

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年）に準拠して作成

徐放性ドパミンD₂受容体系作動薬

レキップCR錠2mg
レキップCR錠8mg

ReQuip CR Tablets
ロピニロール塩酸塩徐放錠

剤形	錠（フィルムコーティング錠、徐放錠、多層錠）
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	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 8mg錠： 1錠中にロピニロール塩酸塩9.12mg（ロピニロールとして8mg）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：2012年6月29日 薬価基準収載年月日：2012年8月28日 発売年月日：2012年8月28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2019年8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もあり、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	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
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	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	10
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	11
(1) 和名 (命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名 (命名法)	2	(4) 探索的試験	13
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	15
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	23
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名 (命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	24
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	24
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	27
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	1. 血中濃度の推移・測定法	27
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	27
(6) 分配係数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	27
(7) その他の主な示性値	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 中毒域	28
3. 有効成分の確認試験法	5	(5) 食事・併用薬の影響	28
4. 有効成分の定量法	5	(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	29
IV. 製剤に関する項目	6	2. 薬物速度論的パラメータ	29
1. 剤形	6	(1) 解析方法	29
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	29
(2) 製剤の物性	6	(3) バイオアベイラビリティ	29
(3) 識別コード	6	(4) 消失速度定数	29
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6	(5) クリアランス	29
2. 製剤の組成	6	(6) 分布容積	30
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	(7) 血漿蛋白結合率	30
(2) 添加物	7	3. 吸収	30
(3) その他	7	4. 分布	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(1) 血液-脳関門通過性	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 乳汁への移行性	31
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	(4) 髄液への移行性	31
7. 溶出性	8	(5) その他の組織への移行性	31
8. 生物学的試験法	8	5. 代謝	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31
11. 力価	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32	X. 管理的事項に関する項目	48
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32	1. 規制区分	48
6. 排泄	32	2. 有効期間又は使用期限	48
(1) 排泄部位及び経路	32	3. 貯法・保存条件	48
(2) 排泄率	32	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
(3) 排泄速度	32	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	48
7. トランスポーターに関する情報	32	(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)	48
8. 透析等による除去率	32	(3) 調剤時の留意点について	48
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33	5. 承認条件等	48
1. 警告内容とその理由	33	6. 包装	49
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33	7. 容器の材質	49
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	33	9. 国際誕生年月日	49
5. 慎重投与内容とその理由	34	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	35	11. 薬価基準収載年月日	49
7. 相互作用	37	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	49
(1) 併用禁忌とその理由	37	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
(2) 併用注意とその理由	37	14. 再審査期間	49
8. 副作用	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(1) 副作用の概要	38	16. 各種コード	50
(2) 重大な副作用と初期症状	38	17. 保険給付上の注意	50
(3) その他の副作用	38	X I. 文献	51
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	39	1. 引用文献	51
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現 頻度	41	2. その他の参考文献	51
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	42	X II. 参考資料	52
9. 高齢者への投与	42	1. 主な外国での発売状況	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42	2. 海外における臨床支援情報	54
11. 小児等への投与	42	(1) 妊婦に関する海外情報	54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42	(2) 小児等に関する記載	55
13. 過量投与	42	X III. 備考	56
14. 適用上の注意	43	その他の関連資料	56
15. その他の注意	43		
16. その他	43		
IX. 非臨床試験に関する項目	44		
1. 薬理試験	44		
(1) 薬効薬理試験	44		
(2) 副次的薬理試験	44		
(3) 安全性薬理試験	44		
(4) その他の薬理試験	46		
2. 毒性試験	46		
(1) 単回投与毒性試験	46		
(2) 反復投与毒性試験	46		
(3) 生殖発生毒性試験	47		
(4) その他の特殊毒性	47		

略語一覧

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
Alb	Albumin (アルブミン)
Al-P	Alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
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-inf}	Area under the concentration time-curves from time zero to infinity (投与後 24 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)
COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase (カテコール- <i>O</i> -メチル基転移酵素)
CPK	Creatine Phosphokinase (クレアチンホスホキナーゼ)
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)
GGT	Gamma-glutamyl-transferase (γ -グルタミルトランスフェラーゼ)
Hb	Hemoglobin (ヘモグロビン)
Ht	Hematocrit (ヘマトクリット)
IR	Immediate-release (速放性製剤)
ITT	Intent-to-Treatment Population
LDH	Lactate Dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
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)
QOL	Quality of Life (生活の質)
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

レキップ CR 錠（ロピニロール塩酸塩徐放錠）は、ロピニロール塩酸塩の徐放性製剤であり、海外では 2006 年にスロバキア共和国で承認されて以来、フランス、米国、英国、ドイツをはじめ 45 カ国以上で承認されている（2011 年 7 月現在）。

また、その速放性製剤であるレキップ錠（一般名：ロピニロール塩酸塩）は、本邦においてパーキンソン病を適応として 2006 年 12 月より販売（販売名：レキップ錠 0.25mg、レキップ錠 1mg 及びレキップ錠 2mg）されている。

また、海外では 1996 年に英国で承認されて以来、米国、フランス、ドイツを始め約 70 カ国で承認され（2010 年 8 月現在）、パーキンソン病治療薬として L-dopa 製剤との非併用及び併用投与で広く使用されている。

本邦でのレキップ錠の用法・用量は、1 日 3 回の服用で、0.75mg/日（0.25mg の 1 日 3 回）から投与を開始し、15mg/日まで、1 週間ごとに 3mg/日まででは 0.75mg/日、3mg/日以上は 1.5mg/日の漸増幅で段階的に用量を上げる漸増法である。この漸増法によりロピニロール塩酸塩に対する忍容性の維持が可能になったが、多段階にわたる漸増法による服薬コンプライアンスの悪化及び治療用量域へ到達時間が長いことが問題とされ改善が望まれていた。

また、現在販売されているおもなドパミン受容体作動薬の 1 日の服薬回数は 1～3 回であり、一般的に毎日の投与回数が増えることによりコンプライアンスが低下すると考えられている¹⁾。

さらに、薬物療法を行っているパーキンソン病患者の 1/5 がコンプライアンス上の問題などから適正な使用がなされておらず²⁾、時間や用量の誤った服薬が高い割合で発生していると報告されている³⁾。以上のことから、レキップ錠より簡便に漸増ができ、1 日 1 回の投与で治療効果が得られる徐放性製剤であるレキップ CR 錠を開発するに至った。

1) Claxton AJ, et al. : Clin Ther. 2001 ; 23 (8) : 1296-1310.

2) Grosset KA, et al. : Mov Disord. 2005 ; 20 (11) : 1502-1507.

3) Leopold NA, et al. : Mov Disord. 2004 ; 19 (5) : 513-517.

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 徐放性製剤であり、徐放性の機能を有する薬物層を、有効成分を含まないバリア層で挟んだ三層構造により、ロピニロールの放出速度を制御する。（「IV. 製剤に関する項目 1. 剤型」の項参照）

2. 1 日 1 回の投与により、血漿中ロピニロール濃度を 24 時間良好にコントロールすることができる。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）

3. 早期から進行期のパーキンソン病患者において、UPDRS Part II、UPDRS Part III を改善する。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床効果」の項参照）

4. 進行期パーキンソン病患者において、2.88 時間の off 時間短縮効果を示す。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床効果」の項参照）

5. 国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度は 336 例中 194 例（57.7%）であった（承認時）。その主なものは、傾眠 51 例（15.2%）、幻覚 46 例（13.7%）、悪心 40 例（11.9%）であった。また、重大な副作用として前兆のない突発的睡眠（1.8%）、極度の傾眠（頻度不明^{注)}）、幻覚（13.7%）、妄想、興奮、錯乱（頻度不明^{注)}）、譫妄（0.6%）、悪性症候群（0.3%）があらわれることがある（承認時）。

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。

（「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 CR 錠 2mg

レキップ CR 錠 8mg

(2) 洋名

ReQuip CR Tablets 2mg

ReQuip CR Tablets 8mg

(3) 名称の由来

ReQuip は、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）

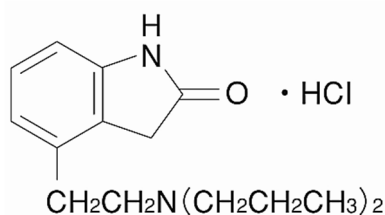
Ropinirole Hydrochloride（JAN）

Ropinirole（INN）

(3) ステム

なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₄N₂O · HCl

分子量：296.84

5. 化学名（命名法）

（和名）：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）

（洋名）：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

1) 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

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

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°C/75%RH 及び 25°C/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°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=10.20$ (側鎖三級アミン由来)

$pK_{a2}=12.76$ (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 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
		50℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	30℃/91%RH	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
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

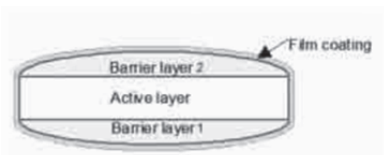
区別：錠（フィルムコーティング錠、徐放錠、多層錠）

外観及び性状：

販売名	表	裏	側面	質量	色
レキップ CR 錠 2mg	 長径：12.6mm 短径：6.9mm	 長径：12.6mm 短径：6.9mm	 厚さ：6.4mm	474mg	淡紅白色 (フィルムコー ティング錠)
レキップ CR 錠 8mg	 長径：12.6mm 短径：6.9mm	 長径：12.6mm 短径：6.9mm	 厚さ：6.4mm	474mg	赤褐色 (フィルムコー ティング錠)

レキップ CR 錠は、ロピニロール塩酸塩をロピニロールとして 2mg 又は 8mg 含有する淡紅白色又は赤褐色、楕円形のフィルムコーティング錠である。

レキップ CR 錠は、スカイファーマ社の薬物放出調整技術を採用した徐放性製剤であり、下図に示したとおり、有効成分を含み、徐放性の機能を有する薬物層（Active layer）を、有効成分を含まないバリア層（Barrier layer）で挟んだ三層構造を有する。三層構造とすることにより、バリア層が薬物層からの薬物の放出にかかわる表面積を制限するため、薬物層のみの場合よりも薬物放出をさらに制御することが可能である。レキップ CR 錠のフィルムコーティングは、徐放性の機能を持たない。



バリア層：薬物層からの薬物放出を制御

薬物層：ロピニロールを含む徐放層

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

レキップ CR 錠 2mg GS 3V2

レキップ CR 錠 8mg GS 5CC

(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 CR 錠 2mg：1 錠中ロピニロール塩酸塩をロピニロールとして 2mg 含有

レキップ CR 錠 8mg：1 錠中ロピニロール塩酸塩をロピニロールとして 8mg 含有

(2) 添加物

レキップ CR 錠 2mg

ヒプロメロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、硬化油、ポビドン、デキストリン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄

