

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

## ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤

プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠

# プラミペキソール 塩酸塩LA錠0.375mgMI「アメル」 プラミペキソール 塩酸塩LA錠1.5mgMI「アメル」

## Pramipexole Hydrochloride LA Tablets MI [AMEL]

劇薬  
処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により使用すること

	LA錠0.375mg	LA錠1.5mg
承認番号	22800AMX00633	22800AMX00634
販売開始	2016年12月	2016年12月

### 1. 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠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。[8.1、11.1.1 参照]

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


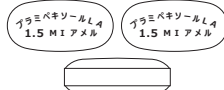
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者[7.2、9.2.2 参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「アメル」	プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「アメル」
有効成分	1錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物0.375mgを含有する。	1錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物1.5mgを含有する。
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ステアリン酸マグネシウム

#### 3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
プラミペキソール塩酸塩LA錠0.375mgMI「アメル」	円形の素錠		プラミペキソールLA 0.375 MI アメル
	白色～帯黄白色	直径：約9.1mm 厚さ：約4.5mm 質量：約250.0mg	
プラミペキソール塩酸塩LA錠1.5mgMI「アメル」	楕円形の素錠		プラミペキソールLA 1.5 MI アメル
	白色～帯黄白色	長径：約14.0mm 短径：約6.8mm 厚さ：約5.2mm 質量：約350.0mg	

### 4. 効能又は効果 パーキンソン病

#### 6. 用法及び用量

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0.375mg1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1.5～4.5mg1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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5mg）まで増量すること。[8.2、9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照]
- 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。[2.2、9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.1.1 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)
50 > クレアチニンクリアランス ≥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)

- 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。[9.2.1 参照]

### 8. 重要な基本的注意

- 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。突発的睡眠等を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[1.、11.1.1 参照]
- 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがある。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[7.1、9.1.2、9.1.3 参照]
- 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。[11.1.4 参照]

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

8.5 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」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」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。[17.1.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者  
症状が増悪又は発現しやすくなることがある。[7.1、11.1.2 参照]

### 9.1.2 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者

起立性低血圧等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。[8.2 参照]

### 9.1.3 低血圧症の患者

症状が悪化することがある。[7.1、8.2 参照]

## 9.2 腎機能障害患者

### 9.2.1 腎機能障害のある患者

副作用が発現しやすくなるおそれがある。[7.2、7.3 参照]

### 9.2.2 透析患者を含む高度な腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）

投与しないこと。プラミベキソール塩酸塩水和物を投与する場合は、状態を観察しながら速放錠である「プラミベキソール塩酸塩錠」を慎重に投与すること。副作用が発現しやすくなるおそれがある。[2.2、7.2、16.1.1 参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、以下のことが認められている。

- ・受胎能及び一般生殖能試験（Seg. I）（2.5mg/kg/日投与群）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下
- ・器官形成期投与試験（Seg. II）（1.5mg/kg/日投与群）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少
- ・周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）（0.5mg/kg 以上/日投与群）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下

[2.1 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。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。

9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.1.1 参照]

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマ ンタジン塩酸塩	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 <sup>1)2)</sup> 。
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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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。[1.、8.1 参照]

#### 11.1.2 幻覚（2.7%）、妄想（0.7%）、せん妄（0.4%）、錯乱（0.7%）、激越（0.2%）

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。[7.1、9.1.1 参照]

#### 11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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

#### 11.1.4 悪性症候群（頻度不明）

本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

#### 11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

#### 11.1.6 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -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。

## 11.2 その他の副作用

	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		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、背 部痛、筋肉 疲労、筋力 低下、筋骨 格硬直		腰痛、CK 上昇
中枢・末梢 神経系	傾眠 (27.2%)、 浮動性めま い(6.4%)	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 キンソンニ ズムの増 悪、ジスト ニア、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 クローム ス、声が出 にくい、知 覚減退
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、悪夢、 不安、強迫 性購買、錯 覚、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)、 攻撃性、自殺 念慮		薬剤離脱症 候群 <sup>注)</sup> (無 感情、不安、 うつ、疲労 感、発汗、 疼痛等)、神 經過敏、気 分高揚感、 徘徊、暴食、 健忘、異夢、 病的性欲亢 進、不穏、 抑うつ気分、 気分変動、 性欲減退、 失見当識、 ねぼけ様 症状
消化管	悪心 (13.7%)	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		胃潰瘍、鼓 腸放屁、イ レウス

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓		$\gamma$ -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、心室性 期外収縮		房室性期外 収縮、心拍 不整
泌尿器系		尿閉、勃起 不全		尿蛋白陽 性、排尿 頻回
一般的全身 障害	末梢性浮腫 (6.0%)	倦怠感、不 快感、易刺 激性、転倒、 ほてり、 口渇		手がピリピ リする、疲 労感、脱力 感、胸痛
呼吸器		しゃっくり	呼吸困難	肺炎

