

## 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 2008 に準拠して作成

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤  
レストレスレッグス症候群治療剤

**ビ・シフロール<sup>®</sup>錠** 0.125mg  
0.5mg

**BI-Sifrol<sup>®</sup>Tablets 0.125mg・0.5mg**

プラミペキソール塩酸塩水和物製剤

® = 登録商標

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	0.125mg 錠：1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.125mg 含有 0.5mg 錠：1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.5mg 含有
一般名	和名：プラミペキソール塩酸塩水和物 洋名：Pramipexole Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	2003年12月2日 2003年12月12日 2004年1月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL 0120 - 189 - 779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/">http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/</a>

本 IF は 2011 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

### 2. IF とは

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

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

#### [IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS登録番号 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調整法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
14. その他 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 11

## 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 21
2. 薬理作用 21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 26
2. 薬物速度論的パラメータ 32
3. 吸収 33
4. 分布 34
5. 代謝 37
6. 排泄 37
7. 透析等による除去率 38

## 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 39
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 39
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 40
5. 慎重投与内容とその理由 41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 42
7. 相互作用 44
8. 副作用 45
9. 高齢者への投与 51
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 52
11. 小児等への投与 52
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 52
13. 過量投与 52
14. 適用上の注意 53
15. その他の注意 53
16. その他 53

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 55
2. 毒性試験 56

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 58
2. 有効期間又は使用期限 58
3. 貯法・保存条件 58
4. 薬剤取扱い上の注意点 58
5. 承認条件等 58
6. 包装 58
7. 容器の材質 58
8. 同一成分・同効薬 59
9. 国際誕生年月日 59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 59
11. 薬価基準収載年月日 59
12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 59
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 59
14. 再審査期間 59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 59
16. 各種コード 59
17. 保険給付上の注意 60

## XI. 文 献

1. 引用文献 61
2. その他の参考文献 62

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 63
2. 海外における臨床支援情報 64

## XIII. 備 考

- その他の関連資料 67

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ビ・シフロール錠（一般名：プラミペキソール塩酸塩水和物）は、1985年にドイツベーリンガーインゲルハイム社（現在のベーリンガーインゲルハイムファルマ社）で開発された、非麦角系構造を有する選択的ドパミンD2受容体作動薬である。

本剤のパーキンソン病に対する臨床試験において、各種症状（患者の日常生活動作、運動機能及び症状の日内変動）への有効性が認められ、1997年7月に米国で、続いて1997年10月に欧州連合（EU）で承認され、日本では2003年12月に承認された。

一方、特発性レストレスレッグス症候群ではドパミン神経系が重要な役割を担うことが示唆され、本剤の臨床試験の結果、有効性と安全性が確認された。これらの試験結果に基づき、2006年4月に欧州連合（EU）で、続いて2006年11月に米国で特発性レストレスレッグス症候群の効能追加が承認され、日本では2010年1月に承認された。

なお、本剤はパーキンソン病を適応症として89カ国、特発性レストレスレッグス症候群を適応症として73カ国で承認されている（2009年6月現在）。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

プラミペキソールは、非麦角系ドパミンD2受容体作動薬で、薬理的にはドパミンD2受容体ファミリー（D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>）の中ではD<sub>3</sub>受容体への親和性が最も高く、D<sub>1</sub>及びD<sub>5</sub>受容体に対する親和性は示さない。実験的パーキンソン病モデルにおいて、パーキンソン病様症状を改善し、線条体シナプス後膜のドパミンD2受容体刺激作用をあらわす。

本剤は、日本で初めてパーキンソン病の評価スケールであるUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）により、臨床的有效性が確認された抗パーキンソン病薬である。L-DOPA非併用及びL-DOPA併用下においてパーキンソン病症状を改善し、長期投与における安全性及び有効性が確認されている。また、未治療あるいは軽症のパーキンソン病患者に対する本剤の初期治療により、ドパミン系運動性合併症の発現を遅らせることが認められた。さらに、本剤で治療を開始した群は、L-DOPAで治療を開始した群に比べて、SPECTによる画像診断上で線条体ドパミン作動神経機能の低下が遅れることが示唆された。

一方、日本ではこれまで特発性レストレスレッグス症候群（RLS）への適応が承認された薬剤はなかったが、特発性レストレスレッグス症候群患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）による測定時寝床中の周期性四肢運動指数（PLMI）、国際RLS研究グループ重症度スケール（IRLS）や担当医による全般的な印象－改善度（CGI-I）を主要評価項目として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が確認された。また、RLS患者における睡眠の質を改善するとともに、長期投与においても有効性が持続しており、RLS対象試験で認められた有害事象は、パーキンソン病で認められたものとほぼ同じであった。

## II. 名称に関する項目

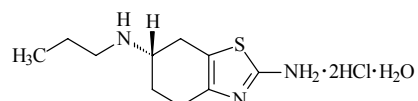
### 1. 販売名

- (1) 和 名 ビ・シフロール<sup>®</sup>錠 0.125mg, ビ・シフロール<sup>®</sup>錠 0.5mg
- (2) 洋 名 BI・Sifrol<sup>®</sup>Tablets 0.125mg, BI・Sifrol<sup>®</sup>Tablets 0.5mg
- (3) 名称の由来 特になし

### 2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) プラミペキソール塩酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)  
pramipexole (INN)
- (3) ス テ ム なし

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O

分子量 : 302.26

### 5. 化学名 (命名法)

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

(S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-プロピルアミノベンゾチアゾール 二塩酸塩一水和物

(IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

塩酸プラミペキソール, SND 919

### 7. CAS 登録番号

104632-25-9

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色の結晶または結晶性の粉末

## (2) 溶解性

## 1) 各種溶媒に対する溶解性

プラミペキソール塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解性を日局に従って測定した結果、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。

プラミペキソール塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒	本品 1g を溶かすに要した 溶媒量 (mL)	溶解性 (日局)
水	1.0 未満	極めて溶けやすい
メタノール	11.0~11.5	やや溶けやすい
エタノール (95)	40~67	やや溶けにくい

## 2) 各種 pH の緩衝液に対する溶解性

プラミペキソール塩酸塩水和物は、各種 pH 緩衝液に対して、緩衝液の pH に依存せず極めて溶けやすかった。

プラミペキソール塩酸塩水和物の各種 pH に対する溶解性 (20℃)

溶媒の pH	本品 1g を溶かすに要した 溶媒量 (mL)	溶解性 (日局)
1	1.0 未満	極めて溶けやすい
3	1.0 未満	極めて溶けやすい
5	1.0 未満	極めて溶けやすい
7	1.0 未満	極めて溶けやすい
9	1.0 未満	極めて溶けやすい
11	1.0 未満	極めて溶けやすい
13	1.0 未満	極めて溶けやすい

## (3) 吸湿性

プラミペキソール塩酸塩水和物の吸湿性について試験した結果、相対湿度 72%R.H.、52%R.H. 及び 32%R.H. の条件下で水分の吸着は認められなかった。相対湿度 92%R.H. の条件下では、潮解性を示した。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 290℃（分解点）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 5.2$

$pK_{a2} = 9.7$ （プロピルアミノ基の解離）

(6) 分配係数

プラミペキソール塩酸塩水和物の 20℃における 1-オクタノールと pH 7.4 の緩衝液（0.067mol/L リン酸塩緩衝液）間の分配比を求めた結果，0.631（ $\log D = -0.2$ （1-オクタノール/0.067mol/L リン酸塩緩衝液，pH7.4，20℃））であった。プラミペキソール塩酸塩水和物は中性付近では 1 価の解離型となっているため，ほとんど有機層へ分配されないと考えられた。

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH：5%水溶液の pH は 2.9

旋光性：左旋性を示した。

$[\alpha]_D^{20} = -69.5 \sim -67.0^\circ$ （脱水物に換算した本品の 1%メタノール溶液）

プラミペキソール塩酸塩水和物はベンゾチアゾール環の 6 位に 1 個の不斉炭素原子を有する光学活性物質である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬の安定性試験における保存方法と試験項目

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 密栓	1ヶ月	1. 外観 2. 確認試験 (IR, UV) 3. 吸光度 4. 旋光度 5. 溶状 6. pH 7. 類縁物質 8. 光学異性体 9. 水分 10. 含量	変化なし
	湿度	25℃	93% R. H. <small>注 1)</small>	暗所	褐色ガラス瓶 開栓	1ヶ月		水分が約 4%増加し， 潮解傾向が認められた。その他の測定項目 は変化なし。
	光	—	—	キセノンフェ ードメーター	蓋（石英シャーレ） をしたシャーレ	120 万 lx・h		変化なし
加速試験	40℃	75% R. H.	暗所	ポリエチレン袋 ＋ ファイバードラム	3, 6ヶ月	変化なし		
長期 保存 試験	25℃	60% R. H.	暗所	ポリエチレン袋 ＋ ファイバードラム	3—36ヶ月	変化なし		

注 1) 硝酸カリウム飽和水溶液を入れたデシケーター中に保存

**3. 有効成分の確認試験法**

紫外吸収スペクトル (参照スペクトルと比較, 0.01mol/L 塩酸溶液)

赤外吸収スペクトル (参照スペクトルと比較, ATR 法又はペースト法)

定性反応 (日本薬局方 塩化物の定性反応 (2) を呈する)

**4. 有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー





## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区分，規格及び性状

区 分：素錠



性 状：

販売名	ビ・シフロール <sup>®</sup> 錠 0.125mg	ビ・シフロール <sup>®</sup> 錠 0.5mg
成分・含量	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物 0.125mg	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物 0.5mg
剤形	白色の素錠	白色の素錠（割線）
外形		
長径	6mm	10.6mm
短径	6mm	7.6mm
厚さ	2.3～2.5mm	2.7～2.9mm
重さ	0.085g	0.21g
識別コード	 P6	 P8

(2) 製剤の物性

崩壊試験：ビ・シフロール錠 0.125mg 及びビ・シフロール錠 0.5mg とも 5 分以内に崩壊し，日局の崩壊試験の規定に適合した。

(3) 識別コード

薬物本体：ビ・シフロール錠 0.125mg :  P6ビ・シフロール錠 0.5mg :  P8

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ビ・シフロール錠 0.125mg は，1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.125mg 含有する。

ビ・シフロール錠 0.5mg は，1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.5mg 含有する。

(2) 添加物

トウモロコシデンプン，軽質無水ケイ酸，ポビドン K25，ステアリン酸マグネシウム，D-マンニトール

- (3) その他  
該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

ビ・シフロロール錠 0.125mg 及びビ・シフロロール錠 0.5mg について、下表の条件下で安定性試験を行った結果、本剤は市場流通条件下で安定であることが認められた。

製剤の安定性試験における保存方法と試験項目

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 密栓	1ヶ月	規格内*
	湿度	25℃	93% R. H. <small>注1)</small>	暗所	褐色ガラス瓶 開栓	1ヶ月	含量及び溶出率の低下が認められた。
	光	—	—	キセノンフェードメーター 蓋（石英シャーレ） をしたシャーレ	120万 lx・h	含量及び溶出率の低下が認められた。	
加速試験	40℃	75% R. H.	暗所	アルミニウム ブリスター	3, 6ヶ月	規格内	
長期保存試験	25℃	60% R. H.	暗所	アルミニウム ブリスター	3-36ヶ月	規格内	

注1) 硝酸カリウム飽和水溶液を入れたデシケータ中に保存

\*: 規格値=外観は白色, 溶出率は80%以上, 含量は表示量の92~105%

### 5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 7. 溶出性

方法：日局溶出試験法パドル法

試験液 クエン酸・リン酸塩緩衝液 (pH6.8) 500mL

回転数 毎分50回転

結果：30分間の溶出率が80%以上であった。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

定量法で得た試料溶液及び標準溶液 100  $\mu$ Lにつき、定量法の操作条件で検出器としてフォトダイオードアレイ検出器を用い液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液から得たプラミペキソールのピークの紫外吸収スペクトルと、標準溶液から得たプラミペキソールのピークの紫外吸収スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

安定性試験により、分解物としてプラミペキソール塩酸塩の類縁物質が確認された。これらの類縁物質が混入する可能性がある。

**13. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

両面アルミブリスター包装

**14. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. パーキンソン病
2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

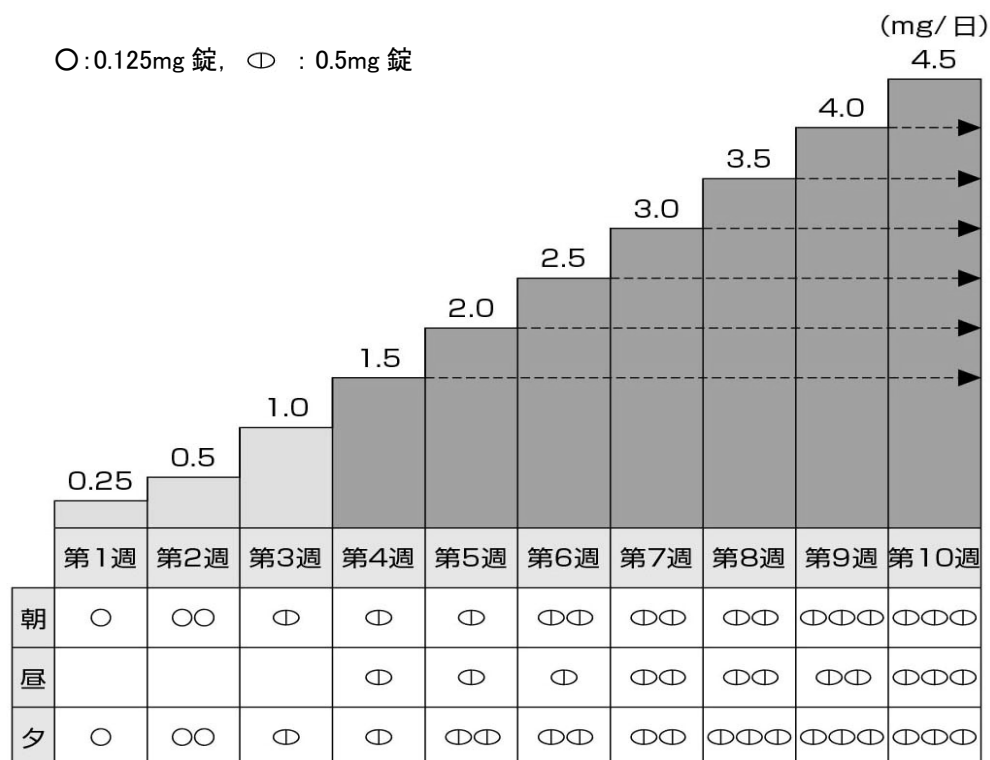
#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

### 2. 用法及び用量

1. パーキンソン病

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.25mgからはじめ、2週目に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（標準1日量1.5～4.5mg）を定める。1日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として1.5mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5mg以上の場合は3回に分割して毎食後経口投与する。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。



プラミペキソール錠の漸増投与方法（年齢・症状により適宜調整）

2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25mg を 1 日 1 回就寝 2～3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125mg より開始し、症状に応じて 1 日 0.75mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. パーキンソン病

(1) 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、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〕

(2) 腎機能障害患者に対する投与方法

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者（クレアチンクリアランスが 50mL/min 未満）に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大 1 日量及び最大 1 回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

クレアチンクリアランス (mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日量
クレアチンクリアランス $\geq$ 50	1日量として1.5mg未満： 1日2回投与	0.125mg × 2回	4.5mg (1.5mg × 3回)
	1日量として1.5mg以上： 1日3回投与		
50>クレアチンクリアランス $\geq$ 20	1日2回投与	0.125mg × 2回	2.25mg (1.125mg × 2回)
20>クレアチンクリアランス	1日1回投与	0.125mg × 1回	1.5mg (1.5 mg × 1回)

2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

特発性レストレスレッグス症候群における 1 日最大投与量（0.75mg）は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチンクリアランスが 20mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチンクリアランスが 20mL/min 未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。

〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

### 3. 臨床成績

#### 3-1. パーキンソン病（2003年12月承認）

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

パーキンソン病については、該当しない。

(2) 臨床効果

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) を主要評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

1) 国内二重盲検比較試験成績<sup>1)</sup>

L-DOPA 併用パーキンソン病患者 315 例を対象とした国内二重盲検比較試験を実施した。プラミペキソール 0.25mg～4.5mg/日、ブロモクリプチン 1.25mg～22.5mg/日及びプラセボを L-DOPA と併用投与した。なお漸増スケジュールは下記表のとおりであり、観察期間は12週間（漸増期は最長8週間，維持期は最短4週間）であった。プラミペキソールの維持期最終時平均投与量は 3.24±1.33mg，ブロモクリプチンは 17.75±5.76mg であった。本剤はプラセボと比較し UPDRS Part II 及び Part III の各合計スコアを有意に改善した。また，本剤のスコアの改善はメシル酸ブロモクリプチンに比較し劣らないことが示された。

漸増スケジュール

投与量レベル	週	期間 (日)	総プラミペキソール1日用量 (mg)	総ブロモクリプチン1日用量 (mg)
1	1	3	0.25	1.25
2	1	4	0.5	2.5
3	2	7	1.0	5.0
4	3	7	1.5	7.5
5	4	7	2.0	10.0
6	5	7	2.5	12.5
7	6	7	3.0	15.0
8	7	7	3.5	17.5
9	8	7	4.5	22.5

## V. 治療に関する項目

国内二重盲検比較試験成績 [UPDRSの各合計スコアの変化量 (維持期最終値-投与前値)]