レキップ CR 錠 8mg

ヒプロメロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、硬化油、ポビドン、デキストリン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄、黒酸化鉄

(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

製剤	試験区分		保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
2mg 錠	長期保存試験		25°C/60%RH	PTP 包装	3、6、9、12、18、 24、29、36 カ月	36 カ月で類縁物質の 増加が認められた。
	中間的条件の試験		30°C/65%RH		3、6、9、12 カ月	変化なし
	加速試験		40°C/75%RH		1、3、6 カ月	6 カ月で類縁物質の 増加が認められた。
	苛酷 試験	温度	50°C (湿度調節せず)	PTP 包装	1、3 カ月	変化なし
光		曝光 1/約 25°C (湿度調節せず)	PTP 包装 又は 無包装	7 日間	変化なし	
8mg 錠	長期保存試験		25°C/60%RH	PTP 包装	3、6、9、12、18、 24、36 カ月	変化なし
	加速試験		40°C/75%RH		1、3、6 カ月	変化なし
	苛酷 試験	温度	50°C (湿度調節せず)	PTP 包装	1、3 カ月	変化なし
		光	曝光 1/約 25°C (湿度調節せず)	PTP 包装 又は 無包装	7 日間	変化なし

測定項目：類縁物質、製剤均一性、溶出性、含量

1. 苛酷（光）の曝光量：総照度 120 万 Lux・hr 以上かつ総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上。

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（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

試験方法：日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験条件：毎分 100 回転

試験液：pH4.0 の緩衝液

試験結果：本剤の溶出挙動は溶出性試験の規格に適合する。

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

液体クロマトグラフィー

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 CR 錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための乳幼児誤飲防止シート CRSF（Child Resistant & Senior Friendly）包装*を採用している。

*乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

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日1回2mgから始め、2週目に4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も1日1回経口投与する。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16mgを超えないこととする。

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。
- (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) 本剤はできるだけ同じ時間帯に服用するよう指導すること。

（解説）

- (1) 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みられた。本剤の投与初期は消化器症状（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に適切な維持量を定めること。
- (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、食後に本剤を投与すること。
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る。
- (3) 本剤は1日1回投与で有効性及び安全性が確認されている。安定した薬物動態を得るためには同じ時間帯に服用することが望ましいことから、本剤を服用する患者にはその旨を指導すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	国内	試験番号	海外
評価資料				
II	ROP106064	L-dopa 非併用時のパーキンソン病患者に本剤を1日1回反復経口投与したときの臨床評価と薬物動態（食事の影響を含む）及び長期投与	165	早期パーキンソン病患者に本剤を投与したときの薬物動態の線形性及び生物学的同等性
III	ROP106066	L-dopa 併用時のパーキンソン病患者にレキップ錠を対照として本剤を1日1回反復経口投与したときの臨床評価と、レキップ錠から本剤への切り替え時の臨床評価及び長期投与	168	早期パーキンソン病患者を対象とした本剤及びレキップ錠の単剤療法に関する無作為化、二重盲検、3期クロスオーバー、非劣性検証試験
参考資料				
I	該当なし		161	健康成人男性に3種のプロトタイプの本剤とレキップ錠をそれぞれ経口投与したときのPKの比較、最適な本剤での薬物動態に及ぼすドンペリドン及び食事の影響
			162	健康成人に本剤を単回経口投与したときの用量比例性及び再現性
			163	健康成人に本剤を単回及び1日1回7日間経口投与したときの薬物動態
			219	健康成人に本剤を単回経口投与したときの含量違いの製剤間での生物学的同等性及び用量比例性
II	該当なし		164	早期パーキンソン病患者に本剤を1日1回4～7日間又はレキップ錠を1日3回4～7日間経口投与したときの定常状態における本剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響
			166	他のドパミン作動療法を受けていないパーキンソン病患者に対する本剤の開始用量の検討
			167	他のドパミン作動療法を受けていないパーキンソン病患者に対する本剤の初期の最適な用量漸増法の検討
III	182 (既評価資料)	L-dopa 非併用時のパーキンソン病患者にレキップ錠を1日3回反復経口投与したときの臨床評価及び薬物動態	169	L-dopa 製剤では十分にコントロールできないパーキンソン病患者を対象に本剤とL-dopa 製剤とを6ヵ月間併用する第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

(2) 臨床効果

1) L-dopa 製剤併用例 (進行期パーキンソン病患者)

L-dopa 製剤併用例 (進行期パーキンソン病患者) 302 例 (レキップ CR 錠 : 156 例、レキップ錠 (速放錠) : 146 例) を対象とした二重盲検比較試験において、レキップ CR 錠の UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) PartIII (運動能力検査) の合計点減少度はレキップ錠と比較し劣らないことが示された。また、UPDRS PartIII 合計点のレスポonder率、UPDRS Part II (日常生活動作) 合計点及び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) においてもレキップ錠と同様の改善を示し、wearing-off、on-off 現象を有する症例における off 時間の短縮効果 (2.88 時間の短縮) も認められた。最終評価時 (24 週) の投与量は $9.21 \pm 4.05 \text{mg/日}$ (平均値 \pm SD) であった。

UPDRS PartIII 合計点減少度 (24 週時)

投与群	例数	ベースライン	調整済み減少度	95% 信頼区間 ¹
レキップ CR 錠	141	24.1	-10.8	-1.41, 2.09
レキップ錠	133	24.3	-11.1	

1. 非劣性マージンは 2.5 とし、95%信頼区間の上限が 2.5 未満のとき、非劣性とした。

その他の有効性評価項目 (24 週時)

評価項目	投与群	例数	結果	
UPDRS PartIII レスポonder率 ¹	レキップ CR 錠	151	81%	
	レキップ錠	139	78%	
UPDRS Part II 合計点	レキップ CR 錠	151	ベースライン	7.7
			減少度 (on 時)	-2.6
	レキップ錠	142	ベースライン	7.6
			減少度 (on 時)	-2.9
改善率	レキップ CR 錠	151	63%	
	レキップ錠	142	61%	
off 時間の短縮 ²	レキップ CR 錠	78	76%	
	レキップ錠	77	69%	

1. UPDRS PartIII 合計点が 20%以上減少した症例の割合

2. off 時間が 20%以上短縮した症例の割合

また、本試験のレキップ CR 錠変更期 (24 週から 32 週) において、同じ 1 日量レベルにレキップ錠からレキップ CR 錠へ 1 日 (1 回) で切り替えたところ、UPDRS Part II 及び PartIII の合計点にほとんど変化はなく、有効性は維持された。また、レキップ CR 錠を継続した群と比較して副作用の発現頻度は同程度であり、種類にも違いはなかった。

V. 治療に関する項目

レキップ錠からレキップCRへの切り替え

レキップ錠 1日投与量 (mg)	レキップCR錠 1日投与量 (mg)
3	4
4.5	4
6	6
7.5	8
9	8
10.5	10
12	12
13.5	14
15	16

2) L-dopa 製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）

L-dopa 製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）62例を対象とした非盲検試験において、レキップCR錠は最終評価時（16週）におけるUPDRS Part II及びPart IIIの合計点を改善し、また有効性に関する全般的な印象の改善率は71.0%（44/62例）であった。平均1日投与量（任意漸増・維持量投与期）は 11.13 ± 2.77 mg/日（平均値 \pm SD）であった。

UPDRS Part II 及び Part III 合計点減少度（16週時）

評価項目	例数	ベースライン	減少度
UPDRS Part II 合計点	62	8.2	-3.9
UPDRS Part III 合計点	62	22.4	-11.3

(3) 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理に該当する試験はない。

薬物動態試験は「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

(4) 探索的試験

< 海外第Ⅱ相比較試験 (L-dopa 非併用) >

166 試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、用量漸増試験
対象	L-dopa 非併用のパーキンソン病患者
主な登録基準	パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage I～III である 30 歳以上の男性又は女性であって、L-dopa 製剤による治療歴が 6 週間を超えない患者
主な除外基準	L-dopa 製剤又は他のドパミン作動療法による治療を受けている患者
試験方法	レキップ CR 錠：1、2 及び 3mg を 1 日 1 回 1 週間投与した場合とレキップ錠：0.25mg を 1 日 3 回 1 週間投与したときの安全性の確認
主要評価項目	有害事象、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図、Nausea Visual Analog Scale (NVAS：Visual Analog Scale による悪心評価法)、Epworth Sleepiness Scale (ESS：昼間の眠気指数)、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査
副次的評価項目	—
結果	L-dopa 非併用の初期用量の安全性を確認した。 治療期間に発現した各投与群の有害事象の発現頻度は、レキップ錠群が 87.5% (14/16 例)、レキップ CR 錠 1mg 群が 75.0% (9/12 例)、レキップ CR 錠 2mg 群併合で 79.2% (19/24 例)、レキップ CR 錠 3mg 群が 75.0% (9/12 例) と同様であった。 発現頻度が高かった有害事象は、レキップ錠群では、低血圧、浮動性めまい、振戦各 4 例 (25.0%)、頭痛 3 例 (18.8%)、起立性低血圧、悪心、末梢性浮腫、胸部不快感各 2 例 (12.5%)、レキップ CR 錠 1mg 群では低血圧 4 例 (33.3%)、起立性低血圧 2 例 (16.7%)、レキップ CR 錠 2mg 群併合では低血圧 7 例 (29.2%)、起立性低血圧、頭痛、悪心各 5 例 (20.8%)、浮動性めまい 4 例 (16.7%) など、レキップ CR 錠 3mg 群では浮動性めまい、頭痛各 4 例 (33.3%)、悪心 3 例 (25.0%)、低血圧、嘔吐各 2 例 (16.7%) であり、各投与群間で、有害事象の発現プロファイルに違いは認められなかった。全投与群をとおして、低血圧の報告が多くみられたが、レキップ CR 錠群の増量に伴い発現頻度が増加する傾向はみられなかった。また、起立性低血圧も全投与群において同程度で、増量に伴い発現頻度が増加する傾向はみられなかった。各群とも大部分の有害事象は軽度から中等度であった。

*本剤の承認されている用法用量は「通常、成人にはロピニロールとして 1 日 1 回 2mg から始め、2 週目に 4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ 1 週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回経口投与する。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 16mg を超えないこととする。」である。

