

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

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤

ヴィアレブ® 配合持続皮下注
VYALEV® combination subcutaneous infusion

剤形	注射剤
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バイアル（10mL）中：ホスレボドパ 2400 mg 及びホスカルビドパ 120 mg（無水物として）を含有
一般名	和名：ホスレボドパ（JAN），ホスカルビドパ水和物（JAN） 洋名：Foslevodopa（JAN），foslevodopa（INN） Foscarbidopa Hydrate（JAN），foscarbidopa（INN）
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：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
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2022年12月作成の添付文書（第1版）の記載に基づき作成した。

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「XII. 参考資料」、「XIII. 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	49
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	49
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	49
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	49
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	49
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	49
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	52
1. 販売名	4	8. 副作用	53
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	61
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	62
5. 化学名(命名法)又は本質	5	12. その他の注意	62
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	64
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	64
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	65
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	70
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7	1. 規制区分	70
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	70
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	70
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	70
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	70
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	70
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	70
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	70
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	70
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	70
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	70
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	71
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	71
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	71
V. 治療に関する項目	10	X I. 文献	72
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	72
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	72
3. 用法及び用量	10	X II. 参考資料	73
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	73
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	73
VI. 薬効薬理に関する項目	38	X III. 備考	74
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	74
2. 薬理作用	38	2. その他の関連資料	74
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	43		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	43		
4. 吸収	44		
5. 分布	45		
6. 代謝	46		
7. 排泄	47		
8. トランスポーターに関する情報	48		
9. 透析等による除去率	48		
10. 特定の背景を有する患者	48		
11. その他	48		

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₆	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 16	0 から 16 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24	0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _t	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COMT	catechol- <i>O</i> -methyltransferase	カテコール- <i>O</i> -メチルトランスフェラーゼ
DDC	DOPA decarboxylase	ドパ脱炭酸酵素
DDCI	DOPA decarboxylase inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害薬
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions questionnaire	EuroQol 5 項目質問票
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LCIG	levodopa-carbidopa intestinal gel	レボドパ/カルビドパ経腸用液
LD	levodopa	レボドパ
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale	国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度
M-EDL	Motor Aspects of Experiences of Daily Living	日常生活における運動症状
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
PDQ-39	PD Questionnaire-39 item	パーキンソン病質問票
PDSS-2	PD Sleep Scale-2	パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	QTc using Fridericia's correction formula Fridericia	Fridericia 補正式による補正 QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
T _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パーキンソン病は、慢性に進行する神経変性疾患であり、2016年において、全世界で約610万人のパーキンソン病患者が存在し、年齢で標準化した有病率は10万人あたり77-114人と推定されている¹⁾。パーキンソン病の有病率は、男女ともに年齢に伴い顕著に増加するとされている²⁾。パーキンソン病は中脳の黒質線条体系のドーパミン作動性ニューロンの進行性変性を特徴とし、その臨床所見は運動症状と非運動症状から特徴付けられる³⁾。脳内ドーパミン（神経伝達物質）が漸減することにより、動作緩慢、筋固縮、振戦、やがて姿勢不安定などの運動症状が発現する⁴⁾。神経変性に関連してその他の神経が変化することにより随伴する非運動症状が誘発され、患者の生活の質（以下「QOL」）に影響をもたらす³⁾⁴⁾。

現在、パーキンソン病治療においてはレボドパ製剤を中心とした経口薬から治療を開始し、経口薬では運動症状が十分にコントロールできなくなった際には、機器を用いた治療に移行することが勧められている⁵⁾。一方で、本邦で承認されている医療機器デバイス治療は手術を伴うことから、経口薬以外にも手術の不要な治療デバイスが求められてきた。そこで、パーキンソン病治療における標準治療の中心的な役割を担っているレボドパ・カルビドパの新規投与方法開発が開始されたが、その課題は、レボドパ及びカルビドパいずれも生理的 pH レベル付近で水溶性が低いことにあった³⁹⁾。ヴィアレブ（以下、本剤）は、米国アヅヴィ社がレボドパ及びカルビドパの分子構造を改良して開発したものであり、レボドパ-4'-リン酸エステル（ホスレボドパ）及びカルビドパ-4'-リン酸エステル（ホスカルビドパ）から成る製剤である。両分子とも *in vivo* で内因性アルカリホスファターゼにより速やかにレボドパ及びカルビドパに生体内変換されるプロドラッグである¹⁹⁾。ホスレボドパ及びホスカルビドパはともに水への溶解性が高い³⁹⁾ため、薬液濃度を高めることができ、この高濃縮溶液により、本剤は、小型の携帯型注入ポンプを介して、個々の患者の治療用量に幅広く対応しながら、1日24時間にわたって持続的に皮下投与することができるものである。

また本剤は外科手術を行うことなく、皮下投与を行うことができる。加えて、日中及び夜間を問わず、血漿中レボドパ曝露量を維持できるため、個々の患者の症状に合わせて、持続的なドーパミン作動性刺激の実現が期待できる。

国内での臨床開発プログラムでは、デュオドーパ（レボドパ/カルビドパ配合経腸用液）の有効性の外挿を可能とした海外非盲検第I相試験 M17-220 試験において、デュオドーパとの PK の類似性が示された。さらに、健康被験者を対象とした本剤の単回 24 時間持続皮下注入時の安全性、忍容性及び PK を評価する国際共同非盲検第I相試験 M16-769 試験、本剤の 52 週間投与の局所及び全身の安全性と忍容性の評価及び有効性を調査する国際共同非盲検単群第III相試験（M15-741 試験）、並びに M15-741 試験の非盲検継続単群第III相試験（M15-737 試験）の 3 試験において有効性及び安全性が確認されたことにより、承認申請を行い、2022 年 12 月に製造販売承認を取得した。

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. [国際共同第III相試験（M15-741 試験）]

1 日あたりの平均オフ時間はベースライン 5.90 時間から投与 52 週時点で 2.52 時間であった。1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアのない平均オン時間はベースライン 9.14 時間から投与 52 週時点で 12.99 時間であった。

本試験には本邦の承認用量を超えて投与された症例が含まれている。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. [海外第Ⅲ相試験 (M15-736 試験)]

投与 12 週時における, 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変化量は, 本剤投与群 2.72 時間に対し, 経口レボドパ/カルビドパ投与群 0.97 時間であり, 本剤投与群での有意な改善が検証された ($p < 0.01$, MMRM による反復測定分散分析) (検証的評価項目).

本試験には本邦の承認用量を超えて投与された症例が含まれている.

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

4. 本剤は患者個々のニーズに合わせて用量の調整が可能^{*}である.

※持続投与の注入速度は 0.01 ml/時間 (レボドパとして約 1.7 mg/時間) 単位で調整可能

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

5. 本剤の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, 注入部位感染があらわれることがある. 主な副作用は注入部位紅斑 (44.7%), 注入部位結節 (23.6%), 注入部位浮腫 (16.4%), 注入部位疼痛 (15.7%) 等であった (承認時).

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は治療導入手術を行うことなく continuous dopaminergic stimulation (CDS : 持続的ドパミン刺激療法) を実現する治療法として開発された.

(「I. 1. 開発の経緯」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料, 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 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「XⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資料: 患者さん向けガイド (「XⅢ. 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	

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.

(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) 本剤投与システム使用のための施設要件はそれぞれ以下の全てを満たすこととする.

1. パーキンソン病治療経験の豊富な脳神経疾患治療を専門とする医師が在籍する施設
2. 本剤の注入部位事象発生時に, 自施設で十分な対応が可能, または近隣の皮膚科医への相談により十分な対応が可能であること
3. アッヴィ合同会社が依頼する本剤投与システムの安全対策に協力が可能な施設

2) 本剤の出荷条件は以下のとおりとする.

以下 1~2 の条件を満たす施設に本剤の出荷を行う.

1. 前項 1) の施設要件を満たすこと

2. 上記施設要件を満たす施設の関係者が、本投与システムに関する医療従事者向けトレーニングの履修を完了していること

但し、院外処方のため調剤薬局へ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の薬剤師が、アヅヴィ合同会社の医薬情報担当者による本剤の情報提供を受けていること。

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"> ・注入部位事象(注入部位感染及び重篤な注入部位反応) ・幻覚・錯乱・抑うつ ・悪性症候群 ・溶血性貧血・血小板減少症 ・突発的睡眠 ・閉塞隅角緑内障 ・悪性黒色腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ニューロパチー 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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安全性情報を収集して医療機器メーカーと定期的に情報を交換し、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"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓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
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び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"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布 ・患者向け資材（患者さん向けガイド）の作成・配布 ・適正使用の確認

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ヴィアレブ配合持続皮下注

(2) 洋名：

VYALEV combination subcutaneous infusion

(3) 名称の由来：

「VYA- (via：～を通じて), -LEV (Levodopa：レボドパ)」と「VYA- (vibrant：活気に満ちた), -LEV (Levodopa：レボドパ)」の2つに由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ホスレボドパ (JAN)

ホスカルビドパ水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Foslevodopa (JAN), foslevodopa (INN)

Foscarbidopa Hydrate (JAN), foscarbidopa (INN)

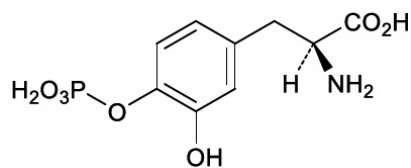
(3) ステム

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

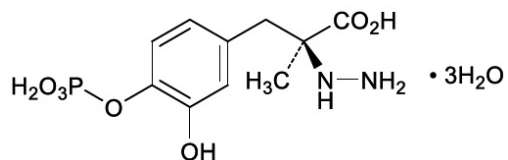
ホスレボドパ

構造式：



ホスカルビドパ水和物

構造式：



4. 分子式及び分子量

ホスレボドパ

分子式：C₉H₁₂NO₇P

分子量：277.17

ホスカルビドパ水和物

分子式：C₁₀H₁₅N₂O₇P・3H₂O

分子量：360.25

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：

レボドパ-4'-リン酸エステル（ホスレボドパ [レボドパのプロドラッグ]）及びカルビドパ-4'-リン酸エステル（ホスカルビドパ [カルビドパのプロドラッグ]）である。

化学名：

ホスレボドパ

3-Hydroxy-*O*-phosphono-L-tyrosine

ホスカルビドパ水和物

(2*S*)-2-Hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonoxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：ABBV-951

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ホスレボドパ

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。

ホスカルビドパ水和物

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。

(2) 溶解性

各種 pH 溶液に対するホスレボドパの溶解性 (25℃)