投与前対象 (試験番号)	UPDRS	投与前群 <sup>a)</sup>	症例数 <sup>b)</sup>	変化量 <sup>c)</sup> (維持期最終時 -投与前)	PPX vs PLAC 優越性 <sup>d)</sup>	PPX vs BROM 非劣性 <sup>e)</sup> 変化量差 (90%CI)
パーキンソン病患者 /L-DOPA 併用 (248.505)	Part II	PPX	102	-2.50(-3.98)	< 0.001	0.74 (-0.16~1.63)
		PLAC	107	-1.00		
		BROM	104	(-3.25)		
	Part III	PPX	102	-10.00(-11.75)	< 0.001	1.76 (-0.65~4.09)
		PLAC	107	-5.00		
		BROM	104	(-9.98)		

a) 投与前群 PPX : プラミペキソール, PLAC : プラセボ, BROM : プロモクリプチン

b) 治験薬を投与前された 315 例のうち, 2 例は投与前または後の UPDRS スコアが欠測であったため, 有効性の解析から除外した。

c) 変化量は中央値と (平均値) を示した。

d) Wilcoxon 二標本検定の p 値を示した。

e) 同等限界  $\Delta$  は UPDRS Part II 1.0, UPDRS Part III 2.0 (プロモクリプチンに対する非劣性の評価は, 両投与前群の差の 90%信頼区間の算出結果により行った。その際信頼区間の下限が  $-\Delta$  (UPDRS Part II で  $\Delta=1.0$ , UPDRS Part III では  $\Delta=2.0$ ) 以上であれば, 本薬はプロモクリプチン に対し非劣性であると判断した。

UPDRS part II または part III の各合計スコアがベースラインに比べて 30% 以上減少した症例の割合

	PPX	PLAC	BROM
UPDRS part II	56.9% (58/102例)	29.9% (32/107例)	49.0% (51/104例)
UPDRS part III	63.7% (65/102例)	36.4% (39/107例)	60.6% (63/104例)

投与前群 PPX : プラミペキソール, PLAC : プラセボ, BROM : プロモクリプチン

### 2) 海外二重盲検比較試験成績<sup>2~4)</sup>

海外でパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において, 本剤はプラセボと比較し UPDRS Part II 及び Part III の各合計スコアを有意に改善した。

海外主要臨床試験成績 [UPDRSの各合計スコアの変化量 (維持期最終値-投与前値)]

投与前対象 (試験番号)	UPDRS	投与前群 <sup>a)</sup>	症例数	変化量 <sup>b)</sup> (維持期最終時-投与前)	PPX vs PLAC 優越性 <sup>c)</sup>	
パーキンソン病患者	L-DOPA 非併用 (248.323)	Part II	PPX	163	-1.9	< 0.001
			PLAC	170	0.4	
		Part III	PPX	162	-5.0	< 0.001
			PLAC	168	0.8	
	L-DOPA 非併用 (248.324)	Part II	PPX	144	-2.7	0.002
			PLAC	143	-1.3	
		Part III	PPX	144	-6.2	< 0.001
			PLAC	142	-2.6	
	L-DOPA 併用 (248.326)	Part II	PPX	79	-2.50	< 0.001
			PLAC	83	-0.50	
		Part III	PPX	79	-6.00	< 0.001
			PLAC	83	-2.00	

a) 投与前群 PPX : プラミペキソール, PLAC : プラセボ

b) 248.326 試験の変化量は中央値, その他は平均値で示した。

c) 248.326 試験は Wilcoxon 二標本検定, その他は ANOVA の p 値を示した。

## (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

第 I 相臨床試験<sup>5, 6)</sup>

健康成人男子を対象とした単回経口投与試験<sup>5)</sup> (0.1mg, 0.2mg, 0.3mg 及びプラセボ投与) 及び反復経口投与試験<sup>6)</sup> (0.1mg×1回/日から0.1mg×3回/日まで漸増, 7日間投与) を実施した。

単回経口投与試験では, 発現した自覚症状の多くは軽度であったが, 0.3mg 投与の 8 例中 1 例に中等度の症状 (悪心, 冷汗, めまい, 顔面蒼白) が発現した。プラミペキソール 0.2mg までの単回経口投与での安全性には特に問題はないと考えられた。 $C_{max}$  及び AUC は用量直線的に増加し, 線形性がみられ,  $t_{max}$  は 1~2 時間で, 消失半減期は 6~8 時間であった。

反復経口投与試験では, 8 例中 5 例に有害事象が認められたが, ほとんどは軽度で全例が試験期間を完了した。プラミペキソール 0.1mg の 1 日 3 回投与で, 安全性は良好であると考えられた。血漿中濃度は 1 日 3 回投与開始後 3 日目に定常状態に達した。また, 初回投与後と最終投与後の消失半減期に大きな差はなかったことから, 反復投与による蓄積性はないと考えられた。

## (4) 探索的試験：用量反応性試験

前期第 II 相臨床試験<sup>7)</sup>

日本での前期第 II 相試験は, 欧米での第 II 相試験及び第 III 相試験成績を参考にして実施された。パーキンソン病 (若年性パーキンソニズムを含む) 患者 49 例 (L-DOPA 非併用群 17 例, L-DOPA 併用群 32 例) を対象に非盲検非対照試験を実施した。プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.125mg~4.5mg を漸増投与法を用い漸増・維持期は 8 週間, 漸減期は最長 4 週間とした。その結果, プラミペキソールは 4.5mg/日までの投与量において L-DOPA 非併用及び併用パーキンソン病患者に有用であり, 日本人及び欧米人パーキンソン病患者における有効性及び安全性は類似していることが示唆された。

## (5) 検証的試験

## 1) 用量反応試験

後期第 II 相臨床試験：

後期第 II 相試験は実施していない。

## 2) 比較試験

第 III 相試験<sup>1~4)</sup>

L-DOPA 併用パーキンソン病患者における二重盲検比較試験は日本と欧米で実施し, L-DOPA 非併用パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験は日本では実施せず, 欧米で実施した<sup>2, 3)</sup>。日本<sup>1)</sup>及び欧米の第 III 相二重盲検比較試験成績<sup>4)</sup>から, プラミペキソールは L-DOPA 非併用及び L-DOPA 併用パーキンソン病患者に対して有用である

と判断された。

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験<sup>8)</sup>

L-DOPA 非併用及びL-DOPA 併用パーキンソン病患者（若年性パーキンソニズムを含む）170例（L-DOPA 非併用 42例，L-DOPA 併用 128例）を対象に，プラミペキソールの56週間長期投与における安全性と有効性について検討した。プラミペキソール投与量は0.25mg/日～4.5mg/日で漸増投与法を用いて維持量を決定した。その結果，L-DOPA 非併用例及びL-DOPA 併用例ともに，UPDRS Part II 及び Part III の各合計スコアは投与前に比較して投与8～12週後まで減少し，その後56週後まで維持された。主な副作用はL-DOPA 非併用群で傾眠，嘔気，幻覚，めまい，嘔吐，L-DOPA 併用群で幻覚，傾眠，ジスキネジア，嘔気，消化不良，めまい，便秘であった。日本の長期投与試験成績から，L-DOPA 非併用及びL-DOPA 併用パーキンソン病患者にプラミペキソールは長期投与においても有効であり，安全性に特に問題はないと考えられた。パーキンソン病患者の長期治療において，プラミペキソールは有効性と安全性からみて有用な薬剤であると判断された。

### 4) 患者・病態別試験

#### ① 加齢及び性差の影響<sup>9)</sup>

プラミペキソール 0.25mg 単回経口投与は高齢者においても安全性に特に問題はなく，また，安全性に性差はみられなかった。腎クリアランス及び全身クリアランスは男性に比べ女性で低く，男性，女性とも加齢とともに低下したことから，腎機能が低下する高齢者においては，低い用量で至適用量に達すると考えられた。

#### ② 腎機能障害患者<sup>10, 41)</sup>

健康成人，軽度（ $50 \leq$ クレアチニンクリアランス値（CLcr） $< 80$  mL/min），中等度（ $30 \leq$ クレアチニンクリアランス値 $< 50$  mL/min）及び高度（ $5 \leq$ クレアチニンクリアランス値 $< 30$  mL/min）の腎機能障害患者計20例を対象に本剤0.25mgを投与し，薬物動態を検討した。その結果， $C_{max}$ ， $t_{max}$  及びVd/Fに有意差は認められなかったが， $t_{1/2}$ は中等度及び高度の腎機能障害患者において，健康成人の約3倍に延長された（外国人データ<sup>10)</sup>。

これらの結果から，クレアチニンクリアランスが50 mL/min以上の患者では1日3回投与で，20～50 mL/minの患者では1日2回投与で，また，20 mL/min未満の患者では1日1回投与で，腎機能正常者での1日3回投与と同程度の血漿中濃度が維持されると考えられた。

## 腎機能障害患者におけるプラミペキソールの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ値

(プラミペキソール錠を 0.25mg 経口投与, 平均値±S.D.) 注1) n=5 注2) n=4

被験者	CL <sub>cr</sub> (mL/min)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Vd/F (L/kg)
健康成人	>80	6	0.443 ± 0.054	1.00 ± 0.32	7.33 ± 1.49	11.3 ± 2.72	5.04 ± 0.827
軽度腎機能障害患者	50~79	6	0.534 ± 0.174	1.17 ± 0.93	10.2 ± 2.29	15.3 ± 3.82	5.87 ± 1.31
中等度腎機能障害患者	30~49	5	0.509 ± 0.104	0.90 ± 0.42	16.4 ± 5.45	36.3 ± 18.8	6.05 ± 0.875
高度腎機能障害患者	5~29	3	0.502 ± 0.105	1.50 ± 0.50	22.6 ± 3.48	38.4 ± 12.7	4.55 ± 1.18

CL <sub>tot</sub> /F (mL/min)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
411 ± 85.9	277 ± 59.0
297 ± 57.2	206 ± 79.0 注1)
192 ± 52.5	105 ± 43.9 注2)
131 ± 22.2	32.8 ± 15.6

また、日本人を含む早期パーキンソン病患者に、本剤及び本剤と生物学的に同等である徐放錠を投与して得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 30 mL/min に低下すると経口クリアランスが約 53%低下するという結果が得られた<sup>41)</sup>。

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当せず

3-2. 特発性レストレスレッグス症候群 (2010年1月効能追加)

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

試験区分 (試験番号)	漸増方法 (維持量範囲および 対照薬)	投与期間	二重盲検期の 有効性主要評価項目	患者数
国内 第Ⅱ相 (557 試験)	固定用量 (0.75mg およびプラセ ボ)	二重盲検試験： 6 週間	PSG 上の PLMI の変化量	41 (安全性) 38 (FAS/PSG, SIT) 41 (FAS/その他)
国内 第Ⅲ相 (627 試験)	固定用量 (0.25, 0.5, 0.75mg)	二重盲検期： 6 週間 非盲検期： 46 週間	IRLS 合計スコアの変化量	二重盲検期： 154 (安全性) 154 (FAS) 非盲検期： 141 (安全性) 140 (FAS)
外国 第Ⅱ相 (515 試験)	固定用量 (0.125, 0.25, 0.5, 0.75mg およびプラセボ)	二重盲検期： 3 週間 非盲検期： 26 週間	PSG 上の PLMI の変化量	二重盲検期： 109 (安全性) 107 (FAS) 非盲検期： 107 (安全性) 97 (FAS)
外国 第Ⅲ相 (520 試験)	Flexible dose (0.125-0.75mg およびプラセボ)	二重盲検期： 6 週間 継続投与期： 46 週間	IRLS 合計スコアの変化量 および CGI-I responder の割合	二重盲検期： 345 (安全性) 338 (FAS) 継続投与期： 319 (安全性) 307 (FAS)
外国 第Ⅲ相 (543 試験)	固定用量 (0.25, 0.5, 0.75mg および プラセボ)	二重盲検試験： 12 週間	IRLS 合計スコアの変化量 および CGI-I responder の割合	344 (安全性), 339 (FAS)
外国 第Ⅲ相 (546 試験)	ランダム化薬物離脱 試験 (0.125-0.75mg およびプラセボ)	非盲検導入期： 26 週間 二重盲検期： 12 週間	標的事象 (IRLS 合計スコ ア>15 および CGI-I の悪 化) に至るまでの時間	非盲検導入期： 224 (安全性) 222 (FAS) 二重盲検期： 150 (安全性) 147 (FAS)

(2) 臨床効果

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) による測定時寝床中の周期性四肢運動指数 (PLMI)、国際 RLS 研究グループ重症度スケール (IRLS) や担当医による全般的な印象-改善度 (CGI-I) を主要評価項目として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が確認された。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験：用量反応探索試験

- 国内 557 試験（固定用量二重盲検プラセボ対照試験）<sup>11)</sup>

初回用量はプラミペキソール 0.125mg とし、1 週間毎に 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg の 1 日 1 回投与へと段階的に漸増した。本試験の投与方法は、低用量の治験薬（プラミペキソールまたはプラセボ）で治験担当医師が臨床的に意味のある有効性があると判断しても、有害事象の発現がない限り最大用量（プラミペキソールとして 0.75mg）まで漸増することとした。

主要評価項目である終夜睡眠ポリグラフ（PSG）上の測定時寝床中での周期性四肢運動指数（PLMI）のベースラインから投与 6 週後の変化量の平均値はプラセボ群で-6.5, プラミペキソール群で-25.0 であり、プラミペキソール群の PLMI はプラセボ群に比較して、有意な減少を示した（ $p=0.0019$ ）。副次評価項目である IRLS 合計スコアのベースラインからの最終観察時までの変化量の平均は、プラミペキソール群で-16.1, プラセボ群で-6.4 であり、有意に優れていた（ $p=0.0005$ ）。また、睡眠の質を評価する自己評価尺度であるピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）の投与 6 週後のベースラインからの合計スコアの変化量の平均値は、プラミペキソール群で-4.3, プラセボ群で-0.4 であり、プラセボ群に比べて有意に大きかった（ $p=0.0016$ ）。有害事象はプラミペキソール群で 20 例中 16 例（80.0%）、プラセボ群で 21 例中 14 例（66.7%）に発現した。両群とも有害事象は、軽度ないし中等度であり、高度の有害事象はなかった。

## PLMI の変化量

投与群 <sup>a)</sup>	症例数	ベースライン	投与 6 週	変化量 <sup>b)</sup>	PPXvsPLAC 優越性 <sup>c)</sup>
PPX	20	29.6	4.6	-25.0	0.0019
PLAC	18	46.0	39.5	-6.5	

## IRLS 合計スコアの変化量

投与群 <sup>a)</sup>	症例数	ベースライン	投与 6 週	変化量 <sup>b)</sup>	PPXvsPLAC 優越性 <sup>c)</sup>
PPX	20	23.4	7.3	-16.1	0.0005
PLAC	21	25.1	18.7	-6.4	

a) 投与群 PPX：プラミペキソール塩酸塩水和物，PLAC：プラセボ

b) PLMI, IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。

c) ANCOVA の p 値を示した。

- 外国 515 試験（固定用量二重盲検プラセボ対照用量設定試験）<sup>12)</sup>

初回用量はプラミペキソール 0.125mg とし、4 日毎に 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg の 1 日 1 回投与へと段階的に漸増した。本試験では、終夜睡眠ポリグラフ（PSG）上の測定時寝床中での周期性四肢運動指数（PLMI）におけるベースラインからの変化量を主要評価項目とした。

プラミペキソールは 3 週間投与の二重盲検比較試験で、1 日 0.125mg～0.75mg のいずれの用量においても、RLS 患者の PLMI の減少に有効であった。投与 3 週後の IRLS 合計スコアもプラセボ群に比較して有意に減少させ、responder（IRLS 合計スコアが 50%以上減少した患者）の割合は、プラセボ群 33.3%、0.125mg 群 61.9%、0.25mg 群 68.2%、0.5mg 群 77.3%および 0.75mg 群 76.2%であった。26 週間の非盲検期において、プラミペキソールの有効性および QOL の改

善は維持された。プラミペキソールの長期投与において、日中の眠気の増強はみられず、また、安全性に特に懸念もなかった。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

- ・ 国内 627 試験（固定用量ランダム化二重盲検試験）<sup>13)</sup>

プラミペキソールの投与方法は 557 試験と同様に初回用量は 0.125mg とし、各用量群の目標用量まで 1 週間ごとに 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg の 1 日 1 回投与へと段階的に漸増した。RLS 症状の臨床パラメータの評価に重点を置き、主要目的は、いずれの用量群においても 6 週間投与後の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値が 10 以上減少することを確認することとした（二重盲検期）。IRLS 合計スコアの 10 以上の減少とは IRLS による重症度分類（0-10：軽度，11-20：中等度，21-30：高度，31-40：極めて高度）において重症度が 1 段階改善することを意味している。

ベースラインからの IRLS 合計スコアの変化量の平均は 0.25mg 群：-11.7, 0.5mg 群：-12.7, 0.75mg 群：-12.1 であり、いずれの用量群（0.25mg, 0.5mg, 0.75mg）でも、6 週間投与後の IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は 10 以上減少した。また、投与 6 週間後におけるピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）のベースラインからの合計スコアの変化量の平均値は、0.25mg 群, 0.5mg 群および 0.75mg 群で、それぞれ -3.2, -3.2 および -2.5 であった。

二重盲検期における 0.25mg 群, 0.5mg 群および 0.75mg 群の有害事象発現率は、それぞれ 75.0%, 83.0% および 84.9% であり、各用量群で大きく異ならなかった。すべての有害事象の程度は軽度ないし中等度で、高度の有害事象はなかった。

本試験では 6 週間の二重盲検期を終了した患者全員を対象として、非盲検継続投与期を実施した（非盲検期）。非盲検期では二重盲検期最終観察時から、すべての用量群に割り付けられた患者に対して、0.25mg/日を投与し、患者による全般的印象（PGI）および忍容性を確認し、必要であれば、治験担当医師が 2 週間ごとに 0.5mg, さらには 0.75mg/日へ漸増した（flexible dose：可変用量）。

非盲検期 46 週間の完了例（123 例）のうち、52 週の最終観察時に来院しなかった 4 例を除いた 119 例におけるプラミペキソールの最終用量別分布は、0.125mg が 4 例（3.4%）、0.25mg が 40 例（33.6%）、0.5mg が 50 例（42.0%）および 0.75mg が 25 例（21.0%）であった。

非盲検期はプラミペキソール 0.25mg/日から投与開始し、8 週後の IRLS 合計スコアの平均値は 11.1 であったが、8 週以降、個々の患者に対して至適用量が投与されたことにより、投与 10 週後の 8.7 から投与 52 週後の 4.9 と安定した減少を示した。

