3) 本薬の効果について

高プロラクチン血症の第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-4）では、本薬群の BR との非劣性を示すために、ITT の考え方にに基づき、主要評価項目である全般改善度の差の 90%信頼区間の下限が-5%を下回ることがないこととされ、これが達成されている。しかし、PC 解析対象例ではこのことは示されていない。また、臨床効果を検討した排卵障害・黄体機能不全、乳汁漏出症の PC 解析対象例による改善率では、共に本薬群は BR 群比べて数値的に劣っている。審査センターは、PC 解析で非劣性が示せなか

った理由を尋ねた。

申請者は、BR 群では副作用のため服薬 4 週未満で投与を中止した症例が 11 例あり、本薬群では該当症例はなく、PC 解析に副作用による中止例 11 例を含めた場合、全般改善度の改善率は本薬群 78.5% (62/79 例)、BR 群 68.8% (53/77 例) で、差の信頼区間は-1.89~21.19 となることから、ITT 解析の結果に基づいた非劣性の判断は妥当だと考えたと回答した。

審査センターでは、申請者の考察するように、BR 群では服薬 4 週間未満で中止した症例が多いのに対して、本薬群では中止症例がなかったことは、本薬にとって耐容性の高さを示していると考えている。しかし、このことは、BR で服薬が 4 週間以上続く集団と比べた場合の本薬の有効性が BR に比べ劣っている可能性を示唆しているとも考えられる。他で論じるように、本薬には BR に比べ有害事象の発現率は低い傾向にあり、コンプライアンスの面で有利となると考えられる 1 日 1 回投与で使用できる。また、本薬のプロラクチン値の経時推移は、BR 群と同様にプロラクチン値を 1~2 週で著しく低下させ持続させる。これらのことを踏まえて、審査センターは、本薬の臨床効果が非劣性を示せなかったと判断したとしても、得られた臨床成績は許容可能な成績であると考えているが、この点については専門委員と議論を行い、最終的な評価を下したい。

4) 高プロラクチン血症の用法・用量について

高プロラクチン血症の第Ⅲ相比較臨床試験の用法・用量は、週 1 回就寝前投与され、初回用量 0.25 mg/週から漸増投与されていることについて、審査センターは、投与方法の妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。漸増法について、高プロラクチン血症の治療は患者毎の反応性を確認しながら治療を行う必要があり、また、ドパミン D₂ 受容体刺激薬で認められる副作用は慣れの現象があるから漸増法を用いた。前期第Ⅱ相臨床試験（漸増投与：添付資料ト-1）や後期第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-3）でいずれの用量においても高い有効性及び漸増による副作用の程度及び発現頻度の上昇は認められなかった。週 1 回投与については、薬物動態では、本薬は下垂体への移行性が高く、その消失も緩やかであり、適切な投与量を用いれば週 1 回投与により持続的なプロラクチン低下作用が得られると考えられた。前期第Ⅱ相臨床試験（単回投与：添付資料ト-2）で単回投与により、PRL 値が投与前値の 50%以上の抑制が 10 日後まで持続していたことや、前期第Ⅱ相臨床試験（漸増投与：添付資料ト-3）では PRL 値は投与 1 週間後より有意な抑制が認められ、投与回数を重ねると共にさらに減少を認め、PRL 値の抑制に伴う臨床症状の改善が認められたため、その後の臨床試験は週 1 回投与で行った。また、毎週同一曜日に服薬することは服薬日の混乱が生じにくいとした。

審査センターでは、海外では、承認用量が複数回/週投与となっているため、その経緯を説明するよう求めた。

申請者は、海外で週 2 回投与が選択されたのは、1 回あたり 1.0mg を越える投与を避けるためであり、その安全性が過去に確立していなかったためであると説明した。

FDA 及び英国では 2 回/週投与も推奨しているが、審査センターでは、用法について以下のように考える。国内の 2 回/週投与の有効性・安全性については、検討されていないため、国内の 1 回/週投与と 2 回/週投与についてはどちらが適切であるか判断できない。第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-4）より国内の 1 回/週投与で、有効性は高プロラクチン血症の第Ⅲ相比較臨床試験（添付資料ト-4）の主要評価項目である総合改善度の改善率が本薬群は 72.2%であり、安全性では有害事象発現頻度や有害事象による中止例が類薬である BR に比べ明らかに少ないため、1 回/週投与について了承して問題ないと考えられるが、この点に関しては、専門委員の意見も参考に判断したい。

