



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)

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

	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				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			 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、患者及び家族等にも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 抗精神病薬 メクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
CYP1A2阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明

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

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。

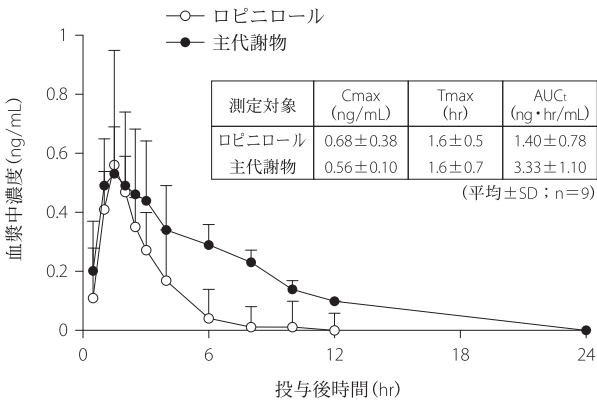


図-1 健康成人男性に本剤0.4mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移と薬物動態

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。

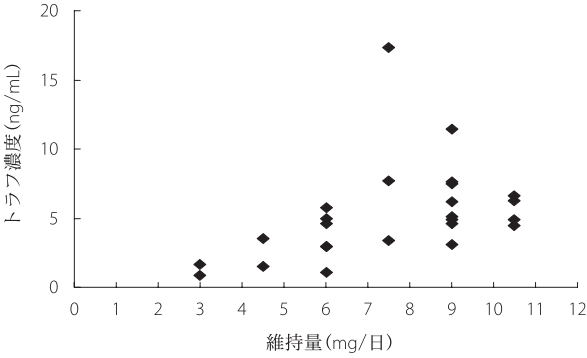


図-2 パーキンソン病患者に維持量を投与した時のトラフ濃度

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)	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)
空腹時投与	6.53±2.10	1.27±0.36	29.1±9.6
食後投与	5.01±2.09	3.75±1.42	25.9±10.7

(平均値±SD, n=12)

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、¹⁴C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)Part II(日常生活動作)及びPart III(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 Part II減少度	ロピニロール	120	-2.7	p<0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	-1.0	
UPDRS Part III減少度	ロピニロール	120	-9.5	p<0.001 (ANOVA)
	プラセボ	119	-4.5	
改善率	ロピニロール	120	55.0%	p<0.001 (Fisher)
	プラセボ	120	28.3%	
off時間の短縮*	ロピニロール	63	58.7%	p=0.03 (Fisher)
	プラセボ	57	38.6%	

* off時間が20%以上短縮した症例の割合

2. L-dopa製剤併用例(早期パーキンソン病患者)

L-dopa製剤併用例(早期パーキンソン病患者)29例を対象とした非盲検試験において、本剤はUPDRS Part II 及びPart III 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 ± 2.56 mg/日(平均値 $\pm$ 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 $\pm$ 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. パー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D₂受容体系に高い親和性を示したが、D₁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(α_1 、 α_2 、 β)、セロトニン受容体(5-HT₁、5-HT₂)、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】

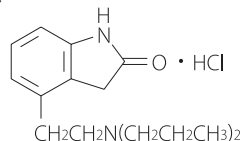
一般名：ロビニロール塩酸塩(Ropinirole Hydrochloride)

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

分子式：C₁₆H₂₄N₂O・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1mg：105錠(21錠×5)PTP

レキップ錠2mg：105錠(21錠×5)PTP

【主要文献】

- 1) 浦江明恵ら：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>