

ミラペックス[®] LA 錠 0.375 mg

ミラペックス[®] LA 錠 1.5 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 パーキンソン病について

西欧諸国でのパーキンソン病の有病率は10万人あたり200人、罹患率は1年間で10万人あたり20人と報告されている。日本での2004年の全国人口を標準人口としたパーキンソン病の有病率は10万人あたり167人、罹患率は1年間で10万人あたり10～15人であり、パーキンソン病の有病率および罹患率は日本と西欧諸国で大きな差はない。

パーキンソン病は黒質ドパミン系の緩徐・進行性の神経変性に起因する中枢神経系の慢性疾患であり、一般に、振戦、筋固縮、運動緩慢を主症状とする。病態生理は基底核内でのドパミン欠乏症である。パーキンソン病の評価スケールは国内外で信頼性が確立されたUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) が広く用いられている。

1.5.1.2 パーキンソン病に対する薬物療法

パーキンソン病の有効な対症療法はL-Dopa（ドーパ脱炭酸酵素阻害剤との配合剤を含む）である。しかし、L-Dopa投与の数年後には運動合併症を発症する頻度が高く機能障害が生じる。運動合併症は、運動症状の日内変動、薬物に対する反応性の異常または不安定性（wearing-off現象など）およびジスキネジア（不随意運動）が挙げられる。

ドパミン受容体作動薬は、早期パーキンソン病（L-Dopa非併用）患者では、運動能力を改善するとともにL-Dopaによる治療開始を遅らせることで運動合併症の発症を遅らせるため使用される。また、進行期パーキンソン病（L-Dopa併用）患者では、L-Dopa投与量を低用量に維持するため、あるいはL-Dopaによる運動合併症を軽減するために使用される。

1.5.1.3 起原又は発見の経緯

プラミペキソールは非麦角系ドパミン受容体作動薬であり、ドパミン受容体のD₂サブファミリーに対して高い特異性を示す。プラミペキソールは完全アゴニストであり、D₂およびD₄受容体サブタイプよりD₃受容体サブタイプに対して高い親和性を示す。また、麦角系ドパミン受容体作動薬（ブロモクリプチン、カベルゴリン、ペルゴリドなど）とは化学構造上異なる。

プラミペキソール速放（IR）錠はパーキンソン病に対する治療薬として1997年7月に米国で初めて承認され、続いて1997年10月に欧州（EU）で承認された。日本では2003年10月に承認を得た。現在までに、パーキンソン病または特発性レストレスレッグス症候群を適応症として、世界92カ国で承認されている。

プラミペキソールIR錠のパーキンソン病に対する用法・用量は維持期（1.5 - 4.5 mg/日）では、1日3回投与が必要である。

他の慢性疾患と同様に、パーキンソン病患者でも服薬不遵守（服薬時間を間違える、または服薬しない）がよくみられ、服薬不遵守はパーキンソン症状緩和の失敗や治療に関連する副作用

が発現する原因となることがある。また、1日あたりの服薬回数や錠数が多くなるほど服薬遵守は著しく不良となる。

プラミペキソール徐放（ER）錠は、製剤学的特徴から緩徐に放出し、1日1回投与が可能となり、パーキンソン病患者の利便性および服薬遵守を向上する。

1.5.2 開発の経緯

日本においては、2006年12月からプラミペキソール ER 錠の相対バイオアベイラビリティ、薬物動態パラメータの検討を目的として第 I 相試験 248.607 を実施した。2007 年 5 月から日本人を含む早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象としたプラミペキソール ER 錠の有効性および安全性の検討を目的として、第 III 相国際共同試験 248.524 を実施した。本試験は長期投与時の安全性検討のため試験 248.633 として継続した。2007 年 8 月から L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象としたプラミペキソール ER 錠の安全性、薬物動態および有効性の検討を目的として、第 III 相試験 248.610 を実施した。また、2010 年 4 月からプラミペキソール ER 錠の 0.375 mg 錠と 1.5 mg 錠の生物学的同等性試験（試験 248.677）を実施した。

海外では、2006 年 12 月から 2007 年 12 月にかけて、健康被験者を対象として、プラミペキソール ER 錠の製剤検討試験 248.529、in vitro-in vivo 相関（IVIVC）の立証を目的としたクロスオーバー試験 248.560、プラミペキソール ER 錠の反復投与時の薬物動態および食事の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験 248.530 の 3 つの第 I 相試験を実施した。また、2006 年 12 月から健康被験者を対象とした Thorough QT 試験 248.545 を実施した。さらに、日本からも参加した早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした第 III 相国際共同試験 248.524、試験 248.633 のほかに、2007 年 5 月から進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象としてプラミペキソール ER 錠の有効性および安全性の検討を目的とした第 III 相試験 248.525 を実施した。本試験は長期投与時の安全性検討のため試験 248.634 として継続した。

また、プラミペキソール IR 錠からプラミペキソール ER 錠への切り替え時の有効性および安全性の検討を目的とした第 III 相試験 248.636 を 2007 年 11 月から実施した。本試験は長期投与時の安全性検討のため試験 248.633 として継続した。

以上の日本および海外における開発の経緯図を図 1.5.2:1 に示す。

資料の種類			CTD 資料番号
品質	原薬	特性	3.2.S.3.1-1～ 3.2.S.3.1-2
		原薬の管理	3.2.S.4.1-1～ 3.2.S.4.5-1
		安定性	3.2.S.7.1-1～ 3.2.S.7.3-2
	製剤	製造	3.2.P.3.1-1～ 3.2.P.3.5-1
		製剤の管理	3.2.P.5.1-1～ 3.2.P.5.6-2
		安定性	3.2.P.8.1-1～ 3.2.P.8.3-3 (一部継続中)
	非臨床	その他の毒性試験 (不純物の毒性試験)	4.2.3.7.6-1～ 4.2.3.7.6-12
	臨床	生物薬剤学試験	5.3.1.1-1 5.3.1.2-1～ 5.3.1.2-2 5.3.1.3-1 5.3.1.2-3
		臨床薬物動態 (PK) 試験	5.3.3.1-1 5.3.3.5-1
		有効性及び安全性試験	5.3.5.1-1～ 5.3.5.1-5 5.3.5.4-1 5.3.5.2-3～ 5.3.5.2-4 (中間解析)

図 1.5.2:1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

Boehringer Ingelheim (BI) 社は、放出が緩やかで 1 日 1 回投与が可能なプラミペキソール ER 錠を開発した。ER 錠ではパーキンソン病患者への 1 日 1 回の投与が可能となり、患者の利便性および服薬遵守が向上することから、この新たな剤型の有益性は高い。さらに、ER 錠の薬物動態プロファイルにおいて、時間が経過してもより安定した血中濃度を維持することが可能である。

BI 社は 7 含量 (0.375 mg, 0.75 mg, 1.5 mg, 2.25 mg, 3 mg, 3.75 mg, 4.5 mg) の製剤を各国での上市のために開発した。日本では 0.375 mg および 1.5 mg の 2 含量を上市する予定である。両製剤の長期保存試験の結果から、両面アルミニウムブリスターで包装した両製剤の有効期間は 36 カ月と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験成績の概略

本剤は新剤型医薬品であり、プラミペキソール ER 錠について、非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験および毒性試験は実施しなかった。しかし、プラミペキソール ER 錠から分解生成される可能性のある 3 種の分解物の安全性を確認するため、その他の毒性試験として実施した。これらの分解物は、A*、Product V および Product Z の 3 種類である。A* は 1.0% 以下と規格され、Product V および Product Z は 0.4% 以下で、個別規格を設定する必要がない分解物である。したがって、プラミペキソール ER 錠において分解生成の可能性のあるこれらの分解物は、ICH ガイドラインにおいて安全性の確認が必要と規定される閾値を超えない。しかし、構造活性相関に基づく毒性評価 (DEREK 分析によって A* に対して遺伝毒性に関する警告が示された) あるいはプラミペキソール IR 錠の試験結果で Product V および Product Z の突然変異誘発能が示唆されたことから、これらの分解物の毒性について評価した。その結果、プラミペキソール ER 錠における微量の分解物 A*、Product V および Product Z が患者の臨床使用時の安全性に及ぼす影響はないことが示唆された。

本剤の添加物であるヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース) およびカルボキシビニルポリマー (カルボマー) はいずれも 1 日投与量が医薬品添加物として使用前例を超えるため、使用量の観点から新規添加物に該当する。したがって、公表文献、製造メーカーが提供する製品安全性データシートなどを基に各添加物の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性および生殖発生毒性をそれぞれ評価した。ヒプロメロース、カルボマーの非臨床安全性試験の結果、ならびに医薬品、食品添加物、あるいは化粧品としての使用経験を加味すると、臨床適用において問題となる毒性を引き起こす可能性は極めて低いと考えられた。

1.5.2.3 臨床試験成績の概略

国内第 I 相試験 248.607 の後、パーキンソン病患者における比較対照試験として、日本においては、2007 年 5 月から早期パーキンソン病 (L-Dopa 非併用) 患者を対象とした国際共同試験 248.524 を開始した。さらに、20 年 月 日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

面助言（相談区分： ██████████ ██████████ 相談）の結果を踏まえて、2007 年 8 月から L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした試験 248.610 を実施した。

海外では、国際共同試験 248.524 のほかに、進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象とした試験 248.525 およびプラミペキソール IR 錠から ER 錠への切り替え試験 248.636 が実施された。長期投与時の安全性検討のため、試験 248.524 および試験 248.636 は試験 248.633 として、試験 248.525 は試験 248.634 として継続した。

以下に日本および海外で実施された主な臨床試験成績の概略を示す。

1.5.2.3.1 第 I 相試験：試験 248.607（日本，CTD 5.3.1.2-2，実施期間：20██年██月～20██年██月）

プラミペキソール ER 錠の日本人被験者での相対バイオアベイラビリティ、薬物動態パラメータの検討を目的として第 I 相試験を実施した。本試験では、プラミペキソール ER 錠は 0.375 mg 錠の 1 日 1 回、プラミペキソール IR 錠は 0.125 mg 錠の 1 日 3 回投与をクロスオーバー法で比較し、次にプラミペキソール ER 錠を用いて 0.75 mg を投与した後、引き続き、プラミペキソール ER 錠は 1.5 mg 錠の 1 日 1 回、プラミペキソール IR 錠は 0.5 mg 錠の 1 日 3 回投与をクロスオーバー法で比較した。その結果、プラミペキソール ER 錠 1 日 1 回 0.375 mg および 1.5 mg とプラミペキソール IR 錠 1 日 3 回（同一の 1 日用量）の反復投与後の薬物動態を定常状態における 24 時間の AUC で比較したところ、生物学的同等性が認められた。また、プラミペキソール ER 錠の 0.375 mg から 1.5 mg までの投与量において用量比例性が認められた。

1.5.2.3.2 早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした第 III 相試験：試験 248.524（日本人を含む国際共同試験，CTD 5.3.5.1-1，実施期間：2007 年 5 月～2008 年 11 月）

本試験は日本人を含む早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象にプラミペキソール ER 錠の有効性および安全性を検討した国際共同試験である。本試験では、二重盲検下でプラミペキソール ER 錠（1 日 1 回朝投与）、プラミペキソール IR 錠（1 日 3 回投与）、プラセボのいずれかに 2：2：1 の割合でランダムに割り付けた。用量は有効性および忍容性に基づき 1 週間ごとに 0.375, 0.75, 1.5, 2.25, 3.0, 3.75, 4.5 mg/日へと段階的に漸増した。投与期間は 33 週間（7 週間の漸増期+26 週間の維持期）とした。

主要評価項目の投与 33 週の UPDRS Part II+III 合計スコアにおいて、ベースラインからの UPDRS Part II+III 合計スコアの変化量の調整平均値は、プラミペキソール ER 錠群では-8.6 点、プラミペキソール IR 錠群では-8.8 点、プラセボ群では-3.8 点であった。プラミペキソール ER 錠群と IR 錠群の調整平均値の差は 0.2 点、95%信頼区間は-1.7～2.2 であり、上限は非劣性マージン 3.0 を下回り、プラミペキソール ER 錠の IR 錠に対する非劣性が確認された。日本人部分集団でのベースラインからの UPDRS Part II+III 合計スコアの変化量の調整平均値は、プラミペキソール ER 錠群では-12.5 点、プラミペキソール IR 錠群では-9.8 点、プラセボ群では-6.9 点であった。プラミペキソール ER 錠群と IR 錠群の調整平均値の差は-2.7 点、95%信頼区間は-6.8～1.4 であった。

また、試験全体でのプラミペキソール ER 錠群とプラセボ群との調整平均値の差は-4.8 点、95%信頼区間は-7.2~-2.3 であり、有意差 ($p=0.0001$) が認められた。日本人部分集団においてもプラミペキソール ER 錠群とプラセボ群との調整平均値の差は-5.6 点、95%信頼区間は-11.0~-0.2 であり、有意差 ($p=0.0049$) が認められた。このことから、全体の試験成績と日本人部分集団での一貫性が認められると判断された。

なお、プラミペキソール ER 錠および IR 錠は安全性に特に問題はみられず、忍容性も良好であり、新規または予期しない有害事象も認められなかった。

1.5.2.3.3 進行期パーキンソン病 (L-Dopa 併用) 患者を対象とした第 III 相試験：試験 248.525 (海外, CTD 5.3.5.1-2, 実施期間：2007 年 5 月～2008 年 11 月)

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

主要評価項目である投与 18 週の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラミペキソール ER 錠および IR 錠ともに臨床的に意味のある改善を示した。UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、プラミペキソール ER 錠群では-11.0 点、プラミペキソール IR 錠群では-12.8 点、プラセボ群では-6.1 点であり、プラミペキソール ER 錠 ($p=0.0001$) およびプラミペキソール IR 錠 ($p<0.0001$) はプラセボに比べて有意であった。また、33 週投与において、プラミペキソール ER 錠および IR 錠の効果の維持が認められた。

なお、プラミペキソール ER 錠および IR 錠は、1 日用量 0.375～4.5 mg で進行期パーキンソン病患者において安全性に特に問題はなく、忍容性も良好であった。

1.5.2.3.4 L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした第 III 相試験：試験 248.610 (日本, CTD 5.3.5.1-4 および CTD 5.3.5.1-5, 実施期間：2007 年 11 月～2009 年 11 月)

本試験は L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象にした、12 週間の二重盲検期および 4 週間の用量調整期を含む 52 週間の非盲検期からなる試験である (全体的な試験期間は 64 週間)。二重盲検期では、プラミペキソール ER 錠の安全性、忍容性、トラフ時の血漿中薬物濃度および有効性を評価した。患者は二重盲検下でプラミペキソール ER 錠 (1 日 1 回朝投与)、プラミペキソール IR 錠 (1 日 3 回投与) のいずれかに 1 : 1 の割合でランダムに割り付けた。プラミペキソール ER 錠の用量は 1 週間ごとに 0.375, 0.75, 1.5, 2.25, 3.0, 3.75, 4.5 mg/日、プラミペキソール IR 錠の用量は 0.25 mg/日を 3 日間、0.5 mg/日を 4 日間、以降 1 週間ごとに 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.5 mg/日へと有害事象の発現がない限り最高用量である 4.5 mg/日まで段階的に漸増した。一方、用量調整期では、盲検下で投与されたプラミペキソール ER 錠またはプラミペキソール

IR錠から一定の切り替えルールに従って、プラミペキソール ER錠に切り替えたときの安全性と有効性を評価した。

投与 12 週の UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は、プラミペキソール ER錠群では-13.6 点、プラミペキソール IR錠群では-13.3 点であり、UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量は、プラミペキソール ER錠および IR錠ともに臨床的に意味のある改善を示した。

投与 12 週から 16 週までの用量調節期でプラミペキソール ER錠または IR錠からプラミペキソール ER錠への切り替え成功例（UPDRS Part II+III 合計スコアがベースラインから 15%超悪化せず、副作用による中止なし）の割合は、プラミペキソール ER錠群での 78.4%（40/51 例）に対し、プラミペキソール IR錠群では 83.0%（44/53 例）であった。

なお、12 週の二重盲検期および 4 週の用量調節期を含む計 64 週までの L-Dopa 併用パーキンソン病患者での長期投与時のプラミペキソール ER錠の安全性プロファイルはプラミペキソール IR錠と同様であった。

1.5.2.3.5 プラミペキソール IR錠からプラミペキソール ER錠への切り替え時の検討：試験 248.636（海外，CTD 5.3.5.4-1，実施期間：2007 年 11 月～2008 年 5 月）

プラミペキソール IR錠からプラミペキソール ER錠への切り替え時の有効性および安全性を検討するため、12 週間以上プラミペキソール IR錠（1 日量 1.5 mg 以上）の投与を受けていた L-Dopa 非併用および併用パーキンソン病患者で、二重盲検下で同一 1 日量のプラミペキソール ER錠またはプラミペキソール IR錠に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。

切り替え成功例（UPDRS Part II+III 合計スコアがベースラインから 15%超悪化せず、副作用による中止なし）の割合は、プラミペキソール IR錠から ER錠では 84.5%（87/103 例）、プラミペキソール IR錠から IR錠では 94.2%（49/52 例）であった。切り替え用量比は、プラミペキソール IR錠から ER錠では 1:1.05、プラミペキソール IR錠から IR錠では 1:1.03 であり、プラミペキソール IR錠から ER錠への切り替えは、同じ 1 日用量が適切と判断された。

プラミペキソール ER錠および IR錠の全般的な安全性プロファイルは良好であり、両製剤間に大きな違いはみられなかった。

1.5.2.3.6 早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした試験 248.524 および切り替え試験 248.636 の非盲検継続投与長期試験：試験 248.633（日本人患者を含む国際共同試験，CTD 5.3.5.2-3，実施期間：2008 年 1 月～20 年 月（中間解析））

本試験では、プラミペキソール ER錠の第 III 相二重盲検比較試験（試験 248.524）または試験 248.636（日本では未実施）を完了した L-Dopa 非併用および併用パーキンソン病患者を対象にプラミペキソール ER錠（0.375 mg～4.5 mg，1 日 1 回投与）の長期投与時の安全性および忍容性を確認した。

全般的な安全性プロファイルは、プラミペキソール ER錠が L-Dopa 非併用および併用パーキンソン病患者に対して忍容性が良好であったことを示した。また、試験 248.524 および試験 248.636

の成績と比較して、新規または予期しない有害事象の発現あるいは安全性のリスクの増加は認められなかった。また、L-Dopa 非併用および併用パーキンソン病患者に対するプラミペキソール ER 錠の有効性の長期間の維持が示された。

1.5.2.3.7 進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象とした国際共同非盲検継続投与長期試験：試験 248.634（海外，CTD 5.3.5.2-4，実施期間：2008 年 1 月～20 年 月（中間解析））

本試験では、プラミペキソール ER 錠の第 III 相二重盲検比較試験（試験 248.525）（日本では未実施）を完了した進行期パーキンソン病患者を対象にプラミペキソール ER 錠（0.375 mg～4.5 mg，1 日 1 回投与）の長期投与時の安全性および忍容性を確認した。

全般的な安全性プロファイルは、プラミペキソール ER 錠が進行期パーキンソン病患者に対して忍容性が良好であったことを示した。また、試験 248.525 の成績と比較して、新規または予期しない有害事象の発現あるいは安全性のリスクの増加は認められなかった。

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

1.5.2.4 特徴および有用性

1.1 日 1 回投与が可能である

プラミペキソール ER 錠は放出が緩やかで 1 日 1 回投与が可能な製剤である。プラミペキソール ER 錠 1 日 1 回投与はプラミペキソール IR 錠の 1 日 3 回投与後の 24 時間までの曝露に相当し、服薬回数の減少による利便性および服薬遵守の向上が期待できる。

2. プラミペキソール IR 錠から ER 錠へ同一 1 日量で翌日から切り替え可能である

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

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

信頼性が確立されたパーキンソン病の評価スケールである UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）を用いた第 III 相国際共同試験において、早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者でのプラセボに対する優越性およびプラミペキソール IR 錠に対する非劣性が確認されている。また、進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者に対しても、海外での第 III 相比較試験において、プラセボと比較し UPDRS Part II + Part III 合計スコアを有意に改善した。L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内第 III 相比較試験においても、プラミペキソール IR 錠と同様の有効性を示した。

4. プラミペキソール ER 錠の安全性プロファイルはプラミペキソール IR 錠と同様である

国内外で実施した第 III 相比較試験において、有害事象の発現率および程度、副作用の面からプラミペキソール ER 錠とプラミペキソール IR 錠の安全性に違いはなく、新たなリスクの上昇もみられていない。

5. 長期投与における安全性および有効性が確認されている

国内外で実施した長期投与試験成績において、プラミペキソール ER 錠の長期投与時の安全性および有効性が確認されている。

以上の国内外の品質に関する試験、非臨床試験の結果および臨床試験成績をもとに本邦において、次の効能・効果、用法・用量にて承認申請するに至った。

申請品目：ミラペックス LA 錠 0.375 mg, ミラペックス LA 錠 1.5 mg

効能・効果（案）：パーキンソン病

用法・用量（案）：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 0.375 mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75 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 0.75 mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg 1 日 1 回食後投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5 mg を超えないこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

プラミペキソール ER 錠（以下、本剤）はパーキンソン病を適応症として世界 42 カ国で承認されている（2010 年 7 月現在）。表 1.6.1:1 に承認状況を示す。

表 1.6.1:1 外国での承認状況

国名（地域）	承認年月	国名（地域）	承認年月
アルゼンチン	2010 年 5 月	イタリア	2009 年 10 月
オーストラリア	2010 年 3 月	韓国	2010 年 2 月
オーストリア	2009 年 10 月	ラトビア	2009 年 10 月
ベルギー	2009 年 10 月	レバノン	2010 年 3 月
ブラジル	2010 年 3 月	リトアニア	2009 年 10 月
ブルガリア	2009 年 10 月	ルクセンブルグ	2009 年 10 月
カナダ	2010 年 6 月	マルタ	2009 年 10 月
チリ	2010 年 3 月	メキシコ	2010 年 5 月
コロンビア	2010 年 6 月	オランダ	2009 年 10 月
キプロス	2009 年 10 月	ノルウェー	2009 年 10 月
チェコ	2009 年 10 月	ポーランド	2009 年 10 月
デンマーク	2009 年 10 月	ポルトガル	2009 年 10 月
エストニア	2009 年 10 月	ルーマニア	2009 年 10 月
フィンランド	2009 年 10 月	セルビア	2010 年 1 月
フランス	2009 年 10 月	スロバキア	2009 年 10 月
ドイツ	2009 年 10 月	スロベニア	2009 年 10 月
ギリシャ	2009 年 10 月	スペイン	2009 年 10 月
香港	2010 年 5 月	スウェーデン	2009 年 10 月
ハンガリー	2009 年 10 月	スイス	2010 年 6 月
アイスランド	2009 年 10 月	イギリス	2009 年 10 月
アイルランド	2009 年 10 月	米国	2010 年 2 月, 3 月

1.6.2 外国における添付文書

日本の添付文書（案）および欧米における添付文書の概略を表 1.6:2 に示す。また、企業中核データシートを 1.6.2.1 に、米国および EU における添付文書の原文・和訳をそれぞれ 1.6.2.2 および 1.6.2.3 に示す（EU の添付文書については 1.5 mg 錠の添付文書の原文・和訳を示す）。

表 1.6: 2 日本の添付文書（案）および欧米における添付文書の概略（抜粋）

	日本	米国	EU								
販売名	ミラベックス LA 錠 0.375mg ミラベックス LA 錠 1.5mg	MIRAPEX ER extended-release tablets	SIFROL / MIRAPEXIN prolonged-release tablets								
承認年月	－	2010 年 2 月（早期パーキンソン病）、2010 年 3 月（進行期パーキンソン病）	2009 年 10 月								
剤型・含量	プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg, 1.5mg 含有する錠剤	プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg, 0.75mg, 1.5mg, 3mg および 4.5mg 含有する錠剤	プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg, 0.75mg, 1.5mg, 3mg および 4.5mg 含有する錠剤（注：2010 年 6 月に 2.25mg 錠および 3.75mg 錠が追加で承認されている。）								
効能・効果	パーキンソン病	特発性パーキンソン病の徴候および症候の治療	L-Dopa 非併用・併用特発性パーキンソン病の徴候および症候の治療								
用法・用量	通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5mg 1 日 1 回食後投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 腎機能障害患者に対する投与方法 腎機能障害患者（CLcr が 30-50mL/min）には、治療開始 1 週間は本剤 0.375mg を隔日投与し、増量が必要な場合には患	本剤は 1 日 1 回食前あるいは食後のいずれかに経口投与する。本剤は噛んだり、砕いたり、分割せずに服用する。治療を中断した場合、再度漸増する。 初回投与量は 0.375mg の 1 日 1 回投与である。治療効果と忍容性に基づき、少なくとも 5～7 日の間隔で 0.75mg/日に増量する。その後、最大推奨用量 4.5mg/日まで 0.75mg ずつ増量する。 臨床試験では、0.375mg/日から開始し、個々の治療効果および忍容性に基づき漸増した。臨床試験で 4.5mg/日を超える用量は検討していない。増量毎に 5 日以上の間隔をおいて患者の治療効果および忍容性を評価	本剤は、プラミペキソールの 1 日 1 回経口剤である。本剤は、噛んだり、分割したり、砕いたりせずに水と服用すること。食前あるいは食後のいずれでの服用も可とするが、毎日同じ時間帯に服用すること。 <u>投与開始時</u> プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg/日から開始し、5～7 日毎に増量する。投与継続の困難な副作用の発現がない場合、最大治療効果を得るまで漸増する。 <table><tr><th>週</th><th>1 日量（mg）</th></tr><tr><td>1</td><td>0.375</td></tr><tr><td>2</td><td>0.75</td></tr><tr><td>3</td><td>1.5</td></tr></table> さらに増量が必要な場合には、1 週間毎に 0.75mg/日ずつ、最	週	1 日量（mg）	1	0.375	2	0.75	3	1.5
週	1 日量（mg）										
1	0.375										
2	0.75										
3	1.5										

	日本	米国	EU
	者の状態（精神症状，消化器症状，血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に 1 週間毎に 0.375mg ずつ漸増すること。なお，最大 1 日量は 2.25mg とする。また，透析患者を含む高度な腎機能障害患者（CLcr が 30mL/min 未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」，「慎重投与」，「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照] （腎機能障害患者に対する投与法の表（省略）） 本剤の 1 日 1 回食後投与は，できるだけ同じ時間帯に服用すること。 <重要な基本的注意> 本剤の急激な減量又は中止により，悪性症候群を誘発することがあるので，減量・中止が必要な場合は漸減すること。[「副作用」の項参照] 本剤の有効成分は，速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」と同一であるが，用法・用量が異なることに注意すること。また，「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」から本剤へ切り替える場合には，翌日	すること。臨床試験では可変用量デザインを用いたため，特別な用量反応情報は得られていない。プラミペキソール IR 錠の臨床試験では，急激な中止は問題なかったが，本剤は 1 週間以上かけて徐々に中止すること。 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依存する。CLcr が 50mL/min を超える軽度の腎機能障害患者では，1 日量の減量は不要である。 CLcr が 30mL/min ≤ CLcr ≤ 50mL/min の中等度の腎機能障害患者では，最初には本剤を隔日投与する。1 週間後の連日投与への増量およびその後の増量の前には十分に注意し，治療効果および忍容性の評価を行う。増量は 1 週間以上の間隔で 0.375mg ずつとし，最大 2.25mg /日まで増量する。 CLcr が 30mL/min 未満の高度の腎機能障害患者又は透析患者での本剤の試験は行われていないため，使用は推奨しない。 プラミペキソール IR 錠から本剤に同一用量で翌日から切り替え可能である。プラミペキソール IR 錠と本剤との間で切り	大 1 日量 4.5mg まで増量できる。しかし，1.5mg/日以上用量では傾眠の発現率が高くなることに注意すること。 プラミペキソール IR 錠を服用している患者は同一用量の本剤に翌日から切り替え可能である。本剤への切り替え後は，患者の治療効果に基づき用量を調節してよい。 <u>維持期</u> 本剤の用量範囲は 0.375 ～ 4.5mg/日である。臨床試験の漸増期では，1.5mg/日投与から効果がみられている。臨床反応および副作用発現に基づき，さらに用量調節すること。臨床試験では，1.5mg/日未満の用量が投与された患者は約 5%であった。進行期パーキンソン病では 1.5mg/日より高い用量の投与で L-Dopa の減量が可能であった。個々の患者で異なるが，漸増期および維持期を通じて L-Dopa の減量が望ましい。 <u>投与中止時</u> ドパミン作動性薬剤の急激な中止は悪性症候群の発現を誘発する可能性がある。したがって，1 日量が 0.75mg になるまで，1 日毎に 0.75mg 漸減する。次に，1 日量を 0.375mg に漸減する。

	日本	米国	EU
	から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。[「臨床成績」の項参照] <適用上の注意> 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま嚥まずに服用するよう指導すること。[本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある]	替える場合、患者の状態を十分観察して用量調節が必要か判断する。	<u>腎機能障害患者への投与</u> プラミペキソールの排泄は腎機能に依存し、次の投与法が推奨される。 CLcr が 50mL/min を超える患者では、1 日量あるいは投与間隔の減少は不要である。 CLcr が 30mL/min ≤ CLcr ≤ 50mL/min の患者では、0.375mg 錠の隔日投与から開始する。1 週間後の増量前には治療効果と忍容性に注意する。さらに増量が必要な場合、1 週間ごとに 0.375mg ずつ増量し、最大 1 日量 2.25mg まで増量する。 CLcr が 30mL/min 未満の患者での本剤の使用経験はないため、プラミペキソール IR 錠の投与を考慮すること。 維持期に腎機能が低下した場合、上記に従うこと。

IR 錠：速放錠

CLcr：クレアチニンクリアランス

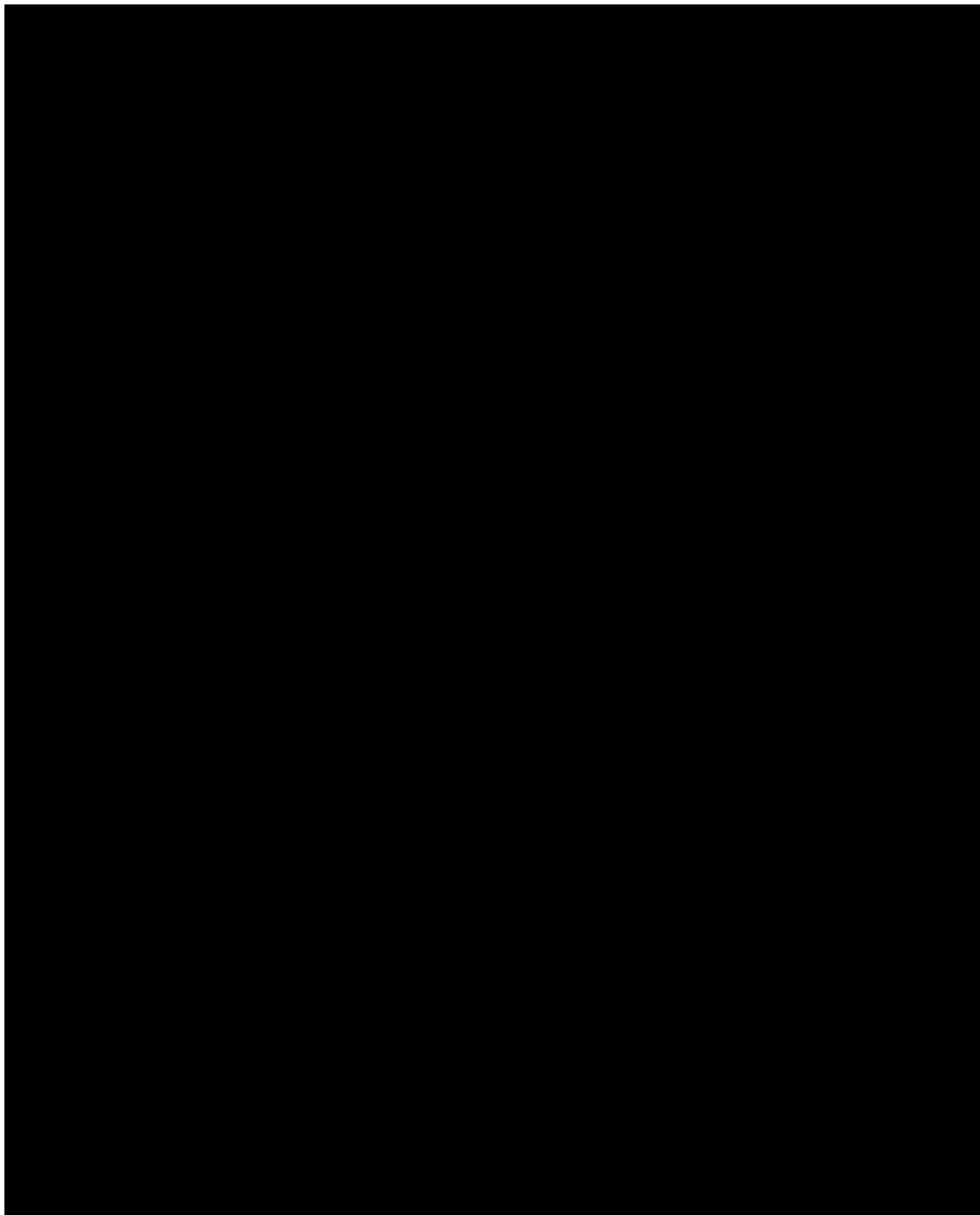
1.6.2.1 企業中核データシート

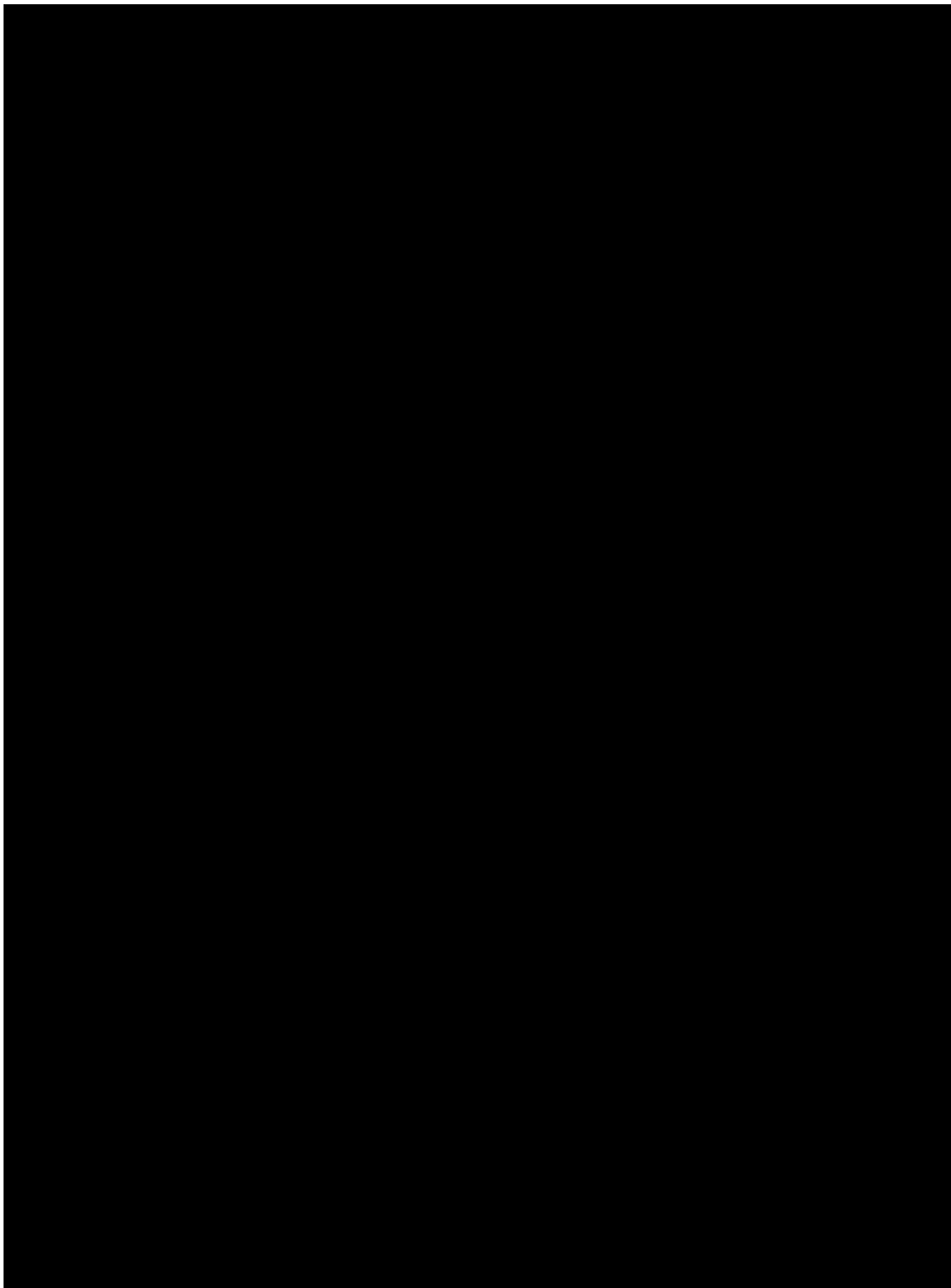
本剤の企業中核データシートである CCDS () を次に添付する。

COMPANY CORE DATA SHEET



SIFROL[®] *





1.6.2.2 米国添付文書

本剤の米国における添付文書を次に添付する。

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

MIRAPEX® ER™ tablets are indicated for the treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Considerations

MIRAPEX ER tablets are taken orally once daily, with or without food.

MIRAPEX ER tablets must be swallowed whole and must not be chewed, crushed, or divided.

If a significant interruption in therapy with MIRAPEX ER tablets has occurred, re-titration of therapy may be warranted.

2.2 Dosing for Parkinson's Disease

The starting dose is 0.375 mg given once per day. Based on efficacy and tolerability, dosages may be increased gradually, not more frequently than every 5 to 7 days, first to 0.75 mg per day and then by 0.75 mg increments up to a maximum recommended dose of 4.5 mg per day.

In clinical trials, dosage was initiated at 0.375 mg/day and gradually titrated based on individual therapeutic response and tolerability. Doses greater than 4.5 mg/day have not been studied in clinical trials. Patients should be assessed for therapeutic response and tolerability at a minimal interval of 5 days or longer after each dose increment [see *Clinical Studies* (14)].

Due to the flexible dose design used in clinical trials, specific dose-response information could not be determined [see *Clinical Studies* (14)].

When discontinuing therapy with MIRAPEX ER, taper the dose gradually over a period of one week. In some studies with immediate-release pramipexole tablets, however, abrupt discontinuation was uneventful.

Dosing in Patients with Renal Impairment

The elimination of pramipexole is dependent on renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Patients with mild renal impairment (a creatinine clearance above 50 mL/min) require no reduction in daily dose.

In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance between 30 and 50 mL/min), MIRAPEX ER tablets should initially be taken every other day. Caution should be exercised and careful assessment of therapeutic response and tolerability should be made before increasing to daily dosing after one week, and before any additional titration in 0.375 mg increments up to 2.25 mg per day. Dose adjustment should occur no more frequently than at weekly intervals.

MIRAPEX ER tablets have not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) or patients on hemodialysis, and are not recommended in these patients.

2.3 Switching from Immediate-Release Pramipexole Tablets to MIRAPEX ER

Patients may be switched overnight from immediate-release pramipexole tablets to MIRAPEX ER tablets at the same daily dose. When switching between immediate-release pramipexole tablets and MIRAPEX ER tablets, patients should be monitored to determine if dosage adjustment is necessary.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

0.375 mg white to off-white, round, bevel-edged, extended-release tablets debossed with "ER" on one side and "0.375" on the other side

0.75 mg white to off-white, round, bevel-edged, extended-release tablets debossed with "ER" on one side and "0.75" on the other side

1.5 mg white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with "ER" on one side and "1.5" on the other side

3 mg white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with "ER" on one side and "3.0" on the other side

4.5 mg white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with "ER" on one side and "4.5" on the other side

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Falling Asleep During Activities of Daily Living

Patients treated with pramipexole have reported falling asleep while engaged in activities of daily living, including the operation of motor vehicles, which sometimes resulted in accidents. Although many of these patients reported somnolence while on pramipexole tablets, some perceived that they had no warning signs such as excessive drowsiness, and believed that they were alert immediately prior to the event. Some of these events had been reported as late as one year after the initiation of treatment. In placebo-controlled clinical trials in Parkinson's disease, the sudden onset of sleep or sleep attacks were reported in 8 of 387 (2%) patients treated with MIRAPEX ER tablets compared to 2 of 281 (1%) patients on placebo.

