

原 著

ロピニロール経皮吸収型製剤（HP-3000）の パーキンソン病患者および健康成人における薬物動態の検討

内 田 英 二^{1,*}
野 元 正 弘²
寺 原 孝 明³
大 川 宏 司⁴
高 橋 愛 愁⁴

要 旨

背景：PD治療において運動合併症の発現を低減させ、安定した治療効果を得るためには、持続的ドパミン受容体刺激作用（CDS）が重要と考えられる。CDSを実現するために、血中薬物濃度を維持することができるロピニロール経皮吸収型製剤（HP-3000）が開発された。我々はPD患者（米国人およびウクライナ人）および日本人健康成人を対象とした2つの臨床薬理試験を実施し、HP-3000の反復投与時の薬物動態を検討したので報告する。

方法：PD患者90例を対象とした試験ではロピニロール塩酸塩徐放錠2, 4, 8または12mgを1日1回7日間反復投与後、HP-3000 6.75, 13.5, 27.0または40.5mgに切り替え、同様に反復投与した。健康成人20例を対象とした試験ではHP-3000 8mgおよび16mgを1日1回7日間反復投与した。血液を採血後、血漿中ロピニロールおよび代謝物濃度を測定した。

結果：PD患者でHP-3000投与時の血漿中ロピニロール濃度は、投与4回目までにほぼ定常状態に達した。HP-3000投与7回目の t_{max} は10.9～20.0時間であり、血中濃度変動の

1：昭和大学 名誉教授 2：社会福祉法人 恩賜財団済生会 今治医療・福祉センター

3：久光製薬株式会社 研究開発本部 4：同 研究開発本部 臨床開発部

*：医学専門家

責任著者連絡先：久光製薬株式会社 研究開発本部 寺原孝明

〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

小さい緩やかな推移を示した。徐放錠投与7回目の t_{max} はHP-3000よりも早く5.03~6.00時間であった。健康成人でHP-3000投与時の血漿中ロピニロール濃度は、変動率がPD患者と同程度の値であり、剥離まで安定した推移を示した。

結論：PD患者および健康成人において、HP-3000反復投与時の定常状態における血漿中ロピニロール濃度は、徐放錠と比較して血中濃度変動の小さい緩やかな推移を示した。

緒言

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状を示す神経変性疾患である¹⁾。現在PDに対してはL-DOPAが治療の中心となっている²⁾。L-DOPAはドパミンの前駆体であり、古くから用いられているが、L-DOPAの継続使用はジスキネジア、ウェアリングオフが発現しやすく、治療4~6年で約40%の患者に運動合併症が発症する³⁾。これは、L-DOPA投与によりドパミン神経が間歇的に刺激されることによるものであり⁴⁾、PD治療において運動合併症の発現を低減させるには、持続的ドパミン受容体刺激作用 (continuous dopaminergic stimulation : CDS) が重要と考えられる^{5)~8)}。

CDSの実現に近づけるため、薬剤を持続的に標的部位へ送達する continuous drug delivery (CDD) は有効な治療法の1つとして位置づけられており、CDDの達成のために投薬経路の工夫が行われている。CDDに着目した投薬経路として、経皮吸収型製剤がある。経皮吸収型製剤では、皮膚から血液中へ持続した薬物送達を行うことが可能であり、経口剤と比較して血中薬物濃度の上昇が緩やかであり⁹⁾、長時間にわたり安定した血中薬物濃度を維持することができる。また、PD患者は嚥下障害を起こしやすく、服薬する薬剤が多いことは患者にとって負担が大きい。このために経皮吸収型製剤は経口剤と比較して、安全に投与でき、効果の持続により服薬回数

を減らすこともできるため、PD患者のQOL (生活の質) の向上に貢献することが期待できる。また、経皮吸収型製剤では薬剤投与の状況を患者自身のみならず家族および介護者も目視で確認できることからアドヒアランス向上にも繋がるのが期待される。

今回、運動合併症の発現を低減させ、安定した治療効果を得るためにドパミンアゴニストであるロピニロールを含有する1日1回投与の経皮吸収型製剤 (開発コード : HP-3000) が開発され、2019年9月に製造販売承認を取得し、ハルロピ[®]テープ8mg, 同16mg, 同24mg, 同32mgおよび同40mgとして販売されている。

我々はPD患者および健康成人を対象とした2つの臨床薬理試験を実施し、ロピニロール経皮吸収型製剤 (以下、HP-3000) の反復投与時の薬物動態を検討したので報告する。

I 対象と試験方法

1. 対象者

Study Iでは、年齢が30歳以上80歳以下、BMIが18以上35kg/m²以下、UK Brain Bankの診断基準に従いPDと診断され、改訂Hoehn-Yahr評価がステージ1~3の米国人またはウクライナ人男性または女性の患者をエントリーした。また、ベースライン (治験薬投与前検査日) の少なくとも1週間前からロピニロール塩酸塩徐放錠 (以下、徐放錠) (ロピニロールとして2, 4, 8または12mg) を継続使用している患者を対象とした。目標症例は、Part 1では各用量16例、Part 2では32例とした。

Study IIでは、年齢が20歳以上40歳未満、

BMIが18.5以上25.0kg/m²未満、体重が50kg以上75kg以下の日本人健康成人男性を対象とした。目標症例は20例とした。

なお、いずれの試験においても、HP-3000投与部位に何らかの皮膚障害（発疹、感染、異常乾燥、擦過傷等）、癬痕（入れ墨など）または過度な体毛がある者もしくはその既往歴を有する者は対象から除外した。

2. 試験デザイン

1) Study I

2つのPartに分け非盲検で実施した。Part 1は並行群間デザインとした。Part 2は2群2期クロスオーバーデザインとし、HP-3000を複数枚貼付した時の相対的バイオアベイラビリティを検討した。この試験は2011年11月～2012年9月の間に米国およびウクライナの2つの国の12の医療機関で実施した。

2) Study II

非盲検、用量漸増デザインとした。この試験は2015年2～3月の間に本邦の1つの医療機関で実施した。

Study IおよびII共に、ヘルシンキ宣言およびGood Clinical Practiceを遵守し、各医療機関の倫理委員会の承認を得た後に実施した。被験者に対しては試験内容、方法等について医師による十分な説明を行い、文書による同意を取得した。Study Iは2007年FDA改正法（FDAAA）でPhase I試験の臨床試験登録が義務付けられていないこと、Study IIは国際製薬団体連合会（IFPMA）の共同指針で健康成人対象の試験の臨床試験登録が義務付けられていないことから、Study IおよびII共に臨床試験登録を行っていない。

3. 投与方法

1) Study I

Study Iの試験スケジュールを図1に示した。Study Iは、HP-3000を6.75mg（ロピニロール塩酸塩として、以下同様）、13.5mgまたは40.5mgを投与するPart 1とHP-3000を

27.0mgまたは13.5mg 2枚投与するPart 2で構成した。被験者の適格性を評価した後、治験薬投与前に使用していた徐放錠の用量に基づき、徐放錠2mg（ロピニロールとして、以下同様）群、4mg群、12mg群（Part 1）または徐放錠8mg群（Part 2）のいずれかに割り付けた。Part 1では、治験薬投与前検査終了後、徐放錠を1日1回7日間反復投与した。徐放錠を最終投与した24時間後、治験薬をHP-3000に切り替え、徐放錠2mg群にHP-3000 6.75mg、徐放錠4mg群にHP-3000 13.5mg、および徐放錠12mg群にHP-3000 40.5mgを1日1回7日間反復投与した。後観察は最終投与終了後に7～10日間実施した。Part 2では、治験薬投与前検査終了後、ランダム割付により1:1の比で、HP-3000 27.0mg 1枚、または13.5mg 2枚を上胸部の左右へ交互に1日1回7日間クロスオーバー法により投与した。2枚の場合は左右同じ側に投与した。徐放錠投与期の間は徐放錠8mgを1日1回7日間反復投与した。後観察は最終投与終了後に7～10日間実施した。入院期間はPart 1および2共にHP-3000投与期間のみとした（7および14日間）。

