

効能又は効果，用法及び用量，使用上の注意(案)及びその設定根拠

頁

1 . 効能又は効果とその設定根拠	設定-1
2 . 用法及び用量とその設定根拠	設定-3
3 . 使用上の注意(案)とその設定根拠	設定-11

効能又は効果，用法及び用量，使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 効能又は効果とその設定根拠

(1) 効能又は効果

パーキンソン病

(2) 設定根拠

塩酸プラミペキソール水和物(以下，プラミペキソール)の臨床試験は，初期パーキンソン病患者(以下，L-DOPA 非併用患者)および進行期パーキンソン病患者(以下，L-DOPA 併用患者)を対象に各々実施されている。効能又は効果は，L-DOPA 非併用および併用患者を対象に実施された日本および欧米の第 1 相比較試験成績^{ト-6, 7, 8, 9)}に基づき設定した。

1) 日本の L-DOPA 併用患者を対象とした試験(試験 248.505 ト-6)

日本で L-DOPA 併用患者 315 例を対象に第 1 相比較試験を実施した。本試験はプラセボ，メシル酸プロモクリプチン(以下，プロモクリプチン)を対照に実施し，試験 248.326 ト-7)の試験成績との類似性を比較検討することとした。その結果，プラミペキソール(0.25～4.5 mg/日)はプラセボと比較し，主要評価項目である UPDRS Part 1(日常生活動作)および Part 2(運動能力検査)合計スコアを有意に改善した。また，UPDRS Part 3 および Part 4 合計スコアの変化量は，プロモクリプチンに比較し劣るものではなかった。有害事象発現率は，プラミペキソール，プロモクリプチンおよびプラセボでそれぞれ 85.3%(87/102 例)，90.5%(95/105 例)，76.9%(83/108 例)であった。

2) 欧米の L-DOPA 併用患者を対象とした試験(試験 248.326 ト-7)

欧州，カナダにおいて，L-DOPA 併用患者 247 例を対象とした第 1 相比較試験が実施された。本試験は，プラセボおよびプロモクリプチンを対照に実施した。その結果，プラミペキソール(0.375～4.5 mg/日)は主要評価項目である UPDRS Part 1 および Part 2 合計スコアにおいてプラセボに対して有意に優り，プロモクリプチンとは差がみられなかった。有害事象発現率は，プラミペキソール，プロモクリプチンおよびプラセボでそれぞれ 98.8%(79/80 例)，92.9%(78/84 例)，92.8%(77/83 例)であった。

3) 米国の L-DOPA 非併用患者を対象とした試験(試験 248.323 ト-8)

米国において，L-DOPA 非併用患者 335 例を対象とした第 1 相比較試験が実施された。本試験は，プラセボを対照に実施した。その結果，プラミペキソール(0.375～4.5 mg/日)はプラセボと比較し，主要評価項目である UPDRS Part 1 および Part 2 合計スコアを有意に改善した。有害事象発現率は，プラミペキソールおよびプラセボでそれぞれ 95.1%(156/164 例)，92.4%(158/171 例)であった。

4) 欧州の L-DOPA 非併用患者を対象とした試験(試験 248.324 ト-9)

欧州において，L-DOPA 非併用患者 290 例を対象とした第 1 相比較試験が実施された。本試験は，プラセボを対照に実施した。その結果，プラミペキソール(0.375～4.5 mg/日)はプラセボと比較し，主要評価項目で

ある UPDRS Part および 合計スコアを有意に改善した。有害事象発現率は、プラミペキソールおよびプラセボでそれぞれ 85.0%(125/147 例) , 84.6%(121/143 例)であった。

表 - 1 , 2 に国内外の第 III 相比較試験成績を示す。

表 - 1 . 日本の第 III 相比較試験成績

対象	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)}	PPX vs BROM 非劣性 ^{d)} 変化量差 (90%CI)
パーキンソン病患者 (L-DOPA 併用) 248.505	Part	PPX	102	-2.50(-3.98)	< 0.001	0.74 (-0.16 ~ 1.63)
		PLAC	107	-1.00		
		BROM	104	(-3.25)		
	Part	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 : ブロモクリプチン

b) 変化量は中央値と (平均値) を示した。

c) Wilcoxon 二標本検定の p 値を示した。

d) 同等限界 は UPDRS Part 1.0 , UPDRS Part 2.0

表 - 2 . 欧米のプラセボを対照とした第 III 相比較試験成績

対象	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	PPX	163	< 0.001
		Part	PLAC	170	
	L-DOPA 非併用 248.324	Part	PPX	162	< 0.001
		Part	PLAC	168	
	L-DOPA 併用 248.326	Part	PPX	144	0.002
		Part	PLAC	143	
	L-DOPA 併用 248.326	Part	PPX	144	< 0.001
		Part	PLAC	142	
	L-DOPA 併用 248.326	Part	PPX	79	< 0.001
		Part	PLAC	83	

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。

以上の日本および欧米の第 III 相比較試験成績から , プラミペキソール(0.25 ~ 4.5 mg/日)は L-DOPA 非併用および併用患者に対して有効であり , 安全性にも特に問題はないと考えられた。

したがって , 効能又は効果を「パーキンソン病」と設定した。

2. 用法及び用量とその設定根拠

(1) 用法及び用量

通常、成人には塩酸プラミペキソール水和物として1日量0.25 mgからはじめ、2週目に1日量を0.5 mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5 mgずつ增量し、維持量（標準1日量1.5～4.5 mg）を定める。1日量が塩酸プラミペキソール水和物として1.5 mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5 mg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4.5 mgを超えないこと。

(2) 設定根拠

パ・キンソン病では患者によって薬剤に対する用量・反応性が異なるため、低用量から投与を開始し、安全性と有効性のバランスを考えながら、患者ごとに適した維持用量を漸増法により求めることが一般的である。したがって、欧米および日本で実施した臨床試験成績に基づき、漸増法により用法及び用量を設定した。また、ドバミン受容体作動薬の投与は通常週単位で增量されている。本剤の日本における用法及び用量は、国内類薬の用法及び用量も参考に、医療現場における患者の来院スケジュールを考慮して增量期間は1週間毎に設定した。

1) 漸増法

欧米で実施された臨床試験では、初回投与量を0.125 mg×3回/日(0.375 mg/日)から開始し、2週目に0.75 mg/日へ增量し、その後は1週間毎に0.75 mg/日(1日3回投与)ずつ增量が行われている。これに対し、日本の臨床試験は初回の增量が4日目に行われた（図-1）。なお、日本および欧米の臨床試験で用いられた用法・用量の設定の経緯を以下に示す。

