

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

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

プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠

®＝登録商標

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	0.375mg 錠：1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg 含有 1.5mg 錠：1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg 含有
一般名	和名：プラミペキソール塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Pramipexole Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011 年 4 月 22 日 薬価基準収載年月日：2011 年 7 月 19 日 販売開始年月日：2011 年 7 月 20 日
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
医薬情報担当者の連絡先	
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 https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2024 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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	26
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
4. 吸収	30
5. 分布	31
6. 代謝	34
7. 排泄	34
8. トランスポーターに関する情報	35

9. 透析等による除去率	35
10. 特定の背景を有する患者	35
11. その他	35

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	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	42
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	50

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 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	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56

XI. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	62

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プラミペキソール塩酸塩水和物は、1985 年にドイツバーリンガーインゲルハイム社（現在のバ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。

プラミペキソール速放（IR）錠は、パーキンソン病に対する治療薬として 1997 年 7 月に米国で初めて承認され、続いて 1997 年 10 月に欧州連合（EU）で承認された。日本では 2003 年 12 月に承認を得た（販売名：ビ・シフロール錠 0.125mg/0.5mg）。

プラミペキソール速放（IR）錠のパーキンソン病に対する用法・用量は、維持期（1.5－4.5 mg/日）では 1 日 3 回投与が必要であるが、他の慢性疾患と同様に、パーキンソン病患者でも服薬不遵守（服薬時間を間違える、又は服薬しない）がよくみられ、服薬不遵守はパーキンソン症状緩和の失敗や治療に関連する副作用が発現する原因となることがある。そのため、1 日 1 回投与が可能となり、パーキンソン病患者の利便性及び服薬遵守を向上させるために、プラミペキソール徐放（LA）錠が開発された。

プラミペキソール徐放（LA）錠の早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者及び進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象とした臨床試験の結果、有効性及び安全性が確認された。これらの試験結果に基づき、パーキンソン病に対する治療薬として、2009 年 10 月に欧州連合（EU）で、続いて 2010 年 2 月（早期パーキンソン病）及び 3 月（進行期パーキンソン病）に米国で承認され、2024 年 5 月現在、世界 77 カ国・地域で承認されている。日本では 2011 年 4 月に承認された（日本での販売名：ミラペックス LA 錠 0.375mg/同 1.5mg）。

2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 1 回投与が可能である

本剤は放出が緩やかで 1 日 1 回投与が可能な製剤である。本剤 1 日 1 回投与はプラミペキソール IR 錠の 1 日 3 回投与後の 24 時間までの曝露に相当し、服薬回数の減少による利便性及び服薬遵守の向上が期待できる。（「V. 5（2）臨床薬理試験」の項参照）

2. プラミペキソール IR 錠から本剤へ同一 1 日量で迅速に切り替え可能である

海外での L-Dopa 非併用・併用パーキンソン病患者を対象としたプラミペキソール IR 錠から本剤への切り替え試験において、80%以上の患者で用量調節なしで切り替えに成功している。

日本での L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした試験においても、80%以上の患者で本剤への切り替えに成功している。（「V. 5（4）検証的試験」の項参照）

3. 早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者及び進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者に対する有効性が確認されている

信頼性が確立されたパーキンソン病の評価スケールである UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）を用いた第Ⅲ相国際共同試験において、早期パーキンソン病（L-Dopa

I. 概要に関する項目

非併用)患者でのプラセボに対する優越性及びプラミペキソール IR 錠に対する非劣性が確認されている。また、進行期パーキンソン病 (L-Dopa 併用) 患者に対しても、海外での第Ⅲ相比較試験において、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。L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験においても、プラミペキソール IR 錠と同様の有効性を示した。(「V. 5 (4) 検証的試験」の項参照)

4. 本剤の安全性プロファイルはプラミペキソール IR 錠と同様である

国内外で実施した第Ⅲ相比較試験において、有害事象の発現率及び程度、副作用の面から本剤とプラミペキソール IR 錠の安全性に違いはなく、新たなリスクの上昇もみられていない。(「V. 5 (4) 検証的試験」の項参照)

5. 長期投与における安全性及び有効性が確認されている

国内外で実施した長期投与試験成績において、本剤の長期投与時の安全性及び有効性が確認されている。(「V. 5 (4) 検証的試験」の項参照)

6. 重大な副作用が確認されている

突発的睡眠、幻覚、妄想、せん妄、錯乱、激越、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、悪性症候群、横紋筋融解症、肝機能障害(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用 推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

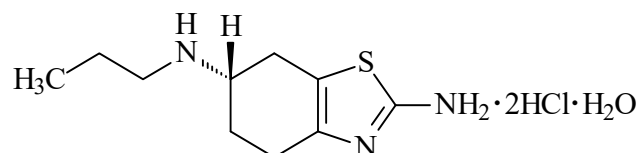
1. 販売名

- (1) 和 名 ミラペックス®LA 錠 0.375mg, ミラペックス®LA 錠 1.5mg
 (2) 洋 名 Mirapex®-LA Tablets 0.375mg, Mirapex®-LA Tablets 1.5mg
 (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 : $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$
 分子量 : 302.26

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

(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 を溶かすのに要した 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。

(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

$$\text{pK}a_1 = 5.2$$

$$\text{pK}a_2 = 9.7$$

(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。

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

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 11. 粒子径分布 注 2)	規格内
	湿度	25℃	93% R. H. 注 1)	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 定項目は規格内。
	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		規格内
加速 試験	40℃	75% R. H.	暗所	ポリエチレン袋 ＋ アルミニウム ラミネート袋 ＋ ファイバードラム	3, 6 ヶ月	規格内		
長期 保存 試験		25℃	60% R. H.	暗所		3－30 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

注 2) 粒子径分布は加速試験及び長期試験のみ実施

3. 有効成分の確認試験法，定量法

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（塩化物の定性反応を呈する）

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) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

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 プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg
剤形	白色の素錠	白色の素錠
外形	  	  
長径	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

(3) 識別コード

薬物本体：ミラペックス®LA 錠 0.375mg :  P1ミラペックス®LA 錠 1.5mg :  P3

(4) 製剤の物性

崩壊試験：本剤は徐放性製剤のため、「9. 溶出性」の項 参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

ミラペックス®LA 錠 0.375mg は、1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg 含有する。

ミラペックス®LA 錠 1.5mg は、1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg 含有する。

添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ミラペックス[®]LA 錠 0.375mg 及びミラペックス[®]LA 錠 1.5mg 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。

なお、苛酷試験は影響を受けやすいミラペックス[®]LA 錠 0.375mg で主に実施し、光条件についてのみミラペックス[®]LA 錠 1.5mg でも実施した。

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	観察項目	結果
苛酷試験	温度 50℃ 60℃	—	暗所	褐色ガラス瓶 密栓	4, 12 週	1. 外観 2. 乾燥減量 (苛酷試験/ 光条件下では実施せず) 3. 溶出性 4. 類縁物質 5. 定量	規格内
	湿度 25℃ 30℃ 40℃	75% R. H.	暗所	褐色ガラス瓶 開栓	4, 12 週		何れの条件下も乾燥減量が規格値をわずかに超えた。その他の項目は規格内。
	光	—	キセノンランプ	ガラス皿	120 万 lx・h 22 時間		規格内
加速試験	40℃	75% R. H.	暗所	アルミニウム ブリスター	1, 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

方法：日局回転バスケット法

試験液 0.05 mol/L リン酸緩衝液 (pH6.8) 500mL

回転数 毎分 100 回転

結果：溶出率は，開始 2 時間で 12～32%，9 時間で 42～62%，24 時間で 70%以上である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

両面アルミニウムブリスター包装

(2) 包装

ミラペックス LA 錠 0.375mg：100 錠 (10 錠 × 10) PTP

ミラペックス LA 錠 1.5mg：100 錠 (10 錠 × 10) PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）は湿度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。

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
パーキンソン病

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤のIR錠であるビ・シフロール錠の用量反応試験の結果を参考に設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する使用上の注意

7.1 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。[8.2、9.1.1、9.1.3、11.1.2参照]

7.2 腎機能障害患者に対する投与法

腎機能障害患者（クレアチンクリアランスが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。[2.2、9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.1.2参照]

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

7.3 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。[9.2.1参照]

(解説)

7.1 パーキンソン病では患者によって薬剤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慮して患者ごとに適した維持量を決める漸増法が採用されている。また、プラミペキソール IR 錠を含むドパミン受容体作動薬は通常週単位で増量されている。これらを踏まえ、本剤の用法・用量は日本及び海外で実施した本剤の臨床試験で用いた漸増法に基づき設定した。プラミペキソールの臨床試験（日本及び欧米）において、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。

7.2 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、その排泄は腎機能の影響を受ける。健康被験者のデータ、腎機能障害を有するパーキンソン病ではない患者のデータ及び日本人を含む早期パーキンソン病患者を対象とした試験（524 試験）で得られたデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、得られた PPK モデルから本剤投与後のプラミペキソールの薬物動態に対する腎機能低下の影響を推測した。本モデルから、腎機能障害患者に対する以下のような推奨用法が示された。

- 軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上）に対しては、本剤の 1 日量を減量する必要はない。
- 中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上 50mL/min 未満）に対しては、治療開始 1 週間は本剤を隔日投与する。治療効果と忍容性に注意しながら慎重に漸増し、増量が必要な場合、最大 1 日量 2.25mg/日まで 0.375mg ずつ漸増する。
- 高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）又は透析患者では本剤の十分な使用経験はないため、これらの患者に対する使用は推奨しない。

