

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」
プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「トーフ」

《プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠》

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE LA TABLETS 0.375mg MI “TOWA”/ LA TABLETS 1.5mg MI “TOWA”

日本標準商品分類番号 871169			
	承認番号	薬価収載	販売開始
錠0.375mg	22800AMX00592	2016年12月	2016年12月
錠1.5mg	22800AMX00593	2016年12月	2016年12月

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に記載

【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」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) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔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」及び「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】

		プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」	プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「トーフ」
1錠中の有効成分		プラミペキソール塩酸塩水和物 ……………0.375mg	プラミペキソール塩酸塩水和物 ……………1.5mg
添加物		カルメロースCa、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	
性状		白色の円形のフィルムコーティング錠	白色の長楕円形のフィルムコーティング錠
本体表示	表	プラミペキソール LA 0.375 MI トーフ	プラミペキソール LA 1.5 MI トーフ
	裏		
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)	9.1	14.1/6.9（長径/短径）	
厚さ(mm)	4.4	5.1	
質量(mg)	240	365	

【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回食後経口投与からはじめ、2週目に1日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し、維持量（標準1日量1.5～4.5mg 1日1回食後経口投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。

【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」及び「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「プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg、同0.5mg」を慎重に投与すること。（「禁忌」、「慎重投与」及び「高齢者への投与」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
50	1日1回投与	0.375mg×1回/日	4.5mg (4.5mg×1回)
50>	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がある。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 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」及び「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」及び「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」及び「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。(「警告」及び「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」及び「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。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)
- 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) 本剤の有効成分は、速放錠である「プラミベキソール塩酸塩錠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、「プラミベキソール塩酸塩錠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。

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。
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

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、錯乱、激越: 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) 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: 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	そう痒症、発疹、多汗、脱毛症、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、網状皮斑
筋・骨格系	筋痙縮、CK(CPK)上昇、背部痛、筋肉疲労、筋力低下、筋骨格硬直、腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠、浮動性めまい、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯感覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪、ジストニア、知覚減退、失神、味覚消失、異常感覚、めまい、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい
自律神経系	口内乾燥、起立性低血圧、高血圧、唾液増加
感覚器	霧視、視覚障害、複視、羞明、眼精疲労、苦味、眼のちらつき、視力低下
※※ 精神神経系	不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、不穏、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、食欲亢進、食欲不振、早朝覚醒、過食(体重増加)、性欲減退、攻撃性、自殺念慮、失見当識、ねばけ様症状、薬剤離脱症候群 ^{※2)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛等)、神経過敏、気分高揚感、徘徊、暴食、健忘
※ 消化管	悪心、便秘、腹部不快感、腹痛、消化不良、胃炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛、腹部膨満、おくび、口内炎、イレウス、胃潰瘍、鼓腸放屁
肝臓	γ -GTP上昇
内分泌	プロラクチン低下、成長ホルモン上昇
代謝	脱水、血糖値上昇
※ 循環器	低血圧、動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整
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、けん怠感、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	しゃっくり、呼吸困難、肺炎

※注2) 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

- 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。

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女性には、投与しないこと。[妊娠中の女性に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、他社が実施した動物(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)(2.5mg/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。
 - 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。
 - 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) 授乳中の女性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、他社が実施した動物実験(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

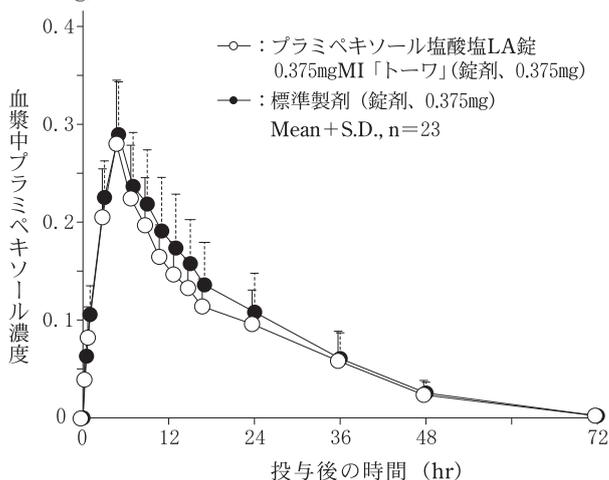
他社が実施したラットのがん原性試験(24ヵ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいてプラミベキソール塩酸塩水和物製剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が他社より報告されている。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

- プラミベキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」プラミベキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」と標準製剤を、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0.375mg)健康成人男子に絶食(n=23)及び食後(n=35)単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

(1) 絶食投与
(ng/mL)

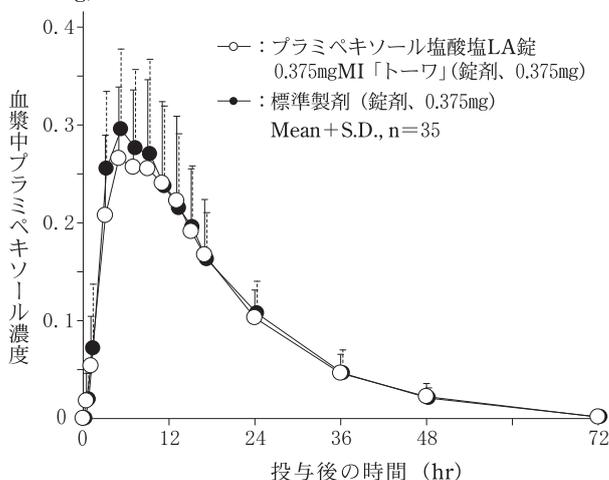


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠0.375mgMI「トーフ」 (錠剤, 0.375mg)	5.719±1.385	0.2835±0.0648	4.9±1.4	11.6±2.6
標準製剤 (錠剤, 0.375mg)	6.295±1.449	0.2933±0.0582	5.2±2.0	12.2±3.3

(Mean±S.D., n=23)

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

(2) 食後投与
(ng/mL)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠0.375mgMI「トーフ」 (錠剤, 0.375mg)	6.098±1.354	0.3017±0.0753	6.5±3.3	12.2±6.8
標準製剤 (錠剤, 0.375mg)	6.324±1.381	0.3205±0.0745	5.8±2.8	10.6±2.9

(Mean±S.D., n=35)

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

2) プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「トーフ」

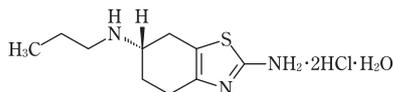
プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「トーフ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

【薬効薬理】

プラミペキソールは非麦角系、ベンゾチアゾール誘導体のドパミンD₂様受容体 (D₂、D₃、D₄) 作動薬で、特にD₃受容体への親和性が高く、早期、進行期のパーキンソン病において症状を改善する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：プラミペ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

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、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。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度75%、6ヵ月) の結果、通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された³⁾⁴⁾。

【包装】

プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「トーフ」：100錠 (PTP)

プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「トーフ」：100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (錠0.375mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (錠1.5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠0.375mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠1.5mg)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献 (社内資料を含む) は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター (24時間受付対応)

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号