

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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 HCl LA Tab.0.375mg MI・LA Tab.1.5mg MI「AMEL」

剤形	素錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」： 1錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg を含有する。 プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「アメル」： 1錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg を含有する。
一般名	和名：プラミペキソール塩酸塩水和物 洋名：Pramipexole Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年8月15日 薬価基準収載年月日：2016年12月9日 発売年月日：2016年12月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2019年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	22
		3. 臨床成績	22
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 一般名	2	2. 薬理作用	24
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	25
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	28
7. CAS登録番号	3	4. 分布	28
		5. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	29
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	5	1. 警告内容とその理由	31
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
2. 製剤の組成	6	5. 慎重投与内容とその理由	32
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 相互作用	33
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 副作用	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	9. 高齢者への投与	36
7. 溶出性	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	36
8. 生物学的試験法	20	11. 小児等への投与	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	20	13. 過量投与	37
11. 力価	20	14. 適用上の注意	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	21		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	21		
14. その他	21		

15. その他の注意	37
16. その他	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

X I. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

X III. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」、LA 錠 1.5mgMI「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 28 年 8 月に「パーキンソン病」の適応で承認を取得して同年 12 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 日 1 回投与のドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤である。
- (2) D_2 クラス部位 (D_2 および D_3 受容体に特異的) に選択性を持ち、 D_1 クラス部位にはほとんど作用しない。¹⁾
- (3) 重大な副作用として、突発的睡眠、幻覚、せん妄、錯乱、激越、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、悪性症候群、横紋筋融解症、肝機能障害があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

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」

(2) 洋名：

PRAMIPEXOLE HCl LA Tab.0.375mg MI 「AMEL」

PRAMIPEXOLE HCl LA Tab.1.5mg MI 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「プラミペキソール塩酸塩水和物」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

LA とは徐放性製剤(Long Acting)のことである。

MI とは標準製剤ミラペックス LA 錠(MIRAPEX)のことである。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

プラミペキソール塩酸塩水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

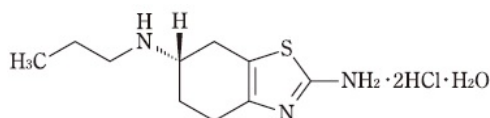
Pramipexole Hydrochloride Hydrate(JAN)

Pramipexole(INN)

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量：302.26

5. 化学名(命名法)

(*S*)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

塩酸プラミペキソール

7. CAS 登録番号

104632-25-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール(95)	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 290°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ：-67.0° ～-69.5°（脱水物に換算したもの 0.2g, メタノール, 20mL,
100mm)

pH：本品 0.5g を水 10mL に溶かした液の pH は 2.8 ～ 3.4 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(ペースト法)

(3) 塩化物の定性反応(2)

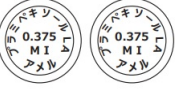
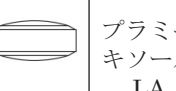

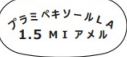
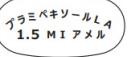

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

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 0.375 mgMI 「アメル」	円形の素錠	   直径：約 9.1mm 厚さ：約 4.5mm 質量：約 250.0mg	プラミペ キソール LA 0.375 MI アメル
	白色～帯黄白 色		
プラミペキソール 塩酸塩 LA 錠 1.5mg MI 「アメル」	楕円形の素錠	   短径：約 6.8mm 長径：約 14.0mm 厚さ：約 5.2mm 質量：約 350.0mg	プラミペ キソール LA 1.5 MI アメル
	白色～帯黄白 色		

(2) 製剤の物性 :

硬度：19.6 N (2.0 kgf) 以上

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」

1 錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg を含有する。

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」

1 錠中、プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg を含有する。

(2) 添加物 :

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) その他 :

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾ :

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 MI 「アメル」(0.375mg、1.5mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、 溶出性、定量法	規格内

※PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

(2) 無包装下での安定性³⁾ :

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 MI 「アメル」(0.375mg、1.5mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内 なお、製剤特性上、 僅かに錠剤が膨張 する傾向が認めら れた。
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性⁴⁾

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 9 日付 薬食審査発第 0229 第 10 号)」に基づき、プラミペキソール塩酸塩水和物製剤であるプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の同等性及び類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 (100 rpm、200 rpm の場合のみシンカーを用いる) 日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

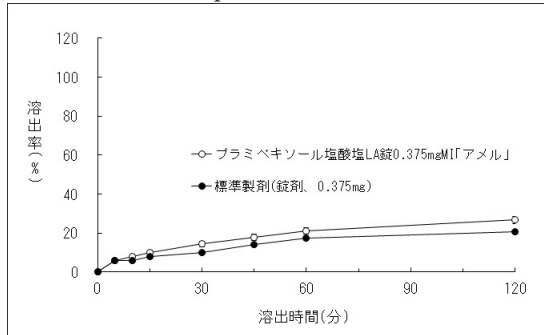
	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%(同等性)、±9%(類似性)の範囲にある。
		pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
		pH7.5	
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%(同等性)、±9%(類似性)の範囲にある。
	pH7.5 (1.0%*)	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。	
100	pH7.5		
200			
崩壊試験	30 ストローク/分 ディスク 無	pH7.5	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
30 ストローク/分 ディスク 有			

※ ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

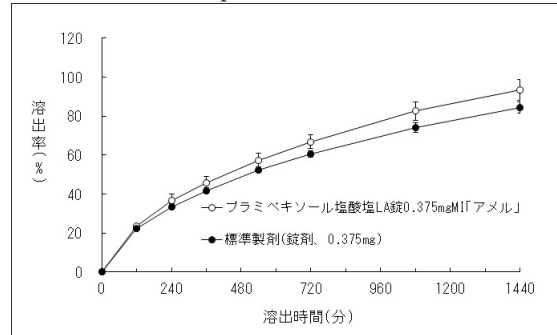
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であり、類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

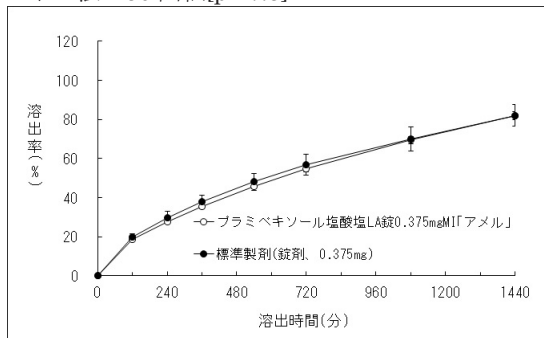
パドル法・50回転[pH1.2]



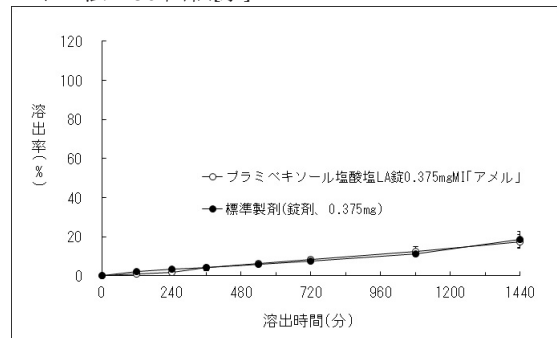
パドル法・50回転[pH3.0]



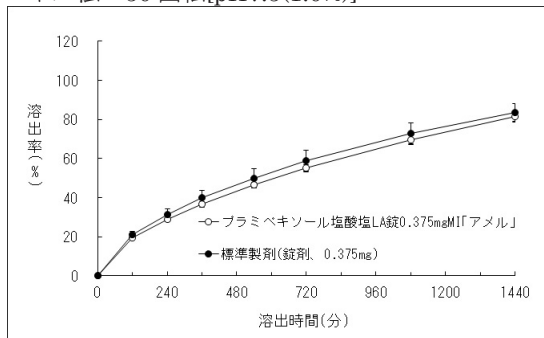
パドル法・50回転[pH7.5]



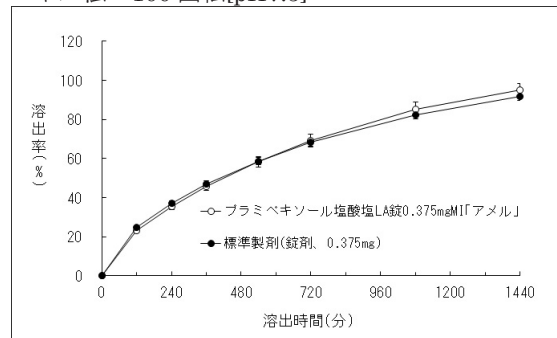
パドル法・50回転[水]



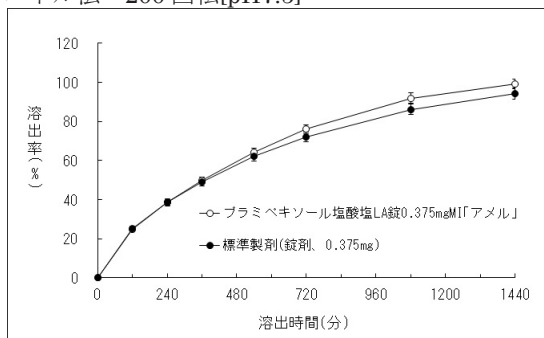
パドル法・50回転[pH7.5(1.0%)]



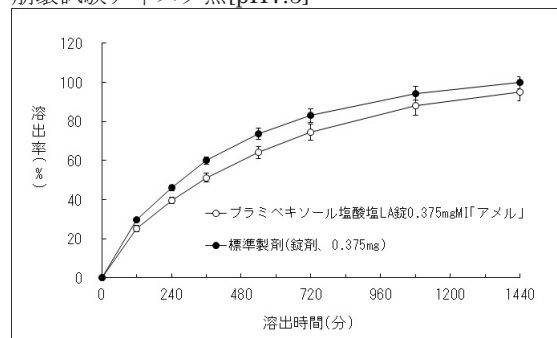
パドル法・100回転[pH7.5]



パドル法・200回転[pH7.5]



崩壊試験ディスク無[pH7.5]



崩壊試験ディスク有[pH7.5]

