

貯 法：室温保存
有効期間：2年(2mg)
3年(8mg)

徐放性ドパミンD₂受容体系作動薬

ロピニロール塩酸塩徐放錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ロピニロール徐放錠2mg「サワイ」

ロピニロール徐放錠8mg「サワイ」

ROPINIROLE Sustained-release Tablets [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠2mg	錠8mg
承認番号	23000AMX00663000	23000AMX00664000
販売開始	2018年12月	2018年12月

1. 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[8.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

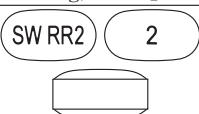
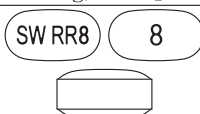
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	ロピニロール徐放錠 2mg「サワイ」	ロピニロール徐放錠 8mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	ロピニロール塩酸塩 (ロピニロールとして)	
	2.28mg (2mg)	9.12mg (8mg)
添加剤	カルメロースNa、グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、硬化油、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、デキストリン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000、D-マンニトール	酸化鉄

3.2 製剤の性状

品名	ロピニロール徐放錠 2mg「サワイ」	ロピニロール徐放錠 8mg「サワイ」
外形		
剤形	フィルムコーティング錠	
性状	淡紅白色	赤褐色
直径(mm)	12.7×6.9	12.7×6.9
厚さ(mm)	6.7	6.7
重量(mg)	約474	約474
識別コード	SW RR2	SW RR8

4. 効能又は効果

パーキンソン病

6. 用法及び用量

通常、成人にはロピニロールとして1日1回2mgから始め、2週目に4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量16mgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は6.用法及び用量に従い少量から始め、消化器症状(悪心、嘔吐等)、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。

7.2 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く

発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。

7.3 本剤はできるだけ同じ時間帯に服用するよう指導すること。

7.4 本剤の有効成分は速放錠である「ロピニロール塩酸塩錠0.25mg、同1mg、同2mg」と同一であるが、用法及び用量が異なることに注意すること。また、ロピニロール塩酸塩錠(速放錠)から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。切り替えに際しては、17.臨床成績の項を参考に用量を選択すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。[1.、11.1.1参照]

8.2 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

8.3 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群があらわれることがある。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。[11.1.3、11.2参照]

8.4 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

8.5 本剤は24時間かけて有効成分を放出し、溶解するよう設計されているので、腸切除の既往、人工肛門造設術、下痢等の影響で、本剤の消化管内滞留時間が短くなったと考えられる場合、又は糞便中に本剤の残留物が確認された場合には、本剤の効果が十分に得られないおそれがある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者

症状が増悪又は発現しやすくなることがある。

9.1.2 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者

本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)のある患者

本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.2 重度の肝障害のある患者

維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能な速放錠である「ロピニロール塩酸塩錠0.25mg、同1mg、同2mg」を用いることも考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。[2.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は主にCYP1A2により代謝される。

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
ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
CYP1A2阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン フルボキサミン等	ロピニロール速放錠とシプロフロキサシンの併用によりロピニロールのCmax及びAUCがそれぞれ約60%及び84%増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤のCYP1A2阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者でロピニロールの血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明
他の抗パーキンソン剤 [11.1.2参照]	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。	機序不明

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 突発的睡眠(1.8%)、極度の傾眠(頻度不明)

前兆のない突発的睡眠、極度の傾眠があらわれることがある。

[1.、8.1参照]

11.1.2 幻覚(13.7%)、妄想、興奮、錯乱(いずれも頻度不明)、譫妄(0.6%)

幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄等の精神症状があらわれることがある。[10.2参照]

11.1.3 悪性症候群(0.3%)

本剤の投与後、減量後又は中止後に、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、瘙痒	蕁麻疹、血管性浮腫等
精神系		リビドー亢進	病的賭博、強迫性購買、暴食、攻撃性、躁状態
神経系	傾眠、ジスキネジア	めまい	失神
血管障害		起立性低血圧	低血圧
胃腸障害	悪心、便秘	腹痛、嘔吐、消化不良	
その他		末梢性浮腫	薬剤離脱症候群 ^(注) (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等)

注)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。[8.3参照]

13. 過量投与

13.1 症状

ドパミン作用に関連する症状が発現する。

13.2 処置

ドパミン拮抗薬(抗精神病薬、メトクロプラミド等)投与により症状が軽減することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(ラット)で1.5~50mg/kg/日の2年間投与により、精巢Leydig細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 L-dopa製剤非併用のパーキンソン病患者62例にロピニロール徐放錠2~16mgを反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度は(ほぼ用量比例的に増加した¹⁾)。