2) Study II

Study IIの試験スケジュールを図2に示した。被験者の適格性を評価した後、初回投与量としてHP-3000 8mgを1日1回7日間反復投与した。その後、有害事象の発現状況を考慮し、HP-3000 16mg投与期への移行可否を判定し、HP-3000 16mgを1日1回7日間反復投与した。HP-3000 16mg投与期への移行は、被験者全員の8mg投与での安全性を判断した後、被験者毎に16mg投与の可否の判定をして行った。移行可否の判定は、最終投与したHP-3000 8mgの剥離前2時間以内に行った。HP-3000 16mg投与期終了後に漸減・後観察期を設け、HP-3000 8mgを1日間投与し、HP-3000 8mgの投与終了後に後観察を2日間実施した。なお、HP-3000は胸部、腹部、側腹部、

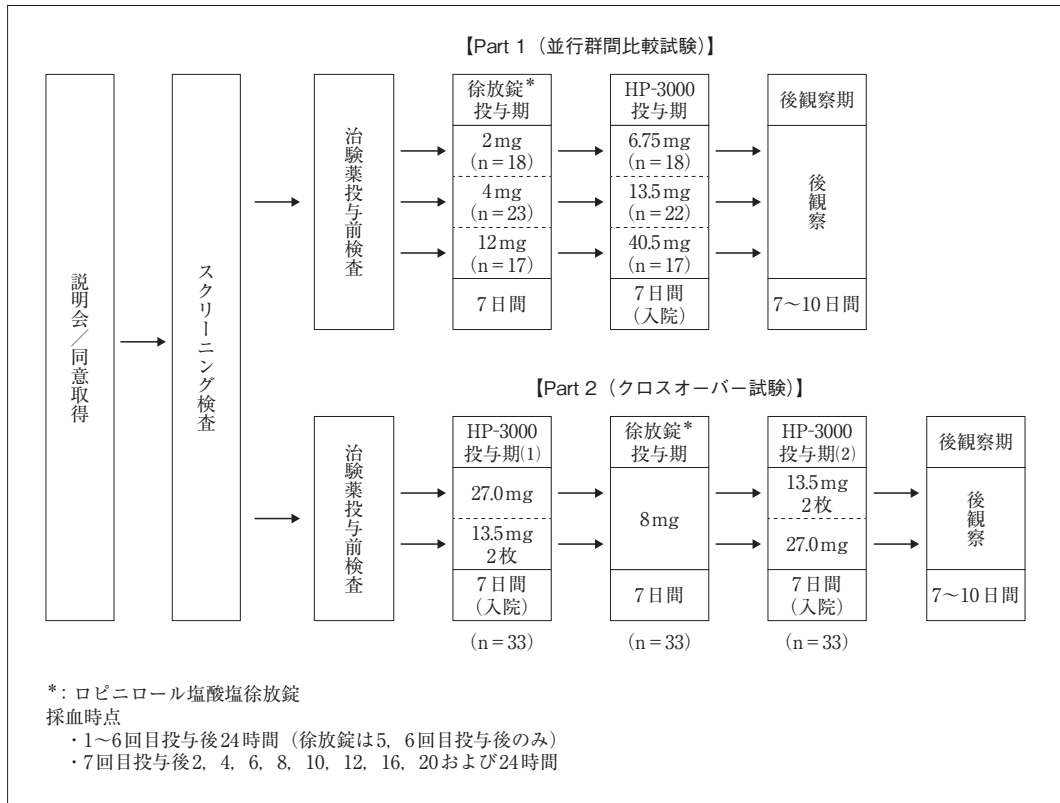


図1 試験スケジュールの概略 (Study I)

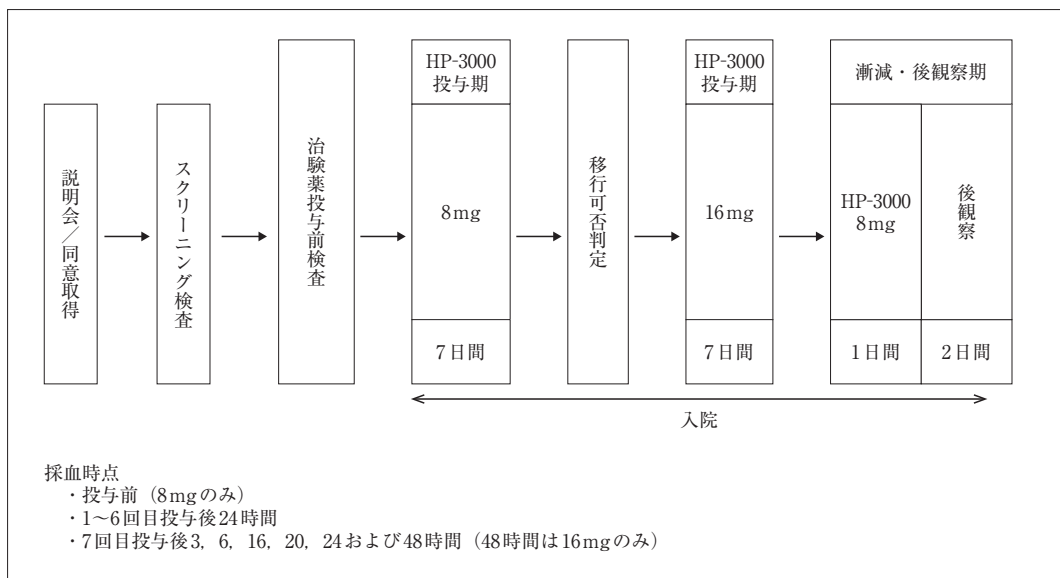


図2 試験スケジュールの概略 (Study II)

大腿部または上腕部に投与した。被験者は試験期間を通じ入院した（17日間）。

4. 観察、検査および調査項目

1) 薬物動態の評価（採血および濃度測定、薬物残存測定）

薬物濃度測定用の採血は図1および図2に示した所定の時間を実施し、エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩入り採血管に血液を採血した（Study Iは約6mL、Study IIは約5mL）。血漿中ロピニロールおよびN-デスプロピルロピニロール濃度は、バリデートされたLC/MS/MS法により測定した（定量下限：Study Iは0.03ng/mL、Study IIは0.01ng/mL）。使用済みのHP-3000中に残存するロピニロール塩酸塩量は、バリデートされたHPLC法により測定した。

2) 薬物動態解析

Study Iでは、HP-3000および徐放錠投与後に得られた血漿中ロピニロールおよびN-デスプロピルロピニロール濃度について、Phoenix WinNonlinTM version 6.1以上またはSAS version 9.1以上を用いて、ノンコンパートメント解析により、薬物動態パラメータ $\{C_{\max}^{ss}, C_{\min}^{ss}, C_{av}^{ss}, AUC_{\tau}^{ss}, t_{\max}$ および変動率 $[(C_{\max}^{ss} - C_{\min}^{ss})/C_{av}^{ss} \times 100\%]$ $\}$ ならびに C_{\max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} の代謝物比を算出した。薬物動態パラメータの用量比例性を検討するため、HP-3000 6.75, 13.5, 27.0および40.5mg、徐放錠2, 4, 8および12mgの C_{\max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} について、パワーモデルを用いて、対数変換後の投与量を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づき、傾き (β) およびその90%信頼区間を算出した。HP-3000の徐放錠に対する相対的バイオアベイラビリティを検討するため、HP-3000 6.75, 13.5, 27.0および40.5mgと徐放錠2, 4, 8および12mgの C_{\max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} について、HP-3000/徐放錠比を算出した。HP-3000を複数枚貼付した時の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、HP-3000 13.5mg 2枚と27.0mg 1枚の C_{\max}^{ss} および

AUC_{τ}^{ss} について、線形混合効果モデルを用いて2枚貼付時/1枚貼付時の比および90%信頼区間を算出した。治験薬の初期含量と使用済みのHP-3000中に残存するロピニロール塩酸塩量の差より推定薬物吸収量を、初期含量に対する推定薬物吸収量の割合より推定薬物吸収率を算出した。

Study IIにおいても、Study Iと同様に薬物動態パラメータを算出し、用量比例性については、傾き (β) およびその95%信頼区間を算出した。使用済みのHP-3000を用いて、推定薬物吸収量および推定薬物吸収率も算出した。

3) 安全性の評価

Study IおよびIIにおいて、試験期間を通じて有害事象を評価した。有害事象の集計にあたっては、症例報告書に記載された全ての有害事象名をStudy IではMedDRA Ver. 12.1、Study IIではMedDRA/J Ver. 17.1に従い、読替えと器官別分類を行った。有害事象全体、事象（基本語、器官別大分類）別の有害事象発現例数および発現率を算出した。有害事象発現率 (%) = (有害事象発現例数/安全性解析対象例数) $\times 100$ とした。発現時期毎に、有害事象全体、事象別の有害事象発現例数および発現率を算出した。各発現時期の解析対象は、終了日、中止日および有害事象発現日のうち最も遅い日付が各発現時期区分に到達している症例とした。

4) 付着性の評価

Study IおよびIIにおいて、HP-3000の投与期間中、剥離直前にHP-3000の付着状態を毎日評価した。評価基準は、付着状態が「90%以上が付着している」、「75~90%未満が付着している」、「50~75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」および「全て剥離している」の5段階とし、それぞれスコア0, 1, 2, 3および4とした。

II 結果

1. 患者の内訳

Study I では、組み入れられた91例の被験者を、Part 1の徐放錠2mg群に18例、徐放錠4mg群に23例および徐放錠12mg群に17例を割り付けた。Part 2 (徐放錠8mg群)には33例を割り付けた。徐放錠4mg群の1例を除き、全被験者が試験を完了した。徐放錠4mg群の1例は患者の申し出により同意が取り下げられたため治験薬の投与を行わなかった。治験実施計画書からの逸脱はなく、90例の被験者を薬物動態および安全性の解析対象とした。被験者背景を表1-(a)に示した。各群間において人口統計学的特性である年齢、性別(男女比)、体重、身長、BMIに違いは見られなかった。

Study II では、組み入れられた20例の全被験者は、HP-3000 8mg投与後16mgへの移行を可と判定され、試験を完了した。治験実施計画書からの逸脱はなく、20例の被験者を薬物動態および安全性の解析対象とした。被験者背景を表1-(b)に示した。

2. 薬物動態

1) 血漿中濃度推移および薬物動態パラメータ

HP-3000および徐放錠反復投与時の血漿中ロピニロール濃度推移をStudy Iは図3に、Study IIは図4に示した。また、Study IおよびIIにおけるHP-3000および徐放錠反復投与時のロピニロールの薬物動態パラメータを表2および表3に、N-デスプロピルロピニロールの薬物動態パラメータを別表1および別表3に、薬物動態パラメータの代謝物比を別表2および別表4に示した。

(1)血漿中濃度推移 (ロピニロール)

Study I では、HP-3000投与後の血漿中ロピニロール濃度は、徐放錠からHP-3000へ切り替え後のトラフ濃度より、投与4回目までにはほぼ定常状態に達した。HP-3000投与7回目の各用量の t_{max} は10.9~20.0時間(中央値)

であった。投与7回目では、各用量の血漿中濃度も血中濃度変動の小さい緩やかな推移を示し、その変動率は35.2~48.7%であった。一方、徐放錠投与7回目における各用量の t_{max} はHP-3000よりも早く5.03~6.00時間(中央値)であった。また、徐放錠投与7回目における各用量の血漿中濃度の変動率はHP-3000よりも大きく、82.0~96.6%であった。

Study IIでは、HP-3000投与7回目の血漿中濃度は、Study IのHP-3000投与時と同様に、血中濃度変動が小さい緩やかな推移を示し、その変動率は40.6~44.7%であった。また、 t_{max} はHP-3000 8mgおよび16mg投与後いずれも20.0時間(中央値)であった。

(2)薬物動態パラメータ (ロピニロールおよびN-デスプロピルロピニロール)

Study I では、HP-3000 6.75, 13.5, 27.0および40.5mg投与後のロピニロールの $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の平均値±標準偏差は、33.5±22.1, 76.4±30.6, 165±79.7および169±110h・ng/mLであり、27.0mgまでは用量に相関して増加したが、40.5mgは用量比例値を下回った。 C_{max}^{ss} も同様の傾向であった。N-デスプロピルロピニロールの $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の平均値±標準偏差は、25.4±13.3, 65.5±40.6, 129±49.6および182±113h・ng/mLであり、用量に相関して増加した。 C_{max}^{ss} も同様であった。 $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の代謝物比は1.01~1.37であった。また、徐放錠2, 4, 8および12mg投与後のロピニロールの $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の平均値±標準偏差は、38.9±18.1, 76.4±39.0, 181±111および207±111h・ng/mLであり、8mgまでは用量に相関して増加したが、12mgは用量比例値を下回った。 C_{max}^{ss} も同様の傾向を示した。N-デスプロピルロピニロールの $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の平均値±標準偏差は、49.6±14.6, 104±37.2, 205±58.8および321±68.1h・ng/mLであり、用量に相関して増加した。 C_{max}^{ss} も同様の傾向であった。 $AUC_{0-\infty}^{ss}$ の代謝物比は、1.64~2.33であった。

Study IIでは、HP-3000 8mgおよび16mg

表1 被験者背景

(a) Study I

項目		Part 1			Part 2	合計
		徐放錠 ^c 2mg/ HP-3000 6.75mg	徐放錠 ^c 4mg/ HP-3000 13.5mg	徐放錠 ^c 12mg/ HP-3000 40.5mg	徐放錠 ^c 8mg/ HP-3000 27.0mg および 13.5mg 2枚	
被験者数 (N)		18	22	17	33	90
年齢 (歳) ^a		65.3 (6.38)	63.0 (9.76)	68.7 (6.93)	63.7 (7.29)	64.8 (7.89)
性別 ^b	男性	11 (61.1)	17 (77.3)	12 (70.6)	19 (57.6)	59 (65.6)
	女性	7 (38.9)	5 (22.7)	5 (29.4)	14 (42.4)	31 (34.4)
人種 ^b	白人	12 (66.7)	21 (95.5)	17 (100.0)	32 (97.0)	82 (91.1)
	黒人/アフリカ系 アメリカ人	6 (33.3)	0	0	0	6 (6.7)
	アジア人	0	1 (4.5)	0	1 (3.0)	2 (2.2)
民族 ^b	ヒスパニック系/ ラテン系	7 (38.9)	2 (9.1)	7 (41.2)	14 (42.4)	30 (33.3)
	その他	11 (61.1)	20 (90.9)	10 (58.8)	19 (57.6)	60 (66.7)
体重 (kg) ^a		79.57 (16.421)	84.07 (13.413)	82.86 (12.582)	73.69 (14.787)	79.14 (14.857)
身長 (cm) ^a		167.30 (11.287)	173.15 (9.386)	169.85 (8.175)	165.67 (9.307)	168.61 (9.860)
BMI (kg/m ²) ^a		28.44 (5.148)	27.94 (3.162)	28.74 (3.952)	26.75 (4.425)	27.75 (4.235)

