

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ペルマックス錠 50 $\mu$ g : 1錠中ペルゴリドとして 50 $\mu$ g ペルマックス錠 250 $\mu$ g : 1錠中ペルゴリドとして 250 $\mu$ g
一般名	和名：ペルゴリドメシル酸塩 (JAN) 洋名：Pergolide Mesilate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 発売年月日：1994年8月29日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 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) 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2021年9月改訂の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

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

## 2. IF とは

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

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

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

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

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	9
		3. 臨床成績	9
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 一般名	2	2. 薬理作用	20
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	24
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 吸収	26
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	27
		5. 代謝	27
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	29
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	29
3. 有効成分の確認試験法	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	5	1. 警告内容とその理由	30
		2. 禁忌内容とその理由	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
2. 製剤の組成	6	5. 重要な基本的注意とその理由	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 相互作用	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 副作用	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
7. 溶出性	7	10. 過量投与	46
8. 生物学的試験法	7	11. 適用上の注意	47
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	12. その他の注意	47
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
11. 力価	8	1. 薬理試験	48
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8		
14. その他	8		

2.毒性試験	51
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	53
2.有効期間又は使用期限	53
3.貯法・保存条件	53
4.薬剤取扱い上の注意点	53
5.承認条件等	53
6.包装	54
7.容器の材質	54
8.同一成分・同効薬	54
9.国際誕生年月日	54
10.製造販売承認年月日及び承認番号	54
11.薬価基準収載年月日	54
12.効能又は効果追加、用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	54
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	54
14.再審査期間	55
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16.各種コード	55
17.保険給付上の注意	55
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	56
2.その他の参考文献	57
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	59
2.海外における臨床支援情報	59
<b>X III. 備考</b>	
1.調剤・服薬支援に際して臨床判 断を行うにあたっての参考情報	60
2.その他の関連資料	60

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

ペルマックス錠は、ペルゴリドメシル酸塩を含有する製剤である。

米国イーライリリー社において発見されたある種の麦角アルカロイドにドパミン作動性があることが見いだされ、1977年麦角アルカロイドの誘導体であるペルゴリドメシル酸塩が合成された。

本剤は、中枢神経系黒質線条体のドパミンD<sub>2</sub>受容体のみならず、D<sub>1</sub>受容体に対しても親和性を有する新しいドパミン受容体作動薬として、抗パーキンソン病効果を示したことから、日本において開発が決定された。我が国においては1994年に承認された。

その後、2010年4月に製造販売承認が日本イーライリリー株式会社より協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）に承継された。

### 2.製品の治療学的・製剤学的特性

通常、L-dopa製剤と併用するドパミンアゴニストである。

(1) ドパミンD<sub>1</sub>およびD<sub>2</sub>受容体に親和性を示す<sup>1)</sup>。

(「VI.2. 薬理作用」の項参照)

(2) 本剤のドパミン様作用は、プロモクリプチンより低用量で認められ、しかも作用持続時間が長い（動物実験）<sup>2)</sup>。

(「VI.2. 薬理作用」の項参照)

(3) 加齢に伴う、黒質線条体ドパミンニューロンの変性に対し防止作用を示す（動物実験）<sup>3)</sup>。

(「VI.2. 薬理作用」の項参照)

(4) 副作用

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

#### ・ 重大な副作用

悪性症候群（頻度不明）、間質性肺炎（0.1%未満）、胸膜炎（頻度不明）、胸水（頻度不明）、胸膜線維症（頻度不明）、肺線維症（頻度不明）、心膜炎（頻度不明）、心膜滲出液（頻度不明）、心臓弁膜症（頻度不明）、後腹膜線維症（頻度不明）、突発的睡眠（頻度不明）、幻覚、妄想（5%以上）、せん妄（0.1～5%未満）、腸閉塞（0.1～5%未満）、意識障害（0.1%未満）、失神（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）、血小板減少（0.1～5%未満）

#### ・ その他の副作用（5%以上）

不安・興奮・焦燥感、ジスキネジア、めまい・ふらつき、悪心、嘔吐、胃部不快感・胸やけ、食欲不振

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名 :

ペルマックス錠<sup>®</sup>50 $\mu$ g、ペルマックス錠<sup>®</sup>250 $\mu$ g

(2) 洋名 :

Permax<sup>®</sup> Tablets

(3) 名称の由来 :

特になし

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

ペルゴリドメシル酸塩(JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

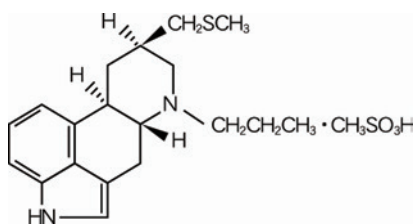
Pergolide Mesilate (JAN)

pergolide (INN)

(3) ステム :

-golide : dopamine receptor agonist 抗パーキンソン剤

### 3.構造式又は示性式



### 4.分子式及び分子量

分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S · CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量 : 410.59

### 5.化学名 (命名法)

(-)-8 $\beta$ - [(Methylthio)methyl] -6-propylergoline monomethanesulfonate(IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：LY127809（治験番号）

7.CAS 登録番号

66104-23-2 [Pergolide Mesilate]

66104-22-1 [Pergolide]



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

測定温度：25℃

溶媒名	溶解度 (g/mL)
N,N-ジメチルホルムアミド	150×10 <sup>-4</sup>
メタノール	140×10 <sup>-4</sup>
水	50×10 <sup>-4</sup>
エタノール (99.5)	26×10 <sup>-4</sup>
ジエチルエーテル	1×10 <sup>-4</sup> 以下

(3) 吸湿性：

吸湿性を示さない (25℃/90% RH で 14 日間)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点：

258～260℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 7.8 (ジメチルホルムアミド中、滴定法)

(6) 分配係数：

緩衝液-クロロホルム系でのペルゴリドメシル酸塩は、pH4 付近でクロロホルム層によく分配された。なお、pH6 以上になるとほとんど溶けず、分配係数は測定不可能であった。

緩衝液*	分配係数
pH2	6.14
pH4	119.6
pH6	測定不可能
pH8	測定不可能

\*McIlvaine の緩衝液：pH2～8

(7) その他の主な示性値：

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：-18～-23° (0.1g、ジメチルホルムアミド、10mL、100mm)

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	相対湿度	光				
長期保存試験	室温	24.0~69.0% RH	暗所	褐色ガラス瓶 (密封)	39ヶ月	変化なし	
加 速 試 験	室温	27.8~55.5% RH	暗所	褐色ガラス瓶 (密封)	6ヶ月	変化なし	
	40℃	75%RH				変化なし	
苛 酷 試 験	温 度	65℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 (密封)	3ヶ月	変化なし
	湿 度	25℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開封)	6ヶ月	変化なし
		40℃				3ヶ月	変化なし
	光	—	—	蛍光灯 4000lx	シヤーレ (サランラップ覆い)	3,600,000lx・hr	わずかな変色を 認めた

## 3.有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

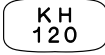
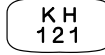

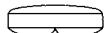
## 4.有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名		ペルマックス錠 50 $\mu$ g	ペルマックス錠 250 $\mu$ g
色調 剤皮		うすい黄色 素錠	うすい緑色 素錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
長径 (mm)		11.7	
短径 (mm)		6.4	
厚さ (mm)		3.8	
重量 (g)		0.30	
識別コード		KH120 (錠剤本体、PTP シートに表示)	KH121 (錠剤本体、PTP シートに表示)

#### (2) 製剤の物性：

硬 度：7～14kp

崩壊試験：15 分以内（ヨーロッパ薬局方試験法による）

#### (3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ペルマックス錠 50 $\mu$ g	ペルマックス錠 250 $\mu$ g
有効成分	1 錠中ペルゴリドとして 50 $\mu$ g	1 錠中ペルゴリドとして 250 $\mu$ g
添加剤	黄色三二酸化鉄、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、ポビドン、L-メチオニン	青色二号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄、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、ポビドン

#### (2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

ペルマックス 50 $\mu$ g 錠

保存条件	保存状態	保存期間	結果
室温	両面アルミ PTP 包装	36 ヶ月	規格内の変化であった。
40°C/75% RH	両面アルミ PTP 包装	6 ヶ月	規格内の変化であった。
25°C室内散光	透明ラップ覆い付 シャーレ	1 ヶ月	規格内の変化であった。
		3 ヶ月	含量の残存率は 89%であった。
25°C/75% RH (暗所)	褐色ガラス瓶 (開栓)	1 ヶ月	規格内の変化であった。
		3 ヶ月	規格内の変化であった。

ペルマックス 250 $\mu$ g 錠

保存条件	保存状態	保存期間	結果
室温	両面アルミ PTP 包装	24 ヶ月	規格内の変化であった。
40°C/75% RH	両面アルミ PTP 包装	3 ヶ月	規格内の変化であった。

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7.溶出性

(方法) 日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 日局崩壊試験法第 1 液

(結果) 30 分値は 75%以上であった。

8.生物学的試験法

該当しない

## 9.製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー法
- (2) 紫外可視吸光度測定法

## 10.製剤中の有効成分の定量法

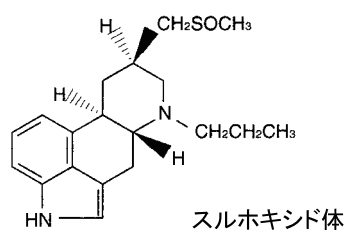
液体クロマトグラフィー

## 11.力価

該当しない

## 12.混入する可能性のある夾雑物

製剤製造工程中にペルゴリドの分解物であるスルホキシド体（下図）の生成が予想されるが、その含有率は0.3%～1.7%と極めて少なかった（HPLC法）。



## 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14.その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### パーキンソン病

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。[8.1 参照]

### 2. 用法及び用量

本剤は通常、L-dopa 製剤と併用する。

通常、ペルゴリドとして1日1回50 $\mu$ gを夕食直後2日間投与する。以後、2ないし3日ごと、1日用量として50 $\mu$ gずつ増量し、第1週末には1日用量として150 $\mu$ gを投与する。第2週目は1日用量として300 $\mu$ gより開始し、2ないし3日ごと1日用量として150 $\mu$ gずつ増量する。第2週末には1日用量として600 $\mu$ gを投与する。1日用量100 $\mu$ gの場合は朝食及び夕食直後に、1日用量150 $\mu$ g以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。第3週目は1日用量750 $\mu$ gより開始し、以後有効性及び安全性を考慮しつつ増量し、維持量（標準1日750～1250 $\mu$ g）を定める。

なお、上に定める投与量増量速度は随伴症状、年齢等により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

##### 1. 国内後期第Ⅱ相試験

パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者317例に8週間のL-dopa併用オープン試験を行った。原則として投与開始の最初の2日間はペルゴリドを1日50 $\mu$ gから始め、2日ごとに50～150 $\mu$ gずつ増量した。投与開始後2週間で750 $\mu$ gまで増量し、その後、適宜増減した。

ペルゴリドの1日最終投与量は897 $\pm$ 30 $\mu$ g（平均 $\pm$ 標準誤差、n=314、最大3900 $\mu$ g）であった<sup>注</sup>。その結果、症状別評価スコアにおいては、全29の調査症状中28症状に有意な改善が認められた<sup>4</sup>。

疾患名	有効率 (%) (中等度改善以上)
パーキンソン病	52.9 (166/314 例)

また、併用したL-dopa/DCI投与量が下表のように低下した。

疾患名	L-dopa/DCI 投与量 (L-dopa として、mg/日) (n=299)	
	開始時	終了時
パーキンソン病	430±29	407±28

(平均±標準誤差)

副作用発現頻度は 42.6% (135/317 例) であった。主な副作用は、悪心・嘔気 14.2% (45/317 例)、胃部不快感・胸やけ 7.9% (25/317 例)、ジスキネジア 7.3% (23/317 例)、幻覚・幻視・幻聴 6.3% (20/317 例)、めまい・ふらつき 5.4% (17/317 例) 及び食欲不振 5.0% (16/317 例) であった。

4) 檜林博太郎ほか：臨床医薬. 1991; 7: 151-192

## 2. 国内長期試験

パーキンソン病 (若年性パーキンソニズムを含む) の患者 314 例に最長投与期間 2 年 10 ヶ月 (平均 1.7 年) の L-dopa 併用長期試験を行った。原則として投与開始の最初の 2 日間はペルゴリドを 1 日 50 $\mu$ g から始め、2 日ごとに 50~150 $\mu$ g ずつ増量した。投与開始後 2 週間で 750 $\mu$ g まで増量し、その後、適宜増減した。ペルゴリドの 1 日最終投与量は 1 年未満治療例で 852±78 $\mu$ g (平均±標準誤差、n=59)、1 年以上治療例で 1069±38 $\mu$ g (平均±標準誤差、n=255) であった<sup>注)</sup>。その結果、症状別評価スコアにおいては、1 年以上長期治療例において全 29 の調査症状中 27 症状に有意な改善が認められた<sup>5)</sup>。

疾患名	治療例	有効率 (%) <sup>a)</sup> (中等度改善以上)
パーキンソン病	1 年未満	34.2 (13/38 例)
	1 年以上	51.4 (126/245 例)

a) 症例数の分母には判定不能例を含まない。

また、併用した L-dopa/DCI 投与量が下表のように低下した。

疾患名	治療例	L-dopa/DCI 投与量 (L-dopa として、mg/日) (n=298)	
		開始時	終了時
パーキンソン病	1 年未満	425±11	382±22 (n=55)
	1 年以上		423±12 (n=243)

(平均±標準誤差)

