2022年3月改訂（第13版）

日本標準商品分類番号　871169

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ドパミンD_2受容体系作動薬
ロピニロール塩酸塩錠

レキップ錠0.25mg
レキップ錠1mg
レキップ錠2mg

ReQuip Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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1.00mg）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2.0mg）含有
一般名	和名：ロピニロール塩酸塩（JAN） 洋名：Ropinirole Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：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・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 ･･････････････････････ 1
1. 開発の経緯 ･･････････････････････ 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ･････････ 1

Ⅱ．名称に関する項目 ･･････････････････････ 2
1. 販売名 ･･････････････････････････ 2
(1) 和名 ･･････････････････････････ 2
(2) 洋名 ･･････････････････････････ 2
(3) 名称の由来 ････････････････････ 2
2. 一般名 ･･････････････････････････ 2
(1) 和名（命名法） ････････････････ 2
(2) 洋名（命名法） ････････････････ 2
(3) ステム ････････････････････････ 2
3. 構造式又は示性式 ･･････････････････ 2
4. 分子式及び分子量 ･･････････････････ 2
5. 化学名（命名法） ･･････････････････ 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ･････････ 3
7. CAS登録番号 ･･････････････････････ 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 ･･････････････････ 4
1. 物理化学的性質 ････････････････････ 4
(1) 外観・性状 ････････････････････ 4
(2) 溶解性 ････････････････････････ 4
(3) 吸湿性 ････････････････････････ 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ･････ 4
(5) 酸塩基解離定数 ････････････････ 4
(6) 分配係数 ･･････････････････････ 4
(7) その他の主な示性値 ････････････ 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ･･ 5
3. 有効成分の確認試験法 ･･････････････ 5
4. 有効成分の定量法 ･･････････････････ 5

Ⅳ．製剤に関する項目 ･･････････････････････ 6
1. 剤形 ･･････････････････････････ 6
(1) 剤形の区別、外観及び性状 ･････････ 6
(2) 製剤の物性 ････････････････････ 6
(3) 識別コード ････････････････････ 6
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、
無菌の旨及び安定な pH 域等 ･･････ 6
2. 製剤の組成 ･･････････････････････ 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量 ･･････ 6
(2) 添加物 ････････････････････････ 6
(3) その他 ････････････････････････ 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ････ 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 ･･････ 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 ･･････････ 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ･･ 8
7. 溶出性 ･･････････････････････････ 8
8. 生物学的試験法 ････････････････････ 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ･･････ 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 ･･････････ 8
11. 力価 ･･････････････････････････ 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 ･･････････ 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 ･･････････････････ 8
14. その他 ････････････････････････ 9

Ⅴ．治療に関する項目 ･･････････････････････ 10
1. 効能又は効果 ･･････････････････････ 10
2. 用法及び用量 ･･････････････････････ 10
3. 臨床成績 ･･････････････････････････ 10
(1) 臨床データパッケージ ･･････････････ 10
(2) 臨床効果 ･･････････････････････ 10
(3) 臨床薬理試験 ･･････････････････ 11
(4) 探索的試験 ････････････････････ 11
(5) 検証的試験 ････････････････････ 12
(6) 治療的使用 ････････････････････ 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ･･････････････････ 16
1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 ･･････････････････ 16
2. 薬理作用 ･･････････････････････････ 16
(1) 作用部位・作用機序 ････････････････ 16
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ････････････ 17
(3) 作用発現時間・持続時間 ････････････ 17

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ･･････････････････ 18
1. 血中濃度の推移・測定法 ･････････････ 18
(1) 治療上有効な血中濃度 ･･････････････ 18
(2) 最高血中濃度到達時間 ･･････････････ 18
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 ･････ 18
(4) 中毒域 ････････････････････････ 19
(5) 食事・併用薬の影響 ････････････････ 19
(6) 母集団（ポピュレーション）解析
により判明した薬物体内動態変動
要因 ･･････････････････････････ 19
2. 薬物速度論的パラメータ ･･････････････ 19
(1) 解析方法 ･･････････････････････ 19
(2) 吸収速度定数 ･･････････････････ 20
(3) バイオアベイラビリティ ････････････ 20
(4) 消失速度定数 ･･････････････････ 20
(5) クリアランス ･･････････････････ 20
(6) 分布容積 ･･････････････････････ 20
(7) 血漿蛋白結合率 ････････････････ 20
3. 吸収 ･･････････････････････････ 20
4. 分布 ･･････････････････････････ 20
(1) 血液－脳関門通過性 ････････････････ 20
(2) 血液－胎盤関門通過性 ･･････････････ 21
(3) 乳汁への移行性 ････････････････ 21
(4) 髄液への移行性 ････････････････ 21
(5) その他の組織への移行性 ････････････ 21
5. 代謝 ･･････････････････････････ 21
(1) 代謝部位及び代謝経路 ･･････････････ 21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）
の分子種 ･･････････････････････ 22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ･･･ 22

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ····· 22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ··· 22
6. 排泄 ····· 22
(1) 排泄部位及び経路 ····· 22
(2) 排泄率 ····· 22
(3) 排泄速度 ····· 22
7. トランスポーターに関する情報 ····· 22
8. 透析等による除去率 ····· 23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目·· 24
1. 警告内容とその理由 ····· 24
2. 禁忌内容とその理由 ····· 24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ····· 24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ····· 24
5. 重要な基本的注意とその理由 ····· 25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ·· 26
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ····· 26
(2) 腎機能障害患者 ····· 26
(3) 肝機能障害患者 ····· 26
(4) 生殖能を有する者 ····· 26
(5) 妊婦 ····· 27
(6) 授乳婦 ····· 27
(7) 小児等 ····· 27
(8) 高齢者 ····· 27
7. 相互作用 ····· 27
(1) 併用禁忌とその理由 ····· 27
(2) 併用注意とその理由 ····· 28
8. 副作用 ····· 29
(1) 重大な副作用と初期症状 ····· 29
(2) その他の副作用 ····· 29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 32
10. 過量投与 ····· 32
11. 適用上の注意 ····· 33
12. その他の注意 ····· 33
(1) 臨床使用に基づく情報 ····· 33
(2) 非臨床試験に基づく情報 ····· 33

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ····· 34
1. 薬理試験 ····· 34
(1) 薬効薬理試験 ····· 34
(2) 副次的薬理試験 ····· 34
(3) 安全性薬理試験 ····· 34
(4) その他の薬理試験 ····· 36
2. 毒性試験 ····· 36
(1) 単回投与毒性試験 ····· 36
(2) 反復投与毒性試験 ····· 36
(3) 生殖発生毒性試験 ····· 37
(4) その他の特殊毒性 ····· 37

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ····· 38
1. 規制区分 ····· 38
2. 有効期間又は使用期限 ····· 38
3. 貯法・保存条件 ····· 38
4. 薬剤取扱い上の注意点 ····· 38
(1) 薬局での取扱い上の留意点について ····· 38
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） · 38
(3) 調剤時の留意点について ····· 39
5. 承認条件等 ····· 39
6. 包装 ····· 39
7. 容器の材質 ····· 39
8. 同一成分・同効薬 ····· 39
9. 国際誕生年月日 ····· 39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ····· 39
11. 薬価基準収載年月日 ····· 39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ····· 39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 40
14. 再審査期間 ····· 40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ····· 40
16. 各種コード ····· 40
17. 保険給付上の注意 ····· 40