46 週間の非盲検期における有害事象は 141 例中 124 例（87.9%）に発現した。ほとんどの

有害事象の程度は軽度あるいは中等度で、高度のものは2例に発現したのみであった。プラミペキソールと因果関係のある有害事象は60例（42.6%）に発現した。

#### 二重盲検期の IRLS 合計スコアの変化量

投与群*	症例数	ベースライン	投与6週	変化量
PPX（合計）	154	22.3	10.1	-12.2
0.25mg	48	21.4	9.8	-11.7
0.5mg	53	22.6	9.9	-12.7
0.75mg	53	22.8	10.7	-12.1

#### 非盲検期の IRLS 合計スコアの変化量

	ベースライン	投与8週	投与10週	投与12週	投与24週	投与52週
症例数	140	113	132	138	131	119
IRLS 合計スコア	22.3	11.1	8.7	8.2	7.3	4.9
変化量	—	-11.2	-13.5	-14.1	-14.9	-17.2

\*：投与群 PPX：プラミペキソール塩酸塩水和物

IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。

- ・ 外国 520 試験（可変用量二重盲検並行群間比較プラセボ対照試験）<sup>14)</sup>

IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量および担当医による全般的印象-改善度（CGI-I）の2つを主要評価項目とした。

6週間の二重盲検期の最終観察時にプラミペキソール群で認められた IRLS 合計スコアの減少は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。さらに、プラミペキソール投与群の62.9%が CGI-I-responder であったのに対し、プラセボ群では32.5%であり、統計学的に有意であった。

投与6週後には、CGI-I-responder（「中等度改善」または「著明改善」）に対して52週の二重盲検法による継続投与を行い、CGI-I-non-responder に対して46週間のプラミペキソール非盲検継続投与を行ったところ、12ヵ月継続投与期において、プラミペキソール1日0.125mg～0.75mgは、RLS患者の治療に有効であり、安全性に特に問題はなかった。

- ・ 外国 543 試験（固定用量12週間二重盲検プラセボ対照試験）<sup>15)</sup>

本試験では、IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量および CGI-I を有効性の主要評価項目とした。

プラミペキソールは主要評価項目である IRLS 合計スコアの減少と CGI-I で、プラセボと比較して有意な差が認められ、優れた有効性を示した。また、プラミペキソール12週間投与において安全性に問題となる点は特にみられなかった。有害事象の多くは軽度であり、一般的に対処可能なものであった。

- ・ 外国 546 試験（ランダム化薬物離脱デザイン二重盲検プラセボ対照試験）<sup>16)</sup>

本試験では、二重盲検期間中に標的事象に至るまでの時間を主要評価項目とした。標的事象とは IRLS 合計スコアが >15 となる悪化およびランダム割り付け時と比較した CGI-I の悪化

## V. 治療に関する項目

---

とした。本試験において、プラミペキソールの3ヵ月継続投与はプラセボに比較して有効性の持続を示した。非盲検導入期および二重盲検期において、プラミペキソールは安全性が高く、忍容性は良好であった。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

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

該当資料なし

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当せず

## 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

非麦角系：タリペキソール塩酸塩，ロピニロール塩酸塩

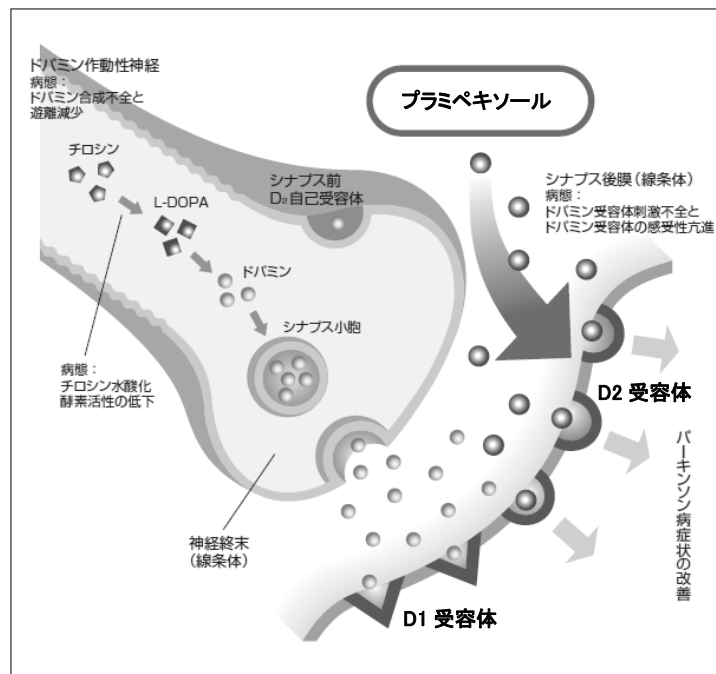
麦角系：プロモクリプチンメシル酸塩，ペルゴリドメシル酸塩，カベルゴリン

### 2. 薬理作用

#### 2-1. パーキンソン病

##### (1) 作用部位・作用機序

黒質-線条体ドパミン神経系の機能低下をきたした実験モデルにおいて，線条体シナプスのドパミン D2 受容体サブファミリーを選択的に刺激することにより，パーキンソン病様症状を改善する。



プラミペキソールの作用機序

#### 1) ドパミン D2 受容体サブファミリーに対する親和性<sup>17~20)</sup>

プラミペキソールはドパミン D2 受容体サブファミリー (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> サブタイプ) に高い親和性を示し，その中では D<sub>3</sub> 受容体サブタイプに対する親和性が最も高かった。D1 受容体サブファミリー (D<sub>1</sub> 及び D<sub>5</sub> サブタイプ) にはまったく親和性を示さなかった。

##### ドパミン受容体サブタイプに対する親和性比較

	D2 受容体 <sup>18)</sup>				D1 受容体 <sup>20)</sup>	
	D <sub>2L</sub>	D <sub>2S</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>
プラミペキソール	3.9±0.2	3.3±0.3	0.5±0.1	3.9, 6.3 <sup>注)</sup>	>10,000	>10,000
プロモクリプチン	2.5±0.4	4.8±0.8	12.2±1.7	59.7±5.5	1627±131	1691±159

Ki (nM), 平均値±S.E., n=3~4

注) 2つの実験で得られた平均値をそれぞれ示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 線条体シナプス後膜のドパミン D2 受容体刺激作用<sup>21)</sup>

プラミペキソールは 0.032/kg i. m. 以上で、MPTP 誘発性ヘミパーキンソン病アカゲザルにおいて障害側と反対側への回転行動を誘発したことから、パーキンソン病様病態時には線条体シナプス後膜のドパミン D2 受容体刺激作用を有すると考えられる。

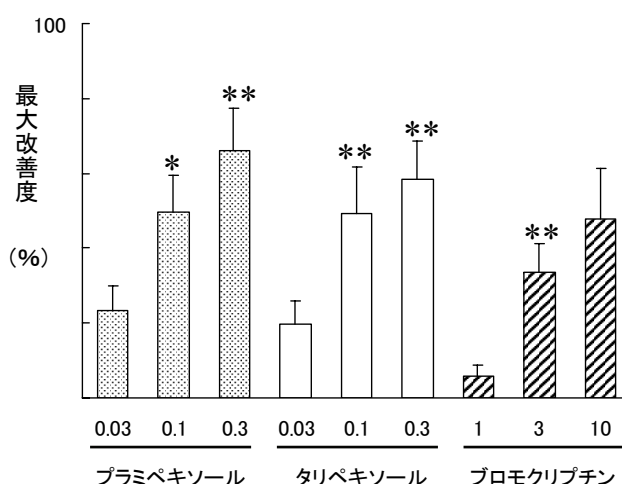
### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) MPTP 誘発症状改善作用

MPTP (N-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) は黒質ドパミン神経細胞を選択的かつ不可逆的に破壊し、神経終末部の線条体でドパミンを枯渇してパーキンソン病様症状を誘発させる神経毒である。プラミペキソールは、MPTP 誘発パーキンソン病様症状を用量依存的に改善した。

#### ① MPTP 誘発パーキンソン病アカゲザルにおける作用<sup>22)</sup>

プラミペキソールは 0.1mg/kg p. o. 以上でパーキンソン病様症状を有意に改善した。プラミペキソールの作用発現用量はタリペキソールと同程度で、ブロモクリプチンより低かった。



平均値±S.E. n=6, 試験前値に対して, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, Mann-Whitney U-検定

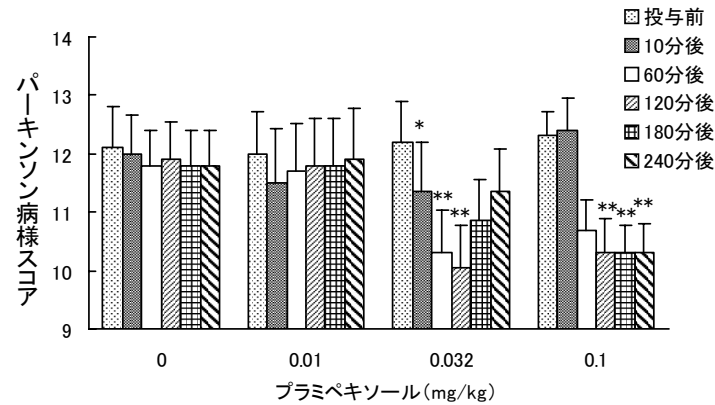
各薬物投与 6 時間後までパーキンソン病様症状のスコアを観察した。

最大改善度 (%) = (試験前値 - 最大改善値) / 試験前値 × 100

MPTP 誘発パーキンソン病アカゲザルにおけるプラミペキソールの症状改善作用

② MPTP 誘発ヘミパーキンソン病アカゲザルにおける作用<sup>23)</sup>

MPTP を片側頸動脈に注入すると、半身のみパーキンソン病様症状（ヘミパーキンソン病様症状）を誘発する。プラミペキソールはMPTP 誘発ヘミパーキンソン病様症状に対して、用量依存的な改善作用を示した。

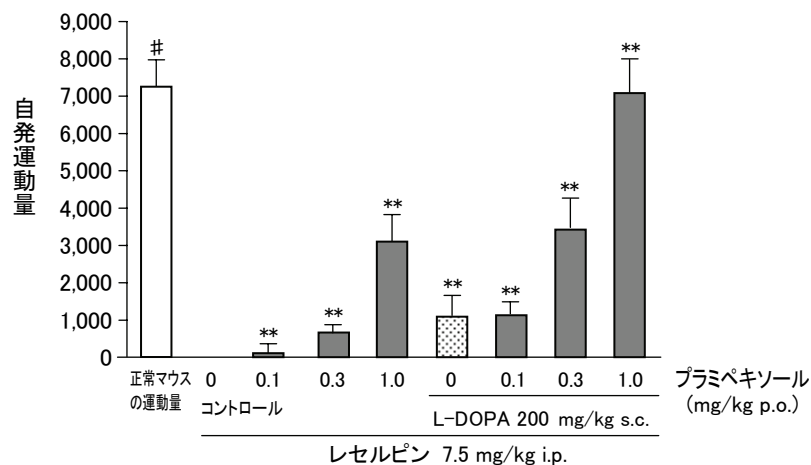


平均値±S.E. 最大スコアは25点 n=5, 溶媒投与群に対し, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, 対応のある t-検定

MPTP 誘発ヘミパーキンソン病アカゲザルにおけるプラミペキソールのパーキンソン病様症状改善作用

2) レセルピン誘発症状改善作用<sup>22)</sup>

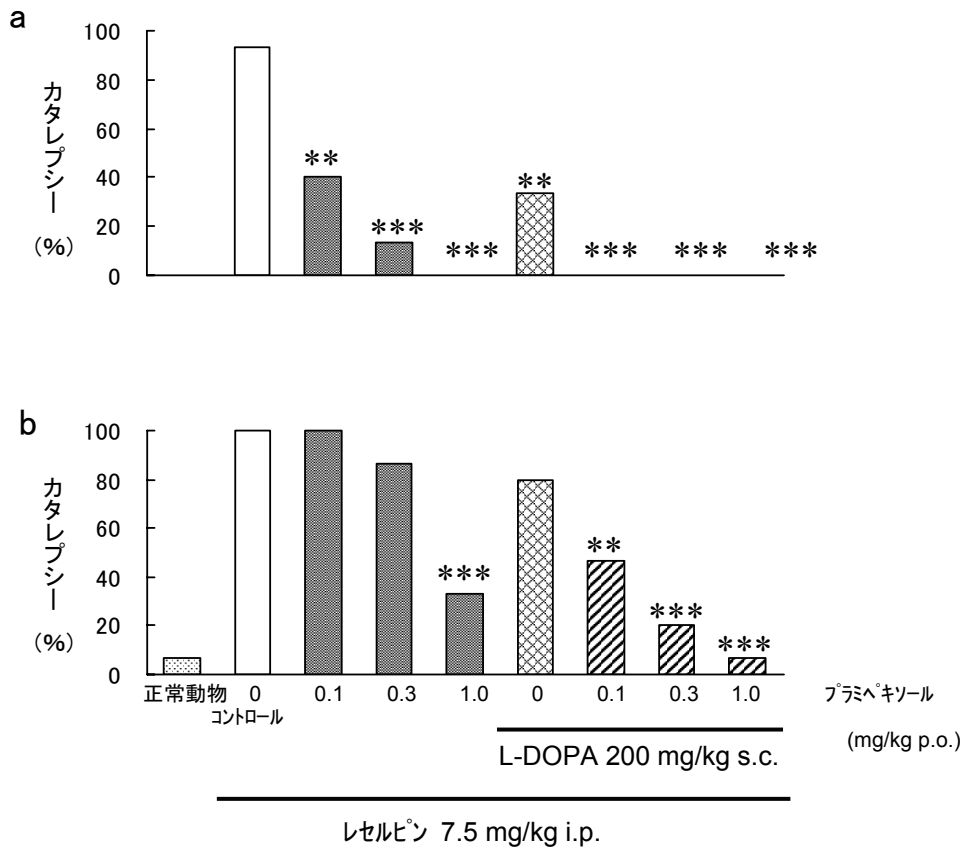
レセルピンは脳内ドパミン含量を持続的に枯渇させ、投与 12~48 時間後にはアキネジア（無動）やカタレプシー（手足の固縮のため、与えられた姿勢を変更できない症状）などのパーキンソン病様症状を誘発する。マウスにおけるレセルピン誘発アキネジア及びカタレプシーに対し、プラミペキソールは改善作用を示し、L-DOPA 併用時にその効果は増強された。



n=15, 平均値±S.E

コントロール（レセルピン+溶媒投与群）に対し, \*\*: p<0.01, Dunnett's s-多重検定, #: p<0.001, Student's t-検定 統計学的処理は、得られたデータを対数変換した値で実施した。なお、対数変換する前の数値が0の場合は、変換後の値も0として統計学的処理を行った。

マウスにおけるレセルピン誘発アキネジアに対するプラミペキソール及びL-DOPAの併用効果



n=15, コントロール (レセルピン+溶媒投与群) に対し, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001, Fisher の直接確率検定

a : 観察時間 60 秒の場合, b : 観察時間 10 秒の場合

マウスにおけるレセルピン誘発カタレプシーに対するプラミペキソール単独投与及びL-DOPA併用投与時の効果

### 3) 神経保護作用<sup>24~28)</sup>

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が緩徐に変性・脱落する進行性変性疾患であり、近年ドパミン受容体作動薬の神経細胞保護作用に関心が寄せられている。2002年に日本神経学会より出されたパーキンソン病治療ガイドライン<sup>24)</sup>には、初期パーキンソン病患者はドパミン受容体作動薬で治療を開始し、効果不十分になった場合にL-DOPAを併用することが推奨されている。初期パーキンソン病患者にプラミペキソール単独療法を継続した場合、L-DOPA併用群に比較して、50ヵ月後までに線条体ドパミン神経の機能低下が抑制される可能性が示されており<sup>25)</sup>、このような臨床所見を支持するプラミペキソールの神経保護作用が各種基礎実験系で認められた<sup>26~28)</sup>。

### 4) 光学異性体の作用比較<sup>20)</sup>

プラミペキソール (S (-) 体) はその構造中に1個の不斉炭素を持つことから、光学異性体のR (+) 体が存在する。ドパミンD2受容体サブファミリーに対する結合親和性で比較検討した結果、S (-) 体が最も高い親和性を示した。例えば、ドパミンD<sub>3</sub>受容体サブタイプに対する親和性 (K<sub>i</sub>) はS (-) 体 0.40nM, R (+) 体 33.8nM, ラセミ (±) 体 0.88nMであった。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 2-2. 特発性レストレスレッグス症候群

## (1) 作用部位・作用機序

レストレスレッグス症候群（以下 RLS）は、異常感覚を伴う脚を動かしたいという強い欲求で特徴付けられる感覚運動障害であるが、その病態はまだ十分に解明されていない。L-DOPA やドパミン受容体作動薬が RLS 症状に対して有効であることや<sup>29)</sup>、中枢性のドパミン受容体拮抗薬は逆に RLS の症状を悪化させることから<sup>30)</sup>、中枢のドパミン神経系が重要な役割を果たしていると考えられている。プラミペキソールはドパミン D2 受容体サブファミリー（D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>）に高い親和性を示し、特に、D<sub>3</sub>サブタイプに対する選択性を示し<sup>31)</sup>、作働薬として働く<sup>21)</sup>。D<sub>3</sub>受容体は感覚、認知機能に関係する中脳辺縁系や痛覚伝達に関与する脊髄にも発現しており<sup>32)</sup>、プラミペキソールはこの受容体を介して RLS に対して治療効果を示すと考えられる。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

6-OHDA によるドパミン神経破壊ラットに対する作用<sup>33)</sup>

プラミペキソールの効力を裏付ける試験としては、6-hydroxydopamine (6-OHDA) による脳のドパミン神経（A11 の核）を両側性に破壊（変性）したラットを用いて、RLS 様病態として、増加した立ち上がり行動に対するプラミペキソールの作用を検討した。

6-OHDA によるドパミン神経破壊ラットを用いて、1mg/kg のプラミペキソールを観察日の前日に 1 日 2 回筋肉内注射した場合の立ち上がり行動への作用を検討した。その結果、1mg/kg のプラミペキソールの筋肉内注射は立ち上がり回数と立位時間を減少させた。

6-OHDA 注入ラットの立ち上がり行動に対するプラミペキソールの作用

	Sham 群 (観察回数: 14)	6-OHDA 注入ラット 無処理群 (観察回数: 28)	6-OHDA 注入ラット プラミペキソール処理群 (観察回数: 12)
立ち上がり行動 (回数)	7.26 ± 5.48	14.38 ± 11.67	3.95 ± 3.03
立位時間 (分)	25.31 ± 12.18	38.89 ± 20.54	20.85 ± 12.27
睡眠時間 (分)	47.10 ± 22.97	41.76 ± 19.20	36.87 ± 14.64

平均値±S. D.

