

貯法	室温・遮光保存、気密容器
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号	871169、87119
------------	--------------

	錠0.125mg	錠0.5mg
承認番号	22500AMX00161	22500AMX00162
薬価収載	2013年6月	2013年6月
販売開始	2013年6月	2013年6月
* 効能追加	2018年3月	2018年3月

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
* レストレスレッグス症候群治療剤

劇薬、処方箋医薬品*

プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」 プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE TABLETS 「DSEP」
プラミペキソール塩酸塩水和物錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【 警 告 】

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等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)

- 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)。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組 成 ・ 性 状 】

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」	プラミペキソール塩酸塩水和物0.125mg	D-マンニトール、トウモロコシデンブシ造粒物、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」	プラミペキソール塩酸塩水和物0.5mg	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」	素錠	白色			
			6.0	2.5	85
プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」	素錠(割線入)	白色			
			7.0	3.1	120

【 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(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
- (2) 腎機能障害患者に対する投与方法

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者(クレアチンクリアランスが50mL/min未満)に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1日量及び最大1回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること(「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照)。

クレアチンクリアランス(mL/min)	投与方法	初回1日投与量	最大1日量
クレアチンクリアランス ≥50	1日量として1.5mg未満:	0.125mg × 2回	4.5mg (1.5mg × 3回)
	1日2回投与		
	1日量として1.5mg以上:		
50 > クレアチンクリアランス ≥20	1日2回投与	0.125mg × 2回	2.25mg (1.125mg × 2回)
	20 > クレアチンクリアランス	1日1回投与	0.125mg × 1回

* 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」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者[症状が増悪又は発現しやすくなること(「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」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に注意すること(「警告」、「副作用」の項参照)。
- (2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。
- (3) 他社が実施した臨床試験において、プラミペキソール塩酸塩水和物製剤を他の抗パーキンソン剤(レボドパ、抗コリン剤、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ)と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやす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、本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群(無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等の症状を特徴とする)があらわれることがある(「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。

(5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

* (6) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation(夜間の症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の四肢

への症状拡大)が認められることがあるため、このような症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な措置を講じること。

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマタジン塩酸塩	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。
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、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 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) 幻覚、妄想、せん妄、激越、錯乱：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) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

* 4) 悪性症候群：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。

* 5) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

6) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、総ビリルビン上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、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。

**(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。

	頻度不明
過敏症	過敏症状
皮膚	多汗、発疹、そう痒症、蕁麻疹、網状皮斑
筋・骨格系	CK(CPK)上昇、背部痛、腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠、めまい、ジスキネジア、頭痛、ジストニア、知覚減退、パーキンソニズムの増悪、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、失神
自律神経系	口内乾燥、起立性低血圧、高血圧、唾液増加
感覚器	苦味、眼のちらつき、複視、羞明、霧視、視力低下
精神神経系	食欲不振、不眠、不安、悪夢、神経過敏、気分高揚感、早朝覚醒、ねぼけ様症状、異夢、徘徊、過食(体重増加)、健忘、強迫性購買、薬剤離脱症候群 ^(*) (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等)、病的性欲亢進、性欲減退、暴食、病的賭博、不穏
消化管	悪心、消化不良、便秘、胃不快感、嘔吐、腹痛、胃潰瘍、胃炎、上腹部痛、口内炎、鼓腸放屁、イレウス、体重減少
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等)、 γ -GTP上昇
内分泌	プロラクチン低下、成長ホルモン上昇
代謝	血糖値上昇
循環器	低血圧、動悸
泌尿器系	排尿頻回、尿蛋白陽性、尿閉
一般的全身障害	末梢性浮腫、胸痛、倦怠感、脱力感、転倒、口渇、疲労感、手がピリピリする
呼吸器	呼吸困難、肺炎、しゃっくり

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

5. 高齢者への投与

- * (1) 他社が実施した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。

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。

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

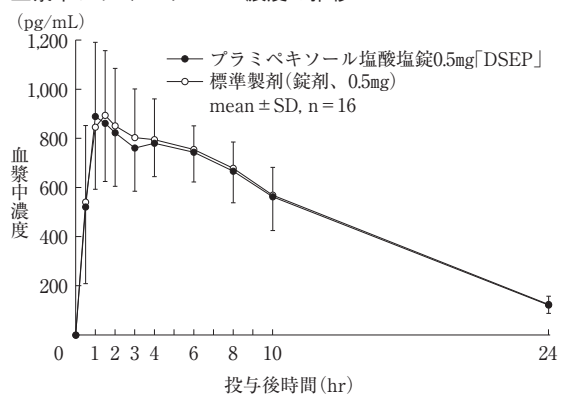
ラットのがん原性試験(24カ月間混餌投与)において、2 mg/kg/日以上以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいてプラミベキソール塩酸塩水和物製剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

1. プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた¹⁾。
2. プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」を標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プラミベキソール塩酸塩水和物として0.5mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中プラミベキソール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

血漿中プラミベキソール濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24hr} (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」	11,866 ±1,451	1,020 ±178	2.8 ±2.6	6.54 ±0.99
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	12,057 ±1,382	1,011 ±169	2.7 ±2.3	6.56 ±1.02

(mean ± SD, n = 16)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

*【薬効薬理】

線条体ドパミン受容体の直接作動薬であり、活性はD₂クラス部位(D₂及びD₃受容体に特異的に)に選択性を持ち、D₁クラス部位にはほとんど作用しない³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラミベキソール塩酸塩水和物

(Pramipexole Hydrochloride Hydrate)

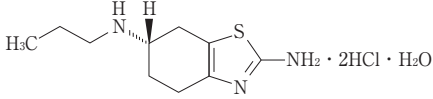
化学名：(S)-2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-

propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

分子式：C₁₀H₁₇N₃S · 2HCl · H₂O

分子量：302.26

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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)にやや溶けにくく、テトラヒドロフランにほとんど溶けない。

融点：約290℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」及びプラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「DSEP」

(PTP)100錠

プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「DSEP」

(PTP)100錠 500錠

【主要文献】

1)社内資料：溶出性に関する資料

2)社内資料：生物学的同等性に関する資料

* 3)グッドマン・ギルマン薬理学(上)薬物治療の基礎と臨床 第12版
廣川書店 213:779-780

4)社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo