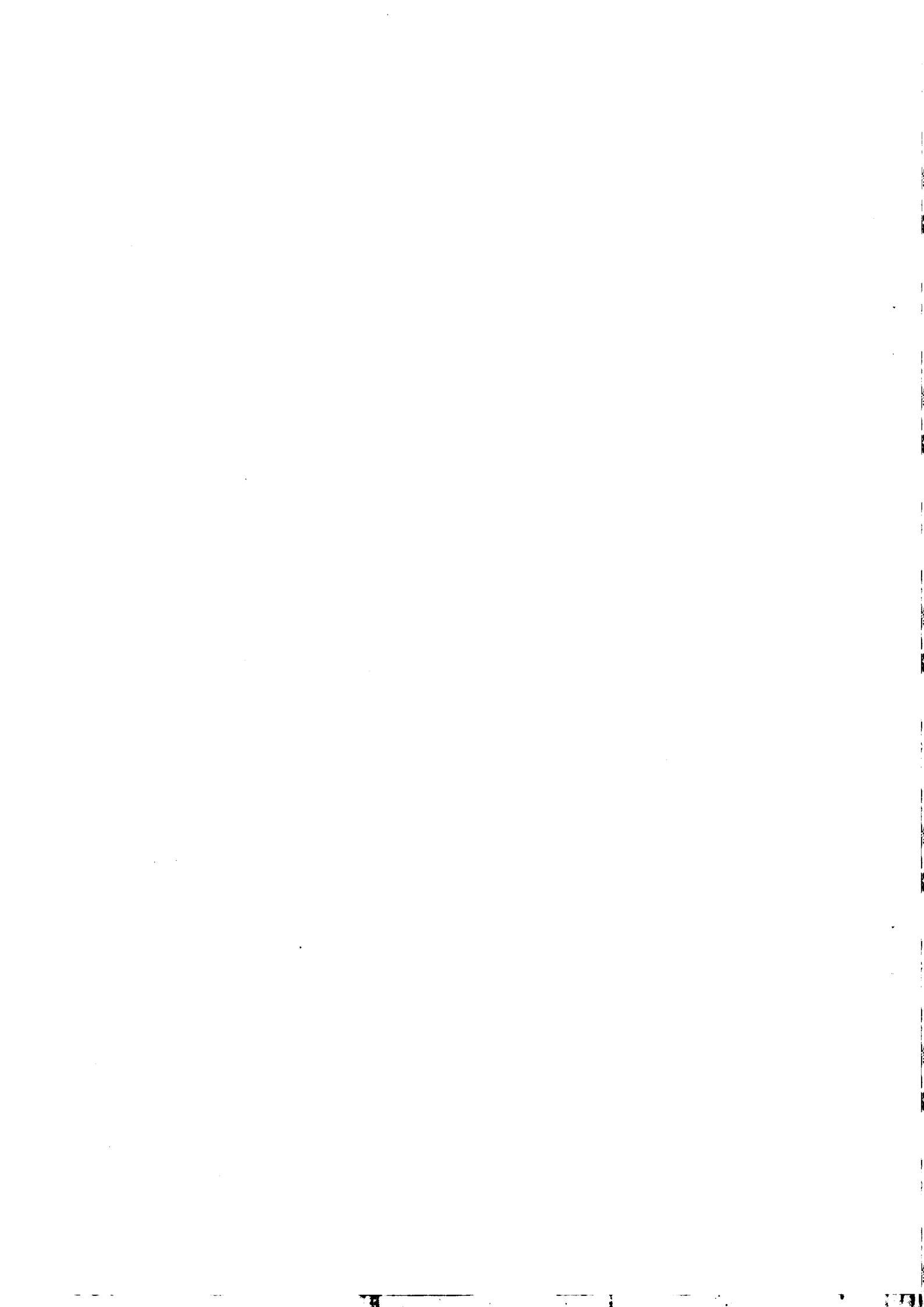


(新聞発表用)

