

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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 「オーハラ」 プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE LA TABLETS 0.375mgMI 「OHARA」

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE LA TABLETS 1.5mgMI 「OHARA」

（プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠）

剤形	錠：錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	0.375mg 錠：1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg を含有する。 1.5mg 錠：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[JAN] 洋名：Pramipexole Hydrochloride Hydrate[JAN]
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2016年8月15日
薬価基準収載 ・発売年月日	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：大原薬品工業株式会社 販売元：共創未来ファーマ株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室 TEL 050-3383-3846 医療関係者向けホームページ http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html

本 I F は 2019 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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。この変更にあわせて、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に審査・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。ただし、添付文書で赤枠・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もあり，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

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 5
 - (2) 製剤の物性…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 8

7. 溶出性…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 16
14. その他…………… 16

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 用法及び用量…………… 17
3. 臨床成績…………… 17
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 17
 - (2) 臨床効果…………… 17
 - (3) 臨床薬理試験…………… 18
 - (4) 探索的試験…………… 18
 - (5) 検証的試験…………… 18
 - (6) 治療的使用…………… 18

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 19
2. 薬理作用…………… 19
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 19
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 19

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 21
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 21
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 21
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 21
 - (4) 中毒域…………… 23
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 23
 - (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…………… 23
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
 - (1) 解析方法…………… 23
 - (2) 吸収速度定数…………… 23
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 23
 - (4) 消失速度定数…………… 23
 - (5) クリアランス…………… 23
 - (6) 分布容積…………… 23
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 23
3. 吸収…………… 23
4. 分布…………… 24
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 24

(2) 血液-胎盤関門通過性	24	(3) 安全性薬理試験	32
(3) 乳汁への移行性	24	(4) その他の薬理試験	32
(4) 髄液への移行性	24	2. 毒性試験	32
(5) その他の組織への移行性	24	(1) 単回投与毒性試験	32
5. 代謝	24	(2) 反復投与毒性試験	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	24	(3) 生殖発生毒性試験	32
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	24	(4) その他の特殊毒性	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	X 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24	1. 規制区分	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24	2. 有効期間又は使用期限	33
6. 排泄	25	3. 貯法・保存条件	33
(1) 排泄部位及び経路	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
(2) 排泄率	25	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	33
(3) 排泄速度	25	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
7. トランスポーターに関する情報	25	(患者等に留意すべき必須事項等)	33
8. 透析等による除去率	25	(3) 調剤時の留意点について	34
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	34
1. 警告内容とその理由	26	6. 包装	34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26	7. 容器の材質	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26	8. 同一成分・同効薬	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26	9. 国際誕生年月日	34
5. 慎重投与内容とその理由	26	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	11. 薬価基準収載年月日	34
7. 相互作用	27	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(1) 併用禁忌とその理由	27	年月日及びその内容	34
(2) 併用注意とその理由	28	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日	
8. 副作用	28	及びその内容	35
(1) 副作用の概要	28	14. 再審査期間	35
(2) 重大な副作用と初期症状	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
(3) その他の副作用	29	16. 各種コード	35
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30	17. 保険給付上の注意	35
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び		X I 文献	
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	30	1. 引用文献	36
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	30	2. その他の参考文献	36
9. 高齢者への投与	30	X II 参考資料	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	31	1. 主な外国での発売状況	37
11. 小児等への投与	31	2. 海外における臨床支援情報	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31	X III 備考	
13. 過量投与	31	その他の関連資料	38
14. 適用上の注意	31	付表	39
15. その他の注意	31		
16. その他	31		
IX 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	32		
(1) 薬効薬理試験			
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	32		
(2) 副次的薬理試験	32		

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水和物(一般名)は、非麦角系構造を有する選択的ドパミン D₂受容体作動薬である。プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠は本邦では 2011 年に上市されている。

本プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)(付表参照)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、2016 年 8 月に承認を取得し、2016 年 12 月に上市された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 重大な副作用として、**突発的睡眠、幻覚、妄想、せん妄、錯乱、激越、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、悪性症候群、横紋筋融解症、肝機能障害**(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

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 「オーハラ」

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」

(2) 洋名

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE LA TABLETS 0.375mgMI 「OHARA」

PRAMIPEXOLE HYDROCHLORIDE LA TABLETS 1.5mgMI 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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)

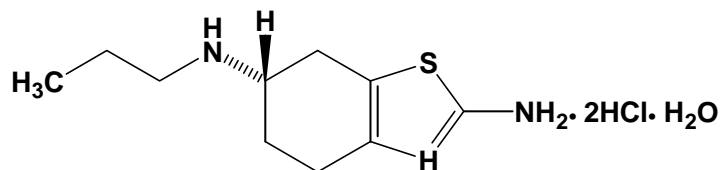
(2) 洋名(命名法)

Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム

なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

(2) 分子量 : 302.26

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号: OHK9721 (プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」)

開発番号: OHK9722 (プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」)

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

本品は白色の結晶または結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

プラミペキソール塩酸塩水和物原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい

(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℃ (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

該当資料なし

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

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠 錠剤(フィルムコーティング錠)

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード			
			表面	裏面	側面	識別コード※
プラミペキソール 塩酸塩 LA 錠 0.375 mgMI 「オーハラ」	円形のフ ィルムコ ーティン グ錠	白色				プラミペキソール LA 0.375 オーハラ
			直径：9.1mm 厚さ：4.4mm 重量：240 mg			
プラミペキソール 塩酸塩 LA 錠 1.5 mgMI 「オーハラ」	長楕円形 のフィル ムコーテ ィング錠	白色				プラミペキソール LA 1.5 オーハラ
			長径：14.1mm 短径：6.9mm 厚さ：5.1mm 重量：365 mg			

※錠剤両面に印刷表示

(2) 製剤の物性¹⁾

品名	硬度※ (N, n=5)
プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」	186
プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」	227

※平均値

(3) 識別コード

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」：

プラミペキソール LA 0.375 オーハラ

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」：

プラミペキソール LA 1.5 オーハラ

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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 「オーハラ」：

1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg 含有

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」：

1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg 含有

(2) 添加物

カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

(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) 加速安定性試験²⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

・保存形態

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニル(内層)及びポリクロトリフルオロエチレン(外層)、アルミ箔）包装したものを乾燥剤（塩化カルシウム）と共にアルミ多層フィルム袋（ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート）に入れ封を施し、紙箱に入れた。

試験結果：

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「オーハラ」のそれぞれの最終製品を加速条件下で 1、3 及び 6 ヶ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法により試験した結果、いずれも規格に適合した。

これよりプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「オーハラ」は室温で 3 年間は安定であると推測される。

1) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI「オーハラ」

試験項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験：液体クロマトグラフィー	適	適	適	適
純度試験：類縁物質	適	適	適	適
製剤均一性試験	適	適	適	適
溶出試験	適	適	適	適
定量(%) [*]	97.1	97.5	96.3	96.2

※：3Lot の平均値

2) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」

試験項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の長楕円形フィルムコーティング錠であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験:液体クロマトグラフィー	適	適	適	適
純度試験:類縁物質	適	適	適	適
製剤均一性試験	適	適	適	適
溶出試験	適	適	適	適
定量(%)*	100.6	100.3	100.4	100.1

※: 3Lot の平均値

(2) 一次包装品の苛酷安定性試験¹⁾

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」の一次包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度)を行った。

1) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」

	試験条件	結果
湿度	25°C、75%RH、3 ヶ月(遮光)	問題なし
光	総照射量 30 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし
	総照射量 60 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし
	総照射量 120 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし

2) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」

	試験条件	結果
湿度	25°C、75%RH、3 ヶ月(遮光)	問題なし
光	総照射量 30 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし
	総照射量 60 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし
	総照射量 120 万 lux・hr (25°C、60%RH)	問題なし

(3) 無包装安定性試験¹⁾

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度)を行った。

1) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	問題なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	硬度の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
光	総照射量 30 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格外)、硬度の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
	総照射量 60 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格外)、硬度の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
	総照射量 120 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格外)、硬度の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。

2) プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器)	問題なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	錠剤のひび割れ(8/10 個)、硬度の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
光	総照射量 30 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
	総照射量 60 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格内)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。
	総照射量 120 万 lux・hr(25℃、60%RH)(開放)	含量の低下(規格外)及び類縁物質の増加(規格内)。その他は問題なし。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験³⁾

後発医薬品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)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」及び「溶出試験法回転バスケット法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。これによりプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と類似していると判定された。

