

**2017年9月改訂(第5版)
*2014年8月改訂

日本標準商品分類番号
871169

貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

	LA錠0.375mg	LA錠1.5mg
承認番号	22300AMX00541000	22300AMX00542000
薬価収載	2011年7月	
販売開始	2011年7月	
国際誕生	1997年7月	
再審査結果	2016年12月	

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

*劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ミラペックス® LA錠 0.375mg **

ミラペックス® LA錠 1.5mg

Mirapex®-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

(プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠)

®=登録商標

**Boehringer
Ingelheim**

*注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【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、また突発的睡眠等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に注意すること。
【重要な基本的注意】、「副作用」の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 透析患者を含む高度な腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある。] (「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ミラペックスLA錠0.375mg	ミラペックスLA錠1.5mg
成分・含量	1錠中 プラミベキソール塩酸塩水和物 0.375mg	1錠中 プラミベキソール塩酸塩水和物 1.5mg
添加物	ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
剤形	白色の素錠	白色の素錠
外形		
長さ	約9mm	約14mm
短径	約9mm	約6.8mm
厚さ	約4.1mm	約4.8mm
重さ	約0.25g	約0.35g
識別コード	P1	P3

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはプラミベキソール塩酸塩水和物として1日量0.375mg 1日1回食後経口投与からはじめ、2週目に1日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し、維持量(標準1日量1.5~4.5mg 1日1回食後経口投与)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準1日量1.5~4.5mg)まで増量すること。
[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- 腎機能障害患者に対する投与方法
腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30~50mL/min)には、治療開始1週間は本剤0.375mgを隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態(精神症状、消化器症状、血圧等)や腎機能に注意しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお、最大1日量は2.25mgとする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30mL/min未満)に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」を慎重に投与すること。
[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与方法	初回投与量	最大1日量
クレアチニン クリアランス ≥50	1日1回投与	0.375mg×1回/日	4.5mg (4.5mg×1回)
50>クレアチニン クリアランス ≥30	治療開始1週間は隔日投与、その後は1日1回投与	0.375mg×1回を隔日投与	2.25mg (2.25mg×1回)

- 本剤の1日1回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

【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)

- 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
[症状が増悪又は発現しやすくなる可能性がある。] (「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)
- 腎機能障害のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。] (「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「副作用」、「薬物動態」の項参照)
- 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)
- 低血圧症の患者
[症状が悪化することがある。] (「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)
- 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。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。患者には本剤の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。

〔警告〕、「副作用」の項参照

(2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

〔副作用〕の項参照

(3) 本剤を他の抗パーキンソン剤(レボドパ、抗コリン剤、アママンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド)と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。

〔相互作用〕、「副作用」の項参照

(4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。

〔副作用〕の項参照

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

(6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」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。

〔臨床成績〕の項参照

3. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素チトクロームP-450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アママンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある ^{1),2)} 。
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アママンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

4. 副作用

***レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験(日本人83例を含む総症例539例)及び海外で実施された早期パーキンソン病患者を対象とした速放錠からの切替え試験(総症例156例)、並びにこれらに続く長期継続投与試験において、591例に本剤が投与された。591例中、副作用が報告された症例は297例(50.3%)であった。主な副作用は、傾眠134例(22.7%)、悪心74例(12.5%)、末梢性浮腫37例(6.3%)、浮動性めまい33例(5.6%)、疲労26例(4.4%)であった。また、日本人集団では、74例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は40例(54.1%)であった。主な副作用は、傾眠25例(33.8%)、悪心13例(17.6%)、便秘5例(6.8%)であった。
レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験(総症例112例)では、109例に本剤が投与された。109例中、副作用が報告された症例は64例(58.7%)であった。主な副作用は、傾眠25例(22.9%)、幻視12例(11.0%)、ジスキネジア11例(10.1%)、起立性低血圧及び悪心7例(6.4%)であった。(承認時)
特定使用成績調査における調査症例569例中142例(25.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠34例(6.0%)、幻覚22例(3.9%)、ジスキネジア12例(2.1%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

***1) 突発的睡眠(1.6%)：
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、休業又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

***2) 幻覚(6.0%)、妄想(0.8%)、せん妄(0.3%)、錯乱(0.4%)、激越(0.1%未満)：
幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)：
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

***4) 悪性症候群(0.1%未満)：
本剤の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。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、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。