そのため、このような患者に対してはプラミペキソール IR 錠の使用が推奨される。

7.3 本剤は 1 日 1 回食後投与で安定した血漿中濃度及び効果を維持することが確認されており、有効性及び安全性の観点から同じ時間帯に投与することが望ましい。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験相： 試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン	被験薬と対照薬の 投与量 ^{注)}	被験者・患者数
第Ⅰ相： 529 試験 (ドイツ)	健康成人男性における 7 種のプロトタイプ LA 錠 0.75mg の定常状態での経口バイオアベイラビリティを IR 錠と比較	反復投与，非盲検，ランダム化，7 期クロスオーバー法	<u>IR 錠の導入期</u> 0.125 mg t.i.d. (3 日間) 0.25 mg t.i.d. (4 日間) <u>クロスオーバー期</u> 7 種のプロトタイプの LA 製剤：0.75 mg q.d. (4 日間)	7 期クロスオーバー 14 例 (IR 錠の導入期 18 例)
第Ⅰ相： 560 試験 (ドイツ)	健康成人男性における 4 種のプロトタイプ LA 錠 0.375mg の単回投与による in vitro-in vivo 相関 (IVIVC) と食事の影響の検討	単回投与，非盲検，ランダム化，5 期クロスオーバー法	<u>IR 錠の導入期</u> 0.125 mg 単回投与 <u>クロスオーバー期</u> 4 種のプロトタイプの LA 錠 (空腹)：0.375 mg q.d. 1 種のプロトタイプの LA 錠 (空腹) (食後)：0.375 mg q.d.	15 例
第Ⅰ相： 530 試験 (ドイツ)	健康成人男性における LA 錠の食事の影響 (4.5 mg)，IR 錠に対する相対バイオアベイラビリティ (4.5 mg) 及び用量比例性の検討	反復投与，二重盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー法 (漸増期・漸減期は非盲検)	<u>漸増期</u> LA 錠 (空腹)：0.375～3.75 mg q.d <u>クロスオーバー期</u> LA 錠 (空腹)：4.5 mg q.d LA 錠 (食後)：4.5 mg q.d IR 錠：1.5 mg t.i.d. <u>漸減期</u> LA 錠 (食後)：3.75 mg/日～0.375 mg/日	39 例 (漸増期) 25 例 (クロスオーバー期)
第Ⅰ相： 545 試験 (ドイツ)	健康成人男女における Thorough QT (TQT) 試験	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，2 期クロスオーバー法	LA 錠：0.375～4.5 mg q.d. (3 日間ごとに漸増) IR 錠：心電図測定時のみ投与 (LA 錠 2.25 及び 4.5mg 投与最終日) 陽性対照群：モキシフロキシシン 400 mg	QTcI 評価：48 例 安全性評価：60 例
第Ⅰ相： 607 試験 (日本)	健康成人男性における LA 錠の IR 錠に対する相対バイオアベイラビリティ及び LA 錠 0.375～1.5mg の用量比例性の検討，	非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー法	LA 錠 0.375 q.d. vs. IR 錠 0.125 t.i.d. (各 5 日間) LA 錠 0.75 mg (5 日間) LA 錠 1.5 q.d. vs. IR 錠 0.5 mg t.i.d. (各 5 日間) LA 錠 0.75mg (1 日間)，LA 錠 0.375 mg (1 日間)	計 24 例
第Ⅰ相： 677 試験 (日本)	健康成人男性における LA 錠 0.375mg と LA 錠 1.5mg の空腹時及び食後投与時の定常状態での生物学的同等性の検討	非盲検，ランダム化，4 期 2-way クロスオーバー法	漸増期： LA 錠 0.375mg q.d. (5 日間) LA 錠 0.75mg q.d. (各 5 日間) クロスオーバー期 LA 錠 0.375mg×4 q.d. vs. LA 錠：1.5mg×1 q.d. (各 5 日間) 空腹及び食後 漸減期 LA 錠 0.75mg q.d. (1 日間) LA 錠 0.375mg q.d. (1 日間)	薬物動態評価：計 27 例 安全性評価：28 例
第Ⅲ相： 524 試験 (日本を含むアジア，欧州，米国における計 14 カ国)	早期 (L-DOPA 非併用) パーキンソン病患者に対する LA 錠とプラセボ，IR 錠との有効性，安全性，忍容性の比較，ならびに薬物動態の検討	二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，プラセボ対照，3 群並行群間，33 週投与	LA 錠：0.375～4.5 mg q.d. IR 錠：0.125～1.5 mg t.i.d. プラセボ	計 539 例 LA 錠：223 例 IR 錠：213 例 プラセボ：103 例
第Ⅲ相： 525 試験 (欧州，日本以外のアジアにおける計 14 カ国)	進行期 (L-DOPA 併用) パーキンソン病患者に対する LA 錠とプラセボ，IR 錠との有効性，安全性，忍容性の比較	二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，プラセボ対照，3 群並行群間，33 週投与	LA 錠：0.375～4.5 mg q.d. IR 錠：0.125～1.5 mg t.i.d. プラセボ	計 518 例 LA 錠：165 例 IR 錠：175 例 プラセボ：178 例

(次頁に続く)

試験相： 試験番号 (実施国)	試験目的	試験デザイン	被験薬と対照薬の 投与量 ^{注)}	被験者・患者数
第Ⅲ相： 610 試験 (日本)	進行期（L-DOPA 併用）パーキンソン病患者に対する LA 錠と IR 錠との安全性、忍容性、有効性、トラフ時の血漿中濃度の検討	二重盲検、ランダム化、ダブルダミー、2 群並行群間、12 週投与	LA 錠：0.375～4.5 mg q. d. IR 錠：0.25～1.5 mg b. i. d 又は t. i. d.	計 112 例 LA 錠：56 例 IR 錠：56 例
	二重盲検期から切り替えた LA 錠の長期投与時の安全性及び有効性を 52 週間の非盲検下で検討	非盲検、52 週投与	LA 錠：0.375～4.5 mg q. d.	計 104 例 LA 錠→LA 錠：51 例 IR 錠→LA 錠：53 例
第Ⅲ相： 636 試験 (欧州における計 3 ヶ国)	早期パーキンソン病患者に対する IR 錠から LA 錠又は IR 錠への即日切り替えの有効性、安全性、忍容性の検討	二重盲検、ランダム化、ダブルダミー、2 群並行群間、9 週間	LA 錠：1.5～4.5 mg q. d. IR 錠：0.5～1.5 mg t. i. d.	計 156 例 LA 錠：104 例 IR 錠：52 例
第Ⅲ相： 633 試験 (524 試験及び 636 試験からの継続投与試験)	早期パーキンソン病患者に対する LA 錠の長期継続投与時の安全性を検討	非盲検、524 試験を完了した患者：80 週投与、636 試験を完了した患者：72 週投与（32 週で中間解析）	LA 錠：0.375～4.5 mg q. d.	計 511 例 524 試験：368 例 636 試験：143 例
第Ⅲ相： 634 試験 (525 試験からの継続投与試験)	進行期パーキンソン病患者に対する LA 錠の長期継続投与時の安全性を検討	非盲検、80 週投与（32 週で中間解析）	LA 錠：0.375～4.5 mg q. d.	計 391 例

注) LA 錠：プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠， IR 錠：プラミペキソール塩酸塩水和物速放錠
q. d. (quaque die)：1 日 1 回投与， b. i. d (bis in die)：1 日 2 回投与， t. i. d (ter in die)：1 日 3 回投与

(2) 臨床薬理試験

① 529 試験：製剤検討のための相対的バイオアベイラビリティ試験

定常状態におけるバイオアベイラビリティを比較し、プラミペキソール塩酸塩水和物（以下、本薬と記す）の徐放性製剤の最適な処方設計を検討する目的で、外国人健康成人男性 18 例を対象に、導入期として IR 錠を Day1～3 に 0.125mg, Day4～7 に 0.25mg を 1 日 3 回投与した後、7 種類の処方設計の徐放性製剤を 1 期として 1 日 1 回 4 日間投与する非盲検 7 期クロスオーバー試験が実施された。IR 錠の 1 日 3 回投与と最も類似しており、ピーク・トラフ変動（PTF）が低い剤型が選ばれた。

有害事象は 11 例に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

② 560 試験：本剤 0.375mg 錠の単回投与による IVIVC と食事の影響に関する試験

本剤の in vitro-in vivo 相関（IVIVC）を検討する目的で、外国人健康成人男性 15 例を対象に、IR 錠 0.125mg を単回投与した後、本薬 0.375mg を含有する 4 種の徐放性製剤を空腹時に、1 種の徐放性製剤を食後に単回投与する 5 期クロスオーバー試験が実施された。4 種の徐放性製剤は、同様の薬物動態を示し、1 種の製剤で確認した食事の影響では、高脂肪食により C_{max} がわずかに増加したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

有害事象は、IR錠投与時で4例、徐放性製剤投与時で7例、休薬期間で7例に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍）及び心電図所見の変動は認められなかった。

③ 530 試験：反復投与、食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティ試験

本剤 4.5mg 錠の薬物動態に与える食事の影響、定常状態における本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回投与と IR 錠 1.5mg 1 日 3 回投与の相対バイオアベイラビリティの比較、本剤 0.375mg 錠から 4.5mg 錠までの薬物動態パラメータの用量比例性を検討する目的で、外国人健康成人男性 39 例を対象に、3 期クロスオーバー試験が実施され、漸増期に 39 例、クロスオーバー期に 25 例、漸減期に 31 例が治験薬の投与を受け、39 例が安全性評価対象集団とされた。

本剤 4.5mg 錠 1 日 1 回投与と IR 錠 1.5mg 1 日 3 回投与において、投与 24 時間後までの AUC は、ほぼ同程度であった。曝露量には用量比例性があり、本剤からのプラミペキソールの急速な放出、吸収はなかった。

有害事象の発現割合は全体で 82.1%（32/39 例）であったが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、心電図所見に用量依存性の影響はみられなかった。

④ 545 試験：Thorough QT 試験

心電図 QT 間隔に対する本剤の影響を検討する目的で、外国人健康成人男女 60 例を対象に、陽性対照期を含むクロスオーバー試験が実施された。陽性対照期では、非盲検のクロスオーバー法によりモキシフロキサシン 400mg 又はプラセボが食後単回経口投与された。陽性対照期終了後、被験者は本剤とプラセボのクロスオーバー期に割り付けられ、二重盲検下で本剤又はプラセボが 3 週間食後反復経口投与された。本剤は 0.375, 0.75, 1.5, 2.25, 3.0, 3.75 及び 4.5mg/日の各用量が 3 日間ずつの投与で漸増され、本剤 2.25 及び 4.5mg/日の投与 2 日目と 3 日目（心電図測定日）には IR 錠が投与され、それ以外は本剤が投与された。全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。

主要解析と副次解析の結果、検討した 2 用量（1 日 2.25mg 及び 4.5mg）で本剤が個体ごとに心拍数で補正した QT（QTcI）間隔を延長しないことが示された。

有害事象の発現割合は、全体で 83.3%（50/60 例）、陽性対照期で、プラセボ投与時 7.0%（4/57 例）、モキシフロキサシン投与時 10.2%（6/59 例）、本剤とプラセボのクロスオーバー期で、プラセボ投与時 56.6%（30/53 例）、本剤投与時 88.0%（44/50 例）であった。重篤な有害事象は 1 例（Norwalk ウィルス胃腸炎による意識消失）でみられ、治療のために入院が必要になった。バイタルサイン（血圧、脈拍数）では、プラミペキソール投与の被験者での脈拍数の増加がプラセボと比較して、わずかに大きかったが、健康被験者に対し 4.5mg まで各投与量を 3 日ごとに増量したためと考えられた。臨床上問題となる臨床検査値はなかった。

⑤ 607 試験：反復漸増投与試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験

定常状態における本剤0.375及び1.5mg錠（いずれも1日1回投与）のバイオアベイラビリティをIR錠0.125及び0.5mg（いずれも1日3回投与）のバイオアベイラビリティとそれぞれ比較検討し、本剤の薬物動態パラメータの用量比例性を検討する目的で、日本人健康成人男性24例を対象に、非盲検試験が実施された。2群2期のクロスオーバー法にて本剤0.375mg錠1日1回投与又はIR錠0.125mg1日3回投与で5日間食後投与された後、両群に本剤0.375mg錠2錠1日1回5日間食後投与され、その後、2群2期のクロスオーバー法にて本剤1.5mg錠1錠1日1回又はIR錠0.5mg1日3回で5日間食後投与された。本剤及びIR錠の反復経口投与後のプラミペキソールへの1日曝露量は、ほぼ同程度であった。

有害事象は本剤0.375mg/日投与期で認められず、IR錠0.375mg/日投与期で8.3%（2/24例）、本剤0.75mg/日投与期で16.7%（4/24例）、本剤1.5mg/日投与期で25.0%（6/24例）及びIR錠1.5mg/日投与期で20.8%（5/24例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図所見の変動は認められなかった。

⑥ 677 試験：本剤0.375mg錠と1.5mg錠のヒト生物学的同等性試験

本剤0.375錠と1.5mg錠の生物学的同等性を検討する目的で、日本人健康成人男性28例を対象に、非盲検試験が実施された。本剤の漸増（0.375mg5日間、0.75mg5日間、いずれも1日1回投与）後、2群4期のクロスオーバー法にて本剤0.375mg錠4錠又は1.5mg錠が1日1回5日間空腹時又は食後投与された。両製剤は生物学的に同等であると考えられた。

有害事象は0.375mg/日投与期で10.7%（3/28例）、0.75mg/日投与期で17.9%（5/28例）、1.5mg/日食後投与期で25.0%（7/28例）及び1.5mg/日空腹時投与期で3.7%（1/27例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、ヘモグロビン減少が認められた1例を除き、臨床上問題となる臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図所見の変動は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験**1) 有効性検証試験**① 524 試験：早期パーキンソン病患者を対象とした日本人を含む国際共同試験¹⁾

日本人を含む早期（L-DOPA 非併用）パーキンソン病患者を対象に、本剤（LA錠）の有効性及び安全性を検討した国際共同試験である。本試験では、患者は二重盲検下でLA錠（1日1回朝投与）、IR錠（1日3回投与）、プラセボのいずれかが2:2:1の割合でランダムに割り付けられた。用量は有効性及び忍容性に基づき、1週間ごとに0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75、