5) 高プロラクチン血性下垂体腺腫について

高プロラクチン血性下垂体腺腫について、評価できる症例数が少ないため、申請者に有効性について尋ねた。

申請者は、国内では高プロラクチン血性下垂体腺腫例の症例数が少なく(圧迫症状の消失 2/3 例、腫瘍が縮小した症例 6/13 例)、腺腫縮小効果は十分に検証できなかったが、排卵障害や乳汁漏出に対する臨床効果が確認され、類薬と同様であることや海外臨床試験で下垂体腺腫に対する腫瘍縮小効果も報告されていることから、高プロラクチン血性下垂体腺腫に対する改善効果を有すると判断したと回答した。

審査センターは、提出された国内臨床試験からは、高プロラクチン血性下垂体腺腫に対する有効性が示されていると判断することは困難と考える。しかし、国内で患者数が少なくエントリーすることが難しいこと、すべての臨床試験を併せると下垂体腺腫症例は 64 例で評価された全般改善度では中等度以上となる改善率は 76.6%であることから、市販後に本適応の症例について調査することで本適応の効能を認めてよいと考えるが、この件に関しては専門委員の意見を伺いたい。

6) 高プロラクチン血症対象試験の有害事象による中止例について

審査センターでは、本薬の安全性について、高プロラクチン血症の標準薬である BR に比べ投与回数の少ないことから、コンプライアンスが改善することや、有害事象が減り有害事象による中止例も少なくなることは利点であると考えている。さらなる安全性の検討のために、BR に比べ少ないものの本薬投与による有害事象として消化管障害や中枢・末梢神経系障害の発現がみられるため、安全性の観点からどのような患者に投与を控え、投与を中止すべきか、有害事象による中止例等のデータから検討するよう求めた。

申請者は、有害事象により中止した症例の検討では、明確に規定しうる一定の傾向は見出せなかったが、類薬と同様の作用機序に血圧低下がみられる可能性があるため、低血圧患者には慎重に投与し、特に投与開始直後あるいは増量直後の副作用には注意する必要があると回答した。また、臨床試験において減量した症例は、めまい、嘔気、眠気等によるものであったと回答した。

また、審査センターでは、医療現場での増量の手順について尋ねた。

申請者は、増量間隔は、乳汁漏出及び月経異常の臨床症状を観察するに足る期間として少なくとも 2 週間の間隔をあける必要があり、添付文書では、用法・用量の項で「臨床症状を観察しながら、少なくとも 2 週間以上の間隔」とし、また、安全性を確保するために、用量・用量に関する使用上の注意として「消化器症状(悪心、嘔吐等)、血圧等の観察を十分に行う。」と記載したと回答した。また、医療現場へは MR(医薬情報担当者)を通じて積極的に情報提供すると回答した。

審査センターは、医療現場へ積極的に情報提供するという回答を了承した。

7) 妊婦に対する安全性

現在の添付文書で、パーキンソン病は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」は禁忌であるが、今回の適応では禁忌からはずされている。また、本剤は妊娠後も投与される可能性があるため、審査センターは、妊娠に対する安全性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。妊娠例追跡調査(添付資料ト-6)では、自然流産率が高率(26.9%)であったが高プロラクチン血症の基礎疾患を有する症例では流産率が高くなるとの報告³⁾や、排卵誘発後の初回妊娠や前回流産であった症例が多かったことや、化学的流産が含まれていた可能性があることも

あることなど種々の因子が関与しているものと考えられた。また、海外の妊娠追跡調査(226 妊娠)から自然流産や胎児奇形等の発生率は自然発生率や BR の発生率を上回っていないことから、本薬は妊婦及び胎児のいずれにも影響を及ぼさないと考えられる。以上より「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」は禁忌とせず、慎重投与とした。さらに「妊娠希望の患者への本剤投与中は、妊娠を早期に発見するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること」とし、「本剤を投与中に妊娠が確認された場合は直ちに投与を中止すること」、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」を設定した。