ⅩⅠ. 文献 ····· 41
1. 引用文献 ····· 41
2. その他の参考文献 ····· 41

ⅩⅡ. 参考資料 ····· 42
1. 主な外国での発売状況 ····· 42
2. 海外における臨床支援情報 ····· 45
(1) 妊婦に関する海外情報 ····· 45
(2) 小児等に関する記載 ····· 45

ⅩⅢ. 備考 ····· 46
その他の関連資料 ····· 46

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（glutamic pyruvate transaminase）（アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ））
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ））
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration time-curves from time zero to infinity（投与後無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BUN	Blood Urea Nitrogen（血液尿素窒素）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL/F	見かけの経口クリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
Cmin	Minimum plasma concentration（血漿中トラフ濃度）
CR	Controlled-release（徐放性製剤）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
ESS	Epworth Sleepiness Scale（昼間の眠気指数）
IR	Immediate-release（速放性製剤）
LOCF	Last Observation Carried Forward（直前データによる欠測データの補完）
NVAS	Nausea Visual Analog Scale（Visual Analog Scale による悪心評価法）
OC	Observed Case
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PP	Per Protocol Population
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	Half-life（消失半減期）
Tmax	Maximum drug concentration time（最高血漿中濃度到達時間）
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
V_{SS}/F	定常状態における見かけの分布容積
95％CI	95％ Confidence Interval（95％信頼区間）

Ⅰ．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_2 受容体系に選択性を示す。

本剤は 1996 年 7 月に英国においてパーキンソン病の適応が承認されて以来、現在までにその他の国や地域で承認されている。

本邦においては、2006 年 10 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ドパミン D_2 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。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用」の項参照）

2. 早期から進行期のパーキンソン病患者において、運動能力及び日常生活動作を改善する。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績」の項参照）

3. ドパミン受容体作動薬の中で、第Ⅲ相試験で off 時間の短縮効果が認められた。

（「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績」の項参照）

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）。

   パーキンソン病患者を対象とした特定使用成績調査症例 527 例中 142 例（26.9%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 45 例（8.5%）、悪心 28 例（5.3%）、幻覚 18 例（3.4%）であった（再審査終了時）。

   パーキンソン病患者を対象とした製造販売後臨床試験症例 123 例中 67 例（54.5%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 30 例（24.4%）、悪心 9 例（7.3%）、幻覚 8 例（6.5%）であった（再審査終了時）。

   また、重大な副作用として突発的睡眠（頻度不明）、極度の傾眠（0.3%）、幻覚（7.3%）、妄想（3.0%）、興奮（1.4%）、錯乱（1.2%）、譫妄（0.6%）、悪性症候群（頻度不明）があらわれることがある。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

Ⅱ．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）

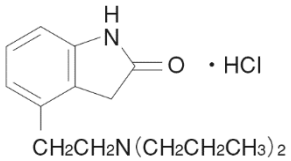
Ropinirole Hydrochloride（JAN）

ropinirole（INN）

（3）ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{24}N_2O$･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）

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～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 及び 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_1=10.20（側鎖三級アミン由来）

pKa_2=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	8.9×10^{-3}
4	1.3×10^{-2}
6	6.5×10^{-2}
7	0.183
7.4	0.266
8	0.366
10	0.878
12	2.781

（7）その他の主な示性値

測定していない

2. 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。

3. 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

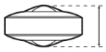
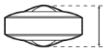
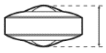
4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形			質量	剤形・性状
	表（長径）	裏	側面（厚さ）		
レキップ錠 0.25mg	7.6mm		 約 4.3mm	155mg	白色のフィルムコーティング錠
レキップ錠 1mg	7.6mm		 約 4.3mm	156mg	淡黄緑色のフィルムコーティング錠
レキップ錠 2mg	7.6mm		 約 4.3mm	155mg	淡紅白色のフィルムコーティング錠

（2）製剤の物性

該当資料なし

（3）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

（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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 1.00mg）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 2.0mg）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、酸化チタン、ポリソルベート 80
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）その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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 ヵ月	ピロー包装 1)	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 ヵ月	ピロー包装 1)	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 ヵ月	ピロー包装 1)	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 ヵ月	ピロー包装 1)	含量低下と類縁物質の増加が認められた。
		1mg	40℃/75％RH	6 ヵ月	ピロー包装 1)	含量低下と類縁物質の増加が認められた。
		2mg	40℃/75％RH	6 ヵ月	PTP 包装 2)	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 3)	60℃	3 ヵ月	無包装	含量の低下及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 ヵ月	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 3)	25℃/90％RH	3 ヵ月	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 3)	25℃/90％RH	3 ヵ月	ピロー包装 1)	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 ヵ月	無包装	水分の増加、硬度の低下、含量の低下及び類縁物質の増加が認められた。含量の低下及び類縁物質の増加は規格内の変化であった。
	光	0.25mg 3)	白色蛍光灯（約 1000Lux）	総照度 120 万 Lux･hr	無包装	若干の含量低下及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	白色蛍光ランプ（約 3000Lux）＋近紫外蛍光ランプ（5W/m²）	白色蛍光ランプ総照度 120 万 Lux･hr ＋ 近紫外蛍光ランプ総近紫外放射エネルギー200W･h/m² 2), 4)	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）ピロー包装：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。
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）白色蛍光ランプで 3000Lux を 17 日間照射後、近紫外蛍光ランプで近紫外放射エネルギー5W/m² を 40 時間照射した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

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）
試験条件：回転数 50rpm
　　試験液：pH4.0、0.01mol/L クエン酸緩衝液
試験結果：15 分間の溶出率は 80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

キャピラリー電気泳動法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

レキップ錠（0.25mg、1mg、2mg）は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。
PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方
・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

14. その他

特になし

Ⅴ．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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与は 6. 用法及び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。
7.2 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）臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前承認品目）

（2）臨床効果

1）国内第Ⅲ相試験：L-dopa 製剤併用例（進行期パーキンソン病患者）[1)]

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）PartⅡ（日常生活動作）及び PartⅢ（運動能力検査）合計点を有意に改善した。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±2.88mg/日（平均値±SD）であった。

有効性評価結果

評価項目	投与群	例数	結果	優越性検定
UPDRS PartⅡ減少度	ロピニロール	120	−2.7	p＜0.001（ANOVA）
	プラセボ	119	−1.0	
UPDRS PartⅢ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

副作用発現頻度は本剤群で 72.7%（88/121 例）であり、主な副作用は悪心 19.0%（23/121 例）、傾眠 11.6%（14/121 例）、ジスキネジー10.7%（13/121 例）、幻覚 NOS 9.9%（12/121 例）、口喝 7.4%（9/121 例）、嘔吐 NOS 5.0%（6/121 例）、浮動性めまい 5.0%（6/121 例）であった。

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

2）国内第Ⅲ相試験：L-dopa 製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）[2)]

L-dopa 製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）29 例を対象とした非対照非盲検試験において、本剤は UPDRS PartⅡ及び PartⅢ合計点を改善し、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±2.56mg/日（平均値±SD）であった。

副作用発現頻度は 53.3%（16/30 例）であり、主な副作用は悪心 23.3%（7/30 例）、傾眠 20.0%（6/30 例）、振戦 6.7%（2/30 例）であった。

2）社内資料（非対照非盲検試験）

（3）臨床薬理試験

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 及び 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又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及び脈拍数増加が認められたが、その他の理学的検査及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[3)]。

3）浦江明憲ほか：薬理と治療．1996；24：S1779-S1795.

