

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗パーキンソン剤

空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤

デュオドーパ[®]配合経腸用液Duodopa[®] enteral combination solution

剤形	内用液剤
製剤の規制区分	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	1カセット 100mL 中 日局 レボドパ 2000mg 日局 カルビドパ水和物 500mg (カルビドパとして 463mg)
一般名	和名：レボドパ (JAN), カルビドパ水和物 (JAN) 洋名：Levodopa (JAN), Carbidopa Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年7月 4日 薬価基準収載年月日：2016年8月31日 販売開始年月日：2016年9月 1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ https://www.abbvie.co.jp/

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書（電子添文）（第2版）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」, 「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り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

I Fを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いただきたい. I Fは日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない. 販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない. 製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい.

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	47
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	47
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	50
1. 販売名	4	8. 副作用	52
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	55
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	55
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	56
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	58
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	58
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	61
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 規制区分	61
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	61
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	61
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	61
3. 添付溶液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	61
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	61
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	61
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	61
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 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	61
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62
9. 溶性	9	11. 再審査期間	62
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	62
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	62
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	62
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	63
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	63
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	64
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	65
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	65
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	68
VI. 薬効薬理に関する項目	38	XIII. 備考	70
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	38	1. 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	70
2. 薬理作用	38	2. その他の関連資料	70
VII. 薬物動態に関する項目	39		
1. 血中濃度の推移	39		
2. 薬物速度論的パラメータ	42		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42		
4. 吸収	42		
5. 分布	43		
6. 代謝	44		
7. 排泄	45		
8. トランスポーターに関する情報	46		
9. 透析等による除去率	46		
10. 特定の背景を有する患者	46		
11. その他	46		

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
CGI-C	Clinical Global Impression of Change	臨床的全般印象度評価－変化
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement	臨床全般印象－改善
COMT	Catechol- <i>O</i> -Methyl Transferase	カテコール- <i>O</i> -メチルトランスフェラーゼ
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DDC	Dopa Decarboxylase	ドパ脱炭酸酵素
DHPA	3,4-dihydroxyphenylacetone	3,4-ジヒドロキシフェニルアセトン
DHPPA	2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl) propanoic acid	2-メチル-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル) プロピオン酸
ECG	Electrocardiogram	心電図
EQ-5D	EuroQol Quality of Life - 5Dimensions	EuroQol-5D 健康アンケート QOL 評価指標
LC	Levodopa / Carbidopa	レボドパ・カルビドパ水和物
LCIG	Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液
LD ₅₀	Lethal Dose 50	50%致死量
LNAA	Large Neutral Amino Acid	高分子中性アミノ酸
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	混合効果・反復測定モデル
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐容量
N-J	Nasojejunal	経鼻空腸
3-OMD	3- <i>O</i> -Methyldopa	3- <i>O</i> -メチルドパ
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire	パーキンソン病質問票
PEG-J	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal Extension	経胃瘻空腸
PGI-C	Patient Global Impression of Change	患者による全般印象度評価－変化
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
TRS	Treatment Response Scale	治療反応スケール
UKPDS	United Kingdom Parkinson's Disease Society	英国パーキンソン病協会
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	統一パーキンソン病評価尺度
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
ZBI	Zarit Caregiver Burden Interview	Zarit 介護負担尺度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デュオドーパ配合経腸用液〔空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤 (LCIG)〕は、ドパミン前駆体の「レボドパ」とドパ脱炭酸酵素阻害剤 (DCI) の「カルビドパ水和物」を 4:1 の用量比で配合したゲル状懸濁液であり、ディスパーザブルカセットに充填されている。コンピュータ制御された携帯用輸液ポンプに装着し、経皮内視鏡的胃瘻造設術により留置した空腸チューブを介してパーキンソン病患者の近位空腸に持続的に注入することによって、レボドパの血漿中濃度を一定に維持し、脳のドパミン受容体への持続的刺激を可能とするよう開発された。

レボドパは、進行期パーキンソン病患者における標準治療薬だが、病状の進行とともにレボドパの有効治療域が狭くなり、次の服用前に効果が消失する **wearing-off** 現象やレボドパ誘発性ジスキネジア等の運動合併症が見られるようになる。そのため、進行期パーキンソン病患者は、起床している時間の大部分が「オフ状態」あるいは「日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン状態」となっており、これらの運動合併症は日常生活動作を制限し、生活の質を低下させる原因となっている。

1993 年にスウェーデン ウプサラ大学の Bredberg らは、レボドパの頻回投与にもかかわらず重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者に対し、レボドパ・カルビドパ配合剤を粉碎し、水性懸濁液中に分散させた薬液を経鼻空腸チューブによりポンプを用いて持続的に投与した結果、経口投与と比較して血漿中レボドパ濃度の安定、オン時間の増加、ジスキネジアの減少が認められたことを報告した⁵²⁾。この報告を基に、スウェーデンの NeoPharma AB 社 (現 米国 AbbVie Inc.) は、LCIG の開発に着手した。

デュオドーパ配合経腸用液は、2001 年 5 月に欧州で希少疾病用医薬品に指定され、2004 年 1 月に「既存のパーキンソン病治療薬では十分な効果の得られない重度の運動症状の日内変動及びジスキネジアを有するレボドパ反応性の進行期パーキンソン病」に対する治療薬として、スウェーデンで初めて承認を取得した。その後、フランス、ドイツ、英国、米国を含む世界 47 カ国で承認されている (2023 年 10 月現在)。

国内では、2009 年 5 月に「レボドパ・カルビドパ十二指腸投与用製剤」として希少疾病用医薬品の指定を受け、国内第 II 相臨床試験 (M12-925 試験)、アジア国際共同第 III 相臨床試験 (日本、韓国及び台湾) (M12-921 試験) 及び第 III 相長期投与試験 (M12-923 試験) において有効性及び安全性が示されたことから、「レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動 (**wearing-off** 現象) の改善」を効能又は効果として 2016 年 7 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用する薬剤である。 (「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
2. 本剤は、1 日 16 時間持続して空腸投与することにより、安定した血漿中レボドパ濃度を維持した。 (「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
3. 本剤は、既存の薬物療法で十分な効果が得られない進行期パーキンソン病患者のオフ時間を有意に短縮した。 [p<0.001, 1 標本の両側 t 検定] (アジア国際共同第 III 相臨床試験) (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
4. 本剤の効果は、長期 (52 週~64 週) にわたって持続した。 (アジア国際共同第 III 相長期投与試験) (「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)
5. 重大な副作用として、悪性症候群、幻覚、錯乱、抑うつ、溶血性貧血、血小板減少症、突発的睡眠、悪性黒色腫、閉塞隅角緑内障 (いずれも頻度不明) が報告されている。
主な副作用 (5%以上) は、腹痛、便秘、口腔咽頭痛、ジスキネジア、頭痛、鼻出血、異常高熱、切開部位痛、過剰肉芽組織、術後疼痛、切開部位紅斑、医療機器挿入合併症 (腹痛、腹部不快感、腹部膨満、気腹等)、ストーマ部感染、切開部位発疹、縫合関連合併症であった。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、レボドパ及びカルビドパ水和物を4：1の用量比で配合したゲル状懸濁液である。

(「IV. 1. (1) 剤形の区別」, 「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：デュオドーパ配合経腸用液適正使用ガイド, PEG-J アフターケアマニュアル (「X III. 備考」の項参照) ・患者向け資材：デュオドーパ患者さん用ポケットガイド (「X III. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、以下*の効能又は効果^{注)}を予定効能又は効果として2009年5月12日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号：(21薬)第224号)を受けている。

- ※(1) 通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症(wearing-off, no on/delayed on 現象, on-off 現象, ジスキネジア)を有するパーキンソン病(Hoehn & Yahrの重症度ステージIV・V)
- (2) パーキンソン病(Hoehn & Yahrの重症度ステージI～III)ただし、重度の嚥下障害又はその他の理由により経口薬物療法が困難であり、既に胃瘻造設が行われている場合に限る。

注) 承認された効能又は効果：

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off 現象)の改善

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本治療システムの適正使用を確実にするため、RMP上の追加のリスク最小化活動である「適正使用の確認」として、本治療システムによる治療を実施する体制が整った医療機関に対して、医療従事者向け研修プログラムの履修を完了した施設のみに本剤の出荷を制限する。

1) 施設要件(以下の全てを満たすこと)

(PEG/チューブ留置・交換実施する中核施設)

1. パーキンソン病治療の経験のある脳神経疾患治療を専門とする医師が在籍する施設
2. 消化器内視鏡医が常勤している又は常に消化器内視鏡医との連携が可能な施設
3. PEG/チューブ関連の合併症発生時に、十分な対応が可能な施設又は近隣の消化器内視鏡医又は胃瘻造設経験のある消化器外科医との連携により十分な対応が可能な施設
4. 入院可能であること
5. X線検査が実施可能であること
6. アヅヴィ合同会社が依頼する本治療システムの安全対策に協力が可能な施設

(上記中核施設と連携して患者をフォローする施設)

1. パーキンソン病治療の経験がある医師及び胃瘻造設患者を診察した経験がある医師が在籍する施設
2. PEG/チューブ関連の合併症発生時に、PEG/チューブ留置・交換を実施した施設との連携が可能な施設又は近隣の消化器外科医との連携が可能な施設
3. アッヴィ合同会社が依頼する本治療システムの安全対策に協力が可能な施設

2) 本剤の出荷条件

- ・本剤の出荷に関わる卸業者を限定する.
- ・本剤が出荷される場合は、以下 1~3 の条件を満たす施設に出荷を行う。
 1. 前項 1) の施設要件を満たすこと
 2. 医療機関の関係者に対して、医療従事者向け研修プログラムの履修を完了すること
 3. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）の契約を完了、もしくは全例調査協力が合意していること

但し、院外処方により薬局にて本剤が出荷される場合は、本剤の調剤を予定している薬局に対して、医薬情報担当者により本剤の情報提供が完了していること。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象 ・ジスキネジア ・悪性症候群 ・幻覚・錯乱・抑うつ ・胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化 ・溶血性貧血・血小板減少症 ・突発的睡眠 ・悪性黒色腫 ・閉塞隅角緑内障 	<ul style="list-style-type: none"> ・ニューロパチー 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 ・医療機器に関連する問題を収集して医療機器メーカーと情報を定期的に交換し、安全対策の検討を行う
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用の全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要 <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用の全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・医療機器メーカーと医療機器に関連する情報を共有するため、定期的に医療機器メーカーと情報交換を行う
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用の確認 ・医療従事者向け資材の作成・配布 ・患者向け資材の作成・配布

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

デュオドーパ配合経腸用液

(2) 洋名：

Duodopa enteral combination solution

(3) 名称の由来：

Duodopa の Duo は Duodenum（十二指腸）を意味する（早期の開発が十二指腸への投与で検討されたことに由来する）。
Dopa は dopamine を意味する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レボドパ（JAN）

カルビドパ水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Levodopa（JAN）， levodopa（INN）

Carbidopa Hydrate（JAN）， carbidopa（INN）

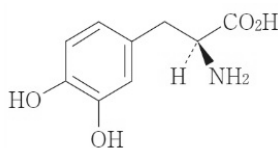
(3) ステム

レボドパ：ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa

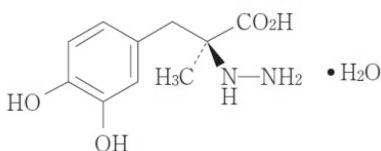
カルビドパ：ドパミン受容体作動薬及びドパミン誘導体：-dopa

3. 構造式又は示性式

レボドパ



カルビドパ水和物



4. 分子式及び分子量

分子式：レボドパ：C₉H₁₁NO₄，カルビドパ水和物：C₁₀H₁₄N₂O₄・H₂O

分子量：レボドパ：197.19，カルビドパ水和物：244.24

5. 化学名（命名法）又は本質

レボドパ：3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

カルビドパ水和物：(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：レボドパ・カルビドパ水和物：ABT-SLV187

別名：レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液：LCIG (levodopa-carbidopa intestinal gel)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

レボドパ

白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

カルビドパ水和物

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

レボドパ

ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール (95) にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

カルビドパ水和物

メタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

レボドパ：相対湿度 80% に 24 時間保管するとき、ごくわずかに吸湿性を示す。

カルビドパ水和物：相対湿度 80% に 24 時間保存するとき、わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

レボドパ：融点 約 275°C (分解)

カルビドパ水和物：融点 約 179°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

レボドパ：pKa 2.3, 8.7, 9.7 及び 13.4 (25°C)

カルビドパ水和物：pKa 7.91 (文献値)

(6) 分配係数

レボドパ：log P -2.4 (オクタノール/水)

カルビドパ水和物：log P -2.71 (文献値)

(7) その他の主な示性値

レボドパ

立体異性体：S 型であり、左旋性を有する。

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -11.5～-13.0° (乾燥後, 2.5g, 1mol/L 塩酸試液, 50mL, 100mm)

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (280nm) 136～146 (乾燥後, 30mg, 0.001mol/L 塩酸試液, 1000mL)

pH：飽和水溶液の pH は 5.0～6.5 である。

カルビドパ水和物

立体異性体：2S 型であり、左旋性を有する。

結晶多形：一水和物である。

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -21.0～-23.5° (1g, 塩化アルミニウム (Ⅲ) 試液, 100mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レボドパの安定性試験における保存条件, 保存形態, 保存期間及び試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	65%RH	暗所	直接容器:二重のポリエチレン製袋(低密度ポリエチレン)に入れて結束 二次容器:プラスチック製ドラム(高密度ポリエチレン)	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 ^a , 60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所		開始時, 1, 2, 3, 4, 6 ヶ月	規格内

a. 48 ヶ月まで終了

測定項目: 性状, 類縁物質, 定量等

カルビドパ水和物の安定性試験における保存条件, 保存形態, 保存期間及び試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃	65%RH	暗所	直接容器:二重のポリエチレン製袋(低密度ポリエチレン)に入れて結束 二次容器:プラスチック製ドラム(高密度ポリエチレン)	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ^a , 48, 60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所		開始時, 1, 2, 3, 4, 6 ヶ月	規格内

a. 36 ヶ月まで終了

測定項目: 性状, 純度試験(類縁物質), 定量法等

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法: 日本薬局方「レボドパ」の確認試験法による。日本薬局方「カルビドパ水和物」の確認試験法による。

定量法: 日本薬局方「レボドパ」の定量法による。日本薬局方「カルビドパ水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

内用液剤

本剤は、輸液ポンプ用輸液セットのポンプ装着型カセットに薬液が充填されたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	デュオドーバ配合経腸用液 薬液充填済みのポンプ装着型カセット
形態	
色・性状	白色～淡黄色のゲル状懸濁液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～7.5

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	デュオドーバ配合経腸用液
成分・含量	1 カセット 100mL 中 日局 レボドパ 2000mg 日局 カルビドパ水和物 500mg（カルビドパとして 463mg）
添加物	カルメロースナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

レボドパ・カルビドパ水和物の安定性試験における保存条件、保存形態、保存期間及び試験結果

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	—	暗所	医療用カセット(ポリ塩化ビニル製の薬液バッグがポリカーボネート製カセットに格納されている)	開始時, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	規格内
	5℃	—	暗所		開始時, 4, 8, 12, 15 週	規格内
加速試験	25℃	60%RH	暗所		開始時, 8, 12, 16, 24 時間	規格内
					開始時, 1, 2, 3, 4, 7, 9, 14 日	外観の変化, 分解物の増加, 含量の低下を認めた
苛酷試験 (光)	5℃	—	総照度: 31 万 lux・h 以上, 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ² 以上	ガラス容器(密栓) 対照はカセット	3 日 (31 万 lux・h 以上)	外観の変化, 分解物の増加, 粘度及び含量の低下を認めた
				カセット 対照はカセット	3 日 (31 万 lux・h 以上)	規格内 ^a
				カセット+箱 対照はカセット+箱	3 日 (31 万 lux・h 以上)	規格内

a. 規格値内であったが、カセット容器のみでは分解生成物の増加、粘度の低下が認められた。
測定項目：性状、純度試験、pH、定量等

本剤をカセット容器に入れ、更に箱に入れた保存条件での安定性試験結果より、貯法及び有効期間は「凍結を避け 2～8℃で保存」、「15 週間」とした。また、取扱い上の注意は「冷蔵庫内では外箱に入れて保存すること。」とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤は、投与を開始する 20 分前に冷蔵庫及び外箱からカセットを取り出して、室温で使用する。本剤のカセットは単回使用とし、開封したカセットを再度使用しないこと。冷蔵庫から取り出した後は 16 時間を超えて使用しないこととし、残薬があっても廃棄すること。室温ではカルビドパの分解が進みやすく、経時的にヒドラジンの量が増加することが示されている。

(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

「IV. 1. 剤形」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 包装

デュオドーパ配合経腸用液：7 カセット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カセット容器：ポリカーボネート

薬液バッグ（100mL）：ポリ塩化ビニル

圧力プレート：ポリカーボネート

ポンピングチューブ, アダプターチューブ, 延長チューブ：ポリ塩化ビニル

メスルアーロックコネクター：ポリ塩化ビニル

キャップ：ポリプロピレン

クランプ：ポリアセタール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off現象)の改善
(解説)

日本人被験者を含む国際共同第Ⅲ相試験において本剤の有効性、安全性が確認されたため、設定した。既存治療で十分な効果が得られない、継続した重度の運動合併症を有する日本人を含む進行期パーキンソン病患者(オフ時の Hoehn & Yahr の重症度分類Ⅳ及びⅤ)を対象として本剤を非盲検で単独投与され、有効性評価対象 29 例(うち日本人 22 例)における標準化した 1 日あたりの平均オフ時間は最終評価時でベースラインから 4.64 時間減少 ($p < 0.001$) した。(主要評価項目)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

(解説)

本剤は、既存のレボドパ含有製剤に対する反応性があり、他のパーキンソン病治療薬によっても日内変動(wearing-off現象)が改善できない患者に対して使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、朝の投与として 5~10mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25~200/50mg) を 10~30 分かけて投与した後、2~6mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10~120/30mg/時間) で持続投与する。なお、1 日の最大投与時間は 16 時間とする。1 回あたりの追加投与は 0.5~2.0mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5~40/10mg) とする。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は 15mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75mg)、持続投与は 10mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50mg/時間) を超えないこととする。また、1 日総投与量は 100mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500mg) を超えないこととする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1. 朝の投与量及び持続投与量

本剤開始日の朝の投与量は投与初日からジスキネジアの発現を避けるため、前日の朝の経口レボドパ量より低く規定することとした。本剤のレボドパおよびカルビドパ水和物の配合比 4 : 1 は、本邦における経口 LC 配合錠 (レボドパおよびカルビドパ水和物の配合比は 10 : 1) と比較してカルビドパの割合が高いため、末梢でのレボドパの分解が少ないと考えられること、レボドパの吸収部位近くの空腸上部に直接投与されるため、レボドパ・カルビドパ水和物投与時と比べてレボドパの吸収が短時間で行われ、血中濃度が上昇すると予測されることも考慮した。

投与 2 日目以降は、本剤の用量調整期間が長期化しないよう、海外臨床試験及び海外における臨床経験に基づき、朝の投与量の用量調整を設定した。また、本剤の海外における臨床試験の規定や、本邦の医療現場におけるパーキンソン病患者の経口レボドパ含有製剤の朝の投与量のほとんどがレボドパとして 100~200mg の範囲内であることを考慮し、朝の投与量の範囲を設定した。本剤の日本人を含む M12-921 試験において規定された朝の投与量、投与方法を下表に示す。

表 M12-921 試験で規定された本剤の朝の投与量（レボドパ換算）（mL）

本剤開始日の朝のレボドパ量（胃瘻を通じて10～30分かけて空腸に直接投与）	
前日朝の経口レボドパ量	本剤の朝のレボドパ量
0～200mg	[前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.8÷20（mg/mL）]
201mg～399mg	[前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.7÷20（mg/mL）]
400mg以上	[前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.6÷20（mg/mL）]
投与2日目以降の朝のレボドパ量	
通常5～10mL（レボドパ・カルビドパ水和物として100/25～200/50mg）、最大15mL（レボドパ・カルビドパ水和物として300/75mg）	
用量調整（前日朝の投与後1時間以内の臨床反応が不十分な場合）	
前日朝の投与量が6mL以下の場合	1mL毎に増量する
前日朝の投与量が6mLを超えている場合	2mL毎に増量する

本剤開始日の持続投与量は、朝の投与量と同様ジスキネジアの発現を避けるために、[(前日の日中16時間の経口LC配合錠のレボドパ量(mg)) - (前日の朝の経口LC配合錠のレボドパ量(mg))] × 0.9（胃瘻を通じて16時間かけて空腸に直接投与）とした。なお、本規定による1時間あたりの投与速度（mL/時間）は[前日の日中16時間の経口LC配合錠のレボドパ量(mg) - 前日朝の経口LC配合錠のレボドパ量(mg)] × 0.9 ÷ 20（mg/mL） ÷ 16（時間）となる。投与2日目以降については、ポンプで調整可能な最小の増量幅は0.1mL/時であることから、患者の状態に応じて0.1mL/時（レボドパとして2.0mg/時）毎に調節するよう規定した。欧州の添付文書の記載や、S187-3-004試験（海外試験）における投与量分布等を考慮し、本剤投与期間中の持続投与量の範囲の目安として、多くの場合1～10mL/時間（レボドパとして20～200mg/時間）であり、通常2～6mL/時間（レボドパ・カルビドパ水和物として40～120mg/時間）の持続投与量とした。

これらの規定で実施されたM12-921試験および、他の国内外試験の結果から、朝の投与量及び持続投与量（速度）を設定した。

2. 追加投与

本剤の追加投与は急激なオフ症状に対して患者が必要に応じて自己投与するものである。本剤の日本人を含むM12-921試験では、既に血中レボドパ濃度が定常状態にあるパーキンソン病患者において検出可能な最小限の効果を得るために必要となるレボドパ量を考慮し、追加投与の開始用量は比較的少量である1mL/回（レボドパとして20mg/回）に規定した。また、追加投与の間隔及び回数については、レボドパ半減期である約90分以上の間隔をあけること等を考慮し、前回の追加投与から2時間以上（1日5回を超える追加投与が必要になった場合は、持続投与量の増量を検討する）と規定した。また、用量の範囲については、LC配合錠を進行期パーキンソン病患者に対する治療で投与する場合の推奨用量に基づき、通常0.5～2mL/回（レボドパとして10～40mg）と規定した。M12-921試験および他の国内外試験の結果から、追加投与量、追加投与の間隔及び回数等を設定した。

3.1 日総投与量

本邦既承認のLC配合錠で最大1日量が規定されていることから、日本人を対象とした臨床試験での本剤の投与量、並びに海外における規定を考慮して、本剤の1日総投与量を100mL（レボドパ・カルビドパ水和物として2000/500mg）と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与開始時は、原則として入院管理下で十分な観察を行い、患者毎の適切な投与量を決定すること。