審査センターでは、本剤の妊娠への安全性について以下のように考える。類薬である BR に関しては、高プロラクチン血症の不妊の治療に多くの症例で使用されたデータが蓄積され、比較的安全であるということがいわれているが、本剤に関してはデータが限られているため判断できない。よって、現時点では妊娠を希望する女性には BR 投与が望ましいかもしれない。しかし、本適応における用法・用量は「パーキンソン病」の適応での用量より少ない。また、排卵障害による不妊の治療に使用する際には、まず妊娠の早期発見を行うことが重要で、今回申請された適応については妊娠が確認されたら中止するという注意喚起を添付文書の慎重投与の項に記載することで投与は可能と判断するが、この点については専門委員の意見を参考にしたい。

i) CECIL TEXTBOOK of MEDICINE 21st edition: p2041

(2) 産褥性乳汁分泌抑制対象試験について

1) 産褥性乳汁分泌抑制の用量について

米国では、BR を産褥性乳汁分泌抑制に使用した場合、心筋梗塞、脳卒中等の重篤な有害事象が発現したことから、その適応が削除された経緯がある。高プロラクチン血症に対しては、副作用を考慮して 0.25mg から増量とされているが、産褥性乳汁分泌抑制については、産褥後という不安定な時期にも係わらず漸増法ではなく高プロラクチン血症患者で上限とされた 1.0mg が投与されることとなるため、審査センターは安全性の観点から投与量や用量が妥当であるか申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。高プロラクチン血症では、患者毎の臨床症状とプロラクチンの反応性に応じて用量を設定する必要があるため漸増法が用いられている。しかし、産褥性乳汁分泌抑制を必要とする褥婦においては、分娩後 1~2 週における早期の PRL 値の持続的抑制により確実な乳汁分泌抑制につながることから、安全性に問題がなければ確実に抑制できる用量を投与すべきである。安全性に関しては、産褥性乳汁分泌抑制の投与時では入院管理下で患者活動性が少ないため本剤の投与による副作用の発生率が低くなる可能性が示唆される。また、産褥性乳汁分泌抑制の適応では、本薬ではこれまでに循環器系の重篤な有害事象が認められていない。

審査センターでは、産褥期に本剤 1.0mg を投与することが安全性の観点から適切な用量であるかについては疑問を持っており、市販後にさらなる情報を集める必要があると考えている。しかし、申請者の述べている 1 回の投与で確実な乳汁分泌抑制を行うメリットは了承できる。この件に関しては、専門委員の意見を参考に判断したい。

2) 産褥性乳汁分泌抑制の投与時期について

審査センターでは、産褥性乳汁分泌抑制では投与時期を(0~2 日目)とした理由について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。乳汁は分娩 2~3 日後に分泌と生成されるため、乳汁分泌機構が確

立される以前に抑制する事が望ましく、分娩直後に投与すべきである。しかし、新生児死亡や、母児の状態を考慮して分娩後に乳汁分泌の抑制を決定しなくてはならない場合もあるためこれらを勘案して分娩後 0～2 日の投与とした。また、第Ⅲ相比較臨床試験(添付資料ト-9)では、有効性では総合臨床効果は 0 日目 100%、1 日目 98.4%、2 日目 92.3%、3 日目 91.7%で、安全率は 0 日目 91.7%、1 日目 84.1%、2 日目 76.9%、3 日目 75.0%で、ともに日数経過に伴い低下するが、投与時期による違いはない。

審査センターは、以上の結果から分娩後早期に本剤を投与する事が望ましいが、新生児死亡の判断や母体の肉体的及び精神的苦痛等を考えると、ある程度有効性及び安全性が得られているため、「分娩後 0～2 日投与」とする申請者の回答を了承して問題ないと考えるが専門委員の意見も参考に判断したい。

(3) 臨床検査値異常について

1) 臨床検査値異常について

審査センターでは、本剤投与によりトリグリセリドの上昇が散見されるため検討するよう求めた。

申請者は、トリグリセリド上昇例は高プロラクチン血症を対象とした試験及び産褥性乳汁分泌抑制における試験ともに各 12 例であり、患者背景にアルコール性肝障害や脂肪肝等の患者背景によるものや一過性の上昇がほとんどで、臨床的に問題となる症例はなかったと説明した。また、文献的にも本剤との関連を示唆する文献はなかったと回答した。

