

# 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（1998年9月）に準拠して作成

ドパミンD<sub>2</sub>受容体系作動薬

劇薬  
処方せん医薬品

**レキツプ<sup>®</sup>錠0.25mg**

**レキツプ<sup>®</sup>錠1mg**

**レキツプ<sup>®</sup>錠2mg**

**ReQuip<sup>®</sup> Tablets**

剤	形	フィルムコート錠
規 格 ・ 含 量		0.25mg錠：1錠中にロピニロール塩酸塩0.285mg(ロピニロールとして0.25mg)含有 1mg錠： 1錠中にロピニロール塩酸塩1.14mg(ロピニロールとして1mg)含有 2mg錠： 1錠中にロピニロール塩酸塩2.28mg(ロピニロールとして2mg)含有
一 般 名		和 名：ロピニロール塩酸塩 (JAN) 洋 名：Ropinirole Hydrochloride (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		輸入承認年月日：2006年10月20日 薬価基準収載年月日：2006年12月1日 発売年月日：2006年12月6日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名		製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補充し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報およ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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

概要に関する項目	3. 臨床成績	9
1. 開発の経緯	(1) 臨床効果	9
2. 製品の特徴及び有用性	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	10
	(4) 検証的試験	10
	1) 無作為化平行用量反応試験	10
	2) 比較試験	11
	3) 非対照非盲検試験	12
	4) 安全性試験	12
	5) 患者・病態別試験	12
	(5) 治療の使用	12
	1) 使用成績調査・特別調査・ 市販後臨床試験	12
	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	12
名称に関する項目	薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群	13
(1) 和名	2. 薬理作用	13
(2) 洋名	(1) 作用部位・作用機序	13
(3) 名称の由来	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 一般名		
(1) 和名(命名法)	薬物動態に関する項目	
(2) 洋名(命名法)	1. 血中濃度の推移、測定法	16
3. 構造式又は示性式	(1) 治療上有効な血中濃度	16
4. 分子式及び分子量	(2) 最高血中濃度到達時間	16
5. 化学名(命名法)	(3) 通常用量での血中濃度	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	17
7. CAS登録番号	2. 薬物速度論的パラメータ	17
	(1) 吸収速度定数	17
	(2) バイオアベイラビリティ	17
	(3) 消失速度定数	17
	(4) クリアランス	18
	(5) 分布容積	18
	(6) 血漿蛋白結合率	18
	3. 吸収	18
	4. 分布	18
	(1) 血液 - 脳関門通過性	18
	(2) 胎児への移行性	19
	(3) 乳汁中への移行性	19
	(4) 髄液への移行性	19
	(5) その他の組織への移行性	19
	5. 代謝	19
	(1) 代謝部位及び代謝経路	19
	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	20
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分		
2. 物理化学的性質		
(1) 外観・性状		
(2) 溶解性		
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点		
(5) 酸塩基解離定数		
(6) 分配係数		
3. 有効成分の各種条件下における安定性		
4. 有効成分の確認試験法		
5. 有効成分の定量法		
製剤に関する項目		
1. 剤形		
(1) 剤形の区別及び性状		
(2) 識別コード		
2. 製剤の組成		
(1) 有効成分(活性成分)の含量		
(2) 添加物		
3. 製剤の各種条件下における安定性		
4. 混入する可能性のある夾雑物		
5. 溶出試験		
6. 製剤中の有効成分の確認試験法		
7. 製剤中の有効成分の定量法		
8. 容器の材質		
治療に関する項目		
1. 効能又は効果		
2. 用法及び用量		



## 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ロピニロール塩酸塩は英国グラクソ・スミスクライン社でドパミンの構造をもとに創製・開発された麦角アルカロイドの化学構造を有さないドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体サブタイプの D<sub>2</sub> 受容体系に選択性を示す。

本剤はパーキンソン病の適応で 1996 年 7 月に英国において承認されたのをはじめ、現在 70 カ国以上で承認されている（2007 年 2 月現在）。

本邦においては、2006 年 10 月に承認された。

### 2. 製品の特徴及び有用性

1. ドパミン D<sub>2</sub> 受容体系に選択的に作用する非麦角系ドパミン受容体作動薬である。
2. 早期から進行期のパーキンソン病患者において、運動能力および日常生活動作を改善する。
3. ドパミン受容体作動薬の中で、日本で初めて第Ⅲ相試験で off 時間の短縮効果が認められた。
4. 承認時までの調査症例 723 例中 498 例（68.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、悪心 139 例（19.2%）、めまい 63 例（8.7%）、CK（CPK）増加 63 例（8.7%）、幻覚 53 例（7.3%）であった。また、重大な副作用として突発的睡眠、極度の傾眠、幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄があらわれることがある。なお、類薬の重大な副作用として悪性症候群が報告されている。

## ．名称に関する項目

### 1．販売名

#### (1) 和名

レキップ錠 0.25mg, レキップ錠 1mg, レキップ錠 2mg

#### (2) 洋名

ReQuip Tablets 0.25mg, ReQuip Tablets 1mg, ReQuip Tablets 2mg

#### (3) 名称の由来

Re（再び）という接頭語と equip（人に身支度させる、必要品を持たせる、供給する）という動詞を組み合わせ、「再び活動ができる」「再びドパミンを供給する」という意味をこめて命名された。

### 2．一般名

#### (1) 和名（命名法）

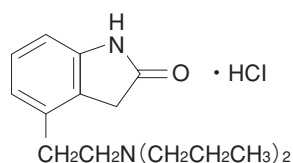
ロピニロール塩酸塩（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Ropinirole Hydrochloride（JAN）

ropinirole（INN）

### 3．構造式又は示性式



### 4．分子式及び分子量

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·HCl

分子量：296.84

### 5．化学名（命名法）

4-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]-2-インドリノン 一塩酸塩 (IUPAC)

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

## 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：SK&F101468-A

## 7 . CAS 登録番号

91374-20-8

91374-21-9 (遊離塩基)

## ．有効成分に関する項目

### 1．有効成分の規制区分

劇薬、処方せん医薬品

### 2．物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

#### (2) 溶解性

##### 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1g を溶解するために要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
水	7	溶けやすい
メタノール	20	やや溶けやすい
酢酸 (100)	15	やや溶けやすい
エタノール (95)	70	やや溶けにくい
アセトニトリル	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない

##### 各 pH における溶解性

溶媒 pH	1g を溶解するために要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
pH2.0	10	やや溶けやすい
pH4.0	10	やや溶けやすい
pH7.0	10	やや溶けやすい
pH9.0	450	溶けにくい
pH12.0	2000	極めて溶けにくい

溶媒：Britton-Robinson の広域緩衝液

#### (3) 吸湿性

25℃ /75% RH および 25℃ /93% RH に 7 日間放置したとき、吸湿性は認められなかった。

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 244℃ (分解)

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> = 10.20 (側鎖三級アミン由来)

pKa<sub>2</sub> = 12.76 (インドール環二級アミン由来)

## (6) 分配係数

pH	分配係数 (1-オクタノール/水系)
2	$8.9 \times 10^{-3}$
4	$1.3 \times 10^{-2}$
6	$6.5 \times 10^{-2}$
7	0.183
7.4	0.266
8	0.366
10	0.878
12	2.781

## 3. 有効成分の各種条件下における安定性

### 各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
		50℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	30℃ /91% RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
	光	白色蛍光灯 (約 1000Lux)	総照度 72万 Lux・hr	ガラス製シャーレ	変化なし
陽光ランプ (約 27000Lux)		総照度 583.2万 Lux・hr	ガラス製シャーレ	特定の類縁物質の低下が認められた。その他の試験項目においては変化を認めなかった。	

## 4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸収スペクトル測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 定性反応

## 5. 有効成分の定量法



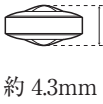


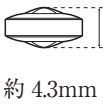


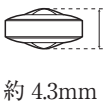
電位差滴定法

## . 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

剤形の区別：錠剤（フィルムコート錠）

販売名	外形			質量	色・形状
	表(直径)	裏	側面(厚さ)		
レキップ錠 0.25mg	 7.6mm		 約 4.3mm	155mg	白色五角形
レキップ錠 1mg	 7.6mm		 約 4.3mm	156mg	淡黄緑色五角形
レキップ錠 2mg	 7.6mm		 約 4.3mm	155mg	淡紅白色五角形

#### (2) 識別コード

- レキップ錠 0.25mg：表面 SB、裏面 4890
- レキップ錠 1mg：表面 SB、裏面 4892
- レキップ錠 2mg：表面 SB、裏面 4893

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

- レキップ錠 0.25mg：1錠中にロピニロール塩酸塩 0.285mg（ロピニロールとして 0.25mg）含有
- レキップ錠 1mg：1錠中にロピニロール塩酸塩 1.14mg（ロピニロールとして 1mg）含有
- レキップ錠 2mg：1錠中にロピニロール塩酸塩 2.28mg（ロピニロールとして 2mg）含有

#### (2) 添加物

- レキップ錠 0.25mg：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン
- レキップ錠 1mg：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色二号アルミニウムレーキ
- レキップ錠 2mg：クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	含量	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期 保存試験	0.25mg	25℃ /60% RH	24 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	類縁物質のわずかな増加が認められたが、規格内の変化であった。	
	1mg	25℃ /60% RH	24 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	類縁物質のわずかな増加が認められたが、規格内の変化であった。	
	2mg	25℃ /60% RH	24 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	類縁物質のわずかな増加が認められたが、規格内の変化であった。	
加速試験	0.25mg	40℃ /75% RH	6 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	含量低下と類縁物質の増加が認められた。	
	1mg	40℃ /75% RH	6 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	含量低下と類縁物質の増加が認められた。	
	2mg	40℃ /75% RH	6 ヶ月	PTP 包装 <sup>2)</sup>	含量低下と類縁物質の増加が認められた。	
苛酷試験	温度	0.25mg <sup>3)</sup>	60℃	3 ヶ月	無包装	含量の低下および類縁物質の増加が認められ、含量低下に伴い、溶出率の低下も認められた。
		2mg	60℃	3 ヶ月	無包装	硬度の低下、含量の低下、類縁物質の増加が認められた。
	湿度	0.25mg <sup>3)</sup>	25℃ /90% RH	3 ヶ月	無包装	水分の増加、硬度の低下、含量の低下、類縁物質の増加が認められた。
		0.25mg <sup>3)</sup>	25℃ /90% RH	3 ヶ月	ビロー包装 <sup>1)</sup>	類縁物質が若干増加したが、規格内の変化であった。
		2mg	25℃ /90% RH	3 ヶ月	無包装	水分の増加、硬度の低下、含量の低下および類縁物質の増加が認められた。含量の低下および類縁物質の増加は規格内の変化であった。
	光	0.25mg <sup>3)</sup>	白色蛍光灯 (約 1000Lux)	総照度 120 万 Lux・hr	無包装	若干の含量低下および類縁物質の増加が認められたが、規格内の変化であった。
		2mg	白色蛍光灯ランプ (約 3000Lux) + 近紫外蛍光灯ランプ (5W/m <sup>2</sup> )	白色蛍光灯ランプ 総照度 120 万 Lux・hr + 近紫外蛍光灯ランプ 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> <sup>4)</sup>	無包装	類縁物質の増加が認められたが、規格内の変化であった。