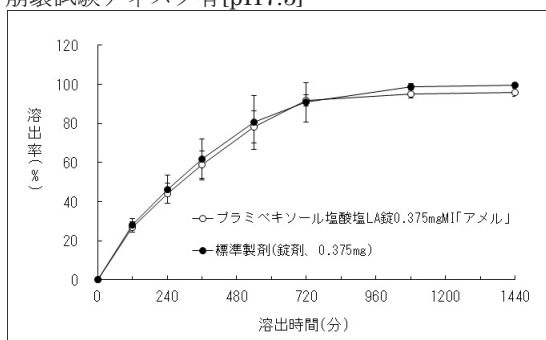


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	1/2の平均溶出率	30分	14.0	14.3	適合
			規定された試験時間	120分	30.2	31.6	
		pH3.0	30%以上	240分	33.5	36.8	適合
			50%以上	540分	52.4	57.2	
			80%以上	1440分	84.5	93.3	
		pH7.5	30%以上	240分	29.8	27.8	適合
			50%以上	540分	48.1	45.6	
			80%以上	1440分	82.0	81.9	
		水	1/2の平均溶出率	720分	7.7	8.2	適合
			規定された試験時間	1440分	18.5	17.5	
		pH7.5 (1.0%※)	30%以上	240分	31.4	28.8	適合
			50%以上	540分	50.0	46.4	
	80%以上		1440分	83.5	81.6		
	100	pH7.5	30%以上	120分	24.6	23.0	適合
			50%以上	360分	47.1	45.6	
			80%以上	1080分	82.4	85.2	
	200	pH7.5	30%以上	120分	25.3	24.7	適合
			50%以上	360分	49.2	50.0	
80%以上			1080分	86.2	91.9		

崩壊試験	30 ストローク/分	pH7.5 (ディスク無)	30%以上	120 分	29.6	25.1	適合
			50%以上	240 分	46.0	39.5	
			80%以上	720 分	83.1	74.7	
	30 ストローク/分	pH7.5 (ディスク有)	30%以上	120 分	28.0	26.9	適合
			50%以上	240 分	46.2	44.2	
			80%以上	540 分	80.6	78.4	

※ ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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 9 日付 薬食審査発第 0229 第 10 号)に基づき、プラミペキソール塩酸塩水和物製剤であるプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 (100 rpm、200 rpm の場合のみシンカーを用いる) 日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%(同等性)、±9%(類似性)の範囲にある。
		pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
		pH7.5	
		0.2% 塩化ナトリウム溶液	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%(同等性)、±12% (類似性)の範囲にある。
	pH7.5 (1.0%*)	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。	
100	pH7.5		
200			
崩壊試験	30 ストローク/分 ディスク無	pH7.5	

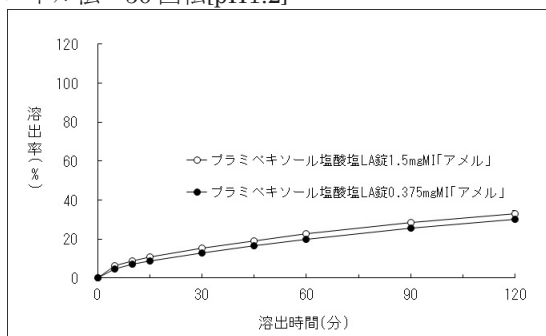
崩壊試験	30 ストローク/分 ディスク有	pH7.5	標準製剤の平均溶出率が 30 %、50 %、80 % 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ (同等性)、 $\pm 15\%$ (類似性) の範囲にある。
------	---------------------	-------	---

※ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

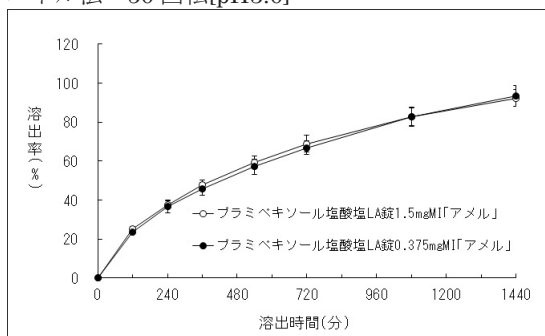
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であり、類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean \pm S.D.)

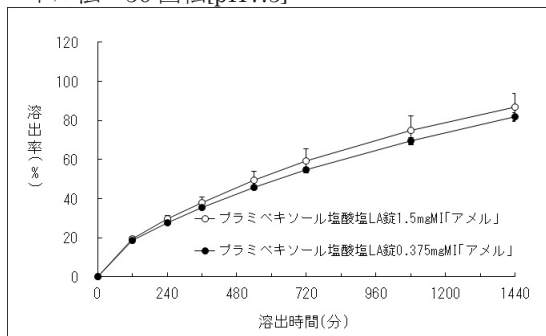
パドル法・50 回転 [pH1.2]



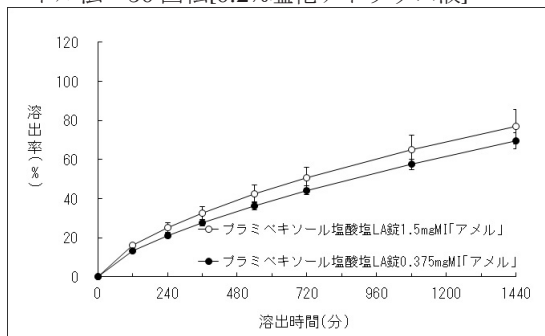
パドル法・50 回転 [pH3.0]