V. 治療に関する項目

167 試験

試験デザイン	多施設共同、コホートによる無作為化、二重盲検試験					
対象	L-dopa 非併用のパーキンソン病患者					
主な登録基準	特発性パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage I ~ III であり、ドパミン受容体作動薬による治療の対象となる 30~85 歳の男性又は女性患者					
主な除外基準	L-dopa 製剤又は他のドパミン作動療法による治療を受けている患者					
試験方法	<p>レキップ錠標準群：開始用量を 0.75mg/日 (0.25mg 1 日 3 回) とし、週ごとに 0.75mg/日ずつ増量し、第 4 週に最大投与量の 3.0mg/日まで増量した。続いて、第 5 週に 1.5mg/日まで減量した。第 5 週の完了をもって試験薬の投与を終了した。</p> <p>レキップ CR 錠漸増法 A 群：開始用量を 1 日 1 回 2mg とし、週ごとに 1mg/日ずつ増量し、第 3 週に 1 日 1 回 4mg まで増量した。続いて、第 4 週に 2mg/日分増量して最大投与量の 1 日 1 回 6mg とし、第 5 週に 1 日 1 回 4mg まで減量した。第 5 週の完了をもって試験薬の投与を終了した。</p> <p>レキップ CR 錠漸増法 B 群：開始用量を 1 日 1 回 2mg とし、週ごとに 2mg/日ずつ増量して、第 4 週に最大投与量の 1 日 1 回 8mg まで増量した。続いて、第 5 週に 1 日 1 回 4mg まで減量した。第 5 週の完了をもって試験薬の投与を終了した。</p>					
主要評価項目	重篤な有害事象及び有害事象、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、心電図、バイタルサイン、Nausea Visual Analog Scale (NVAS)、Epworth Sleepiness Scale					
副次的評価項目	UPDRS Part III 合計点のスクリーニング時からの減少度 (漸増期間終了時) CGI Part1 (スクリーニング時及び漸増期間終了時) CGI Part2 (漸増期間終了時) CGI Part3 (漸増期間終了時)					
結果	UPDRS Part III 合計点のスクリーニング時からの減少度 (4 週間の漸増期間終了時)					
		投与群				全例
		レキップ錠 群 (N=25)	レキップ CR 錠群 A (N=26)	レキップ CR 錠群 B (N=24)	レキップ CR 錠群 A+B (N=50)	(N=75)
	スクリーニング時					
	n	25	26	24	50	75
	合計点平均値±標準偏差	23.8±9.93	21.1±7.3	21.7±7.5	21.4±7.3	22.2±8.3
	漸増期間終了時					
	n	25	26	24	50	75
	合計点平均値±標準偏差	20.0±10.0	17.0±8.7	16.8±8.7	16.9±8.6	17.9±9.2
	スクリーニング時からの減少度					
	平均値	-3.8	-4.1	-5	-4.5	-4.3
	標準偏差	5.2	5.8	5.2	5.5	5.4
	中央値	-2	-4	-5.0	-4.5	-3.0
	最小値	-17	-13	-13	-13	-17
	最大値	7	13	10	13	13
レキップ錠群：0.75→1.5→2.25→3mg/日で漸増 レキップ CR 錠群 A：2→3→4→6mg/日で漸増 レキップ CR 錠群 B：2→4→6→8mg/日で漸増						

結果	<p>L-dopa 非併用の漸増法の安全性を確認した。</p> <p>治療期間に発現した各投与群の有害事象の発現頻度は、レキップ錠標準群が 88.0% (22/25 例)、レキップ CR 錠漸増法 A 群が 88.5% (23/26 例)、レキップ CR 錠漸増法 B 群が 87.5% (21/24 例) と同様であった。</p> <p>発現頻度が高かった有害事象は、レキップ錠標準群では、悪心 16 例 (64.0%)、頭痛 9 例 (36.0%)、疲労 7 例 (28.0%)、浮動性めまい 5 例 (20.0%)、傾眠 4 例 (16.0%) など、レキップ CR 錠漸増法 A 群では悪心 17 例 (65.4%)、傾眠 7 例 (26.9%)、頭痛 6 例 (23.1%)、便秘、鼓腸各 4 例 (15.4%) など、レキップ CR 錠漸増法 B 群では悪心 13 例 (54.2%)、浮動性めまい 8 例 (33.3%)、頭痛、傾眠各 7 例 (29.2%)、疲労 6 例 (25.0%) などであり、各投与群間で、有害事象の発現プロファイルは同様であった。各群とも大部分の有害事象は軽度から中等度であった。</p>
----	---

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

<参考>

<国内第Ⅱ相非対照試験 (L-dopa 非併用) >

ROP106064 試験

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験				
対象	L-dopa 非併用のパーキンソン病患者				
主な登録基準	パーキンソン病と診断され、Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage I ~ III の患者 これまでに低用量又は中等度用量の L-dopa 製剤の治療を合計 3 ヶ月以内、又はドパミン受容体作動薬の治療を合計 6 ヶ月以内の患者で、スクリーニング開始時の 4 週間以上前までに投与を中止している患者				
主な除外基準	日本語版 UPDRS の Part I (1. 知的機能障害) のスコアが 3 又は 4 などの高度の認知 (痴呆) 症である患者				
試験方法	試験期間：合計 56~63 週間 (スクリーニング期間：1~4 週間、固定漸増期：4 週間、任意漸増・維持量投与期：48 週間、漸減期間：2~3 週間、事後検診：1~4 週間)				
	治療期間 (52 週間)		漸減期間 ^{*3}	*1 事後 検診	
	固定漸増期	任意漸増・維持量投与期			
	ロピニロール CR を 1 日 1 回服用				
2mg/日⇒8mg/日	8mg/日 ⇄ 16mg/日 ^{*2}	⇒0mg/日			
[4 週間]	[48 週間]	[2~3 週間]			
	0	4	16	52	55~59 (週)
<p>*1：事後検診は最終投与から 1~4 週後に実施する。</p> <p>*2：なお、有害事象などにより、減量が必要と判断された場合には、6mg/日まで減量することができる。</p> <p>*3：試験期間終了時に、ロピニロール CR からロピニロール IR へ一晩で切り替える場合には漸減を実施する必要はない。</p>					
主要評価項目	日本語版 UPDRS Part III 合計点 0 週時からの減少度 (16 週時)				
副次的評価項目	<p>日本語版 UPDRS Part I、II、III 及び IV 合計点 (16 週時)</p> <p>日本語版 UPDRS Part III 合計点のレスポンス率 (0 週時からの減少率 30% 以上) (16 週時)</p> <p>有効性に関する全般的な印象 (16 週時)</p> <p>Modified Hoehn & Yahr 重症度分類 (16 週時)</p> <p>試験継続率</p>				

V. 治療に関する項目

結果	日本語版 UPDRS PartIII合計点の 0 週時からの減少度 (16 週時 LOCF) の平均値±SD (95% CI) は、-11.3±8.21 (-13.4, -9.2) であった。	
	日本語版 UPDRS PartIII合計点の 0 週時からの減少度 (16 週時 LOCF)	
	レキップ CR 錠群 (N=62)	
	0 週時	
	n	62
	合計点平均値±標準偏差	22.4±10.11
	16 週時	
	n	62
	合計点平均値±標準偏差	11.1±7.52
	0 週時からの減少度	
	平均値	-11.3
	標準偏差	8.21
	中央値	-10.0
	最小値	-38
	最大値	6
95%信頼区間	(-13.4, -9.2)	
安全性	治療全期間 (固定漸増期+任意漸増・維持量投与期+漸減期間+事後検診まで) に発現した治験薬と関連性がある有害事象の発現頻度は、85.5% (53/62 例) で、発現頻度が高い事象は傾眠 24 例 (38.7%)、悪心 17 例 (27.4%)、便秘、幻覚各 13 例 (21.0%) などであった。	

2) 比較試験

<国内第Ⅲ相実薬対照比較試験 (L-dopa 併用) >

ROP106066 試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	L-dopa 併用のパーキンソン病患者
主な登録基準	スクリーニング期 パーキンソン病と診断され、On 状態の Modified Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage II ~IV の患者 L-dopa 製剤をスクリーニング期開始時に過去 4 週間以上用法・用量を変えずに服用中で、下記のいずれかに該当する患者 Wearing-Off 現象が発現している On-Off 現象が発現している Delayed on/No-on 現象が発現している L-dopa 製剤を服用中であるが、改善が十分でない 非劣性検証期 UPDRS PartIII の合計点 (On 時) が 10 点以上の患者
主な除外基準	スクリーニング期 重度の Peak dose dyskinesia や重度の Biphasic dyskinesia を呈したり、一定の L-dopa 製剤の用量でも症状が予期しにくい広範囲な変動を示すような、病状が進行した患者 過去にパーキンソン病の治療目的で外科的手術 (淡蒼球破壊術、脳深部刺激療法など) を受けた患者 非劣性検証期 UPDRS の Part I 1.知的機能障害のスコアが 3 又は 4 の、高度の認知 (痴呆) 症である患者 UPDRS の Part I 2.思考障害又は 3.抑うつ状態のスコアが 3 又は 4 の重度の精神疾患 (統合失調症、心因性うつ病など) を合併している患者

試験方法	試験期間：合計 56～68 週間（スクリーニング期間：1～4 週間、非劣性検証期：24 週間、 レキップ CR 錠 変更期：8 週間、長期投与期：22 週間、漸減期：0～4 週間、事後検診： 1～4 週間）																															
	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5">二重盲検期</th> <th rowspan="5" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: mixed;">※3 事後 検診</th> </tr> <tr> <th colspan="2">非劣性検証期</th> <th rowspan="2">CR 変更期</th> <th rowspan="2">長期投与期</th> <th rowspan="2">漸減期</th> </tr> <tr> <th>固定漸増期</th> <th>任意漸増 ・維持量投与期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR プラセボ ⇒2⇒4 mg/日</td> <td>4⇔16mg/日</td> <td>CR ※1</td> <td>CR 4⇔16mg/日</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td colspan="2">IR 0.75⇒ 3mg/日</td> <td>CR ※2</td> <td>CR 4⇔16mg/日</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td colspan="2">24 週間</td> <td>8 週間</td> <td>22 週間</td> <td>0～3 週間 ※4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(週)</p>					二重盲検期					※3 事後 検診	非劣性検証期		CR 変更期	長期投与期	漸減期	固定漸増期	任意漸増 ・維持量投与期	CR プラセボ ⇒2⇒4 mg/日	4⇔16mg/日	CR ※1	CR 4⇔16mg/日	CR	IR 0.75⇒ 3mg/日		CR ※2	CR 4⇔16mg/日	CR	24 週間		8 週間	22 週間
二重盲検期					※3 事後 検診																											
非劣性検証期		CR 変更期	長期投与期	漸減期																												
固定漸増期	任意漸増 ・維持量投与期																															
CR プラセボ ⇒2⇒4 mg/日	4⇔16mg/日	CR ※1	CR 4⇔16mg/日	CR																												
IR 0.75⇒ 3mg/日		CR ※2	CR 4⇔16mg/日	CR																												
24 週間		8 週間	22 週間	0～3 週間 ※4																												
主要 評価項目	非劣性検証期における日本語版 UPDRS PartIII 合計点の 0 週時からの減少度（24 週時）																															
副次的 評価項目	<p>非劣性検証期</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本語版 UPDRS PartIII 合計点のレスポンド率（0 週時からの減少率 20%以上）（24 週時） 日本語版 UPDRS PartIII 合計点のレスポンド率（0 週時からの減少率 30%以上）（24 週時） 日本語版 UPDRS Part I、II、III 及び IV 合計点（24 週時） 有効性に関する全般的な印象の改善率（「著明改善」及び「改善」）（24 週時） Off 時間の 0 週時からの変化量（24 週時） Modified Hoehn & Yahr 重症度分類（24 週時） 試験継続率 <p>本剤変更期</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本語版 UPDRS Part I、II、III 及び IV 合計点（32 週時） Off 時間の 24 週時からの変化量（32 週時） Modified Hoehn & Yahr 重症度分類（32 週時） 試験継続率 <p>長期投与期</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本語版 UPDRS PartIII 合計点（54 週時） 試験継続率 <p>Troublesome ジスキネジーを伴わない On 時間の 0 週時からの変化量</p>																															