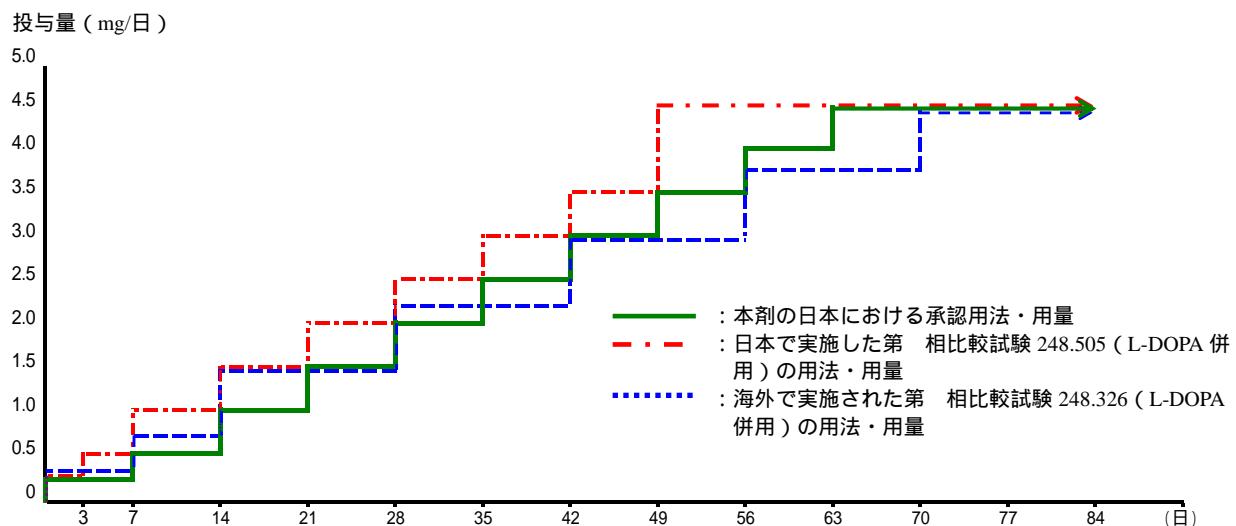


図-1. プラミペキソールの漸増期における用法・用量の比較

注) 海外の試験248.326^{ト-7)}は、1.5 mg/日以上の投与について、2週間に0.75 mgずつ增量されている。

一部グラフ中に誤記があったため、新薬承認情報提供時に修正した。
(本剤の日本における承認用法用量 56～62日目の用量:4.5 mg/日 4.0 mg/日)

日本および欧米での臨床試験で用いた用法・用量設定の経緯について、図-2に示す。

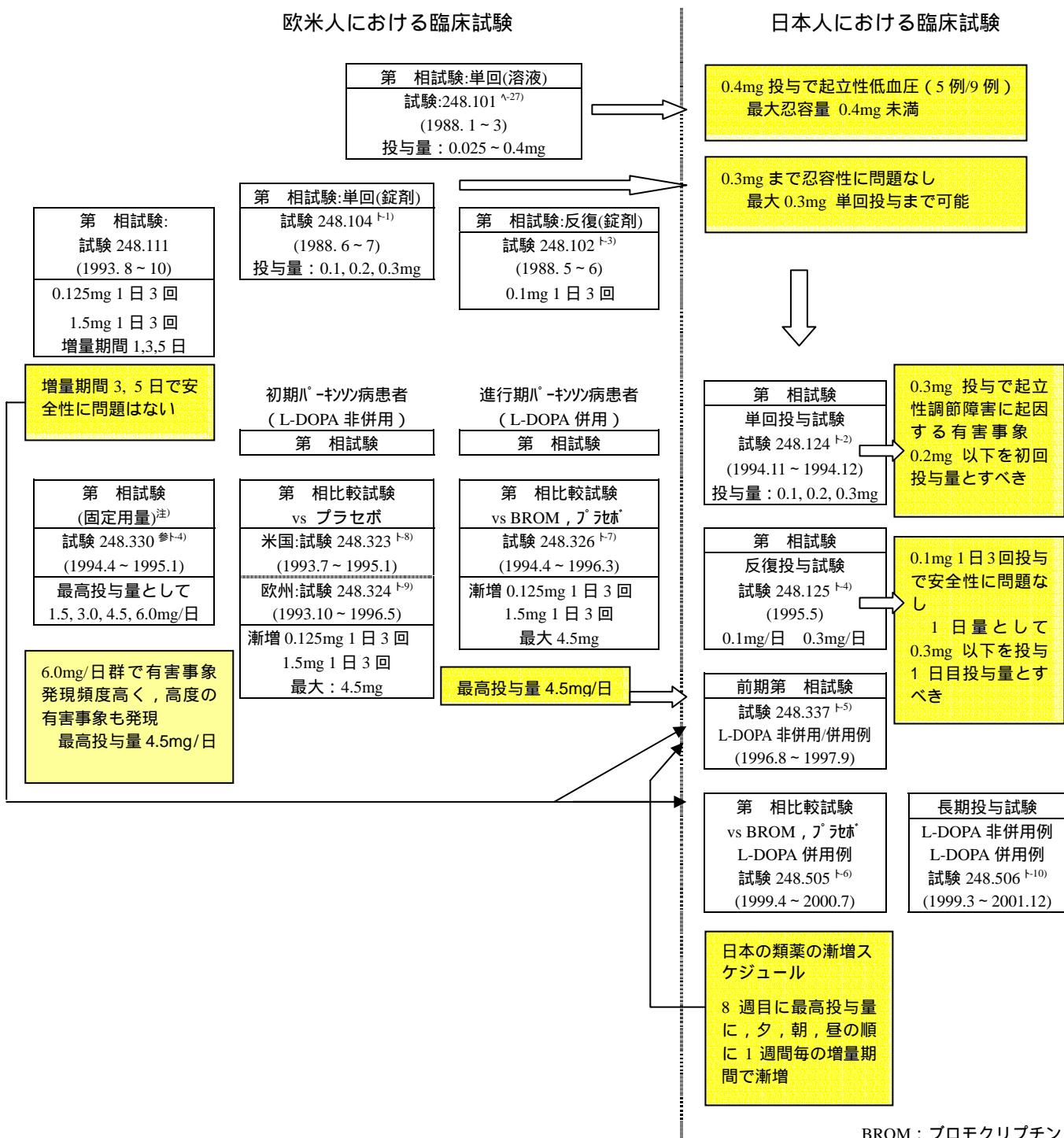


図-2. 日本および欧米での臨床試験の用法・用量設定の経緯

欧米の臨床試験で用いられた用法・用量の設定根拠

欧米における溶液を使用した第I相単回投与試験(試験248.101^{^a-27)})での投与量は、ラットでの13週反復投与毒性試験での無毒性量が0.5mg/kgであったことから、体重50kg換算の1/1000量である0.025mgから等比2倍量を単回投与することとした。その結果、0.4mg単回投与において高度～中等度の起立性調節障害がみられたことから、健常成人男子における単回投与での最大忍容量は0.4mg未満であると考えられた。その後実施された第I相反復投与試験(試験248.102^{ト-3)})において0.1mg1日3回投与は、忍容性に問題ないと考えられた。