In early Parkinson's disease, somnolence was reported in 36% of 223 patients treated with MIRAPEX ER, median dose 3.0 mg/day, compared to 15% of 103 patients on placebo. In advanced Parkinson's disease, somnolence was reported in 15% of 164 patients treated with MIRAPEX ER tablets, median dose 3 mg/day, compared to 16% of 178 patients on placebo. Many clinical experts believe that falling asleep while engaged in activities of daily living always occurs in a setting of preexisting somnolence, although patients may not give such a history. For this reason, prescribers should continually reassess patients for drowsiness or sleepiness, especially since some of the events occur well after the start of treatment. Prescribers should also be aware that patients may not acknowledge drowsiness or sleepiness until directly questioned about drowsiness or sleepiness during specific activities.

Before initiating treatment with MIRAPEX ER tablets, advise patients of the potential to develop drowsiness, and specifically ask about factors that may increase the risk such as the use of concomitant sedating medications or alcohol, the presence of sleep disorders, and concomitant medications that increase pramipexole plasma levels (e.g., cimetidine) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. If a patient develops significant daytime sleepiness or episodes of falling asleep during activities that require active participation (e.g., conversations, eating, etc.), MIRAPEX ER tablets should ordinarily be discontinued. If a decision is made to continue MIRAPEX ER

tablets, advise patients not to drive and to avoid other potentially dangerous activities. While dose reduction reduces the degree of somnolence, there is insufficient information to establish that dose reduction will eliminate episodes of falling asleep while engaged in activities of daily living.

5.2 Symptomatic Orthostatic Hypotension

Dopamine agonists, in clinical studies and clinical experience, appear to impair the systemic regulation of blood pressure, with resulting orthostatic hypotension, especially during dose escalation. Parkinson's disease patients, in addition, appear to have an impaired capacity to respond to an orthostatic challenge. For these reasons, Parkinson's disease patients being treated with dopaminergic agonists, including MIRAPEX ER, ordinarily require careful monitoring for signs and symptoms of orthostatic hypotension, especially during dose escalation, and should be informed of this risk [see *Patient Counseling Information* (17.5)]. In placebo-controlled clinical trials in Parkinson's disease, symptomatic orthostatic hypotension was reported in 10 of 387 (3%) patients treated with MIRAPEX ER tablets compared to 3 of 281 (1%) patients on placebo. One patient of 387 on MIRAPEX ER tablets discontinued treatment due to hypotension.

5.3 Impulse Control/Compulsive Behaviors

Case reports and the results of cross-sectional studies suggest that patients can experience intense urges to gamble, increased sexual urges, intense urges to spend money, binge eating, and/or other intense urges, and the inability to control these urges while taking one or more of the medications, including MIRAPEX ER, that increase central dopaminergic tone and that are generally used for the treatment of Parkinson's disease. In some cases, although not all, these urges were reported to have stopped when the dose was reduced or the medication was discontinued. Because patients may not recognize these behaviors as abnormal, it is important for prescribers to specifically ask patients or their caregivers about the development of new or increased gambling urges, sexual urges, uncontrolled spending or other urges while being treated with MIRAPEX ER. Physicians should consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges while taking MIRAPEX ER. [see *Patient Counseling Information* (17.3)]

A total of 1056 patients with Parkinson's disease who participated in two MIRAPEX ER placebo-controlled studies of up to 33 weeks duration were specifically asked at each visit about the occurrence of these symptoms. A total of 14 of 387 (4%) treated with MIRAPEX ER tablets, 12 of 388 (3%) treated with immediate-release pramipexole tablets, and 4 of 281 (1%) treated with placebo reported compulsive behaviors, including pathological gambling, hypersexuality, and/or compulsive buying.

5.4 Hallucinations

In placebo-controlled clinical trials in Parkinson's disease, hallucinations (visual or auditory or mixed) were reported in 25 of 387 (6%) patients treated with MIRAPEX ER tablets compared to 5 of 281 (2%) patients receiving placebo. Hallucinations led to discontinuation of treatment in 5 of 387 (1%) patients on MIRAPEX ER tablets.

Age appears to increase the risk of hallucinations attributable to pramipexole. In placebo-controlled clinical trials in Parkinson's disease, hallucinations were reported in 15 of 162 (9%) patients ≥ 65 years of age taking MIRAPEX ER tablets compared to 10 of 225 (4%) patients <65 years of age taking MIRAPEX ER tablets.

5.5 Dyskinesia

MIRAPEX ER tablets may potentiate the dopaminergic side effects of levodopa and may cause or exacerbate preexisting dyskinesia.

5.6 Renal Impairment

The elimination of pramipexole is dependent on renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Patients with mild renal impairment (a creatinine clearance above 50 mL/min) require no reduction in daily dose. MIRAPEX ER tablets have not been studied in patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance <50 mL/min) or on hemodialysis [see *Dosage and Administration* (2.2), *Use in Specific Populations* (8.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5.7 Rhabdomyolysis

In the clinical development program for immediate-release pramipexole tablets, a single case of rhabdomyolysis occurred in a 49-year-old male with advanced Parkinson's disease. The patient was hospitalized with an elevated CPK (10,631 IU/L). The symptoms resolved with discontinuation of the medication.

Advise patients to contact a physician if they experience any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, as these may be symptoms of rhabdomyolysis.

5.8 Retinal Pathology in Rat

Animal Data

Pathologic changes (degeneration and loss of photoreceptor cells) were observed in the retina of albino rats in a 2-year carcinogenicity study. While retinal degeneration was not diagnosed in pigmented rats treated for 2 years, a thinning in the outer nuclear layer of the retina was slightly greater in rats given drug compared with controls. Evaluation of the retinas of albino mice, monkeys, and minipigs did not reveal similar changes. The potential significance of this effect for humans has not been established, but cannot be disregarded because disruption of a mechanism that is universally present in vertebrates (i.e., disk shedding) may be involved [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

5.9 Events Reported with Dopaminergic Therapy

Although the events enumerated below may not have been reported with the use of pramipexole in its development program, they are associated with the use of other dopaminergic drugs. The expected incidence of these events, however, is so low that even if pramipexole caused these events at rates similar to those attributable to other dopaminergic therapies, it would be unlikely that even a single case would have occurred in a cohort of the size exposed to pramipexole in studies to date.

Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion

Although not reported with pramipexole in the clinical development program, a symptom complex resembling the neuroleptic malignant syndrome (characterized by elevated temperature, muscular rigidity, altered consciousness, and autonomic instability), with no other obvious etiology, has been reported in association with rapid dose reduction, withdrawal of, or changes in anti-Parkinsonian therapy.

Fibrotic Complications

Cases of retroperitoneal fibrosis, pulmonary infiltrates, pleural effusion, pleural thickening, pericarditis, and cardiac valvulopathy have been reported in patients treated with ergot-derived dopaminergic agents. While these complications may resolve when the drug is discontinued, complete resolution does not always occur.

Although these adverse events are believed to be related to the ergoline structure of these compounds, whether other, non-ergot derived dopamine agonists can cause them is unknown.

Cases of possible fibrotic complications, including peritoneal fibrosis, pleural fibrosis, and pulmonary fibrosis have been reported in the postmarketing experience with immediate-release pramipexole tablets. While the evidence is not sufficient to establish a causal relationship between pramipexole and these fibrotic complications, a contribution of pramipexole cannot be completely ruled out.

Melanoma

Epidemiologic studies have shown that patients with Parkinson's disease have a higher risk (2- to approximately 6-fold higher) of developing melanoma than the general population. Whether the observed increased risk was due to Parkinson's disease or other factors, such as drugs used to treat Parkinson's disease, is unclear.

For the reasons stated above, patients and providers are advised to monitor for melanomas frequently and on a regular basis when using MIRAPEX ER tablets for any indication. Ideally, periodic skin examinations should be performed by appropriately qualified individuals (e.g., dermatologists).

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Falling Asleep During Activities of Daily Living [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Symptomatic Orthostatic Hypotension [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Impulse Control / Compulsive Behaviors [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Hallucinations [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Dyskinesia [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Renal Impairment [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Rhabdomyolysis [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Retinal Pathology in Rat [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Events Reported with Dopaminergic Therapy [see Warnings and Precautions (5.9)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse event rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug (or of another development program of a different formulation of the same drug) and may not reflect the rates observed in practice.

During the premarketing development of MIRAPEX ER tablets, patients with early Parkinson's disease were treated with MIRAPEX ER tablets, placebo, or immediate-release pramipexole tablets. In addition, a randomized, double-blind, parallel group trial was conducted in 156 early Parkinson's disease patients (Hoehn & Yahr Stages I-III) to assess overnight switching of immediate-release pramipexole tablets to MIRAPEX ER tablets. In this latter study, concomitant treatment with stable doses of levodopa, monoamine oxidase B inhibitor (MAOB-I) drugs, anticholinergics, or amantadine, individually or in combination, was allowed. In a third trial, advanced Parkinson's disease patients received MIRAPEX ER tablets, placebo, or immediate-release pramipexole tablets as adjunctive therapy to levodopa.

Early Parkinson's Disease

The most commonly observed adverse events ($\geq 5\%$ and more frequent than placebo) after 33 weeks of treatment with MIRAPEX ER tablets in the trial of early Parkinson's disease patients were somnolence, nausea, constipation, dizziness, fatigue, hallucinations, dry mouth, muscle spasms, and peripheral edema.

Twenty four of 223 (11%) patients treated with MIRAPEX ER tablets for 33 weeks discontinued treatment due to adverse events compared to 4 of 103 (4%) patients who received placebo and approximately 20 of 213 (9%) patients who received immediate-release pramipexole tablets. The adverse event most commonly causing discontinuation of treatment with MIRAPEX ER tablets was nausea (2%).

Table 1 lists adverse events that occurred with a frequency of at least 2% with MIRAPEX ER and were more frequent than with placebo during 33 weeks of treatment in a double-blind, placebo-controlled study in early Parkinson's disease. In this study, patients did not receive concomitant levodopa; however, levodopa was permitted as rescue medication. Adverse events were usually mild (38%) or moderate (41%) in intensity.

Table 1 Treatment-Emergent Adverse-Event Incidence in a Double-Blind, Placebo-Controlled 33 Week Trial in Early Parkinson's Disease (Events $\geq 2\%$ of Patients Treated with MIRAPEX ER and greater than with Placebo)

Body System / Adverse Event	Placebo (n=103) %	MIRAPEX ER (n=223) %	Immediate Release Pramipexole (n=213) %
Nervous system disorders			
Somnolence	15	36	33
Dizziness	7	12	12
Tremor	1	3	3
Balance disorder	1	2	0
Gastrointestinal disorders			
Nausea	9	22	24
Constipation	2	14	12
Dry mouth	1	5	4
Vomiting	0	4	4
Upper abdominal pain	1	3	4
Dyspepsia	2	3	3
Abdominal discomfort	0	2	1
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	4	6	6
Peripheral edema	4	5	8
Asthenia	2	3	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders			

Muscle spasms	3	5	3
Psychiatric disorders			
Hallucinations, including visual, auditory and mixed	1	5	6
Insomnia	3	4	4
Sleep attacks or sudden onset of sleep	1	3	6
Sleep disorder	1	2	3
Depression	0	2	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Fall	1	4	4
Vascular disorders			
Orthostatic hypotension	1	3	0
Ear and labyrinth disorders			
Vertigo	1	4	2
Metabolism and nutrition disorders			
Increased appetite	1	3	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	1	3	3

Because this study used a flexible dose titration design, it was not possible to assess the effects of dose on the incidence of adverse events.

Adverse events can initially occur in either the titration or maintenance phase. Some adverse events developed in MIRAPEX ER-treated patients during the titration phase and persisted (≥ 7 days) into the maintenance phase (i.e., MIRAPEX ER % - placebo % = treatment difference $\geq 2\%$); persistent adverse events were somnolence, nausea, constipation, fatigue, and dry mouth.

A double-blind, randomized, parallel group trial evaluated the tolerability of an overnight switch from immediate-release pramipexole tablets to MIRAPEX ER tablets at the same daily dose in 156 early Parkinson's disease patients with or without levodopa. One of 104 patients switched from immediate-release pramipexole tablets to MIRAPEX ER tablets discontinued due to adverse events (vertigo and nausea).

Advanced Parkinson's Disease

The most commonly observed adverse events ($\geq 5\%$ and greater frequency than in placebo) during 18 weeks of treatment with MIRAPEX ER tablets in the trial of advanced Parkinson's disease patients with concomitant levodopa were dyskinesia, nausea, constipation, hallucinations, headache, and anorexia.

Eight of 164 (5%) patients treated with MIRAPEX ER tablets for 18 weeks discontinued treatment due to adverse events compared to 7 of 178 (4%) patients who received placebo and 8 of 175 (5%) patients who received immediate-release pramipexole tablets. The most common adverse events leading to discontinuation of treatment with MIRAPEX ER tablets were nausea (1%) and hallucination (1%).

Table 2 lists adverse events that occurred with a frequency of at least 2% with MIRAPEX ER and were more frequent than with placebo during 18 weeks of treatment in patients with advanced Parkinson's disease treated with MIRAPEX ER tablets. In this study, MIRAPEX ER tablets, immediate-release pramipexole tablets, or placebo was administered to patients who were also receiving concomitant levodopa. Adverse events were usually mild (32%) or moderate (17%) in intensity.

Table 2 Treatment-Emergent Adverse-Event Incidence in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Advanced Parkinson's Disease* (Events $\geq 2\%$ of Patients Treated with MIRAPEX ER and greater than with Placebo)

Body System/Adverse Event	Placebo n = 178	MIRAPEX ER n = 164	Immediate-release pramipexole n = 175
	%	%	%
Nervous system disorders			
Dyskinesia	8	17	18
Headache	3	7	4
Dizziness (postural)	1	2	3
Gastrointestinal disorders			
Nausea	10	11	11
Constipation	5	7	6
Salivary hypersecretion	0	2	0
Diarrhea	1	2	1
Psychiatric disorders			
Hallucinations, including visual, auditory and mixed	2	9	7
Insomnia	2	4	4
Metabolism and nutrition disorders			
Anorexia	2	5	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back pain	1	2	3

*18-week final analysis

Because this flexible dose study used a titration design, it was not possible to assess the effects of dose on the incidence of adverse events.

FDA Approved Labeling Text for NDA 022514
Dated 3/18/10

Adverse events can initially occur in either the titration or maintenance phase. Some adverse events developed in MIRAPEX ER-treated patients during the titration phase and persisted (≥ 7 days) into the maintenance phase (i.e., MIRAPEX ER % - placebo % = treatment difference $\geq 2\%$); persistent adverse events were dyskinesia and insomnia.

Laboratory Testing

During the development of MIRAPEX ER tablets, no systematic abnormalities on routine laboratory testing were noted. Therefore, no specific guidance is offered regarding routine monitoring; the practitioner retains responsibility for determining how best to monitor the patient in his or her care.

Other adverse events observed during clinical trials of immediate-release pramipexole tablets

Adverse events not listed above but reported on at least two occasions (one occasion if the event was serious) in clinical studies involving 2509 individuals who received pramipexole immediate-release tablets are listed below. The reported events are included without regard to determination of a causal relationship to pramipexole immediate-release tablets.

Blood and lymphatic system disorders: anemia, iron deficiency anemia, leukocytosis, leukopenia, lymphadenitis, lymphadenopathy, thrombocythaemia, thrombocytopenia

Cardiac disorders: angina pectoris, arrhythmia supraventricular, atrial fibrillation, atrioventricular block first degree, atrioventricular block second degree, bradycardia, bundle branch block, cardiac arrest, cardiac failure, cardiac failure congestive, cardiomegaly, coronary artery occlusion, cyanosis, extrasystoles, left ventricular failure, myocardial infarction, nodal arrhythmia, sinus arrhythmia, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, tachycardia, ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, ventricular hypertrophy

Congenital, familial, and genetic disorders: atrial septal defect, congenital foot malformation, spine malformation

Ear and labyrinth disorders: deafness, ear pain, hearing impaired, hypoacusis, motion sickness, vestibular ataxia

Endocrine disorders: goiter, hyperthyroidism, hypothyroidism

Eye disorders: accommodation abnormalities, amaurosis fugax, blepharitis, blepharospasm, cataract, dacryostenosis acquired, diplopia, dry eye, eye hemorrhage, eye irritation, eye pain, eyelid edema, eyelid ptosis, glaucoma, keratitis, macular degeneration, myopia, photophobia, retinal detachment, retinal vascular disorder, scotoma, vision abnormalities, vision blurred, visual acuity reduced, vitreous floaters

Gastrointestinal disorders: abdominal distension, aphthous stomatitis, ascites, cheilitis, colitis, colitis ulcerative, dyspepsia, dysphagia, duodenal ulcer, duodenal ulcer hemorrhage, enteritis, eructation, fecal incontinence, gastric ulcer, gastric ulcer hemorrhage, gastritis, gastrointestinal hemorrhage, gastroesophageal reflux disease, gingivitis, haematemesis, haematochezia, hemorrhoids, hiatus hernia, hyperchlorhydria, ileus, inguinal hernia, intestinal obstruction, irritable bowel syndrome, esophageal spasm, esophageal stenosis, esophagitis, pancreatitis, periodontitis, rectal hemorrhage, reflux esophagitis, tongue edema, tongue ulceration, toothache, umbilical hernia

General disorders: chest discomfort, chills, death, drug withdrawal syndrome, face edema, feeling cold, feeling hot, feeling jittery, fever, gait disturbance, impaired healing, influenza-like illness, irritability, localized edema, edema, malaise, pitting edema, thirst

Hepatobiliary disorders: biliary colic, cholecystitis, cholecystitis chronic, cholelithiasis

Immune system disorders: drug hypersensitivity

Infections and infestations: abscess, acute tonsillitis, appendicitis, bronchiolitis, bronchitis, bronchopneumonia, cellulitis, cystitis, dental caries, diverticulitis, ear infection, eye infection, folliculitis, fungal infection, furuncle, gangrene, gastroenteritis, gingival infection, herpes simplex, herpes zoster, hordeolum, influenza, intervertebral discitis, laryngitis, lobar pneumonia, nail infection, onychomycosis, oral candidiasis, orchitis, osteomyelitis, otitis externa, otitis media, paronychia, pyelonephritis, pyoderma, sepsis, skin infection, tonsillitis, tooth abscess, tooth infection, upper respiratory tract infection, urethritis, vaginal candidiasis, vaginal infection, viral infection, wound infection

Injury, poisoning, and procedural complications: accidental falls, drug toxicity epicondylitis, road traffic accident, sunburn, tendon rupture

Metabolism and nutrition disorders: cachexia, decreased appetite, decreased weight, dehydration, diabetes mellitus, fluid retention, gout, hypercholesterolemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, hypocalcemia, hypoglycemia, hypokalemia, hyponatremia, hypovitaminosis, increased creatine PK, metabolic alkalosis

Musculoskeletal and connective tissue disorders: bone pain, bursitis, fasciitis, flank pain, intervertebral disc disorder, intervertebral disc protrusion, joint effusion, joint stiffness, joint swelling, monarthrititis, muscle rigidity, musculoskeletal stiffness, myasthenia, myopathy, myositis, nuchal rigidity, osteoarthritis, osteonecrosis, osteoporosis, pain in extremity, polymyalgia, rheumatoid arthritis, shoulder pain, spinal osteoarthritis, tendonitis, tenosynovitis, twitching

Neoplasms benign, malignant, and unspecified: abdominal neoplasm, adenocarcinoma, adenoma benign, basal cell carcinoma, bladder cancer, breast cancer, breast neoplasm, chronic lymphocytic leukemia, colon cancer, colorectal cancer, endometrial cancer, gallbladder cancer, gastric cancer, gastrointestinal neoplasm, hemangioma, hepatic neoplasm, hepatic neoplasm malignant, lip and/or oral cavity cancer, lung neoplasm malignant, lung cancer metastatic, lymphoma, malignant melanoma, melanocytic naevus, metastases to lung, multiple myeloma, oral neoplasm benign, neoplasm, neoplasm malignant, neoplasm prostate, neoplasm skin, neuroma, ovarian cancer, prostate cancer, prostatic adenoma, pseudo lymphoma, renal neoplasm, skin cancer, skin papilloma, squamous cell carcinoma, thyroid neoplasm, uterine leiomyoma

Nervous system disorders: ageusia, akinesia, amnesia, akathisia, anticholinergic syndrome, aphasia, brain edema, carotid artery occlusion, carpal tunnel syndrome, cerebral artery embolism, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, cerebral ischemia, chorea, cognitive disorder, coma, convulsion, coordination abnormal, dementia, depressed level of consciousness, disturbance in attention, dizziness postural, dysarthria, dysgraphia, dystonia, extrapyramidal syndrome, facial palsy, grand mal convulsion, hemiplegia, hyperaesthesia, hyperkinesia, hyperreflexia, hyporeflexia, hypertonía, hypesthesia, hypotonia, lethargy, loss of consciousness, memory impairment, migraine, muscle contractions involuntary, myoclonus, narcolepsy, neuralgia, neuropathy, nystagmus, parosmia, psychomotor hyperactivity, sciatica, sedation, sensory disturbance, sleep phase rhythm disturbance, sleep talking, stupor, syncope vasovagal, tension headache, thinking abnormalities

Psychiatric disorders: affect lability, aggression, agitation, bradyphrenia, bruxism, suicide, delirium, delusions, delusional disorder persecutory type, disorientation, dissociation, emotional distress, euphoric mood, initial insomnia, libido increased, mania, middle insomnia, mood altered, nightmare, obsessive thoughts, obsessive-compulsive disorder, panic reaction, paranoid reaction, parasomnia, personality disorder, psychotic disorder, restlessness, sleep walking, suicidal ideation

Renal and urinary disorders: chromaturia, dysuria, glycosuria, hematuria, urgency, nephrolithiasis, neurogenic bladder, nocturia, oliguria, pollakiuria, proteinuria, renal artery stenosis, renal colic, renal cyst, renal failure, renal impairment, urinary frequency, urinary incontinence, urinary retention, urinary tract infection

Reproductive system and breast disorders: amenorrhea, breast pain, dysmenorrhea, epididymitis, gynaecomastia, impotence, menopausal symptoms, menorrhagia, metrorrhagia, ovarian cyst, priapism, prostatitis, sexual dysfunction, uterine hemorrhage, vaginal discharge, vaginal hemorrhage

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: apnea, aspiration, asthma, choking, chronic obstructive pulmonary disease, dry throat, dysphonia, dyspnea exertional, epistaxis, haemoptysis, hiccups, hyperventilation, increased bronchial secretion, laryngospasm, nasal congestion, nasal dryness, nasal polyps, obstructive airways disorder, pharyngolaryngeal pain, pleurisy, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumothorax, postnasal drip, productive cough, pulmonary embolism, pulmonary edema, respiratory alkalosis, respiratory distress, respiratory failure, respiratory tract congestion, rhinitis allergic, rhinorrhea, sinus congestion, sleep apnoea syndrome, sneezing, snoring, tachypnea, wheezing

Skin and subcutaneous tissue disorders: acne, alopecia, cold sweat, dermal cyst, dermatitis, dermatitis bullous, dermatitis contact, dry skin, ecchymosis, eczema, erythema, hyperkeratosis, livedo reticularis, night sweats, periorbital edema, petechiae, photosensitivity allergic reaction, psoriasis, purpura, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rosacea, seborrhea, seborrheic dermatitis, skin burning sensation, skin discoloration, skin disorders, skin exfoliation, skin hyperpigmentation, skin hypertrophy, skin irritation, skin nodule, skin odor abnormal, skin ulcer, urticaria

Vascular disorders: aneurysm, angiopathy, arteriosclerosis, circulatory collapse, deep vein thrombosis, embolism, hematoma, hot flush, hypertensive crisis, lymphoedema, pallor, phlebitis, Raynaud's phenomenon, shock, thrombophlebitis, thrombosis, varicose vein

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of immediate-release pramipexole tablets, primarily in Parkinson's disease patients. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Decisions to include these reactions in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the reaction, (2) frequency of reporting, or (3) strength of causal connection to pramipexole tablets. Similar types of events were grouped into a smaller number of standardized categories using the MedDRA terminology: abnormal behavior, abnormal dreams, accidents (including fall), blackouts, compulsive shopping, fatigue, hallucinations (all kinds), headache, hypotension (including postural hypotension), increased eating (including binge eating, compulsive eating, and hyperphagia), libido disorders (including increased and decreased libido, and hypersexuality), pathological gambling, pruritus, syncope, vomiting, and weight increase.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies were conducted with MIRAPEX ER tablets since the potential for drug interactions mainly depends on the active drug substance pramipexole and not the formulation. Data are available for the immediate-release pramipexole tablet formulation [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.1 Dopamine Antagonists

Since pramipexole is a dopamine agonist, it is possible that dopamine antagonists, such as the neuroleptics (phenothiazines, butyrophenones, thioxanthenes) or metoclopramide, may diminish the effectiveness of MIRAPEX ER tablets.

7.2 Drug/Laboratory Test Interactions

There are no known interactions between pramipexole and laboratory tests.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. MIRAPEX ER should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

When pramipexole was given to female rats throughout pregnancy, implantation was inhibited at a dose of 2.5 mg/kg/day [5 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m² basis]. Administration of 1.5 mg/kg/day of pramipexole to pregnant rats during the period of organogenesis (gestation days 7 through 16) resulted in a high incidence of total resorption of embryos. The plasma AUC in rats at this dose was 4 times the AUC in humans at the MRHD. These findings 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 rabbits or humans). Because of pregnancy disruption and early embryonic loss in these studies, the teratogenic potential of pramipexole could not be adequately evaluated. There was no evidence of adverse effects on embryo-fetal development following administration of up to 10 mg/kg/day to pregnant rabbits during organogenesis (plasma AUC was 70 times that in humans at the MRHD). Postnatal growth was inhibited in the offspring of rats treated with 0.5 mg/kg/day (approximately equivalent to the MRHD on a mg/m² basis) or greater during the latter part of pregnancy and throughout lactation.

8.3 Nursing Mothers

A single-dose, radio-labeled study showed that drug-related material was present in rat milk at concentrations three to six times higher than in plasma at equivalent time points.

Studies have shown that pramipexole treatment resulted in an inhibition of prolactin secretion in humans and rats.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from pramipexole, a decision should be made as to whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The pharmacokinetics, safety, and efficacy of MIRAPEX ER tablets in pediatric patients have not been evaluated.

8.5 Geriatric Use

Pramipexole total oral clearance is approximately 30% lower in subjects older than 65 years compared with younger subjects, because of a decline in pramipexole renal clearance due to an age-related reduction in renal function. This resulted in an increase in elimination half-life from approximately 8.5 hours to 12 hours. In a placebo-controlled clinical trial of MIRAPEX ER tablets in early Parkinson's disease, 47% of the 259 patients were ≥ 65 years of age. Among patients receiving MIRAPEX ER tablets, hallucinations were more common in the elderly, occurring in 13% of the patients ≥ 65 years of age compared to 2% of the patients < 65 years of age.

8.6 Patients with Renal Impairment

The elimination of pramipexole is dependent upon renal function. Pramipexole clearance is extremely low in dialysis patients, as a negligible amount of pramipexole is removed by dialysis [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

Pramipexole is not a controlled substance.

9.2 Abuse and Dependence

Pramipexole has not been systematically studied in animals or humans for its potential for abuse, tolerance, or physical dependence. However, in a rat model of cocaine self-administration, pramipexole had little or no effect.

10 OVERDOSAGE

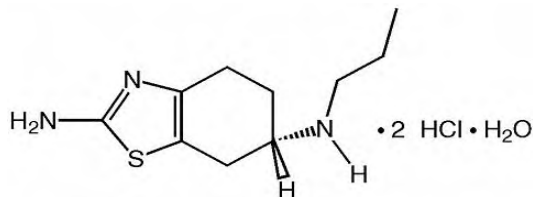
There is no clinical experience with significant overdosage. One patient took 11 mg/day of pramipexole for 2 days in a clinical trial for an investigational use. Blood pressure remained stable, although pulse rate increased to between 100 and 120 beats/minute. No other adverse events were reported related to the increased dose.

There is no known antidote for overdosage of a dopamine agonist. If signs of central nervous system stimulation are present, a phenothiazine or other butyrophenone neuroleptic agent may be indicated; the efficacy of such drugs in reversing the effects of overdosage has not been assessed. Management of overdose may require general supportive measures along with gastric lavage, intravenous fluids, and electrocardiogram monitoring.

11 DESCRIPTION

MIRAPEX ER tablets contain pramipexole, a non-ergot dopamine agonist. The chemical name of pramipexole dihydrochloride is (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole dihydrochloride monohydrate. Its empirical formula is $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$, and its molecular weight is 302.26.

The structural formula is:



Pramipexole dihydrochloride is a white to off-white powder substance. Melting occurs in the range of 296°C to 301°C, with decomposition. Pramipexole dihydrochloride is more than 20% soluble in water, about 8% in methanol, about 0.5% in ethanol, and practically insoluble in dichloromethane.

MIRAPEX ER tablets, for oral administration, contain 0.375 mg, 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg, or 4.5 mg of pramipexole dihydrochloride monohydrate. Inactive ingredients are hypromellose, corn starch, carbomer homopolymer, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pramipexole is a non-ergot dopamine agonist with high relative *in vitro* specificity and full intrinsic activity at the D_2 subfamily of dopamine receptors, binding with higher affinity to D_3 than to D_2 or D_4 receptor subtypes.

The precise mechanism of action of pramipexole as a treatment for Parkinson's disease is unknown, although it is believed to be related to its ability to stimulate dopamine receptors in the striatum. This conclusion is supported by electrophysiologic studies in animals that have demonstrated that pramipexole influences striatal neuronal firing rates via activation of dopamine receptors in the striatum and the substantia nigra, the site of neurons that send projections to the striatum. The relevance of D_3 receptor binding in Parkinson's disease is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

The effect of pramipexole on the QT interval of the ECG was investigated in a clinical study in 60 healthy male and female volunteers. All subjects initiated treatment with 0.375 mg MIRAPEX ER tablets administered once daily, and were up-titrated every 3 days to 2.25 mg and 4.5 mg daily. No dose- or exposure-related effect on mean QT intervals was observed; however the study did not have a valid assessment of assay sensitivity. The effect of pramipexole on QTc intervals at higher exposures achieved either due to drug interactions (e.g., with cimetidine), renal impairment, or at higher doses has not been systematically evaluated.

12.3 Pharmacokinetics

MIRAPEX ER tablets, like immediate-release pramipexole tablets, display linear pharmacokinetics over the entire clinical dosage range. Slow release of pramipexole from MIRAPEX ER tablets with once-daily administration results in the same daily maximum and minimum pramipexole plasma concentrations (C_{max} , C_{min}) as three times daily administration of immediate-release pramipexole tablets.

Absorption

The absolute bioavailability of pramipexole is greater than 90%, indicating that it is well absorbed and undergoes little presystemic metabolism.

Increase in systemic exposure of pramipexole following oral administration of 0.375 mg to 4.5 mg of MIRAPEX ER tablets was dose-proportional. For MIRAPEX ER tablets, steady state of exposure is reached within 5 days of continuous dosing.

Relative bioavailability of MIRAPEX ER tablets compared with immediate-release tablets was approximately 100%. In a repeat-dose study in healthy, normal volunteers, MIRAPEX ER tablets 4.5 mg administered once daily was bioequivalent with regard to C_{max} and AUC over 24 hours to immediate-release pramipexole tablets 1.5 mg administered three times daily. The average time-to-peak concentration for MIRAPEX ER tablets is 6 hours. Administration of MIRAPEX ER tablets with food (i.e., high-fat meal) did not affect AUC but increased C_{max} by approximately 20% and delayed T_{max} by approximately 2 hours compared with dosing under fasted conditions; these differences are not considered to be clinically relevant [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Distribution

Pramipexole is extensively distributed, having a volume of distribution of about 500 L (coefficient of variation [CV] = 20%). It is about 15% bound to plasma proteins. Pramipexole distributes into red blood cells as indicated by an erythrocyte-to-plasma ratio of approximately 2.

Metabolism

Pramipexole is metabolized only to a negligible extent (<10%). No specific active metabolite has been identified in human plasma or urine.

Elimination

Urinary excretion is the major route of pramipexole elimination, with 90% of a pramipexole dose recovered in urine, almost all as unchanged drug. The renal clearance of pramipexole is approximately 400 mL/min (CV=25%), approximately three times higher than the glomerular filtration rate. Thus, pramipexole is secreted by the renal tubules, probably by the organic cation transport system.

Pharmacokinetics in Specific Populations

Because therapy with MIRAPEX ER tablets is initiated at a low dose and gradually titrated upward according to clinical tolerability to obtain the optimum therapeutic effect, adjustment of the initial dose based on gender, weight, race, or age is not necessary. However, renal insufficiency causes a large decrease in the ability to eliminate pramipexole. This will necessitate dosage adjustment in patients with moderate to severe renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Gender

Pramipexole clearance is about 30% lower in women than in men, but this difference can be accounted for by differences in body weight. There is no difference in plasma half-life between males and females.

Age

Pramipexole clearance is reduced by approximately 30% in the elderly (aged 65 years or older) compared with young, healthy volunteers (aged less than 40 years). This difference is most likely due to the reduction in renal function with age, since pramipexole clearance is correlated with renal function, as measured by creatinine clearance.

Race

No racial differences in metabolism and elimination have been identified.

Hepatic Impairment

The influence of hepatic insufficiency on pramipexole pharmacokinetics has not been evaluated. Because approximately 90% of the recovered dose is excreted in the urine as unchanged drug, hepatic impairment would not be expected to have a significant effect on pramipexole elimination.

Renal Impairment

Clearance of immediate-release pramipexole was about 75% lower in patients with severe renal impairment (creatinine clearance approximately 20 mL/min) and about 60% lower in patients with moderate impairment (creatinine clearance approximately 40 mL/min) compared with healthy volunteers [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Warnings and Precautions* (5.6)]. In patients with varying degrees of renal impairment, pramipexole clearance correlates well with creatinine clearance. Therefore, creatinine clearance can be used as a predictor of the extent of decrease in pramipexole clearance.

Drug Interactions

No specific pharmacokinetic drug interaction trials were conducted with MIRAPEX ER tablets since the potential for drug interactions mainly depends on the active drug substance pramipexole and not the formulation. The following interaction data were obtained using immediate-release pramipexole tablets.

Carbidopa/levodopa: Carbidopa/levodopa did not influence the pharmacokinetics of pramipexole in healthy volunteers (N=10). Pramipexole did not alter the extent of absorption (AUC) or the elimination of carbidopa/levodopa, although it caused an increase in levodopa C_{max} by about 40% and a decrease in T_{max} from 2.5 to 0.5 hours.

Selegiline: In healthy volunteers (N=11), selegiline did not influence the pharmacokinetics of pramipexole.

Amantadine: Population pharmacokinetic analyses suggest that amantadine may slightly decrease the oral clearance of pramipexole.

Cimetidine: Cimetidine, a known inhibitor of renal tubular secretion of organic bases via the cationic transport system, caused a 50% increase in pramipexole AUC and a 40% increase in half-life (N=12).

Probenecid: Probenecid, a known inhibitor of renal tubular secretion of organic acids via the anionic transporter, did not noticeably influence pramipexole pharmacokinetics (N=12).

Other drugs eliminated via renal secretion: Population pharmacokinetic analysis suggests that co-administration of drugs that are secreted by the cationic transport system (e.g., cimetidine, ranitidine, diltiazem, triamterene, verapamil, quinidine, and quinine) decreases the oral clearance of pramipexole by about 20%, while those secreted by the anionic transport system (e.g., cephalosporins, penicillins, indomethacin, hydrochlorothiazide, and chlorpropamide) are likely to have little effect on the oral clearance of pramipexole.

CYP interactions: Inhibitors of cytochrome P450 enzymes would not be expected to affect pramipexole elimination because pramipexole is not appreciably metabolized by these enzymes *in vivo* or *in vitro*. Pramipexole does not inhibit CYP enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, and CYP3A4. Inhibition of CYP2D6 was observed with an apparent K_i of 30 μ M, indicating that pramipexole will not inhibit CYP enzymes at plasma concentrations observed following the clinical dose of 4.5 mg/day.

Drugs affecting gastrointestinal motility or gastric pH:

Population pharmacokinetic analysis suggests that co-administration of antacids (N=6) decreased the oral clearance of pramipexole by about 25%, while H2-blockers (N=5), anticholinergics (N=27), prokinetics (N=7), and proton pump inhibitors (N=16) are likely to have little effect on the oral clearance of pramipexole.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year carcinogenicity studies with pramipexole have been conducted in mice and rats. Pramipexole was administered in the diet to mice at doses up to 10 mg/kg/day [or approximately 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.5 mg TID on a mg/m² basis]. Pramipexole was administered in the diet to rats at doses up to 8 mg/kg/day. These doses were associated with plasma AUCs up to approximately 12 times that in humans at the MRHD. No significant increases in tumors occurred in either species.

Pramipexole was not mutagenic or clastogenic in a battery of *in vitro* (bacterial reverse mutation, V79/HGPRT gene mutation, chromosomal aberration in CHO cells) and *in vivo* (mouse micronucleus) assays.

In rat fertility studies, pramipexole at a dose of 2.5 mg/kg/day (5 times the MRHD on a mg/m² basis) prolonged estrus cycles and inhibited implantation. These effects were associated with reductions in serum levels of prolactin, a hormone necessary for implantation and maintenance of early pregnancy in rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Retinal Pathology in Albino Rats

Pathologic changes (degeneration and loss of photoreceptor cells) were observed in the retina of albino rats in the 2-year carcinogenicity study with pramipexole. These findings were first observed during week 76 and were dose-dependent in animals receiving 2 or 8 mg/kg/day (plasma AUCs equal to 2.5 and 12.5 times that in humans at the MRHD of 1.5 mg TID). In a similar study of pigmented rats with 2-years exposure to pramipexole at 2 or 8 mg/kg/day, retinal degeneration was not observed. Animals given drug had thinning in the outer nuclear layer of the retina that was only slightly greater than that seen in control rats.

Investigative studies demonstrated that pramipexole reduced the rate of disk shedding from the photoreceptor rod cells of the retina in albino rats, which was associated with enhanced sensitivity to the damaging effects of light. In a comparative study, degeneration and loss of photoreceptor cells occurred in albino rats after 13 weeks of treatment with 25 mg/kg/day of pramipexole (54 times the highest clinical dose on a mg/m² basis) and constant light (100 lux), but not in pigmented rats exposed to the same dose and higher light intensities (500 lux). Thus, the retina of albino rats is considered to be uniquely sensitive to the damaging effects of pramipexole and light. Similar changes in the retina did not occur in a 2-year carcinogenicity study in albino mice treated with 0.3, 2, or 10 mg/kg/day (0.3, 2.2, and 11 times the highest clinical dose on a mg/m² basis). Evaluation of the retinas of monkeys given 0.1, 0.5, or 2.0 mg/kg/day of pramipexole (0.4, 2.2, and 8.6 times the highest clinical dose on a mg/m² basis) for 12 months and minipigs given 0.3, 1, or 5 mg/kg/day of pramipexole for 13 weeks also detected no changes.

The potential significance of this effect in humans has not been established, but cannot be disregarded because disruption of a mechanism that is universally present in vertebrates (i.e., disk shedding) may be involved.

Fibro-osseous Proliferative Lesions in Mice

An increased incidence of fibro-osseous proliferative lesions occurred in the femurs of female mice treated for 2 years with 0.3, 2.0, or 10 mg/kg/day (0.3, 2.2, and 11 times the highest clinical dose on a mg/m² basis). Lesions occurred at a lower rate in control animals. Similar lesions were not observed in male mice or rats and monkeys of either sex that were treated chronically with pramipexole. The significance of this lesion to humans is not known.

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of MIRAPEX ER tablets in the treatment of Parkinson's disease was supported by clinical pharmacokinetic data [see *Clinical Pharmacology* (12.3)] and two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trials in early and advanced Parkinson's disease. In both randomized studies, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) served as a primary outcome assessment measure. The UPDRS is a four-part multi-item rating scale intended to evaluate mentation (Part I), activities of daily living (Part II), motor performance (Part III), and complications of therapy (Part IV).

Part II of the UPDRS contains 13 questions related to activities of daily living, which are scored from 0 (normal) to 4 (maximal severity) for a maximum (worst) score of 52. Part III of the UPDRS contains 14 items designed to assess the severity of the cardinal motor findings in patients with Parkinson's disease (e.g., tremor, rigidity, bradykinesia, postural instability, etc.), scored for different body regions and has a maximum (worst) score of 108.

Early Parkinson's Disease

The effectiveness of MIRAPEX ER tablets in early Parkinson's disease patients (Hoehn & Yahr Stages I-III) who were not on levodopa therapy was established in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-parallel-group clinical study. Patients were treated with MIRAPEX ER tablets, immediate-release pramipexole tablets, or placebo; those treated with MIRAPEX ER tablets or immediate-release pramipexole tablets had a starting dose of 0.375 mg/day followed by a flexible up-titration, based on efficacy and tolerability, up to 4.5 mg/day. Levodopa was permitted during the study as rescue medication. Stable doses of concomitant MAO-B inhibitors, anticholinergics, or amantadine, individually or in combination, were allowed. The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in the UPDRS Parts II+III score for MIRAPEX ER tablets versus placebo following 18 weeks of treatment.