6-OHDA 注入ラット (n=4), Sham 群ラット (n=2)

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>5)</sup>

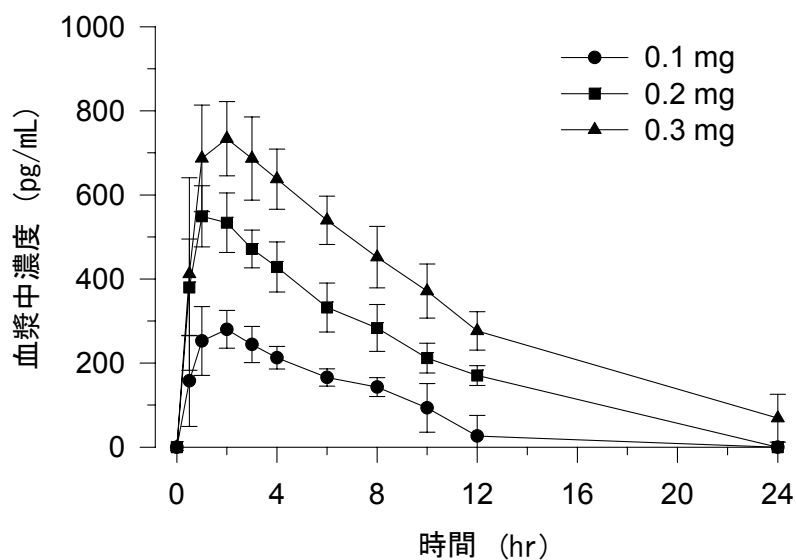
1.4~2.3 時間 (健康成人, 0.1~0.3mg 単回経口投与, 空腹時)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

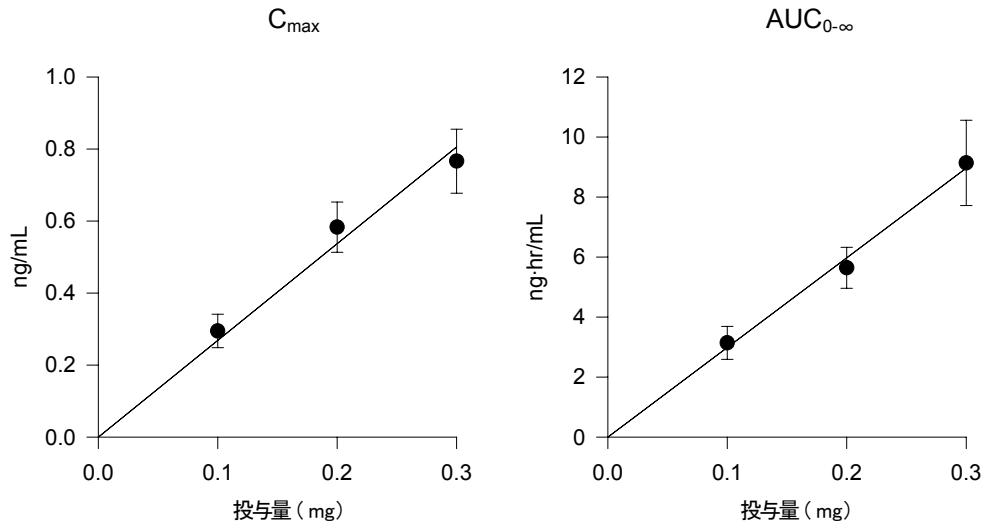
1) 単回投与<sup>5)</sup>

健康成人男子にプラミペキソール塩酸塩水和物 0.1~0.3mg を空腹時に経口投与し、血漿中未変化体濃度を測定した結果、速やかに吸収され 1~2 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 6~8 時間であった。

投与量と  $C_{max}$  及び AUC の間には高い直線性の相関関係がみられた。血漿中濃度消失半減期 ( $t_{1/2}$ ), MRT, 全身クリアランス ( $CL_{tot} / F$ ) は投与量によらずほぼ一定であった。



プラミペキソール経口投与時の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±S.D., n=8)



用量と C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>との相関性 (平均値±S. D., n=8)

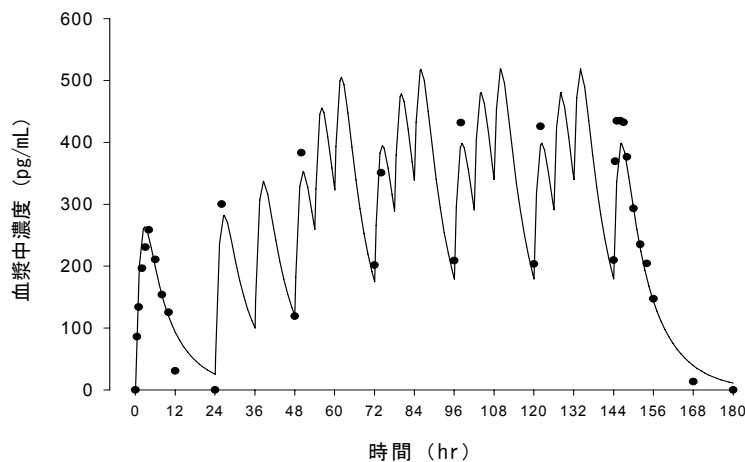
プラミペキソール空腹時経口投与後の薬物動態パラメータ値 (平均値±S. D., n=8)

投与量 (mg)	状態	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	Cl <sub>tot</sub> /F (mL/min)
0.1	空腹時	8	294.6 ± 46.3	1.5 ± 0.5	3139.2 ± 548.5	7.71 ± 1.90	11.36 ± 2.30	552.69 ± 143.57
0.2	空腹時	8	583.2 ± 69.9	1.4 ± 0.5	5642.5 ± 681.6	6.36 ± 1.46	9.53 ± 1.38	599.82 ± 86.41
0.3	空腹時	8	766.3 ± 88.8	2.3 ± 1.2	9135.8 ± 1422.2	6.94 ± 1.09	10.54 ± 1.30	560.94 ± 100.83

2) 反復投与<sup>6)</sup>

① 血漿未変化体濃度推移

健康成人男子にプラミペキソール塩酸塩水和物0.1mgを食後に反復経口投与し(第1日目は1日1回, 2日目は12時間間隔で1日2回, 3~6日目は6, 6及び12時間間隔で1日3回, 7日目は1回), 血漿中未変化体濃度を測定した結果, 1日3回投与開始後3日で(反復投与後5日目)定常状態に達し, 本剤の反復投与による蓄積性は認められなかった。



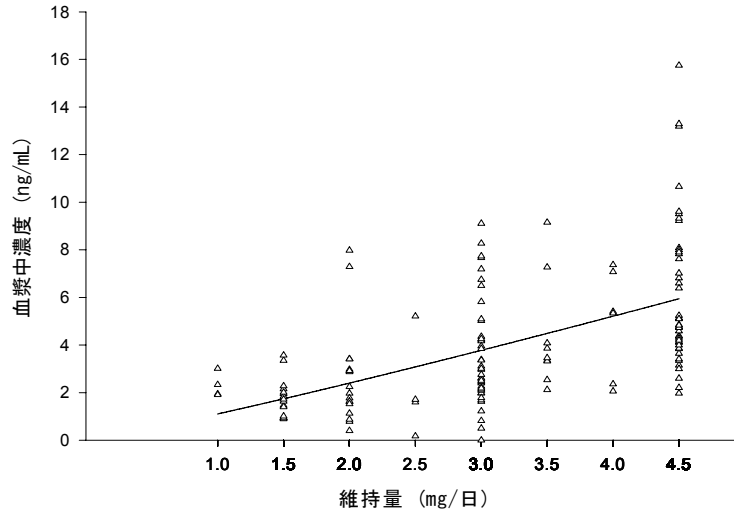
シミュレーションで求めた理論曲線と実測値 (平均値, n=8)

プラミペキソール (0.1mg) 反復経口投与時の血漿中未変化体濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

② 維持量に対する血漿中濃度<sup>34)</sup>

パーキンソン病患者にプラミペキソール 1.0~4.5mg を反復経口投与後の定常状態（維持量投与開始後 4 日目以降）において、血漿中濃度のトラフ値は投与量に対して直線的に増加することが示唆された。同一被験者における定常状態のトラフ値に大きな変化は認められず、本剤反復投与後の定常状態における蓄積は認められなかった。

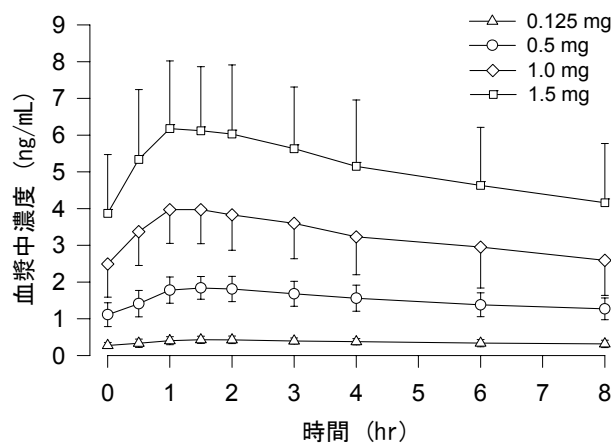


(定常状態におけるトラフ値 (142 試料), パワーモデル  $y=ax^b$ )

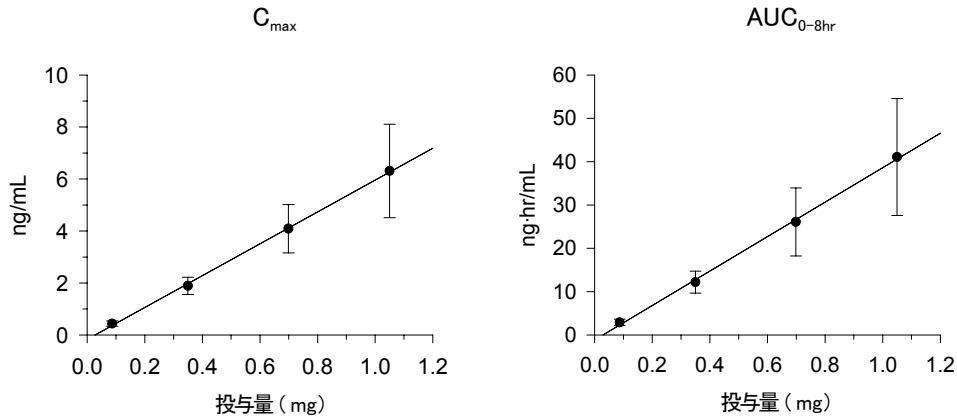
プラミペキソール錠反復投与時の維持量に対する血漿中濃度

3) 通常用量での血中濃度<sup>35)</sup>

健康成人（外国人男性及び女性各 8 名）に、本剤を 1 回あたり 0.125mg から 1.5mg まで漸増して 8 時間間隔で 1 日 3 回反復経口投与し、各投与開始 4 日目（定常状態に達した時点）の血漿中未変化体濃度を測定した。その結果、血漿中濃度は用量に比例して増加し、男女ともに用量と定常状態での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-8hr}$  との間には 1 日あたり 4.5mg の投与量まで直線関係が認められた。



健康成人（外国人）にプラミペキソール錠を漸増反復経口投与（1 回あたり 0.125~1.5mg を 1 日 3 回）したときの 4 日目における血漿中未変化体濃度推移（平均値±S.D., n=16）



プラミペキソール錠漸増反復経口投与（1回あたり0.125～1.5mgを1日3回）  
4日目における用量と $C_{max}$ 及び $AUC_{0-8hr}$ との相関性（平均値±S.D.,  $n=16$ ）  
（図の投与量はフリー塩基換算値で表示，換算係数0.699）

プラミペキソール錠漸増反復経口投与4日目における最高血漿中濃度及びAUC

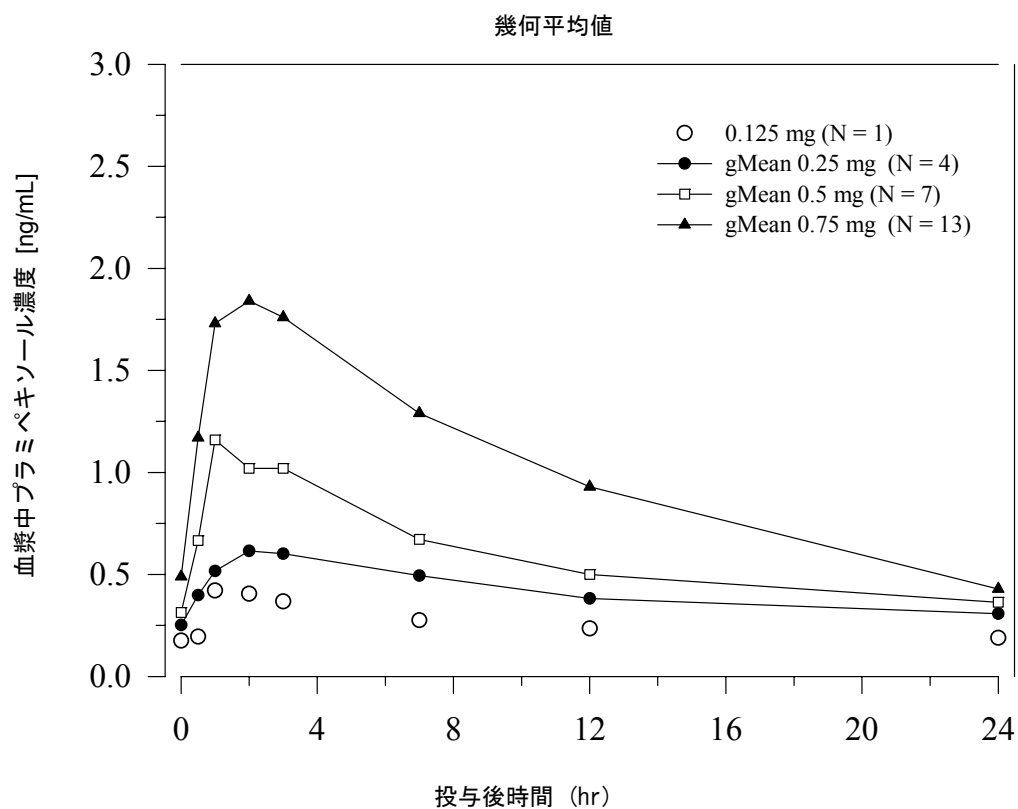
パラメータ	性別	例数	1回あたりの投与量			
			0.125mg	0.5mg	1.0mg	1.5mg
$C_{max}$ (ng/mL)	男	8	0.39 ± 0.05	1.65 ± 0.23	3.55 ± 0.44	5.44 ± 0.72
	女	8	0.50 ± 0.11	2.12 ± 0.25	4.63 ± 0.99	7.17 ± 2.17
$AUC_{0-8hr}$ (ng·hr/mL)	男	8	2.44 ± 0.35	10.4 ± 1.53	21.5 ± 3.16	34.7 ± 5.77
	女	8	3.39 ± 0.74	14.0 ± 2.03	30.7 ± 9.61	47.5 ± 16.3

平均値±S.D.

#### 4) 特発性レストレスレッグス症候群 (RLS) 患者の定常状態における薬物動態<sup>36)</sup>

RLS患者（外国人）を対象としたランダム化薬物離脱デザイン二重盲検プラセボ対照試験の26週間の非盲検導入期において薬物動態サブスタディが行われ，投与14週後で少なくとも7日間は同一の投与量を投与された患者をランダムに選択し，1投与間隔（投与24時間後まで）の薬物動態プロファイルを得た。

本サブスタディにおいて25例のRLS患者から得られたプラミペキソールの薬物動態パラメータは，以前に実施された健康被験者またはパーキンソン病患者を対象とした試験で得られたプラミペキソールの薬物動態の結果と同様であることが示された。



0.125mg から 0.75mg のプラミペキソール塩酸塩水和物を毎夕投与したときの定常状態における幾何平均血漿中プラミペキソール濃度-時間推移

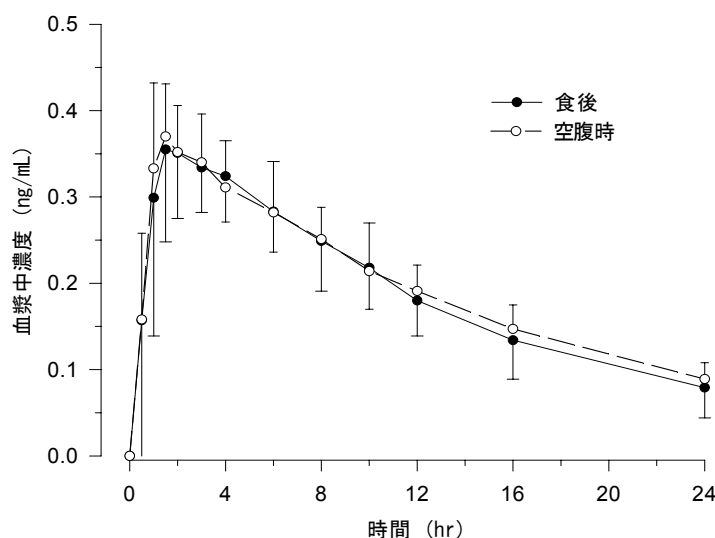
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>37)</sup>

健康成人男子（外国人）に本剤 0.25mg を空腹時または高脂肪食摂取後に単回経口投与し，食事の影響について検討した。その結果，血漿中未変化体の薬物動態パラメータ値に有意な差は認められず，本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。



平均値±S. D., n=12

健康成人男子（外国人）にプラミペキソール錠を空腹時または高脂肪食摂取後に0.25mg 経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移

健康成人男子（外国人）にプラミペキソール錠を空腹時または高脂肪食摂取後に0.25mg 経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ値

状態	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_{tot}/F$ (mL/min)	$Vd/F$ (L/kg)
空腹時	12	0.399 ± 0.070	1.67 ± 0.72	6.16 ± 0.89	10.7 ± 1.81	482 ± 72.0	5.52 ± 0.91
食後	12	0.401 ± 0.080	2.71 ± 2.23	5.82 ± 1.27	9.77 ± 1.81	522 ± 113	5.39 ± 0.73

平均値±S. D.

