# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg
# に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、久光製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

久光製薬株式会社

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

## 1.5
## 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

# 目次

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起源又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　製剤設計 7
1.5.2.2　品質に関する試験 7
1.5.2.3　非臨床試験の経緯 7
1.5.2.3.1　薬理試験 8
1.5.2.3.2　薬物動態試験 8
1.5.2.3.3　毒性試験 8
1.5.2.4　臨床試験の経緯 9
1.5.2.4.1　第 I 相試験 9
1.5.2.4.1.1　健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験） 9
1.5.2.4.1.2　健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験） 10
1.5.2.4.2　初回投与量及び薬物動態の検討 10
1.5.2.4.2.1　パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（JP-03 試験） 10
1.5.2.4.3　規制当局の助言 11
1.5.2.4.4　第 II 相試験 12
1.5.2.4.4.1　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-04 試験） 12
1.5.2.4.4.2　L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験） 12
1.5.2.4.5　用量の再設定 13
1.5.2.4.6　初回投与量及び漸増用量の検討 13
1.5.2.4.6.1　健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験） 13
1.5.2.4.7　第 III 相試験 14
1.5.2.4.7.1　L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験） 14
1.5.2.4.7.2　パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験） 15
1.5.3　本剤の特長及び有用性 15
1.5.3.1　製剤的特長 15
1.5.3.2　臨床試験結果より期待される臨床的有用性 16
1.5.4　参考文献 18

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HP-3000 | 1cm$^2$ あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称）<br>申請製剤：<br>1 枚（5.33cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有<br>1 枚（10.67cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有<br>1 枚（16.00cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有<br>1 枚（21.33cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有<br>1 枚（26.67cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有 |
| HP-3000[redacted] | 1cm$^2$ あたりにロピニロール塩酸塩を [redacted]mg 含有するテープ剤（総称）<br>[redacted]<br>[redacted]を使用した。 |
| [$^{14}$C]HP-3000 | 1cm$^2$ あたりに $^{14}$C 標識体ロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤 |
| *N*-デスプロピルロピニロール | ロピニロール代謝物：脱プロピル体；<br>（化学名）4-[2-(propylamino)ethyl]-2-(3H) indolone |
| 芳香環 7 位の水酸化体 | ロピニロール代謝物：<br>（化学名）4-[2-(N,N-dipropylamino)ethyl]-7-hydroxy-2-(3H) indolone |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| $AUC_{0-24}$ | 0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | 0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $^{14}$C | Carbon 14：C の放射性同位体 |
| $C_{max}$ | 単回又は反復投与時における最高血中濃度 |
| CYP | cytochrome P450：チトクローム P450 |
| GMR | geometric mean ratio：幾何平均値の比 |
| LOCF | last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用 |
| L-DOPA | levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ |
| PT | prothrombin time：プロトロンビン時間 |
| R | 単回投与時の薬物動態パラメータから計算された累積係数 |
| $R_{obs}$ | 実際に薬物を反復投与した結果として得られた薬物動態パラメータから計算された累積係数 |
| $t_{1/2}$ | log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（$\lambda_Z$）から算出した消失半減期 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| JP-01 試験 | 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01） |
| JP-02 試験 | 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02） |
| JP-03 試験 | パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-03） |
| JP-04 試験 | L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04） |
| JP-05 試験 | L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05） |
| JP-06 試験 | L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06） |
| JP-07 試験 | パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07） |
| JP-R05 試験 | 健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-R05） |
| US-02 試験 | 健康成人を対象とした海外単回投与試験－カバー材有無の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-US-02） |
| US-04 試験 | パーキンソン病患者を対象とした海外反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-US-04） |

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起源又は発見の経緯

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である。また、運動症状のみならず、多彩な自律神経症状、うつ症状、睡眠障害に伴う様々な症状、認知症などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患であり、かつ全身疾患である[1)]。パーキンソン病は進行性の疾患であり、経過とともにドパミン神経の変性が進むため、その治療として、ドパミン神経の変性を遅延又は停止させる疾患修飾薬の開発が求められている。しかしながらその実現には至っておらず、現在は運動症状に対する治療が中心である[2)]。その治療のひとつはドパミン前駆体である L-DOPA の投与であり、半世紀前より有効性が認められ用いられている。また、視床下部・下垂体系のドパミン受容体を刺激する作用があることが認められたブロモクリプチンが、1970 年代よりドパミンアゴニストとしてパーキンソン症候群の治療にも使用されるようになった。その後、数種類のドパミンアゴニストが開発され、現在本邦では 8 成分が上市されている。

ロピニロール塩酸塩は、ドパミンの構造をもとに英国グラクソ・スミスクライン株式会社にて創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり、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[3)]。1996 年に英国で初めて承認されて以来、70 ヵ国以上で販売されており、日本においては「レキップ錠」として 2006 年より販売されている。「レキップ錠」は血中半減期が約 5 時間と短く、1 日 3 回の投与が必要である。また 0.75mg/d より投与を開始し 1 週ごとの漸増を経て最小維持量（3.0mg/d）に到達するまで 4 週間必要である。このような問題を解決する製剤として、徐放性製剤「レキップ CR 錠」が 2012 年に承認・発売された[4)]。「レキップ CR 錠」は 1 日 1 回投与（2.0mg/d）であり 2 週間で最小維持量（4.0mg/d）に到達する。また、L-DOPA の継続使用で出現するジスキネジア等の運動合併症は、半減期の短い L-DOPA によるドパミン受容体の間歇刺激が原因と考えられている[5)]。これを回避し得る持続的ドパミン受容体刺激作用（continuous dopaminergic stimulation; CDS）が求められており[6),7)]、「レキップ CR 錠」のように徐放化されたドパミンアゴニストは、CDS の達成に寄与するものと考えられる。

現在、本邦で承認されたパーキンソン病治療薬の多くは経口剤である。パーキンソン病患者では摂食・嚥下障害が全体の 50～90%に存在し[8)]、軽症例であっても約 20%で自覚症状を認めることが報告されていることから[9)]、経口剤での薬物治療が不向きな患者が多く存在すると考えられる。また、全国パーキンソン病患者友の会の会員 3046 名からのアンケート調査[10)]によると、「現在使用している治療薬のうち、1 種類でも 1 日 1 回になると助かる」と回答した患者は 73%であった。患者が要望する薬剤の特徴としては「1 日の服薬回数が少ない薬」が 64%、「1 日の服用量が少ない薬」が 59%、「貼り薬」が 31%であり、1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤は、多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。加えて、パーキンソン病では自律神経症状として消化管障害が発生するが、経皮吸収型のドパミンアゴニストは、薬物吸収過程において消化管障害の影響を受けることがないというメリットを有する[11)]。さらに経皮吸収型製剤は、患者の家族や介護者でも患者に貼ることができ、使用状況を目視で確認できること、手術前後に絶食を要する場合又は誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せ

ざるをえない場合でも継続して使用できること、副作用が発現した際には剥離することによりそれ以上の曝露を回避できるといったメリットも有している。一方、経皮吸収型製剤では、適用部位皮膚反応の発現が治療継続上の問題点とされている[12)]。現在、本邦にて使用可能な経皮吸収型のドパミンアゴニストであるロチゴチンは、国内臨床試験においてパーキンソン病患者 1003 例のうち 572 例（57%）の患者に適用部位皮膚反応の発現が認められ[13)]、また、実臨床においても治療継続が不可能となる場合や、適用部位皮膚反応に対する治療薬を併用しなければならない場合もあることが報告されている[14)]。ゆえに、より適用部位皮膚反応の発現が起こりにくい経皮吸収型のドパミンアゴニストの開発が求められている。

以上のことから申請者は、ロピニロール塩酸塩を経皮吸収型製剤とすることは臨床上有用であると考え本剤の開発を行った。

なお、本剤は[redacted]である。

## 1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

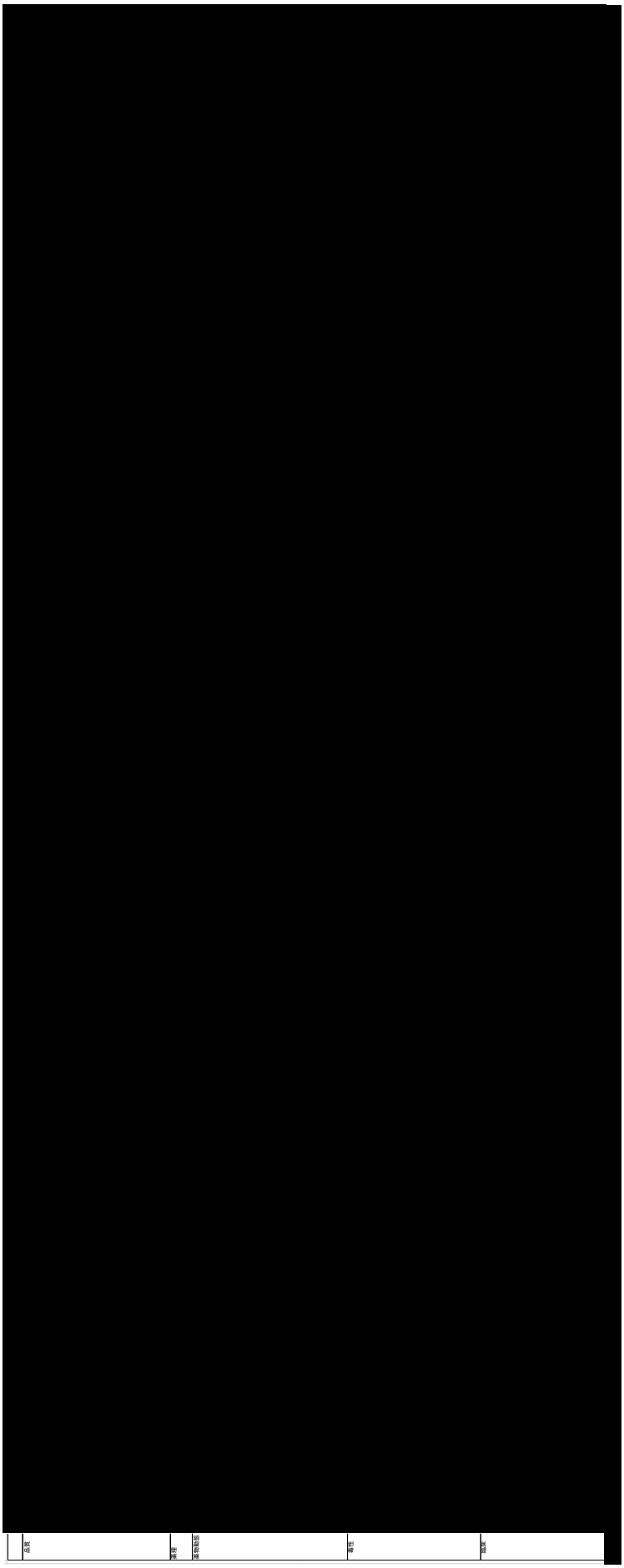


図 1.5-1　開発の経緯図

### 1.5.2.1 製剤設計

HP-3000 の製剤設計は、当社が保有する経皮吸収製剤化技術を用いることにより、単位面積あたりの皮膚透過性が高く、さらに日本での開発においては入浴という生活習慣を考慮し 1 日 1 回の用法に適する経皮吸収型製剤の確立を目的とした。

### 1.5.2.2 品質に関する試験

本剤の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。加速試験及び長期保存試験の途中結果に基づき、有効期間を「36 ヵ月」と設定した。なお、現在も長期保存試験を継続中である。

### 1.5.2.3 非臨床試験の経緯

20[redacted] 年[redacted] 月に実施した医薬品[redacted]相談において、HP-3000 の非臨床データパッケージについて、以下の助言を得た。

- 「[redacted]」、「[redacted]」、「[redacted]試験」については、[redacted]比較して、本剤を[redacted]の正当性を裏付ける資料を提出することが可能であれば、[redacted]可能だが、[redacted]となる場合は、[redacted]が必要になる可能性がある。
- [redacted]試験で、[redacted]、[redacted]との相談者の説明を踏まえると、[redacted]とは考えない。また、本剤の[redacted]ことに特段の問題はないと考える。
- [redacted]の方法に関しては、[redacted]試験を実施する必要がある。

臨床試験において、HP-3000 をヒトに投与したときのロピニロールの全身への曝露量はロピニロール塩酸塩の既承認経口剤を投与したときと同程度であったことから、新たな安全性薬理試験、単回投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。また、げっ歯類（ラット）を用いた長期反復経皮投与毒性試験は実施せず、4 週間を超える反復経皮投与毒性試験は非げっ歯類（ミニブタ）を用いて実施した。がん原性試験は、皮膚二段階発がんモデル（マウス）である中期皮膚発がん性試験及び長期がん原性試験（マウス）を実施した。

### 1.5.2.3.1 薬理試験

HP-3000 の有効成分であるロピニロール塩酸塩は非麦角系ドパミンアゴニストであり、その薬理学的特性は既に明らかにされていることから、効力を裏付ける試験ではサルパーキンソン病モデルを用いて HP-3000 を経皮投与したときの抗パーキンソン病作用を評価した。また、投与経路が同じパーキンソン病治療薬であるロチゴチン経皮吸収型製剤の作用と比較した。HP-3000 4.5 及び 9.0mg/body/d の投与では、投与後 1 日よりパーキンソニズムスコアが低下し、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日までスコア低下が持続した。また、4.5mg/body/d より 9.0mg/body/d のほうがより低いスコアを示した。ロチゴチン経皮吸収型製剤 2.70mg/body/d も、投与後 1 日よりスコアの低下がみられ、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで大きなスコアの変化はなかった。このときのスコアは HP-3000 4.5mg/body/d と同程度であった。

### 1.5.2.3.2 薬物動態試験

本剤の非臨床薬物動態試験は、毒性評価に用いたマウス、ラット、サル及びミニブタについて検討した。

ラットに[$^{14}$C]HP-3000 を単回経皮投与したときの放射能の吸収は緩徐であり、投与後約 24 時間で $C_{max}$ を示したものの、製剤剥離後の血液中放射能濃度の消失は速やかであった。

ラット、サル及びミニブタに HP-3000[redacted] 又は HP-3000 を反復経皮投与したとき、ロピニロール及びヒト血漿中の主代謝物である *N*-デスプロピルロピニロールの血漿中濃度は、いずれも用量に比例した増加を示し、明らかな性差は認められなかった。

ラットに[$^{14}$C]HP-3000 を単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、血漿を含むほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。各組織に分布した放射能は製剤剥離後に経時的な消失を示したが、眼球、甲状腺及び投与部位皮膚の放射能濃度の消失は緩徐であった。また、同一箇所へ反復経皮投与したときの組織中放射能濃度は単回投与時よりも高いものの、組織への分布及び組織からの消失は単回投与時と同様であった。

*In vitro* 試験において、選択的阻害剤を用いた検討及び CYP1A2 発現細胞を用いた検討から、ロピニロールの *N*-デスプロピルロピニロール及び芳香環 7 位の水酸化体への代謝には、臨床濃度域においては主に CYP1A2 が関与すると考えられた。

ラットに[$^{14}$C]HP-3000 を単回経皮投与したときの放射能の排泄経路は尿糞中排泄であり、糞中への排泄は胆汁を介したものと考えられた。

*In vitro* 試験結果より、ロピニロールの代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用は小さく、薬物間相互作用の可能性は低いと考えられた。

### 1.5.2.3.3 毒性試験

HP-3000 の非臨床安全性評価を目的とし、HP-3000[redacted] 又は HP-3000 を用いてラット、サル 2 週間及び 4 週間反復経皮投与毒性試験、ミニブタ 16 週間及び 39 週間反復経皮投与毒性試験並びにウサギ及びモルモット局所刺激性試験を、ロピニロール塩酸塩を用いてマウス中期皮膚発がん性試験及び長期がん原性試験を実施した。

ラット、サル及びミニブタの反復経皮投与毒性試験において、主に体重の低値及び体重増加抑制が認められた。4 週間反復経皮投与毒性試験において、ラットの雄及びサルの雌雄では無毒性量における血漿中ロピニロール曝露量は、HP-3000 64mg をヒトに反復投与したときの定常状態における血漿中ロピニロール曝露量推定値を上回った（$C_{max}$：3.1～7.9 倍、$AUC_{0-24}$：2.8～3.3 倍）。一方で、4 週間反復経皮投与毒性試験のラットの雌、16 及び 39 週間反復経皮投与毒性試験のミニブタでは HP-3000 64mg 投与時の推定曝露量を超える投与量で無毒性量が得られなかった。しかしながら、ラットの最小毒性量で認められた毒性所見は病理組織学的変化を伴わず、回復性を示した PT 延長及び総コレステロールの低値のみであり、ミニブタで認められた毒性所見は、その他の検査項目で関連した変化がなく、回復傾向を示した体重増加抑制及び体重の低値のみであった。

がん原性については、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験において、ロピニロール塩酸塩投与に起因する発がんプロモーション作用は認められなかった。また、マウスを用いた長期がん原性試験では、ロピニロール塩酸塩は投与部位皮膚において発がん性を示さなかった。

局所刺激性については、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、軽度の皮膚刺激性が認められた。また、ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験において、皮膚累積刺激性が認められたものの、一定期間経過後は減弱傾向が認められた。ラット、サル及びミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験において軽度な皮膚刺激性は認められたものの、病理組織学的検査では重篤な所見は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験において、皮膚感作性及び皮膚光感作性はともに認められなかった。なお、皮膚光感作性試験の結果から、HP-3000 に皮膚光毒性はないと判断した。

### 1.5.2.4 臨床試験の経緯

#### 1.5.2.4.1 第 I 相試験

##### 1.5.2.4.1.1 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（JP-02 試験）

(1) 単回投与

健康成人男性 12 例を対象に、HP-3000 1.2 及び 4.8mg（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg 含有、以下同様）を 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について、ロピニロール塩酸塩錠 0.25mg（ロピニロールとして 0.25mg 含有、以下同様）を対照に 3 剤 3 期クロスオーバー法にて検討した。

HP-3000 投与時の $t_{max}$、$t_{1/2}$ はロピニロール塩酸塩錠よりも遅く、長く、経口投与であるロピニロール塩酸塩錠に比べ、経皮投与である HP-3000 は吸収、消失ともに緩やかであると考えられた。また、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$のいずれにおいても *N*-デスプロピルロピニロール / ロピニロール比は HP-3000 の方がロピニロール塩酸塩錠よりも低く、経皮投与では経口投与時とは異なり初回通過効果を受けないために代謝物の生成が低減していることによるものと考えられた。

HP-3000 1.2 と 4.8mg の 2 用量間において、$C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の線形性が確認された。

また、HP-3000 1.2 及び 4.8mg の単回投与の安全性において臨床上特に問題はないと考えられた。

(2) 反復投与

健康成人男性 12 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

HP-3000 反復投与後の血漿中ロピニロール濃度は投与 2、3 回目で定常状態に達すると考えられた。また、血漿中ロピニロールの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の累積係数 $R_{obs}$（平均値）は、単回投与の結果から予想される累積係数 R（平均値）と大きく変わらなかったことから、HP-3000 の反復投与において予期せぬ蓄積性はないと考えられた。

また、HP-3000 4.8mg の 7 日間反復投与の安全性において臨床上特に問題はないと考えられた。

JP-02 試験の結果と、パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験の結果においてロピニロール塩酸塩錠 7.5mg/d とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/d を投与した際、定常状態における投与量補正 $AUC_{0\text{-}24}$ に生物学的同等性が認められると報告されていることを踏まえ、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に $AUC_{0\text{-}\infty}$が近似する HP-3000 の用量を 6.8mg と設定した。

#### 1.5.2.4.1.2 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－（JP-01 試験）

健康成人男性 15 例を対象に、HP-3000 4.8mg を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について比較検討した。

各投与部位間における GMR（推定値）は、いずれの投与部位間においても 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、$t_{max}$（最頻値）は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$（平均値）は 10.5～11.5hr であり、いずれの投与部位においても同様の値を示したことから、いずれの投与部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すものと考えられた。

また、安全性において臨床上特に問題ないと考えられた。

以上より、以降の第 II 相試験及び第 III 相試験における投与部位を、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部とした。

### 1.5.2.4.2 初回投与量及び薬物動態の検討

#### 1.5.2.4.2.1 パーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験（JP-03 試験）

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者 24 例を対象に、HP-3000 6.8、13.5 又は 20.3mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性から本剤の初回投与量を検討した。また、その際の薬物動態及び有効性を検討した。

有害事象発現率は、HP-3000 6.8mg 群 50.0%（4/8 例）、13.5mg 群 87.5%（7/8 例）、20.3mg 群 87.5%（7/8 例）であった。

重篤な有害事象は、HP-3000 20.3mg 群（L-DOPA 非併用）に譫妄が 1 例 1 件みられた。また、治験薬の投与中止に至った有害事象として、嘔吐 1 例がみられた。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象と重篤な有害事象は同一患者でみられた。

各投与群における血漿中ロピニロール濃度は、おおむね投与開始後 48～72 時間で定常状態に到達し、$AUC_{0-24}$ 及び $C_{max}$ は 6.8～20.3mg 間でほぼ投与量に比例して増加することが確認された。

有効性の検討では、運動症状の評価指標である UPDRS part III において HP-3000 13.5mg 群及び 20.3mg 群で減少傾向が認められた。

以上より、有害事象発現状況及び重篤な有害事象の発現状況を踏まえ、HP-3000 の初回投与量は、安全性上 13.5mg まで問題ないと考えた。

### 1.5.2.4.3 規制当局の助言

医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）を行い、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より以下の助言を得た。

- [redacted]実施し、[redacted]を検討することは受入れ可能である。[redacted]、[redacted]と[redacted]は、[redacted]を実施する必要がある。
- [redacted]について、[redacted] L-DOPA 併用患者に投与可能な薬剤として承認されていることを踏まえると、[redacted]において[redacted]が確認でき、かつ[redacted]するのであれば、[redacted]として実施し、[redacted]ことは受入れ可能である。[redacted]選択された[redacted]が、[redacted]と、[redacted]場合には、[redacted]となる可能性がある。
- 本剤は[redacted] L-DOPA 併用患者にも投与される薬剤であること、[redacted]本剤の[redacted]必要があることから、[redacted]における[redacted]は、[redacted]を設定することが適切と考える。
- [redacted]の目的が[redacted]の安全性[redacted]であれば、[redacted]については、[redacted]と設定することは受入れ可能である。[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]場合は、試験の目的に即した[redacted]を設定する必要がある。
- [redacted]における[redacted]が、[redacted]場合には、[redacted]を[redacted]ときの安全性について説明する必要がある。その場合[redacted]説明するのであれば、[redacted]したときの[redacted]安全性を確認できるような[redacted]する必要がある。
- 本剤の臨床での使われ方を想定して、[redacted]において、[redacted]安全性[redacted]受入れ可能であるが、[redacted]では、[redacted]患者での安全性を確認すること

も重要であることから、[redacted]患者の[redacted]確保する必要があると考える。

以上の助言を踏まえ、[redacted]を計画した。

#### 1.5.2.4.4 第 II 相試験

##### 1.5.2.4.4.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-04 試験）

L-DOPA 併用パーキンソン病患者 275 例を対象に、HP-3000 6.8～54.0mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量により有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 6.8mg として 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3 及び 54.0mg の 8 用量とした。

主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

副次評価項目である日常生活動作の評価指標となる UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量において、投与開始後 16 週（LOCF）では、HP-3000 群はプラセボ群と比較し有意差がみられた。また、off 時間のベースラインからの変化量において、投与開始後 16 週（LOCF)では HP-3000 群はプラセボ群と比較して有意差はみられなかったが、各評価時点において HP-3000 群の変化量がプラセボ群より大きかった。さらに、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）が存在した最終評価時点の 1 日投与量は 13.5～54.0mg であり、患者数が最も多かった投与量は最大投与量である 54.0mg であった。

有害事象発現率は、HP-3000 群 88.8%（159/179 例）、プラセボ群 77.8%（70/90 例）であった。プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群で 5%以上高かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、適用部位紅斑、起立血圧低下、傾眠、ジスキネジー、幻覚であった。

##### 1.5.2.4.4.2 L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（JP-05 試験）

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者 216 例を対象に、HP-3000 6.8～54.0mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量により有効性を検討した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 6.8mg として 6.8、13.5、20.3、27.0、33.8、40.5、47.3 及び 54.0mg の 8 用量とした。

主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

副次評価項目である UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量において、投与開始後 16 週（LOCF）では、HP-3000 群はプラセボ群と比較し有意差がみられた。また、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのレスポンダーが存在した最終評価時点の 1 日投与量は 20.3～54.0mg であり、患者数が最も多かった投与量は最大投与量である 54.0mg であった。

有害事象発現率は、HP-3000 群 89.3%（125/140 例）、プラセボ群 81.4%（57/70 例）であった。プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群で 5%以上高かった有害事象は、悪心、傾眠、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。

第 II 相試験（JP-04 試験及び JP-05 試験）において、L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者のいずれにおいてもプラセボ群に対して優越性を示すとともに、有効性を示した用量範囲が両試験でほぼ同じであったことから、第 III 相比較試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした 1 試験のみ実施することとした。

### 1.5.2.4.5 用量の再設定

外国人パーキンソン病患者を対象として実施した反復投与試験（US-04 試験：参考資料）において得られた HP-3000 6.8～40.5mg とロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg（ロピニロールとして 2～12mg 含有、以下同様）の薬物動態データを用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠に対する HP-3000 の製剤比を算出し用量を検討した結果、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に AUC が近似する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。

また、海外にて健康成人を対象に実施した臨床薬理試験（US-02 試験：参考資料）から得られた外国人の結果と、JP-02 試験から得られた日本人の結果を比較した結果、HP-3000 の薬物動態について民族間で本質的な差異はないと考えられた。

本邦におけるロピニロール塩酸塩徐放錠の最小用量が 2mg、最大用量が 16mg であることを踏まえ、HP-3000 の最小用量を 8mg、最大用量を 64mg と再設定し、漸増用量を 8mg として JP-06 試験及び JP-07 試験を実施することとした。