溶解後の pH	溶解度 (mg/mL)
0.06	27.33
0.24	21.79
0.54	16.31
0.85	14.22
1.10	12.82
1.43	12.46
1.86	13.92
2.25	18.67
2.73	42.05
3.26	140.1
3.67	420.6
3.78	564.1
3.89	644.1
4.05	717.4

各種 pH 溶液に対するホスカルビドパ水和物の溶解性 (25℃)

溶解後の pH	溶解度 (mg/mL)
0.23	27.68
0.56	17.40
0.89	12.95
1.13	10.75
1.47	10.23
1.91	10.02
2.47	23.72
2.75	37.84
3.28	79.88
3.41	138.5

(3) 吸湿性

ホスレボドパ

吸湿性を示さない。

ホスカルビドパ水和物

結晶格子内の水和水を超える吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

ホスレボドパ

融点：約 217.8℃ (分解)

ホスカルビドパ水和物

融点：約 153°C

(5) 酸塩基解離定数

ホスレボドパ

pKa=0.7, 2.2, 4.8, 9.5 及び 11.6

ホスカルビドパ水和物

pKa=0.8, 2.2, 4.9, 7.5 及び 11.7

(6) 分配係数

ホスレボドパ

-9.75 未満 (1-オクタノール/緩衝液 (pH 7.4))

ホスカルビドパ水和物

-9.02 未満 (1-オクタノール/緩衝液 (pH 7.4))

(7) その他の主な示性値

ホスレボドパ

特になし

ホスカルビドパ水和物

特になし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

ホスレボドパ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 (二重) / ポリエチレン容器	24 ヶ月	規格内
	30°C/65%RH		24 ヶ月	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50°C/75%RH		0.5 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lx・h 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	石英容器	—	規格内

測定項目：性状，純度試験，定量等

ホスカルビドパ水和物

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	ポリエチレン袋 (二重)	18 ヶ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	30°C/75%RH		1.5 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lx・h 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	石英容器	—	規格内

測定項目：性状，純度試験，定量等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー，赤外吸収スペクトル

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	注射剤（バイアル）
色・性状	無色～黄色又は褐色の澄明な液で、赤み若しくは紫みを帯びる又は僅かに乳白光を発することもある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.0～7.8

浸透圧比：7（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

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	ヴィアレブ配合持続皮下注
有効成分	10 mL 中にホスレポドパ 2400 mg 及びホスカルビドパ 120 mg（無水物として）を含有する。
添加剤	水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量

注）本剤の 10 mL の採取を可能にするため、11.0 mL がバイアルに過量充填される。

(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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ガラスバイアル	18 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	ガラスバイアル/ 紙箱	—	規格内

測定項目：性状，純度試験，定量等

使用時安定性試験

本剤につき，5℃で18 ヶ月保管後に30℃で2 ヶ月追加保管した結果，規格内であった。

注）本剤の使用に際しては，14. 適用上の注意及びパッケージ記載の使用期限に留意すること。

14. 適用上の注意（抜粋）

14.1.2 室温（30℃以下）での保管は28日間を超えないこと。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 包装

ヴィアレブ配合持続皮下注：7 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：無色透明の Type I ホウケイ酸ガラスバイアル

ゴム栓：20 mm のフッ素樹脂コート臭化ブチルゴム

アルミニウムキャップ：フリップオフ機能付き 20 mm のアルミニウムキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

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

5.1 臨床試験において、本剤の投与により高頻度に注入部位関連事象が認められ、重篤な注入部位蜂巣炎や注入部位膿瘍により投与中止に至った例も報告されている。本剤の安全性、忍容性も十分に理解した上で本剤使用の適切性を慎重に判断すること。[8.2, 11.1.7, 17.1.1, 17.1.2 参照]

5.2 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)

5.1 M15-741 試験及び M15-736 試験において、本剤の投与により高頻度に注入部位関連事象が認められ、重篤な症例も報告されたため、本剤の安全性、忍容性も十分に理解した上で本剤使用の適切性を慎重に判断することとした。

5.2 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1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。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、本剤を0.15～0.69 mL/時間(レボドパ換算量として約26～117 mg/時間)で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤0.6～2.0 mL(レボドパ換算量として約100～350 mg)を投与する。追加投与は本剤を1回あたり0.1～0.3 mL(レボドパ換算量として約17～51 mg)で投与する。

本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1日総投与量は16.67 mL(レボドパ換算量として2840 mg)を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量の設定は、評価試験(M15-736試験, M15-741試験, M15-737試験)において実際に行われた方法に従って設定した。

本剤は、レボドパカルビドパ配合経腸用液の用法と同様に、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、負荷投与ののち持続投与する。その後は患者の症状により、投与量を調節する。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。

本剤の初回1日投与量は、本剤投与開始前の覚醒時間(16時間)の経口レボドパ量を考慮し、その量を24時間に増加させるという方法で決定することとし、1日投与量は、1時間あたりの注入速度に変換し、24時間持続皮下投与することとした。16時間より長い又は短い覚醒時間に基づきレボドパ量を算出する場合、16時間のレボドパ量に調整することとし、16時間に調整するためには、患者の通常の覚醒時間でレボドパ量を割り16を乗ずる。

本剤初回注入速度の1時間あたり注入速度への変換アルゴリズムは、24時間にわたり運動症状を十分にコントロールできる量として、本剤投与中のレボドパに対するレボドパカルビドパ配合経腸用液の投与時のレボドパのバイオアベイラビリティ(=0.92)、ホスレボドパ中のレボドパの分子量(ホスレボドパ:レボドパ=1.41:1)、製剤の濃度(ホスレボドパ240 mg/mL)、及び24時間曝露が考慮されている。

本剤の持続投与の用量 0.15～0.69 mL/時間は、M15-736 試験で用いた持続投与の用量 (0.15～1.04 mL/時間)、M15-741 試験及び M15-737 試験で用いた持続投与の用量 (0.17～1.04 mL/時間)、臨床試験における 1 日最大投与量レボドパ換算量の分布、及びレボドパ/カルビドパ配合経腸用液の 1 日総レボドパ投与量 2000 mg の定常状態との比較に基づいて設定された。

負荷投与量は、本剤での治療開始前の 1 日のうち最初の経口レボドパ/カルビドパ水和物製剤の投与量に基づき設定されることとした。M15-736 試験の規定、及び実臨床における経口レボドパ含有製剤は 50 mg 幅で投与量が調節されることを踏まえ、本剤 0.6～2.0 mL (レボドパ換算量にして約 100～350 mg) とした。M15-741 試験では負荷投与にレボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害薬の経口製剤が用いられたことから、負荷投与に経口レボドパ/カルビドパ水和物製剤を使用することも可能とした。

追加投与量の 0.1～0.3 mL は、M15-741 試験及び M15-737 試験で実際に使用された用量と同様で、M15-741 試験及び M15-737 試験での設定はレボドパ/カルビドパ配合経腸用液の追加投与量及び実臨床を参考に決定された。

持続及び追加投与量は症状により適宜増減するが、その投与量は、オン時間を最大にし、同時にオフ時間並びに日常生活に支障をきたすジスキネジアを伴うオンの回数及び時間を最小にする臨床反応が達成できるように、最適な用量に調節される。1 日総投与量は 16.67 mL を超えないこととした。

1 日総投与量 16.67 mL (レボドパ換算量として 2840 mg, ホスレボドパとして 4000 mg) は、レボドパ/カルビドパ配合経腸用液でレボドパの 1 日総投与量を 2000 mg (朝にレボドパ/カルビドパ 200/50 mg を投与し、その後 16 時間かけてレボドパ/カルビドパ 1800/450 mg を注入投与) としたとき、ホスレボドパ 4000 mg (レボドパ換算量として 2840 mg) の定常状態における曝露量は同水準であり、レボドパ 1 日投与量 2840 mg は、M15-741 試験の被験者の約 90% をカバーしていることから設定された。

なお、全体集団における 1 日最大レボドパ量は、M15-741 試験では 3838.0 mg, M15-737 試験では 3968.2 mg, M15-736 試験では 3887.5 mg, 日本人集団における 1 日最大レボドパ量は、M15-741 試験では 1950.7 mg, M15-737 試験では 2304.9 mg であった。

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 本剤の投与には、専用の投与システム (輸液ポンプ (ヴィアフェューザー)、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ) を用いること。

7.2 本剤の投与開始時に使用中のすべてのレボドパ含有製剤及び COMT (カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ) 阻害剤を中止すること。

7.3 本剤の投与は以下に従い行うこと。

7.3.1 レボドパ量の算出

本剤投与前の覚醒時間 (通常 16 時間/日) に服用したすべてのレボドパ含有製剤 (カルビドパ/レボドパ/COMT 阻害剤の配合剤及びレボドパ・カルビドパ水和物経腸用液を含む) のレボドパ量の合計を算出する。覚醒時間以外の投与 (夜間投与等) も含め、レスキュー薬のレボドパ製剤やその他のパーキンソン病治療薬は計算に含めない。COMT 阻害剤を 24 時間以内に投与した場合、COMT 阻害剤の用量にかかわらず、レボドパ量の合計に 1.33 を乗じること。

7.3.2 持続注入速度の決定

本剤の開始注入速度は、患者が覚醒時間に服用するレボドパ量を、24 時間持続投与に換算することで決定する。算出したレボドパ量に基づき、表 1 に従い本剤の開始注入速度を設定する。

表 1 に示す本剤の 1 時間あたりの注入速度は、覚醒時間 (通常 16 時間) における患者ごとのレボドパ量に基づく。16 時間より長い又は短い覚醒時間に基づきレボドパ量を算出する場合、レボドパ量を 16 時間に換算する。16 時間に換算するため、患者の通常の覚醒時間でレボドパ量を割り 16 を乗じて 16 時間のレボドパ量に調整後、表 1 を参照し本剤の開始注入速度を決定すること。なお、ここで算出した注入速度は、ポンプの設定時に基本注入速度として入力すること。