1) ビロー包装：PTP 包装品 (PVC・アルミニウム箔) をアルミニウムラミネートにより包装したものを。

2) PTP 包装：PVC/PVdC・アルミニウム箔

3) 円形錠 (五角形錠と同一処方) のデータ

4) 白色蛍光灯ランプで 3000Lux を 17 日間照射後、近紫外蛍光灯ランプで近紫外放射エネルギー 5W/m<sup>2</sup> を 40 時間照射した。

#### 4．混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物または分解物の混在が予想される。

#### 5．溶出試験

方 法：日本薬局方溶出試験法第1法（回転バスケット法）

条 件：回転数 50rpm

試験液：pH4.0、0.01mol/L クエン酸緩衝液

結 果：15 分間の溶出率は 80%以上であった。

#### 6．製剤中の有効成分の確認試験法

キャピラリー電気泳動法

#### 7．製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 8．容器の材質

PTP 包装 ：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

## ．治療に関する項目

### 1．効能又は効果

パーキンソン病

### 2．用法及び用量

通常、成人にはロピニロールとして1回0.25mg、1日3回（1日量0.75mg）から始め、1週毎に1日量として0.75mgずつ増量し、4週目に1日量を3mgとする。以後経過観察しながら、必要に応じ、1日量として1.5mgずつ1週間以上の間隔で増量し、維持量（標準1日量3～9mg）を定める。いずれの投与量の場合も1日3回に分け、経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量15mgを超えないこととする。

#### 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 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）、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。
- (2) 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。

### 3．臨床成績

#### (1) 臨床効果

L-dopa 製剤併用例（進行期パーキンソン病患者）241例（本剤121例、プラセボ120例）を対象とした二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し、UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part II（日常生活動作）及びPart III（運動能力検査）の合計点スコアを有意に改善した。また、有効性に関する全般的な印象の改善率（改善以上と判定された症例の割合）において有意に高い値を示し、wearing-off、on-off現象を有する症例におけるoff時間の短縮効果も認められた。最終評価時の投与量は $7.12 \pm 2.88\text{mg/日}$ （平均値 $\pm$ SD）であった<sup>1)</sup>。

Mizuno Y et al. : Mov Disord 2007 ; 22 : 1860-1865

#### 試験成績

評価項目	投与群	例数	結果	優越性検定
UPDRS Part II 減少度	ロピニロール	120	-2.7	p < 0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	-1.0	
UPDRS Part III 減少度	ロピニロール	120	-9.5	p < 0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	-4.5	
改善率	ロピニロール	120	55.0%	p < 0.001 (Fisher)
	プラセボ	120	28.3%	
off時間の短縮*	ロピニロール	63	58.7%	p=0.03 (Fisher)
	プラセボ	57	38.6%	

\* off時間が20%以上短縮した症例の割合

L-dopa 製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）29例を対象とした非盲検試験において、本剤はUPDRS Part II及びPart IIIの合計点スコアを改善し、また、有効性に関する全般的な印象の改善率は82.8%（24/29例）であった。最終評価時の投与量は $7.25 \pm 2.56\text{mg/日}$ （平均値 $\pm$ SD）であった。なお、国内において、1日3回投与による長期投与試験及び1日投与量10mgを超える用量での長

期投与試験は行われていない。

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人9例にロピニロール塩酸塩をロピニロールとして0.1および0.2mg食後に単回経口投与した結果、0.1mg投与時に軽度のたちくらみが1例、軽度の頭痛が2例に、0.2mg投与時に軽度の眠気が2例にみられたが、いずれも本剤との関連は不明と判断された。また、健康成人9例に0.4mgを空腹時に単回経口投与した結果、5例に起立性低血圧様症状が現れた。

健康成人8例に1回0.2mgから始めて0.4、0.6、0.8mgを漸増法により1日2回8日間反復経口投与した結果、0.2mg初回投与時に軽度の立ちくらみが1例に、0.6mg初回投与時に軽度の頭重感が1例にみられたが、いずれも本剤との関連は不明または多分なしと判定された。

これらの試験において、起立性低血圧様症状のみられた者では立位血圧の低下および脈拍数増加が認められたが、その他の理学的検査および臨床検査については全ての試験において本剤に関連する異常は認められなかった<sup>2)</sup>。

浦江明憲ほか：薬理と治療 1996；24：S1779-S1795

注) 用法・用量が承認事項と異なる

健康成人5例に0.25mgを単回経口投与したところ、自覚症状、医師の診察において異常は認められなかった。また、理学的検査、および臨床検査のいずれにおいても本剤に関連する異常は認められなかった<sup>3)</sup>。

入江伸ほか：薬理と治療 1996；24：S1797-S1803

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>4)</sup>

パーキンソン病患者18例に1回0.2mg、1日2回投与より投与開始し、1回4.0mg1日2回(1日量8.0mg)投与まで漸増した結果、L-dopa併用例、非併用例のいずれに対しても有効性が確認された。また最大1日8mgまでの安全性が確認された。

砂田芳秀ほか：薬理と治療 1996；24：S1819-S1839

注) 用法・用量が承認事項と異なる

## (4) 検証的試験

### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>5)</sup>

パーキンソン病患者222例を対象に初期漸増投与法および維持量域の有効性および安全性を検討する非盲検比較試験を行った。初期用量を1回0.2mg、1日2回投与とし、A群は2週目に1mg/回、1日2回、B群は1.5mg/回、1日2回に増量し、その後維持量まで漸増投与した。投与期間は8週間とし、最大投与量は1回5mg、1日2回とした。その結果、8週目の投与量は非併用例ではA群 $6.5 \pm 2.6$ mg、B群 $6.8 \pm 3.0$ mg、併用例ではA群 $5.4 \pm 2.6$ mg、B群 $5.9$ mg $\pm 2.5$ mgと同程度に収束し、有効性および安全性ともに両群間に有意な差は認められなかった。また、最大1日10mgまでの維持用量域における有効性および安全性が確認された。

村山繁雄ほか：薬理と治療 1996；24：S1841-S1873

注) 用法・用量が承認事項と異なる

2) 比較試験

①プロモクリプチンメシル酸塩を対照とした二重盲検比較試験<sup>6)</sup>

パーキンソン病患者 366 例を対象に、ロピニロール 1 回 0.25mg、1 日 2 回またはプロモクリプチン 1 回 1.25mg、1 日 1 回を初期用量として投与開始し、2 週目にロピニロール 2.0mg/ 日、プロモクリプチン 5.0mg/ 日まで漸増後、有効性・忍容性を見ながら維持量まで漸増投与した。投与期間は 8 週とし、最大投与量はロピニロール 1 回 4.5mg、1 日 2 回 (9mg/ 日)、プロモクリプチン 1 回 7.5mg、1 日 3 回 (22.5mg/ 日) とした。

その結果、主解析 (PC 解析) において L-dopa 製剤非併用例での全般改善度および全般有用度、併用例での概括安全度および全般有用度で同等性が検証された。

総合評価		有効性	安全性	有用性
		全般改善度 (「改善」以上)	概括安全度 (「安全である」)	有用度 (「有用」以上)
L-dopa 製剤 非併用例	ロピニロール	48.9%	35.3%	41.2%
	プロモクリプチン	32.6%	50.0%	28.0%
	同等性	p=0.005	N.S	p=0.007
L-dopa 製剤 併用例	ロピニロール	41.9%	50.0%	39.7%
	プロモクリプチン	43.4%	48.4%	35.2%
	同等性	N.S	p=0.034	p=0.010

N.S : Not significant

村山繁雄ほか：薬理と治療 1996；24：S1939-S2007

注) 用法・用量が承認事項と異なる

② L-dopa 製剤併用例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

L-dopa 製剤を投与されているパーキンソン病患者 241 例を対象に、ロピニロールまたはプラセボ 1 回 0.25mg、1 日 3 回投与より投与開始し、1 週毎に漸増し 4 週目に 3mg/ 日まで固定漸増後、有効性・忍容性を見ながら漸増 (1 日最大投与量 15mg) し 16 週間投与を行った。

本剤はプラセボと比較し、最終評価時における UPDRS Part II (日常生活動作) および Part III (運動能力検査) の合計スコアを有意に改善した。また、有効性に関する全般的な印象の改善率 (改善以上と判定された症例の割合) において有意に高い値を示し、wearing-off、on-off 現象を有する症例における off 時間の短縮効果が認められた。

最終評価時における平均投与量は  $7.12 \pm 2.88\text{mg}$  であった。

また、最大 1 日 15mg までの投与量において忍容性が確認された。

評価項目	投与群	例数	結果	優越性検定
UPDRS Part II 減少度	ロピニロール	120	- 2.7	p < 0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	- 1.0	
UPDRS Part III 減少度	ロピニロール	120	- 9.5	p < 0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	- 4.5	
改善率	ロピニロール	120	55.0%	p < 0.001 (Fisher)
	プラセボ	120	28.3%	
off 時間の短縮*	ロピニロール	63	58.7%	p = 0.03 (Fisher)
	プラセボ	57	38.6%	

