

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

ドパミン作動薬

カベルゴリン錠

カバサル<sup>®</sup>錠0.25mgカバサル<sup>®</sup>錠1.0mgCABASER<sup>®</sup>Tab. 0.25mg・1.0mg

劇薬、処方箋医薬品

|                                 |                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                              | 素錠                                                                                                                                                             |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                 |
| 規格・含量                           | 0.25mg：1錠中 日局 カベルゴリン0.25mg含有<br>1.0mg：1錠中 日局 カベルゴリン1.00mg含有                                                                                                    |
| 一般名                             | 和名：カベルゴリン（JAN）<br>洋名：Cabergoline（JAN、INN）                                                                                                                      |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：1999年6月16日<br>薬価基準収載年月日：1999年8月13日<br>販売開始年月日：1999年8月17日                                                                                             |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売：ファイザー株式会社                                                                                                                                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |                                                                                                                                                                |
| 問い合わせ窓口                         | ファイザー株式会社<br>Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション<br>0120-664-467<br><a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a> |

本IFは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b>     | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯               | 1         |
| 2. 製品の治療学的特性           | 2         |
| 3. 製品の製剤学的特性           | 2         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性     | 3         |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項   | 3         |
| 6. RMPの概要              | 3         |
| <b>II. 名称に関する項目</b>    | <b>4</b>  |
| 1. 販売名                 | 4         |
| 2. 一般名                 | 4         |
| 3. 構造式又は示性式            | 4         |
| 4. 分子式及び分子量            | 4         |
| 5. 化学名（命名法）又は本質        | 5         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号      | 5         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> | <b>6</b>  |
| 1. 物理化学的性質             | 6         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性   | 6         |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法      | 7         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>    | <b>8</b>  |
| 1. 剤形                  | 8         |
| 2. 製剤の組成               | 9         |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量        | 9         |
| 4. 力価                  | 9         |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物       | 9         |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性     | 10        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性        | 10        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）   | 10        |
| 9. 溶出性                 | 10        |
| 10. 容器・包装              | 10        |
| 11. 別途提供される資材類         | 11        |
| 12. その他                | 11        |
| <b>V. 治療に関する項目</b>     | <b>12</b> |
| 1. 効能又は効果              | 12        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意       | 12        |
| 3. 用法及び用量              | 13        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意       | 15        |
| 5. 臨床成績                | 15        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>  | <b>22</b> |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群  | 22        |
| 2. 薬理作用                | 22        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> | <b>29</b> |
| 1. 血中濃度の推移             | 29        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ         | 31        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析     | 32        |
| 4. 吸収                  | 32        |
| 5. 分布                  | 33        |

|                                            |           |
|--------------------------------------------|-----------|
| 6. 代謝 .....                                | 34        |
| 7. 排泄 .....                                | 36        |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....                    | 36        |
| 9. 透析等による除去率 .....                         | 36        |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....                      | 37        |
| 11. その他 .....                              | 37        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b>      | <b>38</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                         | 38        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                         | 38        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....                | 38        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....                | 38        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                     | 39        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....                 | 41        |
| 7. 相互作用 .....                              | 44        |
| 8. 副作用 .....                               | 45        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                      | 64        |
| 10. 過量投与 .....                             | 64        |
| 11. 適用上の注意 .....                           | 64        |
| 12. その他の注意 .....                           | 64        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>               | <b>65</b> |
| 1. 薬理試験 .....                              | 65        |
| 2. 毒性試験 .....                              | 65        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>                | <b>69</b> |
| 1. 規制区分 .....                              | 69        |
| 2. 有効期間 .....                              | 69        |
| 3. 包装状態での貯法 .....                          | 69        |
| 4. 取扱い上の注意 .....                           | 69        |
| 5. 患者向け資材 .....                            | 69        |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                          | 70        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                           | 70        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 70        |
| 9. 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 .....    | 70        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....           | 71        |
| 11. 再審査期間 .....                            | 71        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                     | 71        |
| 13. 各種コード .....                            | 71        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                         | 71        |
| <b>XI. 文献 .....</b>                        | <b>72</b> |
| 1. 引用文献 .....                              | 72        |
| 2. その他の参考文献 .....                          | 73        |
| <b>XII. 参考資料 .....</b>                     | <b>74</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                        | 74        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                      | 76        |
| <b>XIII. 備考 .....</b>                      | <b>80</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 .....      | 80        |
| 2. その他の関連資料 .....                          | 81        |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

カベルゴリンはファルマシア株式会社（現ファイザー株式会社）により開発された新規の麦角アルカロイド誘導体であり、中枢神経系のドパミン受容体を刺激して抗パーキンソン作用を示す。

ヨーロッパにおいてはパーキンソン病患者を対象としてパイロット試験、第Ⅱ相試験、ついでプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施し、カベルゴリンの有効性、安全性が確認された。2022年6月現在、ドイツ、イギリスなど世界80ヵ国以上でパーキンソン病治療薬として承認され、販売されている。

またカベルゴリンは、内分泌系のドパミン受容体を刺激してプロラクチンの分泌を抑制し、月経異常を正常化して乳汁漏出を消失させる。

イタリアを中心にヨーロッパにおいて高プロラクチン血症及び産褥性乳汁分泌に対する臨床試験を開始し、その有効性、安全性が認められた。現在、世界80ヵ国以上で高プロラクチン血症あるいは産褥性乳汁分泌抑制の治療薬として、米国においては高プロラクチン血症の適応にて承認され、販売されている。

国内では、キッセイ薬品工業株式会社とファルマシア株式会社が共同で開発に着手し、その有効性、安全性を確認してパーキンソン病の適応で1999年6月に承認を取得し、同年8月に販売を開始した。その後、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制の適応で2003年4月に追加効能の承認を取得した。

一方、カベルゴリンは国内外で卵巢過剰刺激症候群の発症抑制の目的で使用されている実態があり、標準的療法に位置付けられているものの、国内及び欧米各国において本適応症は承認されていないことから、2021年10月に日本生殖医学会からの要望を受け、2021年10月に開催された第48回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において当該要望が審議された。

国内及び複数の海外ガイドラインにおいては、卵巢過剰刺激症候群発症のリスク因子がある症例ではカベルゴリンの投与が推奨されている。また、要望された効能又は効果について、一定の有効性を支持する臨床試験成績は既に得られており、既承認の使用範囲で得られている本剤の安全性プロファイルと異なる安全性上の懸念は報告されていない。このことから、令和4年1月26日に開催された第50回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）にて、生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制における本剤の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断された。

当該検討会議の公知申請への該当性に係る報告書<sup>1)</sup> に基づき、令和4年2月25日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、「生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制」に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われた。その結果、公知申請への該当性報告書に示されている効能又は効果、用法及び用量で本剤の承認事項一部変更承認申請を行うことは可能であると判断され、2022年9月16日に「生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制」の効能又は効果、用法及び用量で承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

### ○パーキンソン病

- (1) 1日1回投与で、24時間、安定した血中濃度と臨床効果が持続する。(海外データ)  
(「Ⅶ-1. 血中濃度の推移」、「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)
- (2) 維持量までの漸増過程も、1日1回投与である。(「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)
- (3) L-ドパ非併用症例に対しても有効性、安全性が認められた。(「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)
- (4) パーキンソン病の各種症状、日内変動を改善し、日常生活動作 (ADL) を高める。  
(「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照)
- (5) 市販後の使用成績調査3,179例中、副作用発現症例は625例 (19.7%) であり、副作用発現件数は延べ905件であった。その主なものは、嘔気・悪心112件 (3.5%)、幻覚63件 (2.0%) であった。(再審査終了時)  
(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫 (外科的処置を必要としない場合に限る)

- (1) 1週1回投与で、プロラクチン分泌を抑制し、臨床効果が得られた。  
(「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)
- (2) 市販後の特定使用成績調査110例中、副作用発現症例は9例 (8.2%) であり、副作用発現件数は延べ12件であった。その主なものは、嘔気・悪心3件 (2.7%)、眠気2件 (1.8%) であった。  
(再審査終了時)  
(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

### ○産褥性乳汁分泌抑制

- (1) 胎児娩出後1回のみ投与 (食後) で、産褥性乳汁分泌を抑制する。  
(「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)
- (2) 市販後の特定使用成績調査220例中、副作用発現症例は7例 (3.2%) であり、副作用発現件数は延べ8件であった。その主なものは、頭痛2件 (0.9%) であった。(再審査終了時)  
(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

### ○共通

重大な副作用として幻覚、妄想、失神、せん妄、錯乱、悪性症候群、間質性肺炎、胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、心臓弁膜症、後腹膜線維症、突発的睡眠、肝機能障害、黄疸、狭心症、肢端紅痛症が報告されている。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP                      | 無  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無  |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |

#### 〈公知申請による効能又は効果の追加〉

「生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制」の「効能又は効果」及び「用法及び用量」については、公知申請（承認事項一部変更承認申請）を行い、2022年9月16日に承認された。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### （1）承認条件

該当資料なし

##### （2）流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カバサル錠0.25mg

カバサル錠1.0mg

#### (2) 洋名

CABASER Tab. 0.25mg

CABASER Tab. 1.0mg

#### (3) 名称の由来

一般名カベルゴリンに由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

カベルゴリン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

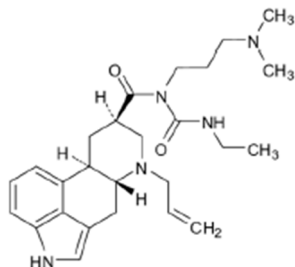
Cabergoline（JAN、INN）

#### (3) ステム（stem）

麦角アルカロイド誘導体：erg

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：451.60

5. 化学名（命名法）又は本質

(8*R*)-6-Allyl-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-(ethylcarbamoyl)ergoline-8-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：CG-101

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、光によって徐々に黄色を帯びる。

##### (2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約100℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=8.9$ 、 $pK_{a2}=6.9$

##### (6) 分配係数

P：14.4（オクタノール／緩衝液、pH7）

##### (7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20} = -79.9^\circ$ （0.5%、エタノール（95））

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 保存条件                   | 保存期間 | 保存形態      | 結果                          |
|------------------------|------|-----------|-----------------------------|
| 25℃ 75%RH 暗所           | 24ヵ月 | 褐色ガラス瓶・密栓 | 類縁物質が増加したが規格内、他も規格内         |
| 40℃ 75%RH 暗所           | 6ヵ月  | 褐色ガラス瓶・密栓 | 経時的に着色し、類縁物質が増加したが規格内、他も規格内 |
| 60℃ 暗所                 | 3ヵ月  | 褐色ガラス瓶・密栓 | 経時的に着色し、類縁物質が増加した           |
| 25℃ 75%RH 暗所           | 3ヵ月  | シャーレ・開放   |                             |
| 25℃ 白色蛍光灯<br>(2500ルクス) | 20日  |           |                             |

RH：相対湿度

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

インドール系アルカロイドの呈色反応、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル

#### 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

錠剤（素錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名              | 外形                                                                                |                                                                                   |                                                                                     | 色調等              |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| カバサール錠<br>0.25mg |  |  |  | 白色<br>素錠         |
|                  | 長径<br>5.5mm                                                                       | 厚さ<br>2.8mm                                                                       | 重量<br>80mg                                                                          |                  |
| カバサール錠<br>1.0mg  |  |  |    | 白色<br>割線入り<br>素錠 |
|                  | 長径<br>7.4mm                                                                       | 短径<br>3.8mm                                                                       | 厚さ<br>2.8mm<br>重量<br>80mg                                                           |                  |

#### (3) 識別コード

表示部位は錠剤上面

カバサール錠0.25mg：C.

カバサール錠1.0mg：701

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名          | カバサル錠0.25mg                  | カバサル錠1.0mg                   |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 有効成分<br>(含量) | 1錠中<br>日局 カベルゴリン<br>(0.25mg) | 1錠中<br>日局 カベルゴリン<br>(1.00mg) |
| 添加剤          | 無水乳糖<br>L-ロイシン               |                              |

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の製造工程上及び製剤の安定性において混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

- ・脱メチルカルバモイル体
- ・カルボン酸体
- ・N-オキシド体
- ・エチルカルバモイル体

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 保存条件                   | 保存期間 | 保存形態                        | 結果                                 |
|------------------------|------|-----------------------------|------------------------------------|
| 25℃ 60%RH 暗所           | 36ヵ月 | PTP包装し乾燥剤を入れアルミ製袋で包装し紙箱に入れる | 類縁物質の増加及び含量の低下がみられたが、いずれも規格内、他も規格内 |
| 40℃ 75%RH 暗所           | 6ヵ月  |                             |                                    |
| 60℃ 暗所                 | 3ヵ月  | シャーレ・開放                     | 経時的に着色し、類縁物質の増加及び含量の低下がみられた        |
| 25℃ 75%RH 暗所           | 3ヵ月  |                             |                                    |
| 20℃ 白色蛍光灯<br>(2000ルクス) | 4週   |                             |                                    |

RH：相対湿度

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

#### 9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数50rpm

試験液0.1mol/L塩酸試液

結果：速やかに溶出

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

〈カバサル錠0.25mg〉

10錠 [10錠 (PTP) ×1、乾燥剤入り]

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈カバサル錠1.0mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニルーポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 〈製剤共通〉

○パーキンソン病

○乳汁漏出症

○高プロラクチン血性排卵障害

○高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

○産褥性乳汁分泌抑制

##### 〈カバサル錠0.25mg〉

○生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制

##### ＜解説＞

本剤の卵巢過剰刺激症候群の発症抑制について、欧米等6ヵ国で承認されていないものの、海外臨床試験成績、国内外の成書及びガイドラインの記載内容、並びに国内での使用実績等を踏まえると、生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制における本剤の有用性は医学薬学上公知であると判断できることから（「第50回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 カベルゴリン 卵巢過剰刺激症候群の発症抑制」（以下、当該報告書<sup>1)</sup>）7. (3) 参照）、上述の効能又は効果を設定することが妥当と考える。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈パーキンソン病〉

5.1 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。〔8.4、11.1.4参照〕

##### 〈生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制〉

5.2 多嚢胞性卵巢症候群の有無、血清抗ミュラー管ホルモン濃度、血清エストラジオール濃度、卵胞数等に基づき、生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症リスクが高いと判断される患者に対してのみ、本剤を投与すること。

##### ＜解説＞

5.1 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。〔2.2、8.4、11.1.4、11.1.5参照〕

5.2 生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群（OHSS）の発症抑制における本剤の有効性が示された臨床試験では、いずれもヒト絨毛性腺刺激ホルモン（HCG）投与日の卵胞数が20個以上等のOHSS発症のリスクが高い患者を対象としており、OHSS発症リスクが高くない患者に本剤が投与されることの妥当性は示されていないことから、生殖補助医療に伴うOHSS発症のリスクが高い場合のみ使用を考慮する旨の注意喚起を追記した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈パーキンソン病〉

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には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、維持量を定めるが、最高用量は1日3mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

###### 〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量（標準1回量0.25～0.75mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。

###### 〈産褥性乳汁分泌抑制〉

通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

###### 〈生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制〉

通常、カベルゴリンとして1日1回0.5mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間、就寝前に経口投与する。

#### <解説>

##### 〈パーキンソン病〉

欧州にてパーキンソン病に使用される麦角系ドパミン作動薬を対象に、その長期使用による心臓弁膜症を含む線維症のリスクに関する安全性の再評価が行われた結果、カベルゴリンの1日最高用量を3mgに制限することが推奨された<sup>\*</sup>。さらに、本邦においても、国内外での副作用発現状況及び欧州での措置を基に討議した結果、心臓弁膜症関連事象の発現リスクの最小化を図るには最高用量を1日3mgに制限することが適切であると判断されたため<sup>2)</sup>、維持量の最高用量を1日3mgとする。また、昼間の生活を改善するため、及び消化器症状をより少なくするために朝食後服用とし、血中半減期が約43時間であるため1日1回投与とする。

##### ※<参考情報>

2007年1月、The New England Journal of Medicine誌に掲載された2つの研究<sup>3)、4)</sup>において、カベルゴリンを服用中のパーキンソン病患者における心臓弁膜症のリスクが、ドパミン作動薬を服用していなかった患者と比較して高いという結果が示された。この研究報告を受け、欧州医薬品庁(EMA: European Medicines Agency)の医薬品委員会(CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use)との協議結果を踏まえ、カベルゴリンの欧州添付文書では心臓弁膜症への使用は禁忌とされ、またパーキンソン病の薬物療法においては第二選択薬であること、心臓弁膜症のリスク及び定期的な心エコー検査を実施すること等の注意喚起が記載された。その後、CHMPは麦角系ドパミン作動薬全てを対象にその長期使用による心臓弁膜症を含む線維症のリスクに関する安全性の再評価を行い、その結果、線維症のリスクを減少させるためには新たな注意喚起を行うべきと判断し、2008年6月26日、EMAから麦角系ドパミン作動薬に対して心臓弁膜症を含む線維症に関する安全性情報の改訂を勧告するプレスリリースが発行された。再評価の結果を踏まえ、以下の3項目の情報更新が推奨された。

- ・投与前及び投与中に定期的な心エコー検査を実施すること
- ・1日最高用量を3mgにすること
- ・よくみられる副作用として心臓弁膜症等の線維症を電子添文に記載すること

〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

ラットを用いた組織分布試験<sup>5)</sup>において下垂体での組織中濃度が高く、海外で実施された臨床試験で1週1回投与の有効性と安全性が認められたこと、1mg、1日1回、28日間反復経口投与後の血漿中カベルゴリン濃度推移から求めた消失半減期は81.9時間であったことなどから、服薬コンプライアンスの向上も考慮して、1週1回（同一曜日）とする。また血圧低下等の副作用が発現した場合に安静状態が保てること、及びプロラクチンの分泌が夜間睡眠中に亢進することを考慮して、就寝前経口投与とする。

〈産褥性乳汁分泌抑制〉

ラットを用いた組織分布試験<sup>5)</sup>において下垂体での組織中濃度が高く、海外で実施された臨床試験により胎児娩出後1mg、1回投与の有効性と安全性が認められた。また産褥性乳汁分泌を確実に抑制するためには、乳汁分泌が確立する前の可能な限り早期に治療を始めることが重要であること、消化器系の副作用を軽減するためには食後投与が望ましいことなどを考慮し、胎児娩出後、食後に1回経口投与とする。なお、胎児娩出の時刻は一定ではないことから服薬時期は特定せず、胎児娩出後患者の全身状態の安定を待って、服薬可能ないずれかの食後に投与する。

〈生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制〉

国内外のガイドラインでは、生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制における本剤の推奨用法・用量は記載されていないものの、これらのガイドラインでの推奨の根拠となった海外臨床試験成績から、本剤0.5mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間投与した際の有用性が示されている（当該報告書<sup>1)</sup> 7. (1) 参照）。また、使用実態調査から、国内においても当該用法及び用量が標準的な用法及び用量として設定されている実態が確認できる（当該報告書<sup>1)</sup> 6. (2) 参照）。

本剤の既承認の効能又は効果のうち、本剤を反復投与するものについては、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで増量する旨の注意喚起がなされており、本剤の開始用量として0.25mgが設定されている。しかしながら、既承認効能又は効果に対する使用成績調査では、初回投与量が0.25mgであった場合と比べ、0.25mgを超えた場合でも、副作用発現割合が高くなることはなく、また現時点で注意喚起されていない副作用の発現は認められていない（「カバサル錠0.25mg/カバサル錠1.0mg」再審査申請資料）。加えて、海外の臨床試験成績や国内の使用実績から本剤0.5mgを7～8日間投与した際の安全性が確認されている（当該報告書<sup>1)</sup> 7. (2) 参照）。投与タイミングについて、上述のとおり、本剤0.5mgは既承認の効能又は効果における反復投与時の開始用量よりも高用量であるものの、就寝前投与とすることで、血圧低下等の副作用が発現した場合であっても安静状態が保たれることにより症状の管理が可能となると考える。

以上を踏まえ、上述の用法及び用量を設定することが妥当と考える。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

7.1 本剤投与は、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。

〈産褥性乳汁分泌抑制〉

7.2 胎児娩出後4時間以内の投与は避け、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、胎児娩出後2日以内に投与することが望ましい。投与後（特に投与当日）は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。類薬において血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれたとの報告がある。