V. 治療に関する項目

4.5mg/日へと段階的に漸増した。投与期間は 33 週間（7 週間の漸増期+26 週間の維持期）とした。

主要評価項目の投与 33 週の UPDRS Part II+III 合計スコアにおいて、ベースラインからの変化量の調整平均値は、LA 錠群では-8.6 点、IR 錠群では-8.8 点、プラセボ群では-3.8 点であった。LA 錠群と IR 錠群の調整平均値の差は 0.2 点、95%信頼区間は-1.7~2.2 であり、上限は非劣性マージン 3.0 を下回り、LA 錠の IR 錠に対する非劣性が確認された。また、試験全体での LA 錠群とプラセボ群との間には有意差（ $p=0.0001$ ）が認められた。

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 プラセボ 優越性	vs IR 錠 非劣性 ^{c)} [95%CI]
早期 (L-DOPA 非併用) パーキンソン病患者	LA 錠	213	30.0 (13.1)	20.4 (13.0)	-8.6	$p=0.0001$	0.2 [-1.7~2.2]
	IR 錠	207	28.9 (11.9)	19.4 (11.6)	-8.8	$p<0.0001$	—
	プラセボ	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 (L-DOPA 非併用) パーキンソン病患者	LA 錠	35	28.5 (13.3)	15.8 (13.1)	-12.5
	IR 錠	32	29.1 (9.9)	18.8 (10.9)	-9.8
	プラセボ	14	21.3 (7.9)	16.1 (8.5)	-6.9

a) LA 錠：プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠，IR 錠：プラミペキソール塩酸塩水和物速放錠

b) 調整平均，95%信頼区間，群間検定は投与群と実施国（全体のみ）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 を含まないとき非劣性とした。

日本人部分集団でのベースラインからの UPDRS Part II+III 合計スコアの変化量の調整平均値は、LA 錠群では-12.5 点，IR 錠群では-9.8 点，プラセボ群では-6.9 点であった。

なお、LA 錠及び IR 錠は安全性に特に問題はみられず、忍容性も良好であり、新規又は予期しない有害事象も認められなかった。

② 525 試験：進行期パーキンソン病患者を対象とした海外国際共同試験²⁾

進行期パーキンソン病（L-DOPA 併用）患者を対象に LA 錠の有効性及び安全性を検討した。本試験では、患者は二重盲検下で LA 錠（1 日 1 回朝投与），IR 錠（1 日 3 回投与），プラセボのいずれかに 1：1：1 の割合でランダムに割り付けられた。用量は有効性及び忍容性に基づき 1 週間ごとに 0.375，0.75，1.5，2.25，3.0，3.75，4.5mg/日へと段階的に漸増した。投与期間は 33 週間（7 週間の漸増期+26 週間の維持期）とした。なお、本試験の有効性は FDA との合意に基づき、投与 18 週までの解析により検証された。

主要評価項目である投与 18 週の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は、LA 錠及び IR 錠ともに臨床的に意味のある改善を示した。UPDRS Part II+III 合計スコア

のベースラインからの変化量の調整平均値は、LA錠群では-11.0点、IR錠群では-12.8点、プラセボ群では-6.1点であり、LA錠 ($p=0.0001$) 及びIR錠 ($p<0.0001$) はプラセボに比べて有意であった。また、33週投与において、LA錠及びIR錠の効果の維持が認められた。

なお、LA錠及びIR錠は、1日用量0.375～4.5mgで進行期パーキンソン病患者において安全性に特に問題はなく、忍容性も良好であった。

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 プラセボ 優越性
進行期 (L-DOPA 併用) パーキンソン病 患者	LA錠	161	41.7 (17.7)	29.5 (17.3)	-11.0	$p=0.0001$
	IR錠	172	40.8 (17.4)	27.2 (16.4)	-12.8	$p<0.0001$
	プラセボ	174	40.0 (18.1)	33.2 (17.4)	-6.1	—

a) LA錠：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠，IR錠：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠

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。

③ 610試験：進行期パーキンソン病患者を対象とした国内二重盲検比較試験³⁾

進行期 (L-DOPA 併用) パーキンソン病患者を対象にした試験で、12週間の二重盲検期及び4週間の用量調整期を含む52週間の非盲検期からなる試験である (全体的な試験期間は64週間)。二重盲検期では、LA錠の安全性、忍容性、トラフ時の血漿中薬物濃度及び有効性を評価した。患者は二重盲検下でLA錠 (1日1回朝投与)、IR錠 (1日3回投与) のいずれかに1:1の割合でランダムに割り付けられた。LA錠の用量は1週間ごとに0.375, 0.75, 1.5, 2.25, 3.0, 3.75, 4.5mg/日、IR錠の用量は0.25mg/日を3日間、0.5mg/日を4日間、以降1週間ごとに1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.5 mg/日へと有害事象の発現がない限り最高用量である4.5mg/日まで段階的に漸増した。一方、用量調整期では、盲検下で投与されたLA錠又はIR錠から規定した切り替えルールに従って、LA錠に切り替えたときの安全性と有効性を評価した。投与12週のUPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、LA錠群では-13.6点、IR錠群では-13.3点であり、UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は、LA錠及びIR錠ともに臨床的に意味のある改善を示した。

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)}
進行期 (L-DOPA 併用) パーキンソン病患者	LA錠	56	33.6 (12.5)	19.7 (13.0)	-13.6
	IR錠	56	31.5 (13.0)	18.5 (13.2)	-13.3

a) LA錠：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠，IR錠：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 (非盲検) への切り替えたときの、切り替え成功例 (UPDRS Part II+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) の割合は、LA 錠群での 78.4% (40/51 例) に対し、IR 錠群では 83.0% (44/53 例) であった。

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

なお、12 週の二重盲検期及び 4 週の用量調節期を含む計 64 週までの L-DOPA 併用パーキンソン病患者での長期投与時の LA 錠の安全性プロファイルは IR 錠と同様であった。

④ 636 試験：IR 錠から LA 錠への切り替えの海外二重盲検比較試験⁴⁾

IR 錠から LA 錠への切り替え時の有効性及び安全性を検討するため、12 週間以上 IR 錠 (1 日量 1.5mg 以上) の投与を受けていた L-DOPA 非併用及び併用パーキンソン病患者を二重盲検下で同一 1 日量の LA 錠又は IR 錠に 2 : 1 の割合でランダムに割り付けた。

切り替え成功例 (UPDRS Part II+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) の割合は、IR 錠から LA 錠への切り替えでは 84.5% (87/103 例) , IR 錠から IR 錠では 94.2% (49/52 例) であった。切り替え用量比は、IR 錠から LA 錠では 1:1.05, IR 錠から IR 錠では 1:1.03 であり、IR 錠から LA 錠への切り替えは、同じ 1 日用量が適切と判断された。

LA 錠及び IR 錠の全般的な安全性プロファイルは良好であり、両製剤間に大きな違いはみられなかった。

2) 安全性試験

① 633 試験：早期パーキンソン病患者を対象とした 524 試験及び切り替え試験 636 試験の非盲検長期継続投与試験⁵⁾

本試験では、日本人を含む国際共同試験 (524 試験) 又は IR 錠から LA 錠への切り替え試験 (636 試験) を完了した L-DOPA 非併用及び併用パーキンソン病患者を対象に、LA 錠 (0.375mg ~4.5mg, 1 日 1 回投与) の長期投与時の安全性及び忍容性を確認した。

全般的な安全性プロファイルは、LA 錠が L-DOPA 非併用及び併用パーキンソン病患者に対して忍容性が良好であったことを示し、524 試験及び 636 試験の成績と比較して、新規又は予期しない有害事象の発現あるいは安全性のリスクの増加は認められなかった。

また、L-DOPA 非併用及び併用パーキンソン病患者に対するプラミペキソール ER 錠の有効性の

長期間の維持が示された。

② 634 試験：進行期パーキンソン病患者を対象とした 525 試験の非盲検長期継続投与試験⁶⁾

本試験では、海外国際共同試験：525 試験を完了した進行期パーキンソン病患者を対象に LA 錠（0.375mg～4.5mg，1 日 1 回投与）の長期投与時の安全性及び忍容性を確認した。

全般的な安全性プロファイルは，LA 錠が進行期パーキンソン病患者に対して忍容性が良好であったことを示し，525 試験の成績と比較して，新規又は予期しない有害事象の発現あるいは安全性のリスクの増加は認められなかった。

また，進行期パーキンソン病患者に対する LA 錠の有効性の長期間の維持が示され，さらに，有効性を維持しながら同一の 1 日投与量で IR 錠から LA 錠へ翌日から切り替えることが可能であることが示された。

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討することを目的に，中央登録方式により，観察期間を 12 カ月，目標症例数を 500 例として，平成 24 年 2 月から平成 26 年 3 月まで実施され，国内 106 施設から 590 例が収集された。

収集された 590 例から，計 21 例（登録期間外 5 例，初回以降来院せず 16 例）を除外した 569 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 25.0%（142/569 例）であった。本調査において発現した主な副作用は，傾眠 34 例（6.0%），幻覚 22 例（3.9%），ジスキネジア 12 例（2.1%），便秘 8 例（1.4%），悪心及び末梢性浮腫各 7 例（1.2%），妄想 6 例（1.1%）であった。重篤な副作用の発現は 19 例であり，発現件数は 31 件であった。重篤な副作用のうち，複数例での発現が確認されたのは，「誤嚥性肺炎」，「尿路感染」，「貧血」，「せん妄」，「ジスキネジア」，「心肺停止」（各 2 例）であった。いずれの副作用も 2 例のみの発現であり，各副作用の発現例数は少なかった。死亡に至った症例が 5 例に認められた。また，死亡に至る重篤な有害事象が 6 件認められた。死亡に至る 6 件の有害事象のうち，4 件（「心肺停止」，「死亡」，「播種性血管内凝固」，「誤嚥性肺炎」）は，本剤との因果関係の否定できない重篤な副作用であった。投与開始から副作用が発現するまでの期間別に副作用発現率を検討した結果，投与期間が長くなるに従い特定の副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった。本剤の安全性について特段の問題点は認められなかった。

安全性解析対象症例から有効性評価が判定不能であった 60 例を除外した 509 例が有効性解析

対象とされた。L-DOPA 製剤非併用群、L-DOPA 製剤併用群、他の DA からの切替え群での有効率はそれぞれ 57.1% (24/42 例)、50.3% (90/179 例)、43.0% (123/286 例) であり、L-DOPA 製剤非併用患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（投与 33 週時）及び L-DOPA 製剤併用患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（投与 12 週時）でのレスポンスの割合（それぞれ 43.3% (91/210 例) 及び 51.9% (27/52 例)）との間で大きな差はみられなかった。本調査における Unified Parkinson's Disease Rating Scale PartⅢ合計スコアの経時推移は、いずれの時点においてもベースラインからの減少が認められた。本剤の有効性について特段の対応が必要となる問題点は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当せず

(7) その他

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）の速放錠（IR 錠）と同程度の有効性が認められた。

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：ロピニロール塩酸塩，ロチゴチン

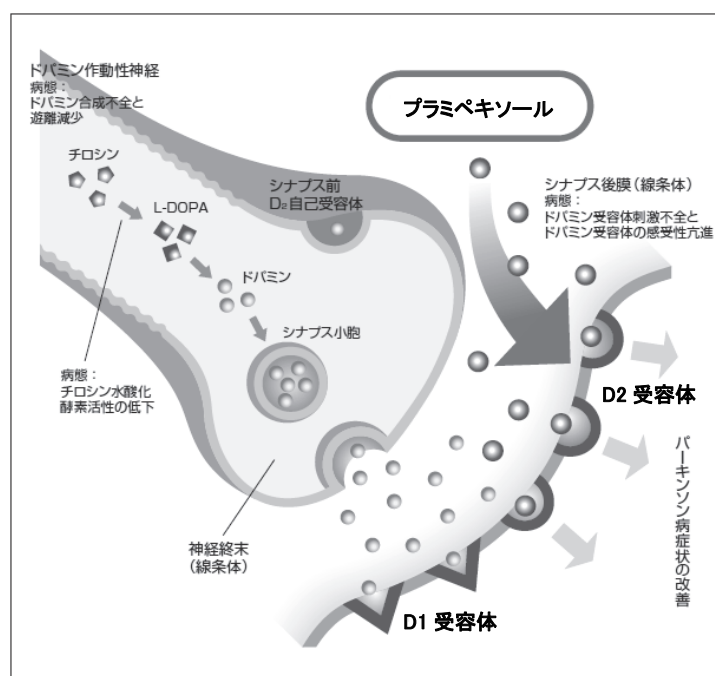
麦角系：プロモクリプチンメシル酸塩，ペルゴリドメシル酸塩，カベルゴリン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(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^{7~10)}