At 18 weeks of treatment, the mean change from baseline UPDRS Parts II+III score was -8.1 points in patients receiving MIRAPEX ER tablets (n=102) and -5.1 points in patients receiving placebo (n=50), a difference that was statistically significant (p<0.03). Seven patients treated with placebo (14%) and 3 patients treated with MIRAPEX ER tablets (3%) received levodopa rescue medication. At 18 weeks, the mean dose of MIRAPEX ER was 3 mg/day.

At 33-weeks the adjusted mean improvement from baseline UPDRS Parts II+III score was -8.6 points in patients receiving MIRAPEX ER tablets (n=213), compared to -3.8 points in patients receiving placebo (n=103).

At 18 and 33 weeks, the mean dose of MIRAPEX ER tablets was approximately 3 mg/day. Twenty-two patients treated with placebo (21%) and 15 patients treated with MIRAPEX ER tablets (7%) received levodopa rescue medication before the final assessment.

No differences in effectiveness based on age or gender were detected. Patients receiving MAO-B-I, anticholinergics, or amantadine had responses similar to patients not receiving these drugs.

Advanced Parkinson's Disease

The effectiveness of MIRAPEX ER tablets in advanced Parkinson's disease patients (Hoehn & Yahr Stages II-IV at ON time) who were on concomitant levodopa therapy (at an optimized dose) and who had motor fluctuations (at least 2 cumulative hours of OFF time per day) was established in a randomized, double-blind,

placebo-controlled, 3-parallel group clinical study. Patients were treated with MIRAPEX ER tablets, immediate-release pramipexole tablets, or placebo; those treated with MIRAPEX ER tablets or immediate-release pramipexole tablets had a starting dose of 0.375 mg/day followed by a flexible up-titration over 7 weeks, based on efficacy and tolerability, up to 4.5 mg/day, followed by a 26 week maintenance period. Levodopa dosage reduction was permitted only in the case of dopaminergic adverse events. The primary efficacy endpoint was the adjusted mean change from baseline in the UPDRS Parts II+III score for MIRAPEX ER tablets versus placebo following 18 weeks of treatment.

At 18 weeks of treatment, the adjusted mean improvement from baseline UPDRS Parts II+III score was – 11.0 points in patients receiving MIRAPEX ER tablets (n=161) and – 6.1 points in patients receiving placebo (n=174), (p=0.0001). At week 18, the adjusted mean improvement from baseline in “off time” was -2.1 hrs for PPX ER and -1.4 hrs for placebo (p=0.0199).

At 33-weeks the adjusted mean improvement from baseline UPDRS Parts II+III score was –11.1 points in patients receiving MIRAPEX ER tablets (n=117) and –6.8 points in patients receiving placebo (n=136) (p=0.0135).

At both 18 and 33 weeks the mean daily dose of MIRAPEX ER was 2.6 mg/day. At week 18, 4 patients (3%) in the placebo group and 14 patients (11%) in the PPX ER group had decreased their levodopa daily dose compared to baseline due to dopaminergic adverse events. No clinically relevant difference in effectiveness was observed in the sub-group analyses based on gender, age, race (White vs. Asian), or concomitant use of antiparkinsonian treatment (MAOB-I, amantadine or anticholinergics).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MIRAPEX ER tablets are available as follows:

0.375 mg: white to off-white, round, bevel-edged, extended-release tablets debossed with “ER” on one side and “0.375” on the other side.
Unit of Use Bottles of 30 NDC 0597-0109-30

0.75 mg: white to off-white, round, bevel-edged, extended-release tablets debossed with “ER” on one side and “0.75” on the other side.
Unit of Use Bottles of 30 NDC 0597-0285-30

1.5 mg: white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with “ER” on one side and “1.5” on the other side.
Unit of Use Bottles of 30 NDC 0597-0113-30

3 mg: white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with “ER” on one side and “3.0” on the other side.
Unit of Use Bottles of 30 NDC 0597-0115-30

4.5 mg: white to off-white, oval, extended-release tablets debossed with “ER” on one side and “4.5” on the other side.
Unit of Use Bottles of 30 NDC 0597-0116-30

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from exposure to high humidity. Store in a safe place out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling

17.1 Dosing Instructions

Instruct patients to take MIRAPEX ER tablets only as prescribed. If a dose is missed, advise patients not to double their next dose.

MIRAPEX ER tablets can be taken with or without food. If patients develop nausea, advise that taking MIRAPEX ER tablets with food may reduce the occurrence of nausea.

MIRAPEX ER tablets should be swallowed whole. They should not be chewed, crushed, or divided [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Pramipexole is the active ingredient that is in both MIRAPEX ER tablets and immediate-release pramipexole tablets. Ensure that patients do not take both immediate-release pramipexole and MIRAPEX ER.

17.2 Sedating Effects

Alert patients to the potential sedating effects of MIRAPEX ER tablets, including somnolence and the possibility of falling asleep while engaged in activities of daily living. Since somnolence is a frequent adverse event with potentially serious consequences, patients should neither drive a car nor engage in other potentially dangerous activities until they have gained sufficient experience with MIRAPEX ER tablets to gauge whether or not it affects their mental and/or motor performance adversely. Advise patients that if increased somnolence or new episodes of falling asleep during activities of daily living (e.g., conversations or eating) are experienced at any time during treatment, they should not drive or participate in potentially dangerous activities until they have contacted their physician. Because of possible additive effects, caution should be advised when patients are taking other sedating medications or alcohol in combination with MIRAPEX ER and when taking concomitant medications that increase plasma levels of pramipexole (e.g., cimetidine) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

17.3 Impulse Control Symptoms Including Compulsive Behaviors

Patients and their caregivers should be alerted to the possibility that they may experience intense urges to spend money, intense urges to gamble, increased sexual urges, binge eating and/or other intense urges and the inability to control these urges while taking Mirapex. [See *Warnings and Precautions* (5.3)].

17.4 Hallucinations

Inform patients that hallucinations can occur and that the elderly are at a higher risk than younger patients with Parkinson's disease [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

17.5 Postural (Orthostatic) Hypotension

Advise patients that they may develop postural (orthostatic) hypotension, with or without symptoms such as dizziness, nausea, fainting, or blackouts, and sometimes, sweating. Hypotension may occur more frequently during initial therapy. Accordingly, caution patients against rising rapidly after sitting or lying down, especially if they have been doing so for prolonged periods and especially at the initiation of treatment with MIRAPEX ER [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

17.6 Pregnancy

Because the teratogenic potential of pramipexole has not been completely established in laboratory animals, and because experience in humans is limited, advise women to notify their physicians if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

17.7 Nursing Mothers

Because of the possibility that pramipexole may be excreted in breast milk, advise women to notify their physicians if they intend to breast-feed or are breast-feeding an infant [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH

Address medical inquiries to: (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY.

Trademark under license from:
Boehringer Ingelheim International GmbH

©2010 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

Rev: March 2010

OT220011DB1710
74988-01

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 効能・効果

MIRAPEX[®] ER[™]錠の効能・効果は特発性パーキンソン病の徴候および症状の治療である。

2 用法・用量

2.1 一般的な使用上の注意

MIRAPEX ER 錠は1日1回食前あるいは食後のいずれかに経口投与する。

MIRAPEX ER 錠は嚙んだり、砕いたり、分割せずに服用する。

MIRAPEX ER 錠の治療を中断した場合、再度漸増する。

2.2 パーキンソン病患者に対する投与

初回投与量は0.375 mgの1日1回投与である。治療効果と忍容性に基づき、少なくとも5～7日の間隔で0.75 mg/日に増量する。その後、最大推奨用量4.5 mg/日まで0.75 mgずつ増量する。臨床試験では、0.375 mg/日から開始し、個々の治療効果および忍容性に基づき漸増した。臨床試験で4.5 mg/日を超える用量は検討していない。増量毎に5日以上の間隔において患者の治療効果および忍容性を評価すること〔臨床試験(14)参照〕。

臨床試験では可変用量デザインを用いたため、特別な用量反応情報は得られていない〔臨床試験(14)参照〕。

プラミペキソール速放錠の臨床試験では、急激な中止は問題なかったが、MIRAPEX ER 錠は1週間以上かけて徐々に中止すること。

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依存する〔臨床薬理(12.3)参照〕。クレアチニンクリアランスが50 mL/minを超える軽度の腎機能障害患者では、1日量の減量は不要である。

30mL/min≤クレアチニンクリアランス≤50mL/minの中等度の腎機能障害患者では、最初はMIRAPEX ER 錠を隔日投与する。1週間後の連日投与への増量およびその後の増量の前には十分に注意し、治療効果および忍容性の評価を行う。増量は1週間以上の間隔で0.375 mgずつとし、最大2.25 mg/日まで増量する。

クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の高度の腎機能障害患者又は透析患者でのMIRAPEX ER 錠の試験は行われていないため、使用は推奨しない。

2.3 プラミペキソール速放錠からMIRAPEX ER 錠への切り替え

プラミペキソール速放錠からMIRAPEX ER 錠に同一用量で翌日から切り替え可能である。プラミペキソール速放錠とMIRAPEX ER 錠との間で切り替える場合、患者の状態を十分観察して用量調節が必要か判断する。

3 剤型・含量

0.375 mg 錠は、白色ないし灰色がかった白色で円形、隅角の徐放錠であり、片面に「ER」、反対面に「0.375」と刻印されている。

0.75 mg 錠は、白色ないし灰色がかった白色で円形、隅角の徐放錠であり、片面に「ER」、反対面に「0.75」と刻印されている。

1.5 mg 錠は、白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり、片面に「ER」、反対面に「1.5」と刻印されている。

3 mg 錠は、白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり、片面に「ER」、反対面に「3.0」と刻印されている。

4.5 mg 錠は、白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり、片面に「ER」、反対面に「4.5」と刻印されている。

4 禁忌

なし。

5 警告および使用上の注意

5.1 日常生活における活動中の急な眠り込み

プラミペキソールを服用した患者で日常生活における活動中に眠り込む例が報告されており、例えば自動車の運転中に発現し事故に至った例も報告されている。これらの患者の多くの例でプラミペキソール錠服用中の傾眠も報告されているが、その中の一部の例は過度の傾眠状態等の要注意の前兆に気付かず、事象の直前にも注意を怠っていなかったと考えていた。投与開始から1年以上経過後に事象が発生した例も報告されている。パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験では、MIRAPEX ER 錠を投与した患者 387 例中 8 例（2%）で突発的睡眠または睡眠発作が報告されたのに対し、プラセボでは 281 例中 2 例（1%）であった。

早期パーキンソン病では、MIRAPEX ER 錠（用量の中央値 3.0 mg/日）を投与した患者 223 例中 36%で傾眠が報告されたのに対し、プラセボ群では 103 例中 15%であった。進行期パーキンソン病では、MIRAPEX ER 錠（用量の中央値 3.0 mg/日）を投与した患者 164 例中 15%で傾眠が報告されたのに対し、プラセボ群では 178 例中 16%であった。日常生活における活動に従事している間の急な眠り込みは必ず傾眠が前からみられた例で起こると多くの臨床専門家は考えているが、しかし患者はそのような既往歴を知らせないかもしれない。このような理由で処方者は絶えず、特に治療開始後ある種の症状が発現した後は患者の傾眠状態や眠気について見直すべきである。また処方者は、患者が特定の活動を実施中の傾眠状態や眠気について直接聞かれるまでは、それについて認識しない可能性があることを承知しておくべきである。

MIRAPEX ER 錠の投与を開始する前に患者に傾眠状態が発現する危険性があることを忠告すべきであり、また特に、鎮静剤の併用あるいはアルコール、睡眠障害の有無、プラミペキソールの血漿中濃度を上昇させる併用薬（例えばシメチジン）等、リスクを増加させるおそれがある因子について聞いておくべきである〔臨床薬理（12.3）参照〕。積極的参加を必要とする活動（会話、食事中等）中に顕著な日中の眠気や眠り込み症状等を患者が発現した場合は、通常はMIRAPEX ER 錠の投与を中止すべきである。MIRAPEX ER 錠の投与を継続すると決定した場合は、患者に自動車の運転をしないよう、またその他の危険性のある活動を避けるよう忠告すること。用量の減量によって傾眠の程度が軽減するが、日常生活における活動に従事中に急に眠り込む症状の発現が用量の減量によって取り除かれることに関して十分な情報は無い。

5.2 症候性起立性低血圧

臨床試験および臨床経験においてドパミン受容体作動薬は血圧の全身調節を損い、特に増量中

に起立性低血圧を招くと思われる。また、パーキンソン病患者は起立性低血圧の誘発に対する応答能力が弱まっていると思われる。このような理由で、MIRAPEX ER 錠等のドパミン受容体作動薬を投与されているパーキンソン病患者では通常、特に増量中は起立性低血圧の徴候と症状の慎重なモニタリングが必要である〔患者への情報 (17.5) 参照〕。パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験において、MIRAPEX ER 錠投与患者 387 例中 10 例 (3%) で症候性起立性低血圧が報告されたのに対し、プラセボでは 281 例中 3 例 (1%) であった。MIRAPEX ER 錠投与患者 387 例中 1 例は低血圧により投与を中止した。

5.3 衝動制御／強迫行為

症例報告および横断研究の結果は、中枢のドパミン作動性緊張を上昇させ、通常パーキンソン病の治療に使用される薬剤 (MIRAPEX ER 錠等) を 1 種類以上投与中に、患者に賭博への強い衝動、性的衝動の亢進、浪費への強い衝動、気晴らし食い、その他の強い衝動、およびこれらの衝動を制御できない状況が発現することを示している。すべてではないが一部の症例で、これらの衝動が用量減量または投与中止により治まることが報告された。患者がこれらの行動を異常と認識していない可能性があるため、処方者は MIRAPEX ER 錠投与中、賭博への衝動、性的衝動、制御不能の出費やその他の衝動が新たに発現したり増加したりしたかどうかを、患者または介護者に具体的に訊ねることが重要である。MIRAPEX ER 錠投与中にこのような衝動が発現した場合、医師は用量減量または投与中止を考慮すること〔患者への情報 (17.3) 参照〕。MIRAPEX ER 錠の最長 33 週間のプラセボ対照試験 2 試験に参加したパーキンソン病患者合計 1056 例に対し、各来院時にこれらの症状の発現について具体的に質問した。MIRAPEX ER 錠を投与した 387 例中 14 例 (4%)、プラミペキソール速放錠を投与した 388 例中 12 例 (3%)、プラセボを投与した 281 例中 4 例 (1%) で、病的賭博、性欲過剰、強迫性購買等の強迫行為が報告された。

5.4 幻覚

パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験において、MIRAPEX ER 錠投与患者 387 例中 25 例 (6%) で幻覚 (幻視、幻聴またはその混合) が報告されたのに対し、プラセボでは 281 例中 5 例 (2%) であった。MIRAPEX ER 錠を投与した 387 例中 5 例 (1%) が幻覚により投与中止に至った。

年齢はプラミペキソールが原因である幻覚のリスクを増加させられると思われる。パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験において、MIRAPEX ER 錠を投与した 65 歳以上の患者 162 例中 15 例 (9%) で幻覚が報告されたのに対し、MIRAPEX ER 錠を投与した 65 歳未満の患者では 225 例中 10 例 (4%) であった。

5.5 ジスキネジア

MIRAPEX ER 錠はレボドパのドパミン受容体作動性副作用を増強し、ジスキネジアを発現または増悪するおそれがある。

5.6 腎機能障害

プラミペキソールの排泄は腎機能に依存する〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。クレアチニンクリアラ

ンスが 50 mL/min を超える軽度の腎機能障害患者では、1 日量の減量は不要である。中等度からクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の高度の腎機能障害患者または透析患者での MIRAPEX ER 錠の試験は行われていない [用法・用量 (2.2), 特定の集団での使用 (8.6), 臨床薬理 (12.3) 参照]。

5.7 横紋筋融解

プラミペキソール速放錠の臨床開発プログラムにおいて、進行期パーキンソン病の49歳の男性1例で横紋筋融解症が発現した。この患者はCPKの上昇（10631 IU/L）により入院した。投与中止により症状は改善した。

原因不明の筋肉痛、圧痛、脱力を認めた場合は、横紋筋融解の症状である可能性があるため医師に連絡するよう、患者に指導すること。

5.8 ラットにおける網膜の病理学的所見

動物データ

2 年間がん原性試験でアルビノラットの網膜に病理変化（光受容細胞の変性と欠損）が認められた。網膜の変性は2年間投与された有色ラットでは認められなかったが、網膜の外核層の菲薄化が対照動物に比べ本薬投与動物でやや重度であった。アルビノマウス、サルおよびミニブタの網膜の検査で同様な変化は認められなかった。ヒトにおけるこの影響の潜在的重要性は確認されていないが、脊椎動物に普遍的に存在するメカニズム（円板の離脱等）の破壊が関与している可能性があるので無視できない [非臨床毒性 (13.2) 参照]。

5.9 ドパミン受容体作動薬療法に伴う事象の報告

下記に列挙する事象はプラミペキソールの開発プログラムの中でその使用に関連して報告されたものではないと思われるが、これらは他のドパミン受容体作動薬の使用に伴い認められたものである。しかし、予想されるこれらの事象の発現率は極めて低いので、プラミペキソールが他のドパミン受容体作動薬による発現率と同様な発現率でこれらの事象を誘発するとしても、現在までの試験でプラミペキソールに曝露されたコホートの例数では1例も発現する可能性はないと思われる。

休薬により発現する異常高熱および錯乱

臨床開発プログラムの中でプラミペキソールの使用に関連して報告されているものではないが、抗パーキンソン病治療における用量の急激な減量、休薬または変更により、他に明らかな病因を伴わない神経弛緩薬性悪性症候群に類似した症候群（体温上昇、筋固縮、意識変容および自律神経不安定を特徴とする）が報告されている。

線維症性合併症

麦角由来ドパミン受容体作動薬を投与された一部の患者で後腹膜線維症、肺浸潤、胸膜滲出液、胸膜肥厚、心膜炎および心臓弁膜症等の症例が報告されている。これらの合併症は投与を中止した場合に改善する可能性があるが、必ずしも完全には回復しない。

これらの有害事象はこの種の化合物のエルゴリン構造に関連があると考えられるが、その他の

非麦角由来ドパミン受容体作動薬がこのような有害事象を誘発するかどうかは不明である。プラミペキソール速放錠の市販後の使用経験において、腹膜線維症、胸膜線維症および肺線維症等の線維症性合併症の可能性がある症例が報告されている。プラミペキソールと線維症性合併症との因果関係を確立する十分なエビデンスはないが、プラミペキソールの関与を完全に除外することはできない。

黒色腫

疫学的研究によって、パーキンソン病患者では一般集団に比べ黒色腫を発症するリスクが高い（おそらく2倍ないし6倍高い）ことが示されている。認められたリスクの増加がパーキンソン病によるものか、あるいはその治療に使用される薬剤等の他の因子によるものかどうかは不明である。

上記の理由により、MIRAPEX ER 錠を使用する際はあらゆる適応において、患者と専門家に頻繁かつ定期的に黒色腫を観察するように指示すること。適切な資格のある者（例、皮膚科医）による定期的な皮膚検査が実施されることが望ましい。

6 副作用

以下の事項については、本添付文書の別項に詳細に記述している。

- 日常生活における活動中の急な眠り込み〔警告および使用上の注意（5.1）参照〕
- 症候性起立性低血圧〔警告および使用上の注意（5.2）参照〕
- 衝動制御／強迫行為〔警告および使用上の注意（5.3）参照〕
- 幻覚〔警告および使用上の注意（5.4）参照〕
- ジスキネジア〔警告および使用上の注意（5.5）参照〕
- 腎機能障害〔警告および使用上の注意（5.6）参照〕
- 横紋筋融解〔警告および使用上の注意（5.7）参照〕
- ラットにおける網膜の病理所見〔警告および使用上の注意（5.8）参照〕
- ドパミン受容体作動薬療法に伴う事象の報告〔警告および使用上の注意（5.9）参照〕

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な状況下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害事象の発現率を別の薬剤（または同一薬剤の異なる剤型の開発プログラム）の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際の発現率を反映しない場合がある。

MIRAPEX ER 錠の市販前の開発中に、早期パーキンソン病患者に MIRAPEX ER 錠、プラセボ、プラミペキソール速放錠を投与した。また、早期パーキンソン病（Hoehn-Yahr 重症度 I～III 度）患者 156 例を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施し、プラミペキソール速放錠を翌日から MIRAPEX ER 錠に切り替えた場合の評価を行った。本試験では、安定用量の L-Dopa、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬（MAOB-I）、抗コリン薬、アマンタジンのうちの 1 つまたは複数との併用が許可された。3 番目の試験では、進行期パーキンソン病患者に MIRAPEX ER 錠、プラセボ、またはプラミペキソール速放錠を L-Dopa の補助療法として投与した。

早期パーキンソン病

早期パーキンソン病患者を対象にした試験において、MIRAPEX ER 錠の 33 週間投与後に最も多くみられた有害事象（発現率 5%以上かつプラセボより高頻度）は、傾眠、悪心、便秘、浮

動性めまい、疲労、幻覚、口内乾燥、筋痙縮、末梢性浮腫であった。

MIRAPEX ER 錠を 33 週間投与した患者 223 例中 24 例（11%）が、有害事象により投与を中止したのに対し、プラセボでは 103 例中 4 例（4%）、プラミペキソール速放錠では 213 例中約 20 例（9%）であった。最も多くみられた MIRAPEX ER 錠の投与中止に至った有害事象は悪心（2%）であった。

早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で、33 週間の投与期間中に MIRAPEX ER 錠で 2%以上の発現率がみられ、かつプラセボより高頻度の有害事象を表 1 に示す。本試験では、患者は L-Dopa の併用投与を受けなかったが、L-Dopa は救済薬として認められていた。有害事象の重症度は通常、軽度（38%）または中等度（41%）であった。

表 1 早期パーキンソン病患者を対象とした 33 週間二重盲検プラセボ対照試験において試験治療下で発現した有害事象の発現率（MIRAPEX ER 錠投与患者の 2%以上で発現し、かつプラセボより高頻度の事象）

器官別大分類／有害事象	プラセボ (n=103)	MIRAPEX ER 錠 (n=223)	プラミペキソール 速放錠 (n=213)
	%	%	%
神経系障害			
傾眠	15	36	33
浮動性めまい	7	12	12
振戦	1	3	3
平衡障害	1	2	0
胃腸障害			
悪心	9	22	24
便秘	2	14	12
口内乾燥	1	5	4
嘔吐	0	4	4
上腹部痛	1	3	4
消化不良	2	3	3
腹部不快感	0	2	1
全身障害および投与局所様態			
疲労	4	6	6
末梢性浮腫	4	5	8
無力症	2	3	1
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙縮	3	5	3
精神障害			
幻覚（幻視、幻聴またはその混合）	1	5	6
不眠症	3	4	4
睡眠発作または突発的睡眠	1	3	6
睡眠障害	1	2	3
うつ病	0	2	0
傷害、中毒および処置合併症			

転倒	1	4	4
血管障害			
起立性低血圧	1	3	0
耳および迷路障害			
回転性めまい	1	4	2
代謝および栄養障害			
食欲亢進	1	3	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1	3	3

本試験では可変用量デザインを用いたため、有害事象の発現率に対する用量の影響を評価することはできなかった。

有害事象は漸増期または維持期のいずれかで最初に発現する可能性がある。一部の有害事象は MIRAPEX ER 錠投与患者で漸増期に発現し維持期まで持続した（7 日以上）（MIRAPEX ER 錠%－プラセボ%＝投与群間差 2%以上）。持続性の有害事象は傾眠、悪心、便秘、疲労、口内乾燥であった。

二重盲検ランダム化並行群間比較試験で、L-Dopa を併用／非併用の早期パーキンソン病患者 156 例において、プラミペキソール速放錠から同一用量の MIRAPEX ER 錠に翌日から切り替えた場合の忍容性を評価した。プラミペキソール速放錠から MIRAPEX ER 錠に切り替えた 104 例中 1 例が、有害事象（回転性めまい、悪心）により投与を中止した。

進行期パーキンソン病

進行期パーキンソン病患者を対象にした臨床試験において、L-Dopa と併用して MIRAPEX ER 錠を 18 週間投与した際に最も多くみられた有害事象（発現率 5%以上かつプラセボより高頻度）は、ジスキネジア、悪心、便秘、幻覚、頭痛、食欲不振であった。

MIRAPEX ER 錠を 18 週間投与した患者 164 例中 8 例（5%）が有害事象で投与を中止したのに対し、プラセボでは 178 例中 7 例（4%）、プラミペキソール速放錠では 175 例中 8 例（5%）であった。最も多くみられた MIRAPEX ER 錠投与の中止に至った有害事象は、悪心（1%）と幻覚（1%）であった。

進行期パーキンソン病患者への 18 週間の投与期間中に、MIRAPEX ER 錠で 2%以上の発現率が認められ、かつプラセボより高頻度の有害事象を表 2 に示す。本試験では、MIRAPEX ER 錠、プラミペキソール速放錠、またはプラセボを L-Dopa と併用して患者に投与した。有害事象の重症度は通常、軽度（32%）または中等度（17%）であった。

表 2 進行期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験において試験治療下で発現した有害事象の発現率*（MIRAPEX ER 錠投与患者の 2%以上で発現し、かつプラセボより高頻度の事象）

器官別大分類／有害事象	プラセボ	MIRAPEX ER 錠	プラミペキソール速放錠
	n = 178	n = 164	n = 175
	%	%	%

神経系障害			
ジスキネジア	8	17	18
頭痛	3	7	4
浮動性めまい（体位性）	1	2	3
胃腸障害			
悪心	10	11	11
便秘	5	7	6
流涎過多	0	2	0
下痢	1	2	1
精神障害			
幻覚（幻視，幻聴またはその混合）	2	9	7
不眠症	2	4	4
代謝および栄養障害			
食欲不振	2	5	1
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	1	2	3

*18 週目の最終解析

この試験では可変用量デザインを使用したため，有害事象の発現率に対する用量の影響を評価することはできなかった。

有害事象は漸増期または維持期のいずれかで最初に発現する可能性がある。一部の有害事象は MIRAPEX ER 錠投与患者で漸増期に発現し維持期まで持続した（7 日以上）（MIRAPEX ER 錠%－プラセボ%＝投与群間差 2%以上）。持続性の有害事象はジスキネジアと不眠症であった。

臨床検査

MIRAPEX ER 錠の開発中に通常の臨床検査に関して全身性の異常は認められなかった。したがって，通常のモニタリングに関して特別な手引きは提示しない。患者の治療中にどのようにして最善のモニタリングを行うかについての判断は医師に一任される。

プラミペキソール速放錠の臨床試験で認められた他の有害事象

上記には記載していないが，臨床試験でプラミペキソール速放錠を投与した 2509 例で 2 件以上（重篤な事象は 1 件）報告された有害事象を以下に掲げる。報告された事象には，プラミペキソール速放錠との因果関係の判定結果が考慮されていないものも含まれる。

血液およびリンパ系障害：貧血，鉄欠乏性貧血，白血球増加症，白血球減少症，リンパ節炎，リンパ節症，血小板血症，血小板減少症

心障害：狭心症，上室性不整脈，心房細動，第一度房室ブロック，第二度房室ブロック，徐脈，脚ブロック，心停止，心不全，うっ血性心不全，心拡大，冠動脈閉塞，チアノーゼ，期外収縮，左室不全，心筋梗塞，結節性不整脈，洞性不整脈，洞性徐脈，洞性頻脈，上室性期外収縮，上室性頻脈，頻脈，心室細動，心室性期外収縮，心室肥大

先天性、家族性および遺伝性障害：心房中隔欠損症，先天性足奇形，脊椎奇形

耳および迷路障害：難聴，耳痛，聴覚障害，聴力低下，乗物酔い，前庭性運動失調

内分泌障害：甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症

眼の障害：調節異常，一過性黒内障，眼瞼炎，眼瞼痙攣，白内障，後天性涙道狭窄，複視，眼乾燥，眼出血，眼刺激，眼痛，眼瞼浮腫，眼瞼下垂，緑内障，角膜炎，黄斑変性，近視，羞明，網膜剥離，網膜血管障害，暗点，視覚異常，霧視，視力低下，硝子体浮遊物

胃腸障害：腹部膨満，アフタ性口内炎，腹水，口唇炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，消化不良，嚥下障害，十二指腸潰瘍，十二指腸潰瘍出血，小腸炎，おくび，便失禁，胃潰瘍，胃潰瘍出血，胃炎，胃腸出血，胃食道逆流性疾患，歯肉炎，吐血，血便排泄，痔核，裂孔ヘルニア，胃酸過多，イレウス，鼠径ヘルニア，腸閉塞，過敏性腸症候群，食道痙攣，食道狭窄，食道炎，膵炎，歯周炎，直腸出血，逆流性食道炎，舌浮腫，舌潰瘍，歯痛，臍ヘルニア

全身障害：胸部不快感，悪寒，死亡，薬剤離脱症候群，顔面浮腫，冷感，熱感，びくびく感，発熱，歩行障害，治癒不良，インフルエンザ様疾患，易刺激性，限局性浮腫，浮腫，倦怠感，圧痕浮腫，口渇

肝胆道系障害：胆道仙痛，胆嚢炎，慢性胆嚢炎，胆石症

免疫系障害：薬物過敏症

感染症および寄生虫症：膿瘍，急性扁桃炎，虫垂炎，細気管支炎，気管支炎，気管支肺炎，蜂巣炎，膀胱炎，齲歯，憩室炎，耳感染，眼感染，毛包炎，真菌感染，せつ，壊疽，胃腸炎，歯肉感染，単純ヘルペス，帯状疱疹，麦粒腫，インフルエンザ，椎間板炎，喉頭炎，大葉性肺炎，爪感染，爪真菌症，口腔カンジダ症，精巣炎，骨髓炎，外耳炎，中耳炎，爪囲炎，腎盂腎炎，膿皮症，敗血症，皮膚感染，扁桃炎，歯膿瘍，歯感染，上気道感染，尿道炎，膣カンジダ症，膣感染，ウイルス感染，創傷感染

傷害，中毒および処置合併症：事故による転倒，薬物中毒性上顎炎，交通事故，サンバーン，腱断裂

代謝および栄養障害：悪液質，食欲減退，体重減少，脱水，糖尿病，体液貯留，痛風，高コレステロール血症，高血糖，高脂血症，高尿酸血症，低カルシウム血症，低血糖，低カリウム血症，低ナトリウム血症，ビタミン欠乏症，クレアチンホスホキナーゼ増加，代謝性アルカローシス

筋骨格系および結合組織障害：骨痛，滑液包炎，筋膜炎，側腹部痛，椎間板障害，椎間板突出，関節滲出液，関節硬直，関節腫脹，単関節炎，筋固縮，筋骨格硬直，筋無力症，ミオパシー，筋炎，項部硬直，骨関節炎，骨壊死，骨粗鬆症，四肢痛，多発性筋痛，関節リウマチ，肩部痛，変形性脊椎炎，腱炎，腱鞘炎，攣縮

良性，悪性および詳細不明の新生物：腹部新生物，腺癌，良性腺腫，基底細胞癌，膀胱癌，乳癌，乳房新生物，慢性リンパ性白血病，結腸癌，結腸直腸癌，子宮内膜癌，胆嚢癌，胃癌，消化器新生物，血管腫，肝新生物，肝の悪性新生物，口唇および（または）口腔内癌，肺の悪性新生物，転移性肺癌，リンパ腫，悪性黒色腫，メラノサイト性母斑，肺転移，多発性骨髄腫，口腔の良性新生物，新生物，悪性新生物，前立腺新生物，皮膚の新生物，神経腫，卵巣癌，前立腺癌，前立腺腺腫，偽リンパ腫，腎新生物，皮膚癌，皮膚乳頭腫，扁平上皮癌，甲状腺新生物，子宮平滑筋腫

神経系障害：味覚消失，無動，健忘，アカシジア，抗コリン作動性症候群，失語症，脳浮腫，頸動脈閉塞，手根管症候群，大脳動脈塞栓症，脳出血，脳梗塞，脳虚血，舞蹈病，認知障害，昏睡，痙攣，協調運動異常，認知症，意識レベルの低下，注意力障害，体位性めまい，構語障害，書字障害，ジストニー，錐体外路症候群，顔面神経麻痺，大発作痙攣，片麻痺，知覚過敏，運動過多，反射亢進，反射減弱，筋緊張亢進，感覚鈍麻，筋緊張低下，嗜眠，意識消失，記憶障害，片頭痛，不随意性筋収縮，ミオクローヌス，ナルコレプシー，神経痛，ニューロパシー，眼振，嗅覚錯誤，精神運動亢進，坐骨神経痛，鎮静，感覚障害，睡眠期リズム障害，ねごと，昏迷，血管迷走神経性失神，緊張性頭痛，思考異常

精神障害：感情不安定，攻撃性，激越，精神緩慢，歯ぎしり，自殺，譫妄，妄想，被害妄想型妄想性障害，失見当識，解離，感情的苦悩，多幸気分，初期不眠症，リビドー亢進，躁病，中期不眠症，気分変動，悪夢，強迫観念，強迫性障害，パニック反応，妄想反応，睡眠時随伴症，人格障害，精神病性障害，落ち着きのなさ，睡眠時遊行症，自殺念慮

腎および尿路障害：着色尿，排尿困難，糖尿，血尿，切迫，腎結石症，神経因性膀胱，夜間頻尿，乏尿，頻尿，蛋白尿，腎動脈狭窄症，腎仙痛，腎嚢胞，腎不全，腎機能障害，頻尿，尿失禁，尿閉，尿路感染

生殖系および乳房障害：無月経，乳房痛，月経困難症，精巣上体炎，女性化乳房，インポテンス，閉経期症状，月経過多，不正子宮出血，卵巣嚢胞，持続勃起症，前立腺炎，性機能不全，子宮出血，膣分泌物，膣出血

呼吸器，胸郭および縦隔障害：無呼吸，誤嚥，喘息，息詰まり，慢性閉塞性肺疾患，咽喉乾燥，

発声障害，労作性呼吸困難，鼻出血，咯血，しゃっくり，過換気，気管支分泌増加，喉頭痙攣，鼻閉，鼻乾燥，鼻茸，閉塞性気道障害，咽喉頭疼痛，胸膜炎，肺炎，嚥下性肺炎，気胸，後鼻漏，湿性咳嗽，肺塞栓症，肺水腫，呼吸性アルカローシス，呼吸窮迫，呼吸不全，気道うつ血，アレルギー性鼻炎，鼻漏，副鼻腔うつ血，睡眠時無呼吸症候群，くしゃみ，いびき，頻呼吸，喘鳴

皮膚および皮下組織障害：ざ瘡，脱毛症，冷汗，皮膚囊腫，皮膚炎，水疱性皮膚炎，接触性皮膚炎，皮膚乾燥，斑状出血，湿疹，紅斑，過角化，網状皮斑，寝汗，眼窩周囲浮腫，点状出血，アレルギー性光線過敏性反応，乾癬，紫斑，紅斑性皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹，酒さ，脂漏，脂漏性皮膚炎，皮膚灼熱感，皮膚変色，皮膚障害，皮膚剥脱，皮膚色素過剰，皮膚肥厚，皮膚刺激，皮膚小結節，皮膚異常臭，皮膚潰瘍，蕁麻疹

血管障害：動脈瘤，血管障害，動脈硬化症，循環虚脱，深部静脈血栓症，塞栓症，血腫，ほてり，高血圧クリーゼ，リンパ浮腫，蒼白，静脈炎，レイノー現象，ショック，血栓性静脈炎，血栓症，静脈瘤

6.2 市販後の経験

以下のような有害事象が承認後のプラミペキソール速放錠使用中に，特にパーキンソン病患者で認められている。これらの反応は例数が不明確な集団に由来する自発的報告であるため，それらの発現率の推定や薬剤投与との因果関係の信頼できる立証は必ずしも可能ではない。これらの反応を添付文書に含めるかどうかは一般的に次に挙げた事項のうちの1つ以上の因子に基づいて決定されている。(1) 反応の重篤度，(2) 報告頻度，あるいは(3) プラミペキソール錠との因果関係の強さ。MedDRA 用語集の述語を用いて同様な種類の事象をそれよりも少ない数の規格化されたカテゴリーに分類した。異常行動，異常な夢，事故（転倒を含む），黒くらみ，強迫性購買，疲労，幻覚（すべての種類），頭痛，低血圧（体位性低血圧を含む），摂食増加（気晴らし食，強迫性摂食，過食を含む），性欲障害（リビドーの亢進および減退，性欲過剰を含む），病的賭博，そう痒症，失神，嘔吐および体重増加。

7 薬物相互作用

薬物相互作用は主に有効成分プラミペキソールによるものであり剤型に依存しないため，MIRAPEX ER 錠を用いた薬物相互作用試験は実施しなかった。プラミペキソール速放錠のデータは入手可能である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

7.1 ドパミン受容体作動薬

プラミペキソールはドパミン受容体作動薬であるため，神経抑制薬（フェノチアジン，ブチロフェノン，チオキサテン）やメトクロプラミド等のドパミン受容体拮抗薬は MIRAPEX ER 錠の有効性を低下させる可能性がある。

7.2 薬剤／臨床検査相互作用

プラミペキソールと臨床検査との間の相互作用は知られていない。

8 特定の集団での使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリー C

妊婦を対象にした適切で対照のある試験はない。妊娠期間中における MIRAPEX ER 錠の使用は、潜在的利益が胎児に対する潜在的危険を上回る場合に限るべきである。

全妊娠期間を通じて雌ラットにプラミペキソールを投与した場合、2.5 mg/kg/日 [mg/m²換算でヒト最大推奨用量 (MRHD) の5倍] の用量で着床の阻害が認められた。器官形成期 (妊娠7日目から16日目まで) に妊娠ラットに1.5 mg/kg/日のプラミペキソールを投与した場合、全胚吸収が高頻度で発現した。この用量におけるラットの血漿中AUCはMRHDにおけるヒトのAUCの4倍であった。プロラクチンはラットにおける妊娠早期の着床および維持に必要なので (しかしウサギやヒトの場合は異なる)、これらの所見はプラミペキソールのプロラクチン低下作用によるものと考えられる。これらの試験で妊娠の途絶や早期胚喪失が認められたため、プラミペキソールの催奇形性能は適切に評価できなかった。器官形成期に妊娠ウサギに10 mg/kg/日を最高用量としてプラミペキソールを投与した場合 (血漿中AUCはMRHDにおけるヒトのAUCの70倍であった)、胚・胎児発生に対する有害作用のエビデンスは得られなかった。妊娠後期および授乳期間中に0.5 mg/kg/日 (mg/m²ベースでMRHDとほぼ同等) 以上の用量を投与された子動物で、出生後の成長が抑制された。

8.3 授乳婦

放射性標識化合物の単回投与試験は、薬剤由来成分が同時期の血漿中濃度の3～6倍の濃度で乳汁中に存在することが示された。

ヒトおよびラットでプラミペキソールの投与によってプロラクチンの分泌が抑制されることが試験で示されている。

本剤がヒトの母乳中に分泌されるかどうか不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に分泌されるので、またプラミペキソールにより授乳中の幼児に重篤な有害事象が発現する可能性があるため、本剤の母親に対する重要性を考慮して授乳を中止するか、あるいは投薬を中止するかを決定すべきである。

8.4 小児における使用

小児患者における MIRAPEX ER 錠の薬物動態、安全性および有効性の評価は実施されていない。

8.5 高齢者における使用

加齢に伴う腎機能の低下によりプラミペキソールの腎クリアランスが低下するため、プラミペキソールの経口投与時の全クリアランスは65歳を超えた被験者ではそれよりも若い被験者に比べ約30%低かった。これによって消失半減期が約8.5時間から12時間に延長された。早期パーキンソン病患者を対象とした MIRAPEX ER 錠のプラセボ対照試験では、259例中47%が65歳以上であった。MIRAPEX ER 錠を投与した患者のうち高齢者では幻覚の発現率が高く、65歳以上では13%であったのに対し、65歳未満では2%であった。

8.6 腎機能障害患者

プラミペキソールの排泄は腎機能に依存する。プラミペキソールは透析によりほとんど除去されないため、透析患者におけるプラミペキソールのクリアランスは極めて低い[用法・用量(2.2), 警告および使用上の注意(5.6), 臨床薬理(12.3)参照]。

9 薬物乱用および薬物依存症

9.1 規制薬物

プラミペキソールは規制薬物ではない。

9.2 乱用および薬物依存症

プラミペキソールの乱用、耐性または身体依存の可能性について動物あるいはヒトで体系的に検討されたことはない。しかし、コカイン自己投与のラットモデルで、プラミペキソールの影響はほとんど、あるいは全くみられない。

10 過量投与

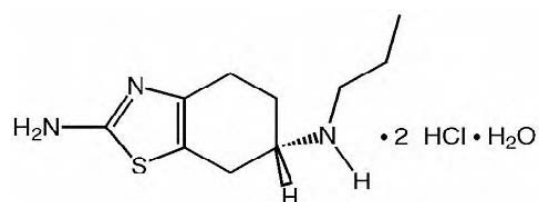
著しい過量投与の臨床的経験はない。臨床試験において、探索的使用として患者1例がプラミペキソール 11 mg/日を2日間服用した。脈拍数が100～120拍/分に増加したが血圧は安定していた。増量に関連した他の有害事象の報告はなかった。