副作用発現頻度は 49.4% (155/314 例) であった。主な副作用は、ジスキネジア 14.6% (46/314 例)、嘔気・悪心 13.7% (43/314 例)、幻覚 13.4% (42/314 例)、胃部不快感 11.5% (36/314 例)、食欲不振 9.9% (31/314 例)、めまい・ふらつき 7.0% (22/314 例)、妄想及び不安・興奮 各 5.4% (17/314 例) であった。

5) 檜林博太郎ほか：医学と薬学. 1992; 27: 471-534

### 3. 第Ⅲ相臨床試験

パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者 228 例を対象にブロモクリプチンを対照薬とする 8 週間の L-dopa 併用二重盲検比較試験を実施した。最終 1 日平均投与量はペルゴリド  $1258 \pm 60 \mu\text{g}$ <sup>注)</sup>、ブロモクリプチン  $14.6 \pm 0.6 \mu\text{g}$  であった。その結果、有用性評価（有用以上）はペルゴリド群 48.5%（50/103 例）、ブロモクリプチン群 41.3%（43/104 例）と同等性が認められた<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度はペルゴリド群 50.5%（55/109 例）、ブロモクリプチン群 42.2%（49/116 例）であった。ペルゴリド群の主な副作用は、胃部不快感 21.1%（23/109 例）、悪心・嘔気・むかつき 20.2%（22/109 例）、食欲不振・食欲低下 19.3%（21/109 例）、幻覚・幻視・幻聴・幻臭及び便秘 各 7.3%（8/109 例）、嘔吐及び口渇 各 5.5%（6/109 例）であった。

6) 檜林博太郎ほか：医学と薬学. 1992; 27: 147-211

注) 本剤の承認された標準維持量は 1 日 750～1250 $\mu\text{g}$  である。

#### (3) 臨床薬理試験：

米国における第 I 相試験として、健常人 33 例に対して本剤 50～400 $\mu\text{g}$  を単回投与した結果、自・他覚症状については 50～100 $\mu\text{g}$  の低用量から悪心、嘔吐、頭痛、めまい等が観察されたが、重篤な副作用は認められず、臨床検査値については有意な異常は認められなかった。また、健常人 8 例に対して本剤 1 日 150～800 $\mu\text{g}$  の 7 日間連続投与、または 3 日ごとの増量を行った結果では、単回投与時と同様の症状とともに心電図変化を認めた。



(4) 探索的試験：

1) 初期第Ⅱ相試験<sup>7)</sup>

パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者 20 例を対象に、L-dopa 併用下において、以下の方法に従い 8 週間の試験を実施したところ、有効性が認められた。

試験デザイン	非盲検、漸増試験						
対象	パーキンソン病（若年性パーキンソン病を含む）患者 20 例						
主な選択基準	パーキンソン病と診断され、L-dopa に対して反応が弱い者						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳未満あるいは 75 歳以上の患者</li> <li>・ 1 カ月以内に<math>\alpha</math>-メチルドパ、麦角製剤等を投与された患者</li> <li>・ 重度の肺、肝及び腎疾患、重度の感染症、代償性心不全、統合失調症の既往、認知症を有する患者</li> <li>・ 薬物や外傷、腫瘍が原因で、あるいは他の神経疾患に関連して発現したパーキンソン病様の症状を有する患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>						
試験方法	原則として 1 日 50 $\mu$ g より開始し、投与開始後 2 週間をかけ、1 日 750 $\mu$ g まで漸増した。50 $\mu$ g は 1 日 1 回、100 $\mu$ g は 1 日 2 回、200 $\mu$ g 以降は 1 日 3 回分割投与とした。3 週目より、有効性及び安全性を考慮しながら適宜増減し、1 日 5mg 以上の量の投与は不可とした。投与期間は原則として 4 週間とした。						
主要評価項目	総合評価（全般改善度、概括安全度、有用度）						
結果	有効性：全般改善度						
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	評価症例数
	3 (15.0)	12 (75.0)	5 (100.0)	0	0	0	20
	( )：累積%						
	安全性：概括安全度						
	特に問題なし	処置なく継続可能	処置して継続可能	継続不可能	評価症例数		
15 (75.0)	5 (100.0)	0	0	20			
( )：累積%							
有用性：有用度							
極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	好ましくなし	評価症例数		
4 (20.0)	13 (85.0)	3 (100.0)	0	0	20		
( )：累積%							

7) 近藤智善ほか：神経内科治療. 1991; 8: 43-50

※（一部社内資料参考）

2) 後期第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>

パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者 405 例（併用群 317 例、非併用群 88 例）を対象に、以下の方法に従い 8 週間の試験を実施したところ、L-dopa 併用群では症状別スコアにおいては、全 29 調査症状中 28 症状に有意な改善が認められた。また、L-dopa 併用群の本剤の 1 日最終投与量は  $897 \pm 30\mu\text{g}$ （平均  $\pm$  標準誤差、 $n=314$ 、最大  $3900\mu\text{g}$ ）であった。

試験デザイン	非盲検、漸増試験																																																																											
対象	パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）患者 (L-dopa 併用群 317 例、非併用群 88 例)																																																																											
主な選択基準	パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）と診断された患者 L-dopa 併用群：L-dopa 治療で何らかの問題を有する症例 L-dopa 非併用群：L-dopa を未使用の症例 (ただし、過去に使用した症例では 1 週間以上休薬していれば対象とする)																																																																											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳未満あるいは 75 歳以上の患者</li> <li>・ プロモクリプチン及びリスリドを使用中又は過去 1 週間以内に使用した患者、あるいはパーキンソニズムを惹起する可能性のある薬剤を使用中又は過去 1 カ月以内に使用した患者</li> <li>・ 明らかな肺、肝及び腎疾患を有する症例、臨床検査値異常症例、代償性心不全、統合失調症並びに認知症患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>																																																																											
試験方法	原則として最初の 2 日間は 1 日 $50\mu\text{g}$ から開始し、2 日毎に $50\sim 150\mu\text{g}$ ずつ増量し、投与開始後 2 週間をかけ 1 日 $750\mu\text{g}$ まで漸増した。その後、有効性及び安全性を考慮しながら適宜増減した。投与期間は 8 週間とした。																																																																											
主要評価項目	総合評価（全般改善度、概括安全度、有用度）																																																																											
結果	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>有効性：全般改善度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>症例数計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>32 (10.2)</td> <td>134 (52.9)</td> <td>114 (89.2)</td> <td>28</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>314</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>7 ( 8.1)</td> <td>32 (45.3)</td> <td>32 (82.6)</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>86</td> </tr> </tbody> </table> <p>( ) : 累積%</p> <p>安全性：概括安全度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性にやや問題あり</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>判定不能</th> <th>評価症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>184</td> <td>79</td> <td>36</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>317</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>44</td> <td>23</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用性：有用度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用性なし</th> <th>好ましくない</th> <th>判定不能</th> <th>評価症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>38</td> <td>147</td> <td>86</td> <td>24</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>314</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>7</td> <td>39</td> <td>23</td> <td>5</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>86</td> </tr> </tbody> </table>							投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	症例数計	併用群	32 (10.2)	134 (52.9)	114 (89.2)	28	1	5	314	非併用群	7 ( 8.1)	32 (45.3)	32 (82.6)	8	3	4	86	投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	評価症例数	併用群	184	79	36	12	6	317	非併用群	44	23	11	10	0	88	投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	好ましくない	判定不能	評価症例数	併用群	38	147	86	24	13	6	314	非併用群	7	39	23	5	12	0	86
投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	症例数計																																																																					
併用群	32 (10.2)	134 (52.9)	114 (89.2)	28	1	5	314																																																																					
非併用群	7 ( 8.1)	32 (45.3)	32 (82.6)	8	3	4	86																																																																					
投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	評価症例数																																																																						
併用群	184	79	36	12	6	317																																																																						
非併用群	44	23	11	10	0	88																																																																						
投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	好ましくない	判定不能	評価症例数																																																																					
併用群	38	147	86	24	13	6	314																																																																					
非併用群	7	39	23	5	12	0	86																																																																					

結果	＜副次的評価項目＞	
	L-dopa/DCI 投与量：	
	疾患名	L-dopa/DCI 投与量 (L-dopa として、mg/日) (n=299)
		開始時
パーキンソン病	430 ± 29	407 ± 28
(平均 ± 標準誤差)		
＜副作用発現率＞		
L-dopa 併用群		
発現率：42.6% (135 例/317 例)		
主な副作用 (5%以上)：悪心・嘔気 (14.2%)、胃部不快感・胸やけ (7.9%)、ジスキネジア (7.3%)、幻覚・幻視・幻聴 (6.3%)、めまい・ふらつき (5.4%)、食欲不振 (5.0%)		
L-dopa 非併用群		
発現率：52.3% (46 例/88 例)		
主な副作用 (5%以上)：悪心・嘔気 (21.6%)、胃部不快感・胸やけ (20.5%)、食欲不振 (9.1%)、嘔吐 (8.0%)、めまい・ふらつき (5.7%)		
＜副作用による中止例＞		
37 例が副作用により試験を中止した (合計 51 件の副作用のうち 43.1%は消化器症状) が、重篤なものはなかった。		
＜臨床検査値異常＞		
副作用としてあげられた臨床検査値異常はなかった。		

注意) 本剤は通常、L-dopa 製剤と併用する。

4) 檜林博太郎ほか：臨床医薬. 1991; 7: 151-192

※ (一部社内資料参考)

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>として、パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者 345 例（L-dopa 併用群 228 例、非併用群 117 例）を対象に、本剤（併用群 111 例、非併用群 61 例）及びプロモクリプチンメシル酸塩（対照薬）（併用群 117 例、非併用群 56 例）を以下の方法で 8 週間投与したところ、本剤の有効性が認められた。

試験デザイン	二重盲検、実薬対照、群間比較試験																																																																		
対象	パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）患者 (L-dopa 併用群 228 例、非併用群 117 例)																																																																		
主な選択基準	20 歳以上 75 歳以下のパーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）患者 L-dopa 併用群：L-dopa 製剤による治療を受けており、以下の問題がある患者 wearing-off、on-off 又はジスキネジアが発現している患者、副作用のため L-dopa を 十分量投与できない患者、L-dopa の効果の減弱、又は L-dopa の増量を見合わせてい る患者 L-dopa 非併用群：以下の患者 未治療の患者、L-dopa を服用していない患者、L-dopa で十分な効果が得られず、試験 開始 1 週間前までに中止可能な患者																																																																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去にペルゴリドによる治療を受けたか治療中の患者</li> <li>・プロモクリプチン又はリスリドを投与中の患者</li> <li>・麦角製剤に対する過敏症がある患者</li> <li>・錯乱、幻覚、妄想、異常行動、末梢血管病変、消化性潰瘍、認知症又は全身衰弱、 心、肺、肝、腎、造血機能又は内分泌機能に重篤な障害のある患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>																																																																		
試験方法	<p>ペルゴリド実薬錠とプラセボ錠、及びプロモクリプチン実薬錠とプラセボ錠のダブルダ ミー法で、下表に示した方法で漸増投与を行った。投与期間は 8 週間とした。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">第 1 週</th> <th colspan="4">第 2 週</th> <th rowspan="2">第 3 週</th> <th rowspan="2">第 4 週</th> <th rowspan="2">第 5 週</th> <th rowspan="2">第 6 週</th> <th rowspan="2">第 7 週</th> <th rowspan="2">第 8 週</th> </tr> <tr> <th>1~2</th> <th>3~4</th> <th>5~6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9~10</th> <th>11~14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">投 与 量</td> <td>PER(<math>\mu</math>g)</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>200</td> <td>300</td> <td>300</td> <td>450</td> <td>600</td> <td>750</td> <td>1000</td> <td>1250</td> <td>1500</td> <td>1750</td> <td>2250</td> </tr> <tr> <td>BR(mg)</td> <td>1.25</td> <td>1.25</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>5.0</td> <td>5.0</td> <td>7.5</td> <td>10.0</td> <td>12.5</td> <td>15.0</td> <td>17.5</td> <td>22.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>PER：ペルゴリド、BR：プロモクリプチン</p> <p>注意：本剤のパーキンソン病に対して承認されている用法・用量は、標準 1 日維持量 750~1250<math>\mu</math>g である。</p>																	第 1 週				第 2 週				第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週	第 8 週	1~2	3~4	5~6	7	8	9~10	11~14	投 与 量	PER( $\mu$ g)	50	100	200	300	300	450	600	750	1000	1250	1500	1750	2250	BR(mg)	1.25	1.25	2.5	2.5	5.0	5.0	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	22.5
		第 1 週				第 2 週				第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週	第 8 週																																																				
		1~2	3~4	5~6	7	8	9~10	11~14																																																											
投 与 量	PER( $\mu$ g)	50	100	200	300	300	450	600	750	1000	1250	1500	1750	2250																																																					
	BR(mg)	1.25	1.25	2.5	2.5	5.0	5.0	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	22.5																																																					
主要評価項目	総合評価（全般改善度、概括安全度、有用度）																																																																		