審査センターは、個々の症例を確認し、本剤投与前より高トリグリセリド血症があった症例や一時的に高値である症例が多く含まれていたことを確認した。また、審査センターでは、高 K 血症が散見され、申請者は「溶血」としているがその妥当性を示すよう求めた。

申請者は、K 値ならびに溶血で変動する LDH 値及び P 値を経時的に示した。その結果、K 値のみ高値であった症例もあるが、これらの症例は血清 K 値は著しく変動しているものの、臨床上での問題がなかったことを考慮すると、血清 K 値の上昇は採血後全血室温放置等の手技上の理由による溶血が原因であるとした医師の判定は妥当なものであると回答した。

審査センターは、K 値のみ高値であった症例を確認し、K 値が異常高値であるが所見がないことや、一過性に高値となった症例が多く含まれているため、申請者の回答を了承した。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があったが(一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等)、審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われ、一部不適合と考えられるものがあった。添付資料ト-3、ト-5、ト-8 及びト-9 において、診療録や検査伝票等の原資料が廃棄されており、症例報告書との整合性が確認できなかった症例が多数であったこと、検査の未実施及び終了規定違反等の治験実施計画書からの逸脱例が多数であり治験結果の信頼性に乏しいこと、及び被験者の選択基準からの逸脱

例が認められたことがあげられた。逸脱例については評価対象からはずすことで、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4. 審査センターの総合評価

乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害について、本薬は、有効性に関しては、第Ⅲ相試験において主要評価項目（全般改善度）では類薬である BR に対して非劣性が示されその効果は否定すべきものではないものの、臨床効果において BR より数値的に劣っている。また患者が少ないという理由により目標症例数に未達のまま終了しており、臨床試験の質にも GCP 違反が多数指摘されている。一方、本薬は BR より投与回数が少ないことから、コンプライアンスの改善の可能性及び安全性の面で有害事象の発現頻度が低い利点がある。以上の点を勘案すると、臨床効果における有効性の検証という点では問題はあるものの、BR に対してその臨床効果は大きく劣っておらず有害事象の発生頻度は低いことを踏まえ、本薬に対する選択肢を増やすという意味からも本薬に対する承認は可能ではないかと考える。

高プロラクチン血性下垂体腺腫については、提出された資料からは有効性を評価することは困難だが、患者数が少ないことを考慮すると、市販後に多くの症例について検討を行うことを前提に、臨床試験により得られた成績及び本薬の作用機序から、本薬は承認されると判断した。

また、産褥性乳汁分泌抑制については、産褥期という時期に上限である 1.0 mg を単回投与することについて、臨床試験の成績から本薬 1 回投与のみで乳汁分泌抑制できる点を考慮すると、申請者の提示した用法・用量による有用性は示されていると考える。しかしながら、高プロラクチン血症では有害事象の軽減のため 0.25 mg からの漸増投与としていること、ならびに臨床試験及び欧州における市販後調査の結果から報告は認められなかったものの、米国では類薬(BR)で本薬に対して重篤な有害事象（心筋梗塞、脳卒中等）が発現した経緯があることから、安全性には充分注意が必要と考える。

以上より、効能・効果として、「乳汁漏出症」、「高プロラクチン血性排卵障害」、「高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）」、「産褥性乳汁分泌抑制」を追加することは可能と考えるが、専門委員の意見を参考にしうえて承認の可否を判断したい。

審査報告 (2)

平成 15 年 2 月 13 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] : カバサル錠 0.25mg¹⁾、カバサル錠 1.0mg¹⁾、カバサル錠 0.25mg キッセイ
イ²⁾、カバサル錠 1.0mg キッセイ²⁾
- [一 般 名] : カベルゴリン
- [申 請 年 月 日] : 平成 13 年 9 月 27 日
- [申 請 者] : ファルマシア株式会社¹⁾、キッセイ薬品工業株式会社²⁾

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 乳汁漏出症、高プロラクチン血性下垂体排卵障害について

高プロラクチン血症の対象患者について

高プロラクチン血症の患者を対象とした試験において、投与開始時の PRL 値が 15ng/mL 未満の症例が組み込まれていたこと、目標症例数が未達で終了したことなどの問題点はあるが、臨床効果に関しては評価可能とした審査センターの判断は、専門委員に支持された。専門委員からは、上記問題より臨床試験の質は低い、PRL 値が低下し臨床症状の改善がみられるため、臨床効果は認められるのではないかとの意見が出された。