結果	<p>日本語版 UPDRS PartIII合計点の 0 週時からの減少度 (24 週時 LOCF) の平均値±標準偏差 (SD) [95%信頼区間 (95%CI)] は、レキップ CR 錠群で-10.8±8.32 (-12.2, -9.5)、レキップ錠群で-11.0±7.56 (-12.3, -9.7) であり、両群とも改善が認められた。共分散分析の結果、24 週時での日本語版 UPDRS PartIII合計点の 0 週時からの変化量の調整済み平均値 (標準誤差) は、レキップ CR 錠群で-10.8 (0.62)、レキップ錠群で-11.1 (0.64) であり、変化量の群間差 (レキップ CR 錠群-レキップ錠群) の点推定値 (95%CI) は 0.34 (-1.41, 2.09) であった。群間差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージン 2.5 未満であったことから、レキップ CR 錠のレキップ錠に対する非劣性が検証された。</p>							
	<p>非劣性検証期における日本語版 UPDRS PartIII合計点の 0 週時からの減少度 (24 週時)</p>							
			レキップ CR 錠群 (N=146)		レキップ錠群 (N=139)			
	0 週時							
	n		146		139			
	合計点平均値±標準偏差		24.1±9.38		24.3±9.87			
	24 週時							
	n		141		133			
	合計点平均値±標準偏差		13.4±9.78		12.8±9.33			
	0 週時からの減少度							
	平均値		-10.8		-11.0			
	標準偏差		8.32		7.56			
	中央値		-10		-10			
	最小値		-37		-29			
	最大値		10		9			
	95%CI		(-12.2, -9.5)		(-12.3, -9.7)			
	<p>非劣性検証期における日本語版 UPDRS PartIII合計点減少度の共分散分析 (24 週時 LOCF) (PPS)</p>							
	投与群	N	n	0 週時から 24 週時までの合計点変化量 (調整済みの平均値)		変化量の群間差		
				平均値	標準誤差	差	95%CI	p 値
	レキップ CR 錠群	146	141	-10.8	0.62	0.34	(-1.41, 2.09)	0.702
レキップ錠群	139	133	-11.1	0.64				
<p>安全性 L-dopa 製剤併用時のレキップ CR 錠とレキップ錠の安全性を確認する非劣性検証期と、レキップ錠からレキップ CR 錠に切り替えた時の安全性を確認するレキップ CR 錠変更期、また、レキップ CR 錠を長期投与 (52 週) した時の安全性を確認した。</p>								

結果	<p><非劣性検証期> 有害事象の発現頻度は、レキップ CR 錠群で 124/156 例 (79%)、レキップ錠群で 112/146 例 (77%) であった。 発現頻度が高かった有害事象は、レキップ CR 錠群では鼻咽頭炎 (13%)、悪心 (12%)、傾眠 (10%)、便秘 (6%)、幻覚 (6%)、起立性低血圧 (6%)、食欲減退 (6%)、嘔吐 (5%) 及びジスキネジー (5%) であり、レキップ錠群では鼻咽頭炎 (12%)、悪心 (12%)、ジスキネジー (11%)、傾眠 (10%)、起立性低血圧 (8%)、便秘 (7%)、浮動性めまい (7%) 及び不眠症 (5%) であった。また、試験薬との関連性のある有害事象は、レキップ CR 錠群では悪心 (10%)、傾眠 (10%)、幻覚 (6%) 及び便秘 (5%) であり、レキップ錠群では悪心 (11%)、ジスキネジー (10%)、傾眠 (10%) 及び浮動性めまい (5%) で、両群で有害事象の発現プロファイルはほぼ同様であった。 非劣性検証期の有害事象の重症度は両群とも同様で、ほとんどの事象が軽度であった。</p> <p><本剤変更期> 有害事象の発現頻度はレキップ CR 錠群で 40/128 例 (31%)、レキップ錠群で 38/122 例 (31%) であった。 試験薬との関連性のある有害事象の発現頻度はレキップ CR 錠群で 11/128 例 (9%)、レキップ錠群で 8/122 例 (7%) と同様であり、有害事象の種類にも違いはみられなかった。 レキップ錠からレキップ CR 錠への切り替えの後の 8 週間にわたる本剤変更期の有害事象の発現頻度は、レキップ CR 錠を継続した場合と違いはみられなかった。</p> <p><長期投与> 有害事象の発現頻度はレキップ CR 錠群で 65/73 例 (89%)、治験薬との関連性のある有害事象の発現頻度はレキップ CR 錠群で 41/73 例 (56%) であった。 発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (25%)、悪心 (16%)、傾眠 (12%)、背部痛及び食欲減退 (各 10%)、ジスキネジー及び起立性低血圧 (各 8%)、便秘、転倒及び幻覚 (各 7%)、齧歯、嘔吐及び挫傷 (各 5%) であった。 長期投与でレキップ CR 錠に認められた発現頻度 2%以上の有害事象の種類は、非劣性検証期とほぼ同様であった。 長期投与の有害事象の重症度は、ほとんどの事象が軽度であった。</p>
----	---

<海外第Ⅲ相臨床試験>

168 試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、用量漸増、3 期クロスオーバー試験
対象	L-dopa 非併用のパーキンソン病患者
主な登録基準	パーキンソン病と診断され、Hoehn & Yahr 重症度分類が Stage I ~ III である 30 歳以上の男性又は女性であって、L-dopa 製剤又はドパミン受容体作動薬の治療歴がそれぞれ最大で 3 ヶ月以内及び 6 ヶ月以内であって低用量又は中等量の投与に限られており、スクリーニング時の 2 週間以上前からこれらの投与を中止している患者
主な除外基準	UPDRS Part I の項目 2 (思考障害) 又は項目 3 (抑うつ状態) のスコアが 3 又は 4 であるなど、重大な精神病 (統合失調症又は精神病性うつ病など) の既往歴又は現病歴がある患者 UPDRS の項目 1 (知的機能障害) のスコアが 3 又は 4 であるなど、重度の臨床的認知症がある患者

V. 治療に関する項目

試験期間：合計 38 週間 CR：レキップ CR 錠、IR：レキップ錠

試験デザイン

観察期間（1 週間）：7 日間のプラセボ投与による観察期間終了時に被験者を IR-CR-CR 群、CR-IR-IR 群（以上、スケジュール A）、IR-IR-CR 群、CR-CR-IR 群（以上、スケジュール B）のいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為化した。漸増期間：12 週間：最初にレキップ CR 錠を投与群は 1 日 1 回 2mg（2mg/日）投与、最初にレキップ錠を投与群は 1 回 0.25mg 1 日 3 回投与（0.75mg/日）から開始。漸増期間中は、最適な治療効果を得るために推奨されるスケジュールに従って各被験者の用量を調節した。

試験方法

漸増スケジュール

ロピニロール IR 及びロピニロール CR 漸増スケジュール

用量段階 ¹	IR 又は対応するプラセボ				CR 又は対応するプラセボ	
	1 日用量 (mg)	投与製剤 (mg 錠)			1 日用量 (mg)	投与製剤 (mg 錠)
		1 回目	2 回目	3 回目		
1	0.75	0.25	0.25	0.25	2	2
2	1.5	0.5	0.5	0.5	4	2+2
3	2.25	0.75	0.75	0.75	6	2+2+2
4	3	1	1	1	8	4+4
5	4.5	0.75+0.75	0.75+0.75	0.75+0.75	12	4+4+4
6	6	2	2	2	16	8+8
7	7.5	2.5	2.5	2.5	20	8+8+4
8	9	3	3	3	24	8+8+8
9	12	2+2	2+2	2+2	24	8+8+8
10	15	5	5	5	24	8+8+8
11	18	3+3	3+3	3+3	24	8+8+8
12	21	5+2	5+2	5+2	24	8+8+8
13	24	5+3	5+3	5+3	24	8+8+8