### 1.5.2.4.6 初回投与量及び漸増用量の検討

#### 1.5.2.4.6.1 健康成人男性を対象とした初回投与量及び漸増用量の検討試験（JP-R05 試験）

健康成人男性 20 例を対象に、初回投与量として HP-3000 8mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態について検討した。また、続けて HP-3000 を 8mg から 16mg に増量し、1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討した。

8mg 投与期の有害事象発現率は 65.0%（13/20 例）、事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 55.0%（11/20 例）、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、起立血圧低下が各 5.0%（1/20 例）であった。16mg 投与期の有害事象発現率は 5.0%（1/20 例）、事象別の有害事象発現率は食欲減退が 5.0%（1/20 例）であった。

各測定時点（48、72、96、120、144、168 時間）の血漿中ロピニロール濃度 / 初回投与後 24 時間の血漿中ロピニロール濃度比（平均値）は、投与期による違いはみられず、48 時間以降、同程度の値を示した。また、血漿中ロピニロールの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ について、HP-3000 8～16mg 間で投与量に比例して増加することが確認された。

以上より、初回投与量として HP-3000 8mg の反復投与及び漸増用量として 8mg から 16mg への増量は、安全性に大きな問題はないと考えられた。

### 1.5.2.4.7 第 III 相試験

#### 1.5.2.4.7.1 L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験（JP-06 試験）

L-DOPA 併用パーキンソン病患者 587 例を対象に、HP-3000 8～64mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 又はプラセボを任意漸増法にて 1 日 1 回 16 週間反復投与し、UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量により HP-3000 の有効性（プラセボに対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性）を検証した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 8mg として 8、16、24、32、40、48、56 及び 64mg の 8 用量とした。

なお、本試験は、治験開始後に無作為化が計画通りに行われていないことが判明したため医薬品[redacted]面談（20[redacted] 年 [redacted] 月実施）を行い、機構からの助言に基づき治験を中断した。中断時点では、目標登録例数 427 例に対し治験薬投与例数は 154 例であった。

また、治験再開の可否について医薬品[redacted]面談（20[redacted] 年 [redacted] 月実施）を行い、「[redacted]」、「[redacted]」、「[redacted]」ことについて機構と合意し試験を再開した。

主要評価項目である投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量において、投与開始後 16 週（LOCF）では、HP-3000 群はプラセボ群と比較し有意差がみられた。また、off 時間のベースラインからの変化量において、投与開始後 16 週（LOCF)では、HP-3000 群はプラセボ群と比較し有意差がみられた。

投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのレスポンダーが存在した最終評価時点の 1 日投与量は HP-3000 群で 8～64mg であり、患者数が最も多かった投与量は最大投与量である 64mg であった。

有害事象の発現率は、HP-3000 群 72.6%（164/226 例）、プラセボ群 61.4%（78/127 例）、ロピニロール塩酸塩徐放錠群 76.4%（175/229 例）であった。

プラセボ群の発現率に対し HP-3000 群で 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ジスキネジアであった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000

群で発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。ロピニロール塩酸塩徐放錠群より HP-3000 群で発現率が 5%以上低かった有害事象は、悪心であった。

### 1.5.2.4.7.2 パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験（JP-07 試験）

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者［それぞれにドパミンアゴニスト使用患者（他のドパミンアゴニストからの切替え患者）、ドパミンアゴニスト未使用患者を含む］199 例を対象に、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際の安全性及び有効性を検討した。また、HP-3000 の定常状態における血漿中薬物濃度を確認した。HP-3000 の投与量は漸増用量を 8mg として 8、16、24、32、40、48、56 及び 64mg の 8 用量とした。

L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者のいずれも、有効性の主要評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

またいずれの患者においても、副次評価項目である UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）は 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

投与開始後 52 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダーが存在した最終評価時点の 1 日投与量は 8～64mg であり、患者数が最も多かった投与量は最大投与量である 64mg であった。

有害事象発現率は 93.0%（185/199 例）であった。主な（発現率 5%以上）有害事象は、適用部位紅斑、鼻咽頭炎、適用部位そう痒感、傾眠、悪心、便秘、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、ジスキネジア、挫傷であった。発現時期別の有害事象発現率は、「2～< 4 週」が最も高く、以降は低下した。投与期間が長くなることで発現率が高くなる傾向はみられなかった。

血漿中ロピニロール濃度は、投与量に応じた上昇を示し、いずれの投与量も血漿中濃度は試験期間を通して定常状態を示した。また、8～64mg の 8 用量間で、用量に比例して増加することが確認された。

## 1.5.3 本剤の特長及び有用性

### 1.5.3.1 製剤的特長

(1) 本剤は 1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤であり、パーキンソン病患者の薬物治療に適している

- パーキンソン病患者では摂食･嚥下障害が全体の 50～90%に存在することが報告されており[8)]、これら誤嚥リスクのある患者に対して安全に使用することができる。それらの患者のアドヒアランス向上に寄与する。
- パーキンソン病患者を対象とした服薬状況に関するアンケート結果より[10)]、1 日 1 回投与の経皮吸収型製剤は、多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。

- パーキンソン病患者が手術前後に絶食を要する場合又は誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるをえない場合にも継続して使用できる、もしくは経口で用いられる他の抗パーキンソン病薬の代替候補になりうる[15)]。
- 患者の家族や介護者でも患者に貼ることができると同時に、使用状況を目視で確認することができる。
- パーキンソン病に伴う自律神経症状として消化管障害が発生している場合でも、薬物の吸収過程においてその影響を受けることがないため、経口剤より安定した薬物吸収が期待できる。
- 副作用が発現した際には剥離することにより、それ以上の曝露を回避できる。

(2) 本剤は既承認の経皮吸収型製剤に対し利便性に優れている

- 本剤の支持体には金属が含まれていないため、ジアテルミー療法（高周波による温熱療法）やMRI（核磁気共鳴画像法）による検査、AED（自動体外式除細動器）等の使用時などにおいても本剤を剥がす必要がなく、治療の中断を必要としない。
- 本剤は、皮膚適用時に圧着等の特別な作業を必要とせず、簡便に貼付することができる。

### 1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

(1) パーキンソン病の運動症状を改善する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験においても、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

(2) パーキンソン病患者に対して同成分を含有する経口剤に劣らない運動症状改善効果を有する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された。

(3) パーキンソン病の日常生活動作を改善する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験及び JP-06 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II（on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれの試験においてもプラセボ群より大きく、有意差がみられた。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験においても、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part II 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、有意差がみられた。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part II（L-DOPA 併用は on 時と off 時の平均）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても 12 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。

(4) L-DOPA 併用患者における off 時間を短縮する

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意差はみられなかったが、各評価時点において HP-3000 群の変化量はプラセボ群より大きかった。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験において、HP-3000 群の投与開始後 16 週（LOCF）における off 時間のベースラインからの変化量はプラセボ群より大きく、有意差がみられた。

(5) 長期投与した場合においても、効果の減弱が認められない

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量は、L-DOPA 併用、非併用のいずれにおいても、16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。52 週間長期投与において効果の持続が確認され、耐薬性の問題はないと考えられた。

これらの製剤的特長及び臨床試験の成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、以下の内容にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】
ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

【効能・効果】
パーキンソン病

【用法・用量】
通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg を超えないこととする。

### 1.5.4 参考文献

1) 服部信孝. 序. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. vii-xii.
2) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
3) 新井裕幸, 南順子. パーキンソン病治療薬 ロピニロール塩酸塩（レキップ錠®）の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌 2007; 130: 313-9.
4) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg、同 CR 錠 8mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 6 版, 2018. p. 1.
5) Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. Mov Disord 2004; 19: 997-1005.
6) Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2013; 13: 719-29.
7) 山本光利, 斎木英資, 渡辺宏久, 大塚千久美. 座談会 パーキンソン病治療 Update -Continuous drug delivery の工夫による continuous dopaminergic stimulation はどこまで進んだか-. Prog Med 2012; 32: 1281-8.
8) Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. Neurology 1997; 48: 373-5.
9) 成田有吾, 葛原茂樹. Parkinson 病患者の嚥下障害. 老化と疾患 1995; 8: 1340-5.
10) 波田野琢, 服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica 2011; 29: 157-62.
11) Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, Loehrer P, Sauerbier A, Odin P, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. npj Parkinson's Disease 2016; 2: 16023.
12) Ale I, Lachapelle J-M, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. Adv Ther 2009; 26: 920-35.
13) 大塚製薬株式会社: ニュープロパッチ 2.25mg, 同パッチ 4.5mg, 同パッチ 9mg, 同パッチ 13.5mg, 同パッチ 18mg 添付文書. 改訂第 7 版, 2016.
14) 安高勇気, 藤岡伸助, 芝口浩智, 清見文明, 原暦, 緒方憲太郎ほか. ロチゴチン貼付剤による皮膚障害に対する皮膚外用剤の有効性評価. Brain and Nerve 2017; 69: 1047-53.
15) 第 III 編 パーキンソン病診療に関する Q&A. 第 2 章 治療総論. Q and A 2-6 外科手術や全身状態の悪化に伴い絶食しなくてはならないときにどう治療するか. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 164-6.

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

## 1.6
## 外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

## 1.6　外国における使用状況等に関する資料

2019 年 6 月末現在、外国において本剤の販売、開発はいずれも行われていない。

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

1.7

## 同種同効品一覧表

久光製薬株式会社

## 1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ロピニロール塩酸塩 | ロピニロール塩酸塩 | ロピニロール塩酸塩 | ロチゴチン | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 販売名 | ハルロピテープ 8mg<br>ハルロピテープ 16mg<br>ハルロピテープ 24mg<br>ハルロピテープ 32mg<br>ハルロピテープ 40mg | レキップ CR 錠 2mg<br>レキップ CR 錠 8mg | レキップ錠 0.25mg<br>レキップ錠 1mg<br>レキップ錠 2mg | ニュープロパッチ 2.25mg<br>ニュープロパッチ 4.5mg<br>ニュープロパッチ 9mg<br>ニュープロパッチ 13.5mg<br>ニュープロパッチ 18mg | ミラペックス LA 錠 0.375mg<br>ミラペックス LA 錠 1.5mg | ビ・シフロール錠 0.125mg<br>ビ・シフロール錠 0.5mg |
| 会社名 | 久光製薬株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 | 大塚製薬株式会社 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |
| 効能・効果 | パーキンソン病 | パーキンソン病 | パーキンソン病 | ニュープロパッチ 2.25mg、同パッチ 4.5mg<br>・パーキンソン病<br>・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）<br><br>ニュープロパッチ 9mg、同パッチ 13.5mg、同パッチ 18mg<br>・パーキンソン病<br><br>**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**<br>レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 | パーキンソン病 | 1．パーキンソン病<br>2．中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）<br><br>**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**<br>レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 |
| 添付文書の作成年月 | | 2017 年 12 月改訂<br>（第 5 版） | 2017 年 12 月改訂<br>（第 11 版） | 2016 年 3 月改訂<br>（第 7 版） | 2017 年 9 月改訂<br>（第 5 版） | 2016 年 1 月改訂<br>（第 14 版） |



Confidential

※2017年12月改訂（第５版）（＿＿：改訂箇所）
2015年５月改訂（第４版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 871169 |

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

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）

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

| | 2 mg | 8 mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22400AMX00726 | 22400AMX00727 |
| 薬価収載 | 2012年８月 | |
| 販売開始 | 2012年８月 | |
| 国際誕生 | 1996年７月 | |

**【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）

**【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）

## 【組成・性状】

| 販　売　名 | レキップCR錠２mg | レキップCR錠８mg |
|---|---|---|
| １錠中のロピニロール塩酸塩（ロピニロールとして）含量 | 2.28mg<br>（２mg） | 9.12mg<br>（８mg） |
| 添　加　物 | 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 | 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 |
| 色・剤形 | 淡紅白色のフィルムコーティング錠 | 赤褐色のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード | GS 3V2 | GS 5CC |
| 表 | GS | GS |
| 裏 | 3V2 | 5CC |
| 側面 |  |  |
| 長径 | 12.6mm | 12.6mm |
| 短径 | 6.9mm | 6.9mm |
| 厚さ | 6.4mm | 6.4mm |
| 質量 | 474mg | 474mg |

## 【効能・効果】
パーキンソン病

## 【用法・用量】
通常、成人にはロピニロールとして１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。

## 【使用上の注意】
### １．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)　幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者［症状が増悪又は発現しやすくなることがある。］
(2)　重篤な心疾患又はその既往歴のある患者［本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。］
(3)　低血圧症の患者［症状が悪化することがある。］
(4)　重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）のある患者［本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。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）

### ２．重要な基本的注意
(1)　突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後１年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）
(2)　起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の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。(「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1 mg、同2 mg」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。

## 3．相互作用

本剤は主にCYP1A2により代謝される。

**併用注意**(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **ドパミン拮抗剤**<br>抗精神病薬<br>メトクロプラミド<br>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**<br>シプロフロキサシン<br>エノキサシン<br>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 |

## 4．副作用

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)。

### (1) 重大な副作用

1) **突発的睡眠、極度の傾眠**：前兆のない突発的睡眠(1.8％)、極度の傾眠(頻度不明[注])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])、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。

### (2) 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] |
|---|---|---|---|
| **過敏症** | | 発疹、瘙痒 | 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 | |

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。

## 5．高齢者への投与

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

## 6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。]

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

## 7．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8．過量投与

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

**処置**：適宜、胃洗浄等行い、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。

## 9．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、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。

**10. 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。

## 【薬物動態】

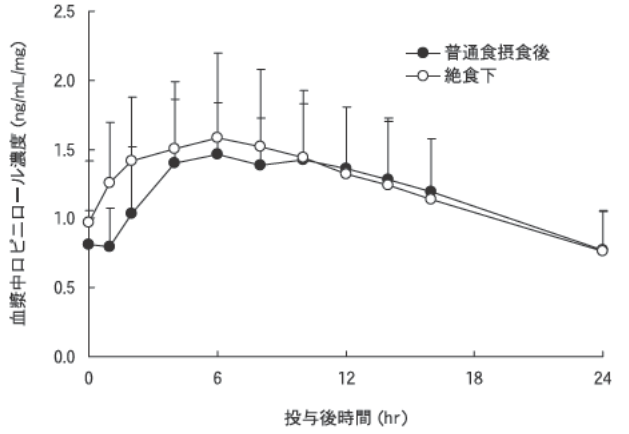
**1．血中濃度**

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Cmax（1.63±0.46ng/mL/mg）に達し、$AUC_{0\text{-}24}$は28.28±7.88ng・hr/mL/mgであった。また、薬物動態に食事の影響はみられなかった。

**表-1　L-dopa製剤非併用パーキンソン病患者に本剤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　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




平均値＋標準偏差（n＝10～11）

**図-1　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　ロール濃度推移（投与量で補正）**

**表-2　L-dopa製剤非併用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　ロールの薬物動態パラメータ（投与量で補正）**

| 投与条件 | Cmax（ng/mL/mg） | $AUC_{0\text{-}24}$（ng・hr/mL/mg） |
|---|---|---|
| 摂食後 | 1.63±0.46 | 28.28±7.88 |
| 絶食下 | 1.64±0.61 | 28.91±10.37 |

平均値±標準偏差（n＝10）

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（外国人のデータ）[1]。

**2．代謝・排泄**

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[2]。

**表-3　健康成人男性にロピ　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　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）

健康成人男性に、$^{14}C$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％（n　4）であった（外国人のデータ）。

**3．その他の薬物速度論的パラメ　タ**

血漿蛋白結合率：35～42％（*in vitro*）

## 【臨床成績】

**1．L-dopa製剤併用例（進行期パ　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合計点のレスポンダー率、UPDRS PartⅡ（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±4.05mg/日（平均値±SD）であった。

**表-4　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。

**表-5　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 レスポンダー率[1] | レキップCR錠 | 151 | 81％ | |
| | レキップ錠 | 139 | 78％ | |
| UPDRS PartⅡ 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、次表に示すとおり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 PartⅡ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。

**表-6　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） | 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　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 PartⅡ及びPartⅢ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±2.77mg/日（平均値±SD）であった。

**表−7　UPDRS PartⅡ及びPartⅢ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 PartⅡ合計点 | 62 | 8.2 | −3.9 |
| UPDRS PartⅢ合計点 | 62 | 22.4 | −11.3 |

## 【薬 効 薬 理】

**1．パ　キンソン病モデル動物に対する作用**

（1）抗パーキンソン病作用[3)]

MPTP処置マーモセットにおいて用量依存的に自発運動を増加させ、巧緻運動を改善した。更に、L dopaと併用した場合には、L dopa単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。

（2）抗振戦作用[4)]

中脳腹側被蓋野破壊サルにおいて強い抗振戦作用を示し、その作用発現も速やかであった。

**2．作用機序**

（1）中枢性ドパミン受容体に対する作用

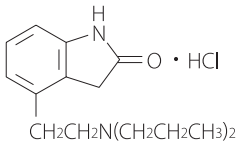
*In vitro*試験において中枢性ドパミン$D_2$受容体系に高い親和性を示したが、$D_1$受容体系には親和性を示さなかった。

（2）その他の中枢性受容体に対する作用

*In vitro*試験においてアドレナリン受容体（$\alpha_1$、$\alpha_2$、$\beta$）、セロトニン受容体（5 $HT_1$、5 $HT_2$）、ベンゾジアゼピン受容体、GABA受容体及びアセチルコリン受容体（ムスカリン）のいずれにもほとんど親和性を示さなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロピニロール塩酸塩（Ropinirole Hydrochloride）
化学名：4［2（Dipropylamino）ethyl］2 indolinone monohydrochloride
分子式：$C_{16}H_{24}N_2O$・HCl
分子量：296.84
構造式：




融　点：約244℃（分解）
性　状：白色〜淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール及び酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 【包　　装】

レキップCR錠2 mg：112錠（14錠×8）PTP
レキップCR錠8 mg：112錠（14錠×8）PTP

## 【主 要 文 献】

1）Tompson D, et al.：Clin Ther, **29**, 2654 2666（2007）
2）浦江明憲ら：薬理と治療, **24**, S1805 S1815（1996）
3）Fukuzaki K, et al.：Pharmacol Biochem Behav, **67**, 121 129（2000）
4）Fukuzaki K, et al.：Pharmacol Biochem Behav, **65**, 503 508（2000）

## ※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1 8 1
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）

**※グラクソ・スミスクライン株式会社**
東京都港区赤坂 1−8−1
http://jp.gsk.com

®登録商標

※※2017年12月改訂（第11版）（＿＿：改訂箇所）
※2016年９月改訂（第10版）

最新の添付文書を参照

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 871169 |

ドパミンD2受容体系作動薬

# レキップ®錠0.25mg
# レキップ®錠1mg
# レキップ®錠2mg

ReQuip® Tablets

ロピニロール塩酸塩錠

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）

| | 0.25mg錠 | 1 mg錠 | 2 mg錠 |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 21800AMY10125 | 21800AMY10126 | 21800AMY10123 |
| 薬価収載 | 2006年12月 | | |
| 販売開始 | 2006年12月 | | |
| ※再審査結果 | 2016年３月 | | |
| 国際誕生 | 1996年７月 | | |

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

**【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）

**【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）

## 【組成・性状】

(1)　レキップ錠0.25mg

| 成分・含量 | １錠中にロピニロール塩酸塩0.285mg（ロピニロールとして0.25mg） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 添加物 | クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80、酸化チタン | | | |
| 色・剤形 | 白色五角形のフィルムコート錠 | | | |
| 外形 | | | | |
| 識別コード | 表（直径） | 裏 | 側面（厚さ） | 質量 |
| SB 4890 |  7.6mm |  |  約4.3mm | 155mg |

(2)　レキップ錠１mg

| 成分・含量 | １錠中にロピニロール塩酸塩1.14mg（ロピニロールとして１mg） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 添加物 | クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、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 | | | |
| 色・剤形 | 淡黄緑色五角形のフィルムコート錠 | | | |
| 外形 | | | | |
| 識別コード | 表（直径） | 裏 | 側面（厚さ） | 質量 |
| SB 4892 |  7.6mm |  |  約4.3mm | 156mg |

(3)　レキップ錠２mg

| 成分・含量 | １錠中にロピニロール塩酸塩2.28mg（ロピニロールとして２mg） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 添加物 | クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、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 | | | |
| 色・剤形 | 淡紅白色五角形のフィルムコート錠 | | | |
| 外形 | | | | |
| 識別コード | 表（直径） | 裏 | 側面（厚さ） | 質量 |
| SB 4893 |  7.6mm |  |  約4.3mm | 155mg |

## 【効能・効果】

パーキンソン病

## 【用法・用量】

通常、成人にはロピニロールとして１回0.25mg、１日３回（１日量0.75mg）から始め、１週毎に１日量として0.75mgずつ増量し、４週目に１日量を３mgとする。以後経過観察しながら、必要に応じ、１日量として1.5mgずつ１週間以上の間隔で増量し、維持量（標準１日量３～９mg）を定める。いずれの投与量の場合も１日３回に分け、経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして１日量15mgを超えないこととする。

**用法・用量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。

## 【使用上の注意】

**1．慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者[症状が増悪又は発現しやすくなることがある。]

(2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者[本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。]

(3) 低血圧症の患者[症状が悪化することがある。]

(4) 重度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)のある患者[本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。]

(5) 肝障害のある患者[本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。]

(6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

**2．重要な基本的注意**

(1) 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。(「副作用」の項参照)

(2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の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。(「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。

**3．相互作用**

本剤は主にCYP1A2により代謝される。

**併用注意**(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **ドパミン拮抗剤**<br>抗精神病薬<br>メトクロプラミド<br>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**<br>シプロフロキサシン<br>エノキサシン<br>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 |

**※4．副作用**

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

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)。

**(1) 重大な副作用**

1) **突発的睡眠、極度の傾眠**：前兆のない突発的睡眠(0.6％)、極度の傾眠(0.1％)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(5.9％)、妄想(1.7％)、興奮(0.7％)、錯乱(0.7％)、譫妄(0.3％)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**(0.1％)：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。

**(2) 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) |
|---|---|---|---|
| **過敏症** | | 発疹、瘙痒、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(8.7％)、めまい(5.8％) | ジスキネジー | 失神 |
| **血液障害** | | 起立性低血圧、低血圧 | |
| **胃腸障害** | 悪心(12.8％) | 嘔吐、腹痛、消化不良、便秘 | |
| **その他** | | 末梢性浮腫 | |

発現頻度は承認時までの臨床試験、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

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。

**5．高齢者への投与**

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

### 6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。］

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

### 7．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8．過量投与

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

**処置**：適宜、胃洗浄等行い、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。

### 9．適用上の注意

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

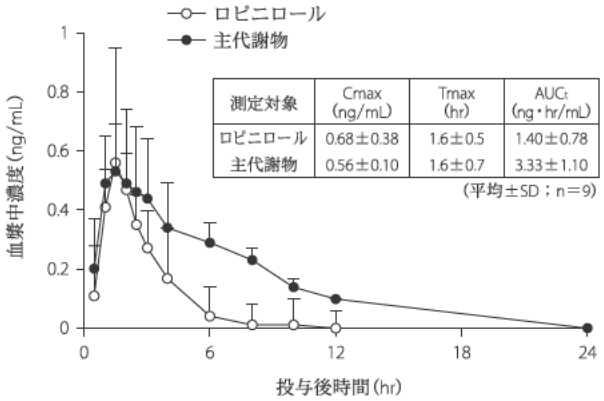
### 10．その他の注意

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。

## 【薬 物 動 態】

### 1．血中濃度

健康成人男性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)の血漿中濃度推移と薬物動態を検討した[1]。ロピニロールは投与後1.6時間にCmax 0.68±0.38ng/mLに達した。




| 測定対象 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUCt (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±SD：n＝9)

図 1　健康成人男性に本剤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

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

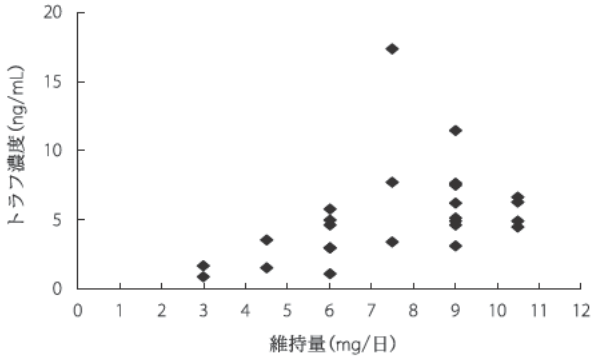



図 2　パーキンソン病患者に維持量を投与した時のトラフ濃度

食事の影響(外国人のデータ)：パーキンソン病患者に0.5mg、１日３回より投与を開始し、１週ごとに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。

表 1　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) | AUC0-8 (ng・hr/mL) |
|---|---|---|---|
| 空腹時投与 | 6.53±2.10 | 1.27±0.36 | 29.1± 9.6 |
| 食後投与 | 5.01±2.09 | 3.75±1.42 | 25.9±10.7 |

(平均値±SD、n　12)

### 2．代謝・排泄

健康成人男性に、0.1、0.2及び0.4mgを単回経口投与した時の投与後24時間までの本剤及び主代謝物の尿中排泄率は以下のとおりであった[1]。

表 2　健康成人男性に本剤0.1～0.4mgを投与した時の尿中排泄率

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

(投与量に対する％：ロピニロール換算、平均値±SD、n　9)

健康成人男性に、$^{14}$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％(n　4)であった(外国人のデータ)。

### 3．その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：35～42％(*in vitro*)

## ※【臨 床 成 績】

### 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)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。

表 3　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

**2．L dopa製剤非併用例（早期パ　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）29例を対象とした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。

**3．長期投与試験**

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 Part Ⅲ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 Part Ⅲ合計点の改善が認められた。