欧米における第II相試験開始前に実施した4例の進行期パーキンソン病患者を対象とした本薬1mgおよび2mg単回投与の臨床薬理試験(試験248.309)において、2mg単回投与は運動能力障害に対して有効であり、作用持続時間は8時間以上であったことから1日3回投与が妥当であると考えられた。安全性については、1mg単回投与でも忍容性に問題があったため、初回投与量および增量幅はより少量である1日量として1.0mg未満とすべきと考えられた。

のことから、初期および進行期パーキンソン病患者を対象とした第II相試験(248.301^{参ト-2)}および248.302^{参ト-3)})では、第I相反復投与試験で安全性が確認された0.1mgの1日3回投与(0.3mg/日)から投与を開始することとした。また、最高投与量は、ミニブタでの13週反復投与毒性試験の無毒性量が0.3mg/kg未満であったことから、体重50kg換算の1/10量である1.5mgの1日3回投与(4.5mg/日)とした。增量幅は、服薬コンプライアンスおよび市販後の製剤ラインアップなどを考慮して、1日量0.75mg(0.25mgの1日3回)とした(0.3mg/日 0.75mg/日 1.5mg/日 2.25mg/日 3.0mg/日 3.75mg/日 4.5mg/日)。增量期間は、有効用量と推測された2mg/日前後まで早く到達させるため、0.3mg/日および0.75mg/日はそれぞれ4日間、以降は7日間とした。また、被験者の安全のため1.5mg/日終了時までは入院で観察することとした。本試験は忍容性の検討を目的(プラセボとの単盲験比較試験)としていたことから、增量基準は、用量制限有害事象が見られない場合は4.5mg/日まで增量することとした。なお、本試験計画当時は、13週間までの反復投与毒性試験が終了していた段階であったことから、漸増期最長約6週間、維持期3週間、漸減期1週間と13週間を超えない投与期間とした。これら第II相試験の結果、臨床上問題となるような有害事象は認められなかったことから、同様の漸増法により第I相比較試験を実施することとした。なお、第II相試験では0.1mg、0.25mg、0.5mg、1.0mg含有製剤(錠剤)を使用したが、使用する錠剤を等倍量にそろえるため、0.1mgの錠剤に代わり0.125mgの錠剤を使用した。そのため、第I相試験での初回投与量は、0.125mgの1日3回投与に設定された。

欧米における検証的試験(第I相比較試験、L-DOPA非併用/248.323^{ト-8)}および248.324^{ト-9)})において、初回投与量を0.125mg×3回/日(0.375mg/日)から開始し、2週目に0.75mg/日へ增量し、その後は1週間毎に0.75mg/日(1日3回投与)ずつ增量し、最高投与量1.5mg×3回/日(4.5mg/日)までの用量範囲で漸増した結果、本剤の有用性が確認された。また、L-DOPA併用の第I相比較試験(248.326^{ト-7)})では、対照薬プロモクリプチンの欧米での漸増法に合わせて投与3週目以降の漸増法が異なっているが、最高投与量1.5mg×3回/日(4.5mg/日)までの用量範囲で漸増した結果、本剤の有用性が確認された。これら臨床試験成績に基づき、欧米におけるL-DOPA非併用および併用患者に対するプラミペキソールの用法・用量は同一に設定されている。

日本の臨床試験で用いられた用法・用量の設定根拠

i) 初回投与量

欧米における健常成人男子を対象としたプラミペキソール水溶液の単回経口投与試験(試験 248.101)において、0.4 mg 投与で 9 例中 5 例に中等度～高度の起立性低血圧が認められたことから、プラミペキソールの健常成人男子における最大忍容量は 0.4 mg 未満と考えられた。欧米の試験成績を踏まえ、日本における第 I 相試験(単回投与試験、試験 248.124 参^{ト-2)})では、0.1mg, 0.2mg および 0.3 mg 単回投与における安全性の検討を行った結果、0.3mg の単回投与により起立性調節障害に起因すると考えられる中等度の症状(恶心、冷汗、めまい、顔面蒼白)が認められた。そのため日本人パーキンソン病患者での臨床試験における初回投与量は安全性が確認された 0.2 mg までに設定すべきと考えた。また、引き続き実施した反復投与試験(試験 248.125)では、0.1mg 1 日 3 回、1 日投与量として 0.3mg の投与を行い、その安全性を確認した。

第 I 相試験結果に基づき、前期第 I 相試験(試験 248.337 参^{ト-5)})での初回投与方法は 1 日投与量として 0.3mg、また初回投与量として 0.2mg を超えない 1 回 0.125 mg の 1 日 2 回投与に設定した。その結果、L-DOPA 非併用群で 9/17 例 (52.9%)、L-DOPA 併用群で 22/32 例 (68.8%) に副作用が発現したが、そのほとんどが軽度から中等度であった。初回投与量である 0.25mg/日投与後、L-DOPA 併用患者 1 例に高度のふらつき、転倒が認められた。本患者は治験薬の投与を中止したが、中止時の血圧の測定結果から、これらの有害事象は起立性調節障害に基づくものではないと考えられた。その他に臨床上問題となるような有害事象は認められなかつたことから、1 回 0.125mg の 1 日 2 回投与を初回 1 日投与量に設定し、第 I 相比較試験を実施した。

ii) 漸増方法(漸増期の期間、增量幅、增量期間)

前期第 I 相試験における漸増期の期間および增量幅については、日本における類薬の漸増方法を参考に設定した。すなわち、日本における他のドバミン受容体作動薬の検証的試験では、漸増期間 7 週間、1 週間ごとに增量して最高維持量に達する、增量する場合には、夕、朝、昼の順に增量する、という方法が標準的であり、実際の医療の場において混乱がないと考えられたことから、最高投与量 4.5mg/日まで 7 週間 (8 週目) で到達するために增量は 1 週毎とし、その增量幅は 0.5mg と設定した。ただし、投与 2 週目までは安全性に注意するために 0.25mg ずつの增量幅とし、効果を期待できる用量になるべく早く增量するために、投与開始 1～2 週目については、增量期間を 3 日間あるいは 4 日間に設定した。