1. 切り替え時の対応する両製剤間の用量は、本漸増スケジュールの対应用量と異なる場合がある。

試験方法	<p>任意用量継続期間第1～3期（各8週間）：任意用量継続期間第1期（以下、第1期）への移行にあたっては、漸増期間中のUPDRS PartIIIスコアが安定していることを移行の必要条件とした。8週間の第1期を開始した。第1期終了時点で、半数の被験者はスケジュールA、残り半数の被験者はスケジュールBとし、8週間の任意用量継続期間第2期（以下、第2期）に移行した。第2期終了時点で、スケジュールAの被験者はダミーの切り替えを行って同一製剤を継続投与することとして8週間の任意用量継続期間第3期（以下、第3期）に移行し、スケジュールBの被験者はもう一方のロピニロール製剤に切り替えて第3期に移行した。なお、各期においても初期の4週間は必要に応じて用量を調節可能とした。</p>																												
	<p style="text-align: center;">ロピニロールのIRからCRへの切り替え時の対用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>ロピニロールIR1日用量 (mg)</th> <th>ロピニロールCR1日用量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.75</td><td>2</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2.25</td><td>2</td></tr> <tr><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td>4.5</td><td>4</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td></tr> <tr><td>7.5</td><td>8</td></tr> <tr><td>9</td><td>8</td></tr> <tr><td>12</td><td>12</td></tr> <tr><td>15</td><td>16</td></tr> <tr><td>18</td><td>16</td></tr> <tr><td>21</td><td>20</td></tr> <tr><td>24</td><td>24</td></tr> </tbody> </table>	ロピニロールIR1日用量 (mg)	ロピニロールCR1日用量 (mg)	0.75	2	1.5	2	2.25	2	3	4	4.5	4	6	6	7.5	8	9	8	12	12	15	16	18	16	21	20	24	24
	ロピニロールIR1日用量 (mg)	ロピニロールCR1日用量 (mg)																											
0.75	2																												
1.5	2																												
2.25	2																												
3	4																												
4.5	4																												
6	6																												
7.5	8																												
9	8																												
12	12																												
15	16																												
18	16																												
21	20																												
24	24																												
<p style="text-align: center;">ロピニロールのCRからIRへの切り替え時の対用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>ロピニロールCR1日用量 (mg)</th> <th>ロピニロールIR1日用量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2</td><td>2.25</td></tr> <tr><td>4</td><td>4.5</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td></tr> <tr><td>8</td><td>7.5</td></tr> <tr><td>12</td><td>12</td></tr> <tr><td>16</td><td>15</td></tr> <tr><td>20</td><td>21</td></tr> <tr><td>24</td><td>24</td></tr> </tbody> </table> <p>漸減期間（1週間）：試験を完了した被験者も治験を中止した被験者もすべて、治験薬の用量を7日間かけて漸減することとした。</p>	ロピニロールCR1日用量 (mg)	ロピニロールIR1日用量 (mg)	2	2.25	4	4.5	6	6	8	7.5	12	12	16	15	20	21	24	24											
ロピニロールCR1日用量 (mg)	ロピニロールIR1日用量 (mg)																												
2	2.25																												
4	4.5																												
6	6																												
8	7.5																												
12	12																												
16	15																												
20	21																												
24	24																												
主要評価項目	任意用量継続期間それぞれの終了時点で記録したUPDRS PartIII合計点の投与期別ベースライン値からの変化																												
副次的評価項目	<p>UPDRS PartIII合計点がオリジナルベースライン（0週時）値と比較して30%以上減少した被験者の割合</p> <p>UPDRS 日常生活動作（PartII）合計点の投与期別ベースライン値からの変化</p> <p>有効性に関する全般的な印象の改善度の評価尺度に基づいて「著明改善」又は「改善」と記録された被験者の割合</p>																												

結果	<p>12週間の漸増期間中には、いずれの製剤についても、UPDRS PartIII合計点の改善が認められた。12週時におけるUPDRS PartIII合計点の平均値は本剤投与例では10.4点、レキップ錠投与例では8.9点改善されており、レキップCR錠投与例の方がレキップ錠投与例よりも改善の程度が大きかった。</p>				
	<p>投与期別ベースラインからのUPDRS PartIII合計点の変化量 (168試験: PP)</p>				
	UPDRS PartIII合計点	レキップCR錠投与例 N=101		レキップ錠投与例 N=108	
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)
	漸増期間				
	オリジナルベースライン (0週時)	54	20.0 (8.59)	60	21.0 (9.29)
	12週時 OC	53	9.5 (7.12)	54	11.8 (8.13)
	ベースラインからの変化量 ^{1, 2}	53	-10.4 (6.06)	54	-8.9 (5.90)
	任意用量継続期間第1期				
	ベースライン (12週時)	53	9.5 (7.13)	53	12.0 (8.38)
	20週時 LOCF	51	9.4 (6.81)	50	12.2 (8.06)
	ベースラインからの変化量 ^{1, 2}	51	0.0 (4.00)	50	0.5 (3.08)
	任意用量継続期間第2期				
	ベースライン (20週時)	61	10.7 (8.01)	38	10.7 (5.57)
	28週時 LOCF	61	10.1 (7.64)	35	11.3 (6.16)
	ベースラインからの変化量 ^{1, 2}	60	-0.2 (3.84)	35	0.6 (2.73)
	任意用量継続期間第3期				
	ベースライン (28週時)	46	12.1 (7.85)	46	9.0 (6.10)
	36週時 LOCF	44	12.1 (7.35)	38	10.1 (6.53)
	ベースラインからの変化量 ^{1, 2}	43	-0.4 (3.03)	37	0.7 (2.45)
	<p>OC=observed case, LOCF=last observation carried forward</p> <p>1. ベースラインからの変化量の算出には、該当する期のベースラインのスコアとその期の最終評価時のスコアとの両方がある被験者を含めた。</p> <p>2. UPDRS PartIII合計点は0点から108点の範囲であり、0点は正常もしくは症状なし、108点はもっとも悪化している状態を示す。数値の減少は症状の改善を意味する。</p>				
	<p>レキップCR錠のレキップ錠に対する非劣性に関する主要な検討は、PPにおける本剤投与時とレキップ錠投与時との変化量の調整済み平均値の差は-0.7点 (95%CI: -1.51, 0.10, p=0.0842)であった。製剤間の差の95%CI上限が3点以下であったことから、レキップCR錠のレキップ錠に対する非劣性が証明された。</p>				
	<p>投与期別ベースラインからのUPDRS PartIII合計点の変化量に関する調整解析</p>				
	投与期別ベースライン からの変化量 ¹ 調整済み ² 平均値 (標準誤差)	調整済み ² 平均値の 製剤間差	製剤間差の95%CI	p値	
レキップCR錠投与例	-0.1 (0.28)	-0.7	(-1.51, 0.10)	0.0842	
レキップ錠投与例	0.6 (0.30)				
<p>1. 投与期別ベースラインからの数値の減少は症状の改善を意味する。</p> <p>2. 投与期、持越し効果及び投与期別ベースラインのスコアで調整した。被験者を変量効果とした。</p>					

3) 安全性試験

<長期投与試験> ROP106064 試験、ROP106066 試験を参照。

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¹⁶⁾における安全性及び有効性は以下のとおりである。

収集された 647 例のうち、645 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 27.8%（179/645 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相非盲検非対照試験及び第Ⅲ相実薬対照比較試験）における副作用発現率 57.7%（194/336 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用の発現件数）は、「神経系障害」10.9%（70 例、傾眠 53 件、ジスキネジア 13 件等）、「精神障害」10.1%（65 例、幻覚 43 件、幻視 10 件等）及び「胃腸障害」5.1%（33 例、悪心 18 件等）であった。

安全性解析対象症例のうち、602 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、調査担当医師によって本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの症状経過により総合的に評価され、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階、「判定不能」を含む 6 区分で判定された。「著明改善」及び「中等度改善」に該当した症例を有効例、「軽度改善」、「不変」及び「悪化」に該当した症例を無効例として集計した結果、有効率（有効例の割合）は 24.3%（146/602 例）であり、L-Dopa 製剤併用例の有効率は 24.0%（126/526 例）、非併用例の有効率は 26.3%（20/76 例）であった。承認時までに国内で実施された L-Dopa 製剤併用例及び非併用例を対象とした臨床試験では、有効性に関する全般的な印象が「著明改善」、「改善」、「軽度改善」、「不変」、「わずかに悪化」、「かなり悪化」、「非常に悪化」の 7 段階で評価されており、改善以上と判定された症例の割合は 62.9%（95/151 例）及び 71.0%（44/62 例）であった。

16) 長谷川一子ほか：Prog Med. 2016；36（6）：783-796.

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、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 D₂ 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 D₁ 受容体系 (D₁、D₅)、D₂ 受容体系 (D₂、D₃、D₄) 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 D₂ 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 ₁	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 D₂ 受容体系サブタイプに対する親和性 (*in vitro*)⁴⁾

ロピニロールのドパミン D₂、D₃ 及び D₄ 受容体に対する親和性を検討したところ、親和性強度は D₃>D₂>D₄ の順で、D₃ 受容体に最も高い親和性を示した。また、D₃/D₂ 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
プロモクリプチン	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

4) Coldwell MC, et al. : Br J Pharmacol. 1999 ; 127 (7) : 1696-1702.

3) 旋回運動誘発作用 (ラット)⁵⁾

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。

5) Fukuzaki K, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2000 ; 65 (3) : 503-508.

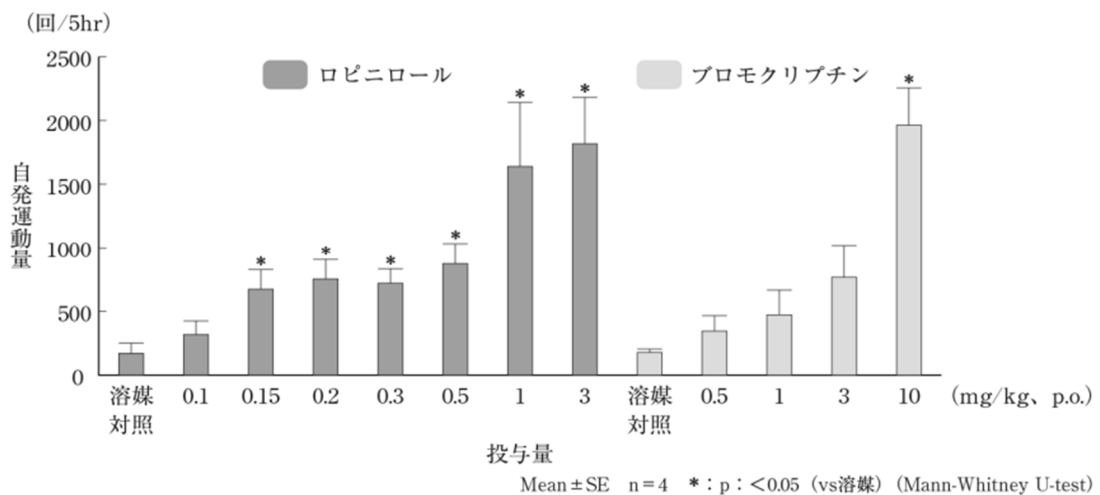
4) 神経伝達物質の脳内代謝回転に対する作用 (マウス)

ドパミン D₂ 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 D₂ 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)⁶⁾

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。

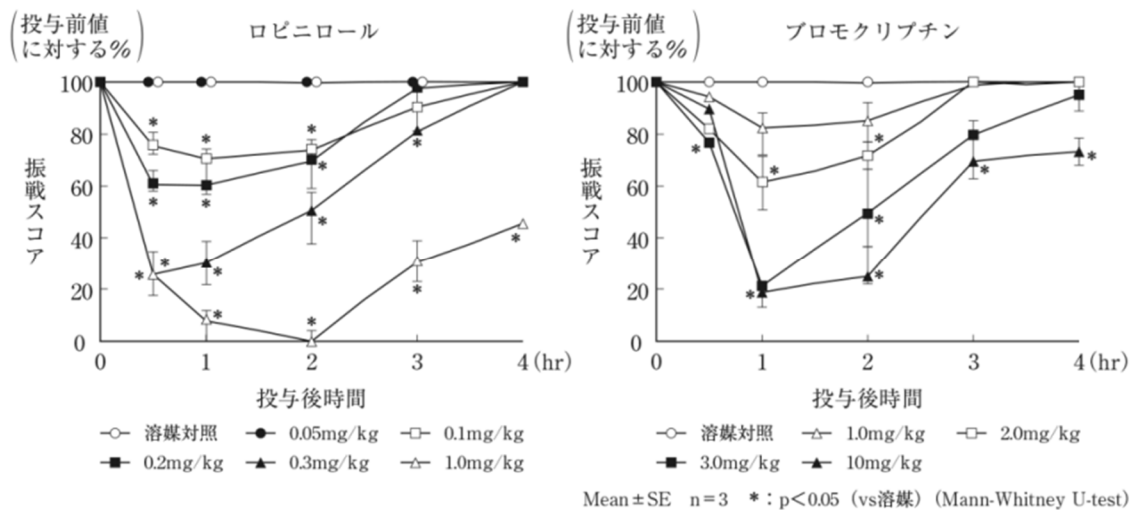


6) Fukuzaki K, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2000 ; 67 (1) : 121-129.

