

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

ドパミン D₂ 受容体系作動薬

劇薬

指定医薬品

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

レキツプ[®]錠0.25mg

レキツプ[®]錠1mg

レキツプ[®]錠2mg

ReQuip[®] Tablets

ロピニロール塩酸塩錠

【 警 告 】

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあるので、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）

【 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）

はじめに

このたび、抗パーキンソン病薬として、「レキップ®錠（一般名：ロピニロール塩酸塩）」が加わることになりました。本剤は、英国スミスクライン・ビーチャム社（現グラクソ・スミスクライン社）で抗パーキンソン病薬として開発され、1996年7月に英国で初めて承認された後、米国を含め60カ国以上で販売されています。

本剤は、ドパミンの構造をもとに創製された非麦角系のドパミン受容体作動薬です。パーキンソン病に主に関連しているドパミン受容体サブタイプのD₂受容体系に選択的に作用する薬剤です。

臨床的には、早期のパーキンソン病患者を対象としたL-dopa製剤非併用の臨床試験において、運動症状および日常生活動作の改善効果が認められています。また、進行期のパーキンソン病患者を対象としたL-dopa製剤併用の臨床試験において、治療上の問題であるwearing off現象あるいはon-off現象のoff時間がプラセボに比べ有意に短縮されました。

以上より、本剤は、早期パーキンソン病ならびにL-dopa製剤を併用している進行期のパーキンソン病治療における選択肢の一つとして有用であると考えられます。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

目次

効能・効果	1
用法・用量	1
警告	2
禁忌（次の患者には投与しないこと）	8
用法・用量に関連する使用上の注意	12
使用上の注意	16
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	16
2. 重要な基本的注意	20
3. 相互作用	28
4. 副作用	34
(1) 重大な副作用	34
(2) 重大な副作用（類薬の場合）	38
(3) その他の副作用	40
本邦承認時までに国内臨床試験で認められた副作用	42
5. 高齢者への投与	44
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
7. 小児等への投与	48
8. 過量投与	48
9. 適用上の注意	50
10. その他の注意	50
参考文献	53

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・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。

【警告】

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあるので、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）

⇒ 警告

他のドパミン受容体作動薬と同様に、本剤服用中に自動車の運転等の日常生活の活動中に発現する突発的睡眠や傾眠が海外において報告されており、これら事象により事故に至った例もあります。突発的睡眠が発現した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事象が発現した例も報告されています。

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、警告を設定し、強く注意喚起を行っています。これらの副作用が発現する可能性について患者によく説明し、自動車の運転、機械の操作又は高所作業等危険を伴う作業に従事させないように指導して下さい。

参考として、海外で報告された症例の概要を 4～6 頁に示します。

なお、承認時までの国内臨床試験においては、傾眠の報告はありましたが、突発的睡眠の報告はなく、また傾眠が原因とされる事故等の報告もありませんでした（42 頁、表 6 参照）。

また、欧州ではすべてのドパミン受容体作動薬の添付文書において、突発的睡眠に関する共通の注意喚起がなされています。以下に英国規制当局により 2003 年に公表された見解を示します¹⁾。

- ・ 睡眠障害は、パーキンソン病の特性と思われる。
- ・ 全てのドパミン受容体作動薬は、程度は様々であるものの傾眠と関連があると考えられているため、ドパミン受容体作動薬を服用する患者（特にパーキンソン病患者）において注意する必要がある。
- ・ パーキンソン病患者における睡眠障害の発現は、ドパミン受容体作動薬の作用及び原疾患の両方が関与している可能性がある。
- ・ 傾眠及び突発的睡眠は自動車運転能力を損なう。
- ・ 薬剤の組み合わせによっては、突発的睡眠に関連する副作用が増悪する可能性がある。

【No.1】文献報告²⁾

患者		「副作用」 経過及び処置	
性 年齢	使用 理由		
男 63歳	パーキンソン病	「睡眠発作」	
		59歳時	右足に静止時振戦が認められた。低用量のレボドパ(150mg/日)の投与が開始されたが、一時的な軽度鎮静状態及び消化管症状が認められ、投与は中止された。
		61歳時 本剤投与開始	パーキンソン病の症状が両側に広がった。 本剤投与開始。6mg/日まで増量したが、軽度の眠気が日中に認められた以外は忍容性良好であった。
		1ヵ月後	その後、9mg/日まで増量され、パーキンソン病の改善が認められた (UPDRS ^{注1)} 11点から1点へ)。 徐々に過度の眠気が日中に認められるようになり、読書中、テレビ観覧中及び会話中等1日に少なくとも5回意図しない睡眠が見られた。
		数ヵ月後	本剤からメシル酸ペルゴリド(1.5mg/日)に切り替えることにより、日中に認められた眠気は速やかに消失し、ESS ^{注2)} は17点から4点に改善した。 運動症状は良好にコントロールされ、睡眠その他鎮静に関連する症状は見られていない。
併用薬 (発現時)		なし	

注 1) Unified Parkinson's Disease Rating Scale (パーキンソン病の重症度評価スケール)

注 2) Epworth Sleepiness Scale (日中の傾眠を評価する指標：正常は10点以下)

【No.2】文献報告³⁾

患者		「副作用」 経過及び処置	
性 年齢	使用 理由		
女 66歳	パーキンソン病	「睡眠発作」	
		<p>塩酸プラミペキソール投与開始</p> <p>2週間後</p> <p>3ヵ月後</p> <p>4ヵ月後</p> <p>5ヵ月後</p> <p>本剤投与開始</p> <p>1ヵ月後</p>	<p>飲酒歴及び日中の傾眠の既往歴なし。睡眠麻痺（58歳時）の既往あり。</p> <p>パーキンソン病発症後、メシル酸ペルゴリド（0.75mg/日）にて9年間治療。</p> <p>メシル酸ペルゴリドの奏功なく、塩酸プラミペキソールに変更。塩酸プラミペキソールは4mg/日までゆっくりと増量。塩酸セレギリン（10mg/日）、Benztropine（8mg/日）、インダパミド（1.25mg/日）、アテノロール（25mg/日）も併用していた。</p> <p>日中に居眠りしやすくなるが、これは夜間に十分な睡眠がとれないことによるものとされた。</p> <p>自動車の運転中、数回の睡眠発作を発現し、縁石に乗り上げた。睡眠障害の専門医を受診し、Modafinil 200mg/日を処方された。</p> <p>料理中に睡眠発作を発現。</p> <p>歩行中に睡眠発作を発現。</p> <p>本剤（1.5mg/日）に変更。その後3mg/日まで増量。</p> <p>睡眠発作発現。</p> <p>その後、本剤投与量の2.25mg/日までの減量を試みたが、睡眠発作は継続したため、本剤投与中止。カルビドパ・レボドパ（75・750mg/日）に変更後は睡眠発作の発現なし。</p>
併用薬（発現時）		塩酸セレギリン（10mg/日）、Benztropine（8mg/日）、インダパミド（1.25mg/日）、アテノロール（25mg/日）	