なお、漸増初期の增量期間を 3 日間とした場合の安全性については、欧米で健常人を対象とした第 I 相試験(試験 248.111 参^{ト-28)})において検討されている。本試験は、プラミペキソールの增量期間について、健常成人男子に対して 1 日、3 日および 5 日間のそれぞれ異なる增量期間を設定し忍容性を検討した。その結果、毎日增量する群(增量期間が 1 日の群)では 8 例中 6 例が有害事象のために投与を中止した。3 日毎の增量群では、恶心、めまいのため 1 例が投与を中止した。5 日毎に增量する群では投与を中止する症例はなかつた。本試験の結果、3 日間以上の增量期間を空けることで、增量を困難とさせる有害事象は発現しにくくと考えられた。本試験結果により、漸増初期の增量期間を 3 日間とした場合の安全性に問題がないことが確認されていたことから、日本での前期第 I 相試験の投与開始 1～2 週目の增量期間を設定した。前期第 I 相試験の結果、漸増方法に伴う臨床上問題となるような有害事象は認められなかつたことから、第 I 相比較試験においても同様の漸増方法を用いることとした。

iii) 最高投与量

国内におけるパーキンソン病患者を対象とした臨床試験（前期第 II 相試験：試験 248.337）の開始前には、既に欧米において L-DOPA 非併用又は併用のパーキンソン病患者を対象とした、本剤の検証的試験が実施されていた。これら検証的試験（第 III 相試験、L-DOPA 併用/試験 248.326、L-DOPA 非併用/試験 248.323 および試験 248.324）では、最高投与量 $1.5 \text{ mg} \times 3 \text{ 回/日}$ (4.5 mg/日)までの有効性および安全性が確認されていた。そのため前期第 II 相試験では、欧米で有効性、安全性が確認された 4.5 mg/日 を最高投与量に設定した結果、 4.5 mg まで增量出来た症例が多く、また安全性に問題が見られなかった。このことから第 相比較試験においても 4.5 mg を最高投与量に設定した。

以上の 1) i) - iii) に示した経緯から、日本での検証的試験である第 相二重盲検比較試験（試験 248.505）と長期投与試験（試験 248.506）の用法・用量を設定した。ただし、第 相二重盲検比較試験では、前期第 相試験とは異なり、投与開始 2 週目に 0.5 mg/日 から 1.0 mg/日 に增量した。これは第 相試験では、処方の混乱を避けるため、対照薬プロモクリプチンの承認用法・用量の錠数に合せたためである。初回投与量を $0.125 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ として、投与 4 日目に $0.25 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ へ增量し、1 週間毎に 1 日量として 0.5 mg ずつ增量し、最高投与量 $1.5 \text{ mg} \times 3 \text{ 回/日}$ までの用量範囲で漸増した第 相試験（試験 248.505、248.506）の結果、本剤の安全性に関して臨床上問題となる有害事象は認められず、本剤の国内第 相試験での漸増法の妥当性が検証出来たと考えた。

臨床試験成績の用法・用量と承認用法及び用量に関する比較考察

1) に示した欧米および日本で実施した臨床試験成績に基づき、漸増法により本剤の用法及び用量を設定した。ただし、国内のドパミン受容体作動薬の投与は通常週単位で增量されており、本剤の用法及び用量も、これら国内類薬の用法及び用量を参考に、医療現場における患者の来院スケジュールを考慮して增量期間は 1 週間毎に設定した。図 - 1 に示すとおり、2 週目の 1 日量が 1.0 mg から 0.5 mg となり、以降の漸増スピードが遅くなるが、以下に承認用法及び用量が本剤の有効性、安全性に及ぼす影響については臨床試験成績に基づき考察を加えた。

有効性

本剤の L-DOPA 併用および非併用患者に対するそれぞれの臨床試験で、維持量投与開始後、主要評価項目として用いた UPDRS Part II（日常生活動作）および Part III（運動能力検査）のそれぞれの投与前からの変化量は、図 - 3、4 に示すようにそれぞれの試験で漸増幅、漸増スピードなど若干漸増方法が異なるものの、ほぼ一定の値で推移している。これは漸増期の用法用量の若干の差異に関わらず有効性がみられる投与量まで漸増可能であったことから、維持量決定後の日常生活動作や運動機能の改善がほぼ同様に得られていることを示していると考えられた。これらの試験成績から、承認用法及び用量により維持量投与を開始した後の有効性に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。

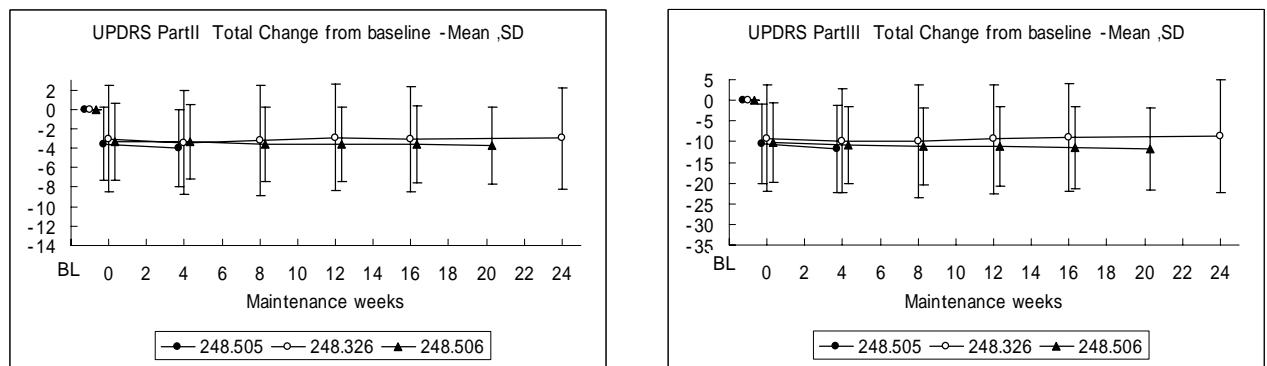


図 - 3 . L-DOPA 併用試験の維持期における UPDRS Part II および Part III 合計スコア変化量の経時的推移

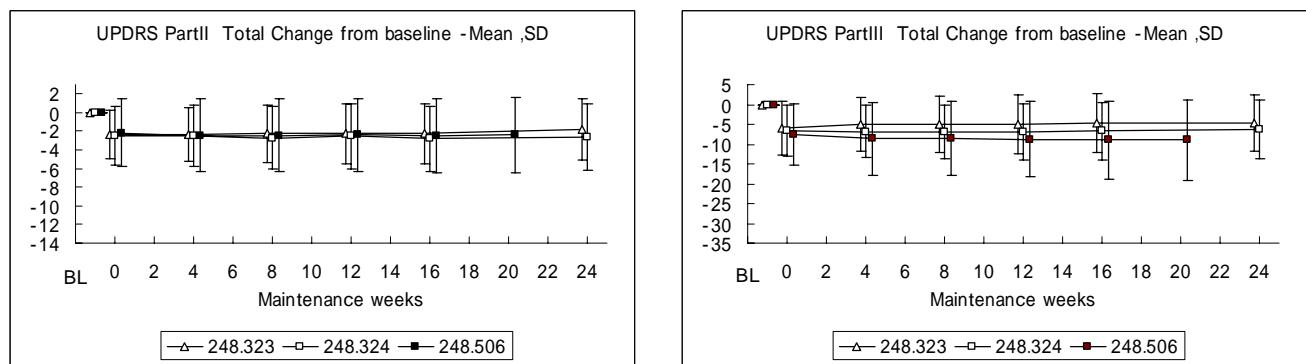


図 - 4 . L-DOPA 非併用試験の維持期における UPDRS Part II および Part III 合計スコア変化量の経時的推移

また、維持量決定後の有効性には影響を与えないものの、漸増スピードが遅くなることにより、患者個々でみた場合、理論的には、薬効の発現が1週間遅れる可能性が考えられる。しかし、漸増期が最長8週の試験248.505、試験248.506と、漸増期が最長12週の漸増スピードが比較的遅い試験248.326の漸増期におけるUPDRS Part II および Part III の投与前からの変化量(平均値)の経時推移は、図-5に示すとおり3試験ともほぼ同様に推移していた。承認用法及び用量の漸増スピードは、試験248.326の漸増スピードに比べ遅くはないことから(図-1)、承認用法及び用量に基づく增量は効果の発現および漸増期における推移に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。

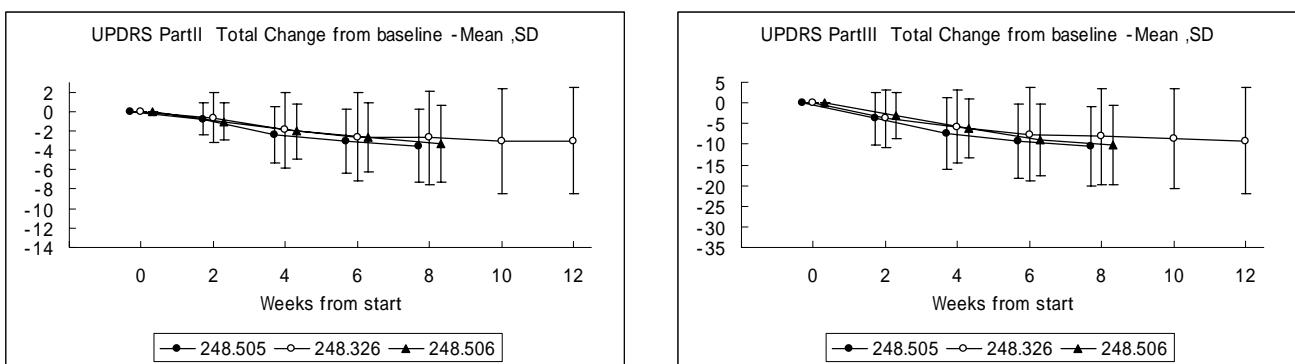


図 - 5 . L-DOPA 併用試験(試験248.505, 試験248.506 および試験248.326)の漸増期における UPDRS Part II および Part III 合計スコア変化量の経時的推移

安全性

欧米で実施された試験 248.111 参ト-28)において、プラミペキソールの漸増期の增量期間が検討されており、3 日間以上の增量期間を空けることで、增量を困難とさせる有害事象は発現しにくいと考えられた。日本における承認用法及び用量は、初回の增量を 4 日目から 7 日目に增量期間を広げていることから、少なくとも安全性について影響を及ぼすことはないと考えられる。

日本および欧米の試験では、末梢性ドパミン抑制作用に基づく消化不良、嘔気等の消化器症状は、比較的低用量より発現がみられ、ドパミン合併症であるジスキネジアは L-DOPA との併用で漸増初期に発現しやすいことが認められた。ただし、パーキンソン病の随伴症状に関連するめまい、便秘等の有害事象と投与量の関連はみられず、また、これら日本および欧米の試験でみられた有害事象は患者背景あるいはその他の理由により予測・説明できるものであった。日本の試験では比較的発現率が低かった有害事象（副作用）については、欧米の臨床試験成績に基づき添付文書中で注意喚起することにより、日本でのプラミペキソールの臨床使用のうえでさらに安全性への注意を喚起することができると考えられた。

以上のことから、臨床試験成績に基づき本剤の承認用法及び用量を考察した結果、2 週目の 1 日量が 1.0mg から 0.5mg となり、以降の漸増スピードが遅くなるが、有効性（効果発現、推移を含む）に大きな影響はなく、また、欧米の安全性成績を外挿することで本剤の安全性について過小評価することはないと考えられた。

2) 食事の影響

健常成人男子(英国)を対象に食事の影響を検討した結果、プラミペキソールは食事の影響を受けないものと考えられた 参ト-1)。しかしながら、一般に空腹時投与において恶心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があり、日本の第 1 相比較試験(試験248.505 参ト-6)では食後投与と規定していることから、承認用法は「食後投与」と設定した。

3) 特殊な患者に対する投与方法

腎機能障害患者に対する投与方法

米国で健常成人、軽度($50 \text{ CL}_{\text{cr}} < 80 \text{ mL/min}$)、中等度($30 \text{ CL}_{\text{cr}} < 50 \text{ mL/min}$)および高度($5 \text{ CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$)の腎機能障害患者並びに透析患者計 26 例を対象にプラミペキソール 0.25 mg を投与し、薬物動態を検討した 参ト-7)。その結果、 C_{max} 、 t_{max} および Vd/F に有意な差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ は中等度および高度の腎機能障害患者において、健常成人の約 3 倍に延長した(表-3)。なお、透析されたプラミペキソールは投与量の約 9% であった。

このように、腎機能が低下している患者でプラミペキソールの腎排泄遅延が認められたことから、中等度および高度の腎機能障害患者においては、投与回数を調節し慎重に漸増する旨、用法・用量に関連する使用上の注意に以下の注意を設定した。

表 - 3. 健常成人および腎機能障害患者に塩酸プラミペキソール水和物を 0.25 mg 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

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)
健常成人	>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						

平均値 ± S.D.
注 1) n = 5 注 2) n = 4

さらに透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者ではプラミペキソールの排泄が極めて遅延するおそれがあり、また、これら患者に対する十分な使用経験はなく、状態を観察しながらより一層慎重な投与が必要であることをあわせて使用上の注意に設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意(案)>

(2) 腎機能障害患者に対する投与法

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（クレアチッククリアランスが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1.5 mg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。

クレアチッククリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量
クレアチッククリアランス 50	1日量として1.5mg未満：1日2回投与	0.125 mg × 2回	4.5 mg (1.5 mg × 3回)
	1日量として1.5mg以上：1日3回投与		
50 > クレアチッククリアランス 20	1日2回投与	0.125 mg × 2回	3.0 mg (1.5 mg × 2回)
20 > クレアチッククリアランス	1日1回投与	0.125 mg × 1回	1.5 mg (1.5 mg × 1回)

下線部分：薬事分科会の照会に対する回答に基づき、新薬承認情報提供時に変更した。

高齢者に対する投与方法

米国で高齢者を対象に、プラミペキソール 0.25 mg 投与時の加齢の影響について検討した結果、加齢に伴う腎機能低下に関連するものと思われる全身クリアランスの低下が認められた^{参ト-6)}。なお、臨床試験成績では精神症状以外の有害事象は特に加齢とともに発現が増加しているものはみられなかった。ただし、高齢者では一般に腎機能の低下が見られることから、精神症状の発現などに注意する必要があることから、プラミペキソールを少量から投与開始する旨、使用上の注意に「5. 高齢者への投与」の項を以下のとおり設定した。

5. 高齢者への投与

- (2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量（1日1回0.125mg）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

肝機能障害患者に対する投与方法

肝機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。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ことが認められており、ヒトにおいてはほとんど代謝されないと考えられるため、肝機能障害患者に対する用量調節は特に設定していない。

3. 使用上の注意(案)とその設定根拠

プラミペキソールの臨床試験成績および非臨床試験成績に基づき、以下の使用上の注意(案)を設定した。なお、平成9年4月25日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」を参考にした。

【警告】(案)

前兆のない突然の睡眠及び傾眠等が見られることがあるので、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。

設定根拠：海外市販後においてプラミペキソール服用中に急な眠り込みを発現し自動車事故を起こした症例が報告されたことから、欧米の添付文書において「急な眠り込み」の発現について注意喚起されている（イ-17頁 4. 外国における使用状況参照）。また、国内臨床試験においても突然の睡眠による自動車事故の報告がなされている。国内では、厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡（平成15年3月19日付）にてドパミン作動性薬剤に対して前兆のない突然の睡眠（急な眠り込み）、傾眠が注意喚起されているが、プラミペキソールの国内外の副作用報告例及び特に米国の添付文書での注意喚起の方法に基づき、警告を設定し、的確に注意を喚起する。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)(案)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。]
(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠：

- (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。また、動物（ラット）の生殖発生毒性試験成績および類薬の使用上の注意を踏まえて、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の投与を禁忌とした（設定-16頁 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)の解説参照）

(2) 企業中核データシートに記載されており、薬物療法の一般原則として設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意(案)>

- (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1.5～4.5 mg)まで增量すること。

設定根拠：プラミペキソールの臨床試験(日本および欧米)において、幻覚、消化不良、起立性低血圧等の副作用が発現することが認められている。なお、日本および欧米の試験では、末梢性ドパミン抑制作用に基づく消化不良、嘔気等の消化器症状は、比較的低用量より発現が見られている。

<用法・用量に関連する使用上の注意(案)>

(2) 腎機能障害患者に対する投与法

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1.5 mg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。

クレアチニクリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量
クレアチニクリアランス 50	1日量として1.5mg未満：1日2回投与	0.125 mg × 2回	4.5 mg (1.5 mg × 3回)
	1日量として1.5mg以上：1日3回投与		
50 > クレアチニクリアランス 20	1日2回投与	0.125 mg × 2回	3.0 mg (1.5 mg × 2回)
20 > クレアチニクリアランス	1日1回投与	0.125 mg × 1回	1.5 mg (1.5 mg × 1回)

設定根拠：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、中等度および高度の腎機能障害患者において $t_{1/2}$ は健常成人の約3倍に延長することが認められている(設定-10頁 表-3参照)。したがって、中等度および高度の腎機能障害患者においては、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。さらに透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者ではプラミペキソールの排泄が極めて遅延するおそれがあり、また、これら患者に対する十分な使用経験はないことから、状態を観察しながらより一層慎重な投与が必要であると考えられた。

下線部分：薬事分科会の照会に対する回答に基づき、新薬承認情報提供時に変更した。

<使用上の注意(案)>

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者

設定根拠：プラミペキソールの臨床試験(日本および欧米)において、幻覚、妄想等の副作用が発現することが認められており、症状が増悪または発現しやすくなることがある。

(2) 重篤な心疾患、腎疾患又はそれらの既往歴のある患者

設定根拠：高度の心疾患のある患者では、特に投与初期に、一般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、慎重に投与し血圧の観察を十分に行なうことが望ましい。また、中等度および高度の腎機能障害患者において、 $t_{1/2}$ は健常成人の約3倍に延長することが認められているので(設定-10頁 表-3参照)、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、透析されたプラミペキソールは投与量の約9%であった。

下線部分：薬事分科会の照会回答に伴い、新薬承認情報提供時により詳細な記述を追加した。

(3) 低血圧症の患者

設定根拠：血圧低下が見られることがある。

(4) 高齢者

設定根拠：高齢者では一般に腎機能が低下していることが多い、プラミペキソールは主に尿中に排泄されることが知られている。

2. 重要な基本的注意

(1) 国内臨床試験において、突然の睡眠により自動車事故を起こした例が報告されている。海外で突然の睡眠を経験した症例の中には、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突然の睡眠が発現した例も報告されている。患者には本剤の突然の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。

設定根拠：国内臨床試験においてプラミペキソール服用中、急に眠り込む例(突然の睡眠)が報告されており、なかには自動車の運転中に事故に至った例も報告されている。海外では傾眠等の前兆もなく、急に眠り込む例あるいは、プラミペキソールによる治療開始後1年以上の期間が経過して初めて、突然の睡眠を起こした例も報告されている。プラミペキソール服用中には、傾眠や突然の睡眠等が見られることがあり、これら症状が発現する結果、重大な事故につながる可能性があることから、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注意する必要がある。

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

設定根拠：プラミペキソールの臨床試験(日本および欧米)において、特に漸増期間に起立性低血圧が発現しやすいことが認められている。

- (3) 臨床試験において、本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパ）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすいことが認められている。これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。