##### <解説>

- 7.1 本剤投与における初期の副作用として、悪心、嘔吐、起立性低血圧、血圧低下等が認められている。一般にドパミン受容体刺激薬では、これら投与初期に発生した副作用は投与継続に伴う慣れにより軽減あるいは消失することが知られており、使用に際しては、低用量から投与を開始し、安全性を確認しながら慎重に患者個々の有効用量まで漸増する方法が採られている。
- 7.2 産後の異常の多くは胎児娩出後2時間以内に発現するといわれ、呼吸、脈拍、血圧等の全身状態が安定するために胎児娩出後4時間以内の投与は避けることにした。また、乳汁分泌及び乳房緊満感の効率的な抑制には、乳汁分泌機構確立前の胎児娩出直後に投与することが望ましいが、新生児死亡の場合や母児の状態から考慮して胎児娩出後に薬剤投与の決定をせざるを得ない場合もあることから、胎児娩出後2日以内に投与することが望ましいと設定した。さらに投与後に異常があらわれた場合は適切な処置を行うよう注意喚起した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

- パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制  
2009年4月より前の承認であるため、該当しない。
- 生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制  
該当しない。（本剤は公知申請に基づき、「生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制」の効能又は効果を取得した医薬品である。）

## (2) 臨床薬理試験

健康成人36例に本剤を0.0625mg、0.125mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2mgを単回投与した結果、2mg投与の起立負荷時に立ちくらみなどが散見された。

また、健康成人6例に0.125mg、1日1回7日間反復投与した結果、本剤に起因すると思われる異常所見は全く認められなかった。

(社内資料)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、パーキンソン病に対しては0.25～3mgを1日1回投与、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）に対しては0.25～0.75mg（標準1回量）を1週1回投与（1回量の上限は1.0mg）である。産褥性乳汁分泌抑制に対しては胎児娩出後、1.0mgを1回投与である。生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制に対しては0.5mgを1日1回投与である。

## (3) 用量反応探索試験

### ○パーキンソン病<sup>6)</sup>

#### 前期第Ⅱ相試験

パーキンソン病患者（若年性パーキンソニズムを含む）40例（L-ドパ非併用：9例、併用：31例）を対象に初回投与量0.125mg/日とし、2mg/日を上限として2週間毎に0.25mg/日、0.5mg/日、1mg/日、2mg/日と漸増し、12週間投与した。また、昼間の生活を改善するため、及び消化器症状の発現をより少なくするために朝食後1日1回服用とした。なお、増量途中で十分な効果が得られた場合は、その用量を維持量として継続投与した。その結果、66.7%（26/39例）の改善率を認めた。副作用は35.9%に認められ、主なものは胃部不快感、嘔気、食欲不振などの消化器症状であった。パーキンソン病患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、維持量は2mg/日以上であると推察された。

注) 本剤のパーキンソン病に対する承認された用法及び用量は0.25～3mgを1日1回投与である。

### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）<sup>7)</sup>

#### 前期第Ⅱ相試験

高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者34例を対象として、導入用量として0.125mg/週を1週1回、2週間投与した。以後、臨床症状とプロラクチン値の改善状況に応じて0.25mgずつ最高1.0mg/週まで漸増し、18週間投与を行った。なお、増量は性周期を考慮して4週間隔で行った。その結果、87.9%（29/33例）の改善率を認めた。副作用は15.2%（5/33例）13件に認められた。高プロラクチン血症及び乳汁漏出症に対する有効性と安全性が確認され、漸増投与が適切であると判断された。また本剤の治療量と推察される0.5mg以上の用量に早期に到達させるために、副作用発現の軽減のための導入用量を0.25mgとし、有効性と安全性を検討することが妥当であると考えられた。

注) 本剤の乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）に対する承認された用法及び用量は0.25～0.75mg（標準1回量）を1週1回投与である。但し、1回量の上限は1.0mgである。

#### ○産褥性乳汁分泌抑制<sup>8)</sup>

##### 前期第Ⅱ相試験

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする褥婦46例を対象として、0.5mg、0.75mg又は1.0mgを胎児娩出後2日以内（ただし胎児娩出後4時間以内の投与は避ける）の食後に1回投与し、14日間の追跡調査を行った。その結果、1.0mg単回投与による著効率は100%（17/17例）であった。副作用は46例中、1.0mgを服用した1例（2.2%）に3件（顔のほてり、嘔気及び頭痛）認められたのみであった。本剤0.5～1.0mgの単回投与による有効性及び安全性が確認され、0.75mg及び1.0mgの有用性が示された。  
注）本剤の産褥性乳汁分泌抑制に対する承認された用法及び用量は胎児娩出後、1.0mgを1回投与である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 無作為化平行用量反応試験

##### ○パーキンソン病<sup>9)</sup>

##### 後期第Ⅱ相試験

維持量(2mg/日) 到達までの期間を考慮し0.125mg/日から開始する群(Slow群)、0.25mg/日から開始する群(Fast群)を設定し、パーキンソン病患者354例（L-ドパ非併用：109例、併用：245例）を対象に初期増量スケジュールを主とした用法及び用量について検討した。有効性はL-ドパ非併用群、併用群ともにFast群が上回り、安全性に差は認められなかった。また、維持量はL-ドパ非併用群、併用群いずれの群においてもほとんどの例で2～4mg/日であった。以上より用法及び用量としては、1日1回朝食後投与で1週目の初回投与量を0.25mg/日とし、2週目は0.5mg/日とし、以後0.5～1mg/日ずつ増量し、維持量は2～4mg/日の範囲が望ましいと判断された。副作用は、L-ドパ非併用群33.7%（32/95例）、併用群31.4%（69/220例）に認められた。L-ドパ非併用・併用群とも消化器系症状が多かった。

注）本剤のパーキンソン病に対する承認された用法及び用量は0.25～3mgを1日1回投与である。

##### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る)<sup>10)</sup>

##### 後期第Ⅱ相試験

高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者125例を対象として、0.25mg1週1回より投与を開始し、2週間後に0.5mg/週に増量、その後は6週間毎にプロラクチン値並びに臨床症状を確認し0.75mg/週まで0.25mg増量した。なお、14週後に臨床症状が不変であった症例は、その後12週間かけて最高1.25mg/週まで漸増投与した。その結果、14週時において82.4%（84/102例）の改善率が得られ、副作用は、13.4%（15/112例）52件に認められ、主な症状は嘔気、嘔吐等の消化器症状、頭痛、ふらつきであった。高プロラクチン血症及び乳汁漏出症に対する本剤0.25～0.75mgの1週1回漸増投与の有効性及び安全性が確認され、臨床推奨用法及び用量は、1週1回0.25mgを初回用量とし、以後、臨床症状とプロラクチン値に応じて0.25mgずつ増量する漸増投与が適切であると判断された。

注）本剤の乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）に対する承認された用法及び用量は、0.25～0.75mg（標準1回量）を1週1回投与である。但し、1回量の上限は1.0mgである。

### ○産褥性乳汁分泌抑制<sup>11)</sup>

#### 後期第Ⅱ相試験

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする褥婦189例（0.5mg群64例、0.75mg群64例、1.0mg群61例）を対象として、二重盲検法による3用量比較試験を実施し、臨床推奨量の探索を行った。その結果、著効率94.2%（49/52例）の1.0mg単回投与が臨床推奨用法・用量とされた。副作用は1.0mg単回投与群では5.4%（3/56例）に認められた。本剤0.5～1.0mgの単回投与の有効性及び安全性が確認されるとともに、本剤の臨床推奨用法及び用量は1.0mg単回投与が適切であると判断された。

注）本剤の産褥性乳汁分泌抑制に対する承認された用法及び用量は分娩後、1.0mgを1回投与である。

### 比較試験

### ○パーキンソン病<sup>12)、13)</sup>

#### 第Ⅲ相二重盲検試験

パーキンソン病患者（若年性パーキンソニズムを含む）L-ドパ非併用154例、併用235例を対象として、それぞれ二重盲検比較試験を実施した。カベルゴリン0.25mg/日、メシル酸ブロモクリプチン（対照薬）1.25mg/日を初回投与量、4mg/日、22.5mg/日をそれぞれの上限として12週間治療した。その結果、カベルゴリンの「中等度改善以上」の改善率はL-ドパ非併用例で50%（35/70例）、併用例で43.7%（45/103例）であり、それぞれの試験で本剤の有効性が確認された。副作用は、L-ドパ非併用例で64.9%（48/74例）、併用例で49.0%（51/104例）に認められ、その主なものは、L-ドパ非併用例・併用例のいずれにおいても嘔気、食欲不振、胃部不快感などの消化器症状であった。

注）本剤のパーキンソン病に対する承認された用法及び用量は0.25～3mgを1日1回投与である。

### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）<sup>14)</sup>

#### 第Ⅲ相比較臨床試験

高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者184例を対象として、メシル酸ブロモクリプチンを対照とする二重盲検比較試験を実施した（カベルゴリン群91例、メシル酸ブロモクリプチン93例）。カベルゴリン0.25mg/週、メシル酸ブロモクリプチン2.5mg/日を初回投与量とし、0.75mg/週と7.5mg/日をそれぞれの上限として14週間治療した。その結果、「中等度改善」以上の改善率はカベルゴリン群で76.2%（64/84例）であり、副作用は、27.8%（25/90例）であり、主なものは嘔気8.9%（8/90例）、便秘6.7%（6/90例）、頭痛6.7%（6/90例）、めまい6.7%（6/90例）であった。本剤1週1回投与はメシル酸ブロモクリプチン1日1～3回投与と同等の有効性及び本剤の優れた安全性が確認された。

○産褥性乳汁分泌抑制<sup>15)</sup>

第Ⅲ相比較臨床試験

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする褥婦246例を対象として、メシル酸ブロモクリプチンを対照とする二重盲検比較試験を実施した（カベルゴリン群126例、メシル酸ブロモクリプチン120例）。カベルゴリンは胎児娩出後2日以内（ただし胎児娩出後4時間以内の投与は避ける）の食後（朝又は夕食直後）に1mgを1回、メシル酸ブロモクリプチンは5mg/日を1日2回（朝・夕食直後）に分けて14日間投与した。その結果、「著効率」はカベルゴリン群で96.8%（120/124例）であり、副作用は40%に認められ、中等度の症状は1例（嘔気・胃痛）に認められた。本剤単回投与はメシル酸ブロモクリプチン1日2回14日間投与と同等の有効性及び安全性が確認された。

2) 安全性試験

○パーキンソン病<sup>16) ~20)</sup>

長期臨床試験

パーキンソン病患者（若年性パーキンソニズムを含む）296例を対象として最長約3年（6ヵ月以上261例、1年以上168例）長期投与を行った。その結果、全症例での「中等度改善」以上の改善率は45.5%（130/286例）であり、投与期間の長短による改善率に大きな変動はみられなかった。安全性に関しては特に問題はみられず、依存性を思わせる所見もみられなかった。  
注）本剤のパーキンソン病に対する承認された用法及び用量は0.25～3mgを1日1回投与である。

○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）<sup>21)</sup>

長期臨床試験

高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者102例を対象として、最長132週（26週以上59例、53週以上15例）の長期投与試験を実施した結果、「中等度改善」以上の改善率は76.4%（68/89例）であり、長期投与による効果の減弱はみられず、忍容性は良好であった。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### ○パーキンソン病

使用成績調査で、有効性解析対象症例2,927例における「中等度改善」以上の有効率は31.3%であった。一方、安全性解析対象症例3,179例中625例905件に副作用が認められ、副作用発現率は19.66%であった。

長期使用に関する特別調査で、52週以上使用された有効性解析対象症例212例における「中等度改善」以上の有効率は35.4%であった。一方、安全性解析対象症例372例中95例149件に副作用が認められ、副作用発現率は25.54%であった。

#### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫

長期使用に関する特定使用成績調査で、有効性解析対象症例74例における改善率は78.4%であった。一方、安全性解析対象症例110例中9例12件に副作用が認められ、副作用発現率は8.18%であった。

#### ○産褥性乳汁分泌抑制

特定使用成績調査で、有効性解析対象症例157例における改善率は54.8%であった。一方、安全性解析対象症例220例中7例8件に副作用が認められ、副作用発現率は3.18%であった。

2007年7月に再審査申請を行った結果、2009年9月に薬事法第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調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

#### ○パーキンソン病

パーキンソン病患者（若年性パーキンソニズムを含む）を対象に国内において実施された臨床試験（二重盲検比較試験を含む）の集計によると、効果判定対象患者数は538例で、うち263例（48.9%）に「中等度改善」以上の改善を認めた。（承認時）

注）本剤のパーキンソン病に対する承認された用法及び用量は0.25～3mgを1日1回投与である。

#### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害及び高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者325例を対象に二重盲検試験を含む臨床試験を実施した結果、改善率（「中等度改善」以上の割合）は80.4%（242/301例）であった。効能別の改善率は以下のとおりであった。（承認時）

| 効能又は効果         | 改善率（%）         |
|----------------|----------------|
| 高プロラクチン血性排卵障害  | 77.2（125/162例） |
| 高プロラクチン血性下垂体腺腫 | 79.3（46/58例）   |
| 乳汁漏出症          | 87.7（71/81例）   |

○産褥性乳汁分泌抑制

分娩後に乳汁分泌抑制を必要とする褥婦339例（有効性評価例数）を対象に二重盲検試験を含む臨床試験を実施した結果、1.0mg単回投与による著効率（「著効」の割合）は以下のとおりであった。（承認時）

| 効能又は効果    | 著効率（％）         |
|-----------|----------------|
| 産褥性乳汁分泌抑制 | 96.4（186/193例） |

## 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、ペルゴリドメシル酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩、ロチゴチン、アポモルヒネ塩酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は持続的なドパミンD<sub>2</sub>受容体刺激作用を有し、中枢神経系に対しては黒質線条体のドパミンD<sub>2</sub>受容体に作用して抗パーキンソン作用を示す。また、内分泌系に対しては下垂体前葉のドパミンD<sub>2</sub>受容体に作用してプロラクチン分泌を特異的に抑制し、抗プロラクチン作用を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 中枢神経系に対する作用

##### ①脳内ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する親和性 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

ラット線条体のドパミンD<sub>2</sub>受容体に強い親和性 (K<sub>i</sub>：解離定数) を示した。

ドパミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体に対する親和性

|          | D <sub>2</sub> (nM) <sup>a)</sup> | D <sub>1</sub> (nM) <sup>b)</sup> |                |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|          |                                   | GTP非存在下                           | GTP存在下         |
|          | K <sub>i</sub>                    | K <sub>i</sub>                    | K <sub>i</sub> |
| カベルゴリン   | 0.91                              | 1724                              | 6935           |
| ペルゴリド    | 0.49                              | 111                               | 2104           |
| ブロモクリプチン | 6.09                              | 2433                              | 2926           |

a) D<sub>2</sub>受容体のリガンド：<sup>3</sup>H-スビペロン

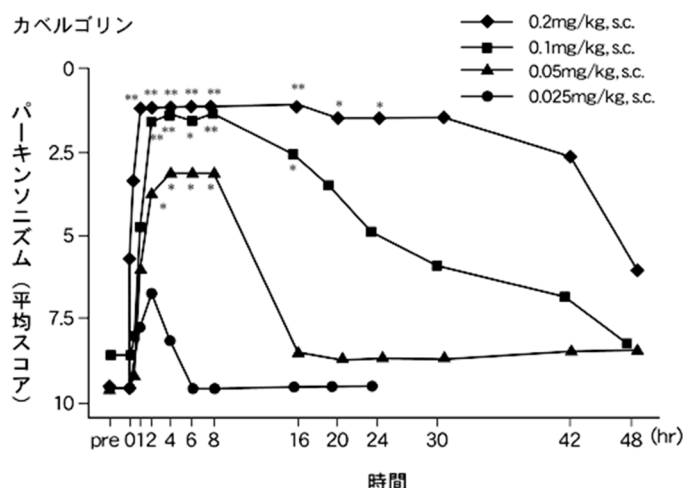
b) D<sub>1</sub>受容体のリガンド：<sup>3</sup>H-SCH23390

##### ②旋回運動誘発作用 (ラット)<sup>23)</sup>

黒質破壊ラット (Ungerstedtモデル) において破壊側と反対側への旋回運動を示した。カベルゴリンで誘発された旋回運動は、ドパミンD<sub>2</sub>拮抗薬のスルピリドにより完全に抑制されたが、ドパミンD<sub>1</sub>拮抗薬のSCH-23390では全く抑制されなかった。このことからカベルゴリンはドパミンD<sub>2</sub>受容体に選択的に結合し、脳内線条体のシナプス後ドパミンD<sub>2</sub>受容体を刺激することが示唆された。

③MPTP誘発パーキンソン様症状の改善作用（サル）<sup>24)、25)</sup>

カニクイザルのMPTP（1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン）誘発パーキンソン様症状を持続的に改善した。

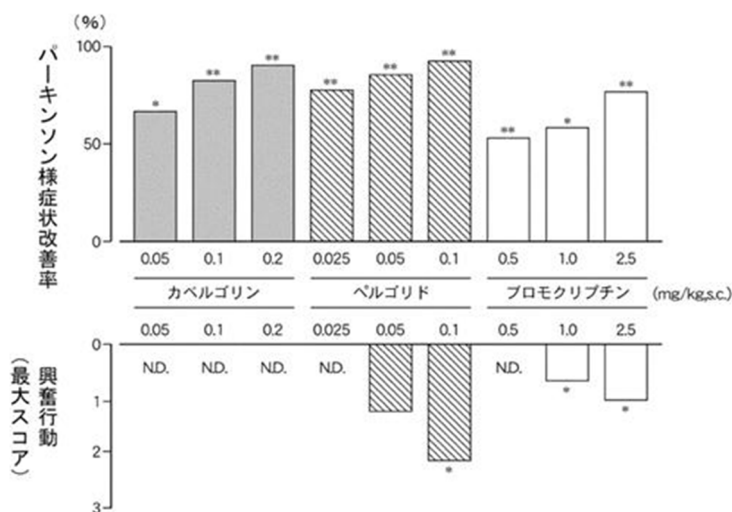


カニクイザルのMPTP誘発パーキンソン様症状に対する効果

機敏性、姿勢異常、バランス、振戦をスコア化して加算した。

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  : 薬物投与1時間前の値との間のDunnett多重比較検定

また、カベルゴリンは過剰行動を誘発することなくMPTP誘発サルのパーキンソン様症状を用量依存的に改善した。



MPTP処理カニクイザルにおける各ドパミンアゴニストの  
抗パーキンソン作用と興奮行動の発現

各データは各群の平均値 (n=5)

パーキンソン様症状改善率 (%) は (薬物投与前スコア-最大改善スコア)

／薬物投与前スコア×100より算出

N. D. : 興奮行動は全く発現しなかった

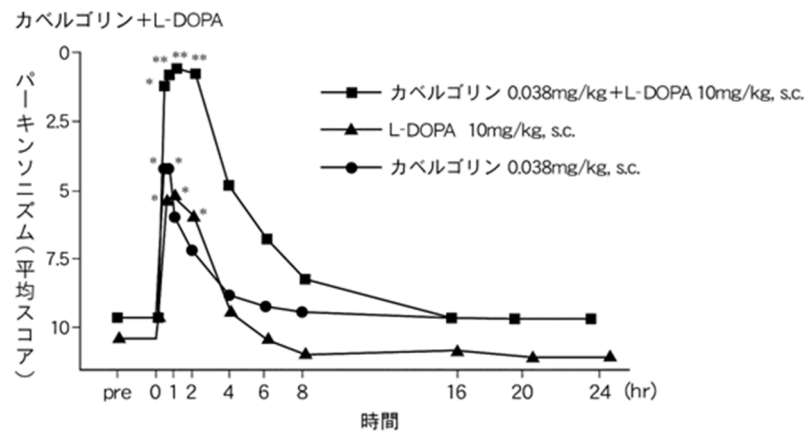
\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  : 薬物投与1時間前の値との間のDunnett多重比較検定