\* off 時間が 20%以上短縮した症例の割合

3) 非対照非盲検試験

L-dopa 製剤が投与されていないパーキンソン病患者 29 例を対象に、1 回 0.25mg、1 日 3 回投与より投与開始し、1 週ごとに漸増し 4 週目に 3.0mg/日まで固定漸増後、症状・忍容性をみながら週単位で任意漸増（15mg/日まで漸増可能）投与した結果、UPDRS を用いた有効性評価において、日常生活動作、運動能力ともに投与前に比し合計スコアが減少し、改善効果が確認された。また、有効性に関する全般的な印象において 82.8%の改善率を示した。安全性についても特に問題ないと判断された。最終評価時における平均投与量は  $7.25 \pm 2.56$ mg/日であった。

4) 安全性試験<sup>7)</sup>

国内において、1 日 3 回投与による長期投与試験および 1 日投与量 10mg を超える用量での長期投与試験は行われていない。

後期第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>で本剤の投与（8 週間）を終了した患者で安全性に問題がなく有効性が認められ継続投与が有用と判断された患者 128 例を対象に、最大投与量を 1 日 10mg（5mg 1 日 2 回投与）として長期投与試験を実施した。L-dopa 製剤の非併用群、併用群および非併用から L-dopa 製剤併用に変更した群についての改善率、安全率、有用率は下表のとおりであった。また、1 年以上投与例の全般改善度は L-dopa 製剤併用例 56.5%（39/69）、非併用例 60.6%（20/33）、全症例での副作用発現率は 53.9%（69/128）であった。

なお、本試験において投与中および投与終了 1 週後に依存性調査を行ったところ、依存性を示唆する回答はなく、依存性形成は認められなかった。

L-Dopa 製剤	平均投与期間	改善率	安全率	有用率
非併用例	436 ± 185 日	70.8% (17/24)	60.0% (15/25)	60.0% (15/25)
併用例	486 ± 152 日	48.8% (40/82)	48.8% (42/86)	44.2% (38/86)
併用変更例	520 ± 103 日	36.4% (4/11)	60.0% (6/10)	50.0% (5/10)

改善率：全般改善度（5 段階）で「著明改善」「改善」の割合

安全率：概括安全度で「安全である」と判定された割合

有用率：全般有用度（5 段階）で「極めて有用」「有用」の割合

併用変更例：本試験中に新規に L-dopa 製剤を投与された症例

村山繁雄ほか：薬理と治療 1996；24：S1875-1913

注）用法・用量が承認事項と異なる

5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

**(5) 治療的使用**

1) 使用成績調査・特別調査・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。

## . 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

ドパミン、プロモクリプチンメシル酸塩、ベルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン、タリベキソール塩酸塩、プラミベキソール塩酸塩水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

線条体シナプス後膜のドパミン D<sub>2</sub> 受容体系を選択的に刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す。

##### 1) ドパミン受容体および他の中枢性受容体に対する親和性 (*in vitro*)

ドパミン D<sub>1</sub> 受容体系 (D<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>)、D<sub>2</sub> 受容体系 (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) および他の受容体に対する親和性について検討したところ、ロピニロールはドパミン D<sub>2</sub> 受容体系に選択的に結合し、他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。

#### ドパミン受容体および他の中枢性受容体に対する親和性

受容体	使用組織	リガンド	Ki (M)	IC <sub>50</sub> (M)
ドパミン D <sub>2</sub>	ヒト尾状核	<sup>3</sup> H-Spiperone	2.9 × 10 <sup>-8</sup>	–
ドパミン D <sub>1</sub>	ラット線条体	<sup>3</sup> H-SCH23390	> 10 <sup>-4</sup>	–
α <sub>1</sub>	ラット大脳皮質	<sup>3</sup> H-Prazosin	> 10 <sup>-5</sup>	–
α <sub>2</sub>	ヒト血小板	<sup>3</sup> H-Yohimbine	–	9 × 10 <sup>-6</sup>
β	ヒト側頭皮質	<sup>3</sup> H-CGP12177	–	> 10 <sup>-4</sup>
5-HT <sub>1</sub>	ラット前脳	<sup>3</sup> H-5-HT	> 10 <sup>-5</sup>	–
5-HT <sub>2</sub>	ラット前脳	<sup>3</sup> H-Ketanserin	–	5 × 10 <sup>-5</sup>
中枢性ベンゾジアゼピン	ウシ大脳皮質	<sup>3</sup> H-Flunitrazepam	–	> 10 <sup>-5</sup>
末梢性ベンゾジアゼピン	ヒト血小板	<sup>3</sup> H-PK11195	–	> 10 <sup>-4</sup>
GABA <sub>A</sub>	ウシ小脳	<sup>3</sup> H-GABA	–	> 10 <sup>-5</sup>
ムスカリン <sub>1C</sub>	ラット前脳	<sup>3</sup> H-QNB	–	10 <sup>-5</sup> で 47% 抑制

##### 2) ドパミン D<sub>2</sub> 受容体系サブタイプに対する親和性 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ロピニロールのドパミン D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> および D<sub>4</sub> 受容体に対する親和性を検討したところ、親和性強度は D<sub>3</sub> > D<sub>2</sub> > D<sub>4</sub> の順で、D<sub>3</sub> 受容体に最も高い親和性を示した。また、D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> 受容体選択性はドパミンと類似していた。

薬剤名	pKi 値			選択性	
	hD <sub>2</sub>	hD <sub>3</sub>	hD <sub>4</sub>	hD <sub>3</sub> /hD <sub>2</sub>	hD <sub>4</sub> /hD <sub>2</sub>
ロピニロール	5.8 ± 0.1	7.1 ± 0.1	5.4 ± 0.1	20	0.4
プロモクリプチン	8.5 ± 0.1	8.7 ± 0.1	6.6 ± 0.1	2	0.01
ベルゴリド	8.1	8.8	6.9 ± 0.1	5	0.06
プラミベキソール	6.0 ± 0.1	7.8 ± 0.1	6.4 ± 0.1	63	3
タリベキソール	5.8 ± 0.2	7.0 ± 0.1	5.2 ± 0.1	16	0.3
ドパミン	6.1	7.4	6.1 ± 0.1	20	1

Mean ± SE, n = 3 ~ 6

3) 旋回運動誘発作用 (ラット)<sup>9)</sup>

6-hydroxydopamine (6-OHDA) 処置片側黒質破壊ラットにおいて、ロピニロールはプロモクリプチンと同様に破壊反対側への旋回運動を誘発し、ドパミン受容体刺激作用を有することが示された。

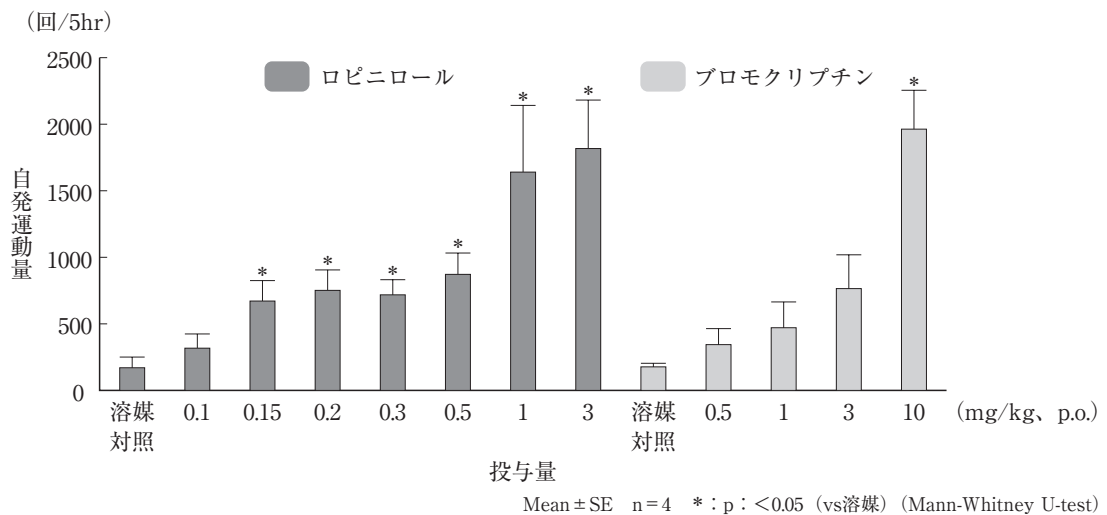
4) 神経伝達物質の脳内代謝回転に対する作用 (マウス)

ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬は、シナプス前自己受容体に作用してドパミン放出および代謝を抑制することが知られている。ロピニロールはマウス脳ホモジネート中のドパミン代謝物 (ホモバニリン酸 : HVA、水酸化フェニル酢酸 : DOPAC) 濃度を用量依存的に低下させたが、ノルエピネフリンおよびセロトニン濃度に影響を与えなかったことからドパミン D<sub>2</sub> 受容体に選択的な作動薬であることが示唆された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

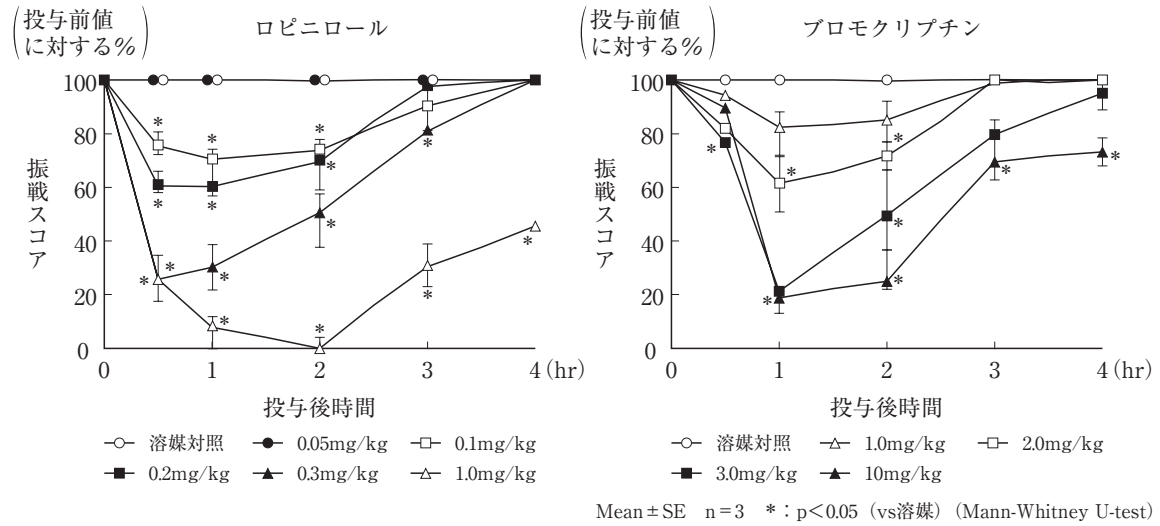
1) 抗パーキンソン病作用 (マーモセット)<sup>10)</sup>

1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 処置後のパーキンソン病様症状を呈したマーモセットにおいて、ロピニロールは 0.15mg/kg 以上で有意かつ用量依存的に自発運動を増加させ、0.3mg/kg 以上で巧緻運動を改善した。また、L-dopa と併用した場合には、L-dopa 単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。