5) 横紋筋融解症(頻度不明)：
筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

***6) 肝機能障害(0.4%)：
AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン上昇等の肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

*** (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症				過敏症状
皮膚		そう痒症、発疹、多汗	脱毛症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、網状皮斑
筋・骨格系		筋痙縮、CK(CPK)上昇、背部痛	筋肉疲労、筋力低下、筋骨格硬直	腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠(15.2%)	浮動性めまい、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪、ジストニア、知覚減退、失神	味覚消失、異常感覚	めまい、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクロームス、声が出にくい
自律神経系		口内乾燥、起立性低血圧、高血圧	唾液増加	
感覚器		霧視、視覚障害、複視	羞明、眼精疲労	苦味、眼のちらつき、視力低下
精神神経系		不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、不穏、不安、強迫性購買、抑うつ気分、錯覚、気分変動、パニック発作、病的賭博、食欲亢進、食欲不振、早朝覚醒、過食(体重増加)	性欲減退、攻撃性、自殺念慮、失見当識、ねぼけ様症状	神経過敏、気分高揚感、徘徊、暴食、健忘
消化管	悪心(6.9%)	便秘、腹部不快感、腹痛、消化不良、胃炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛	腹部膨満、おくび、口内炎、イレウス	胃潰瘍、鼓腸放屁
*肝臓		γ -GTP上昇		
内分泌				プロラクチン低下、成長ホルモン上昇
代謝			脱水	血糖値上昇
循環器		低血圧	動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整	
泌尿器系		尿閉、排尿頻回、勃起不全		尿蛋白陽性
一般的全身障害		末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇、胸痛		手がピリピリする
呼吸器		しゃっくり	呼吸困難	肺炎

注)海外添付文書及びピ・シフロール錠0.125mg、0.5mg添付文書に記載されたものであるため頻度不明

5. 高齢者への投与

(1)65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状

の発現率が高くなることがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

(2)本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
〔薬物動態〕の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。

〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物(ラット)を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。]

1)受胎能及び一般生殖能試験(Seg. I)(2.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。
2)器官形成期投与試験(Seg. II)(1.5mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。
3)周産期及び授乳期投与試験(Seg. III)(0.5mg/kg以上)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。

(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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

(1)症状

本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。

(2)処置

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

(1)本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。

〔本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。]

(2)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。]

(3)本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

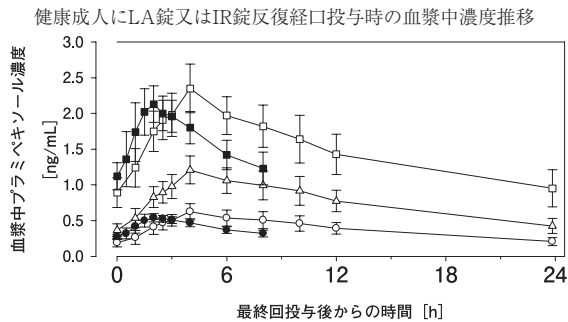
ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<血漿中未変化体濃度推移>

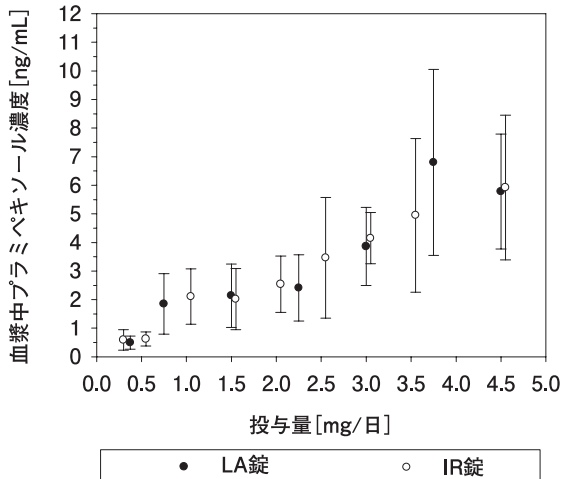
健康成人に本剤(LA錠)0.375mg、0.75mg、1.5mgを1日1回又は速放錠(IR錠)0.125mg、0.5mgを1日3回(8-8-8時間間隔)5日間食後反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。LA錠は投与24時間後まで、IR錠は投与8時間後までの推移を検討した。LA錠投与時の血漿中濃度推移曲線は用量間で形状が類似しており、また、用量依存的な曝露の増加が認められた。同一の1日用量のIR錠投与後の結果と比較すると、LA錠投与後の $t_{max,ss}$ は遅く、 $C_{max,ss}$ はやや高く、 $C_{min,ss}$ はやや低かった。定常状態のAUC₀₋₂₄及びAe₀₋₂₄の統計的評価において両製剤の曝露量は生物学的に同等であると判断された³⁾。