④レセルピン誘発運動障害モデルの改善作用（マウス、ラット）<sup>26)</sup>

マウスあるいはラットのレセルピン誘発アキネジア、カタレプシー及び固縮を持続的に改善した。

⑤L-ドパとの併用効果（サル、マウス）<sup>24)、26)</sup>

カニクイザルのMPTP誘発パーキンソン様症状及びマウスのレセルピン誘発カタレプシーに対してL-ドパとの併用により、その効果の増強が認められた。



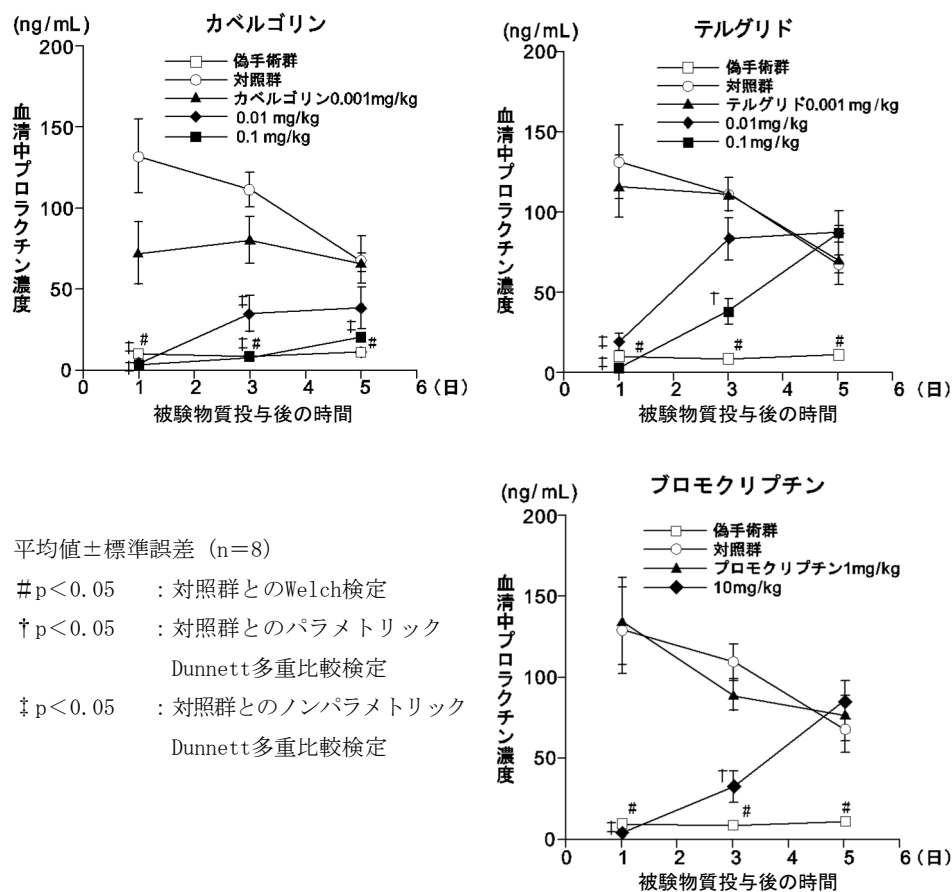
MPTP処理カニクイザルにおけるL-ドパとの併用効果

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  : 薬物投与1時間前の値との間のDunnett多重比較検定

## 2) 内分泌系に対する作用

### ①プロラクチン分泌に対する作用（ラット、マーモセット）<sup>27)、28)</sup>

雌性ラット及びマーモセットを用いた各種高プロラクチン血症モデルにおいて、血清中プロラクチン濃度を用量依存的に低下させた。

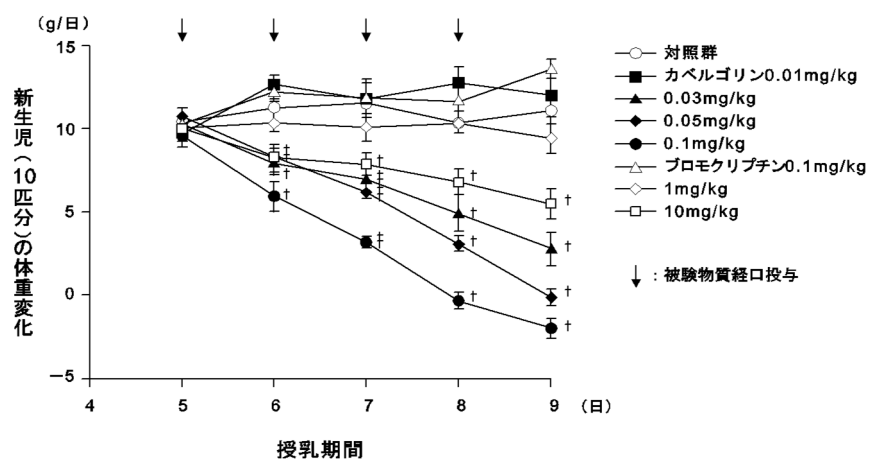


下垂体移植による高プロラクチン血症モデルに対する作用（ラット）

(社内資料)

## ②乳汁分泌抑制作用（ラット）<sup>29)</sup>

授乳中の母親ラットにおいて、0.03mg/kgより用量依存的に乳汁分泌を抑制した。



### 授乳ラットの乳汁分泌に対する作用

平均値±標準誤差 (n=9~11)

† p<0.05 : 対照群とのパラメトリックDunnett多重比較検定

‡ p<0.05 : 対照群とのノンパラメトリックDunnett多重比較検定

③高プロラクチン血性排卵障害に対する作用（ラット、マーモセット）<sup>28)、30)</sup>

ラットあるいはマーモセットにおいて、高プロラクチン血症が持続することにより誘発される排卵障害を改善した。ラットの高プロラクチン血性排卵障害モデルを用いた単回投与試験及び反復投与試験において、0.003mg/kgより用量依存的に無排卵状態を改善した。

(社内資料)

下垂体移植による高プロラクチン血性排卵障害モデルに対する  
各種ドパミン受容体刺激薬の作用（ラット）

単回投与

下垂体移植後12日目に被験物質を経口投与した。

| 処理群      | 投与量<br>(mg/kg、<br>p. o.) | 排卵回復作用 <sup>a)</sup> (薬剤投与後日数) |              |
|----------|--------------------------|--------------------------------|--------------|
|          |                          | 1～4日                           | 5～8日         |
| 偽手術群     |                          | 8/8* (100.0)                   | 8/8* (100.0) |
| 対照群      |                          | 0/12 (0.0)                     | 0/12 (0.0)   |
| カベルゴリン   | 0.001                    | 1/8 (12.5)                     | 1/8 (12.5)   |
|          | 0.003                    | 4/8* (50.0)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.01                     | 7/8* (87.5)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.03                     | 8/8* (100.0)                   | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.1                      | 8/8* (100.0)                   | 6/8* (75.0)  |
| テルグリド    | 0.003                    | 1/8 (12.5)                     | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.01                     | 4/8* (50.0)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.03                     | 6/8* (75.0)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 0.1                      | 8/8* (100.0)                   | 2/8 (25.0)   |
|          | 0.3                      | 8/8* (100.0)                   | 0/8 (0.0)    |
| ブロモクリプチン | 1.0                      | 2/8 (25.0)                     | 0/8 (0.0)    |
|          | 3.0                      | 5/8* (62.5)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 10.0                     | 6/8* (75.0)                    | 0/8 (0.0)    |
|          | 30.0                     | 5/8* (62.5)                    | 1/8 (12.5)   |

a) : [排卵確認個体数] / [使用個体数] (排卵回復率 : %) を示す

\*p<0.05 : 対照群とのFisher直接確率検定

## 反復投与

下垂体移植後12日目より毎日、被験物質を2週間反復経口投与した。

### <被験物質投与中>

| 処理群      | 投与量<br>(mg/kg、p. o.) | 排卵回復作用 <sup>a)</sup> (薬剤投与期間) |         |      |         |       |         |
|----------|----------------------|-------------------------------|---------|------|---------|-------|---------|
|          |                      | 1～4日                          |         | 5～8日 |         | 9～12日 |         |
| 偽手術群     |                      | 8/8*                          | (100.0) | 8/8* | (100.0) | 8/8*  | (100.0) |
| 対照群      |                      | 0/8                           | (0.0)   | 1/8  | (12.5)  | 0/8   | (0.0)   |
| カベルゴリン   | 0.001                | 1/8                           | (12.5)  | 1/8  | (12.5)  | 0/8   | (0.0)   |
|          | 0.003                | 3/8                           | (37.5)  | 6/8* | (75.0)  | 7/8*  | (87.5)  |
|          | 0.01                 | 6/9*                          | (66.7)  | 8/9* | (88.9)  | 8/9*  | (88.9)  |
|          | 0.03                 | 8/8*                          | (100.0) | 8/8* | (100.0) | 8/8*  | (100.0) |
| プロモクリプチン | 0.1                  | 1/8                           | (12.5)  | 0/8  | (0.0)   | 0/8   | (0.0)   |
|          | 1.0                  | 4/10                          | (40.0)  | 3/10 | (30.0)  | 6/10* | (60.0)  |
|          | 10.0                 | 7/8*                          | (87.5)  | 8/8* | (100.0) | 8/8*  | (100.0) |

### <被験物質投与終了後>

| 処理群      | 投与量<br>(mg/kg、p. o.) | 排卵回復作用 <sup>a)</sup> (薬剤投与終了後日数) |         |      |         |       |         |
|----------|----------------------|----------------------------------|---------|------|---------|-------|---------|
|          |                      | 1～4日                             |         | 5～8日 |         | 9～12日 |         |
| 偽手術群     |                      | 8/8*                             | (100.0) | 8/8* | (100.0) | 8/8*  | (100.0) |
| 対照群      |                      | 0/8                              | (0.0)   | 0/8  | (0.0)   | 1/8   | (12.5)  |
| カベルゴリン   | 0.001                | 2/8                              | (25.0)  | 0/8  | (0.0)   | 0/8   | (0.0)   |
|          | 0.003                | 5/8*                             | (62.5)  | 0/8  | (0.0)   | 0/8   | (0.0)   |
|          | 0.01                 | 9/9*                             | (100.0) | 1/9  | (11.1)  | 0/9   | (0.0)   |
|          | 0.03                 | 8/8*                             | (100.0) | 6/8* | (75.0)  | 3/8   | (37.5)  |
| プロモクリプチン | 0.1                  | 0/8                              | (0.0)   | 1/8  | (12.5)  | 0/8   | (0.0)   |
|          | 1.0                  | 3/10                             | (30.0)  | 1/10 | (10.0)  | 0/10  | (0.0)   |
|          | 10.0                 | 8/8*                             | (100.0) | 0/8  | (0.0)   | 0/8   | (0.0)   |

a) : [排卵確認個体数] / [使用個体数] (排卵回復率 : %) を示す

\*p<0.05 : 対照群とのFisher直接確率検定

#### ④下垂体腺腫に対する作用 (ラット) <sup>31)</sup>

ラットのプロラクチン産生下垂体腺腫モデルにおいて、用量依存的に血清プロラクチン濃度を低下させ、下垂体重量の増加を抑制した。

#### ⑤内分泌ホルモンに対する影響 (ラット) <sup>27)、32)</sup>

ラットのプロラクチン分泌を抑制したが、LH、FSH、TSH、ACTH、GHには影響しなかった。

注) LH : 黄体化ホルモン、FSH : 卵胞刺激ホルモン、TSH : 甲状腺刺激ホルモン、ACTH : 副腎皮質刺激ホルモン、GH : 成長ホルモン

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

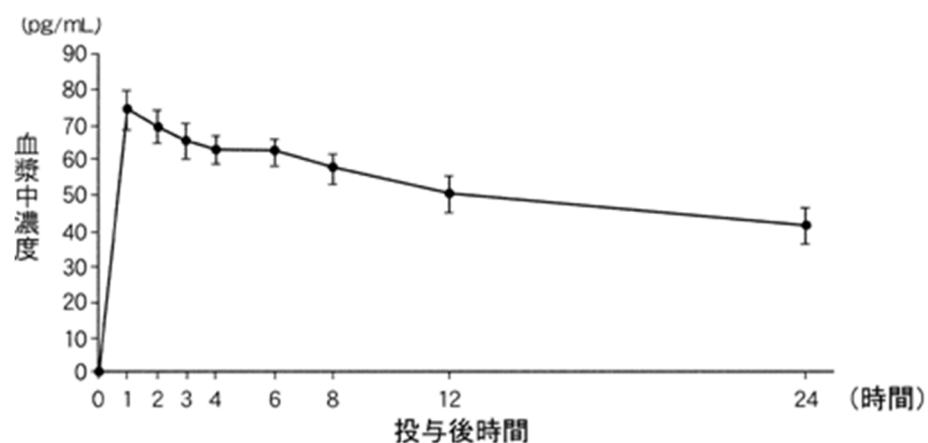
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（健康成人男性）<sup>33)</sup>

健康成人男性（20例）にカベルゴリン2mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は下図のように推移した（RIA法）。

| $T_{\max}$ | $C_{\max}$ | $t_{1/2}$ <sup>*)</sup> | $AUC_{0-168hr}$ |
|------------|------------|-------------------------|-----------------|
| 1.9時間      | 78 pg/mL   | 43時間                    | 4,211pg・hr/mL   |

\*) 薬物投与24時間までの測定値から求めた半減期



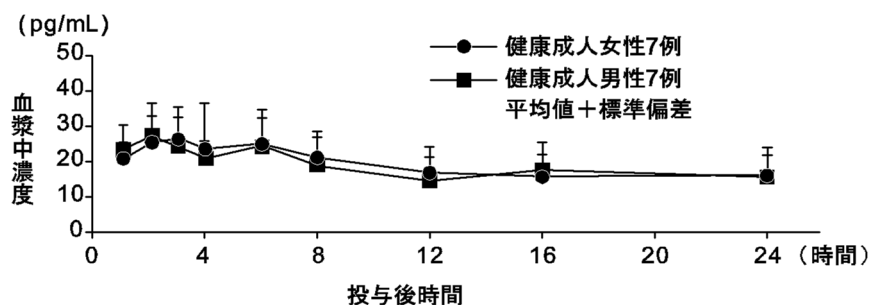
健康成人男性20例にカベルゴリン2mgを単回経口投与後の血漿中未変化体濃度  
20例の平均値±標準誤差

2) 単回投与（健康成人男女：海外データ）<sup>34)</sup>

健康成人男女にカベルゴリン1mgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度は下図のように推移し、血中濃度パラメータに性差は認められなかった（LC-MS/MS法）。

| 被験者    | C <sub>max</sub> | t <sub>1/2</sub> | AUC <sub>0-∞</sub> | AUC <sub>0-24hr</sub> |
|--------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| 健康成人女性 | 29.0pg/mL        | 34.9時間           | 1177pg・hr/mL       | 450pg・hr/mL           |
| 健康成人男性 | 31.3pg/mL        | 30.1時間           | 1112pg・hr/mL       | 438pg・hr/mL           |

注) 投与後24時間までの測定値より算出



健康成人男女にカベルゴリン1mgを単回経口投与後の血漿中未変化体濃度  
各7例の平均値＋標準偏差

3) 反復投与（高プロラクチン血性疾患患者の薬物動態）

高プロラクチン血性疾患患者を対象に行われた長期投与試験は、カベルゴリンの初回投与量を0.25mg/週（1週1回投与）とし、最大投与量1.25mg/週まで0.25mgずつ漸増し、26週以上投与した。投与開始時、投与14週、26週、投与終了時又は中止時に血漿中カベルゴリン濃度をRIA法により測定したところ、測定対象とした315検体の血漿中未変化体濃度は全て定量限界（24.94～26.25pg/mL）未満であった。なお、薬物濃度測定用検体の採取は、直近の服薬から24時間以上経過後に実施した。

（社内資料）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響<sup>35)</sup>

健康成人におけるカベルゴリンの最高血漿中濃度及び尿中排泄率は、食事により変化することはない。

## <参考>

### 薬物相互作用（海外データ）

#### ①L-ドパの血中濃度に及ぼすカベルゴリンの影響<sup>36)</sup>

パーキンソン病患者12例におけるカベルゴリンの併用、非併用時のL-ドパの薬物動態について検討した結果、カベルゴリンはL-ドパの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

#### パーキンソン病患者におけるカベルゴリン併用及び非併用時の L-ドパの薬物動態パラメータ

|                           | カベルゴリン非併用時                                   | カベルゴリン併用時                                    |
|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| $C_{\max}$ L-ドパ           | $1.17 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$               | $1.20 \pm 0.37 \mu\text{g/mL}$               |
| $T_{\max}$ L-ドパ           | $60.7 \pm 24.5$ 分                            | $57.7 \pm 19.2$ 分                            |
| $AUC_{0-8\text{hr}}$ L-ドパ | $2.46 \pm 1.43 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ | $2.29 \pm 1.25 \mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$ |

平均値±標準偏差

#### ②カベルゴリンの血中濃度に及ぼすL-ドパの影響

パーキンソン病患者10例におけるL-ドパ併用、非併用時のカベルゴリンの薬物動態について検討した結果、L-ドパの併用により $T_{\max}$ に遅れが生じるものの、 $C_{\max}$ 、 $AUC$ はほとんど変化せず、L-ドパはカベルゴリンの薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかった。

#### パーキンソン病患者におけるL-ドパ併用及び非併用時の カベルゴリンの薬物動態パラメータ

|                       | L-ドパ非併用時                                  | L-ドパ併用時                                   |
|-----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $C_{\max}$            | $234 \pm 172\text{pg/mL}$                 | $238 \pm 163\text{pg/mL}$                 |
| $T_{\max}$            | 2時間                                       | 4*時間                                      |
| $AUC_{0-24\text{hr}}$ | $4029 \pm 3246\text{pg/mL}\cdot\text{hr}$ | $4038 \pm 2515\text{pg/mL}\cdot\text{hr}$ |

平均値±標準偏差（ただし $T_{\max}$ は中央値を示す）

\*L-ドパ非併用時との検定  $p < 0.05$ （Wilcoxon順位和検定）

（社内資料）

#### ③カベルゴリンの薬物動態に及ぼすセレギリンの影響<sup>37)</sup>

パーキンソン病患者におけるカベルゴリンとセレギリンの併用投与による薬物動態への影響を検討した結果、両薬の単独投与時と併用投与時で $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $AUC$ 等に有意差は認められず、両薬剤間に薬物動態的相互作用はないと考えられた。

## 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) 消失速度定数<sup>33)</sup>

$0.0251 \pm 0.0174 \text{ hr}^{-1}$

(4) クリアランス<sup>33)</sup>

$11.7 \pm 7.9 \text{ L/hr/kg}$  (経口投与、 $\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}^{\ast}$ )

※ $\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}$  : 全身クリアランス／バイオアベイラビリティ

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

ヒト : 該当資料なし

<参考>ラットにおけるデータ

吸収部位 : 主な吸収部位は腸管

吸収率 : 約52%

<sup>14</sup>C標識カベルゴリンを単回経口投与したラットから採取した投与6時間までの胆汁の一定量を別のラットの十二指腸内に投与し、この量を100%として再び胆汁中及び尿中に排泄される放射能を測定した。24時間までに胆汁中には投与放射能の12.3%が、尿中には5.0%が排泄された。このことから少なくとも17.3%が消化管から再吸収を受けることが推察された<sup>5)</sup>。

## 5. 分布

ヒト：該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

雄ラットに<sup>14</sup>C標識カベルゴリンを単回経口投与した結果、血液、血漿、大脳、小脳、及び脊髄液内の濃度は0.5時間後に最高値となったが、その他多くの組織あるいは臓器では4時間ないし8時間後に最高値に達した<sup>5)</sup>。

### (1) 血液－脳関門通過性

ヒト：該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

雌ラットに<sup>14</sup>C標識カベルゴリンを単回経口投与した結果、脳内において視床下部、海馬、中隔側坐核及び線条体に主に分布することが示され、血液－脳関門を通過して中枢神経系に到達することが示された。

(社内資料)

### (2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト：該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C標識カベルゴリンを単回経口投与した結果、胎児中の最高濃度は母獣に比して低値であったが、胎児への移行性が確認された<sup>38)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

