

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剤
レストレスレッグス症候群治療剤

**ビ・シフロール[®]錠 0.125mg
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

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	0.125mg 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（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：2003 年 12 月 2 日 薬価基準収載年月日：2003 年 12 月 12 日 販売開始年月日：2004 年 1 月 15 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

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）	8
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	12
5. 臨床成績	14

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	29
2. 薬理作用	29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	34
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
4. 吸収	42
5. 分布	43
6. 代謝	46
7. 排泄	46
8. トランスポーターに関する情報	47

次

9. 透析等による除去率	47
10. 特定の背景を有する患者	47
11. その他	47

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	48
2. 禁忌内容とその理由	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
7. 相互作用	53
8. 副作用	54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
10. 過量投与	66
11. 適用上の注意	66
12. その他の注意	66

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	68

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	71
2. 有効期間	71
3. 包装状態での貯法	71
4. 取扱い上の注意	71
5. 患者向け資材	71
6. 同一成分・同効薬	71
7. 国際誕生年月日	71
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	71
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	71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	72
14. 保険給付上の注意	72

XI. 文献

1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	74

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	79

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	81
2. その他の関連資料	81

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76カ国、特発性レストレスレッグス症候群を適応症として47カ国で承認されている（2024年5月現在）。

2. 製品の治療学的特性

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（D₂、D₃、D₄）の中では D₃ 受容体への親和性が最も高く、D₁ 及び D₅ 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。（「VI. 2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

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はほぼ同じであった。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

重大な副作用は、突発的睡眠、幻覚、妄想、せん妄、激越、錯乱、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，肝機能障害であった。（「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材, 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 作成されている資材	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

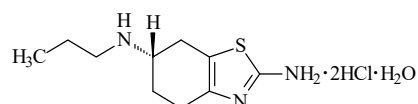
1. 販売名

- (1) 和 名 ビ・シフロール®錠 0.125mg, ビ・シフロール®錠 0.5mg
 (2) 洋 名 BI・Sifrol®Tablets 0.125mg, BI・Sifrol®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 : $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$
 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

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

$$\text{pK}a_2 = 9.7 \text{（プロピルアミノ基の解離）}$$

(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。

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

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	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 ＋ 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	ポリエチレン袋 ＋ ファイバードラム	3－60 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

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	ビ・シフロール [®] 錠 0.125mg	ビ・シフロール [®] 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

(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) 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。

(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

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。

添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(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

ビ・シフロール錠 0.125mg 及びビ・シフロール錠 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. 注1)	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%

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 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。

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

両面アルミブリスター包装

(2) 包装

ビ・シフロール錠 0.125mg : 100 錠 (10 錠 × 10) PTP

ビ・シフロール錠 0.5mg : 100 錠 (10 錠 × 10) PTP

500 錠 (10 錠 × 50) 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。

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

○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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

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。

3. 用法及び用量

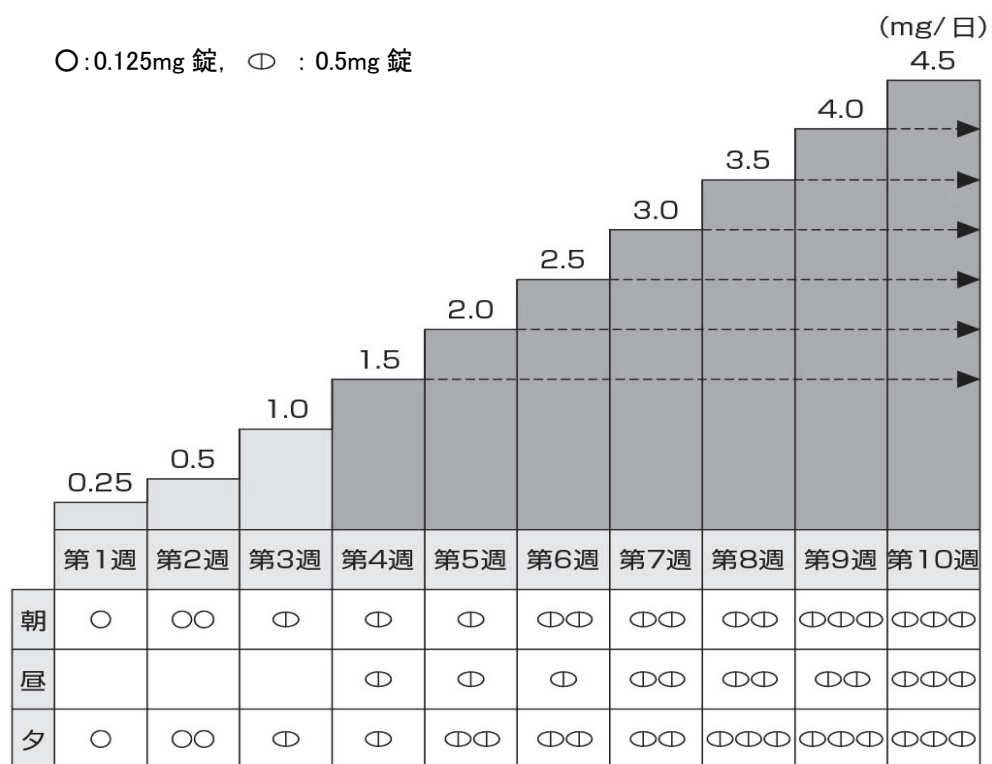
（1）用法及び用量の解説

〈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。

〈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。



パーキンソン病における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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照すること。

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

〈パーキンソン病〉

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

次のような投与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。[9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.6.1 参照]

クレアチンクリアランス (mL/min)	投与法	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)

〈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）〉

7.3 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。[9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.6.1 参照]

(解説)

7.1 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。

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。

- 7.3 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、安全性及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. 臨床成績

5-1. 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）臨床薬理試験

第 I 相臨床試験^{1, 2)}

健康成人男子を対象とした単回経口投与試験¹⁾（0.1mg, 0.2mg, 0.3mg 及びプラセボ投与）及び反復経口投与試験²⁾（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。

（3）用量反応探索試験

前期第 II 相臨床試験³⁾

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。

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。

〈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。」

(4) 検証的試験**1) 有効性検証試験**第Ⅲ相試験^{4~7)}

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^{2, 3)}。日本¹⁾及び欧米の第Ⅲ相二重盲検比較試験成績⁴⁾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。

2) 安全性試験長期投与試験⁸⁾

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。

(5) 患者・病態別試験① 加齢及び性差の影響⁹⁾

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^{10, 11)}

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 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（外国人データ）¹⁰⁾。

V. 治療に関する項目

これらの結果から、クレアチニークリアランスが 50mL/min 以上の患者では 1 日 3 回投与で、20～50mL/min の患者では 1 日 2 回投与で、また、20mL/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.)

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

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、クレアチニークリアランスが 80mL/min から 30mL/min に低下すると経口クリアランスが約 53%低下するという結果が得られた¹¹⁾。

(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、本剤の副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的に、観察期間を 12 ヶ月以上 18 ヶ月まで、目標症例数を 1,500 例とし、平成 16 年 2 月から平成 19 年 9 月まで中央登録方式にて実施され、国内 235 施設から 1,581 例の症例が収集された。

【安全性】

収集された 1,581 例から、計 28 例（内訳：初回以降来院せず 15 例、本剤未投与 2 例、登録違反 10 例、カルテ不備のため安全性評価不能 1 例）を除外した 1,553 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 34.5%（535/1,553 例）であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）の総症例における副作用発現率 71.8%（242/337 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 14.6%（226/1,553 例、内訳：傾眠 148

件、浮動性めまい 29 件、突発的睡眠 19 件、ジスキネジー18 件等）、精神障害 12.2%（190/1,553 例、内訳：幻覚 128 件、妄想 37 件、せん妄 36 件、幻視 25 件等）、胃腸障害 7.3%（113/1,553 例、内訳：悪心 39 件、便秘 34 件等）、一般・全身障害及び投与部位の状態 2.7%（42/1,553 例、内訳：末梢性浮腫 21 件等）であり、承認時までの試験と比べて副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

【有効性】

安全性解析対象症例 1,553 例のうち 26 例（内訳：適応外使用症例 20 例、有効性評価不能症例 5 例、最終判定無し症例 1 例）を除いた 1,527 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、パーキンソン症候群 7 例、線条体黒質変性症及び多系統萎縮症各 4 例、レビー小体病 2 例、レビー小体型認知症、脊椎小脳変性症及び大脳皮質基底核変性症各 1 例であった。

有効性は、症候観察（症状の日内変動も含む）の推移に基づき、担当医により総合的に評価され、「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価された。その結果、「著効」及び「有効」と判定された症例の割合（以下「有効率」という。）は 3 ヶ月目で 43.6%（665/1,526 例）、18 ヶ月目（又は投与中止時）で 39.9%（610/1,527 例）であった。無効とされた症例の割合（以下「無効率」という。）は 3 ヶ月目で 13.3%（203/1,526 例）、18 ヶ月目（又は投与中止時）で 13.8%（210/1,527 例）であり、国内第Ⅲ相比較試験（有効性評価は、「著効、有効、やや有効、無効、有害、判定不能」の 5 段階 6 区分で投与 3 ヶ月目に実施）において、「無効」及び「有害」を無効症例とした無効率 14.7%（15/102 例）と比べ高くなかった。

パーキンソン病の治療は長期に渡るものであり、本剤はその症状に合わせ適宜増減しながら服用していく。総投与量が多い患者ほど無効率が低かったことから、本剤の長期の投与の有用性が示されたと考えられた。

（公知文献なし）

②特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者に対する調査）

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される腎排泄型薬剤であり、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、プラミペキソールの消失半減期が延長することが報告されていることから、腎機能障害患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 100 例とし、平成 16 年 2 月から平成 19 年 9 月まで中央登録方式にて実施され、国内 33 施設から 106 例の症例が収集された。

【安全性】

収集された 106 例全例が安全性解析対象とされた。本調査の選択基準は、本剤投与前のクレアチニンクリアランスが 70mL/min 以下、又は調査担当医師が腎機能障害を有していると判断したパーキンソン病患者とされた。副作用発現率は 17.0%（18/106 例）であった。なお、患者への 1 日投与量（維持量）は、「1.5mg 未満」72 例、「1.5mg 以上 3.0mg 未

満」25例，「3.0mg 以上 4.5mg 未満」8例，「4.5mg」1例であった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は，神経系障害 5.7%（6/106例，内訳：傾眠 5件等），精神障害 4.7%（5/106例，内訳：せん妄，幻覚及び幻視各 2件等），一般・全身障害及び投与部位の状態 4.7%（5/106例，内訳：歩行障害及び末梢性浮腫各 2件等）であった。

【有効性】

安全性解析対象症例 106例のうち 3例（内訳：適応外使用症例 3例）を除いた 103例が有効性解析対象症例とされた。なお，適応外使用症例の内訳は，進行性核上性麻痺，血管性パーキンソン症候群及びパーキンソン症候群各 1例であった。本剤投与 12週後（又は投与中止・脱落時）に評価された有効率は 48.5%（50/103例），無効率は 10.7%（11/103例）であった。

血清クレアチニン値，推算クレアチニンクリアランス値及び推算 GFR 値により層別し，腎機能の程度が有効性に及ぼす影響を検討したが，腎機能障害の程度により有効率に差は認められなかった。

新薬と臨牀 2010；59（1）：37-54.