表1 L-dopa製剤非併用パーキンソン病患者にロピニロール徐放錠2~16mgを反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度

投与量(mg)	例数(例)	トラフ濃度(ng/mL)
2	61	1.81±1.76
4	58	3.53±1.75
6	1	3.82
8	61	7.60±5.51
10	17	9.77±3.24
12	12	11.97±7.21
14	9	12.58±5.59
16	12	15.47±8.29

平均値±標準偏差

16.1.2 生物学的同等性試験

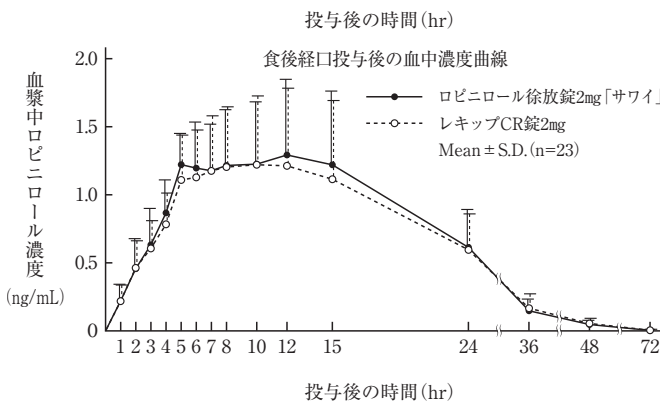
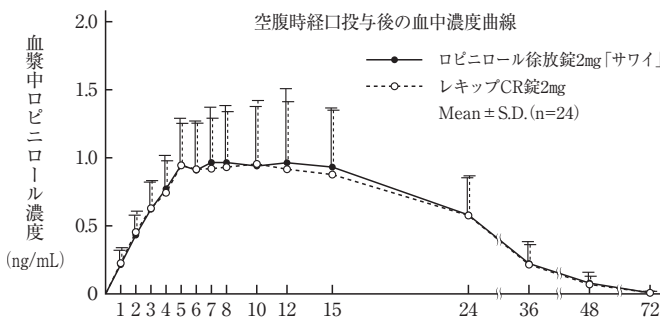
<ロビニロール徐放錠2mg「サワイ」>

ロビニロール徐放錠2mg「サワイ」とレキップCR錠2mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(ロビニロールとして2mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ロビニロール濃度を測定した。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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

表2 各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)
空腹時				
ロビニロール徐放錠2mg「サワイ」	1.09±0.52	8.7±5.0	7.3±1.3	26.48±11.27
レキップCR錠2mg	1.06±0.45	8.3±3.9	7.3±1.4	25.67±11.30
食後				
ロビニロール徐放錠2mg「サワイ」	1.46±0.43	9.2±3.7	7.0±2.3	29.72± 9.66
レキップCR錠2mg	1.38±0.48	10.0±3.5	7.6±2.3	28.76±11.00

(Mean ± S.D.)



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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

L-dopa製剤非併用のパーキンソン病患者11例を対象に、ロビニロール徐放錠8~16mgを食後に反復経口投与した時、空腹時と比べて血漿中ロビニロールの薬物動態に食事の影響はみられなかった。投与量で補正した血漿中ロビニロール濃度は投与後7時間にCmax(1.63±0.46ng/mL/mg)に達し、AUC₀₋₂₄は28.28±7.88ng·hr/mL/mgであった³⁾。

表3 L-dopa製剤非併用のパーキンソン病患者にロビニロール徐放錠8~16mgを反復経口投与した時の血漿中ロビニロールの薬物動態パラメータ(投与量で補正)

投与条件	Cmax(ng/mL/mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL/mg)
摂食後	1.63±0.46	28.28± 7.88
絶食下	1.64±0.61	28.91±10.37

平均値±標準偏差、10例

16.2.2 バイオアベイラビリティ

早期パーキンソン病患者23例にロビニロール徐放錠の8mgを1日1回4~7日間経口投与した時の定常状態におけるTmaxの中央値は約6時間であり、ロビニロール速放錠の2.5mgを1日3回4~7日間経口投与した時の血漿中ロビニロールの曝露量に対するロビニロール徐放錠の相対的バイオアベイラビリティは88%以上であった⁴⁾(外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*での血漿蛋白結合率は35~42%であった⁵⁾。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性9例にロビニロール0.1、0.2及び0.4mg^{注)}を単回経口投与した時の投与後24時間までのロビニロール及び主代謝物(脱プロピル体)の尿中排泄率は以下のとおりであった⁶⁾。