ヒト：該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

分娩後14日目の雌ラットに<sup>14</sup>C標識カベルゴリンを単回経口投与し、血漿中及び乳汁中の最高濃度を比較したところ乳汁中には血漿の6.2倍の放射能が認められた。このようにカベルゴリンは血液から乳汁に移行し、その濃度は血漿に比して高いことが示された<sup>38)</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

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*) <sup>5)</sup>

<sup>14</sup>C標識カベルゴリン 3.0ng/mL添加時 59.3% (ヒト血清)

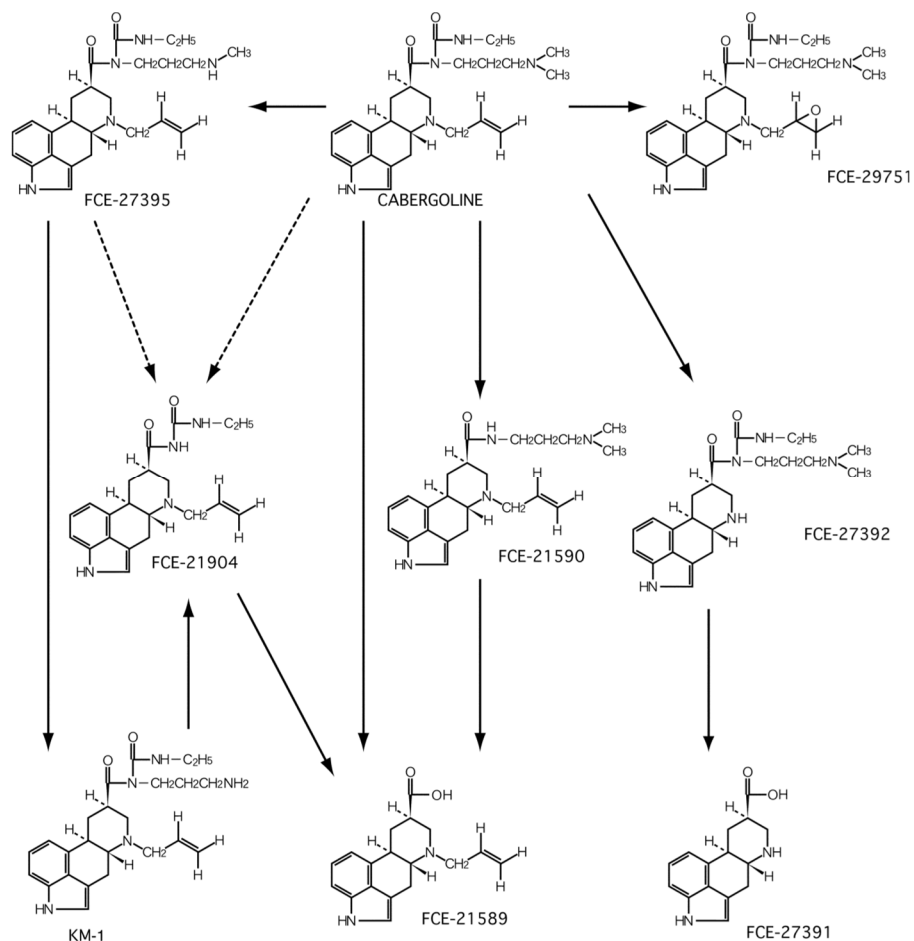
<sup>14</sup>C標識カベルゴリン15.0ng/mL添加時 65.5% (ヒト血清)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

(海外データ)<sup>39)</sup> (サル、ラット)<sup>39)、40)</sup>

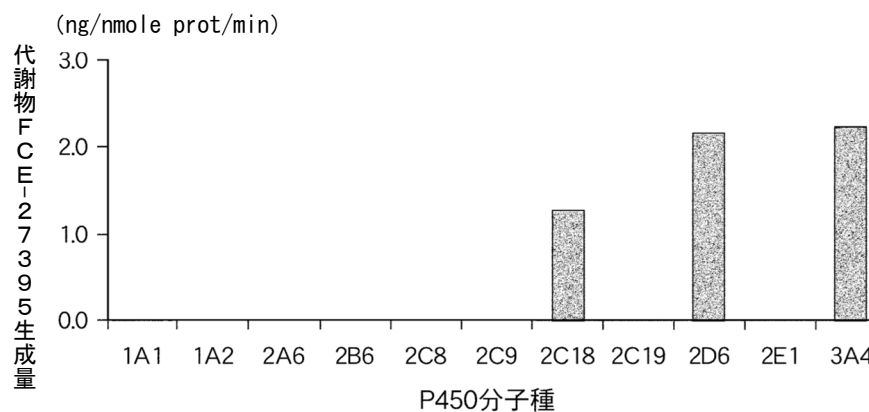
代謝部位：主に肝臓



カベルゴリンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率<sup>41)</sup>

ヒトミクロゾームを用いて本剤の主代謝物であるFCE-27395（脱メチル体）の代謝に関与するP450分子種を検索したところ、CYP2C18、2D6及び3A4の関与が示唆されたが、肝臓内の存在比率から考えるとカベルゴリンの酸化的代謝反応はその中でも特に3A4の関与が大きいと考えられた（*in vitro*）。



酵母内ヒトP450発現系におけるFCE-27395の生成

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト：該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

ラットにカベルゴリンを単回経口投与後の血漿では未変化体が最も多く、次いでFCE-21589及びFCE-27395が主要代謝物であった。FCE-21589には薬効は認められず、FCE-27395はカベルゴリンと同等のD<sub>2</sub>受容体親和性を示した<sup>39)</sup>。

(社内資料)

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位

該当資料なし

### (2) 排泄率<sup>39)、42)</sup>

健康成人男性にカベルゴリン2mgを経口投与後168時間までの尿中には未変化体として約1.3%が排泄された。

健康成人男性に<sup>14</sup>C標識カベルゴリン1mgを単回経口投与した時、尿中に22%、糞中に57%が排泄された。(海外データ)

健康成人女性にカベルゴリン1mgを単回経口投与したとき、投与後336時間までの尿中には未変化体として0.9%が排泄された。

また高プロラクチン血症女性患者にカベルゴリンを0.5、0.75、1mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中には未変化体としてそれぞれ0.62、0.69、及び0.80%が排泄された。(海外データ)

(社内資料)

### (3) 排泄速度

健康成人男性にカベルゴリン2mgを単回経口投与した時の最大尿中未変化体排泄速度は $343.8 \pm 106.4$  ng/hr (20例の平均値±標準偏差)であった。

(社内資料)

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能低下患者（海外データ）<sup>43)</sup>

成人腎機能低下患者（12例）をクレアチニンクリアランス値により2群（中等度：30～59mL/min、重度：10～29mL/min）に分け、各々にカベルゴリン1mgを単回経口投与し健康者群と比較したところ、いずれの薬物動態パラメータにおいても健康者群と有意差は認められなかった（RIA法）。

健康者及び腎機能低下患者にカベルゴリン経口投与後の薬物動態パラメータ

| 測定パラメータ                          | 健康者               | 中等度障害患者           | 重度障害患者            |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| クレアチニン<br>クリアランス                 | 104.1±23.3mL/min  | 47.0±12.2mL/min   | 15.4±8.0mL/min    |
| C <sub>max</sub>                 | 59.1±38.3pg/mL    | 86.7±34.8pg/mL    | 55.7±42.1pg/mL    |
| AUC <sub>0-168hr</sub>           | 2861±1673pg・hr/mL | 3778±2465pg・hr/mL | 2834±3931pg・hr/mL |
| 尿中未変化体<br>排泄量 <sub>0-168hr</sub> | 11.9±11.4μg       | 12.6±11.0μg       | 4.4±2.7μg         |
| 未変化体腎<br>クリアランス                  | 76.7±45.9mL/min   | 38.9±15.4mL/min   | 34.2±26.3mL/min   |
| 例数                               | 12                | 6                 | 6                 |

平均値±標準偏差

### (2) 肝機能障害患者（海外データ）<sup>43)</sup>

肝機能障害患者（12例）をChild-Pugh変法の分類により3群に分け、カベルゴリン1mgを単回経口投与し、3群間で比較したところいずれの薬物動態パラメータにおいても群間で有意差は認められなかったが、重度の障害患者では血中未変化体のAUCが上昇した（RIA法）。したがって重度の肝機能障害患者では、カベルゴリンの生体内動態が変化すると考えられる。

肝機能障害患者にカベルゴリン経口投与後の薬物動態パラメータ

| 測定パラメータ                          | 軽度障害患者           | 中等度障害患者           | 重度障害患者            |
|----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| C <sub>max</sub>                 | 73.2±86.1pg/mL   | 71.2±38.2pg/mL    | 120.7±74.8pg/mL   |
| AUC <sub>0-336hr</sub>           | 957±1483pg・hr/mL | 1394±1276pg・hr/mL | 5636±5045pg・hr/mL |
| 尿中未変化体<br>排泄量 <sub>0-336hr</sub> | 23.2±10.1μg      | 49.2±18.7μg       | 40.7±16.1μg       |
| 排泄半減期                            | 106.4±22.0時間     | 167.7±85.7時間      | 121.3±37.1時間      |
| 例数                               | 4                | 4                 | 4                 |

平均値±標準偏差

## 11. その他

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、8.4 参照〕
- 2.3 妊娠高血圧症候群の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕
- 2.4 産褥期高血圧の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕

#### <解説>

- 2.1 本剤は麦角アルカロイド誘導体であるため、他の麦角アルカロイドで過敏症を呈した患者は、本剤においても過敏症が発現する可能性がある。
- 2.2 麦角系ドパミン作動薬である本剤を服用中のパーキンソン病患者における心臓弁膜症のリスクが、ドパミン作動薬を服用していなかった患者と比較して高いという結果が示されている<sup>3)、4)</sup>。
- 2.3 本剤は麦角アルカロイド誘導体であるため血管収縮作用を示すことがあることから、妊娠高血圧症候群を悪化させ、痙攣、脳血管障害、心臓発作及び高血圧の発症リスクを高める恐れがある。
- 2.4 本剤は麦角アルカロイド誘導体であるため血管収縮作用を示すことがあることから、産褥期高血圧を悪化させ、痙攣、脳血管障害、心臓発作及び高血圧の発症リスクを高める恐れがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」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

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧がみられることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業には従事させないよう注意すること。〔11.1.7参照〕
- 8.2 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。

#### 〈パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限り）〉

- 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、11.1.5参照〕
- 8.3.1 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する心臓弁膜症の有無を確認すること。
- 8.3.2 本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎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。

#### 〈パーキンソン病〉

- 8.4 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。〔2.2、5.1、11.1.4、11.1.5参照〕
- 8.5 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、悪性症候群があらわれることがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等の症状を特徴とする）があらわれることがある。〔11.1.2参照〕

#### 〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害〉

- 8.6 投与開始前にトルコ鞍の検査を行うこと。

#### 〈高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限り）〉

- 8.7 トルコ鞍外に進展する高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者において、本剤の投与による腺腫の縮小により髄液鼻漏がみられ、髄膜炎に至ることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔9.1.7参照〕
- 8.8 視野障害のみられる高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の縮小がみられ、一旦、視野障害が改善した後、トルコ鞍の空洞化により視交叉部が鞍内に陥入することによって、再び視野障害があらわれたとの報告がある。異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。〔9.1.7参照〕

#### 〈産褥性乳汁分泌抑制〉

- 8.9 場合により氷電法等の補助的方法を併用すること。

#### 〈生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制〉

- 8.10 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

<解説>

- 8.1 市販後調査で前兆のない突発的睡眠、傾眠、また、国内における臨床試験において起立性低血圧が認められている。
- 8.2 レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者における国内での病的賭博、病的性欲亢進等の衝動抑制障害の報告症例の集積に基づき設定した。  
また、2012年7月に欧州当局において、レボドパ、ドパミン作動薬、COMT阻害薬の衝動制御障害の発生リスクの再評価が行われ、欧州製品概要（SmPC: Summary of Product Characteristics）及び患者情報リーフレット（Package leaflets）に「強迫的な買い物や浪費」及び「強迫的な過食や気晴らし食い」を含めるよう指示があった。  
欧州の再評価結果を踏まえ、本邦においても、パーキンソン病患者に限らず衝動制御障害発現の可能性のあることを注意喚起し、衝動制御障害の具体的事象として強迫性購買及び暴食を追記することとした。また、衝動制御障害に関する患者とその家族等への説明についても追加した。これらの注意喚起はレボドパ、ドパミン作動薬、COMT阻害薬で共通の内容である。
- 8.3、8.4 麦角系ドパミン作動薬である本剤を服用中のパーキンソン病患者における心臓弁膜症のリスクが、ドパミン作動薬を服用していなかった患者と比較して高いという結果が示されている<sup>3)、4)</sup>。また、ドパミン作動薬投与中のパーキンソン病患者に対する定期的な心エコー検査の実施を推奨する報告がある<sup>4)、44)</sup>。
- 8.5 ドパミン受容体作動薬における薬剤離脱症候群関連の国内外報告症例の集積状況及び想定されている機序に基づき、薬剤離脱症候群に関する注意喚起を追記した。
- 8.6 トルコ鞍検査により下垂体腺腫と診断された場合、薬剤投与より外科的手術が第一選択となることがあり、外科的処置を必要とする場合は、薬物治療により残存腺腫の線維化及び易出血性の変化が起こり手術の際に腺腫の摘出に支障を来すことや、髄液鼻漏を来すことが報告されているため設定した。
- 8.7 カベルゴリン製剤との因果関係が否定できない髄液鼻漏関連の国内報告症例の集積状況に基づき、髄液鼻漏に関する注意喚起を追記した。
- 8.8 カベルゴリン製剤との因果関係が否定できない視野障害関連の国内報告症例の集積状況に基づき、視野障害の再発に関する注意喚起を追記した。
- 8.9 産褥性乳汁分泌の抑制には、薬物治療のほかに用いられている方法として氷罨法があり、本剤投与と併用することでより効果が期待できるため設定した。
- 8.10 OHSS発症リスクを適切に評価してから本剤の適応を判断する必要性があることから、不妊治療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必要がある旨の注意喚起を追記した。

## 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 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、後腹膜線維症又はその既往歴のある患者

これらを悪化させるおそれがある。〔11.1.4、11.1.6参照〕

##### 9.1.2 消化性潰瘍や消化管出血又はその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 精神病又はその既往歴のある患者

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、妄想などを悪化させる可能性がある。〔11.1.1参照〕

##### 9.1.5 低血圧症の患者

血圧低下がみられることがある。

##### 9.1.6 重篤な心血管障害又はその既往歴のある患者

外国で狭心症の報告がある。〔11.1.9参照〕

##### 9.1.7 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害などの著明な高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者

腺腫の縮小により髄液鼻漏を来すことがあり、また視野障害の再発を来すことが報告されている。外科的な処置を必要とする下垂体腺腫の場合、類薬の使用により残存腺腫の線維化及び易出血性の変化が起こり、手術の際に腺腫の摘出に支障を来すことが報告されている。〔8.7、8.8参照〕

#### <解説>

- 9.1.1 発生機序は不明であるが、本剤の長期投与及びドパミン受容体刺激作用を有する麦角製剤の治療歴のある患者に本剤を投与した場合、胸水、胸膜又は肺の線維症が報告されている。
- 9.1.2 本剤投与により、胃潰瘍が悪化した症例が認められていることにより、消化性潰瘍や消化管出血の症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 本剤は基本骨格に麦角構造を有することから末梢血管収縮作用の関与が考えられ、また、類薬でレイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。（ただし、通常、本剤は末梢ドパミン受容体刺激による血管拡張が認められる。）
- 9.1.4 統合失調症では、脳内のドパミン作動性神経の過活動が原因と考えられていることから、本剤投与により幻覚、妄想等の症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.5 動物実験（イヌ）において血圧降下作用が認められているとともに、臨床試験において起立性低血圧が認められている。
- 9.1.6 本剤は薬理学的に末梢血管収縮作用が考えられ、また、海外で本剤投与による狭心症が報告されている。
- 9.1.7 下垂体腺腫のなかでも外科的処置を必要とする場合は、薬物治療により残存腺腫の線維化及び易出血性の変化が起こり手術の際に腺腫の摘出に支障を来すことや、髄液鼻漏を来すことが報告されている。
- カベルゴリン製剤との因果関係が否定できない髄液鼻漏関連及び視野障害関連の国内報告症例の集積状況に基づき、髄液鼻漏及び視野障害の再発に関する注意喚起を追記した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害又はその既往のある患者

外国で重度の肝不全患者で本剤の血中AUCが上昇することが明らかにされている。

<解説>

本剤は主に肝臓において代謝されるとともに、臨床試験にて、AST・ALT等の肝機能検査値の異常変動が認められている。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

<効能共通>

9.4.1 妊娠を希望する患者に本剤を投与する場合には、妊娠を早期に確認するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。

<パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制>

9.4.2 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。

<パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）>

9.4.3 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるため、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること。[15.2参照]

<解説>

9.4.1 「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照。

9.4.2 月経・排卵の発来、周期の正常化等の本剤の効果による、意図しない妊娠を回避するため設定した。

9.4.3 プロラクチン分泌抑制による過剰なエストロゲン分泌が婦人科的異常を引き起こす可能性がある。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

<パーキンソン病>

9.5.1 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。生殖発生毒性試験（サル）においてパーキンソン病の臨床用量上限までの試験は実施していない。

<乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）>

9.5.2 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。なお、下垂体腺腫のある患者では本剤の投与中止により妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。

<解説>

- 9.5.1 パーキンソン病の承認時には、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で毒性徴候は認められていなかったが、本剤の薬理作用であるプロラクチン低下によりげっ歯類に特異的な着床阻害が発現するため妊娠動物が確保できなかったこと、毒性試験において用いた用量が臨床用量に比し低用量であったことから「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」には投与「禁忌」とした。その後、効能追加に際し、プロラクチン低下による着床阻害が予測されない雌サルを用いて妊娠前及び妊娠初期投与試験を実施した結果、受胎能及び初期胚発生には何らの影響も認められなかったこと、また、効能追加における妊娠例の追跡調査でも特に問題は認められていないことから投与「禁忌」を「慎重投与」に変更することは可能と判断した。しかしながら、雌サルを用いた生殖発生毒性試験における曝露量が臨床用量の上限までを十分に担保されていないこと、また、パーキンソン病での妊婦における本剤の使用経験がないことから注意喚起のため設定した。

使用成績調査及び特別調査において、妊産婦に該当する症例は収集されなかった。

- 9.5.2 妊娠中の投与に関する安全性が確立していないこと、また、下垂体腺腫患者では妊娠成立とともにプロラクチン分泌が亢進し、腺腫が拡大する可能性があることから注意喚起のため設定した。高プロラクチン血性下垂体腺腫における特定使用成績調査において、妊産婦の症例は6例収集された。いずれの症例も投与開始後に妊娠が確認された。

これらの症例について、分娩前後の母子の健康状態に関して追跡調査を実施した結果、以下の情報が得られた。

妊産婦への投与症例6例のうち、有害事象が認められた症例は2例で、1例は妊娠10週稽留流産（子宮内胎児死亡）で、不妊症及び子宮頸部中等度異形成を合併しており、治療のためHMG、HCG、ナファレリンの投与及びIVF-ETが行われていたが、妊娠判明後これらの治療は中止された。また、他の1例は妊娠30週での切迫早産であったが、母子共に経過は良好であった。これらの事象についてはいずれも医師により因果関係は否定された。

また、有害事象が認められなかった4例のうち3例については、特に問題となる報告はなかった。残りの1例については、患者が他院での分娩管理を希望したために20週6日で転院し、その後の情報は得られなかった。

また、産褥性乳汁分泌抑制における特定使用成績調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

9.6.1 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。本剤は乳汁分泌を抑制する。

9.6.2 授乳婦への投与に際しては、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。ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、ラットではカベルゴリン及び代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

<解説>

- 9.6.1 本剤は乳汁分泌を抑制することから設定した。

- 9.6.2 ラットではカベルゴリン及び代謝物が乳汁中へ移行することが認められていることを明確にするとともに、乳児における安全性は確立していないことから注意喚起のため設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