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

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、及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[4)]。

4）入江伸ほか：薬理と治療．1996；24：S1797-S1803.

（4）探索的試験[5)]

1) 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 4.0mg 1 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。

5）砂田芳秀ほか：薬理と治療．1996；24：S1819-S1839.

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

2）非対照非盲検試験[2)]

L-dopa 製剤が投与されていない早期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±2.56mg/日であった。

副作用発現頻度は 53.3%（16/30 例）であり、主な副作用は悪心 23.3%（7/30 例）、傾眠 20.0%（6/30 例）、振戦 6.7%（2/30 例）であった。

2）社内資料（非対照非盲検試験）

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験[6)]

パーキンソン病患者 222 例を対象に初期漸増投与法及び維持量域の有効性及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±2.6mg、B 群 6.8±3.0mg、併用例では A 群 5.4±2.6mg、B 群 5.9mg±2.5mg と同程度に収束し、有効性及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及び安全性が確認された。

6）村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1841-S1873.

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

2）比較試験

a）ブ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[7)]

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回又はブロモクリプチン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、ブロモクリプチン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）、ブロモクリプチン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及び全般有用度、併用例での概括安全度及び全般有用度で同等性が検証された。

総合評価		有効性 全般改善度 （「改善」以上）	安全性 概括安全度 （「安全である」）	有用性 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%
	ブロモクリプチン	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%
	ブロモクリプチン	43.4%	48.4%	35.2%
	同等性	N.S	p=0.034	p=0.010

N.S：Not significant

7）村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1939-S2007.

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

b）L-dopa製剤併用例（進行性パーキンソン病患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[1)]

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、ロピニロール又はプラセボ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 PartⅡ（日常生活動作）及びPartⅢ（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±2.88mgであった。

副作用発現頻度は本剤群で72.7%（88/121例）であり、主な副作用は悪心19.0%（23/121例）、傾眠11.6%（14/121例）、ジスキネジー10.7%（13/121例）、幻覚NOS 9.9%（12/121例）、口喝7.4%（9/121例）、嘔吐NOS 5.0%（6/121例）、浮動性めまい5.0%（6/121例）であった。

評価項目	投与群	例数	結果	優越性検定
UPDRS PartⅡ減少度	ロピニロール	120	−2.7	p＜0.001（ANOVA）
	プラセボ	119	−1.0	
UPDRS PartⅢ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

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

3）安全性試験[8)]

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。

後期第Ⅱ相試験[6)]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、併用群及び非併用から 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 例）、非併用例 60.6%（20/33 例）、全症例での副作用発現率は 53.9%（69/128 例）であった。

なお、本試験において投与中及び投与終了 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 例）	60.0%（15/25 例）	60.0%（15/25 例）
併用例	486±152 日	48.8%（40/82 例）	48.8%（42/86 例）	44.2%（38/86 例）
併用変更例	520±103 日	36.4%（4/11 例）	60.0%（6/10 例）	50.0%（5/10 例）

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

6）村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1841-S1873.
8）村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1875-1913.

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

4）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

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

特定使用成績調査[9]における安全性及び有効性は以下のとおりである。

＜L-dopa 製剤併用＞

収集された 262 例のうち、安全性解析対象症例 260 例の副作用発現率は、25.0%（65/260 例）であった。また、有効性解析対象症例 209 例のうち、担当医師が症状経過により総合的に評価し、「著明改善」及び「改善」に該当した症例を有効例として集計した結果、有効率（有効例の割合）は 34.0%（71/209 例）であった。

＜L-dopa 製剤非併用＞

収集された 273 例のうち、安全性解析対象症例 267 例の副作用発現率は、28.8%（77/267 例）であった。また、有効性解析対象症例 237 例の有効率は 53.2%（126/237 例）であった。

9）社内資料（特定使用成績調査）

国内製造販売後臨床試験（長期投与試験）[10]における有効性及び安全性は以下のとおりである。

製造販売後に実施されたパーキンソン病患者 123 例（L-dopa 製剤併用例として 65 例、L-dopa 製剤非併用例として 58 例）を対象とした非盲検の 52 週間の長期投与試験（本剤 1 日 3 回投与）において、UPDRS PartⅢ合計点は、L-dopa 製剤併用例、非併用例ともに改善し、10mg/日を超える用量においても UPDRS PartⅢ合計点の改善が認められた。

UPDRS PartⅢ合計点減少度（最終評価時）

投与群	用量	例数	結果（平均値±SD）
L-dopa 製剤併用	10.5mg/日以上	31	-5.8±8.76
	10.5mg/日未満	30	-5.7±8.01
L-dopa 製剤非併用	10.5mg/日以上	28	-7.0±8.03
	10.5mg/日未満	30	-4.2±8.04

安全性解析対象症例 123 例の副作用発現率は、54%（67/123 例）であり、主な副作用は傾眠 24%（30/123 例）、悪心 7%（9/123 例）、幻覚 7%（8/123 例）であった。

10）社内資料（製造販売後臨床試験［長期投与試験］）

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミン、ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン、タリペキソール塩酸塩、プラミペ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_2 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) ドパミン受容体及び他の中枢性受容体に対する親和性（*in vitro*）

ドパミン D_1 受容体系（D_1、D_5）、D_2 受容体系（D_2、D_3、D_4）及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_2 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。

ドパミン受容体及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_{50}（M）
ドパミン D_2	ヒト尾状核	^{3}H-Spiperone	2.9×10^{-8}	−
ドパミン D_1	ラット線条体	^{3}H-SCH23390	＞10^{-4}	−
α_1	ラット大脳皮質	^{3}H-Prazosin	＞10^{-5}	−
α_2	ヒト血小板	^{3}H-Yohimbine	−	9×10^{-6}
β	ヒト側頭皮質	^{3}H-CGP12177	−	＞10^{-4}
5-HT_1	ラット前脳	^{3}H-5-HT	＞10^{-5}	−
5-HT_2	ラット前脳	^{3}H-Ketanserin	−	5×10^{-5}
中枢性ベンゾジアゼピン	ウシ大脳皮質	^{3}H-Flunitrazepam	−	＞10^{-5}
末梢性ベンゾジアゼピン	ヒト血小板	^{3}H-PK11195	−	＞10^{-4}
$GABA_A$	ウシ小脳	^{3}H-GABA	−	＞10^{-5}
ムスカリン $_{1C}$	ラット前脳	^{3}H-QNB	−	10^{-5} で 47%抑制

2) ドパミン D_2 受容体系サブタイプに対する親和性（*in vitro*）[11)]

ロピニロールのドパミン D_2、D_3 及び D_4 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_3＞D_2＞D_4 の順で、D_3 受容体に最も高い親和性を示した。また、D_3/D_2 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_2	hD_3	hD_4	hD_3/hD_2	hD_4/hD_2
ロピニロール	5.8±0.1	7.1±0.1	5.4±0.1	20	0.4
ブロモクリプチン	8.5±0.1	8.7±0.1	6.6±0.1	2	0.01
ペルゴリド	8.1	8.8	6.9±0.1	5	0.06
プラミペキソール	6.0±0.1	7.8±0.1	6.4±0.1	63	3
タリペキソール	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）[12)]