ドパミン受容体作動薬の過量投与に対する解毒剤は知られていない。中枢神経系刺激の徴候がみられる場合は、フェノチアジンまたはその他のブチロフェノン系神経安定薬を指示してもよい。過量投与の影響の回復に関するこれらの薬剤の効果は検討されていない。過量投与の管理には胃洗浄、静脈内輸液および心電図によるモニタリングとともに一般的支持療法が必要と思われる。

11 性状

MIRAPEX ER錠は非麦角ドパミン受容体作動薬プラミペキソールを含む。塩酸プラミペキソールの化学名は(S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)ベンゾチアゾール塩酸塩一水化物である。その実験式は $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ であり、分子量は302.26である。

その構造式は以下のとおりである。



塩酸プラミペキソールは白色ないし灰色がかった白色の粉末物質である。融解は296℃から301℃の範囲で起こり、分解を伴う。塩酸プラミペキソールの溶解度は水では20%を超え、メタノールでは約8%, エタノールでは約0.5%であり、ジクロロメタンにはほとんど溶けない。MIRAPEX ER錠は経口投与薬で、プラミペキソール二塩酸塩一水和物を0.375 mg, 0.75 mg,

1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg 含有する。添加物としてヒドロキシプロピルメチルセルロース, トウモロコシデンプン, カルボキシビニルポリマー, コロイド状二酸化ケイ素, ステアリン酸マグネシウムを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

プラミペキソールはドパミン受容体の D₂ サブファミリーに高い *In vitro* 相対特異性と高い内因活性を有する非麦角ドパミン受容体作動薬であり, D₂ または D₄ 受容体サブファミリーよりも D₃ 受容体サブファミリーに対して高い結合親和性を持つ。

パーキンソン病の治療としてのプラミペキソールの正確な作用機序は不明であるが, しかし線条体におけるそのドパミン受容体刺激能に関連があると考えられている。この結論は動物における電気生理学的研究によって裏付けられており, これらの研究で線条体や線条体に突起を伸ばす神経部位である黒質におけるドパミン受容体の活性化を介してプラミペキソールが線条体の神経発火率に影響を及ぼすことが実証されている。パーキンソン病と D₃ 受容体結合の関連性は不明である。

12.2 薬力学

男女健康被験者 60 例を対象とした臨床試験において, プラミペキソールが心電図 QT 間隔に及ぼす影響を検討した。全被験者に対し MIRAPEX ER 錠の投与を 0.375 mg 1 日 1 回から開始し, 3 日毎に 2.25 mg/日まで増量し, 最終的に 4.5 mg/日まで増量した。平均 QT 間隔に対する用量および曝露量依存性の影響は認められなかったが, 本試験では測定法の感度に関する適切な評価を実施しなかった。薬物相互作用 (シメチジン等との) や腎機能障害, または高用量での投与でプラミペキソールの曝露量が増加した場合の QTc 間隔に対する影響は系統的に評価していない。

12.3 薬物動態

MIRAPEX ER 錠はプラミペキソール速放錠と同様に, すべての臨床用量において線形の薬物動態を示す。MIRAPEX ER 錠の 1 日 1 回投与では, プラミペキソールが緩徐に放出されるため, プラミペキソール速放錠の 1 日 3 回投与と同等の血漿中最高濃度と最低濃度 (C_{max}, C_{min}) が得られる。

吸収

プラミペキソールの絶対生物学的利用能は 90%を超え, 吸収が良好であることと体内に吸収される前にほとんど代謝されないことを示している。

MIRAPEX ER 錠 0.375~4.5 mg の経口投与により, プラミペキソールの全身曝露量は用量に比例して増加した。MIRAPEX ER 錠の曝露量は, 連日投与で 5 日以内に定常状態に達する。

プラミペキソール速放錠に対する MIRAPEX ER 錠の相対バイオアベイラビリティは, 約 100%であった。健康被験者を対象にした反復投与試験において, MIRAPEX ER 錠 4.5 mg の 1 日 1 回投与とプラミペキソール速放錠 1.5 mg の 1 日 3 回投与の C_{max} および 24 時間の AUC は, 生物学的に同等であった。MIRAPEX ER 錠の最高血中濃度到達時間の平均値は 6 時間である。

MIRAPEX ER 錠を食後（高脂肪食）に投与しても AUC に影響を及ぼさなかったが、食前投与と比較すると $C_{\max}$ が 20%増加、 $T_{\max}$ が約 2 時間延長した。これらの差は臨床的に重要ではないと考えられる [用法・用量 (2.1) 参照]。

分布

プラミペキソールは広範囲にわたり体内に分布し、分布容積は約 500 mL である (変動係数[CV] = 20%)。その血漿タンパク結合率は約 15%である。プラミペキソールは赤血球に分布し、赤血球対血漿比は約 2 である。

代謝

プラミペキソールの代謝はごくわずか（10%未満）である。ヒト血漿または尿に特定の活性代謝物は同定されていない。

排泄

尿中排泄がプラミペキソールの主排泄経路であり、投与されたプラミペキソールの 90%がほとんど未変化体として尿中に回収される。プラミペキソールの腎クリアランスは約 400 mL/min (CV=25%) であり、糸球体濾過率の約 3 倍であった。このようにプラミペキソールは腎尿細管によって、おそらく有機カチオン輸送系によって分泌される。

特別な母集団における薬物動態

最適な治療効果を得るため MIRAPEX ER 錠による治療は低用量から開始され臨床的忍容性にしたがって徐々に増量されるので、性別、体重、人種または年齢に基づく初期投与量の調節は必要とされない。しかしながら、腎機能不全の場合はプラミペキソールの排泄能の大きな低下が誘発される可能性があり、中等度から高度の腎機能障害を有する患者では用量調節が必要である。[用法・用量 (2.2) 参照]。

性別

プラミペキソールのクリアランスは女性では男性に比べ約 30%低い、この相違の大半は体重の相違が原因である。男女で血漿中消失半減期に差はみられない。

年齢

高齢者（65 歳以上）ではプラミペキソールのクリアランスが若年健康成人（40 歳未満）より約 30%低い。プラミペキソールのクリアランスはクレアチニンクリアランスの測定値として示した腎機能と相関しているので、この差はおそらくよく知られている年齢に伴う腎機能の低下が原因と思われる。

人種

人種間における代謝および排泄の差は認められていない。

肝障害

プラミペキソールの薬物動態に対する肝機能不全の影響は検討されていない。回収された量の約 90%は未変化体として尿中に排泄されたので、肝機能障害がプラミペキソールの排泄に顕著

な影響を与えるとは予想されない。

腎機能障害

速放性プラミペキソールのクリアランスは健康志願者と比較して、重度の腎機能障害患者では約 75%低く（クレアチニンクリアランスが約 20/min）、また中等度の腎機能障害患者では約 60%低かった（クレアチニンクリアランスが約 40/min）[用法・用量（2.2）、警告および使用上の注意（5.6）参照]。腎機能障害の程度が様々な患者で、クレアチニンクリアランスとプラミペキソールのクリアランスはよく相関する。したがって、クレアチニンクリアランスをプラミペキソールのクリアランスの低下度の予測材料として使用することができる。

薬物相互作用

薬物相互作用は主に有効成分プラミペキソールによるものであり剤型に依存しないため、MIRAPEX ER 錠を用いた特別の薬物動態学的相互作用試験は実施しなかった。以下の相互作用データはプラミペキソール速放錠から得られたものである。

Carbidopa/レボドパ：Carbidopa/レボドパは健康志願者（N=10）でプラミペキソールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プラミペキソールはレボドパの C_{max} を約 40%増加させ、 T_{max} を 2.5 時間から 0.5 時間に短縮したが、Carbidopa/レボドパの吸収（AUC）または排泄の度合いを変化させなかった。

セレギリン：健康志願者（N=11）でセレギリンはプラミペキソールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

アマンタジン：ポピュレーション・ファルマコキネティクスの解析から、アマンタジンがプラミペキソールの経口クリアランスの軽度な低下を誘発する可能性が示唆されている。

シメチジン：シメチジンはカチオン輸送系を介する有機塩基の腎尿細管分泌阻害剤であることが知られているが、プラミペキソールの AUC を 50%増加させ半減期を 40%延長させる（N=12）。

プロベネシド：プロベネシドは陰イオン・トランスポータを介する有機酸の腎尿細管分泌阻害剤であることが知られているが、プラミペキソールの薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった（N=12）。

腎排泄を介するその他の薬剤：ポピュレーション・ファルマコキネティクスの解析から、カチオン輸送系によって分泌される薬剤（シメチジン、ラニチジン、ジルチアゼム、トリアムテレン、ベラパミル、キニジンおよびキニーネ等）の同時投与がプラミペキソールの経口クリアランスを約 20%低下させるが、陰イオン・トランスポータにより分泌される薬剤（セファロスポリン、ペニシリン、インドメタシン、ヒドロクロロチアジドおよびクロルプロパミド等）はプラミペキソールの経口クリアランスにほとんど影響を与えないことが示唆されている。

CYP の相互作用: プラミペキソールは *in vivo* および *in vitro* でチトクローム P450 酵素による代謝をあまり受けないので、これらの酵素の阻害がプラミペキソールの排泄に影響を与えるとは予想されない。プラミペキソールは CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 および CYP3A4 等の CYP 酵素を阻害しない。CYP2D6 の阻害が認められたがみかけの K_i は $30\mu\text{M}$ であり、 4.5 mg/日 の臨床用量のプラミペキソールを投与した場合に認められる血漿中濃度では CYP 酵素は阻害されないことを示している。

消化管運動または胃の pH に影響を及ぼす薬剤:

母集団薬物動態解析において、制酸剤 (N=6) との併用投与ではプラミペキソールの経口クリアランスが約 25%低下するが、H2 受容体拮抗薬 (N=5)、抗コリン薬 (N=27)、蠕動運動亢進薬 (N=7)、プロトンポンプ阻害薬 (N=16) との併用投与ではプラミペキソールの経口クリアランスにほとんど影響を及ぼさないことが示唆されている。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能への影響

プラミペキソールの 2 年間がん原性試験をマウスおよびラットで実施している。プラミペキソールをマウスに最大 10 mg/kg/日 [mg/m^2 換算でヒト最大推奨用量 (MRHD) 1.5 mg TID の約 10 倍]、ラットに最大 8 mg/kg/日 の用量で混餌投与した。これらの用量における血漿中 AUC は、ヒトにおける MRHD での血漿中 AUC の最大約 12 倍であった。いずれの動物種でも腫瘍の有意な増加はみられなかった。

プラミペキソールは、*in vitro* における試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験, V79/HGPRT を用いる遺伝子突然変異試験, CHO 細胞を用いる染色体異常試験) および *in vivo* における試験 (マウス小核試験) で、変異原性または染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットの受胎能試験でプラミペキソールは、 2.5 mg/kg/日 の用量 (mg/m^2 ベースで MRHD の 5 倍) で発情周期を延長し着床を抑制した。これらの効果に伴い、ラットにおける着床および妊娠早期の維持に必要なホルモンであるプロラクチンの血清中濃度の低下が認められた。

13.2 動物における毒性および薬理

アルビノラットにおける網膜の病理所見

プラミペキソールの 2 年間がん原性試験で、アルビノラットの網膜に病変 (光受容細胞の変性と消失) が認められた。これらの所見は 76 週目に初めて認められ、2 または 8 mg/kg/日 を投与された動物 (血漿中 AUC が 1.5 mg TID を投与されたヒトにおける AUC の 2.5 倍および 12.5 倍に等しい) で用量相関性がみられた。2 または 8 mg/kg/日 のプラミペキソールを 2 年間投与された有色ラットの同様な試験で、網膜の変性は認められなかった。形態計測によれば、薬剤を投与された動物では網膜の外核層の菲薄化の程度が対照ラットで認められたものよりやや高かった。

調査研究の結果、プラミペキソールがアルビノラットの網膜の光受容体桿体細胞からの円板の離脱率を低下させ、これが光による損傷効果に対する感受性の増加と関連があることが実証された。比較試験でアルビノラットにおける光受容体細胞の変性と消失は 13 週間にわたる 25 mg/kg/日 のプラミペキソール (mg/m^2 ベースで最高臨床用量の 54 倍) の投与と一定の光 (100

ルクス）に対する曝露の後に発現したが、同一用量とさらに高い光強度（500 ルクス）に曝露された有色ラットでは認められなかった。したがって、アルビノラットの網膜はプラミペキソールと光による損傷効果に対する感受性が極めて高いと考えられる。0.3, 2 または 10 mg/kg/日（mg/m² ベースで最高臨床用量の 0.3, 2.2 および 11 倍）を投与したアルビノマウスの 2 年間発癌性試験で、網膜に同様な変化は認められなかった。0.1, 0.5 および 2.0 mg/kg/日（mg/m² ベースで最高臨床用量の 0.4, 2.2 および 8.6 倍）のプラミペキソールを 12 ヶ月間投与したサルおよび 0.3, 1 および 5 mg/kg/日のプラミペキソールを 13 週間投与したミニブタの網膜の評価でも、変化は検出されなかった。

ヒトにおけるこの影響の潜在的な重要性は立証されていないが、脊椎動物に普遍的に存在するメカニズム（円板の離脱等）の破壊が関与している可能性があるため無視できない。

マウスにおける線維骨性増殖性病変

線維骨性増殖性病変の発現率の増加が、0.3, 2.0 または 10 mg/kg/日（mg/m² ベースで最高臨床用量の 0.3, 2.2 および 11 倍）の用量で 2 年間投与した雌マウスの大腿骨で認められた。対照動物における病変の発現率は低かった。同様な病変はプラミペキソールを慢性的に投与した雄マウスや雌雄のラットおよびサルでは認められなかった。この病変のヒトに対する意味は不明である。

14 臨床試験

パーキンソン病治療における MIRAPEX ER 錠の有効性は、臨床薬物動態データ[臨床薬理(12.3) 参照] および早期および進行期パーキンソン病患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験 2 試験で裏付けられている。双方のランダム化試験において、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) を用いて主要な転帰を評価した。UPDRS は 4 部の Part で構成される多項目の評価スケールであり、精神機能 (Part I)、日常生活動作 (Part II)、運動能力 (Part III)、治療の合併症 (Part IV) を評価することを目的とする。

UPDRS Part II には日常生活動作に関連する 13 の質問が含まれ、0 (正常) ～4 (最も重度) のスコアを付け、最大スコア (最も重度) は 52 である。UPDRS Part III は、パーキンソン病患者の主要な運動所見 (振戦、固縮、運動緩慢、体位不安定等) の重症度を評価するための 14 項目から成り、様々な身体領域でスコアを付け、最大スコア (最も重度) は 108 である。

早期パーキンソン病

ランダム化二重盲検プラセボ対照 3 並行群間比較臨床試験において、L-Dopa の投与を受けていない早期パーキンソン病患者 (Hoehn-Yahr 重症度 I～III) での MIRAPEX ER 錠の有効性が確立された。患者に MIRAPEX ER 錠、プラミペキソール速放錠、またはプラセボを投与した。MIRAPEX ER 錠およびプラミペキソール速放錠の初回投与量は 0.375 mg/日とし、その後、治療効果と忍容性に基づき最大 4.5 mg/日まで漸増した。試験期間中、L-Dopa を救済薬として投与することが認められた。安定用量の MAO-B 阻害剤、抗コリン薬、アマンタジンのうちの 1 つまたは複数との併用が許可された。有効性の主要評価項目は、18 週間投与後の MIRAPEX ER 錠投与患者とプラセボ投与患者における UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの

平均変化であった。

投与 18 週目における UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの平均変化は、MIRAPEX ER 錠を投与した患者 (n=102) では-8.1 ポイント、プラセボを投与した患者 (n=50) では-5.1 ポイントであり、統計学的有意差が認められた ($p<0.03$)。プラセボを投与した 7 例 (14%) と MIRAPEX ER 錠を投与した 3 例 (3%) が L-Dopa を救済薬として投与された。18 週目における MIRAPEX ER 錠の平均投与量は 3 mg/日であった。

33 週目における UPDRS Part II+III の合計スコアのベースラインからの改善の補正平均値は、MIRAPEX ER 錠投与患者 (n=213) で-8.6 ポイントであったのに対し、プラセボ投与患者 (n=103) では-3.8 ポイントであった。

18 および 33 週目における、MIRAPEX ER 錠の平均投与量は約 3 mg/日であった。MIRAPEX ER 錠を投与した 15 例 (7%) およびプラセボを投与した 22 例 (21%) が最終評価前に L-Dopa を救済薬として投与された。

年齢または性別による有効性の差は認められなかった。MAOB-I、抗コリン薬、またはアマンタジン投与された患者における効果は、これらの薬剤を投与されなかった患者と同様であった。

進行期パーキンソン病

ランダム化二重盲検プラセボ対照 3 並行群間比較臨床試験において、L-Dopa (至適用量) の併用投与を受け運動機能変動のある (OFF time の累積時間が 1 日あたり 2 時間以上) の進行期パーキンソン病患者 (ON time の Hoehn-Yahr 重症度 II~IV) における MIRAPEX ER 錠の有効性が確立された。患者に MIRAPEX ER 錠、プラミペキソール速放錠、またはプラセボを投与した。MIRAPEX ER 錠およびプラミペキソール速放錠の初回投与量は 0.375 mg/日とし、その後、治療効果と忍容性に基づき最大 4.5 mg/日まで 7 週間かけて漸増し、さらに 26 週間の維持期間を設定した。ドパミン作動性の有害事象が発現した場合のみ、L-Dopa の減量が認められた。有効性の主要評価項目は、18 週間投与後の MIRAPEX ER 錠投与患者とプラセボ投与患者における UPDRS Part II+III の合計スコアのベースラインからの補正平均変化であった。

投与 18 週目における UPDRS Part II+III の合計スコアのベースラインからの改善の補正平均値は、MIRAPEX ER 錠投与患者 (n=161) で-11.0 ポイント、プラセボ投与患者 (n=174) で-6.1 ポイントであった ($p=0.0001$)。18 週目における「OFF time」のベースラインからの改善の補正平均値は、MIRAPEX ER 錠で-2.1 時間、プラセボで-1.4 時間 ($p=0.0199$) であった。

33 週目における UPDRS Part II+III の合計スコアのベースラインからの改善の補正平均値は、MIRAPEX ER 錠投与患者で (n=117) -11.1 ポイント、プラセボ投与患者 (n=136) で-6.8 ポイントであった ($p=0.0135$)。

18 週目および 33 週目のいずれにおいても、MIRAPEX ER 錠の平均 1 日投与量は 2.6 mg/日であった。18 週目において、MIRAPEX ER 錠群の 14 例 (11%) およびプラセボ群の 4 例 (3%) が、ドパミン作動性の有害事象により L-Dopa の 1 日投与量をベースラインから減量していた。性別、年齢、人種 (白人 vs. アジア人)、抗パーキンソン病薬 (MAOB-I、アマンタジン、抗コリン薬) の併用投与別の部分集団解析において、臨床的に重大な有効性の差は認められなかった。

16 供給，保管，取り扱いの方法

MIRAPEX ER 錠は以下のものが入手可能である。

0.375 mg 錠：白色ないし灰色がかった白色で円形，隅角の徐放錠であり，片面に「ER」，反対面に「0.375」と刻印されている。1 瓶 30 錠入りである。NDC 0597-0109-30

0.75 mg 錠：白色ないし灰色がかった白色で円形，隅角の徐放錠であり，片面に「ER」，反対面に「0.75」と刻印されている。1 瓶 30 錠入りである。NDC 0597-0285-30

1.5 mg 錠：白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり，片面に「ER」，反対面に「1.5」と刻印されている。1 瓶 30 錠入りである。NDC 0597-0113-30

3 mg 錠：白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり，片面に「ER」，反対面に「3.0」と刻印されている。1 瓶 30 錠入りである。NDC 0597-0115-30

4.5 mg 錠：白色ないし灰色がかった白色で楕円形の徐放錠であり，片面に「ER」，反対面に「4.5」と刻印されている。1 瓶 30 錠入りである。NDC 0597-0116-30

保管

25℃ (77°F) で保存する。15～30℃ (59～86°F) の範囲の逸脱は許される [USP の室温調節を参照]。高湿への曝露を防ぐこと。小児の手の届かない安全な場所に保管すること。

17 患者への情報

FDA 承認患者向け添付文書参照

17.1 服薬指導

MIRAPEX ER 錠は処方に従って服用するように患者に指導する。服用を忘れた場合は，次回服用時に 2 回分服用しないように指導する。

MIRAPEX ER 錠は食前あるいは食後のいずれかに服用する。悪心が現れた場合，MIRAPEX ER 錠を食後に服用すると悪心の発現が減少することを助言する。

MIRAPEX ER 錠は嚙んだり，砕いたり，分割したりせずにそのまま飲み込むこと [用法・用量 (2.1) 参照]。

MIRAPEX ER 錠およびプラミペキソール速放錠はいずれも有効成分としてプラミペキソールを含有する。患者がプラミペキソール速放錠と MIRAPEX ER 錠の両方を服用しないようにすること。

17.2 鎮静作用

患者は，傾眠や日常生活における活動に従事中の急な眠り込み等，MIRAPEX ER 錠の服用に伴う鎮静作用の可能性について注意を怠らないようにすること。傾眠は重篤な結果を伴う可能性があるよくみられる有害事象であるため，MIRAPEX ER 錠が精神能力および（または）運動能力に有害な作用を与えるかどうかを判断するため MIRAPEX ER 錠について十分な経験を得るまで，患者は自動車の運転をはじめとする危険性があると思われる活動に従事してはならない。治療中のいずれかの時点で日常生活における活動中（会話，食事等）に傾眠の増強や急な眠り込みの新しい症状の発現を経験した場合，主治医と連絡を取るまで運転したり危険性がある活

動に参加したりしないように患者に助言すべきである。MIRAPEX ER 錠と同時に他の鎮静剤やアルコールを摂取している場合やプラミペキソールの血漿中濃度を上昇させるような併用薬（シメチジン等）を服用している場合は、相加効果が発現する可能性があるので患者に注意を促すこと〔警告および使用上の注意（5.1）参照〕。

17.3 強迫行為等の衝動制御症状

患者および介護者に、Mirapex を服用中に浪費および賭博への強い衝動、性的衝動の亢進、気晴らし食い、その他の強い衝動、およびこれらの衝動の制御不能が発現する可能性があることを説明する〔警告および使用上の注意（5.3）参照〕。

17.4 幻覚

幻覚が起こる可能性があり、高齢のパーキンソン病患者では若年患者に比べそのリスクが高いことを患者に知らせなければならない〔警告および使用上の注意（5.4）参照〕。

17.5 体位性（起立性）低血圧

浮動性めまい、悪心、失神、黒くらみおよび稀に発汗等の症状を伴う、あるいは伴わない体位性（起立性）低血圧を発現する可能性があることを患者に説明する。低血圧は治療初期ほど発現することが多いかも知れない。したがって患者は、特に長時間にわたり座位または横臥位等の姿勢をとっていた場合、また特に MIRAPEX ER 錠の投与開始時には、座位または横臥位等の姿勢から急に立ち上がらないよう注意を払われるべきである〔警告および使用上の注意（5.2）参照〕。

17.6 妊娠

プラミペキソールの催奇形性は実験動物で完全に立証されてはいないので、またヒトにおける使用経験は少ないので、治療中に妊娠した場合や妊娠の意思がある場合は主治医に知らせるよう患者に助言すること〔特定の集団での使用（8.1）参照〕。

17.7 授乳

プラミペキソールは母乳中に分泌する可能性があるため、乳児に授乳する意思がある場合、または授乳中の場合は主治医に知らせるよう患者に助言すること〔特定の集団での使用（8.3）参照〕。

配布者

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 USA

実施許諾権供与者

Boehringer Ingelheim International GmbH

問い合わせ先：（800）542-6257、または（800）459-9906 TTY

実施許諾権下の商標権保有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

©2010 Boehringer Ingelheim International GmbH

無断複写・複製・転載を禁ずる。

改訂：2010 年 3 月

OT220011DB1710

74988-01

1.6.2.3 EU 添付文書

本剤の EU における添付文書を次に添付する。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIFROL 1.05 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 1.5 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate equivalent to 1.05 mg pramipexole.

Please note:

Pramipexole doses as published in the literature refer to the salt form.

Therefore, doses will be expressed in terms of both pramipexole base and pramipexole salt (in brackets).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet.

The tablets are white to off-white, of oval shape, and have a code embossed (one side with the code P3, and one side with the Boehringer Ingelheim company symbol).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

SIFROL is indicated for treatment of the signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease, alone (without levodopa) or in combination with levodopa, i.e. over the course of the disease, through to late stages when the effect of levodopa wears off or becomes inconsistent and fluctuations of the therapeutic effect occur (end of dose or "on off" fluctuations).

4.2 Posology and method of administration

SIFROL prolonged-release tablets are a once-a-day oral formulation of pramipexole. The tablets should be swallowed whole with water, and must not be chewed, divided or crushed. The tablets may be taken either with or without food and should be taken each day at about the same time.

Initial treatment

Doses should be increased gradually from a starting dose of 0.26 mg of base (0.375 mg of salt) per day and then increased every 5 - 7 days. Providing patients do not experience intolerable undesirable effects, the dose should be titrated to achieve a maximal therapeutic effect.

Ascending dose schedule of SIFROL prolonged-release tablets		
Week	Daily dose (mg of base)	Daily dose (mg of salt)
1	0.26	0.375
2	0.52	0.75
3	1.05	1.5

If a further dose increase is necessary the daily dose should be increased by 0.52 mg of base (0.75 mg of salt) at weekly intervals up to a maximum dose of 3.15 mg of base (4.5 mg of salt) per day. However, it should be noted that the incidence of somnolence is increased at doses higher than 1.05 mg of base (1.5 mg of salt) per day (see section 4.8).

Patients already taking SIFROL tablets may be switched to SIFROL prolonged-release tablets overnight, at the same daily dose. After switching to SIFROL prolonged-release tablets, the dose may be adjusted depending on the patient's therapeutic response (see section 5.1).

Maintenance treatment

The individual dose of pramipexole should be in the range of 0.26 mg of base (0.375 mg of salt) to a maximum of 3.15 mg of base (4.5 mg of salt) per day. During dose escalation in pivotal studies, efficacy was observed starting at a daily dose of 1.05 mg of base (1.5 mg of salt). Further dose adjustments should be done based on the clinical response and the occurrence of undesirable effects. In clinical trials approximately 5% of patients were treated at doses below 1.05 mg of base (1.5 mg of salt). In advanced Parkinson's disease, pramipexole doses higher than 1.05 mg of base (1.5 mg of salt) per day can be useful in patients where a reduction of the levodopa therapy is intended. It is recommended that the dose of levodopa is reduced during both the dose escalation and the maintenance treatment with SIFROL, depending on reactions in individual patients.

Treatment discontinuation

Abrupt discontinuation of dopaminergic therapy can lead to the development of a neuroleptic malignant syndrome. Therefore, pramipexole should be tapered off at a rate of 0.52 mg of base (0.75 mg of salt) per day until the daily dose has been reduced to 0.52 mg of base (0.75 mg of salt). Thereafter the dose should be reduced by 0.26 mg of base (0.375 mg of salt) per day (see section 4.4).

Dosing in patients with renal impairment

The elimination of pramipexole is dependent on renal function. The following dose schedule is suggested:

Patients with a creatinine clearance above 50 ml/min require no reduction in daily dose or dosing frequency.

In patients with a creatinine clearance between 30 and 50 ml/min, treatment should be started with 0.26 mg SIFROL prolonged-release tablets every other day. Caution should be exercised and careful assessment of therapeutic response and tolerability should be made before increasing to daily dosing after one week. If a further dose increase is necessary, doses should be increased by 0.26 mg pramipexole base at weekly intervals up to a maximum dose of 1.57 mg pramipexole base (2.25 mg of salt) per day.

The treatment of patients with a creatinine clearance below 30 ml/min with SIFROL prolonged-release tablets is not recommended as no data are available for this patient population. The use of SIFROL tablets should be considered.

If renal function declines during maintenance therapy, the recommendations given above should be followed.

Dosing in patients with hepatic impairment

Dose adjustment in patients with hepatic failure is probably not necessary, as approx. 90% of absorbed active substance is excreted through the kidneys. However, the potential influence of hepatic insufficiency on SIFROL pharmacokinetics has not been investigated.

Dosing in children and adolescents

SIFROL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

When prescribing SIFROL in a patient with Parkinson's disease with renal impairment a reduced dose is suggested in line with section 4.2.

Hallucinations

Hallucinations are known as a side effect of treatment with dopamine agonists and levodopa. Patients should be informed that (mostly visual) hallucinations can occur.

Dyskinesia

In advanced Parkinson's disease, in combination treatment with levodopa, dyskinesia can occur during the initial titration of SIFROL. If they occur, the dose of levodopa should be decreased.

Sudden onset of sleep and somnolence

Pramipexole has been associated with somnolence and episodes of sudden sleep onset, particularly in patients with Parkinson's disease. Sudden onset of sleep during daily activities, in some cases without awareness or warning signs, has been reported uncommonly. Patients must be informed of this and advised to exercise caution while driving or operating machines during treatment with SIFROL. Patients who have experienced somnolence and/or an episode of sudden sleep onset must refrain from driving or operating machines. Furthermore a reduction of the dose or termination of therapy may be considered. Because of possible additive effects, caution should be advised when patients are taking other sedating medicinal products or alcohol in combination with pramipexole (see sections 4.5, 4.7 and section 4.8).

Impulse control disorders and compulsive behaviours

Pathological gambling, increased libido and hypersexuality have been reported in patients treated with dopamine agonists for Parkinson's disease, including SIFROL. Furthermore, patients and caregivers should be aware of the fact that other behavioural symptoms of impulse control disorders and compulsions such as binge eating and compulsive shopping can occur. Dose reduction/tapered discontinuation should be considered.

Patients with psychotic disorders

Patients with psychotic disorders should only be treated with dopamine agonists if the potential benefits outweigh the risks. Co-administration of antipsychotic medicinal products with pramipexole should be avoided (see section 4.5).

Ophthalmologic monitoring

Ophthalmologic monitoring is recommended at regular intervals or if vision abnormalities occur.

Severe cardiovascular disease

In case of severe cardiovascular disease, care should be taken. It is recommended to monitor blood pressure, especially at the beginning of treatment, due to the general risk of postural hypotension associated with dopaminergic therapy.

Neuroleptic malignant syndrome

Symptoms suggestive of neuroleptic malignant syndrome have been reported with abrupt withdrawal of dopaminergic therapy (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Plasma protein binding

Pramipexole is bound to plasma proteins to a very low (< 20%) extent, and little biotransformation is seen in man. Therefore, interactions with other medicinal products affecting plasma protein binding or elimination by biotransformation are unlikely. As anticholinergics are mainly eliminated by biotransformation, the potential for an interaction is limited, although an interaction with anticholinergics has not been investigated. There is no pharmacokinetic interaction with selegiline and levodopa.

Inhibitors/competitors of active renal elimination pathway

Cimetidine reduced the renal clearance of pramipexole by approximately 34%, presumably by inhibition of the cationic secretory transport system of the renal tubules. Therefore, medicinal products that are inhibitors of this active renal elimination pathway or are eliminated by this pathway, such as cimetidine, amantadine, and mexiletine, may interact with pramipexole resulting in reduced clearance of either or both medicinal products. Reduction of the pramipexole dose should be considered when these medicinal products are administered concomitantly with SIFROL.

Combination with levodopa

When SIFROL is given in combination with levodopa, it is recommended that the dose of levodopa is reduced and the dose of other anti-parkinsonian medicinal products is kept constant while increasing the dose of SIFROL.

Because of possible additive effects, caution should be advised when patients are taking other sedating medicinal products or alcohol in combination with pramipexole (see sections 4.4, 4.7 and 4.8).

Antipsychotic medicinal products

Co-administration of antipsychotic medicinal products with pramipexole should be avoided (see section 4.4), e.g. if antagonistic effects can be expected.

4.6 Pregnancy and lactation

The effect on pregnancy and lactation has not been investigated in humans. Pramipexole was not teratogenic in rats and rabbits, but was embryotoxic in the rat at maternotoxic doses (see section 5.3). SIFROL should not be used during pregnancy unless clearly necessary, i.e. if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

As pramipexole treatment inhibits secretion of prolactin in humans, inhibition of lactation is expected. The excretion of pramipexole into breast milk has not been studied in women. In rats, the concentration of active substance-related radioactivity was higher in breast milk than in plasma. In the absence of human data, SIFROL should not be used during breast-feeding. However, if its use is unavoidable, breast-feeding should be discontinued.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

SIFROL can have a major influence on the ability to drive and use machines.

Hallucinations or somnolence can occur.

Patients being treated with SIFROL and presenting with somnolence and/or sudden sleep episodes must be informed to refrain from driving or engaging in activities where impaired alertness may put themselves or others at risk of serious injury or death (e.g. operating machines) until such recurrent episodes and somnolence have resolved (see also sections 4.4, 4.5 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Expected adverse reactions

The following adverse reactions are expected under the use of SIFROL: abnormal dreams, amnesia, behavioural symptoms of impulse control disorders and compulsions such as binge eating, compulsive shopping, hypersexuality and pathological gambling; confusion, constipation, delusion, dizziness, dyskinesia, dyspnoea, fatigue, hallucinations, headache, hyperkinesia, hyperphagia, hypotension, insomnia, libido disorders, nausea, paranoia, peripheral oedema, pneumonia, pruritus, rash and other hypersensitivity; restlessness, somnolence, sudden onset of sleep, syncope, visual disturbance including vision blurred and visual acuity reduced, vomiting, weight decrease, weight increase.

Based on the analysis of pooled placebo-controlled trials, comprising a total of 1,778 Parkinson's disease patients on pramipexole and 1,297 patients on placebo, adverse drug reactions were frequently reported for both groups. 67% of patients on pramipexole and 54% of patients on placebo reported at least one adverse drug reaction.

The adverse drug reactions reported in the table below are those events that occurred in 0.1% or more of patients treated with pramipexole and were reported significantly more often in patients taking pramipexole than placebo, or where the event was considered clinically relevant. The majority of adverse drug reactions were mild to moderate, they usually start early in therapy and most tended to disappear even as therapy was continued.

Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Adverse Drug Reaction
Infections and infestations	
Uncommon	pneumonia
Psychiatric disorders	
Common	abnormal dreams, behavioural symptoms of impulse control disorders and compulsions; confusion, hallucinations, insomnia, restlessness
Uncommon	compulsive shopping, delusion, hypersexuality, libido disorder, paranoia, pathological gambling
Not known	binge eating, hyperphagia
Nervous system disorders	
Very common	dizziness, dyskinesia, somnolence
Common	amnesia, headache
Uncommon	hyperkinesia, sudden onset of sleep, syncope
Eye disorders	
Common	visual disturbance including vision blurred and visual acuity reduced
Vascular disorders	
Very common	hypotension
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	
Uncommon	dyspnoea
Gastrointestinal disorders	
Very common	nausea
Common	constipation, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon	hypersensitivity, pruritus, rash
General disorders and administration site conditions	
Common	fatigue, peripheral oedema
Investigations	
Common	weight decrease
Uncommon	weight increase

The most commonly ($\geq 5\%$) reported adverse drug reactions in patients with Parkinson's disease more frequent with pramipexole treatment than with placebo were nausea, dyskinesia, hypotension, dizziness, somnolence, insomnia, constipation, hallucination, headache and fatigue. The incidence of somnolence is increased at doses higher than 1.5 mg pramipexole salt per day (see section 4.2). A more frequent adverse drug reaction in combination with levodopa was dyskinesia. Hypotension may occur at the beginning of treatment, especially if pramipexole is titrated too fast.

Somnolence

Pramipexole is commonly associated with somnolence and has been associated uncommonly with excessive daytime somnolence and sudden sleep onset episodes (see also section 4.4).

Libido disorders

Pramipexole may uncommonly be associated with libido disorders (increased or decreased).

Impulse control disorders and compulsive behaviours

Patients treated with dopamine agonists for Parkinson's disease, including SIFROL, especially at high doses, have been reported as exhibiting signs of pathological gambling, increased libido and hypersexuality, generally reversible upon reduction of the dose or treatment discontinuation. See also section 4.4.

In a cross-sectional, retrospective screening and case-control study including 3,090 Parkinson's disease patients, 13.6% of all patients receiving dopaminergic or non-dopaminergic treatment had symptoms of an impulse control disorder during the past six months. Manifestations observed include pathological gambling, compulsive shopping, binge eating, and compulsive sexual behaviour (hypersexuality). Possible independent risk factors for impulse control disorders included dopaminergic treatments and higher doses of dopaminergic treatment, younger age (≤ 65 years), not being married and self-reported family history of gambling behaviours.

4.9 Overdose

There is no clinical experience with massive overdose. The expected adverse reactions would be those related to the pharmacodynamic profile of a dopamine agonist, including nausea, vomiting, hyperkinesia, hallucinations, agitation and hypotension. There is no established antidote for overdose of a dopamine agonist. If signs of central nervous system stimulation are present, a neuroleptic agent may be indicated. Management of the overdose may require general supportive measures, along with gastric lavage, intravenous fluids, administration of activated charcoal and electrocardiogram monitoring.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: dopamine agonists, ATC code: N04BC05.

Pramipexole is a dopamine agonist that binds with high selectivity and specificity to the D2 subfamily of dopamine receptors of which it has a preferential affinity to D3 receptors, and has full intrinsic activity.

Pramipexole alleviates parkinsonian motor deficits by stimulation of dopamine receptors in the striatum. Animal studies have shown that pramipexole inhibits dopamine synthesis, release, and turnover.

In human volunteers, a dose-dependent decrease in prolactin was observed. In a clinical trial with healthy volunteers, where SIFROL prolonged-release tablets were titrated faster (every 3 days) than recommended up to 3.15 mg pramipexole base (4.5 mg of salt) per day, an increase in blood pressure and heart rate was observed. Such effect was not observed in patient studies.

In patients pramipexole alleviates signs and symptoms of idiopathic Parkinson's disease. Placebo-controlled clinical trials included approximately 1,800 patients of Hoehn and Yahr stages I – V treated with pramipexole. Out of these, approximately 1,000 were in more advanced stages, received concomitant levodopa therapy, and suffered from motor complications.

In early and advanced Parkinson's disease, efficacy of pramipexole in controlled clinical trials was maintained for approximately six months. In open continuation trials lasting for more than three years there were no signs of decreasing efficacy. In a controlled double blind clinical trial of 2 year duration, initial treatment with pramipexole significantly delayed the onset of motor complications, and reduced their occurrence compared to initial treatment with levodopa. This delay in motor complications with pramipexole should be balanced against a greater improvement in motor function with levodopa (as measured by the mean change in UPDRS-score). The overall incidence of hallucinations and somnolence was generally higher in the escalation phase with the pramipexole group. However, there was no significant difference during the maintenance phase. These points should be considered when initiating pramipexole treatment in patients with Parkinson's disease.

The safety and efficacy of SIFROL prolonged-release tablets in the treatment of Parkinson's disease was evaluated in a multinational drug development program consisting of three randomized, controlled trials. Two trials were conducted in patients with early Parkinson's disease and one trial was conducted in patients with advanced Parkinson's disease.

Superiority of SIFROL prolonged-release tablets over placebo was demonstrated after 18 weeks of treatment on both the primary (UPDRS Parts II+III score) and the key secondary (CGI-I and PGI-I responder rates) efficacy endpoints in a double-blind placebo-controlled trial including a total of 539 patients with early Parkinson's disease. Maintenance of efficacy was shown in patients treated for 33 weeks. SIFROL prolonged-release tablets were non-inferior to pramipexole immediate release tablets as assessed on the UPDRS Parts II+III score at week 33.

In a double-blind placebo-controlled trial including a total of 517 patients with advanced Parkinson's disease who were on concomitant levodopa therapy superiority of SIFROL prolonged-release tablets over placebo was demonstrated after 18 weeks of treatment on both the primary (UPDRS Parts II+III score) and the key secondary (off-time) efficacy endpoints.

The efficacy and tolerability of an overnight switch from SIFROL tablets to SIFROL prolonged-release tablets at the same daily dose were evaluated in a double-blind clinical study in patients with early Parkinson's disease.

Efficacy was maintained in 87 of 103 patients switched to SIFROL prolonged-release tablets. Out of these 87 patients, 82.8% did not change their dose, 13.8% increased and 3.4% decreased their dose. In half of the 16 patients who did not meet the criterion for maintained efficacy on UPDRS Part II+III score, the change from baseline was considered not clinically relevant.

Only one patient switched to SIFROL prolonged-release tablets experienced a drug-related adverse event leading to withdrawal.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pramipexole is completely absorbed following oral administration. The absolute bioavailability is greater than 90%.