【No.3】文献報告³⁾

患者		「副作用」 経過及び処置
性 年齢	使用理由	
男 55歳	パーキンソン病	「睡眠発作」
		<p>特発性パーキンソン病罹患歴9年。 飲酒歴及び睡眠障害の既往歴なし。 パーキンソン病に対し、塩酸プラミペキソール（3mg/日）、メシル酸ブロモクリプチン（15mg/日）、塩酸セレギリン（5mg/日）、カルビドパ・レボドパ（37.5・375mg/日）にて治療。 塩酸プラミペキソールを6mg/日に増量、メシル酸ブロモクリプチンを漸減後中止した4ヵ月後、患者が運動緩慢を訴え、Tolcapone（300mg/日）を追加。 本剤投与開始 Tolcapone追加した3ヵ月後、塩酸プラミペキソールにおいてコントロール不良となり、本剤（6mg/日）に変更。その後2週間以上かけて12mg/日まで増量。 1ヵ月後 自動車の運転中に睡眠発作を発現し、ガソリンスタンドに衝突。不安に対し、Buspirone（15mg/日）が処方される。 2ヵ月後 自動車の運転中、縁石にぶつかった際に睡眠から覚め、接近してきた他の自動車の衝突を回避した。 その後6週間にわたり患者は処方に対し、奏功がないことを訴えていた。 3ヵ月半後 本剤18mg/日まで3週間で漸増。このとき、Tolcaponeによる肝障害が認められたため、Tolcapone投与中止。 カルビドパ・レボドパを150・600mg/日まで、本剤を24mg/日まで増量。 6ヵ月半後 自動車の運転中、3回の睡眠発作を認めた（同乗していた患者の妻が患者が頭をハンドルに伏せているのに気づいた）。その後、本剤は漸減し、投与中止され、メシル酸ペルゴリド6mg/日に変更。その後定期的にレジメンを調整し以下の薬剤が処方された[カルビドパ・レボドパ（150・600mg/日）、メシル酸ペルゴリド6mg/日、Entacapone（600mg/日）、Buspirone（15mg/日）]。 本剤中止後は睡眠発作の発現なし。</p>
併用薬（発現時）		塩酸セレギリン（5mg/日）、カルビドパ・レボドパ（37.5・375mg/日）、Buspirone（15mg/日）、Tolcapone（300mg/日）

Memo

【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

解 説

⇒ 禁忌 (1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがあります。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないで下さい。

なお、レキップ 0.25mg 錠、1mg 錠及び 2mg 錠では下に示しますとおり、添加物が一部異なりますので、ご確認ください。

レキップ錠 0.25mg

成分・含量	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)
添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、 <u>ポリソルベート 80</u> 、酸化チタン

レキップ錠 1mg

成分・含量	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)
添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、酸化チタン、 <u>黄色三二酸化鉄</u> 、 <u>青色二 号アルミニウムレーキ</u>

レキップ錠 2mg

成分・含量	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)
添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、マクロゴール 400、酸化チタン、 <u>黄色三二酸化鉄</u> 、 <u>三二酸化鉄</u>

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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）

⇒ 禁忌 (2)

妊娠した動物（ラット又はウサギ）を用いた器官形成期投与試験において、胎児毒性が確認されています。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないで下さい（46 頁「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

< 胚・胎児発生に関する試験 >

ラットの胚・胎児発生に関する試験においては、妊娠 6～7 日に本剤 20mg/kg/日、妊娠 8～15 日には各群 20～150mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与した結果、60mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制がみられ、また、120mg/kg/日以上で着床後死亡率の高値及び胎児体重の低値がみられました。また、150mg/kg/日投与された群において短指及び欠指が認められました。

さらに、L-dopa を併用した胚・胎児発生に関する試験では、ウサギの器官形成期（妊娠 6～18 日）に本剤 10mg/kg/日及び L-dopa 250mg/kg/日が 1 日 1 回反復投与され、胎児に対する毒性について、それぞれの単独投与時と比較検討されています。その結果、本剤及び L-dopa を併用した場合に L-dopa 単独投与時と比較して、顔面奇形（眼瞼開存、小顎）、指の奇形（無指、欠指）、尾の奇形（短尾、曲尾）及び仙・尾椎骨格奇形の発現頻度の上昇が認められました⁴⁾。

用法・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。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)

本剤の投与初期に消化器症状（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て患者ごとの適切な維持量を定めて下さい。

国内臨床試験において、消化器症状（悪心、嘔吐）が、投与初期に比較的多く発現しました。また、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等の起立性低血圧の症状が9例中5例に見られました。詳細は以下をご確認ください。

<投与初期にみられる副作用について>

【用法・用量】と同様のスケジュールで漸増した国内第Ⅲ相臨床試験において、初期漸増期（投与開始から28日目まで）にみられた主な副作用は、悪心及び嘔吐でした。国内第Ⅲ相臨床試験のうち、L-dopa製剤非併用患者を対象とした非対照非盲検試験では、安全性解析対象症例30例中7例（23.3%）に悪心が認められ、7例中4例（57.1%）は、初期漸増期に発現しました（表1参照）⁴⁾。

表1 L-dopa製剤非併用例を対象とした非対照非盲検試験における悪心の発現状況

副作用名	発現時期（日） 発現件数										合計
	～7	～14	～21	～28	～42	～56	～70	～84	～112	113～	
悪心	1	1	1	1		3					7