2) 抗振戦作用 (カニクイザル)

中脳腹側被蓋野の電気凝固破壊により自発振戦が持続的に発現しているカニクイザルにおいて、ロピニロールは0.1～1mg/kgの単回経口投与で有意かつ用量依存的に振戦スコアを減少させ、その作用発現も速やかであった。



## . 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

該当しない。

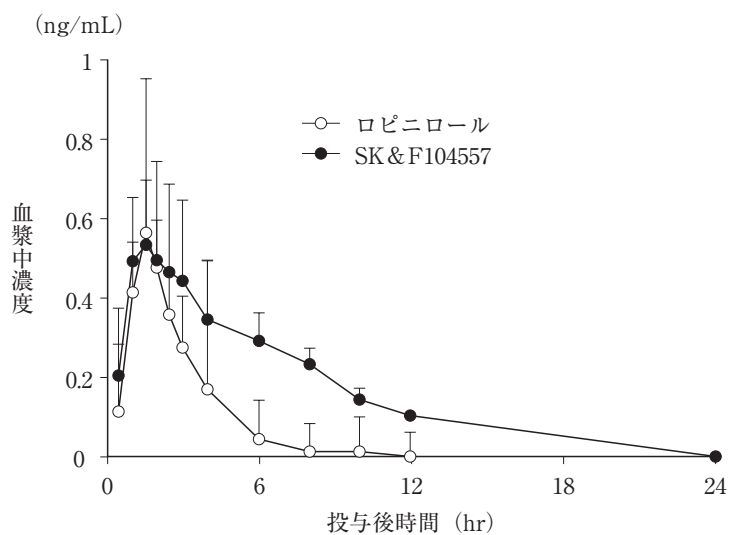
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>11)</sup>

健康成人男性9例にロピニロール塩酸塩（ロピニロールとして0.4mg）を空腹時単回経口投与した時のロピニロールの最高血漿中濃度到達時間は  $1.6 \pm 0.5$  時間であった。

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回経口投与<sup>11)</sup>

健康成人男性9例に0.4mgを空腹時単回経口投与した時のロピニロールおよび主代謝物の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは次のとおりであった。



ロピニロール0.4mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

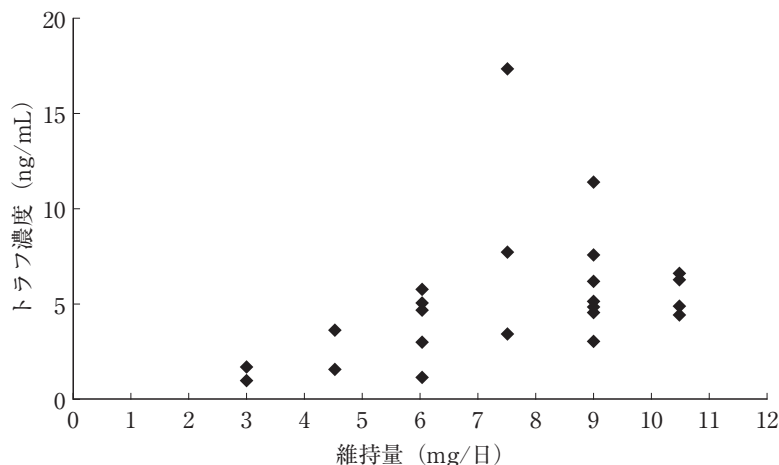
#### 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	AUCt (ng·hr/mL)
ロピニロール	$0.68 \pm 0.38$	$1.6 \pm 0.5$	$1.40 \pm 0.78$
主代謝物	$0.56 \pm 0.10$	$1.6 \pm 0.7$	$3.33 \pm 1.10$

(Mean  $\pm$  SD ; n = 9)

2) 反復経口投与

パーキンソン病患者に各患者の維持量である1～3.5mgを1日3回、食後に反復経口投与した時のトラフ濃度は、投与量に依存して上昇した。また、維持量において投与後8時間までの血漿中濃度推移を測定した患者 (n = 10) での消失半減期は、約5時間であった。



パーキンソン病患者に維持量を投与した時のトラフ濃度

3) 食事の影響 (外国人のデータ)

パーキンソン病患者に1回0.5mg、1日3回より投与を開始し、1週毎に1mg、1.5mg、2mgと反復漸増投与し、2mg、1日3回投与時に、クロスオーバー法により、空腹時及び食後の本剤の薬物動態を検討した。食後投与では、空腹時投与に比べて $T_{max}$ が2.5時間遅延し、 $C_{max}$ が約25%低下したが、AUCにはほとんど差は認められず、食事の影響はないと考えられた。

パーキンソン病患者に空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物動態

投与条件	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-8}$ (ng·hr/mL)
空腹時投与	6.53 ± 2.10	1.27 ± 0.36	29.1 ± 9.6
食後投与	5.01 ± 2.09	3.75 ± 1.42	25.9 ± 10.7

(平均値 ± SD, n = 12)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

50%以上

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

#### (4) クリアランス<sup>11)</sup>

健康成人 8 例に 1 回 0.2 ~ 0.8mg、1 日 2 回の漸増法により 8 日間反復投与した時の CL/F の平均値は 2669.8 ± 1649.6mL/min であった。

#### (5) 分布容積<sup>11)</sup>

健康成人 8 例に 1 回 0.2 ~ 0.8mg、1 日 2 回の漸増法により 8 日間反復投与した時の Vd/F の平均値は 1064.3 ± 563.6L であった。

#### (6) 血漿蛋白結合率<sup>12)</sup>

ヒト血漿に <sup>14</sup>C 標識体を 8.94 ~ 3944ng/mL の濃度範囲で添加した時の血漿蛋白結合率は 35 ~ 42% であった (*in vitro*)。

### 3. 吸 収

該当資料なし。

〈参考〉

吸収部位

ラット消化管ループを用いた *in situ* 試験において、<sup>14</sup>C 標識体は主に小腸上部から吸収され、胃からの吸収は少なかった。

腸肝循環

ラットにおいて腸肝循環の存在が推定されている<sup>12)</sup>。

### 4. 分 布

該当資料なし。

〈参考〉

ラットに <sup>14</sup>C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、放射能は速やかに全身の臓器および組織に分布し、肝臓、前立腺、腎臓および消化管の放射能濃度は血液中よりも高く、その他の組織では、血液中と同程度またはそれ以下であった。最高濃度に達した後、放射能濃度は経時的に低下し、投与 96 時間後にはほとんどの組織で検出限界以下となった<sup>12)</sup>。

#### (1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし。

〈参考〉

サルに <sup>14</sup>C 標識体 1mg/kg を 6 時間持続静脈内投与し、投与終了直後の血漿、脳脊髄液および脳中の放射能濃度を測定した時、脳中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度を上回った。また、血漿中にはロピニロールのピークはほとんど認められなかったが、脳抽出液ではロピニロールのピークのみが認められた。

## (2) 胎児への移行性

該当資料なし。

〈参考〉

ラットにおいて胎児への移行性が認められている<sup>12)</sup>。

妊娠ラットに<sup>14</sup>C 標識体 150mg/kg/ 日を妊娠 10～15 日に反復経口投与した時、最終投与 2 時間後の胎児中の放射能濃度は母動物の血中濃度と同程度であったが、最終投与 24 時間後には母動物よりも低値を示した。

## (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし。

〈参考〉

授乳中ラットに<sup>14</sup>C 標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時、投与 8 時間後に乳汁中放射能は最高濃度(最高血漿中濃度の約 10%)となったが、投与 24 時間後には乳汁中から放射能は検出されなかった<sup>12)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

血液－脳関門通過性の項を参照。

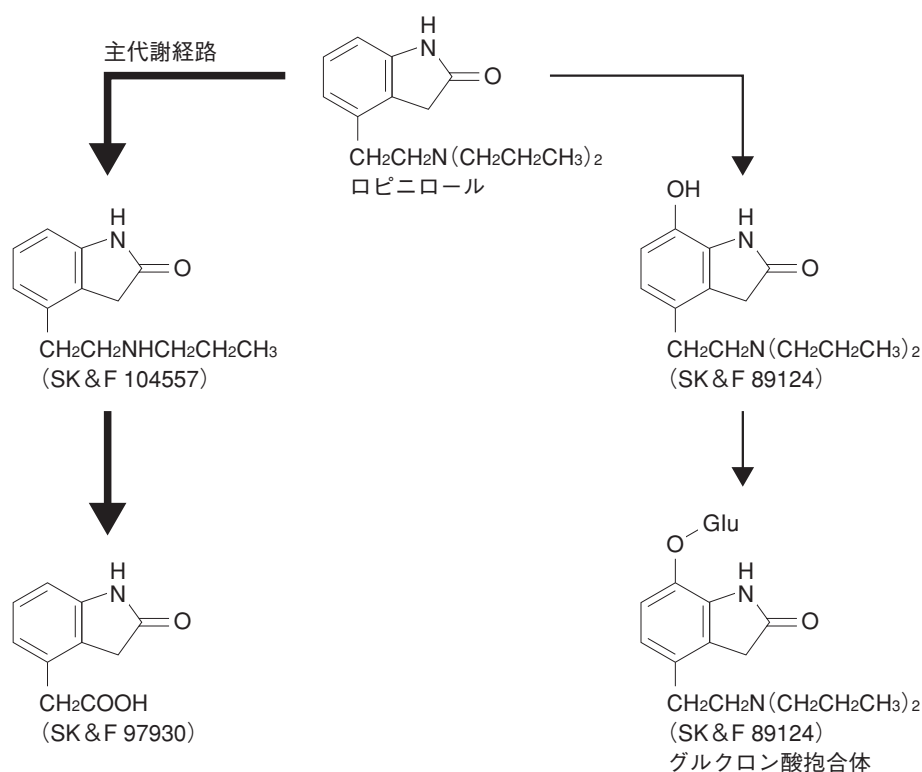
## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし。

## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ロピニロールはヒトにおいて、生体内で脱プロピル化および水酸化を受け、さらにカルボン酸代謝物とグルクロン酸抱合体へと代謝される。主代謝物は脱プロピル体 (SK&F104557) であった。



**(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種**

ロピニロールは主に CYP1A2 により代謝される<sup>13)</sup>。

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

初回通過効果が大きいことが示唆されている<sup>12)</sup>。

**(4) 代謝物の活性の有無及び比率**

主代謝物はドパミン受容体刺激作用を示さない。

**(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**

主に腎臓。

**(2) 排泄率**

健康成人男性に、0.1、0.2 及び 0.4mg を単回経口した時の投与後 24 時間までのロピニロール及び主代謝物の尿中排泄率は以下のとおりであった<sup>11)</sup>。

**健康成人男性にロピニロール 0.1 ~ 0.4mg を投与した時の尿中排泄率**

投与量 (mg)	ロピニロール	主代謝物	合計
0.1	6.4 ± 2.9	35.3 ± 11.2	41.7 ± 12.1
0.2	9.7 ± 5.8	40.3 ± 13.9	50.0 ± 13.2
0.4	3.3 ± 0.9	39.3 ± 6.4	42.6 ± 6.5

(投与量に対する% : ロピニロール換算、平均値 ± SD、n = 9)

健康成人男性に、<sup>14</sup>C 標識体 0.6mg を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの総放射能排泄率は、尿中に 86.1 ± 3.1%、糞中に 0.6 ± 0.5% (n = 4) であった (外国人のデータ)。

**(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。

## ．安全性（使用上の注意）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り、また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

#### 解説

海外において本剤服用中に突発的睡眠や傾眠が発現した症例が報告されており、突発的睡眠の発現症例の中には、眠気等の前兆が認められない例や本剤の投与開始から1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。また、国内において突発的睡眠による自動車事故の症例が報告されている。このように本剤服用中の突発的睡眠は前兆もなく発現する可能性があること、また突発的睡眠や傾眠の発現により自動車事故等を引き起こす可能性があることから、強く注意喚起を行う必要があると考えられたため警告を設定した。

### 2．禁忌内容とその理由

#### 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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

#### 解説

- (1) 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
- (2) 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験およびウサギを用いた L-dopa 併用による胚・胎児発生に関する試験において、胎児毒性が確認されている。

### 3．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

### 4．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V．治療に関する項目」を参照すること。

## 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、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕
- (2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。〕
- (3) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。〕
- (4) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者〔本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。〕
- (5) 肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### 解説

- (1) 幻覚、妄想等の精神症状は、過剰なドパミン受容体刺激作用に関連していると考えられており<sup>14)</sup>、本剤を含むドパミン受容体作動薬の投与によりこれらの精神症状が悪化する可能性が考えられる。
- (2) 本剤を含むドパミン D2 受容体作動薬は、末梢神経終末からのノルエピネフリン遊離阻害作用を介して心拍数の低下を引き起こす可能性がある<sup>15)</sup>。
- (3) 本剤を含むドパミン D2 受容体作動薬は、末梢神経終末からのノルエピネフリン遊離阻害作用を介して血圧低下を引き起こす可能性がある<sup>15)</sup>。
- (4) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、30mL/min 未満の重篤な腎障害のある患者における使用経験はなく、安全性は確立していない。なお、血液透析施行中の末期腎疾患患者を対象に海外で実施した薬物動態試験において、ロピニロールおよびその代謝物の曝露量は、血液透析によってほとんど変化しないことが示唆されている。
- (5) 本剤は主として肝臓で代謝されるが、肝障害のある患者での使用経験はなく、安全性は確立していない。
- (6) 海外において、パーキンソン病患者を 65 歳未満、65～75 歳、75 歳超の 3 群にわけて本剤の薬物動態を比較したところ、年齢が高くなるにつれて経口クリアランス（CL/F）が減少し、消失半減期（T<sub>1/2</sub>）が延長することが認められた<sup>16)</sup>。また、国内臨床試験において、非高齢者（65 歳未満）に比べ高齢者で幻覚等の精神症状の発現率が高かったことが報告されている。

## 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) 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）
- (2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。[類薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ベルゴリドメシル酸塩等）において、急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群（Syndrome malin）があらわれたとの報告がある。（「副作用」の項参照）]
- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 解説

- (1) 「1. 警告内容とその理由」参照。
- (2) 国内臨床試験において、初回投与における本剤の1回用量として0.25mgを超過して0.4mgを投与した場合に、立ちくらみや立位不能などの起立性低血圧様症状が9例中5例にみられた。
- (3) ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用はドパミン受容体刺激作用により発現する副作用として知られている<sup>14),17)</sup>。このため、本剤とドパミン作動性の他の抗パーキンソン剤を併用した場合には、これらの事象が発現しやすくなる可能性が考えられる。
- (4) 他のドパミン受容体作動薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ベルゴリドメシル酸塩、タリペキソール塩酸塩、カベルゴリン）やL-dopa製剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群（Syndrome malin）が発現することが報告されている。
- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博や病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されている。

## 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

<b>相互作用</b>		
本剤は主に CYP1A2 により代謝される。		
<b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>ドパミン拮抗剤</b> 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
<b>CYP1A2 阻害作用を有する薬剤</b> シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等	シプロフロキサシンとの併用により $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
<b>エストロゲン含有製剤</b>	高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明

#### 解説

- (1) 本剤はドパミン受容体作動薬であるため、本剤とドパミン拮抗剤の併用により両薬剤の作用が拮抗し、本剤の作用が減弱するおそれがある。
- (2) 本剤は、主に肝チトクロム P-450 CYP1A2 により代謝される。CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用投与時に本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
- (3) エストロゲン併用群と非併用群で比較した場合、エストロゲン併用群において本剤の経口クリアランス (CL/F) が有意に減少していることが示されている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

承認時までの調査症例 723 例中 498 例（68.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心 139 例（19.2%）、めまい 63 例（8.7%）、CK（CPK）増加 63 例（8.7%）、幻覚 53 例（7.3%）であった（承認時）。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

- 1) **突発的睡眠、極度の傾眠**：前兆のない突発的睡眠（頻度不明<sup>注)</sup>）、極度の傾眠（0.3%）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄**：幻覚（7.3%）、妄想（3.0%）、興奮（1.4%）、錯乱（1.2%）、譫妄（0.6%）等の精神症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

##### (2) 重大な副作用（類薬の場合）

**悪性症候群（Syndrome malin）**：類薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩等）で、急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれたとの報告がある。このような場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

#### 2) その他の副作用

##### (3) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
過敏症		発疹	蕁麻疹、血管浮腫、そう痒等
精神系			リビドー亢進
神経系	めまい（8.7%）、傾眠（6.2%）、ジスキネジー（5.5%）		失神
血管障害		起立性低血圧、低血圧	
胃腸障害	悪心（19.2%）	消化不良、腹痛、嘔吐、便秘	
その他		末梢性浮腫	

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（２）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	全症例	L-dopa 非併用	L-dopa 併用
安全性評価対象例数	723 例	217 例	506 例
副作用発現例数 (%)	498 例 (68.9)	143 例 (65.9)	355 例 (70.2)

副作用	発現例数 (%)	L-dopa 製剤併用別		副作用	発現例数 (%)	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用			非併用	併用
血液およびリンパ系障害				全身障害および投与局所様態			
貧血	1 (0.1)		1 (0.2)	口渴	22 (3.0)	5 (2.3)	17 (3.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)		1 (0.2)	末梢性浮腫	7 (1.0)	2 (0.9)	5 (1.0)
心臓障害				倦怠感	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
動悸	6 (0.8)		6 (1.2)	胸部不快感	3 (0.4)		3 (0.6)
狭心症	1 (0.1)		1 (0.2)	無力症	2 (0.3)		2 (0.4)
頻脈	1 (0.1)	1 (0.5)		異常感	2 (0.3)		2 (0.4)
耳および迷路障害				歩行異常	2 (0.3)		2 (0.4)
めまい	63 (8.7)	21 (9.7)	42 (8.3)	胸痛	1 (0.1)	1 (0.5)	
耳鳴	1 (0.1)	1 (0.5)		冷感	1 (0.1)		1 (0.2)
内分泌障害				感染症および寄生虫症			
甲状腺機能低下症	1 (0.1)		1 (0.2)	単純ヘルペス	1 (0.1)	1 (0.5)	
眼障害				鼻咽頭炎	1 (0.1)		1 (0.2)
結膜出血	1 (0.1)	1 (0.5)		ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1)		1 (0.2)
眼の異常感	1 (0.1)		1 (0.2)	傷害、中毒および処置合併症			
乱視	1 (0.1)		1 (0.2)	転倒	2 (0.3)		2 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.1)		1 (0.2)	大腿骨骨折	1 (0.1)	1 (0.5)	
眼瞼痙攣	1 (0.1)		1 (0.2)	背部損傷	1 (0.1)		1 (0.2)
複視	1 (0.1)		1 (0.2)	肋骨骨折	1 (0.1)		1 (0.2)
網膜出血	1 (0.1)		1 (0.2)	代謝および栄養障害			
胃腸障害				食欲不振	46 (6.4)	21 (9.7)	25 (4.9)
悪心	139 (19.2)	62 (28.6)	77 (15.2)	脱水	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
嘔吐	35 (4.8)	19 (8.8)	16 (3.2)	筋骨格系および結合組織障害			
腹痛	22 (3.0)	4 (1.8)	18 (3.6)	筋痛	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
消化不良	10 (1.4)	4 (1.8)	6 (1.2)	四肢痛	3 (0.4)		3 (0.6)
便秘	10 (1.4)		10 (2.0)	四肢不快感	2 (0.3)		2 (0.4)
下痢	6 (0.8)	4 (1.8)	2 (0.4)	筋固縮	2 (0.3)		2 (0.4)
腹部膨満	4 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.6)	背部痛	1 (0.1)		1 (0.2)
舌障害	4 (0.6)	2 (0.9)	2 (0.4)	関節硬直	1 (0.1)		1 (0.2)
口唇炎	2 (0.3)		2 (0.4)	筋痙攣	1 (0.1)		1 (0.2)
口内炎	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	筋骨格硬直	1 (0.1)		1 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	1 (0.5)		良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
おくび	1 (0.1)		1 (0.2)	肝の新生物	1 (0.1)	1 (0.5)	
胃潰瘍	1 (0.1)		1 (0.2)	大腸癌	1 (0.1)		1 (0.2)
口腔内不快感	1 (0.1)		1 (0.2)				