健康成人にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中濃度推移
 ○ 0.375mgLA錠 1日1回 ● 0.125mgIR錠 1日3回
 △ 0.75mgLA錠 1日1回 ■ 0.5mgIR錠 1日3回
 □ 1.5mgLA錠 1日1回
 (平均値±S.D., n=24)

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠0.375mg～4.5mg/日又はIR錠0.25mg～4.5mg/日を食後反復経口投与したときの定常状態におけるトラフ時の血漿中未変化体濃度を次図で示す。LA錠投与後の血漿中濃度は用量依存的に上昇した。同一の1日用量のLA錠又はIR錠を投与したとき(1.5mg、3.0mg、4.5mg/日)の定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度は、ほぼ同程度であった⁴⁾。

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中トラフ濃度



(平均値±S.D., LA錠 n=57/5/62/13/43/8/24, IR錠 n=2/5/4/3/65/9/47/5/4/30)

<母集団薬物動態解析>

日本人を含む早期パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験から得られたデータ(146例)を用いて母集団薬物動態解析を行った。この結果から、クレアチニンクリアランス及び体重が薬物動態に影響を与える因子であることが示された。クレアチニンクリアランスが80mL/minから30mL/minに低下すると経口クリアランスは約53%低下するという結果が得られた⁵⁾。

<食事の影響>

日本人健康成人を対象として実施したLA錠0.375mgとLA錠1.5mgの生物学的同等性試験において、定常状態におけるLA錠1.5mgに対する食事の影響を検討した。その結果、AUC及びC_{max}に関して、食事の影響は認められなかった。t_{max}は食後投与で6時間、空腹時投与後で4時間であった⁶⁾。

2. 分布、代謝、排泄

- (1)分布(血清蛋白結合率): ヒト血清蛋白結合率は17~26%であった(*in vitro*)⁷⁾。
- (2)代謝、排泄: 健康成人に¹⁴C-プラミベキソール塩酸塩水和物0.3mgを経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6%が尿中に、1.6%が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた(外国人のデータ)⁸⁾。

【臨床成績】

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part II(日常生活動作)及びPart III(運動能力検査)を評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤(LA錠)の有効性が認められた。

1. 日本人を含む国際共同試験成績

早期パーキンソン病患者523例(うち日本人81例、最大解析対象集団)を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善は速放錠(IR錠)に比較し劣らないことが示された。また、日本人集団でも全体の成績と比較して一貫性がみられた⁹⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績(UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン(SD)	33週後平均値(SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性	vs PPX-IR 非劣性 ^{c)} [95%CI]
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	213	30.0 (13.1)	20.4 (13.0)	-8.6	p=0.0001	[-1.7~2.2]
	PPX-IR	207	28.9 (11.9)	19.4 (11.6)	-8.8	p<0.0001	-
	PLAC	103	29.0 (15.0)	24.6 (15.3)	-3.8	-	-

日本人集団における試験成績(UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン(SD)	33週後平均値(SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	35	28.5 (13.3)	15.8 (13.1)	-12.5
	PPX-IR	32	29.1 (9.9)	18.8 (10.9)	-9.8
	PLAC	14	21.3 (7.9)	16.1 (8.5)	-6.9

- a)投与群PPX-LA: プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR: プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC: プラセボ
- b)調整平均、95%信頼区間、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。
- c)非劣性マージンは3.0とし、95%信頼区間の上限が3.0を含まないと非劣性とした。

2. 海外国際共同試験成績

進行期パーキンソン病患者507例(最大解析対象集団)を対象として実施された国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善はIR錠と同様であった¹⁰⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績(UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン(SD)	18週後平均値(SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性
進行期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	161	41.7 (17.7)	29.5 (17.3)	-11.0	p=0.0001
	PPX-IR	172	40.8 (17.4)	27.2 (16.4)	-12.8	p<0.0001
	PLAC	174	40.0 (18.1)	33.2 (17.4)	-6.1	-

- a)投与群PPX-LA: プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR: プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC: プラセボ
- b)調整平均、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。