③特定使用成績調査（L-DOPA 非併用患者に対する調査）

承認審査時に L-DOPA 非併用患者について多くの部分が海外臨床試験成績により評価されたことから，L-DOPA 非併用患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に，観察期間を 3年間，目標症例数を 300例とし，平成 16年 2月から平成 20年 6月まで中央登録方式にて実施され，国内 119施設から 364例の症例が収集された。

【安全性】

収集された 364例から，計 21例（内訳：初回以降来院せず 5例，登録違反 14例，安全性評価不能 2例）を除外した 343例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 41.7%（143/343例）であり，承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験，第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験）における総症例での副作用発現率 71.8%（242/337例）及び L-DOPA 非併用例での副作用発現率 66.7%（28/42例）と比較して高くなかった。

発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は，神経系障害 20.4%（70/343例，内訳：傾眠 57件，浮動性めまい 9件等），胃腸障害 12.2%（42/343例，内訳：悪心 18件，便秘 15件等），精神障害 10.2%（35/343例，内訳：幻覚 25件，妄想及び幻視各 6件等），臨床検査 4.4%（15/343例，内訳：血中クレアチニンキナーゼ増加 10件等），一般・全身障害及び投与部位の状態 3.8%（13/343例，内訳：末梢性浮腫 8件等）であった。

【有効性】

安全性解析対象症例 343例のうち 5例（内訳：適応外使用症例 5例）を除いた 338例が有効性解析対象症例とされた。なお，適応外使用症例の内訳は，進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症各 2例，パーキンソン症候群 1例であった。有効性については，本剤投与 1年後，2年後及び観察期間終了時（本剤投与 3年後又は投与中止・脱落時）の症候観

察（症状の日内変動も含む）の推移に基づき評価され、有効率は 46.2%（156/338 例）、無効率は 4.1%（14/338 例）であった。

新薬と臨牀 2010 ; 59（12）：2271-92.

- ④特定使用成績調査（うつ症状を伴うパーキンソン病患者での安全性と有効性に関する調査）
- パーキンソン病患者における精神症状（特にうつ症状）が、幻覚や認知症の危険因子となることが指摘されている（別冊・医学のあゆみ 2005; Parkinson 病-最新動向:94～98）。幻覚・妄想等はドパミンアゴニストの有害事象として知られていることから、ドパミンアゴニストを投与することがこれらの有害事象の発現に影響する可能性が否定できない。そこで、うつ症状を伴うパーキンソン病患者における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 1,000 例とし、平成 19 年 1 月から平成 21 年 6 月まで中央登録方式にて実施され、国内 238 施設から 1,071 例の症例が収集された。

【安全性】

収集された 1,071 例から、計 27 例（内訳：初回以降来院せず 3 例、登録違反 23 例、本剤未投与 1 例）を除外した 1,044 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 19.2%（200/1,044 例）であった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 8.7%（91/1,044 例、内訳：傾眠 71 件、突発的睡眠 12 件、浮動性めまい 8 件等）、精神障害 5.5%（57/1,044 例、内訳：幻覚 45 件、妄想 15 件、せん妄 10 件等）、胃腸障害 5.1%（53/1,044 例、内訳：消化不良 17 件、便秘 13 件、悪心及び嘔吐各 11 件等）であった。

【有効性】

安全性解析対象症例 1044 例のうち 95 例（内訳：適応外使用症例 2 例、本剤投与後の臨床経過データ無し 75 例、休薬期間の不足 1 例、早期脱落（観察期間 4 週間未満）73 例、重複例含む）を除いた 949 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、レビー小体病及び不明各 1 例であった。

本剤投与 12 週間後（又は投与中止時）の有効率は 50.1%（475/949 例）、無効率は 10.8%（102/949 例）であった。

新薬と臨牀 2010 ; 59（11）：2063-84.

- ⑤製造販売後臨床試験：タリペキソールから本剤への切り替え試験

製造販売後臨床試験として、タリペキソールから本剤への切り替えによる安全性、忍容性及び有効性を確認することを目的として、目標症例数 30 例とし、平成 16 年 1 月から平成 16 年 11 月まで中央登録方式にて実施され、国内 2 施設から 30 例の症例が収集された。本試験は、非盲検非対照試験として実施された。登録された 30 例のうち、患者の同意が撤回された 1 例を除く 29 例に投与が開始された。主な選択基準として、20 歳以上の、タリペキソールを現在服用中であり、少なくとも試験開始 4 週間前からタリペキソール及び

他の抗パーキンソン病薬の用法・用量が変更なく、症状の安定している患者等が設定された。本試験の用法・用量は 0.5～4.5mg/日とされ、投与期間は 4 週間以上 12 週間以下とされた。本試験におけるタリペキソールから本剤への切り替えは、患者の病態に応じ、直接切り替える方法（R 法：漸増なし）又は、段階的に切り替える方法（S 法：漸増有り）のいずれかにより実施された。

本試験における副作用発現率は、44.8%（13/29 例）であり、主な副作用は、便秘 4 件、頭痛、傾眠、血圧上昇及び幻覚各 2 件であった。切り替え方法別の副作用発現率は R 法で 62.5%（10/16 例）、S 法で 23.1%（3/13 例）であり、主な副作用はいずれの切り替え法においても消化器系障害及び神経系障害であった。

有効性について、UPDRS Part II（日常生活動作）合計スコアの変化量、UPDRS Part III の合計スコアの変化量、Modified Hoehn Yahr 重症度のスコアの変化量、タリペキソール投与時と比較した本剤投与による有効性に対する全般的な印象 1 の 4 項目が評価された。その結果、試験開始時から終了時の UPDRS Part II 合計スコアは、R 法で 12.2 ± 8.0 から 10.3 ± 7.3 、S 法で 13.6 ± 8.5 から 10.8 ± 8.7 に、UPDRS Part III 合計スコアは、R 法で 21.8 ± 13.4 から 19.1 ± 11.7 に、S 法で 20.6 ± 12.1 から 13.7 ± 11.7 に減少し、Modified Hoehn Yahr 重症度のスコアは、R 法で 2.8 から 2.7 に、S 法で 2.8 から 2.3 に減少した。また、タリペキソール投与時と比較した本剤投与による有効性に対する印象は、R 法では改善 46.7%（7/15 例）、やや改善 13.3%（2/15 例）、同等 40.0%（6/15 例）であった。S 法では、著明改善 7.7%（1/13 例）、改善 46.2%（6/13 例）、やや改善 23.1%（3/13 例）、同等 15.4%（2/13 例）、悪化 7.7%（1/13 例）であった。

神経治療学 2006；23（2）：157-63.

⑥製造販売後臨床試験：長期投与試験の継続投与試験

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）の終了時から承認日までを継続投与試験として、また、引き続き、本剤の承認日から発売日までを製造販売後臨床試験として実施され、5 施設から 19 例の症例が収集された。

治験として実施された長期投与試験から 19 例が継続投与試験に移行し、そのうち 16 例が製造販売後臨床試験に参加した。19 例全例が安全性及び有効性解析対象とされた。19 例中 3 例が L-DOPA 非併用群、16 例が L-DOPA 併用群であった。

継続投与試験及び製造販売後臨床試験の期間中に初めて発現した副作用の発現率は、68.4%（13/19 例）であり、発現した主な副作用は、幻視及びジスキネジー各 4 件、傾眠及び悪心各 2 件であった。承認時までの試験に比し、器官大分類別では、新たに発現した副作用はなく、また、副作用の種類に著しい違いは認められなかった。

有効性評価は、UPDRS Part II、UPDRS Part III 及び Modified Hoehn Yahr 重症度により検討された。その結果、長期投与試験の投与前から終了時の UPDRS Part II 合計スコアは、L-DOPA 非併用群では 6.3 ± 3.1 から 2.3 ± 1.1 に、L-DOPA 併用群では 8.1 ± 6.0 から 5.4 ± 4.9 に、UPDRS Part III 合計スコアは、L-DOPA 非併用群では 23.0 ± 5.3 から 9.0 ± 6.1 に、L-DOPA 併用群では 20.0 ± 13.2 から 8.5 ± 7.5 に減少した。

神経内科 2006；65（6）：575-80.

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⁴⁾

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 ± 1.33 mg、ブロモクリプチンは 17.75 ± 5.76 mg 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)]

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 ^{a)}	症例数 ^{b)}	変化量 ^{c)} (維持期最終時 －投与前)	PPX vs PLAC 優越性 ^{d)}	PPX vs BROM 非劣性 ^{e)} 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) 治験薬を投与された 315 例のうち，2 例は投与前又は後の 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 Δ 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 又は 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^{5～7)}

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)]

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 ^{a)}	症例数	変化量 ^{b)} (維持期最終時－投与前)	PPX vs PLAC 優越性 ^{c)}
パーキンソン病患者	L-DOPA 非併用 (248.323)	Part II	PPX	-1.9	< 0.001
			PLAC	0.4	
		Part III	PPX	-5.0	< 0.001
			PLAC	0.8	
	L-DOPA 非併用 (248.324)	Part II	PPX	-2.7	0.002
			PLAC	-1.3	
		Part III	PPX	-6.2	< 0.001
			PLAC	-2.6	
	L-DOPA 併用 (248.326)	Part II	PPX	-2.50	< 0.001
			PLAC	-0.50	
		Part III	PPX	-6.00	< 0.001
			PLAC	-2.00	

a) 投与群 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。

5-2. 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 (維持量範囲及び 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 及びプラセ 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 及びプラセボ)	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 及びプラセボ)	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 及び 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 及びプラセボ)	二重盲検試験： 12 週間	IRLS 合計スコアの変化量 及び 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 及びプラセボ)	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 及び 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) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 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）¹²⁾

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（プラミペキソール又はプラセボ）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 ^{a)}	症例数	ベースライン	投与 6 週	変化量 ^{b)}	PPXvsPLAC 優越性 ^{c)}
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 ^{a)}	症例数	ベースライン	投与 6 週	変化量 ^{b)}	PPXvsPLAC 優越性 ^{c)}
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）¹³⁾

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%及び 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及び 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ・ 国内 627 試験（固定用量ランダム化二重盲検試験）¹⁴⁾

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 群及び 0.75mg 群で、それぞれ-3.2, -3.2 及び-2.5 であった。二重盲検期における 0.25mg 群, 0.5mg 群及び 0.75mg 群の有害事象発現率は、それぞれ 75.0%, 83.0% 及び 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）及び忍容性を確認し、必要であれば、治験担当医師が 2 週間ごとに 0.5mg, さらに 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%）及び 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)¹⁵⁾

IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量及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 週間後には、CGI-I-responder (「中等度改善」又は「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 ヶ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)¹⁶⁾

本試験では、IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量及び 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、プラセボに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)¹⁷⁾

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 となる悪化及びランダム割り付け時と比較した CGI-I の悪化とした。本試験において、プラミペキソールの 3 ヶ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。非盲検導入期及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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

- ・特定使用成績調査（レストレスレッグス症候群患者を対象とした長期使用に関する調査）
特定使用成績調査は，特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群，以下「RLS」という。）の患者におけるビ・シフロール錠 0.125 mg，同 0.5 mg（以下「本剤」という。）の長期使用に関する安全性，有効性及び適正使用情報を得ることを目的として，目標患者数を 500 例（うち腎機能障害を伴う特発性 RLS 患者 100 例）とし，平成 22 年 8 月から平成 25 年 6 月までの期間に中央登録方式で実施された。

【安全性】

安全性については，収集された 566 例から，初回以降来院せずの 56 例を除外した 510 例が解析対象とされた。副作用発現率 1 は 15.1%（77/510 例，89 件）であり，本剤の国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の二重盲検期の合計での副作用発現率 58.6%（102/174 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類における主な副作用及び副作用発現率は，神経系障害 5.7%（29 例），胃腸障害 4.7%（24 例），及び精神障害 2.0%（10 例）であり，主な副作用は，悪心 14 例，傾眠 9 例，浮動性めまい，頭痛及び下肢静止不能症候群各 5 例であり，国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験と同様の傾向であった。

【有効性】

有効性については，安全性解析対象例（510 例）から，103 例（適応外使用例 50 例（二次性 RLS 29 例，軽度 RLS 21 例，IRLSSG 診断基準不適合 3 例等），有効性情報未記載例 53 例）を除外した 407 例が解析対象とされた。有効性の評価については，IRLSSG による IRLS を用い，本剤投与前からの IRLS 合計スコアの変化量とした。

有効性解析対象の患者 407 例での IRLS 合計スコア（平均値±標準偏差）は，投与前で 23.6 ±6.6，最終観察時で 10.2±9.0 であり，変化量は-13.4±10.4 であった。また，10 点以上の減少は RLS 重症度分類（1～10：軽症，11～20：中等症，21～30：重症，31～40：最重症）において重症度が 1 段階改善することを意味することから，臨床的に意義がある変

化と考え、最終評価時の IRLS 合計スコアが本剤投与前から 10 点以上減少した患者を有効例と定義し、有効率 (%) を算出した。有効性解析対象 407 例での有効例は 262 例であり、有効率は 64.4% (262/407 例) であった。

(公知文献なし)

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

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。

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：ブ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

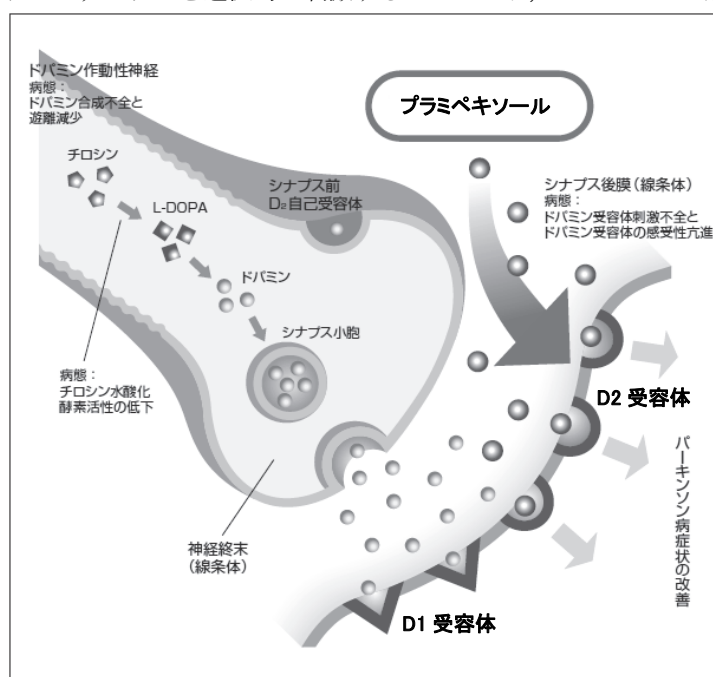
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

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^{18~21)}

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 ¹⁸⁾				D1 受容体 ²⁰⁾	
	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
ブロモクリプチン	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 ²²⁾

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。

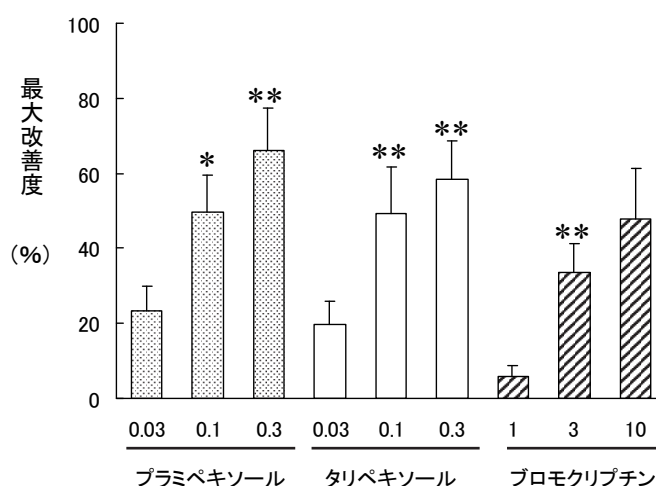
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 ²³⁾

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

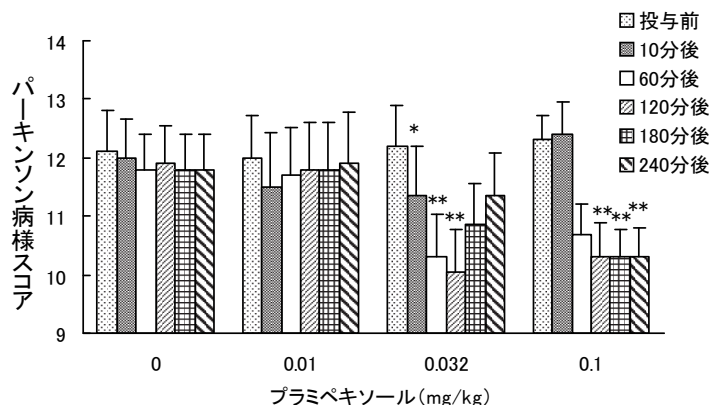
各薬物投与 6 時間後までパーキンソン病様症状のスコアを観察した。

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²⁴⁾

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。

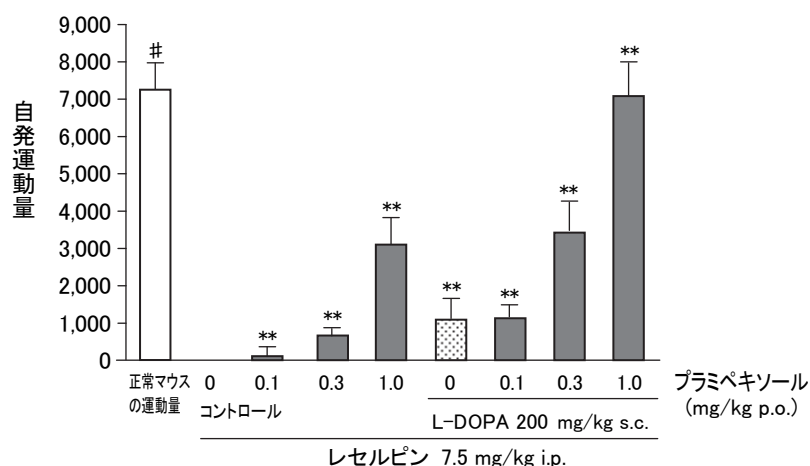


平均値±S.E. 最大スコアは25点 n=5, 溶媒投与群に対し, *: p<0.05, **: p<0.01, 対応のある t-検定

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²³⁾

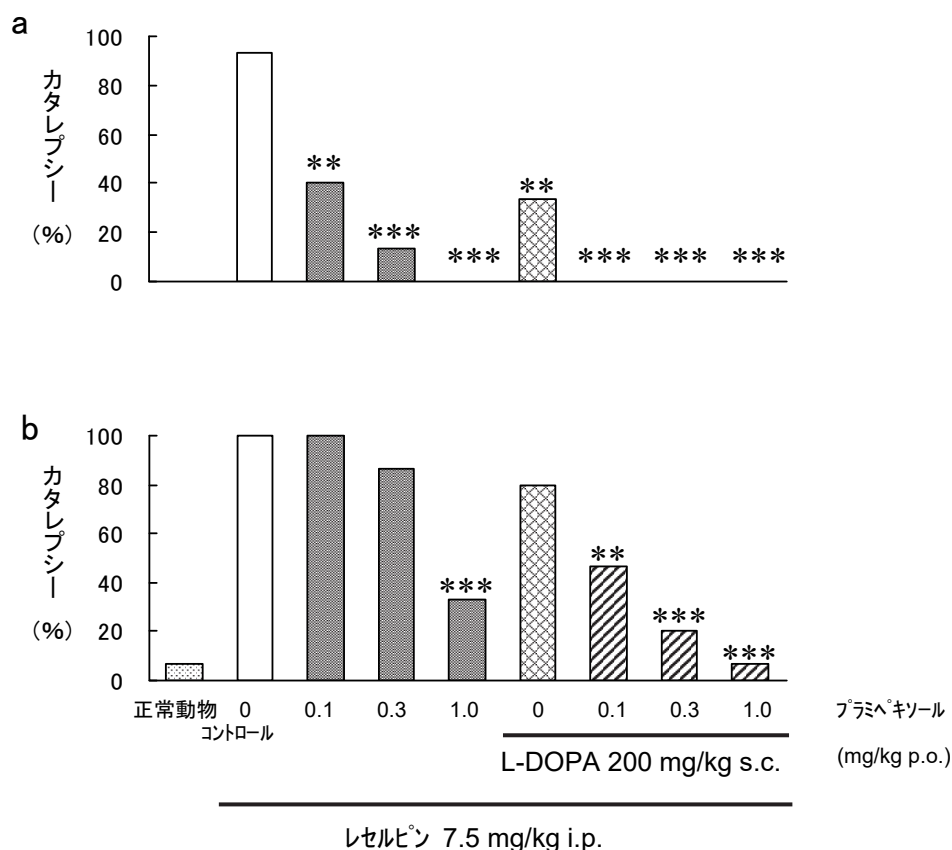
レセルピンは脳内ドパミン含量を持続的に枯渇させ、投与 12~48 時間後にはアキネジア（無動）やカタレプシー（手足の固縮のため、与えられた姿勢を変更できない症状）などのパーキンソン病様症状を誘発する。マウスにおけるレセルピン誘発アキネジア及びカタレプシーに対し、プラミペキソールは改善作用を示し、L-DOPA 併用時にその効果は増強された。