・安全性（使用上の注意）に関する項目

副作用	発現例数 (%)	L-dopa 製剤併用別		副作用	発現例数 (%)	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用			非併用	併用
神経系障害				血管障害			
傾眠	45 (6.2)	22 (10.1)	23 (4.5)	起立性低血圧	20 (2.8)	5 (2.3)	15 (3.0)
ジスキネジー	40 (5.5)	1 (0.5)	39 (7.7)	低血圧	1 (0.1)	1 (0.5)	
頭痛	35 (4.8)	14 (6.5)	21 (4.2)	潮紅	1 (0.1)		1 (0.2)
オンオフ現象	9 (1.2)	2 (0.9)	7 (1.4)	末梢冷感	1 (0.1)		1 (0.2)
振戦	7 (1.0)	2 (0.9)	5 (1.0)	レイノー現象	1 (0.1)		1 (0.2)
ジストニー	7 (1.0)		7 (1.4)	臨床検査値異常			
パーキンソニズム	5 (0.7)		5 (1.0)	血中クレアチニン・ホスホキナーゼ増加	63 (8.7)	12 (5.5)	51 (10.1)
会話障害	3 (0.4)		3 (0.6)	血中乳酸脱水素酵素増加	46 (6.4)	10 (4.6)	36 (7.1)
精神的機能障害	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	血中尿素増加	35 (4.8)	8 (3.7)	27 (5.3)
意識レベルの低下	2 (0.3)		2 (0.4)	血中アルカリホスファターゼ増加	33 (4.6)	8 (3.7)	25 (4.9)
鎮静	2 (0.3)		2 (0.4)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	32 (4.4)	10 (4.6)	22 (4.3)
味覚異常	1 (0.1)	1 (0.5)		赤血球数減少	30 (4.1)	8 (3.7)	22 (4.3)
記憶障害	1 (0.1)	1 (0.5)		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (3.9)	6 (2.8)	22 (4.3)
アカシジア	1 (0.1)		1 (0.2)	ヘモグロビン減少	26 (3.6)	5 (2.3)	21 (4.2)
舞蹈病アテトーゼ	1 (0.1)		1 (0.2)	ヘマトクリット減少	25 (3.5)	5 (2.3)	20 (4.0)
加速歩行	1 (0.1)		1 (0.2)	尿潜血陽性	25 (3.5)	7 (3.2)	18 (3.6)
頭部不快感	1 (0.1)		1 (0.2)	血中コレステロール増加	21 (2.9)	8 (3.7)	13 (2.6)
感覚減退	1 (0.1)		1 (0.2)	総蛋白減少	20 (2.8)	2 (0.9)	18 (3.6)
錯感覚	1 (0.1)		1 (0.2)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (2.4)	6 (2.8)	11 (2.2)
ねごと	1 (0.1)		1 (0.2)	白血球数減少	17 (2.4)	5 (2.3)	12 (2.4)
精神障害				尿中蛋白陽性	17 (2.4)	4 (1.8)	13 (2.6)
幻覚	53 (7.3)	14 (6.5)	39 (7.7)	白血球数増加	14 (1.9)	5 (2.3)	9 (1.8)
妄想	22 (3.0)	5 (2.3)	17 (3.4)	血中ビリルビン増加	11 (1.5)	4 (1.8)	7 (1.4)
易興奮性	10 (1.4)	2 (0.9)	8 (1.6)	血中塩化物増加	11 (1.5)	1 (0.5)	10 (2.0)
錯乱状態	9 (1.2)	2 (0.9)	7 (1.4)	尿中ブドウ糖陽性	9 (1.2)	3 (1.4)	6 (1.2)
譫妄	4 (0.6)		4 (0.8)	血中コレステロール減少	8 (1.1)	6 (2.8)	2 (0.4)
うつ病	3 (0.4)		3 (0.6)	血中カリウム減少	8 (1.1)	3 (1.4)	5 (1.0)
睡眠障害	3 (0.4)		3 (0.6)	血小板数減少	8 (1.1)	1 (0.5)	7 (1.4)
不眠症	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)	ヘモグロビン増加	7 (1.0)	3 (1.4)	4 (0.8)
抑うつ気分	2 (0.3)		2 (0.4)	血中乳酸脱水素酵素減少	6 (0.8)	1 (0.5)	5 (1.0)
不安	1 (0.1)		1 (0.2)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	5 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.8)
認知衰退	1 (0.1)		1 (0.2)	血中クレアチンキナーゼ減少	5 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.8)
悪夢	1 (0.1)		1 (0.2)	血中尿素減少	5 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.6)
腎および尿路障害				赤血球数増加	5 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.6)
尿失禁	2 (0.3)		2 (0.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	4 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.6)
頻尿	1 (0.1)		1 (0.2)	ヘマトクリット増加	4 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				血中カリウム増加	4 (0.6)		4 (0.8)
呼吸困難	2 (0.3)		2 (0.4)	血中ナトリウム減少	4 (0.6)		4 (0.8)
息詰まり	1 (0.1)		1 (0.2)	血中ナトリウム増加	4 (0.6)		4 (0.8)
喘息	1 (0.1)		1 (0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
しゃっくり	1 (0.1)		1 (0.2)	肝機能検査値異常	3 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.1)		1 (0.2)	総蛋白増加	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
あくび	1 (0.1)		1 (0.2)	尿中ウロビリリン陽性	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)
上気道の炎症	1 (0.1)		1 (0.2)	血中クレアチニン増加	3 (0.4)		3 (0.6)
皮膚および皮下組織障害				血中クレアチニン減少	2 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.2)
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)	1 (0.5)		血中塩化物減少	2 (0.3)		2 (0.4)
発疹	2 (0.3)		2 (0.4)	血圧上昇	1 (0.1)		1 (0.2)
湿疹	1 (0.1)		1 (0.2)	血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.1)		1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)		1 (0.2)	血小板数増加	1 (0.1)		1 (0.2)
紅斑	1 (0.1)		1 (0.2)				
脱毛症	1 (0.1)		1 (0.2)				
顔面浮腫	1 (0.1)		1 (0.2)				
過角化	1 (0.1)		1 (0.2)				
多汗	1 (0.1)		1 (0.2)				

承認時  
社内集計

### (3) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし。

## 9 . 高齢者への投与

### 高齢者への投与

臨床試験において高齢者に幻覚等の精神症状が多くみられたので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

「5. 慎重投与内容とその理由」を参照。

## 10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意

### 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。〔動物実験（ラット）で胎児毒性（体重減少、死亡数増加及び指の奇形）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 11 . 小児等への投与に関する注意

### 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

## 13 . 過量投与

### 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与によりドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。

処置：適宜、胃洗浄等行い、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗薬（抗精神病薬、メトクロプラミド等）投与により症状が軽減することがある。なお、血液透析による除去の効果については不明である。

#### 14．適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部分が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 15．その他の注意

##### その他の注意

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

#### 16．その他

## . 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

本剤の中樞神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系等に対する影響について検討した。本剤は一般的に知られているドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬と同様の作用を示し、特に呼吸、循環器系に対する作用（主に降圧作用）は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬で知られている末梢神経終末からのノルエピネフリン遊離阻害作用を介すると考えられた。この降圧作用は容易に耐性を獲得することが示唆されたことから、重篤な起立性低血圧を誘発させることはないものと考えられた。

試験項目		動物種 (n)	投与量 (mg/kg) および投与経路	試験成績
一般症状および 行動に及ぼす影響 Irwin 法		マウス (3)	0.876、8.76、87.6、876 (p.o.)	8.76mg/kg で抑鬱症状、体温低下 87.6mg/kg で常同行動発現 876mg/kg で3例中2例死亡
中樞神経系に 及ぼす影響	自発運動量 1) Actimet 2) Hole-board	マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	8.76mg/kg まで影響なし、87.6mg/kg で自発運動量が有意に低下
		マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	8.76mg/kg まで影響なし、87.6mg/kg で探索行動および運動量が有意に低下
	協調運動 回転棒法	マウス (10)	1、10、100 (i.v.)	影響なし
	麻酔作用 1. Hexobarbital 誘発睡眠時間 2. Hexobarbital 誘発睡眠閾値	マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	8.76mg/kg 以上で有意に延長
		マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	影響なし
	痙攣作用 1. Leptazol 痙攣拮抗作用 2. Leptazol 痙攣協力作用	マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	影響なし
		マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	影響なし
	痛覚 熱板法	マウス (10)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	影響なし
	体温	ラット (4)	0.876、8.76、87.6 (p.o.)	87.6mg/kg で深部体温を有意に低下
	自発脳波	ウサギ (3)	0.2、1.0、10 (p.o.)	10mg/kg まで脳波形に影響なし 10mg/kg で覚醒波の増加、徐波軽睡 眠期および徐波深睡眠期の減少、速波 睡眠期消失
平滑筋に 及ぼす影響	摘出回腸 1) 単独作用  2) 相互作用 各種自律神経作動薬 との相互作用	ウサギ (3)	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL で振幅高の減少、 10 <sup>-4</sup> g/mL で振幅高の減少、 静止張力の減少、律動性の低下
		モルモット (3)	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL で振幅高減少、 10 <sup>-4</sup> g/mL で静止張力の増加又は減少 が散見、10 <sup>-4</sup> g/mL で ACh、His、Ba <sup>2+</sup> 誘発収縮をそれぞれ 28、68、57% 抑制