## 2) 併用薬の影響<sup>38, 39)</sup>

健康成人（外国人）12例を対象に本剤0.25mg及びシメチジン300mgを併用経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。その結果、本剤単独投与に比し併用投与では本剤の尿中未変化体総排泄量に有意な変化は認めなかったが、腎クリアランス（CLr）は30～39%有意に低下し、 $t_{1/2}$ は延長した。このことから、本剤も腎臓の有機カチオン輸送系を介して尿細管分泌されることが示唆された。

また、パーキンソン病患者に本剤1.0～4.5mgを反復経口投与し、定常状態（維持量投与開始後4日目以降）における血漿中濃度（52例）から、探索的にポピュレーションファーマコキネティクス解析によりアマンタジン塩酸塩との併用（28例）による影響を検討した結果、本剤のクリアランスが低下することが確認された。

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

### 1) 本剤における母集団薬物動態（PPK）解析（外国人）<sup>40)</sup>

海外で実施された第Ⅲ相比較試験（対象：L-DOPA非併用パーキンソン病患者およびL-DOPA併用パーキンソン病患者）に参加したパーキンソン病患者のうち468名（平均年齢62±10歳

## VII. 薬物動態に関する項目

(31～87 歳) ; 平均体重 76.4±14.7kg (44～135 kg) ; 患者数 男性 65%, 女性 35%, 白人 97%, 黒人 1.3%, その他の人種 1.7% ; クレアチニンクリアランス 73.1±20.5 mL/min (25.6～168.1 mL/min) ; 投与量 0.375～6.0mg/日) から最高 3 時点採血した。1039 時点の血漿中未変化体濃度を一次吸収のある 1-コンパートメントモデルに当てはめ、解析プログラム NONMEM version IVによりポピュレーションファーマコキネティクス解析を行った。

解析の結果、経口投与時のクリアランスと腎機能 (クレアチニンクリアランス) の間に有意な相関が認められた。女性ではクリアランスが約 13%低下した。黒人およびその他の人種では各々約 17%および 28%増加した。しかし、解析対象 468 人中、黒人 6 人、その他の人種 8 人と非常に少数の集団を対象に導き出されたものであり、臨床上的影響の程度を評価するにはさらに多くの例数で確認する必要があると考えられる。年齢、肥満度、体重はプラミペキソールのクリアランスに影響を及ぼさなかった。

### 2) 本剤及びプラミペキソール徐放錠における母集団薬物動態 (PPK) 解析 (日本人及び外国人)<sup>41)</sup>

日本人を含む早期パーキンソン病患者に、本剤及び本剤と生物学的に同等であるプラミペキソール徐放錠を投与して得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 30 mL/min に低下すると経口クリアランスが約 53%低下するという結果が得られた。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル<sup>6)</sup>

健康成人男子に、食後に、プラミペキソール錠 0.1mg を反復経口投与 (第 1 日目は 1 日 1 回、2 日目は 12 時間間隔で 1 日 2 回、3～6 日目は 6, 6 および 12 時間間隔で 1 日 3 回、7 日目は 1 回) したときの、初回投与から最終回投与後 36 時間までの 0 値を除く血漿中濃度の全データを 2-コンパートメントモデルにあてはめて得られた各被験者における定常状態 (6, 6 および 12 時間間隔で 1 日 3 回投与) での血漿中濃度は、 $C_{max, ss}$  が 598.0±87.7 pg/mL,  $C_{min, ss}$  が 199.9±31.2 pg/mL であった。

### (2) 吸収速度定数<sup>42)</sup>

1.1hr<sup>-1</sup> (パーキンソン病患者, 外国人)

### (3) バイオアベイラビリティ

90～93% (健康成人, 外国人)<sup>43, 44)</sup>

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>5, 9)</sup>

## 1) 健康成人

健康成人にプラミペキソール錠 0.1~0.3mg 単回経口投与時の  $CL_{tot}/F$  は 550~600mL/min であった<sup>5)</sup>。  
(参考：外国人のデータ)

健康成人にプラミペキソール錠 0.25mg を空腹時単回経口投与後の全身クリアランス及び腎クリアランスは、各年齢群で男性に比べて女性で低い傾向が見られた<sup>9)</sup>。

プラミペキソール錠経口投与後の全身クリアランス ( $CL_{tot}/F$ ) 及び腎クリアランス ( $CL_r$ )

		20~40 歳	41~60 歳	61~80 歳
$CL_{tot}/F$ (mL/min)	男	657 ± 107*	617 ± 141*	469 ± 141
	女	510 ± 59.7*	421 ± 47.9*	380 ± 46.3
$CL_r$ (mL/min)	男	475 ± 122*	322 ± 85.6	306 ± 105
	女	332 ± 62.9*	277 ± 70.9	244 ± 40.5

平均値±S.D., n=6, \*: p<0.05 (最小二乗平均に基づく性差の検定)

2) 高齢者<sup>9)</sup>

健康成人 (外国人) で、第 I 群：20~40 歳，第 II 群：41~60 歳，第 III 群：61~80 歳に本剤を空腹時に 0.25mg 単回経口投与して検討した結果，クレアチニンクリアランスは年齢 10 歳ごとに約 5mL/min 低下し，全身クリアランス ( $CL_{tot}/F$ ) は第 I 群に比較して第 III 群で有意に低下した。腎クリアランス ( $CL_r$ ) についても低下がみられた。AUC<sub>0-∞</sub> は年齢とともに有意に増加したが， $C_{max}$ ， $t_{max}$  及び分布容積 (Vd/F) に有意な差は認められなかった。終末相における  $t_{1/2}$  は第 I 群，II 群及び III 群で各々約 8.5，10 及び 12 時間と，加齢とともに延長した。

一般的にクレアチニンクリアランスが加齢とともに低下すること，及びプラミペキソールは主に尿中へ排泄されることから，加齢に伴う変化は腎機能の低下によるものと推測される。

3) 腎機能障害患者 (外国人)<sup>10)</sup>

(「治療に関する項目，臨床成績」の項参照)

(6) 分布容積<sup>37)</sup>

5.4~5.5 L/kg (Vd/F, 外国人)

(7) 血漿蛋白結合率<sup>45)</sup>

ヒト血清蛋白との結合率は 17~26% (*in vitro*)

## 3. 吸収

## (1) 吸収部位

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

<参考：ラット<sup>46)</sup>>

結紮ループ法により，<sup>14</sup>C-プラミペキソール溶液を絶食状態の雄ラットの各消化管部位に0.125mg（ほぼ0.5mg/kgに相当）投与し，1及び4時間後の吸収率を測定した結果，胃ではほとんど吸収されず，小腸全域で吸収されることが示唆された。

結紮ループ法によるラット消化管からの吸収率(%)

時間(hr)	胃	十二指腸	空腸	回腸
1	5.1±1.2	67.9±12.5	85.8±4.2	93.0±1.6
4	10.9±1.8	98.4±0.1	98.8±0.3	98.8±0.1

平均値±S.D.，n=3

### (2) 吸収率<sup>43)</sup>

健康成人男子（外国人）に<sup>14</sup>C-プラミペキソール溶液を食後に0.3mg経口投与し，0.1mg静脈内投与したときの血漿中放射能及び未変化体濃度と比較した。AUC<sub>0-∞</sub>の平均値の比較から，吸収率はほぼ100%であった。

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>47)</sup>>

通過する。<sup>14</sup>C-プラミペキソール0.5mg/kg経口投与後に組織内放射能濃度を測定したところ，血漿中に比較して投与2時間と6時間は脳中濃度が高かった。

<sup>14</sup>C-プラミペキソール0.5mg/kg経口投与後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq/g または ng eq/mL)				
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	48 時間
全血	51.14 ± 19.98	82.07 ± 12.36	48.01 ± 7.13	22.16 ± 1.96	19.91 ± 4.03
血漿	40.23 ± 15.68	50.84 ± 6.55	22.99 ± 3.96	7.27 ± 0.86	5.38 ± 1.09
脳	34.12 ± 16.67	102.18 ± 11.82	31.18 ± 5.50	4.16 ± 0.64	2.32 ± 0.12

平均値±S.D.，n=4

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>48)</sup>>

移行する。胎児全身の濃度（放射能）は母体より低かった。

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>49)</sup>>

移行する。

## (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

<参考：ラット<sup>47)</sup>>

<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.5mg/kg を単回経口投与した場合、放射能は消化管のほか肝臓、腎臓、下垂体、唾液腺、膵臓、副腎、甲状腺、肺及び脾臓で高濃度であった。

<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.5mg/kg 経口投与後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq/g または ng eq/mL)				
	0.5 時間	2 時間	6 時間	24 時間	48 時間
全血	51.14 ± 19.98	82.07 ± 12.36	48.01 ± 7.13	22.16 ± 1.96	19.91 ± 4.03
血漿	40.23 ± 15.68	50.84 ± 6.55	22.99 ± 3.96	7.27 ± 0.86	5.38 ± 1.09
肝臓	834.43 ± 290.64	1490.45 ± 255.88	720.55 ± 56.57	248.77 ± 17.61	144.01 ± 9.95
腎臓	722.80 ± 372.48	805.16 ± 190.43	213.85 ± 19.77	71.63 ± 7.63	49.96 ± 6.01
肺	144.95 ± 65.98	259.73 ± 30.64	76.55 ± 10.67	37.49 ± 8.11	22.73 ± 6.57
心臓	61.08 ± 22.68	112.13 ± 13.01	37.76 ± 5.58	11.30 ± 0.62	7.32 ± 0.67
膵臓	150.60 ± 65.86	219.20 ± 52.44	41.15 ± 7.00	7.52 ± 0.72	4.35 ± 0.80
脾臓	158.71 ± 65.57	294.43 ± 36.30	61.08 ± 6.87	14.33 ± 1.05	9.37 ± 1.19
胸腺	67.63 ± 31.16	145.13 ± 15.73	38.96 ± 3.91	13.39 ± 2.14	8.12 ± 3.32
前立腺	54.32 ± 29.62	181.20 ± 70.00	41.24 ± 9.10	10.61 ± 0.86	4.33 ± 1.04
副腎	117.10 ± 49.73	250.22 ± 46.59	90.41 ± 9.16	43.43 ± 2.94	21.56 ± 7.45
甲状腺	166.68 ± 58.54	383.59 ± 162.59	93.47 ± 14.37	35.40 ± 10.14	22.25 ± 4.83
下垂体	129.99 ± 41.93	527.34 ± 78.05	87.49 ± 8.10	17.76 ± 1.38	10.03 ± 2.03
脂肪	9.63 ± 4.66	24.49 ± 8.63	6.64 ± 0.63	3.45 ± 0.91	1.73 ± 0.40
骨格筋	54.06 ± 22.64	101.34 ± 9.62	25.05 ± 3.54	6.61 ± 0.72	4.12 ± 0.33
精巣	16.29 ± 7.32	78.00 ± 13.23	51.14 ± 5.18	7.74 ± 0.32	4.28 ± 0.37
精巣上体	29.33 ± 11.95	98.82 ± 16.06	42.55 ± 6.45	8.04 ± 0.92	4.98 ± 1.00
脳	34.12 ± 16.67	102.18 ± 11.82	31.18 ± 5.50	4.16 ± 0.64	2.32 ± 0.12
眼球	24.61 ± 10.11	58.23 ± 4.16	16.56 ± 2.33	3.36 ± 0.41	2.16 ± 0.38
気管	84.38 ± 37.66	177.91 ± 18.47	47.68 ± 7.11	13.71 ± 2.67	7.97 ± 2.07
褐色脂肪	60.24 ± 30.81	138.78 ± 35.77	50.20 ± 13.40	21.05 ± 3.63	9.05 ± 2.17
唾液腺	194.30 ± 87.62	447.42 ± 52.65	80.76 ± 17.54	11.22 ± 1.43	5.82 ± 0.94
胃	23865.93 ± 1267.08	4029.94 ± 3025.75	332.80 ± 305.03	21.38 ± 3.31	10.46 ± 2.09
小腸	2666.23 ± 1261.34	8075.97 ± 775.82	556.99 ± 321.88	23.89 ± 5.91	9.59 ± 5.33
大腸	49.99 ± 21.13	151.25 ± 17.45	8761.28 ± 1928.03	201.23 ± 87.10	24.76 ± 20.42

平均値±S. D., n=4

胃, 小腸, 大腸は内容物を含む

<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.5mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した場合、放射能は消化管のほか肝臓、腎臓、肺、脾臓及び唾液腺で高濃度であった。腎臓及び脾臓からの放射能の消失が非常

VII. 薬物動態に関する項目

に遅く、蓄積が示唆されたが、ラット 52 週間経口投与試験において、腎臓及び脾臓に病理組織学的変化は認められなかった。

<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.5mg/kg/日を 14 日間反復経口投与後の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq/g または ng eq/mL)				
	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
全血	226.15 ± 3.65	252.44 ± 25.20	211.99 ± 14.45	170.66 ± 20.57	147.16 ± 16.03
血漿	86.12 ± 4.13	67.54 ± 5.25	40.99 ± 3.52	21.45 ± 3.00	12.18 ± 1.23
肝臓	1930.32 ± 152.66	1666.78 ± 156.04	1102.59 ± 90.20	553.37 ± 25.85	402.06 ± 31.56
腎臓	1216.53 ± 58.53	821.34 ± 77.83	514.53 ± 49.38	380.77 ± 45.34	359.33 ± 59.52
肺	390.58 ± 82.55	258.99 ± 11.05	183.00 ± 24.54	104.93 ± 4.94	77.94 ± 9.00
心臓	142.81 ± 27.75	104.71 ± 12.37	54.77 ± 4.24	34.39 ± 3.21	26.60 ± 2.57
膵臓	234.83 ± 44.40	106.20 ± 11.79	36.77 ± 3.19	21.57 ± 1.73	16.70 ± 1.64
脾臓	402.19 ± 74.57	210.29 ± 17.47	109.91 ± 11.66	72.64 ± 5.81	74.40 ± 6.06
胸腺	173.80 ± 25.13	110.32 ± 8.61	58.08 ± 6.57	29.79 ± 4.45	20.43 ± 1.34
前立腺	130.41 ± 37.16	145.23 ± 117.83	35.93 ± 1.98	18.01 ± 1.36	11.10 ± 2.44
副腎	324.98 ± 65.53	232.04 ± 21.11	133.61 ± 14.84	77.96 ± 9.51	48.77 ± 6.54
甲状腺	317.82 ± 102.47	193.77 ± 14.08	133.83 ± 20.52	89.52 ± 17.91	59.59 ± 7.65
下垂体	345.03 ± 62.22	150.97 ± 18.04	64.06 ± 7.67	41.79 ± 6.28	22.14 ± 4.09
脂肪	26.53 ± 13.27	16.52 ± 4.02	12.66 ± 1.62	6.95 ± 1.15	5.82 ± 1.05
骨格筋	96.32 ± 12.85	62.31 ± 4.66	30.34 ± 2.45	20.14 ± 2.66	17.47 ± 1.55
精巣	75.22 ± 8.78	90.26 ± 7.11	33.60 ± 2.53	17.25 ± 2.04	10.40 ± 0.38
精巣上体	96.61 ± 10.76	93.31 ± 11.66	42.24 ± 2.40	28.08 ± 3.35	19.95 ± 1.42
脳	94.70 ± 16.08	71.75 ± 7.68	18.67 ± 1.19	10.54 ± 1.19	7.88 ± 0.33
眼球	60.05 ± 7.95	40.78 ± 5.00	19.46 ± 2.25	14.40 ± 2.73	11.62 ± 0.55
気管	195.92 ± 37.51	133.45 ± 20.81	73.44 ± 8.58	49.88 ± 7.69	42.88 ± 7.38
褐色脂肪	162.71 ± 28.95	113.28 ± 23.29	81.65 ± 15.61	47.18 ± 7.30	26.46 ± 4.55
唾液腺	495.02 ± 64.12	321.18 ± 41.41	48.38 ± 5.20	24.37 ± 2.51	18.00 ± 1.70
胃	12595.60 ± 2259.29	3216.61 ± 2886.56	144.61 ± 46.51	66.04 ± 16.76	37.38 ± 4.87
小腸	3467.38 ± 380.73	1814.01 ± 200.70	116.62 ± 55.50	24.56 ± 4.85	16.17 ± 1.11
大腸	320.89 ± 56.16	5723.84 ± 1286.24	599.12 ± 246.39	34.00 ± 7.16	19.67 ± 3.55

平均値±S. D., n=4

胃, 小腸, 大腸は内容物を含む

<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.5mg/kg/日を 14 日間反復経口投与後 168, 240, 336 時間の組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq/g または ng eq/mL)		
	168 時間	240 時間	336 時間
全血	120.62 ± 7.79	113.45 ± 7.81	88.30 ± 3.17
血漿	9.19 ± 0.96	5.97 ± 0.59	3.23 ± 0.45
肝臓	352.50 ± 35.93	248.56 ± 20.69	177.98 ± 18.31
腎臓	265.23 ± 26.58	240.76 ± 28.12	214.62 ± 17.72
脾臓	60.96 ± 3.28	50.52 ± 4.34	52.29 ± 3.97

平均値±S. D., n=4

全血からの放射能の消失が遅いのは、放射性成分が血球の蛋白分画に強固に結合しているためと推察されたが、ラット 52 週間経口投与試験において、このことに起因すると思われる毒性はみられていない。なお、ラットと異なり、ヒトにおいてはほとんど代謝されない。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>43, 50)</sup>

プラミペキソール塩酸塩水和物はヒトにおいてほとんど代謝されず、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。(外国人のデータ)