設定根拠：プラミペキソールの臨床試験(日本および欧米)において、レボドパ製剤と併用された場合、ドパミン合併症であるジスキネジアが発現し易いことが認められている。なお、日本および欧米の試験では、ジスキネジアはレボドパ製剤との併用で漸増初期に発現しやすいことが認められている。また、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパと併用された場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等が発現しやすいことが認められている。

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

設定根拠：企業中核データシートに記載されており、本剤および他のドパミン作動薬による治療の急激な減量または中止により悪性症候群(Syndrome malin)が発現することが報告されている。

3. 相互作用

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

「併用注意」（併用に注意すること）

薬剤名	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、塩酸アマンタジン	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	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、塩酸アマンタジン、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。

設定根拠：企業中核データシートを参考に設定した。なお、本剤はほとんど代謝されないため、シメチジン、塩酸アマンタジンなど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、本剤の腎クリアランスが低下することがある。また、レボドパ、抗コリン剤、塩酸アマンタジン、ドロキシドパとの併用により副作用が発現しやすく、類薬の使用上の注意を参考に、抗パーキンソン剤を「併用注意」として設定した。

4. 副作用

国内の臨床試験において、総症例337例中242例（71.81%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジア59例（17.51%）、傾眠57例（16.91%）、嘔気57例（16.91%）、消化不良55例（16.32%）、幻覚52例（15.43%）等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。（承認時）

（1）重大な副作用

1) 突発的睡眠（0.1～5%未満）：

前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) 幻覚（15.43%）、妄想、せん妄、激越（0.1～5%未満）、錯乱（頻度不明^{注1)}）：

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等の適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群（頻度不明^{注1)}）：

本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

注1) 海外添付文書に記載されたものであるため頻度不明（国内の臨床試験では認められなかった副作用）

設定根拠：企業中核データシートおよび日本の臨床試験成績に基づき設定した。また、記載にあたって類薬の使用上の注意を参考に設定した。なお、頻度不明は企業中核データシートに記載されたものであり、日本の臨床試験では認められなかった副作用である。

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。^{注2)}

	5%以上	0.1～5%未満
皮膚		多汗、蕁麻疹、網状皮斑
筋・骨格系	CK(CPK)上昇(7.55%)	背部痛、腰痛
中枢・末梢神経系	ジスキネジア(17.51%)、傾眠(16.91%)、めまい(12.46%)	頭痛、ジストニア、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、異常感覚、知覚減退、パーキンソンズムの増悪
自律神経系	口内乾燥(8.31%)	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
精神神経系	食欲不振(12.17%)、不眠(6.53%)	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

(続き)

	5%以上	0.1~5%未満
消化管	嘔気(16.91%) , 消化不良(16.32%) , 便秘(11.28%) , 嘔吐(6.23%)	腹痛 , 胃潰瘍 , 口内炎 , 胃炎 , 鼓腸放屁 , イレウス
肝臓		肝機能異常(AST(GOT)上昇 , ALT(GPT)上昇 , LDH上昇等)
内分泌		プロラクチン低下 , 成長ホルモン上昇
代謝		血糖値上昇
循環器		心悸亢進 , 低血圧
泌尿器系		排尿頻回 , 尿蛋白陽性
一般的全身障害		末梢性浮腫 , 胸痛 , 倦怠感 , 疲労感 , 脱力感 , 手がピリピリする , 転倒

注2) 減量又は投与を中止する場合は、悪性症候群が発現することがあるので、慎重に漸減することが望ましい。

設定根拠：その他の副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、企業中核データシートおよび日本の臨床試験成績に基づき設定した。

5. 高齢者への投与

- (1) 臨床試験において 65 歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高い傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、少量(1日1回 0.125mg)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

設定根拠：プラミペキソールの臨床試験(日本および欧米)において、65 歳以上の高齢者で幻覚等の副作用が多く発現することが認められている。また、高齢者では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排泄されることが知られている。なお、中等度および高度の腎機能障害患者において、 $t_{1/2}$ は健常成人の約 3 倍に延長することが認められている(設定-10 頁 表 - 3 参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。

設定根拠：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。以下の経口投与試験におけるラットの知見および類薬の使用上の注意を踏まえて、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の投与を禁忌とした。

- 1) 受胎能及び一般生殖能試験(Seg.)(2.5 mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。妊娠初期におけるプロラクチンは機能黄体の維持と着床の成立に関与する(Bonifacino and Dufau, 1984)ことから、妊娠率の低下は本薬のプロラクチン分泌抑制作用により、

妊娠黄体の機能維持および着床とともに阻害されたことに起因すると推察される。

- 2) 器官形成期投与試験(Seg.)(1.5 mg/kg)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。これらラット胎児の器官形成期投与試験における生存胎児数の減少は、早期全胚吸収の増加により生じたものと考えられた。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験(Seg.)(0.5 mg/kg以上)で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。周産期および授乳期投与試験における出生児体重の低下については、妊娠末期から授乳期間中にプロラクチンが乳汁分泌に関与することから、本薬投与により乳汁分泌の抑制を引き起こし、さらに、母動物の中枢症状による哺育不良が加わり、出生児体重の低下をもたらしたと考えられた。

下線部分：新薬承認情報提供時に記載を整備した。

参考文献：

Banifacino, J.S. and Dufau, M.L.: Prolactin receptors in the ovary. In: Hormone receptors in growth and reproduction, edited by B.B. Saxena et al., pp. 149-163. Raven Press, New York, 1984.

(2) 授乳婦

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

設定根拠：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、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

設定根拠：小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

8. 過量投与

症状：

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

処置：

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

設定根拠：企業中核データシートを参考に設定した。

9. 適用上の注意

薬剤交付時 :

- (1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
- (2) 本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

設定根拠 :

- (1) 日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」(平成8年3月27日付)に基づき設定した。
- (2) 本剤(製剤)は光安定性試験において、含量の低下が認められている(口-86頁、3(2) 4)包装形態の項参照)。本剤は貯法として「遮光保存」を設定し、包装形態に遮光効果の高いアルミプリスター包装を採用している。

10. その他の注意

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

設定根拠: 動物試験結果に基づき設定した。なお、この網膜変性はアルビノラットの2年間のがん原性試験において認められたが、発生機序を検討した結果、プラミペキソールの網膜に対する影響は光量により増強されるが、この網膜変性は網膜にメラニンを持つ有色ラットではみられず、また、アルビノラット以外の他の動物種を用いた毒性試験でも認められなかった。したがって、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(ニ-39頁、6(4) 網膜変性に関する検討の項参照)。その後、ヒトでのプラミペキソールによる網膜に対する影響を検討するため、欧州で市販後臨床試験を実施した。その結果、メラニンをもつヒトでの長期投与において、プラミペキソールが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(ト-522頁、4.(2)4) 網膜への影響についての項参照)。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