1)パドル法/50rpm

表 溶出挙動における類似性(プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

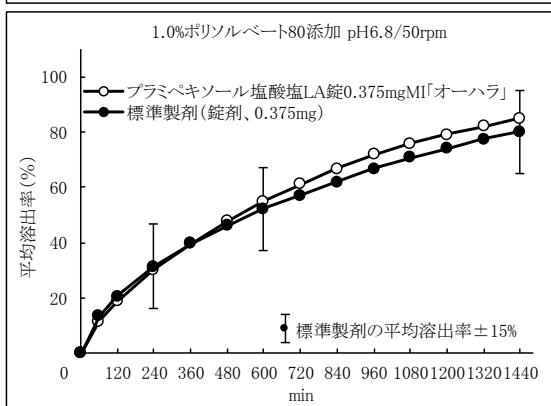
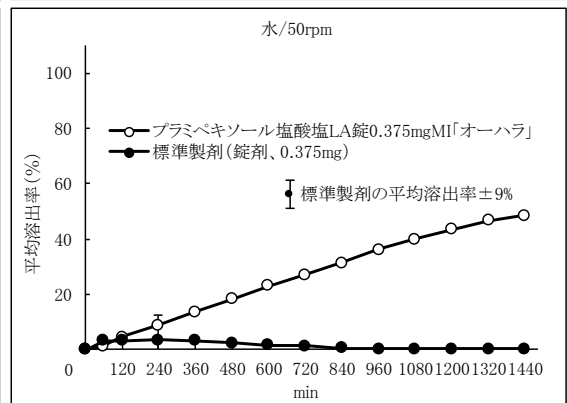
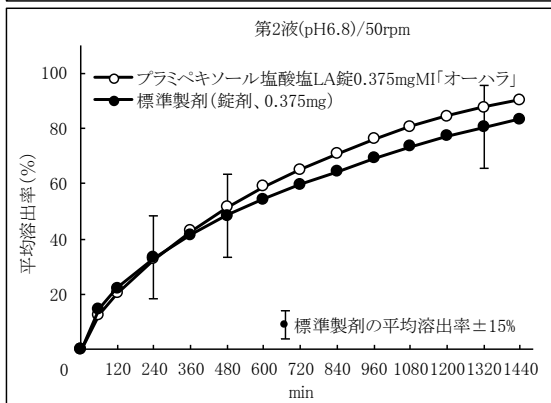
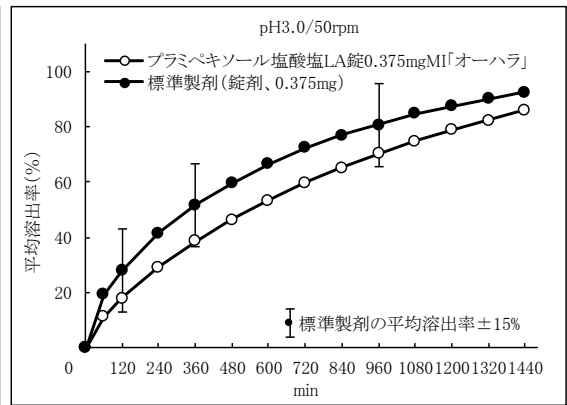
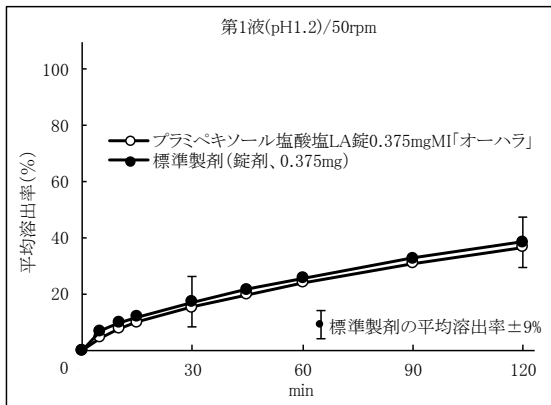
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準 (プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」の溶出条件)	判定	
		プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、0.375mg)			
50rpm	pH1.2	30	15.4	17.2	30 及び 120 分間の平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲	適
		120	36.8	38.6		
	pH3.0	120	18.0	28.0	120、360 及び 960 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		360	38.5	51.6		
		960	70.2	80.6		
	pH6.8	240	32.8	33.2	240、480 及び 1320 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		480	51.4	48.4		
		1320	87.7	80.4		
	水	240*	9.0	3.4	240 分間の平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲	適
	1.0%PS80 添加 pH6.8	240	30.3	31.5	240、600 及び 1440 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		600	54.9	52.3		
		1440	84.8	80.0		

(n=12)

※標準製剤ではプラミペキソールが添加剤に吸着されることにより溶出挙動は見かけ上減少し、240 分において溶出率が極大となるため、240 分で判定を行った。

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A Q42(平成 24 年 2 月 29 日 事務連絡 別紙 1))