1	販 売 名	ピ・シフロール錠 0.125mg, ピ・シフロール錠 0.5mg
2	一 般 名	プラミペキソール塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ピ・シフロール錠 0.125mg : 1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.125mg を含有 ピ・シフロール錠 0.5mg : 1錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	1. <u>パーキンソン病</u> 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. <u>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)</u> 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。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	1. <u>パーキンソン病</u> 2. <u>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)</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は, 非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬であり, 今回, 「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)」に関する効能・効果について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。



日本標準商品分類番号	
871169	87119

2009年9月改訂（第7版）をもとに作成
下線部：効能追加に伴う変更箇所

貯 法	室温保存、遮光保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

	錠 0.125 mg	錠 0.5 mg
承認番号	21500AMY00154000	21500AMY00155000
薬価収載	2003年12月	2003年12月
販売開始	2004年1月	2004年1月
国際誕生	1997年7月	1997年7月
効能追加	20XX年X月	20XX年X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、処方せん医薬品^{注)}

ビ・シフロール[®]錠 0.125mg

ビ・シフロール[®]錠 0.5mg

BI-Sifrol[®] Tablets 0.125mg・0.5mg
(プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

[®]＝登録商標

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること



【警告】

前兆として、突発的睡眠及び頭暈等、
完全な睡眠等には目覚め、
患者、本剤の突発的睡眠及び頭暈等、
説明書に示す服用中、
重要な基本的注意

【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

【組成・性状】

販売名	ビ・シフロール錠 0.125mg	ビ・シフロール錠 0.5mg
成分・含量	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
添加物	トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ポビドン K25、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール	
剤形	白色の素錠	白色の素錠（割線）
外形		
長径	6 mm	10.6 mm
短径	6 mm	7.6 mm
厚さ	2.3～2.5 mm	2.7～2.9 mm
重さ	0.085 g	0.21 g
識別コード	P6	P8

【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0.25 mgからはじめ、2週目に1日量を0.5 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0.5 mgずつ増量し、維持量（標準1日量1.5～4.5 mg）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1.5 mg未満の場合は2回に分割して朝夕食後に、1.5 mg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4.5 mg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0.25 mgを1日1回就寝2～3時間前に経口投与する。投与は1日0.125 mgより開始し、症状に応じて1日0.75 mg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1.5～4.5 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1.5 mg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〕

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	0.125 mg×2回	4.5 mg (1.5 mg×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	0.125 mg×2回	3.0 mg (1.5 mg×2回)
20 > クレアチニンクリアランス	1日1回投与	0.125 mg×1回	1.5 mg (1.5 mg×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（0.75 mg）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〕

【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可能性がある（「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) 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、アマンタジン塩酸塩、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、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。 〔「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、メクロプラミド、ドネペリドン	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	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（71.8%）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（17.5%）、傾眠57例（16.9%）、嘔気57例（16.9%）、消化不良55例（16.3%）、幻覚52例（15.4%）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）

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（15.4%）、妄想、せん妄、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。
- 3) 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 (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) 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、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、羞明		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、おぼけ様症状、異夢、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%)、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、口内炎、胃炎、鼓腸放屁、イレウス、上腹部痛		体重減少
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)(2.5 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。
[「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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

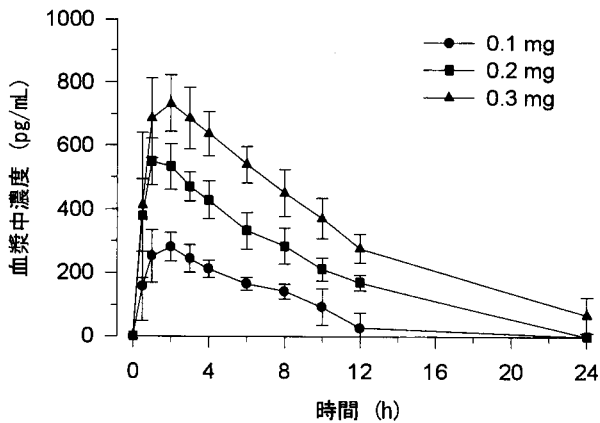
健康成人に本剤 0.1、0.2、0.3 mg を空腹時に単回経口投与したときの、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを次表に、また、血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。 C_{max} 及びAUCは用量直線性を示した¹⁾。