表1 本剤の1時間ごとの推奨開始注入速度

覚醒時間（16時間）に投与したすべての経口レボドパ含有製剤に基づくレボドパ量（mg）	24時間投与における，本剤の推奨開始注入速度（mL/時間） ^{a)}
400未満	0.15
400-499	0.15-0.17
500-599	0.17-0.20
600-699	0.20-0.24
700-799	0.24-0.27
800-899	0.27-0.30
900-999	0.30-0.34
1000-1099	0.34-0.37
1100-1199	0.37-0.40
1200-1299	0.40-0.44
1300-1399	0.44-0.47
1400-1499	0.47-0.51
1500-1599	0.51-0.54
1600-1699	0.54-0.57
1700-1799	0.57-0.61
1800-1899	0.61-0.64
1900-1999	0.64-0.68
2000以上	0.69

a) 1時間あたりの投与速度は以下の式を用いて算出する。Xはレボドパ量を決定するために使用する患者の覚醒時間数（例：上の表ではX=16）とする。
 1時間あたりの注入速度（mL/時間） = [(レボドパ量×0.92×1.41)/240]/X

7.3.3 負荷投与量の決定

- (1) 本剤の投与は，患者のオフ状態，オン状態のいずれの状態でも開始できる。オン状態で本剤の投与を開始する場合，負荷投与なしに持続投与を開始することができる。
- (2) 患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合（又はポンプが3時間以上停止しており，かつレボドパ含有製剤を服用していない場合）は，症状を速やかにコントロールするために，持続投与を開始する直前に負荷投与を行う。負荷投与は，ポンプの機能又は経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤の服用のいずれで実施してもよい。なお，負荷投与量は，本剤での治療開始前の1日のうち最初の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤の投与量に基づき決定する。ポンプに設定する本剤の推奨負荷投与量（mL）及びおおよそのレボドパ換算量（mg）を表2に示す。

表2 本剤の推奨負荷投与量

本剤の負荷投与量（mL）	おおよそのレボドパ換算量（mg）
0.6	100
0.9-1.2	150-200
1.5-1.8	250-300
2.0	350

本剤0.1 mL中にホスレボドパ24 mgを含有する（レボドパとして約17 mgに相当）。ポンプは0.1 mL単位で負荷投与量を設定することができる。

7.3.4 持続注入速度の調節

患者が最適な治療効果が得られるように，注入速度を調整し，その注入速度で24時間にわたり持続的に投与する。注入速度は0.01 mL/時間（レボドパとして約1.7 mg/時間に相当）単位で調節できる。

基本注入速度に加え，ポンプにはさらに2種類の注入速度（低又は高）を追加で設定できる。医師が予め設定した2種類の追加の注入速度から，活動量に応じて，夜間に投与量を減量する，又は長時間の活動のために投与量を増量するなど，患者が選択できる。

7.3.5 追加投与

持続投与中に発現する急性のオフ症状を管理するため、患者自身が追加投与できるよう、医師はポンプに追加投与機能を設定できる。追加投与量は表3に示す5つから1つを選択し設定する。1時間あたりの追加投与は1回を超えないこととし、1日24時間の投与期間中に5回以上の追加投与が行われた場合は、基本注入速度の変更を検討すること。

表3 本剤の追加投与量の選択肢

本剤の追加投与量 (mL)	おおよそのレボドパ換算量 (mg)
0.10	17
0.15	25.5
0.20	34
0.25	42.5
0.30	51

7.4 本剤の投与を1時間以上中断した場合は、輸液セットの汚染や閉塞のリスク低減のため、新しい輸液セットを使用し、投与部位を変えることが望ましい。3時間を超えて投与を中断した場合は、患者自身で負荷投与を行い、速やかに症状をコントロールするよう指導すること。本剤の投与を長時間（24時間超）中断又は中止した場合は、適切なドパミン作動薬（経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤等）を投与すること。

7.5 投与開始時及び増量時には特に副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量等の適切な処置を行うこと。

(解説)

- 7.1 本剤の投与には、臨床試験で使用した医療機器を用いることで有効性及び安全性が担保されると考えたため、専用品を使用することとした。
- 7.2 臨床試験において本剤の投与開始時に使用していたレボドパ含有製剤及び COMT 阻害剤を中止したため、同様に中止することとした。
- 7.3.1 本剤投与前のレボドパ量の算出のためには本剤のレボドパ換算量とデュオドーパを含むレボドパ含有製剤のレボドパ量は同量とした。また、COMT 阻害剤を使用していた場合は、Tomlinson らの論文⁶⁾を参考に1.33を乗ずることとした。
- 7.3.2 注入速度の決定は、M15-741 及び M15-737 試験（最低速度 0.17 mL/時間）、並びに M15-736 試験（最低速度 0.15 mL/時間）で投与した方法に準じたが、患者利便性を考慮し、低速下限値の 0.15 mL/時間を推奨開始注入速度に含めた。
- 7.3.3 オン状態から本剤を開始する場合、必ずしも負荷投与は必要ないと判断した。オフ状態から投与を開始するもしくはポンプを中断して3時間以上経過し、かつその間にレボドパ含有製剤を服用していない場合は、速やかに症状のコントロールを行うため、負荷投与を行ったほうが良いと考えた。その際、M15-736 試験で行ったポンプによる負荷投与及び M15-741 試験で行った経口レボドパカルビドパ製剤による負荷投与のどちらを行ってもよいこととした。
- 7.3.4 必要なレボドパ量は個々の患者によって異なるため、症状に応じて医師が投与速度を調節できることとした。注入速度はポンプの仕様に合わせて 0.01 mL/時間単位で調節できることとした。追加の注入速度については、M15-741 及び M15-737 試験において、医師の判断により基本となる注入速度の±20%（必要に応じて治験依頼者と相談した後 20%を超える差の速度も使用された）で、追加の注入速度が使用され、安全性及び有効性を検討した。上記の試験結果に基づき、添付文書案でも同様に設定した。安全確保の観点から追加の注入速度の設定は医師が行い、医師が設定した範囲で、追加の注入速度への切り替えを患者が行うこととした。
- 7.3.5 追加投与は、M15-741 及び M15-737 試験で使用した5つの用量（レボドパ換算量で20～50 mg）の中から医師が患者に最適と判断した用量を選択し設定する。レボドパカルビドパ配合経腸用液と同様に、M15-741 及び M15-737 試験でも実施されたとおりに、24時間以内に5回以上追加投与が行われた場合、基本注入速度の増加を考慮することとした。

7.4 1 時間未満の短時間の中断であれば追加の処置不要, 1 時間以上中断した場合は, 輸液セットの汚染や閉塞のリスク低減のため, 輸液セットの交換, 3 時間を超えて中断した場合は負荷投与の実施が推奨される。以上 3 点は M15-741 及び M15-737 試験で実施したとおりである。また, 24 時間超中断した場合に, 症状コントロールのため経口レボドパ含有製剤を使用していたのも M15-741 及び M15-737 試験と同様である。なお, 本剤の投与を 3 時間以上中断し, かつ他のレボドパ含有製剤を投与していない場合には, 負荷投与が推奨されることから, 「ポンプが 3 時間以上停止しており, かつレボドパ含有製剤を服用していない場合」は負荷投与を行うこととした。

7.5 M15-741 試験において, 本剤を高用量で投与した場合に, 注入部位関連事象及び幻覚関連事象の発現割合が高い傾向が認められたことを踏まえて, 投与開始時及び増量時には特に副作用の発現に注意し, 異常が認められた場合には本剤の減量等の適切な処置を行うこととした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験デザイン及び目的	
評価資料					
海外	I	M16-769	健康成人男女 (日本人を含む)	56 (24)	ホスレボドパ/ホスカルビドパの安全性, 忍容性及び薬物動態を評価する試験
	I	M17-220	健康成人男女	25	ホスレボドパ/ホスカルビドパ投与後のバイオアベイラビリティとレボドパ/カルビドパ配合経腸用液及び経口レボドパ/カルビドパ製剤投与後のバイオアベイラビリティを比較する薬物動態試験
	III	M15-736	進行期 パーキンソン病患者	141	経口レボドパ/カルビドパ製剤に対するホスレボドパ/ホスカルビドパの有効性, 安全性及び忍容性を比較する, ランダム化, 二重盲検, ダブルダミー, 実薬対照試験 (米国及びオーストラリア)
国際共同	III	M15-741	パーキンソン病患者 (日本人を含む)	244 (27)	ホスレボドパ/ホスカルビドパの持続皮下注入による 1 日 24 時間投与時の安全性及び忍容性を評価する 52 週間, 非盲検, 単群試験 (オーストラリア, ベルギー, カナダ, デンマーク, ドイツ, イタリア, 日本, オランダ, ロシア, スペイン, スウェーデン, イギリス及び米国)
	III	M15-737	パーキンソン病患者 (日本人を含む)	116 (12)	ホスレボドパ/ホスカルビドパの持続皮下注入による 1 日 24 時間投与時の安全性及び忍容性を評価する M15-741 試験の非盲検継続試験 (オーストラリア, ベルギー, カナダ, デンマーク, イタリア, 日本, オランダ, スペイン, イギリス及び米国)
参考資料					
海外	I	M15-733	健康成人男女	34	ホスレボドパ/ホスカルビドパの安全性, 忍容性及び薬物動態を評価する単回投与試験
	I	M18-763	健康成人男女	34	ホスレボドパ/ホスカルビドパを 24 時間 10 日間皮下注入したときの安全性及び局所忍容性を評価する試験
	I	M18-764	健康成人男女	31	ホスレボドパ/ホスカルビドパ持続皮下投与及びレボドパ/カルビドパ配合経腸用液のバイオアベイラビリティを比較する予備的試験
	I	M15-738	パーキンソン病患者	28	ホスレボドパ/ホスカルビドパを 24 時間及び 72 時間皮下注入したときの安全性, 忍容性及び薬物動態を評価する単回漸増投与試験
	Ib	M15-739	パーキンソン病患者	21	外来環境下における最大 4 週間のホスレボドパ/ホスカルビドパの用量調節及び持続皮下注入の安全性及び忍容性を評価する非盲検試験

+: 組み入れ数, () 内は日本人患者例数

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (単回)

①M15-733 試験 (海外第 I 相試験, 単回)⁷⁾

健康成人男女に対して, ①ホスレボドパ/ホスカルビドパ 360/90 mg を 24 時間にわたり一定速度で腹部に単回持続皮下注入及びレボドパ/カルビドパ 300/75 mg を経口投与 (N=8), ②ホスレボドパ/ホスカルビドパ 640/160 mg, 640/64 mg, 640/32 mg を, それぞれ 16 時間にわたり一定速度で腹部に持続皮下注入 (N=8), ③ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/240 mg を異なる投与部位 (腹部, 腕及び大腿部) から 24 時間にわたり一定速度で持続皮下注入 (N=12), ④ホスレボドパ/ホスカルビドパ 200/10 mg を初回皮下ボーラス投与後 (負荷投与), ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/48 mg を 72 時間かけて持続皮下注入 (N=6) したときの忍容性を検討した.