#### ○パーキンソン病

使用成績調査において、15歳未満の小児の症例は1例収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

#### ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫

高プロラクチン血性下垂体腺腫における特定使用成績調査において、15歳未満の小児の症例は収集されなかった。

また、産褥性乳汁分泌抑制における特定使用成績調査において、15歳未満の小児の症例は1例収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

## (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。

#### <解説>

臨床試験においてAST、ALTの異常変動がみられていること、高齢者では一般に肝機能が低下していることから設定した。

なお、使用成績調査では、65歳以上の高齢者における副作用発現症例率は19.59% (452/2307) であり、非高齢者の発現率19.84% (173/872) と比較して有意差は認められなかった。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤の代謝にはCYP3A4が関与している。

CYP3A4活性を阻害する薬剤又はCYP3A4によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[16.4参照]

## (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                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| 血圧降下剤                                                                         | 血圧降下作用を増強することがある。  | 作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の相乗・相加作用による。                    |
| ドパミン拮抗剤<br>フェノチアジン系薬剤<br>（クロルプロマジン等）<br>ブチロフェノン系薬剤<br>（ハロペリドール等）<br>メトクロプラミド等 | 相互に作用を減弱するおそれがある。  | 本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。         |
| マクロライド系抗生物質<br>（クラリスロマイシン）                                                    | 本剤の副作用が増強する可能性がある。 | マクロライド系抗生物質はCYP3A4を阻害するので、併用により本剤の代謝が阻害される可能性がある。 |

#### <解説>

本剤の代謝にはCYP3A4が関与していること、血圧降下作用を有し、ドパミン作動薬でもあることから注意喚起のため設定した。

#### ○血圧降下剤

本剤は動物実験において血圧降下作用を有することが認められており、血圧降下剤との併用により相乗的・相加的に血圧降下を来す可能性があるため併用する場合には注意が必要である。なお、本剤の血圧降下作用は、基礎試験においてドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗剤であるドンペリドンで消失することからドパミンD<sub>2</sub>受容体を介するものと考えられる。

#### ○ドパミン拮抗剤

本剤はドパミン作動薬であり、ドパミン拮抗剤とドパミン受容体において競合的に拮抗し相互に作用を減弱するおそれがあるため併用する場合には注意が必要である。

#### ○マクロライド系抗生物質

本剤は主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4によって代謝される。

同じ酵素によって代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し副作用が発現しやすくなる可能性があるため、併用する場合には注意が必要である。

マクロライド系抗生物質で、CYP3A4の阻害作用を有するクラリスロマイシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

## 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 幻覚（5.5%）、妄想（1.8%）、失神（頻度不明）、せん妄（頻度不明）、錯乱（頻度不明）

[9.1.4参照]

#### 11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

パーキンソン病治療において、本剤の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、血清CK上昇等があらわれることがある。このような場合には、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。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。[8.5参照]

#### 11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

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、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.4 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）、心嚢液貯留（頻度不明）

胸膜炎、胸水、心嚢液貯留があらわれることがある。また、本剤の長期投与又はドパミン受容体刺激作用を有する麦角製剤の治療歴のある患者に本剤を投与した場合、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎があらわれることがある。本剤の投与中に胸痛、浮腫、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。[5.1、8.4、9.1.1参照]

#### 11.1.5 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。[8.3、8.4参照]

#### 11.1.6 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。[9.1.1参照]

#### 11.1.7 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。[8.1参照]

#### 11.1.8 肝機能障害（頻度不明）、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。

#### 11.1.9 狭心症（頻度不明）、肢端紅痛症（頻度不明）

[9.1.6参照]

### <解説>

国内臨床試験における安全性成績（副作用及び臨床検査値異常変動等）、市販後調査及び国内又は海外の自発報告、再審査終了時の結果等に基づき設定した。なお、悪性症候群は、ドパミン受容体刺激作用を有する抗パーキンソン病薬などの急激な減量又は中止により、黒質線条体－中脳辺縁系－視床下部のドパミン作動性ニューロンにおけるドパミン刺激の突然の遮断が関与すると考えられている。産婦人科領域における用量及び投与頻度は、パーキンソン病より少ない1回1.0mgを上限とした週1回投与であり、投与中止により脳内ドパミン系が急激に抑制されることはなく、悪性症候群発現の危険性はきわめて少ないと考えられることから、パーキンソン病治療に限定した記載とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈パーキンソン病〉

|       | 5%以上                     | 5%未満                                                          | 頻度不明                                                            |
|-------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 消化器   | 嘔気・悪心、胃部不快感、食欲不振         | 口渇、嘔吐、便秘、下痢、胃のもたれ感、口内炎、腹痛、胃痛、胸やけ                              | 胃炎                                                              |
| 精神神経系 |                          | 興奮、不眠、不安、抑うつ、徘徊等の精神症状、ふらつき、めまい、頭重感、頭痛、ジスキネジア、睡眠時ミオクローヌス等の神経症状 | 傾眠、病的性欲亢進、病的賭博、薬剤離脱症候群 <sup>a)</sup> （無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）、攻撃性 |
| 循環器   |                          | 起立性低血圧、血圧低下、立ちくらみ、動悸、浮腫、高血圧                                   | 胸部不快感、胸痛、指の血管攣縮                                                 |
| 呼吸器   |                          |                                                               | 息苦しさ                                                            |
| 血液    | 赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット値減少 | 血小板数減少、白血球数減少、白血球数増加                                          |                                                                 |
| 過敏症   |                          | 発疹、顔のほてり、そう痒                                                  | 紅斑、顔面浮腫、蕁麻疹                                                     |
| 泌尿器   |                          | 排尿障害、尿失禁                                                      |                                                                 |
| その他   | CK上昇                     | 倦怠感、総コレステロール上昇、筋肉痛、発汗、脱毛                                      | 下肢の痙攣、無力症                                                       |

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

〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制〉

|       | 5%以上  | 5%未満                             | 頻度不明                     |
|-------|-------|----------------------------------|--------------------------|
| 消化器   | 嘔気・悪心 | 嘔吐、便秘、むかつき、腹痛、下痢、胃部不快感、胃痛、胸やけ、胃炎 |                          |
| 精神神経系 | 頭痛    | めまい、ふらつき、眠気、いらいら感                | うつ病、異常感覚、攻撃性、病的性欲亢進、病的賭博 |
| 循環器   |       | 立ちくらみ、動悸、血圧低下                    | 浮腫、指の血管攣縮、起立性低血圧         |
| 呼吸器   |       |                                  | 息苦しさ                     |
| 血液    |       | 血小板数減少、白血球数減少                    | 血色素量減少                   |
| 過敏症   |       | ほてり                              | 発疹、紅斑、顔面浮腫、蕁麻疹、そう痒       |
| その他   |       | ざ瘡、倦怠感、トリグリセライド上昇                | 脱毛、乳房痛、下肢の痙攣、無力症、CK上昇    |

注：乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫を対象とした国内臨床試験における発現頻度

〈産褥性乳汁分泌抑制〉

|       | 5%未満                  | 頻度不明                     |
|-------|-----------------------|--------------------------|
| 消化器   | 嘔気・悪心、胃部不快感、胃痛        | 嘔吐、腹痛                    |
| 精神神経系 | 頭痛、ふらつき、頭重感           | 傾眠、一過性半盲、攻撃性、病的性欲亢進、病的賭博 |
| 循環器   | 立ちくらみ                 | ほてり、浮腫、指の血管攣縮、動悸         |
| 呼吸器   |                       | 息苦しさ                     |
| 血液    | 血小板数増加、白血球数減少         |                          |
| 過敏症   |                       | 蕁麻疹、そう痒、発疹、紅斑、顔面浮腫       |
| その他   | トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇 | 倦怠感、鼻血、下肢の痙攣、脱毛、無力症、CK上昇 |

#### <解説>

国内臨床試験における安全性成績（副作用及び臨床検査値異常変動等）、市販後調査及び自発報告を含む再審査終了時の結果に基づき設定した。

ドパミン受容体作動薬における薬剤離脱症候群関連の国内外報告症例の集積状況に基づき、薬剤離脱症候群を追記した。

なお、「頻度不明」の副作用については、国内臨床試験では認められていないが、国内又は海外の自発報告に基づくものであり、頻度不明として記載した。

患者背景及び本剤の投与期間を考慮し、「乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫」のその他の副作用を参照するよう「生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制」を追記した。なお、海外の成書<sup>45)</sup>に基づき本剤を生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制を目的として使用した際に発現する可能性のある副作用として起立性低血圧を追記した。

#### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### <パーキンソン病>

国内で実施したパーキンソン病を対象とした全臨床試験において、調査症例数821例中、副作用発現症例は346例（42.1%）であり、副作用発現件数は延べ723件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気114件（13.9%）、食欲不振75件（9.1%）、胃部不快感75件（9.1%）、口渇37件（4.5%）、嘔吐21件（2.6%）、便秘20件（2.4%）、精神症状で幻覚45件（5.5%）、妄想15件（1.8%）、興奮11件（1.3%）、眠気10件（1.2%）、神経症状でふらつき31件（3.8%）、めまい25件（3.0%）、頭重感17件（2.1%）、循環器系で起立性低血圧24件（2.9%）等であった。

臨床検査成績の異常変動は、主に血色素量減少6.4%（48/748件）、ヘマトクリット値減少6.3%（47/748件）、赤血球数減少5.1%（38/748件）、白血球数減少2.5%（19/748件）、CK上昇10.2%（65/638件）、LDH上昇7.5%（56/744件）、ALT上昇4.8%（36/757件）、AST上昇3.7%（28/757件）、総コレステロール上昇1.6%（12/738件）、A1-P上昇2.3%（17/742件）であった。（承認時までの調査の集計）

<乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）>

調査症例数335例中、副作用発現症例は82例（24.5%）であり、副作用発現件数は延べ196件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気・悪心48件（14.3%）、嘔吐、便秘各13件（3.9%）、精神・神経症状で頭痛37件（11.0%）、めまい12件（3.6%）、ふらつき8件（2.4%）等であった。臨床検査成績の異常変動は、主にトリグリセライドの上昇2.4%（7/292件）であった。（承認時までの調査の集計）

##### <産褥性乳汁分泌抑制>

調査症例数347例中、副作用発現症例は13例（3.7%）であり、副作用発現件数は延べ18件であった。その主なものは、頭痛4件（1.2%）であった。臨床検査成績の異常変動は、主にALT上昇3.2%（10/310件）、AST上昇2.9%（9/310件）、血小板数増加1.8%（5/271件）、総コレステロール上昇1.6%（5/305件）であった。（承認時までの調査の集計）

○パーキンソン病（使用成績調査）

| 時 期        | 承認時迄の状況   | 使用成績調査    | 合計        |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| 安全性評価対象例数  | 821       | 3179      | 4000      |
| 副作用発現例数（％） | 346(42.1) | 625(19.7) | 971(24.3) |
| 副作用等の発現件数  | 724       | 905       | 1629      |

| 副作用等の種類     |           | 副作用発現症例数又は件数 率（％） |           |            |
|-------------|-----------|-------------------|-----------|------------|
| 感染症および寄生虫症  | 肺炎        | －                 | 2 (0.06)  | 2 (0.05)   |
| 血液およびリンパ系障害 | 血小板減少症    | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 白血球減少症    | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 貧血        | 2 (0.24)          | 18 (0.57) | 20 (0.50)  |
| 代謝および栄養障害   | 食欲減退      | －                 | 20 (0.63) | 20 (0.50)  |
|             | 食欲不振      | 75 (9.14)         | 23 (0.72) | 98 (2.45)  |
|             | 低カリウム血症   | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
| 精神障害        | うつ病       | 2 (0.24)          | 3 (0.09)  | 5 (0.13)   |
|             | 悪夢        | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 易興奮性      | 11 (1.34)         | 11 (0.35) | 22 (0.55)  |
|             | 易刺激性      | －                 | 3 (0.09)  | 3 (0.08)   |
|             | 異常な夢      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 気力低下      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 拒絶症       | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 幻覚        | 45 (5.48)         | 63 (1.98) | 108 (2.70) |
|             | 幻視        | 4 (0.49)          | 12 (0.38) | 16 (0.40)  |
|             | 幻聴        | 1 (0.12)          | 2 (0.06)  | 3 (0.08)   |
|             | 攻撃性       | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 自殺既遂      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 失見当識      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 睡眠発作      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 精神症状      | 1 (0.12)          | 3 (0.09)  | 4 (0.10)   |
|             | 体感幻覚      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 被害妄想      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 不安        | 8 (0.97)          | －         | 8 (0.20)   |
|             | 不快気分      | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.03)   |
|             | 不眠症       | 4 (0.49)          | 7 (0.22)  | 11 (0.28)  |
|             | 無為        | 1 (0.12)          | 2 (0.06)  | 3 (0.08)   |
|             | 妄想        | 15 (1.83)         | 17 (0.53) | 32 (0.80)  |
|             | 抑うつ気分     | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 落ち着きのなさ   | 4 (0.49)          | 7 (0.22)  | 11 (0.28)  |
|             | 徘徊癖       | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.05)   |
|             | 譫妄        | －                 | 5 (0.16)  | 5 (0.13)   |
| 神経系障害       | すくみ現象     | 1 (0.12)          | 1 (0.03)  | 2 (0.05)   |
|             | ねごと       | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.03)   |
|             | アカシジア     | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | ジスキネジー    | 5 (0.61)          | 22 (0.69) | 27 (0.68)  |
|             | ジストニー     | －                 | 2 (0.06)  | 2 (0.05)   |
|             | パーキンソン病   | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | ミオクローヌス   | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.03)   |
|             | 意識レベルの低下  | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 意識消失      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 運動障害      | －                 | 2 (0.06)  | 2 (0.05)   |
|             | 感覚減退      | 2 (0.24)          | 3 (0.09)  | 5 (0.13)   |
|             | 記憶障害      | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 蟻走感       | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |
|             | 傾眠        | 10 (1.22)         | 35 (1.10) | 45 (1.13)  |
|             | 向精神薬悪性症候群 | －                 | 4 (0.13)  | 4 (0.10)   |
|             | 構語障害      | －                 | 2 (0.06)  | 2 (0.05)   |
|             | 錯感覚       | －                 | 1 (0.03)  | 1 (0.03)   |

| 副作用等の種類       |           | 副作用発現症例数又は件数 率 (%) |            |            |
|---------------|-----------|--------------------|------------|------------|
| 神経系障害         | 失神        | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 振戦        | 1 (0.12)           | 7 (0.22)   | 8 (0.20)   |
|               | 精神的機能障害   | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 体位性めまい    | 7 (0.85)           | 8 (0.25)   | 15 (0.38)  |
|               | 痴呆        | －                  | 3 (0.09)   | 3 (0.08)   |
|               | 頭痛        | 30 (3.65)          | 20 (0.63)  | 50 (1.25)  |
|               | 脳梗塞       | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 反射異常      | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 浮動性めまい    | 55 (6.70)          | 45 (1.42)  | 100 (2.50) |
|               | 味覚異常      | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 味覚減退      | 1 (0.12)           | 1 (0.03)   | 2 (0.05)   |
|               | 無動(症)     | －                  | 3 (0.09)   | 3 (0.08)   |
| 眼障害           | 眼の異常感     | 2 (0.24)           | －          | 2 (0.05)   |
|               | 眼痛        | 1 (0.12)           | －          | 1 (0.03)   |
|               | 眼瞼浮腫      | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 光視症       | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 複視        | 1 (0.12)           | －          | 1 (0.03)   |
|               | 霧視        | 1 (0.12)           | 1 (0.03)   | 2 (0.05)   |
|               | 羞明        | 1 (0.12)           | －          | 1 (0.03)   |
| 耳および迷路障害      | 回転性眩暈     | 1 (0.12)           | 1 (0.03)   | 2 (0.05)   |
|               | 耳鳴        | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
| 心臓障害          | 急性心不全     | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 心不全       | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
|               | 第一度房室ブロック | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 動悸        | 14 (1.71)          | 6 (0.19)   | 20 (0.50)  |
|               | 不整脈       | 1 (0.12)           | －          | 1 (0.03)   |
| 血管障害          | ほてり       | 5 (0.61)           | 1 (0.03)   | 6 (0.15)   |
|               | 起立性低血圧    | 24 (2.92)          | 8 (0.25)   | 32 (0.80)  |
|               | 高血圧       | 3 (0.37)           | 1 (0.03)   | 4 (0.10)   |
|               | 潮紅        | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 低血圧       | －                  | 5 (0.16)   | 5 (0.13)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 咳嗽        | －                  | 3 (0.09)   | 3 (0.08)   |
|               | 間質性肺疾患    | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 胸水        | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
|               | 呼吸困難      | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
|               | 嚥下性肺炎     | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
| 胃腸障害          | 悪心        | 122 (14.86)        | 112 (3.52) | 234 (5.85) |
|               | 胃炎        | －                  | 3 (0.09)   | 3 (0.08)   |
|               | 胃食道逆流性疾患  | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 胃腸障害      | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
|               | 胃潰瘍       | 2 (0.24)           | －          | 2 (0.05)   |
|               | 胃不快感      | 77 (9.38)          | 24 (0.75)  | 101 (2.53) |
|               | 下痢        | 10 (1.22)          | 6 (0.19)   | 16 (0.40)  |
|               | 口腔内不快感    | 1 (0.12)           | －          | 1 (0.03)   |
|               | 口内炎       | 3 (0.37)           | 1 (0.03)   | 4 (0.10)   |
|               | 出血性胃潰瘍    | －                  | 2 (0.06)   | 2 (0.05)   |
|               | 消化不良      | 4 (0.49)           | 6 (0.19)   | 10 (0.25)  |
|               | 上腹部痛      | 3 (0.37)           | 4 (0.13)   | 7 (0.18)   |
|               | 心窩部不快感    | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 腹痛        | 2 (0.24)           | 3 (0.09)   | 5 (0.13)   |
|               | 腹部腫瘍      | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
|               | 腹部膨満      | 5 (0.61)           | 4 (0.13)   | 9 (0.23)   |
|               | 便秘        | 20 (2.44)          | 18 (0.57)  | 38 (0.95)  |
|               | 頬粘膜のあれ    | 2 (0.24)           | 1 (0.03)   | 3 (0.08)   |
|               | 流涎過多      | 1 (0.12)           | 1 (0.03)   | 2 (0.05)   |
|               | 嘔吐        | 21 (2.56)          | 19 (0.60)  | 40 (1.00)  |
|               | 嚥下障害      | －                  | 1 (0.03)   | 1 (0.03)   |
| 肝胆道系障害        | 肝機能異常     | 6 (0.73)           | 10 (0.31)  | 16 (0.40)  |