結果	<主要評価項目>									
	有効性：全般改善度									
	投与群	薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	症例数計	判定不能	U-検定
	併用群	PER	8 (8.6)	38 (49.5)	37 (89.2)	8	2	93	0	N.S.
		BR	6 (6.1)	33 (39.8)	40 (80.6)	13	6	98	1	
	非併用群	PER	2 (4.1)	18 (40.8)	24 (89.8)	4	1	49	0	N.S.
		BR	5 (0.4)	15 (41.7)	22 (87.5)	6	0	48	1	
	( )：判定不能例を除いた累積%、N.S.：P > 0.05、PER：ペルゴリド、BR：プロモクリプチン									
	安全性：概括安全度									
	投与群	薬剤群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	症例数計	判定不能	U-検定	
併用群	PER	49 (46.7)	26 (71.4)	15	15	105	4	N.S.		
	BR	63 (55.3)	25 (77.2)	11	15	114	2			
非併用群	PER	21 (35.6)	13 (57.6)	12	13	59	2	N.S.		
	BR	24 (44.4)	12 (66.7)	11	7	54	2			
( )：判定不能例を除いた累積%、N.S.：P > 0.05、PER：ペルゴリド、BR：プロモクリプチン										
有用性：有用度										
投与群	薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	症例数計	判定不能	U-検定	
併用群	PER	8 (7.8)	42 (48.5)	34 (81.6)	11	8	103	2	N.S.	
	BR	5 (4.8)	38 (41.3)	37 (76.9)	15	9	104	8		
非併用群	PER	2 (3.4)	21 (39.0)	21 (74.6)	7	8	59	0	N.S.	
	BR	5 (9.6)	20 (48.1)	13 (73.1)	10	4	52	2		
( )：判定不能例を除いた累積%、N.S.：P > 0.05、PER：ペルゴリド、BR：プロモクリプチン										
<副作用発現率>										
L-dopa 併用ペルゴリド投与群										
発現率：50.5% (55例/109例)										
主な副作用 (5%以上)：胃部不快感 (21.1%)、悪心・嘔気・むかつき (20.2%)、食欲不振・食欲低下 (19.3%)、幻覚・幻視・幻聴・幻臭 (7.3%)、便秘 (7.3%)、嘔吐 (5.5%)、口渇 (5.5%)										
L-dopa 非併用ペルゴリド投与群										
発現率：62.3% (38例/61例)										
主な副作用 (5%以上)：悪心・嘔気・むかつき (29.5%)、胃部不快感 (26.2%)、食欲不振・食欲低下 (19.7%)、嘔吐 (14.8%)、口渇 (9.8%)、幻覚・幻視・幻聴・幻臭 (6.6%)、便秘 (6.6%)										
<副作用による中止例>										
ペルゴリド投与群の 27 例 (併用群 15 例、非併用群 12 例) が副作用により試験を中止した。										
<臨床検査値異常>										
ペルゴリド投与群の 17 例 (併用群 10 例、非併用群 7 例) に臨床検査値異常が認められた。										

注意) 本剤は通常、L-dopa 製剤と併用する。

※（一部社内資料参考）

## 3) 安全性試験：

長期試験<sup>5)</sup>として、パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）の患者を対象に、最長投与期間2年10ヶ月（平均1.7年）の試験を実施した。症状別スコアでは、1年以上長期治療例において、L-dopa併用群で全29調査症状中27症状に有意な改善が認められた。本剤の併用群の1日最終投与量は、1年末満治療例で $852 \pm 78\mu\text{g}$ （平均±標準誤差、n=59）、1年以上治療例で $1069 \pm 38\mu\text{g}$ （平均±標準誤差、n=255）であった。

試験デザイン	非盲検長期継続試験																																																																											
対象	パーキンソン病（若年性パーキンソニズムを含む）患者 （L-dopa併用群314例、非併用群62例）																																																																											
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の第Ⅱ相試験を終了した患者で、終了時に本剤の有効性が認められ、患者が本剤による治療の継続を希望し、治験担当医師が継続投与が望ましいと判断した患者</li> <li>患者の希望及び治験担当医師の判断により、新規に長期臨床試験に参加した患者</li> <li>第Ⅲ相臨床試験等から移行した患者</li> </ul>																																																																											
試験方法	原則として投与開始の最初の2日間はペルゴリドを1日50 $\mu\text{g}$ から始め、2日ごとに50～150 $\mu\text{g}$ ずつ増量した。投与開始後2週間で750 $\mu\text{g}$ まで増量し、その後、適宜増減した。8週間投与終了後の維持量で長期投与試験に入り、以後担当医師の判断で投与量を適宜増減した。1日最高投与量は5mgを超えないこととした。																																																																											
主要評価項目	総合評価（全般改善度、概括安全度、有用度）																																																																											
結果	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>有効性：全般改善度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>症例数計</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>35 (12.4)</td> <td>104 (49.1)</td> <td>100 (84.5)</td> <td>19</td> <td>25</td> <td>283</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>8 (14.5)</td> <td>19 (49.1)</td> <td>24 (92.7)</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>55</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>( )：判定不能例を除いた累積%</p> <p>安全性：概括安全度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>安全である</th> <th>ほぼ安全である</th> <th>安全性にやや問題あり</th> <th>安全性に問題あり</th> <th>症例数計</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>235 (77.3)</td> <td>47 (92.8)</td> <td>20</td> <td>2</td> <td>304</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>44 (71.0)</td> <td>14 (93.5)</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>62</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>( )：判定不能例を除いた累積%</p> <p>有用性：有用度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用とは思われない</th> <th>好ましくない</th> <th>症例数計</th> <th>判定不能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用群</td> <td>37 (13.1)</td> <td>111 (52.5)</td> <td>97 (86.9)</td> <td>33</td> <td>4</td> <td>282</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>非併用群</td> <td>5 (9.1)</td> <td>29 (61.8)</td> <td>17 (92.7)</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>55</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>( )：判定不能例を除いた累積%</p>							投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	症例数計	判定不能	併用群	35 (12.4)	104 (49.1)	100 (84.5)	19	25	283	7	非併用群	8 (14.5)	19 (49.1)	24 (92.7)	3	1	55	0	投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	症例数計	判定不能	併用群	235 (77.3)	47 (92.8)	20	2	304	10	非併用群	44 (71.0)	14 (93.5)	3	1	62	0	投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	症例数計	判定不能	併用群	37 (13.1)	111 (52.5)	97 (86.9)	33	4	282	8	非併用群	5 (9.1)	29 (61.8)	17 (92.7)	3	1	55	0
投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	症例数計	判定不能																																																																					
併用群	35 (12.4)	104 (49.1)	100 (84.5)	19	25	283	7																																																																					
非併用群	8 (14.5)	19 (49.1)	24 (92.7)	3	1	55	0																																																																					
投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	症例数計	判定不能																																																																						
併用群	235 (77.3)	47 (92.8)	20	2	304	10																																																																						
非併用群	44 (71.0)	14 (93.5)	3	1	62	0																																																																						
投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	症例数計	判定不能																																																																					
併用群	37 (13.1)	111 (52.5)	97 (86.9)	33	4	282	8																																																																					
非併用群	5 (9.1)	29 (61.8)	17 (92.7)	3	1	55	0																																																																					

結果	<副次的評価項目>		
	治療期間別の有効率（併用群）：		
	疾患名	治療例	有効率（%） （中等度改善以上）
	パーキンソン病	1年未満	34.2 (13/38)
		1年以上	51.4 (126/245)
	※症例数の分母には判定不能例を含まない。		
	L-dopa/DCI 投与量：		
	疾患名	治療例	L-dopa/DCI 投与量 (L-dopa として、mg/日) (n=298)
			開始時
	パーキンソン病	1年未満	425±11
1年以上		423 ± 12 (n=243)	
(平均±標準誤差)			
<副作用発現率>			
L-dopa 併用群及び非併用群			
発現率：49.2%（185例/376例）			
主な副作用（5%以上）：悪心・嘔気（13.6%）、ジスキネジア（12.8%）、胃部不快感・胸やけ（12.5%）、幻覚（12.5%）、食欲不振（10.1%）、めまい・ふらつき（6.4%）、不安・興奮・焦燥感（5.3%）、妄想（5.1%）、嘔吐（5.1%）			
<副作用による中止例>			
24例（併用群20例、非併用群4例）が副作用により投与を中止した。			
<臨床検査値異常>			
71例（併用群60例、非併用群11例）に臨床検査値異常が認められた。			

注意）本剤は通常、L-dopa 製剤と併用する。

5) 檜林博太郎ほか：医学と薬学. 1992; 27: 471-534

※（一部社内資料参考）

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

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

3014例の使用成績調査、及び158例の長期使用に関する特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2005年3月17日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：  
該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブロモクリプチンメシル酸塩、カベルゴリン、タリペキソール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩、レボドパ

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

- 1) 本剤は線条体におけるシナプス後ドパミン受容体を直接刺激することによりパーキンソン病に対する治療効果を発現すると考えられている<sup>1)</sup>。
- 2) ウシ脳より抽出した脳線条体膜において、脳内ドパミン D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> 両受容体に親和性を有する<sup>1)</sup>。

	ドパミン受容体への親和性 (K <sub>i</sub> ,nM)		
	<sup>3</sup> H-ドパミン (D <sub>1</sub> &D <sub>2</sub> )	<sup>3</sup> H-スピペロン (D <sub>2</sub> )	<sup>3</sup> H-SCH23390 (D <sub>1</sub> )
ペルゴリドメシル酸塩	2.5	74.8	128.1
ブロモクリプチンメシル酸塩	58.1	19.7	481.8

\* 牛脳線条体膜

- 3) 本剤のラット大脳皮質細胞膜標本におけるアドレナリン受容体に対する結合性を、特異的リガンドである <sup>3</sup>H-WB4101、<sup>3</sup>H-クロニジンを用いて調べたところ、ブロモクリプチンと比較して非常に低い親和性を示した。また、ラット前脳膜標本におけるセロトニン受容体に対しても、<sup>3</sup>H-セロトニン、<sup>3</sup>H-LSD を用いて調べたところ、低い親和性を示した。

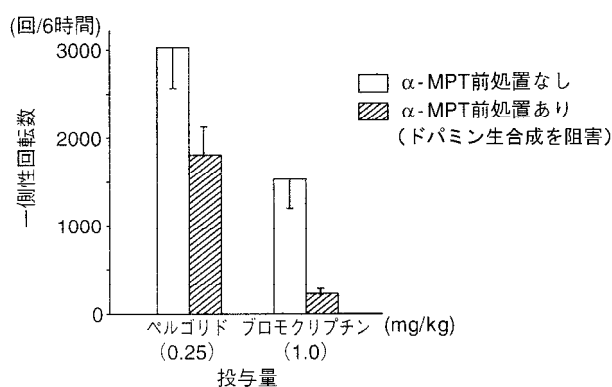
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) 回転運動誘発作用<sup>2, 8)</sup>

黒質線条体片側破壊ラット (Ungerstedt モデル) において、本剤は 100 $\mu$ g/kg p.o. 以上で持続時間の長い、破壊側とは反対側への回転運動を誘発した。ある一定量の回転行動を発現させるのに必要な用量から比較すると、本剤はブロモクリプチンの 200 倍以上の強い効果を示した。

処置群	用量 (mg/kg)	回転ラット数 (匹)	平均回転数		回転持続時間 (hr)
			/15分	/1時間	
コントロール	—	0/5	1	2	0
ペルゴリドメシル酸塩	0.02	0	1	1	0
	0.1	1/5	60	181	3.5
	1.0	3/5	31	148	> 5.0
プロモクリプチンメシル酸塩	1.0	0	3	6	0
	10	0	2	4	0
	20	3/5	25	82	> 1.0

また、プロモクリプチンによる回転行動誘発は、ドパミン合成阻害薬である $\alpha$ -methyl-paratyrosine ( $\alpha$ -MPT) の前処理によってほぼ消失するが、ペルゴリドによる誘発作用の抑制は軽度であった。



## 2) 体位性振戦抑制作用<sup>9)</sup>

外科的に腹内側被蓋野 (VMT) を障害したサルにおいて生じる体位性振戦に対し、本剤は 1mg/kg p.o. で持続時間の長い抗振戦作用を示した。

処置群 (mg/kg)	振戦抑制作用持続時間 (hr)
ペルゴリドメシル酸塩 (1.0)	< 72
プロモクリプチンメシル酸塩 (8)	2~6

## 3) ドパミン神経の加齢に伴う変性防止作用<sup>3)</sup>

正常ラットに本剤を 2 年間混餌投与 (約 0.5mg/kg/日) することにより、黒質線条体ドパミン神経の加齢に伴う変性を防止した。

処置群	黒質緻密体ドパミン細胞体密度
	相対密度 (%)
コントロール (3 カ月齢)	100.0 ± 14.6
コントロール (26 カ月齢)	73.2 ± 12.6*
ペルゴリドメシル酸塩 (26 カ月齢)	96.5 ± 13.0

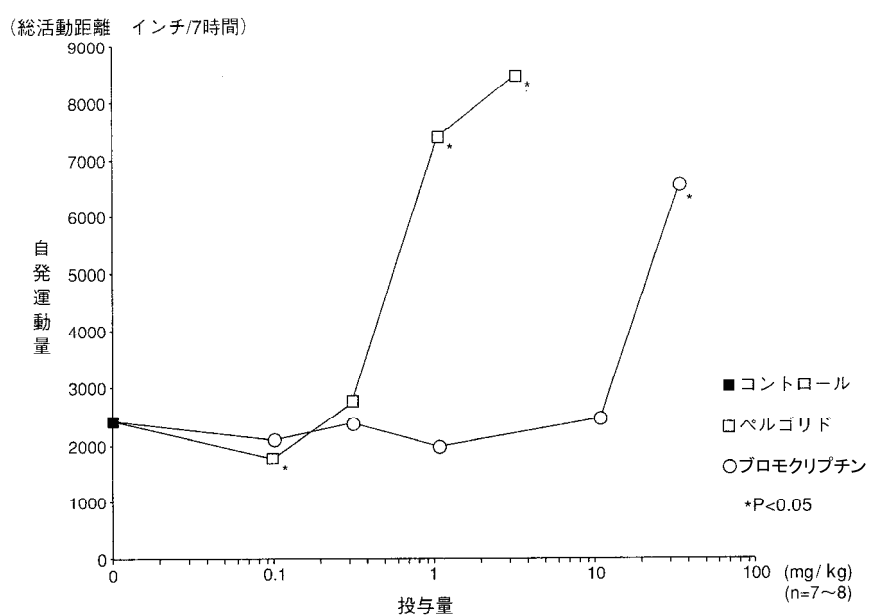
\*p < 0.01

処置群	被殻吻側部ドパミン終末密度
	相対密度 (%)
コントロール (3カ月齢)	100.0 ± 12.6
コントロール (26カ月齢)	69.9 ± 11.3*
ペルゴリドメシル酸塩 (26カ月齢)	102.3 ± 8.3