本薬の効果について

第Ⅲ相臨床試験において、主たる解析集団である ITT における全般改善度（主要評価項目）では本薬群のメシル酸プロモクリプチン（BR）に対する非劣性が示されているが、PC 解析集団における全般改善度の解析結果や臨床効果（排卵障害・黄体機能不全に対する臨床効果、乳汁漏出症）の解析結果では、ともに本薬群が BR 群に比べて数値的に劣っている。この結果の解釈として、本薬の効果がみられるとすべきかについては、専門委員より、PC 解析集団では BR 群に多かった副作用のために除外された症例が考慮されていないことから、主要な解析集団である ITT 解析集団における全般改善度の結果を重視し、本薬の効果が認められるとの意見が出され、審査センターはこの意見に基づいて評価することが妥当であると判断した。また、本薬に対する選択肢を増やすという意味からも承認可能であるという審査センターの判断は、専門委員より支持された。専門委員から、本薬は週 1 回投与で内服コンプライアンスが高く、類薬でみられる嘔気・嘔吐が少なく中止例が減少する事は大きなメリットであるとの意見が出された。

高プロラクチン血症の用法・用量の妥当性について

FDA 及び英国では本薬 2 回/週投与を推奨用量としているが、国内では 2 回/週投与により検討されていないため、その妥当性は確認できなかったが、国内での 1 回/週投与による検討結果から有用性が認め

られたため、1回/週投与については了承して問題ないという審査センターの判断は、専門委員により支持された。専門委員からは2回/週投与法も検討されていることが望ましかったが、今回提出された資料では1回/週投与とするしかないとの意見が出された。専門委員の意見を踏まえ審査センターでは、市販後に本剤が週2回投与される可能性について、安全性上の問題も含めて申請者の見解及び対応策について尋ねた。

申請者は、本邦における高プロラクチン血症患者を対象とした臨床試験は、すべて1週1回投与で実施され、週2回投与は行われていないため、増量を目的とした週2回投与時の安全性は予見できないと回答した。また、週2回投与を行わないよう医療現場に徹底すると回答した。

審査センターでは、この回答を了承した。

妊婦に対する安全性

「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」について、市販製剤の「パーキンソン病」の適用時には「禁忌」としているが、本申請効能での用量は「パーキンソン病」に対する用量に比べ約1/7と少なく、生殖毒性試験の結果や今回の効能効果が不妊治療の一環であることも考慮すると、本効能においては「慎重投与」とする審査センターの判断は、専門委員から支持された。また、専門委員は、パーキンソン病で妊娠している症例は少ないこと、今回の臨床試験から死亡例がなく出生児の生後発育にも問題ないこと、本剤の妊婦に対する投与の安全性について文献で散見されることより、「慎重投与」で問題ないとの意見が出された。

(2) 高プロラクチン血性下垂体腺腫について

高プロラクチン血性下垂体腺腫に対する有効性の評価について

提出された国内臨床試験からは、高プロラクチン血性下垂体腺腫に対する有効性が示されていると判断することは困難であるが、国内で患者数が少ないこと、すべての臨床試験で評価された全般改善度で改善率は76.6%であったことから、市販後に調査することで本適応を承認可能とする審査センターの判断は、専門委員に支持された。専門委員からは、高プロラクチン血性下垂体腺腫は症例数が少ないことや作用機序から本剤の有効性が期待されることから、市販後調査を実施することを前提として承認可能と考えるが、産婦人科医だけでなく、内科医、脳外科医も対象とした市販後の調査が必要であるとの意見が出された。審査センターでは、市販後調査に対する申請者の考えを尋ねた。

申請者は、承認後、診療科を問わず、高プロラクチン血性下垂体腺腫に対する長期投与例の特別調査を行うと回答し、下垂体腺腫所見、トルコ鞍所見、安全性を調査項目とした52週の市販後調査計画(案)の骨子を提出した。