| 副作用等の種類       |                       | 副作用発現症例数又は件数 率 (%) |           |           |
|---------------|-----------------------|--------------------|-----------|-----------|
| 皮膚および皮下組織障害   | そう痒症                  | 2 (0.24)           | 4 (0.13)  | 6 (0.15)  |
|               | 顔面腫脹                  | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 紅斑                    | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 紫斑                    | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 湿疹                    | 1 (0.12)           | 1 (0.03)  | 2 (0.05)  |
|               | 全身性そう痒症               | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 多汗症                   | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 脱毛症                   | 1 (0.12)           | 2 (0.06)  | 3 (0.08)  |
|               | 発疹                    | 3 (0.37)           | 3 (0.09)  | 6 (0.15)  |
|               | 蕁麻疹                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 冷汗                    | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 蕁麻疹                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 筋固縮                   | –                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 筋骨格硬直                 | 2 (0.24)           | 6 (0.19)  | 8 (0.20)  |
|               | 筋痛                    | 2 (0.24)           | –         | 2 (0.05)  |
|               | 筋痙縮                   | 2 (0.24)           | –         | 2 (0.05)  |
|               | 頸部痛                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 四肢痛                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 姿勢異常                  | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 背部痛                   | 1 (0.12)           | 1 (0.03)  | 2 (0.05)  |
|               | 腎機能障害                 | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
| 腎および尿路障害      | 蛋白尿                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 尿失禁                   | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 尿閉                    | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 排尿困難                  | 3 (0.37)           | 1 (0.03)  | 4 (0.10)  |
|               | 頻尿                    | 4 (0.49)           | –         | 4 (0.10)  |
|               | 夜間頻尿                  | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 生殖系および乳房障害            | 勃起不全               | –         | 1 (0.03)  |
| 全身障害および投与局所様態 | 異常感                   | 3 (0.37)           | 16 (0.50) | 19 (0.48) |
|               | 顔面痛                   | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 顔面浮腫                  | 2 (0.24)           | –         | 2 (0.05)  |
|               | 胸痛                    | 4 (0.49)           | 4 (0.13)  | 8 (0.20)  |
|               | 胸部不快感                 | 2 (0.24)           | 4 (0.13)  | 6 (0.15)  |
|               | けん怠感                  | 8 (0.97)           | 8 (0.25)  | 16 (0.40) |
|               | 口渇                    | 37 (4.51)          | 8 (0.25)  | 45 (1.13) |
|               | 死亡                    | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 治療効果減弱                | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 全身性浮腫                 | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 溺死                    | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 熱感                    | –                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
|               | 疲労                    | 1 (0.12)           | –         | 1 (0.03)  |
|               | 浮腫                    | 6 (0.73)           | 4 (0.13)  | 10 (0.25) |
|               | 歩行障害                  | –                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 末梢性浮腫                 | 3 (0.37)           | 14 (0.44) | 17 (0.43) |
|               | 無力症                   | 1 (0.12)           | 4 (0.13)  | 5 (0.13)  |
|               | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.12)           | 7 (0.22)  | 8 (0.20)  |
|               | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 1 (0.12)           | 12 (0.38) | 13 (0.33) |
|               | ヘマトクリット減少             | –                  | 6 (0.19)  | 6 (0.15)  |
| 臨床検査          | ヘモグロビン減少              | –                  | 9 (0.28)  | 9 (0.23)  |
|               | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | –                  | 4 (0.13)  | 4 (0.10)  |
|               | 血圧上昇                  | 2 (0.24)           | 1 (0.03)  | 3 (0.08)  |
|               | 血圧低下                  | 1 (0.12)           | 10 (0.31) | 11 (0.28) |
|               | 血小板数減少                | –                  | 8 (0.25)  | 8 (0.20)  |
|               | 血小板数増加                | –                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
|               | 血中アルカリホスファターゼ増加       | –                  | 11 (0.35) | 11 (0.28) |
|               | 血中カリウム減少              | –                  | 2 (0.06)  | 2 (0.05)  |
|               | 血中クレアチニン増加            | –                  | 2 (0.06)  | 2 (0.05)  |
|               | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1 (0.12)           | 10 (0.31) | 11 (0.28) |

| 副作用等の種類       |             | 副作用発現症例数又は件数 率 (%) |           |           |
|---------------|-------------|--------------------|-----------|-----------|
| 臨床検査          | 血中クロール減少    | -                  | 2 (0.06)  | 2 (0.05)  |
|               | 血中コレステロール減少 | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 血中コレステロール増加 | -                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
|               | 血中ナトリウム減少   | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 血中ビリルビン増加   | -                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
|               | 血中乳酸脱水素酵素増加 | -                  | 11 (0.35) | 11 (0.28) |
|               | 血中尿素増加      | -                  | 5 (0.16)  | 5 (0.13)  |
|               | 心電図異常       | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 赤血球数減少      | -                  | 7 (0.22)  | 7 (0.18)  |
|               | 赤血球数増加      | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 体重減少        | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 尿中ウロビリルン陽性  | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 尿中ブドウ糖陽性    | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 尿中血陽性       | 1 (0.12)           | 6 (0.19)  | 7 (0.18)  |
|               | 尿中蛋白陽性      | -                  | 4 (0.13)  | 4 (0.10)  |
|               | 白血球数減少      | 1 (0.12)           | 15 (0.47) | 16 (0.40) |
|               | 白血球数増加      | -                  | 3 (0.09)  | 3 (0.08)  |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 上腕骨骨折       | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 大腿骨頸部骨折     | -                  | 1 (0.03)  | 1 (0.03)  |
|               | 転倒          | -                  | 4 (0.13)  | 4 (0.10)  |

MedDRA/J8.0のPTで集計した。

○パーキンソン病（特定使用成績調査）

| 時 期        | 承認時迄の状況    | 特定使用成績調査  | 合計         |
|------------|------------|-----------|------------|
| 安全性評価対象例数  | 821        | 372       | 1193       |
| 副作用発現例数（％） | 346 (42.1) | 95 (25.5) | 441 (37.0) |
| 副作用発現件数    | 724        | 149       | 873        |

| 副作用等の種類     |          | 副作用発現例数又は件数 率（％） |           |           |
|-------------|----------|------------------|-----------|-----------|
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血       | 2 (0.24)         | 1 (0.27)  | 3 (0.25)  |
|             | 溶血性貧血    | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
| 内分泌障害       | 甲状腺炎     | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
| 代謝および栄養障害   | 食欲不振     | 75 (9.14)        | 1 (0.27)  | 76 (6.37) |
|             | 食欲減退     | －                | 4 (1.08)  | 4 (0.34)  |
| 精神障害        | 不安       | 8 (0.97)         | 1 (0.27)  | 9 (0.75)  |
|             | 妄想       | 15 (1.83)        | 3 (0.81)  | 18 (1.51) |
|             | うつ病      | 2 (0.24)         | －         | 2 (0.17)  |
|             | 不快気分     | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 摂食障害     | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 易興奮性     | 11 (1.34)        | 2 (0.54)  | 13 (1.09) |
|             | 幻覚       | 45 (5.48)        | 9 (2.42)  | 54 (4.53) |
|             | 幻聴       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 幻視       | 4 (0.49)         | 2 (0.54)  | 6 (0.50)  |
|             | 不眠症      | 4 (0.49)         | －         | 4 (0.34)  |
|             | 易刺激性     | －                | 2 (0.54)  | 2 (0.17)  |
|             | 悪夢       | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 徘徊癖      | 2 (0.24)         | －         | 2 (0.17)  |
|             | 落ち着きのなさ  | 4 (0.49)         | －         | 4 (0.34)  |
|             | 睡眠発作     | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 無為       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 異常行動     | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 精神症状     | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
| 神経系障害       | 無動(症)    | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 意識レベルの低下 | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 浮動性めまい   | 55 (6.70)        | 14 (3.76) | 69 (5.78) |
|             | 体位性めまい   | 7 (0.85)         | －         | 7 (0.59)  |
|             | ジスキネジー   | 5 (0.61)         | 3 (0.81)  | 8 (0.67)  |
|             | 頭部不快感    | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 頭痛       | 30 (3.65)        | 2 (0.54)  | 32 (2.68) |
|             | 感覚減退     | 2 (0.24)         | 1 (0.27)  | 3 (0.25)  |
|             | 味覚減退     | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 無言症      | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | ミオクロームス  | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | ねごと      | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 傾眠       | 10 (1.22)        | 3 (0.81)  | 13 (1.09) |
|             | 振戦       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | すくみ現象    | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
| 眼障害         | 眼の異常感    | 2 (0.24)         | －         | 2 (0.17)  |
|             | 複視       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 眼痛       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 羞明       | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 霧視       | 1 (0.12)         | 1 (0.27)  | 2 (0.17)  |
| 耳および迷路障害    | 回転性眩暈    | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
| 心臓障害        | 不整脈      | 1 (0.12)         | －         | 1 (0.08)  |
|             | 心筋梗塞     | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 動悸       | 14 (1.71)        | －         | 14 (1.17) |
| 血管障害        | 潮紅       | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | 高血圧      | 3 (0.37)         | 1 (0.27)  | 4 (0.34)  |
|             | 起立性低血圧   | 24 (2.92)        | 1 (0.27)  | 25 (2.10) |
|             | レイノー現象   | －                | 1 (0.27)  | 1 (0.08)  |
|             | ほてり      | 5 (0.61)         | －         | 5 (0.42)  |

| 副作用等の種類       |                       | 副作用発現例数又は件数 率 (%) |           |             |
|---------------|-----------------------|-------------------|-----------|-------------|
| 胃腸障害          | 腹部膨満                  | 5 (0.61)          | －         | 5 (0.42)    |
|               | 腹痛                    | 2 (0.24)          | 1 (0.27)  | 3 (0.25)    |
|               | 上腹部痛                  | 3 (0.37)          | －         | 3 (0.25)    |
|               | 便秘                    | 20 (2.44)         | 6 (1.61)  | 26 (2.18)   |
|               | 下痢                    | 10 (1.22)         | 2 (0.54)  | 12 (1.01)   |
|               | 消化不良                  | 4 (0.49)          | －         | 4 (0.34)    |
|               | おくび                   | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 便失禁                   | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 鼓腸                    | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 胃潰瘍                   | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
|               | 胃腸障害                  | －                 | 2 (0.54)  | 2 (0.17)    |
|               | 悪心                    | 122 (14.86)       | 13 (3.49) | 135 (11.32) |
|               | 口腔内不快感                | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 流涎過多                  | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 胃不快感                  | 77 (9.38)         | 2 (0.54)  | 79 (6.62)   |
|               | 口内炎                   | 3 (0.37)          | －         | 3 (0.25)    |
|               | 上部消化管出血               | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 嘔吐                    | 21 (2.56)         | 3 (0.81)  | 24 (2.01)   |
|               | 頬粘膜のあれ                | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
| 肝胆道系障害        | 肝機能異常                 | 6 (0.73)          | 1 (0.27)  | 7 (0.59)    |
|               | 肝障害                   | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
| 皮膚および皮下組織障害   | 脱毛症                   | 1 (0.12)          | 1 (0.27)  | 2 (0.17)    |
|               | 冷汗                    | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 湿疹                    | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 発疹                    | 3 (0.37)          | 1 (0.27)  | 4 (0.34)    |
|               | 多汗症                   | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | そう痒症                  | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
|               | 皮膚変色                  | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 顔面腫脹                  | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 背部痛                   | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 筋痙縮                   | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
|               | 筋痛                    | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
|               | 筋骨格硬直                 | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
| 腎および尿路障害      | 排尿困難                  | 3 (0.37)          | －         | 3 (0.25)    |
|               | 血尿                    | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 夜間頻尿                  | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 頻尿                    | 4 (0.49)          | －         | 4 (0.34)    |
|               | 尿失禁                   | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               |                       |                   |           |             |
| 全身障害および投与局所様態 | 無力症                   | 1 (0.12)          | 1 (0.27)  | 2 (0.17)    |
|               | 胸部不快感                 | 2 (0.24)          | 1 (0.27)  | 3 (0.25)    |
|               | 胸痛                    | 4 (0.49)          | －         | 4 (0.34)    |
|               | 歩行困難                  | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 顔面浮腫                  | 2 (0.24)          | －         | 2 (0.17)    |
|               | 疲労                    | 1 (0.12)          | －         | 1 (0.08)    |
|               | 異常感                   | 3 (0.37)          | 2 (0.54)  | 5 (0.42)    |
|               | けん怠感                  | 8 (0.97)          | 2 (0.54)  | 10 (0.84)   |
|               | 浮腫                    | 6 (0.73)          | 1 (0.27)  | 7 (0.59)    |
|               | 末梢性浮腫                 | 3 (0.37)          | 3 (0.81)  | 6 (0.50)    |
|               | 口渇                    | 37 (4.51)         | 1 (0.27)  | 38 (3.19)   |
|               |                       |                   |           |             |
| 臨床検査          | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 1 (0.12)          | 2 (0.54)  | 3 (0.25)    |
|               | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.12)          | 2 (0.54)  | 3 (0.25)    |
|               | 血中ビリルビン増加             | －                 | 1 (0.27)  | 1 (0.08)    |
|               | 血中コレステロール増加           | －                 | 3 (0.81)  | 3 (0.25)    |
|               | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1 (0.12)          | 2 (0.54)  | 3 (0.25)    |
|               | 血中クレアチニン増加            | －                 | 2 (0.54)  | 2 (0.17)    |
|               | 血中乳酸脱水素酵素増加           | －                 | 3 (0.81)  | 3 (0.25)    |
|               | 血圧低下                  | 1 (0.12)          | 1 (0.27)  | 2 (0.17)    |
|               | 血圧上昇                  | 2 (0.24)          | 1 (0.27)  | 3 (0.25)    |
|               |                       |                   |           |             |

| 副作用等の種類 |                    | 副作用発現例数又は件数 率 (%) |          |          |
|---------|--------------------|-------------------|----------|----------|
| 臨床検査    | 血中尿素増加             | -                 | 3 (0.81) | 3 (0.25) |
|         | 便潜血陽性              | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | ヘマトクリット減少          | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | 尿中血陽性              | 1 (0.12)          | 2 (0.54) | 3 (0.25) |
|         | ヘモグロビン減少           | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | 血小板数減少             | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | 甲状腺機能検査異常          | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | 白血球数減少             | 1 (0.12)          | -        | 1 (0.08) |
|         | 尿中蛋白陽性             | -                 | 2 (0.54) | 2 (0.17) |
|         | 血中アルカリホスファターゼ増加    | -                 | 3 (0.81) | 3 (0.25) |
|         | 傷害、中毒および処置合併症      | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |
|         | 関節脱臼               | -                 | 1 (0.27) | 1 (0.08) |

MedDRA/J8.0のPTで集計した。

# ○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫

| 時 期         | 承認時迄の状況   | 特定使用成績調査 | 合計        |
|-------------|-----------|----------|-----------|
| 安全性評価症例数    | 335       | 110      | 445       |
| 副作用発現例数 (%) | 90 (26.9) | 9 (8.2)  | 99 (22.3) |
| 副作用発現件数     | 167       | 12       | 179       |

| 副作用等の種類        |                     | 副作用発現例数又は件数 率 (%) |           |            |
|----------------|---------------------|-------------------|-----------|------------|
| 感染症および寄生虫症     | 髄膜炎                 | -                 | 1 ( 0.91) | 1 ( 0.22)  |
| 代謝および栄養障害      | 食欲減退                | -                 | 1 ( 0.91) | 1 ( 0.22)  |
| 精神障害           | 気分変動                | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 不快気分                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 神経系障害          | 感覚鈍麻                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 協調運動異常              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 傾眠                  | 4 ( 1.19)         | 2 ( 1.82) | 6 ( 1.35)  |
|                | 体位性めまい              | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 頭痛                  | 28 ( 8.36)        | -         | 28 ( 6.29) |
|                | 浮動性めまい              | 14 ( 4.18)        | 1 ( 0.91) | 15 ( 3.37) |
| 眼障害            | 眼の異常感               | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 耳および迷路障害       | 耳不快感                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 耳鳴                  | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
| 心臓障害           | 動悸                  | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
| 血管障害           | ほてり                 | 2 ( 0.60)         | 1 ( 0.91) | 3 ( 0.67)  |
|                | 起立性低血圧              | -                 | 2 ( 1.82) | 2 ( 0.45)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害  | 鼻閉                  | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 胃腸障害           | 悪心                  | 41 ( 12.24)       | 3 ( 2.73) | 44 ( 9.89) |
|                | 胃炎                  | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 胃不快感                | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 下腹部痛                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 下痢                  | 3 ( 0.90)         | -         | 3 ( 0.67)  |
|                | 消化不良                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 上腹部痛                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 腹痛                  | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 腹部膨満                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 便秘                  | 12 ( 3.58)        | -         | 12 ( 2.70) |
|                | 嘔吐                  | 10 ( 2.99)        | -         | 10 ( 2.25) |
| 皮膚および皮下組織障害    | ざ瘡                  | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 多毛症                 | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 脱毛症                 | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 発疹                  | 2 ( 0.60)         | 1 ( 0.91) | 3 ( 0.67)  |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 自然流産                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 生殖系および乳房障害     | 不正子宮出血              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 全身障害および投与局所状態  | 悪寒                  | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 異常感                 | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | けん怠感                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 発熱                  | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 末梢性浮腫               | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
| 臨床検査           | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 血圧低下                | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 血小板数減少              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 血中トリグリセリド増加         | 7 ( 2.09)         | -         | 7 ( 1.57)  |
|                | 血中ナトリウム増加           | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 血中乳酸脱水素酵素増加         | 2 ( 0.60)         | -         | 2 ( 0.45)  |
|                | 尿中蛋白陽性              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 白血球数減少              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |
|                | 顆粒球数減少              | 1 ( 0.30)         | -         | 1 ( 0.22)  |

MedDRA/J9.0のPTで集計した。

使用成績調査は実施していないため、特定使用成績調査により得られた成績を集計した。

# ○産褥性乳汁分泌抑制

| 時 期         | 承認時迄の状況  | 特定使用成績調査 | 合計      |
|-------------|----------|----------|---------|
| 安全性評価症例数    | 347      | 220      | 567     |
| 副作用発現例数 (%) | 35(10.1) | 7(3.2)   | 42(7.4) |
| 副作用発現件数     | 63       | 8        | 71      |

| 副作用等の種類       |                       | 副作用発現例数又は件数 率 (%) |          |           |
|---------------|-----------------------|-------------------|----------|-----------|
| 代謝および栄養障害     | 食欲不振                  | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 精神障害          | 不眠症                   | －                 | 1( 0.45) | 1( 0.18)  |
| 神経系障害         | 体位性めまい                | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 頭痛                    | 5( 1.44)          | 2( 0.91) | 7( 1.23)  |
|               | 浮動性めまい                | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 眼障害           | 眼の異常感                 | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 血管障害          | ほてり                   | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 胃腸障害          | 悪心                    | 3( 0.86)          | －        | 3( 0.53)  |
|               | 上腹部痛                  | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 便秘                    | －                 | 1( 0.45) | 1( 0.18)  |
| 肝胆道系障害        | 脂肪肝                   | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 皮膚および皮下組織障害   | 全身性そう痒症               | －                 | 1( 0.45) | 1( 0.18)  |
|               | 蕁麻疹                   | －                 | 1( 0.45) | 1( 0.18)  |
| 生殖系および乳房障害    | 不正子宮出血                | －                 | 2( 0.91) | 2( 0.35)  |
| 全身障害および投与局所様態 | けん怠感                  | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 浮腫                    | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
| 臨床検査          | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9( 2.59)          | －        | 9( 1.59)  |
|               | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 10( 2.88)         | －        | 10( 1.76) |
|               | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 3( 0.86)          | －        | 3( 0.53)  |
|               | 血小板数増加                | 5( 1.44)          | －        | 5( 0.88)  |
|               | 血中カリウム増加              | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 血中クレアチニン増加            | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 血中コレステロール増加           | 5( 1.44)          | －        | 5( 0.88)  |
|               | 血中トリグリセリド増加           | 4( 1.15)          | －        | 4( 0.71)  |
|               | 血中リン増加                | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 血中乳酸脱水素酵素増加           | 3( 0.86)          | －        | 3( 0.53)  |
|               | 血中尿素増加                | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |
|               | 尿中蛋白陽性                | 2( 0.58)          | －        | 2( 0.35)  |
|               | 白血球数減少                | 1( 0.29)          | －        | 1( 0.18)  |