7.2 本剤は専用のポンプ（CADD-Legacy 1400ポンプ）及びチューブ等（アッヴィPEGキット及びアッヴィJチューブあるいはアッヴィPEGキット及びL-ドパ持続経腸療法用Jチューブ）を使用して投与すること。

7.3 胃瘻造設前に本治療システムが患者に適合することを確認するため、専用の経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィNJチューブ）を使用した、本剤の短期間の経鼻空腸内投与を考慮すること。

7.4 本剤の投与時間は日中の16時間以内とすること。本剤投与終了後の夜間及び就寝後にパーキンソン病の症状管理が必要な場合は、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を用いて管理を行うこと。日中16時間を超えて投与したとき、及び夜間の就寝中に投与したときの有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤開始前までに、使用中の全てのレボドパ含有製剤を経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤に切り替え、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量をもとに本剤投与開始日の投与量を決定すること。その他のパーキンソン病治療薬は、本剤開始前までに可能な限り中止することが望ましいが、やむを得ず本剤と併用する場合には、当該薬剤の用量を漸減し、本剤の用量調整中は当該薬剤の用量を変更しないこと。なお、併用薬を中止する場合は各薬剤の電子添文を参照し、必要に応じて用量を漸減すること。

7.6 朝の投与は以下に従い行うこと。

7.6.1 本剤投与開始日の朝の投与量

前日の朝に使用した経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量に応じ、以下に従って算出すること。

前日朝のレボドパ量	本剤投与開始日の朝の投与量
0～200mg	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.8 \div 20 \text{ (mg/mL)}] \text{ (mL)}$
201～399mg	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.7 \div 20 \text{ (mg/mL)}] \text{ (mL)}$
400mg 以上	$[\text{前日朝の経口レボドパ量 (mg)} \times 0.6 \div 20 \text{ (mg/mL)}] \text{ (mL)}$

7.6.2 チューブ充填量

本剤を経胃瘻空腸内投与する場合、毎日、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。本剤を経鼻空腸内投与する場合は、本剤投与開始日のみ、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。なお、チューブ充填量は、以下のとおりである。

チューブの種類	チューブ充填量
経胃瘻空腸内投与用チューブ（アッヴィ J チューブ 又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ）	3mL
経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）	5mL

7.6.3 用量調整

前日の朝の投与後1時間以内の臨床反応が不十分な場合、以下に従って朝の投与量を調整すること。

- ・前日の朝の投与量が6mL以下の場合：1mL毎に増量する。
- ・前日の朝の投与量が6mLを超えている場合：2mL毎に増量する。

7.7 持続投与は以下に従い行うこと。

7.7.1 本剤投与開始日の持続投与速度

前日に使用したレボドパ量に応じ、下式に従って算出すること。

1時間あたりの投与速度 (mL/時間) = $[\text{前日の日中16時間の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量 (mg)} - \text{前日朝の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量 (mg)}] \times 0.9 \div 20 \text{ (mg/mL)} \div 16 \text{ (時間)}$

7.7.2 用量調整

持続投与速度の調整は0.1mL/時間（レボドパとして2mg/時間）毎を目安とすること。

7.8 追加投与を行う場合には、以下に従い行うこと。

7.8.1 1回あたり1mL（レボドパとして20mg）から開始すること。

7.8.2 前回の追加投与から2時間以上あけることとし、頻回（1日5回を超える）の追加投与が必要となった場合は持続投与量の増量を検討すること。

(解説)

7.1 本剤の至適用量は患者によって異なり、医療機器とも併用することから、安全性の観点から原則として本剤の導入時は入院管理により、患者毎に十分な観察を行いながら投与量を設定すること。

7.2, 7.3 本剤は必ず下表の専用のポンプ及びチューブ（経鼻又は経胃瘻投与用）を使用して投与すること。それ以外の医療機器を用いた場合の安全性と有効性は確認されていない。使用に際してはこれら医療機器の電子添文や取扱説

明書等を十分に確認すること。本治療システムが患者に適合するかどうかを確認するため、胃瘻造設前に短期間（通常 1 週間程度）経鼻空腸投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）による本剤投与を考慮すること。

本剤専用の医療機器

一般的名称	製品名	製造販売業者
経腸栄養用輸液ポンプ	CADD-Legacy 1400 ポンプ	スミスメディカル・ジャパン株式会社
短期的使用経鼻・経口胃チューブ (経鼻空腸投与用)	アッヴィ NJ チューブ	アルフレッサ ファーマ株式会社
長期的使用胃瘻栄養用チューブ (経胃瘻空腸投与用)	アッヴィ J チューブ又は L-ドパ 持続経腸療法用 J チューブ	アルフレッサ ファーマ株式会社
長期的使用胃瘻栄養用チューブ (胃瘻造設用キット)	アッヴィ PEG キット	アルフレッサ ファーマ株式会社

- 7.4 本剤の投与時間は日中の 16 時間以内とすること。本剤投与終了後の夜間及び就寝後に症状管理が必要な場合は、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を使用すること。
- 7.5 本剤の効果を正確に見きわめながら用量調整を行うことが重要である。このため、本剤開始前までにパーキンソン病治療薬は経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のみとし、その他のパーキンソン病治療薬は可能な限り中止すること。やむを得ず使用する場合はそれらの薬剤の効果が本剤の用量決定の妨げにならないよう可能な限り漸減し、その使用量を一定にすること。なお、副作用を防止するため、併用薬を中止する場合は各薬剤の電子添文を参照し、必要に応じて用量を漸減すること。
- 7.6.1 本剤投与開始日の朝の投与量の算出方法を設定した。本剤のレボドパ・カルビドパ水和物の配合比は 4 : 1 であり、経口剤 (10 : 1) よりもレボドパが脳内へ移行する割合が多くなると考えられることから、レボドパとしての初回投与量は経口剤よりもやや少なめで開始することとしている。
- 7.6.2 経胃瘻空腸内投与する場合は毎日、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。経鼻空腸内投与する場合は、本剤投与開始日のみ、朝の投与量とともにチューブ充填量を投与すること。
- 7.6.3 朝の投与量が不足している場合の増量の目安を設定した。
- 7.7.1 持続投与速度の算出方法を設定した。
- 7.7.2 持続投与量の調整の目安を設定した。
- 7.8.1 追加投与の目安を設定した。
- 7.8.2 持続投与量の再考の目安を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	実施国	被験者数	対象	試験デザイン	試験目的
評 価 資 料						
II	M12-925	日本	8	日本人の進行期パーキンソン病患者	多施設共同、非盲検、単一治療群、ベースライン対照	LCIG の 21 日間経鼻空腸投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性
III	M12-921	日本、韓国及び台湾	31 (日本人 23)	重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者	多施設共同、非盲検、単一治療群、ベースライン対照	LCIG の 12 週間単独投与での有効性、安全性及び忍容性
III	M12-923*1	日本、韓国及び台湾	30 (日本人 23)	重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者	多施設共同、継続投与、非盲検長期投与	M12-921 試験又は M12-925 試験から移行した 52 週間以上の LCIG 投与における安全性、忍容性及び有効性

相	試験番号	実施国	被験者数	対象	試験デザイン	試験目的
Ⅲ	S187-3-001 S187-3-002	米国, ドイツ及び ニュージー ランド	71	進行期パーキン ソン病患者	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, ダブルダ ミー, 経口レボドパ・カ ルビドパ対照, 並行群 間	LCIG 又は実薬対照の 12 週間投 与時の有効性, 安全性
Ⅲ	S187-3-004	海外*3	354	進行期パーキン ソン病患者	単一治療群, 非盲検長 期投与	LCIG の 54 週間経胃瘻空腸投与 の有効性, 安全性
参 考 資 料						
Ⅰ	S187-1-002	ドイツ, ス ウェーデン	19	進行期パーキン ソン病患者	多施設共同, 反復投与, 単一治療群, 非盲検 PK	反復投与非盲検 PK 試験
Ⅲ	S187-3-003*2	米国, ドイツ及び ニュージー ランド	62	進行期パーキン ソン病患者	継続投与, 単一治療群, 非盲検長期投与	S187-3-001/S187-3-002 試験を完 了した被験者への 52 週間継続投 与の有効性, 安全性
Ⅲ	S187-3-005*2	海外*4	220	進行期パーキン ソン病患者	非盲検長期投与	S187-3-003 試験又は S187-3-004 試験を完了後, 製剤市販開始まで 治療を継続した被験者における 安全性

*1 データカットオフ：2015 年 12 月

*2 データカットオフ：2012 年 5 月

*3 米国, カナダ, オーストラリア, ニュージーランド, ドイツ, イギリス, イタリア, オランダ, フィンランド, ポーランド, ポルトガル, スペイン, チェコ, イスラエル, ロシア, タイ

*4 米国, カナダ, オーストラリア, ニュージーランド, イギリス, ポーランド, ポルトガル, チェコ, イスラエル, ロシア, タイ

(2) 臨床薬理試験

S187-1-002 試験：海外第Ⅰ相 多施設共同反復投与非盲検 PK 試験（外国人データ）^{1, 2)}

1 日 16 時間又は 24 時間のレボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液（LCIG）治療が少なくとも 30 日以上行われた進行期パーキンソン病患者 19 例を試験に組み入れ, 2 日間同じレジメンを継続した。試験日における LCIG の平均日内総投与量は, レボドパ 1580mg, カルビドパ 395mg であった。

19 例中 3 例（15.8%）の被験者に有害事象が発現し, 頭痛 2 例（11%）, 片頭痛, 浮動性めまい, 嘔吐各 1 例（各 5%）であった（重複例あり）。

このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は浮動性めまい 1 例（5%）であった。重篤な有害事象は認められず, 中止および死亡に至った有害事象は報告されなかった。

- 1) 社内資料：海外第Ⅰ相多施設共同反復投与非盲検 PK 試験（S187-1-002）（2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.2.2.2, 2.7.6）[承認時参考資料]
2) Nyholm D, et al. : AAPS J., 2013 ; 15(2) : 316-323

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(3) 用量反応探索試験

M12-925 試験：国内第Ⅱ相 多施設共同非盲検単一治療群ベースライン対照試験（日本人データ）^{3, 4)}

【目 的】

日本人の進行期パーキンソン病患者における, レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液（LCIG）の安全性, 忍容性, 薬物動態, 有効性及び医療機器合併症を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同, 非盲検, 単一治療群, ベースライン対照試験

【対 象】

日本人の進行期パーキンソン病患者 8 例

【主要な組入れ基準】

全ての選択基準に適合し、どの除外基準にも適合しなかった被験者

選択基準

- ・英国パーキンソン病協会（UKPDS）の Brain Bank 基準に従って、特発性パーキンソン病と診断された患者
- ・オフ状態での Hoehn & Yahr 修正重症度分類が 4 又は 5 の患者
- ・治験責任医師により、進行期パーキンソン病がレボドパ反応型であると判断された患者
- ・個々の被験者に合わせて最適化した抗パーキンソン病治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動があり、他の治療選択肢が必要とされている患者
- ・患者本人（又は介護者）による症状日誌の記入が可能な患者
- ・はっきりとした OFF と ON の状態（運動症状の日内変動）を有することが、スクリーニング期間に被験者が記入した症状の日誌の記録から確認された患者
- ・日中のオフ時間が 1 日の連続する 16 時間のうち、少なくとも 3 時間あり、それが被験者のベースラインのパーキンソン病症状日誌により確認された患者（日誌の記録は、ベースライン直前の連続した 3 日間収集した）

除外基準

- ・パーキンソン病の診断が確定していない、又は二次性パーキンソン病（薬剤性、中毒性、感染性、血管性、外傷性、脳腫瘍に起因する）、パーキンソンプラス症候群（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）、もしくは他の神経変性疾患等の他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者
- ・パーキンソン病治療を目的とした脳手術（淡蒼球切裁、深部脳刺激、胎児組織移植等）又は他の脳手術を受けたことがある患者
- ・試験の評価の妨げになる可能性がある神経障害（不全片麻痺等）、又は同意取得前 6 ヶ月以内に脳梗塞と診断された患者
- ・レボドパ、カルビドパ、および他の LCIG もしくは経口レボドパ・カルビドパ水和物（LC）錠の成分、又は造影剤に対する過敏症の既往を有する患者
- ・消化器専門医（内科医、内視鏡医、又は外科医等）により経鼻空腸（N-J）チューブの留置に高いリスクが伴うと判断された患者

【試験方法】

以下の 4 つの期間から構成した。

スクリーニング期間（最大 14 日）

被験者の導入期間に対する適格性を確認するために（スクリーニング期間終了時）、パーキンソン病症状日誌の適切な使用の訓練及び確認並びに N-J チューブの挿入リスク/適切性の確認、更には安全性評価を含む他の評価を行った。スクリーニング期間の最終日に、被験者に一連の指定した運動を行わせながら、被験者をビデオ撮影し、3 名の盲検化された評価者がその記録を使用してビデオ評価項目及び治療反応スケール（TRS）の評価を行った。

導入期間（28 日）

服用中の通常の抗パーキンソン病薬から、個々の被験者に合わせて最適化した用量による経口 LC 単剤療法に被験者を切り替えた。LCIG 治療期間に対する被験者の適格性を評価するために、パーキンソン病症状日誌から少なくとも 1 日 3 時間のオフ時間及び認識可能なジスキネジアを確認した。導入期間終了時にビデオ記録及び PK サンプルの採取を行った。

LCIG 治療期間（21 日）

LCIG を N-J チューブを介して投与した。LCIG 治療期間終了時にビデオ記録及び PK サンプルの採取を行った。

追跡調査期間（7日）

LCIG 治療期間の完了後、安全性の評価のために追跡調査を行った。

被験者は、導入期間の最後の2日間（-2及び-1日目）及びLCIG治療期間を通じて入院した。残りの試験期間は、外来で行ったが、必要に応じて追加の入院を許可した。LCIGは、インフュージョンポンプを用い、N-Jチューブにより近位空腸に直接投与した。

LCIG治療期におけるLCIGへの曝露終了時から曝露終了後30日までに報告された有害事象を収集した。

用量の調整

被験者に対するLCIGの投薬は、個別に決定するものとした。LCIG治療期間の初日（1日目）の開始用量は、ベースライン（-1日目）に服用していた経口LC錠のレボドパ成分の日用量に基づいて決定するものとした。用量は、被験者の症状に基づき（有効性及び安全性）、治験責任（分担）医師が試験中に各被験者に合わせて個別に最適化するものとした。

【評価項目】

有効性

主要評価項目

ベースラインとLCIG治療期間終了日（21日目）におけるビデオによる評価に基づく治療反応スケールI（TRSI）の「正常」状態の変化

副次評価項目

TRSIのOFF状態及び「ジスキネジア」状態、ビデオ評価及びTRSII、パーキンソン病症状日誌、統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）、Hoehn & Yahr修正重症度分類、Schwab and Englandの日常生活活動尺度、パーキンソン病質問票（PDQ-39）日本語版、臨床全般印象（CGI）

解析計画

有効性評価項目は主要有効性パラメータを集計するために、95%信頼区間を含む要約統計量を提示するものとした。主要有効性パラメータのベースラインからの比較は対応のあるt検定を用いて、両有意水準0.05として解析した。

薬物動態

レボドパ、カルビドパ、3-O-メチルドパ（3-OMD）の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法を用いて算出

安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的診察、神経学的検査及び治験機器に関連する不具合

【結果】

安全性解析対象8例の患者背景は、平均 65.4 ± 6.19 （58～72）歳、男性75.0%（6例）、日本人100%（8例）、平均パーキンソン病罹病期間は 14.86 ± 4.524 年であった。導入期間中に2例が試験を早期に中止し、6例が治験薬の投与を受けた。1例が有害事象によりLCIG治療期間中に試験を早期に中止し、5例が試験を完了した。

試験に組み入れた8例を患者背景及びベースラインの特徴の解析に使用し、試験を完了した被験者5例を有効性パラメータの解析に使用した。

薬物動態

「VII. 1. (2) 1) ① 日本人を対象とした試験」の項参照

有効性

5例の完了した被験者からは、ビデオによる評価に基づくTRSI評価が「正常」の状態（主要評価項目）の平均値は、ベースライン時で $62.67 \pm 18.166\%$ 、LCIG投与終了時で $78.00 \pm 8.692\%$ であった。TRSI評価が「正常」の状態に、ベースラインからLCIG投与終了時までの平均変化率は $15.33 \pm 14.259\%$ [95%信頼区間：-2.37, 33.04%]であった。この変化は統計学的に有意ではなかった（ $p=0.074$ ）。

ビデオによる評価に基づく TRS I 評価

TRS I (%)		ベースライン	LCIG の投与終了時	ベースラインからの変化量
「正常」の状態 (n=5) (主要評価項目)	平均値±標準偏差	62.67±18.166	78.00±8.692	15.33±14.259
	95%信頼区間	[40.11, 85.22]	[67.21, 88.79]	[-2.37, 33.04]
	p 値 ^a	—	—	0.074
「オフ」の状態 (n=5)	平均値±標準偏差	32.00±20.358	16.67±9.718	-15.33±13.038
	95%信頼区間	[6.72, 57.28]	[4.60, 28.73]	[-31.52, 0.86]
	p 値 ^a	—	—	0.058
ジスキネジア の状態 (n=5)	平均値±標準偏差	5.33±7.674	5.33±7.674	0.00±4.714
	95%信頼区間	[-4.20, 14.86]	[-4.20, 14.86]	[-5.85, 5.85]
	p 値 ^a	—	—	1.000

n : 被験者数

注 : ベースライン=ベースラインでの経口 LC 錠の投与終了時 (-1 日目)

TRSIIに基づく「正常」の状態 : -1 から+1 の区間 (軽度の「オフ」から軽度のジスキネジアを伴う「オン」)

TRSIIに基づく「オフ」の状態 : -2 から-3 の区間 (中等度の「オフ」から重症の「オフ」)

TRSIIに基づくジスキネジアの状態 : +2 から+3 の区間 (中等度のジスキネジアを伴う「オン」から重症のジスキネジアを伴う「オン」)

a. 対応のある t 検定

安全性

LCIG 治療期間 (N-J 投与) において有害事象は 66.7% (4/6 例) に発現した。主な有害事象は、転倒及びジスキネジア各 2 例 (33.3%) であった。重篤な有害事象は 1 例 (16.7%) に発現し、入院が必要な体感幻覚、妄想、幻聴であった。本被験者は、投与 8 日目にこれらの重篤な有害事象及び同意撤回により中止した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、N-J チューブ挿入による有害事象として、口渇、悪心及び食欲減退が 1 例 (16.7%) に発現した。

- 3) 社内資料 : 国内第Ⅱ相多施設共同非盲検単一治療群ベースライン対象試験 (M12-925) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.2.3.1, 2.7.6) [承認時評価資料]
4) Othman AA, et al. : Clin Pharmacokinetic., 2015 ; 54(9) : 975-984

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ①M12-921 試験 : アジア国際共同第Ⅲ相 非盲検単一治療群ベースライン対照試験 (日本人及び外国人 (アジア地域) データ) ^{5, 49)}

【目的】

日本人・台湾人・韓国人の進行期パーキンソン病患者における、レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液 (LCIG) による単剤療法の有効性・安全性を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同, 非盲検, 単一治療群, ベースライン対照試験

【対象】

レボドパに対する治療反応性を有し、既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない、継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者 31 例 (日本人 23 例, 台湾人 4 例, 韓国人 4 例)

【主要な組入れ基準】

レボドパに対する治療反応性を有し、既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない、継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者で、以下の基準に合致する者

選択基準

- ・英国パーキンソン病協会（UKPDS）Brain Bank のパーキンソン病診断基準に従って、特発性パーキンソン病と診断された患者
- ・スクリーニング時に、オフ期の Hoehn & Yahr 修正重症度分類（UPDRS パート 5）が 4 又は 5 の患者
- ・はっきりとしたオンとオフの状態（運動症状の日内変動）を有することが UPDRS パート 3 及び症状日誌の評価から確認できる患者
- ・目の覚めている状態がほとんどである連続した 16 時間に、少なくとも 3 時間のオフ時間が認められる患者
- ・30 歳以上の男女患者

除外基準

- ・パーキンソン病の診断が確定していない、又は二次性パーキンソン病（薬剤性、中毒性、感染性、血管性、外傷性、脳腫瘍に起因する）、パーキンソンプラス症候群（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）もしくは他の神経変性疾患などの他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者
- ・パーキンソン病治療を目的とした脳手術を施行されたことのある患者
- ・治験の評価に影響を及ぼすと考えられる何らかの神経障害（不全片麻痺など）を有する患者
- ・レボドパ、カルビドパもしくは造影剤に対して過敏症の既往を有する患者、及びレボドパ使用禁忌である患者（例：閉塞隅角緑内障、褐色細胞腫、クッシング症候群及び黒色腫）
- ・LCIG 投与のための経胃瘻空腸（PEG-J）チューブ留置が禁忌の患者、又は消化器病学的評価から PEG-J 手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者

【試験方法】

以下の 4 つの期間で構成した。

スクリーニング期（最長 28+7 日間）

文書による同意を取得した被験者について、当該被験者が全ての選択基準に合致し、かついずれの除外基準にも抵触しないことを確認した。被験者又は介護者に対してパーキンソン病症状日誌の記載方法の教育及び一貫性の確認テストを実施した。被験者はそれまで使用していたレボドパ・カルビドパ製剤又はレボドパ・ベンセラジド製剤を中止し、治験依頼者より供給されたレボドパ・カルビドパ水和物配合錠に切り替えた。他のパーキンソン病治療薬は全て、それぞれの薬剤の電子添文に従って、また、治験責任医師の判断で、経鼻空腸（N-J）チューブでの LCIG の投与開始までに漸減又は中止した。

N-J 投与期

被験者は N-J チューブ挿入のため入院した。胃瘻造設前に被験者の反応を確認するために、N-J チューブを介して LCIG を投与した。N-J チューブは、胃瘻造設（又は試験からの早期中止時）まで留置した。

PEG-J 投与期

N-J 投与期にレボドパ・カルビドパ水和物治療に対する良好な反応が得られた被験者に対し、PEG-J チューブの留置を行った。PEG-J チューブを介した LCIG の投与では、被験者毎に用量の最適化を行った。LCIG は、朝の投与が 1 回及びそれに引き続き持続投与、並びに必要なに応じて断続的に追加投与が行われ、毎日 16 時間にわたり投与された。LCIG の PEG-J 投与は 12 週間であった。

フォローアップ期

PEG-J チューブを抜去してから 7 日後に安全性の追跡調査を実施した。

【評価項目】

有効性

主要評価項目

- ・パーキンソン病症状日誌による 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインから最終評価時までの変化量