In a Phase I trial, where pramipexole immediate release and prolonged-release tablets were assessed in fasted state, the minimum and peak plasma concentration (C_{min} , C_{max}) and exposure (AUC) of the same daily dose of SIFROL prolonged-release tablets given once daily and SIFROL tablets given three times a day were equivalent.

The once daily administration of SIFROL prolonged-release tablets causes less frequent fluctuations in the pramipexole plasma concentration over 24 hours compared to the three times daily administration of pramipexole immediate release tablets.

The maximum plasma concentrations occur at about 6 hours after administration of SIFROL prolonged-release tablets once daily. Steady state of exposure is reached at the latest after 5 days of continuous dosing.

Concomitant administration with food does generally not affect the bioavailability of pramipexole. Intake of a high fat meal induced an increase in peak concentration (C_{max}) of about 24% after a single dose administration and about 20% after multiple dose administrations and a delay of about 2 hours in time to reach peak concentration in healthy volunteers. Total exposure (AUC) was not affected by concomitant food intake. The increase in C_{max} is not considered clinically relevant. In the Phase III studies that established safety and efficacy of SIFROL prolonged-release tablets, patients were instructed to take study medication without regard to food intake.

While body weight has no impact on the AUC, it was found to influence the volume of distribution and therefore the peak concentrations C_{max} . A decreased body weight by 30 kg results in an increase in C_{max} of 45%. However, in Phase III trials in Parkinson's disease patients no clinically meaningful influence of body weight on the therapeutic effect and tolerability of SIFROL prolonged-release tablets was detected.

Pramipexole shows linear kinetics and a small inter-patient variation of plasma levels. In humans, the protein binding of pramipexole is very low (< 20%) and the volume of distribution is large (400 l). High brain tissue concentrations were observed in the rat (approx. 8-fold compared to plasma).

Pramipexole is metabolised in man only to a small extent.

Renal excretion of unchanged pramipexole is the major route of elimination. Approximately 90% of ^{14}C -labelled dose is excreted through the kidneys while less than 2% is found in the faeces. The total clearance of pramipexole is approximately 500 ml/min and the renal clearance is approximately 400 ml/min. The elimination half-life ($t_{1/2}$) varies from 8 hours in the young to 12 hours in the elderly.

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity studies showed that pramipexole exerted functional effects, mainly involving the CNS and female reproductive system, and probably resulting from an exaggerated pharmacodynamic effect of pramipexole.

Decreases in diastolic and systolic pressure and heart rate were noted in the minipig, and a tendency to a hypotensive effect was discerned in the monkey.

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 maternally toxic doses. Due to the selection of animal species and the limited parameters investigated, the adverse effects of pramipexole on pregnancy and male fertility have not been fully elucidated.

Pramipexole was not genotoxic. In a carcinogenicity study, male rats developed Leydig cell hyperplasia and adenomas, explained by the prolactin-inhibiting effect of pramipexole. This finding is not clinically relevant to man. The same study also showed that, at doses of 2 mg/kg (of salt) and higher, pramipexole was associated with retinal degeneration in albino rats. The latter finding was not observed in pigmented rats, nor in a 2-year albino mouse carcinogenicity study or in any other species investigated.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Hypromellose 2208
Maize starch
Carbomer 941
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

OPA/aluminium/PVC-aluminium blisters.

Each blister strip contains 10 prolonged-release tablets.

Cartons containing 1, 3 or 10 blister strips (10, 30 or 100 prolonged-release tablets).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/97/050/XXX

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 October 1997

Date of latest renewal of the authorisation: 14 October 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

製品特性概要（SPC：Summary of Product Characteristics）

1. 医薬品名

シフロール 1.05 mg 徐放錠

2. 成分および含有量

1 錠中に 1.5 mg のプラミペキソール塩酸塩水和物（プラミペキソールとして 1.05 mg）を含有する。

注：

文献に発表されているプラミペキソールの用量は塩の形態を指す。したがって、用量をプラミペキソールとプラミペキソール塩酸塩水和物（括弧内に表示）の両方で示す。

添加物については 6.1 項を参照。

3. 剤型

徐放錠

白色～黄白色の楕円形の錠剤で、識別コード（片面に P3，もう片面に Boehringer Ingelheim の社章）が刻印されている。

4. 臨床特性

4.1 適応症

シフロールの効能は、単剤による特発性パーキンソン病の徴候と症候の治療（L-Dopa の併用なし）、または、疾病の経過中に L-Dopa の効果が徐々に減少し、あるいはその効果に一貫性がみられなくなり治療効果のばらつきが生じた場合（投与の限界または「オン・オフ」のばらつき）の、L-Dopa との併用による特発性パーキンソン病の徴候と症候の治療である。

4.2 用法・用量

シフロール徐放錠は、プラミペキソールの 1 日 1 回経口剤である。本剤は、嚥んだり、分割したり、砕いたりせずに水と服用すること。食前あるいは食後のいずれでの服用も可とするが、毎日同じ時間帯に服用すること。

投与開始時

プラミペキソールとして 0.26 mg（プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg 相当）/日から開始し、5～7 日毎に増量する。投与継続の困難な副作用の発現がない場合、最大治療効果を得るまで漸増する。

シフロール徐放錠の漸増スケジュール		
週	プラミペキソールとしての 1 日量 (mg)	プラミペキソール塩酸塩水和物としての 1 日量 (mg)
1	0.26	0.375

2	0.52	0.75
3	1.05	1.5

さらに増量が必要な場合には、1週間毎に 0.52 mg（同 0.75 mg 相当）/日ずつ、最大 1 日量 3.15 mg（同 4.5 mg 相当）まで増量できる。しかし、1.05 mg（同 1.5 mg 相当）/日以上用量では傾眠の発現率が高くなることに注意すること（4.8 項を参照）。

シフロール速放錠を服用している患者は同一用量のシフロール徐放錠に翌日から切り替え可能である。シフロール徐放錠への切り替え後は、患者の治療効果に基づき用量を調節してよい（5.1 項を参照）。

維持期

プラミペキソールの用量範囲は 0.26～3.15 mg /日（同 0.375～4.5 mg /日相当）である。臨床試験の漸増期では、1.05 mg（同 1.5 mg 相当）/日投与から効果がみられている。臨床反応および副作用発現に基づき、さらに用量調節すること。臨床試験では、1.05 mg（同 1.5 mg 相当）/日未満の用量が投与された患者は約 5%であった。進行期パーキンソン病ではプラミペキソール 1.05 mg（同 1.5 mg 相当）/日より高い用量の投与で L-Dopa の減量が可能であった。個々の患者で異なるが、漸増期および維持期を通じて L-Dopa の減量が望ましい。

投与中止時

ドパミン作動性薬剤の急激な中止は悪性症候群の発現を誘発する可能性がある。したがって、1 日量が 0.52 mg（同 0.75 mg 相当）になるまで、1 日毎に 0.52 mg（同 0.75 mg 相当）漸減する。次に、1 日量を 0.26 mg（同 0.375 mg 相当）に漸減する（4.4 項を参照）。

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依存し、次の投与法が推奨される。

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超える患者では、1 日量あるいは投与間隔の減少は不要である。

30mL/min ≤ クレアチニンクリアランス ≤ 50mL/min の患者では、0.26 mg 錠（同 0.375 mg 相当）の隔日投与から開始する。1 週間後の増量前には治療効果と忍容性に注意する。さらに増量が必要な場合、1 週間毎に 0.26 mg（同 0.375 mg 相当）ずつ増量し、最大 1 日量 1.57 mg（同 2.25 mg 相当）まで増量する。

クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の患者でのシフロール徐放錠の使用経験はないため、シフロール速放錠の投与を考慮すること。

維持期に腎機能が低下した場合、上記に従うこと。

肝機能障害患者への投与

吸収された薬剤の約 90%が腎臓から排泄されるので、肝機能障害患者では用量を調整する必要はないと考えられる。しかし、シフロールの薬物動態に対する肝不全の影響については検討していない。

小児および未成年者への投与

小児および 18 歳未満の未成年者におけるシフロールの安全性と有効性は確立されていないため、使用は推奨しない。

4.3 禁忌

プラミペキソールまたはいずれかの添加物に対し過敏症のある患者。

4.4 特別な警告および使用上の注意

腎不全のパーキンソン病患者にシフロールを処方する際は、4.2 項に従った用量減量が推奨される。

幻覚

ドパミン受容体作動薬および L-Dopa 投与の副作用として幻覚が知られている。患者に幻覚（主として幻視）が発現する可能性があることを知らせるべきである。

ジスキネジア

進行期パーキンソン病では、L-Dopa との併用投与において、シフロールの初期漸増期にジスキネジアが発現するおそれがある。このような場合には L-Dopa の用量を減量すること。

突発的睡眠および傾眠

特にパーキンソン病患者の場合、プラミペキソールに関連して傾眠や突発的睡眠が発現する。中には自覚や前兆を認めずに、日常の活動中に突発的睡眠が発現する例がまれに報告されている。このようなことを患者に知らせ、シフロールを服用中に自動車の運転や機械の操作を行う場合は注意を払うよう忠告しなければならない。傾眠および（または）突発的睡眠の発現を経験している患者は、自動車の運転や機械の操作を控えるべきである。さらに、用量の減量や治療中止を検討した方がよい。患者がプラミペキソールと併用して他の鎮静剤を服用したりアルコールを摂取したりする場合は、相加効果がみられる可能性があるので注意を促すべきである（4.5, 4.7, 4.8 項を参照）。

衝動制御障害および強迫行動

シフロールを含むドパミン受容体作動薬で病的賭博、性欲亢進が報告されている。さらに、患者や介護者には過食や強迫性購買等の衝動制御障害や強迫行動が発現することを知らせておくべきである。減量あるいは減量後の中断を考慮すること。

精神障害の患者

精神障害の患者には、潜在的有益性がリスクを上回ると判断される場合に限り、ドパミン受容体作動薬を投与すること。抗精神病薬とプラミペキソールの併用は避けるべきである（4.5 項を参照）。

眼科検査

定期的に、あるいは視力障害が認められた場合には眼科的検査を受けることが望ましい。

重度の心臓血管障害

重度の心血管系疾患がある場合は注意する。一般にドパミン作動性薬剤による治療に伴い体位性低血圧が発現するリスクがあるので、投与開始時には特に、血圧のモニタリングを行うことが望ましい。

悪性症候群

ドパミン作動性薬剤による治療の突然の中止に伴い、悪性症候群を示唆する症状が報告されている（4.2 項を参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用

血漿タンパク結合性

プラミペキソールの血漿タンパク結合性は極めて低く（20%未満）、ヒトでは生体内変換はほとんど認められない。したがって、血漿タンパク結合あるいは生体内変換による排泄に影響を及ぼすような他の薬剤との相互作用は起こりそうもない。抗コリン作動薬との相互作用は検討されていないが、抗コリン作動薬は主として生体内変換を受けて排泄されるため相互作用の可能性は少ない。セレギリンや L-Dopa との薬物動態的相互作用はみられない。

腎排泄型の阻害剤/拮抗剤

シメチジンはプラミペキソールの腎クリアランスを約 34%減少させたが、これはおそらく尿細管のカチオン分泌輸送系の阻害によるものと思われる。したがって、シメチジン、アマンタジンおよびメキシレチン等、この能動的腎排泄経路の阻害剤である薬剤やこの経路で排泄される薬剤はプラミペキソールと相互に作用し、いずれかの薬剤または両者のクリアランスの低下を招く可能性がある。これらの薬剤をシフロールと併用する場合はプラミペキソールの減量を検討すべきである。

L-Dopa との併用

シフロールを L-Dopa と併用投与する場合は、シフロールを増量しながら L-Dopa を減量し、他の抗パーキンソン病薬の用量を一定に維持することが望ましい。

患者がプラミペキソールと併用して他の鎮静剤を服用したりアルコールを摂取したりする場合は、相加効果がみられる可能性があるので注意を促すべきである（4.4, 4.7, 4.8 項）。

抗精神病薬

拮抗作用が予測される場合、抗精神病薬とプラミペキソールの同時投与は避けるべきである（4.4 項を参照）。

4.6 妊娠および授乳婦への投与

ヒトにおける妊娠および授乳に対する影響は検討されていない。ラットおよびウサギでプラミ

ペキシソールの催奇形性は認められなかったが、母獣に対する毒性量ではラットで胎児毒性がみられた（5.3 項を参照）。明らかに必要である場合を除き、すなわち潜在的有益性が胎児に対する潜在的风险を上回ると判断されない限り、妊娠中にシフロールを使用すべきではない。ヒトにおいてプラミペキシソールの投与はプロラクチンの分泌を抑制するので、母乳の分泌が抑制されると予想される。女性でプラミペキシソールの母乳中への分泌は検討されていない。ラットでは母乳中に認められる薬剤関連放射能が血漿中放射能よりも高かった。ヒトにおけるデータがないので、授乳中にシフロールを投与すべきではない。しかしやむを得ず投与する場合は、授乳を中止すること。

4.7 自動車の運転や機械の操作能力に対する影響

シフロールは自動車の運転や機械の操作能力に影響する。

幻覚あるいは傾眠が発現する可能性がある。

患者がシフロールを服用中に傾眠および（または）突発的睡眠が発現した場合は、覚醒障害が（機械の操作中等に）自らあるいは周囲の人を重大な損傷または死亡に至らせる危険があるため、これらの症状や傾眠の再発が認められなくなるまでは自動車の運転や機械の操作等を控えるよう告げる（4.4, 4.5, 4.8 項も参照のこと）。

4.8 副作用

予測される副作用

シフロールを服用中に次のような副作用が予想される。異常な夢、健忘、過食・強迫性購買・性欲亢進・病的賭博等の衝動制御障害、錯乱状態、便秘、妄想、浮動性めまい、ジスキネジア、呼吸困難、疲労、幻覚、頭痛、運動過多、過食症、低血圧、不眠症、性欲障害、悪心、被害妄想、末梢性浮腫、肺炎、そう痒、発疹、過敏症、不穏、傾眠、突発的睡眠、失神、霧視・視力低下等の視力障害、嘔吐、体重減少、体重増加。

シフロール服用患者計 1778 例およびプラセボ服用患者計 1297 例からなるプラセボ対照試験を統合した解析に基づけば、副作用は両群で頻繁に認められた。シフロール服用患者の 67%およびプラセボ服用患者の 54%が少なくとも 1 件の副作用を報告している。

下表に示した副作用はプラミペキシソール投与患者の 0.1%以上に発現し、プラセボ服用患者よりもプラミペキシソール服用患者で有意に多く報告された有害事象、あるいは臨床的意味があると考えられた事象である。よく認められた副作用の大部分は軽度ないし中等度の事象であった。これらは通常治療初期に発現し、ほとんどが治療の継続に伴い消失する傾向がみられた器官分類に記載した副作用の頻度は次のカテゴリーを用いた。Very common (≥10%) ; Common (≥1% - <10%) ; Uncommon (≥0.1% - <1%) ; Rare (≥0.01% - <0.1%) ; Very rare (<0.01%) ; Not known (既存データから推定不能)。

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Uncommon	肺炎
精神障害	

Common	異常な夢，衝動制御障害および強迫行動； 混乱，幻覚，不眠症，不穏
Uncommon	強迫性購買，妄想，性欲亢進，性欲障害，被害妄想，病的賭博
Not known	気晴らし食い，過食
神経系障害	
Very common	浮動性めまい，ジスキネジア，傾眠
Common	健忘，頭痛
Uncommon	運動過多，突発的睡眠，失神
眼障害	
Common	霧視，視力低下を含む視覚障害
血管障害	
Very common	低血圧
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Uncommon	呼吸困難
胃腸障害	
Very common	悪心
Common	便秘，嘔吐
皮膚および皮下組織障害	
Uncommon	過敏症，そう痒症，発疹
全身障害および投与局所様態	
Common	疲労，末梢性浮腫
臨床検査	
Common	体重減少
Uncommon	体重増加

パーキンソン病患者で最も多く（≥5%）報告された副作用で，プラミペキソール群の方がプラセボ群より発現率が高かったものは，悪心，ジスキネジア，低血圧，浮動性めまい，傾眠，不眠症，便秘，幻覚，頭痛，疲労であった。プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5 mg/日を超える用量で傾眠の発現率の上昇が認められている（4.2 項を参照）。L-Dopa との併用で発現頻度の上昇が認められた副作用はジスキネジアであった。低血圧は，投与開始時，特にプラミペキソールを急速に漸増した場合に発現する可能性がある。

傾眠

プラミペキソールでは傾眠が高頻度に発現するが，日中の過度の傾眠および突発的睡眠の症状の発現は低頻度であった（4.4 項も参照のこと）。

性欲障害

プラミペキソールにより性欲障害（リビドー亢進または減退）が低頻度に発現することがある。

衝動制御障害および強迫行動

シフロールを含むパーキンソン病の治療に使用されるドパミン受容体作動薬を投与した患者で、特に高用量で、病的賭博、性欲亢進が報告されている。これらは一般に減量あるいは投与を中止することによって回復する。4.4 項も参照のこと。

横断的、レトロスペクティブスクリーニングおよび 3090 例のパーキンソン病患者を含む臨床試験では、過去 6 ヶ月間に 13.6% の患者に衝動制御障害があった。病的賭博、強迫性購買、過食、強迫性性的行動（性欲亢進）を含む症状がみられた。衝動制御障害のリスク要因はドパミン受容体作動薬治療、高用量のドパミン受容体作動薬治療、若年集団（65 歳以下）、未婚、自己申告による賭博行動の家族歴が考えられる。

4.9 過量投与

大量の過量投与に関する臨床経験はない。予想される有害事象は悪心、嘔吐、運動過多、幻覚、激越および低血圧等のドパミン受容体作動薬の薬力学的プロファイルに関連がある事象と思われる。ドパミン受容体作動薬の過量投与に対する確立された解毒剤はない。中枢神経系刺激の徴候が発現した場合は、精神安定薬の投与を考慮してもよい。過量投与の管理には胃洗浄、静脈内輸液、活性炭の投与および心電図によるモニタリング等とともに一般的な支持療法が必要と思われる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：ドパミン受容体作動薬，ATC コード：N04BC05

プラミペキソールは D2 サブファミリーのドパミン受容体に高い選択性と特異性を持ち、そのうちの D₃ 受容体に選択的親和性を持って結合するドパミン受容体作動薬であり、また高い内因活性を有する。

プラミペキソールは線条体内のドパミン受容体を刺激することによってパーキンソン運動障害を軽減する。動物実験はプラミペキソールがドパミンの合成、遊離および代謝回転を抑制することが示している。

健康被験者において、用量依存的なプロラクチン減少が認められた。また、健康被験者を対象とした臨床試験において、シフロール徐放錠をプラミペキソールとして 3.15 mg（プラミペキソール塩酸塩水和物 4.5 mg 相当）/日の用量まで、推奨よりも速く（3 日毎に）漸増したところ、血圧および心拍数の増加が観察された。患者を対象とした試験ではこのような作用はみられなかった。

患者では、プラミペキソールにより特発性パーキンソン病の徴候および症候が軽減した。プラセボ対照試験に Hoehn-Yahr 重症度 I～V 度の患者約 1800 例を組み入れ、プラミペキソールを投与した。このうち、重症度の高い約 1000 例は、L-Dopa を併用投与されており、運動合併症を有していた。

比較対照臨床試験において、早期および進行期パーキンソン病に対するプラミペキソールの有

効性は約 6 カ月間持続した。3 年を超える非盲検継続投与試験においても、有効性が低下する徴候は認められなかった。2 年間の比較対照二重盲検臨床試験では、初期治療にプラミペキソールを用いた場合の方が、L-Dopa を用いた場合よりも運動合併症の発現が有意に遅延し、発現率が低下した。このプラミペキソールによる運動合併症の発現遅延効果と L-Dopa のプラミペキソールよりも高い運動機能改善効果（UPDRS スコアの平均変化で評価）とのバランスを考慮すべきである。幻覚および傾眠の全般的な発現率は、おおむね用量漸増期のプラミペキソール群で高かったが、維持期では有意差は認められなかった。パーキンソン病患者でプラミペキソールの投与を開始する際は、これらの点を考慮すること。

ランダム化比較対照試験 3 試験からなる国際共同薬剤開発プログラムにおいて、パーキンソン病治療におけるシフロール徐放錠の安全性および有効性を評価した。2 試験は早期パーキンソン病患者を対象として、1 試験は進行期パーキンソン病患者を対象として実施した。

早期パーキンソン病患者合計 539 例を組み入れた二重盲検プラセボ対照試験では、投与 18 週間後に、有効性に関する主要評価項目（UPDRS Part II+III の合計スコア）および重要な副次評価項目（CGI-I および PGI-I のレスポンス率）の双方において、シフロール徐放錠のプラセボに対する優越性が実証された。また、33 週間投与した患者において、有効性の持続性が認められた。シフロール徐放錠は、33 週間目に実施した UPDRS Part II+III の合計スコアによる評価において、シフロール速放錠に対して非劣性であった。

進行期パーキンソン病患者合計 517 例を組み入れ、L-Dopa を併用投与した二重盲検プラセボ対照試験では、投与 18 週間後に、有効性に関する主要評価項目（UPDRS Part II+III の合計スコア）および重要な副次評価項目（off 時間）の双方において、シフロール徐放錠のプラセボに対する優越性が実証された。

早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検臨床試験において、シフロール速放錠から同一用量のシフロール徐放錠に切り替えた場合の有効性および忍容性を評価した。

シフロール徐放錠へ切り替えた 103 例中 87 例で有効性が持続した。これら 87 例のうち、82.8% は用量を変更せず、13.8% は増量し、3.4% は減量した。UPDRS Part II+III の合計スコアに基づいた評価で有効性持続の基準を満たさなかった 16 例のうち半数は、ベースラインからの変化が臨床的に重要ではないと考えられた。

シフロール徐放錠へ切り替えた患者で、投与中止に至った薬剤と関連のある有害事象が発現したのは 1 例のみであった。

5.2 薬物動態学的特性

プラミペキソールは経口投与後速やかに、また完全に吸収される。絶対的生物学的利用能は 90% を超える。

第 I 相試験において、プラミペキソール速放錠と徐放錠の空腹時における投与を評価したところ、1 日用量が同一となるシフロール徐放錠 1 日 1 回投与とシフロール速放錠 1 日 3 回投与における最低血漿中濃度（ C_{min} ）、最高血漿中濃度（ C_{max} ）、曝露量（AUC）は同程度であった。

24 時間における血漿中プラミペキソール濃度の変動の頻度は、シフロール速放錠 1 日 3 回投与よりもシフロール徐放錠 1 日 1 回投与の方が低かった。

シフロール徐放錠 1 日 1 回投与では、投与後約 6 時間で最高血漿中濃度に達し、最長でも 5 日間の継続投与で定常状態となる。

プラミペキソールを食後に投与しても、バイオアベイラビリティへの影響はほとんど認められない。健康被験者では、高脂肪食の摂取により最高濃度 (C_{max}) が単回投与時で約 24%、反復投与時で約 20% 上昇し、最高濃度到達時間が約 2 時間延長する。食後投与による総曝露量 (AUC) への影響は認められなかった。 C_{max} の上昇は臨床的には重要ではないと考えられる。シフロール徐放錠の安全性と有効性が確立された第 III 相試験では、患者は食事摂取の有無に関わらず治験薬を服用するよう指示されていた。

体重は AUC に影響を及ぼさなかったが、分布容積および最高濃度 (C_{max}) に影響を及ぼすことが判明した。体重が 30 kg 減少すると C_{max} は 45% 上昇するが、パーキンソン病患者を対象とした第 III 試験では、シフロール徐放錠の治療効果および忍容性に、体重による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

プラミペキソールは線形の薬物動態を示すが、血漿濃度に若干の患者間変動が認められている。ヒトにおけるプラミペキソールのタンパク結合は極めて低く (<20%)、分布容積は大きかった (400 L)。ラットで脳組織中に高い濃度が認められた (血漿中濃度の約 8 倍)。

ヒトにおけるプラミペキソールの代謝の程度は低かった。

プラミペキソールの未変化体の腎排泄が主要排泄経路であった。投与された ^{14}C 標識体の約 90% が腎臓を介して排泄され、糞中に検出された量は 2% 未満であった。プラミペキソールの全クリアランスは約 500 mL/分であり、腎クリアランスは約 400 mL/分である。消失半減期 ($t_{1/2}$) は若年者における 8 時間から高齢者における 12 時間まで変動する。

5.3 非臨床安全性データ

反復投与毒性試験の結果、プラミペキソールが主として中枢神経系および雌の生殖系が関与する機能効果を発揮することが分かったが、これがおそらくプラミペキソールの薬力学的効果の過剰発現に起因すると思われる。

拡張期血圧と収縮期血圧および心拍数の低下がミニブタで認められ、血圧低下作用の傾向がサルで認められた。

生殖機能に対するプラミペキソールの影響の可能性をラットおよびウサギで検討した。プラミペキソールはラットおよびウサギに催奇形性を示さなかったが、母獣に毒性が発現する用量でラットに胎児毒性が認められた。検討されたのは特定の動物種のみであり、またそのパラメータも限られたものであるため、妊娠および雄の生殖能に対するプラミペキソールの有害作用は十分に解明されていない。

プラミペキソールは遺伝毒性を示さなかった。がん原性試験で雄ラットがライデッヒ細胞の過形成と線腫を発現したが、プラミペキソールのプロラクチン抑制効果によると説明されている。この所見はヒトに対する臨床的意味を持たない。また同一の試験で、2 mg/kg (塩) 以上の用量のプラミペキソールがアルビノラットの網膜の変性を生じることが分かった。このような所見は有色ラットでは認められず、またアルビノマウスの 2 年間投与試験や検討されたその他のいずれの動物種でも認められなかった。

6. 薬剤学的事項

6.1 添加物一覧

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208

トウモロコシデンプン

カルボキシビニルポリマー941

無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

2 年間

6.4 保管上の特別な注意

湿気から保護するため元の包装のまま保管すること。

本剤の保管にあたり、特別な温度条件はない。

6.5 容器の性質および内容

OPA/アルミニウム/PVC-アルミニウムブリスター

各ブリスターシートに徐放錠 10 錠が含まれる。

包装箱には、ブリスターシート 1 枚（徐放錠 10 錠）入り、3 枚（同 30 錠）入り、10 枚（同 100 錠）入りがある。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意

特別な要件はない。

7. 販売承認保持者

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germany

8. 販売承認番号

EU/1/97/050/XXX

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：1997 年 10 月 14 日

承認更新日：2007 年 10 月 14 日

10. 記載事項の改定日

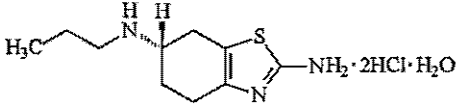
本剤に関する詳細情報については，欧州医薬品庁（EMA）のホームページ

<http://www.emea.europa.eu> を参照のこと。

1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品について表 1.7: 1 に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物
販売名	ミラベックス LA 錠 0.375mg/1.5mg
会社名	日本パーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学名	(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg 素錠 1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg 素錠
効能・効果	パーキンソン病
用法・用量	通常，成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.375mg 1日1回食後投与からはじめ，2週目に1日量を0.75mgとし，以後経過を観察しながら，1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し，維持量（標準1日量1.5～4.5mg 1日1回食後投与）を定める。なお，年齢，症状により適宜増減ができるが，1日量は4.5mgを超えないこと。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の投与は，少量から開始し，幻覚等の精神症状，消化器症状，血圧等の観察を十分に行い，慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5mg）まで増量すること。[「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照] (2) 腎機能障害患者に対する投与方法 腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30-50mL/min）には，治療開始1週間は本剤0.375mgを隔日投与し，増量が必要な場合には患者の状態（精神症状，消化器症状，血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお，最大1日量は2.25mgとする。透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg，同0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」，「慎重投与」，「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照]

	<table><tr><th>クレアチニン クリアランス (mL/min)</th><th>投与方法</th><th>初回投与量</th><th>最大1日量</th></tr><tr><td>クレアチニン クリアランス≥ 50</td><td>1日1回投与</td><td>0.375mg$\times$1回/日</td><td>4.5mg (4.5mg$\times$1回)</td></tr><tr><td>クレアチニン 50$>$クリアランス≥ 30</td><td>治療開始1週間は 隔日投与、その後 は1日1回投与</td><td>0.375mg$\times$1回/日 を隔日投与</td><td>2.25mg (2.25mg$\times$1回)</td></tr></table> (3) 本剤の1日1回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。	クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与方法	初回投与量	最大1日量	クレアチニン クリアランス ≥ 50	1日1回投与	0.375mg $\times$ 1回/日	4.5mg (4.5mg $\times$ 1回)	クレアチニン 50 $>$ クリアランス ≥ 30	治療開始1週間は 隔日投与、その後 は1日1回投与	0.375mg $\times$ 1回/日 を隔日投与	2.25mg (2.25mg $\times$ 1回)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与方法	初回投与量	最大1日量										
クレアチニン クリアランス ≥ 50	1日1回投与	0.375mg $\times$ 1回/日	4.5mg (4.5mg $\times$ 1回)										
クレアチニン 50 $>$ クリアランス ≥ 30	治療開始1週間は 隔日投与、その後 は1日1回投与	0.375mg $\times$ 1回/日 を隔日投与	2.25mg (2.25mg $\times$ 1回)										
警告	前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。[「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照]												
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)〕 (2) 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがある (「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「慎重投与」の項参照)〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者												
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある (「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照)〕 (2) 腎機能障害のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される (「禁忌」、 「用法・用量に関連する使用上の注意」、 「副作用」、 「薬物動態」の項参照)〕 (3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがある (「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照)〕 (4) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある (「重要な基本的注意」、 「副作用」の項参照)〕 (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後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に注意すること。[「副作用」の項参照]

- (2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]
- (3) 本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ソニサミド）と併用した場合、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。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。[「相互作用」、「副作用」の項参照]
- (4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。[「副作用」の項参照]
- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。[「臨床成績」の項参照]

3. 相互作用

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

[併用注意]（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある ^{1),2)} 。
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, プチロフェノ ン系薬剤, メトクロプラミド ドンペリドン	本剤の作用が減弱するお それがある。	本剤はドパミン作動薬であ り, 併用により両薬剤の作用 が拮抗するおそれがある。
	抗パーキンソン剤 レボドパ, 抗コリン 剤, アマンタジン塩 酸塩, ドロキシドパ, エンタカポン, セレギリン塩酸塩, ソニサミド	ジスキネジア, 幻覚, 錯 乱等の副作用が増強する ことがある。	相互に作用が増強すること がある。

4. 副作用

レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人83例を含む総症例539例）において、223例に本剤が投与された。223例中、副作用が報告された症例は141例（63.2%）であった。主な副作用は、傾眠76例（34.1%）、悪心42例（18.8%）、浮動性めまい18例（8.1%）、便秘15例（6.7%）、口内乾燥12例（5.4%）であった。また、日本人集団では、35例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は21例（60.0%）であった。主な副作用は、傾眠15例（42.9%）、悪心7例（20.0%）、便秘4例（11.4%）であった。

レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例112例）では、56例に本剤が投与された。56例中、副作用が報告された症例は34例（60.7%）であった。主な副作用は、傾眠13例（23.2%）、ジスキネジア6例（10.7%）、幻視6例（10.7%）、悪心6例（10.7%）、食欲不振3例（5.4%）、浮動性めまい3例（5.4%）、起立性低血圧3例（5.4%）であった。（承認申請時）

(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（7.2%）、妄想、せん妄、錯乱（0.1～5%未満）、激越（頻度不明[※]）：
 幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群（頻度不明[※]）：
 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK（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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

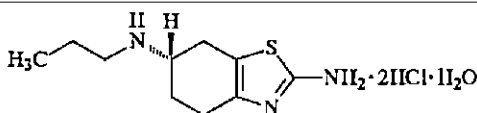
		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症				過敏症状
皮膚			脱毛症，アレルギー性皮膚炎，そう痒症，発疹，多汗	蕁麻疹，網状皮斑
筋・骨格系			筋肉疲労，筋痙縮，筋力低下，筋骨格硬直	CK(CPK)上昇，背部痛，腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠(31.9%)，浮動性めまい(7.5%)		味覚消失，平衡障害，注意力障害，頭痛，過眠症，嗜眠，記憶障害，錯感覚，鎮静，振戦，ジスキネジア，オンオフ現象，回転性めまい，体位性めまい，パーキンソニズムの増悪	めまい，ジストニア，緊張亢進，舌麻痺，運動過多，ミオクローヌス，声が出にくい，異常感覚，知覚減退，失神
自律神経系			口内乾燥，唾液増加，起立性低血圧	高血圧
感覚器			羞明，霧視，視覚障害，眼精疲労	苦味，眼のちらつき，複視，視力低下
精神神経系			不眠，異夢，悪夢，病的性欲亢進，性欲減退，不穩，攻撃性，不安，強迫性購買，抑うつ気分，錯覚，気分変動，パニック発作，病的賭博，自殺念慮，失見当識，食欲亢進，食欲不振	神経過敏，気分高揚感，早朝覚醒，ねぼけ様症状，徘徊，過食(体重増加)，健忘
消化管	悪心(17.2%)，便秘(6.1%)		腹部不快感，腹部膨満，腹痛，消化不良，おくび，胃炎，口内炎，嘔吐，体重減少，上腹部痛，胃不快感	嘔気，胃潰瘍，鼓腸放屁，イレウス
肝臓			γ-GTP上昇	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			脱水	血糖値上昇
循環器			動悸，房室性期外収縮，心室性期外収縮，心拍不整	心悸亢進，低血圧
泌尿器系			尿閉，排尿頻回，勃起不全	尿蛋白陽性
一般的全身障害			末梢性浮腫，倦怠感，疲労感，脱力感，不快感，易刺激性，転倒，ほてり，口渇	胸痛，手がピリピリする
呼吸器				呼吸困難，肺炎，しゃっくり

注) 海外添付文書及びビ・シフロール錠0.125mg，0.5mg添付文書に記載されたものであるため頻度不明。

	5. 高齢者への投与 (1) 65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照] 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。] 1) 受胎能及び一般生殖能試験（Seg. I）（2.5 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。 2) 器官形成期投与試験（Seg. II）（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。 3) 周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）（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。 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない） 8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。 (2) 処置 精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。[本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある]
--	--

	(2) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (3) 本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。 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 of 投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。
備考	

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物
販売名	ビ・シフロール錠 0.125mg/0.5mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2003 年 12 月 2 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品
化学名	(S) -2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.125mg 素錠 1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.5mg 素錠（割線）
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。
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。 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） 通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.25mg を 1 日 1 回就寝 2～3 時間前に経口投与する。投与は 1 日 0.125mg より開始し、症状に応じて 1 日 0.75mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. パーキンソン病 (1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準 1 日量 1.5～4.5mg）まで増量すること。

	と。 〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕 (2) 腎機能障害患者に対する投与法 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、次のような投与法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1回量は1.5mgとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。 〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 <table><tr><th>クレアチニン クリアランス (mL/min)</th><th>投与法</th><th>初回1日投与量</th><th>最大1日量</th></tr><tr><td rowspan="2">クレアチニン クリアランス ≥50</td><td>1日量として1.5mg未満： 1日2回投与</td><td rowspan="2">0.125mg×2回</td><td rowspan="2">4.5mg (1.5mg×3回)</td></tr><tr><td>1日量として1.5mg以上： 1日3回投与</td></tr><tr><td>50> クレアチニン クリアランス ≥20</td><td>1日2回投与</td><td>0.125mg×2回</td><td>3.0mg (1.5mg×2回)</td></tr><tr><td>20> クレアチニン クリアランス</td><td>1日1回投与</td><td>0.125mg×1回</td><td>1.5mg (1.5mg×1回)</td></tr></table> 2. 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群） 特発性レストレスレッグス症候群における1日最大投与量（0.75mg）は、パーキンソン病患者よりも低いため、クレアチニンクリアランスが20mL/min以上の腎機能障害患者では減量の必要はないが、透析中あるいはクレアチニンクリアランスが20mL/min未満の高度な腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対する本剤の投与については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。 〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕	クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量	クレアチニン クリアランス ≥50	1日量として1.5mg未満： 1日2回投与	0.125mg×2回	4.5mg (1.5mg×3回)	1日量として1.5mg以上： 1日3回投与	50> クレアチニン クリアランス ≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	3.0mg (1.5mg×2回)	20> クレアチニン クリアランス	1日1回投与	0.125mg×1回	1.5mg (1.5mg×1回)
クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量															
クレアチニン クリアランス ≥50	1日量として1.5mg未満： 1日2回投与	0.125mg×2回	4.5mg (1.5mg×3回)															
	1日量として1.5mg以上： 1日3回投与																	
50> クレアチニン クリアランス ≥20	1日2回投与	0.125mg×2回	3.0mg (1.5mg×2回)															
20> クレアチニン クリアランス	1日1回投与	0.125mg×1回	1.5mg (1.5mg×1回)															
警告	前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕																	
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕 (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者																	

使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 [症状が増悪又は発現しやすくなることがある（「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照）] (2) 腎機能障害のある患者 [副作用が発現しやすくなるおそれがあり，また，本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「副作用」，「薬物動態」の項参照）] (3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者 [副作用が発現しやすくなるおそれがある（「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照）] (4) 低血圧症の患者 [症状が悪化することがある（「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照）] (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] 2. 重要な基本的注意 (1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には，傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後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。 [「副作用」の項参照] (2) 特に投与初期には，めまい，立ちくらみ，ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので，本剤の投与は少量から開始し，血圧等の観察を十分に行うこと。また，これらの症状が発現した場合には，症状の程度に応じて，減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 [「副作用」の項参照] (3) 臨床試験において，本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ，抗コリン剤，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。 [「相互作用」，「副作用」の項参照] (4) パーキンソン病患者において，本剤の急激な減量又は中止により，悪性症候群（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。 [「副作用」の項参照] なお，特発性レストレスレッグス症候群患者においては，パーキンソン病患者よりも用量が低いため，漸減しなくてもよい。
--------	--

〔「臨床成績」の項参照〕

- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により Augmentation（夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢への症状拡大）が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。

3. 相互作用

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

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、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。〔「薬物動態」の項参照〕
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、 ブチロフェノン系薬剤、 メトクロプラミド、 ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、 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。

4. 副作用

パーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 337 例中 242 例（71.81%）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とはなかった。（承認時）

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内の臨床試験において、総症例 174 例中 102 例（58.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、悪心 52 例（29.9%）、傾眠 29 例（16.7%）、頭痛 13 例（7.5%）、胃不快感 12 例

(6.9%) 等であった。臨床検査の特定の項目において、異常変動が偏ることはなかった。
(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 突発的睡眠 (0.1～5%未満) :

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

2) 幻覚 (15.43%), 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などの適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群 (頻度不明^{注1)}) :

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

注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)。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症				過敏症状
皮膚		多汗, 蕁麻疹, 網状皮斑		そう痒症, 発疹
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇 (7.5%)	背部痛, 腰痛		
中枢・末梢神経系	ジスキネジア (17.5%), 傾眠 (16.8%), めまい (12.5%), 頭痛 (5.5%)	ジストニア, 緊張亢進, 舌麻痺, 運動過多, ミオクロヌス, 声が出にくい, 異常感覚, 知覚減退, パーキンソニズムの増悪, 浮動性めまい	失神	
自律神経系	口内乾燥 (8.3%)	起立性低血圧, 高血圧, 唾液増加		
感覚器		苦味, 眼のちらつき, 複視, 羞		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, 悪夢, 徘徊		病的性欲亢進, 性欲減退, 過食 (体重増加), 病的賭博, 強迫性購買, 健忘, 不穏
消化管	悪心 (29.9%), 嘔気 (16.9%),	腹痛, 胃潰瘍, 口内炎, 胃炎, 鼓腸放屁, イレ		体重減少

		消化不良 (11.9%), 便秘 (9.0%), 胃不快感 (6.9%), 嘔吐 (5.9%)	ウス, 上腹部痛		
	肝臓		肝機能異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇等)		
	内分泌		プロラクチン低下, 成長ホルモン上昇		
	代謝		血糖値上昇		
	循環器		心悸亢進, 低血圧, 動悸		
	泌尿器系		排尿頻回, 尿蛋白陽性		
	一般的全身障害		末梢性浮腫, 胸痛, 倦怠感, 疲労感, 脱力感, 手がピリピリする, 転倒, 口渇		
	呼吸器		呼吸困難	肺炎	

5. 高齢者への投与

(1) パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において 65 歳以上の高齢者で非高齢者に比し, 幻覚等の精神症状の発現率が高い傾向が認められているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には, 減量又は投与を中止するとともに, 必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

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

【「薬物動態」の項参照】

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 投与しないこと。

【妊娠中の婦人に対する使用経験がなく, 安全性は確立していない。なお, 動物 (ラット) を用いた生殖発生毒性試験で, 次のことが認められている。】

1) 受胎能及び一般生殖能試験 (Seg.I) (2.5mg/kg) で, 血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。

2) 器官形成期投与試験 (Seg.II) (1.5mg/kg) で, 血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。

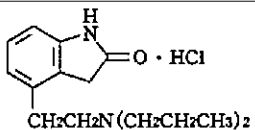
3) 周産期及び授乳期投与試験 (Seg.III) (0.5mg/kg 以上) で, 血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。