3. 国内二重盲検比較試験成績

レボドパ併用パーキンソン病患者112例(最大解析対象集団)を対象として実施した二重盲検比較試験において、LA錠はIR錠と同様にUPDRS Part II+Part III合計スコアを改善した⁹⁾。

国内二重盲検比較試験成績(UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン(SD)	12週後平均値(SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
レボドパ併用パーキンソン病患者	PPX-LA	56	33.6 (12.5)	19.7 (13.0)	-13.6
	PPX-IR	56	31.5 (13.0)	18.5 (13.2)	-13.3

- a)投与群PPX-LA: プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR: プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠
- b)調整平均は投与群を因子、ベースライン値を共変量としたANCOVAにより算出した。



また、本試験の用量調整期(13週から16週)において、次表に示す1日用量レベルでLA錠又はIR錠からLA錠への切り替え成功例(UPDRS Part II +Part III合計スコアがベースラインから15%超悪化せず、副作用による中止なし)は、IR錠からLA錠では83.0% (44/53例)、LA錠からLA錠では78.4% (40/51例)であった⁴⁾。

1日用量レベル	二重盲検期 (切り替え前)		非盲検期 (切り替え後)
	PPX-IR	PPX-LA	PPX-LA
1	0.25mg	0.375mg	0.375mg
2	0.5mg	0.375mg	0.375mg
3	1.0mg	0.75mg	0.75mg
4	1.5mg	1.5mg	1.5mg
5	2.0mg	2.25mg	2.25mg
6	2.5mg	3.0mg	3.0mg
7	3.0mg	3.75mg	3.0mg
8	3.5mg	4.5mg	3.75mg
9	4.5mg	4.5mg	4.5mg

【薬効薬理】

1. パーキンソン病様症状改善作用

(1) MPTP誘発症状改善作用

MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)誘発パーキンソン病様症状をメシル酸プロモクリプチンより低用量で改善した(アカゲザル¹¹⁾。

(2) 無動・固縮に対する改善作用

レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた(マウス¹¹⁾)。

2. 作用機序

(1) ドパミンD2受容体に対する親和性(*in vitro*)

本剤はドパミンD2受容体ファミリー(D₂、D₃、D₄)に対し強い親和性を示した¹²⁾。

D₁及びD₅受容体に対する親和性は示さなかった¹³⁾。

(2) ドパミンD2受容体刺激作用

MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD2受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した(アカゲザル¹⁴⁾)。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した(ラット¹⁵⁾)。

【有効成分に関する理化学的知見】

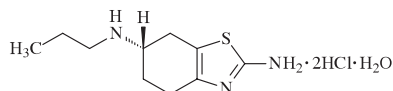
一般名：プラミベキソール塩酸塩水和物(JAN)

Pramipexole Hydrochloride Hydrate(JAN)

Pramipexole(INN)

化学名：(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

化学構造式：



分子式：C₁₀H₁₇N₃S · 2HCl · H₂O

分子量：302.26

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

融点：約290℃(分解)

分配係数：log D=-0.2(1-オクタノール/0.067mol/L リン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

【包装】

ミラベックスLA錠0.375mg：100錠(10錠×10)PTP

ミラベックスLA錠1.5mg：100錠(10錠×10)PTP

【主要文献】

- 1) Wright C. E. et al：社内資料 相互作用に関する試験
- 2) Yamamura N. et al：社内資料 相互作用に関する試験
- 3) Sha K. et al：社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 4) Sha K. et al：社内資料 国内二重盲検比較試験
- 5) Dansirikul C. et al：社内資料 母集団薬物動態解析
- 6) Sha K. et al：社内資料 生物学的同源性試験
- 7) Yokoyama K. et al：薬物動態 14(4)：300, 1999
- 8) Haeselbarth V. et al：社内資料 代謝、排泄に関する試験
- 9) Salin L. et al：社内資料 日本人を含む国際共同試験
- 10) Salin L. et al：社内資料 海外国際共同試験
- 11) Takeuchi S. et al：医学と薬学 49(6)：973, 2003
- 12) Mierau J. et al：Eur. J. Pharmacol., 290：29, 1995
- 13) Mierau J.：Clin. Neuropharmacol., 18：S195, 1995
- 14) Domino E. F. et al：Eur. J. Pharmacol., 325：137, 1997
- 15) Bauer R. et al：社内資料 薬効薬理試験

【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。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

〈受付時間〉9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

08-XX ①②