副次評価項目

- ・パーキンソン病症状日誌による1日あたりの平均オフ時間（時間）のベースラインからの各来院時までの変化量
- ・パーキンソン病症状日誌による日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間（ジスキネジアを伴わないオン時間，又は日常生活に支障のないジスキネジアを伴うオン時間）及び日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う1日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量
- ・臨床最終全般改善度（CGI-C）スコア
- ・患者による全般的印象度評価（PGI-C）スコア
- ・UPDRSの総スコア，パート1からパート4のサブスコア及びジスキネジア関連項目のスコアのベースラインからの変化
- ・パーキンソン病質問票（PDQ-39）の総スコア及び各構成要素のスコアのベースラインからの変化

解析計画

主要評価項目は1標本の両側t検定を用い，有意水準を0.05として解析した．主な副次評価項目は混合モデル（以下，「MMRM」），固定効果として民族および来院日，共変量としてベースライン，ベースラインと来院日の交互作用を含む），CGI-CおよびPGI-Cは1標本のWilcoxon符号付順位検定を用いて解析した．主要な有効性評価項目については，性別，年齢（65歳未満，65歳以上），民族別での部分解析を事前に定め，実施した．

オフ・オン時間の補正・算出方法

各時間は，一般的な1日の生活時間と1日16時間の投与が必要な本剤の用法及び用量を考慮し，起きている時間を16時間として補正．また，最終来院前3日間の平均として算出

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン測定，身体的所見，神経学的検査，安静時の12誘導心電図検査，治験機器の不具合（PQC），コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）及び睡眠発作，黒色腫，過剰な衝動的行動

【結果】

組み入れた31例の患者背景は，平均 61.6 ± 10.50 （45～83）歳，男性38.7%（12例），日本人74.2%（23例），平均パーキンソン病罹病期間は 12.4 ± 5.08 年であった．31例のうち30例がPEG-J投与期に参加し，30例が有効性評価対象となった．30例がスクリーニング時にパーキンソン病治療のための前治療薬を使用していた．そのうち28例は，2剤以上のパーキンソン病治療薬を使用していた（調査表からの解析）．LCIGによる治療を開始した後に，パーキンソン病治療のために併用薬を用いていた被験者は，46.7%（14/30例）まで減少した．

経胃瘻空腸内投与12週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ量）（平均値±標準偏差）は，朝の投与量 $120.9 \pm 64.45\text{mg}$ ，維持投与量 $976.1 \pm 410.91\text{mg}$ ，追加投与量 $72.6 \pm 65.19\text{mg}$ ，総投与量 $1206.3 \pm 493.62\text{mg}$ であった．

有効性

主要評価項目

標準化した1日あたりの平均オフ時間のベースラインから最終評価時までの平均変化量は -4.64 ± 2.992 時間 [95%信頼区間： -5.78 ， -3.50] であり，統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）．

標準化した1日あたりのオフ時間のベースラインからの変化量（時間）

オフ時間（時間）※		ベースラインからの 変化量（時間）	95%信頼区間	p値 [§]
ベースライン	最終評価時			
7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	-4.64 ± 2.992	$[-5.78, -3.50]$	< 0.001

平均値±標準偏差

※1日を16時間（起きている時間）として補正した数値

§ 1標本t検定

レボドパ・カルビドパ水和物単独投与を継続した被験者を対象としたMMRM解析では，解析した全ての時点でベースラインからの平均変化量は統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）．

来院時別の標準化した1日あたりの平均オフ時間のMMRM解析（最大の解析対象集団，全体集団）

観察時	被験者数	平均±標準偏差 (時間)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均) 平均±標準誤差	95%信頼区間	p値
ベースライン	29	7.37±2.263	—	—	—
投与2週	29	3.17±2.365	-4.53±0.560	[-5.68, -3.39]	<0.001
投与4週	29	3.68±3.077	-4.02±0.689	[-5.42, -2.61]	<0.001
投与6週	29	2.61±2.318	-5.08±0.577	[-6.26, -3.91]	<0.001
投与8週	27	2.77±2.324	-4.74±0.585	[-5.94, -3.54]	<0.001
投与10週	27	2.47±2.210	-5.09±0.568	[-6.25, -3.92]	<0.001
投与12週	27	2.45±2.094	-5.03±0.567	[-6.20, -3.86]	<0.001

また，部分集団解析の結果，標準化した1日あたりのオフ時間のベースラインからの変化量（平均値）は下記のとおりであった。

標準化した1日あたりのオフ時間のベースラインからの変化量の部分集団解析

	被験者数	変化量(時間)	p値
年齢：65歳未満	20	-4.79	<0.001
65歳以上	9	-4.31	0.010
性別：男性	12	-4.43	<0.001
女性	17	-4.79	<0.001
民族：日本人	21	-4.37	<0.001
台湾人	4	-5.00	0.155
韓国人	4	-5.71	0.018

副次評価項目

PDQ-39の平均スコア

PDQ-39の総スコアのベースライン^aからの変化量（平均値±標準偏差）は，最終評価時に-12.0±11.5であった。

PEG-J投与期の最終来院時におけるPDQ-39の各構成要素のスコア（最大の解析対象集団，全体集団）

評価項目	N	平均±標準偏差			95%信頼区間	p値 ^b
		ベースライン ^a	最終評価時	ベースライン ^a からの変化量		
各構成要素のスコア						
運動能力	30	55.7±19.46	36.5±22.49	-19.2±23.04	[-27.8, -10.6]	<0.001
日常生活動作	30	41.0±20.15	25.0±19.73	-16.0±21.19	[-23.9, -8.1]	<0.001
情動的健康	30	30.8±19.13	24.3±18.02	-6.5±18.20	[-13.3, 0.3]	0.059
恥辱感	30	20.6±22.21	13.1±20.78	-7.5±21.80	[-15.6, 0.6]	0.070
社会的支援	30	16.1±18.69	14.6±21.35	-1.5±15.42	[-7.3, 4.2]	0.591
認知能力	30	28.5±19.26	14.6±13.16	-14.0±17.96	[-20.7, -7.3]	<0.001
コミュニケーション	30	13.3±14.62	14.4±16.94	1.1±14.14	[-4.2, 6.4]	0.670
身体的苦痛	30	35.0±21.60	17.2±14.83	-17.8±19.91	[-25.2, -10.3]	<0.001

a. 各評価項目のベースライン値は，治験薬（経口製剤）の初回投与前に収集した当該評価項目の最終測定値とした。パーキンソン病症状日誌の項目は，スクリーニング期の来院2の前に各自の日誌に記入した値をベースラインとした。

b. 1標本t検定

CGI-C/PGI-C

CGI-C（臨床的全般印象度評価-変化）

- ・最終評価時，29例中24例（82.8%）が「非常に良くなった」又は「良くなった」と評価した。
- ・最終評価時のスコア（平均値±標準偏差）は2.0±0.9であった。

[スコア4（変化なし）からの変化量：p<0.001，1標本のWilcoxon符号付順位検定]

PGI-C (患者による全般印象度評価-変化)

- ・最終評価時、29 例中 23 例 (79.3%) が「非常に良くなった」又は「良くなった」と評価した。
 - ・最終評価時のスコア (平均値±標準偏差) は 1.9±0.8 であった。
- [スコア 4 (変化なし) からの変化量 : $p < 0.001$, 1 標本の Wilcoxon 符号付順位検定]

PDQ-39 : パーキンソン病質問票。パーキンソン病患者特有の健康状態を評価するために開発された疾患特異的な評価ツール。自己記述式の質問票で 8 つの構成要素の 39 項目について患者自身が評価。各項目は 0 点から 4 点の 5 段階スケールで採点され、スコアが低いほど、患者が感じる健康状態が良いことを示す。

(8 つの構成要素 : 運動能力, 日常生活動作, 情動的健康, 恥辱感, 社会的支援, 認知能力, コミュニケーション, 身体的苦痛)

CGI-C : 臨床的全般印象度評価-変化。一般的な症状のベースラインからの変化を 7 段階で評価。
(3 点以下 : 改善, 4 点 : 変化なし, 5 点以上 : 悪化)

PGI-C : 患者による全般印象度評価-変化。医師が患者に質問し, 患者のベースラインからの変化を 7 段階で評価。
(3 点以下 : 改善, 4 点 : 変化なし, 5 点以上 : 悪化)

安 全 性

日本人被験者を含む全対象患者 31 例中 31 例 (100%) に有害事象が発現し, 31 例中 30 例 (96.8%) で, 治験責任医師により治療システムとの「関連あり」と判断された副作用が発現した。

主な有害事象は, 切開部位痛 13 例 (41.9%), 過剰肉芽組織 10 例 (32.3%), 便秘 7 例 (22.6%), 下痢 6 例 (19.4%), 転倒 6 例 (19.4%), 鼻咽頭炎 6 例 (19.4%), 血中ホモシステイン増加 5 例 (16.1%), ジスキネジア 5 例 (16.1%), 処置による疼痛 5 例 (16.1%), 切開部位紅斑 4 例 (12.9%) であった。このうち, 治験責任医師により治療システムとの「関連あり」と判断された主な副作用は, 切開部位痛 13 例 (41.9%), 過剰肉芽組織 10 例 (32.3%), 術後疼痛 5 例 (16.1%), 切開部位紅斑 4 例 (12.9%), ジスキネジア 4 例 (12.9%) であった。重篤な有害事象は 4 例 (12.9%) に発現し, 腹痛, 便秘, 医療機器位置異常, 医療機器屈曲, 播種性血管内凝固, 大腿骨骨折, 消化管穿孔, メレナ, 誤嚥性肺炎, 敗血症がそれぞれ 1 件 (3.2%) 認められた。1 例 (3.2%) が有害事象 (肺炎, 敗血症) のため試験中止に至った。1 例 (3.2%) が敗血症のため死亡したが, 薬剤/医療機器との関連性はないと判断された。

- 5) 社内資料 : アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M12-921) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]
49) Murata M, et al. : NPJ Parkinsons Dis., 2016 ; 2 : 16020

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

②S187-3-001 試験及び S187-3-002 試験 : 海外第Ⅲ相 多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー経口レボドパ・カルビドパ対照並行群間比較試験 (外国人データ)^{6, 7)}

【目 的】

外国人の進行期パーキンソン病患者における, レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液 (LCIG) の経胃瘻空腸 (PEG-J) 投与とレボドパ・カルビドパ水和物 (LC) 即放性製剤の経口投与の 12 週間比較による有効性及び LCIG 投与後のレボドパの薬物動態を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 並行群間比較試験

【対 象】

経口 LC に他のパーキンソン病治療薬を併用した最適化治療にもかかわらず, 持続的な重度の運動症状の日内変動を有する進行期パーキンソン病患者 71 例

【主要な組入れ基準】

以下の基準に合致するパーキンソン病患者

選択基準

- ・レボドパ反応性である患者
- ・パーキンソン病治療の十分な施行を受けている患者 (十分な施行とは効果不十分又は不耐容性により治療効果が

得られなかった治療法とする)

- ・ オフ及びオン状態（運動症状の日内変動）が認識されており、パーキンソン病症状日誌の記録により確認されている患者
- ・ 3日間連続で3時間以上のオフ時間を経験している患者

除外基準

- ・ パーキンソン病の診断が確定していない、又は二次性パーキンソン病（薬剤性、中毒性、感染性、血管性、外傷性、脳腫瘍に起因する）、パーキンソンプラス症候群（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など）もしくは他の神経変性疾患などの他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者
- ・ パーキンソン病治療を目的とした脳手術を施行されたことのある患者
- ・ 治験の評価に影響を及ぼすと考えられる何らかの神経障害（不全片麻痺など）を有する患者、もしくは無作為化前6ヵ月以内に急性脳卒中と診断された患者
- ・ レボドパ、カルビドパもしくは造影剤に対して過敏症の既往を有する患者、及びレボドパ使用禁忌である患者（例：閉塞隅角緑内障、褐色細胞腫、クッシング症候群及び悪性黒色腫既往）
- ・ LCIG投与のための経胃瘻空腸（PEG-J）チューブ留置が禁忌の患者、又は消化器病学的評価からPEG-J手技を行うのに高い危険性を伴うと判断された患者

【試験方法】

以下の2つの期間で構成した。

スクリーニング期間

経口レボドパ・カルビドパ水和物 100/25mg 即放性錠を用いた非盲検治療

二重盲検投与期間

LCIG投与群（LCIG実薬ゲル+プラセボカプセルを投与）と経口カプセルLC投与群（レボドパ・カルビドパ水和物即放性製剤実薬カプセル+プラセボゲルを投与）に無作為割付けを行い、12週間治験薬を投与した。

S187-3-001試験及びS187-3-002試験の2試験から得られたデータを統合して解析した。

【評価項目】

有効性

主要評価項目

12週後での標準化した1日あたりの平均オフ時間（起きている時間を16時間として補正）のベースラインからの変化量

副次評価項目

12週後のベースラインからの変化量（オフ時間、質の高いオン時間、統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）、パーキンソン病質問票（PDQ-39）、EuroQol-5D健康アンケート QOL評価指標（EQ-5D）、Zarit介護負担尺度（ZBI）、臨床全般印象-改善（CGI-I）

解析計画

- ・ 主要解析は、投与及び国の影響を因子とし、対応するベースライン及び有効なパーキンソン病症状日誌データにおける救済療法の1日あたりの平均投与量の自然対数を共変量とした共分散分析法（ANCOVAモデル）を用いて実施した。オフ時間の値に適用する補完法として最直前値補完法を使用した。
- ・ 主要有効性評価項目の追加の裏付け解析/感度分析は、観察された症例データ、混合モデル（MMRM）解析を用いて、補完法に基づき実施した。主要有効性評価項目の部分集団解析を、性、年齢（65歳未満、65歳以上）、国別に実施し、治療（投与群）と部分集団間の交互作用をANCOVAにより評価した。
- ・ 主要解析の帰無仮説が統計学的有意性（ $p \leq 0.050$ ）をもって棄却された場合、副次評価項目について追加の階層検定を実施し、変数が $p \leq 0.050$ の水準で統計学的有意性を示さなかった時点で優越性を棄却するものとした。

薬物動態

レボドパ、カルビドパ、3-OMD、DHPA、DHPPA、ヒドラジンの血漿濃度

安全性

身体的及び神経学的検査、バイタルサイン測定、心電図データ、臨床検査値、有害事象、睡眠発作、黒色腫、過度の衝動的行動、異常な不随意運動及び医療機器システムの合併症

【結果】

安全性解析対象 71 例の患者背景は、平均 64.4 ± 8.3 (39~83) 歳、男性 64.8% (46 例)、平均パーキンソン病罹病期間は 10.9 ± 5.16 年、平均オフ時間 (69 例) は 6.64 ± 1.90 時間であった。被験者の内訳は、LCIG 群が 37 例、経口カプセル LC 投与群が 34 例であった。

有効性

主要評価項目

標準化したオフ時間の変化量 (ベースラインから投与 12 週時まで) は、経口カプセル LC 投与群に対する LCIG 投与群の最小二乗平均値の差は -1.91 ± 0.57 時間であり (変化量の最小二乗平均値: LCIG 投与群 -4.04 ± 0.65 時間、経口カプセル LC 投与群 -2.14 ± 0.66 時間)、LCIG 投与群の方が統計学的に有意な変化を示した ($p=0.0015$)。

標準化した 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインから投与 12 週時までの変化量 (最大の解析対象集団)

	LCIG 投与群 (n=36)			経口カプセル LC 群 (n=33)			群間差
	ベースライン	投与 12 週時	ベースラインからの変化量	ベースライン	投与 12 週時	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量
未調整推定値							
被験者数	35	35	35	31	31	31	
平均値 ± 標準偏差	6.32 ± 1.72	3.05 ± 2.52	-3.27 ± 3.14	6.90 ± 2.06	4.95 ± 2.04	-1.96 ± 2.33	
予測モデル							
最小二乗平均 ± 標準誤差			-4.04 ± 0.65			-2.14 ± 0.66	-1.91 ± 0.57
95%信頼区間			[-5.35, -2.74]			[-3.46, -0.82]	[-3.05, -0.76]
p 値 ^a							0.0015

n: 被験者数

a. 投与及び国の影響を因子とし、対応するベースライン及び有効なパーキンソン病症状日誌データにおける救済療法の 1 日あたりの平均投与量の自然対数を共変量とした ANCOVA モデルによる両側 p 値

部分集団解析の結果、ベースライン特性 (年齢、性別、国、パーキンソン病罹病期間、パーキンソン病治療薬、オフ時間、選択基準の項目 3 の違い (初版、改訂版)、試験 (S187-3-001 試験, S187-3-002 試験))、並びにレボドパの 1 日総投与量 (1,250mg/日未満, 1,250mg/日以上) 別のベースラインから投与 12 週時までのオフ時間の平均変化量は、治療 (投与群) と部分集団で交互作用は認められなかった。

副次評価項目

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された 1 日あたりの平均オン時間について、LCIG 投与群と経口カプセル LC 投与群との間のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は 1.86 ± 0.65 時間であり、統計学的に有意な増加を示した ($p=0.0059$)。

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化された1日あたりの平均オン時間の
ベースラインから投与12週時までの変化量（最大の解析対象集団）

	LCIG 投与群 (n=36)			経口 LC カプセル投与群 (n=33)			群間差
	ベース ライン	投与 12 週時	ベースライン からの変化量	ベース ライン	投与 12 週時	ベースライン からの変化量	ベースライン からの変化量
未調整推定値							
被験者数	35	35	35	31	31	31	
平均値± 標準偏差	8.70±2.01	11.95±2.67	3.25±3.25	8.04±2.09	9.92±2.62	1.88±2.62	
予測モデル							
最小二乗平均 ±標準誤差			4.11±0.75			2.24±0.76	1.86±0.65
95%信頼区間			[2.62, 5.60]			[0.73, 3.76]	[0.56, 3.17]
p 値 ^a							0.0059

n : 被験者数

a. 投与群間の比較は、投与及び国の影響を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた。

安全性

有害事象は LCIG 投与群の 37 例中 35 例 (94.6%)、LC 経口投与群の 34 例中 34 例 (100%) に発現した。

主な有害事象は LCIG 投与群で医療機器挿入合併症 21 例 (56.8%)、腹痛 19 例 (51.4%)、悪心 11 例 (29.7%)、処置による疼痛 11 例 (29.7%)、便秘 8 例 (21.6%) であり、LC 経口投与群で、処置による疼痛 12 例 (35.3%)、医療機器挿入合併症 15 例 (44.1%)、腹痛 11 例 (32.4%)、起立性低血圧 8 例 (23.5%)、術後創感染 8 例 (23.5%)、便秘 7 例 (20.6%)、悪心 7 例 (20.6%) であった。

重篤な有害事象は LCIG 投与群の 5 例 (13.5%) に発現し、錯乱状態が 2 件、気腹、医療機器挿入合併症、カテーテル留置部位蜂巣炎、過眠症、妄想、幻覚、無言症、精神病性障害が各 1 件などであり、LC 経口投与群では 7 例 (20.6%) に発現し、肺炎 2 件、好中球減少症、腹痛、腹膜炎、医療機器挿入合併症、処置後合併症、体温上昇、意識レベルの低下、精神状態変化、精神病性障害及び起立性低血圧がそれぞれ 1 件であった。

中止に至った有害事象は LCIG 投与群では精神病性障害を発現した 1 例 (2.7%) であり、LC 経口投与群で腹膜炎及び処置後合併症、肺炎ならびに好中球減少症の 1 例 (重篤例) と処置後分泌物 1 例の 2 例 (5.9%) であった。死亡例はどちらの群にも認められなかった。

6) 社内資料：海外第Ⅲ相多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー経口レボドパ・カルビドパ対照並行群間比較試験 (S187-3-001 及び S187-3-002) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]

7) Olanow CW, et al. : Lancet Neurol., 2014 ; 13(2) : 141-149

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) 安全性試験

①M12-923 試験：アジア国際共同第Ⅲ相長期投与 非盲検長期投与試験：M12-921 試験及び M12-925 試験からの継続投与（日本人及び外国人（アジア地域）データ）^{8, 50)}

【目的】

日本人・台湾人・韓国人の進行期パーキンソン病患者における、レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液 (LCIG) の長期投与 (52 週以上) の安全性・有効性を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同、非盲検、長期投与試験

【対象】

レボドパに対する治療反応性を有し、既存のパーキンソン病治療薬による最適化治療で十分な効果が得られない、継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者 30 例（日本人 23 例、台湾人 3 例、韓国人 4 例）

【主要な組入れ基準】

アジア地域での国際共同治験として実施した第Ⅲ相試験である M12-921 試験を完了した被験者、あるいは日本で実施した第Ⅱ相試験である M12-925 試験に参加し、本試験の全ての選択基準に合致し、かついずれの除外基準にも抵触しない被験者

選択基準

- ・ M12-921 試験での 12 週間の LCIG 投与を完了した被験者で、治験責任医師が LCIG の長期投与が有益であると判断した患者。あるいは (i) 第Ⅱ相試験である M12-925 試験に参加し、(ii) 治験責任医師が M12-923 試験における LCIG の長期投与が有益であると判断し、(iii) 安全性の理由により M12-925 試験を中止しておらず、(iv) 本試験の全ての選択基準に合致し、かついずれの除外基準にも抵触しない患者

除外基準

- ・ 同意取得及び本試験の実施が困難な精神医学的疾患、神経学的疾患、行動障害を有する患者
- ・ M12-921 試験から登録される被験者では M12-921 試験の投与 12 週時点、又は M12-925 試験から登録される被験者ではベースライン来院時に、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の評価で自殺念慮があることが明白な患者 (自殺念慮に関する質問 4 あるいは 5 に「はい」と回答した患者)

【試験方法】

M12-921 試験から継続

M12-921 試験では、被験者は経胃瘻空腸 (PEG-J) チューブを介して LCIG を 12 週間投与されており、M12-923 試験では M12-921 試験の最終の投与量で試験を継続した。M12-921 試験での最終来院時を M12-923 試験のベースラインとして使用した。試験期間は (i) Part1 (52 週間) 及び (ii) Part2 (52 週以降) の 2 つの期間から構成された。

M12-925 試験から継続

M12-925 試験では、被験者は経鼻空腸 (N-J) チューブを介して LCIG を 21 日間投与された。試験を完了した被験者は、試験終了時に経鼻空腸 (N-J) チューブが取り除かれ、その後は経口でのパーキンソン病治療が実施された。被験者は N-J 投与期及びそれに引き続く PEG-J チューブの挿入が必要であるが、M12-925 試験を完了した被験者については、治験責任医師の判断で、N-J 投与期を省略することが可能であった。

試験期間は (i) スクリーニング期、(ii) Part1 : オプションとしての N-J 投与期、PEG-J チューブの挿入、LCIG の投与開始/用量調整及び Part1 の残りの期間 (52 週間)、(iii) Part2 (52 週以降) の 3 つから構成された。

【評価項目】

安全性

有害事象の観察、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、神経学的検査、安静時の 12 誘導心電図検査、治験機器の不具合、C-SSRS、及び睡眠発作、黒色腫又は衝動的行動の観察