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。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状を発現する可能性がある。

### 13.2 処置

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。なお、血液透析による除去は期待できない。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.3 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

ヒトにおいて本剤を含むパーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kg/日以上での投与量で網膜変性の増加が報告されている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 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80mL/minから30mL/minに低下すると経口クリアランスは低下するという結果が得られた<sup>3)</sup>。[7.2、9.2.2、9.8.2 参照]

#### 16.1.2 生物学的同等性試験

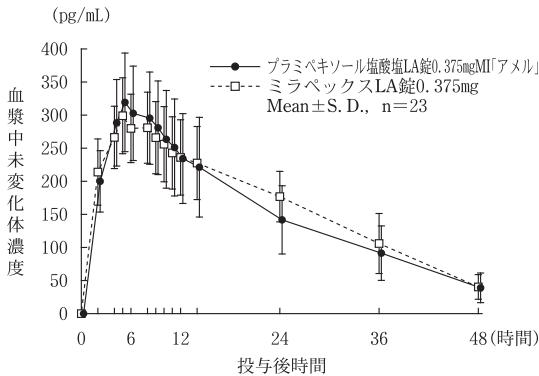
プラミベクソール塩酸塩 LA錠0.375mgMI「アメル」とミラベックス LA錠0.375mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠健康成人男子に絶食又は食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行

った結果、log (0.80) ~ 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<sup>4)</sup>。

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、絶食)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0~48) (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」	7412.64 ± 1753.72	332.21 ± 72.02	6.1 ± 2.3	15.68 ± 10.25
ミラベックス LA 錠 0.375mg	7910.48 ± 1221.20	312.38 ± 51.13	5.6 ± 2.4	12.24 ± 4.54

(Mean ± S.D., n = 23)

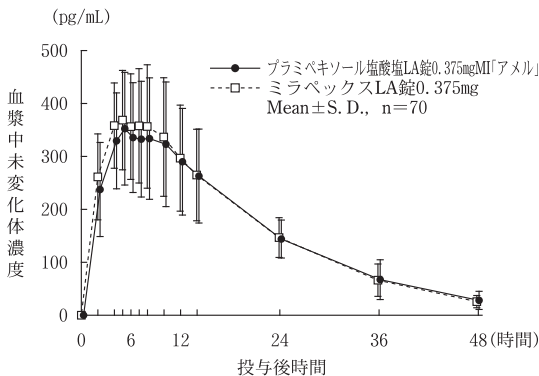


血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、絶食)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、食後)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0~48) (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」	7897.66 ± 1669.74	389.76 ± 94.55	6.3 ± 3.0	10.71 ± 4.66
ミラベックス LA 錠 0.375mg	8143.64 ± 1737.32	411.68 ± 87.21	5.9 ± 2.6	9.94 ± 2.69

(Mean ± S.D., n = 70)



血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、食後)

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。

16.8 その他

プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「アメル」について、「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、プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>5)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

レボドパ併用パーキンソン病患者 112 例を対象とした二重盲検比較試験において、プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠 (LA 錠、0.375mg/日より漸増)、又は速放錠 (IR 錠) を 64 週間経口投与した時、LA 錠は IR 錠と同様に UPDRS

(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part II (日常生活動作) + Part III (運動能力検査) 合計スコアを改善した<sup>6)</sup>。

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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup>
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

a) 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

b) 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 (13 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<sup>6)</sup>。[8.5 参照]

1 日用量レベル	二重盲検期 (切り替え前)		非盲検期 (切り替え後)
	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

本剤での副作用発現割合は 60.7% (34/56 例) で、主な副作用は傾眠 23.2% (13/56 例)、幻視 10.7% (6/56 例)、ジスキネジア 10.7% (6/56 例)、悪心 10.7% (6/56 例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

D<sub>2</sub> クラス部位 (D<sub>2</sub> および D<sub>3</sub> 受容体に特異的) に選択性を持ち、D<sub>1</sub> クラス部位にはほとんど作用しない<sup>7)</sup>。

19. 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

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O

分子量

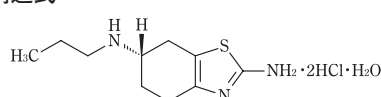
302.26

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°C (分解)

構造式



22. 包装

〈プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]


23. 主要文献

- 1) 相互作用に関する試験 (ピ・シフロール錠：2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 ト.3. (6) .3))
- 2) 相互作用に関する試験 (ピ・シフロール錠：2003 年 10 月 16 日承認、申請資料概要 ヘ.3. (2))
- 3) 母集団薬物動態解析 (ミラペックス LA 錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 [LA 錠 0.375mg]
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 6) 国内二重盲検比較試験 (ミラペックス LA 錠：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 7) グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版. 廣川書店. 2013：780

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒 530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**共和薬品工業株式会社**

大阪市北区中之島 3 - 2 - 4