(b) Study II

項目		HP-3000 8mg/16mg
被験者数 (N)		20
年齢 (歳) ^a		26.2 (5.2)
性別 ^b	男性	20 (100.0)
	女性	0
人種 ^b	白人	0
	黒人/アフリカ系 アメリカ人	0
	アジア人	20 (100.0)
民族 ^b	日本	20 (100.0)
	その他	0
体重 (kg) ^a		64.14 (5.97)
身長 (cm) ^a		171.09 (5.51)
BMI (kg/m ²) ^a		21.88 (1.46)

a : 平均値 (標準偏差), b : 例数 (%), c : ロピニロール塩酸塩徐放錠

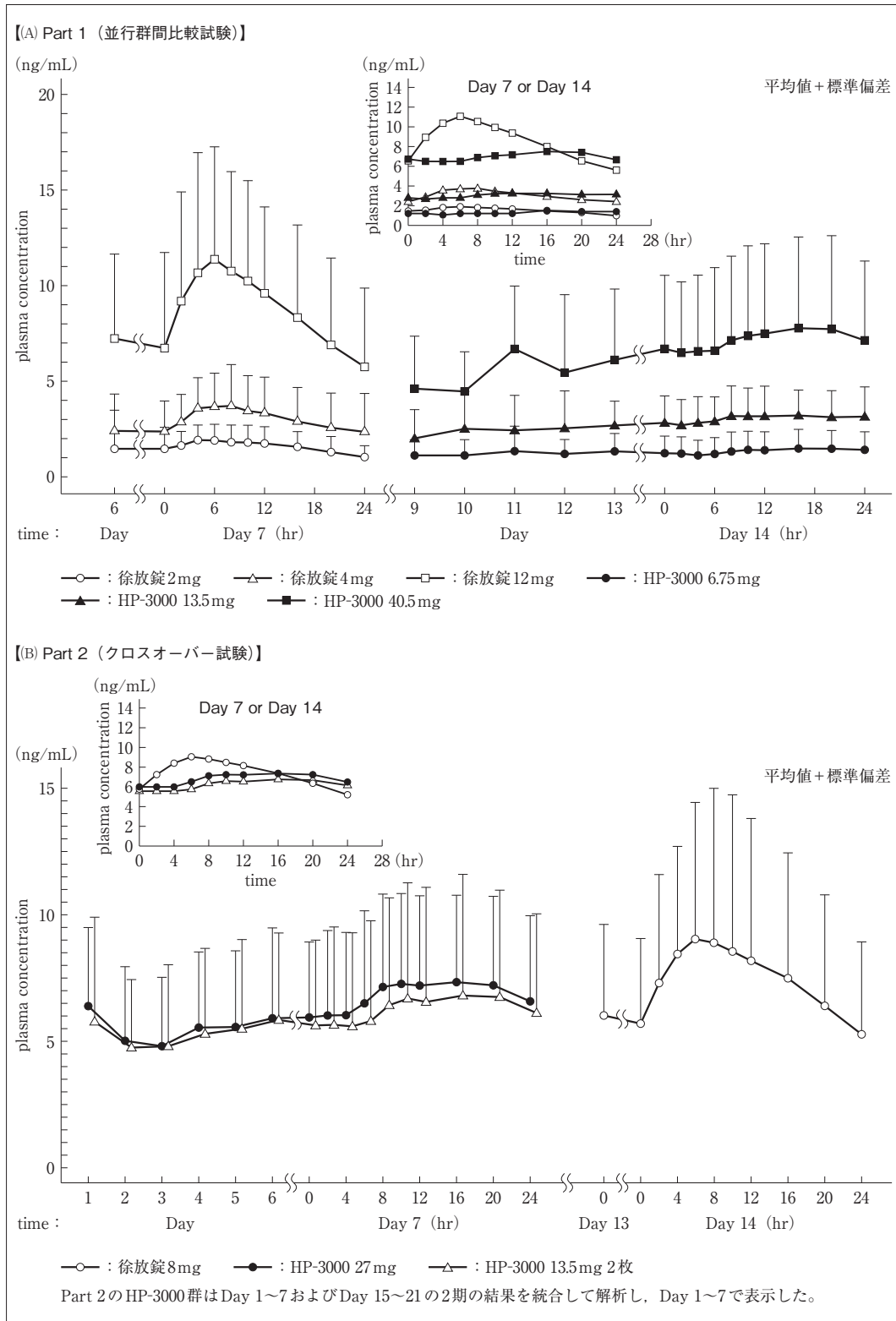


図3 血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図 (Study I : Part 1および2)

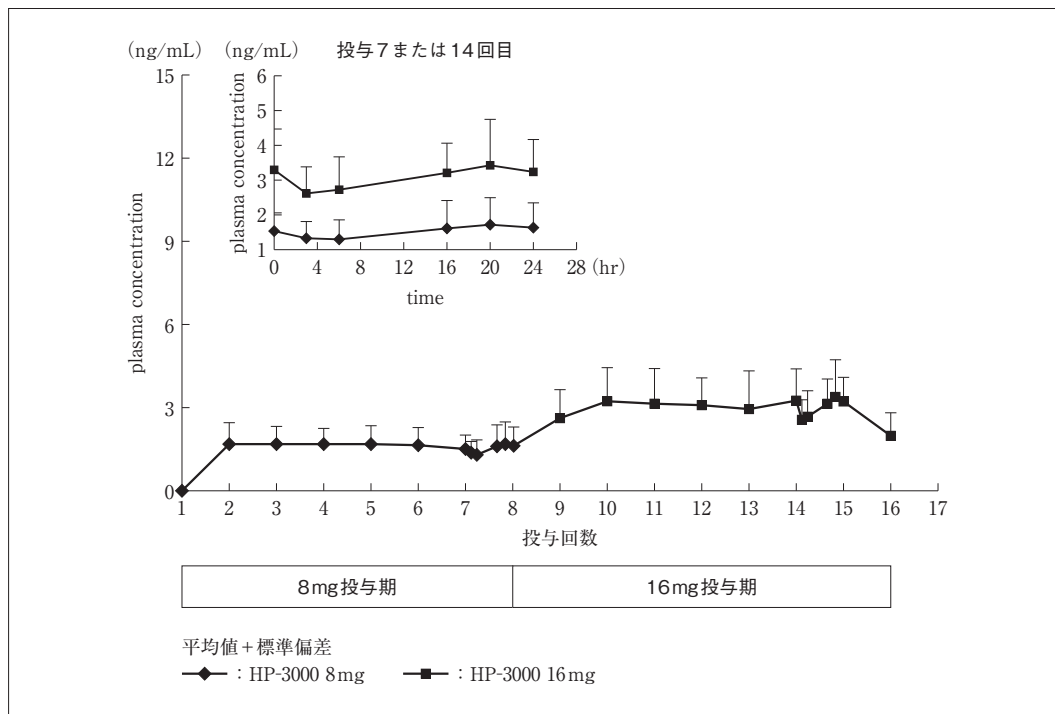


図4 血漿中ロピニロール濃度の経時的推移図 (Study II)