\*p < 0.01

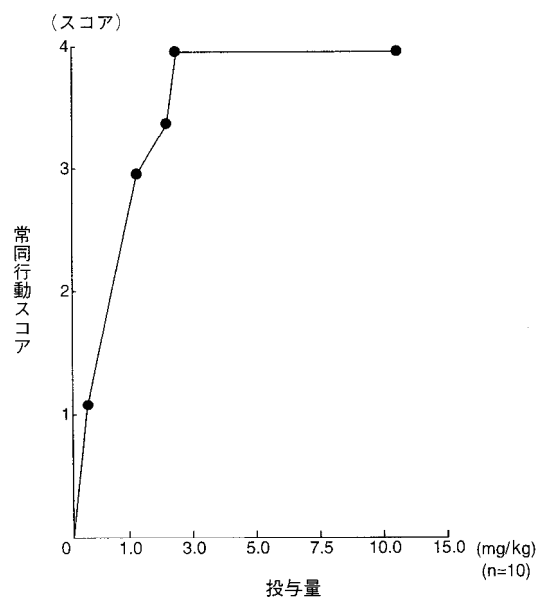
#### 4) 自発運動に及ぼす影響

正常ラットに本剤 (0.1~3mg/kg p.o.) を投与することにより、自発運動量は低用量 (0.1mg/kg) で低下し、高用量 (1, 3mg/kg) で増加した。ブロモクリプチンは高用量 (30mg/kg) で運動量が増加した。



#### 5) 常同行動の誘発作用<sup>10)</sup>

正常ラットにおいて、本剤は 0.25mg/kg i.p.以上で、常同行動を誘発した。



6) ドパミン代謝回転率に及ぼす影響<sup>11)</sup>

ラットの脳内 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) 含量を減少させ、ドパミン代謝回転率を減少させたが、セロトニン、ノルアドレナリンの代謝に対する影響は弱かった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) パーキンソン病患者（日本人）

ペルゴリドメシル酸塩の継続投与（1年から1年5ヶ月：平均1年3ヶ月）により、臨床症状が安定し治療効果が認められているパーキンソン病患者（日本人）の、任意の治療日の第一回投与後の、本剤の血漿中濃度について検討した。本試験開始時の投与量（維持量）は1回0.25～1.1mgで、1日量0.75～3.3mgであった。血漿中濃度を下表に示す。

表：各投与量におけるペルゴリド血中濃度の推移

投与例	例数	投与後の時間 (hr) におけるペルゴリド血中濃度 (pg/mL)				
		0	0.5	1	2	4
250 $\mu$ g	8	287 $\pm$ 38 <sup>a)</sup> (175～525) <sup>b)</sup>	286 $\pm$ 36 (140～458)	337 $\pm$ 37 (160～546)	352 $\pm$ 28 (210～443)	318 $\pm$ 26 (207～456)
500 $\mu$ g	5	569 $\pm$ 102 (307～882)	749 $\pm$ 123 (410～1195)	933 $\pm$ 138 (522～1312)	840 $\pm$ 102 (614～1247)	666 $\pm$ 76 (456～942)
1000 $\mu$ g	2	1167 (362～1972)	1122 (312～1932)	1430 (427～2433)	1646 (564～2727)	1558 (557～2558)
1100 $\mu$ g	1	348	300	434	784	539

a) mean $\pm$ S.E.

b) (Min～Max)

また、各投与群における最高血中濃度到達時間を下表に示す。

表：各投与量における最高血中濃度到達時間

投与例	例数	Tmax(hr)	Cmax(pg/mL)
250 $\mu$ g	8	1.6 $\pm$ 0.4 <sup>a)</sup> (1～4) <sup>b)</sup>	388 $\pm$ 28 (286～546)
500 $\mu$ g	5	1.4 $\pm$ 0.2 (1～2)	987 $\pm$ 116 (614～1312)
1000 $\mu$ g	2	2	1646 (564～2727)
1100 $\mu$ g	1	2	784

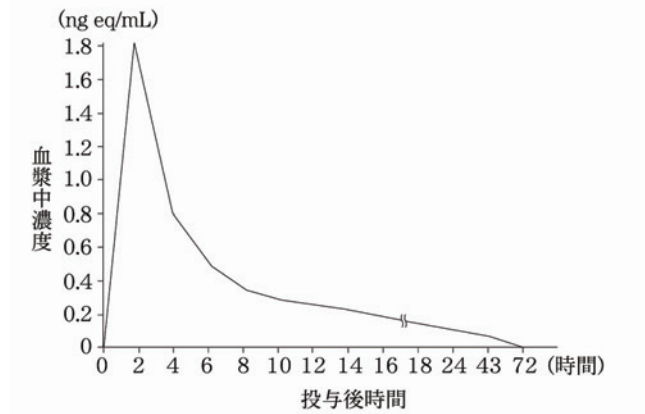
a) mean $\pm$ S.E.

b) (Min～Max)

2) 健康成人男子 (外国人)

外国人健康成人男性 3 例に  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩  $138\mu\text{g}$  を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

健康成人男性に単回経口投与したときの血漿中放射能濃度推移 (平均値、 $n=3$ )



健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{人}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	$C_{\text{max}}$ (ng eq/mL)	$t_{1/2,\beta}$ (h)
138	1~3	1.8 <sup>a)</sup>	15~42

$n=3$

a) 平均値

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

1) 食事の影響

<参考: ラット (放射性標識化合物での検討) >

雄ラットに絶食及び非絶食下で  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩  $2\text{mg}/\text{kg}$  を経口投与し、吸収における食物の影響を調べた。血液中放射能濃度には有意な差は認められなかったが、絶食により個体差が大きくなった。

2) 併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

<参考：ラット>

ラットにおいて、静脈内投与時と経口投与時での未変化体の血中濃度曲線下面積 (AUC) の比較から、未変化体の生物学的利用率 (F<sub>oral</sub>) は 6.6% であり、初回通過効果が極めて大きいことが示唆された。

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :

ヒト血漿蛋白結合率は 97.1% であった。また、L-dopa 存在下でのペルゴリドメシル酸塩のヒト血漿蛋白結合率は 98.6±0.3% と変化は認められなかった<sup>13)</sup> (*in vitro*)。

### 3. 吸収

(1) 吸収部位

「VII.3.(2) 吸収率」の項参照

(2) 吸収率

<参考：ラット、サル（放射性標識化合物での検討）>

雄性ラットへの、<sup>14</sup>C-ペルゴリドメシル酸塩経口投与後の AUC と静脈内投与後の AUC を比較すると、経口投与後の AUC は静脈内投与後の AUC の 82% であったことから、本薬の消化管からの吸収率は高いと考えられた。また、腸肝循環も認められた<sup>14)</sup>。雄性ラットの結紮した消化管ループに <sup>14</sup>C-ペルゴリドメシル酸塩を注入して吸収部位を調べた結果、十二指腸および空腸の小腸上部から良く吸収された<sup>13)</sup>。

雄性サルに <sup>14</sup>C-ペルゴリドメシル酸塩を経口投与し生体内動態の種差について検討したところ、吸収後の動態 (T<sub>max</sub>、半減期、排泄) に種差が認められた<sup>14)</sup>。

(3) 腸肝循環

「VII.3.(2) 吸収率」の項参照

#### 4.分布

##### (1) 血液－脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩を経口投与、或いは、ラットに  $^{75}\text{Se}$ -ペルゴリドを静注した実験では、脳内に分布することが示された<sup>14,15)</sup>。

##### (2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

妊娠 12 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩 2mg/kg を投与したときの胎児内の放射能濃度は、投与後 2 時間で最高濃度を示し、母体血漿中濃度の 50%であった<sup>13)</sup>。

##### (3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

授乳期ラットに  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩 2mg/kg を投与したときの乳汁中放射能濃度は、最高値でその時の血漿中濃度の 14 倍を示し、乳汁中移行性は高かった<sup>13)</sup>。

##### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物での検討）＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩を経口投与した際、大部分の組織で 30 分から 24 時間の間に最高濃度に達し、消化管、肝臓、腎臓および下顎腺に高く、中枢神経系および眼球への分布は低かった<sup>14)</sup>。

#### 5.代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路：

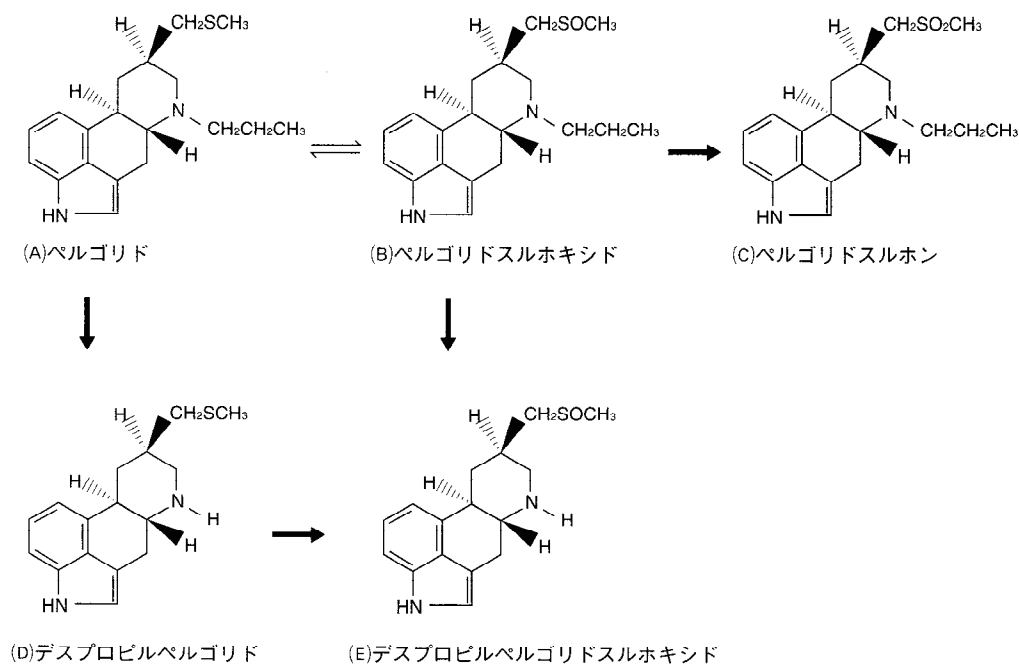
＜参考：ラット、モルモット＞

ラットとモルモットの腎臓及び肝臓より調整した各分画の酵素液を用いた *in vitro* 代謝実験を行ったところ、ペルゴリドはミクロソームによりスルホキシド体に酸化された。



<参考：ラット、マウス、サル>

動物における推定代謝経路を下図に示す。ラット、マウス、サルへの経口投与において、尿中、胆汁中、血中、糞中、肝臓等の臓器中、代謝物として、ペルゴリドスルホキシド、ペルゴリドスルホン、デスプロピルペルゴリド、及びデスプロピルペルゴリドスルホキシドが確認された。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

<外国人（放射性標識化合物での検討）>

米国における  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩を用いたヒトでの吸排に関する報告では、血中未変化体放射活性はほとんど検出されないことから、大部分が初回通過効果を受けることが示されている<sup>12)</sup>。

<参考：ラット>

「VII.2.(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

ヒトにおけるペルゴリドの代謝物については極めて多数の代謝物が微量に存在している為、同定することができず判明していない。

<参考：in vitro、ラット>

ペルゴリドスルホキシド、ペルゴリドスルホンは活性を有している。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

## 6.排泄

### (1) 排泄部位及び経路：

尿中及び糞中

### (2) 排泄率：

＜外国人（放射性標識化合物での検討）＞

外国人健康成人男性 3 例に  $^{14}\text{C}$ -ペルゴリドメシル酸塩  $138\mu\text{g}$  を単回経口投与したときの放射能の排泄率は、尿中 55%、糞中 40%及び呼気 5%であった<sup>12)</sup>。

### (3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8.透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [8.3、11.1.4 参照]

#### 〔解説〕

- 2.1 本剤を含む麦角製剤による交叉反応を防止するため。
- 2.2 本剤を含む麦角製剤で心臓弁膜症が報告されている。心エコーにて線維化性の心臓弁膜症を示唆する所見が診られた場合には、投与を行わないこと。  
[「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1. 効能又は効果」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。[5.、9.1.3、11.1.4 参照]
- 8.2 本剤の投与は、少量から開始し、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。
- 8.3 本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。[2.2、11.1.4 参照]
  - ・本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在的な心臓弁膜症の有無を確認すること。