試験項目		動物種 (n)	投与量 (mg/kg) および投与経路	試験成績
呼吸・循環器系	1) 単独影響	麻酔サル (4)	8.76、43.8、131.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.)	43.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で最高血圧、心拍数低下
		麻酔イヌ (4)	8.76、87.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (8.76 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ infusion)	8.76 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で平均血圧、総末梢抵抗 および A-VO <sub>2</sub> 差に一過性で有意な減少、 87.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で平均血圧、総末梢抵抗の 減少、冠状動脈血流量および心筋酸素 消費量の減少傾向
		麻酔ネコ (8)	43.8、438 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (infusion)	血圧：低下 心拍数：低下 呼吸数：低下
	2) 各種自律神経作動薬、 頸動脈閉鎖 (BCO)、 迷走神経電気刺激 (VS)	麻酔ネコ (8)	43.8、438 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10min infusion)	安静時血圧および心拍数減少 NE 誘発昇圧・頻脈反応を有意に増強 ACh 誘発降圧反応を有意に減弱 BCO 誘発昇圧・頻脈反応を有意に増強 VS 誘発徐脈反応のみ有意に減弱、 降圧反応に影響なし
	血圧、心拍数	覚醒 ラット (2～5)	1、10、30、100 (p.o.)	10mg/kg まで影響なし、30mg/kg で 心拍数の軽度増加、100mg/kg は 自発運動増加のため測定できず
	血圧 傾斜板体位変換	麻酔 ラット	394 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (infusion)	血圧低下増強
	血圧、心拍数	覚醒 SHR (5)	0.438、2.19、4.38 (i.v.)	0.438mg/kg で血圧低下傾向、 2.19mg/kg 以上で血圧は有意に低下、 心拍数の減少
			8.76、13.1、17.5、35.0 (p.o.)	17.5mg/kg 以上で血圧は有意に低下、 心拍数の減少傾向
	血圧、心拍数	覚醒 SHR (6～12)	438 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (infusion)	8.76、17.5、35.0mg/kg (2～7日間、p.o.、b.i.d.) 後、 438 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で誘発される血圧、心拍数 の減少は有意に抑制 (耐性獲得)
	消化器系	胃腸管輸送能 炭末輸送	マウス (10)	1、10、100 (p.o.)
胃粘膜刺激性		ラット (6)	1、10、100 (p.o.)	100mg/kg で軽度の胃粘膜刺激性あり
水および電解質量 尿量および電解質量排泄		ラット (6～7)	0.263、2.63、26.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (20min infusion)	2.63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : 尿量、尿中 K イオン、 尿素排泄減少傾向 26.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : 尿量、尿中 K イオン、 尿素排泄有意な減少
その他	血液凝固 AP,APTT	ラット (6)	1、10、100 (p.o.)	影響なし
	腎機能 腎血流量 GFR,ERPF	ラット (6～7)	0.263、 2.63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (20min infusion) 2.63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (75min infusion)	GFR 変化なし ERPF 一過性の減少 GFR/ERPF 比に変化なし GFR 影響なし ERPF 一過性の有意な減少

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD50 (mg/kg)	
		♂	♀
ラット	経口投与	396	581
	静脈内投与	71	85
サル	経口投与	概略の致死量：526 ~ 702	

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット 30 日間経口投与試験

10、50、250mg/kg/日を投与した結果、10mg/kg/日以上で黄体数の増加が、50mg/kg/日以上で自発運動亢進、捺印歩行等の著明な行動変化ならびに副腎および卵巣重量の増加がみられた。無毒性量は雄 10mg/kg/日、雌 10mg/kg/日未満と判断した。

#### 2) サル 30 日間経口投与試験

1.5、5、15mg/kg/日を投与した結果、15mg/kg/日で過敏、興奮、発声、眼瞼下垂等の著明な行動変化がみられた。無毒性量は 5mg/kg/日と判断した。

#### 3) ラット 6 ヶ月間経口投与試験

2、10、50、125mg/kg/日（高用量群は 1～4 日は 250mg/kg/日、5～56 日は 200mg/kg/日、57 日以降は 125mg/kg/日に減量）を投与した結果、50mg/kg/日以上で自発運動亢進、攻撃行動等の行動変化がみられた。また 10mg/kg/日以上で脳下垂体の大型色素嫌性細胞増加または空胞化が、50mg/kg/日以上で肺胞マクロファージの集簇および副腎皮質束状帯・網状帯の肥厚が、125mg/kg/日群で膀胱移行上皮過形成が認められた。無毒性量は 2mg/kg/日と判断した。

#### 4) サル 34 週間経口投与試験

1.5、5、30mg/kg/日（高用量群は 9 週目に 15 → 30mg/kg/日に増量）を投与した結果、5mg/kg/日以上で副腎重量の増加がみられ、30mg/kg/日で攻撃性、発声、自傷行為、立毛等の著明な行動変化、肝臓系酵素および BUN の異常値が認められた。無毒性量は 1.5mg/kg/日と判断した。

#### 5) ラット 1 年間経口投与試験

5、50、100mg/kg/日を投与した結果、5mg/kg/日以上で脳下垂体、副腎、精巣、卵巣または子宮に本薬のプロラクチン分泌抑制作用に起用する組織学的変化が認められ、50mg/kg/日以上で痙攣、常同行動、攻撃性、眼瞼下垂等の行動変化、体重増加抑制等がみられた。無毒性量は 5mg/kg/日未満と判断した。

#### 6) サル 1 年間経口投与試験

1.5、5、15mg/kg/日を投与した結果、15mg/kg/日で著明な常同行動がみられ、体重増加抑制が認められた。無毒性量は 5mg/kg/日と判断した。

### (3) 生殖発生毒性試験

雄受胎能試験（1.5～125mg/kg/日）において、雄性ラットの生殖能および次世代に影響は認められなかった。雌性ラットの経口投与（5～100mg/kg/日）による雌受胎能、胚・胎児発生、出生後発生および母体の機能に関する試験において、本薬の乳汁分泌抑制作用によると考えられる出生児体重の低値、身体的および行動学的発達遅延が認められた。

ラット（20～150mg/kg/日）およびウサギ（1～20mg/kg/日）の胚・胎児発生に関する試験では、ラット 120mg/kg/日以上で着床後死亡率の高値および胎児体重の低値が、150mg/kg/日で短指および欠指等の指の奇形がみられたが、ウサギでは胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

ラット（0.1～10mg/kg/日）の出生前・後の発生および母体の機能に関する試験では、出生児の体重増加抑制がみられたが、他の発育・発達に関する指標および次世代の生殖能に影響は認められなかった。

L-dopa を併用した胚・胎児発生に関する試験において、ウサギの器官形成期に 10mg/kg/日と L-dopa（250mg/kg/日）を同時に経口投与した時、L-dopa 投与に起因した奇形の発現頻度の増加が認められた。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 依存性

サル身体依存性、フェノバルビタール・モルヒネ交差依存性および胃内自己投与による精神依存性試験において、いずれも依存性は認められなかった。

#### 2) 抗原性

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応およびマウスラットの受動的皮膚アナフィラキシー反応において抗原性は認められなかった。

#### 3) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験およびマウス小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

#### 4) がん原性試験

マウスに 5～50mg/kg/日を約 2 年間経口投与した結果、50mg/kg/日群で子宮内膜間質ポリープの発現率増加が認められたが、それ以外の所見はみられなかった。ラットに 1.5～50mg/kg/日を約 2 年間経口投与した結果、精巢間細胞（Leydig 細胞）の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したが、本薬のプロラクチン分泌抑制作用に起因したラットに特異的なものと考えられる。

## ． 取り扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

### 1．有効期間又は使用期限

使用期限：2年

### 2．貯法・保存条件

室温保存

### 3．薬剤取り扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

### 4．承認条件

該当しない。

### 5．包装

レキップ錠 0.25mg：105錠（21錠×5）PTP

レキップ錠 1mg：105錠（21錠×5）PTP

レキップ錠 2mg：105錠（21錠×5）PTP

### 6．同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、タリベキソール塩酸塩、カベルゴリン、プラミペキソール塩酸塩水和物

### 7．国際誕生年月日

1996年7月8日

### 8．製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2006年10月20日

承認番号：レキップ錠 0.25mg：21800AMY10125000

レキップ錠 1mg：21800AMY10126000

レキップ錠 2mg：21800AMY10123000

### 9．薬価基準収載年月日

2006年12月1日

### 10．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。

## 11 . 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。

## 12 . 再審査期間

8年（2006年10月20日～2014年10月19日）

## 13 . 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

## 14 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

レキップ錠 0.25mg : 1169013F1027  
レキップ錠 1mg : 1169013F2023  
レキップ錠 2mg : 1169013F3020

## 15 . 保険給付上の注意

本剤の効能・効果である「パーキンソン病」は、特定疾患に指定されている。Hoehn-Yahr 重症度Ⅲ度以上で、かつ生活機能障害度Ⅱ度以上が医療費公費負担の対象に指定されている。

## 1 . 引用文献

- 1) Mizuno Y et al. : Mov Disord 2007 ; 22 : 1860-1865
- 2) 浦江明憲ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1779-S1795
- 3) 入江伸ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1797-S1803
- 4) 砂田芳秀ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1819-S1839
- 5) 村山繁雄ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1841-S1873
- 6) 村山繁雄ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1939-S2007
- 7) 村山繁雄ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1875-S1913
- 8) Coldwell MC et al. : Br. J Pharmacol 1999 ; 127 : 1696-1702
- 9) Fukuzaki K et al. : Pharmacol. Biochem. Behav 2000 ; 65 : 503-508
- 10) Fukuzaki K et al. : Pharmacol. Biochem. Behav 2000 ; 67 : 121-129
- 11) 浦江明憲ほか : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1805-S1815
- 12) Ramji J et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 : S1765-S1778
- 13) Bloomer JC et al. : Drug Metab Dispos 1997 ; 25 : 840-844
- 14) Wolters J : Neurol 2001 ; 248 (S3) : 22-27
- 15) Acton G et al. : Br J Clin Pharmacol 1990 ; 29 : 619
- 16) Kaye CM et al. : Clin Pharmacokinet 2000 ; 39 : 243-254
- 17) Kvernmo T et al. : Clinical Tnorapeutics 2006 ; 28 : 1065-1078

## 2 . その他の参考文献

## . 参考資料

### 主な外国での発売状況

ロピニロール塩酸塩は世界 70 カ国以上で発売または承認されている。(2007 年 2 月現在)