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の薬物動態パラメータ値
(空腹時投与)

薬物動態パラメータ	0.1 mg	0.2 mg	0.3 mg
C_{max} (pg/mL)	294.6 ± 46.3	583.2 ± 69.9	766.3 ± 88.8
t_{max} (h)	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	2.3 ± 1.2
$t_{1/2}$ (h)	7.71 ± 1.90	6.36 ± 1.46	6.94 ± 1.09
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	3139.2 ± 548.5	5642.5 ± 681.6	9135.8 ± 1422.2

(平均値 ± S.D., n=8)

プラミペキソール塩酸塩水和物 単回投与時の血漿中濃度推移



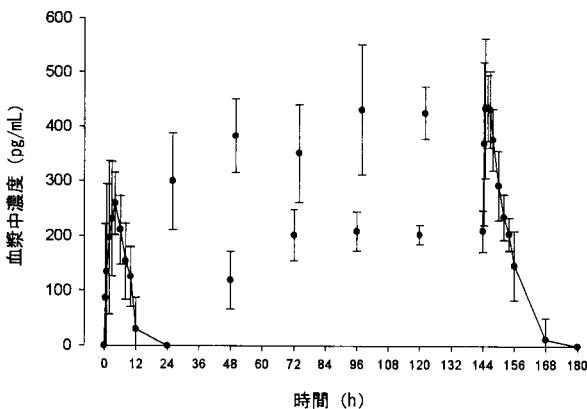
(空腹時投与、平均値 ± S.D., n=8)

(2) 反復投与

<血漿中未変化体濃度推移>

健康成人に本剤 0.1 mg を第1日目は1日1回、2日目は1日2回、3～6日目は1日3回、7日目は1回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。血漿中未変化体濃度は1日3回投与開始後3日で定常状態に達した。また、単回投与後の薬物動態パラメータから予測される以上の反復投与による蓄積性はなかった²⁾。

プラミペキソール塩酸塩水和物0.1mg 反復投与時の血漿中濃度推移



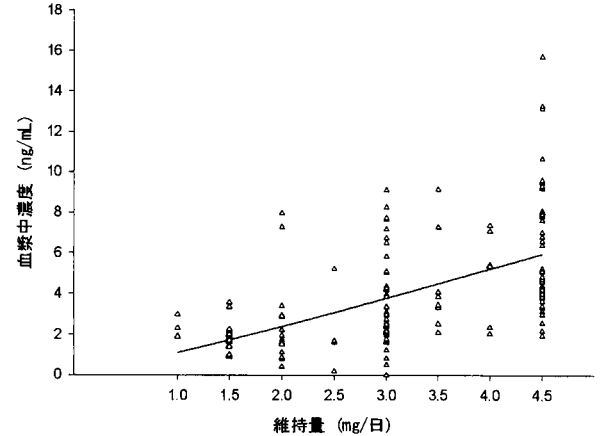
(食後投与、平均値 ± S.D., n=8)

<維持量に対する血漿中濃度>

パーキンソン病患者に、本剤 1.0～4.5 mg を反復経口投与後の定常状態(維持量投与開始後4日目以降)において、次図に示すとおり血漿中濃度のトラフ値は投与量に対して直線的に増加することが示唆された。同一被験者における定常状態のトラフ値に大きな変化は認められず、本剤反復投与後の定常状態における蓄積は認められなかつ

た³⁾。

プラミペキソール塩酸塩水和物反復投与時の維持量に対する血漿中濃度



(定常状態におけるトラフ値 (142試料)、パワーモデル $y=ax^b$)

(3) 生物学的利用率 (外国人のデータ、健康成人)