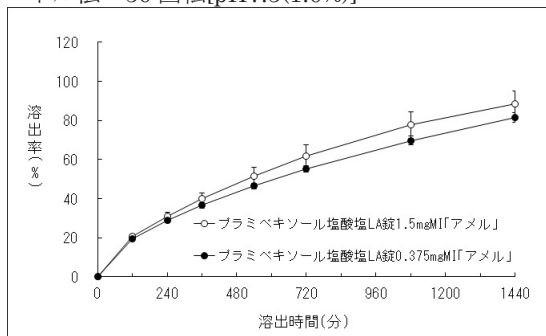
パドル法・50 回転 [pH7.5]



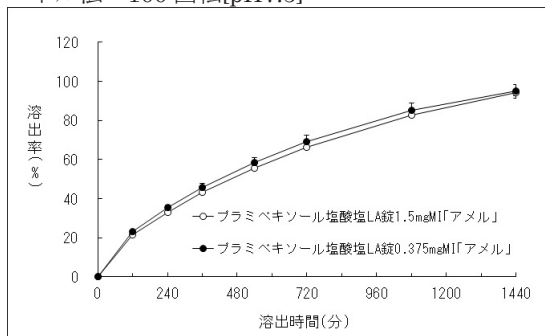
パドル法・50 回転 [0.2% 塩化ナトリウム液]



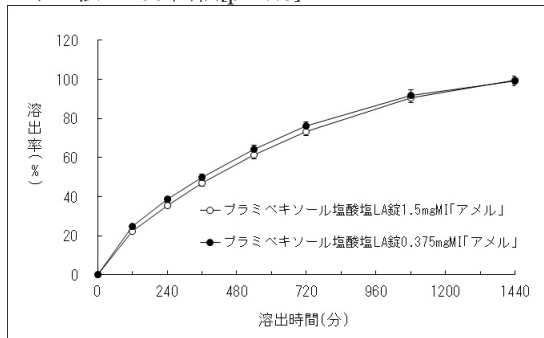
パドル法・50 回転 [pH7.5 (1.0%)]



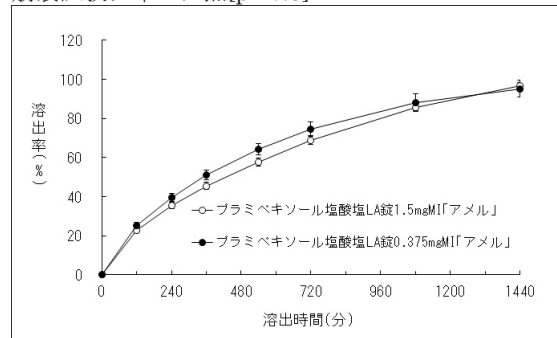
パドル法・100 回転 [pH7.5]



パドル法・200回転[pH7.5]



崩壊試験ディスク無[pH7.5]



崩壊試験ディスク有[pH7.5]

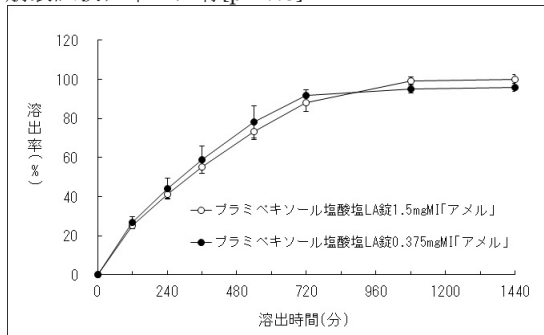


表 1. 溶出挙動における同等性、類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	1/2 の平均溶出率	30 分	14.3	15.5	適合
			規定された試験時間	120 分	31.6	33.1	
		pH3.0	30%以上	120 分	23.6	25.2	適合
			50%以上	360 分	45.8	47.6	
			80%以上	1080 分	82.7	82.9	
		pH7.5	30%以上	240 分	27.8	29.6	適合
	50%以上		540 分	45.6	49.6		
	80%以上		1440 分	81.9	86.8		
	0.2%塩化ナトリウム溶液	1/2 の平均溶出率	540 分	36.4	42.3	適合	
		規定された試験時間	1440 分	69.7	76.9		

パドル法	50	pH7.5 (1.0%※)	30%以上	240分	28.8	31.0	適合
			50%以上	540分	46.4	51.7	
			80%以上	1440分	81.6	88.5	
	100	pH7.5	30%以上	240分	35.3	33.2	適合
			50%以上	360分	45.6	43.1	
			80%以上	1080分	85.2	82.8	
	200	pH7.5	30%以上	120分	24.7	22.5	適合
			50%以上	360分	50.0	46.8	
			80%以上	720分	76.0	73.3	
崩壊試験	30スト ローク/分	pH7.5 (ディスク 無)	30%以上	120分	25.1	22.9	適合
			50%以上	360分	51.2	45.5	
			80%以上	720分	74.7	68.7	
	30スト ローク/分	pH7.5 (ディスク 有)	30%以上	120分	26.9	25.1	適合
			50%以上	240分	44.2	41.1	
			80%以上	540分	78.4	73.2	

※ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

	回転数 (rpm)	試験液	判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
				平均 溶出率(%)	個々の 溶出率(%)			
パドル法	50	pH1.2	120分	33.1	31.1	-2.0	個々の溶出率が ±9%を超えるもの:1個以下 ±15%を超えるもの:0個	適合
					33.3	0.2		
					31.9	-1.2		
					33.9	0.8		
					34.8	1.7		
					31.0	-2.1		
					33.8	0.7		
					31.9	-1.2		
					32.7	-0.4		
					35.0	1.9		
					34.1	1.0		
33.9	0.8							

パ ド ル 法	50	pH3.0	1080分	82.9	89.6 80.5 78.3 79.3 78.9 86.8 79.0 89.4 79.8 79.2 86.1 88.2	6.7 -2.4 -4.6 -3.6 -4.0 3.9 -3.9 6.5 -3.1 -3.7 3.2 5.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
	50	pH7.5	1440分	86.8	87.3 82.1 90.9 80.8 78.5 78.8 93.8 96.3 83.8 95.2 78.2 95.4	0.5 -4.7 4.1 -6.0 -8.3 -8.0 7.0 9.5 -3.0 8.4 -8.6 8.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
	50	0.2%塩 化ナトリ ウム溶液	1440分	76.9	81.5 68.7 69.2 69.2 92.5 66.7 83.8 75.1 83.8 84.7 81.7 65.9	4.6 -8.2 -7.7 -7.7 15.6 -10.2 6.9 -1.8 6.9 7.8 4.8 -11.0	個々の溶出率が ±12%を超えるもの：1個以下 ±20%を超えるもの：0個	適合
	50	pH7.5 (1.0%※)	1440分	88.5	96.1 78.1 89.7 92.7 92.4 90.0 76.8 92.6 90.9 79.6 91.1 91.4	7.6 -10.4 1.2 4.2 3.9 1.5 -11.7 4.1 2.4 -8.9 2.6 2.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

パドル法	100	pH7.5	1080分	82.8	84.3 81.8 83.3 83.1 84.3 84.1 82.3 82.6 81.7 82.0 84.1 79.8	1.5 -1.0 0.5 0.3 1.5 1.3 -0.5 -0.2 -1.1 -0.8 1.3 -3.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
	200	pH7.5	720分	73.3	71.5 73.7 74.0 72.7 70.8 72.1 71.9 72.7 73.4 76.7 78.2 71.3	-1.8 0.4 0.7 -0.6 -2.5 -1.2 -1.4 -0.6 0.1 3.4 4.9 -2.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
崩壊試験	30スト ローク/ 分	pH7.5 (ディスク 無)	720分	68.7	69.2 71.5 67.1 70.0 66.6 66.6 70.9 71.4 65.9 69.5 66.5 68.8	0.5 2.8 -1.6 1.3 -2.1 -2.1 2.2 2.7 -2.8 0.8 -2.2 0.1	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
	30スト ローク/ 分	pH7.5 (ディスク 有)	540	73.2	71.9 70.8 70.4 67.4 75.8 78.5 74.9 73.1 66.8 72.2 80.5 75.8	-1.3 -2.4 -2.8 -5.8 2.6 5.3 1.7 -0.1 -6.4 -1.0 7.3 2.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合

※ポリソルベート 80 濃度 1.0%添加

<参考>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 9 日付 薬食審査発第 0229 第 10 号)に基づき、プラミペキソール塩酸塩水和物製剤であるプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 (100 rpm、200 rpm の場合のみシンカーを用いる) 日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

判定基準：

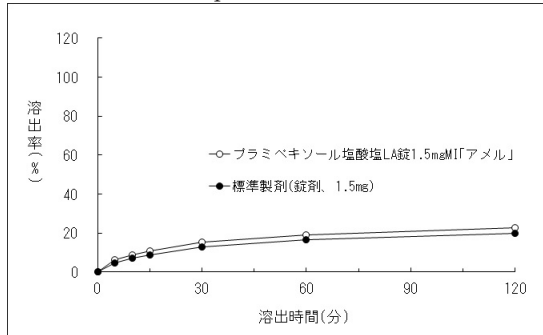
	回転数等	試験液	判定
パドル法	50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%(同等性)、±9%(類似性)の範囲にある。
		pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
		pH7.5	
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%(同等性)、±9%(類似性)の範囲にある。
		pH7.5 (1.0%*)	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
100	pH7.5		
200			
崩壊試験	30 ストローク/分 ディスク 無	pH7.5	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 付近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%(同等性)、±15%(類似性)の範囲にある。
	30 ストローク/分 ディスク 有		

※ ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

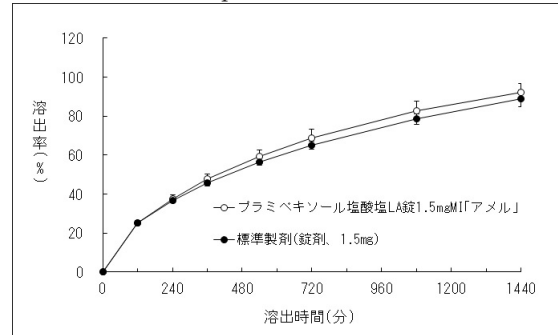
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であり、類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