表　4　UPDRS Part Ⅲ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 |

## 【薬 効 薬 理】

**1．パ　キンソン病モデル動物に対する作用**

（1）　抗パーキンソン病作用[2)]

MPTP処置マーモセットにおいて用量依存的に自発運動を増加させ、巧緻運動を改善した。更に、L dopaと併用した場合には、L dopa単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。

（2）　抗振戦作用[3)]

中脳腹側被蓋野破壊サルにおいて強い抗振戦作用を示し、その作用発現も速やかであった。

**2．作用機序**

（1）　中枢性ドパミン受容体に対する作用

*In vitro*試験において中枢性ドパミン$D_2$受容体系に高い親和性を示したが、$D_1$受容体系には親和性を示さなかった。

（2）　その他の中枢性受容体に対する作用

*In vitro*試験においてアドレナリン受容体（$\alpha_1$、$\alpha_2$、$\beta$）、セロトニン受容体（5 $HT_1$、5 $HT_2$）、ベンゾジアゼピン受容体、GABA受容体及びアセチルコリン受容体（ムスカリン）のいずれにもほとんど親和性を示さなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

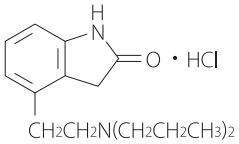
一般名：ロピニロール塩酸塩（Ropinirole Hydrochloride）

化学名：4［2（Dipropylamino）ethyl］2 indolinone monohydrochloride

分子式：$C_{16}H_{24}N_2O$・HCl

分子量：296.84

構造式：




融　点：約244℃（分解）

性　状：白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール及び酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 【包　　装】

レキップ錠0.25mg：105錠（21錠×5）PTP

レキップ錠1 mg　：105錠（21錠×5）PTP

レキップ錠2 mg　：105錠（21錠×5）PTP

## 【主 要 文 献】


1）浦江明憲ら：薬理と治療, **24**, S1805　S1815（1996）

2）Fukuzaki K, et al.：Pharmacol Biochem Behav, **67**, 121　129（2000）

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


## ※※【資料請求先】


グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1 8 1

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）



**※※グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂１－８－１

http://jp.gsk.com



®登録商標

最新の添付文書を参照

※※2016年３月改訂（一部分、第７版）
※2015年７月改訂（---部分、第６版）

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

# ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
# レストレスレッグス症候群治療剤
# ニュープロ® パッチ 2.25mg
# ニュープロ® パッチ 4.5mg

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

# ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
# ニュープロ® パッチ 9mg
# ニュープロ® パッチ 13.5mg
# ※※ニュープロ® パッチ 18mg

ロチゴチン経皮吸収型製剤
Neupro® patch

※※

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87 1169（パッチ2.25mg，4.5mg，9mg，13.5mg，18mg）<br>87 119（パッチ2.25mg，4.5mg） |

※※

| | 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 | 国際誕生 |
|---|---|---|---|---|
| 2.25mg | 22400AMX01492 | 2013年２月 | 2013年２月 | 2006年２月 |
| 4.5mg | 22400AMX01493 | 2013年２月 | 2013年２月 | |
| 9mg | 22400AMX01494 | 2013年２月 | 2013年２月 | |
| 13.5mg | 22400AMX01495 | 2013年２月 | 2013年２月 | |
| 18mg | 22800AMX00365 | 2016年５月 | 2016年６月 | |

※貯　　法：室温保存
〔取扱い上の注意〕の項参照
※※使用期限：外箱等に表示

TD103X2B13

〔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、また突発的睡眠等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、本剤貼付中には、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。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 1）突発的睡眠」の項参照）

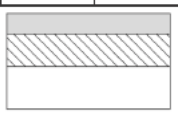
〔禁　忌（次の患者には投与しないこと）〕
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## ※※〔組成・性状〕

### 1.組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|---|---|---|
| ニュープロ パッチ2.25mg | 1枚中ロチゴチン 2.25mg | ポビドン、ピロ亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビン酸、トコフェロール、その他2成分（膏体）<br>ポリエチレンテレフタレート／アルミニウムフィルム（支持体）<br>ポリエチレンテレフタレートフィルム（ライナー） |
| ニュープロ パッチ4.5mg | 1枚中ロチゴチン 4.5mg | |
| ニュープロ パッチ9mg | 1枚中ロチゴチン 9mg | |
| ニュープロ パッチ13.5mg | 1枚中ロチゴチン 13.5mg | |
| ニュープロ パッチ18mg | 1枚中ロチゴチン 18mg | |

### 2.製剤の性状

| 販売名 | ニュープロパッチ 2.25mg | ニュープロパッチ 4.5mg | ニュープロパッチ 9mg | ニュープロパッチ 13.5mg | ニュープロパッチ 18mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 性状 | 無色～微黄色の半透明の膏体を支持体に展延した四隅が丸い正方形の貼付剤で、膏体面は無色透明のライナーで覆われている。 | | | | |
| 外形 |  |  |  |  |  |
| 断面図 |  | | | | |
| 面積 | 5cm² | 10cm² | 20cm² | 30cm² | 40cm² |

## ※※〔効能・効果〕

ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg
- パーキンソン病
- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

ニュープロ パッチ9mg、同パッチ13.5mg、同パッチ18mg
- パーキンソン病

《効能・効果に関連する使用上の注意》
レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

## ※※〔用法・用量〕

- パーキンソン病

〔ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg、同パッチ18mg〕
通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5mgずつ増量し維持量（標準1日量9mg～36mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36mgを超えないこと。
本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

〔ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg〕
通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25mgずつ増量し維持量（標準1日量4.5mg～6.75mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75mgを超えないこと。
本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通

(1)本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更すること。（「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照）
(2)貼付後、20～30秒間手のひらでしっかり押し付けて、本剤が皮膚面に完全に接着するようにすること。

- パーキンソン病

(1)本剤の投与は、「用法・用量」に従い少量から開始し、幻覚、妄想等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量9mg～36mg）まで増量すること。（「1. 慎重投与(1)、(3)」の項、「2. 重要な基本的注意(2)、(3)」の項及び「4. 副作用 (1)重大な副作用 2）幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照）
(2)本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として4.5mgずつ減量すること。（「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3）悪性症候群」の項参照）

**●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）**
本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の目安は、原則として1日おきに1日量として2.25mgずつ減量すること。（「**2. 重要な基本的注意**(4)」の項及び「**4. 副作用**(1)**重大な副作用 3）悪性症候群**」の項参照）

※〔使用上の注意〕

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1)幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者［症状が増悪又は発現しやすくなることがある。］（「**2. 重要な基本的注意**(3)」の項及び「**4. 副作用**(1)**重大な副作用 2）幻覚、妄想、せん妄、錯乱**」の項参照）
(2)重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者［心疾患が増悪又は再発することがある。］
(3)低血圧症の患者［症状が悪化することがある。］（「**2. 重要な基本的注意**(2)」の項参照）
(4)重度の肝障害のある患者［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。］
(5)高齢者（「**5. 高齢者への投与**」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**
(1)本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。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。患者には本剤の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。（〔**警告**〕の項及び「**4. 副作用**(1)**重大な副作用 1）突発的睡眠**」の項参照）
(2)本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により起立性低血圧がみられることがある。本剤の投与は少量から開始し、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
(3)本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、妄想、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。（「**4. 副作用**(1)**重大な副作用 2）幻覚、妄想、せん妄、錯乱**」の項参照）
(4)本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるため、減量・中止が必要な場合は漸減すること。（「**4. 副作用** (1)**重大な副作用 3）悪性症候群**」の項参照）
(5)本剤を含めた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。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、患者及び介護者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)レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation（症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大）が認められることがある。このような症状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。
(7)本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、必要に応じてステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、あるいは本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。また、小水疱を含む適用部位反応が発現した場合、あるいは適用部位以外に及ぶ広範な皮膚炎が認められた場合には本剤の使用を速やかに中止すること。なお、適用部位に発疹や刺激反応等が認められた場合には、日光により発現部位の皮膚が変色するおそれがあるので、回復するまで発現部位への直射日光は避けること。
(8)本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。

**3. 相互作用**
本剤は主に抱合酵素（硫酸抱合酵素及びグルクロン酸抱合酵素）とCYP（CYP2C19、CYP1A2等）で代謝される。（〔**薬物動態**〕の項参照）
**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<br>フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等 | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | 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。 |
| 抗パーキンソン剤<br>レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等 | ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。 | 相互に作用が増強することがある。 |

**4. 副作用**
**●パーキンソン病**
パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、739例に本剤が投与された。うち264例は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ1,003例であった。のべ1,003例中838例（83.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応572例（57.0%）、悪心160例（16.0%）、幻覚117例（11.7%）、ジスキネジア116例（11.6%）、傾眠90例（9.0%）、嘔吐76例（7.6%）等であった。
**●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）**
中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、411例に本剤が投与された。うち135例は第Ⅱ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ546例であった。のべ546例中399例（73.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応193例（35.3%）、悪心189例（34.6%）、傾眠78例（14.3%）、適用部位瘙痒41例（7.5%）、頭痛40例（7.3%）、嘔吐40例（7.3%）等であった。
(1)**重大な副作用**
1）**突発的睡眠**（1%未満）：前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（〔**警告**〕の項及び「**2. 重要な基本的注意**(1)」の項参照）
2）**幻覚**（7.6%）、**妄想**（1%未満）、**せん妄**（1%未満）、**錯乱**（頻度不明*）：幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。（「**2. 重要な基本的注意**(3)」の項参照）
3）**悪性症候群**（1%未満）：本剤の急激な減量又は中止、あるいは非定型抗精神病薬の併用により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。（「**2. 重要な基本的注意**(4)」の項参照）
4）**肝機能障害**（頻度不明*）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

| 種類/頻度 | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明＊ |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 傾眠(10.8%)、ジスキネジア(7.5%) | 頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、不眠 | 浮遊感、ジストニア、回転性めまい、幻聴、パーキンソン症状(すくみ足、パーキンソン歩行等)、振戦、意識障害(意識消失、意識レベルの低下等)、悪夢、うつ病、睡眠障害、失神、焦燥、レストレスレッグス症候群、不安、衝動制御障害(病的賭博、強迫性購買、暴食等)、多汗、味覚異常、感覚鈍麻、錯覚、病的性欲亢進、精神症状、強迫性障害、ドパミン調節障害症候群 | 嗜眠、異常な夢、痙攣、失見当識、激越 |
| 消化器 | 悪心(22.5%)、嘔吐(7.5%) | 便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇 | 腹痛、下痢、消化不良、胃潰瘍、胃炎、胃腸炎、口内炎、口腔内不快感、口内乾燥、逆流性食道炎 | |
| 循環器 | | 起立性低血圧 | 動悸、心房細動、上室性頻脈、高血圧、低血圧 | |
| 呼吸器 | | | 呼吸困難、咽喉頭障害(疼痛、不快感等)、咳、しゃっくり | |
| 血液 | | | 貧血、白血球数減少、白血球数増多、赤血球数減少 | |
| 泌尿器 | | | 尿潜血、排尿困難 | |
| 過敏症 | | 発疹 | 瘙痒、蕁麻疹、紅斑 | 血管浮腫(顔面浮腫、眼瞼浮腫等) |
| 眼 | | | 視覚異常、眼のチカチカ | 霧視 |
| 腎臓 | | | BUN上昇、尿糖 | |
| 代謝 | | | 血糖上昇、低カリウム血症、低ナトリウム血症 | |
| 筋・骨格系 | | CK(CPK)上昇 | 姿勢異常、斜頚、筋骨格硬直、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、頚部痛、筋痙縮、関節痛 | |
| 適用部位[注] | 適用部位反応(49.4%) | 適用部位瘙痒、適用部位紅斑 | 適用部位変色、適用部位水疱、適用部位刺激感、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位浮腫 | |
| その他 | | 倦怠感、末梢性浮腫、体重減少 | 疲労、無力症、発熱、熱感、ほてり、冷汗、転倒、耳鳴、耳痛、不正出血、不規則月経、勃起障害、鼻炎、皮膚色素脱失 | 体重増加 |

注)このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。
＊：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
⑴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。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験で次のことが報告されている。]
1) マウス及びラットの受胎能試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した雌受胎能の低下がみられた[1)]。
2) マウス及びラットの胚・胎児発生試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した早期吸収胚の増加がみられた[1)]。
3) ラットの出生前及び出生後試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した授乳障害による出生児の生存性、発育及び機能の低下がみられた[1)]。

⑵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)で乳汁中への移行が報告されている[2)]。]

## 7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

## 8. 過量投与
**徴候、症状：**
本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想される。
**処置：**
過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤をすべて除去すること。
精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、輸液の点滴静注、心電図モニター、血圧測定等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析は有用でないと考えられる。

## 9. 適用上の注意
**使用時：**
⑴貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。なお、貼付する部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
⑵皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
⑶創傷面に使用しないこと。
⑷適用部位を外部熱(過度の直射日光、あんか、サウナなどのその他の熱源)に曝露させないこと。[貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
⑸本剤をハサミ等で切って使用しないこと。[ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出し、血中濃度が低下するおそれがある。]
⑹本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。
⑺貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かないところに安全に廃棄すること。

## 10. その他の注意
⑴以下の療法を行うときには、前もって本剤を除去すること。
1) 電気的除細動(DC細動除去等)[自動体外式除細動器(AED)等と接触した場合、本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]
2) MRI(核磁気共鳴画像法)[本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]
3) ジアテルミー(高周波療法)[本剤の温度が上昇するおそれがある。]
⑵麦角系ドパミン受容体作動薬の投与中に、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症等の線維性合併症が報告されている。
⑶アルビノラットに13週間反復皮下投与した試験において、網膜変性が報告されている[1)]。
⑷*In vitro*安全性薬理試験において、イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間に対して弱い延長作用を示し、また急速活性化遅延整流カリウム電流(hERGによりエンコードされる)を濃度依存的に阻害した[3)]。なお、外国人パーキンソン病患者に本剤54mgを経皮投与したQT/QTc評価試験では、QT間隔の延長はみられなかった[4)]。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血漿中濃度

#### ⑴単回投与

健康成人に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時のロチゴチンの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示した[5)]。

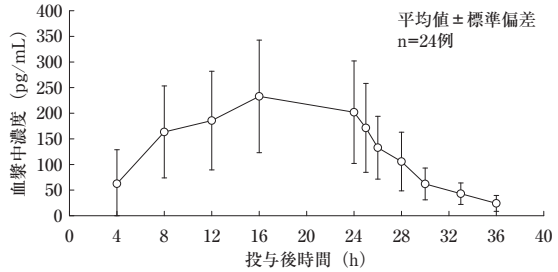



**図1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中濃度推移**

**表1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ**

| 投与量 | $AUC_t$[a] (pg・h/mL) | $C_{max}$[a] (pg/mL) | $t_{max}$[b](h) | $t_{1/2}$[c](h) |
|---|---|---|---|---|
| 4.5mg/日 | 4,382.12(55.3) | 224.92(55.8) | 16.0(12-25) | 5.332(2.448) |

例数：24例
a：幾何平均値(%CV)、b：中央値(範囲)、c：算術平均値(標準偏差)

#### ⑵反復投与

健康成人に本剤2.25mg、4.5mg及び9mgをそれぞれ3日間計9日間反復投与(1日1回24時間貼付)した時の定常状態(3回目の投与時)でのロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータを表2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は新しい貼付剤を貼付後2時間はわずかに減少した。その後、貼付後7～17時間で最大値まで上昇した[6)]。

**表2 ロチゴチン2.25mg、4.5mg及び9mg反復投与時(1日1回24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ**

| 投与量 | $AUC_{24,ss}$[a] (pg・h/mL) | $C_{max,ss}$[a] (pg/mL) | $t_{max}$[b](h) | $t_{1/2}$[c](h) |
|---|---|---|---|---|
| 2.25mg/日 | 2,277.2(37.9) | 127.00(38.8) | 10.0(0-16) | − |
| 4.5mg/日 | 4,216.9(30.1) | 224.89(32.0) | 16.0(0-24) | − |
| 9mg/日 | 12,008.9(38.7) | 668.24(43.2) | 8.0(4-24) | 6.357(1.250) |

例数：12例
a：幾何平均値(%CV)、b：中央値(範囲)、c：算術平均値(標準偏差)

#### ⑶パーキンソン病患者

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は概ね36mg/日まで用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である36mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は2,877±1,992pg/mLであった[7)]。

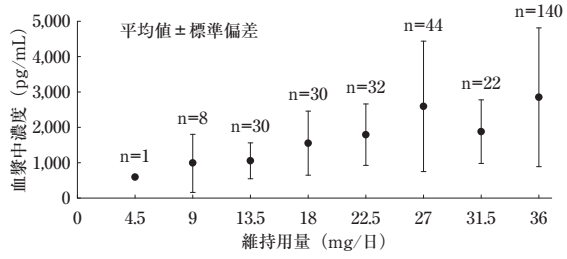



**図2 パーキンソン病患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度**

#### ⑷レストレスレッグス症候群患者

レストレスレッグス症候群患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図3に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は 2.25mg/日から6.75mg/日の範囲で用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である6.75mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は456±239 pg/mLであった[7)]。

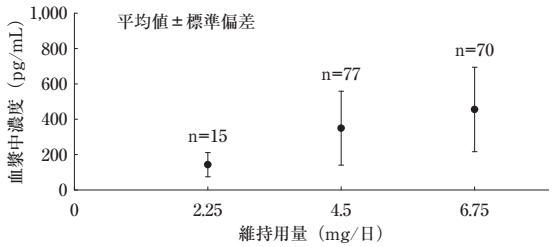



**図3 レストレスレッグス症候群患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度**

#### ⑸貼付部位(参考：外国人による成績)

ロチゴチン(18mg/日)を6ヵ所の貼付部位(肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部)に投与した場合のロチゴチンの血漿中濃度推移は類似していた。$C_{max,ss}$及び$AUC_{t,ss}$において、貼付部位による明らかな差は認められなかった[8)]。

#### ⑹絶対的バイオアベイラビリティ(参考：外国人による成績)

健康成人における経皮投与でのロチゴチンの絶対的バイオアベイラビリティは36.9%であった[9)]。

### 2. 蛋白結合率

ロチゴチンのヒト血漿中での蛋白結合率は91.6%であった[10)]。

### 3. 代謝酵素

ロチゴチンの硫酸抱合反応にはSULT1A1、SULT1A2、SULT1A3及びSULT1Eが、グルクロン酸抱合反応にはUGT1A9及びUGT2B15が関与している[11, 12)]。また、酸化反応にはCYP2C19、CYP1A2など複数のCYP分子種が関与している[13)]。

### 4. 排泄(参考：外国人による成績)

$^{14}$C-ロチゴチンを4.5mg単回投与(24時間貼付)した時、ロチゴチンの吸収率は投与量の46.14%であった。投与された放射能のうち、30.43%及び10.21%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。吸収量に対する放射能の尿中及び糞中排泄率の合計は87.44%であった[14)]。

$^{14}$C-ロチゴチンを1.2mg静脈内投与した時、尿中には主にロチゴチン硫酸抱合体、ロチゴチングルクロン酸抱合体、ロチゴチンの脱プロピル体の硫酸抱合体として排泄された。未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった[9)]。

### 5. 相互作用(参考：外国人による成績)

・健康成人において、オメプラゾール(40mg/日6日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった[15)]。
・健康成人において、シメチジン(800mg/日7日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった[16)]。
・健康成人において、ドンペリドン(30mg/日5日間投与)の併用投与はロチゴチン(4.5mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった[17)]。
・レストレスレッグス症候群患者において、L-dopa配合剤(レボドパ100mg/カルビドパ25mg)(1日2回投与)とロチゴチン(9mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった[18)]。
・健康成人において、経口ホルモン避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg製剤)とロチゴチン(6.75mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった。また、ロチゴチンは経口ホルモン避妊薬の排卵抑制作用に影響を与えなかった[19)]。

### 6. その他(外国人による成績)

**腎障害**：健康成人8例($CL_{cr}$≧80mL/min)、中等度腎機能障害者7例(50mL/min>$CL_{cr}$≧30mL/min)、高度腎機能障害者8例($CL_{cr}$<30mL/min、非透析者)及び末期腎機能障害者8例($CL_{cr}$<15mL/min、透析者)に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時、中等度、高度及び末期腎機能障害者の血漿中ロチゴチンの$AUC_t$はそれぞれ健康成人の0.88倍、1.14倍、1.05倍であり、$C_{max}$はそれぞれ健康成人の0.93倍、1.18倍、1.25倍であった[20)]。

肝障害：健康成人8例及び中等度の肝機能障害者8例（Child-Pugh分類B）に本剤4.5mgを3日間投与（1日1回24時間貼付）した時、中等度肝機能障害者の血漿中ロチゴチンの$AUC_{24,ss}$及び$C_{max,ss}$は健康成人の0.90倍及び0.94倍であった[21]。

## 〔臨床成績〕

### 1. パーキンソン病

L-dopa非併用早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験（12週間投与、176例）において、本剤（36mg/日）はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）PartⅡ（日常生活動作）とPartⅢ（運動能力検査）の合計スコアの和（UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコア）を統計学的に有意に改善した（表3）[22]。

52週間（用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間）の継続長期投与試験（140例）において、最終評価時のUPDRS PartⅡ＋Ⅲ合計スコアは－6.5±10.1の低下（FAS、LOCF）が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた[23]。

表3 UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

| 投与群 | 例数 | UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコア[a] | | | 優越性 プラセボに対する差（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | |
| ロチゴチン | 88 | 27.0±11.8 | 18.6±12.2 | -8.4±9.7 | -4.3（-7.0～-1.7） p=0.002[b] |
| プラセボ | 88 | 28.2±12.2 | 24.2±14.4 | -4.1±8.2 | |

a：平均値±標準偏差
b：両側有意水準0.05のt検定

L-dopa併用進行期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験（16週間投与、412例）において、本剤（36mg/日）はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてUPDRS PartⅢの合計スコアを統計学的に有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はロピニロール塩酸塩（15mg/日）に比較し劣らないことが示された（表4）[24]。

52週間（用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間）の継続長期投与試験（312例）において、最終評価時のUPDRS PartⅢ合計スコアは－7.5±8.6の低下（FAS、LOCF）が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた[25]。

表4 UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

| 投与群 | 例数 | UPDRS PartⅢ合計スコア[a] | | | 優越性 プラセボに対する差（95%CI） | 非劣性 ロピニロールに対する差（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | | |
| ロチゴチン | 164 | 25.8±10.6 | 14.9±10.6 | -10.9±8.1 | -6.4（-8.7～-4.1） p<0.001[b] | -1.4（-3.2～0.5）[c] p=0.156[b] |
| プラセボ | 83 | 25.6±10.4 | 21.1±14.0 | -4.5±9.7 | | |
| ロピニロール | 165 | 25.8±11.0 | 16.3±11.4 | -9.5±8.7 | | |

a：平均値±標準偏差
b：両側有意水準0.05のt検定（分散分析によるプラセボ群又はロピニロール群との比較）
c：非劣性マージン2.5

### 2. 特発性レストレスレッグス症候群

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした二重盲検比較試験（13週間投与、282例）において、本剤はプラセボと比較し、最終評価時（FAS、LOCF）においてIRLS（International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale）合計スコアを統計学的に有意に改善した（表5）[26]。

52週間（用量調節期：8週間、維持治療期：44週間）継続長期投与試験（184例）において、本剤投与により最終評価時におけるIRLS合計スコアの変化量は－10.4±9.1（FAS、LOCF）であり、安定した減少を示した[27]。

表5 IRLS合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

| 投与群 | 例数 | IRLS合計スコア[a] | | | 優越性 プラセボに対する差（95%CI） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ベースライン | 最終評価時 | 変化量 | 4.5mg | 6.75mg |
| 4.5mg/日 | 93 | 23.3±5.3 | 9.0±8.3 | -14.3±8.9 | -2.8（-5.3～-0.3） p=0.030[b] | -3.1（-5.6～-0.6） p=0.016[b] |
| 6.75mg/日 | 94 | 22.7±5.1 | 8.1±7.9 | -14.6±9.0 | | |
| プラセボ | 95 | 23.1±4.9 | 11.5±8.7 | -11.6±8.2 | | |

a：平均値±標準偏差
b：両側有意水準0.05のt検定（閉手順法を用いた分散分析によるプラセボ群との比較）

## 〔薬効薬理〕

### 1. パーキンソン病様動物モデルに対する作用

(1)**MPTP誘発症状改善作用**

皮下投与により、MPTP（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine）処置コモンマーモセットにおいて低下した自発運動量の増加を示した。更に、運動機能障害に対して改善作用を示した。これらの効力は用量依存的であった[28]。

### 2. 作用機序

(1)**ドパミン受容体に対する作用**

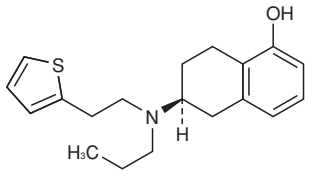
すべてのドパミン受容体サブタイプ（$D_1$～$D_5$）に対して高い結合親和性及びアゴニスト活性を示した[29]。

(2)**ドパミン受容体刺激作用**

筋肉内投与により、MPTP片側内頸動脈注入サルモデル（ブタオザル）において、傷害反対側への旋回運動を誘発した[30]。更に、同モデルにおいて貼付剤を用いた経皮投与により、その効力は長時間持続した[31]。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ロチゴチン〔Rotigotine（JAN）〕
化学名：(6*S*)-6-[Propyl[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol
構造式：




分子式：$C_{19}H_{25}NOS$
分子量：315.47
性　状：白色～淡褐色の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
融　点：94.0～100.0℃

## ※〔取扱い上の注意〕

(1)使用するまでは小袋内で保管すること。
(2)小児の手及び目の届かない、高温にならないところに保管するよう指導すること。

## ※※〔包装〕

**ニュープロ パッチ2.25mg**：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）
**ニュープロ パッチ4.5mg**　：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）
**ニュープロ パッチ9mg**　：28枚（1枚×28）、70枚（1枚×70）
**ニュープロ パッチ13.5mg**：35枚（1枚×35）
**ニュープロ パッチ18mg**　：35枚（1枚×35）