MedDRA/J9.1のPTで集計した。

使用成績調査は実施していないため、特定使用成績調査により得られた成績を集計した。

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景因子別の副作用発現症例率一覧表

○パーキンソン病（使用成績調査）

| 背景因子           |                  | 症例数  | 副作用発現症例数（％） |
|----------------|------------------|------|-------------|
| 性別             | 男                | 1355 | 265（19.56）  |
|                | 女                | 1824 | 360（19.74）  |
| 年齢             | 10歳以上15歳未満       | 1    | 0（0.00）     |
|                | 15歳以上65歳未満       | 871  | 173（19.86）  |
|                | 65歳以上96歳以下       | 2307 | 452（19.59）  |
| 診断名            | パーキンソン病          | 3083 | 603（19.56）  |
|                | パーキンソン症候群        | 70   | 17（24.29）   |
|                | その他              | 26   | 5（19.23）    |
| パーキンソン病の罹病期間   | 1年未満             | 632  | 107（16.93）  |
|                | 1年以上～3年未満        | 838  | 189（22.55）  |
|                | 3年以上～5年未満        | 487  | 105（21.56）  |
|                | 5年以上～10年未満       | 615  | 114（18.54）  |
|                | 10年以上            | 385  | 87（22.60）   |
|                | 不明・未記載           | 222  | 23（10.36）   |
| 合併症            | 無                | 994  | 177（17.81）  |
|                | 有                | 2174 | 447（20.56）  |
|                | 不明・未記載           | 11   | 1（9.09）     |
| 肝機能障害          | 無                | 3083 | 595（19.30）  |
|                | 有                | 96   | 30（31.25）   |
| 腎機能障害          | 無                | 3118 | 615（19.72）  |
|                | 有                | 61   | 10（16.39）   |
| 既往歴            | 無                | 2262 | 434（19.19）  |
|                | 有                | 855  | 180（21.05）  |
|                | 不明・未記載           | 62   | 11（17.74）   |
| アレルギー歴         | 無                | 2986 | 586（19.62）  |
|                | 有                | 47   | 10（21.28）   |
|                | 不明・未記載           | 146  | 29（19.86）   |
| 医薬品による副作用歴     | 無                | 2912 | 554（19.02）  |
|                | 有                | 107  | 36（33.64）   |
|                | 不明・未記載           | 160  | 35（21.88）   |
| Hoehn-Yahr 重症度 | 0～I              | 336  | 73（21.73）   |
|                | II               | 877  | 161（18.36）  |
|                | III              | 1354 | 265（19.57）  |
|                | IV               | 434  | 92（21.20）   |
|                | V                | 149  | 30（20.13）   |
|                | 不明・未記載           | 29   | 4（13.79）    |
| 本剤投与期間         | 12 週以下           | 1081 | 353（32.65）  |
|                | 12 週超～52週以下      | 2042 | 263（12.88）  |
|                | 52 週超            | 56   | 9（16.07）    |
| 本剤初回投与量        | 0.25mg以下         | 1890 | 394（20.85）  |
|                | 0.25mg超～0.5mg以下  | 551  | 112（20.33）  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg以下  | 553  | 95（17.18）   |
|                | 1.0mg 超          | 184  | 24（13.04）   |
|                | 不明・未記載           | 1    | 0（0.00）     |
| 本剤最終投与量        | 0.5mg 以下         | 771  | 245（31.78）  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg 以下 | 1022 | 186（18.20）  |
|                | 1.0mg 超～2.0mg 以下 | 870  | 119（13.68）  |
|                | 2.0mg 超          | 515  | 75（14.56）   |
|                | 不明・未記載           | 1    | 0（0.00）     |
| 本剤 1 日最大投与量    | 0.5mg 以下         | 724  | 212（29.28）  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg 以下 | 1018 | 188（18.47）  |
|                | 1.0mg 超～2.0mg 以下 | 894  | 139（15.55）  |
|                | 2.0mg 超          | 539  | 86（15.96）   |
|                | 不明・未記載           | 4    | 0（0.00）     |

| 背景因子          |                       | 症例数  | 副作用発現症例数 (%) |
|---------------|-----------------------|------|--------------|
| 本剤総投与量        | 22.75mg 以下            | 501  | 249 (49.70)  |
|               | 22.75mg 超～54.25mg 以下  | 522  | 102 (19.54)  |
|               | 54.25mg 超～99.75mg 以下  | 806  | 115 (14.27)  |
|               | 99.75mg 超～159.25mg 以下 | 596  | 75 (12.58)   |
|               | 159.25mg 超            | 750  | 84 (11.20)   |
|               | 不明・未記載                | 4    | 0 (0.00)     |
| 併用薬剤          | 無                     | 144  | 27 (18.75)   |
|               | 有                     | 3035 | 598 (19.70)  |
| パーキンソン病治療薬の併用 | 無                     | 547  | 88 (16.09)   |
|               | 有                     | 2632 | 537 (20.40)  |

○パーキンソン病（特定使用成績調査）

| 背景因子           |                       | 症例数 | 副作用発現症例数（％） |
|----------------|-----------------------|-----|-------------|
| 性別             | 男                     | 150 | 27 (18.00)  |
|                | 女                     | 222 | 68 (30.63)  |
| 年齢             | 15歳以上 65歳未満           | 99  | 24 (24.24)  |
|                | 65歳以上 96歳以下           | 273 | 71 (26.01)  |
| 診断名            | パーキンソン病               | 369 | 93 (25.20)  |
|                | その他                   | 3   | 2 (66.67)   |
| パーキンソン病の罹病期間   | 1年未満                  | 66  | 17 (25.76)  |
|                | 1年以上～3年未満             | 98  | 28 (28.57)  |
|                | 3年以上～5年未満             | 67  | 17 (25.37)  |
|                | 5年以上～10年未満            | 81  | 21 (25.93)  |
|                | 10年以上                 | 34  | 8 (23.53)   |
|                | 不明・未記載                | 26  | 4 (15.38)   |
| 合併症            | 無                     | 97  | 17 (17.53)  |
|                | 有                     | 273 | 78 (28.57)  |
|                | 不明・未記載                | 2   | 0 (0.00)    |
| 肝機能障害          | 無                     | 359 | 92 (25.63)  |
|                | 有                     | 13  | 3 (23.08)   |
| 腎機能障害          | 無                     | 364 | 94 (25.82)  |
|                | 有                     | 8   | 1 (12.50)   |
| 既往歴            | 無                     | 221 | 59 (26.70)  |
|                | 有                     | 131 | 32 (24.43)  |
|                | 不明・未記載                | 20  | 4 (20.00)   |
| アレルギー歴         | 無                     | 344 | 87 (25.29)  |
|                | 有                     | 6   | 3 (50.00)   |
|                | 不明・未記載                | 22  | 5 (22.73)   |
| 医薬品による副作用歴     | 無                     | 340 | 85 (25.00)  |
|                | 有                     | 11  | 4 (36.36)   |
|                | 不明・未記載                | 21  | 6 (28.57)   |
| Hoehn-Yahr 重症度 | 0～I                   | 19  | 7 (36.84)   |
|                | II                    | 105 | 22 (20.95)  |
|                | III                   | 168 | 41 (24.40)  |
|                | IV                    | 55  | 19 (34.55)  |
|                | V                     | 19  | 3 (15.79)   |
|                | 不明・未記載                | 6   | 3 (50.00)   |
| 本剤投与期間         | 12 週以下                | 56  | 36 (64.29)  |
|                | 12 週超～52 週以下          | 102 | 27 (26.47)  |
|                | 52 週超                 | 214 | 32 (14.95)  |
| 本剤初回投与量        | 0.25mg 以下             | 224 | 57 (25.45)  |
|                | 0.25mg 超～0.5mg 以下     | 52  | 10 (19.23)  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg 以下      | 84  | 25 (29.76)  |
|                | 1.0mg 超               | 12  | 3 (25.00)   |
| 本剤最終投与量        | 0.5mg 以下              | 73  | 32 (43.84)  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg 以下      | 112 | 19 (16.96)  |
|                | 1.0mg 超～2.0mg 以下      | 109 | 29 (26.61)  |
|                | 2.0mg 超               | 78  | 15 (19.23)  |
| 本剤 1 日最大投与量    | 0.5mg 以下              | 65  | 26 (40.00)  |
|                | 0.5mg 超～1.0mg 以下      | 110 | 21 (19.09)  |
|                | 1.0mg 超～2.0mg 以下      | 111 | 28 (25.23)  |
|                | 2.0mg 超               | 86  | 20 (23.26)  |
| 本剤総投与量         | 22.75mg 以下            | 36  | 29 (80.56)  |
|                | 22.75mg 超～54.25mg 以下  | 18  | 8 (44.44)   |
|                | 54.25mg 超～99.75mg 以下  | 25  | 7 (28.00)   |
|                | 99.75mg 超～159.25mg 以下 | 18  | 4 (22.22)   |
|                | 159.25mg 超            | 275 | 47 (17.09)  |
| 併用薬剤           | 無                     | 6   | 3 (50.00)   |
|                | 有                     | 366 | 92 (25.14)  |
| パーキンソン病治療薬の併用  | 無                     | 28  | 5 (17.86)   |
|                | 有                     | 344 | 90 (26.16)  |

# ○高プロラクチン血性下垂体腺腫

| 背景因子      |                | 症例数 | 副作用発現症例数 (%) |
|-----------|----------------|-----|--------------|
| 年齢①       | 10歳未満          | 0   | －            |
|           | 10歳以上20歳未満     | 5   | 0 ( 0.00)    |
|           | 20歳以上30歳未満     | 24  | 1 ( 4.17)    |
|           | 30歳以上40歳未満     | 35  | 5 (14.29)    |
|           | 40歳以上50歳未満     | 25  | 1 ( 4.00)    |
|           | 50歳以上          | 21  | 2 ( 9.52)    |
| 年齢②       | 15歳未満          | 0   | －            |
|           | 15歳以上65歳未満     | 103 | 9 ( 8.74)    |
|           | 65歳以上          | 7   | 0 ( 0.00)    |
| 性別        | 男              | 23  | 2 ( 8.70)    |
|           | 女              | 87  | 7 ( 8.05)    |
| 妊娠        | はい             | 0   | －            |
|           | いいえ            | 87  | 7 ( 8.05)    |
|           | 不明             | 23  | 2 ( 8.70)    |
| 対象疾患（診断名） | 高プロラクチン血性下垂体腺腫 | 107 | 9 ( 8.41)    |
|           | その他            | 3   | 0 ( 0.00)    |
| 罹病期間      | 1年以内           | 16  | 1 ( 6.25)    |
|           | 1年超3年以内        | 13  | 1 ( 7.69)    |
|           | 3年超5年以内        | 12  | 1 ( 8.33)    |
|           | 5年超            | 29  | 3 (10.34)    |
|           | 不明             | 40  | 3 ( 7.50)    |
| 本剤投与前の治療歴 | 無              | 40  | 3 ( 7.50)    |
|           | 有              | 70  | 6 ( 8.57)    |
| 本剤投与前の手術歴 | 無              | 81  | 7 ( 8.64)    |
|           | 有              | 29  | 2 ( 6.90)    |
| 既往歴       | 無              | 92  | 7 ( 7.61)    |
|           | 有              | 18  | 2 (11.11)    |
| 合併症       | 無              | 62  | 3 ( 4.84)    |
|           | 有              | 48  | 6 (12.50)    |
| 肝機能障害     | 無              | 109 | 9 ( 8.26)    |
|           | 有              | 1   | 0 ( 0.00)    |
| 腎機能障害     | 無              | 110 | 9 ( 8.18)    |
|           | 有              | 0   | －            |
| 併用薬剤      | 無              | 63  | 4 ( 6.35)    |
|           | 有              | 47  | 5 (10.64)    |
| 非薬物療法     | 無              | 104 | 7 ( 6.73)    |
|           | 有              | 6   | 2 (33.33)    |
| 投与期間      | 1ヵ月以内          | 0   | －            |
|           | 1ヵ月超2ヵ月以内      | 5   | 1 (20.00)    |
|           | 2ヵ月超3ヵ月以内      | 2   | 0 ( 0.00)    |
|           | 3ヵ月超6ヵ月以内      | 9   | 0 ( 0.00)    |
|           | 6ヵ月超9ヵ月以内      | 7   | 1 (14.29)    |
|           | 9ヵ月超12ヵ月以内     | 20  | 1 ( 5.00)    |
|           | 12ヵ月超          | 67  | 6 ( 8.96)    |

# ○産褥性乳汁分泌抑制

| 背景因子      |            | 症例数 | 副作用発現症例数 (%) |
|-----------|------------|-----|--------------|
| 年齢        | 15歳未満      | 1   | 0 ( 0.00)    |
|           | 15歳以上20歳未満 | 12  | 0 ( 0.00)    |
|           | 20歳以上25歳未満 | 38  | 0 ( 0.00)    |
|           | 25歳以上30歳未満 | 47  | 2 ( 4.26)    |
|           | 30歳以上35歳未満 | 63  | 3 ( 4.76)    |
|           | 35歳以上40歳未満 | 48  | 1 ( 2.08)    |
|           | 40歳以上45歳未満 | 7   | 1 (14.29)    |
|           | 45歳以上50歳未満 | 0   | -            |
|           | 50歳以上      | 0   | -            |
|           | 不明         | 4   | 0 ( 0.00)    |
| 対象疾患（診断名） | 産褥性乳汁分泌抑制  | 220 | 7 ( 3.18)    |
|           | その他        | 0   | -            |
| 娩出時期      | 12週未満      | 7   | 0 ( 0.00)    |
|           | 12週以上20週未満 | 97  | 3 ( 3.09)    |
|           | 20週以上28週未満 | 47  | 1 ( 2.13)    |
|           | 28週以上36週未満 | 17  | 1 ( 5.88)    |
|           | 36週以上44週未満 | 52  | 2 ( 3.85)    |
|           | 44週以上      | 0   | -            |
|           |            |     |              |
| 胎児娩出状況    | 流産         | 43  | 1 ( 2.33)    |
|           | 人工流産含む     | 89  | 2 ( 2.25)    |
|           | 死産／新生児死亡   | 38  | 3 ( 7.89)    |
|           | 早産         | 6   | 0 ( 0.00)    |
|           | 正・過期産      | 44  | 1 ( 2.27)    |
|           | 複数選択       | 0   | -            |
| 既往歴       | 無          | 205 | 6 ( 2.93)    |
|           | 有          | 15  | 1 ( 6.67)    |
| 合併症       | 無          | 150 | 5 ( 3.33)    |
|           | 有          | 70  | 2 ( 2.86)    |
| 肝機能障害     | 無          | 216 | 7 ( 3.24)    |
|           | 有          | 4   | 0 ( 0.00)    |
| 腎機能障害     | 無          | 219 | 7 ( 3.20)    |
|           | 有          | 1   | 0 ( 0.00)    |
| 併用薬剤      | 無          | 44  | 0 ( 0.00)    |
|           | 有          | 176 | 7 ( 3.98)    |
| 非薬物療法     | 無          | 220 | 7 ( 3.18)    |
|           | 有          | 0   | -            |
| 実投与日数     | 1日         | 216 | 7 ( 3.24)    |
|           | 2日         | 4   | 0 ( 0.00)    |
|           | 3日以上       | 0   | -            |

## 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

ヒトで過量投与した経験はないが、ドパミン受容体の過剰刺激に伴う症状が発現すると予想される。すなわち、悪心、嘔吐、胃部不快感、幻覚、妄想、頭重感、めまい、起立性低血圧が起こることがある。

#### 13.2 処置

著しい幻覚などに対してはドパミン拮抗薬の投与等を行うこと。

<解説>

ドパミン受容体刺激薬の過量投与により発現する可能性のある副作用は、その薬理作用から十分推測可能であることから設定した。

## 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

類薬の動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍がみられた例があるとの報告がある。[9.4.3参照]

<解説>

同種同効薬で報告があり、作用機序が同じである本剤についても注意喚起が必要と考え、設定した。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系及び体性神経系に及ぼす作用

一般行動に及ぼす影響（イヌ）<sup>46)</sup>

カベルゴリン0.1mg/kgの経口投与で、2時間後に3/3例と全例に嘔吐が認められ、8、24時間後には消失した。また、流涎、眼瞼下垂、瞬膜弛緩及び振戦がみられたが、24時間後には消失した。

##### 2) 呼吸・循環器系に及ぼす作用（イヌ）<sup>47)</sup>

カベルゴリン1  $\mu$ g/kg以上の静脈内投与で血圧低下、10  $\mu$ g/kg以上で総頸動脈血流量の減少が認められた（麻酔下）。これらの反応はドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるドンペリドンで消失することから、ドパミンD<sub>2</sub>受容体刺激作用に由来するものであると考えられた。

##### 3) 消化器、泌尿生殖器、自律神経系に及ぼす作用（モルモット、ラット）<sup>48)</sup>

消化器系においてカベルゴリンはモルモット摘出回腸のヒスタミン収縮に対しては $10^{-4}$ Mで、BaCl<sub>2</sub>収縮に対しては $3 \times 10^{-5}$ Mから収縮を抑制した。また、ラット摘出子宮に対しては $10^{-7}$ Mの濃度より静止時筋緊張の亢進と自発性収縮の収縮高の抑制が認められた。

#### (3) 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

（マウス、ラット、サル）<sup>49)、50)</sup>

LD<sub>50</sub>は以下のとおりである。

|      |      | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |       |       |       |
|------|------|--------------------------|-------|-------|-------|
| 投与経路 | 使用動物 | マウス                      |       | ラット   |       |
|      |      | 雄                        | 雌     | 雄     | 雌     |
|      | 経口   | 386.1                    | 665.7 | 309.2 | 448.7 |
|      | 静脈内  | 21.2                     | 24.4  | 22.2  | 22.2  |
|      |      |                          |       |       |       |

## (2) 反復投与毒性試験

(ラット、サル)

| 試験項目 | 亜急性毒性                  |                          | 慢性毒性                   |                        |
|------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| 動物種  | ラット                    | サル                       | ラット                    | サル                     |
| 投与期間 | 13週間（経口）               |                          | 12ヵ月間（経口）              |                        |
| 投与量  | 50、500、5000<br>μg/kg/日 | 32.6、326、3260<br>μg/kg/日 | 50、400、3200<br>μg/kg/日 | 50、250、1250<br>μg/kg/日 |
| 無毒性量 | 500 μg/kg/日            | 326 μg/kg/日              | 50 μg/kg/日             | 250 μg/kg/日            |

### 1) ラット<sup>51)、52)</sup>

13週間反復経口投与試験において、500 μg/kg/日以上投与群の雌雄で皮膚病変の発現及び胸腺重量の減少、雄で尿素値の上昇、雌で尿量の増加、副腎の腫大及び皮質過形成が認められた。また、5,000 μg/kg/日群の雌雄で興奮、AST及び尿素値の上昇、尿量の増加、肝臓及び腎臓の脂肪沈着が、雌で摂餌量の増加及びALTの上昇などがみられた。これらの変化は4週間の休薬で、薬理作用による変化と推察される卵巣の腫大等を除き回復性が認められた。

12ヵ月間反復投与試験において、雌の全投与群に薬理作用に起因したと推察される卵巣腫大等がみられた。400 μg/kg/日以上投与群の雌で一般状態の悪化が、3,200 μg/kg/日群の雌雄で血小板数の減少、腺胃の出血性壊爛が、雌で体重増加抑制がみられた。これらの変化は4週間の休薬で、薬理作用による変化と推察される卵巣の腫大等を除き回復性が認められた。

### 2) サル<sup>53)、54)</sup>

13週間反復経口投与試験において3,260 μg/kg/日群の雌雄で死亡及び切迫屠殺例がみられ、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値及び白血球数の減少、尿素窒素値、グロブリン比及びカリウム値の上昇、総蛋白値低下、副腎及び肝臓重量の増加、副腎の束状帯過形成等がみられた。12ヵ月間反復投与試験において1,250 μg/kg/日群の雄1例が4日間の鎮静状態の後、昏睡状態となった。その他の投与群に異常は認められなかった。

## (3) 遺伝毒性試験<sup>55)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験のいずれの試験系においても遺伝毒性は認められなかった。

## (4) がん原性試験

マウス及びラットを用いて検討した結果、がん原性は示さないと考えられた。

(社内資料)

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット、サル）

ラット<sup>56)</sup>

雄親動物の生殖機能及び胎児、新生児に対する影響は認められず、無毒性量は $320 \mu\text{g/kg/日}$ 超と考えられた。

雌親動物の生殖機能及び胎児、新生児に対する影響は最高用量の $2 \mu\text{g/kg/日}$ においても認められなかったことから、無毒性量は $2 \mu\text{g/kg/日}$ と考えられた。

サル

受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められず、また妊娠100日に摘出した胎児に対する本剤による異常は認められなかったことから、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は $1,000 \mu\text{g/kg/日}$ と考えられた。

(社内資料)

### 2) 胎児の器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

ラット<sup>57)</sup>

母動物に関しては、 $100 \mu\text{g/kg/日}$ 群において投与期間中の体重増加抑制と摂餌量の減少が認められ、早期流産動物も認められた。妊娠が維持された母動物では $100 \mu\text{g/kg/日}$ 群においても帝王切開所見、分娩成績及び哺育行動への影響は認められなかった。