6-hydroxydopamine（6-OHDA）処置片側黒質破壊ラットにおいて、ロピニロールはブ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。

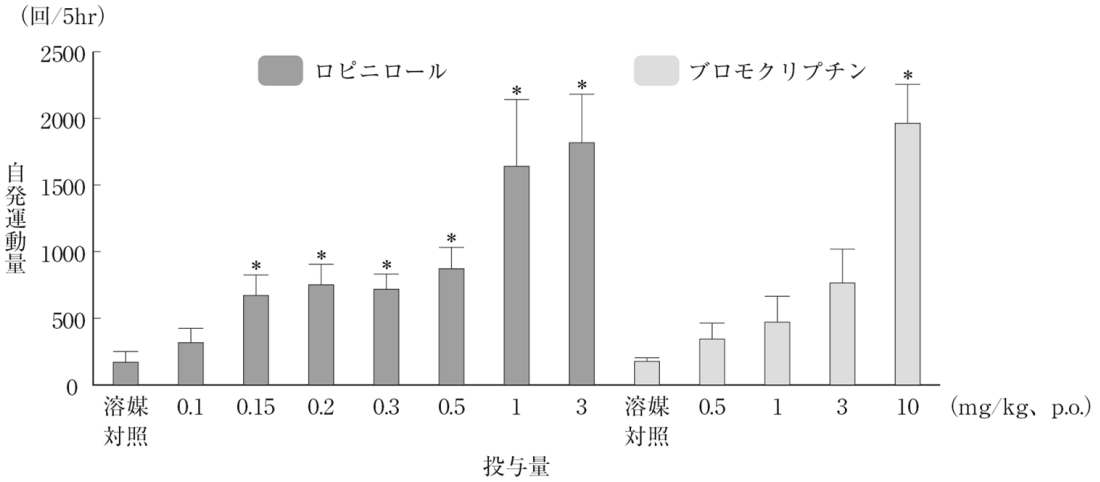
4）神経伝達物質の脳内代謝回転に対する作用（マウス）

ドパミン D_2 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及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、ノルエピネフリン及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_2 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）[13)]

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。



Mean±SE　n=4　＊：p＜0.05（vs 溶媒）（Mann-Whitney U-test）

2）抗振戦作用（カニクイザル）[12)]

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。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

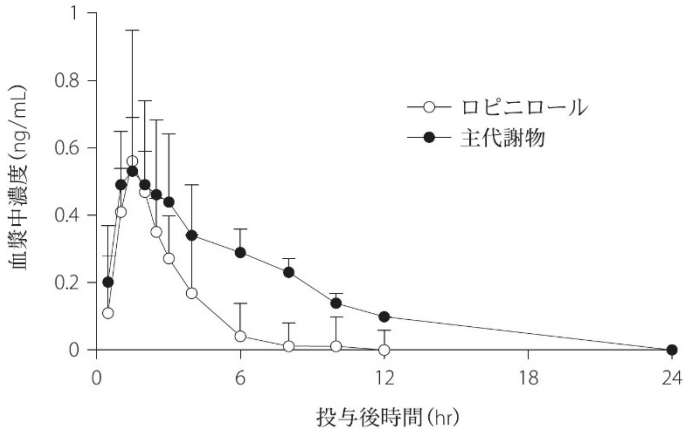
(2) 最高血中濃度到達時間[14)]

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±0.5 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与[14)]

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及び主代謝物（脱プロピル体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



健康成人男性にロピニロール 0.4mg を単回経口投与した時の血漿中濃度推移と薬物動態
（平均値＋標準偏差、9 例）

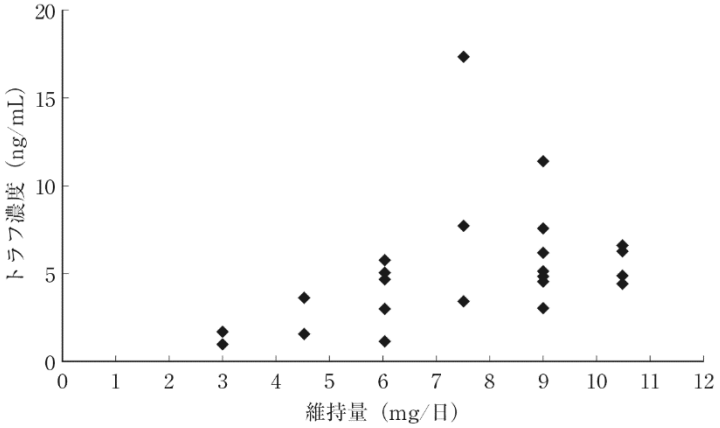
単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	AUC_t（ng･hr/mL）
ロピニロール	0.68±0.38	1.6±0.5	1.40±0.78
主代謝物	0.56±0.10	1.6±0.7	3.33±1.10

（平均値±SD、9 例）

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ロピニロール 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（10 例）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

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

＜外国人のデータ＞

パーキンソン病患者 12 例にロピニロール 0.5mg を 1 日 3 回より投与開始し、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 Tmax が 2.5 時間遅延し、Cmax 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	Cmax（ng/mL）	Tmax（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、12 例）

2）併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用」の項参照

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数
該当資料なし

（3）バイオアベイラビリティ
50％以上

（4）消失速度定数
該当資料なし

（5）クリアランス [14)]
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。

（6）分布容積 [14)]
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。

（7）血漿蛋白結合率 [15)]
ヒト血漿に ^{14}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、^{14}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 [15)]。

4. 分布

該当資料なし
＜参考＞
ラットに ^{14}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及び組織に分布し､肝臓、前立腺、腎臓及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、血液中と同程度又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 [15)]。

（1）血液－脳関門通過性
該当資料なし
＜参考＞
サルに ^{14}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、脳脊髄液及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) 血液－胎盤関門通過性

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[15)]。

妊娠ラットに ^{14}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) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