投与後のロピニロールの AUC_{0-24} の平均値 \pm 標準偏差は、 34.0 ± 13.8 および $72.6 \pm 20.7 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ であり、用量に相関して増加した。 C_{\max} も同様の傾向を示した。N-デスプロピルロピニロールの AUC_{0-24} および C_{\max} も用量に相関して増加した。 AUC_{0-24} の代謝物比は、0.572～0.618であった。

2) 薬物動態の用量比例性

Study I および II における HP-3000 または徐放錠反復投与後のロピニロールおよび N-デスプロピルロピニロールの C_{\max} および AUC を用いたパワーモデルの結果を表4に示した。

Study I では、HP-3000 投与後のロピニロールの C_{\max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} について、傾き (β) の推定値および90%信頼区間は、それぞれ 1.02 (0.8595～1.1872) および 1.04 (0.8733～1.2143) であった。徐放錠では、それぞれ 1.02 (0.8842～1.1498) および 0.997 (0.8555～1.1379) であった。HP-3000 および徐放錠共に傾き (β)

の推定値は1に近い値を示し、その90%信頼区間は1を含んだ。HP-3000 および徐放錠共に N-デスプロピルロピニロールも同様の傾向を示した。

Study II では、HP-3000 投与後のロピニロールの C_{\max} および AUC_{0-24} について、傾き (β) の推定値および95%信頼区間は、1.018 (0.806～1.229) および 1.129 (0.894～1.365) であり、傾き (β) の推定値は1に近い値を示し、その95%信頼区間は1を含んだ。

3) 相対的バイオアベイラビリティ

Study I において、血漿中ロピニロール濃度を指標に HP-3000 の徐放錠に対する相対的バイオアベイラビリティを解析した結果、 C_{\max}^{ss} では 0.587～0.902、 AUC_{τ}^{ss} では 0.739～1.03 であった (表5)。Study I において、HP-3000 13.5mg 2枚貼付時の 27mg 1枚貼付時に対する相対的バイオアベイラビリティおよび90%信頼区間を解析した結果、 C_{\max}^{ss} では 88.16%

表2 血漿中ロピニロール濃度の薬物動態パラメータ (Study I)

治験薬	投与量		PKパラメータ					変動率 ^b (%)
			C _{max} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ ^{ss} (h・ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	C _{av} ^{ss} (ng/mL)	
HP-3000	6.75 mg	例数	17	17	17	17	17	17
		平均値	1.67	20.0	33.5	1.10	1.40	48.7
		標準偏差	1.02	(0, 24.0)	22.1	0.784	0.925	25.0
		変動係数%	61.2	—	66.0	71.6	66.0	51.2
	13.5 mg	例数	22	22	21	22	21	21
		平均値	3.86	10.9	76.4	2.39	3.19	45.9
		標準偏差	1.64	(0, 24.0)	30.6	1.03	1.28	19.2
		変動係数%	42.4	—	40.1	43.1	40.2	41.8
	27.0 mg	例数	32	32	32	32	32	32
		平均値	8.29	14.0	165	5.17	6.90	46.0
		標準偏差	3.82	(0, 24.1)	79.7	2.91	3.32	23.5
		変動係数%	46.0	—	48.3	56.2	48.2	51.0
	13.5 mg 2枚	例数	33	33	33	33	33	33
		平均値	7.53	16.0	153	5.03	6.38	42.6
		標準偏差	4.56	(0, 23.9)	100	3.48	4.17	18.7
		変動係数%	60.5	—	65.5	69.1	65.4	44.0
40.5 mg	例数	15	15	15	15	15	15	
	平均値	8.14	16.0	169	5.90	7.05	35.2	
	標準偏差	5.00	(0, 23.9)	110	3.98	4.59	14.5	
	変動係数%	61.5	—	65.1	67.5	65.0	41.1	
徐放錠 ^c	2 mg	例数	18	18	18	18	18	18
		平均値	2.28	5.03	38.9	0.950	1.63	90.0
		標準偏差	1.11	(0, 12.0)	18.1	0.516	0.754	59.4
		変動係数%	48.6	—	46.5	54.4	46.4	66.0
	4 mg	例数	21	21	21	21	21	21
		平均値	4.30	5.98	76.4	1.97	3.19	82.0
		標準偏差	2.00	(200, 15.9)	39.0	1.34	1.63	48.5
		変動係数%	46.5	—	51.1	68.2	51.1	59.2
	8 mg	例数	33	33	33	33	33	33
		平均値	10.6	6.00	181	4.48	7.55	85.0
		標準偏差	6.33	(0, 16.0)	111	2.96	4.64	51.0
		変動係数%	59.9	—	61.6	66.1	61.5	60.0
12 mg	例数	16	16	16	16	16	16	
	平均値	12.3	6.00	207	4.83	8.63	96.6	
	標準偏差	5.76	(400, 12.0)	111	4.49	4.65	38.5	
	変動係数%	46.7	—	53.9	93.0	53.9	39.9	

a : t_{max} は中央値と (最小値, 最大値) を記載

b : 変動率 = (C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}) / C_{av}^{ss} × 100%

c : ロピニロール塩酸塩徐放錠

表3 血漿中ロピニロール濃度の薬物動態パラメータ (Study II)

治験薬		C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	AUC_{0-24} (h・ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{av} (ng/mL)	変動率 ^b (%)
HP-3000 8mg (投与7回目)	例数	19	19	17	19	17	17
	平均値	1.83	20.0	34.0	1.17	1.42	44.7
	標準偏差	0.701	(3, 24)	13.8	0.502	0.574	17.2
	変動係数%	38.3	—	40.5	43.1	40.5	38.5
HP-3000 16mg (投与7回目)	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	3.62	20.0	72.6	2.36	3.03	40.6
	標準偏差	1.28	(3, 24)	20.7	0.683	0.864	22.4
	変動係数%	35.3	—	28.6	28.9	28.6	55.2

a: t_{max} は中央値と (最小値, 最大値) を記載

b: 変動率 = $(C_{max} - C_{min}) / C_{av} \times 100\%$

表4 パワーモデル解析 [対数変換した血漿中ロピニロールまたはN-デスプロピルロピニロールの C_{max} と AUC における回帰の傾き (β) およびその信頼区間]