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗振戦作用 (カニクイザル) ⁵⁾

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。



5) Fukuzaki K, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2000 ; 65 (3) : 503-508.

(3) 作用発現時間・持続時間

レキップ CR 錠の有効成分はレキップ錠と同一であるが、ドパミン D₂ 受容体に 24 時間持続的に作用することにより、1 日 1 回の投与が可能である。

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

＜日本人のデータ＞

L-dopa 製剤非併用のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 2～16mg を普通食摂食後に反復経口投与した時の最高血中濃度到達時間は、中央値 7.00 (1.85～14.0) 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜外国人のデータ＞

単回投与

健康成人男女 34 例を対象にレキップ CR 錠 (0.75 又は 3mg) を単回経口投与、レキップ錠 (0.25mg を 8 時間ごとに 3 回投与) を反復経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。なお、各投与期の間には 7 日間の休薬期間を設けた。

外国人の健康成人にレキップ CR 錠 (0.75 又は 3mg) をそれぞれ単回経口投与、
レキップ錠 (0.25mg を 8 時間ごとに 3 回) を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	C _{min} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	
レキップ錠 (0.25mg×3 錠)	0.57±0.26	17.60±0.86	0.20±0.18	4.34±1.18	9.07±6.36	
レキップ CR 錠	(0.75mg)	0.38±0.18	9.04±3.83	0.17±0.10	5.07±1.35	7.89±3.90
	(3mg)	0.39±0.17 ^{#1}	9.90±4.20	0.17±0.11 ^{#1}	4.62±0.94	7.71±3.52 ^{#1}

平均値±標準偏差 (n=30～33)、#1: 0.75mg の用量に補正

＜日本人のデータ＞

反復投与

L-dopa 製剤非併用のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 2～16mg を普通食摂食後に反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度はほぼ用量比例的に増加した。投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度は投与後 7 時間に C_{max} (1.63±0.46ng/mL/mg) に達し、AUC₀₋₂₄ は 28.28±7.88ng・hr/mL/mg であった。

L-dopa 製剤非併用パーキンソン病患者にレキップ CR 錠 2～16mg を普通食摂食後に
反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度

投与量 (mg)	例数 (n)	トラフ濃度 (ng/mL)
2	61	1.81±1.76
4	58	3.53±1.75
6	1	3.82
8	61	7.60±5.51
10	17	9.77±3.24
12	12	11.97±7.21
14	9	12.58±5.59
16	12	15.47±8.29

平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

日本人のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 (8~16mg : 1日1回) 又はレキップ錠 (1~3.5mg : 1日3回) を食後に経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (1mg/日の用量に補正)

パラメータ	レキップ錠 ²	レキップ CR 錠 ³	比較 (レキップ CR 錠 : レキップ錠)
Cmax (ng/mL/mg)	1.44±0.43	1.63±0.46	1.13
tmax (hr) ¹	2.96 (1.08~4.00)	7.00 (1.85~14.00)	ND
Cmin (ng/mL/mg)	0.69±0.31 ^{#4}	0.77±0.28	1.12
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL/mg)	25.54±8.13	28.28±7.88	1.11

平均値±標準偏差 (n=10)

1 : 中央値 (範囲) 、 2 : 1日3回投与したときの最終投与後8時間までの推移より推定、

3 : 1日1回投与したときの推移、 #4 : n=29、 ND=算出せず

(4) 中毒域

該当資料なし

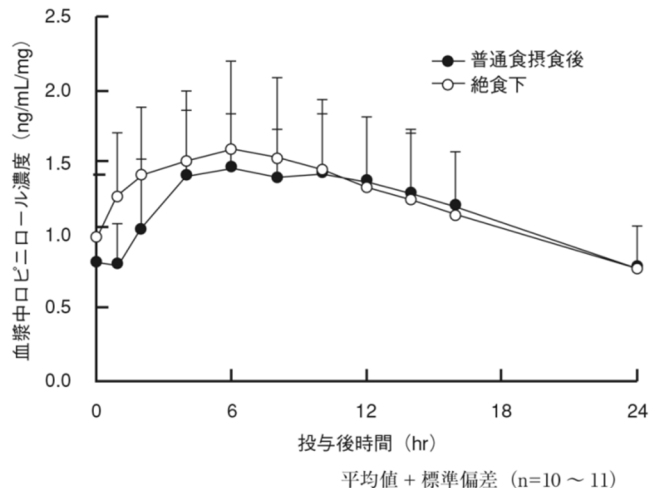
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<日本人のデータ>

日本人の L-dopa 製剤非併用のパーキンソン病患者を対象として、クロスオーバー法で本剤 8~16mg を朝食後 (普通食) 及び絶食下に反復経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。その結果、投与量で補正した血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、日本人のパーキンソン病患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態に食事の影響はみられなかった。

L-dopa 製剤非併用時のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 8~16mg を反復経口投与した時の血漿中ロピニロール濃度推移 (投与量で補正)



日本人のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	被験者数	Cmax (ng/mL/mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL/mg)	Cmin (ng/mL/mg)
普通食摂食後	10	1.63±0.46	28.28±7.88	0.77±0.28
絶食下		1.64±0.61	28.91±10.37	0.78±0.31

平均値±標準偏差 (投与量で補正)

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

<外国人のデータ>

早期パーキンソン病患者にレキップ CR 錠の 8mg を 1 日 1 回 4~7 日間経口投与した時の定常状態における tmax の中央値は約 6 時間であり、レキップ錠（速放錠）の 2.5mg を 1 日 3 回 4~7 日間経口投与した時の血漿中ロピニロールの曝露量に対するレキップ CR 錠の相対的バイオアベイラビリティは 88%以上であった⁷⁾。

7) Tompson D, et al. : Clin Ther. 2007 ; 29 (12) : 2654-2666.

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<外国人のデータ>

外国人パーキンソン病患者にレキップ錠を投与したときの母集団薬物動態解析において、65 歳未満、65~75 歳、75 歳超の 3 群に分けてロピニロールの薬物動態を比較した。分布容積 (V_{ss}/F) には大きな差は認められなかったが、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}) は延長した⁸⁾。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る。

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

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)

平均値（範囲）

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

8) Kaye CM, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (4) : 243-254.

(6) 分布容積

前項 (V_{ss}/F) を参照すること。

(7) 血漿蛋白結合率

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*)⁹⁾。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

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⁹⁾。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

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⁹⁾。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

(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⁹⁾。

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。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

(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⁹⁾。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

(4) 髄液への移行性

「(1) 血液-脳関門通過性」の項参照

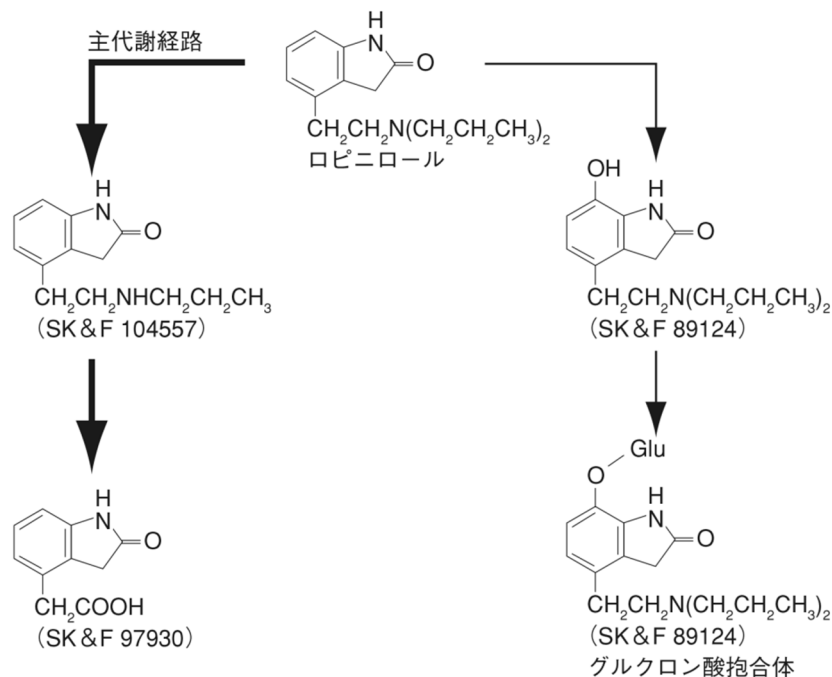
(5) その他の組織への移行性

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。



(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¹⁰⁾。

10) Bloomer JC, et al. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25 (7) : 840-844.

(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⁹⁾。

9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<外国人のデータ>

健康成人男性に、¹⁴C 標識ロピニロール 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。

(2) 排泄率

<日本人のデータ>

健康成人男性にロピニロール 0.1、0.2 及び 0.4mg を単回経口投与した時の投与後 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¹¹⁾。

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	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±標準偏差 (n=9)

11) 浦江明憲ほか：薬理と治療，1996；24 (Suppl 11) : S1805-S1815.

(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

【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。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

（解説）

他のドパミン受容体作動薬と同様に、本剤又はロピニロール速放錠（レキップ錠）を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報告されており、これら事象により事故に至った例もある。

また、突発的睡眠を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年以上経過した後初めて事象が発現した例も報告されている。

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、【警告】の項を設定し、強く注意喚起を行っている。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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」の項参照

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。重度の肝障害のある患者では、維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能な速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg」を用いることも考慮すること。〕
- (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¹²⁾、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¹³⁾。
- (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。
- (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。
- (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。重度の肝障害のある患者では、維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能な速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg」を用いることも考慮すること。
- (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_{1/2}）が延長することが認められた⁸⁾。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（65 歳以上）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。

8) Kaye CM, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (4) : 243-254.

12) Wolters J : Neurol. 2001 ; 248 (S3) : 22-27.

13) Acton G, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 29 (5) : 619.