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>50)</sup>

ヒト肝ミクロソームに<sup>14</sup>C-プラミペキソール (終濃度 20 μM) を添加し、37°Cで1時間インキュベーション後に代謝物は検出されなかった。本薬はほとんど代謝されないことが示唆された。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>43, 44)</sup>

経口投与時の吸収率はほぼ 100%で、生物学的利用率は 90~93%であったことから、初回通過効果は小さいと判断される。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に腎

### (2) 排泄率<sup>5, 43, 44)</sup>

健康成人 (外国人) に<sup>14</sup>C-プラミペキソール 0.3mg を経口投与した時、投与後 96 時間までに 87.56%が尿中に、1.62%が糞中に排泄され、プラミペキソールは尿中排泄が主排泄経路と考えられた<sup>43)</sup>。

下表のごとく、種々の条件下で検討した結果、日本人<sup>5)</sup>、外国人<sup>43, 44)</sup>ともに、経口及び静脈内投与後、投与量の 72%以上が未変化体として尿中へ排泄されることが示された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### <sup>14</sup>C-プラミペキソールまたはプラミペキソール投与後の尿糞中排泄率

投与経路	投与量 (mg)	状態	薬物	剤形	例数	測定	採集期間 (時間)	尿中 (%)	糞中 (%)	対象
経口	0.3	食後	標識	溶液	6	放	0~96	87.56 ± 2.44	1.62 ± 0.76	外国人 <sup>27)</sup>
	0.1	空腹時	非標識	錠剤	8	未	0~24	72.63 ± 5.51	—	日本人 <sup>5)</sup>
	0.2	空腹時	非標識	錠剤	8	未	0~24	74.93 ± 2.82	—	
	0.3	空腹時	非標識	錠剤	8	未	0~24	74.93 ± 3.26	—	
	0.3	食後	非標識	溶液	12	未	0~48	80.7 ± 13.00	—	外国人 <sup>28)</sup>
	0.3	食後	非標識	錠剤	12	未	0~48	82.2 ± 9.76	—	
静脈内	0.1	食後	標識	溶液	6	放	0~96	89.11 ± 1.56	1.98 ± 0.89	外国人 <sup>27)</sup>
	0.1	食後	非標識	溶液	12	未	0~48	72.2 ± 10.85	—	外国人 <sup>28)</sup>

平均値±S.D.      — : 測定せず      放 : 放射能      未 : 未変化体

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析<sup>10)</sup>

血液透析患者男女各3名に本剤0.25mgを単回経口投与して検討した結果、透析によるプラミペキソールの除去率は低く、投与量の約9%であった。

### (3) 直接血液灌流

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

**【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に注意すること。

〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

(理由)：

海外において本剤服用中に突発的睡眠の症例が報告されており、国内臨床試験においても本剤服用中に突発的睡眠の例が認められた。海外では、前兆のない突発的睡眠の発現により極めて重大な事故につながる危険性があるため、本剤服用中に自動車の運転や機械の操作を行わないよう、警告を設定して注意喚起を促している。本邦においても、本剤服用中に自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業をしないよう十分な注意を行う必要があると考えられたため、警告を設定した。その後、国内市販後においても突発的睡眠による自動車事故の症例が報告されたことから、承認時の表現を修正した。

(「安全性に関する項目 重要な基本的注意とその理由及び処置方法、副作用」の項参照)

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (1) 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）〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(理由)：

- (1) 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。ドパミン受容体作動薬はプロラクチン分泌を抑制することが知られており、ラットを用いた生殖発生毒性試験で、プロラクチン分泌抑制作用により、妊娠黄体の機能維持及び着床がともに阻害されたことに起因すると推察される、生存胎児数の減少が認められている。
- (2) 薬物療法の一般原則として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

（理由）：

本剤の効能・効果である中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群を適切に診断するために設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

#### 1. パーキンソン病

(1) 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]

#### (2) 腎機能障害患者に対する投与方法

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満）に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1日量及び最大1回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。[「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1日投与量	最大1日量
クレアチニンクリアランス $\geq$ 50	1日量として1.5mg未満：1日2回投与	0.125mg × 2回	4.5mg (1.5mg × 3回)
	1日量として1.5mg以上：1日3回投与		
50 > クレアチニンクリアランス $\geq$ 20	1日2回投与	0.125mg × 2回	2.25mg (1.125mg × 2回)
20 > クレアチニンクリアランス	1日1回投与	0.125mg × 1回	1.5mg (1.5 mg × 1回)

#### 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

特発性レストレスレッグス症候群における1日最大投与量（0.75mg）は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。[「慎重投与」、  
「高齢者への投与」、  
「薬物動態」の項参照]

（理由）：

1. (1) パーキンソン病患者はドパミンアゴニストに対する用量－反応性が異なるため、低用量から投与を開始し、安全性と有効性のバランスを考えながら、漸増法によって患者ごとに適した維持量を定めている。プラミペキソールの臨床試験（日本及び欧米）において、漸増期に幻覚、起立性低血圧、消化不良等の副作用が認められている。
1. (2) プラミペキソールは主に尿中に未変化体のまま排泄される。また、中等度及び高度の腎機能障害患者において、 $t_{1/2}$ は健康成人の約3倍に延長することが認められている。したがって、中等度及び高度の腎機能障害患者あるいは透析患者においては、投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増する必要があると考えられた。  
 なお、日本人を含む早期パーキンソン病患者に、本剤及び本剤と生物学的に同等であるプラミペキソール徐放錠を投与して得られたデータを用いた母集団薬物動態解析の結果が新たに得られたことから、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成23年4月20日付）に基づいて、中等度腎機能障害患者の最大1日量を3.0mgから2.25mgに、また最大1回量を1.5mgから1.125mgに改訂した。
2. 透析中あるいはクレアチニンクリアランス20mL/min未満の高度な腎機能障害を有する特発性レストレスレッグス症候群患者での本剤の使用経験はなく、安全性および有効性の評価は行われていない。したがって、このような患者に投与する場合には治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断する必要があると考えられた。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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）〕
- (2) 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。（「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）]
- (3) 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）]
- (4) 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）〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

（理由）：

- (1) パーキンソン病患者を対象としたプラミペキソールの臨床試験（日本及び欧米）において、幻覚、妄想等の副作用が発現することが認められており、症状が増悪または発現しやすくなる可能性がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 中等度及び高度の腎機能障害患者では、血中消失半減期は健康成人の約 3 倍に延長することが認められており、さらに血液透析による本剤の除去率は投与量の約 9%であった。パーキンソン病患者において、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満）では、腎機能の低下の程度に応じて、本剤の投与回数を調節し、慎重に漸増する必要があると考えられた。

特発性レストレスレッグズ症候群患者において、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが 20 mL/min 未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。このような患者に投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。

(3) 高度の心疾患のある患者では、一般的に特に投与初期にドパミン受容体刺激作用に関連する起立性低血圧が発現するおそれがあるので、重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者には、慎重に投与し、血圧の観察を十分に行う必要があると考えられた。

(4) 低血圧症の患者では、本剤投与により血圧低下が悪化する可能性がある。

(5) 高齢者では一般に腎機能が低下していることが多く、プラミペキソールは主に尿中に未変化体で排泄されることから慎重投与が必要と考えられる。また、国内外で実施されたパーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、幻覚は 65 歳以上の高齢者で、非高齢者（65 歳未満）よりも多く発現している。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

(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。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) 臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用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、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) パーキンソン病患者において、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]  
 なお、特発性レストレスレッグス症候群患者においては、パーキンソン病患者よりも用量が低いいため、漸減しなくてもよい。[「臨床成績」の項参照]
- (5) 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いて、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。
- (6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation（夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大）が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。

（理由及び処置方法）：

- (1) 海外における市販後集積症例報告として、1998年に医師からプラミペキソール服用中の患者が自動車運転中の睡眠発作（sleep attack）が原因と考えられる自動車事故を起こしたとの報告があった。その後、欧州及び米国において CPMP 及び FDA とのディスカッションの後、欧州では1999年7月に‘Dear Doctor Letter’を、米国では1999年8月に‘Dear Health Care Letter’を発行し医療関係者にこの有害事象の危険性について注意を喚起した。また、「睡眠発作（sleep attack）」という有害事象名は適切ではなく、「突発的睡眠（Sudden onset of sleep, SOOS）」に変更された。日本においても、プラミペキソール服用中の患者で急に眠り込む例が報告されている。急な眠り込みの症状はプラミペキソールの服用期間の長短にかかわらず発現し、傾眠等の前兆もなく、急に眠り込む例も報告されていることから、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十分な注意喚起が必要と判断し、「突発的睡眠」を「警告」及び「重要な基本的注意」として設定した。その後、国内市販後においても突発的睡眠による自動車事故の症例が報告されたことから、承認時の表現を修正した。
- なお、「突発的睡眠」は本剤に特有の有害事象ではなく、2002年に CPMP がドパミン作動性薬剤の共通した有害事象として position statement を発表しており、本邦でも2003年3月に総ての L-DOPA 製剤とドパミンアゴニストの添付文書に注意喚起が記載された。
- (2) プラミペキソールのパーキンソン病患者を対象とした臨床試験（日本及び欧米）において、特に漸増期間にめまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づくと考えられる症状が認められている。
- (3) プラミペキソールのパーキンソン病患者を対象とした臨床試験（日本及び欧米）において、他の抗パーキンソン剤と併用された場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱などが発現しやすいことが認められている。
- (4) パーキンソン病患者において、本剤の急激な減量または中止により悪性症候群が発現する

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

ことが報告されているので、本剤を減量または投与を中止する場合には、患者の十分な観察が必要である。

なお、特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内外の臨床試験では、本剤の投与量が低く（1日最大0.75mg）、急激な減量や中止による悪性症候群が発現する可能性が低いことから、漸減なしに投与を終了した結果、悪性症候群の発現は認められていない。

- (5) 2006年に欧州医薬品安全性監視作業部会は、すべてのレボドパ及びドパミン受容体作動薬（ドパミン作動薬）に対し、病的賭博、性欲亢進及び性欲過剰のリスクについて欧州製品概要に記載し注意喚起を行うように勧告した。

国内においても「その他の注意」の項に「病的賭博」に関する記載を行うなど注意喚起を行ってきたが、2008年8月、改めて本剤を含むドパミン作動薬の服用中に発現した同様の副作用について検討がなされた結果、ドパミン作動薬服用中の病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害のリスクについて、「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行うように指示が出された（厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡／平成20年9月19日付）。

- (6) レストレスレッグス症候群に対するドパミン受容体作動薬投与により、Augmentationの発現が報告されているので、患者にはAugmentationについてよく説明し、用法・用量を遵守するよう注意すること。

なお、本剤の投与中にAugmentationが発現した場合、患者がその症状による苦痛を訴えない場合、治療法を変更せずに、症状が重症化していないか注意深く観察すること。一方、症状が重症化したり、患者がその症状による苦痛を訴える場合には、本剤を減量するか、分割投与した上で、注意深く観察すること。それでも症状の改善がみられない場合には、他の治療法に切り替えること。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

本剤は、肝薬物代謝酵素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。
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。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ	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。

（理由）：

- 1) 尿細管における有機カチオン性薬物の尿細管分泌を阻害することが知られているシメチジンとの併用により、本剤の腎クリアランスが有意に低下した（外国人のデータ）。また、本剤と併用される可能性の高いアマンタジンについても、併用により本剤のクリアランスが低下することが確認された。
- 2) 一般に鎮静剤やアルコールを服用している患者さんでは本剤との併用により鎮静作用が増強される可能性があることから設定した。
- 3) ドパミン拮抗剤はドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断して本剤の作用を減弱させると考えられる。
- 4) 抗パーキンソン剤の併用により、薬理作用に基づく有害作用が増強される可能性がある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 337 例中 242 例（71.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジア 59 例（17.5%）、傾眠 57 例（16.9%）、嘔気 57 例（16.9%）、消化不良 55 例（16.3%）、幻覚 52 例（15.4%）等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。（承認時）

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 174 例中 102 例（58.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、悪心 52 例（29.9%）、傾眠 29 例（16.7%）、頭痛 13 例（7.5%）、胃不快感 12 例（6.9%）等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。（承認時）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用を、L-DOPA 非併用患者（63例）と L-DOPA 併用患者（274例）に分けて集計した結果を次頁に示した。L-DOPA 非併用患者における副作用は45例（71.43%）にみられ、発現頻度の高いものは傾眠13例（20.63%）、嘔気13例（20.63%）、消化不良9例（14.29%）、幻覚8例（12.70%）、食欲不振7例（11.11%）の順であった。L-DOPA 併用患者における副作用は197例（71.90%）にみられ、発現頻度が高いものからジスキネジア57例（20.80%）、消化不良46例（16.79%）、傾眠、嘔気及び幻覚それぞれ44例（16.06%）、めまい36例（13.14%）、食欲不振34例（12.41%）、便秘32例（11.68%）の順であった。

また、特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用を次々頁に示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用（自他覚症状等）の発現頻度

安全性評価対象例数		337 / レボドパ非併用：63例，レボドパ併用：274例					
副作用発現例数（％）		242 (71.81) / レボドパ非併用：45例(71.43)，レボドパ併用：197例(71.90)					
副作用 （自他覚症状等）	発現件数 （％）	レボドパ併用別		副作用 （自他覚症状等）	発現件数 （％）	レボドパ併用別	
		非併用	併用			非併用	併用
適用部位障害				心拍数・心リズム障害			
注射部炎症	1 (0.30)		1	心悸亢進	8 (2.37)	3	5
自律神経系障害				頻脈			
口内乾燥	28 (8.31)	2	26	不整脈	1 (0.30)		1
起立性低血圧	16 (4.75)	3	13	筋・骨格系障害			
高血圧	2 (0.59)	1	1	背（部）痛	7 (2.08)	2	5
唾液増加	1 (0.30)	1		筋（肉）痛	3 (0.89)	1	2
一般的全身障害				関節痛			
末梢性浮腫	5 (1.48)	1	4	肝臓・胆管系障害			
胸痛	3 (0.89)	1	2	肝機能異常	4 (1.19)	1	3
疼痛	3 (0.89)	1	2	肝酵素上昇	1 (0.30)		1
倦怠（感）	2 (0.59)		2	心筋・心内膜・心臓弁膜障害			
無力症	1 (0.30)		1	狭心症	1 (0.30)		1
疲労	1 (0.30)		1	精神障害			
下肢痛	1 (0.30)		1	幻覚	52 (15.43)	8	44
転倒	1 (0.30)		1	食欲不振	41 (12.17)	7	34
中枢・末梢神経系障害				不眠（症）			
ジスキネジア	59 (17.51)	2	57	不安	9 (2.67)	4	5
傾眠	57(16.91)	13	44	妄想	6 (1.78)	3	3
めまい	42 (12.46)	6	36	激越	3 (0.89)		3
頭痛	15 (4.45)	3	12	神経過敏（症）	3 (0.89)		3
ジストニア	6 (1.78)	1	5	多幸症	1 (0.30)		1
突発的睡眠	4 (1.19)	1	3	魔夢	1 (0.30)		1
せん妄	4 (1.19)		4	睡眠障害	1 (0.30)		1
緊張亢進	2 (0.59)		2	夢遊病	1 (0.30)		1
舌麻痺	2 (0.59)		2	異夢	1 (0.30)		1
知覚減退	1 (0.30)	1		あくび	1 (0.30)		1
自動症（徘徊）	1 (0.30)		1	赤血球障害			
パーキンソンズの増悪	1 (0.30)	1		貧血	1 (0.30)		1
音声障害	1 (0.30)		1	呼吸器系障害			
運動過多	1 (0.30)		1	呼吸困難	1 (0.30)		1
異常感覚	1 (0.30)		1	喀痰増加	1 (0.30)		1
不随意筋収縮	1 (0.30)		1	肺臓炎（誤嚥性）	1 (0.30)		1
消化管障害				皮膚・皮膚附属器障害			
嘔気	57 (16.91)	13	44	多汗	1 (0.30)		1
消化不良	55 (16.32)	9	46	蕁麻疹	1 (0.30)		1
便秘	38 (11.28)	6	32	網状皮斑	1 (0.30)		1
嘔吐	21 (6.23)	5	16	特殊感覚障害			
腹痛	4 (1.19)	1	3	味覚倒錯	5 (1.48)	1	4
胃潰瘍	3 (0.89)		3	泌尿器系障害			
鼓腸放屁	2 (0.59)	1	1	排尿頻回	1 (0.30)		1
胃炎	2 (0.59)		2	視覚障害			
口内炎	2 (0.59)		2	光視（症）	2 (0.59)	1	1
下痢	1 (0.30)	1		羞明	1 (0.30)	1	
イレウス	1 (0.30)		1	複視	1 (0.30)		1
十二指腸潰瘍	1 (0.30)		1	内分泌系			
しゃっくり	1 (0.30)		1	甲状腺機能低下（症）	1 (0.30)	1	
アフタ性口内炎	1 (0.30)		1				
食道炎	1 (0.30)		1				

注：副作用発現頻度一覧表は、「医薬品副作用用語集」に従って医師報告用語（国内臨床試験において医師から報告された副作用名）を読み替え、器官分類毎に集計しています。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用の発現頻度

投与例合計	174		
副作用の発現例数合計	102(58.62)		
副作用（自他覚症状等）		発現件数 (%)	
心臓障害	心血管障害	1 (0.57)	
	動悸	5 (2.87)	
耳および迷路障害	耳鳴	1 (0.57)	
眼障害	眼瞼痙攣	1 (0.57)	
	眼出血	1 (0.57)	
	光視症	1 (0.57)	
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.57)	
	腹部膨満	1 (0.57)	
	上腹部痛	3 (1.72)	
	便秘	8 (4.60)	
	消化不良	6 (3.45)	
	嚥下障害	1 (0.57)	
	心窩部不快感	1 (0.57)	
	胃炎	1 (0.57)	
	悪心	52 (29.89)	
	胃不快感	12 (6.90)	
	嘔吐	9 (5.20)	
	全身障害および投与局所様態	無力症	2 (1.15)
		疲労	1 (0.57)
異常感		1 (0.57)	
倦怠感		1 (0.57)	
口渇		6 (3.45)	
臨床検査	血圧上昇	1 (0.57)	
代謝および栄養障害	食欲不振	2 (1.15)	
神経系障害	浮動性めまい	7 (4.02)	
	体位性めまい	1 (0.57)	
	頭痛	13 (7.47)	
	精神的機能障害	1 (0.57)	
	傾眠	29 (16.67)	
精神障害	不眠症	3 (1.72)	
	中期不眠症	1 (0.57)	
	悪夢	4 (2.30)	
	睡眠障害	1 (0.57)	
腎および尿路障害	頻尿	1 (0.57)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	1 (0.57)	