- ・本剤投与中は、投与開始後 3～6 ヶ月以内に、それ以降は少なくとも 6～12 ヶ月ごとに心エコー検査を行うこと。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等）を定期的に行うこと。
- 8.4 線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察（身体所見、X 線、心エコー、CT 等）を適宜行うこと。[11.1.3、11.1.5 参照]
- 8.5 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.6 体位性ないし持続性の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開始し、血圧等の観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 8.7 前兆のない突発的睡眠、傾眠がみられることがあるので、自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。[11.1.6 参照]
- 8.8 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。
- 8.9 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、悪性症候群を誘発することがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状を特徴とする）があらわれることがある。[11.1.1 参照]
- 8.10 中止する際には漸減すること。本剤を長期にわたり服用している患者で、投与を突然中止すると幻覚を誘発するおそれがある。[11.1.7 参照]

#### 〔解説〕

- 8.1 心臓弁膜症、線維症が報告されている<sup>16,17)</sup>。パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。  
[「V.1.」、 「VIII.6.(1)」、 「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.3 心臓弁膜症が報告されているので、本剤投与前・投与中には心臓弁膜症の有無を確認することが重要である。心エコーにて心臓弁膜の病変が見られた場合には、投与を行わないこと。  
[「VIII.2.」、 「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.4 線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察（身体所見、X 線、心エコー、CT 等）を行い、心臓弁膜症、線維症の有無を定期的に確認すること。  
[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.5 間質性肺炎が報告されている。間質性肺炎が起きたときには投与を中止し、副腎皮質ホルモン療法等の適切な処置を行う。  
[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.6 立ちくらみ・起立性低血圧、血圧低下が報告されている。少量から投与を開始して血圧等の観察を十分に行い、投与量を注意深く漸増する。

8.7 市販後に国内で突発的睡眠が報告されている。また、本剤以外のドパミンアゴニストでも突発的睡眠が報告されている<sup>18)</sup>。突発的睡眠がみられた場合には投与を中止あるいは減量し、再発しないことが確認できるまで自身あるいは周囲に対して危険を及ぼす可能性のある作業（機械の操作など）を控える。

〔VIII.8.(1)〕の項参照]

8.8 市販後に国内で病的賭博及び性欲亢進が報告されている<sup>19,20)</sup>。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。

＜追記：2013年8月改訂時＞

レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬、COMT阻害薬による「衝動制御障害」に関する海外規制当局の措置情報、文献の集積状況より、「強迫性購買、暴食」及び「患者及び家族等に衝動制御障害の症状を説明する旨」を追記し、注意喚起することとした。なお、パーキンソン病以外の患者でも同様のリスクがあると考えられることから、パーキンソン病患者に限定した記載を削除することとした。

8.9 <追記：2019年8月改訂時＞

ドパミン受容体作動薬において、ドパミン受容体作動薬離脱症候群に関する国内及び海外症例が集積していること、また、ドパミン受容体作動薬における薬剤離脱症候群の想定されている機序を踏まえ、「薬剤離脱症候群」の注意喚起を行うこととした。

(2019年8月22日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発0822第1号)

〔VIII.8.(1)〕の項参照]

## 6.特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者：

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 精神病又はその既往のある患者

ドパミン受容体作動性のため統合失調症の症状である幻覚、妄想等を悪化させる可能性がある。

##### 9.1.2 不整脈又はその既往のある患者

心房性期外収縮、洞性頻脈発症例の増加が報告されている。

##### 9.1.3 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液、後腹膜線維症又はその既往のある患者

特に、麦角製剤投与中にこれらの疾患・症状を発現したことのある患者では、これらを悪化させる可能性がある。〔8.1 参照〕

##### 9.1.4 レイノー病の患者

末梢血管障害を悪化させるおそれがある。

#### 〔解説〕

9.1.1 本剤はドパミン受容体作動性のため、幻覚、妄想等を悪化させる可能性がある。

9.1.2 心電図異常が報告されている。

9.1.3 線維症<sup>16)</sup>が報告されている。

〔「Ⅷ.5.」の項参照〕

9.1.4 レイノー現象が報告されている。

(2) 腎機能障害患者：

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者**

腎障害等の症状が悪化することがある。

〔解説〕

安全性についての十分なデータがなく、腎障害の症状が悪化したという報告がある。

(3) 肝機能障害患者：

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者**

国内臨床試験では除外されている。

〔解説〕

安全性についての十分なデータがない。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。外国で本剤の投与を受けた女性の一部が妊娠し、33 妊娠例で健児を出産したが、6 妊娠例では先天異常（重度 3 例、軽度 3 例）が認められたとの報告がある。

(6) 授乳婦：

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁移行の有無は不明であるが、薬理作用より乳汁分泌を抑制する可能性がある。

(7) 小児等：

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	本剤は降圧作用を有するため、血圧降下剤の作用を増強する可能性が考えられる <sup>21)</sup> 。
ドパミン拮抗剤 (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ことがある。	本剤はドパミン作動薬である。
蛋白結合に影響することが判明している薬剤	本剤の作用が増強することがある。	本剤は90%以上が血漿蛋白と結合するため、非結合型の血中濃度が上昇する可能性がある <sup>12)</sup> 。

【解説】

降圧作用を有する薬剤

本剤は降圧作用を有し<sup>21)</sup>、体位性ないし持続性の低血圧がみられることがあるので、本剤と降圧作用を有する薬剤との併用は血圧降下剤の作用を増強することがある。

ドパミン拮抗剤

本剤はドパミン作動薬であり、ドパミン拮抗剤は本剤の作用を減弱させる可能性がある。

蛋白結合に影響することが判明している薬剤

本剤は90%以上が血漿蛋白と結合して血中に存在するため<sup>12)</sup>、本剤の血漿蛋白結合に影響する薬剤との併用では、非結合型の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強して発現する可能性がある。

8.副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清 CK の上昇等があらわれることがある。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。[8.9 参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.3 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液（いずれも頻度不明）

胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、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。[8.4 参照]

11.1.4 心臓弁膜症（頻度不明）

心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を実施すること。心エコー検査等により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。[2.2、8.1、8.3 参照]

11.1.5 後腹膜線維症（頻度不明）

背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.6 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.7 幻覚、妄想（5%以上）、せん妄（0.1～5%未満）

[8.10 参照]

11.1.8 腸閉塞（0.1～5%未満）

11.1.9 意識障害（0.1%未満）、失神（頻度不明）

過度の血圧低下を起こし、一過性の意識障害、失神があらわれることがある。

11.1.10 肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.11 血小板減少（0.1～5%未満）

【解説】

11.1.1 悪性症候群が報告されており、市販後における文献報告<sup>22, 23)</sup>がある。悪性症候群は一般に抗精神病薬の投与中、又は抗パーキンソン病剤の中止や投与



量の変更に伴い認められる可能性があり、早期に適切な治療が行われなければ重篤な転帰をとることもあり、十分な注意が必要である<sup>24)</sup>。ハイリスクグループとしては、全身状態の悪い患者が挙げられ、治療における危険因子として、抗パーキンソン病剤の急激な減量が挙げられている<sup>24)</sup>。また、精神状態を伴った患者や高齢者もハイリスクグループとして挙げられている<sup>24)</sup>。このような場合には、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。薬物療法として、ドパミン作動薬やダントロレンナトリウム（筋小胞体からのCa遊離機構を抑制する末梢性筋弛緩薬）が用いられる。

〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.2 〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.3 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液が報告されており、文献報告<sup>16)</sup>がある。

〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.4 心臓弁膜症が報告されており、文献報告<sup>17)</sup>がある。心臓弁膜症を放置すると心不全が進行し、弁膜置換術を必要とすることがある<sup>25)</sup>。心臓弁膜の異常が認められた場合には投与を中止し、病態に応じて心不全の治療を行い、心機能を保つことが重要である。

〔VIII.2.〕、〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.5 市販後に後腹膜線維症が報告されており、文献報告<sup>18)</sup>がある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、必要に応じて副腎皮質ホルモン（ステロイド）療法等、適切な処置を行うこと。

〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.6 〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.7 幻覚、妄想、せん妄等の精神症状が報告されている。一般的処置方法としては、原因と思われる抗パーキンソン病剤を減量あるいは中止する。必要と考えられる場合は抗精神病薬の投与も考慮するが、パーキンソン病の症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。

〔VIII.5.〕の項参照]

11.1.8 腸閉塞が報告されており、文献報告<sup>26)</sup>がある。

11.1.9 市販後に血圧低下によると考えられる失神が報告されており、抗パーキンソン病薬投与による起立性低血圧に伴う失神発作の文献報告<sup>27)</sup>がある。

11.1.10 市販後に黄疸が報告されている。また、その他肝機能障害が報告されている。

11.1.11 血小板減少が報告されている。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用				
副作用分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、紅斑等		
精神神経系	不安・興奮・焦燥感、ジスキネジア、めまい・ふらつき	傾眠・ねむけ、頭がボーッとする、不眠、徘徊、夜間驚愕・夜間発声、うつ状態、性欲亢進等の精神症状、頭痛・頭重感、口内異和感、四肢のしびれ、すくみ足、振戦、無動、ジストニア、味覚障害、眼瞼痙攣、硬直感等の神経症状	錯乱	強剛
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感・胸やけ、食欲不振	便秘、口渇、胃痛・心窩部痛、腹部膨満感、口内炎・口中のあれ、下痢等	消化性潰瘍	
肝臓		肝機能異常 (AST、ALT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDH、ビリルビン)		
循環器		立ちくらみ・起立性低血圧、動悸、不整脈、徐脈、前胸部圧迫感、血圧上昇、血圧低下		レイノー現象
呼吸器		呼吸困難感・息切れ、鼻閉		しゃっくり
血液		白血球減少、貧血		
腎臓		浮腫、尿蛋白、尿潜血		BUN 上昇、クレアチニン上昇
泌尿器		排尿障害	尿閉、尿失禁	
その他		全身けん怠感、脱力感、熱感、発汗・冷汗、月経停止、摂食異常、耳痛、脱毛	視覚異常	嚥下性肺炎、発熱、CK 上昇、疼痛、紅痛症（四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ）、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など） <sup>a)</sup>

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

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

### 1) 臨床試験における副作用発現状況

表 1. 副作用の発現頻度 (因果関係が不明の項目も含む)

		短期試験*	長期試験**
		例数 (%)	例数 (%)
総症例数		595	376
副作用発現例数		278 (46.7)	185 (49.2)
神経系	頭痛・頭重感	15 ( 2.5)	16 ( 4.3)
	めまい・ふらつき	29 ( 4.9)	24 ( 6.4)
	頭がボーッとする	3 ( 0.5)	1 ( 0.3)
	もうろうとする	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	身体が重くなる	1 ( 0.2)	
	上体ががくがくする	1 ( 0.2)	
	四肢のしびれ感	2 ( 0.3)	1 ( 0.3)
	口中しびれ感・異和感	2 ( 0.3)	2 ( 0.5)
	ジスキネジア	32 ( 5.4)	48 (12.8)
	すくみ足	1 ( 0.2)	3 ( 0.8)
	振戦	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	無動症	2 ( 0.3)	1 ( 0.3)
	ジストニア	2 ( 0.3)	1 ( 0.3)
	右足首締められるような動き	1 ( 0.2)	
	味覚異常	1 ( 0.2)	
	目がチカチカする	1 ( 0.2)	
	右方に倒れる	1 ( 0.2)	
	前屈姿勢		1 ( 0.3)
	両眼瞼痙攣		1 ( 0.3)
	耳痛		1 ( 0.3)
硬直感		1 ( 0.3)	
精神系	幻覚・幻視・幻聴	35 ( 5.9)	47 (12.5)
	妄想	10 ( 1.7)	19 ( 5.1)
	うわごと	2 ( 0.3)	1 ( 0.3)
	徘徊	4 ( 0.7)	2 ( 0.5)
	不眠	4 ( 0.7)	4 ( 1.1)
	傾眠・ねむけ	10 ( 1.7)	7 ( 1.9)
	不安・興奮・焦燥感	16 ( 2.7)	20 ( 5.3)
	浮動感・足のふわふわ感	2 ( 0.3)	
	うつ状態	1 ( 0.2)	
	夜間驚愕・夜間発声	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	性欲亢進		1 ( 0.3)
	入眠期体動増加		1 ( 0.3)
消化器系	悪心・嘔気	106 (17.8)	51 (13.6)
	嘔吐	32 ( 5.4)	19 ( 5.1)
	食欲不振	57 ( 9.6)	38 (10.1)
	胃(腹)痛・心窩部痛	8 ( 1.3)	2 ( 0.5)
	胃部不快感・胸やけ	85 (14.3)	47 (12.5)
腹部膨満感	1 ( 0.2)		

		短期試験*	長期試験**
		例数 (%)	例数 (%)
消化器系	便秘	18 ( 3.0)	9 ( 2.4)
	下痢	3 ( 0.5)	1 ( 0.3)
	口渇	15 ( 2.5)	11 ( 2.9)
	口内炎・口中のあれ	5 ( 0.8)	
	げっぷ	1 ( 0.2)	
	腸閉塞		1 ( 0.3)
循環器・呼吸器系	血圧上昇	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	血圧低下	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	立ちくらみ・起立性低血圧	9 ( 1.5)	11 ( 2.9)
	動悸	5 ( 0.8)	4 ( 1.1)
	不整脈	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	前胸部圧迫感	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	呼吸困難感・息切れ		2 ( 0.5)
	一過性胸膜炎様の胸痛		1 ( 0.3)
	胸苦しさ		1 ( 0.3)
	胸内苦悶		1 ( 0.3)
	間質性肺炎		1 ( 0.3)
臨検異常	白血球・血小板減少	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	貧血		2 ( 0.5)
	腎不全		1 ( 0.3)
	肝機能障害		2 ( 0.5)
その他	発疹	4 ( 0.7)	1 ( 0.3)
	鼻づまり・鼻閉	2 ( 0.3)	2 ( 0.5)
	咽頭痛	1 ( 0.2)	
	浮腫	3 ( 0.5)	3 ( 0.8)
	熱感	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)
	全身倦怠感・不快感	5 ( 0.8)	3 ( 0.8)
	生あくび	1 ( 0.2)	
	発汗・冷汗	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)
	排尿障害	1 ( 0.2)	3 ( 0.8)
	排尿回数減少	1 ( 0.2)	
	月経停止	1 ( 0.2)	
	摂食異常		2 ( 0.5)
	肢端紅斑		1 ( 0.3)
	腰痛・肩こり		2 ( 0.5)
	顔面紅潮		1 ( 0.3)
	口臭変化		1 ( 0.3)
	隆起性紅斑		1 ( 0.3)