本剤の生物学的利用率は90～93%であった^{4,5)}。

(4) 食事の影響

健康成人に本剤0.25 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを比較した。その結果、薬物動態パラメータに有意な差は認められず、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。(外国人のデータ)⁶⁾ なお、国内で実施された健康成人に対する単回投与(空腹時投与)¹⁾及び反復投与の第1日目(食後投与)²⁾の薬物動態パラメータを比較した。その結果、 t_{max} は食後投与で3.1時間と空腹時投与(1.5時間)に比し延長する傾向が認められたが、 C_{max} 、AUC及び $t_{1/2}$ はいずれも類似しており、本剤の吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。

2. 分布、代謝、排泄

(1) 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⁾。

(2) 代謝、排泄 : 健康成人に ¹⁴C-プラミペキソール塩酸塩水和物 0.3 mg 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)⁴⁾。

3. シメチジン、アマンタジン塩酸塩との薬物相互作用

健康成人12例を対象に本剤0.25 mg及びシメチジン300 mgを併用経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。その結果、本剤単独投与に比し併用投与では本剤の尿中未変化体総排泄量に有意な変化は認めなかったが、腎クリアランス (CL_r) は30～39%有意に低下し、 $t_{1/2}$ は延長した⁸⁾。このことから、本剤も腎臓の有機カチオン輸送系を介して尿細管分泌されることが示唆された。(外国人のデータ)

また、パーキンソン病患者に本剤 1.0～4.5 mg を反復経口投与し、定常状態(維持量投与開始後4日目以降)における血漿中濃度(52例)から、探索的にポピュレーションファーマコキネティクス解析によりアマンタジン塩酸塩との併用(28例)による影響を検討した結果、本剤のクリアランスが低下することが確認された⁹⁾。

4. 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)

健康成人、軽度 (50 ≤ クレアチニンクリアランス < 80 mL/min)、中等度 (30 ≤ クレアチニンクリアランス < 50 mL/min) 及び高度 (5 ≤ クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) の腎機能障害患者並びに透析患者計26例を対象に本剤 0.25 mg を投与し、薬物動態を検討した。その結果、 C_{max} 、 t_{max} 及びVd/Fに有意な差は認められなかったが、次表に示すとおり $t_{1/2}$ は中等度及び高度の腎機能障害患者において、健康成人の約3倍に延長した。なお、透析されたプラミペキソール塩酸塩水和物は投与量の約9%であった¹⁰⁾。

プラミベキソール塩酸塩水和物0.25mg単回投与時の薬物動態パラメータ値
(健康成人、腎機能障害患者)

投与対象	クレアチニンクリアランス (mL/min)	例数	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{CR} /F (mL/min)	CL _r (mL/min)
健康成人	>80	6	7.33±1.49	11.3±2.72	411±85.9	277±59.0
軽度腎機能障害患者	50~79	6	10.2±2.29	15.3±3.82	297±57.2	206±79.0 ^(注1)
中等度腎機能障害患者	30~49	5	16.4±5.45	36.3±18.8	192±52.5	105±43.9 ^(注2)
高度腎機能障害患者	5~29	3	22.6±3.48	38.4±12.7	131±22.2	32.8±15.6

(注1) n=5、注2) n=4、平均値±S.D.)

【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) を主要評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

1. 国内二重盲検比較試験成績

パーキンソン病患者315例を対象とした国内二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較しUPDRS Part II及びPart IIIの各合計スコアを有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はプロモクリプチンメシル酸塩に比較し劣らないことが示された¹¹⁾。

国内二重盲検比較試験成績(UPDRSの各合計スコアの変化量(維持期最終値-投与前値))

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 ^{a)}	症例数	変化量 ^{b)} (維持期最終時-投与前)	PPX vs PLAC 優越性 ^{c)}	PPX vs BROM 非劣性 ^{d)} 変化量差 (90%CI)
パーキンソン病患者 レボドパ併用 (248.505)	Part II	PPX	102	-2.50(-3.98)	< 0.001	0.74 (-0.16 ~ 1.63)
		PLAC	107	-1.00		
		BROM	104	(-3.25)		
	Part III	PPX	102	-10.00(-11.75)	< 0.001	1.76 (-0.65 ~ 4.09)
		PLAC	107	-5.00		
		BROM	104	(-9.98)		