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液
水=日本薬局方精製水

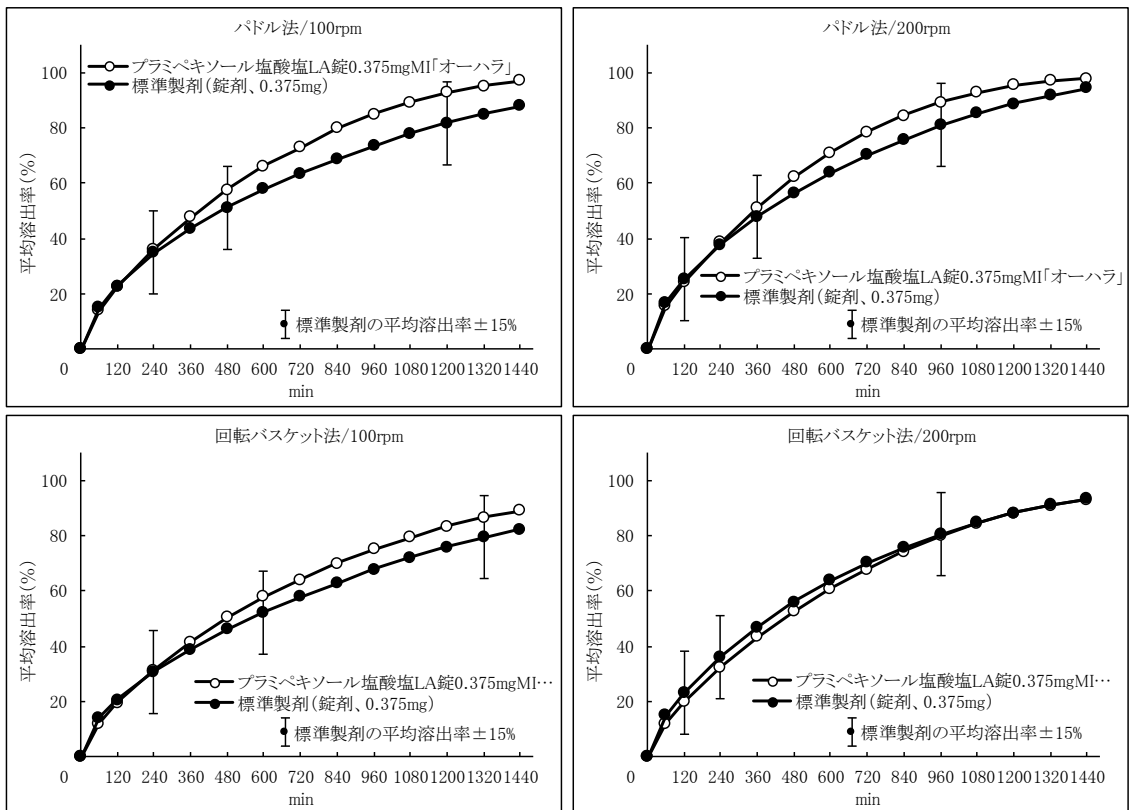
2) pH6.8

表 溶出挙動における類似性(プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準 (プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」の溶出条件)	判定	
		プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、0.375mg)			
pH6.8	パドル法/ 100rpm	240	36.3	34.8	240、480 及び 1200 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		480	57.7	51.3		
		1200	92.6	81.6		
	パドル法/ 200rpm	120	24.2	25.1	120、360 及び 960 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		360	51.3	47.9		
		960	89.2	80.8		
	回転 バスケット法/ 100rpm	240	31.5	30.8	240、600 及び 1320 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		600	57.9	52.3		
		1320	86.4	79.3		
	回転 バスケット法/ 200rpm	240	32.5	36.1	240、360 及び 960 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		360	43.3	47.0		
		960	79.9	80.5		

(n=12)

(溶出曲線)



試験液: pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

(2) 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に基づく溶出試験⁴⁾

「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、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」及び「回転バスケット法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：プラミペキソール塩酸塩 LA錠 1.5mgMI「オーハラ」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」C水準の判定基準に適合した。これによりプラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「オーハラ」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。