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

【ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており, 乳汁分泌を抑制

	する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない） 8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により，悪心，嘔吐，過度の鎮静，運動過多，幻覚，激越，低血圧等の症状の発現が予想される。 (2) 処置 精神症状が見られた場合には，抗精神病薬の投与を考慮する。また，胃洗浄，活性炭の使用，輸液の点滴静注，心電図モニター等の適切な処置とともに，一般的な支持療法も考慮すること。なお，血液透析による除去は期待できない。 〔「薬物動態」の項参照〕 9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 本剤は光に対して不安定なため，服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。 10. その他の注意 ラットのがん原性試験（24ヶ月間混餌投与）において，2 mg/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。
備考	2010年1月改訂（第3版）

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	ロピニロール塩酸塩錠
販売名	レキップ錠 0.25mg/1mg/2mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2006 年 10 月 20 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品
化学名	4-[2- (Dipropylamino) ethyl]-2-indolinonemonohydrochloride
化学構造式	 <chem>CC(C)CN(CC(C)C)CCc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)O.[Cl-]</chem>
剤型・含量	1 錠中にロピニロール塩酸塩 0.285mg (ロピニロールとして 0.25mg) フィルムコート錠 1 錠中にロピニロール塩酸塩 1.14mg (ロピニロールとして 1mg) フィルムコート錠 1 錠中にロピニロール塩酸塩 2.28mg (ロピニロールとして 2mg) フィルムコート錠
効能・効果	パーキンソン病
用法・用量	通常, 成人にはロピニロールとして 1 回 0.25mg, 1 日 3 回 (1 日量 0.75mg) から始め, 1 週毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し, 4 週目に 1 日量を 3mg とする。以後経過観察しながら, 必要に応じ, 1 日量として 1.5mg ずつ 1 週間以上の間隔で増量し, 維持量 (標準 1 日量 3~9mg) を定める。いずれの投与量の場合も 1 日 3 回に分け, 経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, ロピニロールとして 1 日量 15mg を超えないこととする。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 本剤の投与は「用法・用量」に従い少量から始め, 消化器症状 (悪心, 嘔吐等), 血圧等の観察を十分に行い, 忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また, 本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。 (2) 一般に空腹時投与において悪心, 嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため, 食後投与が望ましい。
警告	前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり, また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので, 患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等につ

	いてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）
禁忌	（次の患者には投与しないこと） （1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕 （2）重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。〕 （3）低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。〕 （4）重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者〔本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。〕 （5）肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。〕 （6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 （1）突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には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に注意すること。なお、海外において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。（「副作用」の項参照） （2）起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 （3）本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照） （4）本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。〔類薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩等）において、急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、

ショック症状等の悪性症候群（Syndrome malin）があらわれたとの報告がある。
（「副作用」の項参照）]

(5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主に CYP1A2 により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等	本剤の作用が減弱することがある。	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。
CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等	シプロフロキサシンとの併用により Cmax 及び AUC がそれぞれ約 60%及び 84%増加したことが報告されている。本剤投与中にこれらの薬剤を 与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
エストロゲン含有製剤	高用量のエストロゲンを投与した患者で本剤の血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。	機序不明

4. 副作用

承認時までの調査症例 723 例中 498 例（68.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心 139 例（19.2%）、めまい 63 例（8.7%）、CK（CPK）増加 63 例（8.7%）、幻覚 53 例（7.3%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

1) 突発的睡眠、極度の傾眠：前兆のない突発的睡眠（頻度不明注）、極度の傾眠（0.3%）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
（「重要な基本的注意」の項参照）

2) 幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄：幻覚（7.3%）、妄想（3.0%）、興奮（1.4%）、錯乱（1.2%）、譫妄（0.6%）等の精神症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬の場合）

悪性症候群（Syndrome malin）：類薬（プラミペキソール塩酸塩水和物、プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩等）で、急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれたとの報告がある。このような場合には、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。

(3) その他の副作用

次のような症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		発疹	蕁麻疹、血管浮腫、そう痒等
精神系			リビドー亢進
神経系	めまい（8.7%）、傾眠（6.2%）、ジスキネジー（5.5%）		失神
血管障害		起立性低血圧、低血圧	
胃腸障害	悪心（19.2%）	消化不良、腹痛、嘔吐、便秘	
その他		末 性浮腫	

注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

臨床試験において高齢者に幻覚等の精神症状が多くみられたので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で胎児毒性（体重減少、死亡数増加及び指の奇形）が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与によりドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。

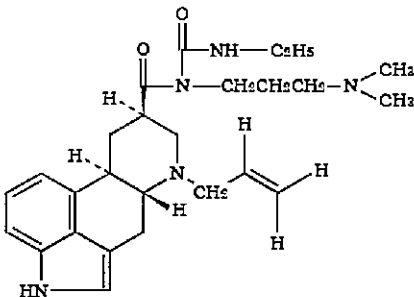
処置：適宜、胃洗浄等行い、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗薬（抗精神病薬、メトクロプラミド等）投与により症状が軽減することがある。

なお、血液透析による除去の効果については不明である。

9. 適用上の注意

	薬剤交付時：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。] 10. その他の注意 動物実験（ラット）で 1.5～50mg/kg/日の 2 年間投与により，精巣 Leydig 細胞の過形成，腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお，マウスではがん原性は認められていない。
備考	2009 年 7 月改訂（第 6 版）

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	カベルゴリン
販売名	カバサル錠 0.25mg／1.0mg
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	1999 年 6 月 16 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学名	(-)-1-[(6aR,9R,10aR)-7-allyl-4,6,6a,7,8,9,10,10aoctahydroindolo[4,3-fg]quinoline-9-carbonyl]-1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylurea
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中カベルゴリン 0.25 mg 1 錠中カベルゴリン 1.0 mg 素錠
効能・効果	①パーキンソン病 ②乳汁漏出症 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） ③産褥性乳汁分泌抑制 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 パーキンソン病治療において，非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕
用法・用量	①パーキンソン病 通常，成人にはカベルゴリンとして 1 日量 0.25mg から始め，2 週目には 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，維持量を定めるが，最高用量は 1 日 3mg とする。いずれの投与量の場合も 1 日 1 回朝食後経口投与する。 ②乳汁漏出症 高プロラクチン血性排卵障害

	高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） 通常、成人には1週1回（同一曜日）就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量 0.25mg から始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を 0.25mg ずつ増量し、維持量（標準1回量 0.25～0.75mg）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は 1.0mg とする。 ③産褥性乳汁分泌抑制 通常、成人にはカベルゴリンとして 1.0mg を胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。 [用法・用量に関連する使用上の注意] 1. 本剤投与は、少量から開始し、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。 2. パーキンソン病治療において、本剤の減量・中止が必要な場合は、漸減すること。[本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群（Syndrome malin）があらわれることがある（「副作用」の項参照）。] 3. 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、胎児娩出後4時間以内の投与は避け、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、胎児娩出後2日以内に投与することが望ましい。 投与後（特に投与当日）は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[類薬において血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれたとの報告がある。]
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 麦角製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 3. 妊娠中毒症の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕 4. 産褥期高血圧の患者〔産褥期に痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するおそれがある。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）高度の肝機能障害又はその既往のある患者〔外国で重度の肝不全患者で本剤の血中AUCが上昇することが明らかにされている。〕 （2）胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、後腹膜線維症又はその既往歴のある患者〔これらを悪化させるおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 （3）消化性潰瘍や消化管出血又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

	(4) レイノー病の患者〔末梢血管障害を悪化させるおそれがある。〕 (5) 精神病又はその既往歴のある患者〔ドパミン受容体作動性のため統合失調症の症状である幻覚、妄想などを悪化させる可能性がある。〕 (6) 低血圧症患者〔血圧低下がみられることがある。〕 (7) 重篤な心血管障害又はその既往歴のある患者〔外国で狭心症の報告がある。〕 (8) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害などの著明な患者〔外科的な処置を必要とする下垂体腺腫の場合、類薬の使用により残存腺腫の線維化及び易出血性の変化が起こり、手術の際に腺腫の摘出に支障を来すことや、髄液鼻漏を来すことが報告されている。〕 (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。ただし、パーキンソン病の患者に対しては投与しないことが望ましい。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (10) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕 (2) 本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。 1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。 2) 本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕 (3) 間質性肺炎、胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、後腹膜線維症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、胸痛、息切れ、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。〔「副作用」の項参照〕 (4) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧がみられることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業には従事させないよう注意すること。〔「副作用」の項参照〕 (5) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が
--	--

起こる可能性があるので、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること。[「その他の注意」(2)の項参照]

- (6) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。
- (7) 妊娠を希望する患者に本剤を投与する場合には、妊娠を早期に確認するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (8) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害では、投与開始前にトルコ鞍の検査を行うこと。
- (9) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷褌法等の補助的方法を併用すること。
- (10) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤の代謝には CYP3A4 が関与している。[「薬物動態」の項参照] CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤	血圧降下作用を増強することがある。	作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の相乗・相加作用による。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 （クロルプロマジン等） ブチロフェノン系薬剤 （ハロペリドール等） メトクロプラミド等	相互に作用を減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。
マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン）	本剤の副作用が増強する可能性がある。	マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を阻害するので、併用により本剤の代謝が阻害される可能性がある。

4. 副作用

<パーキンソン病>

調査症例数 821 例中、副作用発現症例は 346 例（42.1%）であり、副作用発現件数は延べ 723 件であった。その主なものは、消化器症状で嘔気 114 件（13.9%）、食欲不振 75 件（9.1%）、胃部不快感 75 件（9.1%）、口渇 37 件（4.5%）、嘔吐 21 件（2.6%）、

	便秘 20 件 (2.4%), 精神症状で幻覚 45 件 (5.5%), 妄想 15 件 (1.8%), 興奮 11 件 (1.3%), 眠気 10 件 (1.2%), 神経症状でふらつき 31 件 (3.8%), めまい 25 件 (3.0%), 頭重感 17 件 (2.1%), 循環器系で起立性低血圧 24 件 (2.9%) 等であった。 臨床検査成績の異常変動は, 主に血色素量減少 6.4% (48/748 件), ヘマトクリット値減少 6.3% (47/748 件), 赤血球数減少 5.1% (38/748 件), 白血球数減少 2.5% (19/748 件), CK (CPK) 上昇 10.2% (65/638 件), LDH 上昇 7.5% (56/744 件), ALT (GPT) 上昇 4.8% (36/757 件), AST (GOT) 上昇 3.7% (28/757 件), 総コレステロール上昇 1.6% (12/738 件), Al-P 上昇 2.3% (17/742 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の使用成績調査 3,179 例中, 副作用発現症例は 625 例 (19.7%) であり, 副作用発現件数は延べ 905 件であった。その主なものは, 嘔気・悪心 112 件 (3.5%), 幻覚 63 件 (2.0%) であった。(再審査終了時) <乳汁漏出症, 高プロラクチン血性排卵障害, 高プロラクチン血性下垂体腺腫> 調査症例数 335 例中, 副作用発現症例は 82 例 (24.5%) であり, 副作用発現件数は延べ 196 件であった。その主なものは, 消化器症状で嘔気・悪心 48 件 (14.3%), 嘔吐, 便秘各 13 件 (3.9%), 精神・神経症状で頭痛 37 件 (11.0%), めまい 12 件 (3.6%), ふらつき 8 件 (2.4%) 等であった。 臨床検査成績の異常変動は, 主にトリグリセライドの上昇 2.4% (7/292 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の特定使用成績調査 110 例中, 副作用発現症例は 9 例 (8.2%) であり, 副作用発現件数は延べ 12 件であった。その主なものは, 嘔気・悪心 3 件 (2.7%), 眠気 2 件 (1.8%) であった。(再審査終了時) <産褥性乳汁分泌抑制> 調査症例数 347 例中, 副作用発現症例は 13 例 (3.7%) であり, 副作用発現件数は延べ 18 件であった。その主なものは, 頭痛 4 件 (1.2%) であった。 臨床検査成績の異常変動は, 主に ALT (GPT) 上昇 3.2% (10/310 件), AST (GOT) 上昇 2.9% (9/310 件), 血小板数増加 1.8% (5/271 件), 総コレステロール上昇 1.6% (5/305 件) であった。(承認時までの調査の集計) 市販後の特定使用成績調査 220 例中, 副作用発現症例は 7 例 (3.2%) であり, 副作用発現件数は延べ 8 件であった。その主なものは, 頭痛 2 件 (0.9%) であった。(再審査終了時) (1) 重大な副作用 1) 幻覚 (2.0%), 妄想 (0.6%), 失神 (0.1%未満), せん妄 (0.1%), 錯乱 (0.1%未満): 幻覚, 妄想, 失神, せん妄, 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, 休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満): パーキンソン病治療において, 本剤の急激な減量又は中止により, 高熱, 意識障害, 高度の筋硬直, 不随意
--	---

運動，血清 CK（CPK）上昇等があらわれることがある。このような場合には，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。なお，投与継続中に同様の症状があらわれることがある。

- 3) 間質性肺炎（0.1%未満）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難，肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には，速やかに胸部 X 線検査を実施し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) 胸膜炎（頻度不明）^{注)}，胸水（0.1%未満），胸膜線維症（頻度不明）^{注)}，肺線維症（頻度不明）^{注)}，心膜炎（頻度不明）^{注)}，心嚢液貯留（頻度不明）^{注)}：胸膜炎，胸水，心嚢液貯留があらわれることがある。また，本剤の長期投与又はドパミン受容体刺激作用を有する麦角製剤の治療歴のある患者に本剤を投与した場合，胸膜線維症，肺線維症，心膜炎があらわれることがある。本剤の投与中に胸痛，浮腫，呼吸器症状等があらわれた場合には，速やかに胸部 X 線検査を実施し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) 心臓弁膜症（頻度不明）^{注)}：十分な観察（聴診等の身体所見，胸部 X 線，CT 等）を定期的に行い，心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には，速やかに胸部 X 線検査，心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚，心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 6) 後腹膜線維症（頻度不明）^{注)}：後腹膜線維症が報告されているので，観察を十分に行い，背部痛，下肢浮腫，腎機能障害等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7) 突発的睡眠（0.1%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。
- 8) 肝機能障害（0.9%），黄疸（頻度不明）^{注)}：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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。
- 9) 狭心症（頻度不明）^{注)}，肢端紅痛症（頻度不明）^{注)}：狭心症，肢端紅痛症があらわれたとの報告がある。

注）国内又は海外での自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には，観察を十分に行い，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

<パーキンソン病>

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
消化器	嘔気・悪心，食欲	便秘，下痢，胃のもたれ感，	

	不振, 胃部不快感, 口渇, 嘔吐	口内炎, 腹痛, 胃痛, 胸やけ, 胃炎	
精神神経系	ふらつき, 傾眠	興奮, 不眠, 不安, 抑うつ, 徘徊等の精神症状, めまい, 頭重感, 頭痛, ジスキネジア, 睡眠時ミオクローヌス等の神 経症状, 攻撃性	病的性欲亢 進, 病的賭博
循環器		起立性低血圧, 血圧低下, 立 ちくらみ, 動悸, 浮腫, 高血 圧, 胸部不快感, 胸痛	指の血管攣 縮
呼吸器		息苦しさ	
血液		赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット値減少, 血小 板数減少, 白血球数 少, 白血 球数増加	
過敏症		発疹, 顔のほてり, 痒痒, 紅 斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹	
泌尿器		排尿障害, 尿失禁	
その他		CK (CPK) 上昇, 倦怠感, 総 コレステロール上昇, 筋肉痛, 発汗, 脱毛, 下肢の痙攣, 無 力症	

<乳汁漏出症, 高プロラクチン血性排卵障害, 高プロラクチン血性下垂体腺腫>

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)
消化器	嘔気・悪心, 便秘, 嘔吐	下痢, 腹痛, むかつき, 胃部不快感, 胃炎, 胃痛, 胸やけ,	
精神神経系	頭痛, めまい, 眠 気, ふらつき	いらいら感	うつ病, 異常感覚, 攻撃性, 的性欲 亢進, 病的賭博
循環器		立ちくらみ, 動悸, 血圧 低下, 浮腫	指の血管攣縮
呼吸器			息苦しさ
血液		血小板数減少, 白血球数 減少	血色素量減少
過敏症		ほてり, 発疹	紅斑, 顔面浮腫, 蕁麻疹, 痒痒
その他	トリグリセライド 上昇	痤瘡, 倦怠感, 脱毛	乳房痛, 下肢の痙 攣, 無力症, CK (CPK) 上昇

<産褥性乳汁分泌抑制>

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)
消化器		嘔気・悪心, 胃痛	嘔吐, 腹痛, 胃部不快感
精神神経系	頭痛	ふらつき, 頭重感	傾眠, 一過性半盲, 攻撃性, 病的性欲亢進, 病的賭博
循環器		立ちくらみ, ほてり, 浮腫	指の血管攣縮, 動悸
呼吸器			息苦しさ
血液		血小板数増加, 白血球数減 少	
過敏症		蕁麻疹, 痒痒	発疹, 紅斑, 顔面浮腫
その他		総コレステロール上昇, ト リグリセライド上昇, 倦怠 感	鼻血, 下肢の痙攣, 脱毛, 無力症, CK (CPK) 上昇

注) 国内又は海外での自発報告のため頻度不明

	5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多い ため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を視 察しながら慎重に投与すること。 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 <パーキンソン病> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中 の投与に関する安全性は確立していない。生殖発生毒性試験（サル）においてパ ーキンソン病の臨床用量上限までの安全性は確認されていない。〕 <乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫> 本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止することが望ましいが、 やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合 にのみ投与すること。なお、下垂体腺腫のある患者では本剤の投与中止により妊娠 中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、 腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。〔妊娠中の投与に関 する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳婦 1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕 2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授 乳を中止すること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、ラットでは カベルゴリン及び代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。さらに 乳児における安全性は確立していない。〕 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 ヒトで過量投与した経験はないが、ドパミン受容体の過剰刺激に伴う症状が発現 すると予想される。すなわち、悪心、嘔吐、胃部不快感、幻覚、妄想、頭重感、 めまい、起立性低血圧がおこることがある。必要に応じて血圧を維持するための 支持療法、又は著しい幻覚などに対してはドパミン拮抗薬の投与等を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔をおこして縦隔 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。〕 10. その他の注意 (1) 類薬をプロラクチン産生下垂体腺腫が高度に浸潤した患者に投与し、腺腫の縮 小により髄液鼻漏がみられたとの報告がある。
--	---

	(2) 類薬の動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍がみられた例があるとの報告がある。
備考	2009 年 11 月改訂（第 15 版）

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	タリペキソール塩酸塩
販売名	ドミン錠 0.4
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	1996 年 4 月 16 日
再評価年月日	—
再審査年月日	2008 年 6 月 17 日
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学名	6-allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepine dihydrochloride
化学構造式	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{N} \end{array} \text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$
剤型・含量	1 錠中タリペキソール塩酸塩 0.4mg 素錠（割線）
効能・効果	パーキンソン病
用法・用量	通常、成人にはタリペキソール塩酸塩として 1 日 1 回 0.2mg 又は 0.4mg を夕食後に経口投与から始め、経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 0.4mg ずつ漸増し、維持量（標準 1 日 1.2mg～3.6mg）を定める。1 日量がタリペキソール塩酸塩として 0.8mg の場合は 2 回に分けて朝食後及び夕食後に、1.2mg 以上の場合は 3 回に分けて毎食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〔動物（ラット）を用いた生殖・発生毒性試験で、出生児体重の低下及び胎児体重の低下が認められている。〕 （2）本剤の成分又はクロニジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）低血圧症の患者 〔血圧低下がみられることがある。〕 （2）てんかん又はその既往歴のある患者 〔発作を誘発又は悪化させるおそれがある。〕 （3）アルコール依存又はその既往歴のある患者 〔アルコールとの相互作用で鎮静作用が増強されるおそれがある。〕 （4）薬物依存又はその既往歴のある患者 〔依存性薬物の作用を増強するおそれがある。〕 （5）レイノー病の患者 〔末・血管障害を悪化させるおそれがある。〕

	(6) 幻覚, 妄想, せん妄, 興奮, イライラ感, 不安, 悪夢 (以下, 幻覚, 妄想等) の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 [幻覚, 妄想等が増悪又は発現し易くなることがある。臨床試験における発現率: 37.1% (23 例/62 例)] (7) 重篤な心疾患, 腎疾患, 肝疾患, 肺疾患及び内分泌機能障害又はそれらの既往歴のある患者 [副作用が発現し易くなるおそれがある。] (8) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (9) Yahr 重症度が高い患者 (IV 度以上) [Yahr 重症度が高くなるに従い, 他の抗パーキンソン剤を併用することが多くなるため, 幻覚, 妄想等の副作用が発現し易くなることがある。臨床試験における発現率: 19.5% (23 例/118 例)] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与は, 少量 (1 日 0.2mg 又は 0.4mg) から開始し, 観察を十分に行い, 特に幻覚, 妄想等の精神神経系の副作用 (「副作用」の項参照) に注意し, 慎重に維持量 (標準 1 日 1.2mg~3.6mg) まで増量すること。 (2) 臨床試験においては, 幻覚, 妄想等の副作用が発現し易いことが認められている (「副作用」の項参照)。 また, 以下の患者では幻覚, 妄想等の副作用の発現率が高い傾向にあるので, 投与に際しては十分注意すること。 1) 幻覚, 妄想等の既往歴のある患者 (「慎重投与」の項参照) 2) 高齢者 (「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照) 3) Yahr 重症度が高い患者 (IV 度以上) (「慎重投与」の項参照) 4) 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) を使用している患者 (「相互作用」の項参照) (3) 幻覚, 妄想等の副作用 (「副作用」の項参照) 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, 必要に応じ抗精神病薬を使用する等適切な処置を行うこと。 (4) 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, 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) の上昇等を症状とする Syndrome malin (悪性症候群) があらわれることがある。] (5) 前兆のない突発的睡眠, 傾眠, 注意力・集中力・反射機能等の低下, ふらつき, めまい及び起立性低血圧がみられることがあり, 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が報告されている。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。
--	--

(6) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

[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
降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により降圧作用増強の可能性が考えられる。
アルコール	鎮静作用が増強されるおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により鎮静作用増強の可能性が考えられる。
フェノチアジン系薬剤、 ブチロフェノン系薬剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤との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)	幻覚、妄想等の副作用が増強されることがある。	臨床試験における発現率は16.8% (66例/392例)であった。

4. 副作用

臨床試験：調査症例490例中、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が報告されたのは257例(52.45%)であった。主な副作用は傾眠96件(19.59%)、幻覚58件(11.84%)、悪心48件(9.80%)、胃部不快感41件(8.37%)等であった。

使用成績調査：調査症例3,212例中、副作用が報告されたのは1,041例(32.41%)であった。主な副作用は傾眠468件(14.57%)、悪心150件(4.67%)、幻覚136件(4.23%)、嘔吐73件(2.27%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 突発的睡眠(0.1%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) Syndrome malin(悪性症候群)(0.1%未満)：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。

3) 幻覚(5%以上)、妄想(0.1~5%未満)、せん妄(0.1~5%未満)：幻覚、妄想、せん妄があらわれることがあるので、このような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、必要に応じ抗精神病薬を使用する等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	悪心	食欲不振、胃部不快感、嘔吐、口渇、便秘、心窩部痛、胸やけ	口内炎	
精神神経系 ^{注)}	傾眠	興奮、不安、イライラ感、悪夢、ジスキネジア、不眠、倦怠感、疲労感、頭痛、頭重感、ぼんやり、下肢の異常感覚	四肢・怠感	病的性欲亢進
循環器		ふらつき、めまい、起立性低血圧、ほてり、胸部不快感、動悸、立ちくらみ	指先冷感、顔面蒼白	
肝臓		GOT 上昇、GPT 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇		
腎臓			クレアチニン上昇	
血液		赤血球数減少	白血球数減少、血色素量減少	
皮膚		発疹	発赤、網状皮斑	
その他		プロラクチン分泌抑制、成長ホルモン分泌異常、浮腫、CK (CPK) 上昇、冷汗、視力異常、四肢のふるえ	寒気、眼瞼痙攣、目の乾燥感、背痛、舌がヒリヒリする	

注) 興奮、不安、イライラ感、悪夢が発現した場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

臨床試験において高齢者に幻覚、妄想等の副作用の発現が高い傾向が認められているので（臨床試験における発現率：20.5% ((42 例/205 例))、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

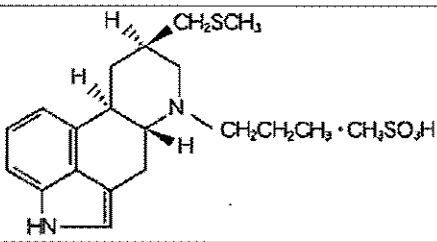
なお、これらの副作用があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じ抗精神病薬を使用する等適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物（ラット）を用いた生殖・発生毒性試験で次のことが認められている。〕

	1) 受胎能及び一般生殖試験 (Seg.I) (0.5mg/kg) で出生児体重の低下が認められている。 2) 器官形成期投与試験 (0.3mg/kg) で胎児体重の低下が認められている。 3) 周産期及び授乳期投与試験 (0.5mg/kg) で出生児体重の低下が認められている。 (2) 授乳中の婦人に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。[動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。] 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。 8. 適用上の注意 薬剤交付時 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，更には穿孔をお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。)
備考	2008 年 9 月改訂 (第 7 版)

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ペルゴリドメシル塩酸
販売名	ペルマックス錠 50 μ g/250 μ g
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	1994 年 7 月 1 日
再評価年月日	—
再審査年月日	2005 年 3 月 17 日
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学名	(-)-8 β - [(methylthio)methyl] -6-propylergolinemonomethanesulfonate
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中ペルゴリドとして 50 μ g, (錠剤) 1 錠中ペルゴリドとして 250 μ g, (錠剤)
効能・効果	パーキンソン病 <効能・効果に関連する使用上の注意> 非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。[「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]
用法・用量	本剤は通常，L-dopa 製剤と併用する。 通常，ペルゴリドとして 1 日 1 回 50μg を夕食直後 2 日間投与する。以後，2 ないし 3 日ごと，1 日用量として 50μg ずつ増量し，第 1 週末には 1 日用量として 150μg を投与する。 第 2 週目は 1 日用量として 300μg より開始し，2 ないし 3 日ごと 1 日用量として 150μg ずつ増量する。第 2 週末には 1 日用量として 600μg を投与する。1 日用量 100μg の場合は朝食及び夕食直後に，1 日用量 150μg 以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。 第 3 週目は 1 日用量 750μg より開始し，以後有効性及び安全性を考慮しつつ増量し，維持量（標準 1 日 750～1250μg）を定める。 なお，上に定める投与量増量速度は随伴症状，年齢等により適宜増減する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤の投与は，少量から開始し，消化器症状（悪心，嘔吐等），血圧等の観察を十分に行い，慎重に維持量まで増量すること。 2. 本剤の服用中に幻覚があらわれることがある。また，本剤を長期にわたり服用している患者で，投与を突然中止すると幻覚を誘発するおそれがあるので，中

	止する際には漸減すること。
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 既往に麦角製剤に対しての過敏症を有する患者 2. 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 精神病又はその既往のある患者〔ドパミン受容体作動性のため統合失調症の症状である幻覚、妄想等を悪化させる可能性がある。〕 (2) 不整脈又はその既往のある患者〔心房性期外収縮、洞性頻脈発症例の増加が報告されている。〕 (3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液、後腹膜線維症又はその既往のある患者(特に、麦角製剤投与中にこれらの疾患・症状を発現したことがある患者)〔これらを悪化させる可能性がある。〕 (4) 肝障害又はその既往のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕 (5) 腎障害又はその既往のある患者〔腎障害等の症状が悪化することがある。〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) レイノー病の患者〔末梢血管障害を悪化させるおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕 (2) 本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。 1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。 2) 本剤投与中は、投与開始後 3～6 ヶ月以内に、それ以降は少なくとも 6～12 ヶ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察(聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等)を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕 (3) 線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察(身体所見、X 線、心エコー、CT 等)を適宜行うこと。〔「副作用」の項参照〕 (4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合に

は、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。[「副作用」の項参照]

- (5) 体位性ないし持続性の低血圧がみ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い、慎重に投与すること。
- (6) 前兆のない突発的睡眠、傾眠がみられることがあるので、自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。
- (7) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状	機序
降圧作用を有する薬剤	血圧低下がみられることがある。	本剤は降圧作用を有するため、血圧降下剤の作用を増強する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、 メトクロプラミド等）	本剤の作用が減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬である。
蛋白結合に影響することが 判明している薬剤	本剤の作用が増強されることがある。	本剤は 90%以上が血漿蛋白と結合するため、非結合型の血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

承認時迄に国内で行われた初期並びに後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験（二重盲検試験）参加総計 595 例中 278 例（46.7%）に認められた主な副作用は、悪心（17.8%）、胃部不快感・胸やけ（14.3%）、食欲不振（9.6%）、幻覚（5.9%）、嘔吐（5.4%）、ジスキネジア（5.4%）、めまい・ふらつき（4.9%）等であった。

長期試験においては、参加総計 376 例中 185 例（49.2%）に、短期試験で認められた副作用に加え、すくみ足（0.8%）、排尿障害（0.8%）、口中しびれ感・異和感（0.5%）、呼吸困難・息切れ（0.5%）、貧血（0.5%）、熱感（0.5%）、摂食異常（0.5%）、腰痛・肩こり（0.5%）、肝機能障害（0.5%）等が認められた。臨床検査値異常としては、初期並びに後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験（二重盲検試験）の L-dopa 併用群 446 例において ALP（3.3%）、AST（GOT）（1.6%）、ALT（GPT）（2.7%）、LDH（2.2%）各々の上昇、ヘモグロビン低下（2.2%）、白血球減少（2.2%）、尿潜血（2.1%）等が認められた。

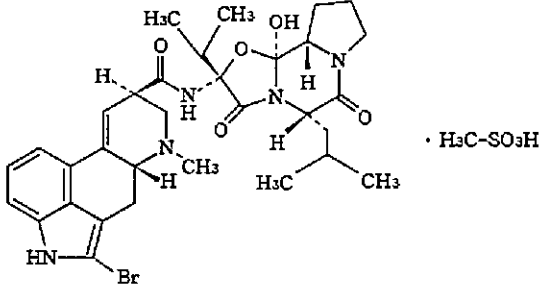
また、使用成績調査（再審査終了時）においては 3014 例中 1082 例（35.9%）に副作用が認められた。主な副作用は嘔気（15.0%）、嘔吐（5.6%）、食欲不振（4.2%）、胃部不快感（3.9%）、幻覚（3.3%）であった。長期使用に関する特別調査（再審査終了時）においては 158 例中 66 例（41.8%）に副作用が認められた。主な副作用

	は嘔気 (19.0%), 幻覚 (8.2%), 食欲不振 (7.6%), 胃不快感 (6.3%), 嘔吐 (5.7%), 浮腫 (3.2%) であった。 (1) 重大な副作用 以下の重大な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。なお、中止する際には、悪性症候群 (Syndrome malin) が発現するおそれがあるので、留意すること。 1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明): 高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清 CK (CPK) の上昇等があらわれることがある。投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺炎 (0.1%未満): 発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。 3) 胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心膜滲出液 (頻度不明): 胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 心臓弁膜症 (頻度不明): 十分な観察 (聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等) を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 後腹膜線維症 (頻度不明): 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 突発的睡眠 (頻度不明): 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、投与を中止あるいは減量し、適切な処置を行うこと。 7) 幻覚、妄想 (5%以上)、せん妄 (0.1~5%未満) 8) 腸閉塞 (0.1~5%未満) 9) 意識障害、失神 (0.1%未満): 過度の血圧低下を起こし、一過性の意識障害、失神があらわれることがある。 10) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満): AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。 11) 血小板減少 (0.1~5%未満)
--	---

(2) その他の副作用			
副作用分類	5%以上又は 頻度不明 (頻度不明には*)	0.1～5%未満	0.1%未 満
過敏症 ^{注1}		発疹、紅斑等	
精神神経系 ^{注2}	不安・興奮・焦燥感、 ジスキネジア、めまい・ふらつき、強剛*	傾眠・ねむけ、頭がボーッとする、不眠、徘徊、夜間驚愕・夜間発声、うつ状態、性欲亢進等の精神症状、頭痛・頭重感、口内異和感、四肢のしびれ、すくみ足、振戦、無動、ジストニア、味覚障害、眼瞼痙攣、硬直感等の神経症状	錯乱
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感・胸やけ、食欲不振	便秘、口渇、胃痛・心窩部痛、腹部膨満感、口内炎・口中のあれ、下痢等	消化性潰瘍
肝臓 ^{注2}		肝機能異常 (AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, γ-GTP, LDH, ビリルビン)	
循環器	レイノー現象*	立ちくらみ・起立性低血圧、動悸、不整脈、徐脈、前胸部圧迫感、血圧上昇、血圧低下	
呼吸器	しゃっくり*	呼吸困難感・息切れ、鼻閉	
血液 ^{注2}		白血球減少、血小板減少、貧血	
腎臓 ^{注2}	BUN 上昇*, クレアチニン上昇*	浮腫、尿蛋白、尿潜血	
泌尿器		排尿障害	尿閉、尿失禁
その他	嚔下性肺炎*, 発熱*, CK (CPK) 上昇*, 疼痛*, 紅痛症 (四肢の熱感・発赤・痛みを伴う腫れ)	全身倦怠感、脱力感、熱感、発汗・冷汗、月経停止、摂食異常、耳痛、脱毛	視覚異常
注1：症状（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。 注2：症状（異常）が認められた場合には、必要に応じ投与を中止あるいは減量し、適切な処置を行うこと。なお、中止あるいは減量する際には、悪性症候群 (Syndrome inalin) が発現するおそれがあるので、慎重に漸減することが望ましい。 5. 高齢者への投与 本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 外国で本剤の投与を受けた女性の一部が妊娠し、33 妊娠例で健児を出産したが、6 妊娠例では先天異常（重度 3 例、軽度 3 例）が認められたとの報告があるの			

	で、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 (2) ヒト乳汁移行の有無は不明であるが、薬理作用より乳汁分泌を抑制する可能性がある。また、乳児における安全性は確立していないので、本剤を必要とする婦人は授乳してはならない。 7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] 8. 過量投与 徴候、症状：1 回量 60mg を故意に服用した患者で嘔吐、低血圧、興奮が、また、処方量 1 日当たり 7mg のかわりに 1 日当たり 19mg を誤って 3 日間服用した患者では、重篤な幻覚が、更に、処方量 0.7mg のかわりに不注意で 7mg を投与された患者では動悸、低血圧、心室性期外収縮が認められている。 処置：呼吸、循環器のモニターとともに一般的な支持療法を行い、活性炭の使用も考慮する。多くの例において催吐、胃洗浄よりも有効である。抗不整脈剤、フェノチアジン、ブチロフェノン系の抗精神病薬の投与も必要に応じ考慮する。透析、血液灌流の効果は確立されていない。 9. 適用上の注意 (1) 本薬の動物試験で眼刺激性及び吸入毒性が認められており、また、本剤の粉碎時に異臭、頭重感等が認められたとの報告がある。 このため、 1) 粉碎は避けること。 2) 本剤は服薬直前に包装より取り出すこと。 (2) 薬剤交付時 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。] 10. その他の注意 (1) 動物実験（ラット及びマウス）で、長期大量投与により、子宮内膜腫瘍が低率で発生したとの報告がある。 (2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (3) 外国の研究において、1 日 3000 μg より多い投与量では、線維化による心臓弁膜症のリスクが高いとの報告がある。
備考	2010 年 4 月改訂（第 13 版）

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	プロモクリプチンメシル酸塩錠
販売名	パーロデル錠 2.5mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	1978 年 8 月 1 日
再評価年月日	—
再審査年月日	1991 年 3 月 6 日
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学名	(5'S)-2-Bromo-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(2-methylpropyl)ergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中プロモクリプチンメシル酸塩（日局）2.87mg （プロモクリプチンとして 2.5mg）含有 素錠
効能・効果	末端肥大症 下垂体性巨人症 乳汁漏出症 産褥性乳汁分泌抑制 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る） パーキンソン症候群
用法・用量	末端肥大症 下垂体性巨人症 通常，プロモクリプチンとして 1 日 2.5mg～7.5mg を 2～3 回に分けて食直後に経口投与する。 なお，年齢，症状に応じ適宜増減する。 乳汁漏出症 産褥性乳汁分泌抑制 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）

	通常、プロモクリプチンとして 1 日 1 回 2.5mg を夕食直後に経口投与し、効果をみながら 1 日 5.0～7.5mg まで漸増し、2～3 回に分けて食直後に経口投与する。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。 パーキンソン症候群 通常、プロモクリプチンとして 1 日 1 回 1.25mg 又は 2.5mg を朝食直後に経口投与から始め、1 又は 2 週毎に 1 日量として 2.5mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日 15.0～22.5mg）を定める。1 日量はプロモクリプチンとして 5.0mg の場合は朝食及び夕食直後に、7.5mg 以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊娠中毒症の患者〔産褥期における痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するリスクが高い。〕 3. 産褥期高血圧の患者（2. の項参照） 4. 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な患者〔この様な患者では手術療法が第一選択となる。〕 （2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） （3）肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕 （4）消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕 （5）レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 （6）精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕 （7）重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕 （8）腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 （1）著しい血圧下降、前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。 （2）本剤投与は、少量から開始し、血圧、血液学的検査等の観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。

- (3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血症性排卵障害では、投与開始前に、トルコ鞍の検査を行うこと。
- (4) トルコ鞍底を破壊するように発育したプロラクチン産生下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の著明な縮小がみられた場合、それに伴い髄液鼻漏があらわれることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) 視野障害のみられるプロラクチン産生下垂体腺腫の患者に投与する際には、本剤投与により腺腫の縮小がみられ、一旦、視野障害が改善した後、トルコ鞍の空洞化により視交叉部が鞍内に陥入することによって、再び視野障害があらわれることがある。定期的に視野検査を行い、異常が認められた場合には、減量等による腫瘍再増大の危険性を考慮しつつ、適切な処置を行うこと。
- (6) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷罨法等の補助的方法を併用すること。
- (7) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、投与中（特に投与初日）は観察を十分に行い、血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。
- (8) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

*併用注意（併用に注意すること）

本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、またこれを阻害するので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤 アドレナリン等 子宮収縮剤 エルゴメトリン メチルエルゴメトリン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、用量に注意して投与すること。	機序は明確ではないが、本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられる。
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。	本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。
アルコール	胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。	相互に作用が増強されるため。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン チオリダジン等	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体におい

プチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スピペロン等 イミノジベンジル系薬剤 カルピプラミン等 ペロスピロン プロナンセリン メトクロプラミド ドンペリドン		て競合的に拮抗する。
抗パーキンソン剤 レボドパ チオキサテン系薬剤 等	精神神経系の副作用が増強されることがある。	相互に作用が増強されるため。
シクロスポリン タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	CYP3A に対する競合的阻害により本剤の代謝が阻害される。
オタトレオチド	本剤の AUC が上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

産褥性乳汁分泌の抑制、乳汁漏出症、排卵障害及び下垂体腺腫 3,418 件のうち、何らかの副作用がみられたのは 578 件 (16.9%) であった。主なものは悪心・嘔気 411 件 (12.0%)、嘔吐 159 件 (4.7%)、便秘 86 件 (2.5%) 等の胃腸症状、めまい 88 件 (2.6%)、頭痛・頭重感 45 件 (1.3%) 等の精神神経症状及びけん怠感 56 件 (1.6%) 等であった。末端肥大症及び下垂体性巨人症 534 件のうち何らかの副作用がみられたのは 164 件 (30.7%) であった。主なものは嘔気・嘔吐 52 件 (9.7%)、便秘 44 件 (8.2%)、悪心 17 件 (3.2%)、胃部不快感 12 件 (2.2%)、食欲不振 10 件 (1.9%) 等の胃腸症状、めまい・ふらつき 12 件 (2.2%)、頭痛 10 件 (1.9%) 等の精神神経症状であった。

パーキンソン症候群 5,212 件のうち何らかの副作用がみられたのは 978 件 (18.8%) であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐 433 件 (8.3%)、食欲不振 128 件 (2.5%)、胃部不快感 57 件 (1.1%)、便秘 39 件 (0.7%)、口渇 31 件 (0.6%) 等の胃腸症状、幻覚・妄想 145 件 (2.8%)、ジスキネジア 106 件 (2.0%)、めまい・ふらつき 60 件 (1.2%)、頭痛・頭重感 57 件 (1.1%) 等の精神神経症状、立ちくらみ 36 件 (0.7%) 等の循環器症状であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) ショック、急激な血圧低下、起立性低血圧：急激な血圧低下、起立性低血圧により悪心・嘔吐、顔面蒼白、冷汗、失神等のショック症状を起こすことがある

ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、昇圧等の適切な処置を行うこと。

- 2) 悪性症候群 (Syndrome malin) : 発熱, 意識障害, 無動・減動, 強度の筋強剛, 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ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却, 水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 3) 胸膜炎, 心膜炎, 胸膜線維症, 肺線維症 : 胸水, 心膜液, 胸膜炎, 心膜炎, 胸膜線維症, 肺線維症があらわれることがあるので、胸痛, 呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 4) 心臓弁膜症 : 心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線検査, 心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚, 心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 5) 後腹膜線維症 : 後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛, 下肢浮腫, 腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 6) 幻覚・妄想, せん妄, 錯乱 : 幻覚・妄想, せん妄, 錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 胃腸出血, 胃・十二指腸潰瘍 : 胃腸出血, 胃・十二指腸潰瘍の発現又は胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 痙攣, 脳血管障害, 心臓発作, 高血圧 : 痙攣, 脳血管障害, 心臓発作, 高血圧等が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 突発的睡眠 : 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) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	—	—	発疹	—
精神神経系	傾眠, 錯感覚	—	興奮, 不安感, 不眠, 頭痛, ジスキネジア ^{注2)} , 口渇, 鼻閉	気力低下状態, 病的性欲亢進, 耳鳴

眼	—	—	視覚異常 ^{注2)}	霧視
肝臓 ^{注3)}	—	—	AST (GOT), ALT (GPT) の上昇	ALP の上昇
循環器	夜間に脚の痙攣及び寒冷による可逆性の指趾の蒼白, 頻脈, 徐脈, 不整脈	—	めまい, 立ちくらみ, 動悸, 血圧低下, 起立性低血圧, 胸部不快感, 浮腫	顔面潮紅
消化器	—	悪心	嘔吐, 便秘, 食欲不振, 胃痛・腹痛, 胃部不快感, 胸やけ, 腹部膨満感, 下痢	口内乾燥
泌尿器	—	—	—	尿失禁
その他	—	—	貧血, けん怠感	頭髪の脱毛, 帯下の増加, しびれ感, 呼吸困難, 疲労

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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こと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 婦人への投与

- 1) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるため、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること（「10. その他の注意」の項参照）。
- 2) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。
- 3) 妊娠希望の患者に本剤投与中は、妊娠を早期に発見するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。
- 4) 高プロラクチン血症性排卵障害で本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。なお、下垂体腺腫のある患者では妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。

(2) 妊婦への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(3) 授乳婦への投与

- 1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕
- 2) 本剤は母乳中へ移行することは認められていない。

	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(使用経験が少ない)。 8. 過量投与 徴候, 症状: 悪心, 嘔吐, めまい, 低血圧, 起立性低血圧, 頻脈, 傾眠, 嗜眠, 昏睡, 幻覚, 発熱等。 処置: 一般的処置法(催吐, 胃洗浄, 活性炭, 塩類下剤等)及び対症療法, 嘔吐や幻覚の治療にはメトクロプラミド等が用いられる。 9. 適用上の注意 薬剤交付時: 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) 10. その他の注意 動物実験(ラット)で, 長期大量投与により, 子宮腫瘍を起こした例があるとの報告がある。
備考	2009 年 9 月改訂 (第 10 版)

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	レボドパ・ベンセラジド塩酸塩
販売名	ネオドパゾール配合錠
会社名	第一三共株式会社
承認年月日	1979 年 8 月 27 日（ネオドパゾール錠）
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	3-Hydroxy-L-tyrosine (2RS)-2-Amino-3-hydroxy-N'-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanoylhydrazide monohydrochloride
化学構造式	及び鏡像異性体
剤型・含量	1 錠中レボドパ（日局）100mg ベンセラジド塩酸塩（日局）28.5mg（ベンセラジドとして 25.0 mg） 素錠（割線入）
効能・効果	パーキンソン病・パーキンソン症候群
用法・用量	レボドパ未投与例の場合 通常成人は初回 1 日量 1～3 錠を 1～3 回に分けて、食後に経口投与し、2～3 日毎に 1 日量 1～2 錠ずつ漸増し、維持量として 1 日 3～6 錠を経口投与する。 レボドパ投与例の場合 通常成人初回 1 日量は投与中のレボドパ量の約 1/5 に相当するレボドパ量（本剤 1 錠中レボドパ 100mg 含有）に切り換え、1～3 回に分けて食後に経口投与し、漸増もしくは漸減し、維持量として 1 日量 3～6 錠を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

	(1) 肝又は腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕 (2) 胃潰瘍，十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (3) 糖尿病の患者〔血糖値の上昇を誘発し，インスリン必要量を増大させるとの報告がある。〕 (4) 重篤な心・肺疾患，気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (5) 慢性開放隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし，症状が悪化するおそれがある。〕 (6) 自殺傾向等精神症状のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕 (7) 骨軟化症の患者（「その他の注意」の項参照） (8) 25 歳以下の患者（「その他の注意」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は，隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。 (2) 既にレボドパ単味製剤の投与を受けている患者に対して本剤を投与する場合には，レボドパの服用後少なくとも 8 時間の間隔をおいてから本剤を投与すること。ただし，その他の抗パーキンソン病薬の投与を中止する必要はない。 (3) レボドパ単味製剤の投与を受けていない患者に対して本剤を投与する場合には少量から開始し，観察を十分に行い，慎重に維持量まで増量すること。 (4) 長期投与時：レボドパ製剤の長期投与により，次のような現象があらわれることがあるので，適切な処置を行うこと。 1) wearing off (up and down) 現象があらわれた場合には，1 日用量の範囲内で投与回数を増すなどの処置を行うこと。 2) on and off 現象があらわれた場合には，維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては，その他の抗パーキンソン病薬の併用等の処置を行うこと。 (5) 前兆のない突発的睡眠，傾眠，調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。 (6) セレギリン塩酸塩（B 型モノアミン酸化酵素阻害薬）との併用に際しては，使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文書を参照すること。 (7) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において，病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず，持続的にギャンブルを繰り返す状態），病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので，このような症状が発現した場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）
--	---

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬	血圧上昇、頭痛、ほてり等の高血圧症状があらわれるおそれがある。 非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬の投与中及び中止後少なくとも2週間は本剤の投与を避ける。	非選択的モノアミン酸化酵素阻害薬により、カテコールアミンの代謝が阻害されレボドパの濃度が上昇し、冠血管の α 受容体を刺激する。
(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
レセルピン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内ドパミンが減少する。
降圧薬 メチルドパ水和物、レセルピン、交感神経節遮断薬等	降圧薬の作用を増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 (クロルプロマジン、チオリダジン等) ブチロフェノン系薬剤 (ハロペリドール等) その他 (ペロスピロン等)	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤により、ドパミン受容体が遮断される。
他の抗パーキンソン病薬 抗コリン作動薬、アマンタジン、プロモクリプチン等	精神神経系及び循環器系の副作用が増強することがある。	長期投与により、大脳皮質におけるコリン作動性神経系感受性が亢進すると考えられている。
全身麻酔薬 ハロタン等	不整脈があらわれるおそれがある。	末梢でドパミンは $\beta 1$ アドレナリン受容体を刺激し強心作用を示す。またハロタンは心筋の被刺激性亢進作用を示すので、本剤による心臓への影響が増強されると考えられている。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが、パパベリン塩酸塩が線条体でのドパミン受容体を遮断する、又はパパベリン塩酸塩がアドレナリン作動性神経小胞でレセルピン様作用を示すと考えられている。
鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。
4. 副作用		
承認前の調査 331 例中報告された副作用は 53.2% (176 例) で、主な副作用は不随意運動 24.5% (81 件)、幻覚 1.2% (4 件)、不眠 6.0% (20 件) 等の精神神経症状、		

悪心・嘔吐 12.7% (42 件), 食欲不振 9.1% (30 件) 等の消化器症状であった。二重盲検比較試験によるレボドパ単味剤との比較では, 特に食欲不振, 悪心, 嘔吐等の消化器症状の発現頻度が低いことが認められている。

承認後の調査 (3 年間) 2,875 例中報告された副作用は 13.9% (401 例) で, 主な副作用は不随意運動 5.9% (171 件), 幻覚 1.4% (41 件), 不眠 0.4% (11 件) 等の精神神経症状, 悪心・嘔吐 2.7% (77 件), 食欲不振 1.0% (30 件) 等の消化器症状であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{註1)})

- 1) Syndrome malin (悪性症候群): 急激な減量又は投与中止により, 高熱, 意識障害, 高度の筋硬直, 不随意運動, ショック状態等があらわれることがあるので, このような場合には, 再投与後, 漸減し, 体冷却, 水分補給等適切な処置を行うこと。
- 2) 錯乱, 幻覚, 抑うつ: 幻覚, 抑うつ, 錯乱があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化: 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 4) 溶血性貧血: 溶血性貧血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すること。
- 5) 突発的睡眠: 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。

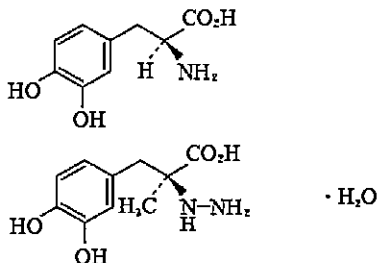
(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{註1)}
精神神経系	不随意運動 (顔面, 頸部, 口, 四肢等)	焦燥感, 精神高揚, せん妄, 不安, 不眠, 頭痛, 頭重, めまい, 傾眠, 筋緊張低下	突発性硬直, 構音障害	病的賭博, 病的性欲亢進
消化器		悪心, 嘔吐, 食欲不振, 口渇, 便秘, 腹痛, 胃部不快感, 下痢, 胸やけ, 口内炎, 腹部膨満感	唾液分泌過多	
泌尿器			排尿障害	
血液				血小板減少, 白血球減少
皮膚		発疹	蕁麻疹様湿疹, 四肢色素沈着, 口唇の水ぶくれ, 脱毛	

	循環器		動悸, たちくらみ, 血圧低下	不整脈	
	眼			視覚異常	
	肝臓 ^{注2)}				AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇
	その他		発汗, 胸痛, 脱力・ 倦怠感, 浮腫	のぼせ感	尿・汗又は唾液 の黒色着色
注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。 注 2) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 不安, 不眠, 幻覚, 血圧低下等の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[乳汁分泌が抑制されるおそれがあり, また動物実験(ラット)でレボドパの乳汁移行が報告されている。] 7. 臨床検査結果に及ぼす影響 ニトロプルシドナトリウムの検尿テープによる尿検査では, ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。 8. 過量投与 本剤の過量投与により, 異常な不随意運動, 混乱, 不眠, まれに悪心, 嘔吐, 不整脈等があらわれるおそれがある。このような場合には, 呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時: 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, 更には穿孔をお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。) 10. その他の注意 (1) 動物実験(幼若ラット)において, ベンセラジド塩酸塩による骨端軟骨板の内軟骨性骨化の異常(閉鎖不全)が報告されている。 (2) 抗パーキンソン病薬はフェノチアジン系薬剤, レセルビン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。 (3) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。 (4) 高蛋白質食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。					
備考	2009 年 9 月改訂 (第 10 版)				

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	レボドパ・カルビドパ水和物		
販売名	ネオドパストン配合錠 L100/250		
会社名	第一三共株式会社		
承認年月日	1979 年 5 月 22 日 (ネオドパストン錠)		
再評価年月日	—		
再審査年月日	—		
規制区分	処方せん医薬品		
化学名	3-Hydroxy-L-tyrosine (2S)-2-(3, 4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate		
化学構造式			
剤型・含量	1 錠中レボドパ (日局) 100mg カルビドパ水和物 (日局) 10.8mg (無水物として 10mg) 1 錠中レボドパ (日局) 250mg カルビドパ水和物 (日局) 27mg (無水物として 25mg) 素錠 (割線入)		
効能・効果	パーキンソン病, パーキンソン症候群		
用法・用量	レボドパ未服用患者: 通常成人に対し, レボドパ量として 1 回 100~125mg, 1 日 100~300mg 経口投与よりはじめ, 毎日又は隔日にレボドパ量として 100~125mg 宛増量し, 最適投与量を定め維持量 (標準維持量はレボドパ量として 1 回 200~250mg, 1 日 3 回) とする。なお, 症状により適宜増減するが, レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。 レボドパ既服用患者: 通常成人に対し, レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, レボドパ 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分けて経口投与する。以後, 症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量 (標準維持量はレボドパ量として 1 回 200~250mg, 1 日 3 回) とするが, レボドパ量として 1 日 1500mg を超えないこととする。 (参考) 製剤別成人投与量一覧表 1. レボドパ未服用患者 <table border="1"> <tr> <td>ネオドパストン 配合錠 L100</td><td>1 回 1 錠, 1 日 1~3 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが 1 日 15 錠を超えないこと。</td></tr> </table>	ネオドパストン 配合錠 L100	1 回 1 錠, 1 日 1~3 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが 1 日 15 錠を超えないこと。
ネオドパストン 配合錠 L100	1 回 1 錠, 1 日 1~3 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが 1 日 15 錠を超えないこと。		

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="453 203 676 300">ネオドバストン 配合錠 L250</td><td data-bbox="676 203 1412 300">1 回 1/2 錠, 1 日 1/2 錠～1 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1/2 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが, 1 日 6 錠を超えないこと。</td></tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="453 300 1412 344">2. レボドパ既服用患者</td></tr> <tr> <td data-bbox="453 344 676 506">ネオドバストン 配合錠 L100</td><td data-bbox="676 344 1412 506">レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 15 錠を超えないこと。</td></tr> <tr> <td data-bbox="453 506 676 667">ネオドバストン 配合錠 L250</td><td data-bbox="676 506 1412 667">レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 6 錠を超えないこと。</td></tr> </table>	ネオドバストン 配合錠 L250	1 回 1/2 錠, 1 日 1/2 錠～1 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1/2 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが, 1 日 6 錠を超えないこと。	2. レボドパ既服用患者		ネオドバストン 配合錠 L100	レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 15 錠を超えないこと。	ネオドバストン 配合錠 L250	レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 6 錠を超えないこと。
ネオドバストン 配合錠 L250	1 回 1/2 錠, 1 日 1/2 錠～1 錠よりはじめ, 毎日又は隔日に 1/2 錠宛増量し, 最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。症状により適宜増減するが, 1 日 6 錠を超えないこと。								
2. レボドパ既服用患者									
ネオドバストン 配合錠 L100	レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 2 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 15 錠を超えないこと。								
ネオドバストン 配合錠 L250	レボドパ単味製剤の服用後, 少なくとも 8 時間の間隔をおいてから, 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ, 1 日 3 回に分割投与する。以後, 症状により適宜増減して最適量を定め維持量 (標準; 1 回 1 錠, 1 日 3 回) とする。1 日 6 錠を超えないこと。								
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧上昇を起こし, 症状が悪化するおそれがある。] 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤投与中の患者 (「重要な基本的注意」, 「相互作用」の項参照)								
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝又は腎障害のある患者 [副作用の発現が増加するおそれがある。] (2) 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある。] (3) 糖尿病患者 [血糖値の上昇を誘発し, インシュリン必要量を増大させるとの報告がある。] (4) 重篤な心・肺疾患, 気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者 [症状が悪化するおそれがある。] (5) 慢性開放隅角緑内障の患者 [眼圧上昇を起こし, 症状が悪化するおそれがある。] (6) 自殺傾向など精神症状のある患者 [精神症状が悪化するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は, 隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。 (2) 既にレボドパ単味製剤の投与を受けている患者に対して本剤を投与する場合には, レボドパの服用後少なくとも 8 時間の間隔をおいてから本剤を投与すること。ただし, その他の抗パーキンソン剤の投与を中止する必要はない。 (3) レボドパ単味製剤の投与を受けていない患者に対して本剤を投与する場合には少量から開始し, 観察を十分に行い, 慎重に維持量まで増量すること。 (4) 長期投与時: レボドパ製剤の長期投与により, 次のような現象があらわれることがあるので, 適切な処置を行うこと。 1) wearing of (f up and down) 現象があらわれた場合には, 1 日用量の範囲内で投与回数を増やす等の処置を行うこと。 2) on and off 現象があらわれた場合には, 維持量の漸減又は休薬を行う。症状								

悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。		
(5) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。		
(6) セレギリン塩酸塩（B型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文書を参照すること。		
(7) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧上昇等を起こすおそれがある。	レボドパから変換して産生されたドパミン、ノルアドレナリンの分解が非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤によって抑制され、これが体内に蓄積されるためと考えられている。
(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
レセルピン製剤	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	レセルピンは脳内のドパミンを枯渇させてパーキンソン症状を悪化させる。
血圧降下剤 メチルドパ水和物、 レセルピン、 節遮断剤等	血圧降下剤の作用を増強することがある。	機序は不明であるが、レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。
抗精神病薬 フェノチアジン系 薬剤 (クロルプロマジン、 チオリダジン等) ブチロフェノン系 薬剤 (ハロペリドール等) その他 (ペロスピロン等)	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
他の抗パーキンソン 剤 抗コリン剤、アマン タジン塩酸塩、プロ モクリブチンメシ ル酸塩	精神神経系の副作用が増強することがある。	併用によりレボドパの効果増加につながるが、同時に精神神経系の副作用が増強される可能性もある。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパベリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロッ

鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	クする可能性がある。 キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例 5,610 例中副作用が報告されたのは、1,331 例（23.73%）で、そのうち主なものは悪心（5.56%）、食欲不振（3.30%）、嘔吐（2.30%）等の胃腸症状及び不随意運動（6.17%）、起立性低血圧（0.94%）であった。

〔新開発医薬品の副作用のまとめ（その 59）〕

（1）重大な副作用

- 1) Syndrome malin（頻度不明）：急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等があらわれることがあるので、このような場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。
- 2) 錯乱（頻度不明）、幻覚（頻度不明）、抑うつ（0.55%）：錯乱、幻覚、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化（0.05%）：胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 溶血性貧血（頻度不明）：溶血性貧血があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 突発的睡眠（頻度不明）：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（「重要な基本的注意」の（5）項参照）。

（2）その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動 ^{注1)} 、不眠	不安・焦燥感 ^{注1)} 、歩行障害 ^{注1)} 、傾眠、めまい、頭痛、倦怠感・脱力感、味覚異常	興奮 ^{注1)} 、見当識喪失 ^{注1)} 、振戦の増強 ^{注1)} 、しびれ感	妄想 ^{注1)} 、病的賭博 ^{注1)} 、病的性欲亢進 ^{注1)}
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘	腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、下痢	胸やけ、唾液分泌過多、口内炎、嚥下障害	
泌尿器		排尿異常		
血液 ^{注2)}			顆粒球減少、貧血、血小板減少	
過敏症 ^{注3)}			発疹	
循環器		起立性低血圧、心悸亢進	不整脈、血圧低下	血圧上昇
眼			視覚異常	
肝臓 ^{注3)}		AST (GOT) 上昇、	LDH 上昇、	

		ALT (GPT) 上昇	ALP 上昇	
腎臓			浮腫, BUN 上昇	
その他		のぼせ感, 発汗	脱毛, 嘔声, 唾液の黒色着色	筋肉痛, 体重減少, 尿・汗の黒色着色, 抗DNA抗体の陽性例, クームス試験の陽性例

注 1) 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注 2) 投与を中止すること。

注 3) 投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

5. 高齢者への投与

不安, 不眠, 幻覚, 血圧低下等の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ウサギ)で催奇形性が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また, 動物実験(ラット)でレボドパの乳汁移行が知られている。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシッドナトリウムの検尿テープによる尿検査では, ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。

8. 過量投与

本剤の過量投与により, 異常な不随意運動, 混乱, 不眠, まれに嘔気, 嘔吐, 不整脈等が起こるおそれがある。このような場合には, 呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: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, 更には穿孔をお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。)

10. その他の注意

(1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物, レセルビン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

(2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

(3) 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

| 備考 | 2009 年 9 月改訂 (第 12 版) | | | |

1.8 添付文書（案）

効能・効果等の設定根拠を 1.8.1～1.8.3 に、ミラペックス LA 錠の添付文書（案）を 1.8.4 に示す。

1.8.1 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】

パーキンソン病

設定根拠

プラミペキソール徐放（ER）錠（以下、本剤）の臨床試験は、早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者および進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象にそれぞれ実施した。効能・効果は、これら日本および海外で実施した第 III 相比較試験成績に基づき設定した。以下に効能・効果の設定根拠となる試験成績の概略を示す。

1.8.1.1 日本人を含む国際共同試験（試験 248.524）

早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者 539 例（うち日本人 83 例）を対象に国際共同二重盲検比較試験を実施した。本試験の目的は本剤のプラセボに対する優越性、プラミペキソール速放（IR）錠に対する非劣性、ならびに有効性について全体の試験成績と日本人患者との一貫性を検討することであった。その結果、全体の成績では本剤およびプラミペキソール IR 錠はプラセボと比較して、主要評価項目である UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を有意に改善した。また、本剤の UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量はプラミペキソール IR 錠に比較し劣るものではなかった。さらに、日本人患者での成績は、主要評価項目である UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を試験全体の成績と比較したところ、一貫性が確認された（表 1.8.1.1:1）。

表 1.8.1.1:1 日本人を含む国際共同試験 248.524 での全体と日本人患者での UPDRS Part II + III 合計スコア／FAS

		PLAC	PPX-ER	PPX-IR	PPX-ER vs PLAC	PPX-IR vs PLAC	PPX-ER vs PPX-IR
全体	患者数	103	213	207			
	ベースライン値, 平均(SD)	29.0 (15.0)	30.0 (13.1)	28.9 (11.9)			
	33 週後, 平均 (SD)	24.6 (15.3)	20.4 (13.0)	19.4 (11.6)			
	変化量, 平均 (SD)	-4.4 (9.5)	-9.6 (10.1)	-9.6 (10.7)			
	変化量の調整平均	-3.8	-8.6	-8.8	-4.8	-5.0	0.2
	[95%信頼区間]	[-5.9, -1.8]	[-9.9, -7.2]	[-10.2, -7.4]	[-7.2, -2.3] p=0.0001	[-7.5, -2.5] p<0.0001	[-1.7, 2.2]
日本人患者	患者数	14	35	32			
	ベースライン値, 平均(SD)	21.3 (7.9)	28.5 (13.3)	29.1 (9.9)			
	33 週後, 平均 (SD)	16.1 (8.5)	15.8 (13.1)	18.8 (10.9)			
	変化量, 平均 (SD)	-5.1 (6.9)	-12.8 (8.1)	-10.3 (10.3)			
	変化量の調整平均	-6.9	-12.5	-9.8	-5.6	-2.9	-2.7
	[95%信頼区間]	[-11.5, -2.3]	[-15.3, -9.7]	[-12.8, -6.8]	[-11.0, -0.2] p=0.0432	[-8.4, -2.6] p=0.2960	[-6.8, 1.4]

注 1) PLAC : プラセボ, PPX-ER : プラミペキソール ER 錠, PPX-IR : プラミペキソール IR 錠

注 2) 調整平均, 95%信頼区間, 群間検定は投与群と実施国を因子とし, ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

注 3) PPX-ER 群と PPX-IR 群の非劣性マージンは 3.0 とし, 95%信頼区間の上限が 3.0 を含まないとき非劣性とした。

1.8.1.2 海外での国際共同試験（試験 248.525）

進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者 517 例を対象に海外にて国際共同二重盲検比較試験を実施した。本試験はプラセボ, プラミペキソール IR 錠を対照に実施した。本試験の目的は投与 18 週までの成績で本剤のプラセボに対する優越性を検討することであった。その結果, 本剤およびプラミペキソール IR 錠はプラセボと比較して, 主要評価項目である UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を有意に改善した。また, 本剤とプラミペキソール IR 錠の UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量に大きな差はなく, とともに臨床的に意味のある改善を示した（表 1.8.1.2:1）。

表 1.8.1.2:1 海外の国際共同試験 248.525 での UPDRS Part II+III 合計スコア／FAS

	PLAC	PPX-ER	PPX-IR	PPX-ER vs PLAC	PPX-IR vs PLAC	PPX-ER vs PPX-IR
患者数	174	161	172			
ベースライン値, 平均(SD)	40.0 (18.1)	41.7 (17.7)	40.8 (17.4)			
18 週後, 平均 (SD)	33.2 (17.4)	29.5 (17.3)	27.2 (16.4)			
変化量, 平均 (SD)	-6.8 (13.1)	-12.2 (13.0)	-13.6 (12.7)			
変化量の調整平均	-6.1	-11.0	-12.8	-4.9	-6.6	1.8
[95%信頼区間]	[-7.9, -4.3]	[-12.9, -9.1]	[-14.6, -10.9]	[-7.4, -2.4] p=0.0001	[-9.1, -4.2] p<0.0001	[-0.7, 4.2]

注 1) PLAC : プラセボ, PPX-ER : プラミペキソール ER 錠, PPX-IR : プラミペキソール IR 錠

注 2) 調整平均, 95%信頼区間, 群間検定は投与群と実施国を因子, ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

1.8.1.3 国内二重盲検比較試験（試験 248.610）

日本で L-Dopa 併用パーキンソン病患者 112 例を対象に国内二重盲検比較試験を実施した。本試験の目的は本剤の安全性、忍容性、トラフ時の血漿中薬物濃度および有効性をプラミペキソール IR 錠と比較することであった。その結果、本剤とプラミペキソール IR 錠の UPDRS Part II + Part III 合計スコアのベースラインからの変化量に大きな差はなく、ともに臨床的に意味のある改善を示した（表 1.8.1.3:1）。

表 1.8.1.3:1 国内二重盲検比較試験 248.610 での UPDRS Part II+III 合計スコア／FAS

	PPX-ER	PPX-IR	PPX-ER vs PPX-IR
患者数	56	56	
ベースライン値, 平均(SD)	33.6 (12.5)	31.5 (13.0)	
12 週後, 平均 (SD)	19.7 (13.0)	18.5 (13.2)	
変化量, 平均 (SD)	-13.9 (10.3)	-13.0 (10.2)	
変化量の調整平均 [95%信頼区間]	-13.6 [-16.1, -11.0]	-13.3 [-15.9, -10.8]	-0.3 [-3.9, 3.3]

注 1) PPX-ER：プラミペキソール ER 錠，PPX-IR：プラミペキソール IR 錠

注 2) 調整平均，95%信頼区間，群間検定は投与群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

日本人を含む早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした第 III 相比較試験で，UPDRS Part II+III 合計スコアのベースラインからの変化量において，本剤のプラセボに対する優越性およびプラミペキソール IR 錠に対する非劣性が検証され，有効性について全体の試験成績と日本人患者との一貫性が確認された。また，海外で実施した進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象とした第 III 相比較試験で本剤のプラセボに対する優越性が検証され，有効性の成績は日本での L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験の成績と類似していた。

これらのことから，本剤の効能・効果はプラミペキソール IR 錠と同様に「パーキンソン病」と設定した。

1.8.2 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

通常，成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375 mg 1 日 1 回食後投与からはじめ，2 週目に 1 日量を 0.75 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 0.75 mg ずつ増量し，維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg 1 日 1 回食後投与）を定める。なお，年齢，症状により適宜増減ができるが，1 日量は 4.5 mg を超えないこと。

設定根拠

パーキンソン病では患者によって薬剤に対する用量反応性が異なるため，低用量から投与を開始し，安全性と有効性のバランスを考慮して患者ごとに適した維持量を定める漸増法が採用されている。また，プラミペキソール IR 錠を含むドパミン受容体作動薬は通常週単位で増量されている。これらを踏まえ，本剤の用法・用量は日本および海外で実施したプラミペキソール ER 錠の臨床試験で用いた漸増法に基づき設定した。以下に用法・用量の設定根拠となる試験成績の概略を示す。

1.8.2.1 日本人を含む国際共同試験（試験 248.524）

日本人を含む早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした本試験では可変用量デザインを用い，プラミペキソール ER 錠または IR 錠の 1 日量は，有効性および忍容性に基づき 1 週間ごとに 0.375 mg～4.5 mg の範囲で漸増した。

投与 18 週のプラミペキソール ER 錠群 223 例のうち，最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（30.9%）であり，以下，順に 3.0 mg（19.3%），1.5 mg（15.7%）であった。プラミペキソール IR 錠群 213 例では，最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（31.5%）であり，以下，順に 3.0 mg（20.7%），1.5 mg（16.4%）とプラミペキソール ER 錠と同様であった。また，最終 1 日投与量が 1.5 mg 以下であった患者の割合は，プラミペキソール ER 錠群 29.2%，プラミペキソール IR 錠群 29.5%と同様であった。

日本人患者 83 例では，プラミペキソール ER 錠群で最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（42.9%）であり，以下，1.5 mg および 2.25 mg（それぞれ 17.1%）であった。プラミペキソール IR 錠群で最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（38.2%）であり，以下，3.0 mg（11.8%），2.25 mg（11.8%），0.75 mg（11.8%）であった。また，最終 1 日投与量が 1.5 mg 以下であった患者の割合は，プラミペキソール ER 錠群 25.7%，プラミペキソール IR 錠群 29.4%であった。

投与 33 週完了例はプラミペキソール ER 錠群 173 例，プラミペキソール IR 錠群 174 例であった。このうち，投与 18 週から 33 週の間に用量調節しなかった患者の割合は，プラミペキソール ER 錠群で 99.4%，プラミペキソール IR 錠群で 98.3%であった。これら投与 33 週

完了例の投与 33 週と投与 18 週の 1 日量の平均は、プラミペキソール ER 錠群でそれぞれ 3.15 mg と 3.16 mg, プラミペキソール IR 錠群でともに 3.17 mg であった。

日本人患者での投与 33 週完了例（プラミペキソール ER 錠群 31 例, プラミペキソール IR 錠群 26 例）のうち, 投与 18 週から投与 33 週の間に用量調節した患者は各群で 1 例であった（いずれも減量）。これら投与 33 週完了例の投与 33 週と投与 18 週の 1 日投与量の平均は, プラミペキソール ER 錠群でそれぞれ 3.10 mg と 3.12 mg, プラミペキソール IR 錠群で 3.43 mg と 3.46 mg であり, 投与 18 週と投与 33 週で, 最終 1 日投与量の平均に違いは認められなかった。

以上のことから, プラミペキソール ER 錠群および IR 錠群でのプラミペキソールの平均 1 日投与量が同様であること, さらにこれら投与群における用量分布が同様であったこと, 長期投与時の用量が同様であったことから, 早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者におけるプラミペキソール ER 錠の用法・用量は, プラミペキソール IR 錠の用法・用量のうち 1 日 3 回投与を 1 日 1 回投与に置き換え可能と結論づけられた。また, 試験全体での成績と日本人集団での成績に違いはなく, 日本人患者でも同様の用法・用量の設定は可能と判断された。

1.8.2.2 海外での国際共同試験（試験 248.525）

海外での進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者を対象とした本試験では可変用量デザインを用い, プラミペキソール ER 錠または IR 錠の 1 日量は, 有効性および忍容性に基づき 1 週間ごとに 0.375～4.5 mg の範囲で漸増した。

投与 18 週のプラミペキソール ER 錠群 164 例のうち, 最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（31.1%）であり, 以下, 順に 1.5 mg（25.6%）, 3.0 mg（15.2%）であった。プラミペキソール IR 錠群 175 例のうち, 最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（28.6%）であり, 以下, 順に 1.5 mg（22.3%）, 3.0 mg（14.3%）とプラミペキソール ER 錠とほぼ同様であった。また, 最終 1 日投与量が 1.5 mg 以下であった患者の割合は, プラミペキソール ER 錠群 39.0%, プラミペキソール IR 錠群 36.6%とほぼ同様であった。

投与 33 週完了例はプラミペキソール ER 錠群 94 例, プラミペキソール IR 錠群 114 例であった。このうち, 投与 18 週から 33 週の間に用量調節しなかった患者の割合は, プラミペキソール ER 錠群で 98.9%, プラミペキソール IR 錠群で 99.1%と同様であった。これら投与 33 週完了例の投与 33 週と投与 18 週の 1 日投与量の平均は, プラミペキソール ER 錠群でそれぞれ 2.56 mg と 2.57 mg, プラミペキソール IR 錠群でそれぞれ 2.74 mg と 2.75 mg であり, 投与 18 週と投与 33 週で最終 1 日投与量に違いは認められなかった。

以上のことから、プラミペキソール ER 錠群および IR 錠群でのプラミペキソールの平均 1 日投与量が同様であること、さらにこれら投与群における用量分布が同様であったこと、長期投与時の用量が同様であったことから、進行期パーキンソン病（L-Dopa 併用）患者におけるプラミペキソール ER 錠の用法・用量は、プラミペキソール IR 錠の用法・用量のうち 1 日 3 回投与を 1 日 1 回投与に置き換え可能と結論づけられた。

1.8.2.3 国内二重盲検比較試験（試験 248.610）

日本での L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした本試験では、プラミペキソール ER 錠は海外でのプラミペキソール IR 錠の漸増方法（1 日量として）、プラミペキソール IR 錠は日本の承認申請時の臨床試験での漸増方法を採用し、有害事象の発現がない限り、最高用量である 4.5 mg/日まで増量することとした。

投与 12 週のプラミペキソール ER 錠群 56 例のうち、最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（44.6%）であり、以下、3.75 mg および 2.25 mg（それぞれ 14.3%）であった。プラミペキソール IR 錠群 56 例のうち、最も多かった最終 1 日投与量は 4.5 mg（55.4%）であり、以下、順に 1.5 mg（10.7%）、3.0 mg および 3.5 mg（それぞれ 8.9%）であった。また、1 日量が 1.5 mg 以下であった患者の割合は、プラミペキソール ER 錠群 16.1%、プラミペキソール IR 錠群 14.3%とほぼ同様であった。平均最終 1 日投与量はプラミペキソール ER 錠群で 3.36 mg、プラミペキソール IR 錠群で 3.54 mg であった。

本試験で用いたプラミペキソール ER 錠および IR 錠の漸増方法を図 1.8.2.3:1 に、また、それらの漸増法に従ってプラミペキソール ER 錠および IR 錠を投与された患者でのトラフ時の血漿中濃度の関係を図 1.8.2.3:2 に示す。プラミペキソール ER 錠の漸増方法では IR 錠の漸増方法に比べて、1 週間早く最高用量である 4.5 mg/日に到達するため、投与 4 週以降では ER 錠の血漿中薬物濃度は高く推移し、IR 錠が 4.5 mg/日に到達した後は同様の血漿中薬物濃度となった。しかし、投与 4 週までは、ER 錠と IR 錠の血漿中薬物濃度の上がり方は同様であった。

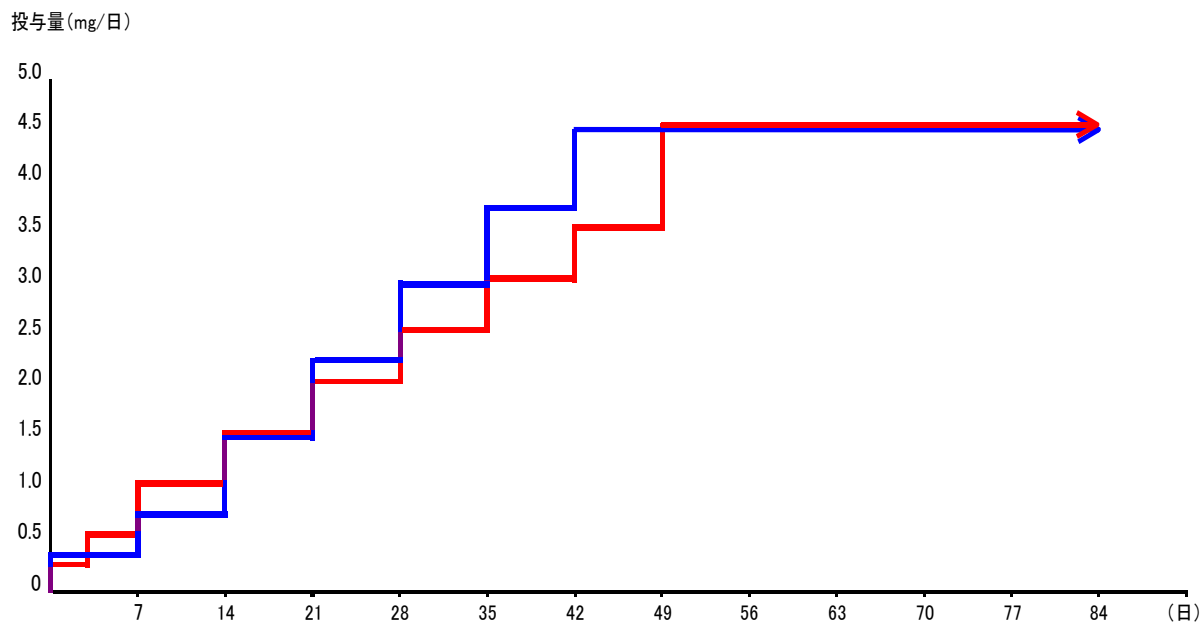


図 1.8.2.3:1 試験 248.610 でのプラミペキソール ER 錠および IR 錠の漸増方法

— プラミペキソール ER 錠 — プラミペキソール IR 錠

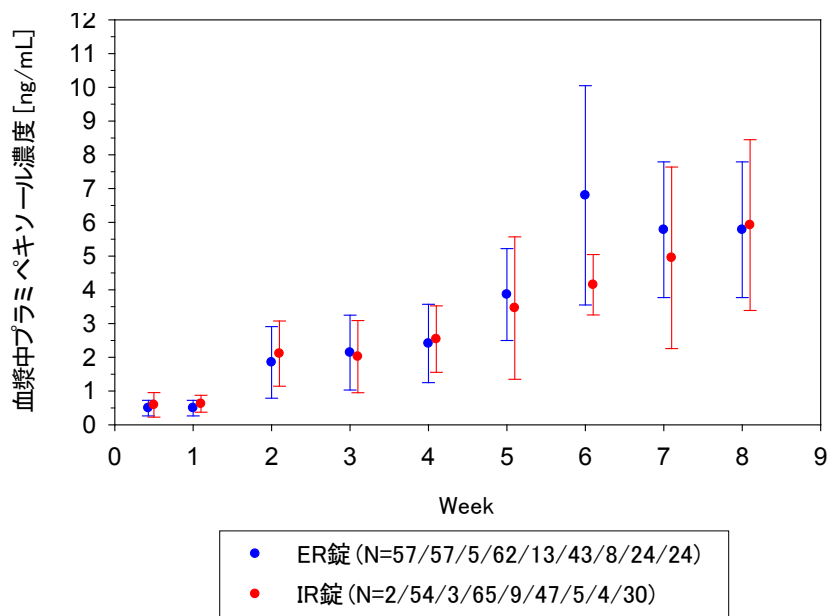


図 1.8.2.3:2 試験 248.610 で用いたプラミペキソール ER 錠および IR 錠の漸増方法の投与期間に対する、その投与期間に該当する投与量のトラフ時の血漿中プラミペキソール濃度の関係 (算術平均値 $\pm$ SD)

本試験では、プラミペキソール ER 錠は海外でのプラミペキソール IR 錠の 1 日量と同一の初回投与量と漸増方法、プラミペキソール IR 錠は日本での承認申請時の臨床試験で用いた初回投与量と漸増方法を採用したが、最終的な用量分布および平均最終 1 日投与量は ER 錠群および IR 錠群でほぼ同じであった。また、UPDRS part II+III 合計スコアのベースラインから投与 12 週までの変化量の調整平均値はプラミペキソール ER 錠群とプラミペキソール IR 錠群でほぼ同様であった（表 1.8.1.3:1 効能・効果の設定根拠参照）。

以上の日本および海外で実施した第 III 相比較試験成績から、日本人パーキンソン病患者において海外と同じ投与方法を設定した場合でも有効性・安全性に違いはないと考えられた。したがって、用法・用量は海外での申請用法・用量と同じく、初回投与量を 0.375mg/日、2 週目に 0.75mg/日とし、以後 1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg 1 日 1 回投与）を定めるとした。

なお、海外では本剤の服用について食前あるいは食後を規定していないが、日本では消化器症状の有害事象を軽減するため、食後投与とした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(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）まで増量すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

(2) 腎機能障害患者に対する投与方法

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30-50mL/min）には、治療開始 1 週間は本剤 0.375mg を隔日投与し、患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に 1 週間毎に 0.375mg ずつ漸増すること。なお、最大 1 日量 2.25mg とする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg、同 0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

クレアチニン クリアランス (mL/min)	投与方法	初回投与量	最大 1 日量
クレアチニン クリアランス ≥ 50	1 日 1 回投与	0.375mg×1 回/日	4.5mg (4.5mg×1 回)
クレアチニン 50 > クリアランス ≥ 30	治療開始 1 週間は 隔日投与、その後 は 1 日 1 回投与	0.375mg×1 回を 隔日投与	2.25mg (2.25mg×1 回)

(3) 本剤の 1 日 1 回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

設定根拠

プラミペキソール IR 錠の添付文書および企業中核データシート（CCDS）に基づき、投与

開始時には精神症状，消化器症状，血圧など患者の状態を観察しながら慎重に維持量まで増量すること，腎機能障害を有する患者への投与，および本剤の 1 日 1 回食後投与のタイミングに関して，「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した。

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

本剤はプラミペキソール塩酸塩水和物を有効成分とした徐放製剤であり，日本および海外で実施した臨床試験成績に加えて，同一有効成分を含有する速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」の使用上の注意（「警告」，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」など）をもとに設定した。「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」の使用上の注意と異なる点を以下に列記する。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(2) 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」の項参照）〕