授乳中ラットに ^{14}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[15)]。

(4) 髄液への移行性

「(1) 血液－脳関門通過性」の項参照

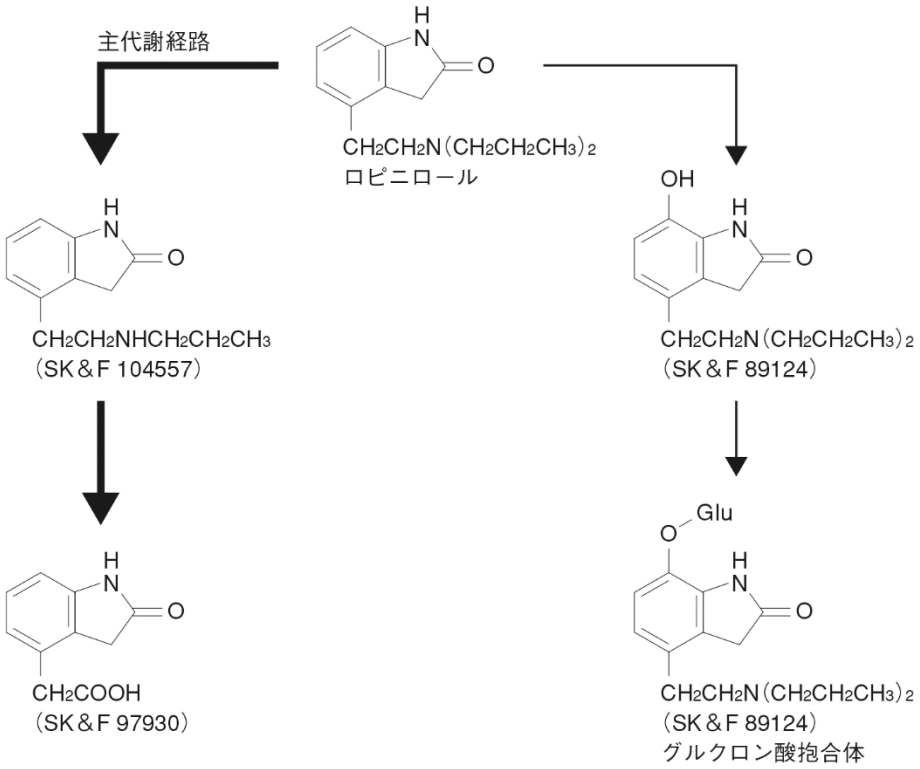
(5) その他の組織への移行性

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及び水酸化を受け、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。



ロピニロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
ロピニロールは主に CYP1A2 により代謝される[16]。

(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[15]。

(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) 排泄部位及び経路
主に腎臓。

＜外国人のデータ＞

健康成人男性 4 例に、^{14}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%であった。

(2) 排泄率
健康成人男性 9 例に、ロピニロール 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（脱プロピル体）の尿中排泄率は以下のとおりであった[14]。

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
（投与量に対する%：ロピニロール換算）

投与量（mg）	ロピニロール	主代謝物（脱プロピル体）	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

（平均値±SD、9 例）

注）本剤の承認用量は、「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。」である。

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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注意すること。[8.1、11.1.1参照]

（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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

2.2 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験及びウサギを用いた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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［1.、11.1.1 参照］

8.2 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徴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。

8.3 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。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があらわれることがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等の症状を特徴とする）があらわれることがある。［11.1.3、11.2 参照］

8.4 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

（解説）

8.1「1. 警告内容とその理由」「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照

8.2 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みられることがある。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すること。また、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴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。

8.3 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群又は薬剤離脱症候群が発現することが知られている。したがって、本剤の減量又は中止が必要な場合は副作用発現時も含め、漸減すること。また、医師の指示なく服薬を中断しないように指導すること。

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ある（「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照）。また、薬剤離脱症候群はレボドパ製剤の追加・増量では改善できないため、異常が認められた場合には本剤の投与再開又は減量前の投与量に戻すなど適切な処置を行うこと（「8. 副作用（2）その他の副作用」の項参照）。

8.4 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、病的賭博や病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されており、ドパミン D_2 受容体系であるドパミン D_3 受容体刺激との関連が考えられている[17)]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。

（解説）

9.1.1 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[18]、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。

9.1.2 本剤を含むドパミン D_2 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[19]。

9.1.3 本剤を含むドパミン D_2 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[19]。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。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。

（解説）

本剤は主として腎臓から排泄されるが、クレアチニンクリアランス 30mL/分未満の重篤な腎障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。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、ロピニロール及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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は主として肝臓で代謝されるが、肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.2 参照]

（解説）
「2. 禁忌内容とその理由 2.2（解説）」「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験（3）生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

（解説）
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　4. 分布（3）乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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

（解説）
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（$t_{1/2}$）が延長することが認められた [20]。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。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は主に CYP1A2 により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 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。
CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン 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
他の抗パーキンソン剤 ［11.1.2 参照］	ジスキネジア、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。	機序不明

（解説）

ドパミン拮抗剤

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。

CYP1A2 阻害作用を有する薬剤

本剤は、主に肝チトクローム 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。

エストロゲン含有製剤

外国人パーキンソン病患者にロピニロール速放錠を投与したときの母集団薬物動態解析[20]により、エストロゲン非併用群と比較してエストロゲン併用群においてロピニロール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た。

他の抗パーキンソン剤

ジスキネジア、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[18),21)]。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。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（「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **突発的睡眠**（頻度不明）、**極度の傾眠**（0.3%）

前兆のない突発的睡眠、極度の傾眠があらわれることがある。［1.、8.1 参照］

11.1.2 **幻覚**（7.3%）、**妄想**（3.0%）、**興奮**（1.4%）、**錯乱**（1.2%）、**譫妄**（0.6%）

幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄等の精神症状があらわれることがある。［10.2 参照］

11.1.3 **悪性症候群**（頻度不明）

本剤の投与後、減量後又は中止後に、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ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。［8.3 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、血管性浮腫	瘙痒、蕁麻疹
精神系			リビドー亢進、病的賭博、強迫性購買、暴食、攻撃性、躁状態
神経系	傾眠(6.2%)、めまい(8.7%)、ジスキネジア（5.5%）		失神
血液障害		起立性低血圧、低血圧	
胃腸障害	悪心（19.2%）	嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
その他		末梢性浮腫	薬剤離脱症候群[注)]（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）

注）異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。［8.3 参照］

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時

	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	
		非併用	併用
血液およびリンパ系障害			
貧血	1（0.1）		1（0.2）
鉄欠乏性貧血	1（0.1）		1（0.2）
心臓障害			
動悸	6（0.8）		6（1.2）
狭心症	1（0.1）		1（0.2）
頻脈	1（0.1）	1（0.5）	
耳および迷路障害			
めまい	63（8.7）	21（9.7）	42（8.3）
耳鳴	1（0.1）	1（0.5）	
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1（0.1）		1（0.2）
眼障害			
結膜出血	1（0.1）	1（0.5）	
眼の異常感	1（0.1）		1（0.2）
乱視	1（0.1）		1（0.2）
眼瞼炎	1（0.1）		1（0.2）
眼瞼痙攣	1（0.1）		1（0.2）
複視	1（0.1）		1（0.2）
網膜出血	1（0.1）		1（0.2）
胃腸障害			
悪心	139（19.2）	62（28.6）	77（15.2）
嘔吐	35（4.8）	19（8.8）	16（3.2）
腹痛	22（3.0）	4（1.8）	18（3.6）
消化不良	10（1.4）	4（1.8）	6（1.2）
便秘	10（1.4）		10（2.0）
下痢	6（0.8）	4（1.8）	2（0.4）
腹部膨満	4（0.6）	1（0.5）	3（0.6）
舌障害	4（0.6）	2（0.9）	2（0.4）
口唇炎	2（0.3）		2（0.4）
口内炎	2（0.3）	1（0.5）	1（0.2）
口の感覚鈍麻	1（0.1）	1（0.5）	
おくび	1（0.1）		1（0.2）
胃潰瘍	1（0.1）		1（0.2）
口腔内不快感	1（0.1）		1（0.2）
全身障害および投与局所様態			
口渇	22（3.0）	5（2.3）	17（3.4）
末梢性浮腫	7（1.0）	2（0.9）	5（1.0）
倦怠感	3（0.4）	1（0.5）	2（0.4）
胸部不快感	3（0.4）		3（0.6）
無力症	2（0.3）		2（0.4）
異常感	2（0.3）		2（0.4）
歩行異常	2（0.3）		2（0.4）
胸痛	1（0.1）	1（0.5）	
冷感	1（0.1）		1（0.2）