頁

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 毒劇-1

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole (別名プラミペキソール), その塩類及びそれらの製剤																																																																																																						
構 造 式																																																																																																							
効能・効果	パーキンソン病																																																																																																						
用法・用量	通常, 成人には塩酸プラミペキソール水和物として1日量0.25 mgからはじめ, 2週目に1日量を0.5 mgとし, 以後経過を観察しながら, 1週間毎に1日量として0.5 mgずつ增量し, 維持量(標準1日量1.5 ~ 4.5 mg)を定める。1日量が塩酸プラミペキソール水和物として1.5 mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に, 1.5 mg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。																																																																																																						
劇薬等の指定	劇薬, 指定医薬品, 要指示医薬品																																																																																																						
市販名及び有効成分・分量	原体: 塩酸プラミペキソール水和物 製剤: シフロール錠 0.125 mg (1錠中塩酸プラミペキソール水和物 0.125 mg 含有) シフロール錠 0.5 mg (1錠中塩酸プラミペキソール水和物 0.5 mg 含有)																																																																																																						
毒 性	<table border="0"> <tr> <td>急 性</td> <td>LD₅₀ (mg/kg/日)</td> <td>経口</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>> 800</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>548</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>マウス</td> <td>1700</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>概略の致死量(mg/kg)</td> <td>経口</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>アカゲザル</td> <td>> 10</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>亞急性</td> <td>動物種</td> <td>投与期間</td> <td>投与経路</td> <td>投与量 (mg/kg/日)</td> <td>無毒性量 (mg/kg/日)</td> <td colspan="2">主な所見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0.5, 4, 25</td> <td>0.5</td> <td colspan="2">自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大および子宮の粘液貯留による拡張</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ミニブタ</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0.3, 1, 5</td> <td>< 0.3</td> <td colspan="2">自発運動亢進, 体重増加抑制, 心拍数減少, 血圧低下</td> </tr> <tr> <td>慢 性</td> <td>動物種</td> <td>投与期間</td> <td>投与経路</td> <td>投与量 (mg/kg/日)</td> <td>無毒性量 (mg/kg/日)</td> <td colspan="2">主な所見</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>52週間</td> <td>経口</td> <td>0.5, 3, 15</td> <td>0.5</td> <td colspan="2">自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大</td> </tr> <tr> <td></td> <td>アカゲザル</td> <td>52週間</td> <td>経口</td> <td>0.1, 0.5, 2</td> <td>0.1</td> <td colspan="2" rowspan="2">興奮</td> </tr> </table>							急 性	LD ₅₀ (mg/kg/日)	経口							ラット	> 800								548							マウス	1700							概略の致死量(mg/kg)	経口							アカゲザル	> 10						亞急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			ラット	13週間	経口	0.5, 4, 25	0.5	自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大および子宮の粘液貯留による拡張			ミニブタ	13週間	経口	0.3, 1, 5	< 0.3	自発運動亢進, 体重増加抑制, 心拍数減少, 血圧低下		慢 性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			ラット	52週間	経口	0.5, 3, 15	0.5	自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大			アカゲザル	52週間	経口	0.1, 0.5, 2	0.1	興奮	
急 性	LD ₅₀ (mg/kg/日)	経口																																																																																																					
	ラット	> 800																																																																																																					
		548																																																																																																					
	マウス	1700																																																																																																					
	概略の致死量(mg/kg)	経口																																																																																																					
	アカゲザル	> 10																																																																																																					
亞急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																																																	
	ラット	13週間	経口	0.5, 4, 25	0.5	自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大および子宮の粘液貯留による拡張																																																																																																	
	ミニブタ	13週間	経口	0.3, 1, 5	< 0.3	自発運動亢進, 体重増加抑制, 心拍数減少, 血圧低下																																																																																																	
慢 性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																																																	
	ラット	52週間	経口	0.5, 3, 15	0.5	自発運動亢進, 体重増加抑制, 黄体肥大																																																																																																	
	アカゲザル	52週間	経口	0.1, 0.5, 2	0.1	興奮																																																																																																	
副 作 用	<table border="0"> <tr> <td>副作用の発現率</td> <td>242 / 337 = 71.81%</td> <td>臨床検査異常発現率</td> <td>68 / 336 = 20.24%</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>発現例数</td> <td>(%)</td> <td>臨床検査異常の種類</td> <td>発現例数/検査例数</td> <td>(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ジスキネジア</td> <td>59</td> <td>17.51</td> <td>CK(CPK)上昇</td> <td>24/318</td> <td>7.55</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>57</td> <td>16.91</td> <td>LDH 上昇</td> <td>16/333</td> <td>4.80</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>嘔気</td> <td>57</td> <td>16.91</td> <td>ALT(GPT)上昇</td> <td>14/333</td> <td>4.20</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>55</td> <td>16.32</td> <td>AST(GOT)上昇</td> <td>13/334</td> <td>3.89</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>幻覚</td> <td>52</td> <td>15.43</td> <td>血糖値上昇</td> <td>9/320</td> <td>2.81</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>等</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>等</td> </tr> </table>								副作用の発現率	242 / 337 = 71.81%	臨床検査異常発現率	68 / 336 = 20.24%					副作用の種類	発現例数	(%)	臨床検査異常の種類	発現例数/検査例数	(%)			ジスキネジア	59	17.51	CK(CPK)上昇	24/318	7.55			傾眠	57	16.91	LDH 上昇	16/333	4.80			嘔気	57	16.91	ALT(GPT)上昇	14/333	4.20			消化不良	55	16.32	AST(GOT)上昇	13/334	3.89			幻覚	52	15.43	血糖値上昇	9/320	2.81					等					等																															
副作用の発現率	242 / 337 = 71.81%	臨床検査異常発現率	68 / 336 = 20.24%																																																																																																				
副作用の種類	発現例数	(%)	臨床検査異常の種類	発現例数/検査例数	(%)																																																																																																		
ジスキネジア	59	17.51	CK(CPK)上昇	24/318	7.55																																																																																																		
傾眠	57	16.91	LDH 上昇	16/333	4.80																																																																																																		
嘔気	57	16.91	ALT(GPT)上昇	14/333	4.20																																																																																																		
消化不良	55	16.32	AST(GOT)上昇	13/334	3.89																																																																																																		
幻覚	52	15.43	血糖値上昇	9/320	2.81																																																																																																		
		等					等																																																																																																
会 社	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社 原体: 輸入 製剤: 輸入																																																																																																						