プラミペキソールはドパミン D2 受容体サブファミリー (D₂, D₃, D₄サブタイプ) に高い親和性を示し，その中では D₃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 (D₁及び D₅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 ⁸⁾				D1 受容体 ¹⁰⁾	
	D _{2L}	D _{2S}	D ₃	D ₄	D ₁	D ₅
プラミペキソール	3.9±0.2	3.3±0.3	0.5±0.1	3.9, 6.3 ^{注)}	>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。

2) 線条体シナプス後膜のドパミン D2 受容体刺激作用¹¹⁾

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。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 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。

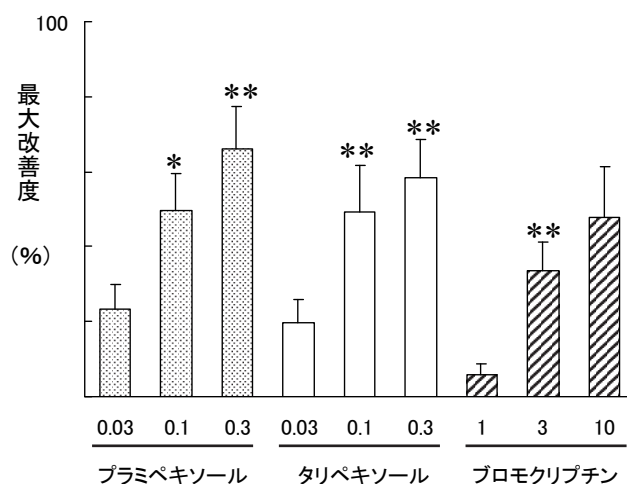
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) MPTP 誘発症状改善作用

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¹²⁾

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, プ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

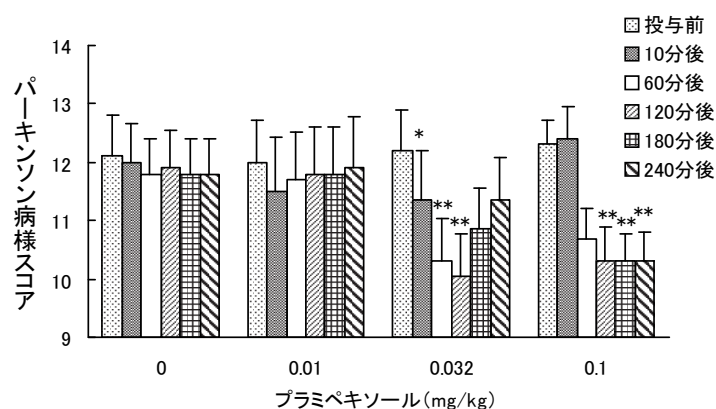
各薬物投与 6 時間後までパーキンソン病様症状のスコアを観察した。

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¹³⁾

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。

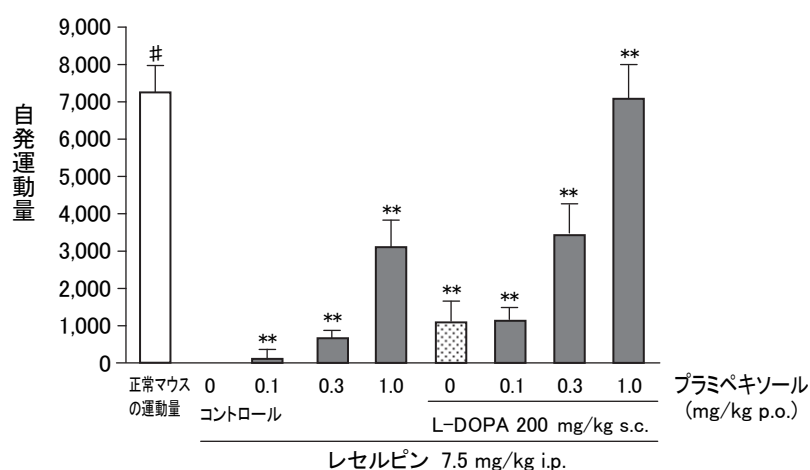


平均値±S.E. 最大スコアは25点 n=5, 溶媒投与群に対し, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, 対応のある t-検定

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¹²⁾

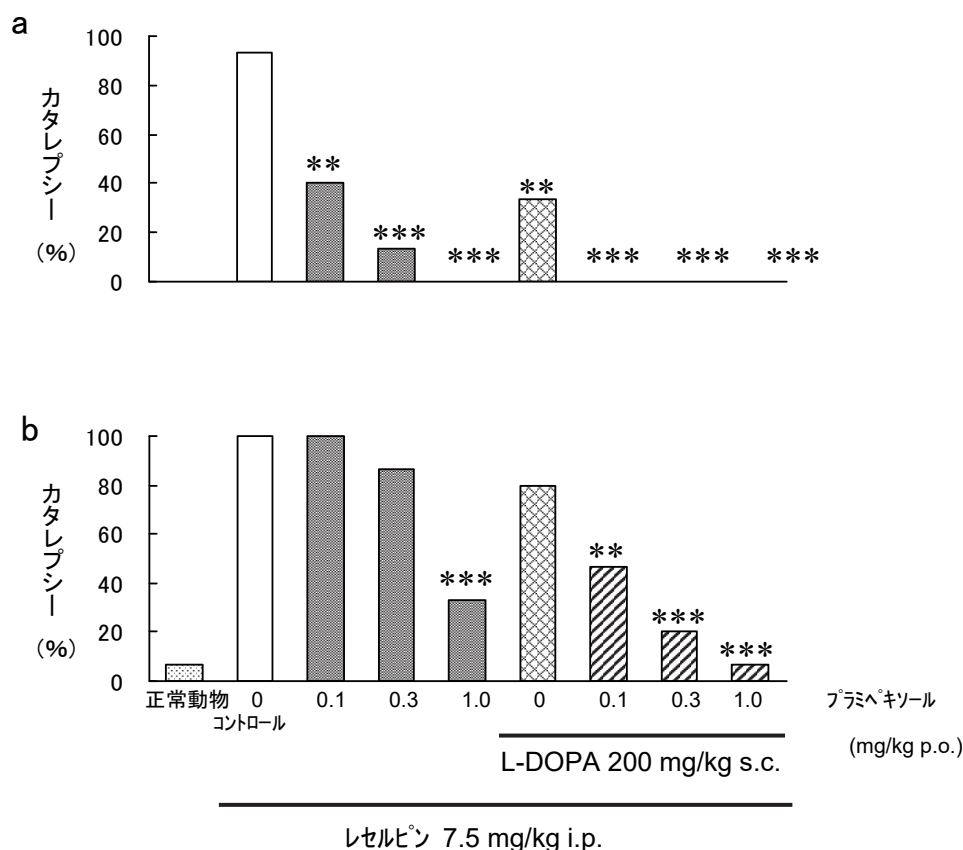
レセルピンは脳内ドパミン含量を持続的に枯渇させ、投与 12～48 時間後にはアキネジア（無動）やカタレプシー（手足の固縮のため、与えられた姿勢を変更できない症状）などのパーキンソン病様症状を誘発する。マウスにおけるレセルピン誘発アキネジア及びカタレプシーに対し、プラミペキソールは改善作用を示し、L-DOPA 併用時にその効果は増強された。



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-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^{14~18)}

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¹⁴⁾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 ヶ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¹⁵⁾、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^{16~18)}。

4) 光学異性体の作用比較¹⁰⁾

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 D₃ 受容体サブタイプに対する親和性 (K_i) 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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人のデータ）¹⁹⁾

投与量補正後の LA 錠の AUC ($AUC_{0-\infty, \text{norm}}$) は IR 錠の $AUC_{0-\infty, \text{norm}}$ とほぼ同程度であった。また、LA 錠投与後の t_{max} は IR 錠投与時よりも遅延した。

0.125mg IR 錠又は 0.375mg LA 錠単回経口投与後のプラミペキソールの薬物動態パラメータ

	0.125mg IR 錠		0.375mg LA 錠 (空腹時投与)		0.375mg LA 錠 (食後投与)	
	幾何 平均値	幾何変動 係数 (%)	幾何 平均値	幾何変動 係数 (%)	幾何 平均値	幾何変動 係数 (%)
C_{max} (ng/mL)	0.218	16.3	0.268	10.9	0.333	12.0
t_{max} ^{a)} (h)	0.983	0.233-2.00	9.98	2.98-14.1	6.05	3.00-14.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2.42	12.1	6.61	31.8	6.77	14.8
$AUC_{0-\infty, \text{norm}}$ (ng·h/mL/mg)	27.7	12.1	25.2	31.8	25.8	14.8
$t_{1/2}$ ^{b)} (h)	8.08	12.9	9.38	38.5	8.40	9.79
MRT (h)	12.0	11.8	19.5	27.7	17.3	7.02
CL/F (mL/min)	602	12.1	661	31.8	645	14.8
V_z/F (L)	421	12.8	537	28.0	469	16.8

