

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

添付文書改訂のお知らせ

2011年4月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

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

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg

ビ・シフロール[®]錠 0.5mg

BI·Sifrol[®]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

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

謹啓

平素は弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ビ・シフロール[®]錠 0.125mg・0.5mg** の添付文書を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)および自主改訂により下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容 (_____ 部 追加・改訂、 _____ 削除)

改 訂 後					改 訂 前				
<用法・用量に関する使用上の注意> 1. パーキンソン病 (中略、現行と同じ) (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]					<用法・用量に関する使用上の注意> 1. パーキンソン病 (中略) (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。 [「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 (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 ≥50	1日量として 1.5mg未満： 1日2回投与 1日量として 1.5mg以上： 1日3回投与	0.125mg x2回	4.5 mg (1.5mg x 3回)		クレアチニン クリアランス ≥50	1日量として 1.5mg未満： 1日2回投与 1日量として 1.5mg以上： 1日3回投与	0.125mg x2回	4.5 mg (1.5mg x 3回)	
50> クレアチニン クリアランス≥20	1日2回投与	0.125mg x2回	2.25 mg (1.125mg x 2回)		50> クレアチニン クリアランス≥20	1日2回投与	0.125mg x2回	3.0 mg (1.5mg x 2回)	
20> クレアチニン クリアランス	1日1回投与	0.125mg x1回	1.5 mg (1.5mg x 1回)		20> クレアチニン クリアランス	1日1回投与	0.125mg x1回	1.5 mg (1.5mg x 1回)	
4. 副作用 (中略、現行と同じ) (2) その他の副作用 (中略、現行と同じ)					4. 副作用 (中略) (2) その他の副作用 (中略)				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
(中略、現行と同じ)					(中略)				
呼吸器		呼吸困難	肺炎、しゃ っくり		呼吸器		呼吸困難	肺炎	
【薬物動態】 (中略) 4. 腎機能障害における薬物動態 (中略、現行と同じ) なお、透析されたプラミペキソール塩酸塩水和物は投与量の約9%であった(外国人データ) ¹⁰⁾ 。 (中略、現行と同じ) また、日本人を含む早期パーキンソン病患者に本剤及びプラミペキソール塩酸塩水和物の徐放錠を投与して得られた血漿中濃度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は約53%低下した ¹¹⁾ 。					【薬物動態】 (中略) 4. 腎機能障害における薬物動態(外国人データ) (中略) なお、透析されたプラミペキソール塩酸塩水和物は投与量の約9%であった ¹⁰⁾ 。 (以下略)				

改訂内容 (_____ 部 追加・改訂)

改 訂 後	改 訂 前
<p>【主要文献】</p> <p>10) Wright C.E. et al:社内資料 外国腎機能障害患者の薬物動態解析</p> <p>11) Dansirikul C. et al:社内資料 母集団薬物動態解析</p> <p>12) Mizuno Y. et al:Movement Disorders 18(10):1149.2003</p> <p>13) Shannon K.M.:Neurology 49(3):724.1997</p> <p>(中略)</p> <p>22) Domino E.F. et al:Eur. J. Pharmacol., 325:137.1997</p> <p>23) Bauer R. et al:社内資料 作用機序に関する薬理学的検討</p>	<p>【主要文献】</p> <p>10) Wright C.E. et al:社内資料 外国腎機能障害患者の薬物動態解析</p> <p>11) Mizuno Y. et al:Movement Disorders 18(10):1149.2003</p> <p>12) Shannon K.M.:Neurology 49(3):724.1997</p> <p>(中略)</p> <p>21) Domino E.F. et al:Eur. J. Pharmacol., 325:137.1997</p> <p>22) Bauer R. et al:社内資料 作用機序に関する薬理学的検討</p>

改訂理由

<p>1. 用法・用量に関する使用上の注意</p> <p>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 1 日最大投与量及び 1 回投与量を改訂いたしました。</p> <p>2. 副作用</p> <p>海外の症例集積により本剤の CCDS¹⁾が改訂されたこと、及び国内においても症例が報告されていることから、「その他の副作用」を改訂し、注意喚起することといたしました。(自主改訂)</p> <p>3. 薬物動態</p> <p>「用法・用量に関する使用上の注意」の改訂において、中等度腎機能障害患者の 1 日最大投与量の設定根拠となった文献情報を追加いたしました。</p>
--

1) CCDS(Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)
 CCDS には、安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社では収集した安全性情報を評価し、必要に応じて CCDS の変更を行っております。

P4~6 にビ・シフロール[®]錠 0.125mg・0.5mg の【用法・用量】【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 199(2011 年 5 月中旬発行予定)」に掲載されます。

ビ・シフロール®錠 0.125mg

ビ・シフロール®錠 0.5mg

改訂後の【用法・用量】【使用上の注意】(~~~~部追加・改訂)

*2011年4月改訂

【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）】

- (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

【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、基準を満たす場合のみ投与すること。

【用法・用量】

1. パーキンソン病
 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0.25mg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日量がプラミベ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。
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、成人にはプラミベ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、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 ≥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 ≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	2.25mg (1.125mg×2回)

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
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 (1.5mg×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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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ことがある(「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

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) 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。

3. 相互作用

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。【「薬物動態」の項参照】
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。

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

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[※])：

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[※])：

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)。

(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
過敏症				過敏症状

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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%)	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、 <u>しゃっくり</u>	

5. 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】

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。

〔「薬物動態」の項参照〕

9. 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。

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。