注：副作用発現頻度一覧表は、ICH国際医学用語集（MedDRA）日本語版に従って医師報告用語（国内臨床試験において医師から報告された副作用名）を読み替え、器官分類毎に集計しています。

## (2) 重大な副作用と初期症状

## 1) 突発的睡眠 (0.1~5%未満) :

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。

2) 幻覚 (15.4%), 妄想, せん妄, 激越 (0.1~5%未満), 錯乱 (頻度不明<sup>注)</sup>) :

幻覚 (主に幻視), 妄想, せん妄, 激越, 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) 悪性症候群 (頻度不明<sup>注)</sup>) :

パーキンソン病患者において、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。

注) 海外添付文書に記載されたものであるため頻度不明 (国内の臨床試験では認められなかった副作用)。

## (3) 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
過敏症				過敏症状
皮膚		多汗, 蕁麻疹, 網状皮斑		そう痒症, 発疹
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇 (7.5%)	背部痛, 腰痛		
中枢・末梢神経系	ジスキネジア (17.5%), 傾眠 (16.8%), めまい (12.5%), 頭痛 (5.5%)	頭痛, ジストニア, 緊張亢進, 舌麻痺, 運動過多, ミオクローヌス, 声が出にくい, 異常感覚, 知覚減退, パーキンソニズムの増悪, 浮動性めまい	失神	
自律神経系	口内乾燥 (8.3%)	起立性低血圧, 高血圧, 唾液増加		
感覚器		苦味, 眼のちらつき, 複視, 羞明		霧視, 視力低下
精神神経系	食欲不振 (12.2%), 不眠 (6.5%)	不安, 神経過敏, 気分高揚感, 悪夢, 早朝覚醒, ねぼけ様症状, 異夢, 徘徊		病的性欲亢進, 性欲減退, 過食 (体重増加), 病的賭博, 強迫性購買, 健忘, 不穏
消化管	悪心 (29.9%), 嘔気 (16.9%), 消化不良 (11.9%), 便秘 (9.0%), 胃不快感 (6.9%), 嘔吐 (5.9%)	腹痛, 胃潰瘍, 口内炎, 胃炎, 鼓腸放屁, イレウス, 上腹部痛		体重減少
肝臓		肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH上昇等)		
内分泌		プロラクチン低下, 成長ホルモン上昇		
代謝		血糖値上昇		
循環器		心悸亢進, 低血圧, 動悸		
泌尿器系		排尿頻回, 尿蛋白陽性		
一般的全身障害		末梢性浮腫, 胸痛, 倦怠感, 疲労感, 脱力感, 手がピリピリする, 転倒, 口渇		
呼吸器		呼吸困難	肺炎, しゃっくり	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 日本と欧米での試験における安全性の比較

副作用発現頻度は、L-DOPA 併用患者を対象とした試験では、日本で 71.90% (197/274 例)、欧米で 84.35% (722/856 例) であり、L-DOPA 非併用患者を対象とした試験では、日本で 71.43% (45/63 例)、欧米で 73.63% (229/311 例) であった。

L-DOPA 併用試験では、日本、欧米とも、ジスキネジアの発現頻度が最も高く、その他、めまい、嘔気、幻覚の発現頻度も高く認められた。L-DOPA 非併用試験では、日本、欧米ともに嘔気、傾眠、めまいの発現頻度が高く認められた。

2) 臨床検査値・理学検査（心電図、血圧、脈拍数、網膜電位図）

日本における L-DOPA 非併用及び併用患者を対象とした試験において、臨床的に問題となる異常変動があると判定され、プラミペキソールとの因果関係が否定できないと考えられた臨床検査項目あるいは理学検査所見が散見されたが、異常変動が特定の検査項目あるいは検査所見に偏ることはなかった。

プラミペキソールとの因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動の発現頻度

(パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験成績)

検査実施例数		336			検査項目／異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)
異常変動発現例数 (%)		68 (20.24)			検査項目／異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)
異常変動発現件数		153			検査項目／異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)
検査項目／異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)	検査項目／異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)
尿検査	尿蛋白陽性	5	326	1.53	血液生化学的検査	クレアチン上昇	1	334	0.30
	尿糖陽性	1	326	0.31		CK (CPK) 上昇	24	318	7.55
	尿ウベリノゲン	1	325	0.31		AST (GOT) 上昇	13	334	3.89
血液学的検査	赤血球数減少	3	336	0.89		ALT (GPT) 上昇	14	333	4.20
	血色素量減少	3	336	0.89		LDH 上昇	16	333	4.80
	ヘマトクリット減少	3	336	0.89		ALP 上昇	8	332	2.41
	白血球減少	2	336	0.60		γ-GTP 上昇	8	329	2.43
	白血球増多	3	336	0.89		血糖値上昇	9	320	2.81
	好中球増多	1	328	0.30		内分泌機能検査	プロラクチン上昇	1	115
	好酸球増多	1	328	0.30	プロラクチン低下		1	115	0.87
	単球増多	1	328	0.30	成長ホルモン上昇		3	110	2.73
リンパ球減少	1	328	0.30	T3 下降	1		123	0.81	
血液生化学的検査	総蛋白低下	4	332	1.20	T4 下降		1	129	0.78
	アルブミン低下	2	322	0.62	TSH 上昇		1	130	0.77
	BUN 上昇	6	329	1.82	理学検査		心電図異常	2	321
	尿酸上昇	3	326	0.92		血圧低下	1	335	0.30
	K 低下	1	332	0.30		脈拍数減少	1	333	0.30
	P 上昇	1	38	2.63		網膜電位検査異常	2	29	6.90
	総ビリルビン 上昇	4	333	1.20					

(特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内臨床試験成績)

検査実施例数		169		
異常変動発現例数 (%)		18 (10.7)		
異常変動発現件数		26		
検査項目/異常項目		発現件数	実施例数	発現頻度 (%)
血液学的検査	ヘマトクリット減少	2	169	1.2
	ヘモグロビン減少	2	169	1.2
	好酸球増加	5	169	3
	カリウム増加	1	169	0.6
	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	169	0.6
	クレアチンキナーゼ増加	4	168	2.4
	血糖値上昇	1	168	0.6
	総コレステロール増加	1	168	0.6
	トリグリセリド増加	7	169	4.1
	尿酸増加	1	169	0.6
	アルブミン減少	1	149	0.7

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

**9. 高齢者への投与**

- (1) パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において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い傾向が認められているので、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、少量（1日1回0.125mg）から投与を開始するなど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]

### 10. 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。〕

### 11. 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）

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 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。〔「薬物動態」の項参照〕

## 14. 適用上の注意

**薬剤交付時**

- (1) 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。]
- (2) 本剤は光に対して不安定なため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

## 15. 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/日以上と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。

## 16. その他

安全性の特徴に関する事項

- 1) 突発的睡眠 (Sudden onset of sleep, SOOS) について<sup>51, 52)</sup>

海外における市販後集積症例報告として、1998 年 10 月に医師からプラミペキソール服用中の 8 名の患者が自動車運転中の睡眠発作 (sleep attack) が原因と考えられる自動車事故を起こしたとの報告があった<sup>51)</sup>。これに対応して、欧州及び米国において CPMP 及び FDA とのディスカッションの後、欧州では 1999 年 7 月に 'Dear Doctor Letter' を、米国では 1999 年 8 月に 'Dear Health Care Letter' を発行し医療関係者にこの有害事象の危険性について注意を喚起した。また、「睡眠発作 (sleep attack)」という有害事象名は適切ではなく、「突発的睡眠 (Sudden onset of sleep, SOOS)」に変更された。日本においても、プラミペキソール服用患者に対する注意喚起を徹底するために、「突発的睡眠」を「警告」及び「重要な基本的注意」の項に設定した。（「警告」、「重要な基本的注意」の項）

なお、「突発的睡眠」は本剤に特有の有害事象ではなく、L-DOPA やドパミンアゴニストに共通して発現するものであり、2002 年に CPMP<sup>52)</sup>がドパミン作動性薬剤の共通した有害事象として position statement を発表している。本邦においても、2003 年 3 月に総ての L-DOPA 製剤とドパミンアゴニストについて、「突発的睡眠」に関する注意喚起が添付文書に記載されている。

なお、特発性レストレスレッグス症候群患者を対象にした国内の臨床試験において、突発的睡眠の副作用報告はなかった。

- 2) 網膜に対する影響について<sup>53)</sup>

アルビノラットにおけるがん原性試験（2 年間混餌投与）において、投与 76 週以降にプ

ラミペキソール 2.0mg/kg 及び 8.0mg/kg で用量依存的な網膜変性の増加が認められた。網膜変性の発生機序について検討したところ、光の透過度が低い有色ラットでは影響がみられず、網膜変性はアルビノラットに特異的な変化であり、以下の臨床試験の結果からもメラニンをもつヒトにおいては、プラミペキソール投与による網膜変性の発生の危険性は低いと考えられた。

プラミペキソールまたは他のドパミン受容体作動薬（プロモクリプチン、ペルゴリド等）で継続して2.5年以上の投与を受けているパーキンソン病患者を対象として、要因をマッチさせ、盲検下での評価を欧州11ヵ国で実施した結果から、パーキンソン病患者に対する長期投与において、安全性の点から特にプラミペキソールは他のドパミン受容体作動薬よりも多く網膜変性徴候を引き起こすことはないと考えられた。

（「非臨床試験に関する項目、毒性」の項参照）

### 3) 依存性について<sup>8)</sup>

「栗原らの調査用紙」を一部改変したものを用い、長期投与試験の治験薬が投与された170例中159例（L-DOPA非併用例39例、L-DOPA併用例120例）において、中枢神経症候及び退薬症候の調査を行った結果、プラミペキソールに依存性を示したと考えられる症例は認められなかった。

### 4) Augmentation について

Augmentation はドパミン刺激性薬剤によるレストレスレッグス症候群患者にみられる治療合併症である。Augmentation は治療薬投与前でのレストレスレッグス症候群症状が発現する時間帯よりも2時間以上早く発現するようになった状態が直前の1週間に5日間以上持続することと定義されている。

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした、国内第Ⅲ相試験において、本剤投与により141例中4例（2.8%）に有害事象としてAugmentationが報告されている。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理試験において、プラミペキソールはその主薬理作用に基づくと推測される作用を示した。特に経口投与では嘔吐作用、鎮静作用及び心拍数の低下作用を示した。その他の観察された作用は、静脈内投与や高用量の経口投与、または高濃度 (*in vitro*) のプラミペキソールによるものであった。

1) 呼吸循環器系に及ぼす影響<sup>54, 55)</sup>

プラミペキソールは、血圧低下作用（麻酔イヌで 0.1, 1mg/kg i. v.<sup>54)</sup>、麻酔ウサギで 0.03～1.0mg/kg i. v.<sup>55)</sup>）及び心拍数減少作用（麻酔ウサギで 0.1～1.0mg/kg i. v.<sup>55)</sup>）を示した。麻酔ウサギでの作用はドパミン D2 受容体拮抗薬で抑制されたことから<sup>55)</sup> プラミペキソールによる血圧低下、心拍数減少作用は、末梢のシナプス前ドパミン D2 受容体刺激による作用と考えられる。

2) 消化器系に及ぼす影響<sup>56)</sup>

イヌにおいて、プラミペキソールは嘔吐を誘発した（ED<sub>50</sub> は 0.0067mg/kg p. o. , 0.0052mg/kg s. c.）。この作用はドパミン D2 受容体拮抗薬のメトクロプラミドにより用量依存的に抑制されたことより、ドパミン D2 受容体刺激作用に基づくものと考えられる。

また、マウスにおいて高用量（ID<sub>50</sub>=13.7mg/kg p. o.）で腸管輸送能を抑制した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>57, 58)</sup>LD<sub>50</sub> (mg/kg/日)

動物		投与経路	経口
ラット	♂		>800
	♀		548
マウス	♂		1700
	♀		1700

## (2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間経口投与試験<sup>59)</sup>

0.5, 4, 25mg/kg/日の用量を投与し, 4mg/kg/日以上では自発運動増加に伴う摂餌量及び体重増加抑制がみられ, 雌では本薬投与による血中プロラクチン減少に基づくと考えられる黄体の肥大及び子宮拡張などの変化が認められた。無毒性量は0.5mg/kg/日と判断した。

2) ミニブタ 13 週間経口投与試験<sup>60)</sup>

0.3, 1, 5mg/kg/日の用量を投与し, 0.3mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び一般状態の変化, 特に自発運動量が増加したが, その他の検査項目に特記すべき毒性変化はみられなかった。無毒性量は0.3mg/kg/日未満と判断した。

3) ラット 52 週間経口投与試験<sup>61)</sup>

0.5, 3, 15mg/kg/日の用量を投与し, 0.5mg/kg/日以上の雌では摂餌量の減少に伴い体重増加抑制がみられた。3mg/kg/日以上の雌では, 上記ラット 13 週間試験とほぼ同様の変化がみられ, 無毒性量は0.5mg/kg/日と判断した。

4) アカゲザル 52 週間経口投与試験<sup>62)</sup>

0.1, 0.5, 2mg/kg/日の用量を投与し, 各投与群で興奮症状がみられたが, 0.5mg/kg/日以上では興奮症状に伴って, 外傷, 自傷行為がみられたことから, 無毒性量は0.1mg/kg/日と判断した。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>63~65)</sup>

ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験<sup>63)</sup>では, 2.5mg/kg/日投与群で妊娠率の低下及び着床阻害がみられたが, これは本薬のドパミン作動性に基づく血清プロラクチン産生抑制によるものと考えられた。器官形成期投与試験<sup>64)</sup>では, 1.5mg/kg/日投与群で生存胎児数の減少が認められ, 周産期及び授乳期投与試験<sup>65)</sup>では, 0.5mg/kg/日投与群で出生児体重の低下がみられた。催奇形性は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

1) 依存性<sup>8)</sup>

国内で実施された長期投与臨床試験において、薬物依存に関する観察結果から依存性はないと判断された。

また、類薬の長期投与試験での依存性調査においても依存性は認められなかった。したがって、本薬に依存性はないと判断し、動物を用いた依存性試験は実施しなかった。

## 2) 抗原性

ラット、ミニブタ及びサルを用いた反復投与毒性試験では、抗原性を示唆するような毒性変化は認められなかったことから、抗原性試験は実施しなかった。

3) 遺伝毒性<sup>66~69)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験<sup>66)</sup>、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験<sup>67)</sup>、染色体異常試験<sup>68)</sup>、マウス骨髄細胞を用いた小核試験<sup>69)</sup>で、プラミペキソールに遺伝毒性は認められなかった。

4) がん原性<sup>70, 71)</sup>

本薬に基づくがん原性は示されなかった。

## 5) 類縁物質

類縁物質が認められ、類縁物質の限度値レベルでの安全性が確認された。

6) 網膜変性に関する検討<sup>53)</sup>

アルビノラットにおけるがん原性試験（2年間混餌投与）において、投与76週以降にプラミペキソール2.0mg/kg/日及び8.0mg/kg/日で用量依存的な網膜変性の増加が認められた。病理組織学的には網膜外顆粒層の減少及び杆状体・錐状体層ディスクの減少・消失であった。

網膜変性の発生機序について検討したところ、アルビノラットでは過剰な光により、disk sheddingが抑制され、退行的に網膜変性をもたらされた。したがって、プラミペキソールは光によるshedding抑制に増強的に働くことが示唆された。しかし、光の透過度が低い有色ラットでは影響がみられず、ミニブタ、アカゲザル、アルビノマウスの長期投与試験でも網膜に対する影響はみられなかった。

以上のことから、このプラミペキソールの網膜に対する影響はメラニン色素を持たないアルビノラットに特異的な変化と判断された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬，処方せん医薬品（注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 1) 薬局での取り扱いについて

本剤は処方せん医薬品に指定されている。

（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

#### 2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 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。]

(2) 本剤は光に対して不安定なため，服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ビ・シフロール錠 0.125mg：100錠（10錠 × 10）PTP（アルミニウムブリスター）

500錠（10錠 × 50）PTP（アルミニウムブリスター）

ビ・シフロール錠 0.5mg：100錠（10錠 × 10）PTP（アルミニウムブリスター）

500錠（10錠 × 50）PTP（アルミニウムブリスター）

### 7. 容器の材質

PTPシート：両面アルミニウムブリスター包装

製剤（裸錠）は光の影響を受けるため，アルミニウムブリスター包装により品質を確保した。

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分：なし

同効薬：プロモクリプチンメシル酸塩，ペルゴリドメシル酸塩，タリペキソール塩酸塩，カベルゴリン，ロピニロール塩酸塩

**9. 国際誕生年月日**

1997年7月1日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2003年12月2日

承認番号：ビ・シフロール錠 0.125mg 21500AMY00154000  
 ビ・シフロール錠 0.5mg 21500AMY00155000

**11. 薬価基準収載年月日**

2003年12月12日

**12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容**

効能・効果追加：中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

製造販売承認年月日：2010年1月20日

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

1) パーキンソン病

8年（2003年12月2日～2011年10月15日）

2) 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

4年（2010年1月20日～2014年1月19日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

**16. 各種コード**

	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ビ・シフロール錠 0.125mg	115711601	1169012F1022	620000435
ビ・シフロール錠 0.5mg	115712301	1169012F2029	620000436