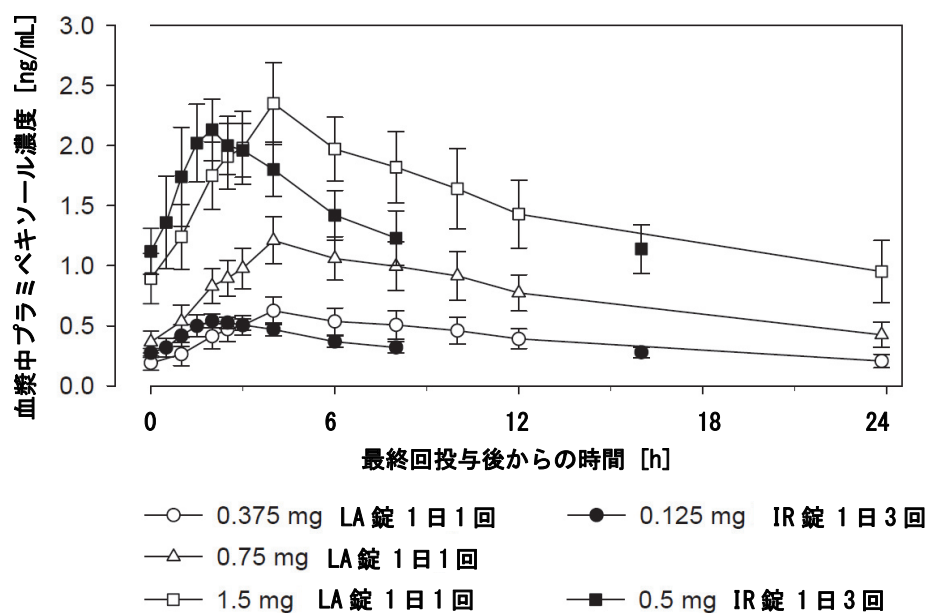
a) 中央値, 範囲

b) 見かけの $t_{1/2}$

2) 反復投与²⁰⁾

① 血漿未変化体濃度推移（日本人のデータ）

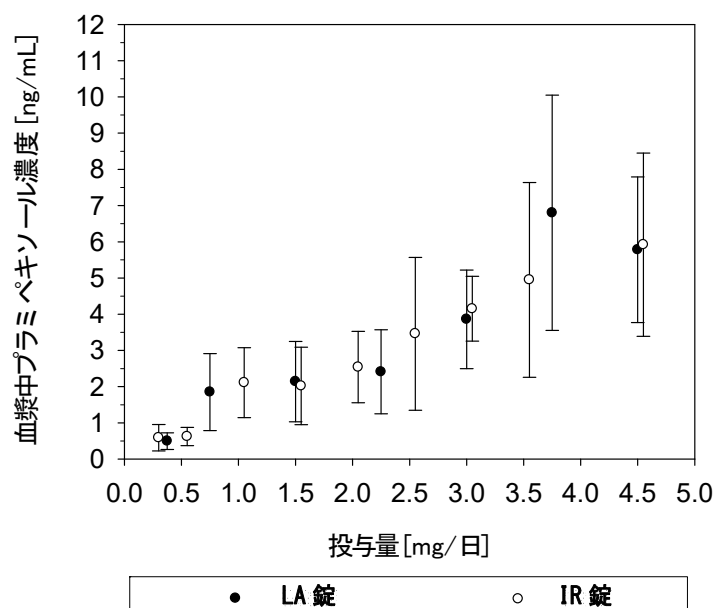
健康成人に LA 錠として 0.375mg, 0.75mg, 1.5mg を 1 日 1 回又は IR 錠 0.125mg, 0.5mg を 1 日 3 回（8-8-8 時間間隔）5 日間食後反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。LA 錠は投与 24 時間後まで、IR 錠は投与 8 時間後までの推移を検討した。LA 錠投与時の血漿中濃度推移曲線は用量間で形状が類似しており、また、用量に比例した曝露の増加が認められた。同一の 1 日用量の IR 錠投与後の結果と比較すると、LA 錠投与後の $t_{\text{max, ss}}$ は遅く、 $C_{\text{max, ss}}$ はやや高く、 $C_{\text{min, ss}}$ はやや低かった。定常状態の AUC_{0-24} 及び Ae_{0-24} （尿中排泄量）の統計的評価の結果、両製剤の曝露量は生物学的に同等であると判断された。



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

② 定常状態におけるトラフ時の血漿中未変化体濃度（日本人のデータ）³⁾

L-DOPA 併用パーキンソン病患者に LA 錠として 0.375 mg～4.5 mg/日又は IR 錠として 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に比例して上昇した。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。



(平均値±S.D., LA錠 n=57/5/62/13/43/8/24, IR錠 n=2/54/3/65/9/47/5/4/30)

L-DOPA 併用日本人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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（日本人のデータ）²¹⁾

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 投与後の薬物動態に対する食事の影響を検討した。その結果、AUC 及び C_{max} への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、空腹時投与で 4 時間であった。

LA 錠 1.5mg の食後及び空腹時 1 日 1 回反復経口投与時のバイオアベイラビリティの比較

パラメータ [単位]	N	調整幾何平均値 (食後)	調整幾何平均値 (空腹時)	調整幾何平均値の比 (食後/空腹時) [%]
$C_{max, ss}$ [ng/mL]	27	2.235	2.127	105.10
$AUC_{\tau, ss}$ [ng·h/mL]	27	33.658	31.407	107.17
$t_{max, ss}$ ^{a)} [h]	27	6.00 (2.00-10.0)	4.00 (2.00-8.00)	

a) 中央値，範囲

2) 併用薬の影響（日本人及び外国人のデータ）²²⁾

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）を用いた母集団薬物動態解析における共変量の解析の結果、抗コリン作用薬、胃腸運動亢進薬、制酸薬、 H_2 -ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬などの胃腸管運動や胃の pH に影響を与える薬剤は、LA 錠投与後のプラミペキソールの体内動態に影響を及ぼさないことが示された。48 名の被験者で有機カチオントランスポーター阻害薬であるシメチジンとアマンタジンが併用され、247 時点の血漿中濃度データが得られた。これらの薬剤はプラミペキソールの CL/F（見かけのクリアランス）に対して有意な影響を示さなかったが、プラミペキソールの薬物動態的な特徴から、影響を受ける可能性があると考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法(日本人及び外国人のデータ) ²²⁾

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, 血漿中濃度 699 時点) を用いて母集団薬物動態解析を行った。そのうち 71 名は IR 錠 (334 時点) を投与され, また 75 名は LA 錠 (365 時点) を投与された。最終モデルは一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数 (日本人及び外国人のデータ) ²²⁾

0.0873 hr⁻¹ (日本人を含むパーキンソン病患者)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1) 健康成人(外国人のデータ) ¹⁹⁾

健康成人に LA 錠 0.375mg を食後単回経口投与時の CL/F は 645mL/min であった。

2) 腎機能障害患者 (日本人及び外国人のデータ) ²²⁾

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 LA 錠投与後のデータ (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。

(参考: プラミペキソール IR 錠投与時のデータ)

健康成人, 軽度 ($50 \leq \text{クレアチニンクリアランス値 (CL}_{\text{cr}}) < 80\text{mL/min}$), 中等度 ($30 \leq \text{クレアチニンクリアランス値} < 50\text{mL/min}$) 及び高度 ($5 \leq \text{クレアチニンクリアランス値} < 30\text{mL/min}$) の腎機能障害患者計 20 例を対象に IR 錠 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 V_d/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。

VII. 薬物動態に関する項目

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

(IR錠を0.25mg 経口投与, 平均値±S.D.)

被験者	CL _{cr} (mL/min)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (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 _{tot} /F (mL/min)	CL _r (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

注1) n=5 注2) n=4

(5) 分布容積（外国人のデータ）¹⁹⁾

健康成人に LA錠 0.375mg 食後単回経口投与時の V_z/F（みかけの分布容積）は 469L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²²⁾

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル（吸収過程については IR錠は一次吸収とラグタイム、徐放錠はゼロ次及び一次吸収の連続モデルで記述）

解析プログラム NONMEM によるポピュレーションファーマコキネティクス解析

(2) パラメータ変動要因

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結果、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。また、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。

4. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考：ラット²³⁾>

結紮ループ法により、¹⁴C-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（外国人のデータ）²⁴⁾

健康成人男子に ^{14}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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値の比較から、吸収率はほぼ 100% であった。

バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）^{24, 25)}

90～93%（健康成人）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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 0.375mg 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。」

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット²⁶⁾>

通過する。 ^{14}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。

^{14}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 又は 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²⁷⁾>

移行する。胎児全身の濃度（放射能）は母体より低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：ラット²⁸⁾>

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²⁶⁾>

¹⁴C-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、脾臓、副腎、甲状腺、肺及び脾臓で高濃度であった。

¹⁴C-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 又は 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
脾臓	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

^{14}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に肝臓、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。

^{14}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 又は 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
脾臓	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

^{14}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 又は 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。

(6) 血漿蛋白結合率(*in vitro*のデータ)²⁹⁾

ヒト血清蛋白との結合率は 17～26%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人のデータ）^{24, 30)}

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。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率³⁰⁾

ヒト肝ミクロソームに ¹⁴C-プラミペキソール（終濃度 20 μM）を添加し、37℃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（外国人のデータ）^{24, 25)}

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎

(2) 排泄率（日本人及び外国人のデータ）^{19, 20, 24, 25, 31)}

健康成人（外国人）に ¹⁴C-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²⁴⁾。

次表のごとく、種々の条件下で検討した結果、日本人^{20, 31)}、外国人^{19, 24, 25)}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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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 0.375mg 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。」

¹⁴C-プラミペキソール又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 ^{b)}	例数	測定 ^{c)}	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 ²⁴⁾
	0.1	空腹時	非標識	IR錠	8	未	0～24	72.63 ± 5.51	—	日本人 ³¹⁾
	0.2	空腹時	非標識	IR錠	8	未	0～24	74.93 ± 2.82	—	
	0.3	空腹時	非標識	IR錠	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 ²⁵⁾
	0.3	食後	非標識	IR錠	12	未	0～48	82.2 ± 9.76	—	
	0.375	食後	非標識	LA錠	15	未	0～30	72.8 ± 10.6	—	外国人 ¹⁹⁾
	0.375 ^{a)}	食後	非標識	LA錠	24	未	0～24	87.7 ± 14.6	—	日本人 ²⁰⁾
	0.75 ^{a)}	食後	非標識	LA錠	24	未	0～24	84.9 ± 10.8	—	
	1.5 ^{a)}	食後	非標識	LA錠	24	未	0～24	82.0 ± 12.5	—	
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 ²⁴⁾
	0.1	食後	非標識	溶液	12	未	0～48	72.2 ± 10.85	—	外国人 ²⁵⁾

平均値±S. D.

a) 定常状態

b) IR錠：プラミペキソール速放錠， LA錠：プラミペキソール徐放錠

c) —：測定せず， 放：放射能， 未：未変化体

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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（外国人のデータ）³²⁾

血液透析患者男女各3名にプラミペキソール IR錠 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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告

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

[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤を服用中に自動車を運転し、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。また、本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠（ビ・シフロール錠 0.125mg, 同 0.5mg）を服用中に自動車事故を起こした例には、①傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例や、②投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例もある。

このため、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していただくよう【警告】の項に記載している。

なお、本剤の日本人患者を含む国際共同試験（524 試験）では突発的睡眠が 2 例（0.9%）、傾眠が 76 例（34.1%）、国内二重盲検比較試験（610 試験）では突発的睡眠が 2 例（3.6%）、傾眠は 13 例（23.2%）、それぞれ報告されている。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.2 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
[7.2、9.2.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 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は、血清プロラクチン濃度の低下によると考えられる妊娠率の低下、生存胎児数の減少、さらに乳汁分泌抑制を介した出生児体重の低下が認められている。

2.2 高度な腎機能障害患者又は透析患者では本剤の使用経験はなく、本剤と同一の有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の 1 日 1 回投与（初回 1 日投与量：0.125mg×1 回、最大 1 日量：1.5mg×1 回）が適切であることから、本剤の禁忌に設定した。

2.3 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由**8.1 重要な基本的注意**

- 8.1 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。[1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。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。[7.1、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状を特徴とする）があらわれることがある。[11.1.4 参照]
- 8.4 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- 8.5 本剤の有効成分は、速放錠である「プラミペキソール塩酸塩錠」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、「プラミペキソール塩酸塩錠」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。[17.1.3 参照]

（解説）

- 8.1 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 IR 錠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, S00S）」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、プラミペキソール IR 錠の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」はプラミペキソール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 statement³³⁾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。

8.2 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。

8.3 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発現することが報告されているので、本剤を減量又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。また、ドパミン受容体作動薬において、市販後に薬剤離脱症候群の副作用が集積されていることから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知/令和元年 8 月 22 日 付）。

8.4 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。

国内においてもプラミペキソール IR 錠の「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、改めて同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）。

8.5 本剤と同一の有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠とは用法・用量が異なるため、IR 錠から本剤へ切り替える際に患者の状態に注意するよう追加した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者

症状が増悪又は発現しやすくなることがある。[7.1、11.1.2 参照]

9.1.2 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者

起立性低血圧等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。[8.2 参照]

9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。[7.1、8.2 参照]

(解説)

9.1.1 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、症状が増悪又は発現しやすくなることがある。

9.1.2 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。

また、本剤は主に未変化体のまま尿中に排泄されるため、中等度及び高度の腎機能障害患者では血中からの消失が延長するおそれがある。そのため、中等度の腎機能障害患者では本剤を隔日投与したり、高度の腎機能障害患者ではプラミペキソール IR 錠を投与するなどして、慎重に漸増する必要があると考えられた。

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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る。[7.2、7.3 参照]

9.2.2 透析患者を含む高度な腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）

投与しないこと。プラミペキソール塩酸塩水和物を投与する場合は、状態を観察しながら速放錠である「プラミペキソール塩酸塩錠」を慎重に投与すること。副作用が発現しやすくなるおそれがある。[2.2、7.2、16.1.2 参照]

(解説)

9.2.1 中等度の腎機能障害患者に対しては、本剤の用法・用量を調節して慎重に投与する必要がある。

9.2.2 高度な腎機能障害患者又は透析患者に対しては本剤は禁忌であり、プラミペキソール IR 錠である「ピ・シフロール錠 0.125mg, 同 0.5mg」を状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、以下のことが認められている。