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。
- (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。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。（「副作用」の項参照）
- (5) 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。
- (6) 本剤は 24 時間かけて有効成分を放出し、溶解するよう設計されているので、腸切除の既往、人工肛門造設術、下痢等の影響で、本剤の消化管内滞留時間が短くなったと考えられる場合、又は糞便中に本剤の残留物が確認された場合には、本剤の効果が十分に得られないおそれがある。
- (7) 本剤の有効成分は速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、レキップ錠（速放錠）から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。

(解説)

- (1) 「1. 警告内容とその理由」「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照
- (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。
- (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^{12)、14)}。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 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) 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（2）重大な副作用と初期症状」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また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（3）その他の副作用」の項参照）。
- (5) 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 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る¹⁵⁾。
- (6) 本剤は 24 時間かけて有効成分を放出し、溶解するよう設計されている徐放錠であるため、腸切除の既往、人工肛門造設術、下痢等の影響で本剤が消化管内に滞留する時間が短い場合には、薬剤が十分に溶出されずに糞便中に排泄され、本剤の効果が十分に得られないおそれがある。消化管内滞留時間が短いと考えられる患者に対して本剤を投与開始する場合には十分に経過観察を行うこと。また、患者に対して、糞便中に本剤の残留物が確認された場合には本剤の溶出が不十分である可能性があるため、医療機関を受診するよう指導すること。
- (7) 同じ有効成分を含有するロピニロール速放錠（レキップ錠）と本剤では、用法・用量が異なるので注意すること。レキップ錠から本剤へ切り替える場合には、レキップ錠を最後に投与した日の翌日から本剤を投与することが可能であるが、患者の状態に注意すること。国内臨床試験において、表に示すとおりレキップ錠から本剤に 1 日（1 回）で切り替えたところ有効性は維持された。

レキップ錠からレキップ CR 錠への切り替え

レキップ錠 1 日投与量 (mg)	3	4.5	6	7.5	9	10.5	12	13.5	15
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
レキップ CR 錠 1 日投与量 (mg)	4	4	6	8	8	10	12	14	16

12) Wolters EC, : J Neurol. 2001 ; 248 (Suppl 3) : III/22-27.

14) Kvernmo T, et al. : Clin Ther. 2006 ; 28 (8) : 1065-1078.

15) Dodd ML, et al. : Arch Neurol. 2005 ; 62 (9) : 1377-1381.

7. 相互作用

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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 エノキサシン フルボキサミン等	ロピニロール速放錠とシプロフロキサシンとの併用によりロピニロールの 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。
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ロピニロール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。
- (3) 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⁸⁾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。

8) Kaye CM, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (4) : 243-254.

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、本剤が投与された 336 例中 194 例（57.7%）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、傾眠 51 例（15.2%）、幻覚 46 例（13.7%）、悪心 40 例（11.9%）であった（承認時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

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（1.8%）、極度の傾眠（頻度不明^{注1)}）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（13.7%）、妄想、興奮、錯乱（頻度不明^{注1)}）、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。
- 3) **悪性症候群**（0.3%）：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。

注 1) 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。

(3) その他の副作用

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1)}
過 敏 症		発疹、痒痒	蕁麻疹、血管浮腫等
精 神 系		リビドー亢進	病的賭博、強迫性購買、暴食、攻撃性
神 経 系	傾眠、ジスキネジー	めまい	失神
血 管 障 害		起立性低血圧	低血圧
胃 腸 障 害	悪心、便秘	腹痛、嘔吐、消化不良	
そ の 他		末梢性浮腫	薬剤離脱症候群 ^{注2)} （無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）

注 1) 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。

注 2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽承認時

安全性解析対象症例数	336	
副作用発現症例数 (%)	194 (57.7%)	
副作用名	例数	%
神経系障害		
傾眠	51	15.2
ジスキネジー	21	6.3
浮動性めまい	8	2.4
パーキンソン病	6	1.8
突発的睡眠	6	1.8
体位性めまい	4	1.2
頭痛	3	0.9
ジストニー	2	0.6
無動	1	0.3
健忘	1	0.3
運動緩慢	1	0.3
脳梗塞	1	0.3
異常感覚	1	0.3
意識消失	1	0.3
ミオクローヌス	1	0.3
悪性症候群	1	0.3
パーキンソン歩行	1	0.3
振戦	1	0.3
胃腸障害		
悪心	40	11.9
便秘	24	7.1
嘔吐	8	2.4
腹部不快感	5	1.5
胃炎	3	0.9
上腹部痛	2	0.6
胃腸障害	2	0.6
下腹部痛	1	0.3
下痢	1	0.3
消化不良	1	0.3
心窩部不快感	1	0.3
胃ポリープ	1	0.3
口の感覚麻痺	1	0.3
腸閉塞	1	0.3
過敏性腸症候群	1	0.3
逆流性食道炎	1	0.3
口内炎	1	0.3
精神障害		
幻覚	35	10.4
幻視	11	3.3

安全性解析対象症例数	336	
副作用発現症例数 (%)	194 (57.7%)	
副作用名	例数	%
不眠症	3	0.9
不安	2	0.6
不安障害	2	0.6
譫忘	2	0.6
幻聴	2	0.6
錯覚	2	0.6
強迫性購買	1	0.3
リビドー亢進	1	0.3
レム睡眠異常	1	0.3
睡眠障害	1	0.3
ねごと	1	0.3
社会恐怖症	1	0.3
思考異常	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	8	2.4
浮腫	6	1.8
倦怠感	3	0.9
異常感	1	0.3
口渇	1	0.3
血管障害		
起立性低血圧	13	3.9
高血圧	3	0.9
臨床検査		
血中アルカリホスファターゼ増加	4	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	0.9
血中プロラクチン増加	2	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.3
心電図QT延長	1	0.3
眼圧上昇	1	0.3
代謝および栄養障害		
食欲減退	11	3.3
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	3	0.9
筋痙縮	2	0.6
体幹前屈症	1	0.3
四肢痛	1	0.3
姿勢異常	1	0.3
変形性脊椎症	1	0.3

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

安全性解析対象症例数	336	
副作用発現症例数（％）	194（57.7％）	
副作用名	例数	％
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1	0.3
皮膚炎	1	0.3
湿疹	1	0.3
多汗症	1	0.3
痒痒症	1	0.3
血液およびリンパ系障害		
貧血	2	0.6
心臓障害		
不整脈	1	0.3
洞性不整脈	1	0.3
耳および迷路障害		
耳鳴	1	0.3
回転性めまい	1	0.3
眼障害		
眼精疲労	1	0.3
流涙増加	1	0.3

安全性解析対象症例数	336	
副作用発現症例数（％）	194（57.7％）	
副作用名	例数	％
黄斑浮腫	1	0.3
網膜静脈閉塞	1	0.3
内分泌障害		
高プロラクチン血症	1	0.3
肝胆道系障害		
肝障害	1	0.3
感染症および寄生虫症		
毛包炎	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症		
交通事故	1	0.3
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）		
小腸癌	1	0.3
腎および尿路障害		
慢性腎不全	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
あくび	1	0.3

MedDRA ver. 13.1 で集計

特定使用成績調査¹⁶⁾

安全性解析対象症例	645
副作用等の発現症例数 (%)	179 (27.8%)
副作用名	例数 (%)
代謝および栄養障害	7 (1.1%)
*脱水	1
*高コレステロール血症	1
*食欲減退	6
精神障害	65 (10.1%)
攻撃性	1
激越	1
*怒り	1
*不安	1
*無感情	1
譫妄	3
妄想	3
幻覚	43
幻視	10
*初期不眠症	1
*不眠症	1
*易刺激性	1
リビドー亢進	1
*悪夢	1
病的賭博	2
*レム睡眠異常	3
常同症	1
*異常行動	1
神経系障害	70 (10.9%)
*運動緩慢	1
*認知症	1
浮動性めまい	3
*構語障害	1
ジスキネジア	13
悪性症候群	1
*オンオフ現象	1
*刺激反応遅滞	1
傾眠	53
*振戦	2
突発的睡眠	6
*頭部下垂症候群	1
眼障害	2 (0.3%)
*羞明	1
*視力障害	1
心臓障害	1 (0.2%)
*動悸	1
血管障害	1 (0.2%)
*高血圧	1

安全性解析対象症例	645
副作用等の発現症例数 (%)	179 (27.8%)
副作用名	例数 (%)
胃腸障害	33 (5.1%)
腹部不快感	4
便秘	6
消化不良	1
*嚥下障害	1
*胃潰瘍	1
*胃炎	2
*腸閉塞	2
悪心	18
*口内炎	1
嘔吐	6
肝胆道系障害	1 (0.2%)
*肝機能異常	1
皮膚および皮下組織障害	4 (0.6%)
*水疱	1
*光線過敏性反応	1
発疹	2
筋骨格系および結合組織障害	9 (1.4%)
*背部痛	1
*筋力低下	3
*姿勢異常	1
*横紋筋融解症	1
*体幹前屈症	3
腎および尿路障害	2 (0.3%)
*緊張性膀胱	1
*頻尿	1
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (2.8%)
顔面浮腫	1
*疲労	1
*異常感	3
*歩行障害	9
*倦怠感	3
*浮腫	1
末梢性浮腫	1
*疼痛	1
*口渇	1
臨床検査	1 (0.2%)
*体重減少	1

(MedDRA Ver. 18.1 にて集計)

副作用の〔器官別分類〕は「発現症例数」、〔種類〕は「発現件数」とした。

*:使用上の注意から予測できない副作用(添付文書(第4版):2015年5月改訂)。

16) 長谷川一子ほか: Prog Med. 2016; 36 (6) : 783-796.