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^{25~29)}

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²⁵⁾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²⁶⁾、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^{27~29)}。

4) 光学異性体の作用比較²¹⁾

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

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³⁰⁾、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³¹⁾、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（D₂, D₃, D₄）に高い親和性を示し、特に、D₃サブタイプに対する選択性を示し³²⁾、作動薬として働く²¹⁾。D₃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³³⁾、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³⁴⁾

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

(1) 治療上有効な血中濃度

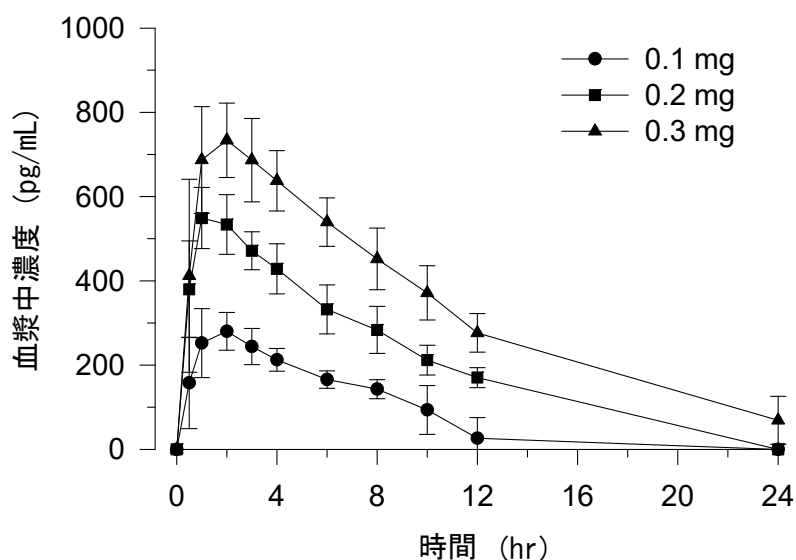
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

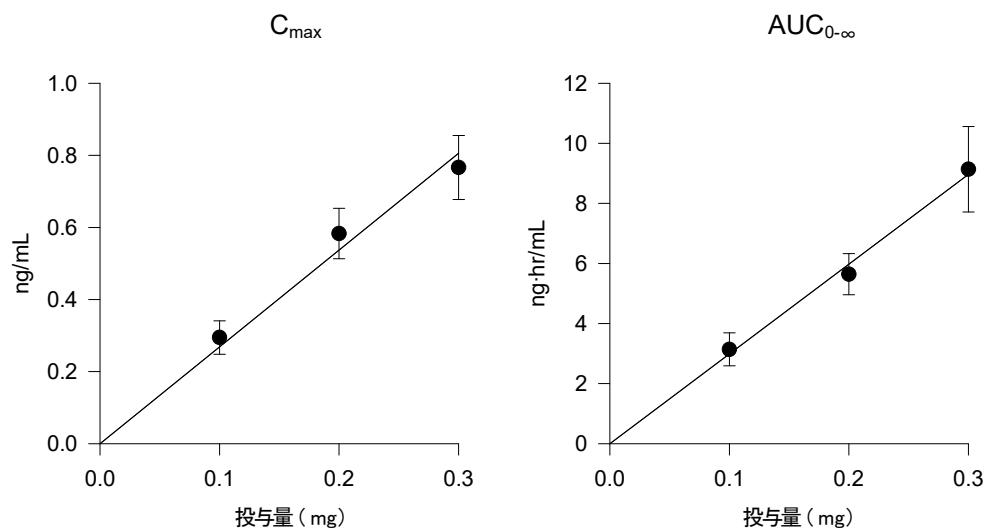
1) 単回投与¹⁾

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_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との相関性 (平均値 ± S. D., n=8)

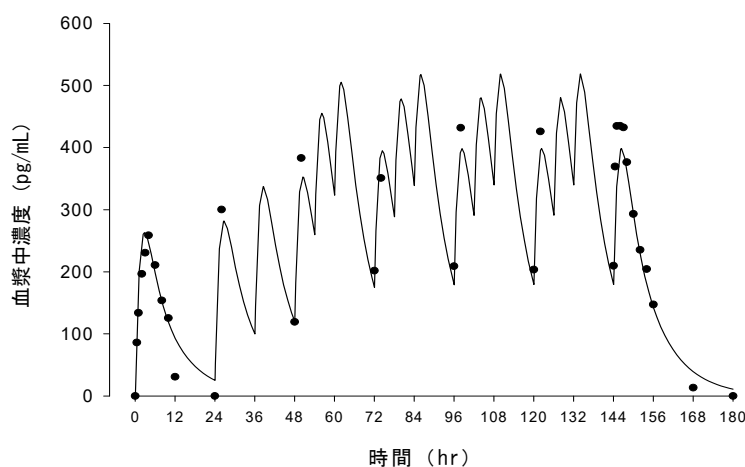
プラミペキソール空腹時経口投与後の薬物動態パラメータ値 (平均値 ± S. D., n=8)

投与量 (mg)	状態	例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	CL_{tot}/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²⁾

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。

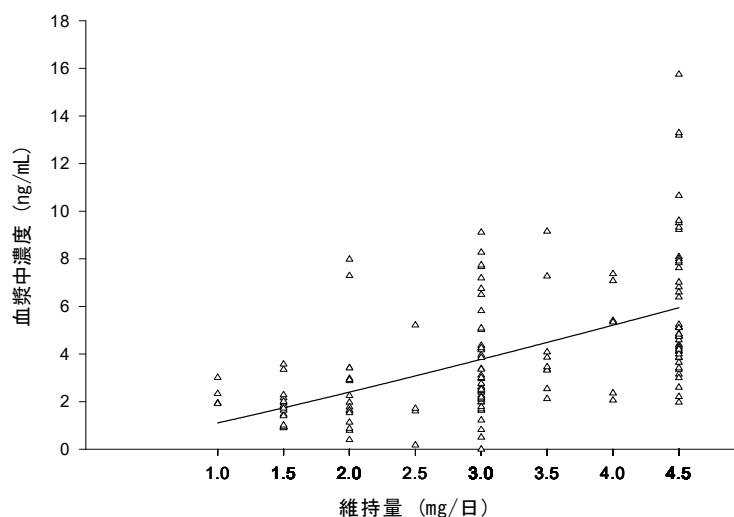


シミュレーションで求めた理論曲線と実測値 (平均値, n=8)

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

② 維持量に対する血漿中濃度³⁵⁾

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。

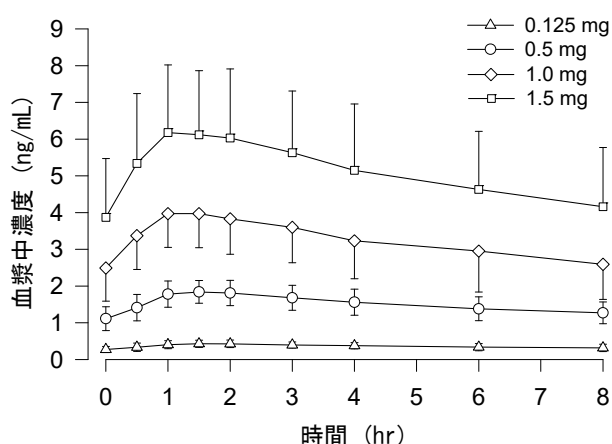


(定常状態におけるトラフ値 (142 試料), パワーモデル $y=ax^b$)

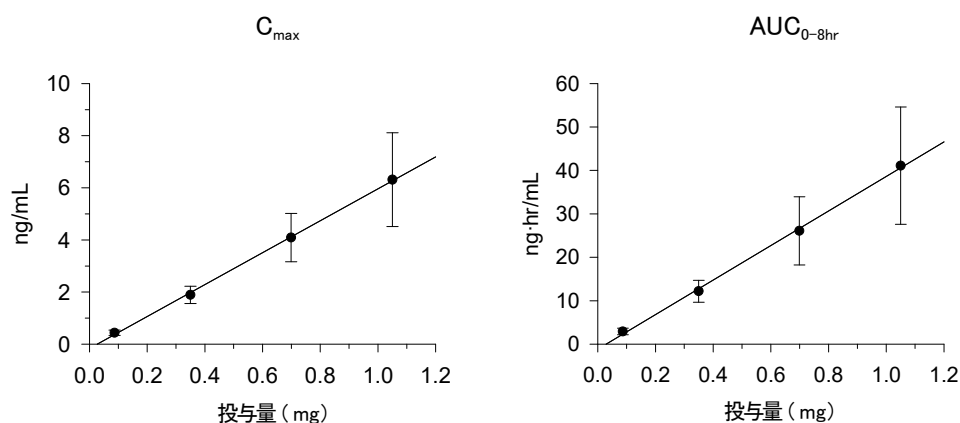
プラミペキソール錠反復投与時の維持量に対する血漿中濃度

3) 通常用量での血中濃度³⁶⁾

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

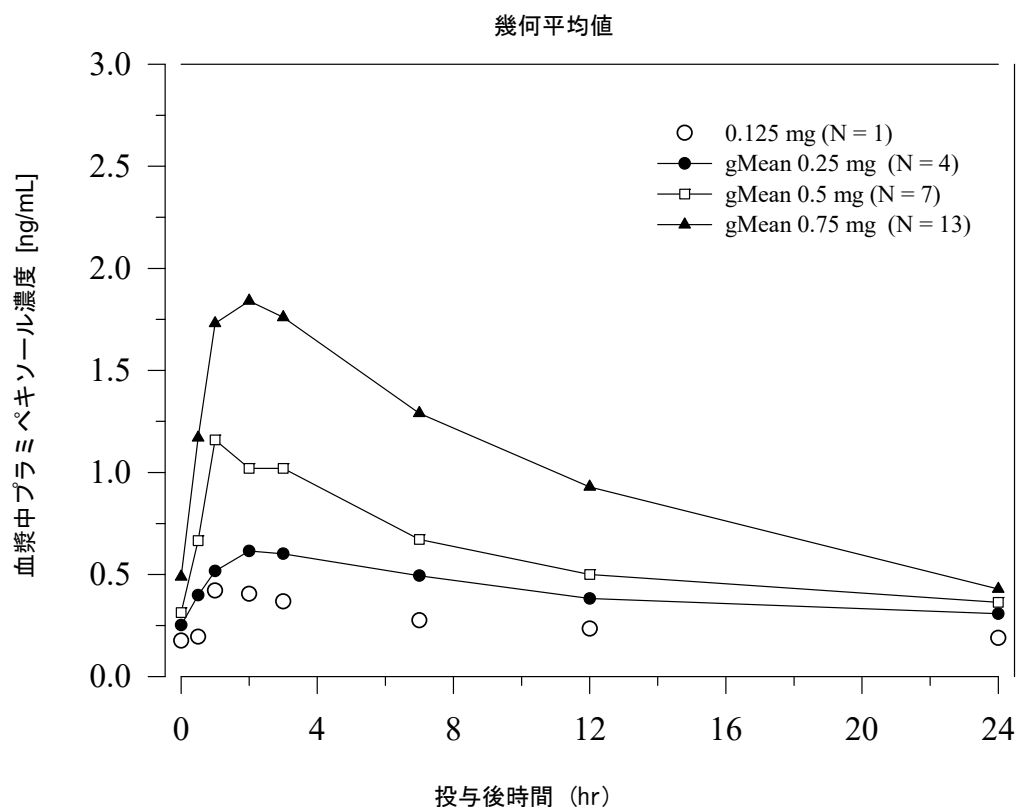
パラメータ	性別	例数	1 回あたりの投与量			
			0.125mg	0.5mg	1.0mg	1.5mg
C_{max} (ng/mL)	男	8	0.39 ± 0.05	1.65 ± 0.23	3.55 ± 0.44	5.44 ± 0.72
	女	8	0.50 ± 0.11	2.12 ± 0.25	4.63 ± 0.99	7.17 ± 2.17
AUC_{0-8hr} (ng·hr/mL)	男	8	2.44 ± 0.35	10.4 ± 1.53	21.5 ± 3.16	34.7 ± 5.77
	女	8	3.39 ± 0.74	14.0 ± 2.03	30.7 ± 9.61	47.5 ± 16.3