<初回投与量を超過した場合>

国内第Ⅰ相臨床試験において、本剤0.4mgを空腹時に単回経口投与した結果、9例中5例に軽度又は中等度の立ちくらみ及び立位不能等の起立性低血圧の症状が認められました。その後、0.1、0.2mg及び0.25mgの食後単回経口投与試験を実施していますが、0.1mg投与例で医師により本剤との関連性が不明であるとされた軽度の立ちくらみが1例に認められた他は、特記すべき有害事象は認められませんでした⁴⁾。

用法・用量に関連する使用上の注意

(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。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (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、食後に本剤を投与して下さい。

なお、食事は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認されています。

<本剤の薬物動態における食事の影響>

海外においてパーキンソン病患者に対し、本剤 1 回 0.5mg を 1 日 3 回から投与開始し、1 週間ごとに 1 回 1、1.5、2mg (1 日 3 回) と漸増した後に、空腹時及び食後 (高脂肪食) における本剤 (2mg 単回投与) の薬物動態をクロスオーバー法により検討しました。食後投与では、空腹時投与に比べて T_{max} が 2.6 時間遅延し、 C_{max} が約 25%低下しましたが、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ました (表 2 参照) ⁴⁾。

表 2 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)

また、海外において、空腹時及び食後に健康成人男性に対し本剤 0.8mg を単回経口投与したところ、空腹時と比較した食後投与の T_{max} が 1.4 時間遅延し、 C_{max} が約 30%低下しました。一方、AUC 及び $T_{1/2}$ は空腹時投与の場合と差は認められませんでした。

【使用上の注意】

1. 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。]

⇒ 慎重投与 (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⁵⁾、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ます。したがって、幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者は慎重に投与してください（36 頁「重大な副作用」の項参照）。

⇒ 慎重投与 (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ため⁶⁾、重篤な心疾患又はその既往歴のある患者は慎重に投与してください。

⇒ 慎重投与 (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ため⁶⁾、低血圧症の患者には、慎重に投与してください（12 頁「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

⇒ 慎重投与 (4)

本剤は主として腎臓から排泄されますが、30mL/min 未満の重度な腎障害のある患者における使用経験はなく、安全性は確立されていません。

なお、海外において、クレアチニクリアランス (CL_{cr}) が 30~177mL/min の患者集団を対象として、CL_{cr}50mL/min 以上又は 50mL/min 未満の 2 群に分けて、本剤の薬物動態を比較しています。表 3 のとおり、これら 2 群の薬物動態に、大きな差は認められていません（表 3 参照）⁷⁾。

表 3 パーキンソン病患者における CL_{cr} 別薬物動態パラメータ 数値：平均値（範囲）

CL _{cr} (mL/min)	被験者数	CL/F (L/h) ^{注)}	V _{ss} /F (L) ^{注)}	T _{1/2} (h)
<50 (29.8-49.8)	18	37.3 (18.4-77.9)	407 (279-891)	7.6 (3.4-12.2)
≥50 (51.3-175)	44	45.9 (17.1-104)	502 (255-822)	5.6 (2.9-19.6)

CL/F：見かけの経口クリアランス、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積、T_{1/2}：消失半減期

注) パーキンソン病患者の体重：65-75kg

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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）

⇒ 慎重投与 (5)

本剤は主として肝臓で代謝されますが、肝障害のある患者での使用経験はなく、安全性は確立されていません。

⇒ 慎重投与 (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 群において本剤の薬物動態を比較しています。表 4 のとおり、分布容積 (V_{ss}/F) には大きな差は認められませんでした。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 ($T_{1/2}$) は延長しました⁷⁾。これら薬物動態パラメータの変化は、加齢に伴う生理機能の低下に起因するものと考えられます。

本剤は、忍容性をみながら慎重に増量して患者ごとに適切な維持量を定める必要があります。年齢に応じた用量の目安はありません。しかしながら、高齢者においては、副作用の発現頻度が上昇することが確認されていますので、注意深い観察が必要です (44 頁「高齢者への投与」の項参照)。

表 4 パーキンソン病患者における年齢別薬物動態パラメータ 数値：平均値 (範囲)

年齢	被験者数	CL/F (L/h) ^{注)}	V_{ss}/F (L) ^{注)}	$T_{1/2}$ (h)
<65	97	62.1 (18.2-166)	497 (216-811)	5.6 (2.7-17)
65～75	63	45.5 (17.1-137)	456 (255-707)	7.0 (1.8-20)
>75	11	41.7 (23.3-70.2)	535 (317-891)	8.9 (3.3-26.5)

CL/F：見かけの経口クリアランス、 V_{ss}/F ：定常状態における見かけの分布容積、 $T_{1/2}$ ：消失半減期

注) パーキンソン病患者の体重：65-75kg

【使用上の注意】

2. 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に注意すること。なお、海外において突発的睡眠を経験した症例の中には、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突発的睡眠が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。

⇒ 重要な基本的注意 (1)

他のドパミン受容体作動薬と同様に本剤服用中に、自動車の運転等の日常生活の活動中に発現する突発的睡眠や傾眠が海外において報告されており、これら事象により事故に至った例もあります。突発的睡眠が発現した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事象が発現した例も報告されています。

患者には、これらの副作用が発現する可能性についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作又は高所作業等危険を伴う作業に従事させないように指導して下さい（2 頁「警告」、34 頁「重大な副作用」の項参照）。

⇒ 重要な基本的注意 (2)

本剤投与により、立ちくらみ及び立位不能等の起立性低血圧の症状が認められることがあります。

国内第 I 相臨床試験において、本剤 0.4mg を空腹時に単回経口投与した結果、9 例中 5 例に軽度又は中等度の立ちくらみ及び立位不能等の起立性低血圧の症状が認められました。その後、0.1、0.2mg 及び 0.25mg の食後単回経口投与試験を実施していますが、0.1mg 投与例で医師により本剤との関連性が不明であるとされた軽度の立ちくらみが 1 例に認められた他は、特記すべき有害事象は認められませんでした⁴⁾。したがって、本剤の投与は少量からはじめ、忍容性をみながら増量してください。また、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の症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ってください（12 頁「用法・用量に関連する使用上の注意」、40 頁「その他の副作用」の項参照）。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (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）