設定根拠

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(2) 腎機能障害のある患者〔副作用が発現しやすくなるおそれがあり，また，本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「禁忌」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「副作用」，「薬物動態」の項参照）〕

設定根拠

透析患者を含む高度な腎機能障害患者は本剤の禁忌であることから，『「禁忌」の項参照』を追記した。

【使用上の注意】

2.重要な基本的注意

(6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg, 同0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ビ・シフロール錠0.125mg, 同0.5mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。[「臨床成績」の項参照]

設定根拠

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

4. 副作用

レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人83例を含む総症例539例）において、223例に本剤が投与された。223例中、副作用が報告された症例は141例（63.2%）であった。主な副作用は、傾眠76例（34.1%）、悪心42例（18.8%）、浮動性めまい18例（8.1%）、便秘15例（6.7%）、口内乾燥12例（5.4%）であった。

レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例 112 例）では、56 例に本剤が投与された。56 例中、副作用が報告された症例は 34 例（60.7%）であった。主な副作用は、傾眠 13 例（23.2%）、ジスキネジア 6 例（10.7%）、幻視 6 例（10.7%）、悪心 6 例（10.7%）、食欲不振 3 例（5.4%）、浮動性めまい 3 例（5.4%）、起立性低血圧 3 例（5.4%）であった。（承認申請時）

（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（7.2%）、妄想、せん妄、錯乱（0.1～5%未満）、激越（頻度不明^{注1}）：

幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群（頻度不明^{注2}）：

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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症			過敏症状
皮膚		脱毛症，アレルギー性皮膚炎，そう痒症，発疹，多汗	蕁麻疹，網状皮斑
筋・骨格系		筋肉疲労，筋痙縮，筋力低下，筋骨格硬直	CK(CPK)上昇，背部痛，腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠(31.9%)，浮動性めまい(7.5%)	味覚消失，平衡障害，注意力障害，頭痛，過眠症，嗜眠，記憶障害，錯感覚，鎮静，振戦，ジスキネジア，オンオフ現象，回転性めまい，体位性めまい，パーキンソニズムの増悪	めまい，ジストニア，緊張亢進，舌麻痺，運動過多，ミオクロヌス，声が出にくい，異常感覚，知覚減退，失神
自律神経系		口内乾燥，唾液増加，起立性低血圧	高血圧
感覚器		羞明，霧視，視覚障害，眼精疲労	苦味，眼のちらつき，複視，視力低下
精神神経系		不眠，異夢，悪夢，病的性欲亢進，性欲減退，不穏，攻撃性，不安，強迫性購買，抑うつ気分，錯覚，気分変動，パニック発作，病的賭博，自殺念慮，失見当識，食欲亢進，食欲不振	神経過敏，気分高揚感，早朝覚醒，ねぼけ様症状，徘徊，過食（体重増加），健忘
消化管	悪心(17.2%)，便秘(6.1%)	腹部不快感，腹部膨満，腹痛，消化不良，おくび，胃炎，口内炎，嘔吐，体重減少，上腹部痛，胃不快感	嘔気，胃潰瘍，鼓腸放屁，イレウス
肝臓		γ-GTP上昇	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		脱水	血糖値上昇
循環器		動悸，房室性期外収縮，心室性期外収縮，心拍不整	心悸亢進，低血圧
泌尿器系		尿閉，排尿頻回，勃起不全	尿蛋白陽性

一般的全身障害		末梢性浮腫，倦怠感，疲労感，脱力感，不快感，易刺激性，転倒，ほてり，口渇	胸痛，手がピリピリする
呼吸器			呼吸困難，肺炎，しゃっくり

注）海外添付文書及びビ・シフロール錠0.125mg，0.5mg添付文書に記載されたものであるため頻度不明。

設定根拠

早期パーキンソン病（L-Dopa 非併用）患者を対象とした日本人を含む国際共同試験 248.524 および L-Dopa 併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験 248.610 でみられた副作用をもとに設定した。また，本剤の企業中核データシートである CCDS (No.0186-14, 17 May 2010) および本剤と同一有効成分を含有する速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg，同 0.5mg」の現行添付文書に記載された副作用を参考に設定した。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

（1）本剤は徐放性製剤であるため，割ったり，砕いたりしないで，そのまま嚥まずに服用するよう指導すること。[本剤の徐放性が失われ，過量投与となるおそれがある]

設定根拠

本剤の徐放性を失わないよう服薬時の注意を記載した。

1.8.4 添付文書（案）

※最新の添付文書を参照のこと。

2011年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

871169

貯 法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤
劇薬、処方せん医薬品^{注)}

ミラペックス[®] LA錠 0.375mg

ミラペックス[®] LA錠 1.5mg

Mirapex[®]-LA Tablets 0.375mg・1.5mg

(プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠)

[®]=登録商標

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

	LA錠 0.375 mg	LA錠 1.5 mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1997年7月	1997年7月

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）]
- (2) 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照）]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ミラペックス LA錠 0.375mg	ミラペックス LA錠 1.5mg
成分・含量	1錠中 プラミベキソール塩酸塩水和物 0.375mg	1錠中 プラミベキソール塩酸塩水和物 1.5mg
添加物	ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
剤形	白色の素錠	白色の素錠
外形		
長径	約 9mm	約 14mm
短径	約 9mm	約 6.8mm
厚さ	約 4.1mm	約 4.8mm
重さ	約 0.25g	約 0.35g
識別コード	P1	P3

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはプラミベキソール塩酸塩水和物として1日量0.375mg 1日1回食後投与からはじめ、2週目に1日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し、維持量（標準1日量1.5～4.5mg 1日1回食後投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量 1.5～4.5mg）まで増量すること。
[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- (2) 腎機能障害患者に対する投与方法
腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30-50mL/min）には、治療開始1週間は本剤 0.375mgを隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお、最大1日量は2.25mgとする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125mg、同 0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

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

- (3) 本剤の1日1回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
[症状が増悪又は発現しやすくなることもある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）]
- (2) 腎機能障害のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）]
- (3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者
[副作用が発現しやすくなるおそれがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）]
- (4) 低血圧症の患者
[症状が悪化することがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）]
- (5) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) **突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。**

〔「副作用」の項参照〕

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

〔「副作用」の項参照〕

- (3) 本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド）と併用した場合、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。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。

〔「相互作用」、「副作用」の項参照〕

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

〔「副作用」の項参照〕

- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ビ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。

〔「臨床成績」の項参照〕

3. 相互作用

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

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある ¹⁾ 、 ²⁾ 。
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。

抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。
---	------------------------------	------------------

4. 副作用

レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人83例を含む総症例539例）において、223例に本剤が投与された。223例中、副作用が報告された症例は141例（63.2%）であった。主な副作用は、傾眠76例（34.1%）、悪心42例（18.8%）、浮動性めまい18例（8.1%）、便秘15例（6.7%）、口内乾燥12例（5.4%）であった。また、日本人集団では、35例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は21例（60.0%）であった。主な副作用は、傾眠15例（42.9%）、悪心7例（20.0%）、便秘4例（11.4%）であった。
レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例112例）では、56例に本剤が投与された。56例中、副作用が報告された症例は34例（60.7%）であった。主な副作用は、傾眠13例（23.2%）、ジスキネジア6例（10.7%）、幻視6例（10.7%）、悪心6例（10.7%）、食欲不振3例（5.4%）、浮動性めまい3例（5.4%）、起立性低血圧3例（5.4%）であった。（承認申請時）

(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、休業又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) 幻覚（7.2%）、妄想、せん妄、錯乱（0.1～5%未満）、激越（頻度不明^{※1)}）：

幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群（頻度不明^{※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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{※1)}
過敏症			過敏症状
皮膚		脱毛症、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、発疹、多汗	尋麻疹、網状皮斑
筋・骨格系		筋肉疲労、筋痙攣、筋力低下、筋骨格硬直	CK(CPK)上昇、背部痛、腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠(31.9%)、浮動性めまい(7.5%)	味覚消失、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪	めまい、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、失神
自律神経系		口内乾燥、唾液増加、起立性低血圧	高血圧
感覚器		羞明、霧視、視覚障害、眼精疲労	苦味、眼のちらつき、複視、視力低下

精神神経系		不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、性欲減退、不穏、攻撃性、不安、強迫性購買、抑うつ気分、錯覚、気分変動、パニック発作、病的賭博、自殺念慮、失当認識、食欲亢進、食欲不振	神経過敏、気分高揚感、早朝覚醒、ねぼけ様症状、徘徊、過食（体重増加）、健忘
消化管	悪心 (17.2%)、便秘 (6.1%)	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、消化不良、おくび、胃炎、口内炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛、胃不快感	嘔気、胃潰瘍、鼓腸放屁、イレウス
肝臓		γ -GTP上昇	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		脱水	血糖値上昇
循環器		動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整	心悸亢進、低血圧
泌尿器系		尿閉、排尿頻回、勃起不全	尿蛋白陽性
一般的全身障害		末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇	胸痛、手がビリビリする
呼吸器			呼吸困難、肺炎、しゃっくり

注）海外添付文書及びビ・シフロール錠0.125mg、0.5mg添付文書に記載されたものであるため頻度不明。

5. 高齢者への投与

- 65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、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。
- 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。
〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。〕
 - 受胎能及び一般生殖能試験（Seg.I）（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。
 - 器官形成期投与試験（Seg.II）（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。
 - 周産期及び授乳期投与試験（Seg.III）（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。
- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

- 薬剤交付時
- 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。
〔本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。〕
 - 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。〕
 - 本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

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/日以上での投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

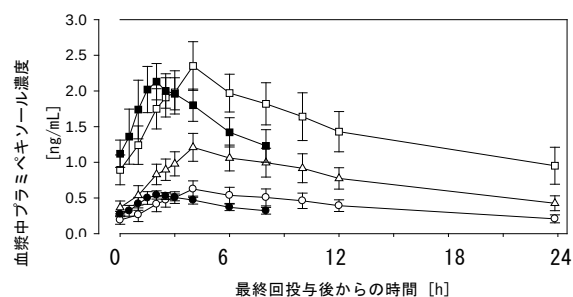
【薬物動態】

1. 血中濃度

＜血漿中未変化体濃度推移＞

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

健康成人にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中濃度推移



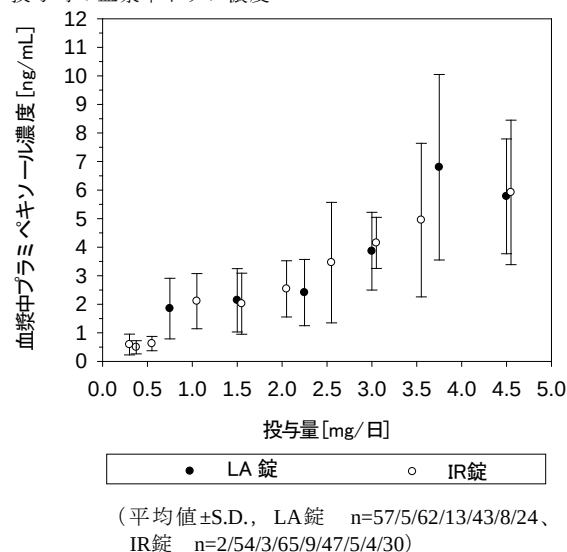
—○— 0.375 mg LA 錠 1日1回
—△— 0.75 mg LA 錠 1日1回
—□— 1.5 mg LA 錠 1日1回
—●— 0.125 mg IR 錠 1日3回
—■— 0.5 mg IR 錠 1日3回

（平均値±S.D., n=24）

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠0.375 mg～4.5 mg/日又はIR錠0.25 mg～4.5 mg/日を食後反復経口投与したときの定常状態におけるトラフ時の血漿中未変化体濃度を次図で示す。LA錠投与後の血漿中濃度は用量依存的に上昇した。同一の1

日用量のLA錠又はIR錠を投与したとき（1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg/日）の定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度は、ほぼ同程度であった⁴⁾。

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中トラフ濃度



＜母集団薬物動態解析＞

日本人を含む早期パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験から得られたデータ（146例）を用いて母集団薬物動態解析を行った。この結果から、クレアチニンクリアランス及び体重が薬物動態に影響を与える因子であることが示された。クレアチニンクリアランスが80 mL/minから30 mL/minに低下すると経口クリアランスは約53%低下するという結果が得られた⁵⁾。

＜食事の影響＞

日本人健康成人を対象として実施したLA錠0.375 mgとLA錠1.5 mgの生物学的同等性試験において、定常状態におけるLA錠1.5 mgに対する食事の影響を検討した。その結果、AUCおよびC_{max}に関して、食事の影響は認められなかった。t_{max}は食後投与で6時間、空腹時投与で4時間であった⁶⁾。

2. 分布、代謝、排泄

- 分布（血清蛋白結合率）：ヒト血清蛋白結合率は17～26%であった（*in vitro*）⁷⁾。
- 代謝、排泄：健康成人に¹⁴C-プラミベキソール塩酸塩水和物0.3mgを経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6%が尿中に、1.6%が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた（外国人のデータ）⁸⁾。

【臨床成績】

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part II（日常生活動作）及びPart III（運動能力検査）を評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤（LA錠）の有効性が認められた。

1. 日本人を含む国際共同試験成績

早期パーキンソン病患者523例（うち日本人81例、最大解析対象集団）を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善は速放錠（IR錠）に比較し劣らないことが示された。また、日本人集団でも全体の成績と比較して一貫性がみられた⁹⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績（UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量）

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	33週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性	vs PPX-IR 非劣性 ^{c)} [95%CI]
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	213	30.0 (13.1)	20.4 (13.0)	-8.6	p=0.0001	[-1.7~2.2]
	PPX-IR	207	28.9 (11.9)	19.4 (11.6)	-8.8	p<0.0001	—
	PLAC	103	29.0 (15.0)	24.6 (15.3)	-3.8	—	—

日本人集団における試験成績（UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量）

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	33週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	35	28.5 (13.3)	15.8 (13.1)	-12.5
	PPX-IR	32	29.1 (9.9)	18.8 (10.9)	-9.8
	PLAC	14	21.3 (7.9)	16.1 (8.5)	-6.9

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ
- 調整平均、95%信頼区間、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。
- 非劣性マージンは 3.0 とし、95%信頼区間の上限が 3.0 を含まないとき非劣性とした。

2. 海外国際共同試験成績

進行期パーキンソン病患者507例（最大解析対象集団）を対象として実施された国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善はIR錠と同様であった¹⁰⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績（UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量）

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	18週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性
進行期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	161	41.7 (17.7)	29.5 (17.3)	-11.0	p=0.0001
	PPX-IR	172	40.8 (17.4)	27.2 (16.4)	-12.8	p<0.0001
	PLAC	174	40.0 (18.1)	33.2 (17.4)	-6.1	—

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ
- 調整平均、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

3. 国内二重盲検比較試験成績

レボドパ併用パーキンソン病患者112例（最大解析対象集団）を対象として実施した二重盲検比較試験において、LA錠はIR錠と同様にUPDRS Part II+Part III合計スコアを改善した⁴⁾。

国内二重盲検比較試験成績（UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量）

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	12週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
レボドパ併用パーキンソン病患者	PPX-LA	56	33.6(12.5)	19.7(13.0)	-13.6
	PPX-IR	56	31.5(13.0)	18.5(13.2)	-13.3

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠
- 調整平均は投与群を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

また、本試験の用量調整期（12週から16週）において、次表に示す1日用量レベルでLA錠又はIR錠からLA錠への切り替え成功例（UPDRS Part II+Part III合計スコアがベースラインから15%超悪化せず、副作用による中止なし）は、IR錠からLA錠では83.0%（44/53例）、LA錠からLA錠では78.4%（40/51例）であった⁴⁾。

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

【薬効薬理】

1. パーキンソン病様症状改善作用

- MPTP誘発症状改善作用
MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 誘発パーキンソン病様症状をメシル酸プロモクリプチンより低用量で改善した (アカゲザル¹¹⁾)。
- 無動・固縮に対する改善作用
レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた (マウス¹¹⁾)。

2. 作用機序

- ドパミンD₂受容体に対する親和性 (*in vitro*)
本剤はドパミンD₂受容体ファミリー (D₂、D₃、D₄) に対し強い親和性を示した¹²⁾。
D₁及びD₅受容体に対する親和性は示さなかった¹³⁾。
- ドパミンD₂受容体刺激作用
MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD₂受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した (アカゲザル¹⁴⁾)。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した (ラット¹⁵⁾)。

【有効成分に関する理化学的知見】

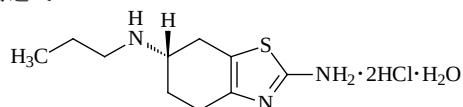
一般名： プラミペキソール塩酸塩水和物 (JAN)

Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)

Pramipexole (INN)

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

化学構造式：



分子式： C₁₀H₁₇N₃S · 2HCl · H₂O

分子量： 302.26

性 状： 白色の結晶又は結晶性の粉末。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。

融 点： 約290℃ (分解)

分配係数： log D = -0.2 (1-オクタノール/0.067mol/L リン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

【包装】

ミラベックス LA錠 0.375mg : 100錠 (10錠×10) PTP

ミラベックス LA錠 1.5mg : 100錠 (10錠×10) PTP

【主要文献】

- Wright C.E. et al : 社内資料 相互作用に関する試験
- Yamamura N. et al : 社内資料 相互作用に関する試験
- Sha K. et al : 社内資料 健康成人での薬物動態試験
- Sha K. et al : 社内資料 国内二重盲検比較試験
- Dansirikul C. et al : 社内資料 母集団薬物動態試験
- Sha K. et al : 社内資料 生物学的同等性試験
- Yokoyama K. et al : 薬物動態 14(4):300,1999
- Haeselbarth V. et al : 社内資料 代謝、排泄に関する試験
- Salin L. et al : 社内資料 日本人を含む国際共同試験
- Salin L. et al : 社内資料 海外国際共同試験

- Takeuchi S. et al : 医学と薬学 49(6):973,2003
- Mierau J. et al : Eur. J. Pharmacol.,290:29,1995
- Mierau J. : Clin. Neuropharmacol.,18:S195,1995
- Domino E.F. et al : Eur. J. Pharmacol.,325:137,1997
- Bauer R. et al : 社内資料 薬効薬理試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower

フリーダイヤル : 0120-189-779

<受付時間>9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号 (平成22年3月5日付) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売

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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

JAN：プラミペキソール塩酸塩水和物（Pramipexole Hydrochloride Hydrate）（平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号）

（注）「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称の取扱いについて」の新命名法に従う変更。

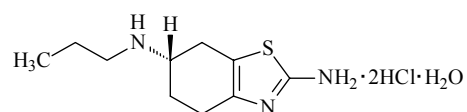
JAN：塩酸プラミペキソール水和物（Pramipexole Hydrochloride Hydrate）（平成 13 年 9 月 3 日付医薬審発第 1335 号）

化学名：

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

（日本名）(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

化学構造式：



1.9.2 国際一般的名称（INN）

pramipexole（Rec. INN List 28, WHO Drug Information Vol. 2, No.3, 1988）

1.9.3 試験名称

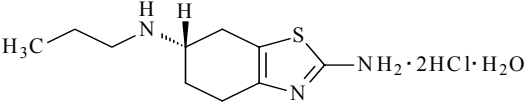
試験番号：SND919

1.9.4 販売名

ミラペックス[®]LA 錠 0.375 mg

ミラペックス[®]LA 錠 1.5 mg

1.10 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 dihydrochloride monohydrate (別名プラミペキソール), その塩類及びその製剤					
構造式						
効能・効果	パーキンソン病					
用法・用量	通常, 成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後投与からはじめ, 2 週目に 1 日量を 0.75mg とし, 以後経過を観察しながら, 1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し, 維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg 1 日 1 回食後投与) を定める。なお, 年齢, 症状により適宜増減ができるが, 1 日量は 4.5mg を超えないこと。					
劇薬等の 指定						
市販名及 び有効成 分・分量	原体: プラミペキソール塩酸塩水和物 製剤: ミラペックス LA 錠 0.375 mg (1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375 mg 含有) ミラペックス LA 錠 1.5 mg (1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5 mg 含有)					
毒性	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		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	13 週間	経口	0.5, 4, 25	0.5
						主な所見
						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)
		ラット	52 週間	経口	0.5, 3, 15	0.5
						主な所見
						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	副作用の発現率	175/279=62.7%	臨床検査異常発現率	55/258=21.3%
	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(%)
	傾眠	89(31.9)	ヘモグロビン減少	11/255(4.3)
	悪心	48(17.2)	トリグリセライド増加	9/257(3.5)
	浮動性めまい	21(7.5)	好酸球増加	6/255(2.4)
	幻覚	20(7.2)	ヘマトクリット減少	4/255(1.6)
	便秘	17(6.1)	尿酸増加	4/258(1.6)
	等		等	
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社			

1.12 添付資料一覧表

第3部		
3.2.S 原薬		
3.2.S.1 一般情報		
3.2.S.1.1 名称		
3.2.S.1.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.1.2 構造		
3.2.S.1.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.1.3 一般特性		
3.2.S.1.3-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者		
3.2.S.2.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール		
3.2.S.2.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.2-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.2-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3 原材料の管理		
3.2.S.2.3-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.3-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.S.2.4-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.2.4-4	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造及びその他の特性の解明		
3.2.S.3.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.3.1-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4.1 規格及び試験方法		
3.2.S.4.1-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.4.1-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.S.4.2-1	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.4.2-2	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.4.2-3	タイトル：	
【評価資料】	著者名：	
【海外】	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（続き）		
3.2.S.4.2-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-11 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-12 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-13 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-14 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-15 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-16 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.4.2-17 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.S.4.3-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 施設名： 掲載誌：	 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
3.2.S.4.4 ロット分析		
3.2.S.4.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 施設名： 掲載誌：	 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.S.4.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6 容器及び施栓系		
3.2.S.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-3 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.S.6-5 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.S.6-6 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.S.6-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.S.6-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料

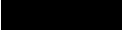
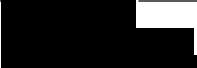
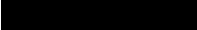
3.2.S.7 安定性		
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.S.7.1-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成と実施		
3.2.S.7.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.7.3 安定性データ		
3.2.S.7.3-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.S.7.3-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P 製剤		
3.2.P.1 製剤及び処方		
3.2.P.1-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.1-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.1-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.1-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯		
3.2.P.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯（続き）		
3.2.P.2-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.2-3	タイトル：	
【評価資料】 【国内】	著者名：	
	施設名：	Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3 製造		
3.2.P.3.1 製造者		
3.2.P.3.1-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.2 製造処方		
3.2.P.3.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.2-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール		
3.2.P.3.3-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（続き）		
3.2.P.3.3-5	タイトル：	
【評価資料】 【国内】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-6	タイトル：	
【評価資料】 【国内】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-7	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.3-8	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.P.3.4-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.4-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価		
3.2.P.3.5-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4.1 規格及び試験方法		
3.2.P.4.1-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		
3.2.P.4.5-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.5 製剤の管理		
3.2.P.5.1 規格及び試験方法		
3.2.P.5.1-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.1-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.1-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.1-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）		
3.2.P.5.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-5	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-6	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-7	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（続き）		
3.2.P.5.2-8	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-9	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	—
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-10	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.2-11	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.P.5.3-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.3-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.3-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.5.3-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.P.5.4 ロット分析	
3.2.P.5.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.5 不純物の特性	
3.2.P.5.5-1 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	
3.2.P.5.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.5.6-2 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質	
3.2.P.6-1 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7 容器及び施栓系	
3.2.P.7-1 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名： — 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7-2 【評価資料】 【国内】	タイトル：  著者名： — 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7-3 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名： — 掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7-4 【評価資料】 【国内】	タイトル：  著者名：  掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7-5 【評価資料】 【海外】	タイトル：  著者名：  掲載誌： 未公表社内資料
3.2.P.7-6 【評価資料】 【国内】	タイトル：  著者名：  掲載誌： 未公表社内資料

3.2.P.7 容器及び施栓系（続き）		
3.2.P.7-7 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-8 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-9 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 施設名： 掲載誌：	 — Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
3.2.P.7-10 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-11 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-12 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-13 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-14 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-15 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-16 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-17 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-18 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-19 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-20 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料

3.2.P.7 容器及び施栓系（続き）		
3.2.P.7-21 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-22 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-23 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-24 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-25 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-26 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-27 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-28 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-29 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.7-30 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 — 未公表社内資料
3.2.P.8 安定性		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.P.8.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.P.8.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（続き）		
3.2.P.8.1-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.1-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.P.8.2-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.2-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3 安定性データ		
3.2.P.8.3-1	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-2	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-3	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-4	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料
3.2.P.8.3-5	タイトル：	
【評価資料】 【海外】	著者名：	
	施設名：	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
	掲載誌：	未公表社内資料

3.2.R 各極の要求資料		
3.2.R.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-3 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-4 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-5 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-6 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-7 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
3.2.R.1-8 【評価資料】 【海外/国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

第 4 部	
4.2 試験報告書	
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	
4.2.3.7.6-1	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-2	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-3	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-4	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-5	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-6	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-7	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-8	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験（続き）

4.2.3.7.6-9	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-10	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-11	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-12	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 20[REDACTED]-20[REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-13	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-14	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 掲載誌： 未公表社内資料
4.2.3.7.6-15	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 施設名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料

4.3 参考文献

4.3-1	タイトル : Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of Salmonella and Escherichia indicator strains. 著者名 : O'Donovan MR, Mee CD. 掲載誌 : Mutagenesis 1993; 8/6, 577-581
4.3-2	タイトル : Induction of chromosomal aberrations by phenolic compounds: possible role of reactive oxygen species. 著者名 : Ceu Silva M do, Gaspar J, Duarte Silva I, Leao D, Rueff J. 掲載誌 : Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 2003;540:29-42
4.3-3	タイトル : The action of transition metals on the genotoxicity of simple phenols, phenolic acids and cinnamic acids. 著者名 : Stich HF, Rosin MP, Wu CH, Powrie WD. 掲載誌 : Cancer Lett. 1981;14:251-60
4.3-4	タイトル : Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. 著者名 : Wangenheim J, Bolcsfoldi G. 掲載誌 : Mutagenesis 1988; 3(3): 193-205

4.3 参考文献 (続き)	
4.3-5	タイトル : Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. 著者名 : Hikiba H, Watanabe E, Barret JC and Tsutsui T. 掲載誌 : J Pharmacol Sci 2005; 97:146-152
4.3-6	タイトル : Catechol : IARC Monographs Volume 71 著者名 : — 掲載誌 : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1999; 71(2): 433-451
4.3-7	タイトル : Screening assessment for the challenge 1,2-benzenediol (catechol), chemical abstracts service registry number 120-80-9. 著者名 : Health Canada 掲載誌 : http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch1/batch1_120-80-9.cfm 2008
4.3-8	タイトル : Formaldehyde (CAS RN 50-00-0). 著者名 : IRIS 掲載誌 : http://www.epa.gov/iris/subst/0419.htm (last updated August 4, 2008)
4.3-9	タイトル : Prioritization of possible carcinogenic hazard in food. 著者名 : Gold LS, Slone TH, Ames BN. 掲載誌 : Food Chemical Risk Analysis, 1997: 267-295
4.3-10	タイトル : ICH Guideline Q3B(R2): Impurities in New Drug Products (Revised Guideline) 2006 著者名 : EMEA 掲載誌 : —
4.3-11	タイトル : 医薬品添加物事典 2007 (カルボキシビニルポリマー) 著者名 : 日本医薬品添加剤協会 編 掲載誌 : 医薬品添加物事典 2007
4.3-12	タイトル : 医薬品添加物事典 2007 (ヒプロメロース) 著者名 : 日本医薬品添加剤協会 編 掲載誌 : 医薬品添加物事典 2007
4.3-13	タイトル : ヒドロキシプロピルメチルセルロース 著者名 : 食品安全性委員会 掲載誌 : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-hydoroxpropylmethy.pdf
4.3-14	タイトル : RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (Acrylic acid, polymers) 著者名 : Thomson Micromedex® 掲載誌 : RTECS
4.3-15	タイトル : Material Safety Data Sheet (Poly acrylic acid) 著者名 : SIGMA-ALDRICH 掲載誌 : http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do
4.3-16	タイトル : OHS Material Safety Data Sheet (Polyacrylic acid) 著者名 : MDL Information Systems, Inc. 掲載誌 : —
4.3-17	タイトル : 製品安全データシート (製品名 : AQUPEC) 著者名 : 住友精化株式会社 掲載誌 : —
4.3-18	タイトル : The gastrointestinal transit profile of 14C-labelled poly (acrylic acids): an in vivo study 著者名 : Riley RG, Green KL, Smart JD, Tsibouklis J, Davis JA, Hampson F, Dettmar PW, Wilber WR 掲載誌 : Biomaterials 22:1861-1867 (2001)
4.3-19	タイトル : Studies of the developmental toxicity of polycarboxylate dispersing agents 著者名 : Nolen GA, Monroe A, Hassall CD, Iavicoli J, Jamieson RA, Daston GP 掲載誌 : Drug Chem Toxicol 12:95-110 (1989)

4.3 参考文献（続き）	
4.3-20	タイトル： 「食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件について」（平成 19 年 2 月 27 日付け 食安発第 0227001 号 厚生労働省医薬食品局食品安全部 部長通知） 著者名： 厚生労働省医薬食品局食品安全部 掲載誌： 平成 19 年 2 月 27 日付け 食安発第 0227001 号 厚生労働省医薬食品局 食品安全部 部長通知

第 5 部		
5.3 試験報告書及び関連情報		
5.3.1 生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書		
5.3.1.1-1	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 -20
	施設名 :	Human Pharmacology Centre, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany
	掲載誌 :	未公表社内資料
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書		
5.3.1.2-1	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 -20
	施設名 :	Germany
	掲載誌 :	未公表社内資料
5.3.1.2-2	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【国内】	試験期間 :	20 -20
	施設名 :	
	掲載誌 :	未公表社内資料
5.3.1.2-3	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【国内】	試験期間 :	2010.04-2010.06
	施設名 :	
	掲載誌 :	未公表社内資料
5.3.1.3 In Vitro – In Vivo の関連を検討した試験報告書		
5.3.1.3-1	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	試験期間 :	20 -20
	施設名 :	Germany
	掲載誌 :	未公表社内資料
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4-1	タイトル :	
【評価資料】	著者名 :	
【海外】	施設名 :	
	掲載誌 :	未公表社内資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書（続き）		
5.3.1.4-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 施設名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書		
5.3.2.3-1 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書		
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間： 施設名： 掲載誌：	 20 -20 Germany 未公表社内資料
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書		
5.3.3.3-1 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.3.3-2 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書		
5.3.3.4-1 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書		
5.3.3.5-1 【評価資料】 【国内/海外】	タイトル： 著者名： 施設名： 掲載誌：	 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 未公表社内資料
5.3.3.5-2 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料
5.3.3.5-3 【参考資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	 未公表社内資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書		
5.3.5.1-1 【評価資料】 【国内/海外】	タイトル： 著者名： 試験期間：2007.05-2008.11 施設名： 掲載誌：	ほか計 94 施設 未公表社内資料
5.3.5.1-2 【評価資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 試験期間：2007.05-2008.11 施設名： 掲載誌：	ほか計 76 施設 未公表社内資料
5.3.5.1-3 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 試験期間：2007.11-20 施設名： 掲載誌：	ほか計 19 施設 未公表社内資料
5.3.5.1-4 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 試験期間：2007.11-2009.11 施設名： 掲載誌：	ほか計 19 施設 未公表社内資料
5.3.5.1-5 【評価資料】 【国内】	タイトル： 著者名： 試験期間：2007.11-2009.11 施設名： 掲載誌：	ほか計 19 施設 未公表社内資料
5.3.5.2 非対照試験報告書		
5.3.5.2-1 【参考資料】 【国内/海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	未公表社内資料
5.3.5.2-2 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	未公表社内資料

5.3.5.2 非対照試験報告書（続き）		
5.3.5.2-3 【評価資料】 【国内/海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 2008.1-20 [REDACTED] 施設名 [REDACTED] ほか計 97 施設 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.2-4 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 2008.1-20 [REDACTED] 施設名 [REDACTED] ほか計 76 施設 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書		
5.3.5.4-1 【評価資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 試験期間： 2007.11-2008.05 施設名 [REDACTED] ほか計 26 施設 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.4-2 【参考資料】 【国内/海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.4-3 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.4-4 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.5.4-5 【参考資料】 【海外】	タイトル： [REDACTED] 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6-1 【参考資料】 【国内】	タイトル： 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第7回) 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.6-2 【参考資料】 【海外】	タイトル： Periodic Safety Update Report (Number of PSUR:11) 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.6-3 【参考資料】 【海外】	タイトル： Periodic Safety Update Report (Number of PSUR:12) 著者名： [REDACTED] 掲載誌： 未公表社内資料	
5.3.6-4 【参考資料】 【国内】	タイトル： 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第8回) 掲載誌： 未公表社内資料	

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書（続き）		
5.3.6-5 【参考資料】 【海外】	タイトル： 著者名： 掲載誌：	Periodic Safety Update Report (Number of PSUR:13) [REDACTED] 未公表社内資料
5.3.6-6 【参考資料】 【国内】	タイトル： 掲載誌：	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第9回) 未公表社内資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録		
5.3.7-1	タイトル：	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7-2	タイトル：	副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7-3	タイトル：	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7-4	タイトル：	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7-5	タイトル：	臨床検査値の変動を適切に示した図
5.3.7-6	タイトル：	MedDRA 用語の日英対比表
5.4 参考文献		
5.4-1	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-2	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-3	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-4	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-5	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-6	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-7	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-8	タイトル： 掲載誌：	[REDACTED] 未公表社内資料
5.4-9	タイトル： 掲載誌：	Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 1995;12(3):413-420.
5.4-10	タイトル： 掲載誌：	Guidance for industry: SUPAC-MR: modified release solid oral dosage forms.Scale-up and post approval changes: chemistry, manufacturing, and controls; in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Rockville:U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
5.4-11	タイトル： 掲載誌：	Guidance for industry: extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. Rockville: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1997.
5.4-12	タイトル： 掲載誌：	Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hoegl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg and Psychiatry;2002; 73, 629 – 635
5.4-13	タイトル： 掲載誌：	Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors.Recent Development in Parkinson's disease,Vol II . Macmillan Healthcare Information, New York, 1987; 153-304.
5.4-14	タイトル： 掲載誌：	Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. Neurology 1999;52:1908-1910.

5.4 参考文献 (続き)		
5.4-15	タイトル : 掲載誌 :	Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Movement Disorders 2005, Vol. 20, No. 5: 523-539.
5.4-16	タイトル : 掲載誌 :	Grant J.E. Minnesota impulsive disorders interview (MIDI). University of Minnesota, Department of Psychiatry, April 2006.
5.4-17	タイトル : 掲載誌 :	Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20(11):1502-1507.
5.4-18	タイトル : 掲載誌 :	Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, mortality. Neurology 1967; 17:427-442.
5.4-19	タイトル : 掲載誌 :	Hornykiewicz O. The neurochemical basis of the pharmacology of Parkinson's disease. In: Calne DB (Ed.), Drugs for the treatment of Parkinson's disease (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 88). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 198:185-204.
5.4-20	タイトル : 掲載誌 :	Hubble JP. Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. Eur J Neurol 2000;7(Suppl 1):15-20.
5.4-21	タイトル : 掲載誌 :	Ishiguro N, Saito A, Yokoyama K, Morikawa M, Igarashi T, Tamai I. Transport of the dopamine D2 agonist pramipexole by rat organic cation transporters OCT1 and OCT2 in kidney. DMD Fast Forward, Published on January 7, 2005, doi:10.1124/dmd.104.002519. 2005; Drug Metab Dispos 33:495-499.
5.4-22	タイトル : 掲載誌 :	Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study. Jama 1997; Vol. 278, No. 2: 125-130.
5.4-23	タイトル : 掲載誌 :	Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing 1997; 26:353-357.
5.4-24	タイトル : 掲載誌 :	Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14(6):540-545.
5.4-25	タイトル : 掲載誌 :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP):note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage forms, B: transdermal dosage forms, section I (quality) (London, 29 July 1999, CPMP/QWP/604/96). In: London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit; 1999.p.1-15.
5.4-26	タイトル : 掲載誌 :	Guidance for industry: population pharmacokinetics. Rockville: US Department of Health and Human Services, FDA; 1999:1-31.
5.4-27	タイトル : 掲載誌 :	Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. Mov Disord 2004; 19(5):513-517.
5.4-28	タイトル : 掲載誌 :	Marion SA. The epidemiology of Parkinson's disease: current issues. Parkinson's disease: Advances in Neurology, Vol. 86, Calne D, Calne S (eds.), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:163-172.
5.4-29	タイトル : 掲載誌 :	Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. Trends Neurosci 2000; 23 (10) (Suppl):S2-S7.
5.4-30	タイトル : 掲載誌 :	Okura T, Ito R, Ishiguro N, Tamai I, Deguchi Y. Blood-brain barrier transport of pramipexole, a dopamine D2 agonist. Life Sci 2007;80(17):1564-1571.

5.4 参考文献 (続き)		
5.4-31	タイトル : 掲載誌 :	Rascol O. Defining a minimal clinically relevant difference for the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: an important but still unmet need. Mov Disord 2006; 21(8):1059-1061.
5.4-32	タイトル : 掲載誌 :	Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. The Lancet, May, 2002; 359:1589-1598.
5.4-33	タイトル : 掲載誌 :	Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. Brain 2000; 123:2297-2305.
5.4-34	タイトル : 掲載誌 :	Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Mov Disord 2006; 21(8):1200-1207.
5.4-35	タイトル : 掲載誌 :	Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. Neurology 1997;49(3):724-728.
5.4-36	タイトル : 掲載誌 :	Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, Weiner WJ. The evolution of disability in Parkinson disease. Movement Disorder 2008; 23 (6): 790-796.
5.4-37	タイトル : 掲載誌 :	Wright CE, Sisson TL, Ichhpurani AK, Peters GR. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1997;37:520-525.
5.4-38	タイトル : 掲載誌 :	Takao T. Epidemiology of Parkinson's disease - a review. J Clin Exp Med 2008;225 (5): 361 - 364
5.4-39	タイトル : 掲載誌 :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease.
5.4-40	タイトル : 掲載誌 :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): points to consider on the clinical requirements of modified release products submitted as a line extension of an existing marketing author. London: EMA, Evaluation of Medicines for Human Use (2003)
5.4-41	タイトル : 掲載誌 :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (pharmacokinetic and clinical evaluation). London: EMA, Human Medicines Evaluation Unit (1999)
5.4-42	タイトル : 掲載誌 :	Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2005). Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs.
5.4-43	タイトル : 掲載誌 :	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for industry: bioanalytical method validation. 22.05.2001 , 1 - 22 (2001) http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.htm
5.4-44	タイトル : 掲載誌 :	徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン （昭和 63 年 3 月 11 日付け 薬審 1 第 5 号）
5.4-45	タイトル : 掲載誌 :	Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, Kowa H. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18 (10): 1149 - 1156

5.4 参考文献（続き）		
5.4-46	タイトル： 掲載誌：	Guy W, editor. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised Ed. Rockville; 1976: 218-222.
5.4-47	タイトル： 掲載誌：	Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seeberger LC, O'Brien CF, Molho ES, Factor SA. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. Clin Neuropharmacol 2000;23(2):75-81.
5.4-48	タイトル： 掲載誌：	Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-571.
5.4-49	タイトル： 掲載誌：	Leentjens AFG, Verhey FRJ, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2000;15(6):1221-1224.
5.4-50	タイトル： 掲載誌：	Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. Br Med J 1998;316:736-741.
5.4-51	タイトル： 掲載誌：	Origasa H, Kuno S, Hasegawa K, Mizuno Y. Original in Japanese. Reliability of the Japanese Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) to evaluate the severity of Parkinson's disease. Neurotherapeutics 2000;17(6):577-591.

1.12 添付資料一覧表 [提出すべき資料がない項目リスト]

【第2部】CTDの概要(サマリー)

- 2.6.2 薬理試験の概要文
- 2.6.3 薬理試験概要表
- 2.6.4 薬物動態試験の概要文
- 2.6.5 薬物動態試験概要表

【第3部】品質に関する文書

- 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
- 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯
- 3.2.S.3.2 不純物
- 3.2.S.5 標準品又は標準物質
 - 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯
 - 3.2.P.2.4 容器及び施栓系
 - 3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴
 - 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
 - 3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）
 - 3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
 - 3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性
 - 3.2.P.4.6 新規添加剤
- 3.2.A その他
- 3.3 参考文献

【第4部】非臨床試験報告書

- 4.2.1 薬理試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3 毒性試験
 - 4.2.3.1 単回投与毒性試験
 - 4.2.3.2 反復投与毒性試験
 - 4.2.3.3 遺伝毒性試験
 - 4.2.3.4 がん原性試験
 - 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
 - 4.2.3.6 局所刺激性試験
 - 4.2.3.7 その他の毒性試験
 - 4.2.3.7.1 抗原性試験
 - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
 - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
 - 4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

【第5部】臨床試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.4. 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書