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³⁷⁾

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又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

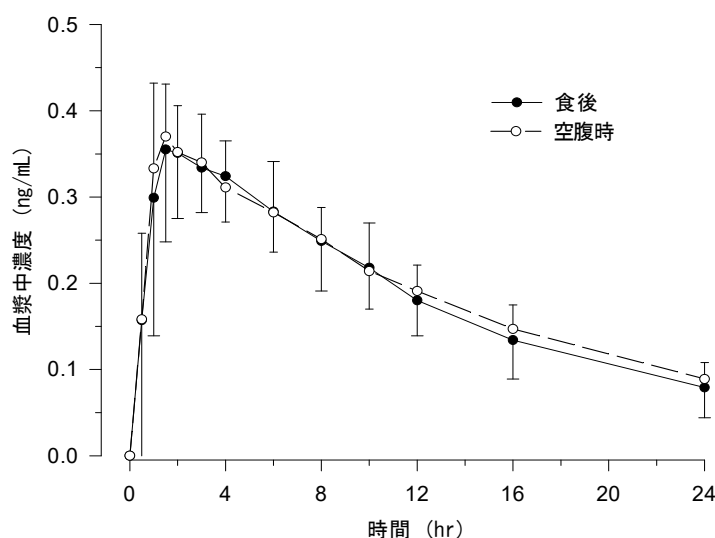
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁸⁾

健康成人男子（外国人）に本剤 0.25mg を空腹時又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又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又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)	V_d/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^{39, 40)}

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 (CL_r) 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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁾

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 及び 12 時間間隔で 1 日 3 回、7 日目は 1 回）

VII. 薬物動態に関する項目

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 及び 12 時間間隔で 1 日 3 回投与) での血漿中濃度は、 $C_{\max, ss}$ が $598.0 \pm 87.7 \text{ pg/mL}$, $C_{\min, ss}$ が $199.9 \pm 31.2 \text{ pg/mL}$ であった。

(2) 吸収速度定数⁴⁾

1. 1 hr^{-1} (パーキンソン病患者, 外国人)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス^{1, 9)}

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¹⁾。
(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⁹⁾。

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⁹⁾

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。 $AUC_{0-\infty}$ 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 (V_d/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）¹⁰⁾

（「治療に関する項目，臨床成績」の項参照）

(5) 分布容積 ³⁸⁾

5.4～5.5 L/kg (Vd/F, 外国人)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1) 本剤における母集団薬物動態（PPK）解析（外国人）⁴²⁾

一次吸収のある 1-コンパートメントモデル

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) 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）¹¹⁾

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）

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

1) 本剤における母集団薬物動態（PPK）解析（外国人）⁴²⁾

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及び 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（31～87 歳）；平均体重 76.4±14.7kg（44～135kg）；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±20.5mL/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。黒人及びその他の人種では各々約 17%及び 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，臨床上的の影響の程度を評価するには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）¹¹⁾

日本人を含む早期パーキンソン病患者に、本剤及び本剤と曝露量に関して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 80mL/min から 30mL/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。

4. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考：ラット⁴³⁾>

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⁴⁴⁾

健康成人男子（外国人）に ¹⁴C-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_{0-∞}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

90～93%（健康成人，外国人）^{44, 45)}

注）本剤の承認された用法及び用量は「〈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。

〈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。」

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット⁴⁶⁾>

通過する。¹⁴C－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 時間は脑中濃度が高かった。

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
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⁴⁷⁾>

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

<参考：ラット⁴⁸⁾>

移行する。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット⁴⁶⁾>

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に肝臓、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
胸腺	158.71 ± 65.57	294.43 ± 36.30	61.08 ± 6.87	14.33 ± 1.05	9.37 ± 1.19
前立腺	67.63 ± 31.16	145.13 ± 15.73	38.96 ± 3.91	13.39 ± 2.14	8.12 ± 3.32
副腎	54.32 ± 29.62	181.20 ± 70.00	41.24 ± 9.10	10.61 ± 0.86	4.33 ± 1.04
甲状腺	117.10 ± 49.73	250.22 ± 46.59	90.41 ± 9.16	43.43 ± 2.94	21.56 ± 7.45
下垂体	166.68 ± 58.54	383.59 ± 162.59	93.47 ± 14.37	35.40 ± 10.14	22.25 ± 4.83
脂肪	129.99 ± 41.93	527.34 ± 78.05	87.49 ± 8.10	17.76 ± 1.38	10.03 ± 2.03
骨格筋	9.63 ± 4.66	24.49 ± 8.63	6.64 ± 0.63	3.45 ± 0.91	1.73 ± 0.40
精巣	54.06 ± 22.64	101.34 ± 9.62	25.05 ± 3.54	6.61 ± 0.72	4.12 ± 0.33
精巣上体	16.29 ± 7.32	78.00 ± 13.23	51.14 ± 5.18	7.74 ± 0.32	4.28 ± 0.37
脳	29.33 ± 11.95	98.82 ± 16.06	42.55 ± 6.45	8.04 ± 0.92	4.98 ± 1.00
眼球	34.12 ± 16.67	102.18 ± 11.82	31.18 ± 5.50	4.16 ± 0.64	2.32 ± 0.12
気管	24.61 ± 10.11	58.23 ± 4.16	16.56 ± 2.33	3.36 ± 0.41	2.16 ± 0.38
褐色脂肪	84.38 ± 37.66	177.91 ± 18.47	47.68 ± 7.11	13.71 ± 2.67	7.97 ± 2.07
唾液腺	60.24 ± 30.81	138.78 ± 35.77	50.20 ± 13.40	21.05 ± 3.63	9.05 ± 2.17
胃	194.30 ± 87.62	447.42 ± 52.65	80.76 ± 17.54	11.22 ± 1.43	5.82 ± 0.94
小腸	23865.93 ± 1267.08	4029.94 ± 3025.75	332.80 ± 305.03	21.38 ± 3.31	10.46 ± 2.09
大腸	2666.23 ± 1261.34	8075.97 ± 775.82	556.99 ± 321.88	23.89 ± 5.91	9.59 ± 5.33
	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

¹⁴C-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
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

^{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⁴⁹⁾

ヒト血清蛋白との結合率は17～26% (*in vitro*)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{44, 50)}

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 (CYP 等) の分子種、寄与率⁵⁰⁾

ヒト肝ミクロソームに¹⁴C-プラミペキソール (終濃度20 μ M) 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^{44, 45)}

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^{1, 44, 45)}

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⁴⁴⁾。

次表のごとく、種々の条件下で検討した結果、日本人¹⁾、外国人^{44, 45)}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「〈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。

〈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。」

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	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 ²⁷⁾
	0.1	空腹時	非標識	錠剤	8	未	0～24	72.63 ± 5.51	—	日本人 ⁵⁾
	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 ²⁸⁾
	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 ²⁷⁾
	0.1	食後	非標識	溶液	12	未	0～48	72.2 ± 10.85	—	外国人 ²⁸⁾

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

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¹⁰⁾

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

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）

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、副作用」の項参照）

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 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、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。

2.2 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注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

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. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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 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。
- 8.4 パーキンソン病患者において、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、疼痛等の症状を特徴とする）があらわれることがある。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。〔11.1.4 参照〕

〈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）〉

- 8.5 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。

（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、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。

- 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 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）。

- 8.4 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）。

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。

- 8.5 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。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

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。

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 腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満）

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、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。本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。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。[7.2、7.3 参照]

(解説)

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ス症候群患者において、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 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) 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]

(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。

(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。

(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。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。

9.8.2 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。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、7.3、16.6.1 参照〕

（解説）

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。

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 [16.7.1 参照]	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。

(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（1.0～5%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（15.4%）、妄想（0.1～5%未満）、せん妄（0.1～5%未満）、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。[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）

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。[8.4 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈効能共通〉

	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		発疹、そう痒症
筋・骨格系	CK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、ミオクロームス、声が出にくい、異常感覚、知覚減退、パーキンソンズムの増悪	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		薬剤離脱症候群 ^{注）} （無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等）、病的性欲亢進、性欲減退、暴食、病的賭博、不穏、過食（体重増加）、健忘、強迫性購買
消化管	悪心（29.9%）、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、胃炎、上腹部痛、口内炎、鼓腸放屁、イレウス		体重減少
肝臓		肝機能異常（AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇等）		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		血糖値上昇		
循環器		低血圧、動悸		
泌尿器系		排尿頻回、尿蛋白陽性		尿閉
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	
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。

〈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）〉

	5%未満
中枢・末梢神経系	レストレスレッグス症候群の augmentation（2.3%）

「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料 4) Augmentation について」の項参照

◆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主な臨床検査項目あるいは理学検査所見は、CK (CPK) 上昇 7.6% (24/318 例)、LDH 上昇 4.8% (16/333 例)、ALT (GPT) 上昇 4.2% (14/333 例) であった。

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							
異常変動発現例数 (%)		68 (20.24)							
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 (%)
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
	尿ウベリノーゲン	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	0.87
	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	理学検査	TSH 上昇	1	130	0.77
	BUN 上昇	6	329	1.82		心電図異常	2	321	0.62
	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					

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

日本における特発性レストレスレッグス症候群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主な臨床検査項目あるいは理学検査所見は、トリグリセリド増加 4.1%（7/169 例）、好酸球増加 3.0%（5/169 例）、CK（CPK）増加 2.4%（4/168 例）であった。

（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
	γ-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

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	1 (0.30)		1
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	2 (0.59)		2
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）	22 (6.53)	4	18
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			
パーキンソン病の増悪	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。

