

劇薬
 処方箋医薬品^{注)}

ドパミン作動薬
カベルゴリン錠 0.25mg 「タナベ」
カベルゴリン錠 1.0mg 「タナベ」

カベルゴリン錠
 CABERGOLINE Tablets 0.25mg・Tablets 1.0mg

	錠 0.25mg	錠 1.0mg
承認番号	21900AMX00556	21900AMX00557
薬価収載	2007年 7月	
販売開始	2007年10月	
効能追加	2008年 5月	

貯 法：室温保存
 開封後は湿気、光を避けて保存（気密容器）
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 1) 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- 3) 妊娠中毒症の患者〔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。〕
- 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。〕

【組成・性状】

	錠 0.25mg	錠 1.0mg
成分・含量 (1錠中)	カベルゴリン	
	0.25mg	1.0mg
添 加 物	無水乳糖，L-ロイシン	
剤 形	素錠	楕円形の割線入りの素錠
色 調	白色	
外 形		
サイズ (mm)	直径：5.5 厚さ：2.9	長径：7.4 短径：3.8 厚さ：2.9
重 さ(g)	0.080	0.080
識別コード	TG131	TG132

【効能・効果】

- ・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

パーキンソン病治療において、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。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

【用法・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。

*** * <用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 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。
- 2) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、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。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 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。〕
 - 2) 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（「副作用」の項参照）。〕
 - 3) 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。〕
 - 4) レイノー病の患者〔末梢血管障害を悪化させるおそれがある。〕
 - 5) 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。〕

- 6) 低血圧症患者〔血圧低下がみられることがある。〕
- 7) 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。〕
- ***8) 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。〕
- 9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。ただし、パーキンソン病の患者に対しては投与しないことが望ましい。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 10) 授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 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。（「副作用」の項参照）
- 2) 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。
 - (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。
 - (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。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。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。（「副作用」の項参照）
- 3) 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、後腹膜線維症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、胸痛、息切れ、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。（「副作用」の項参照）
- 4) 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。（「副作用」の項参照）
- 5) 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、定期的一般的な婦人科検査を実施すること。（「その他の注意」2)の項参照）
- 6) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。
- 7) 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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 8) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害では、投与開始前にトルコ鞍の検査を行うこと。
- ***9) 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。

- ***10) 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。

- 11) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により水電法等の補助的方法を併用すること。
- 12) 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。

- ***13) パーキンソン病治療において、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（Syndrome malin）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、疼痛などの症状を特徴とする）があらわれることがある。（「副作用」の項参照）

3. 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。
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 フェノチアジン系薬剤 (クロルプロマジン等) ブチロフェノン系薬剤 (ハロペリドール等) 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 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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **幻覚、妄想、失神、せん妄、錯乱**: 幻覚、妄想、失神、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **悪性症候群（Syndrome malin）**: 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（CPK）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。

- 3) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 4) **胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留**：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) **心臓弁膜症**：十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行い、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。
- 6) **後腹膜線維症**：後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、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。
- 7) **突発的睡眠**：前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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。
- 9) **狭心症、肢端紅痛症**：狭心症、肢端紅痛症があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、観察を十分に行い、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

パーキンソン病

種類	頻度	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、攻撃性、病的性欲亢進、病的賭博、薬剤離脱症候群 ³⁾ (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など)
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(CPK)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

種類	頻度	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、指の血管攣縮、浮腫
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、乳房痛、下肢の痙攣、脱毛、無力症、CK(CPK)上昇

産褥性乳汁分泌抑制

種類	頻度	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、指の血管攣縮、動悸、浮腫
呼吸器		息苦しさ
血液		血小板数増加、白血球数減少
過敏症		発疹、紅斑、顔面浮腫、蕁麻疹、そう痒
その他		トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇、鼻血、下肢の痙攣、脱毛、無力症、倦怠感、CK(CPK)上昇

5. 高齢者への投与

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ので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

パーキンソン病

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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安全性は確認されていない。〕

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

本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

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を行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

- 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。〕
- 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。〔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。さらに乳児における安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

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、起立性低血圧がおこることがある。必要に応じて血圧を維持するための支持療法、又は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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

**** 10. その他の注意**

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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