- a) 投与群 PPX：プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC：プラセボ、BROM：プロモクリプチンメシル酸塩
 b) 変化量は中央値と(平均値)を示した。
 c) Wilcoxon 二標本検定の p 値を示した。
 d) 同等限界 Δ は UPDRS Part II 1.0、UPDRS Part III 2.0

また、UPDRS Part II 又は Part III の合計スコアが 30%以上の減少率を示した症例の割合を次表に示す。

	プラミベキソール塩酸塩水和物	プロモクリプチンメシル酸塩	プラセボ
UPDRS Part II	56.9% (58/102例)	49.0% (51/104例)	29.9% (32/107例)
UPDRS Part III	63.7% (65/102例)	60.6% (63/104例)	36.4% (39/107例)

2. 海外二重盲検比較試験成績

海外でパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し UPDRS Part II 及び Part III の各合計スコアを有意に改善した^{12,13,14)}。

海外主要臨床試験成績 (UPDRSの各合計スコアの変化量(維持期最終値-投与前値))

投与対象 (試験番号)	UPDRS	投与群 ^{a)}	症例数	変化量 ^{b)} (維持期最終時-投与前)	PPX vs PLAC 優越性 ^{c)}			
パーキンソン病患者	レボドパ非併用 (248.323)	Part II	PPX	163	-1.9	< 0.001		
			PLAC	170	0.4			
		Part III	PPX	162	-5.0			
			PLAC	168	0.8			
		レボドパ非併用 (248.324)	Part II	PPX	144		-2.7	0.002
				PLAC	143		-1.3	
	Part III	PPX	144	-6.2	< 0.001			
		PLAC	142	-2.6				
	レボドパ併用 (248.326)	Part II	PPX	79	-2.50	< 0.001		
			PLAC	83	-0.50			
	Part III	PPX	79	-6.00	< 0.001			
		PLAC	83	-2.00				

- a) 投与群 PPX：プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC：プラセボ
 b) 248.326試験の変化量は中央値、その他は平均値で示した。

c) 248.326試験は Wilcoxon 二標本検定、その他は ANOVA の p 値を示した。

特発性レストレスレッグス症候群患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフ (PSG) 上の測定時寝床中での周期性四肢運動指数 (PLMI) のベースラインからの変化量及び国際レストレスレッグス症候群研究グループ重症度スケール (IRLS : International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として実施した国内二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

1. 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験成績

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二重盲検比較試験において、本剤はプラセボと比較し PSG 上で PLMI の有意な減少を示した。また、IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量でもプラセボと比較して有意な減少を示した。なお、本剤の初回用量は 0.125mg とし、1 週間毎に 0.25mg、0.5mg、0.75mg まで有害事象の発現がない限り漸増した¹⁵⁾。

PLMI の変化量

投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン	投与6週	変化量 ^{b)}	PPX vs PLAC 優越性 ^{c)}
PPX	20	29.6	4.6	-25.0	0.0019
PLAC	18	46.0	39.5	-6.5	

IRLS 合計スコアの変化量

投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン	投与6週	変化量 ^{b)}	PPX vs PLAC 優越性 ^{c)}
PPX	20	23.4	7.3	-16.1	0.0005
PLAC	21	25.1	18.7	-6.4	

- a) 投与群 PPX：プラミベキソール塩酸塩水和物、PLAC：プラセボ
 b) PLMI、IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。
 c) ANCOVA の p 値を示した。

2. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績

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二重盲検比較試験において、本剤 0.25、0.5mg 及び 0.75mg/日のいずれの用量群においても IRLS 合計スコアのベースラインからの変化量は 10 以上減少した。10 以上の減少は重症度分類 (0-10：軽度、11-20：中等度、21-30：高度、31-40：非常に高度) において重症度が 1 段階改善することを意味し、臨床的に意義のある改善を示した。また、非盲検期において、投与 52 週まで IRLS 合計スコアの安定した減少を示した¹⁶⁾。