① 平均溶出率での判定

1)パドル法/50rpm

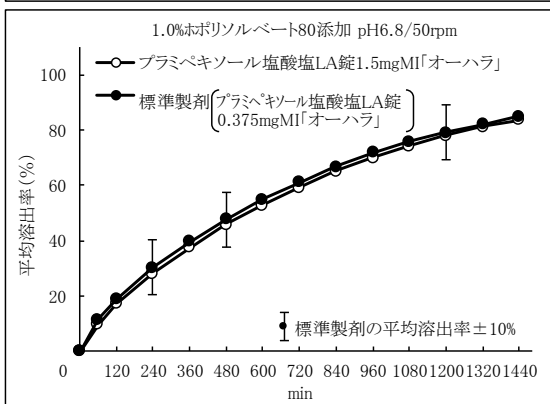
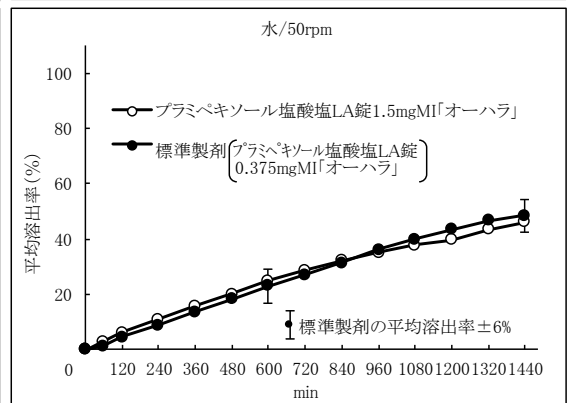
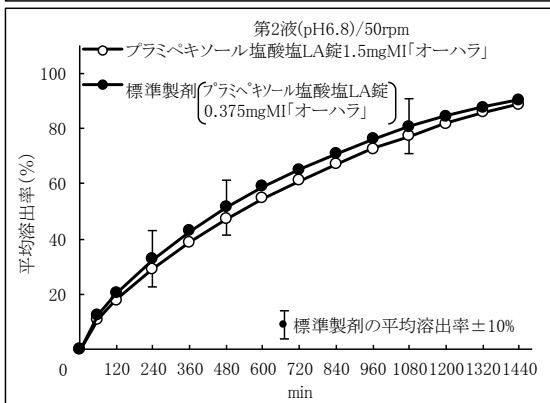
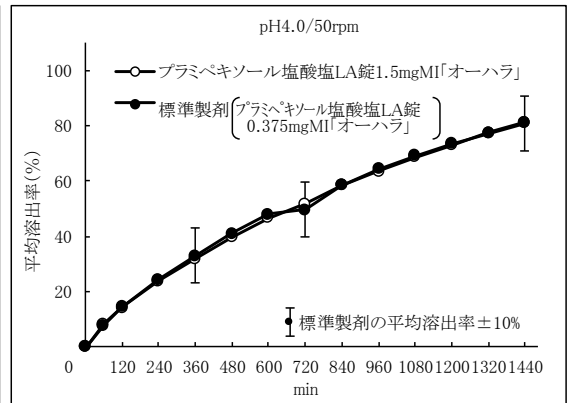
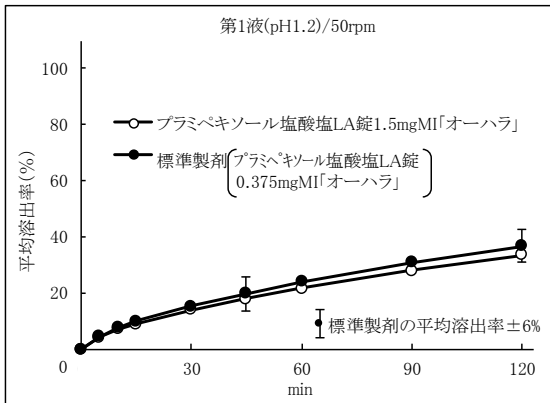
表 溶出挙動における同等性(プラミペキソール塩酸塩 LA錠 1.5mgMI「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (プラミペキソール塩酸塩 LA錠 1.5mgMI「オーハラ」の溶出条件)	判定
			プラミペキソール塩酸塩 LA錠 1.5mgMI「オーハラ」	標準製剤		
50rpm	pH1.2	45	17.9	19.8	15及び120分間の平均溶出率が標準製剤の±6%の範囲	適
		120	33.4	36.8		
	pH4.0	360	32.0	33.1	360、720及び1440分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		720	51.8	49.7		
		1440	81.1	80.8		
	pH6.8	240	29.2	32.8	240、480及び1080分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		480	47.2	51.4		
		1080	77.2	80.6		
	水	600	24.9	23.0	15及び120分間の平均溶出率が標準製剤の±6%の範囲	適
		1440	46.0	48.5		
	1.0%PS80 添加 pH6.8	360	28.1	30.3	360、480及び1200分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		480	45.8	47.7		
1200		78.0	79.1			

標準製剤：プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「オーハラ」 LotNo. PRM001 (n=12)

(溶出曲線)