有効性

ベースラインからの変化量 (オフ時間、質の高いオン時間)、統一パーキンソン病評価尺度 (UPDRS)、パーキンソン病質問票 (PDQ-39)、患者による全般的印象度評価 (PGI-C)、臨床最終全般改善度 (CGI-C)

解析計画

評価項目のベースラインと最終評価時の平均値の比較解析には 1 標本の t 検定 (CGI-C および PGI-C は 1 標本 Wilcoxon 符号付順位検定) を用い、ベースラインから各評価時までの変化量の解析には混合モデル (以下、「MMRM」、固定効果として民族および来院日、共変量としてベースライン、ベースラインと来院日の交互作用を含む) を用いた。

オフ・オン時間の補正・算出方法

各時間は、一般的な 1 日の生活時間と 1 日 16 時間の投与が必要な本剤の用法及び用量を考慮し、起きている時間を 16 時間として補正。また、最終来院前 3 日間の平均として算出

【結果】

安全性解析対象 30 例の患者背景は、平均 60.4±9.61 (45~77) 歳、男性 43.3% (13 例)、日本人 76.7% (23 例)、平均パーキンソン病罹病期間は 12.1±4.95 年であった。

安全性

有害事象

安全性評価対象 30 例中 30 例 (100%) に有害事象が発現した。

主な有害事象は、過剰肉芽組織 22 例 (73.3%)、切開部位痛 15 例 (50.0%)、鼻咽頭炎 11 例 (36.7%)、便秘 10 例 (33.3%)、下痢 8 例 (26.7%)、切開部位紅斑 8 例 (26.7%)、体重減少 7 例 (23.3%)、足部白癬 6 例 (20.0%)、処置による疼痛 6 例 (20.0%) であった。重篤な有害事象は 8 例 (26.7%) に発現し、誤嚥性肺炎 2 件、譫妄、医療機器屈曲、医療機器位置異常、消化管穿孔、腹膜炎、腹痛、便秘などが 1 件であった。中止に至った有害事象は 3 例 (10.0%) に発現し、譫妄 1 例、腹膜炎・医療機器屈曲 1 例と死亡に至った腸閉塞・敗血症・ショック 1 例であった。死亡に至った有害事象は 2 例 (6.7%) に発現し、腸閉塞・敗血症・ショック 1 例、溺死 1 例であったが、治療システムとの因果関係は「関連なし」と判断された。

副作用

安全性評価対象 30 例中 30 例 (100%) に副作用が発現した。

主な副作用は、過剰肉芽組織 22 例 (73.3%)、切開部位痛 15 例 (50.0%)、切開部位紅斑 8 例 (26.7%)、処置による疼痛 6 例 (20.0%)、体重減少 5 例 (16.7%)、ストーマ部感染 4 例 (13.3%)、ビタミン B6 欠乏 4 例 (13.3%)、ジスキネジア 4 例 (13.3%)、便秘 3 例 (10.0%)、医療機器位置異常 3 例 (10.0%)、切開部位発疹 3 例 (10.0%)、食欲減退 3 例 (10.0%) であった。

重篤な副作用は 8 件 4 例に認められ [誤嚥性肺炎 (1 例)、譫妄 (1 例)、腹痛・便秘 (1 例)、誤嚥性肺炎・医療機器屈曲・医療機器位置異常・消化管穿孔・腹膜炎 (1 例)]、投与中止に至った重篤な副作用はこのうち 3 件 2 例 [譫妄 (1 例)、腹膜炎・医療機器屈曲 (1 例)] であった。いずれの重篤な副作用も回復した。

有効性

パーキンソン病症状日誌に基づくオフ時間

LCIG の投与期間中に被験者が記入したパーキンソン病症状日誌の回答に基づいて、1 日あたりの平均オフ時間のベースラインから PEG-J 投与期の最終来院時までの変化量を算出した。その結果、LCIG の投与 24 週時以降における標準化した 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの平均変化量は -4.28 ± 3.193 時間 [95%信頼区間: $-5.47, -3.09$] であり、統計学的に有意 ($p < 0.001$) であった。

PEG-J 投与期の最終来院時 (投与 52 週時以降) のパーキンソン病症状日誌に基づく、
標準化した 1 日あたりの平均オフ時間 (最大の解析対象集団: $n=30$)

オフ時間 (時間) 注		ベースラインからの 変化量 (時間)	95%信頼区間	p 値 °
ベースライン ^a	投与 52 週以降 ^b の 最終来院時			
7.40±2.245	3.12±2.757	-4.28±3.193	[-5.47, -3.09]	<0.001

n: 被験者数, 平均値±標準偏差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは、M12-923 試験での初回経口レボドパ・カルビドパ水和物 (LC) 投与前に得られた最終測定値とし、M12-921 試験から移行した被験者のベースラインは、M12-921 試験のスクリーニング期での初回経口 LC 投与前に得られた最終測定値とした。

b. データカットオフ日、2015 年 12 月

c. 1 標本 t 検定

投与 52 週の解析のデータカットオフ時: M12-921 試験を完了した 28 例については、M12-921 試験時の LCIG 治療 12 週間を含んでいる。

注 1 日の合計は、0~16 時間の尺度 (起きていない時間を 16 時間として) に補正した。最終評価日の前 3 日間の平均値を求め、解析した。

来院日別の標準化した1日あたりのオフ時間は、LCIGを継続投与中の被験者を対象とした混合効果・反復測定モデル（MMRM）解析の結果、効果は投与期間を通して持続し、投与64週時におけるベースラインからの平均変化量は統計学的に有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。

来院日別の標準化した1日あたりの平均オフ時間のMMRM解析（最大の解析対象集団，全体集団）

観察時	被験者数	測定値 平均±標準偏差 (時間)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均) 平均±標準誤差	95%信頼区間	p値
ベースライン	30	7.40±2.245	—	—	—
投与2週	30	3.57±2.901	-4.49±0.522	[-5.53, -3.44]	<0.001
投与4週	30	3.79±3.242	-4.27±0.522	[-5.31, -3.22]	<0.001
投与6週	30	2.55±2.081	-5.50±0.522	[-6.55, -4.46]	<0.001
投与8週	29	2.95±2.346	-5.04±0.523	[-6.09, -4.00]	<0.001
投与10週	30	2.70±2.210	-5.35±0.522	[-6.39, -4.30]	<0.001
投与12週	30	2.60±2.087	-5.44±0.522	[-6.48, -4.40]	<0.001
投与16週	30	3.45±2.884	-4.59±0.522	[-5.64, -3.55]	<0.001
投与24週	30	2.53±2.276	-5.50±0.522	[-6.54, -4.46]	<0.001
投与36週	29	2.56±2.359	-5.46±0.523	[-6.50, -4.41]	<0.001
投与48週	29	2.64±2.431	-5.37±0.524	[-6.42, -4.32]	<0.001
投与60週	14	2.97±2.958	-4.34±0.634	[-5.59, -3.08]	<0.001
投与64週	10	1.80±2.179	-4.46±0.749	[-5.94, -2.98]	<0.001

パーキンソン病症状日誌に基づくオン時間

標準化した1日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間のベースラインからの平均変化量は4.64±3.263時間（ $p < 0.001$ ）であり、統計学的に有意な増加が認められた。標準化した1日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間のベースラインからの平均変化量は-0.36±2.062時間（ $p = 0.342$ ）であった。

PEG-J投与期の最終来院時（投与52週時以降）のパーキンソン病症状日誌に基づく、標準化した1日あたりのオン時間（最大の解析対象集団，全体集団， $n = 30$ ）

評価項目	オン時間（時間） ^注		ベースラインからの変化量	95%信頼区間	p値 ^a
	ベースライン	投与52週以降の最終来院時			
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない標準化した1日あたりのオン時間	7.46±2.434	12.10±3.406	4.64±3.263	[3.42, 5.86]	<0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う標準化した1日あたりのオン時間	1.14±2.274	0.78±2.257	-0.36±2.062	[-1.13, 0.41]	0.342

n：被験者数，平均値±標準偏差

a. 1標本t検定

注 1日の合計は、0～16時間の尺度（起きている時間を16時間として）に補正した。最終評価日の前3日間の平均値を求め、解析した。

その他の指標

PEG-J投与期の最終来院時におけるPDQ-39の総スコアのベースラインからの平均変化量は、-8.4±11.57 [95%信頼区間：-12.7, -4.1； $p < 0.001$ ；1標本t検定]であり、統計学的に有意な変化であった。

UPDRSの解析では、パート4のスコアのベースラインからの平均変化量は-2.8±3.50 [95%信頼区間：-4.1, -1.5； $p < 0.001$ ；1標本t検定]であり、統計学的に有意であった。

CGI-Cについては、投与12週時に30例中25例、最終評価時に13例中8例が「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した。投与12週時及び最終評価時のCGIスコアの平均値から、これらの被験者の割合と「変化なし」(4点)と評価した被験者の割合の差は、統計学的に有意であった($p < 0.001$, スコア4を帰無仮説とした1標本Wilcoxonの符号順位検定)。

PGI-Cについては、投与12週時に30例中24例が「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した。最終評価時に「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者は13例中6例であった。投与12週時及び最終評価時に「非常に良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合と、「変化なし」(4点)と評価した被験者の割合との差は、統計学的に有意であった($p < 0.001$, スコア4を帰無仮説とした1標本Wilcoxonの符号順位検定)。

8) 社内資料：アジア国際共同第Ⅲ相長期投与試験(M12-923)(2016年7月4日承認, CTD2.7.4, 2.7.6) [承認時評価資料]
50) Murata M, et al.: Ther Adv Neurol Disord., 2018; 11: 1756286418759315

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

②S187-3-003 試験：海外第Ⅲ相長期投与 非盲検長期投与試験：S187-3-001/S187-3-002 試験からの継続投与（外国人データ）^{9, 10)}

【目的】

利用できるパーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず持続的な運動症状の日内変動を示す、レボドパに反応性の外国人パーキンソン病患者における、12ヵ月間の期間を通じたレボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液(LCIG)の長期安全性を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同、非盲検、長期投与試験

【対象】

パーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず持続的な運動症状の日内変動を示す、レボドパに反応性のパーキンソン病の被験者62例

【主要な組入れ基準】

選択基準

- ・S187-3-001/S187-3-002 試験で12週間の二重盲検ダブルダミー治療を完了し、治験責任医師の判断により、LCIGの長期治療からベネフィットが得られていたと考えられた患者。S187-3-001/S187-3-002 試験終了時のパーキンソン病症状日誌に基づいた最小オフ時間は規定しなかった。

除外基準

ベースラインの時点で以下のいずれかに該当する場合

- ・説明に基づく同意を提出する能力、あるいは試験の実施の妨げになるような、精神医学的障害、神経学的障害又は行動障害を有する患者
- ・治験責任医師が臨床的に重大と判断する内科的問題、臨床検査上の問題、あるいは外科的問題を有する患者

【試験方法】

S187-3-001/S187-3-002 試験で12週間の二重盲検ダブルダミー治療を完了した被験者に、12ヵ月の継続治療を行った。

LCIGの1日あたりの合計用量は、朝の投与、持続投与及び追加投与の3つの個別に調節する用量から構成された。

朝の投与

レボドパ・カルビドパの調節した朝の投与は、腸チューブのデッドスペースを充填し、速やかに治療用量レベルに達するために(約10~30分)、ポンプによりボラス注入により投与した。

持続投与

持続用量は、最初に、S187-3-001/S187-3-002 試験の無作為割付けの直前に投与されていた経口レボドパ・カルビドパの通常の合計日用量から朝の用量を差し引いて算出した。次に被験者が hyperdyskinesia 状態に入るリスクを最小限に抑えるために、残量（合計日用量－朝の用量）の 90%を 16 時間かけて投与した。

追加投与

最初の用量漸増中は、追加用量を 9.9mL までの様々な用量で時間単位で投与し、その後、運動機能の速やかな低下等の緊急の医学的ニーズに対処するために、2 時間以上間隔をあけて LCIG の追加用量を投与した。追加用量は、被験者が日中に運動低下状態になった際、必要に応じて投与した。

【評価項目】

有効性及び健康状態

以下の有効性及び健康状態のスケールを、ベースラインからエンドポイントまでの変化量により評価した。

- ・パーキンソン病症状日誌により測定したオフ時間
- ・パーキンソン病症状日誌により測定した、日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間
- ・統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS）の合計スコア及びパート 1，パート 2，パート 3，パート 4 のスコア
- ・パーキンソン病質問票（PDQ-39）要約指標及び領域のスコア
- ・臨床全般印象－改善（CGI-I）スコア
- ・EuroQol Quality-5D 健康アンケート QOL 評価指標（EQ-5D）要約指標及び視覚的アナログ尺度（VAS）
- ・Zarit 介護負担尺度（ZBI）合計スコア

解析計画

有効性評価において各評価時点の記述統計量（n，平均値，最小値，最大値，95%信頼区間）を、投与群別及び全体について算出し、有効性及び健康状態に関するパラメータのベースラインからの変化量を 1 標本の t 検定を用いて解析した。全ての解析は探索的解析であり、多重比較の調整は行わなかった。

安全性

身体的及び神経学的検査、バイタルサインの測定、心電図（ECG）データの収集、臨床検査値の評価、有害事象の観察、睡眠発作の観察、黒色腫の発現、過度の衝動的行動、異常な不随意運動、コロンビア自殺重症度評価尺度、並びに医療機器システムの合併症の観察

【結果】

先行する試験を完了した 66 例中 62 例が本試験に登録され、このうち 33 例は先行する試験で LCIG ゲル及びプラセボカプセルを投与され（LCIG 継続投与群）、29 例は先行する試験でプラセボゲル及びレボドパ・カルビドパカプセルを投与されていた（LCIG 未治療群）。安全性解析対象 62 例の患者背景は、平均 64.1 ± 7.9 (40~83) 歳、男性 71.0% (44 例)、白人が 91.9% (57 例)、アジア人が 6.5% (4 例) であった。

有効性

ベースラインからエンドポイントまでのオフ時間の平均変化量は、LCIG 継続投与群で -0.81 ± 2.62 時間であった。この減少に伴い、ベースラインからエンドポイントまでに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間の変化量は -0.65 ± 2.51 時間であり、日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間の変化量は 1.46 ± 2.81 時間の有意な増加が認められた ($p=0.006$)。

LCIG 未治療群では、ベースラインからエンドポイントまでのオフ時間の平均変化量は -2.84 ± 2.75 時間であった。この減少に伴い、ベースラインからエンドポイントまでに日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間の変化量は 0.07 ± 1.93 時間であり、日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間の変化量は 2.77 ± 3.45 時間で増加が認められた ($p < 0.001$)。

評価項目のベースラインからエンドポイントまでの変化（最大の解析対象集団）

評価項目	n	平均値±標準偏差（時間）		ベースラインからの変化量±標準偏差	95%信頼区間	p 値 ^a
		ベースライン	エンドポイント			
オフ時間						
LCIG 継続投与群	32	2.87±2.18	2.05±1.51	-0.81±2.62	[-1.76, 0.13]	0.089
LCIG 未治療群	27	5.18±2.05	2.34±2.30	-2.84±2.75	[-3.93, -1.76]	<0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間						
LCIG 継続投与群	32	12.04±2.42	13.50±1.77	1.46±2.81	[0.45, 2.47]	0.006
LCIG 未治療群	27	10.00±2.62	12.77±3.56	2.77±3.45	[1.40, 4.13]	<0.001
日常生活に支障のあるジスキネジアを伴うオン時間						
LCIG 継続投与群	32	1.09±2.07	0.44±1.25	-0.65±2.51	[-1.55, 0.26]	0.154
LCIG 未治療群	27	0.82±1.54	0.89±2.65	0.07±1.93	[-0.69, 0.84]	0.845

n：エンドポイントで評価のあった被験者数

a. 1 標本 t 検定

LCIG 継続投与群において、CGI-I、UPDRS パート 4 のジスキネジアのサブスコア、UPDRS パート 4 のスコアでは統計学的に有意な改善を示した。UPDRS パート 1~3 の各スコア、又は総スコア、PDQ-39 要約指標、EQ-5D 要約指標、EQ-5D VAS スコア及び ZBI 総スコアには、統計学的に有意な変化は認められなかった。

LCIG 未治療群では、CGI-I、UPDRS パート 4 のスコアでは統計学的に有意な改善を示した。UPDRS パート 1~3 の各スコア、パート 4 のジスキネジアのサブスコア、又は総スコア、PDQ-39 要約指標、EQ-5D 要約指標、EQ-5D VAS スコア及び ZBI 総スコアには、統計学的に有意な変化は認められなかった。

UPDRS、CGI-I、PDQ-39、EQ-5D、ZBI のベースラインからエンドポイントまでの変化（最大の解析対象集団）

評価項目	n	平均値±標準偏差		ベースラインからの変化量±標準偏差	95%信頼区間	p 値 ^b
		ベースライン	エンドポイント			
UPDRS 総スコア						
LCIG 継続投与群	33	26.4±18.9	28.2±18.1	1.8±9.0	[-1.4, 5.0]	0.266
LCIG 未治療群	25	32.4±16.1	31.2±20.6	-1.1±15.0	[-7.3, 5.1]	0.712
UPDRS パート4のジスキネジアのスコア						
LCIG 継続投与群	33	2.2±1.9	1.3±1.3	-0.9±1.7	[-1.5, -0.3]	0.007
LCIG 未治療群	26	2.3±2.1	2.1±2.4	-0.2±1.8	[-0.9, 0.5]	0.508
UPDRS パート4のスコア						
LCIG 継続投与群	33	5.8±2.7	3.9±2.3	-1.9±2.5	[-2.8, -1.0]	<0.001
LCIG 未治療群	25	6.9±3.2	5.2±3.2	-1.7±2.7	[-2.8, -0.6]	0.004
CGI-I ^a						
LCIG 継続投与群	33	3.0±1.3	2.0±1.1	—	[1.6, 2.4]	<0.001
LCIG 未治療群	29	3.7±1.3	2.3±1.6	—	[1.7, 2.9]	<0.001
PDQ-39要約指標						
LCIG 継続投与群	32	22.2±17.3	22.2±15.7	-0.0±10.8	[-3.9, 3.9]	0.997
LCIG 未治療群	26	32.8±17.0	29.0±19.3	-3.8±13.2	[-9.1, 1.6]	0.158
EQ-5D 要約指標						
LCIG 継続投与群	33	0.778±0.144	0.767±0.161	-0.011±0.166	[-0.070, 0.047]	0.695
LCIG 未治療群	26	0.676±0.158	0.676±0.208	-0.000±0.215	[-0.087, 0.087]	0.998
EQ-5D VAS						
LCIG 継続投与群	33	76.7±16.2	77.0±15.7	0.3±14.6	[-4.9, 5.5]	0.897
LCIG 未治療群	26	62.1±22.0	68.5±22.8	6.5±16.8	[-0.3, 13.2]	0.061
ZBI 総スコア						
LCIG 継続投与群	24	22.1±15.3	21.3±14.3	-0.8±8.6	[-4.4, 2.9]	0.674
LCIG 未治療群	20	27.0±17.2	25.7±17.1	-1.3±8.8	[-5.4, 2.9]	0.535

n：エンドポイントで評価のあった被験者数

a. ベースラインの n 数は LCIG 継続投与群が 32 例、LCIG 未治療群が 28 例であり、CGI-S を用いた評価を使用した。

b. 1 標本 t 検定

安 全 性

被験者 62 例中 57 例 (91.9%) に有害事象が発現した。主な有害事象は、切開部位紅斑 17 例 (27.4%)、術後創感染 14 例 (22.6%)、転倒及びビタミン B6 減少各 12 例 (19.4%)、便秘、不眠症、悪心、パーキンソン病、処置による疼痛、尿路感染各 8 例 (12.9%)、処置後分泌物 7 例 (11.3%) であった。重篤な有害事象は 13 例 (21.0%) に発現し、医療機器挿入合併症 3 例 (4.8%)、腹痛、無力症及び肺炎各 2 例 (3.2%) などであった。中止に至った有害事象は 3 例 (4.8%) に発現し、双極性障害 1 例、腎腫瘍 1 例 (重篤例)、医療機器挿入合併症・腸管穿孔 1 例 (重篤例) であった。死亡例は認められなかった。

- 9) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (S187-3-003) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時参考資料]
10) Slevin JT, et al. : J Parkinsons Dis., 2015 ; 5(1) : 165-174.

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

③S187-3-004 試験：海外第Ⅲ相長期投与 非盲検長期投与試験 (外国人データ) ^{11, 12)}

【目 的】

外国人の進行期パーキンソン病患者における、レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液 (LCIG) の 12 ヶ月間にわたる長期安全性及び忍容性を評価する。

【試験デザイン】

多施設共同、非盲検、長期投与試験

【対 象】

パーキンソン病治療薬を用いた最適化治療にもかかわらず重度の運動症状の日内変動を有するレボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者 354 例

【主要な組入れ基準】

選択基準

- ・英国パーキンソン病協会 (UKPDS) Brain Bank 基準に従い特発性パーキンソン病と診断された患者
- ・オフ及びオン状態 (運動症状の日内変動) が認識でき、パーキンソン病症状日誌で確認できる患者
- ・ほとんどの時間を覚醒している日中の時間を含む連続する 16 時間においてオフ時間が 1 日あたり 3 時間以上ある患者
- ・30 歳以上の男性又は女性の患者

除外基準

- ・パーキンソン病の診断が確定していないか、又は二次性パーキンソン病 (薬剤性、中毒性、感染性、血管性、外傷性、脳腫瘍に起因する)、パーキンソンプラス症候群 (多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など) もしくは他の神経変性疾患などの他のパーキンソン症候群の存在が疑われる患者
- ・パーキンソン病の治療を目的とした手術を受けている患者
- ・試験の評価を妨げる可能性がある神経脱落症候がある患者、又はベースライン前の 6 ヶ月以内に急性脳卒中と診断されている患者
- ・レボドパ、カルビドパ、又は X 線不透過性物質に対する過敏症が知られている患者
- ・レボドパが禁忌である患者 (例：閉塞隅角緑内障、褐色細胞腫、クッシング症候群及び悪性黒色腫既往)
- ・スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に睡眠発作又は臨床的に重大な衝動的行動が生じている患者

【試験方法】

以下の 2 つの期間で構成した。

スクリーニング期間 (最長 28 日間)

被験者の適格性の判定及び経鼻空腸 (N-J) チューブ留置前の経口レボドパ・カルビドパ即放性製剤以外のパーキンソン病治療薬の中止

N-J 試験期間 (2~14 日間)

最初の入院期間, ベースラインの評価, N-J チューブの留置, N-J チューブ及びインフュージョンポンプを介した LCIG 治療の最適化

経胃瘻空腸 (PEG-J) 期間 (2~14 日間)

2 回目の入院期間, PEG-J チューブの留置, LCIG 治療の最適化

PEG-J 後長期治療期間 (12 ヶ月間)

留置した PEG-J チューブ及びインフュージョンポンプを介した LCIG の投与及び臨床状態に応じた投与量の調節. PEG-J チューブ留置から 28 日間の経過後, 治験責任医師の判断により他のパーキンソン病治療薬を使用した. アポモルヒネ, レボドパ・カルビドパ以外のレボドパ・末梢デカルボキシラーゼ阻害剤 (レボドパ・ベンセラジド等), レボドパ・カルビドパの徐放製剤は例外とした.