審査センターでは、この回答を了承した。

(3) 産褥性乳汁分泌抑制対象試験について

産褥性乳汁分泌抑制の用法・用量について

高プロラクチン血症では有害事象の発生を考慮して0.25mgからの漸増投与が行われるのに対し、産褥性乳汁分泌抑制では産褥期という時期に上限である1.0mgを単回投与することや、米国では類薬(BR)で重篤な有害事象(心筋梗塞、脳卒中等)が発現したために、BRでは当該効能が削除されたという経緯があるが、本薬は欧州では当該効能を取得していること、海外における市販後調査において、BRで認められた上述の事象は報告されていないこと、有効性では本薬1回投与のみで乳汁分泌が抑制できる

ことを考慮すると、注意しつつ投与することで承認可能であり、市販後に調査が必要であるとした審査センターの判断は専門委員により支持された。また、専門委員から、プロラクチンの黄体機能刺激作用を考慮して、本剤投与による産褥後の月経発来障害の検討が必要であると意見が出された。

これに対し申請者は、本適応における「1mg 単回投与」という用法・用量に対する安全性の確認については市販直後調査にて安全性に十分配慮し、副作用の収集を行うと回答した。また、使用実態下における産褥性乳汁分泌抑制での安全性、特に自覚症状について注意深く確認するとともに、本剤投与による胎児娩出後の月経発来への影響を調査する使用成績調査の骨子を提出した。

審査センターでは、これらの回答を了承した。

投与時期について

添付文書では「分娩後」に本剤を投与すると記載されているが、審査センターでは、「分娩後」で妥当であるか検討するよう求めた。

申請者は、通常分娩だけでなく人工中絶の場合にも使用されること及び臨床試験での投与時期を考慮して、「胎児娩出後」に記載変更すると回答した。

審査センターでは、この回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法を以下のように改めたいと本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新効能医薬品であるので、再審査期間は4年が適当であると考えます。

【用法・用量】

効能又は効果	用法及び用量
パーキンソン病	通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には1日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5mgずつ増量し、維持量(標準1日量2~4mg)を定める。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
乳汁漏出症 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)	通常、成人には1週1回(同一曜日)就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量(標準1回量0.25~0.75mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。
産褥性乳汁分泌抑制	通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

(下線部を追加)

4. 審査報告 (1) の修正

本審査報告書について、以下のように文章を挿入（或いは訂正）する。

本審査報告書での該当箇所	誤	正（下線：修正部分）
5 頁、4 行目	カバサール錠 0.25mg、カバサール錠 0.5mg、カバサール錠 0.25mg キッセイ、カバサール錠 0.5mg キッセイ	カバサール錠 0.25mg、カバサール錠 <u>1.0mg</u> 、カバサール錠 0.25mg キッセイ、カバサール錠 <u>1.0mg</u> キッセイ
5 頁、16 行目	通常、カベルゴリンとして 1 日量を 0.5mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 2～4mg）を定める。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝食後経口投与する。	通常、カベルゴリンとして <u>1 日量を 0.25mg から始め、2 週目には 1 日量を 0.5mg とし、</u> 以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 2～4mg）を定める。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝食後経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u>
6 頁、16 行目	また、BR では投与中止後に	また、 <u>産褥性乳汁分泌抑制に用いた場合</u> BR では投与中止後に
6 頁、25 行目	により共同開発に着手された。	により共同開発された。
6 頁、31 行目	追加	<u>なお、本申請は効能・効果及び用法・用量追加に係わるものであり、ロ項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料）、ハ項（安定性に関する資料）に関する新たな資料は提出されていない。</u>
7 頁、11 行目	血漿濃度を測定し	血漿中薬物濃度を測定し
7 頁、25 行目	判断されたのみに慎重投与	判断された <u>場合</u> のみに慎重投与
8 頁、3 行目	皮下投与	<u>経口投与</u>
8 頁、12 行目	本薬(0.01 mg/kg)の	本薬の
8 頁、15 行目	血清 PRL 値を低下し	血清 PRL 値を低下させ
8 頁、20 行目	42, 1867-1872, 1990)、本試験における新生児の体重減少作用は	42, <u>867-872</u> , 1990)、本試験における新生児の体重増加抑制作用は
9 頁、5 行目	血清プロラクチン濃度上昇を有意に低下させ、	<u>血清プロラクチン濃度を有意に低下</u> させ、
10 頁、33 行目	尿中未変化体濃度	尿中未変化体 <u>排泄率</u>
12 頁、20 行目	男性：15436.4±6942.5 pg・hr、女性：8327.8±3559.8 pg・hr	男性：15436.4±6942.5 pg・hr/ <u>mL</u> 、女性：8327.8±3559.8 pg・hr/ <u>mL</u>
12 頁、22 行目	男性：1162.7±454.0 pg・hr、女性：984.8±451.8 pg・hr	男性：1162.7±454.0 pg・hr/ <u>mL</u> 、女性：984.8±451.8 pg・hr/ <u>mL</u>