	治験薬	測定対象	薬物動態 パラメータ	傾き (β) の 推定値	信頼区間 下限 ^a	信頼区間 上限 ^a
Study I	HP-3000	ロピニロール	C_{max}^{ss}	1.02	0.8595	1.1872
			AUC_{τ}^{ss}	1.04	0.8733	1.2143
		N-デスプロピルロピニロール	C_{max}^{ss}	1.10	0.9656	1.2405
			AUC_{τ}^{ss}	1.12	0.9746	1.2575
	徐放錠 ^b	ロピニロール	C_{max}^{ss}	1.02	0.8842	1.1498
			AUC_{τ}^{ss}	0.997	0.8555	1.1379
		N-デスプロピルロピニロール	C_{max}^{ss}	1.01	0.9131	1.1037
			AUC_{τ}^{ss}	1.04	0.9574	1.1302
Study II	HP-3000	ロピニロール	C_{max}	1.018	0.806	1.229
			AUC_{0-24}	1.129	0.894	1.365

a: Study I は90%信頼区間, Study II は95%信頼区間

b: ロピニロール塩酸塩徐放錠

(78.627~98.838%) および AUC_{τ}^{ss} では87.84% (78.270~98.589%) であった。

4) 推定薬物吸収率

Study I では, 投与期間中の使用済みのHP-3000より算出した推定薬物吸収率は, HP-3000 6.75, 13.5, 13.5 (2枚), 27.0および40.5mg

において19.9~35.1%であった。

Study II では, HP-3000 8mg投与期では投与1回目で30.1%, 投与7回目で28.2%, HP-3000 16mg投与期では投与1回目で26.3%, 投与7回目で27.5%, 漸減・後観察期 (HP-3000 8mg) では26.2%であった。

表5 ロピニロールの徐放錠に対するHP-3000の相対的バイオアベイラビリティ (Study I)

治験薬		PKパラメータ	
		C _{max} ^{ss}	AUC _τ ^{ss}
HP-3000 6.75mg/徐放錠 ^a 2mg	幾何平均値比	0.651	0.741
	変動係数%	82.1	90.3
HP-3000 13.5mg/徐放錠 ^a 4mg	幾何平均値比	0.902	1.03
	変動係数%	47.8	56.4
HP-3000 40.5mg/徐放錠 ^a 12mg	幾何平均値比	0.587	0.739
	変動係数%	62.8	61.5
HP-3000 27.0mg/徐放錠 ^a 8mg	幾何平均値比	0.787	0.933
	変動係数%	52.6	46.2
HP-3000 13.5mg 2枚/徐放錠 ^a 8mg	幾何平均値比	0.693	0.815
	変動係数%	44.2	46.2

a: ロピニロール塩酸塩徐放錠

3. 安全性

Study IのHP-3000投与期において、有害事象発現率は34.4% (31/90例)であり、各用量での有害事象発現率は30.3~47.1%であった。主な有害事象は、不眠症 (4.4%)、低プロラクチン血症、浮動性めまい、傾眠 (各3.3%)であり〔表6-(a)〕、いずれも重症度は軽度または中等度であった。HP-3000 6.75mgを投与した1例において、後観察の1週間後、重篤な有害事象として精神状態変化が発現した。その23日後に無治療で消失し、治験薬との因果関係はないと判断された。その他の安全性評価項目で重要な所見は認められなかった。徐放錠投与期においては、有害事象発現率は16.7% (15/90例)であり、各用量の有害事象発現率は9.1~22.7%であった。有害事象は、嘔吐、起立性低血圧 (各2.2%)であり〔表6-(b)〕、全て軽度または中等度であった。いずれの投与群および投与期においても治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は認められず、死亡例はなかった。

Study IIでは、HP-3000 8mg投与期の有害事象発現率は65.0% (13/20例)であり、適

用部位紅斑が55.0% (11/20例)、悪心および起立血圧低下等が各5.0% (1/20例)であった。HP-3000 16mg投与期の有害事象発現率は5.0% (1/20例)であり、食欲減退であった。試験期間を通じた有害事象発現率は65.0% (13/20例)であった (表7)。いずれも治験薬との因果関係は否定できない有害事象 (副作用)であったが、重症度は軽度であり、無治療で消失した。重篤な有害事象は認められず、死亡例はなかった。

4. 付着性の評価

Study Iでは、HP-3000投与期における治験薬の付着状態において、完全剥離が生じたのはPart 1のHP-3000 6.75mgで3例、HP-3000 13.5mgで4例およびHP-3000 40.5mgで2例、Part 2の13.5mg 2枚で5例およびHP-3000 27.0mgで5例であり、その他大部分の被験者の付着状態は「90%以上が付着している」または「75~90%未満が付着している」であった。

Study IIでは、HP-3000 8mg投与期における治験薬の付着状態において、剥離が生じた被験者はなく、治験薬投与開始後48時間を

表6 2%以上発現した有害事象一覧 (Study I)

(a) HP-3000

器官別大分類 基本語	HP-3000 6.75mg (N=18)	HP-3000 13.5mg (N=22)	HP-3000 40.5mg (N=17)	HP-3000 27.0mg および 13.5mg 2枚 (N=33)	合計 (N=90)
有害事象発現例数	6 (33.3)	7 (31.8)	8 (47.1)	10 (30.3)	31 (34.4)
中止に至った有害事象発現例数	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
内分泌障害					
低プロラクチン血症	0	0	0	3 (9.1)	3 (3.3)
胃腸障害					
歯痛	0	1 (4.5)	1 (5.9)	0	2 (2.2)
感染症および寄生虫症					
尿路感染症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0	2 (2.2)
神経系障害					
浮動性めまい	0	1 (4.5)	1 (5.9)	1 (3.0)	3 (3.3)
傾眠	1 (5.6)	1 (4.5)	0	1 (3.0)	3 (3.3)
精神障害					
不眠症	1 (5.6)	2 (9.1)	0	1 (3.0)	4 (4.4)
血管障害					
高血圧	0	1 (4.5)	1 (5.9)	0	2 (2.2)
挫傷	0	0	2 (11.8)	0	2 (2.2)

例数 (%)

(b) 徐放錠

器官別大分類 基本語	徐放錠 ^a 2mg (N=18)	徐放錠 ^a 4mg (N=22)	徐放錠 ^a 12mg (N=17)	徐放錠 ^a 8mg (N=33)	合計 (N=90)
有害事象発現例数	4 (22.2)	5 (22.7)	3 (17.6)	3 (9.1)	15 (16.7)
中止に至った有害事象発現例数	0	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0
胃腸障害					
嘔吐	0	1 (4.5)	0	1 (3.0)	2 (2.2)
血管障害					
起立性低血圧	0	1 (4.5)	1 (5.9)	0	2 (2.2)

a: ロビニロール塩酸塩徐放錠

例数 (%)

表7 HP-3000の有害事象発現率 (Study II)

器官別大分類 基本語	HP-3000 8mg (N=20)	HP-3000 16mg (N=20)	通期 (N=20)
有害事象発現例数	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (65.0)
中止に至った有害事象発現例数	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
胃腸障害	1 (5.0)	0	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (55.0)	0	11 (55.0)
適用部位紅斑	11 (55.0)	0	11 (55.0)
臨床検査	2 (10.0)	0	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0	1 (5.0)
起立血圧低下	1 (5.0)	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	1 (5.0)	1 (5.0)
食欲減退	0	1 (5.0)	1 (5.0)

例数 (%)

除き、80%以上の被験者が「90%以上が付着している」であった。HP-3000投与開始後48時間の付着状態は、80%以上の被験者が「90%以上が付着している」または「75~90%未満が付着している」であった。HP-3000 16mg投与期における治験薬の付着状態は、いずれの評価時点も80%以上の被験者が「90%以上が付着している」であった。

III 考 察

PD患者および健康成人を対象とし、HP-3000反復投与時の薬物動態および安全性を確認した。PD患者を対象に徐放錠を比較薬として実施したStudy Iでは、HP-3000投与時のロピニロールの C_{max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} は、用量に相関して増加したものの、HP-3000 40.5mg投与時の薬物動態パラメータは用量比よりも低い値を示した。N-デスプロピルロピニロールは用量に相関して増加し、HP-3000 40.5mg投与時のパラメータは用量比よりも高い値を