カベルゴリン錠 0.25mg「タナベ」及びカベルゴリン錠 1.0mg「タナベ」と標準製剤をクロスオーバー法により生物学的同等性を検証した。

カベルゴリン錠 0.25mg「タナベ」では、それぞれ2錠（カベルゴリンとして0.5mg）健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。

カベルゴリン錠 1.0mg「タナベ」では、それぞれ1錠（カベルゴリンとして1.0mg）健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。

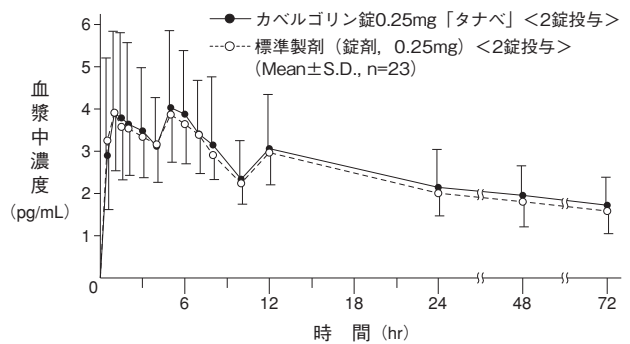
得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

<カベルゴリン錠 0.25mg「タナベ」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr) ^{注)}
カベルゴリン錠 0.25mg「タナベ」 <2錠投与>	162.99 ± 58.85	5.15 ± 2.17	3.6 ± 2.3	126.2 ± 83.6
標準製剤 (錠剤, 0.25mg) <2錠投与>	153.53 ± 38.63	4.78 ± 0.96	3.0 ± 2.9	124.4 ± 79.2

(Mean ± S.D., n=23)

注) t_{1/2}はn=18で算出

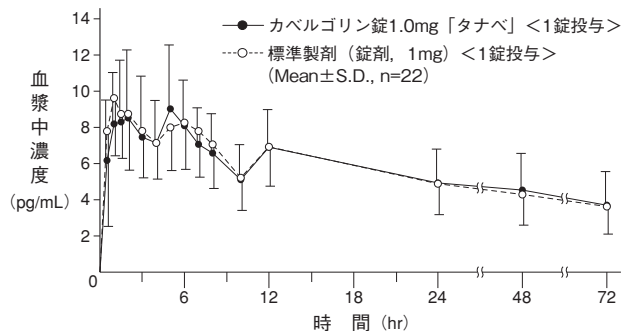


<カベルゴリン錠 1.0mg「タナベ」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr) ^{注)}
カベルゴリン錠 1.0mg「タナベ」 <1錠投与>	366.97 ± 131.42	11.29 ± 3.23	3.4 ± 2.7	113.7 ± 74.6
標準製剤 (錠剤, 1.0mg) <1錠投与>	362.62 ± 116.16	11.37 ± 4.38	2.6 ± 2.9	109.2 ± 69.2

(Mean ± S.D., n=22)

注) t_{1/2}はn=20で算出

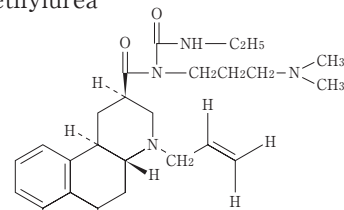


血漿中濃度ならびにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カベルゴリン (Cabergoline)

化学名：(-)-1-[(6aR, 9R, 10aR)-7-Allyl-4, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-octahydroindolo[4, 3-fg]quinoline-9-carbonyl]-1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylurea



C₂₆H₃₇N₅O₂ : 451.60

性状：

- ・白色の結晶性の粉末で、光によって徐々に着色する。
- ・メタノールに極めて溶けやすく、アセトン、アセトニトリル、エタノール(95)又はジメチルホルムアミドに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験

PTPをアルミニウム袋に入れた包装品(乾燥剤入り)を用いた加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)の結果、カベルゴリン錠 0.25mg「タナベ」及びカベルゴリン錠 1.0mg「タナベ」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された²⁾。

【包装】

カベルゴリン錠 0.25mg 「タナベ」：100 錠(10 錠× 10)

カベルゴリン錠 1.0mg 「タナベ」： 100 錠(10 錠× 10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1)カベルゴリン錠の生物学的同等性に関わる資料（社内資料）

2)カベルゴリン錠の安定性に関わる資料（社内資料）

* 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒 531-8510 大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号

TEL：0120-226-898

FAX：06-6375-0177



製造販売

ニプロESファーマ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号