⇒ 重要な基本的注意 (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ます^{5, 8)}。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ます。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ってください（36 頁「重大な副作用」の項参照）。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。〔類薬（塩酸プラミペキソール水和物、メシル酸ブロモクリプチン、メシル酸ペルゴリド等）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）〕

⇒ 重要な基本的注意 (4)

他のドパミン受容体作動薬（塩酸プラミペキソール水和物、メシル酸ブロモクリプチン、メシル酸ペルゴリド、塩酸タリペキソール、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）が発現することが知られています。したがって、本剤の減量・中止が必要な場合は副作用発現時も含め、漸減して下さい。また、服薬を患者の判断で中断しないように指導して下さい。

なお、悪性症候群は適切な治療を行わなければ生命に危険を及ぼすため、早期に発見し治療することが必要です。参考として、悪性症候群の診断基準及び治療を以下に記載します。

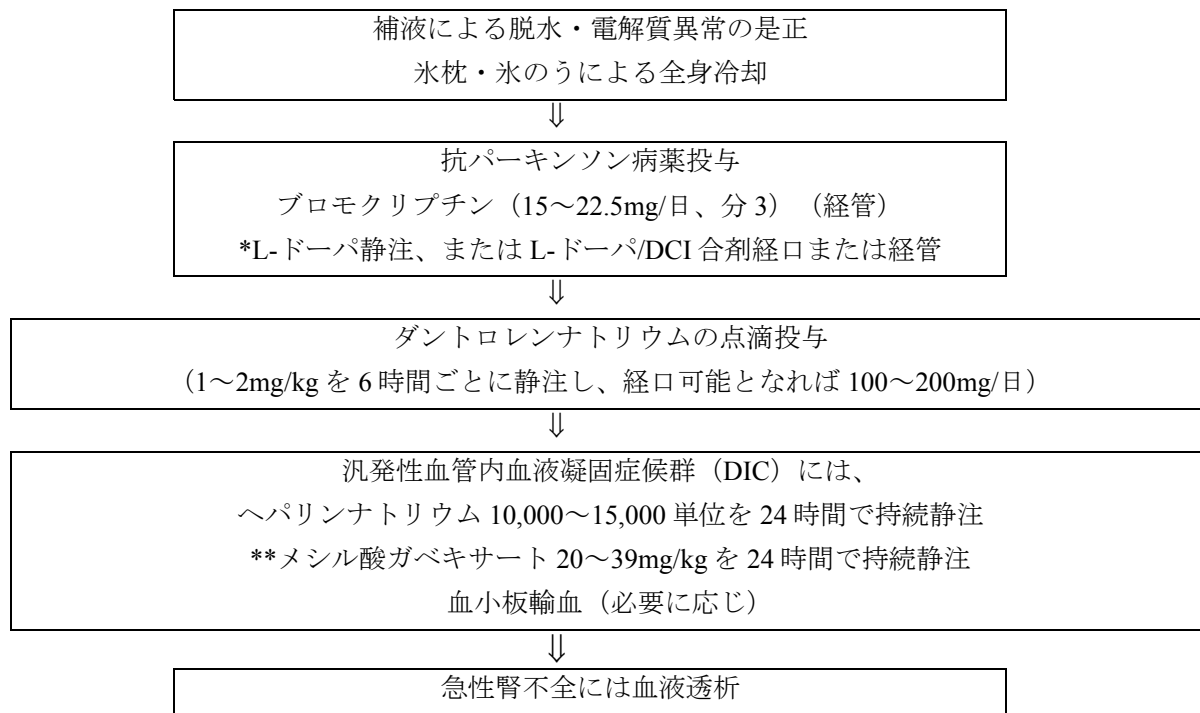
<参考①：悪性症候群の臨床所見及び診断基準>

パーキンソン病症状の悪化以外に、血圧の変動、頻脈の自律神経症状のほか意識障害がみられることが多い。検査所見としては、CK（CPK）上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇のほか白血球数上昇、赤沈促進等炎症反応がみられることもある⁹⁾。なお、悪性症候群の診断基準として Caroff による診断基準を以下に示す。

—Caroff による診断基準¹⁰⁾—

- 1) 発症前 7 日以内の抗精神病剤の使用の既往（デポ剤では発症 2～4 週前の使用の既往）
- 2) 高熱（38℃以上）
- 3) 筋強剛
- 4) 以下のうち 5 項目：意識障害、頻脈、頻呼吸あるいは低酸素症、発汗あるいは流涎、振戦、尿失禁、CK 値の上昇あるいはミオグロビン尿、白血球増加、代謝性アシドーシス
- 5) 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外
上記の診断基準の 1)～5)を満たす。

<参考②：悪性症候群の治療>¹¹⁾



*L-ドーパの量は、原則として、悪性症候群発生前の量を使用する。経口・経管投与が困難な場合、L-ドーパ/DCI 合剤 100mg につき、L-ドーパ (ドパストン静注用) 50mg の割合で開始し、50mg では不足と考えられた場合は、100mg の割合で換算する。経静脈投与は、1回量を3時間で持続静注、1日3~4回繰り返す。

**エフオーワイ^R

Memo

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。

⇒ 相互作用

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ります。

これらの薬剤と併用する場合には、患者の臨床症状に応じて本剤あるいは併用薬の投与量を調節する等十分配慮してください。

【使用上の注意】

3. 相互作用

本剤は主に CYP1A2 により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 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。

⇒ 相互作用

本剤は、主に肝チトクロム P-450 CYP1A2 により代謝されます。シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等 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ため、併用する際は投与量に十分配慮してください。

<薬物動態試験：本剤とシプロフロキサシンの相互作用について>⁴⁾

海外において、パーキンソン病患者に対し、本剤を漸増法にて 1 日用量 6mg (1 回 2mg を 1 日 3 回) まで計 35 日間投与し、CYP1A2 の阻害剤として知られているシプロフロキサシンを本剤投与 28～31 日目に 1 回 500mg にて 1 日 2 回経口投与し、本剤投与 27 日及び 31 日目の本剤の体内動態を検討しました。

シプロフロキサシン併用時 (31 日目) の本剤の AUC_{6h} 及び C_{max} は、本剤単独投与時 (27 日目) に比較してそれぞれ 84% 及び 60% 上昇しました。