【評価項目】

有効性

標準化されたオフ時間*, 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間*, 統一パーキンソン病評価尺度 (UPDRS) の合計スコア並びにパート 1~3 及びパート 4 (ジスキネジア項目のサブスコア), 臨床全般印象-改善 (CGI-I) スコア, パーキンソン病質問票 (PDQ-39) 要約指標

* オフ及びオン時間は, 自己記入のパーキンソン病症状日誌を使用して測定

解析計画

有効性評価項目は 1 標本の t 検定を用いてベースラインからの変化量を解析した. 多重性の調整は行わなかった.

安全性

有害事象, 臨床検査値評価, バイタルサイン測定, 身体的及び神経学的検査, 心電図 (ECG) データ, 睡眠発作, 黒色腫, 過度の衝動的行動, 異常な不随意運動及び医療機器システムの合併症

【結果】

安全性解析対象集団 354 例の患者背景は, 平均 64.1±9.1 歳, 男性 57.1% (202 例), 平均パーキンソン病罹病期間は 12.5±5.5 年, 平均オフ時間 (316 例) は 6.75±2.35 時間であった.

有効性

PEG-J チューブ留置後 4 週間の時点で, オフ時間に平均で約 4 時間の減少が認められ ($p < 0.001$), この減少は治療期間を通じて維持された. 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均オン時間では統計学的に有意な減少が各来院時に認められた ($p < 0.05$).

エンドポイント (54 週目) 時点で, 標準化した 1 日あたりの平均オフ時間がベースラインから減少し (-4.44 ± 2.89 時間, $p < 0.001$), 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う平均オン時間も減少した (-0.36 ± 2.77 時間, $p = 0.023$). 日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間の平均値が増加 (4.80 ± 3.42 時間, $p < 0.001$) した. この増加分のうち, ジスキネジアを伴わないオン時間の増加は 3.86 ± 4.65 時間 ($p < 0.001$) であり, 日常生活に支障のないジスキネジアを伴うオン時間の増加は 0.95 ± 4.02 時間 ($p < 0.001$) であった.

標準化したオフ時間及びオン時間のベースラインからの平均変化量（最大の解析対象集団）

評価項目		観測値（時間）		ベースラインからの平均変化量 (n=307)
		ベースライン (n=316)	エンドポイント (n=307)	
オフ時間	平均値±標準偏差*	6.77±2.37	2.32±2.05	-4.44±2.89
	95%信頼区間	—	—	[-4.77, -4.12]
	p 値 ^a	—	—	<0.001
日常生活に支障のある ジスキネジアを伴う オン時間	平均値±標準偏差*	1.60±2.03	1.24±2.10	-0.36±2.77
	95%信頼区間	—	—	[-0.67, -0.05]
	p 値 ^a	—	—	0.023
日常生活に支障のある ジスキネジアを伴わない オン時間	平均値±標準偏差*	7.63±2.45	12.44±2.79	4.80±3.42
	95%信頼区間	—	—	[4.42, 5.19]
	p 値 ^a	—	—	<0.001

n：被験者数

a. 1 標本 t 検定

* エンドポイントでの観測値を有する被験者より算出した。

PDQ-39, CGI-I, UPDRS 及び EQ-5D において統計学的に有意な変化 (p<0.001) が認められ, ZBI 総スコアでは統計学的に有意な変化は認められなかった。

その他の有効性評価項目の結果（最大の解析対象集団）

評価項目		観測値（時間）		ベースラインからの平均変化量
		ベースライン	エンドポイント	
UPDRS 総スコア	n	292	287	287
	平均値±標準偏差*	48.6±18.9	36.9±19.2	-11.7±18.3
	95%信頼区間	—	—	[-13.8, -9.6]
	p 値 ^a	—	—	<0.001
UPDRS パート4のジスキネジアのサブスコア	n	292	287	287
	平均値±標準偏差*	3.7±2.4	2.6±1.9	-1.1±2.7
	95%信頼区間	—	—	[-1.5, -0.8]
	p 値 ^a	—	—	<0.001
CGI-I	n	316	316	—
	平均値±標準偏差*	4.85±0.84	2.10±0.95	—
	95%信頼区間	[4.76, 4.94]	[1.99, 2.20]	—
	p 値 ^a	—	<0.001	—
PDQ-39 要約指標	n	320	317	317
	平均値±標準偏差*	42.7±15.0	35.8±16.8	-6.9±14.1
	95%信頼区間	—	—	[-8.5, -5.4]
	p 値 ^a	—	—	<0.001
EQ-5D 要約指標	n	318	313	313
	平均値±標準偏差*	0.588±0.195	0.652±0.174	0.064±0.203
	95%信頼区間	—	—	[0.042, 0.087]
	p 値 ^a	—	—	<0.001
ZBI 総スコア	n	175	172	172
	平均値±標準偏差*	27.1±13.2	27.3±14.2	0.2±10.8
	95%信頼区間	—	—	[-1.4, 1.8]
	p 値 ^a	—	—	0.824

n：被験者数

a. 1 標本 t 検定

* エンドポイントでの観測値を有する被験者より算出した。

また、パーキンソン病に対する併用治療薬について、80%超の被験者がスクリーニング時にパーキンソン病治療薬を2剤以上使用していたのに対し、試験期間中は76.5% (248/324例)の被験者がレボドパ・カルビドパのみ(LCIG又は併用薬として経口LC)を投与していた。

安全性

N-J 試験期間

被験者354例中166例(46.9%)に有害事象が発現した。主な有害事象は、不眠症28例(7.9%)、医療機器挿入合併症26例(7.3%)、口腔咽頭痛23例(6.5%)であった。重篤な有害事象は、6例(1.7%)に発現し、失神、体重減少、肺炎各1件などであった。

中止に至った有害事象は5例(1.4%)に認められ、肺炎(重篤例)、嚥下障害、嘔吐、医療機器挿入合併症、心電図QT延長、不安及び幻覚各1件が認められた。N-J試験期間中の死亡例は認められなかった。

PEG-J 後長期治療期間

被験者324例中298例(92.0%)に有害事象が発現した。主な有害事象は、医療機器挿入合併症113例(34.9%)、腹痛101例(31.2%)、処置による疼痛67例(20.7%)、悪心54例(16.7%)、過剰肉芽組織52例(16.0%)、術後創感染50例(15.4%)、転倒49例(15.1%)、便秘47例(14.5%)、不眠症44例(13.6%)、切開部位紅斑42例(13.0%)、尿路感染37例(11.4%)であった。重篤な有害事象は105例(32.4%)に発現し、医療機器挿入合併症21例(6.5%)、腹痛10例(3.1%)、腹膜炎9例(2.8%)、多発ニューロパチー9例(2.8%)、気腹8例(2.5%)、パーキンソン病8例(2.5%)などであった。中止に至った有害事象は22例(6.8%)に認められ、医療機器挿入合併症6例(1.9%)、腹痛3例(0.9%)、ジスキネジー、自殺既遂、死亡が各2例(0.6%)などであった。死亡例は7例(2.2%)認められ、脳血管発作1例、悪液質1例、肺炎による複数の合併症1例、自殺既遂2例、病因不明2例であり、治療薬の投与と「関連なし」が6例、「多分関連なし」が1例と判断された。

- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検長期投与試験(S187-3-004)(2016年7月4日承認,CTD2.7.6)[承認時評価資料]
12) Fernandez HH, et al.: Mov Disord., 2015; 30(4): 500-509

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

④S187-3-005 試験：海外第Ⅲ相長期投与 非盲検長期投与試験：S187-3-003/S187-3-004 試験からの継続投与(外国人データ)^{13, 51)}

【目的】

外国人の持続的な運動症状の日内変動の治療に関して、レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液(LCIG)に良好な治療反応を示した進行期パーキンソン病患者における、治療の継続並びにLCIGの長期安全性及び忍容性を検討する。

【試験デザイン】

多施設共同、非盲検、長期投与試験

【対象】

持続的な運動症状の日内変動の治療に関してLCIGに良好な治療反応を示した進行期パーキンソン病の被験者220例

【主要な組入れ基準】

選択基準

- ・S187-3-003試験, S187-3-004試験, 又は治験依頼者が開始したLCIGの新たな第Ⅲ相非盲検試験への参加を完了し、治験責任医師の判断により、LCIGの長期治療によりベネフィットが得られると考えられる患者。組入れの適格性に関し、治験依頼者による中止時点でS187-3-004試験に参加していた患者は、S187-3-004試験の参加を完了したものとみなし、S187-3-005試験への参加を許可した。

除外基準

- ・ 治験責任医師が臨床的に重大と判断し、患者の試験参加の妨げになるおそれがある内科的問題、臨床検査上の問題、精神医学的問題、あるいは外科的問題を有する患者

【試験方法】

試験開始時の投与は、先行する LCIG の非盲検試験と同様の投与方法により行った。投与方法は個々の被験者に合わせて最適化し、臨床的な必要性に応じて試験中のどの時点でも用量の増減の調節が可能であった。LCIG の 1 日あたりの合計用量は、朝の投与、持続投与及び追加投与での 3 つの個別に調節する用量から構成した。

朝の投与

腸チューブのデッドスペースを充填し、速やかに治療用量レベルに達するために(約 10～30 分)、ポンプによりボラス投与した。朝の投与の合計用量は、通常、レボドパ 100～200mg に相当する 5～10mL であった。

持続投与

持続用量は 1～10mL/h (レボドパ 20～200mg/h) の範囲内に維持するようにし、通常は 2～6mL/h (レボドパ 40～120mg/h) であった。

追加投与

運動症状の急速な悪化等の緊急の医学的ニーズに対処するために、被験者による LCIG の追加投与が可能であった。追加投与は、被験者が日中に運動低下状態になった場合に、必要に応じて投与できた。

【評価項目】

安全性

- ・ 体重を含む身体的検査
- ・ 神経学的検査
- ・ バイタルサイン
- ・ 安静時心電図 (ECG)
- ・ 生化学検査、血液検査、尿検査、ビタミン欠乏の有無を監視するための特殊臨床検査を含む、臨床検査の評価
- ・ 併用薬の使用
- ・ 有害事象の観察 (睡眠発作、並びに衝動行動、自殺行為、自殺念慮及び黒色腫の発現を含む)
- ・ インフュージョン機器の合併症の観察

【結果】

安全性解析対象集団 220 例のうち、199 例 (90.5%) が S187-3-004 試験からの継続被験者、21 例 (9.5%) が S187-3-003 試験からの継続被験者であった。被験者の平均年齢は 64.3±9.0 歳で、パーキンソン病の平均罹病期間は 11.7±5.4 年であった。

安全性

被験者 220 例中 137 例 (62.3%) に有害事象が発現した。

主な有害事象は、血中ホモシステイン増加 18 例 (8.2%)、過剰肉芽組織 18 例 (8.2%)、術後創感染 17 例 (7.7%)、転倒 17 例 (7.7%)、尿路感染 15 例 (6.8%)、悪心 13 例 (5.9%)、医療機器挿入合併症 13 例 (5.9%)、体重減少 12 例 (5.5%) であった。

重篤な有害事象は、44 例 (20.0%) に発現し、肺炎 6 例 (2.7%)、医療機器挿入合併症 4 例 (1.8%)、術後創感染、尿路感染、転倒、股関節部骨折各 3 例 (1.4%)、貧血、腹痛、小腸閉塞、非心臓性胸痛、体重減少各 2 例 (0.9%) などであった。

投与中止例は 17 例 (7.7%) に認められ、9 例は死亡に至った有害事象であり、複数例に発現した有害事象は、肺炎 3 例 (1.4%)、医療機器挿入合併症 2 例 (0.9%) で、その他の有害事象は 1 例に発現した。このうち、治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 8 例に認められ、内訳は精神病性障害、腸管虚血、心停止、誤嚥性肺炎及び麻痺性イレウスが各 1 例 (0.5%)、腹痛及び医療機器挿入

合併症が1例(0.5%)、シェードモナス性創感染及びブドウ球菌性創感染が1例(0.5%)、腸閉塞及び医療機器挿入合併症が1例(0.5%)であった。死亡に至った有害事象は10例(4.5%)に発現し、心停止、呼吸停止、脳出血、誤嚥性肺炎、心筋梗塞、急性白血病、突然死、肺炎各1例、全身健康状態低下及び多臓器不全1例、胸水及び肺炎1例であった。心停止の1例は治療システムとの因果関係が「関連あるかもしれない」とされ、その他9例は「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。

13) 社内資料：海外第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (S187-3-005) (2016年7月4日承認, CTD2.7.6) [承認時参考資料]
51) Fernandez HH, et al. : Mov Disord., 2018 ; 33(6) : 928-936

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験（終了）

第Ⅲ相アジア長期試験完了例における日本人被験者の，本治療システムの長期使用時の安全性の検討

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施予定の試験：特定使用成績調査（長期使用の全例調査）（実施中）

使用実態下でのパーキンソン病患者に対する本治療システムの長期使用における安全性と有効性を把握する。

(7) その他

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

レボドパ

ドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ水和物，ベンセラジド塩酸塩）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁴⁾

レボドパ

ドパミンの前駆体であるレボドパは，血液脳関門を通過し，脳内でドパミンに変換され，レボドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる。レボドパは末梢で DDC 及び COMT により大部分が代謝されるため，レボドパを単独投与した場合，脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。

カルビドパ水和物

カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬である。レボドパとの併用投与によって，脳外組織におけるレボドパの脱炭酸化を阻害し，脳内に移行するレボドパ量を増加させる。また，レボドパの脱炭酸反応に起因する末梢作用（悪心，嘔吐など）を軽減する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

レボドパ及びカルビドパの薬効薬理学的特性は確立されており，レボドパの抗パーキンソン作用を仲介する主要なドパミン受容体は，ドパミン D₁ 受容体及びドパミン D₂ 受容体で，どちらも解剖学的及び機能的にも明らかとなっている。パーキンソン病に対する治療の主流であるドパミンの前駆物質であるレボドパは，脳内に移行する前に生体内で速やかに脱炭酸化されるため，レボドパ単独では十分な作用が得られにくい。しかし，中枢移行性がほとんどない末梢における脱炭酸酵素阻害作用を示すカルビドパを併用することにより，末梢におけるレボドパの脱炭酸化を軽減し，レボドパの脳移行性を高めることができ，更に，カルビドパは，末梢のレボドパ脱炭酸化により生じる悪心・嘔吐を軽減することが明らかとなっている。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

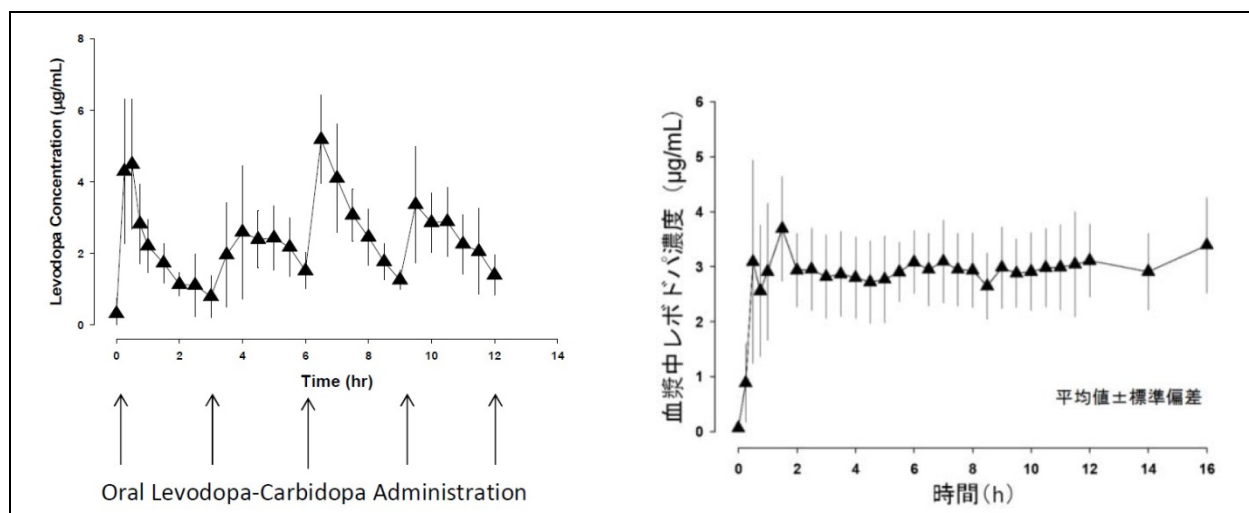
1) 単独投与試験

① 日本人を対象とした試験 (M12-925 : 第Ⅱ相)

5例の日本人進行期パーキンソン病被験者を対象に、経口レボドパ・カルビドパ水和物 (LC) 即放射性錠投与とレボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液 (LCIG) 注入の薬物動態を比較した。被験者は、導入期に抗パーキンソン病治療を経口 LC 即放射性錠 (レボドパ：カルビドパ比率 10：1) に切り替え、その後 LCIG 治療期に LCIG (レボドパ：カルビドパ比率 4：1) の経鼻空腸注入へ切り替えた。

LCIG 投与において、レボドパは迅速に治療血漿中濃度に達し、投与時間を通して安定した濃度を維持した。

LC (左) 及び LCIG (右) 投与後の血漿中レボドパ濃度 (平均値±標準偏差) の時間推移



経口 LC 及び LCIG 投与後のレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ [単位]	経口 LC (n=5)			LCIG (n=5)		
	レボドパ	カルビドパ	3-OMD	レボドパ	カルビドパ	3-OMD
治験薬 1 日総投与量 ^a [mg]	1230±246	123±25	—	1370±353	342±88	—
0~12 時間治験薬投与量 [mg]	822±164	82±16	—	1080±274	270±69	—
C _{max} [µg/mL]	5.96±0.768	0.128±0.025	9.27±2.17	4.38±1.15	0.273±0.066	11.7±1.25
C _{avg} ^b [µg/mL]	2.37±0.257	0.079±0.015	7.36±1.93	2.87±0.663	0.172±0.044	9.80±1.23
C _{min} ^c [µg/mL]	0.268±0.427	0.014±0.016	5.67±1.60	0.061±0.027	0.016±0.005	7.78±0.632
AUC ₀₋₁₂ [µg·h/mL]	28.4±3.08	0.943±0.177	88.3±23.1	34.4±7.95	2.07±0.522	118±14.7
AUC ₀₋₁₂ /Dose ₀₋₁₂ [µg·h/mL/mg]	0.036±0.008	0.012±0.003	0.112±0.029	0.032±0.006	0.008±0.001	0.113±0.022
C _{min} (2~12 時間) [µg/mL]	0.734±0.425	0.050±0.017	5.72±1.53	2.38±0.770	0.130±0.036	8.14±0.936
変動度 (2~12 時間) ^d	2.1±0.59	0.97±0.20	0.48±0.10	0.38±0.16	0.78±0.25	0.35±0.07
M/P (AUC ₀₋₁₂) ^e	—	—	3.11±0.71	—	—	3.53±0.70

a. 薬物動態評価日における 0~16 時間の総投与量 (経口 LC は 1 日目, LCIG は 21 日目)

b. 平均血漿中濃度

c. 16 時間注入中のレボドパ及びカルビドパの C_{min} 値は注入開始後 0 分又は 15 分のいずれかの時点の値であり、注入が確立する前のウォッシュアウトの結果である。

d. 変動度は (C_{max}-C_{min})/C_{avg} で算出した。

e. M/P=レボドパに対する代謝物 3-OMD の比率

薬物動態評価日において、経口 LC 及び LCIG 治療期間中の治験薬レボドパの 1 日総投与量の平均値は、それぞれ 1230mg 及び 1370mg であった。経口 LC 及び LCIG 治療期間中の治験薬カルビドパ水和物の総投与量は、それぞれ 123mg 及び 342mg であった。

また、LCIG 投与後の血漿中レボドパ濃度の被験者内変動 (CV%) は、経口 LC 投与時に比べ約 1/4 に低下した (それぞれ 10% 及び 38%)。同様に、カルビドパ濃度の被験者内変動は、それぞれ 20% 及び 29% であった^{3, 4)}。

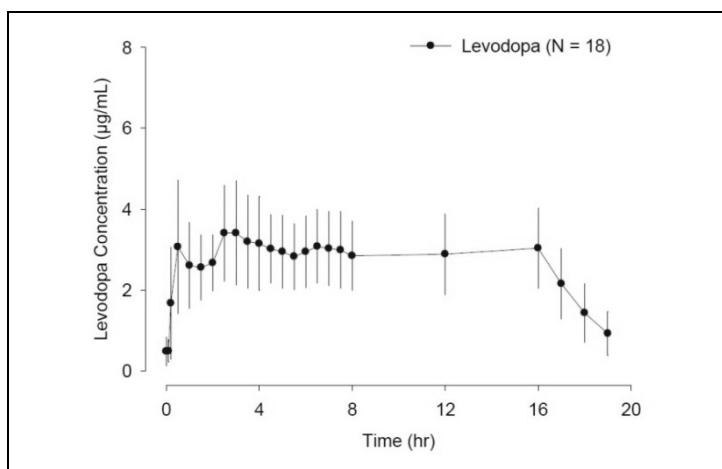
注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

②外国人を対象とした試験 (S187-1-002)

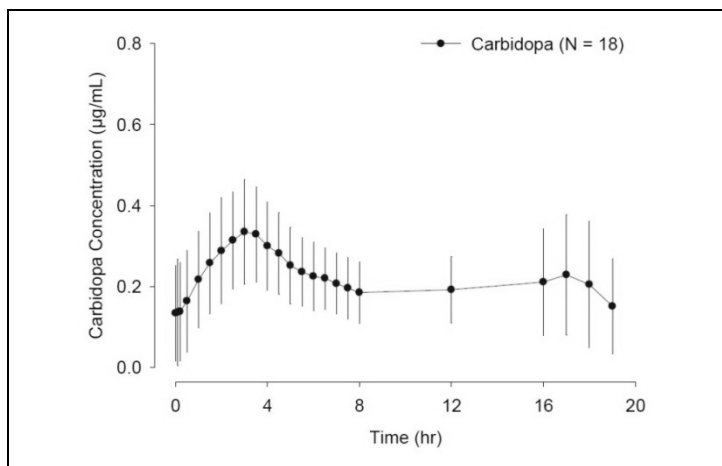
18 例の外国人進行期パーキンソン病患者を対象に、16 時間 LCIG 投与時の薬物動態を評価した。