パドル法/50rpm



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

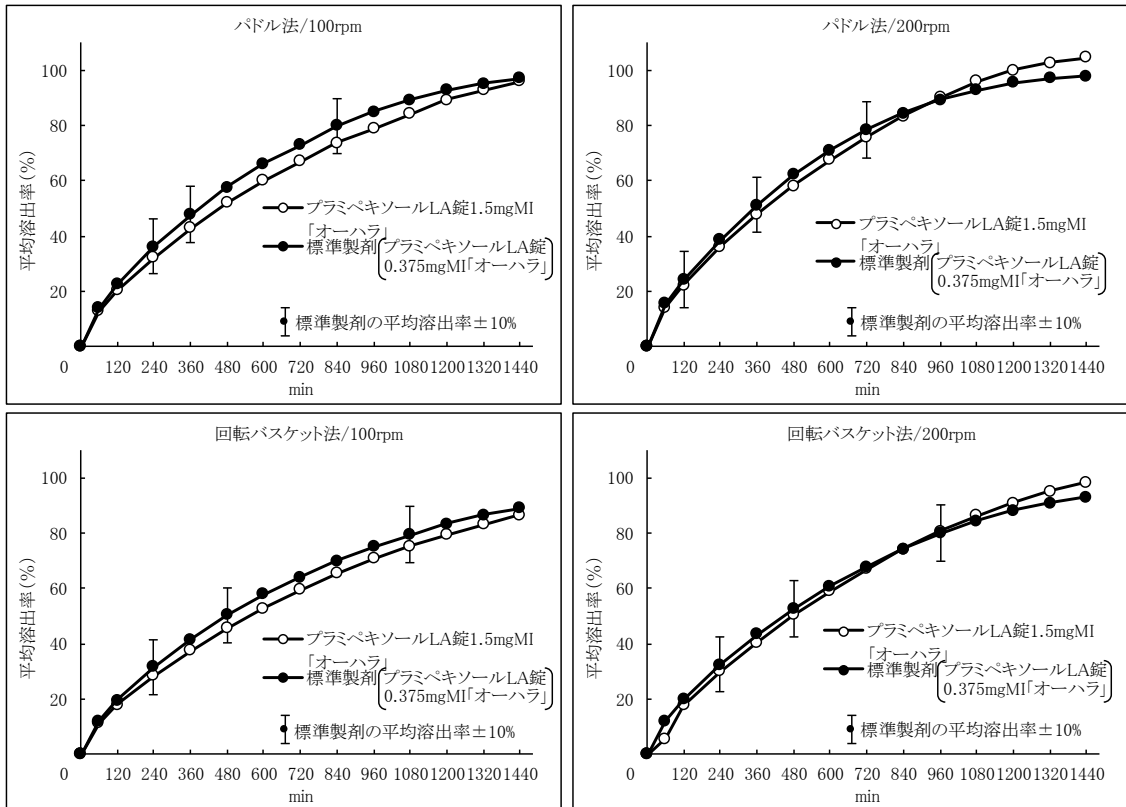
2) pH6.8

表 溶出挙動における同等性(プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」の溶出条件)	判定
			プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」	標準製剤		
pH6.8	パドル法/ 100rpm	240	32.3	36.3	240、360 及び 840 分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		360	42.8	47.8		
		840	78.0	79.1		
	パドル法/ 200rpm	120	22.4	24.2	120、360 及び 720 分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		360	47.9	51.3		
		720	75.9	78.4		
	回転 バスケット法/ 100rpm	240	28.4	31.6	240、480 及び 1080 分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		480	45.6	80.3		
		1080	75.4	79.4		
	回転 バスケット法/ 200rpm	240	30.0	32.5	240、480 及び 960 分間の平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲	適
		480	50.3	52.6		
		960	80.6	79.9		

標準製剤：プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」 LotNo. PRM001 (n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

② 個々の溶出率での判定

1) パドル法/50rpm

試験条件		溶出時間 (分)	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「オーハラ」の溶出率 (%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体 (n=12)の溶出条件)	判定
			最小	最大	平均		
50rpm	pH1.2	120	30.8	34.9	33.4	平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適
	pH4.0	1440	78.9	83.7	81.1	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適
	pH6.8	1080	75.8	78.8	77.2		適
	水	1440	43.7	48.4	46.0	平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適
	1.0%PS80 添加 pH6.8	1200	73.0	82.1	78.0	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適

2) pH6.8

試験条件		溶出時間 (分)	プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI「オーハラ」の溶出率 (%)			同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体 (n=12)の溶出条件)	判定
			最小	最大	平均		
pH6.8	パドル法 100rpm	840	69.1	76.2	73.6	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適
	パドル法 200rpm	720	72.4	80.4	75.9		適
	回転バスケット法 100rpm	1080	61.5	78.9	75.4		適
	回転バスケット法 200rpm	960	77.1	84.2	80.6		適