\*短期試験：第Ⅱ相臨床試験<sup>4,7)</sup>、第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>の累計

\*\*長期試験：長期臨床試験<sup>5)</sup>(承認申請時までの集計)

ペルマックス臨床成績集計：社内資料

表 2. 臨床検査値異常の発現頻度 (因果関係が不明の項目も含む)

		短期試験*	長期試験**	
		例数 (%)	例数 (%)	
総症例数		595	376	
異常発現例数		73 (12.3)	71 (18.9)	
血液学的検査	赤血球数減少	11/478 ( 2.3)	12/322 ( 3.7)	
	"    増加	0/478	1/322 ( 0.3)	
	ヘモグロビン低下	9/478 ( 1.9)	12/322 ( 3.7)	
	"    上昇	1/478 ( 0.2)	0/322	
	ヘマトクリット低下	5/478 ( 1.0)	6/322 ( 1.9)	
	"    上昇	1/478 ( 0.2)	2/322 ( 0.6)	
	白血球数減少	10/476 ( 2.1)	8/322 ( 2.5)	
	"    増加	1/476 ( 0.2)	1/322 ( 0.3)	
	白血球分画	桿状核球増加	1/102 ( 1.0)	
		分節核球増加	2/103 ( 1.9)	
好酸球減少		1/103 ( 1.0)		
好塩基球増加		1/103 ( 1.0)		
リンパ球減少		2/103 ( 1.9)		
血小板数減少	1/467 ( 0.2)	3/320 ( 0.9)		
	"    増加	0/467	1/320 ( 0.3)	
生化学的検査	AST (GOT) 上昇	8/481 ( 1.7)	6/325 ( 1.8)	
	ALT (GPT) 上昇	12/481 ( 2.5)	8/324 ( 2.5)	
	LDH 低下	1/479 ( 0.2)	2/324 ( 0.6)	
	"    上昇	12/479 ( 2.5)	15/324 ( 4.6)	
	γ-GTP 上昇	4/462 ( 0.9)	7/316 ( 2.2)	
	Al-P 上昇	12/479 ( 2.5)	14/307 ( 4.6)	
	総ビリルビン上昇	5/465 ( 1.1)	3/321 ( 0.9)	
	総コレステロール上昇	7/472 ( 1.5)	3/315 ( 1.0)	
	BUN 上昇	8/479 ( 1.7)	10/324 ( 3.1)	
	クレアチニン上昇	0/469	3/323 ( 0.9)	
	尿酸低下	0/452	1/317 ( 0.3)	
	"    上昇	2/452 ( 0.4)	1/317 ( 0.3)	
	Na 低下	1/473 ( 0.2)	0/320	
	K 上昇	4/471 ( 0.8)	1/319 ( 0.3)	
	Cl 上昇	2/472 ( 0.4)	2/318 ( 0.6)	
CK (CPK) 上昇	1/5 (20.0)	1/6 (16.7)		
内分泌系	T <sub>3</sub> 低下	1/44 ( 2.3)	0/56	
	"    増加	1/44 ( 2.3)	0/56	
	Free T <sub>3</sub>	0/13	0/4	
	T <sub>4</sub>	0/14	0/22	
	Free T <sub>4</sub> 低下	1/40 ( 2.5)	0/40	
	"    上昇	0/40	1/40 ( 2.5)	
TSH 上昇	1/55 ( 1.8)	2/60 ( 3.3)		
尿検査	蛋白	3/442 ( 0.7)	6/292 ( 2.1)	
	糖	1/442 ( 0.2)	1/291 ( 0.3)	
	潜血	7/431 ( 1.6)	6/290 ( 2.1)	
心電図異常		0/287	3/194 ( 1.5)	
胸部 X 線異常			1/5 (20.0)	

\*短期試験：第Ⅱ相臨床試験<sup>4,7)</sup>、第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>の累計

\*\*長期試験：長期臨床試験<sup>5)</sup>(承認申請時までの集計)

ペルマックス臨床成績集計：社内資料

2) 使用成績調査における副作用発現状況

副作用の種類	使用成績調査 副作用の種類別発現症例率	
調査施設数	465	
調査症例数	3014	
副作用発現症例数	1082	
副作用発現件数	1972	
副作用発現症例率	35.90%	
[皮膚・皮膚付属器障害]	15	(0.50%)
紅斑	4	(0.13%)
蕁麻疹	1	(0.03%)
そう痒(症)	3	(0.10%)
脱毛(症)	2	(0.07%)
発疹	3	(0.10%)
下肢潰瘍	1	(0.03%)
網状皮斑	1	(0.03%)
[筋・骨格系障害]	3	(0.10%)
筋(肉)痛	1	(0.03%)
腰痛	2	(0.07%)
[中枢・末梢神経系障害]	209	(6.93%)
無動(症)	10	(0.33%)
ジスキネジア	34	(1.13%)
不随意運動	2	(0.07%)
嗄声	1	(0.03%)
ジストニア(筋緊張異常)	6	(0.20%)
肩こり	1	(0.03%)
筋強剛	2	(0.07%)
四肢硬直	4	(0.13%)
痙攣発作	1	(0.03%)
意識障害	5	(0.17%)
もうろう状態	18	(0.60%)
顔面感覚異常	1	(0.03%)
口内感覚異常	2	(0.07%)
振戦	12	(0.40%)
頭痛	24	(0.80%)
下肢しびれ(感)	1	(0.03%)
四肢しびれ(感)	3	(0.10%)
加速歩行	2	(0.07%)
歩行障害	5	(0.17%)
よろめき歩行	1	(0.03%)
すくみ足	9	(0.30%)
顔面神経麻痺	1	(0.03%)
めまい	29	(0.96%)
立ちくらみ	22	(0.73%)
ふらつき(感)	46	(1.53%)
姿勢異常	1	(0.03%)
悪性症候群	3	(0.10%)
徘徊癖	9	(0.30%)
[自律神経系障害]	3	(0.10%)
流涎	1	(0.03%)
流涙	2	(0.07%)

副作用の種類	使用成績調査	
	副作用の種類別発現症例率	
[視覚障害]	2	(0.07%)
視力異常	1	(0.03%)
調節異常	1	(0.03%)
[聴覚・前庭障害]	1	(0.03%)
耳鳴	1	(0.03%)
[その他の特殊感覚障害]	2	(0.07%)
味覚低下	1	(0.03%)
酸味	1	(0.03%)
[精神障害]	183	(6.07%)
傾眠	2	(0.07%)
眠気	38	(1.26%)
幻覚	100	(3.32%)
幻視	2	(0.07%)
健忘 (症)	1	(0.03%)
興奮	18	(0.60%)
焦躁感	6	(0.20%)
譫妄	10	(0.33%)
夜間譫妄	1	(0.03%)
不安	8	(0.27%)
不穏	1	(0.03%)
不眠 (症)	21	(0.70%)
妄想	11	(0.36%)
抑うつ状態	2	(0.07%)
浮遊感	1	(0.03%)
独語	1	(0.03%)
夜驚症	7	(0.23%)
多夢	2	(0.07%)
[消化管障害]	661	(21.93%)
胃炎	3	(0.10%)
胃潰瘍	1	(0.03%)
イレウス	5	(0.17%)
嘔気	453	(15.03%)
むかつき	1	(0.03%)
嘔吐	170	(5.64%)
下痢	14	(0.46%)
口内炎	8	(0.27%)
口渇	18	(0.60%)
歯肉腫脹	1	(0.03%)
しゃっくり	1	(0.03%)
十二指腸潰瘍	1	(0.03%)
出血性胃潰瘍	1	(0.03%)
胸やけ	51	(1.69%)
食道炎	1	(0.03%)
食欲不振	126	(4.18%)
胃不快感	117	(3.88%)
胃痛	25	(0.83%)
便失禁	1	(0.03%)
便秘	58	(1.92%)
腹部膨満感	14	(0.46%)

副作用の種類	使用成績調査 副作用の種類別発現症例率	
[肝臓・胆管系障害]	56	(1.86%)
肝機能検査異常	2	(0.07%)
血清 GOT 上昇	26	(0.86%)
血清 GPT 上昇	28	(0.93%)
ビリルビン値上昇	12	(0.40%)
ウロビリルン尿	2	(0.07%)
γ-GTP 上昇	11	(0.36%)
[代謝・栄養障害]	66	(2.19%)
アルカリフォスファターゼ上昇	23	(0.76%)
血中クレアチニン上昇	2	(0.07%)
LDH 上昇	1	(0.03%)
CPK 上昇	38	(1.26%)
血清コレステロール上昇	1	(0.03%)
尿糖	4	(0.13%)
[心・血管障害 (一般)]	22	(0.73%)
起立性低血圧	8	(0.27%)
血圧上昇	8	(0.27%)
心不全	1	(0.03%)
急性心不全	1	(0.03%)
血圧低下	4	(0.13%)
[心拍数・心リズム障害]	9	(0.30%)
徐脈	1	(0.03%)
動悸	3	(0.10%)
頻脈	1	(0.03%)
不整脈	3	(0.10%)
完全房室ブロック	1	(0.03%)
[血管 (心臓外) 障害]	1	(0.03%)
レイノー現象	1	(0.03%)
[呼吸器系障害]	6	(0.20%)
喘息発作	1	(0.03%)
息切れ	1	(0.03%)
咳嗽	1	(0.03%)
鼻閉	1	(0.03%)
誤飲性肺炎	2	(0.07%)
[赤血球障害]	24	(0.80%)
再生不良性貧血	1	(0.03%)
貧血	11	(0.36%)
赤血球減少	10	(0.33%)
ヘマトクリット値減少	4	(0.13%)
ヘモグロビン減少	5	(0.17%)
[白血球・網内系障害]	33	(1.09%)
好酸球増多 (症)	3	(0.10%)
単球増多 (症)	2	(0.07%)
白血球減少 (症)	16	(0.53%)
白血球増多 (症)	3	(0.10%)
好中球増多 (症)	2	(0.07%)
リンパ球減少	4	(0.13%)
好塩基球増多 (症)	3	(0.10%)
白血球分画異常	6	(0.20%)



副作用の種類	使用成績調査 副作用の種類別発現症例率	
[血小板・出血凝血障害]	<b>13</b>	<b>(0.43%)</b>
血小板減少(症)	13	(0.43%)
[泌尿器系障害]	<b>29</b>	<b>(0.96%)</b>
急性腎不全	1	(0.03%)
尿蛋白陽性	2	(0.07%)
尿失禁	3	(0.10%)
尿閉	1	(0.03%)
排尿障害	3	(0.10%)
BUN 上昇	17	(0.56%)
血中クレアチニン低下	1	(0.03%)
頻尿	1	(0.03%)
[一般的全身障害]	<b>77</b>	<b>(2.55%)</b>
胸痛	1	(0.03%)
胸部圧迫感	7	(0.23%)
顔色不良	1	(0.03%)
疼痛	2	(0.07%)
粘膜疼痛	1	(0.03%)
発汗	9	(0.30%)
発熱	3	(0.10%)
倦怠(感)	1	(0.03%)
気分不良	1	(0.03%)
全身倦怠(感)	31	(1.03%)
浮腫	8	(0.27%)
ほてり	6	(0.20%)
顔面潮紅	1	(0.03%)
浮腫(末梢性)	3	(0.10%)
下肢脱力感	2	(0.07%)
脱力(感)	6	(0.20%)
CRP 上昇	1	(0.03%)
突然死	1	(0.03%)
[抵抗機構障害]	<b>1</b>	<b>(0.03%)</b>
かぜ症候群	1	(0.03%)
[二次用語]	<b>3</b>	<b>(0.10%)</b>
転倒	3	(0.10%)

3) 長期使用に関する特別調査における副作用発現状況

副作用の種類	特別調査 副作用の種類別発現症例率	
調査施設数	28	
調査症例数	158	
副作用発現症例数	66	
副作用発現件数	138	
副作用発現症例率	41.77%	
[筋・骨格系障害]	1	(0.63%)
筋(肉)痛	1	(0.63%)
[中枢・末梢神経系障害]	11	(6.96%)
無動 (症)	1	(0.63%)
アカシジア	1	(0.63%)
振戦	2	(1.27%)
頭痛	1	(0.63%)
四肢しびれ (感)	1	(0.63%)
すくみ足	1	(0.63%)
めまい	1	(0.63%)
立ちくらみ	1	(0.63%)
ふらつき (感)	4	(2.53%)
悪性症候群	1	(0.63%)
[その他の特殊感覚障害]	1	(0.63%)
味覚異常	1	(0.63%)
[精神障害]	16	(10.13%)
眠気	2	(1.27%)
幻覚	13	(8.23%)
幻視	1	(0.63%)
興奮	2	(1.27%)
焦躁感	1	(0.63%)
不眠 (症)	2	(1.27%)
妄想	2	(1.27%)
夜驚症	4	(2.53%)
[消化管障害]	38	(24.05%)
嘔気	30	(18.99%)
嘔吐	9	(5.70%)
下痢	1	(0.63%)
口内炎	1	(0.63%)
胸やけ	1	(0.63%)
食欲不振	12	(7.59%)
胃不快感	10	(6.33%)
胃痛	1	(0.63%)
便秘	2	(1.27%)
[肝臓・胆管系障害]	2	(1.27%)
血清 GOT 上昇	2	(1.27%)
血清 GPT 上昇	2	(1.27%)
[代謝・栄養障害]	4	(2.53%)
アルカリフォスファターゼ上昇	1	(0.63%)
血中クレアチニン上昇	1	(0.63%)
CPK 上昇	2	(1.27%)