- ・ 受胎能及び一般生殖能試験（Seg. I）（2.5mg/kg/日投与群）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下
- ・ 器官形成期投与試験（Seg. II）（1.5mg/kg/日投与群）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
- ・ 周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）（0.5mg/kg 以上/日投与群）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

[2.1 参照]

（解説）

本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の使用上の注意を参考に記載した。

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験がなく、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、プラミペキソール塩酸塩水和物の動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験では、血清プロラクチン濃度の低下に基づくと考えられる妊娠率の低下、生存胎児数の減少、ならびに出生児体重の低下が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

（解説）

本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の使用上の注意を参考に記載した。

ヒトにおいて本剤がプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、本剤の投与により乳汁分泌が抑制される可能性がある。さらに、動物試験（ラット）では乳汁中へ移行し、出生児体重の低下が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤については、これまでに小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。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もある。

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。[7.2、16.1.2 参照]

(解説)

9.8.1 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の使用上の注意を参考に記載した。

本剤の国内外の臨床試験においても、非高齢者に比べ 65 歳以上の高齢者で幻覚等の精神症状の発現率が高いことが認められている。

国内外臨床試験において有害事象として報告された精神症状^{注1)}の年齢別発現例数

		日本人を含む国際共同試験 (524 試験)			海外国際共同試験 (525 試験)			国内二重盲検比較 試験 (610 試験)	
		本剤	速放錠	プラセボ	本剤	速放錠	プラセボ	本剤	速放錠
65 歳 以上	発現例数 (%)	9/92 (9.8)	8/94 (8.5)	2/48 (4.2)	8/70 (11.4)	11/75 (14.7)	3/74 (4.1)	7/44 (15.9)	4/36 (11.1)
65 歳 未満	発現例数 (%)	4/131 (3.1)	7/119 (5.9)	0/55 (0.0)	6/94 (6.4)	5/100 (5.0)	0/104 (0.0)	0/12 (0.0)	1/20 (5.0)

注 1)：幻覚，妄想，譫妄及び激越

9.8.2 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の使用上の注意を参考に記載した。

高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されることから、血中消失半減期が延長し、血中濃度が上昇するおそれがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 32、34)
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、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。

（解説）

- 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 D₂ 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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。〔1、8.1 参照〕

11.1.2 幻覚（2.7%）、妄想（0.7%）、せん妄（0.4%）、錯乱（0.7%）、激越（0.2%）

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。〔7.1、9.1.1 参照〕

11.1.3 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。

11.1.4 悪性症候群（頻度不明）

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 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。〔8.3 参照〕

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、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。

(解説)

11.1.1 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の〔重大な副作用〕の項を参考に記載した。

本剤では、日本人を含む国際共同試験（524 試験）及び国内二重盲検比較試験（610 試験）で、突発的睡眠は 4 例（1.4%）、睡眠発作は 3 例（1.1%）報告されている。

11.1.2 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の〔重大な副作用〕の項を参考に記載した。

本剤の日本人を含む国際共同試験（524 試験）では幻覚 6 例及び幻視 7 例が報告され、国内二重盲検比較試験（610 試験）では傾眠時幻覚 1 例及び幻視 6 例（うち 1 例が重篤）が報告されている。

11. 1. 3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）に記載されたこと、及び国内においても副作用症例が報告されたことから、注意喚起をするため記載した。（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知：2012 年 12 月 4 日付）

11. 1. 4 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の[重大な副作用]の項を参考に記載した。

なお、本剤の国内外の臨床試験で、本剤を漸減することなく投与中止した例で、悪性症候群又はそれに類似する有害事象の発現例、あるいはパーキンソン病症状の急激な悪化を示した例は報告されていない。

11. 1. 5 横紋筋融解症

国内において副作用症例が報告されたことから、注意喚起をするために記載した。（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知：2012 年 12 月 4 日付）

11. 1. 6 肝機能障害

本剤投与後に重篤な肝機能障害を発現した症例が国内で報告されたことから、注意喚起をするために記載した。（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知：2014 年 8 月 6 日付）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	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		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、背部痛、筋肉疲労、筋力低下、筋骨格硬直		腰痛、CK上昇
中枢・末梢神経系	傾眠（27.2%）、浮動性めまい（6.4%）	平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯感覚、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、失神、味覚消失、異常感覚		めまい、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、知覚減退
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、悪夢、不安、強迫性購買、錯覚、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）、攻撃性、自殺念慮		薬剤離脱症候群 ^注 （無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）、神経過敏、気分高揚感、徘徊、暴食、健忘、異夢、病的性欲亢進、不穏、抑うつ気分、気分変動、性欲減退、失見当識、ねぼけ様症状
消 化 管	悪心（13.7%）	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		胃潰瘍、鼓腸放屁、イレウス
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、心室性期外収縮		房室性期外収縮、心拍不整
泌 尿 器 系		尿閉、勃起不全		尿蛋白陽性、排尿頻回
一般的全身障害	末梢性浮腫（6.0%）	倦怠感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇		手がピリピリする、疲労感、脱力感、胸痛
呼 吸 器		しゃっくり	呼吸困難	肺炎
生 殖 系				自発陰茎勃起

注）異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の日本人を含む国際共同試験（524 試験）及び国内二重盲検比較試験（610 試験）において、本剤を投与された患者で認められたすべての副作用、ならびに本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール IR 錠の〔その他の副作用〕の項を参考に記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用（自他覚症状等）の発現頻度
（日本人を含む国際共同試験（524 試験）及び国内二重盲検比較試験（610 試験））

		国際共同試験				国内二重 盲検比較 試験			
		全体		日本人集団					
	安全性評価対象例数	223		35		56			
	副作用報告例数（%）	141 (63.2)		21 (60.0)		34 (60.7)			
	副作用名	例数	%	例数	%	例数	%	計	%
胃腸障害	おくび	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	悪心	42	18.8	7	20.0	6	10.7	48	17.2
	胃炎	2	0.9					2	0.7
	胃不快感 ^{注1)}	2	0.9	1	2.9	1	1.8	3	1.1
	口内炎	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	口内乾燥	12	5.4					12	4.3
	消化不良	2	0.9	1	2.9	2	3.6	4	1.4
	上腹部痛	4	1.8	1	2.9			4	1.4
	心窩部不快感 ^{注2)}					1	1.8	1	0.4
	腹痛	1	0.4					1	0.4
	腹部不快感	1	0.4					1	0.4
	腹部膨満	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	便秘	15	6.7	4	11.4	2	3.6	17	6.1
	流涎過多 ^{注3)}	1	0.4					1	0.4
	嘔吐	6	2.7			1	1.8	7	2.5
眼障害	眼精疲労					1	1.8	1	0.4
	視力障害	1	0.4					1	0.4
	霧視	3	1.3					3	1.1
	羞明	1	0.4	1	2.9			1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	筋肉疲労	1	0.4					1	0.4
	筋力低下	1	0.4					1	0.4
	筋痙攣	2	0.9					2	0.7
血管障害	ほてり	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	起立性低血圧	6	2.7	2	5.7	3	5.4	9	3.2
耳および迷路障害	回転性めまい	4	1.8					4	1.4
傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折 ^{注4)}	1	0.4					1	0.4
	転倒・転落 ^{注5)}	1	0.4					1	0.4
心臓障害	心室性期外収縮	1	0.4					1	0.4
	動悸	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	房室性期外収縮	1	0.4					1	0.4
神経系障害	オンオフ現象					1	1.8	1	0.4
	ジスキネジー ^{注6)}					6	10.7	6	2.2
	過眠症	1	0.4					1	0.4
	記憶障害	1	0.4					1	0.4
	傾眠	76	34.1	15	42.9	13	23.2	89	31.9
	錯感覚	1	0.4					1	0.4
	振戦	1	0.4					1	0.4
	体位性めまい	1	0.4			2	3.6	3	1.1
	注意力障害	1	0.4					1	0.4
	鎮静	3	1.3					3	1.1
	頭痛	4	1.8			1	1.8	5	1.8
	突発的睡眠 ^{注7)}	2	0.9	1	2.9	2	3.6	4	1.4
	浮動性めまい	18	8.1	2	5.7	3	5.4	21	7.5
	平衡障害	3	1.3					3	1.1
	味覚消失	1	0.4					1	0.4
	無動 ^{注8)}	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	嗜眠	2	0.9					2	0.7

注 1, 2)：胃不快感(3)および心窩部不快感(1)は、使用上の注意記載時に胃不快感として合算しています（4 例、1.4%）。注 3)：流涎過多は、使用上の注意記載時に唾液増加に読み替えています。注 4, 8)：脊椎圧迫骨折(1)および無動(1)は、使用上の注意記載時にパーキンソンニズムの増悪として合算（2 例、0.7%）しています。注 5)：転倒・転落は、使用上の注意記載時に転倒に読み替えています。注 6)：ジスキネジーは、使用上の注意記載時にジスキネジアに読み替えています。注 7)および次頁注 21)：突発的睡眠(4)および睡眠発作(3)は、使用上の注意記載時に突発的睡眠として合算しています（7 例、2.5%）。

（次頁に続く）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		国際共同試験				国内二重 盲検比較 試験			
		全体		日本人集団					
		例数	%	例数	%	例数	%	計	%
	安全性評価対象例数	223		35		56			
	副作用報告例数 (%)	141 (63.2)		21 (60.0)		34 (60.7)			
	副作用名	例数	%	例数	%	例数	%	計	%
腎および尿路障害	尿閉	1	0.4					1	0.4
	頻尿 ^{注9)}					1	1.8	1	0.4
生殖系および乳房障害	勃起不全	1	0.4					1	0.4
精神障害	うつ病 ^{注10)}	1	0.4					1	0.4
	パニック発作	2	0.9					2	0.7
	リビドー減退 ^{注11)}	1	0.4					1	0.4
	悪夢	1	0.4					1	0.4
	異常な夢 ^{注12)}	2	0.9					2	0.7
	感情不安定 ^{注13)}					1	1.8	1	0.4
	気分動揺 ^{注14)}	1	0.4					1	0.4
	強迫性購買	1	0.4					1	0.4
	興味の減少 ^{注15)}	1	0.4					1	0.4
	傾眠時幻覚 ^{注16)}					1	1.8	1	0.4
	幻覚 ^{注17)}	6	2.7	2	5.7			6	2.2
	幻視 ^{注18)}	7	3.1	2	5.7	6	10.7	13	4.7
	攻撃性	1	0.4					1	0.4
	錯覚	1	0.4	1	2.9			1	0.4
	錯乱状態 ^{注19)}	2	0.9					2	0.7
	自殺念慮	1	0.4					1	0.4
	失見当識					1	1.8	1	0.4
	睡眠障害 ^{注20)}	4	1.8					4	1.4
	睡眠発作 ^{注21)}	3	1.3	1	2.9			3	1.1
	性的空想過剰 ^{注22)}	1	0.4					1	0.4
	中期不眠症 ^{注23)}	1	0.4					1	0.4
	病的賭博	3	1.3					3	1.1
	不安	1	0.4					1	0.4
	不眠症 ^{注24)}	8	3.6	2	5.7			8	2.9
	妄想					2	3.6	2	0.7
	落ち着きのなさ ^{注25)}	1	0.4					1	0.4
	譫妄					2	3.6	2	0.7
全身障害および投与局所様態	易刺激性	1	0.4					1	0.4
	倦怠感	1	0.4					1	0.4
	口渴	2	0.9					2	0.7
	疲労 ^{注26)}	10	4.5					10	3.6
	不快感	1	0.4					1	0.4
	末梢性浮腫	4	1.8			1	1.8	5	1.8
	無力症 ^{注27)}	4	1.8					4	1.4
代謝および栄養障害	食物渴望 ^{注28)}	1	0.4					1	0.4
	食欲減退 ^{注29)}	1	0.4					1	0.4
	食欲不振 ^{注30)}	1	0.4	1	2.9	3	5.4	4	1.4
	食欲亢進 ^{注31)}	6	2.7	1	2.9			6	2.2
	脱水					1	1.8	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	1	0.4					1	0.4
	そう痒症	1	0.4					1	0.4
	多汗症 ^{注32)}	1	0.4					1	0.4
	脱毛症	1	0.4					1	0.4
	発疹					1	1.8	1	0.4
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^{注33)}	1	0.4					1	0.4
	心拍数不整 ^{注34)}	1	0.4					1	0.4
	体重減少	1	0.4					1	0.4