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

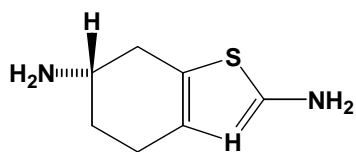
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

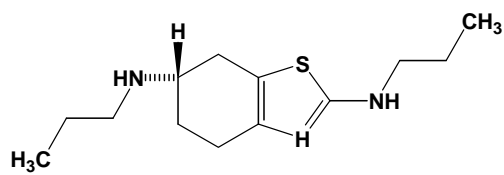
11. 力価

該当しない

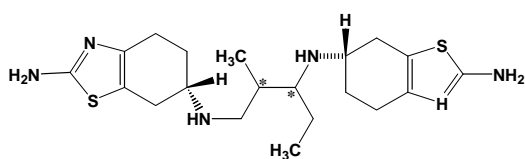
12. 混入する可能性のある夾雑物⁵⁾



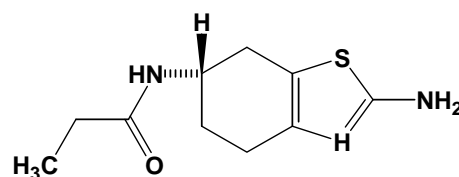
類縁物質 A(原薬由来)



類縁物質 B(原薬由来)



類縁物質 C(原薬由来)



類縁物質 E(原薬由来)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

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0.375mg1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。

<用法及び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法
腎機能障害患者（クレアチンクリアランスが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
クレアチンクリアランス \geq 50	1日1回投与	0.375mg \times 1回/日	4.5mg (4.5mg \times 1回)
50 $>$ クレアチンクリアランス \geq 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 \times 1回を隔 日投与	2.25mg (2.25mg \times 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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

非麦角系：タリペキソール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩

麦角系：ブロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。

(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⁶⁾

(絶食投与)

プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「オーハラ」を1錠：4.9時間

(食後投与)

プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「オーハラ」を1錠：6.5時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

生物学的同等性試験

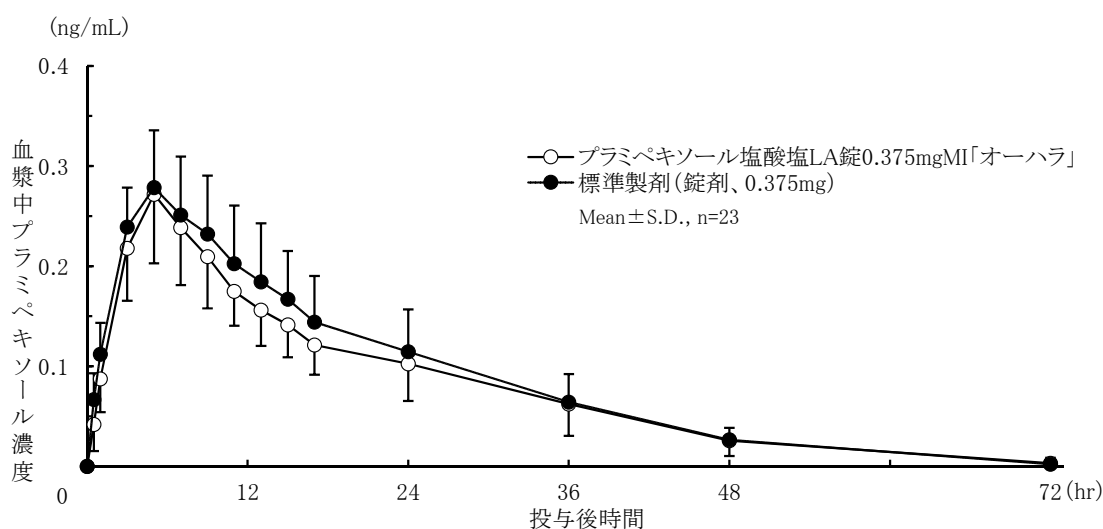
プラミペキソール塩酸塩 LA錠 0.375mgMI「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プラミペキソール塩酸塩水和物として0.375mg)健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、いずれの製剤も $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

		n	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食投与	プラミペキソール 塩酸塩 LA錠 0.375mgMI 「オーハラ」	23	5.719±1.385	0.2835±0.0648	4.9±1.4	11.6±2.6
	標準製剤 (錠剤、0.375mg)	23	6.295±1.449	0.2933±0.0582	5.2±2.0	12.2±3.3
食後投与	プラミペキソール 塩酸塩 LA錠 0.375mgMI 「オーハラ」	35	6.098±1.354	0.3017±0.0753	6.5±3.3	12.2±6.8
	標準製剤 (錠剤、0.375mg)	35	6.324±1.381	0.3205±0.0745	5.8±2.8	10.6±2.9