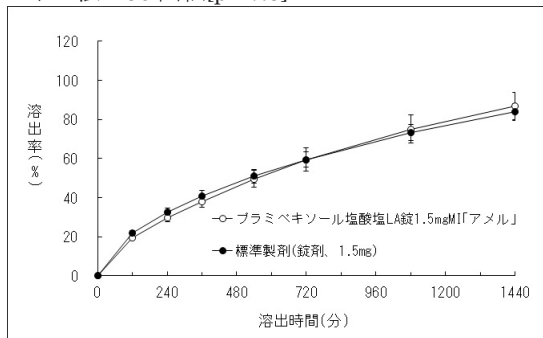
パドル法・50回転[pH1.2]



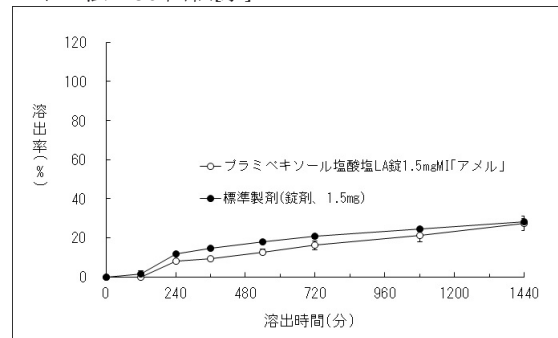
パドル法・50回転[pH3.0]



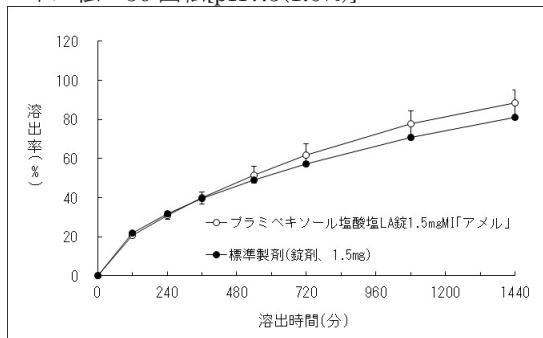
パドル法・50回転[pH7.5]



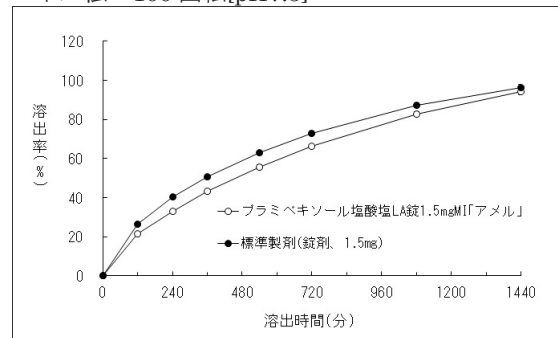
パドル法・50回転[水]



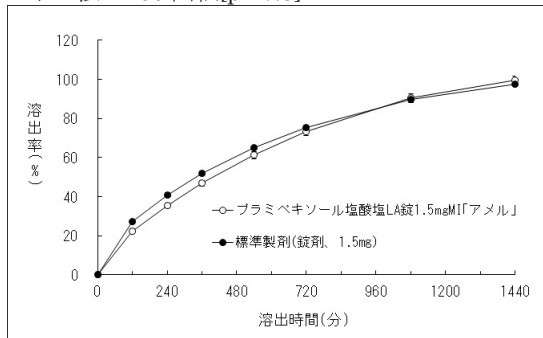
パドル法・50回転[pH7.5(1.0%)]



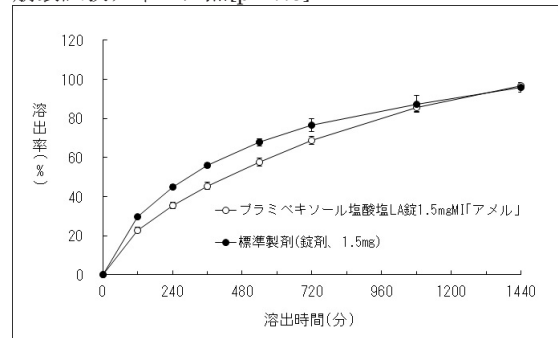
パドル法・100回転[pH7.5]



パドル法・200回転[pH7.5]



崩壊試験ディスク無[pH7.5]



崩壊試験ディスク有[pH7.5]

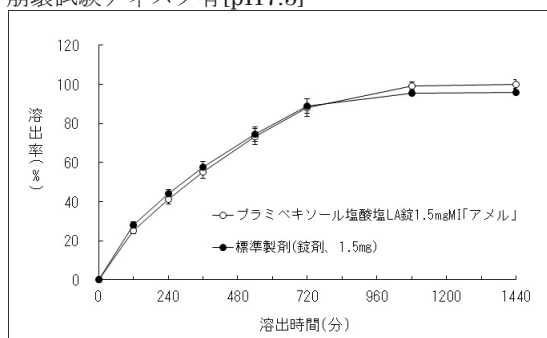


表 1.溶出挙動における同等性、類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	1/2 の平均溶出率	30 分	13.0	15.5	適合
			規定された試験時間	120 分	30.1	33.1	
		pH3.0	30%以上	120 分	25.2	25.2	適合
			50%以上	360 分	45.7	47.6	
			80%以上	1080 分	78.5	82.9	
		pH7.5	30%以上	240 分	32.5	29.6	適合
			50%以上	540 分	50.9	49.6	
			80%以上	1440 分	84.0	86.8	
		水	1/2 の平均溶出率	360 分	14.7	9.1	適合
			規定された試験時間	1440 分	28.1	27.3	
		pH7.5 (1.0%※)	30%以上	240 分	31.7	31.0	適合
			50%以上	540 分	49.2	51.7	
	80%以上		1440 分	81.1	88.5		
	100	pH7.5	30%以上	240 分	26.6	21.6	適合
			50%以上	360 分	50.5	43.1	
80%以上			720 分	72.9	66.2		