副作用	発現例数（%）	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用
感染症および寄生虫症			
単純ヘルペス	1（0.1）	1（0.5）	
鼻咽頭炎	1（0.1）		1（0.2）
ブドウ球菌性肺炎	1（0.1）		1（0.2）
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	2（0.3）		2（0.4）
大腿骨骨折	1（0.1）	1（0.5）	
背部損傷	1（0.1）		1（0.2）
肋骨骨折	1（0.1）		1（0.2）
代謝および栄養障害			
食欲不振	46（6.4）	21（9.7）	25（4.9）
脱水	2（0.3）	1（0.5）	1（0.2）
筋骨格系および結合組織障害			
筋痛	3（0.4）	1（0.5）	2（0.4）
四肢痛	3（0.4）		3（0.6）
四肢不快感	2（0.3）		2（0.4）
筋固縮	2（0.3）		2（0.4）
背部痛	1（0.1）		1（0.2）
関節硬直	1（0.1）		1（0.2）
筋痙攣	1（0.1）		1（0.2）
筋骨格硬直	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）			
肝の新生物	1（0.1）	1（0.5）	
大腸癌	1（0.1）		1（0.2）
神経系障害			
傾眠	45（6.2）	22（10.1）	23（4.5）
ジスキネジー	40（5.5）	1（0.5）	39（7.7）
頭痛	35（4.8）	14（6.5）	21（4.2）
オンオフ現象	9（1.2）	2（0.9）	7（1.4）
振戦	7（1.0）	2（0.9）	5（1.0）
ジストニー	7（1.0）		7（1.4）
パーキンソニズム	5（0.7）		5（1.0）
会話障害	3（0.4）		3（0.6）
精神的機能障害	2（0.3）	1（0.5）	1（0.2）
意識レベルの低下	2（0.3）		2（0.4）
鎮静	2（0.3）		2（0.4）
味覚異常	1（0.1）	1（0.5）	
記憶障害	1（0.1）	1（0.5）	
アカシジア	1（0.1）		1（0.2）
舞踏病アテトーゼ	1（0.1）		1（0.2）
加速歩行	1（0.1）		1（0.2）
頭部不快感	1（0.1）		1（0.2）
感覚減退	1（0.1）		1（0.2）
錯感覚	1（0.1）		1（0.2）
ねごと	1（0.1）		1（0.2）

副作用	発現例数（%）	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用
精神障害			
幻覚	53（7.3）	14（6.5）	39（7.7）
妄想	22（3.0）	5（2.3）	17（3.4）
易興奮性	10（1.4）	2（0.9）	8（1.6）
錯乱状態	9（1.2）	2（0.9）	7（1.4）
譫妄	4（0.6）		4（0.8）
うつ病	3（0.4）		3（0.6）
睡眠障害	3（0.4）		3（0.6）
不眠症	2（0.3）	1（0.5）	1（0.2）
抑うつ気分	2（0.3）		2（0.4）
不安	1（0.1）		1（0.2）
認知衰退	1（0.1）		1（0.2）
悪夢	1（0.1）		1（0.2）
腎および尿路障害			
尿失禁	2（0.3）		2（0.4）
頻尿	1（0.1）		1（0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	2（0.3）		2（0.4）
息詰まり	1（0.1）		1（0.2）
喘息	1（0.1）		1（0.2）
しゃっくり	1（0.1）		1（0.2）
鼻閉	1（0.1）		1（0.2）
あくび	1（0.1）		1（0.2）
上気道の炎症	1（0.1）		1（0.2）
皮膚および皮下組織障害			
そう痒性皮疹	1（0.1）	1（0.5）	
発疹	2（0.3）		2（0.4）
湿疹	1（0.1）		1（0.2）
皮脂欠乏性湿疹	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）
血管障害			
起立性低血圧	20（2.8）	5（2.3）	15（3.0）
低血圧	1（0.1）	1（0.5）	
潮紅	1（0.1）		1（0.2）
末梢冷感	1（0.1）		1（0.2）
レイノー現象	1（0.1）		1（0.2）
臨床検査値異常			
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）
血中乳酸脱水素酵素増加	46（6.4）	10（4.6）	36（7.1）

副作用	発現例数（%）	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用
血中尿素増加	35（4.8）	8（3.7）	27（5.3）
血中アルカリホスファターゼ増加	33（4.6）	8（3.7）	25（4.9）
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）
赤血球数減少	30（4.1）	8（3.7）	22（4.3）
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）
ヘモグロビン減少	26（3.6）	5（2.3）	21（4.2）
ヘマトクリット減少	25（3.5）	5（2.3）	20（4.0）
尿潜血陽性	25（3.5）	7（3.2）	18（3.6）
血中コレステロール増加	21（2.9）	8（3.7）	13（2.6）
総蛋白減少	20（2.8）	2（0.9）	18（3.6）
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）
白血球数減少	17（2.4）	5（2.3）	12（2.4）
尿中蛋白陽性	17（2.4）	4（1.8）	13（2.6）
白血球数増加	14（1.9）	5（2.3）	9（1.8）
血中ビリルビン増加	11（1.5）	4（1.8）	7（1.4）
血中塩化物増加	11（1.5）	1（0.5）	10（2.0）
尿中ブドウ糖陽性	9（1.2）	3（1.4）	6（1.2）
血中コレステロール減少	8（1.1）	6（2.8）	2（0.4）
血中カリウム減少	8（1.1）	3（1.4）	5（1.0）
血小板数減少	8（1.1）	1（0.5）	7（1.4）
ヘモグロビン増加	7（1.0）	3（1.4）	4（0.8）
血中乳酸脱水素酵素減少	6（0.8）	1（0.5）	5（1.0）
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）
血中クレアチンキナーゼ減少	5（0.7）	1（0.5）	4（0.8）
血中尿素減少	5（0.7）	2（0.9）	3（0.6）
赤血球数増加	5（0.7）	2（0.9）	3（0.6）
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）
ヘマトクリット増加	4（0.6）	1（0.5）	3（0.6）
血中カリウム増加	4（0.6）		4（0.8）
血中ナトリウム減少	4（0.6）		4（0.8）
血中ナトリウム増加	4（0.6）		4（0.8）
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）
肝機能検査値異常	3（0.4）	2（0.9）	1（0.2）
総蛋白増加	3（0.4）	1（0.5）	2（0.4）
尿中ウロビリン陽性	3（0.4）	1（0.5）	2（0.4）
血中クレアチニン増加	3（0.4）		3（0.6）
血中クレアチニン減少	2（0.3）	1（0.5）	1（0.2）
血中塩化物減少	2（0.3）		2（0.4）
血圧上昇	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）
血小板数増加	1（0.1）		1（0.2）

社内集計

製造販売後臨床試験（長期投与試験）

	全症例	L-dopa 非併用	L-dopa 併用
安全性評価対象例数	123 例	58 例	65 例
副作用発現例数（%）	67 例（54.5）	32 例（55.2）	35 例（53.9）