二重盲検期

投与群*	症例数	ベースライン	投与6週	変化量
PPX(合計)	154	22.3	10.1	-12.2
0.25mg	48	21.4	9.8	-11.7
0.5mg	53	22.6	9.9	-12.7
0.75mg	53	22.8	10.7	-12.1

非盲検期

	ベースライン	投与12週	投与24週	投与52週
症例数	140	138	131	119
IRLS 合計スコア	22.3	8.2	7.3	4.9
変化量	-	-14.1	-14.9	-17.2

*: 投与群 PPX：プラミベキソール塩酸塩水和物
 IRLS 合計スコア及びベースラインからの変化量は平均値で示した。

なお、最大 0.75mg/日から漸減せずに投与中止した場合でも悪性症候群は認められなかった。

【薬効薬理】

1. パーキンソン病様症状改善作用

- (1) 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プロモクリプチンメシル酸塩より低用量で改善した(アカゲザル¹⁷⁾)。
 (2) 無動・固縮に対する改善作用
 レセルビン誘発無動・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¹⁷⁾)。

2. レストレスレッグス症候群様症状の改善作用

6-OHDA (6-hydroxydopamine) により脳内のドーパミン神経を変性させたラットにおいては、立ち上がり行動回数と立位時間が増加したが、本剤投与によりこれらの増加は抑制された¹⁸⁾。

3. 作用機序

- (1) 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¹⁹⁾。
D₁及びD₃受容体に対する親和性は示さなかった²⁰⁾。
- (2) 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²¹⁾)。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²²⁾)。

【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)

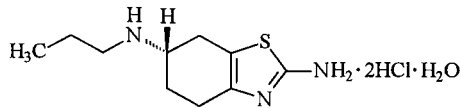
Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)

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： 白色から黄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)

分配係数： logD = -0.87(1-オクタノール/0.067mol/Lリン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

【包装】

- ビ・シフロール錠 0.125 mg : 100錠 (10錠×10) PTP
500錠 (10錠×50) PTP
- ビ・シフロール錠 0.5 mg : 100錠 (10錠×10) PTP
500錠 (10錠×50) PTP

【主要文献】

- 1) 入江伸ほか：臨床医薬 19(2):149,2003
- 2) 入江伸ほか：臨床医薬 19(2):163,2003
- 3) 吉川浩一ほか：社内資料 日本人パーキンソン病患者の薬物動態解析
- 4) Haeselbarth V. et al：社内資料 外国健康成人の薬物動態解析(標識)
- 5) Haeselbarth V. et al：社内資料 外国健康成人の薬物動態解析(非標識)
- 6) Sisson L.T. et al：社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- 7) Yokoyama K. et al：薬物動態 14(4):300,1999
- 8) Wright C.E. et al：社内資料 薬物動態に対するシメチジンの影響
- 9) Yamamura N. et al：社内資料 日本人パーキンソン病患者母集団動態解析
- 10) Wright C.E. et al：社内資料 外国人腎機能障害患者の薬物動態解析
- 11) Mizuno Y. et al：Movement Disorders 18(10):1149,2003
- 12) Shannon K.M.：Neurology 49(3):724,1997
- 13) Wright C.E. et al：社内資料 外国人初期パーキンソン病患者第 III 相試験
- 14) Guttman M.：Neurology 49(4):1060,1997
- 15) Sha K. et al：社内資料 日本人特発性レストレスレッグス症候群患者 第 II 相試験
- 16) Sha K. et al：社内資料 日本人特発性レストレスレッグス症候群患者 第 III 相試験
- 17) 武内正吾ほか：医学と薬学 49(6):973,2003
- 18) Ondo W.G. et al：Movement Disorders 15(1):154,2000
- 19) Mierau J. et al：Eur. J. Pharmacol.,290:29,1995
- 20) Mierau J.：Clin. Neuropharmacol.,18:S195,1995
- 21) Domino E.F. et al：Eur. J. Pharmacol.,325:137,1997
- 22) Bauer R. et al：社内資料 作用機序に関する薬理学的検討

【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

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