ホスレボドパ/ホスカルビドパを持続皮下注入又はボーラス投与後に発現した有害事象の種類や頻度について明らかな傾向は認められなかった. 有害事象及び臨床検査値において懸念すべき傾向は報告されなかった. 血圧及び脈拍数の個々の測定値並びに心電図の定量的測定値に特記すべき所見は認められなかった.

注: 本剤の製剤組成は「IV. 2. 製剤の組成」, 国内における用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

①M15-738 試験 (海外第 I 相試験)⁸⁾

パーキンソン病患者を対象として, ホスレボドパ/ホスカルビドパ 200/10 mg 又は 200/50 mg をボーラス皮下投与後, ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/48 mg~4800/240 mg の用量群で 24 時間又は 72 時間にわたり持続皮下注入したときの安全性, 忍容性を検討し, 副次目的としてホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したときの曝露量 (血漿中レボドパ濃度) が心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) に及ぼす影響を評価した.

本試験のパーキンソン病患者における Fridericia 補正式による補正 QT 間隔 (QTcF) の解析結果から, レボドパ/カルビドパ経口投与期及びホスレボドパ/ホスカルビドパ投与期の全体の平均 QTcF は, それぞれ 422 msec 及び 421 msec と類似していた.

レボドパ/カルビドパ経口投与期で対応する時間におけるベースラインで補正を行い, 線形混合効果回帰分析を用いて曝露-反応解析を実施し, レボドパの曝露量と本剤注入開始後の QTcF 変化量の関係の傾きを推定した. 血漿中レボドパ濃度の影響を示す傾きのモデル推定値 (母集団) は $0.138 \text{ msec} \cdot \text{mL}/\mu\text{g}$ で, その 95%信頼区間は $-1.24 \sim 1.51 \text{ msec} \cdot \text{mL}/\mu\text{g}$ であり, 統計的に有意な影響は示されなかった. この傾きを用いた場合, 予測されるレボドパの最大曝露量 (C_{\max}) において QTcF 変化量の片側 95%信頼上限は閾値である 10 msec を下回った.

注: 本剤の製剤組成は「IV. 2. 製剤の組成」, 国内における用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①M15-736 試験：海外第 III 相臨床試験⁹⁾

試験概要

目的	主要目的： 進行期パーキンソン病患者を対象として、投与 12 週時の運動症状の日内変動について、レボドパ/カルビドパ速放性製剤経口投与に対する本剤持続皮下注入の優越性を確認する。 副次目的： 本剤を 12 週間 1 日 24 時間持続皮下注入したときの、局所及び全身の安全性、並びに忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間試験
対象	進行期パーキンソン病患者 141 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 30 歳以上・ レボドパ反応性の特発性パーキンソン病と診断されている患者・ 少なくとも 1 日 400 mg 相当のレボドパ投与を受け、治験責任医師により現在の治療ではコントロール不十分な運動症状を持つと判断された患者・ 識別可能なはっきりとしたオフとオンの状態（運動症状の日内変動）がある患者・ 連続する 3 日間のパーキンソン病日誌で 1 日あたり平均 2.5 時間以上のオフ時間があり、かつ各日のオフ時間が最低 2 時間である患者
試験方法	本試験はスクリーニング期（6～60 日）、経口レボドパ/カルビドパ安定化期（最大 21 日）、二重盲検期（12 週 [持続皮下注入最適化期 28 日，維持期 56 日]）で構成された。 経口レボドパ/カルビドパ安定化期： 前パーキンソン病治療薬を経口レボドパ/カルビドパ速放性製剤（レボドパ/カルビドパ 100/25 mg）相当量に換算した上で、症状及び安全性評価に基づき用量を調節した。 二重盲検期は持続皮下注入最適化期及び維持期で構成された。 持続皮下注入最適化期： 規定に従って経口投与及び皮下投与の負荷投与を実施した後、本剤投与群又は経口レボドパ/カルビドパ速放性製剤投与群に無作為に割り付け、投与を開始した。持続皮下注入についてのみ、パーキンソン病症状及び安全性を評価した上で用量調節可とした。 本剤投与群： 本剤持続皮下注入及び経口レボドパ/カルビドパ速放性製剤のプラセボを投与 経口レボドパ/カルビドパ投与群： 本剤プラセボの持続皮下注入及び経口レボドパ/カルビドパ速放性製剤を投与 維持期： 本剤の用量は不変としたが、パーキンソン病症状によって緊急的対応が必要となった場合は、レボドパ/カルビドパ速放性製剤の使用を可能とした。前パーキンソン病治療薬の併用については、COMT 阻害薬を除き、症状に応じて非レボドパ製剤の併用可としたが、試験期間中の用法及び用量変更は原則不可とした。 M15-736 試験の 12 週間の二重盲検期を完了し、適格性が認められた被験者は、別の非盲検継続投与試験（M20-098 試験）に移行し、本剤を最大 96 週間継続投与することを可能とした。

<p>有効性評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病日誌に基づく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 日あたりの平均オン時間のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量(時間) <p>【主な副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量 (時間) ・国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度 (以下「MDS-UPDRS」) パート II スコアにより評価した日常生活における運動症状 (以下「M-EDL」) のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量 ・パーキンソン病日誌に基づく投与 12 週時の朝の無動 (起床時以降に確認された最初の朝の症状としてのオフ状態) の有無 <p>【その他の副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病日誌に基づくジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均オン時間のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量 (時間) ・パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版 (以下「PDSS-2」) 合計スコアにより評価した睡眠症状 ・パーキンソン病質問票 (以下「PDQ-39」) 要約指標により評価したパーキンソン病に関連した生活の質 ・EuroQol 5 項目質問票 (以下「EQ-5D-5L」) 要約指標により評価した健康に関連した生活の質のベースラインから最終来院日までの変化量 等
<p>解析方法</p>	<p>有効性解析対象集団 (最大の解析対象集団, 以下「FAS」) 二重盲検期に盲検化された被験薬の投与を受け, かつ 1 つ以上の有効性評価に関するベースライン及び 1 つ以上のベースライン後の観測値が得られたすべてのランダム化された被験者.</p> <p>主要解析 主要評価項目の主要解析には, 反復測定混合効果モデル (以下「MMRM」) を用い, ベースライン後の各来院日における, パーキンソン病日誌から得られた標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間のベースラインからの変化量をデータとして含めた. この混合モデルにはカテゴリカルな固定効果として, 投与群, 実施国, 来院日, 投与群と来院日の交互作用, 投与群とベースラインの交互作用, 連続値の固定効果としてベースライン測定値を含め, 分散共分散行列は無構造とした.</p> <p>主な副次評価項目及びその他の副次評価項目には, 試験全体について両側有意水準 0.05 のファミリーワイズエラー率を制御するために, 第一種過誤の多重比較調整を適用した. パーキンソン病日誌に基づくその他の評価項目, 並びに MDS-UPDRS パート II スコア及び解析に関するベースラインから投与 12 週時までの変化量に対しては MMRM を用い, PDSS-2 合計スコア, PDQ-39 要約指標及び EQ-5D-5L 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量については, 共分散分析モデルを用いて解析した. ベースライン後の各来院時の起床時以降の最初の朝の状態については, 朝の無動状態を呈する被験者の割合を群間比較するために, ロジットリンク関数による一般化線形混合モデルを用いて解析した.</p> <p>ベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの主要評価項目について, 年齢 (65 歳未満又は 65 歳以上), 性別 (男性又は女性), 人種 (白人又はその他), 実施国, パーキンソン病罹病期間 (10 年未満又は 10 年以上), ドパミンアゴニストの併用の有無, 及びレボドパの用量 (低用量又は高用量) を部分集団とし, 部分集団変数の 1 カテゴリが FAS の 20% に満たない場合を除き, 全体集団と同様の解析を実施した.</p> <p>欠測データの取扱いについては, 以下のようにした.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病日誌: ベースライン又はベースライン後の来院日に 3 日間を超える有効なパーキンソン病日誌がある場合は, 来院日に最も近い 3 日間のパーキンソン病日誌を使用した. 有効なパーキンソン病日誌が 2 日間しか入手できない場合は, その 2 日間のデータを用いて 1 日の標準化したオフ又はオン時間の平均値を算出した. 有効なパーキンソン病日誌が 1 日のみの場合は, そのパーキンソン病日誌を用いた. 各来院日に有効なパーキンソン病日誌がない場合は, その来院日における標準化した 1 日あたりの平均オフ又はオン時間は欠測とした. ・MDS-UPDRS: MDS-UPDRS の合計スコア及び各パートスコアについては, 回答の 15% に満たない場合は欠測として扱った. 欠測項目は同一の MDS-UPDRS の非欠測項目の平均で補完した. パート I, パート II, パート III 又はパート IV スコアの補完には, 当該パート内の非欠測項目を用いるが, パート I からパート III の合計スコアは, 3 つのパートにわたる全 59 項目から, 非欠測項目を補完した.

解析方法	<ul style="list-style-type: none"> PDSS-2：欠測値は補完しなかった。項目スコアのいずれもが欠測した場合は、合計スコア及び当該ドメインスコアは計算しなかった。 PDQ-39：PDQ-39の要約指標については、回答の15%（すなわち5項目）に満たない場合は欠測として扱った。欠測値の補完には、同一PDQ-39評価の非欠測項目の平均を用いた。ドメインスコアは、当該ドメインの質問すべてに回答がある場合にのみ計算された。 EQ-5D-5L：EQ-5D-5L要約指標は、個々の質問5つすべてに回答が得られた場合にのみ計算された。EQ-5D-5L視覚的評価尺度は、単一値として収集され、欠測値は補完しなかった。
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 臨床検査値，バイタルサイン，心電図 等

【結果】

本試験では、145例が二重盲検期にランダム化され、141例が被験薬を投与された。

解析対象集団については、FASが141例、安全性解析対象集団が141例であった。安全性解析対象集団では、年齢の平均値が66.4歳（範囲：39～85歳）、65歳以上の割合が90例（63.8%）、女性が42例（29.8%）、パーキンソン病罹病期間は10年以上が46例（32.6%）であった。

被験薬の投与を完了した被験者は全体で110例（78.0%）、投与中止は31例（22.0%）であった。被験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象15例（10.6%）であった。

4週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ換算量）

4週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ換算量）（平均値±SD）は、維持投与量1690.1±762.75mgであった。

有効性

パーキンソン病日誌に基づく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日あたりの平均オン時間のベースラインから二重盲検期の投与12週時までの変化量（時間）（主要評価項目）