副作用	発現例数（%）	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用
心臓障害			
動悸	1（0.8）	1（1.7）	
耳および迷路障害			
耳鳴	1（0.8）		1（1.5）
胃腸障害			
悪心	9（7.3）	4（6.9）	5（7.7）
腹痛	3（2.4）	2（3.5）	1（1.5）
アフタ性潰瘍	1（0.8）	1（1.7）	
胃炎	1（0.8）	1（1.7）	
口腔知覚不全	1（0.8）	1（1.7）	
口内炎	2（1.6）	1（1.7）	1（1.5）
嘔吐	2（1.6）	1（1.7）	1（1.5）
消化不良	1（0.8）		1（1.5）
流涎過多	1（0.8）		1（1.5）
全身障害および投与局所様態			
びくびく感	1（0.8）	1（1.7）	
異常感	2（1.6）	1（1.7）	1（1.5）
胸部不快感	1（0.8）	1（1.7）	
倦怠感	2（1.6）	1（1.7）	1（1.5）
口渇	1（0.8）	1（1.7）	
疲労	1（0.8）	1（1.7）	
末梢性浮腫	2（1.6）	1（1.7）	1（1.5）
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	1（0.8）	1（1.7）	
代謝および栄養障害			
食欲減退	3（2.4）	3（5.2）	

副作用	発現例数（%）	L-dopa 製剤併用別	
		非併用	併用
神経系障害			
傾眠	30（24.4）	14（24.1）	16（24.6）
めまい	6（4.9）	5（8.6）	1（1.5）
突発的睡眠	5（4.1）	2（3.5）	3（4.6）
振戦	1（0.8）	1（1.7）	
過眠症	2（1.6）		2（3.1）
ジスキネジー	1（0.8）		1（1.5）
パーキンソン歩行	1（0.8）		1（1.5）
下肢静止不能症候群	1（0.8）		1（1.5）
頭痛	1（0.8）		1（1.5）
精神障害			
幻覚	10（8.1）	4（6.9）	6（9.2）
悪夢	1（0.8）	1（1.7）	
ねごと	1（0.8）	1（1.7）	
リビドー亢進	1（0.8）		1（1.5）
睡眠障害	1（0.8）		1（1.5）
睡眠発作	1（0.8）		1（1.5）
腎および尿路障害			
頻尿	1（0.8）	1（1.7）	
皮膚および皮下組織障害			
そう痒	1（0.8）		1（1.5）
血管障害			
潮紅	1（0.8）	1（1.7）	
起立性低血圧	2（1.6）		2（3.1）
低血圧	1（0.8）		1（1.5）
臨床検査値異常			
血中ｸﾚｱﾁﾝ･ﾎｽﾎｷﾅｰｾ増加	1（0.8）	1（1.7）	
血中プロラクチン減少	1（0.8）	1（1.7）	
肝機能検査値異常	1（0.8）		1（1.5）

社内集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

ドパミン作用に関連する症状が発現する。

13.2 処置

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　（4）その他の特殊毒性　4）がん原性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本剤の中枢神経系、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_2 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_2 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） 及び投与経路	試験成績
一般症状及び 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
中枢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 で探索行動及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、徐波軽睡眠期及び徐波深睡眠期の減少、速波睡眠期消失

試験項目		動物種 （n）	投与量（mg/kg） 及び投与経路	試験成績
自律神経系及び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^{-6}～10^{-4}g/mL （*in vitro*）	10^{-5}g/mL で振幅高の減少、 10^{-4}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^{-6}～10^{-4}g/mL （*in vitro*）	10^{-5}g/mL で振幅高減少、 10^{-4}g/mL で静止張力の増加又は減少が散見、10^{-4}g/mL で ACh、His、Ba^{2+}誘発収縮をそれぞれ 28、68、57%抑制
呼吸・循環器系	1）単独影響	麻酔サル （4）	8.76、43.8、131.4μg/kg （i.v.）	43.8μg/kg 以上で最高血圧、心拍数低下
		麻酔イヌ （4）	8.76、87.6μg/kg （8.76μg/kg/min infusion）	8.76μg/kg で平均血圧、総末梢抵抗及び A-VO_2 差に一過性で有意な減少、87.6μg/kg で平均血圧、総末梢抵抗の減少、冠状動脈血流量及び心筋酸素消費量の減少傾向
		麻酔ネコ （8）	43.8、438μg/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、438μg/kg （10min infusion）	安静時血圧及び心拍数減少 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	394μg/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）	438μg/kg （infusion）	8.76、17.5、35.0mg/kg （2～7 日間、p.o.、b.i.d.）後、 438μg/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.）	影響なし
	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
水及び電解質量 尿量及び電解質量排泄		ラット （6～7）	0.263、2.63、26.3 μg/kg/min （20min infusion）	2.63μg/kg/min：尿量、尿中 K イオン、尿素排泄減少傾向 26.3μg/kg/min：尿量、尿中 K イオン、尿素排泄有意な減少

試験項目		動物種 （n）	投与量（mg/kg） 及び投与経路	試験成績
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、 2.63μg/kg/min （20min infusion） 2.63μg/kg/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

（4）その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

（1）単回投与毒性試験 [22)]

動物種	投与経路	LD_{50}（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 [23)]

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及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 [24)]

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 ヵ月間経口投与試験

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又は空胞化が、50mg/kg/日以上で肺胞マクロファージの集簇及び副腎皮質束状帯・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、肝臓系酵素及び 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[23)]

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、卵巣又は子宮に本薬のプロラクチン分泌抑制作用に起因した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[24)]

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[25)]

雄受胎能試験（1.5～125mg/kg/日）において、雄性ラットの生殖能及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、出生後発生及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、身体的及び行動学的発達遅延が認められた。

ラット（20～150mg/kg/日）及びウサギ（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及び胎児体重の低値が、150mg/kg/日で短指及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・後の発生及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・発達に関する指標及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

サルの身体依存性、フェノバルビタール・モルヒネ交差依存性及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及びマウス–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及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、精巣間細胞（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であると考えられる。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：レキップ錠 0.25mg・レキップ錠 1mg・レキップ錠 2mg　劇薬、処方箋医薬品
　　注意−医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ロピニロール塩酸塩　劇薬

2．有効期間又は使用期限

有効期間：2 年（包装に使用期限を表示）
アルミ包装開封後は 12 ヵ月以内に使用すること。ただし、使用期限を超えての使用はしないこと。

3．貯法・保存条件

室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1．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注意すること。

8．重要な基本的注意（抜粋）

8.4 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　1．警告内容とその理由、5．重要な基本的注意とその理由 8.4、11．適用上の注意」の項参照

レキップ錠（0.25mg、1mg、2mg）は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。
PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方（患者への指導）
・通常より強い力を加え押し出します。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等
該当しない

6. 包装
〈レキップ錠 0.25mg〉
105 錠［21 錠（PTP）×5］
〈レキップ錠 1mg〉
105 錠［21 錠（PTP）×5］
〈レキップ錠 2mg〉
105 錠［21 錠（PTP）×5］

7. 容器の材質
PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬
同一成分薬：レキップ CR 錠 2mg、同 8mg
同　効　薬：ブロモクリプチンメシル酸塩、ペ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、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロチゴチン

9. 国際誕生年月日
1996 年 7 月 8 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
承認年月日：2006 年 10 月 20 日
承認番号：レキップ錠 0.25mg ：21800AMY10125
レキップ錠 1mg ：21800AMY10126
レキップ錠 2mg ：21800AMY10123