LCIG の空腸内投与において、レボドパは迅速に治療血漿中濃度に達し、注入期間を通して安定した濃度を維持した。

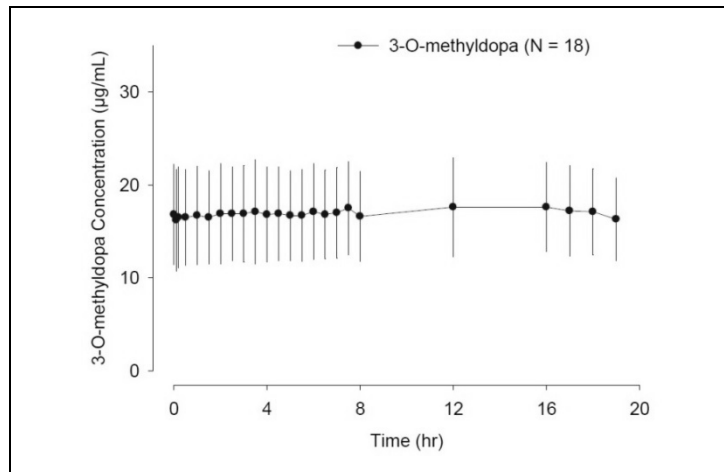
16 時間 LCIG 投与時の血漿中レボドパ濃度 (平均値±標準偏差) の時間推移



16 時間 LCIG 投与時の血漿中カルビドパ濃度 (平均値±標準偏差) の時間推移



16 時間 LCIG 投与時の血漿中 3-OMD 濃度（平均値±標準偏差）の時間推移



16 時間 LCIG 投与時のレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の薬物動態パラメータ (n=18, 平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ [単位]	レボドパ	カルビドパ	3-OMD
LCIG 総投与量 (1 日目) [mg]	1580±403	395±101	—
T _{max} [h]	2.85±2.31	5.70±5.22	8.38±5.77
C _{max} [µg/mL]	4.21±1.36	0.371±0.149	19.0±5.66
C _{min} ^a [µg/mL]	0.447±0.282	0.103±0.0667	15.1±4.85
C _{avg} ^b [µg/mL]	2.91±0.836	0.221±0.0834	17.1±4.99
AUC ₀₋₁₆ [µg·h/mL]	46.5±13.3	3.54±1.33	273±79.8
AUC _t [µg·h/mL]	51.2±14.9	4.05±1.65	316±90.3
AUC ₀₋₂₄ [µg·h/mL]	53.8±17.2 ^d	—	—
t _{1/2} ^c [h]	1.5±0.19 ^d	—	—
CL/F [L/h]	30.7±7.52 ^d	—	—
AUC ₀₋₁₆ /Dose [ng·h/mL/mg]	29.7±5.86	9.22±3.67	175±40.2
AUC ₀₋₂₄ /Dose [ng·h/mL/mg]	34.3±7.78 ^d	—	—

a. 16 時間注入中の C_{min} の値は、注入開始後 0 分又は 5 分のいずれかの時点の値であり、注入が確立する前のウォッシュアウト期間の結果である。

b. 平均血漿中濃度

c. 調和平均値±疑似標準偏差

d. n=14

薬物動態評価日において、LCIG の平均 1 日総投与量はレボドパ 1580mg 及びカルビドパ水和物 395mg であった。

また、LCIG の投与開始後 2~16 時間の間隔におけるレボドパ、カルビドパ及び 3-OMD の血漿中濃度の被験者内変動 (CV%) は、それぞれ 13%、19%及び 6%であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

- ③外国人健康成人にカルビドパ (150mg/日, 2 日間) による前処置後、カルビドパ (50mg 単独), 又はレボドパ/カルビドパ (200mg/50mg) を単回又は反復投与した試験において、カルビドパの消失半減期は約 2 時間であった¹⁸⁾。また、カルビドパとの併用時、静脈注射におけるレボドパの消失半減期は約 1.5 時間であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

ヒトにおいてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤であるエンタカポンとの併用経口投与は、本剤の血漿中濃度を増加させなかった¹⁵⁾。

高蛋白食との併用投与時に、レボドパの血中濃度は維持されているにもかかわらず、治療効果が減弱した。これは、レボドパの血液-脳関門輸送の競合阻害なのではないかと推測されている¹⁶⁾。（「Ⅷ. 12. その他の注意」の項参照）

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析⁵³⁾

(1) 解析方法

外国人被験者における S187-1-002 試験及び S187-3-001/S187-3-002 試験のデータを用いて、LCIG 及び経口レボドパ・カルビドパ水和物即放性製剤（Sinemet 錠をカプセルに封入したもの）で得られるレボドパの薬物動態についての母集団モデルを開発した。最終モデルにおいて、上記試験のデータを用いた内部評価及び S187-3-004 試験（LCIG の非盲検 12 ヶ月安全性及び有効性試験）で得られた薬物動態データを用いた外部評価を実施した。

(2) パラメータ変動要因

体重は、中央コンパートメント容積の統計学的に有意な共変量であった。レボドパの見かけのクリアランスと被験者の体重又は性別との間に統計学的に有意な相関関係は見られなかった ($p > 0.01$)。また、カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ阻害剤のエンタカポンの併用とレボドパのクリアランスとの間に統計学的に有意な関係は見られなかった。

4. 吸収

本剤は空腸に直接投与される。

レボドパ（外国人データ及び *in vitro*）

高分子量の中性アミノ酸（LNAA）輸送体を介し、腸管より速やかにかつ効率的に吸収される^{20, 21)}。

カルビドパ

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

海外において標準的なレボドパ・カルビドパ水和物（4：1 比）即放射性錠を経口投与したときのレボドパのバイオアベイラビリティは、84%であった¹⁸⁾。レボドパの母集団薬物動態解析により LCIG は即放射性錠と同程度のバイオアベイラビリティを示し、レボドパの相対的バイオアベイラビリティは97%と推定された。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

レボドパ（外国人データ）

LNAA 輸送体により脳内に移行する。

カルビドパ（外国人データ）

脳血液関門を透過しない。

(2) 血液－胎盤関門通過性

レボドパ

ヒトにおいてレボドパは胎盤関門を透過し、脳及び脊髄を含む胎児組織に検出される²²⁾。胎児組織中レボドパ濃度は母体血清中濃度に近かった。神経系組織におけるレボドパに対するドパミンの比は、母体血液に比べて約10倍高かったが、レボドパの濃度は一定値を維持していた。これよりレボドパの脱炭酸によるドパミンの生成は、胎児組織で起こることが示唆された。

カルビドパ

ヒトにおいて臍帯中カルビドパ濃度は高く、胎児組織内濃度は非常に低かった²²⁾。

<参考>

カルビドパ

ラットにおいて¹⁴Cカルビドパの投与に由来する放射能は胎盤を通過し、その濃度は胎盤>羊水及び胎児の順に高かった。胎盤中放射能は血漿中濃度に比べて1/3～1/4であった。

(3) 乳汁への移行性

レボドパ

レボドパの乳汁中/血漿中 AUC₀₋₆比は0.28であった。1日を通じてレボドパは母乳に蓄積しなかった。この測定された濃度は、6ヵ月齢の小児に用いられる治療用量の約1/100未満に相当した²³⁾。

<参考>

カルビドパ

ラットにおいて¹⁴Cカルビドパに由来する乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の約1/12であった¹⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

レボドパ

サルにおいてレボドパ注入後のCSF/血漿比は0.17であった²⁴⁾。

カルビドパ

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

レボドパ

ラット及びヒトにおける赤血球及び血漿間のレボドパの分配比は約 1 であった²⁵⁾。

<参考>

ラットをカルビドパで前処置したところ、レボドパの臓器内分布のわずかな増加（約 36%）が認められた。心臓、肺、肝臓及び血液で統計学的に有意な臓器内分布の増加が認められた²⁶⁾。イヌにカルビドパを前処置したとき、血漿及び骨格筋の細胞外液（ECF）の透析物を分析したところ血漿中のレボドパの AUC に約 3 倍の増加が認められた²⁷⁾。

カルビドパ

ラットに [¹⁴C] カルビドパ 20mg/kg 静脈内投与後 1 時間の放射能濃度は、腎臓>肺>小腸、肝臓、血漿の順に高かった¹⁷⁾。かなりの放射能濃度（T/P 約 0.5）が脂肪、リンパ節、胃、脾臓及び小腸内容物にも認められた。

(6) 血漿蛋白結合率

レボドパ（外国人データ）

血漿蛋白結合率はごくわずかである（約 10~30%）¹⁹⁾。

カルビドパ（*in vitro*）

血漿蛋白に約 36% 結合する¹⁷⁾。

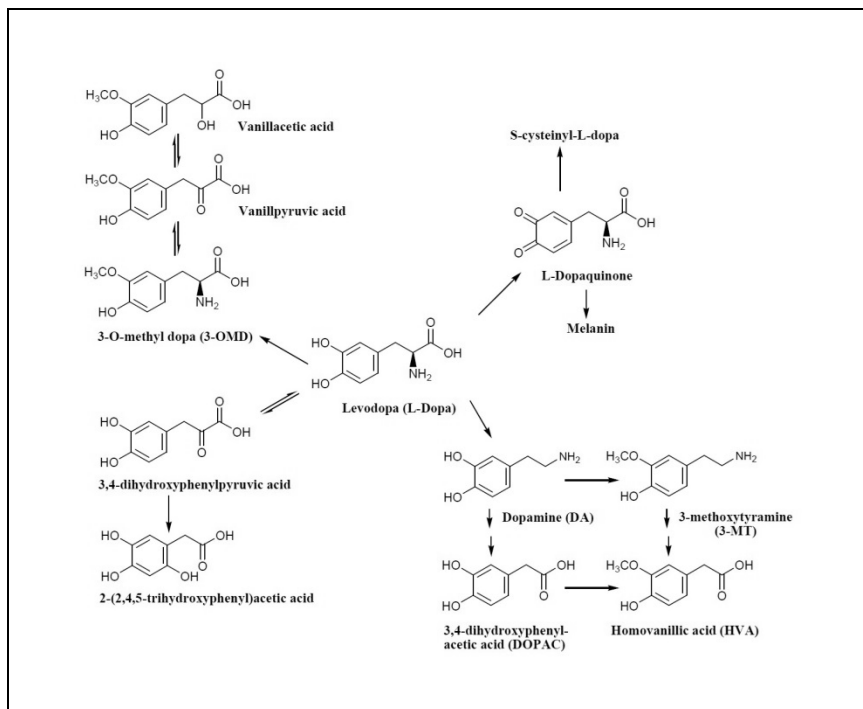
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

レボドパ

主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）及びカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）による代謝を介して消失する。その他の代謝経路としてアミノ基転移及び酸化がある²⁸⁾。酵素阻害剤を併用投与しないとき、AAAD を介するレボドパからドパミンへの脱炭酸が主代謝経路になる。COMT を介するレボドパの *O*-メチル化により 3-*O*-メチルドパが生成する。

レボドパの代謝経路



カルビドパ

2種類の主代謝物（ α -メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸及び α -メチル-3, 4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸）に代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

レボドパ

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

カルビドパ

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

レボドパ

ラットにおいてレボドパの腸の初回通過効果は11週齢で最大であり、若齢（5～7週齢）及び老齢（52～104週齢）のいずれも比較的小さくなった。一方、肝初回通過効果には明らかな加齢による変化は認められなかった²⁹⁾。

カルビドパ

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

レボドパ

代謝物であるドパミンが薬理作用を示す（「VI. 2. 薬理作用」の項参照¹⁴⁾。

カルビドパ

該当資料なし

7. 排泄

レボドパ

健康人男性被験者に¹⁴Cレボドパを静脈内注入した後の尿中排泄を検討した³¹⁾。注入した総放射能の71.6%が投与後24時間までに回収され、80.6%が120時間までに回収された。カラムクロマトグラフィーにより35種類の放射活性代謝物を分離した（外国人データ）。

パーキンソン病患者に放射能標識した¹⁴Cレボドパの500mg錠剤を経口投与したところ、経口投与後1時間で、カテコールアミンは血漿中放射能の24～30%を占め、親薬物は8～14%であった。¹⁴Cの投与量の1/3は2時間以内に回収され、24時間までに投与量の約85%の放射能及び0.8%の未変化体が尿中に排泄された。糞中の放射能排泄率は2%未満であった（外国人データ³²⁾。

<参考>

ラットにレボドパを単独で静脈内投与したところ、尿中に回収された主成分はドパミンであった。脱炭酸酵素阻害剤のカルビドパの前処置により放射能の尿中排泄率は約26%から約7%に減少した²⁶⁾。尿中排泄は速やかで、放射能の大部分は投与後20分以内に回収された。放射能標識したレボドパの投与量の各々43%及び81%が投与後2及び8時間以内に回収された。一方、カルビドパ前処置後各々13%及び37%が同じ時間間隔に回収された³³⁾。

カルビドパ

健康成人3例にカルビドパを経口投与したところ、投与量の51%及び47%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。尿中の標識物質の29%が未変化体であった（外国人データ¹⁷⁾。パーキンソン病患者6例に放射能標識したカルビドパを経口投与したところ、投与量の約50%及び35%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。尿中の標識物質の32%が未変化体であった（外国人データ¹⁷⁾。

<参考>

ラットに [¹⁴C] カルビドパ 4mg/kg を経口投与したところ、投与量の 16.3%の放射能が尿中から回収され、51.5%が糞中から回収された。経口投与後、未変化体は尿中放射能の 21~53%を占めた。放射能の大部分は投与後 24 時間以内に回収された¹⁷⁾。

注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果については「V. 1. 効能又は効果」、用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

レボドパは LNAA 輸送体の基質の一種であり、この輸送体が腸における吸収及び脳への輸送を促進している³⁴⁾。 *in vitro* においてレボドパは排出トランスポーターである ABCB1 (P-gp) の基質であるが、阻害物質ではない³⁵⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧上昇を起し、症状が悪化するおそれがある.] [8.6, 11.1.6 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 動物実験においてレボドパは末梢におけるノルアドレナリンへの代謝、それに基づく α アドレナリン受容体刺激作用により散瞳等をもたらすとの報告があることから設定した。このため閉塞隅角緑内障の患者には使用しないこと。また、閉塞隅角緑内障のおそれのある患者においては隅角検査や眼圧検査を実施し、閉塞隅角緑内障でないことを確認すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」, 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.2 本剤含有の成分（下表）に過敏症の既往歴がある患者には使用しないこと。

有効成分	レボドパ、カルビドパ水和物
添加物	カルメロースナトリウム

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、パーキンソン病治療に精通し、本剤の治療システムについて十分な知識のある医師又はその指導の下で、本治療システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること。

8.2 ニューロパチーがあらわれることがあるため、本剤投与中は、関連症状（感覚障害等）に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施や必要なビタミン等の補充を考慮すること。

8.3 溶血性貧血、血小板減少症があらわれることがあるため、定期的に血液検査を実施すること。 [11.1.3 参照]

8.4 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ため、本剤の減量、中止が必要な場合は、患者の状態を注意深く観察しながら用量を漸減すること。 [11.1.1 参照]

8.5 医療機器（チューブ等）関連消化管事象及び胃瘻造設関連合併症として胃石、イレウス（腸閉塞）、胃瘻部位びらん・潰瘍、術後創傷感染、腸出血、腸管虚血、腸管穿孔、腸重積、膵炎、腹膜炎、気腹、膿瘍、敗血症、肺炎（誤嚥性肺炎を含む）が発現するおそれがあり、これらは重篤な転帰（死亡等）に至るおそれがあるため、十分注意すること。また、腹痛、悪心、嘔吐等の上記に関連する症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。 [2.1, 11.1.6 参照]

8.7 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。 [11.1.4 参照]

8.8 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。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドーパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの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。

8.9 セレギリン塩酸塩等（B型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩等の電子添文を参照すること。

（解説）

- 8.1 本剤は医療機器を組み合わせた治療システムとして使用されることから、パーキンソン病治療に精通し、あらかじめ本治療システムについての医療従事者向け研修プログラムを受けた専門知識を有する医師又はその監督の下で、本剤の使用が適切と判断される症例においてのみ使用される必要があるため設定した。
- 8.2 海外臨床試験等において重度又は未回復のニューロパチーが報告されていることから設定した。感覚障害等の症状に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施やビタミン補充等を考慮すること。
- 8.3 溶血性貧血、血小板減少症が報告されていることから設定した。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.4 急激な減量や中止は悪性症候群の要因となるおそれがある。本剤を中止する場合は漸減すること。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 医療機器（チューブ、胃瘻（PEG））に関連した消化管事象及びPEG造設術に関連した合併症が報告されている。多くの事象は軽度から中等度であるが、まれに重篤なものとして胃石、イレウス（腸閉塞）、胃瘻部位びらん・潰瘍、術後創傷感染、腸出血、腸管虚血、腸管穿孔、腸重積、膵炎、腹膜炎、気腹、膿瘍、敗血症、肺炎（誤嚥性肺炎を含む）のような症状が発現するおそれがある。これらの症状は死亡等、重篤な転帰に至るおそれがあるため、腹痛、悪心、嘔吐等の上記に関連する症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.6 動物実験においてレボドパは末梢におけるノルアドレナリンへの代謝、それに基づく α アドレナリン受容体刺激作用により散瞳等をもたらすと報告がある。このため閉塞隅角緑内障の患者には使用しないこと。また、閉塞隅角緑内障のおそれのある患者においては隅角検査や眼圧検査を実施し、閉塞隅角緑内障でないことを確認すること。
- 8.7 レボドパ含有製剤を含むパーキンソン病治療薬において突発的睡眠が報告されていることから設定した。重大な事故のおそれがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。
- 8.8 レボドパ含有製剤又はドーパミン受容体作動薬の投与を受けた患者において、病的賭博、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ことから設定した。また、レボドパ含有製剤の市販後自発報告において、副作用症例が集積したため、「ドーパミン調節障害症候群」を追記した。これらの症状があらわれた場合は本剤を減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。患者及びその家族等にこれらの症状について説明を行うこと。
- 8.9 セレギリン等は用量が増加するとMAO-Bの選択的阻害効果が失われ、相対的に非選択的MAO阻害作用が増強する。併用に際してはセレギリン等の電子添文を参照すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 重篤な心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向など精神症状のある患者又はその既往歴のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

(解説)

9.1.1 レボドパ含有製剤において胃潰瘍、十二指腸潰瘍の悪化の報告があることから設定した。胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与を行うこと。

9.1.2, 9.1.3 レボドパが末梢においてアドレナリンやノルアドレナリンに代謝され、血圧上昇、気管支収縮作用を示すおそれがあり、重篤な心疾患、肺疾患、気管支喘息やその既往歴のある患者では副作用が増加するおそれがあるため設定した。また、脳内のドパミンは下垂体においてプロラクチン等の分泌を抑制するため、内分泌作用に影響を起こす可能性があるため設定した。これらの患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与を行うこと。

9.1.4 動物実験においてレボドパは末梢におけるノルアドレナリンへの代謝、それに基づく α アドレナリン受容体刺激作用により散瞳等をもたらすと報告がある。慢性開放隅角緑内障の患者には観察を行いながら慎重に投与を行うこと。

9.1.5 本剤によるレボドパ神経伝達の賦活により、精神症状が変化するおそれがあるため設定した。自殺傾向、精神疾患、認知症に伴う精神症状のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与を行うこと。

9.1.6 レボドパの投与により成長ホルモンの血中濃度が上昇することが報告されている^{a)}。成長ホルモンは抗インスリン様作用を有するため、糖尿病が悪化するおそれがある。糖尿病の患者には慎重に投与を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

(解説)

レボドパ含有製剤においてBUN上昇等の腎機能低下の副作用が報告されており、腎機能障害患者では副作用が増加するおそれがあることから設定した。腎機能障害患者には慎重に投与を行うこと。

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

(解説)

レボドパ含有製剤においてALT、AST上昇等の肝機能検査値異常の副作用が報告されており、肝機能障害の患者では副作用が増加するおそれがあることから設定した。肝機能障害患者には慎重に投与を行うこと。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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が望ましい。動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

(解説)

妊娠中の患者における本剤の十分な使用経験はなく、安全性は確立されていない。また、レボドパは動物実験（ウサギ）において、催奇形性の報告が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外では投与しないこと。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験（ラット）でカルビドパの乳汁移行が報告されている。

(解説)

ドパミンは下垂体においてプロラクチンの分泌を抑制するため乳汁分泌が低下するおそれがある。また、レボドパはヒト乳汁に移行することがわかっている。カルビドパは動物実験（ラット）で乳汁に移行することがわかっている。このため、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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

非高齢者との比較において本剤の安全性に差は認められていないが、高齢者における一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤 等	起立性低血圧等の症候性低血圧が発現するおそれがある。本剤開始時や増量時には血圧降下剤の減量を考慮すること。	レボドパの血圧降下作用により、相加的に血圧降下作用が増強すると考えられている。

レセルピン製剤 テトラベナジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。 パーキンソン症状の悪化についてモニタリングすること。	左記薬剤の脳内ドパミン減少作用により、パーキンソン症状が悪化する。
ドパミン D ₂ 受容体遮断作用を有する薬剤（抗精神病薬等） フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 リスペリドン ペロスピロン塩酸塩 等		ドパミン作動性神経において本剤と作用が拮抗するため。
鉄剤		キレートを形成し、本剤の吸収が減少する。
イソニアジド		機序不明であるが、イソニアジドによるドパ脱炭酸酵素阻害により脳内でのドパミンへの変換が抑制されるためと考えられている。
パパベリン塩酸塩		機序不明
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。
NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン塩酸塩 等	本剤の作用を増強するおそれがある。	左記薬剤がドパミン遊離を促進する可能性がある。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤 アマンタジン塩酸塩 プロモクリプチンメシル酸塩	精神神経系等の副作用が増強することがある。	併用によりレボドパの効果増強につながるが、同時に精神神経系等の副作用が増強する可能性がある。

(解説)

- ・ 血圧降下剤との併用
レボドパにおいて起立性低血圧が報告されており、血圧降下剤との併用では降圧作用が増強するおそれがある。
- ・ レセルピン製剤、テトラベナジンとの併用
これら薬剤はモノアミンを枯渇させる作用があるため、本剤の効果が低下し、症状が悪化するおそれがある。
- ・ ドパミン D₂ 受容体遮断作用を有する薬剤との併用
これらの薬剤はドパミン作動性神経において本剤の作用と拮抗するため、本剤の効果が低下し、症状が悪化するおそれがある。
- ・ 鉄剤との併用
鉄剤との併用でレボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤の効果が低下し、症状が悪化するおそれがある^{36,37)}。
- ・ イソニアジドとの併用
明確な機序は明らかでないが、イソニアジドによるドパ脱炭酸酵素阻害により脳内でのドパミンへの変換が抑制されるためと考えられている。本剤の効果が低下し、症状が悪化するおそれがある³⁸⁾。
- ・ パパベリン塩酸塩との併用
機序不明ながら、併用においてレボドパの作用が減弱したとの報告がある³⁹⁾。
- ・ スピラマイシンとの併用
スピラマイシンとの併用により、カルビドパの吸収が阻害されレボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。
- ・ NMDA 受容体拮抗剤（メマンチン塩酸塩等）との併用
NMDA 受容体拮抗作用により、ドパミンの遊離が促進され、本剤の作用が増強するおそれがある。
- ・ 他の抗パーキンソン剤との併用
これら薬剤は精神症状の副作用があるため、レボドパの精神症状の副作用が相加的に増強するおそれがある。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋強剛、不随意運動、ショック状態、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡等）、自律神経症状、CK 上昇等があらわれ、まれに横紋筋融解症を続発するおそれがある。本剤の急激な減量又は中止は避けるとともに、このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。〔8.4 参照〕