パーキンソン病患者を対象とした使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（その1）

時 期	承認時までの状況	特別調査 (長期使用) の累計	特別調査 (腎機能障 害) の累計	特別調査 (L-DOPA 非 併用) の累計	特定使用成績 調査(うつ症状 PD) の累計	市販後臨床試 験(ドミン錠か らビ・シフロ ール錠への切り 替え)	市販後臨床 試験(長期投 与試験の継 続投与)	合 計
調査施設数	38	226	33	112	230	2	5	646
調査症例数	337	1553	106	343	1044	29	19	3431
副作用等の発現症例数	242	535	18	143	200	13	13	1164
副作用等の発現件数	646	889	35	254	288	24	23	2159
副作用等の発現症例率	71.81%	34.45%	16.98%	41.69%	19.16%	44.83%	68.42%	33.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
感染症および寄生虫症	—	3 (0.19)	—	—	1 (0.10)	—	—	4 (0.12)
* 蜂巣炎	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 膀胱炎	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 感染性皮膚炎	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 带状疱疹	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
肺炎	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 白癬感染	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	1 (0.30)	8 (0.52)	—	—	1 (0.10)	—	—	10 (0.29)
* 貧血	1 (0.30)	8 (0.52)	—	—	1 (0.10)	—	—	10 (0.29)
内分泌障害	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 甲状腺機能低下症	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
代謝および栄養障害	41 (12.17)	19 (1.22)	—	6 (1.75)	3 (0.29)	—	1 (5.26)	70 (2.04)
* 高コレステロール血症	—	—	—	2 (0.58)	—	—	—	2 (0.06)
過食	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
食欲亢進	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 栄養障害	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 脱水	—	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
* 低カリウム血症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
食欲減退	41 (12.17)	17 (1.09)	—	2 (0.58)	2 (0.19)	—	1 (5.26)	63 (1.84)
精神障害	76 (22.55)	190 (12.23)	5 (4.72)	35 (10.20)	57 (5.46)	3 (10.34)	5 (26.32)	371 (10.81)
異常な夢	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 感情障害	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 攻撃性	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
激越	3 (0.89)	4 (0.26)	—	4 (1.17)	3 (0.29)	—	—	14 (0.41)
不安	9 (2.67)	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	11 (0.32)
* 無感情	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
錯乱状態	—	6 (0.39)	—	2 (0.58)	3 (0.29)	—	—	11 (0.32)
せん妄	4 (1.19)	36 (2.32)	2 (1.89)	4 (1.17)	10 (0.96)	—	—	56 (1.63)
妄想	6 (1.78)	37 (2.38)	1 (0.94)	6 (1.75)	15 (1.44)	—	—	65 (1.89)
* うつ病	—	5 (0.32)	—	1 (0.29)	1 (0.10)	—	—	7 (0.20)
* 失見当識	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
多幸気分	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
幻覚	3 (0.89)	128 (8.24)	2 (1.89)	25 (7.29)	45 (4.31)	2 (6.90)	—	205 (5.97)
幻聴	2 (0.59)	4 (0.26)	—	—	—	—	1 (5.26)	7 (0.20)
幻視	47 (13.95)	25 (1.61)	2 (1.89)	6 (1.75)	1 (0.10)	—	4 (21.05)	85 (2.48)
不眠症	21 (6.23)	9 (0.58)	—	—	—	1 (3.45)	—	31 (0.90)
神経過敏	3 (0.89)	—	—	—	—	—	—	3 (0.09)
悪夢	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 妄想性人格障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
被害妄想	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 妄想症	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
徘徊癖	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* レム睡眠異常	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 統合失調症	—	1 (0.06)	1 (0.94)	—	—	—	—	2 (0.06)
* 睡眠障害	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
夢遊症	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 自殺企図	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 異常行動	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA version: 14.0

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使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（その2）

時 期	承認時までの状況	特別調査 (長期使用) の累計	特別調査 (腎機能障 害) の累計	特別調査 (L-DOPA 非 併用) の累計	特定使用成績 調査(うつ症状 PD) の累計	市販後臨床試 験(ドミン錠か らビ・シフロー ル錠への切り 替え)	市販後臨床 試験(長期投 与試験の継 続投与)	合 計
調査施設数	38	226	33	112	230	2	5	646
調査症例数	337	1553	106	343	1044	29	19	3431
副作用等の発現症例数	242	535	18	143	200	13	13	1164
副作用等の発現件数	646	889	35	254	288	24	23	2159
副作用等の発現症例率	71.81%	34.45%	16.98%	41.69%	19.16%	44.83%	68.42%	33.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
神経系障害	146 (43.32)	226 (14.55)	6 (5.66)	70 (20.41)	91 (8.72)	8 (27.59)	6(31.58)	553 (16.12)
* 意識変容状態	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
健忘	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 運動緩慢	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 頸腕症候群	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 肝性昏睡	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 協調運動異常	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 認知症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 意識レベルの低下	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
浮動性めまい	27 (8.01)	29 (1.87)	—	9 (2.62)	8 (0.77)	—	1(5.26)	74 (2.16)
体位性めまい	20 (5.93)	4 (0.26)	—	1 (0.29)	—	—	—	25 (0.73)
味覚異常	5 (1.48)	—	—	1 (0.29)	—	—	—	6 (0.17)
ジスキネジー	59 (17.51)	18 (1.16)	1 (0.94)	—	3 (0.29)	1 (3.45)	4 (21.05)	86 (2.51)
ジストニー	6 (1.78)	2 (0.13)	—	—	—	1 (3.45)	—	9 (0.26)
頭部不快感	8 (2.37)	2 (0.13)	—	—	—	—	—	10 (0.29)
頭痛	9 (2.67)	10 (0.64)	1 (0.94)	2 (0.58)	2 (0.19)	2 (6.90)	—	26 (0.76)
運動過多	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
筋緊張亢進	2 (0.59)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	3 (0.09)
感覚鈍麻	1 (0.30)	4 (0.26)	—	—	1 (0.10)	—	—	6 (0.17)
* 判断力低下	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 意識消失	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 精神的機能障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
記憶障害	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 不随意性筋収縮	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
悪性症候群	—	3 (0.19)	—	1 (0.29)	—	—	—	4 (0.12)
錯感覚	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
パーキンソニズム	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (3.45)	—	2 (0.06)
感覚障害	—	—	—	1 (0.29)	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
* 鎮静	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
傾眠	59 (17.51)	148 (9.53)	5 (4.72)	57 (16.62)	71 (6.80)	2 (6.90)	2(10.53)	344 (10.03)
失神	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
緊張性頭痛	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
舌の麻痺	2 (0.59)	—	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* よだれ	—	—	—	—	—	1 (3.45)	—	1 (0.03)
* 一過性全健忘	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 振戦	—	6 (0.39)	—	—	—	—	—	6 (0.17)
* 平衡障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
突発的睡眠	2 (0.59)	19 (1.22)	—	4 (1.17)	12 (1.15)	1 (3.45)	—	38 (1.11)
* 認知障害	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
起立障害	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* レヴィ小体型認知症	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* パーキンソン歩行	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
パーキンソン病	—	3 (0.19)	—	—	—	—	—	3 (0.09)
眼障害	4 (1.19)	4 (0.26)	—	—	—	—	—	8 (0.23)
* 眼瞼痙攣	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
複視	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
羞明	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
光視症	2 (0.59)	—	—	—	—	—	—	2 (0.06)
霧視	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 硝子体浮遊物	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)

＊：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA version: 14.0

パーキンソン病患者を対象とした使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（その3）

時 期	承認時までの状況	特別調査 (長期使用) の累計	特別調査 (腎機能障害) の累計	特別調査 (L-DOPA 非 併用) の累計	特定使用成績 調査(うつ症状 PD) の累計	市販後臨床試 験(ドミン錠か らビ・シフロ ール錠への切り 替え)	市販後臨床 試験(長期投 与試験の継続 投与)	合 計
調査施設数	38	226	33	112	230	2	5	646
調査症例数	337	1553	106	343	1044	29	19	3431
副作用等の発現症例数	242	535	18	143	200	13	13	1164
副作用等の発現件数	646	889	35	254	288	24	23	2159
副作用等の発現症例率	71.81%	34.45%	16.98%	41.69%	19.16%	44.83%	68.42%	33.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）							
心臓障害	11 (3.26)	8 (0.52)	—	6 (1.75)	1 (0.10)	—	1 (5.26)	27 (0.79)
* 狭心症	1 (0.30)	—	—	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.06)
* 不整脈	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 急性心不全	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 心肺停止	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 心筋梗塞	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
動悸	8 (2.37)	5 (0.32)	—	3 (0.87)	1 (0.10)	—	1 (5.26)	18 (0.52)
* 上室性期外収縮	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 頻脈	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 心室性期外収縮	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
血管障害	16 (4.75)	12 (0.77)	—	1 (0.29)	4 (0.38)	—	—	33 (0.96)
高血圧	—	4 (0.26)	—	1 (0.29)	3 (0.29)	—	—	8 (0.23)
低血圧	—	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
起立性低血圧	16 (4.75)	2 (0.13)	—	—	—	—	—	18 (0.52)
* 末梢循環不全	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* ショック	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 血栓性静脈炎	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 深部静脈血栓症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* ほてり	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	6 (1.78)	6 (0.39)	—	1 (0.29)	5 (0.48)	1 (3.45)	—	19 (0.55)
* 咳嗽	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 湿性咳嗽	—	—	—	—	—	1 (3.45)	—	1 (0.03)
発声障害	1 (0.30)	—	—	1 (0.29)	1 (0.10)	—	—	3 (0.09)
呼吸困難	—	2 (0.13)	—	—	2 (0.19)	—	—	4 (0.12)
しゃっくり	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	3 (0.09)
* 胸腔内出血	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 誤嚥性肺炎	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 肺塞栓症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 呼吸窮迫	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 鼻漏	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 喀痰増加	1 (0.30)	—	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
* あくび	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
胃腸障害	123 (36.50)	113 (7.28)	3 (2.83)	42 (12.24)	53 (5.08)	5 (17.24)	3 (15.79)	342 (9.97)
* 腹部不快感	53 (15.73)	6 (0.39)	—	3 (0.87)	1 (0.10)	—	1 (5.26)	64 (1.87)
* 腹部膨満	—	3 (0.19)	—	2 (0.58)	—	—	—	5 (0.15)
腹痛	3 (0.89)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	4 (0.12)
下腹部痛	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
上腹部痛	1 (0.30)	1 (0.06)	—	1 (0.29)	—	—	—	3 (0.09)
アフタ性口内炎	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
便秘	37 (10.98)	34 (2.19)	—	15 (4.37)	13 (1.25)	4 (13.79)	1 (5.26)	104 (3.03)
* 下痢	1 (0.30)	3 (0.19)	—	—	—	—	—	4 (0.12)
口内乾燥	28 (8.31)	5 (0.32)	—	1 (0.29)	5 (0.48)	—	—	39 (1.14)
* 十二指腸潰瘍	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
消化不良	3 (0.89)	13 (0.84)	1 (0.94)	5 (1.46)	17 (1.63)	1 (3.45)	—	40 (1.17)
* 腸炎	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
鼓腸	2 (0.59)	—	—	—	—	—	—	2 (0.06)
胃潰瘍	3 (0.89)	2 (0.13)	—	1 (0.29)	—	—	—	6 (0.17)
胃炎	2 (0.59)	1 (0.06)	—	2 (0.58)	—	—	—	5 (0.15)
* 痔核	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 胃腸障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
イレウス	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
麻痺性イレウス	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 口唇腫脹	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
悪心	57 (16.91)	39 (2.51)	2 (1.89)	18 (5.25)	11 (1.05)	1 (3.45)	2 (10.53)	130 (3.79)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA version: 14.0