### 17. 保険給付上の注意

パーキンソン病は、原因が不明であり、治療法も確立していないことから、特定疾患（難病）に指定されている。パーキンソン病の重症度が YahrⅢ度以上（生活機能障害度のⅡ度以上）であれば、特定疾患治療研究制度により医療補助の対象に指定されているが、自治体により支援の内容や条件が異なっている。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Mizuno Y. et al. : Movement Disorder 18, 10, 1149-1156, 2003
- 2) Shannon K.M. et al. : Neurology 49, 3, 724-728, 1997
- 3) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 4) Guttman M. et al. : Neurology 49, 4, 1060-1065, 1997
- 5) 入江伸ほか : 臨床医薬 19, 149-161, 2003
- 6) 入江伸ほか : 臨床医薬 19, 163-177, 2003
- 7) 水野美邦ほか : 臨床医薬 19, 2, 179-204, 2003
- 8) 水野美邦ほか : 神経治療学 20, 4, 465-477, 2003
- 9) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 10) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 11) Sha K. et al. : 社内資料
- 12) Partinen M. et al. : Sleep Medicine, 7, 407-417, 2006
- 13) Sha K. et al. : 社内資料
- 14) Wolfgang H. et al. : Mov. Disord., 22, 213-219, 2007
- 15) Winkelmann J.W. et al. : Neurol., 67, 1034-1039, 2006
- 16) Trenkwalder C. et al. : Mov. Disord., 21, 1404-1410, 2006
- 17) Mierau J. et al. : 社内資料
- 18) Mierau J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 290, 29-36, 1995
- 19) Bechtel W.D. et al. : 社内資料
- 20) Mierau J. : Clin. Neuropharmacol., 18, Suppl. 1, S195-S206, 1995
- 21) Domino E.F. et al. : Eur. J. Pharmacol., 325, 137-144, 1997
- 22) 武内正吾ほか : 医学と薬学 49, 973-983, 2003
- 23) Domino E.F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 287, 983-987, 1998
- 24) 日本神経学会治療ガイドライン-パーキンソン病治療ガイドライン2002, 臨床神経学, 42, 430-494, 2002
- 25) Parkinson study group : JAMA 287, 1653-1661, 2002
- 26) Kitamura Y. et al. : Japan J. Pharmacol., 74, 51-57, 1997
- 27) Kitamura Y. et al. : Mol. Pharmacol., 54, 1046-1054, 1998
- 28) Vu T.Q. et al. : J. Neural. Transm., 107, 159-176, 2000
- 29) Trenkwalder C. et al. : Lancet Neurol., 4, 465-475, 2005
- 30) Winkelmann J. et al. : Sleep Medicine, 2, 57-61, 2001
- 31) Manconi M. et al. : Sleep Medicine, 8, 491-497, 2007
- 32) Levant B. et al. : Neuroscience Letters, 303, 9-12, 2001
- 33) Ondo W.G. et al. : Mov. Disord., 15, 154-158, 2000
- 34) 吉川浩一ほか : 社内資料
- 35) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 36) Haertter S. : 社内資料
- 37) Sisson, L.T. et al. : 社内資料

- 38) Wright C.E. et al : 社内資料
- 39) Yamamura N. et al : 社内資料
- 40) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 41) Dansirikul C. et al : 社内資料
- 42) Wright C.E. et al. : 社内資料
- 43) Haeselbarth V. et al. : 社内資料
- 44) Haeselbarth V. et al. : 社内資料
- 45) Yokoyama K. et al. : 薬物動態 14, 300-308, 1999
- 46) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 47) 横山万年ほか : 社内資料
- 48) Richer I. et al. : 社内資料
- 49) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 50) Steenwyk, R.C. et al. : 社内資料
- 51) Frucht S. et al. : Neurology 52, 1908-1910, 1999
- 52) CPMP Position statement, London, 2002
- 53) Hewett C. et al. : 社内資料
- 54) 渡辺穰ほか : 社内資料
- 55) Stockhaus K. et al. : 社内資料
- 56) Bauer R. et al. : 社内資料
- 57) Schuster A. et al. : 社内資料
- 58) Schuster A. et al. : 社内資料
- 59) Hewett C. et al. : 社内資料
- 60) Koellmar H. et al. : 社内資料
- 61) Hewett C. et al. : 社内資料
- 62) Zuehlke U. et al. : 社内資料
- 63) Niggeschulze A. et al. : 社内資料
- 64) Niggeschulze A. et al. : 社内資料
- 65) Niggeschulze A. et al. : 社内資料
- 66) Ellenberger J. et al. : 社内資料
- 67) Ellenberger J. et al. : 社内資料
- 68) Enninga I.C. et al. : 社内資料
- 69) Ellenberger J. et al. : 社内資料
- 70) Hewett C. et al. : 社内資料
- 71) Hewett C. et al. : 社内資料

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤はパーキンソン病を適応症として、米国において1995年12月に承認申請が行われ、1997年7月に承認された。欧州連合（EU）では1996年5月に中央認可方式で承認申請が行われ、1997年10月に承認された。

特発性レストレスレッグス症候群については、米国およびEUにおいて2005年7月に効能追加のための承認申請が行われ、2006年4月にEUで、続いて2006年11月に米国で承認された。パーキンソン病を適応症として89カ国、特発性レストレスレッグス症候群を適応症として世界73カ国で承認されている（2009年6月現在）。

プラミペキソールの主要国における承認状況

国名（地域）	パーキンソン病 承認年月	特発性（一次性）レストレスレッグス症候群 承認年月
米国	1997年7月	2006年11月
EU	1997年10月	2006年4月
スイス	1997年12月	2006年6月
カナダ	1998年1月	2006年9月
オーストラリア	1999年3月	2006年8月
ニュージーランド	1999年8月	2006年3月
ロシア	2006年6月	2008年8月
アルゼンチン	1998年5月	2006年9月
ブラジル	1998年5月	2006年7月
韓国	2001年3月	2007年2月
台湾	2004年7月	2006年10月
タイ	2001年10月	2006年12月
フィリピン	2002年10月	2006年6月
日本	2003年10月	2010年1月

2. 海外における臨床支援情報

主要国における添付文書の概略を示す。

主要国における添付文書の概略

	日本	米国	EU																																				
販売名	ビ・シフロール錠 0.125mg ビ・シフロール錠 0.5mg	Mirapex 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg, 1.0mg, 1.5mg Tablets	SIFROL / Mirapexin 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 1.5mg Tablets																																				
承認年月	2003年12月 (パーキンソン病) 2010年1月 (レストレスレッグス症候群)	1997年7月 (パーキンソン病) 2006年11月 (レストレスレッグス症候群)	1997年10月 (パーキンソン病) 2006年4月 (レストレスレッグス症候群)																																				
剤型・含量	プラミペキソール塩酸塩水和物として0.125mg, 0.5mg含有する錠剤	プラミペキソール塩酸塩水和物として0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg, 1.0mg および 1.5mg 含有する錠剤	プラミペキソール塩酸塩水和物として0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg および 1.5mg 含有する錠剤																																				
効能・効果	1. パーキンソン病 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群)  <効能・効果に関連する使用上の注意> レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群) の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。	1. 特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療 2. 中等度～高度の一次性レストレスレッグス症候群	1. 特発性パーキンソン病の徴候及び症状の治療 2. 中等度～高度の特発性レストレスレッグス症候群																																				
用法・用量	1. パーキンソン病 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.25mgからはじめ、2週目に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 (標準1日量1.5～4.5mg) を定める。1日量がプラミペキソール塩酸塩水和物として1.5mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5mg以上の場合には3回に分割して毎食後経口投与する。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> 1. パーキンソン病 (1) 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。	1. パーキンソン病 本剤の臨床試験では起立性低血圧などの投与継続が困難な有害事象の発現を防ぐため、低用量から投与が開始されている。本剤はジスキネジア、幻覚、傾眠、口渇などの副作用の発現とのバランスを考え、徐々に増量し、最大治療効果を得ること。  投与開始時: プラミペキソール塩酸塩として0.375mg/日 (1日3回) から開始し、少なくとも5-7日の間隔で徐々に増量する。臨床試験で用いられた推奨される漸増方法を次表に示す。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>1回量 (mg), 回数</th> <th>1日量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.125×3</td><td>0.375</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.25×3</td><td>0.75</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.5×3</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.75×3</td><td>2.25</td></tr> <tr><td>5</td><td>1.0×3</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>6</td><td>1.25×3</td><td>3.75</td></tr> <tr><td>7</td><td>1.5×3</td><td>4.50</td></tr> </tbody> </table>	週	1回量 (mg), 回数	1日量 (mg)	1	0.125×3	0.375	2	0.25×3	0.75	3	0.5×3	1.5	4	0.75×3	2.25	5	1.0×3	3.0	6	1.25×3	3.75	7	1.5×3	4.50	1. パーキンソン病 本剤は1日3回に分割して経口投与する。食前あるいは食後のいずれの服用も可とする。  初期投与量: プラミペキソール塩酸塩として0.375mg/日から開始し、5-7日毎に増量する。投与継続が困難な副作用の発現がない場合に徐々に漸増し、最大治療効果を得ること。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>1回量 (mg), 回数</th> <th>1日量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.125×3</td><td>0.375</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.25×3</td><td>0.75</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.5×3</td><td>1.50</td></tr> </tbody> </table> さらに増量が必要な場合には、1週間毎に0.75mg/日ずつ、最大1日量4.5mgまで増量できる。 維持量: 本剤の維持量範囲は0.375-4.5mg/日である。臨床試験では本剤1.5mg/日の投与より効果発現が観察されている。更に増量する場合は、本剤の有効性と忍容性を	週	1回量 (mg), 回数	1日量 (mg)	1	0.125×3	0.375	2	0.25×3	0.75	3	0.5×3	1.50
週	1回量 (mg), 回数	1日量 (mg)																																					
1	0.125×3	0.375																																					
2	0.25×3	0.75																																					
3	0.5×3	1.5																																					
4	0.75×3	2.25																																					
5	1.0×3	3.0																																					
6	1.25×3	3.75																																					
7	1.5×3	4.50																																					
週	1回量 (mg), 回数	1日量 (mg)																																					
1	0.125×3	0.375																																					
2	0.25×3	0.75																																					
3	0.5×3	1.50																																					

	日本	米国	EU																													
用法・用量 (続き)	<p>(2) 腎機能障害患者に対する投与方法</p> <p>本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満）に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大 1 回量は 1.5mg とする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CLcr</th> <th>投与方法</th> <th>初回/最大</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≥50</td> <td>1 日 2 回 (1.5mg 未満)</td> <td>0.125mg ×</td> </tr> <tr> <td>1 日 3 回 (1.5mg 以上)</td> <td>2/4.5mg</td> </tr> <tr> <td>50 &gt; ≥20</td> <td>1 日 2 回</td> <td>0.125mg × 2/3.0mg</td> </tr> <tr> <td>20 &gt;</td> <td>1 日 1 回</td> <td>0.125mg × 1/1.5mg</td> </tr> </tbody> </table>	CLcr	投与方法	初回/最大	≥50	1 日 2 回 (1.5mg 未満)	0.125mg ×	1 日 3 回 (1.5mg 以上)	2/4.5mg	50 > ≥20	1 日 2 回	0.125mg × 2/3.0mg	20 >	1 日 1 回	0.125mg × 1/1.5mg	<p>維持量投与時：臨床試験において、本剤は L-DOPA と併用あるいは非併用患者に投与され、1.5-4.5mg/日（1 日 3 回投与）の用量範囲で本剤の有効性および安全性が確認されている。</p> <p>初期パーキンソン病患者を対象に、目標維持量（3.0mg/日、4.5mg/日、6.0mg/日）まで漸増した試験では、本剤 1.5mg/日の投与で得られた以上の効果は示されなかった。しかしながら、用量の増加に伴い、起立性低血圧、悪心、便秘、傾眠、健忘などの有害事象が発現し、これら有害事象は本剤 3mg/日を超える投与群ではプラセボ群の 2 倍多く発現した。本剤 1.5mg/日投与群では傾眠の発現率はプラセボ群と同等であった。</p> <p>本剤を L-DOPA と併用する場合、L-DOPA の減量が考慮される。進行期パーキンソン病患者を対象とした試験では、L-DOPA の用量は平均 27% 減量された。</p> <p>腎機能障害時：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>程度 (CLcr)</th> <th>初回量 (mg)</th> <th>最大量 (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 &lt;</td> <td>0.125 × 3</td> <td>1.5 × 3</td> </tr> <tr> <td>35 ≤ &lt; 59</td> <td>0.125 × 2</td> <td>1.5 × 2</td> </tr> <tr> <td>15 ≤ &lt; 34</td> <td>0.125 × 1</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>&lt; 15</td> <td colspan="2">使用経験なし</td> </tr> </tbody> </table>	程度 (CLcr)	初回量 (mg)	最大量 (mg)	60 <	0.125 × 3	1.5 × 3	35 ≤ < 59	0.125 × 2	1.5 × 2	15 ≤ < 34	0.125 × 1	1.5	< 15	使用経験なし		<p>考慮すること。臨床試験では 1.5mg/日未満の用量が投与された例は約 5% に過ぎなかった。本剤 1.5mg/日より高い用量の投与で L-DOPA の減量が可能であった。個々の患者で異なるが、漸増期および維持期を通じて L-DOPA の減量が望ましい。</p> <p>投与中止時：ドパミン作動薬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。1 日量が 0.75mg になるまで、1 日毎に 0.75mg 漸減する。次に、1 日量を 0.375mg に漸減後、中止する。腎機能障害時：本剤は腎排泄型薬剤であり、投与は次の方法で行う。CLcr が 50mL/分を超える場合、減量は不要である。20mL/分 ≤ CLcr &lt; 50mL/分の場合、初回投与量は 0.125mg の分 2 とする。CLcr が 20mL/分未満の場合、初回投与量は 0.125mg の分 1 とする。腎機能低下の程度に応じた減量が必要である。例えば CLcr が 30% 低下すれば、本剤の 1 日量を 30% 減量する。投与回数も、20mL/分 ≤ CLcr &lt; 50mL/分の場合は分 2、CLcr が 20mL/分未満の場合は分 1 とする。</p> <p>肝機能障害時：本剤は吸収後、大部分（約 90%）が腎臓から排泄されるため、肝不全患者に対する用量調節は不要と考えられる。ただし、肝機能異常患者での薬物動態試験は実施していない。</p>
	CLcr	投与方法	初回/最大																													
≥50	1 日 2 回 (1.5mg 未満)	0.125mg ×																														
	1 日 3 回 (1.5mg 以上)	2/4.5mg																														
50 > ≥20	1 日 2 回	0.125mg × 2/3.0mg																														
20 >	1 日 1 回	0.125mg × 1/1.5mg																														
程度 (CLcr)	初回量 (mg)	最大量 (mg)																														
60 <	0.125 × 3	1.5 × 3																														
35 ≤ < 59	0.125 × 2	1.5 × 2																														
15 ≤ < 34	0.125 × 1	1.5																														
< 15	使用経験なし																															
	<p>2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</p> <p>通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25 mg を 1 日 1 回就寝 2~3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125mg より開始し、症状に応じて 1 日 0.75 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）</p> <p>特発性レストレスレッグス症候群における 1 日最大投与量（0.75 mg）は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満の高度な腎機</p>	<p>投与中止時：本剤の投与を中止する際には、1 週間かけて漸減することが推奨される。</p> <p>2. レストレスレッグス症候群</p> <p>推奨される開始用量は 0.125mg 1 日 1 回就寝 2~3 時間前投与である。さらなる症状の改善を要する患者には、4~7 日の間隔で増量できる（表）。長期投与試験の一部の患者においては 0.75mg まで増量されたが、0.75mg 投与が 0.5mg より更なるベネフィットをもたらすという根拠はない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステップ</th> <th>期間</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>4-7 日</td> <td>0.125mg</td> </tr> <tr> <td>2*</td> <td>4-7 日</td> <td>0.25mg</td> </tr> <tr> <td>3*</td> <td>4-7 日</td> <td>0.5mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：必要に応じ</p>	ステップ	期間	用量	1	4-7 日	0.125mg	2*	4-7 日	0.25mg	3*	4-7 日	0.5mg	<p>2. レストレスレッグス症候群</p> <p>本剤は水とともに服用し、食前あるいは食後のいずれの服用も認められる。推奨される開始用量は 0.125mg 1 日 1 回就寝 2~3 時間前投与である。さらなる症状の改善を要する患者には、4~7 日間隔で最大 0.75mg まで増量できる。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステップ</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.125mg</td> </tr> <tr> <td>2*</td> <td>0.25mg</td> </tr> <tr> <td>3*</td> <td>0.50mg</td> </tr> <tr> <td>4*</td> <td>0.75mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：必要に応じ</p> <p>本剤の長期間の有効性は十分検証されておらず、3 カ月</p>	ステップ	用量	1	0.125mg	2*	0.25mg	3*	0.50mg	4*	0.75mg							
ステップ	期間	用量																														
1	4-7 日	0.125mg																														
2*	4-7 日	0.25mg																														
3*	4-7 日	0.5mg																														
ステップ	用量																															
1	0.125mg																															
2*	0.25mg																															
3*	0.50mg																															
4*	0.75mg																															

XII. 参考資料

	日本	米国	EU
用法・用量 (続き)	<p>能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。</p>	<p>腎機能障害患者への投与: 重度および中等度の腎機能障害があるレストレスレッグス症候群患者 (CLcr が 20-60mL/分) では、漸増期間を 14 日間に延長すること。</p> <p>投与中止時: レストレスレッグス症候群患者を対象とした 1 日 1 回 0.75mg を最高用量とする試験で、漸減することなく本剤の投与を中止した。</p>	<p>後の患者の反応性を評価し、治療の継続の必要性を検討すること。</p> <p>投与中止時: レストレスレッグス症候群では 1 日量として 0.75mg を超えないため、漸減なしに中断可能である。リバウンド現象 (治療を突然中止した後の症状の悪化) の可能性は否定できない。</p> <p>腎機能障害患者への投与: プラミベキソールの排泄は腎機能に影響を受ける。CLcr が 20mL/分を超える患者に対しては、1 日量を減量する必要はない。透析中の患者または重度の腎障害患者での評価は行われていない。</p> <p>肝障害患者への投与: 吸収される薬剤の約 90% は腎臓を介して排泄されることから、肝不全患者での用量調整は不要である。</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

**【資料請求先】**

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

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)