日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わないオン時間は、ジスキネジアを伴わないオン時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴うオン時間の合計とした。被験者数が少なかった任意の来院である投与22日目を除き、すべての評価時点でレボドパ/カルビドパ経口投与群と比較して本剤投与群の有意な改善が認められた。

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日あたりの平均オン時間のベースラインから投与12週時（投与85日）までの変化量の最小二乗平均値（SE）は、本剤投与群で2.72（0.52）時間、レボドパ/カルビドパ経口投与群で0.97（0.50）時間で、群間差は1.75時間であった（P=0.0083、いずれも反復測定モデル）。

パーキンソン病日誌に基づく、標準化した1日あたりの平均オン時間の変化量（FAS）

来院日 投与群	要約統計量		モデルベースの統計量 [@]				
	N	平均値 (SD)	最小二乗 平均値 (SE)	同一群内 での P値	群間差		
					群間差の 最小二乗 平均値 (SE)	95%信頼区間	両側検定 P値
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日あたりの平均オン時間							
ベースライン							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	67	9.49 (2.62)	—	—	—	—	—
本剤投与群	73	9.20 (2.42)	—	—	—	—	—

来院日 投与群	要約統計量		モデルベースの統計量 [@]				
	N	平均値 (SD)	最小二乗 平均値 (SE)	同一群内 での P 値	群間差		
					群間差の 最小二乗 平均値 (SE)	95%信頼区間	両側検定 P 値
投与 8 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	65	0.62 (2.51)	0.79 (0.44)	0.0746	—	—	—
本剤投与群	70	1.90 (3.55)	1.87 (0.42)	≦0.001***	1.08 (0.52)	(0.05, 2.12)	0.0393*
投与 15 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	63	0.72 (2.38)	0.89 (0.46)	0.0528	—	—	—
本剤投与群	66	1.94 (3.98)	2.00 (0.44)	≦0.001***	1.11 (0.55)	(0.01, 2.20)	0.0474*
投与 22 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	39	1.63 (2.91)	1.46 (0.50)	0.0039**	—	—	—
本剤投与群	39	1.92 (4.09)	2.32 (0.48)	≦0.001***	0.86 (0.62)	(-0.37, 2.09)	0.1712
投与 29 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	0.94 (2.48)	1.16 (0.42)	0.0073**	—	—	—
本剤投与群	54	2.77 (3.46)	2.64 (0.42)	≦0.001***	1.49 (0.51)	(0.47, 2.50)	0.0044**
投与 57 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	0.96 (3.10)	1.07 (0.48)	0.0269*	—	—	—
本剤投与群	47	3.76 (3.86)	2.91 (0.49)	≦0.001***	1.84 (0.61)	(0.63, 3.06)	0.0032**
投与 85 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	0.85 (3.46)	0.97 (0.50)	0.0574	—	—	—
本剤投与群	47	3.36 (3.62)	2.72 (0.52)	≦0.001***	1.75 (0.65)	(0.46, 3.05)	0.0083**

注：@：反復測定モデル

分散共分散行列は無構造とした。

*：P 値≦0.05；**：P 値≦0.01；***：P 値≦0.001

パーキンソン病日誌に基づく標準化した1日あたりの平均オフ時間のベースラインから二重盲検期の投与12週時までの変化量(時間)(主な副次評価項目)

レボドパ/カルビドパ経口投与群と比較した本剤投与群の変化は、被験者数が少なかった任意の来院である投与22日目を除き、すべての評価時点でレボドパ/カルビドパ経口投与群と比較して本剤投与群の有意な改善が認められた。

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(投与85日)までの変化量の最小二乗平均値(SE)は、本剤投与群で-2.75(0.50)時間、レボドパ/カルビドパ経口投与群で-0.96(0.49)時間であり、群間差は-1.79時間であった(P=0.0054、いずれも反復測定モデル)。

パーキンソン病日誌に基づく、標準化した1日あたりの平均オフ時間の変化量(FAS)

来院日 投与群	要約統計量		モデルベースの統計量 [@]				
	N	平均値 (SD)	最小二乗 平均値 (SE)	同一群内 での P値	群間差		
					群間差の 最小二乗 平均値 (SE)	95%信頼区間	両側検定 P値
標準化した1日あたりの平均オフ時間							
ベースライン							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	67	5.91 (1.88)	—	—	—	—	—
本剤投与群	73	6.34 (2.27)	—	—	—	—	—
投与8日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	65	-0.59 (2.41)	-0.67 (0.44)	0.1295	—	—	—
本剤投与群	70	-2.17 (3.70)	-2.00 (0.41)	≤0.001***	-1.32 (0.52)	(-2.36, -0.29)	0.0124*
投与15日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	63	-0.66 (2.43)	-0.74 (0.45)	0.1004	—	—	—
本剤投与群	66	-2.08 (3.86)	-2.03 (0.43)	≤0.001***	-1.29 (0.54)	(-2.36, -0.23)	0.0177*
投与22日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	39	-1.35 (2.92)	-1.15 (0.48)	0.0186*	—	—	—
本剤投与群	39	-1.82 (3.95)	-2.18 (0.47)	≤0.001***	-1.03 (0.60)	(-2.22, 0.17)	0.0909
投与29日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	-0.89 (2.58)	-1.02 (0.42)	0.0167*	—	—	—
本剤投与群	54	-2.69 (3.25)	-2.50 (0.41)	≤0.001***	-1.48 (0.51)	(-2.48, -0.48)	0.0039**
投与57日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	-0.95 (2.88)	-0.97 (0.46)	0.0347*	—	—	—
本剤投与群	47	-3.79 (3.63)	-2.89 (0.46)	≤0.001***	-1.92 (0.58)	(-3.06, -0.78)	0.0011**

来院日 投与群	要約統計量		モデルベースの統計量 [@]				
	N	平均値 (SD)	最小二乗 平均値 (SE)	同一群内 での P 値	群間差		
					群間差の 最小二乗 平均値 (SE)	95%信頼区間	両側検定 P 値
投与 85 日の変化量							
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	-0.93 (3.31)	-0.96 (0.49)	0.0518	—	—	—
本剤投与群	47	-3.41 (3.76)	-2.75 (0.50)	≤0.001***	-1.79 (0.63)	(-3.03, -0.54)	0.0054**

注：@：反復測定モデル

分散共分散行列は無構造とした。

*：P 値≤0.05；**：P 値≤0.01；***：P 値≤0.001

MDS-UPDRS パート II スコアにより評価した運動症状のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量(主な副次評価項目)

投与 12 週時 (投与 85 日) の M-EDL は、レボドパ/カルビドパ経口投与群と本剤投与群で統計学的有意水準は達成されなかった。投与 12 週時における、MDS-UPDRS パート II スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、本剤投与群で-3.76 (6.98)、レボドパ/カルビドパ経口投与群で-0.48 (4.91) であった。

MDS-UPDRS スコア (FAS)

来院日 投与群	N	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)	群間差の 最小二乗平均値 (SE)
MDS-UPDRS パート II スコア				
ベースライン				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	67	13.27 (6.37)	—	—
本剤投与群	74	15.31 (6.93)	—	—
投与 2 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	65	-0.66 (3.92)	-1.16 (0.61)	—
本剤投与群	73	-1.14 (4.56)	-1.30 (0.57)	-0.14 (0.71)
投与 8 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	60	-1.15 (4.58)	-1.49 (0.75)	—
本剤投与群	65	-1.48 (6.19)	-1.89 (0.72)	-0.40 (0.94)
投与 15 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	-1.49 (5.17)	-2.04 (0.78)	—
本剤投与群	58	-1.76 (6.14)	-1.77 (0.76)	0.28 (0.99)
投与 22 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	17	-3.29 (4.50)	-1.57 (0.94)	—
本剤投与群	23	0.78 (7.24)	-0.64 (0.89)	0.93 (1.22)

来院日 投与群	N	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)	群間差の 最小二乗平均値 (SE)
投与 29 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	61	-0.97 (4.60)	-1.55 (0.76)	—
本剤投与群	53	-2.32 (6.44)	-2.08 (0.76)	-0.53 (0.98)
投与 57 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	-0.77 (5.53)	-1.36 (0.83)	—
本剤投与群	47	-3.36 (6.72)	-2.32 (0.84)	-0.95 (1.09)
投与 85 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	-0.48 (4.91)	-1.06 (0.79)	—
本剤投与群	46	-3.76 (6.98)	-2.65 (0.82)	-1.58 (1.05)

パーキンソン病日誌に基づく投与 12 週時の朝の無動（起床時以降に確認された最初の朝の症状としてのオフ状態）の有無（主な副次評価項目）

朝の無動状態を呈する被験者の割合は、ベースライン時では本剤投与群で 78.9%，レボドパ/カルビドパ経口投与群で 76.1%，投与 12 週時（投与 85 日）では本剤投与群で 17.0%，レボドパ/カルビドパ経口投与群で 63.3%であった。

朝の無動（FAS）

来院日 投与群	N	朝の無動状態を呈する被験者数 (%)	オッズ比の最小二乗平均値 (SE)
ベースライン			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	67	51 (76.1)	—
本剤投与群	71	56 (78.9)	—
投与 8 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	64	37 (57.8)	—
本剤投与群	71	27 (38.0)	0.41 (0.36)
投与 15 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	38 (61.3)	—
本剤投与群	64	21 (32.8)	0.28 (0.38)
投与 22 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	38	22 (57.9)	—
本剤投与群	39	13 (33.3)	0.34 (0.46)
投与 29 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	61	39 (63.9)	—
本剤投与群	54	15 (27.8)	0.24 (0.41)
投与 57 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	61	39 (63.9)	—
本剤投与群	47	10 (21.3)	0.17 (0.45)

来院日 投与群	N	朝の無動状態を呈する被験者数 (%)	オッズ比の最小二乗平均値 (SE)
投与 85 日の変化量			
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	60	38 (63.3)	—
本剤投与群	47	8 (17.0)	0.12 (0.49)

パーキンソン病日誌に基づくジスキネジアを伴わない標準化した 1 日あたりの平均オン時間のベースラインから二重盲検期の投与 12 週時までの変化量（時間）（その他の副次評価項目）

標準化した 1 日あたりの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投与 12 週時（投与 85 日）までの変化量は、下表のとおりであった。