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使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（その4）

時 期	承認時までの状況	特別調査 (長期使用) の累計	特別調査 (腎機能障害) の累計	特別調査 (L-DOPA 非併用) の累計	特定使用成績 調査(うつ症状 PD) の累計	市販後臨床試験 (ドミン錠から ビ・シフロー ル錠への切り 替え)	市販後臨床 試験(長期投 与試験の継続 投与)	合 計
調査施設数	38	226	33	112	230	2	5	646
調査症例数	337	1553	106	343	1044	29	19	3431
副作用等の発現症例数	242	535	18	143	200	13	13	1164
副作用等の発現件数	646	889	35	254	288	24	23	2159
副作用等の発現症例率	71.81%	34.45%	16.98%	41.69%	19.16%	44.83%	68.42%	33.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
* 口腔内不快感	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 逆流性食道炎	1 (0.30)	—	—	1 (0.29)	—	—	1 (5.26)	3 (0.09)
流涎過多	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
口内炎	2 (0.59)	—	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 舌障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 腸の軸捻転	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
嘔吐	21 (6.23)	15 (0.97)	1 (0.94)	4 (1.17)	11 (1.05)	—	1 (5.26)	53 (1.54)
* 口の錯感覚	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 腹部症状	—	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
* 唾液腺障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
肝胆道系障害	3 (0.89)	4 (0.26)	2 (1.89)	2 (0.58)	—	—	—	11 (0.32)
肝機能異常	3 (0.89)	2 (0.13)	2 (1.89)	2 (0.58)	—	—	—	9 (0.26)
肝障害	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.89)	12 (0.77)	—	2 (0.58)	7 (0.67)	1 (3.45)	1 (5.26)	26 (0.76)
* 冷汗	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
蕁麻疹	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
湿疹	—	1 (0.06)	—	1 (0.29)	1 (0.10)	—	—	3 (0.09)
* 紅斑	—	—	—	—	1 (0.10)	—	1 (5.26)	2 (0.06)
多汗症	1 (0.30)	3 (0.19)	—	—	—	1 (3.45)	—	5 (0.15)
網状皮斑	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
そう痒症	—	1 (0.06)	—	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.06)
発疹	—	4 (0.26)	—	1 (0.29)	2 (0.19)	—	—	7 (0.20)
そう痒性皮膚疹	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.30)	—	—	—	2 (0.19)	—	—	3 (0.09)
全身性そう痒症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.67)	20 (1.29)	—	6 (1.75)	6 (0.57)	—	—	41 (1.19)
* 関節痛	2 (0.59)	—	—	—	—	—	—	2 (0.06)
背部痛	7 (2.08)	2 (0.13)	—	1 (0.29)	2 (0.19)	—	—	12 (0.35)
* 脊柱後弯症	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 筋固縮	—	1 (0.06)	—	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.06)
* 筋痙縮	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 筋力低下	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 筋肉痛	3 (0.89)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	4 (0.12)
* 頸部痛	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 骨粗鬆症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 四肢痛	1 (0.30)	3 (0.19)	—	1 (0.29)	—	—	—	5 (0.15)
* 姿勢異常	—	5 (0.32)	—	4 (1.17)	3 (0.29)	—	—	12 (0.35)
* 四肢不快感	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 側弯症	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 斜頸	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 筋骨格硬直	—	3 (0.19)	—	—	—	—	—	3 (0.09)
腎および尿路障害	1 (0.30)	9 (0.58)	—	4 (1.17)	—	1 (3.45)	—	15 (0.44)
夜間頻尿	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
頻尿	1 (0.30)	4 (0.26)	—	2 (0.58)	—	—	—	7 (0.20)
* 尿閉	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 尿失禁	—	3 (0.19)	—	—	—	—	—	3 (0.09)
* ネフローゼ症候群	—	—	—	—	—	1 (3.45)	—	1 (0.03)
* 腎機能障害	—	1 (0.06)	—	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.06)
生殖系および乳房障害	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 性器出血	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.86)	42 (2.70)	5 (4.72)	13 (3.79)	9 (0.86)	—	1 (5.26)	84 (2.45)
無力症	1 (0.30)	1 (0.06)	1 (0.94)	—	—	—	—	3 (0.09)
* 胸部不快感	2 (0.59)	2 (0.13)	—	—	—	—	—	4 (0.12)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA version: 14.0

パーキンソン病患者を対象とした使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（その5）

時 期	承認時までの状況	特別調査 (長期使用) の累計	特別調査 (腎機能障 害) の累計	特別調査 (L-DOPA 非 併用) の累計	特定使用成績 調査(うつ症状 PD) の累計	市販後臨床試 験(ドミン錠か らビ・シフロー ル錠への切り 替え)	市販後臨床 試験(長期投 与試験の継 続投与)	合 計
調査施設数	38	226	33	112	230	2	5	646
調査症例数	337	1553	106	343	1044	29	19	3431
副作用等の発現症例数	242	535	18	143	200	13	13	1164
副作用等の発現件数	646	889	35	254	288	24	23	2159
副作用等の発現症例率	71.81%	34.45%	16.98%	41.69%	19.16%	44.83%	68.42%	33.93%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
胸痛	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 悪寒	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 死亡	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 薬物相互作用	—	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
疲労	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 異常感	—	4 (0.26)	—	2 (0.58)	1 (0.10)	—	—	7 (0.20)
* 熱感	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 歩行障害	—	2 (0.13)	2 (1.89)	1 (0.29)	—	—	—	5 (0.15)
倦怠感	2 (0.59)	6 (0.39)	—	2 (0.58)	—	—	—	10 (0.29)
末梢性浮腫	6 (1.78)	21 (1.35)	2 (1.89)	8 (2.33)	4 (0.38)	—	1 (5.26)	42 (1.22)
* 疼痛	1 (0.30)	—	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
口渇	—	3 (0.19)	—	—	—	—	—	3 (0.09)
* 増強的薬物相互作用	—	—	—	—	1 (0.10)	—	—	1 (0.03)
* 医薬品副作用	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
臨床検査	3 (0.89)	36 (2.32)	2 (1.89)	15 (4.37)	4 (0.38)	2 (6.90)	—	62 (1.81)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	3 (0.19)	1 (0.94)	2 (0.58)	—	—	—	6 (0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	4 (0.26)	1 (0.94)	2 (0.58)	—	—	—	7 (0.20)
* 血中クロール増加	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 血中コレステロール増加	—	3 (0.19)	—	1 (0.29)	—	—	—	4 (0.12)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	10 (0.64)	1 (0.94)	10 (2.92)	2 (0.19)	—	—	23 (0.67)
* 血中クレアチニン増加	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
血中ブドウ糖増加	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	2 (0.13)	—	2 (0.58)	—	—	—	4 (0.12)
* 血中カリウム増加	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
血圧低下	—	1 (0.06)	—	—	1 (0.10)	—	—	2 (0.06)
血圧上昇	2 (0.59)	1 (0.06)	—	—	—	2 (6.90)	—	5 (0.15)
* 血中尿素増加	—	5 (0.32)	1 (0.94)	—	1 (0.10)	—	—	7 (0.20)
* 血中尿酸増加	—	1 (0.06)	1 (0.94)	—	—	—	—	2 (0.06)
* 心電図T波逆転	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	3 (0.19)	—	1 (0.29)	—	—	—	4 (0.12)
* ヘモグロビン減少	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 血小板数減少	—	2 (0.13)	—	2 (0.58)	—	—	—	4 (0.12)
* 白血球数減少	—	—	1 (0.94)	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.06)
体重減少	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 心電図T波振幅増加	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	5 (0.32)	1 (0.94)	2 (0.58)	—	—	—	8 (0.23)
* 尿量減少	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
肝酵素上昇	1 (0.30)	—	—	—	—	—	—	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.89)	9 (0.58)	1 (0.94)	1 (0.29)	3 (0.29)	1 (3.45)	1 (5.26)	19 (0.55)
転倒	1 (0.30)	6 (0.39)	1 (0.94)	1 (0.29)	3 (0.29)	1 (3.45)	—	13 (0.38)
* 大腿骨折	—	2 (0.13)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
* 上腕骨折	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 肋骨骨折	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 交通事故	1 (0.30)	3 (0.19)	—	—	—	—	—	4 (0.12)
* 上肢骨折	—	—	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.03)
* 頸椎骨折	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 挫傷	—	1 (0.06)	1 (0.94)	—	—	—	1 (5.26)	3 (0.09)
* 創傷	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 熱傷	1 (0.30)	1 (0.06)	—	—	—	—	—	2 (0.06)
外科および内科処置	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)
* 入院	—	1 (0.06)	—	—	—	—	—	1 (0.03)

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

MedDRA version: 14.0

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、低血圧等の症状の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。

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 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。

14.1.2 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。

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。

(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 の投与量で網膜変性の増加が報告されている。

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) 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^{51, 52)}

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.⁵⁴⁾、麻酔ウサギで 0.03～1.0mg/kg i. v.⁵⁵⁾）及び心拍数減少作用（麻酔ウサギで 0.1～1.0mg/kg i. v.⁵⁵⁾）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⁵⁵⁾ 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⁵³⁾

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^{54, 55)}**LD₅₀ (mg/kg/日)

投与経路		経口
動物		
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⁵⁶⁾

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⁵⁷⁾

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⁵⁸⁾

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⁵⁹⁾

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^{60~63)}

細菌を用いた復帰突然変異試験⁶⁰⁾、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁶¹⁾、染色体異常試験⁶²⁾、マウス骨髄細胞を用いた小核試験⁶³⁾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^{64, 65)}

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^{66~68)}

ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験⁶⁶⁾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⁶⁷⁾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⁶⁸⁾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⁸⁾

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) 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。

4) 網膜変性に関する検討⁶⁹⁾

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、退行的に網膜変性がもたらされた。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。

IX. 非臨床試験に関する項目

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）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

使用期限：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存，遮光保存

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：ミラペックス LA 錠 0.375mg/1.5mg

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：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

薬価基準収載年月日：2003年12月12日

販売開始年月日：2004年1月15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

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

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

1) パーキンソン病

再審査結果通知日：平成 25 年 12 月 19 日

薬事法第 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）。

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）

再審査結果通知日：平成 27 年 9 月 17 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

1) パーキンソン病

8 年（2003 年 12 月 2 日～2011 年 10 月 15 日）（終了）

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）（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

販売名	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 番号 (9 桁)	レセプト電算処理 システム用コード
ビ・シフロール®錠 0.125mg	1169012F1022	1169012F1022	115711601	620000435
ビ・シフロール®錠 0.5mg	1169012F2029	1169012F2029	115712301	620000436

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) 入江伸ほか：臨床医薬 2003；19（2）：149-161.
- 2) 入江伸ほか：臨床医薬 2003；19（2）：163-177.
- 3) 水野美邦ほか：臨床医薬 2003；19（2）：179-204.
- 4) Mizuno Y. *et al.* : Mov Disord. 2003；18（10）：1149-1156. (PMID: 14534919)
- 5) Shannon K.M. *et al.* : Neurology. 1997；49（3）：724-728. (PMID: 9305331)
- 6) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 7) Guttman M. *et al.* : Neurology. 1997；49（4）：1060-1065. (PMID: 9339690)
- 8) 水野美邦ほか：神経治療学 2003；20（4）：465-477.
- 9) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 10) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 11) Dansirikul C. *et al.* : 社内資料
- 12) Sha K. *et al.* : 社内資料
- 13) Partinen M. *et al.* : Sleep Med. 2006；7（5）：407-417. (PMID: 16815748)
- 14) Sha K. *et al.* : 社内資料
- 15) Wolfgang H. *et al.* : Mov Disord. 2007；22（2）：213-219. (PMID: 17133582)
- 16) Winkelman J.W. *et al.* : Neurology. 2006；67（6）：1034-1039. (PMID: 16931507)
- 17) Trenkwalder C. *et al.* : Mov Disord. 2006；21（9）：1404-1410. (PMID: 16755554)
- 18) Mierau J. *et al.* : 社内資料
- 19) Mierau J. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1995；290（1）：29-36. (PMID: 7664822)
- 20) Bechtel W.D. *et al.* : 社内資料
- 21) Mierau J. : Clin Neuropharmacol. 1995；18（Suppl. 1）：S195-S206.
- 22) Domino E.F. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1997；325（2-3）：137-144. (PMID: 9163560)
- 23) 武内正吾ほか：医学と薬学 2003；49（6）：973-983.
- 24) Domino E.F. *et al.* : J Pharmacol Exp Ther. 1998；287：983-987. (PMID: 9864283)
- 25) 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 2002;42:430-494.
- 26) Parkinson study group : JAMA 2002；287（13）：1653-1661. (PMID: 11926889)
- 27) Kitamura Y. *et al.* : Jpn J Pharmacol. 1997；74（1）：51-57. (PMID: 9195297)
- 28) Kitamura Y. *et al.* : Mol Pharmacol. 1998；54（6）：1046-1054. (PMID: 9855633)
- 29) Vu T.Q. *et al.* : J Neural Transm. 2000；107（2）：159-176. (PMID: 10847557)
- 30) Trenkwalder C. *et al.* : Lancet Neurol. 2005；4（8）：465-475. (PMID: 16033689)
- 31) Winkelmann J. *et al.* : Sleep Med. 2001；2（1）：57-61. (PMID: 11152983)
- 32) Manconi M. *et al.* : Sleep Med. 2007；8（5）：491-497. (PMID: 17512780)
- 33) Levant B. *et al.* : Neurosci Lett. 2001；303（1）：9-12. (PMID: 11297811)
- 34) Ondo W.G. *et al.* : Mov Disord. 2000；15（1）：154-158. (PMID: 10634257)
- 35) 吉川浩一ほか：社内資料
- 36) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 37) Haerttger S. : 社内資料
- 38) Sisson, L.T. *et al.* : 社内資料

- 39) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 40) Yamamura N. *et al.* : 社内資料
- 41) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 42) Wright C.E. *et al.* : 社内資料
- 43) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 44) Haeselbarth V. *et al.* : 社内資料
- 45) Haeselbarth V. *et al.* : 社内資料
- 46) 横山万年ほか : 社内資料
- 47) Richer I. *et al.* : 社内資料
- 48) 尾崎修子ほか : 社内資料
- 49) Yokoyama K. *et al.* : 薬物動態 1999 ; 14 (4) : 300-308.
- 50) Steenwyk, R.C. *et al.* : 社内資料
- 51) 渡辺穰ほか : 社内資料
- 52) Stockhaus K. *et al.* : 社内資料
- 53) Bauer R. *et al.* : 社内資料
- 54) Schuster A. *et al.* : 社内資料
- 55) Schuster A. *et al.* : 社内資料
- 56) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 57) Koellmar H. *et al.* : 社内資料
- 58) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 59) Zuehlke U. *et al.* : 社内資料
- 60) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 61) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 62) Enninga I.C. *et al.* : 社内資料
- 63) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 64) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 65) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 66) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 67) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 68) Niggeschulze A. *et al.* : 社内資料
- 69) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 70) Frucht S. *et al.* : Neurology. 1999 ; 52 (9) : 1908-1910. (PMID: 10371546)
- 71) 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

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、米国及び 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 71 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 27 カ国で発売されている（2024 年 5 月現在）。

本邦の電子添文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。

【ビ・シフロール錠 0.125mg/同 0.5mg 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

○中等度から高度の持続性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

6. 用法及び用量

〈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。

〈中等度から高度の持続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。

XII. 参考資料

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(2024年5月現在)

	日本	オーストラリア	EU																								
販売名	ビ・シフロール錠 0.125mg ビ・シフロール錠 0.5mg	SIFROL 0.125mg, 0.25mg, 1.0mg Tablets	SIFROL / Mirapexin 0.088mg, 0.18mg, 0.35mg, 0.7mg 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)	1999 年 3 月 (パーキンソン病) 2006 年 8 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, 及び 1.0mg 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 及び 1.0mg 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. 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 本剤は水と一緒に経口投与す る。食前あるいは食後のいずれ の服用も可とする。 本剤は 1 日量を 3 回に均等に 分割して投与する。 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、5-7 日の間隔で徐々に増量する。 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><tr><th>週</th><th>1 回量 (mg), 回数</th><th>1 日量 (mg)</th></tr><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></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。	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	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><tr><th>週</th><th>1 回量 (mg), 回数</th><th>1 日量 (mg)</th></tr><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></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																									
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	オーストラリア	EU														
用法・用量 (続き)	(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。	維持量投与時：本剤の維持量範囲は 0.375-4.5mg/日である。初期ならびに進行期パーキンソン病患者を対象とした用量漸増臨床試験では本剤 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。進行期パーキンソン病患者において、本剤 1.5mg/日より高い用量の投与でレボドパの減量が可能である。 投与中止時：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。	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、漸増期及び維持期を通じて L-DOPA の減量が望ましい。 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。														
	<table><tr><th>CL_{cr}</th><th>投与方法</th><th>初回/最大</th></tr><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>≥20</td><td>1 日 2 回</td><td>0.125mg × 2/3.0mg</td></tr><tr><td>20></td><td>1 日 1 回</td><td>0.125mg × 1/1.5mg</td></tr></table>	CL _{cr}	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	レボドパ併用時：用量漸増時も維持量投与時もレボドパの投与量を減量することが推奨される。進行期患者を対象とした臨床試験に基づけば、レボドパの投与量を 25%以上減量することが可能である。レボドパの減量は、ジスキネジア、睡眠障害、幻覚の原因となる過度のドパミン作動性調節を回避するためでもあることを考慮すること。	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。CL _{cr} が 50mL/分を超える場合、減量は不要である。20mL/分 ≤ CL _{cr} < 50mL/分の場合、初回投与量は 0.125mg の分 2 とする。CL _{cr} が 20mL/分未満の場合、初回投与量は 0.125mg の分 1 とする。
	CL _{cr}	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														
	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 0.25 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。	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。CL _{cr} が 50mL/分を超える場合、減量は不要である。20mL/分 ≤ CL _{cr} < 50mL/分の場合、初回投与量は 0.125mg の分 2 とする（一日量 0.25mg）。最大一日量は 2.25mg を超えないこと。CL _{cr} が 20mL/分未満の場合、初回投与量は 0.125mg の分 1 とする。最大一日量は 1.5mg を超えないこと。 維持量投与時において腎機能が低下した場合はクレアチニンクリアランス低下の程度に応じた減量が必要である。例えば CL _{cr} 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 ≤ CL _{cr} < 50mL/分の場合は分 2、CL _{cr} が 20mL/分未満の場合は分 1 とする。	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。														
	<用法・用量に関連する使用上の注意>																
	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（0.75 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		2. レストレスレッグス症候群 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。														
		<table><tr><th>ステップ^a</th><th>用量</th></tr><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></table>	ステップ ^a	用量	1	0.125mg	2*	0.25mg	3*	0.50mg	4*	0.75mg					
ステップ ^a	用量																
1	0.125mg																
2*	0.25mg																
3*	0.50mg																
4*	0.75mg																
		*：必要に応じ 本剤の長期間の有効性は十															

XII. 参考資料

	日本	オーストラリア	EU										
用法・用量 (続き)	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。	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、肝機能異常患者における本剤の薬物動態試験は実施していない。	分検証されておらず、3 ヶ月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。										
		2. レストレスレッグス症候群 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 0.75mg まで増量できる（表）。	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。										
		<table><tr><th>ステップ^o</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>0.125mg</td></tr><tr><td>2*</td><td>0.25mg</td></tr><tr><td>3*</td><td>0.5mg</td></tr><tr><td>4*</td><td>0.75mg</td></tr></table>	ステップ ^o	用量	1	0.125mg	2*	0.25mg	3*	0.5mg	4*	0.75mg	腎機能障害患者への投与：プラミペキソールの排泄は腎機能に影響を受ける。CL _{cr} 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。透析中の患者又は重度の腎障害患者での評価は行われていない。
		ステップ ^o	用量										
1	0.125mg												
2*	0.25mg												
3*	0.5mg												
4*	0.75mg												
*：必要に応じ	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。												
		投与中止時：本剤は漸減することなく投与を中止することができる。26 週のプラセボ対象試験において突然の投与中止の後に 10％の患者に RLS 症状のリバウンド現象が見られた。この現象は全ての用量で同様であった。											
		腎機能障害患者への投与：本剤の排泄は腎機能に依存し、クレアチニンクリアランスと密接な相関がある。薬物動態試験の結果から、CL _{cr} 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。腎機能障害 RLS 患者での評価は行われていない。											
		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。											

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（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、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
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 embryo lethality, 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 foetus. 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 <u>Parkinson' s disease</u> <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of SIFROL in children below 18 years has not been established. There is no relevant use of SIFROL in the paediatric population for the indication of Parkinson's Disease.

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

個別に照会すること。

(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, SOOS) について^{70, 71)}

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⁷⁰⁾。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 CPMP⁷¹⁾ 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⁶⁹⁾

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。

(「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⁸⁾

「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Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、本剤投与により 174 例中 4 例 (2.3%) に有害事象として Augmentation が報告されている。

【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)



**Boehringer
Ingelheim**

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