## ※〔主要文献及び文献請求先〕

### 主要文献


1）細木英司：社内資料（毒性試験），2012
2）Bird, H.：社内資料（ラットにおける乳汁移行），2003
3）細木英司：社内資料（安全性薬理試験），2004
4）Malik, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., **84**（5），595-603, 2008
5）Port, A.：社内資料（単回経皮投与試験），2004
6）Port, A.：社内資料（反復経皮投与試験），2004
7）金 盛烈：社内資料（薬物動態関連の統合解析），2012
8）Jacobus, J.D.T.：社内資料（異なる貼付部位における経皮投与試験），2004
9）Cawello, W. et al.：Drug Metab. Dispos., **37**（10），2055-2060, 2009
10）Schneider, A.：社内資料（各種動物血漿におけるたん白結合試験），2001

11) Hansen, K.：社内資料（ヒトSULT分子種同定試験）, 2005
12) Hansen, K.：社内資料（ヒトUGT分子種同定試験）, 2005
13) Eagling, V.A.：社内資料（ヒトCYP分子種同定試験）, 2001
14) Cawello, W. et al.：Clin. Pharmacokinet., **46**(10), 851-857, 2007
15) Botha, F.：社内資料（オメプラゾールとの相互作用）, 2007
16) Waitzinger, J.：社内資料（シメチジンとの相互作用）, 2003
17) Braun, M. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **67**(2), 209-215, 2009
18) Braun, M. et al.：J. Clin. Pharmacol., **49**(9), 1047-1055, 2009
19) Braun, M. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **68**(3), 386-394, 2009
20) Cawello, W. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., **73**(1), 46-54, 2012
21) Cawello, W. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **39**(3), 155-163, 2014
22) 桑原和男：社内資料（L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験）, 2011
23) 井藤健介：社内資料（L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験の継続長期投与試験）, 2011
24) 髙橋昌義：社内資料（L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験）, 2011
25) 井藤健介：社内資料（L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験の継続長期投与試験）, 2012
26) 冨島さやか：社内資料（レストレスレッグス症候群患者 第Ⅲ相試験）, 2011
27) 髙橋昌義：社内資料（レストレスレッグス症候群患者 後期第Ⅱ相試験の継続長期投与試験）, 2011
28) Rose, S. et al.：Behav. Pharmacol., **18**(2), 155-160, 2007
29) Wood, M. et al.：Br. J. Pharmacol., **172**(4), 1124-1135, 2015
30) Belluzzi, J.D.：社内資料（パーキンソン病サルモデルに関する試験1）, 1988
31) Belluzzi, J.D.：社内資料（パーキンソン病サルモデルに関する試験2）, 1990

**文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電 話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

0938

＊＊2017年９月改訂(第５版)
＊2014年８月改訂

| 貯法 | 室温保存 |
|---|---|
| 使用期限 | 外箱に使用期限を表示 |

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 871169 |

| | LA錠0.375mg | LA錠1.5mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00541000 | 22300AMX00542000 |
| 薬価収載 | 2011年７月 | |
| 販売開始 | 2011年７月 | |
| 国際誕生 | 1997年７月 | |
| 再審査結果 | 2016年12月 | |

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤
＊劇薬、処方箋医薬品注)

# ミラペックス®LA錠0.375mg**
# ミラペックス®LA錠1.5mg

## Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

(プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠)

Boehringer Ingelheim

®=登録商標

＊注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

**【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、また突発的睡眠等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」、「副作用」の項参照]

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)]
(2)透析患者を含む高度な腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照)]
(3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

| 販売名 | ミラペックスLA錠0.375mg | ミラペックスLA錠1.5mg |
|---|---|---|
| 成分・含量 | １錠中<br>プラミペキソール塩酸塩水和物　0.375mg | １錠中<br>プラミペキソール塩酸塩水和物　1.5mg |
| 添加物 | ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム | |
| 剤形 | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| 外形 |  |  |
| 長径 | 約９mm | 約14mm |
| 短径 | 約９mm | 約6.8mm |
| 厚さ | 約4.1mm | 約4.8mm |
| 重さ | 約0.25g | 約0.35g |
| 識別コード | P1 | P3 |

**【効能・効果】**

パーキンソン病

**【用法・用量】**

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として１日量0.375mg１日１回食後経口投与からはじめ、２週目に１日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、１週間毎に１日量として0.75mgずつ増量し、維持量(標準１日量1.5～4.5mg１日１回食後経口投与)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、１日量は4.5mgを超えないこと。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

(1)本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準１日量1.5～4.5mg)まで増量すること。
[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
(2)腎機能障害患者に対する投与法
腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30-50mL/min)には、治療開始１週間は本剤0.375mgを隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態(精神症状、消化器症状、血圧等)や腎機能に注意しながら慎重に１週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお、最大１日量は2.25mgとする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30mL/min未満)に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」を慎重に投与すること。
[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

| クレアチニンクリアランス(mL/min) | 投与法 | 初回投与量 | 最大１日量 |
|---|---|---|---|
| クレアチニンクリアランス≧50 | １日１回投与 | 0.375mg×１回/日 | 4.5mg(4.5mg×１回) |
| 50>クレアチニンクリアランス≧30 | 治療開始１週間は隔日投与、その後は１日１回投与 | 0.375mg×１回を隔日投与 | 2.25mg(2.25mg×１回) |

(3)本剤の１日１回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

**【使用上の注意】**

**１．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

(1)幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
[症状が増悪又は発現しやすくなることがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)]
(2)腎機能障害のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。(「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照)]
(3)重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)]
(4)低血圧症の患者
[症状が悪化することがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)]
(5)高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

## 2．重要な基本的注意

**(1)突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。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。患者には本剤の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。**

［「警告」、「副作用」の項参照］

(2)特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

［「副作用」の項参照］

(3)本剤を他の抗パーキンソン剤(レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド)と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。

［「相互作用」、「副作用」の項参照］

(4)本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。

［「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)本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」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、「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」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。

［「臨床成績」の項参照］

## 3．相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素チトクロームP-450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

**[併用注意](併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤<br>シメチジン、アマンタジン塩酸塩 | ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。 | カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある[1),2)]。 |
| 鎮静剤<br>アルコール | 作用が増強するおそれがある。 | 機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。 |
| ドパミン拮抗剤<br>フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | 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。 |
| 抗パーキンソン剤<br>レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド | ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。 | 相互に作用が増強することがある。 |

## 4．副作用

**レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験(日本人83例を含む総症例539例)及び海外で実施された早期パーキンソン病患者を対象とした速放錠からの切替え試験(総症例156例)、並びにこれらに続く長期継続投与試験において、591例に本剤が投与された。591例中、副作用が報告された症例は297例(50.3%)であった。主な副作用は、傾眠134例(22.7%)、悪心74例(12.5%)、末梢性浮腫37例(6.3%)、浮動性めまい33例(5.6%)、疲労26例(4.4%)であった。また、日本人集団では、74例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は40例(54.1%)であった。主な副作用は、傾眠25例(33.8%)、悪心13例(17.6%)、便秘5例(6.8%)であった。

レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験(総症例112例)では、109例に本剤が投与された。109例中、副作用が報告された症例は64例(58.7%)であった。主な副作用は、傾眠25例(22.9%)、幻視12例(11.0%)、ジスキネジア11例(10.1%)、起立性低血圧及び悪心7例(6.4%)であった。(承認時)

特定使用成績調査における調査症例569例中142例(25.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠34例(6.0%)、幻覚22例(3.9%)、ジスキネジア12例(2.1%)等であった。(再審査終了時)

### (1)重大な副作用

**1)**突発的睡眠(1.6%)**：

前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**2)**幻覚(6.0%)、妄想(0.8%)、せん妄(0.3%)、錯乱(0.4%)、激越(0.1%未満)**：

幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3)**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)**：

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)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投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

**4)**悪性症候群(0.1%未満)**：

本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

5)**横紋筋融解症(頻度不明)**：

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

**6)**肝機能障害(0.4%)**：

AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、総ビリルビン上昇等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

### (2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5％以上 | 0.1～5％未満 | 0.1％未満 | 頻度不明[注] |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | | | 過敏症状 |
| 皮膚 | | そう痒症、発疹、多汗 | 脱毛症、アレルギー性皮膚炎 | 蕁麻疹、網状皮斑 |
| 筋・骨格系 | | 筋痙縮、CK(CPK)上昇、背部痛 | 筋肉疲労、筋力低下、筋骨格硬直 | 腰痛 |
| 中枢・末梢神経系 | 傾眠(15.2%) | 浮動性めまい、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯感覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪、ジストニア、知覚減退、失神 | 味覚消失、異常感覚 | めまい、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい |
| 自律神経系 | | 口内乾燥、起立性低血圧、高血圧 | 唾液増加 | |
| 感覚器 | | 霧視、視覚障害、複視 | 羞明、眼精疲労 | 苦味、眼のちらつき、視力低下 |
| 精神神経系 | | 不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、不穏、不安、強迫性購買、抑うつ気分、錯覚、気分変動、パニック発作、病的賭博、食欲亢進、食欲不振、早朝覚醒、過食(体重増加) | 性欲減退、攻撃性、自殺念慮、失見当識、ねぼけ様症状 | 神経過敏、気分高揚感、徘徊、暴食、健忘 |
| 消化管 | 悪心(6.9%) | 便秘、腹部不快感、腹痛、消化不良、胃炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛 | 腹部膨満、おくび、口内炎、イレウス | 胃潰瘍、鼓腸放屁 |
| * 肝臓 | | γ-GTP上昇 | | |
| 内分泌 | | | | プロラクチン低下、成長ホルモン上昇 |
| 代謝 | | | 脱水 | 血糖値上昇 |
| 循環器 | | 低血圧 | 動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整 | |
| 泌尿器系 | | 尿閉、排尿頻回、勃起不全 | | 尿蛋白陽性 |
| 一般的全身障害 | | 末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇、胸痛 | | 手がピリピリする |
| 呼吸器 | | しゃっくり | 呼吸困難 | 肺炎 |

注)海外添付文書及びビ・シフロール錠0.125mg、0.5mg添付文書に記載されたものであるため頻度不明

**5．高齢者への投与**

(1)65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

(2)本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

[「薬物動態」の項参照]

**6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。

[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。]

1)受胎能及び一般生殖能試験(Seg.Ⅰ)(2.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。

2)器官形成期投与試験(Seg.Ⅱ)(1.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。

3)周産期及び授乳期投与試験(Seg.Ⅲ)(0.5mg/kg以上)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

**7．小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

**8．過量投与**

(1)症状

本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。

(2)処置

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。

**9．適用上の注意**

薬剤交付時

(1)本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。

[本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]

(2)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。]

(3)本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

**10．その他の注意**

ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

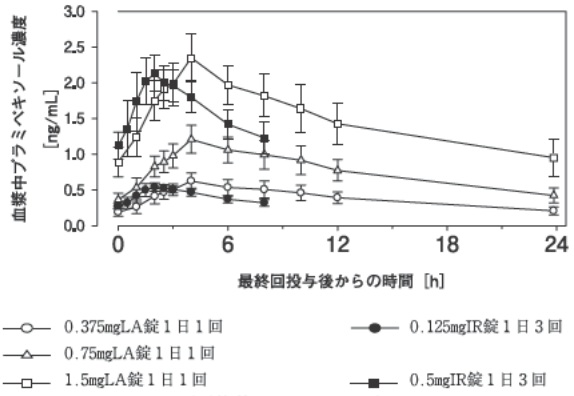
## 【薬物動態】

**1．血中濃度**

＜血漿中未変化体濃度推移＞

健康成人に本剤(LA錠)0.375mg、0.75mg、1.5mgを1日1回又は速放錠(IR錠)0.125mg、0.5mgを1日3回(8－8－8時間間隔)5日間食後反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。LA錠は投与24時間後まで、IR錠は投与8時間後までの推移を検討した。LA錠投与時の血漿中濃度推移曲線は用量間で形状が類似しており、また、用量依存的な曝露の増加が認められた。同一の1日用量のIR錠投与後の結果と比較すると、LA錠投与後の$t_{max,ss}$は遅く、$C_{max,ss}$はやや高く、$C_{min,ss}$はやや低かった。定常状態の$AUC_{0\text{-}24}$及び$Ae_{0\text{-}24}$の統計的評価において両製剤の曝露量は生物学的に同等であると判断された[3)]。

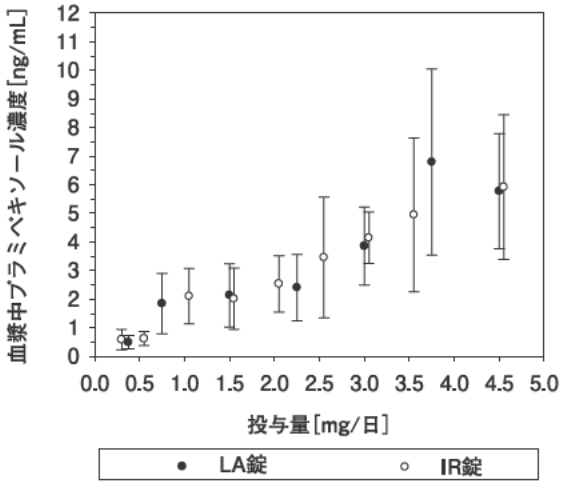
健康成人にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中濃度推移




（平均値±S.D.，n＝24）

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠0.375mg～4.5mg/日又はIR錠0.25mg～4.5mg/日を食後反復経口投与したときの定常状態におけるトラフ時の血漿中未変化体濃度を次図で示す。LA錠投与後の血漿中濃度は用量依存的に上昇した。同一の１日用量のLA錠又はIR錠を投与したとき（1.5mg、3.0mg、4.5mg/日）の定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度は、ほぼ同程度であった[4]。

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中トラフ濃度




（平均値±S.D.，LA錠　n＝57/5/62/13/43/8/24、
IR錠　n＝2/54/3/65/9/47/5/4/30）

＜母集団薬物動態解析＞

日本人を含む早期パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験から得られたデータ（146例）を用いて母集団薬物動態解析を行った。この結果から、クレアチニンクリアランス及び体重が薬物動態に影響を与える因子であることが示された。クレアチニンクリアランスが80mL/minから30mL/minに低下すると経口クリアランスは約53％低下するという結果が得られた[5]。

＜食事の影響＞

日本人健康成人を対象として実施したLA錠0.375mgとLA錠1.5mgの生物学的同等性試験において、定常状態におけるLA錠1.5mgに対する食事の影響を検討した。その結果、AUC及び$C_{max}$に関して、食事の影響は認められなかった。$t_{max}$は食後投与で６時間、空腹時投与後で４時間であった[6]。

**２．分布、代謝、排泄**

(1)分布（血清蛋白結合率）：ヒト血清蛋白結合率は17～26％であった（*in vitro*）[7]。

(2)代謝、排泄：健康成人に$^{14}$C-プラミペキソール塩酸塩水和物0.3mgを経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6％が尿中に、1.6％が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた（外国人のデータ）[8]。

**【臨床成績】**

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）PartⅡ（日常生活動作）及びPartⅢ（運動能力検査）を評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤（LA錠）の有効性が認められた。

**１．日本人を含む国際共同試験成績**

早期パーキンソン病患者523例（うち日本人81例、最大解析対象集団）を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善は速放錠（IR錠）に比較し劣らないことが示された。また、日本人集団でも全体の成績と比較して一貫性がみられた[9]。

国際共同二重盲検比較試験成績（UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量）

| 投与対象 | 投与群[a] | 症例数 | ベースライン（SD） | 33週後平均値（SD） | 変化量の調整平均[b] | vs PLAC優越性 | vs PPX-IR非劣性[c] [95％CI] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 早期パーキンソン病患者/レボドパ非併用 | PPX-LA | 213 | 30.0（13.1） | 20.4（13.0） | −8.6 | p=0.0001 | [−1.7～2.2] |
| | PPX-IR | 207 | 28.9（11.9） | 19.4（11.6） | −8.8 | p<0.0001 | − |
| | PLAC | 103 | 29.0（15.0） | 24.6（15.3） | −3.8 | − | − |

日本人集団における試験成績（UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量）

| 投与対象 | 投与群[a] | 症例数 | ベースライン（SD） | 33週後平均値（SD） | 変化量の調整平均[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 早期パーキンソン病患者/レボドパ非併用 | PPX-LA | 35 | 28.5（13.3） | 15.8（13.1） | −12.5 |
| | PPX-IR | 32 | 29.1（ 9.9） | 18.8（10.9） | −9.8 |
| | PLAC | 14 | 21.3（ 7.9） | 16.1（ 8.5） | −6.9 |

a）投与群PPX-LA：プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミペキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ

b）調整平均、95％信頼区間、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。

c）非劣性マージンは3.0とし、95％信頼区間の上限が3.0を含まないとき非劣性とした。

**２．海外国際共同試験成績**

進行期パーキンソン病患者507例（最大解析対象集団）を対象として実施された国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善はIR錠と同様であった[10]。

国際共同二重盲検比較試験成績（UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量）

| 投与対象 | 投与群[a] | 症例数 | ベースライン（SD） | 18週後平均値（SD） | 変化量の調整平均[b] | vs PLAC優越性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 進行期パーキンソン病患者/レボドパ併用 | PPX-LA | 161 | 41.7（17.7） | 29.5（17.3） | −11.0 | p=0.0001 |
| | PPX-IR | 172 | 40.8（17.4） | 27.2（16.4） | −12.8 | p<0.0001 |
| | PLAC | 174 | 40.0（18.1） | 33.2（17.4） | −6.1 | − |

a）投与群PPX-LA：プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミペキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ

b）調整平均、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。

**３．国内二重盲検比較試験成績**

レボドパ併用パーキンソン病患者112例（最大解析対象集団）を対象として実施した二重盲検比較試験において、LA錠はIR錠と同様にUPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアを改善した[4]。

国内二重盲検比較試験成績（UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量）

| 投与対象 | 投与群[a] | 症例数 | ベースライン（SD） | 12週後平均値（SD） | 変化量の調整平均[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| レボドパ併用パーキンソン病患者 | PPX-LA | 56 | 33.6（12.5） | 19.7（13.0） | −13.6 |
| | PPX-IR | 56 | 31.5（13.0） | 18.5（13.2） | −13.3 |

a）投与群PPX-LA：プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミペキソール塩酸塩水和物速放錠

b）調整平均は投与群を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。



0938

また、本試験の用量調整期(13週から16週)において、次表に示す1日用量レベルでLA錠又はIR錠からLA錠への切り替え成功例(UPDRS PartⅡ+PartⅢ合計スコアがベースラインから15%超悪化せず、副作用による中止なし)は、IR錠からLA錠では83.0%(44/53例)、LA錠からLA錠では78.4%(40/51例)であった[4]。

| | 二重盲検期<br>(切り替え前) | | 非盲検期<br>(切り替え後) |
|---|---|---|---|
| 1日用量レベル | PPX-IR | PPX-LA | PPX-LA |
| 1 | 0.25mg | 0.375mg | 0.375mg |
| 2 | 0.5mg | 0.375mg | 0.375mg |
| 3 | 1.0mg | 0.75mg | 0.75mg |
| 4 | 1.5mg | 1.5mg | 1.5mg |
| 5 | 2.0mg | 2.25mg | 2.25mg |
| 6 | 2.5mg | 3.0mg | 3.0mg |
| 7 | 3.0mg | 3.75mg | 3.0mg |
| 8 | 3.5mg | 4.5mg | 3.75mg |
| 9 | 4.5mg | 4.5mg | 4.5mg |

## 【薬効薬理】

### 1．パーキンソン病様症状改善作用

(1)MPTP誘発症状改善作用

MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)誘発パーキンソン病様症状をメシル酸ブロモクリプチンより低用量で改善した(アカゲザル[11])。

(2)無動・固縮に対する改善作用

レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた(マウス[11])。

### 2．作用機序

(1)ドパミンD2受容体に対する親和性(*in vitro*)

本剤はドパミンD2受容体ファミリー($D_2$、$D_3$、$D_4$)に対し強い親和性を示した[12]。

$D_1$及び$D_5$受容体に対する親和性は示さなかった[13]。

(2)ドパミンD2受容体刺激作用

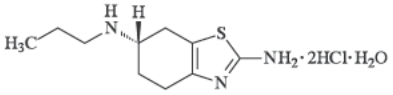
MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD2受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した(アカゲザル[14])。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した(ラット[15])。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラミペキソール塩酸塩水和物(JAN)
Pramipexole Hydrochloride Hydrate(JAN)
Pramipexole(INN)

化学名：(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

化学構造式：



分子式：$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量：302.26

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

融　点：約290℃（分解）

分配係数：log D＝-0.2(1-オクタノール/0.067mol/L リン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

## 【包　　装】

ミラペックスLA錠0.375mg：100錠(10錠×10)PTP
ミラペックスLA錠1.5mg　：100錠(10錠×10)PTP

## 【主要文献】


1)Wright C. E. et al：社内資料　相互作用に関する試験
2)Yamamura N. et al：社内資料　相互作用に関する試験
3)Sha K. et al：社内資料　健康成人での薬物動態試験
4)Sha K. et al：社内資料　国内二重盲検比較試験
5)Dansirikul C. et al：社内資料　母集団薬物動態解析
6)Sha K. et al：社内資料　生物学的同等性試験
7)Yokoyama K. et al：薬物動態 **14**(4)：300, 1999
8)Haeselbarth V. et al：社内資料　代謝、排泄に関する試験
9)Salin L. et al：社内資料　日本人を含む国際共同試験
10)Salin L. et al：社内資料　海外国際共同試験
11)Takeuchi S. et al：医学と薬学 **49**(6)：973, 2003
12)Mierau J. et al：Eur. J. Pharmacol., **290**：29, 1995
13)Mierau J.：Clin. Neuropharmacol., **18**：S195, 1995
14)Domino E. F. et al：Eur. J. Pharmacol., **325**：137, 1997
15)Bauer R. et al：社内資料　薬効薬理試験


## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎２丁目１番１号
ThinkPark Tower
0120-189-779
〈受付時間〉9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）



製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号



08-XX ①②

0831

＊＊2016年１月改訂(第14版)
＊2014年８月改訂

| 貯　　法 | 室温保存、遮光保存 |
|---|---|
| 使 用 期 限 | 外箱に使用期限を表示 |

| 日本標準商品分類番号 | |
|---|---|
| 871169 | 87119 |

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤
＊劇薬、処方箋医薬品注)

# ビ・シフロール®錠0.125mg
# ビ・シフロール®錠0.5mg
## BI・Sifrol®Tablets 0.125mg・0.5mg

(プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

®=登録商標

＊注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 錠0.125mg | 錠0.5mg |
|---|---|---|
| 承 認 番 号 | 21500AMY00154000 | 21500AMY00155000 |
| 薬 価 収 載 | 2003年12月 | |
| 販 売 開 始 | 2004年１月 | |
| 再審査結果 | 2013年12月 | |
| 効 能 追 加 | 2010年１月 | |
| ＊＊再審査結果 | 2015年９月 | |
| 国 際 誕 生 | 1997年７月 | |

Boehringer Ingelheim

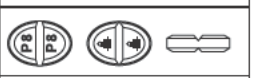
**【警告】**

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、また突発的睡眠等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」、「副作用」の項参照］

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
［動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)］
(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

| 販　売　名 | ビ・シフロール錠0.125mg | ビ・シフロール錠0.5mg |
|---|---|---|
| 成分・含量 | １錠中<br>プラミペキソール塩酸塩水和物　0.125mg | １錠中<br>プラミペキソール塩酸塩水和物　0.5mg |
| 添　加　物 | トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ポビドンK25、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール | |
| 剤　　形 | 白色の素錠 | 白色の素錠(割線) |
| 外　　形 |  |  |
| 長　　径 | 6mm | 10.6mm |
| 短　　径 | 6mm | 7.6mm |
| 厚　　さ | 2.3～2.5mm | 2.7～2.9mm |
| 重　　さ | 0.085g | 0.21g |
| 識別コード | P6 | P8 |

**【効能・効果】**

１．パーキンソン病
２．中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

**【用法・用量】**

１．パーキンソン病
通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として１日量0.25mgからはじめ、２週目に１日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、１週間毎に１日量として0.5mgずつ増量し、維持量(標準１日量1.5～4.5mg)を定める。１日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として1.5mg未満の場合は２回に分割して朝夕食後に、1.5mg以上の場合は３回に分割して毎食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、１日量は4.5mgを超えないこと。
２．中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)
通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として0.25mgを１日１回就寝２～３時間前に経口投与する。投与は１日0.125mgより開始し、症状に応じて１日0.75mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は１週間以上の間隔をあけて行うこと。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

１．パーキンソン病
(1)本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準１日量1.5～4.5mg)まで増量すること。
［「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］
(2)腎機能障害患者に対する投与法
本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが50mL/min未満)に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大１日量及び最大１回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。
［「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］

| クレアチニンクリアランス(mL/min) | 投与法 | 初回１日投与量 | 最大１日量 |
|---|---|---|---|
| クレアチニンクリアランス≧50 | １日量として1.5mg未満：１日２回投与 | 0.125mg×２回 | 4.5mg(1.5mg×３回) |
| | １日量として1.5mg以上：１日３回投与 | | |
| 50＞クレアチニンクリアランス≧20 | １日２回投与 | 0.125mg×２回 | 2.25mg(1.125mg×２回) |
| 20＞クレアチニンクリアランス | １日１回投与 | 0.125mg×１回 | 1.5mg(1.5mg×１回) |

２．中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)
特発性レストレスレッグス症候群における１日最大投与量(0.75mg)は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが20mL/min以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが20mL/min未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。
［「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］

【使用上の注意】

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
［症状が増悪又は発現しやすくなることがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)］

(2)腎機能障害のある患者
［副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照)］

(3)重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者
［副作用が発現しやすくなるおそれがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)］