表4 健康成人男性にロビニロール0.1~0.4mgを投与した時の尿中排泄率(投与量に対する%:ロビニロール換算)

投与量(mg)	ロビニロール	主代謝物(脱プロピル体)	合計
0.1	6.4±2.9	35.3±11.2	41.7±12.1
0.2	9.7±5.8	40.3±13.9	50.0±13.2
0.4	3.3±0.9	39.3± 6.4	42.6± 6.5

平均値±標準偏差、9例

16.5.2 健康成人男性4例に¹⁴C標識体0.6mg^{注)}を単回経口投与した時の投与後48時間までの総放射能排泄率は、尿中に86.1±3.1%、糞中に0.6±0.5%であった(外国人データ)⁷⁾。

注)本剤の承認用量は、「通常、成人にはロビニロールとして1日1回2mgから始め、2週目に4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も1日1回経口投与とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロビニロールとして1日量16mgを超えないこととする。」である。

16.8 その他

<ロビニロール徐放錠8mg「サワイ」>

ロビニロール徐放錠8mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、ロビニロール徐放錠2mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた⁸⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

L-dopa製剤併用例(進行期パーキンソン病患者)302例(ロビニロール徐放錠(以下「徐放錠」)156例、ロビニロール速放錠(以下「速放錠」)146例)を対象とした二重盲検比較試験において、徐放錠のUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)PartⅢ(運動能力検査)の合計点減少度は速放錠と比較し劣らないことが示された。また、UPDRS PartⅢ合計点のレスポンス率、UPDRS PartⅡ(日常生活動作)合計点及び有効性に関する全般的な印象の改善率(改善以上と判定された症例の割合)においても速放錠と同様の改善を示し、wearing-off、on-off現象を有する症例におけるoff時間の短縮効果(2.88時間の短縮)も認められた。最終評価時(24週)の投与量は9.21±4.05mg/日(平均値±SD)であった。

表1 UPDRS PartⅢ合計点減少度(24週時)

投与群	例数	ベースライン	調整済み減少度	95%信頼区間 ^{注)}
徐放錠	141	24.1	-10.8	-1.41, 2.09
速放錠	133	24.3	-11.1	

注)非劣性マージンは2.5とし、95%信頼区間の上限が2.5未満の時、非劣性とした。

表2 その他の有効性評価項目(24週時)

評価項目	投与群	例数	結果	
UPDRS PartⅢ レスポンス率 ^{注1)}	徐放錠	151	81%	
	速放錠	139	78%	
UPDRS PartⅡ 合計点	徐放錠	151	ベースライン	7.7
			減少度(on時)	-2.6
	速放錠	142	ベースライン	7.6
			減少度(on時)	-2.9
改善率	徐放錠	151	63%	
	速放錠	142	61%	
off時間の短縮 ^{注2)}	徐放錠	78	76%	
	速放錠	77	69%	

注1)UPDRS PartⅢ合計点が20%以上減少した症例の割合

注2)off時間が20%以上短縮した症例の割合

また、本試験の徐放錠変更期(24週から32週)において、次に示すとおり速放錠から徐放錠へ1日(1回)で切り替えたところ、UPDRS PartⅡ及びPartⅢの合計点にほとんど変化はなく、有効性は維持された。また、徐放錠を継続した群と比較して副作用の発現頻度は同程度であり、種類にも違いはなかった。

表3 速放錠から徐放錠への切り替え

速放錠1日投与量(mg)	徐放錠1日投与量(mg)
3	4
4.5	4
6	6
7.5	8
9	8
10.5	10
12	12
13.5	14
15	16

24週間の非劣性検定期での徐放錠の副作用発現頻度は49%(76/156例)であり、主な副作用は悪心10%(15/156例)、傾眠10%(15/156例)、幻覚6%(10/156例)、便秘5%(8/156例)であった。対照薬である速放錠の副作用発現頻度は54%(79/146例)であり、主な副作用は悪心11%(16/146例)、ジスキネジー10%(15/146例)、傾眠10%(14/146例)、浮動性めまい5%(7/146例)であった。なお、非劣性検定期、徐放錠変更期及び長期投与期を含めた52週間を通して徐放錠を投与した症例における副作用発現頻度は56%(41/73例)であり、主な副作用は悪心12%(9/73例)、傾眠12%(9/73例)、ジスキネジー7%(5/73例)、幻覚7%(5/73例)、起立性低血圧5%(4/73例)であった⁹⁾。