パドル法	200	pH7.5	30%以上	120分	27.3	22.5	適合
			50%以上	360分	51.9	46.8	
			80%以上	720分	75.4	73.3	
崩壊試験	30スト ローク/ 分	pH7.5 (ディスク 無)	30%以上	120分	29.7	22.9	適合
			50%以上	240分	44.9	35.5	
			80%以上	720分	76.4	68.7	
	30スト ローク/ 分	pH7.5 (ディスク 有)	30%以上	120分	28.1	25.1	適合
			50%以上	240分	44.0	41.1	
			80%以上	540分	74.6	73.2	

※ポリソルベート 80 濃度 1.0% 添加

(2) 溶出規格

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

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
0.375 mg	100 rpm	日本薬局方溶出試験第 2 液	6 時間	25 ~ 45%
			12 時間	47 ~ 67%
			24 時間	70%以上
1.5 mg	100 rpm	日本薬局方溶出試験第 2 液	6 時間	25 ~ 45%
			12 時間	40 ~ 60%
			24 時間	65%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

パーキンソン病

2. 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0.375mg 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」、「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」、「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
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)

(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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミン受容体作動薬：ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、タリペキソール塩酸塩、カベルゴリン、ロピニロール塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

D₂クラス部位(D₂およびD₃受容体に特異的)に選択性を持ち、D₁クラス部位にはほとんど作用しない。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾：

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」

絶食時：6.1±2.3 時間

(プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」を 1 錠(プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg)投与した場合)

食 後：6.3±3.0 時間

(プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」を 1 錠(プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg)投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

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水和物製剤であるプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」又は標準製剤を、健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。						
	初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期間の休薬期間は 4 日以上とした。						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">健康成人男子の人数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>絶食</td> <td>23 例(1 群 12 例、11 例)</td> </tr> <tr> <td>食後</td> <td>70 例(1 群 35 例)</td> </tr> </tbody> </table>		健康成人男子の人数		絶食	23 例(1 群 12 例、11 例)	食後
健康成人男子の人数							
絶食	23 例(1 群 12 例、11 例)						
食後	70 例(1 群 35 例)						
投与条件	<p>絶食：健康成人男子 24 例(1 群 12 例)に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg 含有するプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」1 錠又はミラペックス LA 錠 0.375mg 1 錠を水 150 mL とともに単回経口投与した。</p> <p>なお、1 例が自己都合により脱落したため、解析対象は、23 例となった。</p> <p>食後：健康成人男子 70 例(1 群 35 例)に対して高脂肪食(900 kcal 以上、且つ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35 %以上)を 20 分以内に摂り、食後 10 分以内に 1 錠中にプラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375 mg 含有するプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」1 錠又はミラペックス LA 錠 0.375mg 1 錠を水 150mL とともに単回経口投与した。</p>						

採血時点	絶食：第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後2、4、5、6、8、9、10、11、12、14、24、36及び48時間後の14時点とした。 食後：第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後2、4、5、6、7、8、10、12、14、24、36及び48時間後の13時点とした。
分析法	LC/MS/MS法

1) 絶食投与

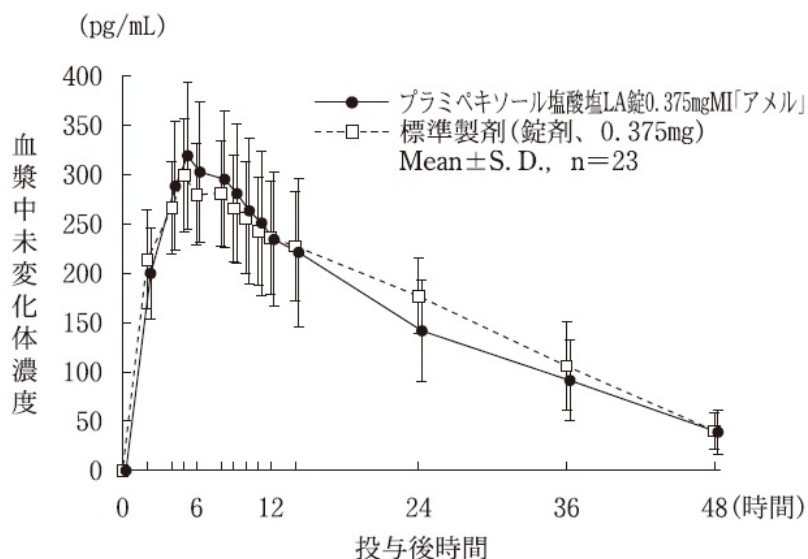
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「アメル」	7412.64± 1753.72	332.21±72.02	6.1±2.3	15.68±10.25
標準製剤 (錠剤、0.375mg)	7910.48± 1221.20	312.38±51.13	5.6±2.4	12.24±4.54