胎児に関しては、 $100 \mu\text{g/kg/日}$ 群において自然分娩による出生児で生後に軽度な低体重推移がみられたが、生存性、分化、行動及び生殖機能には異常は認められなかった。胎児に対する催奇形性作用は最高用量の $100 \mu\text{g/kg/日}$ でも認められなかった。

(社内資料)

ウサギ<sup>58)</sup>

母動物に関して、 $500 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の投与群において被刺激反応の増加及び体重、摂餌・摂水の減少が、 $4,000 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の投与群では胎児体重及び胎盤重量の減少が認められた。胎児に対する催奇形性作用は最高用量の $8,000 \mu\text{g/kg/日}$ でも認められなかった。

(社内資料)

### 3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）<sup>59)</sup>

$10 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の投与群で抗プロラクチン作用による授乳抑制が認められ、新生児の体重の低値及び発育分化の遅れがみられたが、学習行動、生殖機能検査並びにF<sub>2</sub>（雑種第二代）に対する影響は認められなかった。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 依存性

カンクイザルを用いた急性行動観察試験において、自発運動の亢進及び興奮が観察された。身体依存性の形成、退薬症候の抑制及び精神依存性の形成は認められなかった。

(社内資料)

### 2) 抗原性<sup>60)</sup>

マウス及びモルモットを用いた抗原性試験において、抗原性は認められなかった。

### 3) 代謝物の急性毒性

主要代謝物2物質をマウスに静脈内投与して検討した結果、2物質ともLD<sub>50</sub>は20mg/kg超40mg/kg未満となり、その他の所見も含めカベルゴリンとの間に毒性学的な差は認められなかった。

(社内資料)

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：カバサル錠0.25mg、1.0mg 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：カベルゴリン 劇薬

### 2. 有効期間

3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：カバサル錠0.25mg・1.0mgを服用される患者さんにご家族の方へ  
(「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

○パーキンソン病

ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド、レボドパ・カルビドパ水和物、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン、レボドパ、ラサギリンメシル酸塩、ロチゴチン

○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制

ブロモクリプチンメシル酸塩

○生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

なし

## 7. 国際誕生年月日

1992年3月13日（スウェーデン）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名             | 製造販売承認<br>年月日 | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始年月日    |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| カバサル錠<br>0.25mg | 1999年6月16日    | 21100AMY00144 | 1999年8月13日    | 1999年8月17日 |
| カバサル錠<br>1.0mg  |               | 21100AMY00145 |               |            |

## 9. 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

承認事項一部変更承認

1) 効能又は効果追加年月日：2003年4月16日

<適応症>

乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制

2) パーキンソン病に係る用法及び用量変更年月日：2008年9月25日

「通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には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、維持量を定めるが、最高用量は1日3mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。」

3) 効能又は効果追加、用法及び用量追加年月日：2022年9月16日

<適応症>

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年9月29日

再審査結果の内容：

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。

#### 11. 再審査期間

○パーキンソン病

1999年6月16日～2005年6月15日（終了）

○乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制

2003年4月16日～2007年4月15日（終了）

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（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。

#### 13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------|---------------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| カバサル錠<br>0.25mg | 1169011F1028              | 1169011F1028        | 101234702 | 610432023            |
| カバサル錠<br>1.0mg  | 1169011F2024              | 1169011F2024        | 101235402 | 610432024            |

#### 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カベルゴリン 卵巣過剰刺激症候群の発症抑制  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000901924.pdf>
- 2) 平成20年8月29日付 薬食審査発第0829001号、薬食審査発第0829003号  
「カベルゴリンのパーキンソン病に係る用法・用量について」
- 3) Schade R, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 356 (1) : 29-38 (PMID : 17202453)
- 4) Zanettini R, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 356 (1) : 39-46 (PMID : 17202454)
- 5) Nakamura S, et al. : 薬物動態. 1996 ; 11 (4) : 331-346
- 6) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (10) : 2063-2091
- 7) 社内資料：高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者における前期第Ⅱ相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 1） [ L20050107104 ]
- 8) 社内資料：産褥性乳汁分泌抑制を必要とする患者における前期第Ⅱ相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1. 3. 1） [ L20050107106 ]
- 9) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3665-3718
- 10) 社内資料：高プロラクチン血症患者及び乳汁漏出症患者における後期第Ⅱ相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 2） [ L20050107105 ]
- 11) 社内資料：産褥性乳汁分泌抑制を必要とする患者における後期第Ⅱ相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト. 1. 3. 2） [ L20050107107 ]
- 12) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3719-3755
- 13) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3757-3798
- 14) 武谷 雄二ほか. : 産科と婦人科. 2003 ; 70 (6) : 830-843
- 15) 武谷 雄二ほか. : 産科と婦人科. 2003 ; 70 (7) : 965-978
- 16) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3799-3823
- 17) 田代 邦雄ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3825-3846
- 18) 柳澤 信夫ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3847-3871
- 19) 水野 美邦ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3873-3892
- 20) 古和 久幸ほか. : 臨床医薬. 1996 ; 12 (17) : 3893-3923
- 21) 武谷 雄二ほか. : 産科と婦人科. 2003 ; 70 (8) : 1125-1137
- 22) Miyagi M, et al. : Biol Pharm Bull. 1996 ; 19 (9) : 1210-1213 (PMID : 8889042)
- 23) 社内資料：旋回運動誘発作用 [ L20050107089 ]
- 24) Arai N, et al. : J Neural Transm. 1996 ; 103 (11) : 1307-1316 (PMID : 9013417)
- 25) Arai N, et al. : J Neural Transm Park Dis Dement Sect. 1995 ; 10 (1) : 55-62 (PMID : 8619909)
- 26) Miyagi M, et al. : Biol Pharm Bull. 1996 ; 19 (11) : 1499-1502 (PMID : 8951172)
- 27) 衣川 眞弓ほか. : 基礎と臨床. 1996 ; 30 (10) : 2525-2530
- 28) Moro M, et al. : Eur J Pharmacol. 1999 ; 368 (1) : 57-66 (PMID : 10096770)
- 29) 社内資料：乳汁分泌抑制作用（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 3） [ L20050107090 ]
- 30) 社内資料：高プロラクチン血性排卵障害に対する作用（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 5） [ L20050107091 ]
- 31) 社内資料：プロラクチン産生下垂体腺腫に対する作用（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ. 1. 1. 4） [ L20050107092 ]

- 32) 浅利 哲也ほか. : 基礎と臨床. 1996 ; 30 (10) : 2531-2537
- 33) 社内資料 : 健康成人における単回投与時の薬物動態 [ L20050107085 ]
- 34) 社内資料 : 外国健康成人における単回投与時の薬物動態 [ L20050107087 ]
- 35) 社内資料 : 単回経口投与時の食事の影響 [ L20081022060 ]
- 36) Del Dotto P, et al. : J Neural Transm. 1995 ; Suppl 45 : 259-265 (PMID : 8748633)
- 37) Dostert P, et al. : J Neural Transm. 1995 ; Suppl 45 : 247-257 (PMID : 8748632)
- 38) Nakamura S, et al. : 薬物動態. 1996 ; 11 (4) : 347-357
- 39) Battaglia R, et al. : Xenobiotica. 1993 ; 23 (12) : 1377-1389 (PMID : 7907829)
- 40) Goto Y, et al. : 薬物動態. 1996 ; 11 (4) : 358-368
- 41) 社内資料 : 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 [ L20050107088 ]
- 42) 社内資料 : 健康成人における尿中累積排泄量及び累積排泄率 [ L20081208153 ]
- 43) 社内資料 : 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における薬物動態 [ L20050107086 ]
- 44) Junghanns S, et al. : Mov Disord. 2007 ; 22 (2) : 234-238 (PMID : 17094087)
- 45) Kovacs G, et al. : Cambridge, Cambridge University Press. 2019.
- 46) 諸 真人ほか. : 応用薬理. 1996 ; 51 (5) : 221-235
- 47) 諸 真人ほか. : 応用薬理. 1996 ; 51 (5) : 237-244
- 48) 諸 真人ほか. : 応用薬理. 1996 ; 51 (5) : 245-252
- 49) Brughera M, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 555-572
- 50) Brughera M, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 573-579
- 51) Sammartini U, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 581-614
- 52) Sammartini U, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 673-711
- 53) Sammartini U, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 615-635
- 54) Sammartini U, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 713-749
- 55) Pulci R, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 827-838
- 56) Beltrame D, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 751-767
- 57) 島津 宏ほか. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 769-786
- 58) Beltrame D, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 787-798
- 59) Beltrame D, et al. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 799-813
- 60) 百瀬 泰紀ほか. : 薬理と臨床. 1996 ; 6 (4) : 815-825

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### ○パーキンソン病

世界80ヵ国以上において承認され、販売されている（2022年6月現在）。

#### ○産婦人科領域（プロラクチン関連疾患）

「高プロラクチン血症」では80ヵ国以上、また、「産褥性乳汁分泌抑制」では80ヵ国以上で販売されている（2022年6月現在）。

#### ○生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

欧米等6ヵ国で承認されていない。

なお、海外においては、プロラクチン関連疾患とパーキンソン病で別製品として販売されている。

外国における発売状況（2022年6月時点）

| 国名         | 米国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 英国                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 会社名        | Pfizer Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pfizer Ltd                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 販売名        | DOSTINEX®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cabaser® 1mg Tablets<br>Cabaser® Tablets 2mg                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 承認年月日      | 1996年12月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1996年2月                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 剤形及び<br>含量 | 0.5mg錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1mg錠<br>2mg錠                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 効能又は<br>効果 | 特発性又は下垂体腺腫による高プロラクチン血性障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | パーキンソン病                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 用法及び<br>用量 | <p>初期治療の推奨用量として0.25mgを週2回投与する。その後、患者の血清プロラクチンレベルに応じて0.25mgずつ増量し、最大1mgを週2回まで増量することができる。投与開始前に、心血管系の評価を行うこと。また、心臓弁膜症の有無を確認するために、心エコー検査も考慮する。</p> <p>増量は、各用量に対する患者の反応を観察しながら、少なくとも4週間以上の間隔を空けて行うこと。患者の反応が適切でなく、増量による効果の増強が認められない場合は、最大の効果を発揮する最小用量を投与し、他の治療方法も考慮する。本剤の長期投与を受けている患者には、定期的に心機能検査を行い、心エコーも考慮する。</p> <p>血清プロラクチンの正常値が6ヵ月間維持された場合、本剤の中止を考慮するが、定期的な血清プロラクチン値の検査により、投与再開の要否及び時期を検討すること。本剤による24ヵ月を超える治療の忍容性は確立されていない。</p> | <p>成人及び高齢患者<br/>ドパミン作動薬の効果及び副作用に対する用量反応性は、個々の患者の感度に依存する。</p> <p>用量の最適化は、1日量として1mgから開始し、緩徐な用量漸増法により行う。カベルゴリンを増量しつつ、併用薬としてのレボドパを漸減し、最適なバランスを決定する。本剤の半減期が長いことを踏まえて、最適用量に到達するまで、1日量として0.5-1mgの増量を1週間（初回）又は2週間の間隔を空けて行う。</p> <p>パーキンソン病の兆候及び症状のある患者に対する推奨用量は、1日2mg～3mgである。なお、カベルゴリンは1日1回投与とする。</p> |

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

○パーキンソン病

○乳汁漏出症

○高プロラクチン血性排卵障害

○高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

○産褥性乳汁分泌抑制

〈カバサル錠0.25mg〉

○生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制

#### 6. 用法及び用量

〈パーキンソン病〉

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には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、維持量を定めるが、最高用量は1日3mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量（標準1回量0.25～0.75mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。

〈産褥性乳汁分泌抑制〉

通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。

〈生殖補助医療に伴う卵巢過剰刺激症候群の発症抑制〉

通常、カベルゴリンとして1日1回0.5mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間、就寝前に経口投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書やオーストラリアの分類とは異なる。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.3 妊娠高血圧症候群の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕
- 2.4 産褥期高血圧の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.4 生殖能を有する者

##### 〈効能共通〉

- 9.4.1 妊娠を希望する患者に本剤を投与する場合には、妊娠を早期に確認するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。

〈パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）、産褥性乳汁分泌抑制〉

- 9.4.2 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。

〈パーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

- 9.4.3 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるので、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること。〔15.2参照〕

#### 9.5 妊婦

##### 〈パーキンソン病〉

- 9.5.1 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。生殖発生毒性試験（サル）においてパーキンソン病の臨床用量上限までの試験は実施していない。

〈乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）〉

- 9.5.2 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。なお、下垂体腺腫のある患者では本剤の投与中止により妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。

#### 9.6 授乳婦

- 9.6.1 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。本剤は乳汁分泌を抑制する。

- 9.6.2 授乳婦への投与に際しては、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。ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、ラットではカベルゴリン及び代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

| 出典                    | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>(2019年11月) | <p><b>PRECAUTIONS</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p>Reproduction studies have been performed with cabergoline in mice, rats, and rabbits administered by gavage.</p> <p>(Multiples of the maximum recommended human dose in this section are calculated on a body surface area basis using total mg/m<sup>2</sup> /week for animals and mg/m<sup>2</sup> /week for a 50 kg human.)</p> <p>There were maternotoxic effects but no teratogenic effects in mice given cabergoline at doses up to 8 mg/kg/day (approximately 55 times the maximum recommended human dose) during the period of organogenesis.</p> <p>A dose of 0.012 mg/kg/day (approximately 1/7 the maximum recommended human dose) during the period of organogenesis in rats caused an increase in post-implantation embryofetal losses. These losses could be due to the prolactin inhibitory properties of cabergoline in rats. At daily doses of 0.5 mg/kg/day (approximately 19 times the maximum recommended human dose) during the period of organogenesis in the rabbit, cabergoline caused maternotoxicity characterized by a loss of body weight and decreased food consumption. Doses of 4 mg/kg/day (approximately 150 times the maximum recommended human dose) during the period of organogenesis in the rabbit caused an increased occurrence of various malformations. However, in another study in rabbits, no treatment-related malformations or embryofetotoxicity were observed at doses up to 8 mg/kg/day (approximately 300 times the maximum recommended human dose).</p> <p>In rats, doses higher than 0.003 mg/kg/day (approximately 1/28 the maximum recommended human dose) from 6 days before parturition and throughout the lactation period inhibited growth and caused death of offspring due to decreased milk secretion.</p> <p>There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p><b>Nursing Mothers</b></p> <p>It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from cabergoline, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Use of DOSTINEX for the inhibition or suppression of physiologic lactation is not recommended.</p> <p>The prolactin-lowering action of cabergoline suggests that it will interfere with lactation. Due to this interference with lactation, DOSTINEX should not be given to women postpartum who are breastfeeding or who are planning to breastfeed.</p> |

| 出典                           | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>英国の添付文書<br/>(2018年5月)</p> | <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies from the use of cabergoline in pregnant women. Animal studies have not demonstrated teratogenic effects, but reduced fertility and embryo-toxicity were observed in association with pharmacodynamic activity.</p> <p>In a twelve year observational study on pregnancy outcomes following cabergoline therapy, information is available on 256 pregnancies. Seventeen of these 256 pregnancies (6.6%) eventuated in major congenital malformations or abortion. Information is available on 23/258 infants who had a total of 27 neonatal abnormalities, both major and minor. Musculoskeletal malformations were the most common neonatal abnormality (10), followed by cardio-pulmonary abnormalities (5). There is no information on perinatal disorders or long-term development of infants exposed to intra-uterine cabergoline. Based on recent published literature, the prevalence of major congenital malformations in the general population has been reported to be 6.9% or greater. Rates of congenital abnormality vary between different populations. It is not possible to accurately determine if there is an increased risk as no control group was included.</p> <p>Cabergoline should only be used during pregnancy if clearly indicated and after an accurate benefit/risk evaluation.</p> <p>Due to the long half-life of the drug and limited data on in utero exposure, women planning to become pregnant should discontinue cabergoline one month before intended conception. If conception occurs during therapy, treatment should be discontinued as soon as pregnancy is confirmed to limit foetal exposure to the drug.</p> <p>In rats, cabergoline and/or its metabolites are excreted in milk. No information is available on excretion in breast milk in humans; however, lactation is expected to be inhibited/suppressed by cabergoline, in view of its dopamine agonist properties. Mothers should be advised not to breast-feed while being treated with cabergoline.</p> |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| オーストラリアの分類 | <p>分類：Pregnancy Category B1（2019年10月）</p> <p>&lt;参考：分類の概要&gt;</p> <p>オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）</p> <p>B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p> |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## （2）小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典                    | 記載内容                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書<br>（2019年11月） | <p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness of DOSTINEX in pediatric patients have not been established.</p>                                                        |
| 英国の添付文書<br>（2018年5月）  | <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of cabergoline has not been investigated in children as Parkinson's disease does not affect this population.</p> |

## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

#### (1) 粉砕

カバサル錠の粉砕時の安定性

【測定条件；1】

|      |                                                                              |       |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------------------------------------------------------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 測定条件 | 25℃、75%RH、保存袋（患者用アルミ袋）中〔乾燥剤なし〕                                               |       |      |      |      |      |      |      |      |
| 試験方法 | カバサル錠0.25mg及び1.0mgを粉砕し、チャックで封をした保存袋（患者用アルミ袋；乾燥剤なし）に入れた状態で温度25℃、相対湿度75%で保存した。 |       |      |      |      |      |      |      |      |
| 試験結果 |                                                                              | 測定項目  | 測定時期 |      |      |      |      |      |      |
|      |                                                                              |       | 開始時  | 14日  | 28日  | 30日  | 56日  | 58日  | 86日  |
|      | 錠0.25mg                                                                      | 外観    | 白色   | 白色   |      | 白色   |      | 白色   | 黄白色  |
|      |                                                                              | 定量（%） | 97.1 | 98.0 |      | 98.3 |      | 92.5 | 90.3 |
|      | 錠1.0mg                                                                       | 外観    | 白色   | 白色   | 白色   |      | 白色   |      | 茶白色  |
|      |                                                                              | 定量（%） | 99.7 | 98.5 | 98.8 |      | 96.8 |      | 94.5 |

※錠0.25mgは58日（8週＋2日）の時点で、錠1.0mgは56日（8週）の時点で類縁物質の増加が認められた。

【測定条件；2】

|      |                                                         |       |      |      |      |       |      |      |      |      |
|------|---------------------------------------------------------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| 測定条件 | 25℃、成り行き湿度、1000Lux、無包装                                  |       |      |      |      |       |      |      |      |      |
| 試験方法 | カバサル錠0.25mg及び1.0mgを粉砕し、無包装状態で温度25℃、成り行き湿度、1000Luxで保存した。 |       |      |      |      |       |      |      |      |      |
| 試験結果 |                                                         | 測定項目  | 測定時期 |      |      |       |      |      |      |      |
|      |                                                         |       | 開始時  | 5時間  | 10時間 | 1日    | 2日   | 7日   | 14日  | 28日  |
|      | 錠0.25mg                                                 | 外観    | 白色   | 白色   | 白色   | 白色    | 白色   | 白色   | 黄白色  | 黄白色  |
|      |                                                         | 定量（%） | 97.8 | 97.1 | 96.8 | 96.5  | 94.8 | 91.0 | 87.1 | 80.8 |
|      | 錠1.0mg                                                  | 外観    | 白色   | 白色   | 白色   | 白色    | 白色   | 黄白色  | 黄色   | 黄色   |
|      |                                                         | 定量（%） | 98.5 |      | 93.9 | 102.1 | 97.6 | 95.5 | 93.4 | 89.7 |

※2日の時点で類縁物質の増加が認められた。

注）本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス  
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&Aを探す」の上部検索ボックスで「カバサル錠」を候補から選択し、下部検索ボックスに「簡易懸濁」等を入力し検索
- 4) 表示されたQ&Aをクリック

## 2. その他の関連資料

患者向け資料：

カバサル錠0.25mg・1.0mgを服用される患者さんご家族の方へ

[https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/resource/g\\_cab57d001e\\_gvp\\_25mei\\_ce\\_kahasaruhuan\\_zhe\\_zhi\\_dao\\_jian\\_220901\\_1.pdf](https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/resource/g_cab57d001e_gvp_25mei_ce_kahasaruhuan_zhe_zhi_dao_jian_220901_1.pdf)

---

#### 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

---

#### 販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

---

#### 製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