【使用上の注意】

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で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

⇒ 相互作用

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 (33%、 $P < 0.005$) していることが示されました (表 5 参照) ⁷⁾。

したがって、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節して下さい。

表 5 パーキンソン病患者における本剤の性別 薬物動態パラメータ 数値：平均値 (範囲)

性別	被験者数	CL/F (L/h) ^{注)}	V _{ss} /F (L) ^{注)}	T _{1/2} (h)
女 (エストロゲン投与無)	56	51.8 (18.2-132)	485 (221-1159)	6.5 (6.8-8.4)
女 (エストロゲン投与有)	16	33.2 (17.6-78.2)	429 (244-716)	9.0 (6.3-13.9)
男	99	58.7 (23.3-146)	524 (216-891)	6.2 (3.2-26.5)

CL/F：見かけの経口クリアランス、V_{ss}/F：定常状態における見かけの分布容積、T_{1/2}：消失半減期

注) パーキンソン病患者の体重：65-75kg

【使用上の注意】

4. 副作用

(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^{注)}）、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）

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。

⇒ 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)

他のドパミン受容体作動薬と同様に本剤服用中に、自動車の運転等の日常生活の活動中に発現する突発的睡眠や傾眠が海外において報告されており、これら事象により事故に至った例もあります。これらの症状が発現した場合には、本剤の減量、休薬や投与中止等の適切な処置を行ってください（2 頁「警告」、20 頁「重要な基本的注意」の項参照）。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 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。

⇒ 4. 副作用 (1) 重大な副作用 2)

本剤を含むドパミン受容体作動薬における、幻覚、妄想等の精神症状は中脳－辺縁系の機能異常に関連していると考えられています。中脳－辺縁系は精神神経系をコントロールするとされており、中脳－辺縁系におけるドパミン受容体の過剰刺激は中脳－辺縁系の機能異常を来とし、結果として精神症状が発現しやすくなると考えられます⁵⁾。

なお、国内臨床試験におけるこれらの事象の L-dopa 併用、非併用別の発現頻度は 42 頁、表 6 をご参照ください。また、幻覚については、高齢者において発現頻度が高かったことが確認されています (44 頁「高齢者への投与」の項参照)。

【使用上の注意】

4. 副作用

(2) 重大な副作用（類薬の場合）

悪性症候群（Syndrome malin）：類薬（塩酸プラミペキソール水和物、メシル酸ブロモクリプチン、メシル酸ペルゴリド等）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。

⇒ 4. 副作用 (2) 重大な副作用 (類薬の場合)

他のドパミン受容体作動薬 (塩酸プラミペキソール水和物、メシル酸ブロモクリプチン、メシル酸ペルゴリド、塩酸タリペキソール、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) が発現することが知られています。したがって、本剤の減量又は中止が必要な場合は、漸減して下さい。また、服薬を患者の判断で中断しないように指導して下さい。また、ドパミン受容体作動薬の種類を変更したことによって、悪性症候群が認められたとの報告もありますので¹²⁾、薬剤の種類を変更する際においても患者の状態を十分に観察して下さい (24 頁「重要な基本的注意」の項参照)。

【使用上の注意】

4. 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）。

(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 ^{注)}
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。

⇒ 4. 副作用 (3) その他の副作用

国内臨床試験で認められた副作用ならびに海外添付文書を参考に、本剤投与時に注意が必要な副作用を設定しました。

本邦承認時までの臨床試験において、本剤が投与された 723 例中に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下副作用という）を表 6 に示します。

表6 本邦承認時まで国内臨床試験で認められた副作用

	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	例数 (%)	L-dopa 製剤併用別		副作用	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				臨床検査 (つづき)			
貧血	1(0.1)		1(0.2)	ヘマトクリット減少	25(3.5)	5(2.3)	20(4.0)
鉄欠乏性貧血	1(0.1)		1(0.2)	尿潜血陽性	25(3.5)	7(3.2)	18(3.6)
心臓障害				血中コレステロール増加	21(2.9)	8(3.7)	13(2.6)
動悸	6(0.8)		6(1.2)	総蛋白減少	20(2.8)	2(0.9)	18(3.6)
狭心症	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)
頻脈	1(0.1)	1(0.5)		白血球数減少	17(2.4)	5(2.3)	12(2.4)
耳および迷路障害				尿中蛋白陽性	17(2.4)	4(1.8)	13(2.6)
めまい	63(8.7)	21(9.7)	42(8.3)	白血球数増加	14(1.9)	5(2.3)	9(1.8)
耳鳴	1(0.1)	1(0.5)		血中ビリルビン増加	11(1.5)	4(1.8)	7(1.4)
内分泌障害				血中塩化物増加	11(1.5)	1(0.5)	10(2.0)
甲状腺機能低下症	1(0.1)		1(0.2)	尿中ブドウ糖陽性	9(1.2)	3(1.4)	6(1.2)
眼障害				血中コレステロール減少	8(1.1)	6(2.8)	2(0.4)
結膜出血	1(0.1)	1(0.5)		血中カリウム減少	8(1.1)	3(1.4)	5(1.0)
眼の異常感	1(0.1)		1(0.2)	血小板数減少	8(1.1)	1(0.5)	7(1.4)
乱視	1(0.1)		1(0.2)	ヘモグロビン増加	7(1.0)	3(1.4)	4(0.8)
眼瞼炎	1(0.1)		1(0.2)	血中乳酸脱水素酵素減少	6(0.8)	1(0.5)	5(1.0)
眼瞼痙攣	1(0.1)		1(0.2)	アラニン・アミトランスフェラーゼ減少	5(0.7)	1(0.5)	4(0.8)
複視	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)
網膜出血	1(0.1)		1(0.2)	血中尿素減少	5(0.7)	2(0.9)	3(0.6)
胃腸障害				赤血球数増加	5(0.7)	2(0.9)	3(0.6)
悪心	139(19.2)	62(28.6)	77(15.2)	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)
嘔吐	35(4.8)	19(8.8)	16(3.2)	ヘマトクリット増加	4(0.6)	1(0.5)	3(0.6)
腹痛	22(3.0)	4(1.8)	18(3.6)	血中カリウム増加	4(0.6)		4(0.8)
消化不良	10(1.4)	4(1.8)	6(1.2)	血中ナトリウム減少	4(0.6)		4(0.8)
便秘	10(1.4)		10(2.0)	血中ナトリウム増加	4(0.6)		4(0.8)
下痢	6(0.8)	4(1.8)	2(0.4)	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ減少	3(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
腹部膨満	4(0.6)	1(0.5)	3(0.6)	肝機能検査値異常	3(0.4)	2(0.9)	1(0.2)
舌障害	4(0.6)	2(0.9)	2(0.4)	総蛋白増加	3(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
口唇炎	2(0.3)		2(0.4)	尿中ウロビリリン陽性	3(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
口内炎	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)	血中クレアチニン増加	3(0.4)		3(0.6)
口の感覚鈍麻	1(0.1)	1(0.5)		血中クレアチニン減少	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)
おくび	1(0.1)		1(0.2)	血中塩化物減少	2(0.3)		2(0.4)
胃潰瘍	1(0.1)		1(0.2)	血圧上昇	1(0.1)		1(0.2)
口腔内不快感	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)
臨床検査				血小板数増加	1(0.1)		1(0.2)
血中クレアチニン・ホスホターゼ増加	63(8.7)	12(5.5)	51(10.1)	代謝および栄養障害			
血中乳酸脱水素酵素増加	46(6.4)	10(4.6)	36(7.1)	食欲不振	46(6.4)	21(9.7)	25(4.9)
血中尿素増加	35(4.8)	8(3.7)	27(5.3)	脱水	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	33(4.6)	8(3.7)	25(4.9)	筋骨格系および結合組織障害			
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	32(4.4)	10(4.6)	22(4.3)	筋痛	3(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
赤血球数減少	30(4.1)	8(3.7)	22(4.3)	四肢痛	3(0.4)		3(0.6)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	28(3.9)	6(2.8)	22(4.3)	四肢不快感	2(0.3)		2(0.4)
ヘモグロビン減少	26(3.6)	5(2.3)	21(4.2)	筋固縮	2(0.3)		2(0.4)