注 9)：頻尿は、使用上の注意記載時に排尿頻回に読み替えています。注 10, 15)：うつ病(1)および興味の減少(1)は、使用上の注意記載時に抑うつ気分として合算しています (2 例, 0.7%)。注 11)：リビドー減退は、使用上の注意記載時に性欲減退に読み替えています。注 12)：異常な夢は、使用上の注意記載時に異夢に読み替えています。注 13, 14)：感情不安定(1)および気分動揺(1)は、使用上の注意記載時に気分変動として合算しています (2 例, 0.7%)。注 16~18)：傾眠時幻覚(1)、幻覚(6)ならびに幻視(13)は、使用上の注意記載時に幻覚として合算しています (20 例, 7.2%)。注 19)：錯乱状態は、使用上の注意記載時に錯乱に読み替えています。注 20, 23, 24)：睡眠障害(4)、中期不眠症(1)および不眠症(8)は、使用上の注意記載時に不眠として合算しています (13 例, 4.7%)。注 22)：性的空想過剰は、使用上の注意記載時に病的性欲亢進に読み替えています。注 25)：落ち着きのなさは、使用上の注意記載時に不穏に読み替えています。注 26)：疲労は、使用上の注意記載時に疲労感に読み替えています。注 27)：無力症は、使用上の注意記載時に脱力感に読み替えています。注 28, 31)：食物渴望(1)および食欲亢進(6)は、使用上の注意記載時に食欲亢進として合算しています (7 例, 2.5%)。注 29, 30)：食欲減退(1)および食欲不振(4)は、使用上の注意記載時に食欲不振として合算しています (5 例, 1.8%)。注 32)：多汗症は、使用上の注意記載時に多汗に読み替えています。注 33)：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、使用上の注意記載時にγ-GTP 上昇に読み替えています。注 34)：心拍数不整は、使用上の注意記載時に心拍不整に読み替えています。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査値で臨床上重要な異常^{注)}を示した患者の頻度
（日本人を含む国際共同試験（524 試験）及び国内二重盲検比較試験（610 試験））

		国際共同試験	国内二重盲検比較試験
		発現例数 / 実施例数 (%)	発現例数 / 実施例数 (%)
血液学的検査	ヘマトクリット 減少	4 / 199 (2.0)	
	ヘモグロビン減少	11 / 199 (5.5)	
	赤血球数 減少	1 / 199 (0.5)	
	白血球数 減少	1 / 199 (0.5)	
	好中球 減少	2 / 199 (1.0)	
	好酸球 増加	6 / 199 (3.0)	
血液生化学的検査	ナトリウム 減少	5 / 202 (2.5)	
	カリウム 増加	3 / 201 (1.5)	
	クロール 減少	2 / 202 (1.0)	
	GGT 増加	3 / 202 (1.5)	1 / 56 (1.8)
	グルコース 減少	3 / 202 (1.5)	
	グルコース 増加	1 / 202 (0.5)	
	クレアチニン 増加		1 / 56 (1.8)
	トリグリセライド 増加	9 / 201 (4.5)	
	尿酸 増加	3 / 202 (1.5)	1 / 56 (1.8)
	尿素窒素 増加		1 / 56 (1.8)

注) 重要な異常：社内基準に定める数値以上の変動

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状を発現する可能性がある。

13.2 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。なお、血液透析による除去は期待できない。

（解説）

13.2 本剤と同じ有効成分を含有するプラミペキソール速放 IR 錠を投与した場合、血液透析によって除去される量は投与量の約 9%であったとの報告³²⁾があり、血液透析による除去は期待できない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 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、そのまま嚙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。
- 14.1.2 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ある。
- 14.1.3 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。

（解説）

- 14.1.1 本剤はそのまま服用することにより、効果が持続するように製剤設計されているが、割ったり、砕いたりすることで、通常の服用よりも放出が速くなり、急激な吸収や一過性の血中濃度上昇をもたらし、過量時の副作用発現と持続性の消失による治療への悪影響の可能性がある。
- したがって、本剤は割ったり、砕いたりしないで、そのまま嚙まずに服用するよう指導して下さい。また、誤って割ったり、砕いたりした場合には、その錠剤は服用しないよう指導して下さい。
- 14.1.2 患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む誤飲事例が報告されており、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ（日薬連発 240 号「PTP の誤飲対策について」平成 8 年 3 月 27 日付）により記載した。
- 14.1.3 本剤は湿度の影響を受けやすいことが、製剤の安定性試験で確認されているので、患者に服用直前まで PTP シートから取り出さないよう指導して下さい。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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報告がある。

(解説)

プラミペキソール又は他のドパミン受容体作動薬（ブロモクリプチン、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カ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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験（24ヶ月間混餌投与）において、2mg/kg/日以上で投与量で網膜変性の増加が報告されている。

(解説)

アルビノラットにおけるがん原性試験（24ヶ月間混餌投与）³⁵⁾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。

（「非臨床試験に関する項目、毒性」の項参照）

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) 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、又は高濃度 (*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^{36, 37)}

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.³⁶⁾, 麻酔ウサギで 0.03～1.0mg/kg i. v.³⁷⁾) 及び心拍数減少作用 (麻酔ウサギで 0.1～1.0mg/kg i. v.³⁷⁾) 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³⁷⁾ 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³⁸⁾

イヌにおいて、プラミペキソールは嘔吐を誘発した (ED₅₀ 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 (ID₅₀=13.7mg/kg p. o.) で腸管輸送能を抑制した。

(3) 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^{39, 40)}LD₅₀ (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⁴¹⁾

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⁴²⁾

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⁴³⁾

0.5, 3, 15mg/kg/日の用量を投与し, 0.5mg/kg/日以上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⁴⁴⁾

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) 遺伝毒性試験^{33, 45~47)}

細菌を用いた復帰突然変異試験⁴⁵⁾, 哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁴⁶⁾, 染色体異常試験³³⁾, マウス骨髄細胞を用いた小核試験⁴⁷⁾で, プラミペキソールに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 ^{48, 49)}

本薬に基づくがん原性は示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 ^{50~52)}

ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験 ⁵⁰⁾ 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 ⁵¹⁾ 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 ⁵²⁾ 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性1) 依存性 ⁵³⁾

国内で実施されたプラミペキソール IR 錠 の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) 類縁物質 ⁵⁴⁾

ミラペックス LA 錠から分解生成される可能性のある 3 種の微量分解物について、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、ラット骨髄細胞を用いた小核試験及びラット 13 週間経口投与毒性試験を実施した結果、いずれも陰性であるか、もしくは毒性は認められなかった。

4) 新規添加物 ⁵⁴⁾

ミラペックス LA 錠の添加物中で、ヒプロメロース及びカルボキシビニルポリマーは 1 日投与量が医薬品添加物としての使用前例を超えていた。これらの添加物について、公表文献、製造メーカーが提供する製品安全性データシートなどに基づく単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を評価した結果、いずれも毒性は認められなかった。

5) 網膜変性に関する検討³⁵⁾

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，処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間

3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ビ・シフロール錠 0.125mg/0.5mg（プラミペキソール IR 錠）

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，カベルゴリン，ロピニロール
塩酸塩，ロチゴチン

7. 国際誕生年月日

1997 年 7 月 1 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2011 年 4 月 22 日

承 認 番 号：ミラペックス LA 錠 0.375mg 22300AMX00541000

ミラペックス LA 錠 1.5mg 22300AMX00542000

薬価基準収載年月日：2011 年 7 月 19 日

販 売 開 始 年 月 日：2011 年 7 月 20 日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2016 年 12 月 15 日

医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）。

11. 再審査期間

4 年（2011 年 4 月 22 日～2015 年 4 月 21 日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミラペックス LA 錠 0.375mg	1169012G1028	1169012G1028	120696801	622069601
ミラペックス LA 錠 1.5mg	1169012G2024	1169012G2024	120697501	622069701

14. 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) Salin L. *et al.* : 社内資料 (524試験のまとめ)
- 2) Salin L. *et al.* : 社内資料 (525試験のまとめ)
- 3) Sha K. *et al.* : 社内資料 (610試験のまとめ)
- 4) Debove-Debieuvre C. *et al.* : 社内資料 (636試験のまとめ)
- 5) Harjula J. *et al.* : 社内資料 (633試験のまとめ)
- 6) Busse M. *et al.* : 社内資料 (634試験のまとめ)
- 7) Mierau J. *et al.* : 社内資料
- 8) Mierau J. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1995 ; 290 : 29-36. (PMID: 7664822)
- 9) Bechtel W.D. *et al.* : 社内資料
- 10) Mierau J. : Clin Neuropharmacol. 1995 ; 18(Suppl. 1) : S195-S206.
- 11) Domino E.F. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1997 ; 325 : 137-144. (PMID: 9163560)
- 12) 武内正吾ほか : 医学と薬学 2003 ; 49 : 973-983.
- 13) Domino E.F. *et al.* : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 287 : 983-987. (PMID: 9864283)
- 14) 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2011 (医学書院, 2011年4月1日発行)
- 15) Parkinson study group : JAMA. 2002 ; 287 : 1653-1661. (PMID: 11926889)
- 16) Kitamura Y. *et al.* : Japan J Pharmacol. 1997 ; 74 : 51-57. (PMID: 9195297)
- 17) Kitamura Y. *et al.* : Mol Pharmacol. 1998 ; 54 : 1046-1054. (PMID: 9855633)
- 18) Vu T.Q. *et al.* : J Neural Transm. 2000 ; 107 : 159-176. (PMID: 10847557)
- 19) Narjes H. *et al.* : 社内資料 (560試験のまとめ)
- 20) Sha K. *et al.* : 社内資料 (607試験のまとめ)
- 21) Sha K. *et al.* : 社内資料 (677試験のまとめ)
- 22) Dansirikul C. *et al.* : 社内資料 (臨床薬理の概要)
- 23) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 24) Haeselbarth V. *et al.* : 社内資料
- 25) Haeselbarth V. *et al.* : 社内資料
- 26) 横山万年ほか : 社内資料
- 27) Richer I. *et al.* : 社内資料
- 28) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 29) Yokoyama K. *et al.* : 薬物動態 1999 ; 14 : 300-308.
- 30) Steenwyk, R.C. *et al.* : 社内資料
- 31) 入江伸ほか : 臨床医薬 2003 ; 19 : 149-161.
- 32) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 33) Enninga I.C. *et al.* : 社内資料
- 34) Yamamura N. *et al.* : 相互作用に関する試験 (2003年12月2日承認、申請資料概要へ3(2))
- 35) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 36) 渡辺穰ほか : 社内資料
- 37) Stockhaus K. *et al.* : 社内資料

- 38) Bauer R. *et al.* : 社内資料
- 39) Schuster A. *et al.* : 社内資料
- 40) Schuster A. *et al.* : 社内資料
- 41) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 42) Koellmar H. *et al.* : 社内資料
- 43) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 44) Zuehlke U. *et al.* : 社内資料
- 45) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 46) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 47) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 48) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 49) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 50) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 51) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 52) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 53) 水野美邦ほか : 神経治療学 2003 ; 20 (4) : 465-477.
- 54) Frucht S. *et al.* : Neurology. 1999 ; 52 (9) : 1908-1910. (PMID: 10371546)
- 55) CPMP Position statement, London. 2002