パーキンソン病日誌に基づく、標準化した 1 日あたりの平均オン時間の変化量（FAS）

来院日 投与群	N	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)	群間差の最小二乗平均値 (SE)
ベースライン				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	67	7.47 (3.72)	—	—
本剤投与群	73	7.23 (3.14)	—	—
投与 8 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	65	0.74 (2.36)	0.93 (0.44)	—
本剤投与群	70	2.13 (3.43)	2.17 (0.41)	1.24 (0.51)
投与 15 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	63	0.90 (2.76)	1.10 (0.47)	—
本剤投与群	66	2.33 (3.74)	2.48 (0.45)	1.38 (0.57)
投与 22 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	39	1.84 (3.13)	1.68 (0.52)	—
本剤投与群	39	2.28 (4.01)	2.79 (0.50)	1.11 (0.65)
投与 29 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	1.03 (2.72)	1.29 (0.47)	—
本剤投与群	54	2.98 (3.77)	2.87 (0.46)	1.58 (0.58)
投与 57 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	1.30 (3.50)	1.45 (0.54)	—
本剤投与群	47	4.07 (4.02)	3.11 (0.55)	1.66 (0.70)
投与 85 日の変化量				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	62	1.15 (3.63)	1.32 (0.53)	—
本剤投与群	47	3.96 (3.77)	3.13 (0.54)	1.81 (0.68)

PDSS-2 合計スコアにより評価した睡眠症状（その他の副次評価項目）

PDSS-2 合計スコアのベースラインから最終来院日までの変化量の平均値（SE）は、本剤投与群は-7.92（1.18）、レボドパ/カルビドパ経口投与群は-2.52（1.12）であった。

PDSS-2 スコア（FAS）

来院日 投与群	N	平均値（SD）	最小二乗平均値（SE）	群間差の 最小二乗平均値（SE）
PDSS-2 総スコア				
ベースライン				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	18.71（8.77）	—	—
本剤投与群	44	21.70（9.04）	—	—
最終来院日				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	17.07（8.29）	—	—
本剤投与群	44	13.36（8.27）	—	—
最終来院日との差				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	-1.64（6.22）	-2.52（1.12）	—
本剤投与群	44	-8.34（8.86）	-7.92（1.18）	-5.40（1.32）

PDSS-2（パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版）：夜間及び覚醒時の運動症状及び非運動症状，並びに睡眠障害の評価。

パーキンソン病に関連した生活の質の評価指標である PDQ-39 のベースラインから最終来院日までの変化量（その他の副次評価項目）

PDQ-39 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量の平均値（SE）は、本剤投与群は-6.38（1.83）、レボドパ/カルビドパ経口投与群は-2.28（1.75）であった。

PDQ-39 スコア（FAS）

来院日 投与群	N	平均値（SD）	最小二乗平均値 （SE）	群間差の 最小二乗平均値（SE）
PDQ-39 総スコア				
ベースライン				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	26.52（13.89）	—	—
本剤投与群	45	29.31（15.84）	—	—
最終来院日				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	25.96（15.19）	—	—
本剤投与群	45	23.65（13.35）	—	—
最終来院日との差				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	-0.57（8.79）	-2.28（1.75）	—
本剤投与群	45	-5.66（13.71）	-6.38（1.83）	-4.10（2.04）

PDQ-39：パーキンソン病患者に関連する健康面を評価するためにデザインされた 39 項目の疾患別評価ツール。要約指標スコア及び各ドメインの要約スコアは 0 から 100 までの点数で評価され、スコアが低いほど健康状態が良好とする。

健康に関連した生活の質の評価指標である EQ-5D-5L のベースラインから最終来院日までの変化量（その他の副次評価項目）

EQ-5D-5L 要約指標のベースラインから最終来院日までの変化量は、本剤投与群とレボドパ/カルビドパ経口投与群で差は認められなかった。EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量の平均値（SE）は、本剤投与群は 4.513（2.611）、レボドパ/カルビドパ経口投与群は-1.501（2.443）であった。

EQ-5D-5L スコア（FAS）

来院日 投与群	N	平均値（SD）	最小二乗平均値（SE）	群間差の最小二乗平均値 （SE）
EQ-5D-5L VAS スコア				
ベースライン				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	74.593（12.755）	—	—
本剤投与群	44	72.273（16.103）	—	—
最終来院日				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	73.915（16.576）	—	—
本剤投与群	44	78.773（15.367）	—	—
最終来院日との差				
レボドパ/カルビドパ 経口投与群	59	-0.678（16.198）	-1.501（2.443）	—
本剤投与群	44	6.500（17.743）	4.513（2.611）	6.014（2.983）

EQ-5D-5L：EQ-5D 記述システムと EQ 視覚的評価尺度（以下「EQ VAS」）の 2 部から構成される標準化された測定ツール。

EQ-5D 記述システム：「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 項目で各障害を 5 段階尺度（1＝問題はない、2＝少し問題がある、3＝中程度の問題がある、4＝かなり問題がある、5＝極度の問題がある）で評価する。

EQ VAS：被験者の自己評価による健康状態を視覚的評価尺度（VAS）を用いて記録する。

安全性

有害事象

有害事象は、本剤投与群 85.1%（63/74 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群 62.7%（42/67 例）に認められた。

発現割合が 10%以上の有害事象は、本剤投与群では、注入部位の有害事象（注入部位紅斑 27.0%（20 例）、注入部位疼痛 25.7%（19 例）、注入部位蜂巣炎 18.9%（14 例）、注入部位浮腫 12.2%（9 例））及びジスキネジア 10.8%（8 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群では、転倒 17.9%（12 例）であった。

被験薬と因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、本剤投与群 70.3%（52/74 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群 22.4%（15/67 例）に認められた。

発現割合が 10%以上の副作用は、本剤投与群で注入部位紅斑 21.6%（16 例）、注入部位疼痛 18.9%（14 例）及び注入部位蜂巣炎 16.2%（12 例）であった。

重篤な有害事象は、本剤投与群 8.1%（6/74 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群 6.0%（4/67 例）に認められ、その内訳は本剤投与群ではカテーテル留置部位蜂巣炎、注入部位蜂巣炎、脱水、片頭痛、妄想、妄想症、精神病性障害、前立腺腫大各 1.4%（各 1 件）、レボドパ/カルビドパ経口投与群では COVID-19 肺炎、蜂巣炎、挫傷、転倒、腎結石症、急性呼吸不全各 1.5%（各 1 件）であった。

中止に至った有害事象は、本剤投与群 21.6%（16/74 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群 1.5%（1/67 例）に認められ、その内訳は本剤投与群では注入部位蜂巣炎 5.4%（4 例）、注入部位疼痛 4.1%（3 例）、注入部位内出血、注入部位出血、注入部位浮腫各 2.7%（2 例）、無力症、注入部位紅斑、注入部位結節、運動性低下、体位性めまい、運動低下、幻覚、横隔膜筋力低下各 1.4%（1 例）、レボドパ/カルビドパ経口投与群では蜂巣炎 1.8%（1 例）であった。

本剤投与群で死亡は認められなかったが、レボドパ/カルビドパ経口投与群で 1.8% (1 例：急性呼吸不全，因果関係なし) の被験者で死亡が認められた。

被験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が本剤投与群の 62.2% (46/74 例) 及びレボドパ/カルビドパ経口投与群の 11.9% (8/67 例) の被験者で報告された。発現割合が 10%以上の被験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象は、本剤投与群で認められ、本剤の不具合に関連した有害事象では注入部位疼痛 17.6% (13 例) 及び注入部位紅斑 14.9% (11 例)、国内で採用された輸液セット A の不具合に関連した有害事象では注入部位疼痛 12.2% (9 例) であった。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図

臨床検査値，バイタルサイン又は心電図について，臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

9) 社内資料：パーキンソン病患者における第 III 相二重盲検比較試験 (M15-736 試験)

2) 安全性試験

①M15-741 試験：国際共同第 III 相臨床試験¹⁰⁾

試験概要

目的	<p>主要目的： 最大 52 週間，1 日 24 時間持続皮下注入したときの本剤の局所及び全身の安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>副次目的： 患者報告及び評価者が評価した有効性評価項目を指標として本剤の有効性を評価する。</p>
試験デザイン	多施設共同，非盲検，単群試験
対象	パーキンソン病患者 244 例 (日本人 27 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 30 歳以上 ・ レボドパ反応性の特発性パーキンソン病と診断されている患者 ・ 経口治療薬では運動症状の日内変動を十分にコントロールできない患者 ・ 識別可能なオフとオンの状態 (運動症状の日内変動) があり，本試験登録前のパーキンソン病日誌により 1 日あたりのオフ時間が 2.5 時間以上である患者
試験方法	<p>本試験はスクリーニング期 (10~42 日間)，投与期 (52 週間 [最適化期：4 週間，維持期：48 週間]) で構成された。</p> <p>投与期 (最適化期及び維持期)： 被験薬は，経口負荷投与及び持続皮下注入とした。 持続皮下注入の用量は，治験責任医師が事前に被験者ごとに設定した上で，本剤を 1 日 24 時間持続皮下注入により投与した。経口負荷投与は，試験開始時又は持続皮下注入を 3 時間以上中断した際に，被験者のレボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害薬の朝投与量に可能な限り近い量で速放性製剤を用いて実施することとした。 本剤の投与量は，投与期間を通して調節可能であったが，併用パーキンソン病治療薬は，治験責任医師が医学的に必要と判断した場合を除き，安定して使用することとした。</p> <p>M15-741 試験で 52 週間の投与期を完了し，適格基準を満たし続けていた被験者は，別の継続試験 (M15-737 試験) に移行し，本剤を更に 96 週間継続投与することを可能とした。</p>
安全性評価項目 (主要評価項目)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象を発現した被験者の割合 ・ 臨床検査値，バイタルサイン測定値及び心電図のベースラインから試験終了時までの変化量
有効性評価項目 (副次評価項目)	<p>以下の項目のベースラインから試験終了時までの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パーキンソン病日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間 ・ 国際パーキンソン病・運動障害学会統一パーキンソン病評価尺度 (以下「MDS-UPDRS」) のパート I から IV により評価したパーキンソン病症状 ・ パーキンソン病における睡眠評価尺度改訂版 (以下「PDSS-2」) により評価した睡眠症状 ・ パーキンソン病質問票 (以下「PDQ-39」) により評価した生活の質 ・ EuroQol 5 項目質問票 (以下「EQ-5D-5L」) により評価した健康に関連した生活の質