副作用	例数 (%)	L-dopa 製剤併用別		副作用	例数 (%)	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用			非併用	併用
筋骨格系および結合組織障害 (つづき)				呼吸器、胸郭および縦隔障害			
背部痛	1(0.1)		1(0.2)	呼吸困難	2(0.3)		2(0.4)
関節硬直	1(0.1)		1(0.2)	息詰まり	1(0.1)		1(0.2)
筋痙攣	1(0.1)		1(0.2)	喘息	1(0.1)		1(0.2)
筋骨格硬直	1(0.1)		1(0.2)	しゃっくり	1(0.1)		1(0.2)
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)				鼻閉	1(0.1)		1(0.2)
肝の新生物	1(0.1)	1(0.5)		あくび	1(0.1)		1(0.2)
大腸癌	1(0.1)		1(0.2)	上気道の炎症	1(0.1)		1(0.2)
神経系障害				皮膚および皮下組織障害			
傾眠	45(6.2)	22(10.1)	23(4.5)	そう痒性皮疹	1(0.1)	1(0.5)	
ジスキネジー	40(5.5)	1(0.5)	39(7.7)	発疹	2(0.3)		2(0.4)
頭痛	35(4.8)	14(6.5)	21(4.2)	湿疹	1(0.1)		1(0.2)
オンオフ現象	9(1.2)	2(0.9)	7(1.4)	皮脂欠乏性湿疹	1(0.1)		1(0.2)
振戦	7(1.0)	2(0.9)	5(1.0)	紅斑	1(0.1)		1(0.2)
ジストニー	7(1.0)		7(1.4)	脱毛症	1(0.1)		1(0.2)
パーキンソニズム	5(0.7)		5(1.0)	顔面浮腫	1(0.1)		1(0.2)
会話障害	3(0.4)		3(0.6)	過角化	1(0.1)		1(0.2)
精神的機能障害	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)	多汗	1(0.1)		1(0.2)
意識レベルの低下	2(0.3)		2(0.4)	全身障害および投与局所様態			
鎮静	2(0.3)		2(0.4)	口渇	22(3.0)	5(2.3)	17(3.4)
味覚異常	1(0.1)	1(0.5)		末梢性浮腫	7(1.0)	2(0.9)	5(1.0)
記憶障害	1(0.1)	1(0.5)		倦怠感	3(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
アカシジア	1(0.1)		1(0.2)	胸部不快感	3(0.4)		3(0.6)
舞蹈病アテトーゼ	1(0.1)		1(0.2)	無力症	2(0.3)		2(0.4)
加速歩行	1(0.1)		1(0.2)	異常感	2(0.3)		2(0.4)
頭部不快感	1(0.1)		1(0.2)	歩行異常	2(0.3)		2(0.4)
感覚減退	1(0.1)		1(0.2)	胸痛	1(0.1)	1(0.5)	
錯感覚	1(0.1)		1(0.2)	冷感	1(0.1)		1(0.2)
ねごと	1(0.1)		1(0.2)	感染症および寄生虫症			
精神障害				単純ヘルペス	1(0.1)	1(0.5)	
幻覚	53(7.3)	14(6.5)	39(7.7)	鼻咽頭炎	1(0.1)		1(0.2)
妄想	22(3.0)	5(2.3)	17(3.4)	ブドウ球菌性肺炎	1(0.1)		1(0.2)
易興奮性	10(1.4)	2(0.9)	8(1.6)	傷害、中毒および処置合併症			
錯乱状態	9(1.2)	2(0.9)	7(1.4)	転倒	2(0.3)		2(0.4)
譫妄	4(0.6)		4(0.8)	大腿骨骨折	1(0.1)	1(0.5)	
うつ病	3(0.4)		3(0.6)	背部損傷	1(0.1)		1(0.2)
睡眠障害	3(0.4)		3(0.6)	肋骨骨折	1(0.1)		1(0.2)
不眠症	2(0.3)	1(0.5)	1(0.2)	血管障害			
抑うつ気分	2(0.3)		2(0.4)	起立性低血圧	20(2.8)	5(2.3)	15(3.0)
不安	1(0.1)		1(0.2)	低血圧	1(0.1)	1(0.5)	
認知衰退	1(0.1)		1(0.2)	潮紅	1(0.1)		1(0.2)
悪夢	1(0.1)		1(0.2)	末梢冷感	1(0.1)		1(0.2)
腎および尿路障害				レイノー現象	1(0.1)		1(0.2)
尿失禁	2(0.3)		2(0.4)				
頻尿	1(0.1)		1(0.2)				

