

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

日本標準商品分類番号  
871169, 87119

貯法：室温保存  
有効期間：3年

プラミペキソール塩酸塩水和物錠

プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg「日新」

プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

Pramipexole Hydrochloride Tablets 0.125mg・0.5mg “NISSIN”

	0.125mg	0.5mg
承認番号	22500AMX00229	22500AMX00232
販売開始	2013年6月	

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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）



- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.2 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錠0.125mg「日新」	プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」
有効成分	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物0.125mg	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物0.5mg
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	プラミペキソール塩酸塩錠0.125mg「日新」	プラミペキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」
性状	白色の素錠	白色の割線入り素錠
外形		
大きさ	錠径：6.0mm 錠厚：2.5mm 重量：85mg	錠径：7.0mm 錠厚：3.1mm 重量：120mg
識別コード	NS 145	NS 146

4. 効能又は効果

○パーキンソン病

○中等度から高度の特異性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

（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。

（中等度から高度の特異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。

7. 用法及び用量に関連する注意

（パーキンソン病）

7.1 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。[8.2、9.1.1、9.1.3、11.1.2 参照]

7.2 腎機能障害患者に対する投与方法

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。[9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.6.1 参照]

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

（中等度から高度の特異性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群））

7.3 特異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。[9.2.1、9.2.2、9.8.2、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

（効能共通）

8.1 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。[1、11.1.1 参照]

8.2 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。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]

8.3 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。

8.4 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。なお、特異性レストレスレ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。[11.1.4 参照]

**〈中等度から高度の特異性レストレスレグス症候群（下肢静止不能症候群）〉**

8.5 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。

**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。[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 腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50mL/min未満）**

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、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。本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。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。[7.2、7.3 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。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。

9.8.2 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。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、7.3、16.6.1 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 [16.7.1 参照]	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の作用が减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	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（15.4%）、妄想（0.1～5%未満）、せん妄（0.1～5%未満）、激越（0.1～5%未満）、錯乱（頻度不明）**

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。[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）**

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。[8.4 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障害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、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。

**\* 11.2 その他の副作用**

**〈効能共通〉**

	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		発疹、そう痒症
筋・骨格系	CK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、ミオクローヌス、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	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、羞明		霧視、視力低下

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、異夢、徘徊		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)、病的性欲亢進、性欲減退、暴食、病的賭博、不穩、過食(体重増加)、健忘、強迫性購買
消化管	悪心(29.9%)、消化不良(11.9%)、便秘(9.0%)、胃不快感(6.9%)、嘔吐(5.9%)	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上昇、ALT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、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、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。

#### 〈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)〉

	5%未満
中枢・末梢神経系	レストレスレッグス症候群のaugmentation (2.3%)

### 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 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。

14.1.2 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。

#### 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

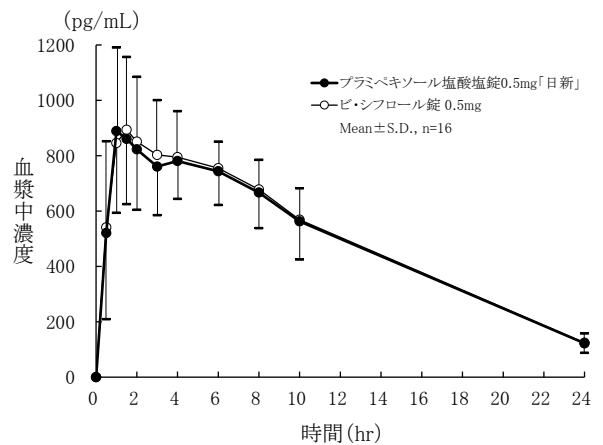
##### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### 〈プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」〉

プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」とピ・シフロール錠0.5mg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、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (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錠0.5mg「日新」	11866±1451	1020±178	2.8±2.6	6.5±1.0
ピ・シフロール錠0.5mg	12057±1382	1011±169	2.7±2.3	6.6±1.0

(Mean±S.D., n=16)



## 16.8 その他

### 〈プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「日新」〉

プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「日新」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「日新」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>6)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

プラミベキソールはドパミン受容体作動薬である。ドパミン受容体作動薬は、内在性のドパミンの放出と、外来性のレボドパの必要性とともに減少させることによりフリーラジカルの生成を抑制し、パーキンソン病の進行に影響を与える可能性があることが示唆されている。プラミベキソールの活性は、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

一般的名称：プラミベキソール塩酸塩水和物

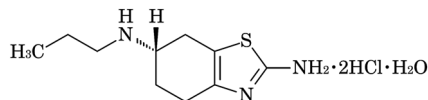
(Pramipexole Hydrochloride Hydrate)

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

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）

## 20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

## 22. 包装

### 〈プラミベキソール塩酸塩錠0.125mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

### 〈プラミベキソール塩酸塩錠0.5mg「日新」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

## 23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験（錠0.5mg）
- 外国人腎機能障害患者の薬物動態解析（ビ・シフロール錠：2003年12月2日承認、申請資料概要へ.3.（2））
- 母集団薬物動態解析（ミラベックスLA錠：2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.4）
- 薬物動態に対するシメチジンの影響（ビ・シフロール錠：2003年12月2日承認、申請資料概要へ.3.（3））
- 日本人パーキンソン病患者母集団動態解析（ビ・シフロール錠：2003年12月2日承認、申請資料概要へ.3.（2））
- 社内資料：生物学的同等性試験（錠0.125mg）
- Brunton, L. L. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第12版上巻（高折修二ほか監訳）. 東京：廣川書店；2013. p779

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号