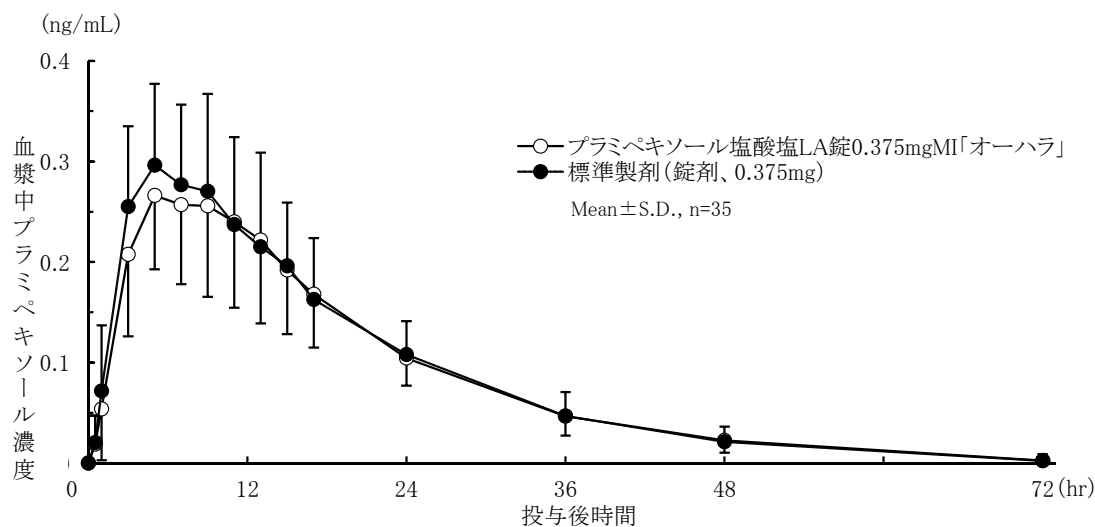
(Mean±S.D.)

①絶食投与



血漿中プラミペキソール濃度の推移

②食後投与



血漿中プラミペキソール濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・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」の項を参照のこと。

(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

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(4) 消失速度定数⁶⁾

健康成人男子単回投与

	0.375m g (n=23) [絶食投与]	0.375m g (n=35) [食後投与]
Ke1 (/hr)	0.0623±0.0132	0.0668±0.0221

(Mean±S. D.)

(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

<参考>

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、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。〕(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与(2)」の項を参照)

(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。

(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」、「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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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、疼痛など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、「速放錠である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、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。

重大な副作用（頻度不明）

- (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。

(3) 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。

	副作用の頻度
	頻度不明
過 敏 症	過敏症状
皮 膚	癢痒症、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、目のちらつき、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)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など)、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

	副作用の頻度
	頻度不明
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) 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

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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、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。〕
- 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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、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。〕

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。（使用経験が少ない。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、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。

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。〕
- (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

他社が実施した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。ただし、ヒトにおいてプラミペキ
ソール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。

16. その他

特になし

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：プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 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）※

※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 ヶ月）の結果、プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」及びプラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」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⁾。

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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- ・ 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。（「Ⅷ. -1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. -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)」の項参照）
- ・ その他「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり：有り
- ・ 患者用指導箋：有り
「プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」・「プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」を服用される患者さんにご家族の方へ」（共創未来ファーマ株式会社ホームページ
(<http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/top.html>)に掲載)

(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 「オーハラ」：

(PTP) 100 錠 (10 錠×10×1 袋)

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」：

(PTP) 100 錠 (10 錠×10×1 袋)

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP: ポリ塩化ビニル(内層)、ポリクロロトリフルオロエチレン(外層)、アルミ
箔

乾燥剤: 塩化カルシウム

アルミ多層フィルム袋: ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

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

同 効 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

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 「オーハラ」 : 22800AMX00551000

プラミペキソール塩酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」 : 22800AMX00552000

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
プラミペキソール塩 酸塩 LA 錠 0.375mgMI 「オーハラ」	125282802	1169012G1060	622528201
プラミペキソール塩 酸塩 LA 錠 1.5mgMI 「オーハラ」	125283502	1169012G2067	622528301

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) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(2016年)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(2015年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(2016年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：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に基づく溶出試験(2016年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：規格及び試験方法(2015年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(2016年)

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

本剤は海外では発売されていない。

尚、プラミペキソール塩酸塩水和物製剤としては海外で販売されている。

(2019年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

付表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○ ¹⁾	○

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。