11. 薬価基準収載年月日
2006 年 12 月 1 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2016 年 3 月 25 日
薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8 年（2006 年 10 月 20 日～2014 年 10 月 19 日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販　売　名	HOT 番号（9 桁）	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
レキップ錠 0.25mg	117691901	1169013F1027	620004415
レキップ錠 1mg	117692601	1169013F2023	620004416
レキップ錠 2mg	117693301	1169013F3020	620004417

17. 保険給付上の注意

本剤の効能又は効果である「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。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） Mizuno Y，et al.：Mov Disord．2007；22：1860-1865.
2） 社内資料（非対照非盲検試験）
3） 浦江明憲ほか：薬理と治療．1996；24：S1779-S1795.
4） 入江伸ほか：薬理と治療．1996；24：S1797-S1803.
5） 砂田芳秀ほか：薬理と治療．1996；24：S1819-S1839.
6） 村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1841-S1873.
7） 村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1939-S2007.
8） 村山繁雄ほか：薬理と治療．1996；24：S1875-S1913.
9） 社内資料（特定使用成績調査）
10） 社内資料（製造販売後臨床試験［長期投与試験］）
11） Coldwell MC，et al.：Br J Pharmacol．1999；127：1696-1702.
12） Fukuzaki K，et al.：Pharmacol Biochem Behav．2000；65：503-508.
13） Fukuzaki K，et al.：Pharmacol Biochem Behav．2000；67：121-129.
14） 浦江明憲ほか：薬理と治療．1996；24：S1805-S1815.
15） Ramji J，et al.：薬理と治療．1996；24：S1765-S1778.
16） Bloomer JC，et al.：Drug Metab Dispos．1997；25：840-844.
17） Dodd ML，et al.：Arch Neurol．2005；62（9）：1377-1381.
18） Wolters EC：J Neurol．2001；248（S3）：22-27.
19） Acton G，et al.：Br J Clin Pharmacol．1990；29：619.
20） Kaye CM，et al.：Clin Pharmacokinet．2000；39：243-254.
21） Kvernmo T，et al.：Clinical Therapeutics．2006；28：1065-1078.
22） 河上喜之ほか：薬理と治療．1996；24：S1725-S1730.
23） Solleveld HA，et al.：薬理と治療．1996；24：S1731-S1739.
24） Solleveld HA，et al.：薬理と治療．1996；24：S1741-S1746.
25） Solomon HM，et al.：薬理と治療．1996；24：S1747-S1764.

2. その他の参考文献

特定使用成績調査：長谷川一子ほか：Progress in medicine．2013；33（4）：929-955.
製造販売後臨床試験［長期投与試験］：Yoshii F，et al.：TheraPeutic Research．2011；32（8）：1033-1046.

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

本剤は 1996 年 7 月に英国においてパーキンソン病の適応が承認されて以来、現在までにその他の国や地域で承認されている。

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

英国及び米国で承認されている効能又は効果、用法及び用量

国　名	英　　国	米　　国
剤形・含量	0.25mg 錠 1mg 錠 2mg 錠 5mg 錠	0.25mg 錠 0.5mg 錠 1mg 錠 2mg 錠 3mg 錠 4mg 錠 5mg 錠
効能又は効果	下記の場合におけるパーキンソン病の治療 ・L-dopa 製剤の治療開始を遅らせるための初期治療としての単剤投与 ・治療時期に関わらず、L-dopa 製剤の治療効果に wearing off、あるいは不定や変動（“end of dose”や“on-off”型の変動）が発現した際の L-dopa 製剤との併用投与	パーキンソン病の治療 中等度から重度の原発性下肢静止不能症候群（RLS）の治療
用法及び用量	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。 初期漸増方法 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以下の表の目安による。	パーキンソン病及び RLS の一般的な投与に関する考慮事項： REQUIP は食後及び空腹時投与が可能である。 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。

<table>
<tr><th>国　名</th><th>英　　国</th><th>米　　国</th></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>
<table>
<tr><th>週</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<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>
</table>
維持投与量
初期漸増の後は、週毎に 0.5～1mg を 1 日 3 回（1.5～3mg/日）まで増量可能である。

本剤の治療効果は 3～9mg/日でみられる。
十分な症状のコントロールが達成されないか又は維持されないときは、本剤の用量は 24mg/日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。

治療が 1 日又はそれ以上中断するときには、再度の初期投与からの用量漸増を考慮する（上記参照）。

本剤を L-dopa 製剤と併用投与するとき、L-dopa 製剤の用量は症状の反応に応じて徐々に減量することが可能である。臨床試験においては、L-dopa 製剤の用量はロピニロールの併用投与を受けた患者において、徐々に 20%程度の減量を行った。
ロピニロールと L-dopa 製剤の併用投与を受けている進行したパーキンソン病の患者においては、初回のロピニロール漸増中にジスキネジアが生じる可能性がある。臨床試験においては L-dopa 製剤の用量の減量がジスキネジアを回復させる可能性があることが示された。
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。
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。
<u>腎障害患者</u>
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。
末期腎不全（透析中）の患者に本剤を投与した試験においては、下記のような用量調節の必要性が示された：初期用量は 0.25mg を 1 日 3 回投与とし忍容性と有効性に応じて、投与量を漸増する。透析患者への最高投与量は 18mg/日が推奨される。透析後の追加投与は必要ない。
透析を必要としない重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min 未満）に本剤を投与した試験は行われていない。</td><td>
パーキンソン病：
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 週以後は、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 3mg/日ずつ総用量 24mg/日（8mg を 1 日 3 回）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。

パーキンソン病における
REQUIP の漸増投与スケジュール
<table>
<tr><th>週</th><th>用 量</th><th>総 1 日投与量</th></tr>
<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>
</table>
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。

下肢静止不能症候群：
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 日後には必要ならば 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。漸増は、患者毎に治療効果を考慮しながら行い、最大推奨用量は 4mg までである。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。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国　名</th><th>英　　国</th><th>米　　国</th></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td><u>高齢者</u>
65 歳以上の患者ではロピニロールのクリアランスは約 15%減少した。ロピニロールは高齢者にも通常の漸増法の用法及び用量で投与することが可能であるが、忍容性を注意深く観察し、最適な治療反応を得られるよう個々に用量調整をすること。
<u>小児</u>
安全性及び有効性のデータがないため本剤の 18 歳未満の小児への投与は推奨されない。</td><td>RLS の用量調節スケジュール
<table>
<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>
<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>
</table></td></tr>
</table>

（2020 年 2 月改訂版）　　（2021 年 7 月改訂版）

ただし、日本における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

パーキンソン病

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は 6. 用法及び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。

7.2 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。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。［2.2 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

	分類
オーストラリア分類：An Australian Categorization of Risk of Drug Use in Pregnancy	B3（2021 年 4 月　TGA＊ database）

＊Therapeutic Goods Administration（http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database）

参考　分類の概要

オーストラリア分類（An Australian Categorisation of Risk of Drug Use in Pregnancy）

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国あるいは英国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

REQUIP アメリカ添付文書（2021 年 7 月改訂版）：
Pediatric Use
Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

ReQuip イギリス添付文書（2020 年 2 月改訂版）：
Children and Adolescents
Requip is not recommended for use in children below 18 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂１－８－１

RQXTIF01-D2203D
改訂年月2022年3月
（増刷年月2024年2月）