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

欧米においては、プラミペキソール徐放（LA）錠の早期パーキンソン病（L-DOPA 非併用）患者及び進行期パーキンソン病（L-DOPA 併用）患者を対象とした臨床試験の結果、有効性及び安全性が確認されたことから、パーキンソン病の治療薬として、2009 年 10 月に欧州連合（EU）で、また 2010 年 2 月（早期パーキンソン病）及び 3 月（進行期パーキンソン病）に米国で承認され、発売されている。2024 年 5 月現在、世界 71 カ国で発売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【ミラペックス LA 錠 0.375mg/同 1.5mg の効能又は効果、用法及び用量】

4. 効能又は効果

パーキンソン病

6. 用法及び用量

通常、成人にはプラミペ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。

欧米における添付文書の概略（抜粋）（2024 年 5 月現在）

	EU : Summary of Product Characteristics 2024 年 4 月付	米国 : Prescribing Information 2021 年 7 月付
販売名	SIFROL prolonged-release tablets MIRAPEXIN prolonged-release tablets	MIRAPEX ER tablets
承認年 月	2009 年 10 月	2010 年 2 月（早期パーキンソン病） 2010 年 3 月（進行期パーキンソン病）
剤型 含 量	プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg, 0.75mg, 1.5mg, 2.25mg, 3mg, 3.75mg 及び 4.5mg 含有する錠剤	プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg, 0.75mg, 1.5mg, 2.25mg, 3mg, 3.75mg 及び 4.5mg 含有する錠剤
効 能 効 果	L-DOPA 非併用・併用特発性パーキンソン病の徴候及び症候の治療	パーキンソン病の治療 【次頁に続く】

	EU：Summary of Product Characteristics 2024 年 4 月付	米国：Prescribing Information 2021 年 7 月付								
用法 用量	本剤は、プラミペキソールの 1 日 1 回経口剤である。 <u>投与開始時</u> プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg/日から開始し、5-7 日毎に増量する。 投与継続の困難な副作用の発現がない場合、最大治療効果を得るまで漸増する。 <table><tr><th>週</th><th>1 日量 (mg)</th></tr><tr><td>1</td><td>0.375</td></tr><tr><td>2</td><td>0.75</td></tr><tr><td>3</td><td>1.5</td></tr></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。しかし、1.5mg/日以上用量では傾眠の発現率が高くなることに注意すること。 プラミペキソール IR 錠を服用している患者は同一 1 日用量の本剤に翌日から切り替え可能である。本剤への切り替え後は、患者の治療効果に基づき用量を調節してよい。 <u>維持期</u> 本剤の用量範囲は 0.375-4.5mg/日である。臨床試験の漸増期では、1.5mg/日投与から効果がみられている。臨床反応及び副作用発現に基づき、さらに用量調節すること。臨床試験では、1.5mg/日未満の用量が投与された患者は約 5% であった。進行期パーキンソン病では 1.5mg/日よりも高い用量の投与で L-DOPA の減量が可能であった。個々の患者で異なるが、漸増期及び維持期を通じて L-DOPA の減量が望ましい。 <u>服用忘れ</u> 服用し忘れた場合で、通常の服用時間から 12 時間までに気づいたときはすぐに服用すること。12 時間を経過した場合には、その日は服用せず、翌日から通常どおりの時間帯に服用すること。 <u>投与中止時</u> ドパミン作動性薬剤の急激な中止は悪性症候群の発現を誘発する可能性がある。したがって、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 に漸減する。 <u>腎機能障害患者への投与</u> プラミペキソールの排泄は腎機能に依存し、次の投与方法が推奨される。 CL_{cr} が 50mL/min を超える患者では、1 日量あるいは投与間隔の減少は不要である。 CL_{cr} が 30mL/min ≤ CL_{cr} ≤ 50mL/min の患者では、0.375mg 錠の隔日投与から開始する。1 週間後の増量前には治療効果と忍容性に注意する。さらに増量が必要な場合、1 週間ごとに 0.375mg ずつ増量し、最大 1 日量 2.25mg まで増量する。 CL_{cr} が 30mL/min 未満の患者での本剤の使用経験はないため、プラミペキソール IR 錠の投与を考慮すること。	週	1 日量 (mg)	1	0.375	2	0.75	3	1.5	本剤は 1 日 1 回食前あるいは食後のいずれかに経口投与する。本剤は嚙んだり、砕いたり、分割せずに服用する。治療を中断した場合、再度漸増する。 初回投与量は 0.375mg の 1 日 1 回投与である。治療効果と忍容性に基づき、少なくとも 5-7 日の間隔で 0.75mg/日に増量する。その後、最大推奨用量 4.5mg/日まで 0.75mg ずつ増量する。 臨床試験では、0.375mg/日から開始し、個々の治療効果及び忍容性に基づき漸増した。臨床試験で 4.5mg/日を超える用量は検討していない。増量毎に 5 日以上の間隔において患者の治療効果及び忍容性を評価すること。臨床試験では可変用量デザインを用いたため、特別な用量反応情報は得られていない。 プラミペキソール IR 錠の臨床試験では、急激な中止は問題なかったが、本剤は 1 週間以上かけて徐々に中止すること。 <u>腎機能障害患者への投与</u> プラミペキソールの排泄は腎機能に依存する。CL_{cr} が 50mL/min を超える軽度の腎機能障害患者では、1 日量の減量は不要である。 CL_{cr} が 30mL/min ≤ CL_{cr} ≤ 50mL/min の中等度の腎機能障害患者では、最初は本剤を隔日投与する。1 週間後の連日投与への増量及びその後の増量の前には十分に注意し、治療効果及び忍容性の評価を行う。増量は 1 週間以上の間隔で 0.375mg ずつとし、最大 2.25mg/日まで増量する。 CL_{cr} が 30mL/min 未満の高度の腎機能障害患者又は透析患者での本剤の試験は行われていないため、使用は推奨しない。 プラミペキソール IR 錠から本剤に同一用量で翌日から切り替え可能である。プラミペキソール IR 錠と本剤との間で切り替える場合、患者の状態を十分観察して用量調節が必要か判断する。
週	1 日量 (mg)									
1	0.375									
2	0.75									
3	1.5									

【次頁に続く】

【次頁に続く】

	EU : Summary of Product Characteristics 2024 年 4 月付	米国 : Prescribing Information 2021年7月付
	維持期に腎機能が低下した場合、上記に従うこと。 <u>肝機能障害患者への投与</u> 吸収された薬剤の約90%が腎臓から排泄されるので、肝機能障害患者では用量を調整する必要はないと考えられる。しかし、SIFROLの薬物動態に対する肝不全の影響については検討していない。 <u>小児への投与</u> 18歳未満の小児におけるSIFROLの安全性と有効性は確立されていない。パーキンソン病の小児に対するSIFROL prolonged-release tabletsの使用経験はない。 <u>投与方法</u> 本剤は、嚥んだり、分割したり、砕かずに水と服用すること。食前あるいは食後のいずれでの服用も可とするが、毎日同じ時間帯に服用すること。	

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書，オーストラリア分類）

本邦の電子添文における「9.5妊婦, 9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, 米国添付文書, オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、以下のことが認められている。

- ・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
- ・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
- ・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

9.6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年7月)	8.1 Pregnancy Risk Summary There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of MIRAPEX ER in pregnant women. No adverse developmental effects were observed in animal studies in which pramipexole was administered to rabbits during pregnancy. Effects on embryofetal development could not be adequately assessed in pregnant rats; however, postnatal growth was inhibited at clinically relevant exposures. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Data <i>Animal Data</i> Oral administration of pramipexole (0.1, 0.5, or 1.5 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in a high incidence of total resorption of embryos at the highest dose tested. This increase in embryoletality is thought to result from the prolactin-lowering effect of pramipexole; prolactin is necessary for implantation and maintenance of early pregnancy in rats but not in rabbits or humans. Because of pregnancy disruption and early embryonic loss in this study, the teratogenic potential of pramipexole could not

米国の添付文書	be adequately assessed in rats. The highest no-effect dose for embryoletality in rats was associated with maternal plasma drug exposures (AUC) approximately equal to those in humans receiving the maximum recommended human dose (MRHD) of 4.5 mg/day. There were no adverse effects on embryo-fetal development following oral administration of pramipexole (0.1, 1, or 10 mg/kg/day) to pregnant rabbits during organogenesis (plasma AUC up to approximately 70 times that in humans at the MRHD). Postnatal growth was inhibited in the offspring of rats treated with pramipexole (0.1, 0.5, or 1.5 mg/kg/day) during the latter part of pregnancy and throughout lactation. The no-effect dose for adverse effects on offspring growth (0.1 mg/kg/day) was associated with maternal plasma drug exposure lower than that in humans at the MRHD. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of pramipexole in human milk, the effects of pramipexole on the breastfed infant, or the effects of pramipexole on milk production. However, inhibition of lactation is expected because pramipexole inhibits secretion of prolactin in humans. Pramipexole or metabolites, or both, are present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MIRAPEX ER and any potential adverse effects on the breastfed infant from MIRAPEX ER or from the underlying maternal condition. Data In a study of radiolabeled pramipexole, pramipexole or metabolites, or both, were present in rat milk at concentrations three to six times higher than those in maternal plasma.
オーストラリアの添付文書 (2023年12月)	4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Effects on fertility In rat fertility studies, doses of 2.5 mg/kg/day (approximately five times human exposure at the maximum recommended clinical dose of 4.5 mg/day, based on AUC) pramipexole prolonged oestrus cycles and inhibited nidation. These effects were associated with reductions of serum prolactin, a hormone necessary for implantation and maintenance of pregnancy in rats. Treatment of male rats with pramipexole had no effect on fertility. The effects of pramipexole on the fertility of a species in which implantation and maintenance of early pregnancy is not dependent on prolactin have not been investigated. No studies on the effect on human fertility have been conducted. Use in Pregnancy (Category B3*¹) The potential effects of pramipexole on reproductive function have been investigated in rats and rabbits. Pramipexole was not teratogenic in rats and rabbits but was embryotoxic in the rat at maternotoxic doses. Administration of 0.1, 0.5 or 1.5 mg/kg of pramipexole (approximately 0.3, 1.7 and 5 times human exposure at the maximum recommended human dose of 1.5 mg tid and based on AUC) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in a high incidence of total resorption of embryos at 1.5 mg/kg. No teratogenic effects were observed, however, because of the pregnancy impairment and embryoletality, limited teratogenicity data from the highest test dose were obtained. These finding are thought to be due to the prolactin-lowering effect of pramipexole, since prolactin is necessary for implantation and maintenance of early pregnancy in rats (but not in rabbits or humans).

	Administration of oral doses of up to 10 mg/kg/day to rabbits during organogenesis (approximately 80 times human exposure at the maximum recommended human dose, 1.5 mg tid and based on AUC) did not result in any embryotoxic, fetotoxic or teratogenic effects. Postnatal growth was inhibited in the offspring of rats treated with 0.5 mg/kg/day or greater during the latter part of pregnancy and throughout lactation (the plasma AUC was 1.7 times the AUC in humans dosed at 1.5 mg tid). There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. SIFROL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Use in lactation The effect on lactation has not been investigated in humans. As SIFROL treatment inhibits secretion of prolactin in humans, inhibition of lactation is expected. The excretion of SIFROL into breast milk has not been studied in women. In rats, the concentration of drug-related material was higher in breast milk than in plasma. In the absence of human data, SIFROL should not be used during breast-feeding, if possible. However, if its use is unavoidable, breast-feeding should be discontinued. *1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、EUのSPC及び米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EUの添付文書 (2024年4月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of SIFROL in children below 18 years has not been established. There is no relevant use of SIFROL prolonged-release tablets in the paediatric population for the indication of Parkinson's Disease.
米国の添付文書 (2021年7月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of MIRAPEX ER tablets in pediatric patients have not been evaluated.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

1) 突発的睡眠 (Sudden onset of sleep, S00S) について ^{54, 55)}

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 ⁵⁴⁾。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, S00S)」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 ⁵⁵⁾ 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。

2) 依存性について ⁵³⁾

「栗原らの調査用紙」を一部改変したものをを用い、プラミペキソール IR 錠 長期投与試験の治験薬 (IR 錠) 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。

【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

TEL : 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)



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