(4)低血圧症の患者
［症状が悪化することがある。(「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)］

(5)高齢者
［「高齢者への投与」の項参照］

2．重要な基本的注意

(1)**突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。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。患者には本剤の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。**
［「警告」、「副作用」の項参照］

(2)特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
［「副作用」の項参照］

(3)臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤(レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ)と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。
［「相互作用」、「副作用」の項参照］

(4)パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。
［「副作用」の項参照］
なお、特発性レストレスレッグス症候群患者においては、パーキンソン病患者よりも用量が低いため、漸減しなくてもよい。
［「臨床成績」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)レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation(夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大)が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。

3．相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素P-450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

**［併用注意］(併用に注意すること)**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤<br>シメチジン、アマンタジン塩酸塩 | ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。 | カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。［「薬物動態」の項参照］ |
| 鎮静剤<br>アルコール | 作用が増強するおそれがある。 | 機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。 |
| ドパミン拮抗剤<br>フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | 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。 |
| 抗パーキンソン剤<br>レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ | ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。 | 相互に作用が増強することがある。 |

4．副作用

パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例337例中242例(71.8%)に副作用が報告され、主な副作用は、ジスキネジア59例(17.5%)、傾眠57例(16.9%)、嘔気57例(16.9%)、消化不良55例(16.3%)、幻覚52例(15.4%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は68例にみられ、主なものはCK(CPK)上昇7.6%(24/318例)、LDH上昇 4.8%(16/333例)、ALT(GPT)上昇4.2%(14/333例)であった。また、特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例174例中102例(58.6%)に副作用が報告され、主な副作用は、悪心52例(29.9%)、傾眠29例(16.7%)、頭痛13例(7.5%)、胃不快感12例(6.9%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は18例にみられ、主なものはトリグリセリド増加4.1%(7/169例)、好酸球増加3.0%(5/169例)、CK(CPK)増加2.4%(4/168例)であった。(承認時)

パーキンソン病患者を対象とした市販後臨床試験、特別調査並びに特定使用成績調査における調査症例3,094例中922例(29.8%)に副作用が認められた。

主な副作用は、傾眠285例(9.2%)、幻覚202例(6.5%)、悪心73例(2.4%)、便秘67例(2.2%)、妄想59例(1.9%)等であった。(再審査終了時)

**特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした特定使用成績調査における調査症例510例中77例(15.1%)に副作用が認められた。

主な副作用は、悪心14例(2.8%)、傾眠9例(1.8%)、頭痛、浮動性めまい、下肢静止不能症候群がそれぞれ5例(1.0%)等であった。(再審査終了時)

**(1)重大な副作用**

**1)**突発的睡眠(1.0%)**：
前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

**2)**幻覚(7.1%)、妄想(1.7%)、せん妄(1.4%)、激越(0.3%)、錯乱(0.3%)**：
幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、激越、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3)**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)**：
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)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投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

4)**悪性症候群(0.1%)**：
パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

5)**横紋筋融解症(頻度不明)**：
筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

**6)**肝機能障害(0.1%未満)**：
AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、総ビリルビン上昇等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5％以上 | 0.1～5％未満 | 0.1%未満 | 頻度不明[注] |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | | | 過敏症状 |
| ** 皮膚 | | 多汗、発疹、そう痒症 | 蕁麻疹、網状皮斑 | |
| 筋・骨格系 | | CK(CPK)上昇、背部痛、腰痛 | | |
| ** 中枢・末梢神経系 | 傾眠(9.6%) | めまい、ジスキネジア、頭痛、ジストニア、知覚減退、パーキンソニズムの増悪 | 緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、異常感覚、失神 | |
| 自律神経系 | | 口内乾燥、起立性低血圧、高血圧 | 唾液増加 | |
| 感覚器 | | 苦味 | 眼のちらつき、複視、羞明、霧視 | 視力低下 |
| ** 精神神経系 | | 食欲不振、不眠、不安、悪夢 | 神経過敏、気分高揚感、早朝覚醒、ねぼけ様症状、異夢、徘徊、過食(体重増加)、健忘、強迫性購買 | 病的性欲亢進、性欲減退、暴食、病的賭博、不穏 |
| ** 消化管 | | 悪心、消化不良、便秘、胃不快感、嘔吐、腹痛、胃潰瘍、胃炎、上腹部痛 | 口内炎、鼓腸放屁、イレウス、体重減少 | |
| 肝臓 | | 肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等)、γ-GTP上昇 | | |
| 内分泌 | | | プロラクチン低下、成長ホルモン上昇 | |
| 代謝 | | 血糖値上昇 | | |
| 循環器 | | 低血圧、動悸 | | |
| 泌尿器系 | | 排尿頻回、尿蛋白陽性 | 尿閉 | |
| ** 一般的全身障害 | | 末梢性浮腫、胸痛、倦怠感、脱力感、転倒、口渇 | 疲労感、手がピリピリする | |
| ** 呼吸器 | | | 呼吸困難、肺炎、しゃっくり | |

注)海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明

**5．高齢者への投与**

(1)パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高い傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

(2)本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量(1日1回0.125mg)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
[「薬物動態」の項参照]

**6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。
[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。]
1)受胎能及び一般生殖能試験(Seg.Ⅰ)(2.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。
2)器官形成期投与試験(Seg.Ⅱ)(1.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。
3)周産期及び授乳期投与試験(Seg.Ⅲ)(0.5mg/kg以上)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

**7．小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

**8．過量投与**

(1)症状
本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。

(2)処置
精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。
[「薬物動態」の項参照]

**9．適用上の注意**

薬剤交付時

(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)本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

**10. その他の注意**

ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

## 【薬物動態】

### 1．血中濃度

(1)単回投与

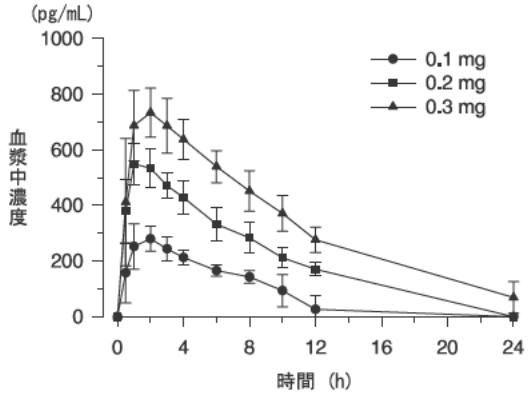
健康成人に本剤0.1、0.2、0.3mgを空腹時に単回経口投与したときの、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを次表に、また、血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。Cmax及びAUCは用量直線性を示した[1]。

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の薬物動態パラメータ値(空腹時投与)

| 薬物動態パラメータ | 0.1mg | 0.2mg | 0.3mg |
|---|---|---|---|
| Cmax(pg/mL) | 294.6±46.3 | 583.2±69.9 | 766.3±88.8 |
| tmax(h) | 1.5±0.5 | 1.4±0.5 | 2.3±1.2 |
| t1/2(h) | 7.71±1.90 | 6.36±1.46 | 6.94±1.09 |
| AUC0-∞(pg·h/mL) | 3139.2±548.5 | 5642.5±681.6 | 9135.8±1422.2 |

(平均値±S.D., n=8)

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の血漿中濃度推移



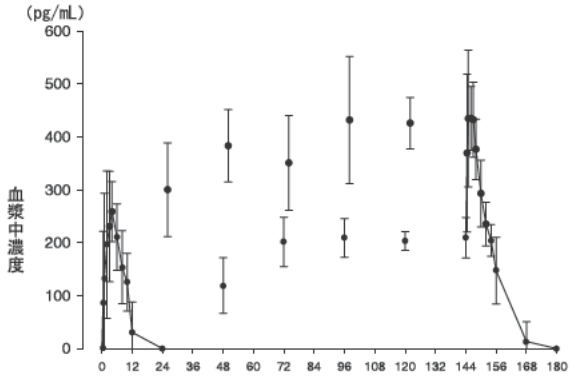

(空腹時投与、平均値±S.D., n=8)

(2)反復投与

<血漿中未変化体濃度推移>

健康成人に本剤0.1mgを第1日目は1日1回、2日目は1日2回、3～6日目は1日3回、7日目は1回食後反復経口投与したときの、血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。血漿中未変化体濃度は1日3回投与開始後3日で定常状態に達した。また、単回投与後の薬物動態パラメータから予測される以上の反復投与による蓄積性はなかった[2]。

プラミペキソール塩酸塩水和物0.1mg 反復投与時の血漿中濃度推移

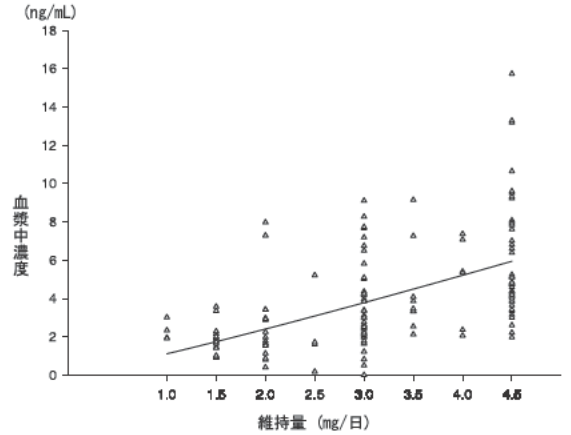



(食後投与、平均値±S.D., n=8)

<維持量に対する血漿中濃度>

パーキンソン病患者に、本剤1.0～4.5mgを反復経口投与後の定常状態(維持量投与開始後4日目以降)において、次図に示すとおり血漿中濃度のトラフ値は投与量に対して直線的に増加することが示唆された。同一被験者における定常状態のトラフ値に大きな変化は認められず、本剤反復投与後の定常状態における蓄積は認められなかった[3]。

プラミペキソール塩酸塩水和物 反復投与時の維持量に対する血漿中濃度




(定常状態におけるトラフ値(142試料)、パワーモデル$y=ax^b$)

(3)生物学的利用率(外国人のデータ、健康成人)

本剤の生物学的利用率は90～93%であった[4,5]。

(4)食事の影響

健康成人に本剤0.25mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを比較した。その結果、薬物動態パラメータに有意な差は認められず、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。(外国人のデータ)[6] なお、国内で実施された健康成人に対する単回投与(空腹時投与)[1]及び反復投与の第1日目(食後投与)[2]の薬物動態パラメータを比較した。その結果、tmaxは食後投与で3.1時間と空腹時投与(1.5時間)に比し延長する傾向が認められたが、Cmax、AUC及びt1/2はいずれも類似しており、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。

### 2．分布、代謝、排泄

(1)分布(血清蛋白結合率):ヒト血清蛋白結合率は17～26%であった(in vitro)[7]。

(2)代謝、排泄:健康成人に$^{14}$C-プラミペキソール塩酸塩水和物0.3mgを経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6%が尿中に、1.6%が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた(外国人のデータ)[4]。

### 3．シメチジン、アマンタジン塩酸塩との薬物相互作用

健康成人12例を対象に本剤0.25mg及びシメチジン300mgを併用経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。その結果、本剤単独投与に比し併用投与では本剤の尿中未変化体総排泄量に有意な変化は認めなかったが、腎クリアランス(CLr)は30～39%有意に低下し、t1/2は延長した[8]。このことから、本剤も腎臓の有機カチオン輸送系を介して尿細管分泌されることが示唆された。(外国人のデータ)

また、パーキンソン病患者に本剤1.0～4.5mgを反復経口投与し、定常状態(維持量投与開始後4日目以降)における血漿中濃度(52例)から、探索的にポピュレーションファーマコキネティクス解析によりアマンタジン塩酸塩との併用(28例)による影響を検討した結果、本剤のクリアランスが低下することが確認された[9]。

### 4．腎機能障害患者における薬物動態

健康成人、軽度(50≦クレアチニンクリアランス<80mL/min)、中等度(30≦クレアチニンクリアランス<50mL/min)及び高度(5≦クレアチニンクリアランス<30mL/min)の腎機能障害患者並びに透析患者計26例を対象に本剤0.25mgを投与し、薬物動態を検討した。その結果、Cmax、tmax及びVd/Fに有意な差は認められなかったが、次表に示すとおりt1/2は中等度及び高度の腎機能障害患者において、健康成人の約3倍に延長した。なお、透析されたプラミペキソール塩酸塩水和物は投与量の約9%であった(外国人のデータ)[10]。

プラミペキソール塩酸塩水和物0.25mg 単回投与時の薬物動態パラメータ値(健康成人、腎機能障害患者)

| 投与対象 | クレアチニンクリアランス (mL/min) | 例数 | AUC0-∞ (ng·h/mL) | t1/2(h) | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | >80 | 6 | 7.33±1.49 | 11.3±2.72 | 411±85.9 | 277±59.0 |
| 軽度腎機能障害患者 | 50～79 | 6 | 10.2±2.29 | 15.3±3.82 | 297±57.2 | 206±79.0(注1) |
| 中等度腎機能障害患者 | 30～49 | 5 | 16.4±5.45 | 36.3±18.8 | 192±52.5 | 105±43.9(注2) |
| 高度腎機能障害患者 | 5～29 | 3 | 22.6±3.48 | 38.4±12.7 | 131±22.2 | 32.8±15.6 |

(注1)n=5、注2)n=4、平均値±S.D.)

また、日本人を含む早期パーキンソン病患者に本剤及びプラミペキソール塩酸塩水和物の徐放錠を投与して得られた血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランスが80mL/minから30mL/minに低下すると経口クリアランスは約53%低下した[11]。

## 【臨床成績】

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) PartⅡ(日常生活動作)及びPartⅢ(運動能力検査)を主要評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

### 1．国内二重盲検比較試験成績

パーキンソン病患者315例を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較しUPDRS PartⅡ及びPartⅢの各合計スコアを有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はブロモクリプチンメシル酸塩に比較し劣らないことが示された[12]。

国内二重盲検比較試験成績(UPDRSの各合計スコアの変化量(維持期最終値-投与前値))

| 投与対象 (試験番号) | UPDRS | 投与群a) | 症例数 | 変化量b) (維持期最終時-投与前) | PPX vs PLAC 優越性c) | PPX vs BROM 非劣性d)変化量差 (90%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| パーキンソン病患者/レボドパ併用 (248.505) | PartⅡ | PPX | 102 | -2.50(-3.98) | <0.001 | 0.74 (-0.16～1.63) |
| | | PLAC | 107 | -1.00 | | |
| | | BROM | 104 | (-3.25) | | |
| | PartⅢ | PPX | 102 | -10.00(-11.75) | <0.001 | 1.76 (-0.65～4.09) |
| | | PLAC | 107 | -5.00 | | |
| | | BROM | 104 | (-9.98) | | |

a)投与群PPX:プラミペキソール塩酸塩水和物、PLAC:プラセボ、BROM:ブロモクリプチンメシル酸塩

b)変化量は中央値と(平均値)を示した。

c)Wilcoxon二標本検定のp値を示した。

d)同等限界ΔはUPDRS PartⅡ1.0、UPDRS PartⅢ2.0

また、UPDRS PartⅡ又はPartⅢの合計スコアが30%以上の減少率を示した症例の割合を次表に示す。

| | プラミペキソール塩酸塩水和物 | ブロモクリプチンメシル酸塩 | プラセボ |
|---|---|---|---|
| UPDRS PartⅡ | 56.9%(58/102例) | 49.0%(51/104例) | 29.9%(32/107例) |
| UPDRS PartⅢ | 63.7%(65/102例) | 60.6%(63/104例) | 36.4%(39/107例) |



0831

**2．海外二重盲検比較試験成績**

海外でパーキンソン病患者を対象として実施され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 PartⅡ及びPartⅢの各合計スコアを有意に改善した[13,14,15]。

海外主要臨床試験成績（UPDRSの各合計スコアの変化量（維持期最終値－投与前値））

| 投与対象（試験番号） | | UPDRS | 投与群[a] | 症例数 | 変化量[b]（維持期最終時－投与前） | PPX vs PLAC 優越性[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| パーキンソン病患者 | レボドパ非併用（248.323） | PartⅡ | PPX | 163 | −1.9 | ＜0.001 |
| | | | PLAC | 170 | 0.4 | |
| | | PartⅢ | PPX | 162 | −5.0 | ＜0.001 |
| | | | PLAC | 168 | 0.8 | |
| | レボドパ非併用（248.324） | PartⅡ | PPX | 144 | −2.7 | 0.002 |
| | | | PLAC | 143 | −1.3 | |
| | | PartⅢ | PPX | 144 | −6.2 | ＜0.001 |
| | | | PLAC | 142 | −2.6 | |
| | レボドパ併用（248.326） | PartⅡ | PPX | 79 | −2.50 | ＜0.001 |
| | | | PLAC | 83 | −0.50 | |
| | | PartⅢ | PPX | 79 | −6.00 | ＜0.001 |
| | | | PLAC | 83 | −2.00 | |

a）投与群PPX：プラミペキソール塩酸塩水和物、PLAC：プラセボ
b）248.326試験の変化量は中央値、その他は平均値で示した。
c）248.326試験はWilcoxon二標本検定、その他はANOVAのp値を示した。

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）上の測定時寝床中での周期性四肢運動指数（PLMI）のベースラインからの変化量及び国際レストレスレッグス症候群研究グループ重症度スケール（IRLS：International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale）合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として実施した国内二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

**1．国内第Ⅱ相二重盲検比較試験成績**

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較しPSG上でPLMIの有意な減少を示した。また、IRLS合計スコアのベースラインからの変化量でもプラセボと比較して有意な減少を示した。なお、本剤の初回用量は0.125mgとし、1週間毎に0.25mg、0.5mg、0.75mgまで有害事象の発現がない限り漸増した[16]。

PLMIの変化量

| 投与群[a] | 症例数 | ベースライン | 投与6週 | 変化量[b] | PPX vs PLAC 優越性[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| PPX | 20 | 29.6 | 4.6 | −25.0 | 0.0019 |
| PLAC | 18 | 46.0 | 39.5 | −6.5 | |

IRLS合計スコアの変化量

| 投与群[a] | 症例数 | ベースライン | 投与6週 | 変化量[b] | PPX vs PLAC 優越性[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| PPX | 20 | 23.4 | 7.3 | −16.1 | 0.0005 |
| PLAC | 21 | 25.1 | 18.7 | −6.4 | |

a）投与群PPX：プラミペキソール塩酸塩水和物、PLAC：プラセボ
b）PLMI、IRLS合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。
c）ANCOVAのp値を示した。

**2．国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績**

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤0.25、0.5mg及び0.75mg/日のいずれの用量群においてもIRLS合計スコアのベースラインからの変化量は10以上減少した。10以上の減少は重症度分類（0-10：軽度、11-20：中等度、21-30：高度、31-40：非常に高度）において重症度が1段階改善することを意味し、臨床的に意義のある改善を示した。また、非盲検期において、投与52週までIRLS合計スコアの安定した減少を示した[17]。

二重盲検期

| 投与群[a] | 症例数 | ベースライン | 投与6週 | 変化量 |
|---|---|---|---|---|
| PPX（合計） | 154 | 22.3 | 10.1 | −12.2 |
| 0.25mg | 48 | 21.4 | 9.8 | −11.7 |
| 0.5mg | 53 | 22.6 | 9.9 | −12.7 |
| 0.75mg | 53 | 22.8 | 10.7 | −12.1 |

非盲検期

| | ベースライン | 投与12週 | 投与24週 | 投与52週 |
|---|---|---|---|---|
| 症例数 | 140 | 138 | 131 | 119 |
| IRLS合計スコア | 22.3 | 8.2 | 7.3 | 4.9 |
| 変化量 | — | −14.1 | −14.9 | −17.2 |

a）投与群PPX：プラミペキソール塩酸塩水和物
IRLS合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。

なお、最大0.75mg/日から漸減せずに投与中止した場合でも悪性症候群は認められなかった。

## 【薬効薬理】

**1．パーキンソン病様症状改善作用**

（1）MPTP誘発症状改善作用

MPTP（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine）誘発パーキンソン病様症状をブロモクリプチンメシル酸塩より低用量で改善した（アカゲザル[18]）。

（2）無動・固縮に対する改善作用

レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた（マウス[18]）。

**2．レストレスレッグス症候群様症状の改善作用**

6-OHDA（6-hydroxydopamine）により脳内のドパミン神経を変性させたラットにおいては、立ち上がり行動回数と立位時間が増加したが、本剤投与によりこれらの増加は抑制された[19]。

**3．作用機序**

（1）ドパミンD2受容体に対する親和性（in vitro）

本剤はドパミンD2受容体ファミリー（$D_2$、$D_3$、$D_4$）に対し強い親和性を示した[20]。$D_1$及び$D_5$受容体に対する親和性は示さなかった[21]。

（2）ドパミンD2受容体刺激作用

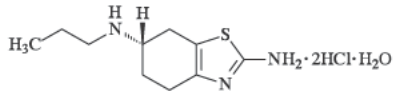
MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD2受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した（アカゲザル[22]）。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した（ラット[23]）。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラミペキソール塩酸塩水和物（JAN）
Pramipexole Hydrochloride Hydrate（JAN）
Pramipexole（INN）

化学名：（*S*）-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

化学構造式：



分子式：$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$
分子量：302.26
性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくい。
融　点：約290℃（分解）
分配係数：logD＝−0.2（1-オクタノール/0.067mol/Lリン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃）

## 【包　　装】

ビ・シフロール錠0.125mg：100錠（10錠×10）PTP
500錠（10錠×50）PTP
ビ・シフロール錠0.5mg　：100錠（10錠×10）PTP
500錠（10錠×50）PTP

## 【主要文献】


1）入江伸ほか：臨床医薬 19（2）：149, 2003
2）入江伸ほか：臨床医薬 19（2）：163, 2003
3）吉川浩一ほか：社内資料　日本人パーキンソン病患者の薬物動態解析
4）Haeselbarth V. et al：社内資料　外国健康成人の薬物動態解析（標識）
5）Haeselbarth V. et al：社内資料　外国健康成人の薬物動態解析（非標識）
6）Sisson L. T. et al：社内資料　薬物動態に対する食事の影響
7）Yokoyama K et al：薬物動態 14（4）：300, 1999
8）Wright C. E. et al：社内資料　薬物動態に対するシメチジンの影響
9）Yamamura N. et al：社内資料　日本人パーキンソン病患者母集団動態解析
10）Wright C. E. et al：社内資料　外国人腎機能障害患者の薬物動態解析
11）Dansirikul C. et al：社内資料　母集団薬物動態解析
12）Mizuno Y. et al：Movement Disorders 18（10）：1149, 2003
13）Shannon K. M.：Neurology 49（3）：724, 1997
14）Wright C. E. et al：社内資料　外国人初期パーキンソン病患者第Ⅲ相試験
15）Guttman M.：Neurology 49（4）：1060, 1997
16）Sha K. et al：社内資料　日本人特発性レストレスレッグス症候群患者第Ⅱ相試験
17）Sha K. et al：社内資料　日本人特発性レストレスレッグス症候群患者第Ⅲ相試験
18）武内正吾ほか：医学と薬学 49（6）：973, 2003
19）Ondo WG. et al：Movement Disorders 15（1）：154, 2000
20）Mierau J. et al：Eur. J. Pharmacol., 290：29, 1995
21）Mierau J.：Clin. Neuropharmacol., 18：S195, 1995
22）Domino E. F. et al：Eur. J. Pharmacol., 325：137, 1997
23）Bauer R. et al：社内資料　作用機序に関する薬理学的検討


## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
〈受付時間〉9:00～18:00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）



製造販売
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号


21-xx

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

1.8

## 添付文書（案）

久光製薬株式会社

# 目次

1.8　添付文書（案）.....4
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠.....4
1.8.1.1　効能・効果（案）.....4
1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠.....4
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠.....5
1.8.2.1　用法・用量（案）.....5
1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠.....5
1.8.3　効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....9
1.8.4　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....9
1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....9
1.8.5.1　警告.....9
1.8.5.2　禁忌.....10
1.8.5.3　原則禁忌.....10
1.8.5.4　慎重投与.....11
1.8.5.5　重要な基本的注意.....13
1.8.5.6　相互作用.....15
1.8.5.7　副作用.....16
1.8.5.8　高齢者への投与.....18
1.8.5.9　妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....18
1.8.5.10　小児等への投与.....18
1.8.5.11　臨床検査結果に及ぼす影響.....19
1.8.5.12　過量投与.....19
1.8.5.13　適用上の注意.....20
1.8.5.14　その他の注意.....21
1.8.6　参考文献.....21
1.8.7　添付文書（案）.....21

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HP-3000 | 1cm$^2$ あたりにロピニロール塩酸塩を 1.50mg 含有するテープ剤（総称）<br>申請製剤：<br>1 枚（5.33cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 8mg 含有<br>1 枚（10.67cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 16mg 含有<br>1 枚（16.00cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 24mg 含有<br>1 枚（21.33cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 32mg 含有<br>1 枚（26.67cm$^2$）中にロピニロール塩酸塩を 40mg 含有 |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24}$ | 0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{\tau}^{ss}$ | 反復投与時の投与間隔における定常状態での血中濃度-時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | 単回又は反復投与時における最高血中濃度 |
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| GMR | geometric mean ratio：幾何平均値の比 |
| L-DOPA | levodopa; 3-hydroxy-L-tyrosine 又は 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine：レボドパ |
| LOCF | last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用 |
| PPS | per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団 |
| $t_{1/2}$ | log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（$\lambda_Z$）から算出した消失半減期 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale：パーキンソン病統一スケール |

# 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| JP-01 試験 | 健康成人男性を対象とした薬物動態試験－貼付部位の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-01） |
| JP-02 試験 | 健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-02） |
| JP-04 試験 | L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-04） |
| JP-05 試験 | L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-05） |
| JP-06 試験 | L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした並行群間比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-06） |
| JP-07 試験 | パーキンソン病患者を対象とした長期投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-JP-07） |
| US-02 試験 | 健康成人を対象とした海外単回投与試験－カバー材有無の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-US-02） |
| US-04 試験 | パーキンソン病患者を対象とした海外反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3000-US-04） |