示した。徐放錠投与時のパラメータも同様の傾向であった。HP-3000 40.5mg投与時の C_{max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} の代謝物比はそれぞれ1.36および1.37であり他用量に比べ高い値を示した。HP-3000 40.5mgの個別の代謝物比は他用量投与時と比較し、最大値には大きな違いはなかったが最小値は高く全体的に分布は高めであった。Study Iは並行群間デザインのため各用量の被験者が異なっており、HP-3000 40.5mg投与時の代謝物比は若干高い値を示したため、ロピニロールのパラメータは用量比よりも低く、またN-デスプロピルロピニロールのパラメータは用量比よりも高かったと考えられる。ロピニロールおよびN-デスプロピルロピニロールの C_{max}^{ss} および AUC_{τ}^{ss} の個別値を用いたパワーモデルによる解析では、傾き (β) は1に近く90%信頼区間は1を含んだため、HP-3000 6.75~40.5mgにおける薬物動態は線形と考えられた。

HP-3000の血漿中ロピニロール濃度の変動率は、徐放錠よりも小さかった。定常状態に

において、HP-3000の血漿中ロピニロール濃度は、投与後緩やかに上昇し、剥離まで安定した推移を示した。一方で、徐放錠は投与直後から血漿中ロピニロール濃度は上昇し、HP-3000よりも早く t_{max} に達し、その後持続傾向は見られなかった。経皮投与による緩やかな吸収および消失によりHP-3000は徐放錠よりも小さい変動率を示したと考えられた。

健康成人を対象としたStudy IIでは、血漿中ロピニロール濃度の推移および t_{max} はStudy IのHP-3000投与時にほぼ類似し、変動率もほぼ同じであった。健康成人の代謝物比はPD患者よりも低かった。

Study Iにおいて検討した各用量の $AUC_{0-\infty}^{ss}$ におけるHP-3000の徐放錠に対する相対的バイオアベイラビリティは0.739~1.03であり全体的に1より低い傾向があり、徐放錠の $AUC_{0-\infty}^{ss}$ に相当するHP-3000の用量を補正する必要があると考えられた。4用量を統合して算出した相対的バイオアベイラビリティより、徐放錠2mgの $AUC_{0-\infty}^{ss}$ に近似するHP-3000の用量は8mgと考えられた。また、複数枚貼付時の相対的バイオアベイラビリティは、GMR (geometric mean ratio) が約90%、90%信頼区間がほぼ80~125%の範囲に入ったことから、複数枚貼付による薬物動態への影響はないと考えられた。

安全性については、両試験において、HP-3000の安全性プロファイル上問題となる事象は認められなかった。

以上より、HP-3000は徐放錠に比べ、定常状態において安定した血漿中ロピニロール濃度を維持でき、1日1回の投与で、24時間安定したCDSが期待できるものと考えられ、HP-3000はPD治療における薬物治療の新たな選択肢となっている。

なお、この臨床薬理試験結果から第Ⅲ相の検証試験では本邦の徐放錠用量 (2~16mg) に合わせHP-3000の用量を8~64mgとし、L-DOPA併用日本人PD患者を対象としたランダ

ム化二重盲検比較試験、およびL-DOPA併用・非併用日本人PD患者を対象とした長期投与試験を実施した。その結果、二重盲検比較試験¹⁰⁾ではUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III (運動機能) の合計スコアのベースラインからの変化量について、HP-3000のプラセボに対する優越性および徐放錠に対する非劣性が確認され、off時間についても有意な低下が見られた。長期投与試験¹¹⁾においても、効果の持続が見られ、安全性には問題がなく、薬物動態も試験期間を通して定常状態を示した。HP-3000は24時間を通じて変動の小さい安定した血中濃度を示すことから、CDDによるCDSの実現により第Ⅲ相の検証試験の有効性が示された。

結 論

PD患者および健康成人共に、ロピニロール経皮吸収型製剤 (HP-3000) を反復投与した時、付着性に関しては大部分の被験者で問題なく、定常状態における血漿中ロピニロール濃度は、ロピニロール塩酸塩徐放錠と比較して血中濃度変動の小さい緩やかな推移を示した。

利益相反

本論文に関する2つの治験は久光製薬株式会社が治験依頼者として実施し、本治験の実施に関する費用は全て久光製薬株式会社が負担し、本論文作成に関する費用は久光製薬株式会社および協和キリン株式会社が負担した。内田英二は本邦にて実施した、健康成人における臨床薬理試験に医学専門家として関与し、久光製薬株式会社より資金提供を受けた。野元正弘はパーキンソン病の専門家として本論文の作成に関与し、久光製薬株式会社より資金提供を受けた。寺原孝明、大川宏司および高橋愛愁は久光製薬株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集, 日本神経学会 (監修). パーキンソン病診療ガイドライン2018 第1版. 医学書院: 2018. p.vii-xii.
- 2) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 ; **386** : 896-912.
- 3) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 ; **16** : 448-458.
- 4) Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease : current controversies. *Mov Disord*. 2004 ; **19** : 997-1005.
- 5) 波多野 琢, 服部信孝. Continuous dopaminergic stimulation (CDS) 実現による運動症状への対応. *神経治療* 2014 ; **31** : 162-165.
- 6) Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2013 ; **13** : 719-729.
- 7) 山本光利, 斎木英資, 渡辺宏久, 大塚千久美. 座談会 パーキンソン病治療UPDATE—Continuous Drug Deliveryの工夫によるContinuous Dopaminergic Stimulationはどこまで進んだか—. *Prog Med*. 2012 ; **32** : 1281-1288.
- 8) 長谷川隆文. IV. Parkinson病 2. 新しいParkinson病治療薬による初期治療. *日内会誌* 2014 ; **103** : 1861-1868.
- 9) Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches : history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2015 ; **172** : 2179-2209.
- 10) Hattori N, Mochizuki H, Hasegawa K, et al. Ropinirole Patch Versus Placebo, Ropinirole Extended-Release Tablet in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2020 ; **35** : 1565-1573.
- 11) Mochizuki H, Hattori N, Hasegawa K, et al. Long-term study of ropinirole patch in Parkinson's disease patients with/without basal L-dopa. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 ; **83** : 105-109.

Pharmacokinetics of Ropinirole Patch (HP-3000) in Patients with Parkinson's Disease and Healthy Adults

Eiji Uchida^{1,*}, Masahiro Nomoto², Takaaki Terahara³, Koji Okawa⁴ and Eriko Takahashi⁴

1 : Professor emeritus, Showa University, Tokyo, Japan

2 : Saiseikai Imabari Center for Health and Welfare, Ehime, Japan

3 : R&D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

4 : Clinical Development Department, R&D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

* : Medical Expert

Corresponding author : Takaaki Terahara
R&D Division, Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
2-4-1, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-6330, Japan

Abstract

Background : For the treatment of Parkinson's disease, continuous dopaminergic stimulation (CDS) is considered to be beneficial to reduce exercise complications

and obtain stable therapeutic effects. In this study, a ropinirole transdermal drug delivery system (patch) was developed to achieve CDS and maintain stable blood concentrations. We investigated the pharmacokinetics following multiple doses of ropinirole patch HP-3000 in patients (American and Ukrainian) diagnosed with Parkinson's disease and healthy Japanese adults.