11.1.2 幻覚（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、抑うつ（頻度不明）

11.1.3 溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少症（頻度不明）〔8.3 参照〕

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。〔8.7 参照〕

11.1.5 悪性黒色腫（頻度不明）

11.1.6 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔2.1, 8.6 参照〕

(解説)

11.1.1 レボドパを含むドパミン作動性薬剤において悪性症候群の報告があることからレボドパ含有製剤の電子添文を参考に設定した。ドパミン神経系に加わる急激な変化や患者の遺伝的背景等が発症に関連していると考えられているが、明確な機序についてはわかっていない。本剤の急激な減量や中止は避けること。このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。

11.1.2 レボドパを含むドパミン作動性薬剤において幻覚、錯乱、抑うつ等の精神症状の報告があることからレボドパ含有製剤の電子添文を参考に設定した。このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 海外自発報告において溶血性貧血、血小板減少症の報告があることからレボドパ含有製剤の電子添文を参考に設定した。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

11.1.4 (「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.5 海外自発報告において悪性黒色腫の報告があることからレボドパ含有製剤の電子添文を参考に設定した。疫学調査においてパーキンソン病患者は悪性黒色腫の発現率が一般群と比して高いとの報告^{b)}もあり、薬剤との因果関係は明確ではないが、本剤使用中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.6 レボドパ含有製剤で閉塞隅角緑内障の報告があることからレボドパ含有製剤の電子添文を参考に設定した。緑内障を示す症状があらわれた場合には本剤を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	腹痛, 便秘, 口腔咽頭痛	下痢, 悪心, 腹部不快感, 腹部膨満, 消化管穿孔, 気腹	放屁, 虚血性大腸炎, 上腹部痛, 嚥下障害, 口内乾燥, 流涎過多, 胃腸出血, 食欲不振, 胸やけ, 口内炎
肝臓	—	—	ALT 上昇, AST 上昇, 血中アルカリホスファターゼ増加, LDH 上昇
皮膚	—	皮膚潰瘍	発疹, 蕁麻疹, 脱毛症
精神・神経	ジスキネジア, 頭痛	不眠症	激越, 精神病的障害, 失見当識, 自殺企図, 多発ニューロパチー, 睡眠発作, 睡眠障害, 不随意運動, 病的賭博, 病的性欲亢進, 不安・焦燥感, 歩行障害, 傾眠, めまい, 味覚異常, 興奮, 振戦の増強, しびれ感, ドパミン調節障害症候群
呼吸器	鼻出血	誤嚥性肺炎	—
循環器	—	血圧低下, 血圧上昇	心拍数不整, 動悸, 低血圧, 起立性低血圧
代謝・栄養	—	体重減少, 食欲減退	血中ホモシステイン増加, 高ホモシステイン血症, ビタミン B12 減少, ビタミン B12 欠乏, ビタミン B6 減少, ビタミン B6 欠乏
筋骨格	—	筋骨格系胸痛, 筋骨格痛	筋痙縮, 筋肉痛
感覚器	—	—	視覚異常
泌尿器・生殖器	—	—	排尿異常, BUN 上昇
血液・リンパ	—	—	顆粒球減少, 貧血
全身症状	異常高熱	転倒	疲労, 無力症, 胸痛, 浮腫, 倦怠・脱力感
感染症	—	—	尿路感染
その他	—	—	抗 DNA 抗体・クームス試験の陽性例, のぼせ感, 発汗, 嘔声, 唾液・痰・口腔内粘膜・汗・便・尿の変色 (黒色等)
投与部位	切開部位痛, 過剰肉芽組織, 術後疼痛, 切開部位紅斑, 医療機器挿入合併症 (腹痛, 腹部不快感, 腹部膨満, 気腹等), ストーマ部感染, 切開部位発疹, 縫合関連合併症	チューブ留置部位疼痛, チューブ留置部位そう痒感, チューブ位置異常, チューブ屈曲, チューブ留置部位感染, 切開部位蜂巣炎, 切開部位皮膚炎, 切開部位感染, ストーマ部蜂巣炎, 術後イレウス, ストーマ部紅斑, 創合併症	—

(解説)

発現頻度は日本人被験者を含む国際共同第Ⅲ相試験 (総症例 31 例) で報告された副作用に基づき設定した。第Ⅲ相試験では PEG 関連の合併症が多く報告されている。

頻度不明については、レボドパ含有製剤の電子添文や本剤の海外報告 (臨床試験及び自発報告) において認められている事象を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本人被験者を含む第Ⅲ相アジア臨床試験（総症例 31 例）副作用発現状況一覧

事象名	例数	頻度 (%)
切開部位痛	13	41.9
過剰肉芽組織	10	32.3
術後疼痛	5	16.1
切開部位紅斑	4	12.9
ジスキネジア	4	12.9
腹痛	2	6.5
便秘	2	6.5
医療機器挿入合併症	2	6.5
異常高熱	2	6.5
ストーマ部感染	2	6.5
切開部位発疹	2	6.5
縫合関連合併症	2	6.5
頭痛	2	6.5
鼻出血	2	6.5
口腔咽頭痛	2	6.5
腹部不快感	1	3.2
腹部膨満	1	3.2
下痢	1	3.2
消化管穿孔	1	3.2
悪心	1	3.2
気腹	1	3.2
チューブ留置部位疼痛	1	3.2
チューブ留置部位そう痒感	1	3.2
チューブ位置異常	1	3.2
チューブ屈曲	1	3.2
チューブ留置部位感染	1	3.2
切開部位蜂巣炎	1	3.2
切開部位感染	1	3.2
ストーマ部蜂巣炎	1	3.2
転倒	1	3.2
切開部位皮膚炎	1	3.2
術後イレウス	1	3.2
ストーマ部紅斑	1	3.2
創合併症	1	3.2
血圧低下	1	3.2
血圧上昇	1	3.2
体重減少	1	3.2
食欲減退	1	3.2
筋骨格系胸痛	1	3.2
筋骨格痛	1	3.2
不眠症	1	3.2
誤嚥性肺炎	1	3.2
皮膚潰瘍	1	3.2

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査ではケトン体が偽陽性になる場合がある。
- 12.2 ブドウ糖酸化酵素法による尿検査では尿糖が偽陰性になる場合がある。

(解説)

- 12.1 レボドパ代謝物により尿ケトン体が偽陽性になるおそれがあることから設定した。
- 12.2 レボドパは還元性を持つことから、ブドウ糖酸化酵素 (GOD) 法を利用した検査においてまれに尿糖が偽陰性になるおそれがあることから設定した。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

異常な不随意運動，混乱，不眠，まれに悪心，嘔吐，不整脈等が起こるおそれがある。

13.2 処置

速やかに投与を中止しポンプを外すこと。ピリドキシンは本剤の作用反転に有用でない。透析による除去効果は明らかでない。

(解説)

ドパミンの過量投与により，異常な不随意運動，精神混乱（精神病，幻覚，多幸感，不安，抑うつ等），不眠，食欲不振，高血圧後低血圧，持続性起立性低血圧，まれに悪心，嘔吐，不整脈（洞性頻脈等）等が起こるおそれがある。このような場合には投与を中止して，呼吸や心機能（不整脈や低血圧等）のモニタリングを行いながら，必要に応じて補液投与，気道確保等の適切な処置を行うこと。ピリドキシニン (VB₆) は解毒薬として有用でない。透析による除去効果についてもわかっていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤の投与は専用の治療システムと組み合わせて行うため，ポンプ及びチューブ等の専用機器の電子添文，説明書等を熟読し，これらの指示及び注意に従い適切に投与すること。

14.2 薬剤投与前の注意

- 14.2.1 ポンプの誤操作等により，過量投与若しくは不足となる可能性があるため，本剤の投与前にポンプ等の操作を十分習得すること。
- 14.2.2 投与を開始する 20 分前に冷蔵庫及び外箱からカセットを取り出しておくこと。
- 14.2.3 本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブ，L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ又はアッヴィ NJ チューブが正常に接続されていることを確認すること。

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 本剤のカセットは単回使用とし，開封したカセットを再度使用しないこと。冷蔵庫から取り出した後は 16 時間を超えて使用しないこととし，残薬があっても廃棄すること。室温ではカルビドパの分解が進みやすく，経時的にヒドラジンの量が増加することが示されている。[15.2 参照]
- 14.3.2 急激な治療反応の低下が見られた場合はチューブの状態（アッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブの先端部位の転位，本剤のカセットのチューブならびにアッヴィ J チューブ，L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ又はアッヴィ NJ チューブの閉塞，本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブ，L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ又はアッヴィ NJ チューブとの接続不良等）やポンプの動作等を調査し，必要に応じて適切な処置

を行うこと。

- 14.3.3 日中に一時的に投与中断する場合やポンプの故障や誤作動が生じた場合等に備えて、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を常に用意しておくこと。

14.4 薬剤投与終了時の注意

経胃瘻空腸投与する場合は、本剤の投与終了後、毎日、アッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブをフラッシングすること。本剤を長期投与することによりチューブが閉塞するおそれがある。

(解説)

- 14.1 本剤は専用の医療機器と併用する治療システムであるため、これら専用の医療機器の電子添文や説明書等を熟読し、これらの内容に従い適切に投与すること。
- 14.2.1 投与前にはポンプ等の操作について十分習得すること。
- 14.2.2 投与前は個装箱に入れたまま冷蔵庫内で保存する。投与 20 分程度前に冷蔵庫からカセットを取り出し、室温に戻すこと。
- 14.2.3 投与前にはチューブが正常に接続されていることを確認して投与を始めること。
- 14.3.1 本剤のカセットは同日内の単回使用とし、開封したカセットを再度使用しないこと。投与後カセット内に薬液が残っていても廃棄すること。高温下ではカルビドパの分解が進みやすく、経時的にその分解物であるヒドラジンの量が増加することが示されている。冷蔵庫から取り出した後は 16 時間を超えて使用しないこと。(「VIII. 12. その他の注意」の項参照)
- 14.3.2 急激な治療反応の低下が見られた場合はチューブの状態(転位、閉塞・ねじれ・屈曲、接続不良等)やポンプの動作等を調査し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- ・カセット付属のチューブはポンプの取り付け部に近いところがねじれやすいので注意すること。
 - ・カセットチューブとアッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブを接続する際は、アッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブのねじれを防止するため、アッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ側を回さずに必ずカセットチューブ側を回すよう患者に指導すること。
 - ・ポンプのアラームが鳴った場合はチューブが閉塞等を起こしている可能性がある。その場合はポンプを一時停止し、閉塞、ねじれ、屈曲等がないかを確認する。これらに問題ないにも関わらず、投与を再開してもアラームが鳴る場合は体内のチューブに異常がある可能性があるため、医師等に連絡するよう患者に指導すること。
 - ・体内のチューブの屈曲や閉塞、先端部位の転位等の確認については X 線透視下で実施し、異常がある場合は適切に調整を行うこと。
- 14.3.3 外出先等でこれらの医療機器の不具合が解消されない場合のために、患者には経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を携行し、適宜使用するよう指導すること。
- 14.4 投与終了時：経胃瘻空腸投与する場合は、チューブの閉塞を避けるため、本剤の投与終了後、毎日、アッヴィ J チューブ又は L-ドパ持続経腸療法用 J チューブをフラッシングすること。(本剤を長期投与することによりチューブが閉塞するおそれがある。) アッヴィ NJ チューブは短期の使用であるためフラッシングは特に不要である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。
- 15.1.2 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

(解説)

15.1.1 レボドパはフェノチアジン系化合物やレセルピン誘導体（抗精神病薬等）の長期連用等で見られる遅発性ジスキネジアを通常軽減しない。これら薬剤はドパミン作動性神経においてレボドパと作用が拮抗するため、パーキンソン病によるジスキネジアの悪化のおそれがあり、遅発性ジスキネジアが相加的に増悪、顕性化するおそれがある。

15.1.2 レボドパは小腸及び血液－脳関門においていずれもアミノ酸（LNAA）トランスポーターを介して能動輸送されるため、高蛋白食では食物由来のアミノ酸と競合し、レボドパの吸収が低下するおそれがある。レボドパの血中濃度が維持されているにもかかわらず効果減弱を示すとの報告があり、小腸における吸収低下の影響よりも血液－脳関門における取り込み低下が効果減弱に影響するのではないかと推測されている¹⁶⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤には、カルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されており、ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている。[14.3.1 参照]

(解説)

本剤にはカルビドパの分解物としてごく微量のヒドラジンが含有される。本剤含有のヒドラジンによって臨床的な影響が生じるかどうかかわかっていないが、ヒドラジンは動物実験において遺伝毒性が確認されているため設定した。高温下ではカルビドパの分解が進み、ヒドラジンが増加しやすくなることがわかっているので、本剤のカセットは必ず外箱に入れ、冷蔵庫内で保存すること。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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⁴⁰⁾

本剤による単回投与毒性試験は実施していない。

公表文献より得られたカルビドパ及びレボドパの単回投与時の毒性について以下に要約する。

マウスにカルビドパ及びレボドパの用量比を 10 : 1 として単回投与毒性を検討した。LD₅₀ は 3440mg/kg であった。死亡は投与後 1 日から 4 日に見られた。一般状態として、中枢刺激作用（挙尾、自発運動の増加、痙攣）が見られた。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

本剤による反復投与毒性試験は実施していない。

公表文献より得られたカルビドパ及びレボドパの反復投与時の毒性について以下に要約する。

1) ラット

レボドパ・カルビドパのラットを用いた反復投与毒性は 4 週間、13 週間、26 週間及び 54 週間の反復投与毒性試験のデータを用いて評価した。レボドパ：カルビドパの 500 : 25, 500 : 50 及び 500 : 100mg/kg/日 で死亡例が見られた。250 : 100mg/kg/日 以下では死亡は見られなかった。唾液過多が 50 : 10mg/kg/日 以上で見られた。体重増加量の減少は、4 週間試験では 500 : 25mg/kg/日 以上、26 週間試験では 100 : 10mg/kg/日 以上、54 週間試験では 50 : 10mg/kg/日 以上で見られた。4 週間試験では血液検査を実施しなかった。13 週間試験では 120 : 30mg/kg/日 で、54 週間試験では 100 : 10mg/kg/日 まで、血液学的検査及び血液生化学的検査において変化は見られなかった。関連する器官の病理組織学的変化は見られなかった。唾液腺の腺房細胞の肥大がレボドパを 500mg/kg/日 投与した群で見られた。胃粘膜のびらん及び壊死は 4 週間試験の 500 : 25mg/kg/日 以上で見られた。

2) サル

アカゲザルにレボドパ・カルビドパを投与した 85 日試験では、投与 3 週に 120 : 30mg/kg/日 群で瀕死状態を呈した動物が見られ、安楽死した⁴⁰⁾。60 : 30mg/kg/日 以上の群から活動性亢進が、120 : 30mg/kg/日 群では歩行失調及び自発運動の減少が見られた。120 : 30mg/kg/日 群ではヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少並びに肝臓及び腎臓重量の増加が見られたが、関連した病理組織学的所見は見られなかった。アカゲザルにおける 54 週試験では、活動性亢進が、50 : 10mg/kg/日 群では投与 14 週まで、100 : 10mg/kg/日 では投与 40 週まで見られた⁴⁰⁾。100 : 10mg/kg/日 群では一過性の筋協調不能及び自発運動の減少が見られた。

(3) 遺伝毒性試験⁴²⁾

レボドパ・カルビドパ水和物

本剤による遺伝毒性試験は実施していない。公表情報より、カルビドパ及びレボドパの遺伝毒性について以下に記載する。レボドパ単剤を 1500µg/プレートまでの用量で検討した復帰突然変異試験の結果、代謝活性化系の存在下/非存在下において突然変異誘発能を示さなかった⁴³⁾。一方、カルビドパ単剤は細菌及び *in vitro* 哺乳類細胞において変異原性誘発能を示した⁴⁴⁾。しかし、カルビドパの *in vivo* マウス小核試験では、遺伝毒性は見られなかった⁴³⁾。従って、レボドパ・カルビドパの併用投与による遺伝毒性リスクは低いと考えられる。

(4) がん原性試験

1) レボドパ・カルビドパ⁴⁰⁾

レボドパ・カルビドパのがん原性は、25 : 10, 50 : 10 及び 100 : 10mg/kg/日の用量を 106 週間反復経口投与したラットを用いたがん原性試験の結果を用いて評価した。レボドパ・カルビドパ群と対照群における生存率に差は見られなかった。一時的な唾液過多及び自発運動の減少が 100:10mg/kg/日で見られた。雄の 50:10mg/kg/日群及び 100:10mg/kg/日群において、それぞれ 8%及び 14%の体重増加量の減少が見られた。一方、雌では体重に変化は見られなかった。レボドパ・カルビドパに起因した非腫瘍性変化は見られず、腫瘍性変化の発現率はレボドパ・カルビドパ群と対照群と同様であった。以上、レボドパ・カルビドパはラットにおいてがん原性を示さなかった。

2) カルビドパ⁴⁰⁾

カルビドパ単剤のがん原性は、25, 45 及び 135mg/kg/日を 96 週間反復投与したラットがん原性試験の結果を用いて評価した。カルビドパに関連した死亡は見られなかった。生存率の減少に基づいて投与を投与 96 週に終了した。軽微な筋弛緩が全群で見られたが、カルビドパに起因する体重減少及び非腫瘍性変化は見られなかった。腫瘍性変化の発現率はカルビドパ群と対照群と同様であった。カルビドパはラットにおいてがん原性を示さなかった。

3) ヒドラジン

ヒドラジンの 2 年間がん原性試験の結果⁴⁵⁾として、3 試験の投与量、腫瘍発生、並びに各試験における安全域を表に示した。

最も感受性が高い動物種であるラットにおいて腫瘍の発現が見られない用量は、ヒトで体重換算 (mg/kg) により LCIG の 1 カセットから投与されるヒドラジン量より 8 倍高かった。ヒドラジンの推定曝露量に基づく、1 日 2 カセットの LCIG を投与される患者に投与されるヒドラジン量 (曝露量) は、ラットにおいて腫瘍発現が見られない用量よりも、4 倍以上低い値である。動物にヒドラジンを投与して腫瘍が発現する用量は、LCIG をパーキンソン病患者に投与されるヒドラジン量よりも高い (ラット, 40 倍; マウス, 124 倍; ハムスター, 149 倍)。

がん原性試験における安全域

		マウス ^a			ラット ^a			ハムスター ^a		
投与量	mg/kg/日	0.37	1.67	8.33	0.1	0.54	2.65	5	10	15
	mg/m ² /日	1.11	5.0	25	0.6	3.24	15.6	25	50	75
腫瘍発現		なし	なし	肺	なし	なし	肝臓	なし	肝臓	肝臓
安全域 ^{b,c}	mg/kg	5.5×	25×	124×	1.5×	8.0×	40×	75×	149×	224×
	mg/m ²	0.4×	2.0×	10×	0.24×	1.3×	6.2×	10×	20×	30×
	AUC ^d	>0.8×	>3.9×	>20×	>1.3×	>4.2×	>18×	NM ^e	NM	NM

a. 参考文献; 45) 社内資料: ヒドラジンのがん原性試験 (げっ歯類) [承認時参考資料]

b. LCIG に含まれるヒドラジンの最大量は 4000µg/日, 体重 60kg で換算すると 0.067mg/kg/日及び 25mg/m²/日

c. LCIG を 80ng・hr/mL で 42 日間投与した後のヒドラジンの平均 AUC₀₋₁₆ (n=11); 10/11 例は、検出限界 (4.9ng/mL) 未満であり、1/11 例では 162ng・hr/mL であった。

d. マウス及びラットのデータより予測した。

e. 測定せず

(5) 生殖発生毒性試験⁴¹⁾

本剤による生殖発生毒性試験は実施していない。公表情報より、カルビドパ及びレボドパの生殖発生毒性について以下に記載する。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

レボドパ・カルビドパを、カルビドパはヒトの臨床投与量の 2 倍量相当及びレボドパは 4 倍量相当投与した際、受胎能に影響は見られなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

レボドパ・カルビドパの胚・胎児発生毒性は、ヒトの臨床投与量の 20 倍量相当をマウスに投与した結果、催奇形性は見られなかった。レボドパ・カルビドパをヒトの臨床投与量のそれぞれ 10 から 20 倍及び 5 から 10 倍量相当をウサギに投与した結果、内臓異常及び骨格異常が見られた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

レボドパ・カルビドパを、ヒトの臨床投与量のそれぞれ5倍及び2倍量相当をラットに投与した結果、同腹あたりの生存児数の減少が見られた。

(6) 局所刺激性試験⁴⁶⁾

LCIG を小腸へ最大4週間持続注入することによる胃腸管への刺激性を、ヒトと同様の投与方法を用いてミニブタ (Göttingen minipigs) で検討した。

本試験の投与方法は、ヒトの投与と同様に2日間の導入投与及び各日の投与は1日量のうちの5%から10%の量を1~5分でボラス投与し、残量を24時間かけて持続注入した。

1群あたり3例から4例の雌のミニブタを用いた本試験では、用量群としてLCIGの0 (生理食塩水)、0 (溶媒)、45 : 11.25mg/kg/日 (最大耐容量 (MTD : maximum tolerated dose) の半量) 及び90 : 22.5mg/kg/日 (MTD) を4週間反復投与した。高用量では、飛び跳ね行動、繰り返し行動に起因すると考えられた鼻部や蹄に出血や擦り傷を含む中等度から高度の一般状態が見られた。高用量群の3例及び中用量群の1例では、一般状態をコントロールし、28日間投与を可能にするためにジアゼパムを投与した (筋肉内投与又は坐剤投与)。生理食塩水、溶媒、LCIG群において十二指腸における刺激性を示唆する剖検及び病理組織学的変化は見られなかった。

雄については、まず、1群あたり3例のミニブタを割り当て、用量群としてLCIGの0 (生理食塩水)、0 (溶媒)、45 : 11.25mg/kg/日又は30 : 7.5mg/kg/日 (半量又はMTDの1/3量) 及び90 : 22.5mg/kg/日 (MTD) を4週間反復投与した。