解析方法	<p>有効性： 最大の解析対象集団（以下「FAS」）は、本剤の投与を1回以上受け、かつ有効性の結果指標に関するベースライン及び投与期間中の1つ以上の観測値が得られたすべての被験者からなり、すべての有効性解析についてこれを用いた。ベースラインからの変化量については、対応のある t 検定を実施した。全体集団及び日本人部分集団ともに多重性の調整は行わず、すべての有効性解析について nominal P 値のみを示した。 すべての有効性評価項目について、各部分集団及び被験者全体におけるベースラインから各規定来院時までの変化量を記述的に要約し、要約統計量には、観察回数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を含めた。</p> <p>欠測データの取扱いについては、以下のようにした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病日誌：ベースライン又はベースライン後の来院日に3日間を超える有効なパーキンソン病日誌がある場合は、来院日に最も近い3日間のパーキンソン病日誌を使用した。有効なパーキンソン病日誌が2日間しか入手できない場合は、その2日間のデータを用いて1日の標準化したオフ又はオン時間の平均値を算出した。有効なパーキンソン病日誌が1日のみの場合は、そのパーキンソン病日誌を用いた。各来院日に有効なパーキンソン病日誌がない場合は、その来院日における標準化した1日あたりの平均オフ又はオン時間は欠測とした。 ・MDS-UPDRS：MDS-UPDRS の合計スコア及び各パートスコアについては、回答の15%に満たない場合は欠測として扱った。欠測項目は同一のMDS-UPDRS の非欠測項目の平均で補完した。パート I, パート II, パート III 又はパート IV スコアの補完には、当該パート内の非欠測項目を用いるが、パート I からパート III の合計スコアは、3つのパートにわたる全59項目から、非欠測項目を補完した。 ・PDSS-2：欠測値は補完しなかった。項目スコアのいずれもが欠測した場合は、合計スコア及び当該ドメインスコアは計算しなかった。 ・PDQ-39：PDQ-39 の要約指標については、回答の15%（すなわち5項目）に満たない場合は欠測として扱った。欠測値の補完には、同一PDQ-39 評価の非欠測項目の平均を用いた。ドメインスコアは、当該ドメインの質問すべてに回答がある場合にのみ計算された。 ・EQ-5D-5L：EQ-5D-5L 要約指標は、個々の質問5つすべてに回答が得られた場合にのみ計算された。EQ-5D-5L 視覚的評価尺度は、単一値として収集され、欠測値は補完しなかった。
------	--

【結果】

本試験では、244例が登録され、全被験者が被験薬を投与され、FASが244例であった。年齢の平均値が63.9歳（範囲：34～86歳）、65歳以上の割合が125例（51.2%）、パーキンソン病と診断されて10年以上の被験者は113例（46.3%）であった。

被験薬の投与を完了した被験者は125例（51.2%）、投与継続中は12例（4.9%）、被験薬投与中止は107例（43.9%）であった。被験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象56例（23.0%）であった。

日本人部分集団における被験者の内訳としては、本試験では、27例の日本人被験者が登録され、全被験者が被験薬を投与されFASが27例であった。年齢の平均値が63.3歳（範囲：46～83歳）、65歳以上は12例（44.4%）であった。被験薬の投与を完了した被験者は12例（44.4%）、投与継続中は0例、被験薬投与中止は15例（55.6%）であった。被験薬の投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象及び同意撤回であり、各6例（22.2%）であった。

本試験では、予想を上回る脱落・中止例が認められ、その根本原因は注入部位の有害事象の発現及び投与システム使用の困難が考えられたことから、無菌操作を含む注入セットの使用方法に関する再教育を実施するとともに、使いやすさがより優れていると考えられる輸液セットA（国内で採用された輸液セット）も使用できるように治験実施計画書の改訂が行われ、実施された。

4週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ換算量）

4週時（N=192）の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ換算量）（平均値±SD）は、維持投与量1770.2±683.36 mg、追加投与量66.2±50.10 mg、総投与量1817.1±686.98 mgであった。

安全性

有害事象（主要評価項目）

全体集団において有害事象は94.3%（230/244例）に認められ、発現割合が10%以上の有害事象は、注入部位紅斑51.6%（126例）、注入部位結節28.3%（69例）、注入部位蜂巣炎23.0%（56例）、注入部位浮腫19.3%（47例）、幻覚17.2%（42例）、転倒16.4%（40例）、注入部位疼痛15.6%（38例）、注入部位反応12.3%（30例）、不安11.9%（29例）、注入部位膿瘍11.1%（27例）、及び浮動性めまい10.2%（25例）であった。

被験薬と因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は91.8%（224/244例）に認められ、発現割合が10%以上の副作用は、注入部位紅斑48.8%（119例）、注入部位結節28.3%（69例）、注入部位蜂巣炎21.3%（52例）、注入部位浮腫18.9%（46例）、幻覚15.2%（37例）、注入部位疼痛13.9%（34例）、注入部位反応12.3%（30例）及び注入部位膿瘍10.2%（25/244例）であった。

重篤な有害事象は25.8%（63/244例）に認められ、発現割合が2%以上の重篤な有害事象は、注入部位蜂巣炎4.1%（10例）、注入部位膿瘍3.3%（8例）、幻覚2.9%（7例）、パーキンソン病及び精神障害が各2.5%（6例）であった。

投与中止に至った有害事象は25.8%（63/244例）に認められ、3例以上に発現が認められたものは、幻覚4.1%（10例）、注入部位紅斑、注入部位蜂巣炎各3.7%（9例）、注入部位結節、ジスキネジア各2.0%（5例）、注入部位浮腫1.6%（4例）、注入部位反応、注入部位膿瘍、オンオフ現象及びパーキンソン病各1.2%（3例）であった。

本剤の最終投与30日以内に死亡に至った有害事象を発現した被験者は1.2%（3例：心肺停止、脳圧排効果及び硬膜下血腫、脳血管発作各1例）、最終投与後30日以降の死亡は0.8%（2例：多臓器機能不全症候群、悪液質各1例）であった。いずれも治験責任（分担）医師により、被験薬との因果関係はなしと判断された。

被験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が70.9%（173/244例）の被験者で報告された。発現割合が10%以上の当該有害事象は、本剤に関連した有害事象では注入部位紅斑19.3%（47例）、注入部位結節13.1%（32例）、国内の採用品とは異なる輸液セットBに関連した有害事象では注入部位紅斑21.3%（52例）であった。

〈日本人部分集団〉

日本人部分集団の有害事象は92.6%（25/27例）に認められ、発現割合が10%以上の有害事象は、注入部位紅斑37.0%（10例）、幻覚33.3%（9例）、転倒29.6%（8例）、注入部位硬結及び妄想各18.5%（5例）、下痢、注入部位蜂巣炎及びパーキンソン病各14.8%（4例）、注入部位腫瘍及び浮動性めまい各11.1%（3例）であった。

被験薬と因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は92.6%（25/27例）に認められ、発現割合が10%以上の副作用は、注入部位紅斑、幻覚各33.3%（9例）、注入部位硬結、妄想各18.5%（5例）、注入部位蜂巣炎14.8%（4例）、注入部位腫瘍、浮動性めまい各11.1%（3例）であった。

重篤な有害事象は25.9%（7/27例）に認められ、内訳はパーキンソン病、幻覚各11.1%（3例）、蜂巣炎、横紋筋融解症、意識消失及び妄想が各3.7%（1例）であった。

中止に至った有害事象は25.9%（7/27例）に認められ、その事象はパーキンソン病7.4%（2例）、注入部位腫瘍、注入部位発疹、横紋筋融解症、パーキンソニズム、幻覚、幻視及び蕁麻疹が各3.7%（1例）であった。

日本人集団において死亡例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン測定値及び心電図（主要評価項目）

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図について、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

有効性

パーキンソン病日誌に基づく標準化した1日あたりの平均オフ時間及びオン時間（副次評価項目）

本試験で本剤を投与した結果、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日あたりの平均オン時間のベースラインからの変化量（SD）（ジスキネジアを伴わない平均オン時間と日常生活に支障のないジスキネジアを伴う平均オン時間の合計）は、投与26週時が3.79（3.54）時間、52週時が3.46（3.11）であった。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変化量（SD）は、26週時が-3.34（3.25）時間、52週時が-3.36（3.12）時間で

あった。標準化した1日あたりの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変化量 (SD) は、26 週時が 4.44 (4.47) 時間、52 週時が 3.79 (4.21) 時間であった。

パーキンソン病日誌に基づく、標準化した1日あたりの平均オフ時間及びオン時間の要約 (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
標準化した1日当たりの平均オフ時間			
ベースライン	236	5.90 (2.24)	—
投与1週	225	3.97 (3.43)	-1.94 (3.68)
投与6週	205	3.55 (3.26)	-2.39 (3.60)
投与13週	114	3.09 (3.46)	-2.43 (3.71)
投与26週	131	2.61 (3.02)	-3.34 (3.25)
投与39週	119	2.65 (2.78)	-3.24 (3.14)
投与52週	104	2.52 (2.88)	-3.36 (3.12)
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日あたりの平均オン時間			
ベースライン	236	9.14 (2.50)	—
投与1週	225	11.04 (3.68)	1.89 (3.77)
投与6週	205	12.01 (3.36)	2.80 (3.59)
投与13週	114	12.58 (3.61)	2.93 (3.48)
投与26週	131	13.07 (3.24)	3.79 (3.54)
投与39週	119	13.00 (3.01)	3.60 (3.32)
投与52週	104	12.99 (3.14)	3.46 (3.11)
ジスキネジアを伴わない標準化した1日あたりの平均オン時間			
ベースライン	236	6.51 (3.35)	—
投与1週	225	8.43 (4.52)	1.94 (4.09)
投与6週	205	9.92 (4.48)	3.38 (4.39)
投与13週	114	10.80 (4.61)	4.12 (4.36)
投与26週	131	11.29 (4.33)	4.44 (4.47)
投与39週	119	10.97 (4.37)	4.00 (4.10)
投与52週	104	10.83 (4.67)	3.79 (4.21)

朝の無動状態を呈する被験者の割合は、ベースラインの 77.7% に対して投与1週時には 31.0%、投与26週時で 19.2%、投与52週時で 28.4% であった。また、覚醒時にジスキネジアを伴わないオン状態を呈する被験者の割合は、ベースラインの 17.5% に対して投与1週時には 50.0%、投与26週時で 68.4%、投与52週時で 63.0% であった。

* 「朝の無動」に関する評価は、パーキンソン病日誌に基づく標準化した1日あたりの平均オフ時間及びオン時間に含まれる。

〈日本人部分集団〉

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変化量 (SD) は、52 週時が -2.41 (3.40) 時間であった。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わない平均オン時間のベースラインからの変化量 (SD) は、投与52週時が 2.74 (2.86) 時間であった。