Methods : Ninety patients were administered 2, 4, 8 or 12 mg (as ropinirole) of ropinirole controlled-release tablet once a day for seven days, followed by switching to 6.75, 13.5, 27.0 or 40.5 mg (as ropinirole hydrochloride) of ropinirole patch once a day for seven days. Twenty healthy subjects were administered 8 and 16 mg of ropinirole patch once a day for seven days. Blood samples were obtained, and plasma concentrations of ropinirole and its metabolites were determined.

Results : Steady-state plasma ropinirole concentrations were achieved by 4th administration of HP-3000. In patients, the t_{max} after seven applications of ropinirole patch was 10.9 to 20.0 h, and plasma ropinirole concentrations showed a gentle profile with small peak to trough range. The t_{max} of ropinirole controlled-release tablet was 5.03 to 6.00 h, which was lower than that of the ropinirole patch. In healthy subjects, the fluctuation of plasma ropinirole concentrations following the application of ropinirole patch was similar to that of patients, and plasma concentrations were stable during application.

Conclusions : In both patients and healthy subjects, plasma ropinirole concentrations at steady-state following multiple doses of ropinirole patches (HP-3000) showed a gentle profile with smaller peak to trough range compared to that of the ropinirole controlled-release tablet.

Key words : ropinirole hydrochloride, transdermal drug delivery system, patch, Parkinson's disease and pharmacokinetics

(次ページより別表1~4を掲載)

別表1 血漿中N-デスプロピロピニロール濃度の薬物動態パラメータ (Study I)

治験薬	投与量		PKパラメータ					変動率 ^b (%)
			C _{max} ^{ss} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ ^{ss} (h・ng/mL)	C _{min} ^{ss} (ng/mL)	C _{av} ^{ss} (ng/mL)	
HP-3000	6.75mg	例数	17	17	17	17	17	17
		平均値	1.22	12.0	25.4	0.933	1.06	32.9
		標準偏差	0.596	(0, 24.0)	13.3	0.534	0.557	20.3
		変動係数%	48.8	—	52.5	57.3	52.5	61.8
	13.5mg	例数	22	22	21	22	21	21
		平均値	3.38	11.9	65.5	2.25	2.74	36.2
		標準偏差	2.45	(0, 24.0)	40.6	1.11	1.70	18.3
		変動係数%	72.6	—	61.9	49.4	62.2	50.4
	27.0mg	例数	32	32	32	32	32	32
		平均値	6.38	20.0	129	4.48	5.39	35.2
		標準偏差	2.47	(0, 24.1)	49.6	1.79	2.07	20.3
		変動係数%	38.7	—	38.4	39.9	38.4	57.6
	13.5mg 2枚	例数	33	33	33	33	33	33
		平均値	5.67	16.0	117	4.25	4.90	32.1
		標準偏差	2.36	(0, 24.0)	52.8	2.06	2.20	19.5
		変動係数%	41.6	—	45.0	48.4	45.0	60.7
40.5mg	例数	15	15	15	15	15	15	
	平均値	8.70	16.5	182	6.87	7.61	26.3	
	標準偏差	5.11	(0, 24.0)	113	4.30	4.70	8.12	
	変動係数%	58.8	—	61.8	62.6	61.7	30.9	
徐放錠 ^c	2mg	例数	18	18	18	18	18	18
		平均値	2.90	6.03	49.6	1.59	2.07	72.3
		標準偏差	1.98	(0, 20.0)	14.6	0.700	0.611	115
		変動係数%	68.5	—	29.5	44.1	29.5	159.2
	4mg	例数	21	21	21	21	21	21
		平均値	5.35	6.00	104	3.25	4.33	49.1
		標準偏差	2.25	(4.00, 24.0)	37.2	1.28	1.55	28.6
		変動係数%	42.1	—	35.9	39.5	35.8	58.3
	8mg	例数	33	33	33	33	33	33
		平均値	10.5	6.00	205	6.25	8.57	49.4
		標準偏差	3.10	(0, 16.0)	58.8	1.73	2.45	17.5
		変動係数%	29.5	—	28.7	27.7	28.6	35.4
	12mg	例数	16	16	16	16	16	16
		平均値	16.2	7.00	321	9.49	13.4	52.3
		標準偏差	3.24	(2.00, 24.1)	68.1	4.23	2.83	28.8
		変動係数%	20.0	—	21.2	44.6	21.1	55.0

a: t_{max} は中央値と (最小値, 最大値) を記載

b: 変動率 = (C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}) / C_{av}^{ss} × 100%

c: ロピニロール塩酸塩徐放錠

別表2 薬物動態パラメータの代謝物比
(N-デスプロピルロピニロール/ロピニロール) (Study I)

治験薬	投与量		代謝物比	
			C_{\max}^{ss} (ng/mL)	AUC_{τ}^{ss} (h・ng/mL)
HP-3000	6.75mg	例数	17	17
		平均値	0.968	1.01
		標準偏差	0.254	0.263
		変動係数%	26.2	26.0
	13.5mg	例数	22	21
		平均値	1.06	1.07
		標準偏差	0.362	0.392
		変動係数%	34.1	36.7
	27.0mg	例数	32	32
		平均値	0.994	1.01
		標準偏差	0.314	0.290
		変動係数%	31.5	28.8
13.5mg 2枚	例数	33	33	
	平均値	1.02	1.05	
	標準偏差	0.349	0.384	
	変動係数%	34.4	36.4	
40.5mg	例数	15	15	
	平均値	1.36	1.37	
	標準偏差	0.444	0.446	
	変動係数%	32.7	32.5	
徐放錠 ^a	2mg	例数	18	18
		平均値	1.61	1.73
		標準偏差	0.594	0.634
		変動係数%	36.9	36.6
	4mg	例数	21	21
		平均値	1.65	1.89
		標準偏差	0.620	0.772
		変動係数%	37.7	40.9
	8mg	例数	33	33
		平均値	1.40	1.64
		標準偏差	0.549	0.723
		変動係数%	39.4	44.2
12mg	例数	16	16	
	平均値	1.93	2.33	
	標準偏差	0.969	1.17	
	変動係数%	50.3	50.2	

a: ロピニロール塩酸塩徐放錠

別表3 血漿中N-デスプロピルロピニロール濃度の薬物動態パラメータ (Study II)

治験薬		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	C _{av} (ng/mL)	変動率 ^b (%)
HP-3000 8mg (投与7回目)	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.02	20.0	20.9	0.742	0.872	33.3
	標準偏差	0.358	(3, 24)	7.38	0.261	0.308	15.8
	変動係数%	35.0	—	35.3	35.2	35.3	47.5
HP-3000 16mg (投与7回目)	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.94	20.0	40.1	1.44	1.67	31.3
	標準偏差	0.557	(3, 24)	12.3	0.473	0.512	18.6
	変動係数%	28.8	—	30.7	32.8	30.7	59.4

a : t_{max} は中央値と (最小値, 最大値) を記載

b : 変動率 = (C_{max} - C_{min}) / C_{av} × 100%

別表4 薬物動態パラメータの代謝物比
(N-デスプロピルロピニロール/ロピニロール) (Study II)

治験薬	投与量		代謝物比	
			C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)
HP-3000	8mg	例数	19	17
		平均値	0.584	0.618
		標準偏差	0.176	0.173
		変動係数%	30.2	28.0
	16mg	例数	20	20
		平均値	0.565	0.572
		標準偏差	0.164	0.167
		変動係数%	29.1	29.1

(受理日 : 2021年12月27日)