12 頁、24 行目	男性：2387.8±877.1 pg·hr，女性： 1571.2±621.0 pg·hr	男性：2387.8±877.1 pg·hr/ <u>mL</u> ，女 性：1571.2±621.0 pg·hr/ <u>mL</u>
14 頁、1 行目	血性 PRL 濃度	<u>血中</u> PRL 濃度
14 頁、35 行目	有害事象は 20 例中 4 例 (20%) に 6 件	有害事象は 20 例中 4 例 (20%) に <u>5</u> 件
15 頁、11 行目	123±155.3ng/mL	<u>123.9</u> ±155.3ng/mL
15 頁、24 行目	4 例 (血圧低下、嘔気・嘔吐、頭痛、 嘔吐)	4 例 (血圧低下、嘔気・嘔吐、頭痛、 <u>悪心</u>)
16 頁、4 行目	BR 群で 64.4% (50/87 例)、本薬群で は 72.2% (58/90 例)	BR 群で 64.4% (<u>56</u> /87 例)、本薬群で は 72.2% (<u>65</u> /90 例)
16 頁、12 行目	19.79±29.48 ng/mL	<u>19.74</u> ±29.48 ng/mL
16 頁、37 行目	91.7%であった	91.7%であった <u>。</u>
17 頁、12 行目	症例の割合は 3.1% (3/97 例)	症例の割合は 3.1% (3/ <u>96</u> 例)
17 頁、18 行目	妊娠成立例は本薬投与群 (本薬投与 群) は 52 例	妊娠成立例は本薬投与群 (本薬投与 群) は <u>51</u> 例
17 頁、21 行目	新生児異常所見ありが 2 例 (5.6%)	新生児異常所見ありが 2 例 (<u>5.7</u> %)
17 頁、22 行目	新生児転帰で死亡 1 例 (2.8%)	新生児転帰で死亡 1 例 (<u>2.9</u> %)
18 頁、27 行目	主要評価項目であるプロラクチン抑 制効果ならびに排卵障害・黄体機能不 全、乳汁漏出症、下垂体腺腫に対する 臨床効果	主要評価項目である乳汁分泌及び乳 <u>房緊満感</u> に対する臨床効果
18 頁、37 行目	(Wilcoxon 検定：p=0.673)	(Wilcoxon 検定：p= <u>0.662</u>)
18 頁、38 行目	(Wilcoxon 検定：p=0.039)	(Wilcoxon 検定：p= <u>0.040</u>)
19 頁、5 行目	BR 群で <u>班</u> 血球減少	BR 群で <u>汎</u> 血球減少
19 頁、6 行目	全身浮腫・高血圧、頭痛、	全身浮腫・高血圧、 <u>高血圧</u> 、頭痛、
19 頁、7 行目	班血球減少	<u>汎</u> 血球減少症
19 頁、8 行目	異常変動が認められた症例は	<u>因果関係が否定できない</u> 異常変動が 認められた症例は
20 頁、5,16 行目	臨床症状 (月経異常及び乳汁漏出)	臨床症状 (月経異常 <u>又は</u> 乳汁漏出)
20 頁、22 行目	臨床的意義がないとを	臨床的意義がない <u>こと</u> を
21 頁、25 行目	(漸増投与：添付資料ト-3)	(漸増投与：添付資料ト- <u>1</u>)
21 頁、36 行目	有効性は高プロラクチン血症の第Ⅲ 相比較臨床試験 (添付資料ト-4) の 主要評価項目である総合改善度の改 善率が	有効性は主要評価項目である <u>全般改</u> 善度の改善率が
22 頁、27 行目	用量・用量	<u>用法</u> ・用量
22 頁、35 行目	自然流産率が高率 (26.9%)	自然流産率が高率 (<u>27.5</u> %)
25 頁、24 行目	意見を参考にし <u>て</u> うで	意見を参考にし <u>た</u> うで