# 1.8 添付文書（案）

## 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.1.1 効能・効果（案）

| |
|---|
| パーキンソン病 |

### 1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-04 試験において、HP-3000 6.8～54.0mg（ロピニロール塩酸塩として 6.8～54.0mg 含有、以下同様）を任意漸増法にて 16 週間投与した際の UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を指標とし、本剤の有効性を検討した。PPS での投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、HP-3000 群で-8.4、プラセボ群で-4.9、群間差（95%信頼区間）は-3.5（-5.2, -1.7）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された［p = 0.0001、投与群及び UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析］（2.5.4.3.2 参照）。

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-05 試験において、HP-3000 6.8～54.0mg を任意漸増法にて 16 週間投与した際の UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量を指標とし、本剤の有効性を検討した。PPS での投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、HP-3000 群で-8.4、プラセボ群で-3.5、群間差（95%信頼区間）は-4.8（-6.5, -3.2）であり、HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（p < 0.0001、投与群及び UPDRS part III 合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析）（2.5.4.3.3 参照）。

以上より、第 II 相試験である JP-04 試験及び JP-05 試験のいずれの試験でも HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

また、JP-04 試験及び JP-05 試験において、投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上改善）が存在した最終評価時点の 1 日投与量は、JP-04 試験では 13.5～54.0mg、JP-05 試験では 20.3～54.0mg であり、有効性を示した用量範囲は両試験でほぼ同じであったことから（2.5.4.3.4 参照）、機構の助言を踏まえ、第 III 相試験は L-DOPA 併用患者を対象とした 1 試験（JP-06 試験）のみ実施した（2.5.1.4.4 参照）。

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした JP-06 試験において、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて 16 週間投与した際の UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を指標とし、本剤のプラセボに対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠に対する非劣性を検討した。FAS での投与開始後 16 週（LOCF）における UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、HP-3000 群で-9.8、プラセボ群で-4.3、ロピニロール塩酸塩徐放錠群で-10.1 であった。HP-3000 群とプラセボ群の群間差（95%信頼区間）は-5.4（-7.3, -3.6）であり、95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が検証された［p < 0.0001、投与群及び UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明

変数とした共分散分析]。また、HP-3000 群とロピニロール塩酸塩徐放錠群の群間差（95%信頼区間）は 0.3（-1.2, 1.8）であり、95%信頼区間の上限が 2.5（非劣性マージン）を下回ったことから HP-3000 群のロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された［投与群及び UPDRS part III（on 時）合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析］（2.5.4.3.5 参照）。

L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者を対象とした JP-07 試験において、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて長期投与（治験薬投与期間として 52 週間）した際の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量を指標とし、本剤の有効性を検討した。FAS での L-DOPA 併用又は非併用患者における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量は、いずれも 16 週まで改善方向に推移し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。52 週（LOCF）における UPDRS part III 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、L-DOPA 併用患者で-10.1、L-DOPA 非併用患者で-8.1 であった（2.5.4.3.6 参照）。

L-DOPA 併用又は非併用患者のいずれにおいても、長期投与において効果の持続が確認された（2.5.4.5 参照）。

以上より、本剤は、第 II 相試験（JP-04 試験、JP-05 試験）において、L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者ともにプラセボ群に対して優越性を示したこと、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象とした第 III 相試験（JP-06 試験）において、プラセボ群に対して優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対して非劣性が検証されたこと、長期投与試験（JP-07 試験）において L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者ともに持続した効果を示すことが確認されたことから、効能・効果（案）を「パーキンソン病」と設定した。

## 1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法・用量（案）

| |
|---|
| 通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg を超えないこととする。 |

### 1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は健康成人、L-DOPA 併用及び非併用パーキンソン病患者における臨床試験結果より設定した。

(1) 投与回数の検討

JP-02 試験において、健康成人男性を対象に HP-3000 1.2 及び 4.8mg を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、別の健康成人男性を対象に HP-3000 4.8mg を胸部に 1 日 1 回 7 回反復投与した際の薬物動態を検討した。単回投与において、血漿中ロピニロールの $t_{max}$（最頻値）は、HP-3000 1.2mg 投与時では 20.0 及び 24.0hr（最頻値が 2 つ）、HP-3000 4.8mg 投与

時では 20.0hr であった。また、反復投与において、HP-3000 4.8mg 投与時の $t_{max}$（最頻値）は投与 1 回目で 20.0hr、投与 7 回目で 16.0hr であった（2.5.3.3.1.2 参照）。

これらの結果に加え、入浴等の生活習慣、1 日の生活サイクルを考慮し、以降の臨床試験では投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）とした。

(2) 投与部位の検討

JP-01 試験において、健康成人男性を対象に HP-3000 4.8mg を 5 部位 5 期クロスオーバー法により同一被験者の胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の血漿中ロピニロールの薬物動態について比較検討した。その結果、各投与部位間における GMR（推定値）は、$AUC_{0-t}$ で 0.738～1.308、$C_{max}$ で 0.763～1.295 であった。いずれの投与部位間においても GMR（推定値）が 1 に近く、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、$t_{max}$（最頻値）は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$（平均値）は 10.5～11.5hr であり、いずれの投与部位においても同様の値を示した。

したがって、いずれの投与部位においても HP-3000 は同様の薬物動態を示すと考えられた（2.5.3.3.1.1 参照）。

以上より、本剤は 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付することとした。

(3) 薬物動態による用量の検討

HP-3000 の用量は、既承認のロピニロール塩酸塩を含有する経口剤投与時の血漿中ロピニロール濃度から算出した $AUC_{0-\infty}$を参考に設定し、最大用量は既承認の経口剤の曝露量を超えないように設定した。漸増用量は既承認の経口剤と同様に、最小用量と同用量とすることとした。

パーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験の結果、ロピニロール塩酸塩錠 7.5mg/d とロピニロール塩酸塩徐放錠 8mg/d を投与した際、定常状態における投与量補正 $AUC_{0-24}$ に生物学的同等性が認められていることが報告されている。このことを踏まえ、JP-02 試験のロピニロール塩酸塩錠 0.25mg（ロピニロールとして 0.25mg 含有）を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$を、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小規格である 2mg 相当に換算し、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg（ロピニロールとして 2mg 含有、以下同様）に $AUC_{0-\infty}$が近似する HP-3000 の用量を 6.8mg と設定した（2.5.2.4 参照）。これに基づき、ロピニロール塩酸塩徐放錠の最小用量 2mg 及び最大用量 16mg に相当する HP-3000 の用量をそれぞれ 6.8mg 及び 54.0mg と設定し、漸増用量を 6.8mg として JP-04 試験及び JP-05 試験を実施することとした。

(4) 最小用量 6.8mg 及び最大用量 54.0mg とした臨床試験

JP-04 試験は L-DOPA 併用パーキンソン病患者、JP-05 試験は L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象とし、HP-3000 6.8～54.0mg を任意漸増法にて 16 週間反復投与し有効性及び安全性を検討した結果、いずれの試験でも主要評価項目である UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのベースラインからの変化量において HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性が確認された（2.5.4.3.2 及び 2.5.4.3.3 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった。

(5) 薬物動態による用量の再検討

JP-04 試験及び JP-05 試験の実施中に得られた外国人パーキンソン病患者を対象とした US-04 試験の薬物動態パラメータを用いて用量の再検討を行った。HP-3000 6.8～40.5mg 及びロピニロール塩酸塩徐放錠 2～12mg 投与時の $AUC_{\tau}^{ss}$ を、HP-3000 は 6.8mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠は 2mg に基準化した値を用いて、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当に対する HP-3000 6.8mg 相当の製剤比を算出したところ、その推定値は 0.836 であった。このことから、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg 相当の $AUC_{\tau}^{ss}$ に対応する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた。JP-02 試験及び US-02 試験の比較結果から、HP-3000 の薬物動態について民族間で本質的な差異はないと考えられることから、日本人パーキンソン病患者においてもロピニロール塩酸塩徐放錠 2mg に AUC が近似する HP-3000 の用量は 8mg と考えられた（2.5.2.4 参照）。本邦におけるロピニロール塩酸塩徐放錠の最小用量が 2mg、最大用量が 16mg であることを踏まえ、HP-3000 の最小用量を 8mg、最大用量を 64mg と再設定し、漸増用量を 8mg として JP-06 試験及び JP-07 試験を実施することとした。

(6) 最小用量 8mg 及び最大用量 64mg とした臨床試験

JP-06 試験では、L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に、HP-3000 8～64mg、ロピニロール塩酸塩徐放錠 2～16mg 又はプラセボを任意漸増法にて 16 週間反復投与し有効性及び安全性を検討した結果、主要評価項目である UPDRS part III（on 時）合計スコアにおいて HP-3000 群のプラセボ群に対する優越性及びロピニロール塩酸塩徐放錠群に対する非劣性が検証された（2.5.4.3.5 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった。

JP-07 試験では、L-DOPA 併用又は非併用パーキンソン病患者［それぞれの患者に、ドパミンアゴニスト未使用患者と他のドパミンアゴニストからの切替え患者（ドパミンアゴニスト使用患者）を含む］を対象に、HP-3000 8～64mg を任意漸増法にて長期間（52 週間）反復投与し、安全性、有効性及び薬物動態を検討した結果、UPDRS part III 合計スコアにおいて効果の持続が確認された（2.5.4.5 参照）。また安全性に大きな問題はなく、定常状態において用量に比例して血漿中ロピニロール濃度が増加することが確認された（2.5.3.3.2.2 参照）。

(7) 漸増方法の検討

JP-06 試験では、HP-3000 8mg から投与を開始し、以後、臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量し、患者ごとの至適用量を定めた。治験薬投与開始後 2 週までは 1 週間ごとに、以降は 2 週間ごとに用量の増量を判断した。なお、同一用量の投与期間は 7 日以上とした。

JP-07 試験では、ドパミンアゴニスト未使用患者は HP-3000 8mg から、ドパミンアゴニスト使用患者は服用中のドパミンアゴニストの用量を基に切替換算表に従った用量から投与を開始した。いずれの患者においても臨床的改善が期待できる場合には 8mg ずつ増量することとし、治験薬投与開始後 4 週までは 1 週間ごとに、16 週までは 2 週間ごとに、以降は 4 週間ごとに用量の増量、維持又は減量を判断した。なお、増量時には少なくとも同一用量の投与期間を 4 日以上設定することとした。

これらの漸増方法により実施した JP-06 試験及び JP-07 試験の結果は、いずれにおいても HP-3000 8～64mg の範囲において有効性が確認され、安全性に大きな問題が認められなかったこ

とから、増量を判断するまでの用量の維持期間は JP-06 試験で設定していた 7 日間（1 週間）以上、漸増用量は 8mg とすることが妥当と考えられた（2.5.4.4 参照）。

(8) 維持用量の検討

JP-06 試験及び JP-07 試験において、最終評価時点の UPDRS part III（L-DOPA 併用は on 時）合計スコアのレスポンダー（ベースラインから 20%以上の改善）は、各試験で 8～64mg の全ての用量でみられた（2.5.4.3.5 及び 2.5.4.3.6 参照）。

したがって、8～64mg のいずれの用量においても維持用量となり得ると考えられた。

以上より、本剤の用法・用量（案）は「通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg を超えないこととする。」とした。

### 1.8.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 効能・効果に関連する使用上の注意（案） | 効能・効果に関連する<br>使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 用法・用量に関連する使用上の注意（案） | 用法・用量に関連する<br>使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 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ながら慎重に増量し、患者毎に適切な維持量を定めること。 | JP-06 試験にて本剤とロピニロール塩酸塩徐放錠を比較検討した結果、ロピニロール塩酸塩徐放錠より 2%を超えて上回った本剤の有害事象は、適用部位における有害事象を除きみられなかった。両製剤で発現した有害事象の種類及び発現頻度に大きな違いはなかったため、ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠にて注意喚起を行っていることから設定した。 |

### 1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.5.1 警告

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 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、またドパミン受容体作動薬の投与において、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、本剤使用中には、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） | 国内臨床試験において、突発的睡眠 0.7%（5/760 例）及び傾眠 11.3%（86/760 例）が認められている。前兆のない突発的睡眠が発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性があるため、本剤使用中に自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業を行わないよう、警告を設定した。 |

### 1.8.5.2 禁忌

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| （次の患者には使用しないこと）<br>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） | (1) 国内臨床試験において、過敏症は認められていないが、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者が使用した場合、過敏症を発現する可能性があることから設定した。<br>(2) 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児毒性（体重減少、胎児の着床後死亡数の増加及び指の奇形）が確認されているため設定した[1)]。 |

### 1.8.5.3 原則禁忌

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

## 1.8.5.4 慎重投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| （次の患者には慎重に使用すること） | |
| (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。］ | (1) 国内臨床試験において、幻覚 3.6%（27/760 例）、妄想 0.4%（3/760 例）、興奮（激越）0.1%（1/760 例）及び譫妄 0.7%（5/760 例）等の精神症状を認めており、ドパミン受容体刺激作用により発現することから設定した。 |
| (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。］ | (2) 国内臨床試験において、上室性期外収縮 0.7%（5/760 例）、心室性期外収縮 0.4%（3/760 例）及び動悸 0.4%（3/760 例）等の心臓障害を認めており、ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠においても注意喚起されていることから設定した。 |
| (3) 低血圧症の患者［症状が悪化することがある。］ | (3) 国内臨床試験において、起立性低血圧 2.1%（16/760 例）、低血圧 0.3%（2/760 例）及び血圧低下 0.3%（2/760 例）を認めており、ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠においても注意喚起されていることから設定した。 |
| (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。］ | (4) 本剤は主に腎臓で排泄されるが、重度の腎障害のある患者において、使用経験がなく、安全性は確立されていない。ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠においても注意喚起されていることから設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| （次の患者には慎重に使用すること）<br>(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。］ | (5) 本剤は主に肝臓で代謝されるが、肝障害のある患者において、使用経験がなく、安全性は確立されていない。慎重に使用する必要があるため、設定した。 |
| (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） | (6) 一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していると考えられており、慎重に使用する必要があるため、設定した。 |

## 1.8.5.5 重要な基本的注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| (1) ドパミン受容体作動薬の投与において、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。患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照） | (1) 国内臨床試験において、突発的睡眠 0.7%（5/760 例）が発現しており、本剤使用中に前兆のない突発的睡眠を発現した場合、極めて重大な事故につながる危険性があるため、設定した。 |
| (2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の使用は少量から始め、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、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。 | (2) 国内臨床試験において、起立性低血圧 2.1%（16/760 例）が認められており、副作用発現時に適切な処置をする必要があるため、設定した。 |
| (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、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照） | (3) 国内臨床試験において、ジスキネジア 5.7%（43/760 例）、幻覚 3.6%（27/760 例）が認められた。これらの事象はドパミン受容体刺激作用により発現することが知られており、他の抗パーキンソン病薬を併用した場合、これらの事象が発現しやすくなる可能性があるため、設定した。 |
| (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。（「副作用」の項参照）］ | (4) ドパミン受容体作動薬を急激な減量又は中止した場合に悪性症候群を誘発することがある。国内臨床試験では認められなかったが、ドパミン受容体作動薬共通の副作用であることから、本剤の使用においても注意する必要があるため、設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| (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、減量又は使用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。 | (5) レボドパ及びドパミン受容体作動薬共通の副作用である。国内臨床試験において、衝動制御障害は認められなかったが、関連する副作用であるリビドー亢進 0.4%（3/760 例）が認められた。本剤の使用において注意する必要があるため、設定した。 |
| (6) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与する、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。 | (6) 本剤の貼付により皮膚症状が発現するおそれがある。その予防措置として貼付箇所を毎回変更することを説明し、皮膚症状が発現した際、必要に応じて適切な処置を行うため設定した。 |
| (7) 貼付してある製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。 | (7) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇し、過量投与となるおそれがある。貼り替えの際、先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導するため設定した。 |

## 1.8.5.6 相互作用

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>使用上の注意（案）の設定根拠</th></tr>
<tr><td>本剤は主に CYP1A2 により代謝される。<br>［併用注意］（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ドパミン拮抗剤<br>抗精神病薬<br>メトクロプラミド<br>スルピリド等</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>本剤はドパミン受容体作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP1A2 阻害作用を有する薬剤<br>シプロフロキサシン<br>フルボキサミン等</td><td>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。本剤使用中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。</td><td>これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>エストロゲン含有製剤</td><td>高用量のエストロゲンを投与した患者で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、本剤使用中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td><td>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ため、併用を注意するべきと考え、設定した。<br>本剤は、主に CYP1A2 により代謝される。CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用時に本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用を注意するべきと考え、設定した。<br>外国人パーキンソン病患者にロピニロール塩酸塩錠を投与したときの母集団薬物動態解析 [2)] 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ため、併用を注意するべきと考え、設定した。</td></tr>
</table>

## 1.8.5.7 副作用

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 国内臨床試験において、760 例中 478 例（62.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 124 例（16.3%）、適用部位そう痒感 103 例（13.6%）、傾眠 86 例（11.3%）、悪心 80 例（10.5%）、便秘 46 例（6.1%）及びジスキネジア 43 例（5.7%）等であった。（承認時） | 本剤の臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度に基づき設定した。 |
| (1) 重大な副作用 | |
| 1) 突発的睡眠、極度の傾眠：前兆のない突発的睡眠（0.7%）、極度の傾眠（頻度不明）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、休薬又は使用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） | 1) 国内臨床試験において、突発的睡眠 0.7%（5/760 例）が認められており、ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠にて注意喚起を行っていることから設定した。 |
| 2) 幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄：幻覚（3.6%）、妄想（0.4%）、興奮（0.1%）、錯乱（頻度不明）、譫妄（0.7%）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、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。 | 2) 国内臨床試験において、幻覚 3.6%（27/760 例）、妄想 0.4%（3/760 例）、興奮（激越）0.1%（1/760 例）及び譫妄 0.7%（5/760 例）等の精神症状が認められており、ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠にて注意喚起を行っていることから設定した。 |
| 3) 悪性症候群（頻度不明）：本剤の使用後、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、使用開始初期の場合は中止し、また、継続使用中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの使用量に戻した後、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、使用継続中にも同様の症状があらわれることがある。 | 3) 国内臨床試験において、悪性症候群は認められていないが、ドパミン受容体作動薬の急激な減量や中止により発現することが知られている。ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠にて注意喚起を行っていることから設定した。 |

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>使用上の注意（案）の設定根拠</th></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用<br><table>
<tr><th>頻度<br>種類</th><th>5%以上</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、ジスキネジア</td><td>幻視、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、不眠</td><td>錯覚、ジストニア、幻聴、リビドー亢進、回転性めまい</td><td>衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP 上昇</td><td>肝機能異常、ビリルビン上昇、AL-P 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>姿勢異常、CK（CPK）上昇</td><td>背部痛</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>起立性低血圧、起立血圧低下</td><td>上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸、低血圧、血圧上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘</td><td>食欲不振、嘔吐、腹部不快感</td><td>下痢、消化不良</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>尿潜血陽性</td><td>BUN 上昇、尿蛋白陽性</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>適用部位紅斑、適用部位そう痒感</td><td></td><td>適用部位皮膚炎、適用部位発疹、適用部位刺激感、適用部位腫脹、適用部位色素沈着</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹、湿疹、そう痒、顔面浮腫、蕁麻疹</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、末梢性浮腫、LDH 上昇</td><td>異常感、転倒、胸部不快感、浮腫、口渇、挫傷、咳嗽、好酸球増加、尿糖陽性</td><td></td></tr>
</table>
注）ロピニロール塩酸塩含有製剤を含む類薬で認められている副作用</td><td>本剤の臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度に基づき設定した。なお、衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）については、類薬による情報であり、ロピニロール塩酸塩含有製剤でも認められていることから注釈を設定した。</td></tr>
</table>

### 1.8.5.8 高齢者への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。 | 一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していると考えられており、注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。［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。］ | (1) 妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児毒性（体重減少、胎児の着床後死亡数の増加及び指の奇形）が確認されていることから設定した[1)]。 |
| (2) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合は授乳を避けさせること。［ヒトにおいて血漿中プロラクチン濃度の低下が認められることが報告されており、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。］ | (2) 国内臨床試験において、副作用として血中プロラクチン低下の報告はなかったが、ドパミン受容体作動薬の使用により、血漿中プロラクチン濃度が低下することが知られている。また、動物実験（ラット）において、放射能標識したロピニロール塩酸塩を経口投与したところ、乳汁中に放射能が検出されたことから[3)]、授乳中の女性には使用しないよう注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.10 小児等への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立していないため、設定した。 |

### 1.8.5.11 臨床検査結果に及ぼす影響

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 該当資料なし | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.5.12 過量投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 徴候・症状：本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。<br>処置：過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤を剥離すること。必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗剤（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。 | 国内臨床試験において、本剤の過量投与の報告はないが、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン受容体作動薬に関連する症状の発現が予想されるため、設定した。 |

## 1.8.5.13 適用上の注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 貼付部位<br>(1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。 | 貼付部位<br>(1) 非臨床試験において損傷皮膚に本剤を貼付したとき、健常皮膚に比べ吸収が上昇したことから注意喚起する必要があると考え、設定した（2.6.4.3.3.1 参照）。 |
| (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 | (2) 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから設定した。 |
| (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。 | (3) 本剤の副作用として、適用部位の紅斑、そう痒感等が認められており、同一箇所に繰り返し貼付することにより、紅斑、そう痒等の皮膚症状が発現する可能性が高まるため設定した。 |
| 貼付時<br>(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 | 貼付時<br>(1) 本剤は未包装品で光に対して類縁物質の増加が、湿度に対して放出率の増加が認められることから（2.3.P.8 参照）、包装袋から取り出した後は速やかに使用するよう注意喚起するために設定した。 |
| (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 | (2) 本剤の適切な使用方法を示すために設定した。 |
| (3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。 | (3) 本剤は 1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え、設定した。 |

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 貼付期間中<br>(1) 本剤が途中で剥がれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。<br><br>(2) 貼付部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナなどのその他の熱源）に曝露させないこと。［貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］<br><br>保管・廃棄<br>(1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。<br>(2) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。 | 貼付期間中<br>(1) 本剤が途中で剥がれ落ちた場合は、効果が減弱する可能性があることから、注意喚起するために設定した。<br>(2) 本剤は貼付部位の温度が上昇すると血中濃度が上昇するおそれがあり、過量投与と同様な安全性上の問題が生じる可能性があることから、注意喚起するために設定した。<br><br>保管・廃棄<br>(1)(2) 小児への誤投与を防止するために設定した。 |

### 1.8.5.14 その他の注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 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。 | ロピニロール塩酸塩錠及びロピニロール塩酸塩徐放錠にて注意喚起を行っていることから設定した。 |

## 1.8.6 参考文献

1) Solomon HM, Wier PJ, Freeman SJ, Ventre JR, Solleveld HA. Ropinirole: Oral reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1747-64.
2) Clive M. Kaye, Briony Nicholls. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clinical Pharmacokinetics 2000; 39: 243-54.
3) Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 -ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄-. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78.