副作用の種類	特別調査 副作用の種類別発現症例率	
[心・血管障害 (一般)]	1	(0.63%)
起立性低血圧	1	(0.63%)
[心拍数・心リズム障害]	1	(0.63%)
動悸	1	(0.63%)
[赤血球障害]	2	(1.27%)
貧血	2	(1.27%)
[白血球・網内系障害]	2	(1.27%)
好酸球増多 (症)	1	(0.63%)
白血球減少 (症)	1	(0.63%)
[泌尿器系障害]	2	(1.27%)
排尿障害	1	(0.63%)
BUN 上昇	1	(0.63%)
[一般的全身障害]	9	(5.70%)
眼瞼浮腫	1	(0.63%)
発汗	1	(0.63%)
発熱	1	(0.63%)
全身倦怠 (感)	2	(1.27%)
浮腫	5	(3.16%)
浮腫 (末梢性)	1	(0.63%)
全身脱力 (感)	1	(0.63%)

## 9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10.過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

1 回量 60mg を故意に服用した患者で嘔吐、低血圧、興奮が、また、処方量 1 日当たり 7mg のかわりに 1 日当たり 19mg を誤って 3 日間服用した患者では、重篤な幻覚が、更に、処方量 0.7mg のかわりに不注意で 7mg を投与された患者では動悸、低血圧、心室性期外収縮が認められている。

#### 13.2 処置

活性炭の使用も考慮する。多くの例において催吐、胃洗浄よりも有効である。抗不整脈剤、フェノチアジン、ブチロフェノン系の抗精神病薬の投与も必要に応じ考慮する。透析、血液灌流の効果は確立されていない。

#### 【解説】

過量投与の際には緊急の対応が必要とされるため、過量投与の実例を示すとともに、臨床の現場での対応について示した。

## 11.適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

動物試験で眼刺激性及び吸入毒性が認められており、また、本剤の粉砕時に眼刺激、異臭、頭重感等が認められたとの報告があるので、以下の点に注意すること。

- ・粉砕は避けること。
- ・本剤は服薬直前に包装より取り出すこと。

### 〔解説〕

14.1 平成8年3月27日付日薬連発第240号、平成8年4月18日付日薬連発第304号による業界申し合わせの統一文面より記載した。

14.2 市販後に国内で粉砕・分包した際の眼への刺激、鼻につく特異臭及び頭重感が認められたとの報告があるため、粉砕・分包は避けること。眼への刺激が生じた場合、速やかに目を洗浄後、眼科を受診すること。鼻への刺激が認められた場合、速やかにその場から移動し、きれいな空気を吸うこと。

## 12.その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報：

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国の研究において、1日3000 $\mu$ gより多い投与量では、線維化による心臓弁膜症のリスクが高いとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報：

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット及びマウス）で、長期大量投与により、子宮内膜腫瘍が低率で発生したとの報告がある。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

一般薬理作用として一般症状・中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能、血液系、その他に対する作用を検討し、下表の結果が得られた。

試験項目	動物 (n数)	投与 経路	投与量	試験成績
1. 一般症状 (Irwinの方法)	イヌ (4)	経口	0.003, 3, 10, 30mg/kg	3mg/kg以上で、嘔吐、運動量の減少、自律神経系機能亢進及び体姿勢変化
	マウス (6)		0.3, 3, 10, 30mg/kg	3mg/kg以上で、一部のマウスに反応性低下及び亢進、眼瞼下垂、活動性低下及び亢進、運動協調性の障害
2. 自発運動量 (光電セルによる方法)	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	3mg/kg以上で運動量に対する二相性の作用
3. 筋弛緩作用 (1) 回転棒法 (2) 懸垂法	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	(1) 30mg/kgで回転棒上の維持能力の障害 (2) 影響なし
4. 睡眠増強作用	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg ; 単回及び3日間連続投与	30mg/kgの単回投与及び 10mg/kgの連続投与で、ヘキサバルビタール誘発睡眠時間の延長
5. 抗痙攣/痙攣誘発作用 (1) 電撃誘発痙攣 (2) ペンチレンテトラゾール誘発痙攣 (3) ストリキニーネ誘発痙攣	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	影響なし
6. 抗トレモリン作用	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	オキシトレモリンで誘発される振戦、流涎に影響なし
7. 鎮痛作用 (1) 酢酸writhing法 (2) Tail-Flick法	マウス (10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	(1) 30mg/kgでwrithing回数の減少 (2) 影響なし
8. 体温	マウス (6, 10)	経口	0.3, 3, 10, 30mg/kg	3mg/kg以上で体温下降、 10mg/kg以上でレセルピン誘発体温下降の抑制
	イヌ (4)		0.003, 3, 10, 30mg/kg	影響なし
9. 条件回避反応	ラット (8)	経口	0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg	影響なし
10. 脳波	ラット (4)	経口	0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg	0.03及び0.1mg/kgでレム睡眠増加、 1mg/kgでレム睡眠抑制
11. 脊髄反射	慢性的 脊髄切断 ラット(4)	経口	0.1, 0.3, 1, 3mg/kg	0.3mg/kg以上で後肢電気刺激による屈筋反射の強度減少

試験項目	動物 (n数)	投与 経路	投与量	試験成績	
自律神経及び平滑筋	1. 交感神経節	Pithed ラット(3)	静脈内	0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3mg/kg	0.3mg/kg で血圧上昇、 0.003mg/kg 以上で脊髄電気刺激 による昇圧反応を用量依存的に 抑制
	2. 瞳孔径	イヌ (4)	経口	0.003, 3, 10, 30mg/kg	影響なし
	3. 摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	静止張力に影響なし $10^{-5}$ M 以上で抗アセチルコリン作 用、電気刺激によるアンジオテン シン I の反応に影響なし $10^{-6}$ M 以上で電気刺激による収縮 の抑制
	4. 摘出気管	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	静止張力に影響なし 抗ヒスタミン作用なし
	5. 摘出輸精管	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	$10^{-8}$ M 以上で収縮 抗ノルエピネフリン作用なし $10^{-7}$ M 以上で電気刺激による反応 の抑制
	6. 摘出大動脈	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	$10^{-7}$ M 以上で収縮、この収縮はフ ェノキシベンザミンで拮抗
	7. 摘出子宮	(1) 妊娠 ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	(1) 静止張力及び自動運動に影響 なし $10^{-4}$ M で抗オキシトシン作用
(2) 非妊娠 ラット		(2) 静止張力及び自動運動に影響 なし $10^{-5}$ M 以上で抗オキシトシン 作用			
呼吸・循環器系	1. 血圧	麻酔イヌ (3)	静脈内	0.01, 0.03, 0.1mg/kg	0.03mg/kg 以上で軽度下降
	2. 心拍数				0.03mg/kg 以上で中等度増加
	3. 末梢血管抵抗				0.03mg/kg 以上で一過性の増加の 後、減少
	4. 心拍出量				0.03mg/kg 以上で軽度減少
	5. 一回拍出量及び 一回仕事量係数				0.03mg/kg 以上で中等度減少
	6. 肺動脈楔入圧				0.03mg/kg 以上で著明上昇
	7. 大腿動脈血流量				0.1mg/kg で著明減少
	8. 肺動脈圧				0.03mg/kg 以上で著明上昇
	9. 肺血管抵抗				0.03mg/kg 以上で著明増大
	10. 心電図				影響なし
	11. 呼吸数、呼吸分時 流量				0.03mg/kg 以上で呼吸数軽度増加 0.03mg/kg 以上で呼吸量軽度減少
12. 心拍数、血圧	無麻酔 ラット(4)	経口	0.3, 1, 3mg/kg	3mg/kg で心拍数減少 血圧に影響なし	
13. 摘出心房	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-4}$ M	拍動数、収縮力に影響なし 抗イソプロテレノール作用なし	
14. 自律神経刺激 (1) 総頸動脈閉塞 (2) 迷走神経刺激 (3) 自律神経作用薬	麻酔イヌ (3)	静脈内	0.01, 0.03, 0.1mg/kg	(1) 0.1mg/kg で心拍数の増加を 抑制 0.03mg/kg 以上で血圧の上昇 を抑制 (2) 影響なし (3) 0.1mg/kg でアセチルコリンに よる心拍数の増加を抑制。血圧 低下に影響なし ノルエピネフリン、イソプロテ レノールの反応には影響なし	

試験項目		動物 (n数)	投与 経路	投与量	試験成績
消化器系	炭末輸送試験	マウス (28-30)	経口	3, 10, 30, 100mg/kg	30mg/kg 以上で抑制
腎機能	1. 尿量	ラット (8)	経口	0.3, 1, 3, 10mg/kg	1 及び 3mg/kg で軽度増加、 10mg/kg で減少
	2. 尿中電解質 (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )				3mg/kg 以上で増加
	3. 尿中クレアチニン				1 及び 3mg/kg で減少
	4. 尿浸透圧				影響なし
	5. 尿 pH				影響なし
	6. クレアチニンクリアランス				1mg/kg 以上で用量依存的に減少
血液系	1. 溶血性、血清凝結性、 pH、浸透圧	イヌ血液	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> M	影響なし
		サル血液		10 <sup>-4</sup> M	影響なし
		ヒト血液		10 <sup>-4</sup> M	影響なし
	2. 血小板凝集 (1) ADP 誘発凝集	イヌ血液	<i>in vitro</i>	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-5</sup> M 及び 10 <sup>-7</sup> M で軽度増強
		サル血液		10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-5</sup> M で極軽度増強
	(2) アラキドン酸誘発 凝集	イヌ血液		10 <sup>-5</sup> M	影響なし
サル血液		10 <sup>-5</sup> M		影響なし	
その他	1. 局所麻酔作用	モルモット (10)	点眼	10 <sup>-3</sup> M, 10 <sup>-2</sup> M 溶液 (1 滴)	瞬目反射に影響なし
	2. 血糖値	ラット (8)	経口	0.3, 1, 3, 6mg/kg	用量依存的な増加
	3. 抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット (8)	経口	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg	0.3mg/kg 以上で浮腫を抑制
	4. 一次抗体産生 (抗ヒツジ赤血球抗体)	マウス (8)	経口	3, 10, 30, 100mg/kg ; 10 日間の連続投与	影響なし

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

## 2.毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>28)</sup> :

動物		投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		特記所見
動物種	系 統		♂	♀	
マウス	CD-1(ICR)	経 口	542	695	マウス、ラットともに運動機能亢進、振戦、間代性痙攣、足の脱力、同居動物に対する攻撃性等がみられた。
	Cox ICR	経 口	54.0	87.2	
	CD-1(ICR)	静脈内	31	33	
	Cox ICR	静脈内	11.6	37.1	
ラット	Fischer344	経 口	8.4	17.0	
	Wistar	経 口	15.2	33.6	
	Fischer344	静脈内	0.59	0.87	
	Wistar	腹腔内	6.3	6.3	
イヌ	ビーグル	経 口	> 25 (LD <sub>0</sub> )	> 25 (LD <sub>0</sub> )	反復性の嘔吐、運動機能低下、振戦等がみられた。
サル	アカゲ	経 口	> 25 (LD <sub>0</sub> )	> 25 (LD <sub>0</sub> )	観察期間中、異常は認められなかった。
ウサギ	白色種	経 口	—	> 20	20mg/kg で4匹中1匹が死亡。静脈内投与では極めて毒性が強く、一般状態として異常興奮、振戦、呼吸亢進等が投与直後に認められた。
		静脈内	0.15(♂♀平均値)		

※ (一部社内資料参考)

### (2) 反復投与毒性試験<sup>28)</sup> :

6ヵ月及び12ヵ月間経口投与試験において、イヌでは嘔吐、ラットでは黄体の退行抑制、ラットとイヌに体重増加量の抑制が見られた。ラットの卵巣に見られた所見と子宮の変化、イヌに見られた低頻度の前立腺に対する影響を除いては、投与に関連した著しい病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量は、ラット、イヌとも約0.1mg/kg/日と推定された。

※ (一部社内資料参考)

### (3) 生殖発生毒性試験 :

#### 1) 一般毒性<sup>29)</sup>

マウスの母動物で認められた主な影響はペルゴリドメシル酸塩のプロラクチン分泌抑制作用による乳汁分泌の不足に関係した体重の抑制と乳腺の変化であった。また、一般状態の変化としては鼻汁、呼吸促進あるいは外刺激による反応過敏等の変化であった。

#### 2) 生殖毒性<sup>30)</sup>

ペルゴリドメシル酸塩を雄マウスには精子形成期に、雌マウスには交配前と妊娠期に投与すると、高用量群(5.6mg/kg)で妊娠率が低下した。しかし交尾率には影響がなかった。妊娠率が減少したのはペルゴリドメシル酸塩の投与の結果、プロラク