国名	販売名	発売年月
イギリス	ReQuip	1996.9
フランス	ReQuip	1997.4
スウェーデン	ReQuip	1997.5
オランダ	ReQuip	1996.12
イタリア	ReQuip	1997.3
スイス	ReQuip	1997.9
ドイツ	ReQuip	1997.3
スペイン	ReQuip	1997.9
カナダ	ReQuip	1997.9
アメリカ	ReQuip	1997.10

英国および米国で承認されている効能・効果、用法・用量

国名	英国	米国																																																		
剤形・含量	0.25mg 錠 0.5mg 錠 1mg 錠 2mg 錠 5mg 錠	0.25mg 錠 0.5mg 錠 1mg 錠 2mg 錠 4mg 錠 5mg 錠																																																		
効能・効果	<p>特発性パーキンソン病の治療 本剤は特発性パーキンソン病の治療に単独投与で用いることができる。 L-dopa 製剤との併用投与では、on-off 現象のコントロールと L-dopa 製剤の 1 日投与量の減量が可能である。</p>	<p>パーキンソン病： REQUIP は特発性パーキンソン病の徴候および症状の治療に適応がある。REQUIP の有効性は、L-dopa の併用治療を受けていない早期パーキンソン病患者並びに病態が進行した L-dopa 併用患者を対象とした無作為化比較試験において示された。 下肢静止不能症候群： REQUIP は中等度から重度の原発性下肢静止不能症候群（RLS）の治療に適応がある。</p>																																																		
用法・用量	<p>有効性と忍容性に応じて、患者個々の漸増法が推奨される。 本剤は 1 日 3 回投与する。胃腸の忍容性を改善するために食事とともに服用することが望ましい。</p> <p><b>初期漸増方法</b></p> <p>初期用量は 1 回 0.25mg を 1 日 3 回投与とし、治療初期 4 週間の投与量の漸増方法は下表の目安による。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回投与量 (mg)</td> <td>0.25</td> <td>0.5</td> <td>0.75</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>1 日投与量 (mg)</td> <td>0.75</td> <td>1.5</td> <td>2.25</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>維持投与量</b></p> <p>初期漸増の後、週毎に 3mg/日まで増量可能である。本剤の用法は通常 1 日 3 回投与である。Follow on Titration パックを使用する場合には、以下の漸増法に従うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回投与量 (mg)</td> <td>1.5</td> <td>2.0</td> <td>2.5</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>使用剤型 (mg)</td> <td>0.5, 1.0</td> <td>2.0</td> <td>0.5, 2.0</td> <td>1.0, 2.0</td> </tr> <tr> <td>1 日投与量 (mg)</td> <td>4.5</td> <td>6.0</td> <td>7.5</td> <td>9.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用投与を必要とする患者では高投与量を必要とする場合もあるが、本剤の治療効果は 3～9mg/日で見られる。 十分な症状のコントロールが達成されないかまたは維持されないときは、本剤の用量は適切な治療効果が得られるまで増量することができる。24mg/日より高い用量は臨床試験では使用されていないので、最高投与量はこれを越えないこと。</p>	週	1	2	3	4	1 回投与量 (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0	1 日投与量 (mg)	0.75	1.5	2.25	3.0	週	5	6	7	8	1 回投与量 (mg)	1.5	2.0	2.5	3.0	使用剤型 (mg)	0.5, 1.0	2.0	0.5, 2.0	1.0, 2.0	1 日投与量 (mg)	4.5	6.0	7.5	9.0	<p>パーキンソン病および RLS の一般的な投与に関する考慮事項： REQUIP は食後および空腹時投与が可能である。REQUIP を食事とともに服用すると悪心の発現を減らすことができることを患者に助言してもよい。しかしながら、これは比較臨床試験では立証されていない。 REQUIP の投与に長期間の中断が生じた場合には、用量の再調節を行わなければならない場合がある。</p> <p>パーキンソン病： すべての臨床試験において、投与量は治療用量より少ない用量で開始し、治療反応が得られるまで徐々に調節する。投与量は、最大治療効果がみられるまで、悪心、めまい、傾眠およびジスキネジーなどの主要な副作用とのバランスを考慮して増量すること。 パーキンソン病の推奨初回投与量は 1 回 0.25mg を 1 日 3 回経口投与する。患者毎に治療効果を考慮しながら、以下の表に示すように、1 週間隔で増量を行うこと。投与 4 週後は、必要ならば、1 日量を 1 週間毎に 1.5mg/日ずつ 9mg/日まで増量し、その後、1 週間毎に最大 3.0mg/日ずつ合計 24mg/日まで増量できる。24mg/日以上の投与量は、臨床試験での使用経験がない。</p> <p>パーキンソン病における REQUIP の漸増投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>用量</th> <th>総 1 日投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.25mg 1 日 3 回</td> <td>0.75mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.5mg 1 日 3 回</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.75mg 1 日 3 回</td> <td>2.25mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1.0mg 1 日 3 回</td> <td>3.0mg</td> </tr> </tbody> </table>	週	用量	総 1 日投与量	1	0.25mg 1 日 3 回	0.75mg	2	0.5mg 1 日 3 回	1.5mg	3	0.75mg 1 日 3 回	2.25mg	4	1.0mg 1 日 3 回	3.0mg
週	1	2	3	4																																																
1 回投与量 (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0																																																
1 日投与量 (mg)	0.75	1.5	2.25	3.0																																																
週	5	6	7	8																																																
1 回投与量 (mg)	1.5	2.0	2.5	3.0																																																
使用剤型 (mg)	0.5, 1.0	2.0	0.5, 2.0	1.0, 2.0																																																
1 日投与量 (mg)	4.5	6.0	7.5	9.0																																																
週	用量	総 1 日投与量																																																		
1	0.25mg 1 日 3 回	0.75mg																																																		
2	0.5mg 1 日 3 回	1.5mg																																																		
3	0.75mg 1 日 3 回	2.25mg																																																		
4	1.0mg 1 日 3 回	3.0mg																																																		

国名	英国	米国																		
用法・用量	<p>本剤をL-dopa製剤と併用投与するとき、L-dopa製剤の用量は総量として20%くらいまで徐々に減量することが可能である。</p> <p>他のドパミン受容体作動薬から本剤に変更するときは、本剤投与開始前に中止に関する他剤の添付文書に従うこと。</p> <p>他のドパミン受容体作動薬と同様に本剤を中止するときは、1週間以上の期間をかけて本剤の1日用量を徐々に減量しながら中止すること。</p> <p>軽・中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）を有するパーキンソン病患者では、本剤の排泄において変化は認められず、これらの患者においては用量の調整は必要ない。</p> <p>重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス&lt;30mL/min未満）または肝障害患者に本剤を投与した試験は行われていない。このような患者への本剤の投与は推奨しない。</p> <p><u>高齢者</u></p> <p>65歳以上の患者ではロピニロールのクリアランスは減少したが、ロピニロールは高齢者にも通常の漸増法の用法・用量で投与することが可能である。</p> <p><u>小児</u></p> <p>小児ではパーキンソン病の発生がないため、小児に本剤を投与した試験は行われていない。小児には本剤を投与しないこと。</p>	<p>REQUIPをL-dopaと併用投与される場合は、L-dopaの投与量を許容できる限り徐々に減量することができる。進行したパーキンソン病試験（L-dopaの併用投与）で、ジスキネジー又は他のドパミン作用が発生した場合、L-dopaの投与量の減量が可能であった。全体として、L-dopaの減量はREQUIP投与患者の87%およびプラセボ投与患者の57%で継続された。L-dopaはREQUIP投与患者で平均31%減量された。</p> <p>パーキンソン病患者に対するREQUIPの投与を中止するときは、7日間かけて徐々に減量すること。1日の投与回数は3回から2回に4日間かけて減少させる。残りの3日間で1日1回投与に減少し、その後REQUIPの投与を中止する。</p> <p><u>下肢静止不能症候群：</u></p> <p>成人における推奨初回投与量は0.25mg 1日1回であり、就寝時間の1～3時間前に服用する。2日後には0.5mg 1日1回に増量し、投与1週目の終わりには1mg 1日1回に増量が可能である。その後は、有効性が得られるように、必要に応じて表に従って用量を調節する。RLSについては、4mg 1日1回を上回る用量の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>RLSの用量調節スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>日/週</th> <th>就寝時間の1～3時間前に1日1回服用する用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日目/2日目</td> <td>0.25mg</td> </tr> <tr> <td>3～7日目</td> <td>0.5mg</td> </tr> <tr> <td>2週目</td> <td>1mg</td> </tr> <tr> <td>3週目</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>4週目</td> <td>2mg</td> </tr> <tr> <td>5週目</td> <td>2.5mg</td> </tr> <tr> <td>6週目</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>7週目</td> <td>4mg</td> </tr> </tbody> </table>	日/週	就寝時間の1～3時間前に1日1回服用する用量	1日目/2日目	0.25mg	3～7日目	0.5mg	2週目	1mg	3週目	1.5mg	4週目	2mg	5週目	2.5mg	6週目	3mg	7週目	4mg
日/週	就寝時間の1～3時間前に1日1回服用する用量																			
1日目/2日目	0.25mg																			
3～7日目	0.5mg																			
2週目	1mg																			
3週目	1.5mg																			
4週目	2mg																			
5週目	2.5mg																			
6週目	3mg																			
7週目	4mg																			

ただし、日本における本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

**効能又は効果**

パーキンソン病

**用法及び用量**

通常、成人にはロピニロールとして1回0.25mg、1日3回（1日量0.75mg）から始め、1週毎に1日量として0.75mgずつ増量し、4週目に1日量を3mgとする。以後経過観察しながら、必要に応じ、1日量として1.5mgずつ1週間以上の間隔で増量し、維持量（標準1日量3～9mg）を定める。いずれの投与量の場合も1日3回に分け、経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量15mgを超えないこととする。

**用法及び用量に関連する使用上の注意**

- (1) 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）、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。
- (2) 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。

## . 備 考

その他の関連資料



[資料請求・問い合わせ先]

## **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル  
TEL：0120-561-007 (9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く)  
FAX：0120-561-047 (24 時間受付)  
<http://glaxosmithkline.co.jp>