【使用上の注意】

5. 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. 高齢者への投与

国内臨床試験において本剤が投与された症例における主な副作用を高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で比較したところ、非高齢者では幻覚の発現率が L-dopa 製剤非併用・併用例でそれぞれ、1.8%（2/113 例）・4.6%（11/241 例）であったのに比べ、高齢者においては 10.6%（11/104 例）・10.2%（27/265 例）と発現率が高かったことが確認されています⁴⁾。

表 7 高齢者、非高齢者別 副作用発現率の比較

	高齢者（65歳以上）				非高齢者（65歳未満）			
	L-dopa 製剤 非併用例		L-dopa 製剤 併用例		L-dopa 製剤 非併用例		L-dopa 製剤 併用例	
副作用発現率	46.2%(48/104 例)		46.0%(122/265 例)		63.7%(72/113 例)		58.1%(140/241 例)	
主な副作用	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
悪心	18	17.3	27	10.2	44	38.9	50	20.7
嘔吐	4	3.8	5	1.9	15	13.3	11	4.6
食欲不振	5	4.8	9	3.4	10	8.8	13	5.4
浮動性めまい	7	6.7	14	5.3	9	8.0	19	7.9
体位性めまい	6	5.8	5	1.9	6	5.3	9	3.7
ジスキネジー	0	0	13	4.9	1	0.9	26	10.8
頭痛	4	3.8	8	3.0	10	8.8	13	5.4
傾眠	7	6.7	6	2.3	15	13.3	17	7.1
幻覚	11	10.6	27	10.2	2	1.8	11	4.6

【使用上の注意】

6. 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。〕

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)

妊娠したラットを用いた実験において、本剤は胎盤通過性があることが確認されています。また、妊娠したラット又はウサギを用いた器官形成期投与試験においては胎児毒性が確認されています⁴⁾。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないで下さい（10 頁「禁忌」の項参照）。

⇒ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

本剤は、他のドパミン D₂ 受容体作動薬と同様に、血中プロラクチン濃度を低下させることが知られているため¹³⁾、乳汁分泌が抑制されるおそれがあります。また、本剤は、動物実験において乳汁中への移行が認められました。

したがって、授乳中の婦人には投与しないことが望ましく、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせてください。

<本剤の乳汁移行について>⁴⁾

出産 12 日後の授乳中のラットに ¹⁴C 標識した本剤 0.5mg/kg を単回経口投与し、投与開始 1、4、8 及び 24 時間後の乳汁中及び血漿中放射能を測定した。

乳汁中放射能濃度は、投与開始 8 時間後には最高濃度（投与 4 時間後に認められた最高血漿中濃度の約 10%）となったが、投与開始 24 時間後には乳汁中から放射能は検出されませんでした。

【使用上の注意】

7. 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）。

8. 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、胃洗浄等を行い、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。

⇒ 7. 小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立されていません。

⇒ 8. 過量投与

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ます。

米国添付文書の「過量投与」の項には、米国で規定されている 1 日最高用量 24mg/日^{注)} を超えて投与された症例が紹介されています。これら症例のうち最も高用量だったのは、7 日間で 435mg (62.1mg/日) が投与された症例でした。また、過量投与によって発現した有害事象としては、悪心、浮動性めまい、幻覚、多汗症、閉所恐怖症、舞踏病、動悸、無力症、悪夢、嘔吐、咳嗽増加、疲労、失神、血管迷走神経性失神、ジスキネジー、激越、胸痛、起立性低血圧、傾眠及び錯乱状態が報告されています¹⁴⁾。

本剤を過量に投与した際には、ドパミン拮抗薬（精神病薬、メトクロプラミド等）を投与する等の適切な対処をしてください。

注) 本邦における【用法・用量】は、「(中略) 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。」です。

【使用上の注意】

9. 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、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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。〕

10. その他の注意

- (1) 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。

- (2) L-dopa 及び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）が報告されている。

⇒ 9. 適用上の注意

PTP 包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載しました。

⇒ 10. その他の注意 (1)

マウスに本剤 5～50mg/kg/日を約 2 年間経口投与した試験においては、子宮の良性内膜間質ポリープが認められましたが、それ以外の所見は見られませんでした⁴⁾。

ラットに本剤 1.5～50mg/kg/日を約 2 年間経口投与した試験において、精巣の間細胞 (Leydig 細胞) の過形成及び腺腫の頻度が用量依存的に増大しました⁴⁾。

しかし、この所見は本剤のようなドパミン受容体作動薬のプロラクチン(PRL)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ています。

本剤のようなドパミン受容体作動薬による PRL 分泌抑制作用により、Leydig 細胞上の黄体形成ホルモン(LH)受容体数が減少し、血中 LH 量の上昇がなくとも Leydig 細胞の過形成を引き起こすと推察されています¹⁵⁾。しかしながら、ヒトの Leydig 細胞では PRL 受容体が発現していないことから¹⁶⁾、ラットで見られた所見のヒトへの外挿性は低く、本剤によりヒトで Leydig 細胞腫瘍が発現する可能性はないと考えられます。

⇒ 10. その他の注意 (2)

L-dopa 及び本剤を含むドパミン受容体作動薬を使用したパーキンソン病患者において病的賭博が報告されており、ドパミン D₂ 受容体系であるドパミン D₃ 受容体刺激との関連が考えられています¹⁷⁾。

DSM-IVによる病的賭博の診断的特徴と、診断ガイドラインを以下に記載します (DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版より抜粋)。

⇒ 10. その他の注意 (2)

<参考①：病的賭博の診断的特徴>

病的賭博の基本的特徴は、本人、家族または職業上の遂行を破滅させる、持続的で反復的な不適応的賭博行為である。もしその賭博行為が躁病エピソードでうまく説明されれば、この診断は下されない。