## 1.8.7 添付文書（案）

最新の添付文書を参照

201〇年〇月作成（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 | 871169 |
|---|---|

◆貯　　法：室温保存（遮光した気密容器）
◆使用期限：36 カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

| | ハルロピテープ 8mg | ハルロピテープ 16mg | ハルロピテープ 24mg | ハルロピテープ 32mg | ハルロピテープ 40mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 承認番号 | | | | | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 | | | | |
| 販売開始 | | | | | |

**経皮吸収型　ドパミン作動性パーキンソン病治療剤**

# ハルロピテープ　8mg
# ハルロピテープ　16mg
# ハルロピテープ　24mg
# ハルロピテープ　32mg
# ハルロピテープ　40mg

HARUROPI TAPE

ロピニロール塩酸塩経皮吸収型製剤

**劇薬**
**処方箋医薬品注)**

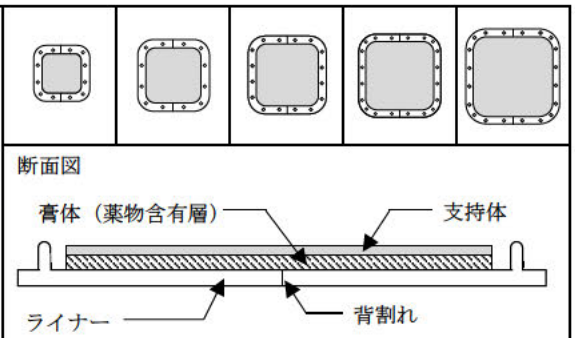
注）医師等の処方箋により使用すること

**【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、またドパミン受容体作動薬の投与において、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、本剤使用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。（「重要な基本的注意」及び『副作用』の項参照）**

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）
**（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女性（『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』の項参照）**

**【組成・性状】**

| 販売名 | ハルロピテープ8mg | ハルロピテープ16mg | ハルロピテープ24mg | ハルロピテープ32mg | ハルロピテープ40mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 有効成分 | ロピニロール塩酸塩 | | | | |
| 有効成分含量(1 枚中) | 8mg | 16mg | 24mg | 32mg | 40mg |
| 添加物 | 脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン･イソプレン･スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、その他 4 成分を含有する。 | | | | |
| 外観・性状 | 淡褐色～褐色のテープ剤で、膏体面はライナーで覆われている。 | | | | |

| 外形(模式図) |  | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 大きさ | 23.2mm × 23.2mm | 32.8mm × 32.8mm | 40.1mm × 40.1mm | 46.3mm × 46.3mm | 51.8mm × 51.8mm |
| 面積 | 5.33cm$^2$ | 10.67cm$^2$ | 16.00cm$^2$ | 21.33cm$^2$ | 26.67cm$^2$ |
| 識別コード | HP3210T | HP3211T | HP3212T | HP3213T | HP3214T |

**【効能・効果】**
パーキンソン病

**【用法・用量】**
通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg 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**
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ながら慎重に増量し、患者毎に適切な維持量を定めること。

## 【使用上の注意】

**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に使用すること）

(1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者［症状が増悪又は発現しやすくなることがある。］

(2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者［本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。］

(3) 低血圧症の患者［症状が悪化することがある。］

(4) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者［本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。］

(5) 肝障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。］

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

(1) ドパミン受容体作動薬の投与において、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。患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）

(2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の使用は少量から始め、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、休薬又は使用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、休薬又は使用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。（「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、減量又は使用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) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与する、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) 貼付してある製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に CYP1A2 により代謝される。

**［併用注意］**（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **ドパミン拮抗剤**<br>抗精神病薬<br>メトクロプラミド<br>スルピリド等 | 本剤の作用が減弱することがある。 | 本剤はドパミン受容体作動薬であり、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**<br>シプロフロキサシン<br>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。本剤使用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 | 機序不明 |

| | | |
|---|---|---|
| | の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤使用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。 | |

**4. 副作用**

国内臨床試験において、760 例中 478 例（62.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 124 例（16.3%）、適用部位そう痒感 103 例（13.6%）、傾眠 86 例（11.3%）、悪心 80 例（10.5%）、便秘 46 例（6.1%）及びジスキネジア 43 例（5.7%）等であった。（承認時）

**(1) 重大な副作用**

1) **突発的睡眠、極度の傾眠**：前兆のない突発的睡眠（0.7%）、極度の傾眠（頻度不明）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、休薬又は使用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（3.6%）、妄想（0.4%）、興奮（0.1%）、錯乱（頻度不明）、譫妄（0.7%）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、休薬又は使用中止等の適切な処置を行うこと。
3) **悪性症候群**（頻度不明）：本剤の使用後、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、使用開始初期の場合は中止し、また、継続使用中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの使用量に戻した後、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、使用継続中にも同様の症状があらわれることがある。

**(2) その他の副作用**

| 種類＼頻度 | 5%以上 | 1%以上 5%未満 | 1%未満 | 頻度不明[注)] |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 傾眠、ジスキネジア | 幻視、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、不眠 | 錯覚、ジストニア、幻聴、リビドー亢進、回転性めまい | 衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等） |
| 肝臓 | | ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、γ-GTP 上昇 | 肝機能異常、ビリルビン上昇、AL-P 上昇 | |
| 筋・骨格系 | | 姿勢異常、CK（CPK）上昇 | 背部痛 | |
| 循環器 | | 起立性低血圧、起立血圧低下 | 上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸、低血圧、血圧上昇 | |
| 消化器 | 悪心、便秘 | 食欲不振、嘔吐、腹部不快感 | 下痢、消化不良 | |
| 腎臓 | | 尿潜血陽性 | BUN 上昇、尿蛋白陽性 | |
| 皮膚 | 適用部位紅斑、適用部位そう痒感 | | 適用部位皮膚炎、適用部位発疹、適用部位刺激感、適用部位腫脹、適用部位色素沈着 | |
| 過敏症 | | | 発疹、湿疹、そう痒、顔面浮腫、蕁麻疹 | |
| その他 | | 倦怠感、末梢性浮腫、LDH 上昇 | 異常感、転倒、胸部不快感、浮腫、口渇、挫傷、咳嗽、好酸球増加、尿糖陽性 | |

注）ロピニロール塩酸塩含有製剤を含む類薬で認められている副作用

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。［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) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合は授乳を避けさせること。［ヒトにおいて血漿中プロラクチン濃度の低下が認められることが報告されており、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。］

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

### 8. 過量投与

**徴候・症状**：本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。

**処置**：過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤を剥離すること。必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗剤（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。

### 9. 適用上の注意

**貼付部位**

(1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

**貼付時**

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

**貼付期間中**

(1) 本剤が途中で剥がれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

(2) 貼付部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナなどのその他の熱源）に曝露させないこと。［貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］

**保管・廃棄**

(1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。

(2) 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

### 10. 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。

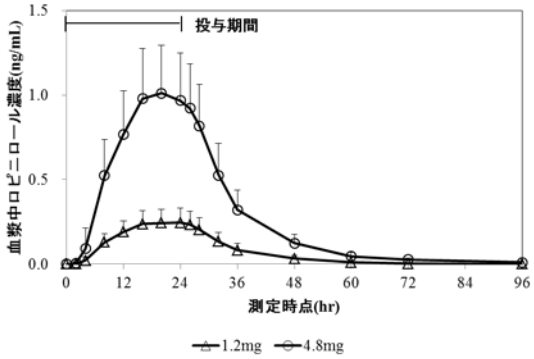
## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与（健康成人）[1)]

健康成人男性 12 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg）を胸部に 24 時間単回投与した際、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の 1.2～4.8mg 間における線形性が確認された。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。




**血漿中ロピニロール濃度推移（平均値 + 標準偏差、11～12 例）**

**薬物動態パラメータ**

| 投与量（例数） | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL) | $t_{max}$[a)] (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.2mg（12） | 0.254 ± 0.0855 | 6.66 ± 2.48 | 6.86 ± 2.47 | 20.0, 24.0 | 8.44 ± 2.07 |
| 4.8mg（11） | 1.02 ± 0.279 | 27.8 ± 8.33 | 28.1 ± 8.28 | 20.0 | 16.0 ± 8.34 |

平均値 ± 標準偏差

a) 最頻値

#### (2) 単回投与（健康成人）[2)]

健康成人男性 15 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 4.8mg）を胸部、腹部、側腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際、各投与部位間における幾何平均値の比（推定値）は、$AUC_{0\text{-}t}$ で 0.738～1.308、$C_{max}$ で 0.763～1.295 であり、各投与部位間の血漿中ロピニロール濃度に大きな差はないと考えられた。また、$t_{max}$（最頻値）は各投与部位において 20.0～24.0hr、$t_{1/2}$（平均値）は 10.5～11.5hr

であり、いずれの投与部位においても同様の値を示した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

**(3) 反復投与（パーキンソン病患者）**[3)]

パーキンソン病患者 24 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 6.8、13.5 又は 20.3mg）を胸部に 1 日 1 回 7 日間反復投与した際、血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、6.8～20.3mg 間でほぼ投与量に比例して増加することが確認された。また、血漿中ロピニロール濃度はおおむね投与開始後 48～72 時間で定常状態に達した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

**投与 1 及び 7 回目の薬物動態パラメータ**

| | 投与量（例数） | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL) | $t_{max}$[a)] (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 日目 | 6.8mg（8） | 2.17 ± 1.03 | 27.9 ± 14.9 | 24.0 | - |
| | 13.5mg（8） | 2.89 ± 0.567 | 33.1 ± 6.13 | 24.0 | - |
| | 20.3mg（8） | 5.91 ± 1.31 | 89.4 ± 30.0 | 16.0, 20.0 | - |
| 7 日目 | 6.8mg（8） | 1.88 ± 0.966 | 38.5 ± 20.6 | 20.0 | 20.3 ± 4.84 |
| | 13.5mg（7） | 4.21 ± 3.31 | 84.8 ± 69.5 | 24.0 | 20.8 ± 4.03 |
| | 20.3mg（7） | 7.16 ± 4.40 | 154 ± 104 | 16.0 | 19.0 ± 4.30 |

**平均値 ± 標準偏差**

a) 最頻値

**(4) 用量と血漿中濃度との関係（パーキンソン病患者）**[4)]

パーキンソン病患者 199 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 8～64mg）を任意漸増法にて 1 日 1 回長期投与した際、投与 2、4、8、12、24 及び 52 週の血漿中ロピニロール濃度の 8～64mg 間における線形性が確認された。（パワーモデル：log（y） = -0.721 + 1.075･log（x））

**2. 分布**

**(1) 血漿蛋白結合（参考：*in vitro*）**[5)]

[$^{14}$C]ロピニロール塩酸塩のヒト血漿蛋白結合率は 35～42%であることが報告されている。

**(2) 胎児・乳汁移行（参考：ラット）**[5)]

[$^{14}$C]ロピニロール塩酸塩を妊娠ラットに反復経口投与したとき、胎児中へ放射能の移行が認められた。また、授乳期ラットにおいては乳汁中への移行が認められた。

**3. 代謝（参考：*in vitro*）**[6),7)]

ロピニロールは主に肝臓で脱プロピル体に代謝される。ロピニロールの代謝には CYP1A2 が関与することが報告されている。

**4. 排泄**[1)]

健康成人男性 12 例を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 1.2 及び 4.8mg）を胸部に 24 時間単回投与した際、投与開始後 0～96 時間のロピニロールの累積尿中排泄率（平均値）は 1.2mg 投与時 3.4%、4.8mg 投与時 3.6%であった。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

## 【臨床成績】

**1. 二重盲検比較試験**

**(1) L-DOPA 非併用パーキンソン病を対象とした比較試験**[8)]

L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 6.8～54.0mg）を 1 日 1 回 16 週間反復投与した結果、最終評価時における UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part III 合計スコアの変化量において、プラセボ群に対し有意に改善した。

注）本剤の承認された 1 日量は 8～64mg である。

**UPDRS part III 合計スコアの変化量（PPS、LOCF）**

| 投与群（例数） | 投与前値[a)] | 最終評価時[a)] | 変化量[b)] | 優越性 プラセボに対する差[c)] (95%CI) | |
|---|---|---|---|---|---|
| ハルロピテープ（136） | 21.2 ± 7.1 | 12.9 ± 8.1 | -8.4 ± 0.5 | -4.8 (-6.5, -3.2) | p < 0.0001 |
| プラセボ（69） | 21.5 ± 7.5 | 18.0 ± 9.8 | -3.5 ± 0.7 | | |

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析

**(2) L-DOPA 併用パーキンソン病を対象とした検証試験**[9)]

L-DOPA 併用パーキンソン病患者を対象に本剤（ロピニロール塩酸塩として 8～64mg）を 1 日 1 回 16 週間反復投与した結果､最終評価時における UPDRS part III 合計スコアの変化量において、プラセボ群に対し優越性を示すとともに、ロピニロール塩酸塩徐放錠（ROP：ロピニロールとして 2～16mg）に対し非劣性を示した。

**UPDRS part III 合計スコアの変化量（FAS、LOCF）**

| 投与群（例数） | 投与前値[a)] | 最終評価時[a)] | 変化量[b)] | 優越性 プラセボに対する差[c)] (95%CI) | 非劣性 ROP に対する差[c)] (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| ハルロピテープ（172） | 24.6 ± 9.0 | 14.6 ± 9.5 | -9.8 ± 0.5 | -5.4 (-7.3, -3.6) p < 0.0001 | 0.3 (-1.2, 1.8)[d)] |
| プラセボ（85） | 24.6 ± 9.1 | 20.2 ± 10.4 | -4.3 ± 0.8 | | |
| ROP（171） | 24.5 ± 8.5 | 14.4 ± 9.0 | -10.1 ± 0.5 | | |

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
d) 非劣性マージン：2.5

**2. 長期投与試験** [4)]

パーキンソン病患者（ドパミンアゴニスト使用患者を含む）を対象に、本剤（ロピニロール塩酸塩として 8～64mg）を 1 日 1 回長期投与（52 週間）した際の有効性を検討した結果、UPDRS part Ⅲ 合計スコアの変化量は、L-DOPA 併用パーキンソン病患者、L-DOPA 非併用パーキンソン病患者のいずれにおいても 16 週まで減少し、その後 52 週までほぼ一定に推移した。なお、ドパミンアゴニスト使用患者は以下の換算表に基づく本剤投与量より投与を開始し、患者の症状に応じて適宜用量を調整した。

**UPDRS part Ⅲ 合計スコアの変化量（FAS、LOCF）**

| 対象患者（例数） | 投与前値 | 最終評価時 | 変化量 |
|---|---|---|---|
| L-DOPA 併用（95） | 23.6 ± 8.3 | 13.5 ± 9.9 | -10.1 ± 7.8 |
| L-DOPA 非併用（103） | 22.8 ± 9.0 | 14.7 ± 9.5 | -8.1 ± 8.6 |

平均値 ± 標準偏差

**他のドパミンアゴニストからハルロピテープへの切り替え**

| ドパミンアゴニスト | 用量（mg/日） | | | |
|---|---|---|---|---|
| ロピニロール（速放錠） | ～2.25 | 3～4.5 | 6 | 7.5～9 |
| ロピニロール（徐放錠） | 2 | 4 | 6 | 8 |
| プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠） | ～0 5 | 1.0 | 1 5 | 2.0 |
| プラミペキソール塩酸塩水和物（徐放錠） | 0 375 | 0.75 | 1 5 | 2.25 |
| カベルゴリン | ～1.0 | 1.5 | 2～2 5 | 3 |
| ロチゴチン | 4.5 | 9 | 13.5 | 18 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| ハルロピテープ | 8 | 16 | 24 | 32 |

| ドパミンアゴニスト | 用量（mg/日） | | | |
|---|---|---|---|---|
| ロピニロール（速放錠） | 10.5 | 12 | 13.5 | 15 |
| ロピニロール（徐放錠） | 10 | 12 | 14 | 16 |
| プラミペキソール塩酸塩水和物（速放錠） | 2.5 | 3.0 | 3 5 | 4.0～ |
| プラミペキソール塩酸塩水和物（徐放錠） | 3.0 | － | 3.75 | 4.5 |
| カベルゴリン | － | － | － | － |
| ロチゴチン | 22.5 | 27 | 31.5 | 36 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| ハルロピテープ | 40 | 48 | 56 | 64 |

## 【薬効薬理】

**1. パーキンソン病モデル動物に対する作用** [10)]

MPTP 誘発サルパーキンソン病モデルにおいて、本剤を 7 日間反復投与すると、投与後 1 日からパーキンソニズムスコアが低下し、投与後 3 日にはさらにスコアが低下し、投与後 7 日まで低いスコアが持続した。

**2. 作用機序**

**(1) ドパミン受容体に対する作用（*in vitro*）** [11),12)]

*in vitro* 試験において、ロピニロールはドパミン $D_2$、$D_3$ 及び $D_4$ 受容体に親和性及び内活性を示し、ドパミン $D_1$ 及び $D_5$ 受容体には親和性を示さなかった。

**(2) ドパミン受容体刺激作用（*in vivo*）** [13)]

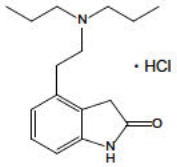
ドパミン神経を片側性に破壊したラットにおいて、ロピニロールは用量依存的に破壊反対側への旋回行動を増加させた。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

**一般名**：ロピニロール塩酸塩（Ropinirole Hydrochloride）

**化学名**：4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-2-indolinone monohydrochloride

**構造式**：




**分子式**：$C_{16}H_{24}N_2O$・HCl

**分子量**：296.84

**性　状**：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノール又は酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくい。

**融　点**：約 244℃（分解）

## 【承認条件】

## 【包装】

ハルロピテープ 8mg：28 枚（1 枚 / 1 袋 ×28 袋）
ハルロピテープ 16mg：28 枚（1 枚 / 1 袋 ×28 袋）
ハルロピテープ 24mg：28 枚（1 枚 / 1 袋 ×28 袋）
ハルロピテープ 32mg：28 枚（1 枚 / 1 袋 ×28 袋）
ハルロピテープ 40mg：28 枚（1 枚 / 1 袋 ×28 袋）

## 【主要文献】


1) 久光製薬社内資料（第 I 相単回及び反復投与試験）
2) 久光製薬社内資料（第 I 相投与部位検討試験）
3) 久光製薬社内資料（第 II 相パーキンソン病患者反復投与試験）
4) 久光製薬社内資料（第 III 相長期投与試験）
5) Ramji J, et al.: 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-1778.
6) Ramji JV, et al.: Xenobiotica 1999; 29: 311-325.
7) Bloomer JC, et al.: Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-844.
8) 久光製薬社内資料（第 II 相 L-DOPA 非併用患者比較試験）
9) 久光製薬社内資料（第 III 相比較試験）

10) 久光製薬社内資料（サルパーキンソン病モデルを用いた薬理試験）
11) Millan MJ, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 791-804.
12) Coldwell MC, et al.: Br J Pharmacol. 1999; 127: 1696-1702.
13) Reavill, et al.: J Pharm Pharmacol. 2000; 52: 1129-1135.

**【文献請求先】**

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

---

製造販売元
**久光製薬株式会社**
〒841-0017　鳥栖市田代大官町 408 番地

発売元
**協和キリン株式会社**
東京都千代田区大手町 1-9-2

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

1.9

## 一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

## 1.9　一般的名称に係る文書

一般的名称は、以下のとおりである（平成 7 年 5 月 30 日 薬研第 32 号、平成 18 年 3 月 31 日 薬食審査発第 0331013 号）。

日本名：ロピニロール塩酸塩
英　名：Ropinirole Hydrochloride

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

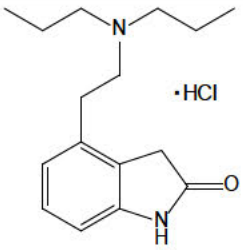
1.10

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

# 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | 4-[2-(ジプロピルアミノ)エチル]-2-インドリノン（別名ロピニロール），その塩類及びその製剤 |
| 構　造　式 |  |
| 効能・効果 | パーキンソン病 |
| 用法・用量 | レキップ錠<br>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。<br>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。<br><br>レキップCR錠<br>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。<br>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。 |
| 劇薬等の指定 | 劇薬：原体及び製剤<br>処方せん医薬品：製剤 |
| 市販名及び有効成分・含量 | 原体：ロピニロール塩酸塩<br>製剤：レキップ錠0.25mg（1錠中ロピニロール0.25mg含有）<br>レキップ錠1mg（1錠中ロピニロール1mg含有）<br>レキップ錠2mg（1錠中ロピニロール2mg含有）<br>レキップCR錠2mg（1錠中ロピニロール2mg含有）<br>レキップCR錠8mg（1錠中ロピニロール8mg含有） |
| 毒　　性 | 単回投与毒性<br>動物種 / $LD_{50}$（mg/kg）<br>経口 / 静脈内<br>ラット ♂ 396 / 71<br>♀ 581 / 85<br>サル ♂♀ 概略の致死量：526～702 / － |

## 毒　　性

反復投与毒性

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量（mg/kg/日） | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット | 30 日間 | 経口 | 10, 50, 250 | ♂10<br>♀< 10 | ≥ 10mg/kg/日：黄体数の高値<br>≥ 50mg/kg/日：中枢神経系由来の行動変化（自発運動亢進、捺印歩行）、副腎及び卵巣重量の高値 |
| ラット | 6 ヵ月間 | 経口 | 2, 10, 50, 250<br>→200→125 | 2 | ≥ 10mg/kg/日：脳下垂体大型色素嫌性細胞増加・空胞化<br>≥ 50mg/kg/日：死亡、中枢神経系由来の行動変化（自発運動亢進、攻撃行動等）、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 |
| ラット | 1 年間 | 経口 | 5, 50, 100 | < 5 | ≥ 5mg/kg/日：脳下垂体肥大発現頻度低値、精巣間細胞過形成、黄体非定型・好酸性化<br>≥ 50mg/kg/日：死亡、中枢神経系由来の行動変化（常同行動、攻撃性等）、体重減少 |
| サル | 30 日間 | 経口 | 1.5, 5, 15 | 5 | 15mg/kg/日：中枢神経系由来行動変化（神経過敏、興奮等） |
| サル | 34 週間 | 経口 | 1.5, 5, 15→30 | 1 5 | ≥ 5mg/kg/日：副腎重量の高値<br>30mg/kg/日：死亡、中枢神経系由来の行動変化（過剰身づくろい、攻撃性亢進等）、GPT・GOT・BUN 上昇 |
| サル | 1 年間 | 経口 | 1.5, 5, 15 | 5 | 15mg/kg/日：中枢神経系由来の行動変化（常同行動）、体重減少 |

## 副　作　用

レキップ錠

＜L-dopa 製剤非併用例＞

| 副作用発現率 | 120/217 = 55.3% | 臨床検査異常発現率 | 142/187 = 75.9% |
|---|---|---|---|

| 副作用の種類 | 例数 | 臨床検査異常の種類 | 例数（のべ） |
|---|---|---|---|
| 悪心 | 62（28.6） | CPK 増加 | 11（5 9） |
| 傾眠 | 22（10.1） | GPT 増加 | 10（5.3） |
| 嘔吐 NOS | 19（8.8） | LDH 増加 | 10（5.3） |
| 浮動性めまい | 16（7.4） | 赤血球数減少 | 8（4.3） |
| 食欲不振 | 15（6.9） | AL-P 増加 | 8（4.3） |
| 頭痛 | 14（6.5） 等 | 総コレステロール増加 | 8（4.3） |
| | | BUN 増加 | 8（4.3） |

＜L-dopa 製剤併用例＞

| 副作用発現率 | 262/506 = 51.8% | 臨床検査異常発現率 | 411/385 = 106.8% |
|---|---|---|---|

| 副作用の種類 | 例数 | 臨床検査異常の種類 | 例数（のべ） |
|---|---|---|---|
| 悪心 | 77（15.2） | CPK 増加 | 46（11.9） |
| ジスキネジー | 39（7.7） | LDH 増加 | 36（9.4） |
| 幻覚 NOS | 38（7.5） | BUN 増加 | 26（6.8） |
| 浮動性めまい | 33（6.5） | AL-P 増加 | 23（6.0） |
| 傾眠 | 23（4.5） | 赤血球数減少 | 21（5.5） |
| 食欲不振 | 22（4.3） | GPT 増加 | 21（5.5） |
| 頭痛 | 21（4.2） 等 | | |

レキップ CR 錠

| 副作用発現率（臨床検査値異常含む） | 194/336 = 57.7% |
|---|---|

| 副作用の種類（臨床検査値異常含む） | 例数 |
|---|---|
| 傾眠 | 51 |
| 幻覚 | 46 |
| 悪心 | 40 等 |

## 会　　社

グラクソ・スミスクライン株式会社　　原体・製剤：輸入

［追加］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>パーキンソン病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはロピニロール塩酸塩として 1 日 1 回 8mg から始め、以後経過を観察しながら、必要に応じて 1 週間以上の間隔で、1 日量として 8mg ずつ増量する。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回、胸部、腹部、側腹部、大腿部又は上腕部のいずれかの皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。<br>なお､年齢､症状により適宜増減するが､ロピニロール塩酸塩として 1 日量 64mg を超えないこととする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・含量</td><td>製剤：ハルロピテープ 8mg（1 枚 5.33cm$^2$ 中ロピニロール塩酸塩 8mg 含有）<br>ハルロピテープ 16mg（1 枚 10.67cm$^2$ 中ロピニロール塩酸塩 16mg 含有）<br>ハルロピテープ 24mg（1 枚 16.00cm$^2$ 中ロピニロール塩酸塩 24mg 含有）<br>ハルロピテープ 32mg（1 枚 21.33cm$^2$ 中ロピニロール塩酸塩 32mg 含有）<br>ハルロピテープ 40mg（1 枚 26.67cm$^2$ 中ロピニロール塩酸塩 40mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与<br>期間</th><th>投与<br>経路</th><th>投与量<br>（mg/kg/日）</th><th>無毒性量<br>（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週間</td><td>経皮</td><td>6, 18, 54</td><td>♂6<br>♀< 6</td><td>［全身性］<br>体重増加抑制、PT 延長、卵巣重量高値、下垂体重量低値、黄体の長期残存<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経皮</td><td>2, 6, 18</td><td>♂18<br>♀6</td><td>［全身性］<br>PT 延長､総コレステロール低値、卵巣重量高値、下垂体重量低値、下垂体中葉萎縮、黄体の長期残存<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>2 週間</td><td>経皮</td><td>1.5, 5, 15</td><td>1.5</td><td>［全身性］<br>自発運動亢進、体重減少、心拍数減少<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週間</td><td>経皮</td><td>1, 3, 10</td><td>10</td><td>［全身性］<br>自発運動亢進、心拍数減少<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑、鱗屑</td></tr>
<tr><td>ミニブタ</td><td>16 週間</td><td>経皮</td><td>2, 6</td><td>< 2</td><td>［全身性］体重増加抑制<br>［適用部位皮膚］紅斑</td></tr>
<tr><td>ミニブタ</td><td>39 週間</td><td>経皮</td><td>1, 4</td><td>< 1</td><td>［全身性］<br>体重増加抑制<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑、浮腫、真皮の炎症、表皮の海綿状態、表皮肥厚</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用発現率　453/760 = 59.6%　　臨床検査異常発現率　　101/760 = 13.3%<br><table><tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th></th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr><tr><td>適用部位紅斑</td><td>129</td><td></td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>32</td></tr><tr><td>適用部位そう痒感</td><td>108</td><td></td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>26</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>89</td><td></td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>12</td></tr><tr><td>悪心</td><td>89</td><td></td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>11</td></tr><tr><td>便秘</td><td>47</td><td>等</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ</td><td>10</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>尿中血陽性</td><td>10</td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>久光製薬株式会社　原体：輸入、製剤：製造</td></tr>
</table>

# ハルロピテープ 8mg
# ハルロピテープ 16mg
# ハルロピテープ 24mg
# ハルロピテープ 32mg
# ハルロピテープ 40mg

1.12

## 添付資料一覧

久光製薬株式会社

## 1.12　添付資料一覧

**第3部（モジュール3）：　品質に関する文書**

**3.2　データ又は報告書**

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|
| **3.2.S　原薬** | | | |
| 3.2.S.1.1 | 名称 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | 構造 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | 一般特性 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.2.1 | 製造業者 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.4.1 | 規格及び試験方法 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | 試験方法（分析方法） | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | ロット分析 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | 規格及び試験方法の妥当性 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.6 | 容器及び施栓系 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.7.1 | 安定性のまとめ及び結論 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 安定性データ | 久光製薬株式会社 | 評価 |