- 13) 各種受容体に対する作用(レキップCR錠：2006年10月20日承認、申請資料概要ホ.1(2)3))

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

17.1.2 国内第II相試験

L-dopa製剤非併用例(早期パーキンソン病患者)62例を対象とした非対照非盲検試験において、ロピニロール徐放錠は最終評価時(16週)におけるUPDRS Part II及びPart IIIの合計点を改善し、また有効性に関する全般的な印象の改善率は71.0%(44/62例)であった。平均1日投与量(任意漸増・維持量投与期)は 11.13 ± 2.77 mg/日(平均値 \pm SD)であった。

表4 UPDRS Part II及びPart III合計点減少度(16週時)

評価項目	例数	ベースライン	減少度
UPDRS Part II合計点	62	8.2	-3.9
UPDRS Part III合計点	62	22.4	-11.3

ロピニロール徐放錠を52週間投与した症例における副作用発現頻度は85.5%(53/62例)であり、主な副作用は傾眠38.7%(24/62例)、悪心27.4%(17/62例)、便秘21.0%(13/62例)、幻覚21.0%(13/62例)であった¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロピニロールはドパミンD₂受容体系作動薬であり、ドパミンD₂受容体系を刺激することにより、抗パーキンソン病作用を発現すると考えられる。

18.2 抗パーキンソン病作用

MPTP処置マウセットにおいて用量依存的に自発運動を増加させ、巧緻運動を改善した¹¹⁾。更に、L-dopaと併用した場合には、L-dopa単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた¹¹⁾。

中脳腹側被蓋野破壊サルにおいて強い抗振戦作用を示し、その作用発現も速やかであった¹²⁾。

18.3 各種受容体に対する作用

18.3.1 中枢性ドパミン受容体に対する作用

*In vitro*試験において中枢性ドパミンD₂受容体系に高い親和性を示したが、D₁受容体系には親和性を示さなかった¹³⁾。

18.3.2 その他の中枢性受容体に対する作用

*In vitro*試験においてアドレナリン受容体(α_1 、 α_2 、 β)、セロトニン受容体(5-HT₁、5-HT₂)、ベンゾジアゼピン受容体、GABA受容体及びアセチルコリン受容体(ムスカリン)のいずれにもほとんど親和性を示さなかった¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

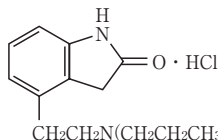
化学名：4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-2-indolinone monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₄N₂O · HCl

分子量：296.84

融点：約244℃(分解)

構造式：



性状：白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール又は酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくい。

22. 包装

〈ロピニロール徐放錠2mg「サイ」〉

PTP[脱酸素剤入り]：112錠(14錠×8)

〈ロピニロール徐放錠8mg「サイ」〉

PTP[脱酸素剤入り]：112錠(14錠×8)

23. 主要文献

- 1) 薬物動態(日本人)(レキップCR錠：2012年6月29日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 2) 竹内譲他：診療と新薬, 2018；55(10)：718-727
- 3) 食事の影響(レキップCR錠：2012年6月29日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 4) Tompson, D. et al.：Clin. Ther., 2007；29：2654-2666
- 5) 分布(レキップCR錠：2006年10月20日承認、申請資料概要へ.2(2)4)
- 6) 浦江明憲他：薬理と治療, 1996；24：S1805-S1815
- 7) 排泄(レキップCR錠：2006年10月20日承認、申請資料概要へ.3(1)2))
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験(錠8mg)
- 9) 国内第III相試験(レキップCR錠：2012年6月29日承認、申請資料概要2.7.3.3, 2.7.4.1, 2.7.4.2, 2.7.6)
- 10) 国内第II相試験(レキップCR錠：2012年6月29日承認、申請資料概要2.7.3.3, 2.7.4.1, 2.7.6)
- 11) Fukuzaki, K. et al.：Pharmacol. Biochem. Behav., 2000；67：121-129
- 12) Fukuzaki, K. et al.：Pharmacol. Biochem. Behav., 2000；65：503-