<参考②：診断基準>

- A. 以下のうち5つ（またはそれ以上）によって示される持続的で反復的な不適応的賭博行為：
- (1) 賭博にとらわれている（例：過去の賭博を生き生きと再体験すること、ハンディをつけることまたは次の賭けの計画を立てること、または賭博をするための金銭を得る方法を考えること、にとらわれている）
 - (2) 興奮を得たいがために、掛け金の額を増やして賭博をしたい欲求
 - (3) 賭博をするのを抑える、減らす、やめるなどの努力を繰り返し成功しなかったことがある
 - (4) 賭博をするのを減らしたり、またはやめたりすると落ち着かなくなる、またはいらだつ
 - (5) 問題から逃避する手段として、または不快な気分（例：無気力、罪悪感、不安、抑うつ）を解消する手段として賭博をする
 - (6) 賭博で金をすった後、別の日にそれを取り戻しに帰ってくることが多い（失った金を“深追いつする”）
 - (7) 賭博へののめり込みを隠すために、家族、治療者、またはそれ以外の人に嘘をつく
 - (8) 賭博の資金を得るために、偽造、詐欺、窃盗、横領などの非合法的行為に手を染めたことがある
 - (9) 賭博のために、重要な人間関係、仕事、教育、または職業上の機会を危険にさらし、または失ったことがある
 - (10) 賭博によって引き起こされた絶望的な経済状態を免れるために、他人に金を出してくれるよう頼る
- B. その賭博行為は、躁病エピソードではうまく説明されない

参考文献

- 1) CURRENT PROBLEMS in Pharmacovigilance 2003; 29
- 2) Pirker W., et al. The Lancet 2000; 356:597-598
- 3) Ryan M., Pharmacotherapy 2000; 20(6):724-726
- 4) 社内資料
- 5) Wolters, J Neurol 2001; 248(S3):22-27
- 6) Acton G., et al. Br J Clin Pharmacol 1990; 29(5):619
- 7) Kaye CM., et al. Clin Pharmacokinet 2000; 39(4): 243-254
- 8) Kvernmo T., et al. Clinical Therapeutics 2006; 28(8): 1065-1078
- 9) 水田英二 悪性症候群の予防 患者と医師のためのパーキンソン病治療:60-63
- 10) 今日の精神科治療 2000, 臨床精神医学 2000 年増刊号
- 11) 日本神経学会治療ガイドライン/パーキンソン病治療ガイドライン, 臨床神経学 2002; 42(5):430-494
- 12) 羽生春夫 他 神経内科 1998; 48:281-283
- 13) Acton G., et al. Br J Clin Pharmacol 1989; 28:435-441
- 14) 米国添付文書
- 15) Clegg ED., et al. Reproductive Toxicology 1997; 11: 107-121
- 16) Wahlstrom T., et al. J Clinical Endocrinology and Metabolism 1983; 57(4):825-830
- 17) Dodd ML., et al. Arch Neurol 2005; 62: 1377-1381

Memo

レキップ錠^{0.25mg}_{1mg}_{2mg}

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	レキップ錠0.25mg / レキップ錠1mg / レキップ錠2mg
	洋名	ReEquip Tablets
一般名	和名	ロピニロール塩酸塩
	洋名	Ropinirole Hydrochloride
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	
承認年月	2006年10月	
薬価収載	2006年12月	
販売開始	2006年12月	
規制区分	劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品	
再審査期間	6年	

※(____ : 2006年12月追記箇所)

【警告】

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあるので、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注意すること。(「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)

組成・性状	(1) レキップ錠0.25mg				
	成分・含量	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)			
	添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン			
	色・剤形	白色円形のフィルムコート錠			
	外 形				
	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
	SB 890				155mg
	(2) レキップ錠1mg				
	成分・含量	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)			
	添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、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			
	色・剤形	淡黄緑色円形のフィルムコート錠			
	外 形				
識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量	
SB 892				155mg	
(3) レキップ錠2mg					
成分・含量	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)				
添加物	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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール400、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄				
色・剤形	淡紅白色五角形のフィルムコート錠				
外 形					
識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量	
SB 4893				155mg	
効能・効果	パーキンソン病				
用法・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・用量	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>																																				
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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可能性がある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) 低血圧症の患者[症状が悪化することがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>※2. 重要な基本的注意</p> <p>(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経験した症例の中には、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年以上経過した後初めて突発的睡眠が発現した例も報告されている。〔副作用〕の項参照)</p> <p>(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。</p> <p>(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)</p> <p>(4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。〔類薬(塩酸プラミベキソール水和物、メシル酸プロモクリプチン、メシル酸ベルゴリド等)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)]</p> <p>3. 相互作用 本剤は主にCYP1A2により代謝される。 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="323 1339 858 1870"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等</td> <td>本剤の作用が减弱することがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP1A2阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等</td> <td>シプロフロキサシンとの併用によりCmax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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>エストロゲン含有製剤</td> <td>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。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 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)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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^(B))、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)</p> <p>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。</p> <p>(2) 重大な副作用(類薬の場合) 悪性症候群(Syndrome malin): 類薬(塩酸プラミベキソール水和物、メシル酸プロモクリプチン、メシル酸ベルゴリド等)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。</p> <p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="922 824 1457 1097"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明^(B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神系</td> <td></td> <td></td> <td>リビドー亢進</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>めまい(8.7%)、傾眠(6.2%)、ジスキネジー(5.5%)</td> <td></td> <td>失神</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>起立性低血圧、低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心(19.2%)</td> <td>消化不良、腹痛、嘔吐、便秘</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>末梢性浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>5. 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。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>7. 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)。</p> <p>8. 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、胃洗浄等を行い、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。</p> <p>9. 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、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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。]</p> <p>※10. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) L-dopa及び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)が報告されている。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が减弱することがある。	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。	CYP1A2阻害作用を有する薬剤 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Cmax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。	エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で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		5%以上	5%未満	頻度不明 ^(B)	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	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																			
ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が减弱することがある。	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。																																			
CYP1A2阻害作用を有する薬剤 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Cmax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。																																			
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で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																																			
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(B)																																		
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																																			

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

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

RQXTEP-D0612D-002

作成年月 2006 年 12 月