チンの分泌抑制が起こり、着床への障害をもたらしたものであった。これより低用量の投与群では影響を受けなかった。

3) 催奇形性<sup>31)</sup>

ペルゴリドメシル酸塩を器官形成期に投与しても、胎児の外観、内臓、骨格検査から、マウス及びウサギに催奇形性作用は見られなかった。

4) 発生毒性

マウスにおいて、交配前から哺育期間終了時まで、器官形成期間及び器官形成後期から哺育期間までの、それぞれ3段階の投与方法で見られたペルゴリドメシル酸塩投与のF1出生時の生存率の低下と体重の抑制は、薬物投与でプロラクチン分泌が抑制された結果、授乳が十分できなかったことと直接関係していた。

※（一部社内資料参考）

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモットに短期間比較的大量に投与すると、アナフィラキシー様反応を示すが、ペルゴリドメシル酸塩に起因する抗体反応ではなかった。

2) 変異原性

復帰変異原性、染色体異常、小核、不定期DNA合成、姉妹染色分体交換誘発性試験ではすべて陰性であった。マウス・リンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験において、非代謝活性化の場合突然変異誘発を示さなかったが、代謝活性化により弱い変異原性を示した。

3) がん原性

ラットとマウスの2年間投与試験で、弱い発癌作用が認められた。子宮の腫瘍が、マウスでは4.4及び40.8mg/kg用量投与群に極めて低い頻度で、ラットでは全投与群（0.05、0.28及び1.42mg/kg/日）に低い頻度で認められた。長期間プロラクチン分泌が抑制されたためと考えられた。

4) 依存性<sup>32)</sup>

サルの自己投与実験で、一部のサルに摂取頻度の増加（強化効果）が観察された。しかし、この強化効果が薬物摂取への欲求に基づく精神依存性を反映したものか、あるいは薬物摂取の結果によるレバー押しの常同的行動によるものか否かは明らかではなかった。その他の動物実験では依存性及び耐性を示唆する所見は得られていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

■ペルマックス<sup>®</sup>錠 50 $\mu$ g

有効期間：3年

■ペルマックス<sup>®</sup>錠 250 $\mu$ g

有効期間：24箇月

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート文字色

販売名	文字色
ペルマックス <sup>®</sup> 錠 50 $\mu$ g	黒
ペルマックス <sup>®</sup> 錠 250 $\mu$ g	赤

(各製品の色調、外形については「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照)

### 5. 承認条件等

該当なし

## 6.包装

〈ペルマックス錠 50 $\mu$ g〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

〈ペルマックス錠 250 $\mu$ g〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

## 7.容器の材質

[PTP] : アルミ

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬 : ペルゴリド錠 50 $\mu$ g 「サワイ」・250 $\mu$ g 「サワイ」、ペルゴリド錠 50 $\mu$ g 「ファイザー」・250 $\mu$ g 「ファイザー」、メシル酸ペルゴリド錠 50 $\mu$ g 「アメル」・250 $\mu$ g 「アメル」、ペルゴリン顆粒 0.025% 等

同効薬 : プロモクリプチンメシル酸塩、カベルゴリン、タリペキソール塩酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩、レボドパ

## 9.国際誕生年月日

1988 年 12 月 30 日

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 1994 年 7 月 1 日

承認番号 : ペルマックス<sup>®</sup>錠 50 $\mu$ g 20600AMY00238

ペルマックス<sup>®</sup>錠 250 $\mu$ g 20600AMY00239

## 11.薬価基準収載年月日

1994 年 8 月 26 日

## 12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

3014 例の使用成績調査、及び 158 例の長期使用に関する特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2005 年 3 月 17 日に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

#### 14.再審査期間

1994年7月1日～2000年6月30日（終了）

#### 15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担規則に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

#### 16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ペルマックス <sup>®</sup> 錠 50 $\mu$ g	101230902	1169008F1026	610406392
ペルマックス <sup>®</sup> 錠 250 $\mu$ g	101231602	1169008F2022	610406393

#### 17.保険給付上の注意

該当しない

---

## X I. 文献

---

- | 1.引用文献   | 文献請求 No |
|--|---------|
| 1) Wong DT, et al. : <i>Arz-Forsch.</i> 1993; 43: 409-412 (PMID:7684223)                                   | 018-793 |
| 2) Clemens JA, et al. : <i>Arz-Forsch.</i> 1993; 43: 281-286 (PMID:8489554)                                | 018-794 |
| 3) Felten DL, et al. : <i>Neurobiol Aging.</i> 1992; 13: 339-351 (PMID:1381815)                            | 018-795 |
| 4) 檜林博太郎ほか : <i>臨床医薬.</i> 1991; 7: 151-192   | 018-797 |
| 5) 檜林博太郎ほか : <i>医学と薬学.</i> 1992; 27: 471-534   | 018-798 |
| 6) 檜林博太郎ほか : <i>医学と薬学.</i> 1992; 27: 147-211   | 018-799 |
| 7) 近藤智善ほか : <i>神経内科治療.</i> 1991; 8: 43-50  | 018-800 |
| 8) Duvoisin RC, et al. : <i>Neurology.</i> 1982; 32: 1387-1391 (PMID:6128698)                              | 018-801 |
| 9) Goldstein M, et al. : <i>Adv Neurol.</i> 1979; 24: 247-252  | 018-802 |
| 10) Koller WC, et al. : <i>Neuropharmacology.</i> 1980; 19: 831-837 (PMID:7191490)                         | 018-803 |
| 11) Fuller RW, et al. : <i>Life Sciences.</i> 1979; 24: 375-382 (PMID:34767)                               | 018-843 |
| 12) Rubin A, et al. : <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1981; 30: 258-265 (PMID:6113911)                         | 018-804 |
| 13) 江角凱夫ほか : <i>薬物動態.</i> 1992; 7: 61-69   | 018-806 |
| 14) 江角凱夫ほか : <i>薬物動態.</i> 1992; 7: 37-51   | 018-805 |
| 15) Weaver A, et al. : <i>Journal of Nuclear Medicine Proc 33<sup>rd</sup> Annal Meeting:</i> 906          | 018-846 |
| 16) Agarwal P, et al. : <i>Movement Disorders.</i> 2004; 19: 699-704 (PMID:15197712)                       | 018-809 |
| 17) Zadikoff C, et al. : <i>Canadian Journal of Neurological Sciences.</i> 2006; 33: 27-33 (PMID:16583718) | 018-822 |
| 18) Homann CN, et al. : <i>BMJ.</i> 2002; 324: 1483-1487 (PMID:12077032)                                   | 015-649 |
| 19) 丸山哲弘 : <i>Progress in Medicine.</i> 2003; 23: 2827-2831  | 018-824 |
| 20) 井上尚英ほか : <i>神経内科.</i> 2003; 64: 444  | 018-825 |
| 21) Yen TT, et al. : <i>Life Sciences.</i> 1979; 25: 209-216 (PMID:39213)                                  | 018-808 |
| 22) 羽生春夫ほか : <i>神経内科.</i> 1998; 48: 281-283  | 018-810 |
| 23) 吉岡亮ほか : <i>神経治療.</i> 2001; 18: 185-188   | 018-811 |
| 24) 厚生省薬務局 : <i>医薬品副作用情報.</i> 1995; 132 号: 5-7   | 018-847 |
| 25) 松崎益徳 : <i>今日の治療指針.</i> 1997; 第4版(医学書院): 789-793  | 018-812 |
| 26) 下田光太郎ほか : <i>神経治療学.</i> 1997; 14: 249-252  | 018-813 |
| 27) 立岡良久 : <i>臨床と薬物治療.</i> 1997; 16: 1026-1028   | 018-814 |
| 28) Francis PC, et al. : <i>Arz-Forsch.</i> 1994; 44: 278-284 (PMID:8192691)                               | 018-815 |
| 29) Buelke-Sam J, et al. : <i>Neurotoxicology and Teratology.</i> 1991; 13: 283-295 (PMID:1886538)         | 018-816 |
| 30) Hoyt JA, et al. : <i>Arz-Forsch.</i> 1994; 44: 1177-1183 (PMID:7848327)                                | 018-817 |
| 31) 和田和義ほか : <i>医薬品研究.</i> 1994; 25: 147-155   | 018-819 |
| 32) 安東潔ほか : <i>実中研・前臨床研究報.</i> 1991; 17: 55-81   | 018-820 |

## 2. その他の参考文献

文献請求 No

### (1) 基礎に関する参考文献

- a) Dopamine agonist treatment of fluctuating parkinsonism. D-2 (controlled-release MK-458) vs combined D-1 and D-2 (pergolide). Ahlskog JE, et al. : Archives of Neurology. 1992; 49: 560-568 (PMID: 1580821) 018-849
- b) Stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors appears necessary for full expression of postsynaptic effects of dopamine agonists : a neurophysiological study. Carlson JH, et al. : Brain Research. 1987; 400: 205-218 (PMID:2880637) 018-850
- c) Pergolide can induce soluble superoxide dismutase in rat striata. Clow A, et al. : Journal of Neural Transmission. 1992; 90: 27-31 (PMID: 1466876) 018-851
- d) Effects of dopaminergic drugs on superoxide dismutase : implications for senescence. Glover V, et al. : Journal of Neural Transmission. 1993; 40: 37-45 (PMID:8294899) 018-852

### (2) 臨床に関する参考文献

- a) Chronic agonist therapy for Parkinson's disease : a 5-year study of bromocriptine and pergolide. Goetz CG, et al. : Neurology. 1985; 35: 749-751 (PMID:3990974) 018-853
- b) D-1 and D-2 agonists in Parkinson's disease. Lieberman AN, et al. : Canadian Journal of Neurological Sciences. 1987; 14(Supl3): 466-473 (PMID:2960431) 018-854
- c) Double-blind controlled study of pergolide mesylate as an adjunct to Sinemet in the treatment of Parkinson's disease. Olanow CW, et al. : Adv Neurol. 1987; 45: 555-560 (PMID:3548266) 018-855
- d) Double-blind controlled study of pergolide mesylate in the treatment of Parkinson's disease. Olanow CW, et al. : Clinical Neuropharmacology. 1987; 10: 178-185 (PMID:3332611) 018-856
- e) A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. Olanow CW, et al. : Movement Disorders. 1994; 9: 40-47 (PMID:8139604) 018-857
- f) Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease : a multicenter, crossover, controlled study. Pezzoli G, et al. : Movement Disorders. 1994; 9: 431-436 (PMID:7969210) 018-858
- g) Pergolide mesylate : four years experience in Parkinson's disease. Tanner CM, et al. : Adv Neurol. 1987; 45: 547-549 (PMID:3825732) 018-859
- h) A "combined" levodopa test as a useful method for evaluating the efficacy of dopamine agonists : application to pergolide and bromocriptine. Bonnet AM, et al. : Movement Disorders. 1995; 10: 668-671 (PMID:8552122) 018-860

- i) A Review of the efficacy of the dopamine agonists pergolide and bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease. Nohria V, et al. : European Journal of Neurology. 1997; 4: 537-543 018-861
- j) パーキンソン病患者におけるメシル酸ペルゴリドの効果－自験 18 例における検討－. 松永高志：老化と疾患. 1996; 9: 531-536 018-862
- k) ブロモクリプチンの効果が不十分なパーキンソン病患者に対するペルゴリドの臨床的有用性－ブロモクリプチンからペルゴリドへの直接切り替え投与法による検討－. 好永順二ほか：老年医学. 1996; 34: 1545-1556 018-863
- l) パーキンソン病治療限界例における PERGOLIDE MESILATE の有効性・安全性の検討. 小林高義ほか：老年医学. 1998; 36: 167-187 018-864
- m) パーキンソン病に対する PERGOLIDE MESILATE の臨床的評価－多施設共同による漸増投与法の調査成績－. ペルマックス錠多施設臨床調査研究会：老年医学. 1998; 36: 1825-1843 018-865
- n) PERGOLIDE 併用による L-DOPA 減量の試み. 川村純一郎ほか：神経治療学. 1998; 15: 623-631 018-866
- o) パーキンソン病に対する PERGOLIDE MESILATE ・ L-DOPA 併用治療での長期投与の有効性および安全性－L-DOPA 単独増量治療を対照とした比較検討－. 東儀英夫ほか：老年医学. 1999; 37: 1831-1855 018-867
- p) パーキンソン病に対するドーパミンアゴニスト(メシル酸ペルゴリド)・L-DOPA/DCI(DECARBOXYLASE INHIBITOR)の LOW & SLOW 漸増療法. 新谷雅司ほか：老化と疾患. 1998; 11: 402-406 018-868
- q) パーキンソン病治療におけるペルゴリドのスターター・パックを使用した亜急速漸増法. 山本光利：老年医学. 1999; 37: 127-134 018-869

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。外国で本剤の投与を受けた女性の一部が妊娠し、33 妊娠例で健児を出産したが、6 妊娠例では先天異常（重度 3 例、軽度 3 例）が認められたとの報告がある。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁移行の有無は不明であるが、薬理作用より乳汁分泌を抑制する可能性がある。

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2021 年 4 月 database)

※pergolide について検索した結果

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：( An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし



---

## XIII. 備考

---

### 1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎：

「VIII.11. 適用上の注意」を参照すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

### 2.その他の関連資料

#### ●患者用資材\*

- ・ペルマックス錠 50 $\mu$ g・ペルマックス錠 250 $\mu$ g を服用される患者様とご家族の方へ

※本資材は、医療関係者から患者様及びご家族の方へ情報提供する際にご活用いただく資材です。

協和キリン株式会社 医療関係者向け web サイト「協和キリンメディカルサイト」

(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>) の下記製品詳細ページをご参照ください。

- ・ペルマックス錠 50 $\mu$ g 製品詳細ページ

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/permax-tablets-50/index.html>

- ・ペルマックス錠 250 $\mu$ g 製品詳細ページ

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/permax-tablets-250/index.html>

協和キリン株式会社

PMX0001AIA21I