Confidential

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|
| 3.2.P　製剤 | | | |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.2 | 製剤開発の経緯 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.3.1 | 製造者 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | 製造処方 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | 製造工程及びプロセス・コントロール | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.4.1 | 規格及び試験方法 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 試験方法（分析方法） | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | 規格及び試験方法の妥当性 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | 新規添加剤 | 久光製薬株式会社 | 評価 |





Confidential

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.1 | 規格及び試験方法 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | 試験方法（分析方法） | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | ロット分析 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | 不純物の特性 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | 規格及び試験方法の妥当性 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.6 | 標準品又は標準物質 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.7 | 容器及び施栓系 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.8.1 | 安定性のまとめ及び結論 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | 安定性データ | 久光製薬株式会社 | 評価 |





Confidential

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|
| 3.2.A　その他 | | | |
| 3.2.A.3 | 添加剤（[redacted]） | 久光製薬株式会社 | 評価 |
| 3.2.A.3 | 添加剤（[redacted]） | 久光製薬株式会社 | 評価 |



Confidential

## 第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

### 3.3　参考文献

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 3.3-1 | [redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け） |



Confidential

## 4.2 試験報告書

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| **4.2.1 薬理試験** | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | サルパーキンソン病モデルを用いたHP-3000の薬理試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| **4.2.2 薬物動態試験** | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | Bioanalytical Method Validation for Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole Concentration in Mouse Plasma by LC-MS-MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Bioanalytical Method Partial Validation Study for the Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole in Mouse Plasma by LC-MS/MS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | Bioanalytical Method Validation for Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole in Rat Plasma by LC-MS-MS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Bioanalytical Method Validation for Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole in Monkey Plasma by LC-MS-MS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | Bioanalytical Method Validation for Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole Concentration in Mini-pig Plasma by LC-MS-MS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | Bioanalytical Method Partial Validation for Determination of Ropinirole and *N*-Despropyl Ropinirole Concentration in Mini-pig Plasma by LC-MS-MS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-7 | Validation of Bioanalytical Method for Determination of Ropinirole Concentration in Receptor Fluid Obtained after Human Skin Permeation Test by High Performance Liquid Chromatography | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | [$^{14}$C]HP-3000の動態試験 [$^{14}$C]HP-3000を用いたラットの単回投与の動態試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | HP-3000を用いたヒト皮膚透過性試験 | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | [$^{14}$C]HP-3000の動態試験 [$^{14}$C]HP-3000を用いたラットの反復投与の動態試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |



Confidential

ハルロピテープ

1.12 添付資料一覧

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | A Two-Week Repeated Dose Percutaneous Toxicity Study of HP-3000 Patch in Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | A Four-Week Repeated Dose Percutaneous Toxicity Study of HP-3000 Patch in Rats and Subsequent Four-week Recovery Study | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | A Two-Week Repeated Dose Percutaneous Toxicity Study of HP-3000 Patch in Monkeys | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | A Four-Week Repeated Dose Percutaneous Toxicity Study of HP-3000 Patch in Monkeys and Subsequent Four-week Recovery Study | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-5 | A 16-WEEK REPEATED DOSE DERMAL TOXICITY STUDY OF HP-3000 PATCH IN GÖTTINGEN MINIPIGS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | A 39-WEEK REPEATED DOSE DERMAL TOXICITY STUDY OF HP-3000 PATCH IN GÖTTINGEN MINIPIGS AND A SUBSEQUENT 4-WEEK RECOVERY PERIOD | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | A 4-Week Repeated Dose Preliminary Study for a Dermal Carcinogenicity Study of Ropinirole Hydrochloride in Mice | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 |
| 4.2.3.4.1-2 | A 13-Week Repeated Dose Range Finding Study for a Dermal Carcinogenicity Study of Ropinirole Hydrochloride in Mice | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.4.1-3 | A 24-Month Dermal Carcinogenicity Study of Ropinirole Hydrochloride in Mice | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | |
| 4.2.3.4.2-1 | A 4-Week Repeated Dose Range Finding Study for a Medium-term Skin Carcinogenesis Bioassay of Ropinirole Hydrochloride in Mice | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 |
| 4.2.3.4.2-2 | A Medium-term Skin Carcinogenesis Bioassay of Ropinirole Hydrochloride in Mice | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.4.2-3 | Medium-term Skin Carcinogenesis Bioassay of Ropinirole Hydrochloride in Mice (an Additional Study) | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | |
| 4.2.3.6-1 | A Primary Skin Irritation Study of HP-3000 patch in Rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6-2 | A CUMULATIVE SKIN IRRITATION STUDY OF HP-3000 PATCH IN RABBITS | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6-3 | A Skin Sensitization Study of HP-3000 patch in Guinea Pigs | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6-4 | A Skin Photosensitization Study of HP-3000 patch in Guinea Pigs (Adjuvant and Strip Method) | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |



Confidential

## 4.3　参考文献

| CTD No.-資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 4.3-1 | Solomon HM, Wier PJ, Freeman SJ, Ventre JR, Solleveld HA. Ropinirole: Oral reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits.薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1747-64. |
| 4.3-2 | Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 –ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄–. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78. |
| 4.3-3 | 序. 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p.vii-xii. |
| 4.3-4 | 第II編 Evidence Based Medicineの手法を用いた推奨. 第2章 CQ1 早期パーキンソン病の治療はどのように行うべきか. CQ1-2 早期パーキンソン病の治療はL-ドパとL-ドパ以外の薬物療法（ドパミンアゴニストおよびMAOB阻害薬）のどちらで開始すべきか. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 103-9. |
| 4.3-5 | 第II編 Evidence Based Medicineの手法を用いた推奨. 第3章 CQ2 運動合併症に対する治療について. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 110-29. |
| 4.3-6 | 新井裕幸, 南 順子. パーキンソン病治療薬 ロピニロール塩酸塩（レキップ®錠）の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌 2007; 130: 313-9. |
| 4.3-7 | Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303: 791-804. |
| 4.3-8 | Coldwell MC, Boyfield I, Brown T, Hagan JJ, Middlemiss DN. Comparison of the functional potencies of ropinirole and other dopamine receptor agonists at human $D_{2(long)}$, $D_3$ and $D_{4\,4}$ receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br J Pharmacol. 1999; 127: 1696-702. |
| 4.3-9 | Reavill C, Boyfield I, Coldwell M, Nelson P. Comparative pharmacological study of ropinirole (SKF-101468) and its metabolites in rats. J Pharm Pharmacol. 2000; 52: 1129-35. |
| 4.3-10 | Eden RJ, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Harvey CA, Kelly ME, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine $D_2$ agonist. Pharmacol Biochem Behav. 1991; 38: 147-54. |



Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 4.3-11 | Rogers DC, Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, Greener M, Kelly ME, et al. Anxiolytic profile of ropinirole in the rat, mouse and common marmoset. Psychopharmacology (Berl). 2000; 151: 91-7. |
| 4.3-12 | Hurst RS, Higdon NR, Lawson JA, Clark MA, Rutherford-Root KL, McDonald WG, et al. Dopamine receptor agonists differ in their actions on cardiac ion channels. Eur J Pharmacol. 2003; 482: 31-7. |
| 4.3-13 | Simkó J, Szentandrássy N, Harmati G, Bárándi L, Horváth B, Magyar J, et al. Effects of ropinirole on action potential characteristics and the underlying ion currents in canine ventricular myocytes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2010; 382: 213-20. |
| 4.3-14 | Eden RJ, Owen DAA, Parker SG, Wright A. The $DA_2$ agonist, SK&F 101468-A is hypotensive in spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol. 1988; 93: 128P. |
| 4.3-15 | Parker SG, Raval P, Yeulet S, Eden RJ. Tolerance to peripheral, but not central, effects of ropinirole, a selective dopamine $D_2$-like receptor agonist. Eur J Pharmacol. 1994; 265: 17-26. |
| 4.3-16 | 久光製薬株式会社社内資料. A Prospective, Open-Label, One-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HP-3000 Patches (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System), Compared to Oral Ropinirole, in Healthy Human Volunteers (HP-3000-US-01). 20[redacted]. |
| 4.3-17 | Ramji JV, Keogh JP, Blake TJ, Broom C, Chenery RJ, Citerone DR, et al. Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 1999; 29: 311-25. |
| 4.3-18 | Bloomer JC, Clarke SE, Chenery RJ. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-4. |
| 4.3-19 | Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple *in vitro* inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-4. |
| 4.3-20 | Han X, Quinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, et al. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 321-7. |
| 4.3-21 | Taylor A, Beerahee A, Citerone D, Davy M, Fitzpatrick K, Lopez-Gil A, et al. The effect of steady-state ropinirole on plasma concentrations of digoxin in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 219-22. |
| 4.3-22 | 河上喜之, 佐久間義仁, 須永昌男, 成田裕保, 西岡佳隆. 塩酸ロピニロールのラットおよびサルを用いた単回投与毒性試験. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1725-30. |





Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 4.3-23 | REQUIP® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-658). |
| 4.3-24 | Ashman LK, Murray AW, Cook MG, Kotlarski I. Two-stage skin carcinogenesis in sensitive and resistant mouse strains. Carcinogenesis. 1982; 3: 99-102. |
| 4.3-25 | Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Boda D, Zurac S, Spandidos DA et al. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models (Review). Oncol Rep. 2016; 35: 2516-28. |
| 4.3-26 | Bassi DE and Klein-Szanto AJ. Carcinogen-induced animal models of head and neck squamous cell carcinoma. Curr Protoc Pharmacol. 2007; Suppl 37: 14.2.1-14.2.19. |
| 4.3-27 | 長谷川良平. 2.2 二段階発がん試験法 2.2.1 皮膚. In: 伊東信行, 高橋道人, 編集. 毒性試験講座13 発がん性. 東京: 地人書館; 1991. p. 79-88. |
| 4.3-28 | Lowry DT, Li L, Hennings H. Thapsigargin, a weak skin tumor promoter, alters the growth and differentiation of mouse keratinocytes in culture. Carcinogenesis 1996; 17: 699-706. |
| 4.3-29 | U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Dermal Studies) with dermal initiation / promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male swiss (CD-1) mice. National Toxicology Program. TR ser. No. 429. 1995; 1-278. |
| 4.3-30 | U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. One-year initiation / promotion study of*o* -benzyl-*p* -chlorophenol (CAS No. 120-32-1) in swiss (CD-1) mice (mouse skin study). National Toxicology Program. TR ser. No. 444. 1995; 1-131. |
| 4.3-31 | U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of*ortho* -phenylphenol (CAS No. 90-43-7) alone and with 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (CAS No. 57-97-6) in swiss CD-1 mice (dermal studies). National Toxicology Program. TR ser. No. 301. 1986; 1-144. |
| 4.3-32 | 三輪英人. I. 臨床編 5. 病態生理. In: 水野美邦 編著. パーキンソン病ハンドブック. 初版. 東京: 中外医学社; 2001. p. 27-36. |
| 4.3-33 | 第II編 神経薬理学. 第13章 5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）とドパミン. ドパミン. In: 髙折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. グッドマン・ギルマン薬理書. 薬物治療の基礎と臨床. 第12版. 東京: 廣川書店; 2013. p. 440-53. |


Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 4.3-34 | Solleveld HA, Lampe KT, Ventre JR, Kerns WD. Repeat-dose oral toxicity of ropinirole in rats.薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1731-9. |
| 4.3-35 | Solleveld HA, Kerns WD. Repeat-dose oral toxicity of ropinirole in cynomolgus monkeys.薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1741-6. |
| 4.3-36 | Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. Environ Health Perspect. 1983; 50: 3-14. |
| 4.3-37 | Abel EL, Angel JM, Kiguchi K, DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. Nat Protoc. 2009; 4: 1350-62. |
| 4.3-38 | Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49; 344-56. |





Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 | 申請電子データ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.3.1 生物薬剤学試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | ANALYSIS OF ROPINIROLE AND N-DESPROPYL ROPINIROLE IN HUMAN PLASMA USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS/MS) | [redacted] | 報告書固定 20[redacted]/[redacted]/[redacted] | | 評価 | |
| 5.3.1.4-2 | ANALYSIS OF ROPINIROLE AND N-DESPROPYL ROPINIROLE IN HUMAN URINE USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC-MS/MS) | [redacted] | 報告書固定 20[redacted]/[redacted]/[redacted] | | 評価 | |
| 5.3.1.4-3 | ETHNIC CROSS VALIDATION BETWEEN NORTH AMERICAN AND JAPANESE PLASMA WITH RESPECT TO THE METHOD OF QUANTIFICATION OF ROPINIROLE AND N-DESPROPYL ROPINIROLE | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.1.4-4 | ETHNIC CROSS VALIDATION BETWEEN NORTH AMERICAN AND JAPANESE URINE WITH RESPECT TO THE METHOD OF QUANTIFICATION OF ROPINIROLE AND N-DESPROPYL ROPINIROLE | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.1.4-5 | LC/MS/MS法によるヒト血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの濃度測定法バリデーション | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.1.4-6 | LC/MS/MS法によるヒト血漿中ロピニロール及び*N*-デスプロピルロピニロールの濃度測定法バリデーション② | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| **5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1-1 | HP-3000の薬物動態試験 －貼付部位の検討－ | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.3.1-2 | HP-3000の単回及び反復投与試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.3.1-3 | 健康成人を対象としたHP-3000の初回投与量及び漸増用量の検討試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.3.1-4 | A Single-Center, Single-Dose, Open-Label, Randomized, Three-Period, Three-way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of HP-3000 Patch (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System) Following 24-hr Application With and Without Overlay Compared to Oral Ropinirole in Healthy Male and Female Subjects | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 | [redacted] |



Confidential

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 | 申請電子データ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.2-1 | HP-3000のパーキンソン病患者を対象とした初回投与量及び薬物動態の検討試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.3.2-2 | AN OPEN-LABEL, MULTIPLE-DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF HP-3000 PATCH (ROPINIROLE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM) FOLLOWING 24-HR APPLICATION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PARKINSON'S DISEASE | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 | [redacted] |
| **5.3.5 有効性及び安全性試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | HP-3000のL-DOPA併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.5.1-2 | HP-3000のL-DOPA非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.5.1-3 | L-DOPA併用パーキンソン病患者を対象としたHP-3000の第Ⅲ相並行群間比較試験 | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | パーキンソン病患者を対象としたHP-3000の第Ⅲ相長期投与試験 | | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | [redacted] |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | 薬物動態解析報告書1 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.5.3-2 | 薬物動態解析報告書2 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.5.3-3 | HP-3000の統合解析　統計解析報告書 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| **5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録** | | | | | | |
| 5.3.7.1 | 症例一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.2 | 副作用が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.3 | 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.4 | 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.5 | 臨床検査値の変動を適切に示した図表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |



Confidential

## 第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

### 5.4 参考文献

| CTD No.-資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-1 | 服部信孝. 序. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. vii-xii. |
| 5.4-2 | Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912. |
| 5.4-3 | 新井裕幸, 南 順子. パーキンソン病治療薬 ロピニロール塩酸塩（レキップ®錠）の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌 2007; 130: 313-9. |
| 5.4-4 | グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップCR 錠2mg, 同CR 錠8mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第6 版, 2018. p. 1. |
| 5.4-5 | Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. Mov Disord 2004; 19: 997-1005. |
| 5.4-6 | Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2013; 13: 719-29. |
| 5.4-7 | 山本光利, 斎木英資, 渡辺宏久, 大塚千久美. 座談会 パーキンソン病治療Update -Continuous drug deliveryの工夫によるcontinuous dopaminergic stimulationはどこまで進んだか-. Prog Med 2012; 32: 1281-8. |
| 5.4-8 | Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. Neurology 1997; 48: 373-5. |
| 5.4-9 | 成田有吾, 葛原茂樹. Parkinson病患者の嚥下障害. 老化と疾患 1995; 8: 1340-5. |
| 5.4-10 | 波田野琢, 服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica 2011; 29: 157-62. |
| 5.4-11 | Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, Loehrer P, Sauerbier A, Odin P, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. npj Parkinson's Disease 2016; 2: 16023. |



Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-12 | Ale I, Lachapelle J-M, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. Adv Ther 2009; 26: 920-35. |
| 5.4-13 | 大塚製薬株式会社: ニュープロパッチ2.25mg, 同パッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg, 同パッチ18mg 添付文書. 改訂第7版, 2016. |
| 5.4-14 | 安高勇気, 藤岡伸助, 芝口浩智, 清見文明, 原暦, 緒方憲太郎ほか. ロチゴチン貼付剤による皮膚障害に対する皮膚外用剤の有効性評価. Brain and Nerve 2017; 69: 1047-53. |
| 5.4-15 | 第III編 パーキンソン病診療に関するQ&A. 第2章 治療総論. Q and A 2-6 外科手術や全身状態の悪化に伴い絶食しなくてはならないときにどう治療するか. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 164-6. |
| 5.4-16 | Clive M. Kaye, Briony Nicholls. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clinical Pharmacokinetics 2000; 39: 243-54 |
| 5.4-17 | 平成26 年厚生労働省患者調査（傷病別分類：パーキンソン病）; http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf (accessed 2018-05-02). |
| 5.4-18 | Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001; 16: 448-58. |
| 5.4-19 | Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000; 342: 1484-91. |
| 5.4-20 | 長谷川隆文. IV. Parkinson病 2. 新しいParkinson病薬による初期治療. 日内会誌 2014; 103: 1861-8. |
| 5.4-21 | Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. New Engl J Med 2007; 356: 39-46. |
| 5.4-22 | 第I 編 抗パーキンソン病薬, 外科手術, リハビリテーションの有効性と安全性. 第2 章ドパミンアゴニスト. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 34-57. |
| 5.4-23 | 永井将弘. 新しいParkinson病治療薬と使い方. 日内会誌 2015; 104: 1558-64. |





Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-24 | 第II編 Evidence Based Medicineの手法を用いた推奨. 第2章 CQ1 早期パーキンソン病の治療はどのように行うべきか. CQ1-2 早期パーキンソン病の治療はL-ドパとL-ドパ以外の薬物療法(ドパミンアゴニストおよびMAOB阻害薬)のどちらで開始すべきか. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 103-9. |
| 5.4-25 | 第I編 抗パーキンソン病薬, 外科手術, リハビリテーションの有効性と安全性. 第1章 L-ドパ. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 25-33. |
| 5.4-26 | 第II編 Evidence Based Medicineの手法を用いた推奨. 第3章 CQ2 運動合併症に対する治療について. 資料CQ2 治療アルゴリズムとDATの特徴とPRISMA flow. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 125-9. |
| 5.4-27 | Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease. JAMA 2014; 311: 1670-83. |
| 5.4-28 | 織茂智之. パーキンソン病の診断と治療の新たな展開. 臨床神経 2017; 57: 259-73. |
| 5.4-29 | Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetics properties of 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2007; 29: 2654-66. |
| 5.4-30 | Ramji J, Keogh J, Taylor A, Filer C, 熊倉博之. 塩酸ロピニロールの体内動態 –ラットおよびサルにおける単回および反復投与時の吸収, 分布, 代謝および排泄–. 薬理と治療 1996; 24 Suppl: 1765-78. |
| 5.4-31 | Ramji JV, Keogh JP, Blake TJ, Broom C, Chenery RJ, Citerone DR, et al. Disposition of ropinirole in animals and man. Xenobiotica 1999; 29: 311-25. |
| 5.4-32 | 久光製薬株式会社社内資料. A Prospective, Open-Label, One-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HP-3000 Patches (Ropinirole Transdermal Drug Delivery System), Compared to Oral Ropinirole, in Healthy Human Volunteers (HP-3000-US-01). 20[redacted]. |
| 5.4-33 | Bloomer JC, Clarke SE, Chenery RJ. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. Drug Metab Dispos 1997; 25: 840-4. |
| 5.4-34 | Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple *in vitro* inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-4. |



Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-35 | Han X, Quinney SK, Wang Z, Zhang P, Duke J, Desta Z, et al. Identification and mechanistic investigation of drug-drug interactions associated with myopathy: a translational approach. Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 321-7. |
| 5.4-36 | レキップ錠0.25mg, 同錠1mg, 同錠2mg 審査報告書. 平成18 年7 月. |
| 5.4-37 | グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ錠0.25mg, 同錠1mg, 同錠2mg 添付文書. 改訂第11 版, 2017. |
| 5.4-38 | グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップCR 錠2mg, 同CR 錠8mg 添付文書. 改訂第5版, 2017. |
| 5.4-39 | US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010. |
| 5.4-40 | Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 243-54. |
| 5.4-41 | Taylor AC, Beerahee A, Citerone DR, Cyronak MJ, Leigh TJ, Fitzpatrick KL, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. Pharmacotherapy 1999; 19: 150-6. |
| 5.4-42 | Thalamas C, Taylor A, Brefel-Courbon C, Eagle S, Fitzpatrick K, Rascol O. Lack of pharmacokinetic interaction between ropinirole and theophylline in patients with Parkinson's disease. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 299-303. |
| 5.4-43 | de Mey C, Enterling D, Meineke I, Yeulet S. Interactions between domperidone and ropinirole, a novel dopamine $D_2$-receptor agonist. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 483-8. |
| 5.4-44 | Taylor A, Beerahee A, Citerone D, Davy M, Fitzpatrick K, Lopez-Gil A, et al. The effect of steady-state ropinirole on plasma concentrations of digoxin in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 219-22. |
| 5.4-45 | 折笠秀樹, 久野貞子, 長谷川一子, 水野美邦. Parkinson 病の重症度を測る日本語版unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の信頼性評価. 神経治療2000; 17: 577-91. |
| 5.4-46 | 序章 パーキンソン病とは 5. パーキンソン病の運動症状と非運動症状. In: 日本神経学会, 監修.「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. 11-7. |





Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-47 | 仲井達哉, 杉山京, 澤田陽一, 桐野匡史, 柏原健一, 竹本与志人. パーキンソン病患者の主介護者における介護負担感と家族機能に対する認知的評価との関連. 厚生の指標 2014; 61: 19-28. |
| 5.4-48 | 久野貞子. II. 臨床応用編 1 パーキンソン病の歴史、疫学、予後. In: 水野美邦, 近藤智善, 編集. よくわかるパーキンソン病のすべて. 改訂第2版. 大阪: 永井書店; 2011. p. 259-67. |
| 5.4-49 | Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. Mov Disord 2009; 24: 826-32. |
| 5.4-50 | Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19: 513-7. |
| 5.4-51 | REQUIP (ropinirole) tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 020658). Label, 2017. |
| 5.4-52 | Requip (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 020658). Approval Letter, 1997. |
| 5.4-53 | REQUIP XL (ropinirole) extended-release tablets, for oral use. US FDA Approved Drug Products (New Drug Application no.: 022008). Label, 2017. |
| 5.4-54 | Requip XL (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 022008). Approval Letter, 2008. |
| 5.4-55 | グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップCR錠2mg, 同CR錠8mg医薬品インタビューフォーム. 改訂第5版, 2017. p. 38-40. |
| 5.4-56 | メルクマニュアル（第18版）ホームページ. 心血管疾患, 心疾患患者へのアプローチ, 起立性低血圧. 2005. |
| 5.4-57 | Requip XL (ropinirole hydrochloride) US FDA drug approval package (application no.: 022008). Statistical review and evaluation, 2007. |
| 5.4-58 | Neupro (rotigotine) US FDA drug approval package (application no.: 021829). Statistical review and evaluation, 2004. |



Confidential

| CTD No.-<br>資料番号 | タイトル |
|---|---|
| 5.4-59 | ニュープロパッチ2.25mg, 同パッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg 審査報告書. 平成24年11月. |
| 5.4-60 | Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. Mov Disord 2007; 22: 1860-5. |
| 5.4-61 | Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 1149-56. |
| 5.4-62 | Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007; 68: 1108-15. |
| 5.4-63 | レキップCR錠2mg, 同CR錠8mg 審査報告書. 平成24年4月. |





Confidential

## 提出すべき資料がない項目リスト

**第3部（モジュール3）： 品質に関する文書**
**3.2 データ又は報告書**

| 添付資料番号 | 表題 |
|---|---|
| **3.2.S 原薬** | |
| 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール | 該当資料なし |
| 3.2.S.2.3 原材料の管理 | 該当資料なし |
| 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 | 該当資料なし |
| 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 | 該当資料なし |
| 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 | 該当資料なし |
| 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 | 該当資料なし |
| 3.2.S.3.2 不純物 | 該当資料なし |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | 該当資料なし |
| **3.2.P 製剤** | |
| 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 | 該当資料なし |
| 3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 | 該当資料なし |
| **3.2.A その他** | |
| 3.2.A.1 製造施設及び設備 | 該当資料なし |
| 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 | 該当資料なし |
| **3.2.R 各極の要求資料** | 該当資料なし |

**第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書**
**4.2 試験報告書**

| 添付資料番号 | 表題 |
|---|---|
| **4.2.1 薬理試験** | |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | 該当資料なし |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | 該当資料なし |
| **4.2.2 薬物動態試験** | |
| 4.2.2.4 代謝 | 該当資料なし |
| 4.2.2.5 排泄 | 該当資料なし |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | 該当資料なし |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | 該当資料なし |
| **4.2.3 毒性試験** | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | 該当資なし |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | 該当資料なし |
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | 該当資料なし |

**第5部（モジュール5）：臨床試験報告書**

**5.3 臨床試験報告書**

| 添付資料番号 | 表題 |
|---|---|
| **5.3.1 生物薬剤学試験報告書** | |
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.1.2 | 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.1.3 | *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書<br>該当資料なし |
| **5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書** | |
| 5.3.2.1 | 血漿蛋白結合試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.2.2 | 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.2.3 | 他のヒト生体試料を用いた試験報告書<br>該当資料なし |
| **5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書** | |
| 5.3.3.3 | 内因性要因を検討したPK試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.3.4 | 外因性要因を検討したPK試験報告書<br>該当資料なし |
| 5.3.3.5 | ポピュレーションPK試験報告書<br>該当資料なし |
| **5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書** | 該当資料なし |
| **5.3.5 有効性及び安全性試験報告書** | |
| 5.3.5.4 | その他の臨床試験報告書<br>該当資料なし |
| **5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書** | 該当資料なし |