LCIG投与群では、飛び跳ね行動、繰り返し行動に起因すると考えられた鼻部や蹄に出血や擦り傷を含む中等度から高度の一般状態が雌と同様に見られた。これらの変化はジアゼパムの投与 (筋肉内投与又は坐剤投与) で抑制することができた。ミニブタの4週間反復投与試験では、下痢や便秘のようなジアゼパムの消化管に対する影響は見られなかった。

十二指腸からの4カ所の病理標本では、病理組織学的変化は見られなかった。

以上、LCIGを十二指腸から4週間持続投与した結果、MTDは90 : 22.5mg/kg/日と考えられ、雌では刺激性、雄では毒性と考えられる刺激性は、いずれも見られなかった。

(7) その他の特殊毒性

DHPA 及び DHPPA

本剤に含まれるカルビドパの分解物であるDHPA及びDHPPAの規格設定のためにDHPA及びDHPPAの反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

1) 反復投与毒性試験 (ラット)⁴⁷⁾

1群あたり雌雄各10例のSDラットにDHPA及びDHPPAを0 : 0, 3 : 2, 7.5 : 5mg/kgの用量で1日2回4週間反復投与した。

DHPA及びDHPPAに関連した死亡例は見られず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査に著変は見られなかった。DHPA/DHPPA群の雄において、リンパ球が22%、白血球が17~19%減少したが、減少の程度が小さかったことから毒性とは判断しなかった。DHPA/DHPPA群の雌雄で甲状腺の絶対重量及び相対重量が18~23%減少したが、関連する病理組織学的変化が見られなかったことから、毒性とは判断しなかった。DHPA/DHPPAに関連する剖検及び病理組織学的変化は見られず、無毒性量は15 : 10mg/kg/日と考えられた。

2) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)⁴⁸⁾

細菌を用いたDHPAの復帰突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下において突然変異頻度の増加は見られなかった。この結果に基づいて行ったDHPA及びDHPPAの確認試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下において突然変異頻度の増加は見られなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いたDHPAの染色体異常試験 (*in vitro*) では、代謝活性化系の存在下及び非存在下の4時間培養において数的異常及び構造異常は見られなかった。代謝活性化系の非存在下の20時間培養では数的異常は見られなかったが、72µg/mL以上で構造異常を示す細胞が増加し、コクラン-ア-ミテージの用量相関性検定で相関性が示された。以上から、DHPAのヒト末梢血リンパ球における突然変異誘発性が示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：デュオドーパ配合経腸用液

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：該当しない

2. 有効期間

有効期間：15 週間

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

冷蔵庫内では外箱に入れて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

・デュオドーパ患者さん用ポケットガイド（L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ）

・デュオドーパ患者さん用ポケットガイド（アツヴィ J チューブ）

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：メネシット配合錠，ネオドバストン配合錠

同効薬：レボドパ，レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合錠

7. 国際誕生年月日

2004 年 1 月 21 日（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デュオドーパ配合経腸用液	2016 年 7 月 4 日	22800AMX00438000	2016 年 8 月 31 日	2016 年 9 月 1 日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

2016年7月4日～2026年7月3日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デュオドーバ配合経腸用液	1169101S1020	1169101S1020	1250947010101	622509401

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第 I 相多施設共同反復投与非盲検 PK 試験 (S187-1-002) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.2.2.2, 2.7.6) [承認時参考資料]
- 2) Nyholm D, et al. : AAPS J., 2013 ; 15(2) : 316-323.(PMID:23229334)
- 3) 社内資料：国内第 II 相多施設共同非盲検単一治療群ベースライン対象試験 (M12-925) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.2.3.1, 2.7.6) [承認時評価資料]
- 4) Othman AA, et al. : Clin Pharmacokinet., 2015 ; 54(9) : 975-984.(PMID:25875940)
- 5) 社内資料：アジア国際共同第 III 相臨床試験 (M12-921) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 6) 社内資料：海外第 III 相多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー経口レボドパ・カルビドパ対照並行群間比較試験 (S187-3-001 及び S187-3-002) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 7) Olanow CW, et al. : Lancet Neurol., 2014 ; 13(2) : 141-149.(PMID:24361112)
- 8) 社内資料：アジア国際共同第 III 相長期投与試験 (M12-923) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.4, 2.7.6) [承認時評価資料]
- 9) 社内資料：海外第 III 相非盲検長期投与試験 (S187-3-003) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時参考資料]
- 10) Slevin JT, et al. : J Parkinsons Dis., 2015 ; 5(1) : 165-174.(PMID:25588353)
- 11) 社内資料：海外第 III 相非盲検長期投与試験 (S187-3-004) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 12) Fernandez HH, et al. : Mov Disord., 2015 ; 30(4) : 500-509.(PMID:25545465)
- 13) 社内資料：海外第 III 相非盲検長期投与試験 (S187-3-005) (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.7.6) [承認時参考資料]
- 14) 社内資料：薬理試験の概要文 (2016 年 7 月 4 日承認, CTD2.4.2)
- 15) Nutt JG, et al. : Advances in Neurology, 1996 ; 69 : 493-496.(PMID:8615170)
- 16) Frankel JP, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989 ; 52(9) : 1063-1067.(PMID:2795076)
- 17) Vickers S, et al. : Drug Metab Dispos., 1974 ; 2(1) : 9-22.(PMID:4150141)
- 18) Yeh KC, et al. : Neurology, 1989 ; 39 (Suppl 2) : 25-38.(PMID:2685649)
- 19) Hinterberger H, et al. : Arch Neurol., 1972 ; 26(3) : 245-252.(PMID:5061285)
- 20) Lennernäs H, et al. : Br J Clin Pharmacol., 1993 ; 35(3) : 243-250.(PMID:8471400)
- 21) Wade DN, et al. : Nature, 1973 ; 242(5398) : 463-465.(PMID:4700902)
- 22) Merchant C, et al. : J Neural Transm Park Dis Dement Sect., 1995 ; 9(2-3) : 239-242.(PMID:8527007)
- 23) Thulin PC, et al. : Neurology, 1998 ; 50(6) : 1920-1921.(PMID:9633767)
- 24) Hammerstad JP, et al. : Ann Neurol., 1990 ; 27(5) : 495-499.(PMID:2360790)
- 25) Floud A, et al. : Biochim Biophys Acta, 1981 ; 645(2) : 165-169.(PMID:7272286)
- 26) Bergstrom M, et al. : Nucl Med Biol., 1997 ; 24(1) : 15-19.(PMID:9080470)
- 27) Deleu D, et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 1993 ; 348(6) : 576-581.(PMID:8133901)
- 28) Nutt JG, et al. : Clin Neuropharmacol., 1984 ; 7(1) : 35-49.(PMID:6367973)
- 29) Iwamoto K. et al. : J Pharm Pharmacol., 1987 ; 39(6) : 421-425.(PMID:2886598)
- 30) Vickers S, et al. : J Med Chem., 1975 ; 18(2) : 134-138.(PMID:804550)
- 31) Goodall MC, et al. : Biochem Pharmacol., 1972 ; 21(17) : 2401-2408.(PMID:4647074)
- 32) Morgan JP, et al. : Arch Neurol., 1971 ; 25(1) : 39-44.(PMID:5146410)
- 33) Bianchine JR, et al. : Clin Pharmacol Ther., 1972 ; 13(4) : 584-594.(PMID:5042372)
- 34) Wade L, et al. : Life Sci., 1975 ; 17(1) : 131-136.(PMID:1143006)
- 35) Vautier S, et al. : Neurosci Lett., 2008 ; 442(1) : 19-23.(PMID:18598736)
- 36) Campbell NRC, et al. : Clin Pharmacol Ther., 1989 ; 45(3) : 220-225.(PMID:2920496)
- 37) Campbell NRC, et al. : Br J Clin Pharmacol., 1990 ; 30(4) : 599-605.(PMID:2291872)
- 38) Gershanik OS, et al. : Mov Disord., 1988 ; 3(2) : 133-139.(PMID:3221901)

- 39) Duvoisin RC, JAMA., 1975 ; 231(8) : 845-846.(PMID:1172755)
- 40) Zwickey RE, et al. : Toxicol Appl Pharmacol., 1974 ; 29(2) : 181-195.(PMID:4283683)
- 41) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2016年7月4日承認, CTD2.4.4.5)
- 42) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2016年7月4日承認, CTD2.4.4.3)
- 43) Suter W, et al. : Mutat Res., 1984 ; 137(1) : 17-28.(PMID:6431280)
- 44) Kitamura J, et al. : Res Commun Chem Pathol Pharmacol., 1985 ; 49(3) : 415-422.(PMID:4059657)
- 45) 社内資料 : ヒドラジンのがん原性試験 (げっ歯類) (2016年7月4日承認, CTD2.6.6.8.3)
- 46) 社内資料 : 局所刺激性試験 (ミニブタ) (2016年7月4日承認, CTD2.4.4.6)
- 47) 社内資料 : DHPA 及び DHPPA の反復投与毒性試験 (ラット) (2016年7月4日承認, CTD2.4.4.7)
- 48) 社内資料 : DHPA 及び DHPPA の遺伝毒性試験 (2016年7月4日承認, CTD2.4.4.7)
- 49) Murata M, et al. : NPJ Parkinsons Dis., 2016 ; 2 : 16020.(PMID:28725701)
- 50) Murata M, et al. : Ther Adv Neurol Disord., 2018 ; 11 : 1756286418759315.(PMID:29511383)
- 51) Fernandez HH, et al. : Mov Disord., 2018 ; 33(6) : 928-936.(PMID:29570853)
- 52) Bredberg E, et al. : Eur J Clin Pharmacol., 1993 ; 45(2) : 117-122.(PMID:8223831)
- 53) Othman AA, et al. : Br J Clin Pharmacol., 2014 ; 78(1) : 94-105.(PMID:24433449)

2. その他の参考文献

- a) Galea-Debono A, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977 ; 40(2) : 162-167(PMID:864480)
 - b) Bertoni JM, et al. : Arch Neurol. 2010 ; 67(3) : 347-352.(PMID:20212233)
- 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 悪性症候群 平成20年4月 (平成26年1月一部改訂)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レボドパ・カルビドパ水和物配合経腸用液は、現在 47 カ国で承認されている（2023 年 10 月時点）。なお本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善

【用法及び用量】

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、朝の投与として 5～10mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25～200/50mg）を 10～30 分かけて投与した後、2～6mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10～120/30mg/時間）で持続投与する。なお、1 日の最大投与時間は 16 時間とする。1 回あたりの追加投与は 0.5～2.0mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5～40/10mg）とする。本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は 15mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75mg）、持続投与は 10mL/時間（レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50mg/時間）を超えないこととする。また、1 日総投与量は 100mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500mg）を超えないこととする。

外国での主な承認状況

国・地域	販売名	承認年月	国・地域	販売名	承認年月
スウェーデン	Duodopa	2004 年 1 月	リトアニア	Duodopa	2005 年 11 月
ポルトガル	Duodopa	2004 年 7 月	ルクセンブルグ	Duodopa	2005 年 11 月
デンマーク	Duodopa	2004 年 9 月	英国	Duodopa	2005 年 11 月
フランス	Duodopa	2004 年 9 月	クロアチア	Duodopa	2006 年 11 月
ノルウェー	Duodopa	2004 年 10 月	ブルガリア	Duodopa	2006 年 11 月
オーストリア	Duodopa	2004 年 11 月	スイス	Duodopa	2006 年 12 月
オランダ	Duodopa	2004 年 11 月	ルーマニア	Duodopa	2006 年 12 月
フィンランド	Duodopa	2005 年 1 月	カナダ	Duodopa	2007 年 3 月
スペイン	Duodopa	2005 年 2 月	オーストラリア	Duodopa	2008 年 2 月
キプロス共和国	Duodopa	2005 年 10 月	アルバニア	Duodopa	2009 年 3 月
スロヴァキア	Duodopa	2005 年 10 月	イスラエル	Duodopa	2010 年 5 月
スロヴェニア	Duodopa	2005 年 10 月	トルコ	Duodopa	2012 年 3 月
ドイツ	Duodopa	2005 年 10 月	南アフリカ	Duodopa	2013 年 10 月
ラトビア	Duodopa	2005 年 10 月	プエルトリコ	Duopa	2015 年 1 月
リヒテンシュタイン	Duodopa	2005 年 10 月	米国	Duopa	2015 年 1 月
アイスランド	Duodopa	2005 年 11 月	ニュージーランド	Duodopa	2015 年 5 月
アイルランド	Duodopa	2005 年 11 月	ロシア	Duodopa	2015 年 6 月
イタリア	Duodopa	2005 年 11 月	クウェート	Duodopa	2015 年 10 月
エストニア	Duodopa	2005 年 11 月	サウジアラビア	Duodopa	2016 年 3 月
ギリシャ	Duodopa	2005 年 11 月	日本	Duodopa	2016 年 7 月
チェコ共和国	Duodopa	2005 年 11 月	アラブ首長国連邦	Duodopa	2016 年 11 月
ハンガリー	Duodopa	2005 年 11 月	カタール	Duodopa	2017 年 8 月
ベルギー	Duodopa	2005 年 11 月	バーレーン	Duodopa	2021 年 11 月
ポーランド	Duodopa	2005 年 11 月			

注) 欧州及び米国における添付文書中の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

欧州

Duodopa

【効能又は効果】

パーキンソン病治療薬の利用可能な併用投与によって十分な結果が得られていない場合における、重度の運動機能の日内変動及び運動過多/ジスキネジアを伴う進行期レボドパ反応性パーキンソン病の治療に適応とされる。

【用法及び用量】

Duodopa は、持続的な腸内投与を行うゲル剤である。長期間にわたって投与する場合、経皮内視鏡的胃瘻造設術によって外側に経腹壁チューブ、内側に腸チューブを留置し、永久チューブを通じて十二指腸又は空腸上部に携帯型ポンプでゲル剤を直接投与する。あるいは、何らかの理由で経皮内視鏡的胃瘻造設術が適当でない場合、放射線的胃空腸瘻造設術を検討してもよい。腹腔ポートの設置及び用量調節は、神経内科外来と協力して実施すること。

永続的な経皮内視鏡的胃瘻造設術による空腸チューブ (PEG-J) の留置前に、経鼻十二指腸/経鼻空腸チューブによる治療方法に対して患者が望ましい反応を示すか否かを判断するために、同方法の一時的な施行を検討すること。医師がこの評価を不要と判断した場合、経鼻空腸チューブの試験段階を実施せずに、PEG-J の留置によって治療を直接開始してもよい。用量は、個別患者の最適な臨床反応に応じて調節する。すなわち、オフエピソード (運動緩慢) の回数及び期間を最小化し、かつ、日常生活に支障を来さずジスキネジアを伴うオン時間を最小化することにより、日中の機能的オン時間を最大化する。用量の項に記載した推奨を参照のこと。

Duodopa は単剤療法として投与を開始する。必要に応じて、パーキンソン病のその他の医薬品を同時に投与してもよい。Duodopa を投与する場合、CADD-Legacy1400 ポンプ (CE マーク) のみを使用すること。携帯型ポンプの使用説明マニュアルは、ポンプと一緒に提供される。

永久チューブを用いた Duodopa 投与は、チューブを除去し、創傷を治癒させることによっていつでも中止可能である。その場合、レボドパ・カルビドパを含有する経口医薬品を用いて治療を継続すること。

用量：

Duodopa の 1 日合計用量は、個別に調節した以下の 3 種類の用量によって構成される：約 16 時間にわたって投与する 1) 朝のボーラス用量、2) 継続的な維持用量、及び 3) 追加のボーラス用量。投与は通常、患者が覚醒している時間内に行う。ただし、医学的に正当な理由がある場合、最大 24 時間投与してもよい。

薬剤カセットは使い捨てであり、たとえ本剤が多少残っていたとしても、24 時間を超えて使用してはならない。開封したカセットを再使用しないこと。

保管期間の終了までに、ゲル剤はわずかに黄色に変色することがある。このような変色が見られても、本剤の濃度及び治療には影響しない。

朝の用量：朝のボーラス用量をポンプによって投与し、速やか (10~30 分以内) に治療量水準を達成する。用量は、患者の過去の朝の投与量+チューブの充填量に基づいて算出すること。通常、朝の合計用量は、レボドパ 100mg~200mg に対応する 5~10mL である。朝の合計用量は 15mL (レボドパ 300mg) を超えてはならない。

継続的な維持用量：維持用量は 2mg/時 (0.1mL/時) 単位で調節可能である。用量は、患者の過去のレボドパの 1 日投与量に基づいて算出すること。補助的な医薬品を中止した場合、Duodopa の用量を調節する。継続的な維持用量は個人に合わせて調節する。継続的な維持用量は 1~10mL/時 (レボドパ 20mg~200mg/時) の範囲内を維持し、通常、2~6mL/時 (レボドパ 40~120mg/時) とする。

最大 1 日推奨量は 200mL である。例外的により高用量が必要な場合がある。

例：

Duodopa としてのレボドパの 1 日投与量：1640mg/日

朝のボーラス用量：140mg=7mL (腸チューブの充填量を除く)

継続的な維持用量：1500mg/日

1500mg/日：20mg/mL=Duodopa75mL/日

16 時間の投与量：75mL/16 時間=4.7mL/時

追加のボラス用量：患者が日中に運動減少を発現した場合に必要な応じて投与する。追加用量は個人に合わせて調節するが、通常、0.5～2.0mL とする。まれに、より高用量が必要な場合がある。追加のボラス用量が 1 日あたり 5 回以上必要な場合、維持用量を増量すること。

初回の用量設定後、数週間にわたって朝のボラス用量、維持用量、及び追加のボラス用量を微調整すること。

治療のモニタリング：治療反応の急激な悪化が生じ、運動機能の日内変動の再発を伴う場合、チューブの遠位部分が十二指腸/空腸から胃へと外れたことが疑われる。チューブの位置を X 線によって確認し、チューブの先端を十二指腸/空腸に再配置すること。

特別な集団

小児集団

重度の運動機能の日内変動及び運動過多/ジスキネジアを伴う進行期レボドパ反応性パーキンソン病の適応に関して、小児集団を対象とした Duodopa の使用経験はない。

高齢者集団

高齢患者を対象としたレボドパ・カルビドパの使用については豊富な経験が蓄積されている。高齢者集団を含め、全ての患者集団の用量は、用量設定によって個人に合わせて調節する。

腎機能/肝機能障害

腎機能又は肝機能障害の患者を対象としたカルビドパ及びレボドパの薬物動態に関する試験は実施されていない。Duodopa 投与は、(個別に最適化したレボドパ及びカルビドパの血漿中曝露量に対応する) 最適な効果が得られるように個人に合わせて用量を設定する。従って、肝機能又は腎機能障害がレボドパ及びカルビドパ曝露量に及ぼす潜在的な影響を用量設定において間接的に考慮する。患者が重度の腎機能及び肝機能障害の場合、用量設定は慎重に実施すること。

治療の中断

急激な減量が必要な場合、又は Duodopa 投与を中止する必要がある生じた場合 (特に、患者が抗精神病薬を服用している場合)、患者を慎重に観察すること。

認知症が疑われる、又は認知症と 診断される場合において錯乱の閾値が低下するときには、看護スタッフ又は介護者のみが患者のポンプを取り扱うこと。

提供された説明書に従い、カセットを使用する直前のタイミングで、カセットを携帯型ポンプに取り付け、システムを投与用の経鼻十二指腸チューブ又は十二指腸/空腸チューブに接続すること。

(2023 年 10 月)

米国

Duopa

【効能又は効果】

DUOPA は、進行期パーキンソン病患者における運動機能の日内変動の治療に適応とされるカルビドパ (芳香族アミノ酸脱炭酸反応の阻害薬) とレボドパ (芳香族アミノ酸) との配合剤である。

【用法及び用量】

- DUOPA の最大 1 日推奨量はレボドパ 2000mg (1 日あたりカセット 1 個) であり、16 時間をかけて投与する。
- DUOPA を開始する前に、患者の治療薬をあらゆる剤形のレボドパから経口カルビドパ/レボドパ即放錠 (比率 1 : 4) に切り替えること
- 患者の臨床反応に応じて合計 1 日量を設定すること
- CADD[®]-Legacy1400 携帯型注入ポンプを使用し、経皮内視鏡的胃瘻造設術により留置される空腸チューブ (PEG-J) を通じて空腸に DUOPA を投与すること

(2022 年 3 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

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が望ましい。動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

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。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験（ラット）でカルビドパの乳汁移行が報告されている。

<オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

Pregnancy Category B3（2024年1月）

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<米国及び欧州の添付文書情報>

出典	記載内容
米国の添付文書（2022年3月）	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of DUOPA in pregnant women. In animal studies, carbidopa-levodopa has been shown to be developmentally toxic (including teratogenic effects) at clinically relevant doses (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> When administered to pregnant rabbits throughout organogenesis, carbidopa-levodopa caused both visceral and skeletal malformations in fetuses at all doses and ratios of carbidopa-levodopa tested. No teratogenic effects were observed when carbidopa-levodopa was administered to pregnant mice throughout organogenesis. There was a decrease in the number of live pups delivered by rats receiving carbidopa-levodopa during organogenesis.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Levodopa has been detected in human milk after administration of carbidopa-levodopa. There are no data on the presence of carbidopa in human milk, the effects of levodopa or carbidopa on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, inhibition of lactation may occur because levodopa decreases secretion of prolactin in humans. Carbidopa is excreted in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DUOPA and any potential adverse effects on the breastfed infant from DUOPA or from the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
EU の添付文書 (2023 年 10 月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of levodopa/carbidopa in pregnant women. Studies in animals have shown reproduction toxicity (see section 5.3). Duodopa is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the benefits for the mother outweigh the possible risks to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Levodopa and possibly levodopa metabolites are excreted in human milk. There is evidence that lactation is suppressed during treatment with levodopa.</p> <p>It is unknown whether carbidopa or its metabolites are excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of carbidopa in breast milk.</p> <p>There is insufficient information on the effects of levodopa/carbidopa or their metabolites in newborns/infants. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Duodopa.</p> <p><u>Fertility</u> No adverse reactions on fertility have been observed in preclinical studies with carbidopa or levodopa alone. Fertility studies in animals have not been conducted with the combination of levodopa and carbidopa.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載はなく、米国及びEUの添付文書とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 3 月)	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
EU の添付文書 (2023 年 10 月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special Populations</u> <i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of Duodopa in the paediatric population in the indication of advanced levodopa-responsive Parkinson's disease with severe motor fluctuations and hyper-/dyskinesia.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties <u>Pediatric population</u></p> <p>The safety of Duodopa in patients under 18 years of age has not been established and its use in patients below the age of 18 is not recommended.</p>

XIII. 備考

1. 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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド
- ・PEG-J アフターケアマニュアル

患者向け資料

- ・デュオドーパ患者さん用ポケットガイド（L-ドパ持続経腸療法用 J チューブ）
- ・デュオドーパ患者さん用ポケットガイド（アツヴィ J チューブ）

(<https://www.abbvie.co.jp/>, <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 参照)