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（解説）（1）参照

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。

（解説）

「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

適用上の注意

- (1) 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。]
- (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、嚙んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

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

該当しない

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 D₂ 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 D₂ 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。

安全性薬理試験一覧

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
平滑筋に及ぼす影響 自律神経系及び	摘出回腸 1) 単独作用	ウサギ (3)	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	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
	2) 相互作用 各種自律神経作動薬との相互作用	モルモット (3)	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	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、131.4 μg/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
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

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

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

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/日以上で脳下垂体も大型色素嫌性細胞増加又は空胞化が、50mg/kg/日以上で肺泡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

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2mg 錠 2年（包装に表示）

8mg 錠 3年（包装に表示）

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) 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。〕

2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

3) レキップ CR 錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための乳幼児誤飲防止シート CRSF（Child Resistant & Senior Friendly）包装*を採用している。

*乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

「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、6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）及び（5）」の項参照

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 CR 錠 2mg : 112 錠 (14 錠×8) PTP

レキップ CR 錠 8mg : 112 錠 (14 錠×8) PTP

7. 容器の材質

PTP シート : ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンシート/アルミニウム箔/紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : レキップ錠 (速放錠) 0.25mg、同 1mg、同 2mg

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、カベルゴリン、プラミペキソール塩酸塩水和物、プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠

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 : 2012 年 6 月 29 日

承認番号 : レキップ CR 錠 2mg 22400AMX00726000

レキップ CR 錠 8mg 22400AMX00727000

11. 薬価基準収載年月日

2012 年 8 月 28 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 : 2017 年 12 月 21 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

4 年 (2012 年 6 月 29 日～2016 年 6 月 28 日)

X. 管理的事項に関する項目

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（9桁）番号	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 CR 錠 2mg	121836701	1169013G1022	622183601
レキップ CR 錠 8mg	121837401	1169013G2029	622183701

17. 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」は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、その認定基準はHoehn & Yahr 重症度3度以上で、かつ日常生活、通院に部分又は全面介助を要する生活機能障害度2～3度の者とされる。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Claxton AJ, et al. : Clin Ther. 2001 ; 23 (8) : 1296-1310.
- 2) Grosset KA, et al. : Mov Disord. 2005 ; 20 (11) : 1502-1507.
- 3) Leopold NA, et al. : Mov Disord. 2004 ; 19 (5) : 513-517.
- 4) Coldwell MC, et al. : Br J Pharmacol. 1999 ; 127 (7) : 1696-1702.
- 5) Fukuzaki K, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2000 ; 65 (3) : 503-508.
- 6) Fukuzaki K, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2000 ; 67 (1) : 121-129.
- 7) Tompson D, et al. : Clin Ther. 2007 ; 29 (12) : 2654-2666.
- 8) Kaye CM, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (4) : 243-254.
- 9) Ramji J, et al. : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1765-S1778.
- 10) Bloomer JC, et al. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25 (7) : 840-844.
- 11) 浦江明憲ほか : 薬理と治療. 1996 ; 24 (Suppl 11) : S1805-S1815.
- 12) Wolters EC : J Neurol. 2001 ; 248 (Suppl 3) : III/22-27.
- 13) Acton G, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 29 (5) : 619.
- 14) Kvernmo T, et al. : Clin Ther. 2006 ; 28 (8) : 1065-1078.
- 15) Dodd ML, et al. : Arch Neurol. 2005 ; 62 (9) : 1377-1381.
- 16) 長谷川一子ほか : Prog Med. 2016 ; 36 (6) : 783-796.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レキップ CR 錠は、ロピニロール塩酸塩の徐放性製剤であり、海外では 2006 年にスロバキアで承認されて以来、フランス、アメリカ、イギリス、ドイツをはじめ 45 カ国以上で承認されている（2011 年 7 月現在）。

主要国における販売名と発売時期

国名	販売名	発売年月
フランス	Requip LP	2008 年 1 月
ドイツ	Requip-Modutab	2008 年 3 月
イギリス	ReQuip XL	2008 年 5 月
アメリカ	REQUIP XL	2008 年 7 月

イギリス及びアメリカにおける効能・効果、用法・用量

	イギリス	アメリカ
効能・効果	<p>以下の条件のもとでパーキンソン病の治療に用いる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単独療法での初期治療。レボドパの導入を遅らせることを目的とする。 ・レボドパとの併用療法。疾患の経過において、レボドパの効果に wearing-off 又は治療効果の変動が認められるようになった場合（「end-of-dose」型又は「on-off」型の変動）。 	<p>1 効能・効果</p> <p>REQUIP XL は、パーキンソン病の治療を適応とする。</p>
用法・用量	<p>経口投与する。</p> <p>効果と忍容性をみながら個別に用量を漸増するのが望ましい。ReQuip XL は 1 日 1 回、毎日ほぼ一定の時刻に服用する。</p> <p>ReQuip XL は嚙んだり、砕いたり、割ったりせずにそのまま飲み込むこと。</p> <p>本剤は食事の有無にかかわらず服用可能である。高脂肪食により一部の患者で AUC と Cmax が 2 倍となる可能性がある。</p> <p>成人 初期漸増</p> <p>ReQuip XL は、1 日 1 回 2mg の開始用量で 1 週間投与し、投与第 2 週より 1 日 1 回 4mg に増量する。1 日 1 回 4mg の用量で治療効果がみられる場合がある。</p> <p>ReQuip XL を 2mg/日の用量で投与を開始したものの忍容できない副作用があらわれた患者に対しては、ReQuip（速放錠）に切り替え、1 日投与量を減量した上で 3 回に均等分割して投与することが有用である場合がある。</p> <p>治療レジメン</p> <p>症状をコントロールできる最低用量を維持すること。</p>	<p>2.1 一般的事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・REQUIP XL は食事の有無を問わず、1 日 1 回服用する。 ・本剤は嚙んだり、砕いたり、割ったりせずにそのまま飲み込むこと。 ・投与が大幅に中断されていた場合は、再漸増が必要となる場合がある。 <p>2.2 パーキンソン病患者への投与</p> <p>REQUIP XL の推奨開始用量は、治療反応と忍容性に基づいて、1 日に 1 回 2mg を 1～2 週間服用し、その後 1 週間以上の間隔で 1 日 2mg ずつ増量する。漸増中は、少なくとも毎週患者を観察すること。増量のペースが速すぎると、さらなる有益性が得られない上に副作用のリスクが増加する用量の選択に至るおそれがある。</p> <p>REQUIP XL の用量設定のための固定用量試験では、8mg/日を超える用量を服用している進行期パーキンソン病患者、または 12mg/日を超える用量を服用している初期段階のパーキンソン病患者には追加の治療効果はなかった。REQUIP XL の最大推奨用量は 24mg だが、進行性パーキンソン病の患者は通常 8mg 以下の用量で維持し、早期パーキンソン病の患者は通常 12mg 以下の用量で維持する必要がある。</p>

<p>用法・用量</p>	<p>1日1回4mgの用量で十分な症状のコントロールができない、あるいは維持できない場合は、1週間以上の間隔をあけて1日投与量を2mgずつ、1日1回8mgまで増量してもよい。1日1回8mgの用量でもなお十分な症状のコントロールができない、あるいは維持できない場合は、2週間以上の間隔をあけて1日投与量を2～4mgずつ増量してもよい。最大1日投与量は24mgである。</p> <p>処方の際は、できるだけ含量の高い製剤を用いて必要な用量にすることで、処方する錠剤数を可能な限り少なくすることが望ましい。レボドパ治療の補助療法としてReQuip XLを投与している場合は、臨床効果に応じてレボドパの用量を漸減できる場合がある。臨床試験では、ReQuip XLの併用投与を受けた患者においてレボドパの投与量を約30%漸減した。レボドパと併用してReQuip XLの投与を受けている進行期パーキンソン病患者では、ReQuip XLの初期漸増時にジスキネジーがみられることがある。臨床試験では、レボドパの減量でジスキネジーが改善する場合があることが示された。</p> <p>他のドパミン作動薬からReQuip XLに切り替える際は、ReQuip XLの投与を開始する前に製造販売業者が定める中止に関する指示に従うこと。</p> <p>他のドパミン作動薬と同様、ReQuip XLの投与を中止する場合は1日投与量を1週間かけて漸減する必要がある。</p> <p>ReQuip（速放錠）からReQuip XLへの切り替え ReQuip（速放錠）からReQuip XLへの切り替えは一晩で行うことができる。ReQuip XLの用量は、患者が服用していたReQuip（速放錠）の1日総投与量に基づいて決定する。ReQuip速放錠から切り替える場合のReQuip XLの推奨用量を下表に示す。1日量が下表に示すような典型的なReQuip（速放錠）の処方用量と異なる場合、下表で最も近い用量のReQuip XLに切り替えること。</p>	<p>REQUIP XLは7日間かけて徐々に中止すること。</p> <p>2.3 ロピニロール速放錠からREQUIP XLへの切り替え ロピニロール速放錠からREQUIP XLに直接切り替えてもよい。REQUIP XLの初期用量は、ロピニロール速放錠の1日総投与量にもっとも近い用量とすること（表1参照）。</p> <p>表1. ロピニロール速放錠からREQUIP XLへの切り替え</p> <table border="1" data-bbox="914 584 1445 954"> <thead> <tr> <th>ロピニロール速放錠 1日総投与量 (mg)</th> <th>REQUIP XL 1日総投与量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.75～2.25</td><td>2</td></tr> <tr><td>3～4.5</td><td>4</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td></tr> <tr><td>7.5～9</td><td>8</td></tr> <tr><td>12</td><td>12</td></tr> <tr><td>15</td><td>16</td></tr> <tr><td>18</td><td>18</td></tr> <tr><td>21</td><td>20</td></tr> <tr><td>24</td><td>24</td></tr> </tbody> </table> <p>REQUIP XLに切り替えた後に、治療効果と忍容性に応じて投与量を調節できる。</p> <p>2.4 消化管内滞留時間が薬物放出に及ぼす影響 REQUIP XLは24時間にわたって有効成分を放出するよう設計されている。消化管滞留時間の短縮が起こった場合、有効成分放出が充分になされない危険性が想定される。また、糞便中に製剤の残渣が排泄される可能性がある。</p>	ロピニロール速放錠 1日総投与量 (mg)	REQUIP XL 1日総投与量 (mg)	0.75～2.25	2	3～4.5	4	6	6	7.5～9	8	12	12	15	16	18	18	21	20	24	24
ロピニロール速放錠 1日総投与量 (mg)	REQUIP XL 1日総投与量 (mg)																					
0.75～2.25	2																					
3～4.5	4																					
6	6																					
7.5～9	8																					
12	12																					
15	16																					
18	18																					
21	20																					
24	24																					

ReQuip (速放錠) から ReQuip XL への切り替え	
ReQuip (速放錠) 1 日総投与量 (mg)	ReQuip XL 1 日総投与量 (mg)
0.75~2.25	2
3~4.5	4
6	6
7.5~9	8
12	12
15~18	16
21	20
24	24

ReQuip XL への切り替え後は、治療効果に応じて用量を調節してもよい（上記「初期漸増」及び「治療レジメン」参照）。

(2017 年 11 月)

(2018 年 2 月)

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。

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 日 1 回 2mg から始め、2 週目に 4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ 1 週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回経口投与する。

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 16mg 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) 本剤はできるだけ同じ時間帯に服用するよう指導すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。

【使用上の注意】「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。〕

	分類
オーストラリア分類 : An Australian Categorization of Risk of Drug Use in Pregnancy	B3 (2019年6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

本邦における使用上の注意「小児等への投与」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。

【使用上の注意】 「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）。

REQUIP XL アメリカ添付文書（2018年2月改訂）： Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
--

ReQuip XL prolonged-release tablets イギリス添付文書（2017年11月改訂）： Children and adolescents Ropinirole prolonged-release tablets are 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

RQCRIF01-D1910D
改訂年月2019年10月
(増刷年月2021年6月)