(Mean±S.D.,n=23)

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。

	AUC _(0→48)	Cmax
2製剤間の対数変換値の差	log(0.92)	log(1.05)
90%信頼区間	log(0.84)～log(1.01)	log(0.98)～log(1.13)



2) 食後投与

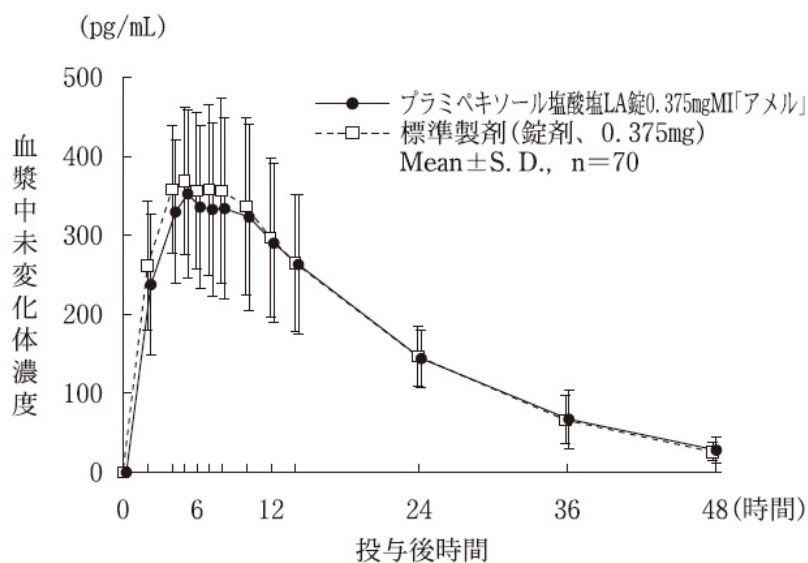
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「アメル」	7897.66± 1669.74	389.76±94.55	6.3±3.0	10.71±4.66
標準製剤 (錠剤、0.375mg)	8143.64± 1737.32	411.68±87.21	5.9±2.6	9.94±2.69

(Mean±S.D.,n=70)

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。

	AUC _(0→48)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.97)	log(0.94)
90%信頼区間	log(0.94)～log(1.01)	log(0.90)～log(0.98)



なお、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。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法：
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (4) 消失速度定数⁵⁾：
絶食：プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」：0.05638±0.02330(hr⁻¹)
食後：プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」：0.07258±0.01941(hr⁻¹)
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性：
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性：
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

〈参考 : 動物〉

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。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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」、「副作用」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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. 透析患者を含む高度な腎機能障害(クレアチンクリアランス 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」、「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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈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を行い、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
腎機能障害患者(クレアチンクリアランスが 30-50 mL/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 0.375 mg ずつ漸増すること。なお、最大 1 日量は 2.25 mg とする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者(クレアチンクリアランスが 30 mL/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」、「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
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)

(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。

5. 慎重投与内容とその理由

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」、「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。] (「禁忌」、「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]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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) 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、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」、「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「プラミペキソール塩酸塩錠 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、「プラミペキソール塩酸塩錠 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。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

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、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不全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。

(3) その他の副作用：

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、注意障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯覚、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、ねぼけ様症状、薬剤離脱症候群 ^{注1)} （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、倦怠感、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 1) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 過敏症（過敏症状）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。

9. 高齢者への投与

- (1) 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。
- (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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 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/ kgf) 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/ kgf) 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/ kgf 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。]

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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出来ない。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

- (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、そのまま嚙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。]
- (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。]
- (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

ラットのがん原性試験(24ヶ月間混餌投与)において、2mg/kgf/日以上 of 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。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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)

有効成分：プラミペキソール塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉²⁾

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、プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「アメル」・LA錠 1.5mgMI「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り 患者向医薬品ガイド：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

プラミペキソール塩酸塩 LA錠 1.5mgMI「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ：プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」 38×99(mm)

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」 51×99(mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ビ・シフロール錠 0.125mg、錠 0.5mg、ミラペックス LA 錠 0.375mg、LA 錠 1.5mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）

同効薬：プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、タリペキソール塩酸塩、カベルゴリン、ロピニロール塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1997 年 7 月 1 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

2016 年 8 月 15 日

承認番号

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「アメル」：2280AMX00633

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「アメル」：2280AMX00634

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 12 月 9 日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「アメル」	125300901	1169012G1052	622530001
プラミベキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「アメル」	125301601	1169012G2059	622530101

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン：薬理書 第12版,廣川書店,780 (2013)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料:生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

「VIII. 14.適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

テルモシリンジラテックスフリー(20 mL)(テルモ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を葉包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

試験製剤：

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 0.5mgMI 「アメル」

試験結果：

水(約55℃)、10分、錠剤のまま及び破壊しても懸濁されず、8Fr.チューブを通過しなかった。

※本剤は徐放性製剤であるため、粉碎をすると徐放機構が壊れ急激な血中濃度の上昇が起こるなど、体内動態が予測できないため粉碎は不可である。