パーキンソン病日誌に基づく、標準化した1日あたりの平均オフ時間及びオン時間の要約 (FAS, 日本人部分集団)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
標準化した1日あたりの平均オフ時間			
ベースライン	27	6.79 (2.05)	—
投与 52 週	12	4.34 (2.99)	-2.41 (3.40)
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日あたりの平均オン時間			
ベースライン	27	8.42 (1.76)	—
投与 52 週	12	11.64 (3.00)	2.74 (2.86)

MDS-UPDRS により評価したパーキンソン病症状 (副次評価項目)

MDS-UPDRS パート II (M-EDL スコア) のベースラインからの変化量 (SD) は投与 52 週時が-3.0 (7.17) であった。MDS-UPDRS パート IV (運動合併症スコア) のベースラインからの変化量 (SD) は、投与 52 週時が-3.8 (4.29) であった。各スコアの推移は以下の通りであった。

MDS-UPDRS：以下のパートで構成され、合計スコアは 0 から 236 で、236 が最も重症度の高い (合計) 障害を示す。

パート I：日常生活における非運動症状 (nM-EDL)，パート II：日常生活における運動症状 (以下「M-EDL」)，パート III：運動症状の調査 (Hoehn-Yahr 重症度分類を含む)，パート IV：運動合併症

MDS-UPDRS スコア (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
MDS-UPDRS パート II スコア			
ベースライン	244	15.8 (7.38)	—
投与 2 日	222	13.9 (7.62)	-2.1 (4.47)
投与 1 週	225	12.0 (7.32)	-3.8 (5.39)
投与 2 週	212	12.5 (7.69)	-3.3 (6.26)
投与 3 週	203	12.2 (7.47)	-3.7 (6.21)
投与 4 週	203	12.2 (6.92)	-3.7 (5.98)
投与 6 週	193	12.5 (7.42)	-3.3 (6.41)
投与 13 週	170	12.1 (7.06)	-3.7 (6.50)
投与 26 週	148	12.7 (7.55)	-3.2 (6.55)
投与 39 週	130	12.2 (7.60)	-3.1 (6.70)
投与 52 週	120	12.3 (7.547)	-3.0 (7.17)
MDS-UPDRS パート IV スコア			
ベースライン	244	9.5 (3.17)	—
投与 2 日	218	8.2 (4.01)	-1.5 (3.52)
投与 1 週	221	7.9 (4.13)	-1.7 (3.97)
投与 2 週	208	7.3 (3.92)	-2.4 (3.57)
投与 3 週	198	7.3 (4.03)	-2.2 (3.90)
投与 4 週	200	6.7 (4.17)	-2.8 (3.73)
投与 6 週	190	6.8 (4.05)	-2.7 (3.61)
投与 13 週	166	6.0 (3.85)	-3.5 (3.74)
投与 26 週	146	6.0 (3.90)	-3.5 (3.76)
投与 39 週	128	6.0 (4.03)	-3.4 (4.09)
投与 52 週	120	5.4 (3.94)	-3.8 (4.29)

〈日本人部分集団〉

MDS-UPDRS パート II による M-EDL スコアのベースラインからの変化量 (SD) は、投与 52 週時が-3.8 (6.89) であった。MDS-UPDRS パート IV の運動合併症スコアのベースラインからの変化量 (SD) は、投与 52 週時が-1.5 (3.75) であった。各スコアの推移は以下の通りであった。

MDS-UPDRS スコア (FAS, 日本人部分集団)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
MDS-UPDRS パート II スコア			
ベースライン	27	14.4 (7.84)	—
投与 2 日	26	11.9 (7.77)	-2.8 (3.82)
投与 1 週	25	11.5 (6.75)	-3.1 (5.80)
投与 2 週	24	12.7 (7.62)	-3.0 (7.48)
投与 3 週	21	13.0 (7.97)	-2.5 (6.19)
投与 4 週	20	14.2 (7.42)	-1.4 (5.90)
投与 6 週	18	13.1 (8.29)	-1.7 (6.62)
投与 13 週	17	14.1 (7.72)	-1.1 (8.81)
投与 26 週	15	12.9 (8.29)	-3.3 (7.38)
投与 39 週	12	11.5 (8.90)	-3.5 (7.01)
投与 52 週	12	11.3 (7.00)	-3.8 (6.89)
MDS-UPDRS パート IV スコア			
ベースライン	27	8.7 (2.84)	—
投与 2 日	26	6.5 (3.78)	-2.3 (3.76)
投与 1 週	25	7.9 (3.40)	-0.8 (3.76)
投与 2 週	24	7.4 (2.95)	-1.3 (2.87)
投与 3 週	21	8.3 (2.87)	0.2 (3.36)
投与 4 週	20	6.8 (2.78)	-1.2 (2.76)
投与 6 週	18	6.4 (2.73)	-1.4 (3.20)
投与 13 週	17	6.1 (2.82)	-1.4 (3.97)
投与 26 週	15	5.8 (3.03)	-1.8 (3.59)
投与 39 週	12	5.7 (2.90)	-1.7 (3.23)
投与 52 週	12	5.8 (2.48)	-1.5 (3.75)

PDSS-2 により評価した睡眠症状 (副次評価項目)

PDSS-2 合計スコア, 夜間の運動症状スコア, 夜間のパーキンソン病症状スコア, 及び睡眠障害スコアについても以下の通りであった。

PDSS-2 スコア (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
PDSS-2 合計スコア			
ベースライン	243	20.4 (9.64)	—
投与 6 週	196	14.2 (8.54)	-6.1 (10.31)
投与 13 週	170	13.2 (8.37)	-7.5 (9.94)
投与 26 週	148	13.9 (9.24)	-6.6 (11.14)

測定時点	N	来院日	
		来日	来院日
		来日	来院日
		来日	来院日
投与 39 週	132	13.4 (8.36)	-6.8 (10.34)
投与 52 週	118	13.4 (8.45)	-7.1 (10.55)
夜間の運動症状スコア			
ベースライン	243	5.2 (4.10)	—
投与 6 週	196	3.5 (3.59)	-1.7 (4.61)
投与 13 週	170	3.1 (3.47)	-2.3 (4.41)
投与 26 週	148	3.5 (3.94)	-1.8 (5.07)
投与 39 週	132	3.4 (3.36)	-1.9 (4.54)
投与 52 週	118	3.3 (3.59)	-2.1 (4.73)
夜間のパーキンソン病症状スコア			
ベースライン	243	5.0 (3.99)	—
投与 6 週	196	2.9 (3.41)	-2.0 (3.81)
投与 13 週	170	2.7 (3.17)	-2.2 (3.98)
投与 26 週	148	3.0 (3.63)	-2.0 (4.27)
投与 39 週	132	2.4 (3.11)	-2.3 (3.95)
投与 52 週	118	2.5 (3.06)	-2.4 (4.25)
睡眠障害スコア			
ベースライン	243	10.2 (3.71)	—
投与 6 週	196	7.8 (3.63)	-2.3 (4.56)
投与 13 週	170	7.4 (4.01)	-2.9 (4.51)
投与 26 週	148	7.4 (3.70)	-2.9 (4.42)
投与 39 週	132	7.6 (3.68)	-2.7 (4.57)
投与 52 週	118	7.6 (3.85)	-2.7 (4.61)

PDSS-2：夜間及び覚醒時の運動症状及び非運動症状、並びに睡眠障害を評価する 15 項目 [夜間の運動症状、夜間のパーキンソン病症状、睡眠障害 (各 5 項目)] の質問からなる。点数が低いほど、夜間の症状が少なく睡眠障害が少ないことを示す。

〈日本人部分集団〉

日本人部分集団では、PDSS-2 合計スコア、夜間の運動症状スコア、夜間のパーキンソン病症状スコア、及び睡眠中断スコアは、以下の表のとおりであった。

PDSS-2 スコア (FAS, 日本人部分集団)

測定時点	N	来院日	
		来日	来院日
		来日	来院日
		来日	来院日
PDSS-2 合計スコア			
ベースライン	27	16.1 (6.58)	—
投与 6 週	19	17.9 (10.61)	1.6 (10.82)
投与 13 週	17	18.0 (8.66)	1.6 (11.02)
投与 26 週	15	21.0 (8.68)	3.9 (9.32)
投与 39 週	12	15.6 (4.70)	-1.8 (8.85)
投与 52 週	12	17.7 (4.79)	0.3 (8.73)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
夜間の運動症状スコア			
ベースライン	27	3.1 (3.07)	—
投与 6 週	19	4.7 (4.08)	1.6 (4.21)
投与 13 週	17	4.2 (3.85)	1.1 (4.67)
投与 26 週	15	5.7 (4.15)	2.1 (4.53)
投与 39 週	12	3.3 (2.22)	-0.5 (3.12)
投与 52 週	12	4.3 (2.39)	0.6 (4.17)
夜間のパーキンソン病症状スコア			
ベースライン	27	4.0 (2.90)	—
投与 6 週	19	4.0 (4.77)	-0.4 (4.02)
投与 13 週	17	4.0 (3.26)	-0.3 (4.25)
投与 26 週	15	5.7 (3.43)	1.0 (3.21)
投与 39 週	12	3.7 (2.46)	-0.7 (3.37)
投与 52 週	12	3.8 (1.82)	-0.6 (2.94)
睡眠障害スコア			
ベースライン	27	9.0 (3.11)	—
投与 6 週	19	9.2 (3.64)	0.4 (5.00)
投与 13 週	17	9.8 (4.32)	0.8 (4.84)
投与 26 週	15	9.6 (2.47)	0.8 (3.05)
投与 39 週	12	8.7 (2.71)	-0.6 (4.25)
投与 52 週	12	9.6 (2.61)	0.3 (3.47)

生活の質の指標となる PDQ-39 及び EQ-5D-5L (副次評価項目)

PDQ-39 要約指標 (具体的には、運動能力、日常生活動作、恥辱感及び身体的苦痛のドメインスコア)、EQ-5D-5L 要約指標及び EQ VAS によって測定されたパーキンソン病及び健康関連の生活の質において、以下のとおりであった。

PDQ-39 スコア (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
PDQ-39 合計スコア			
ベースライン	243	34.5 (15.01)	—
投与 52 週	119	26.7 (16.51)	-6.8 (13.56)
運動能力			
ベースライン	243	45.9 (24.94)	—
投与 52 週	119	33.0 (25.25)	-10.2 (20.63)
日常生活動作			
ベースライン	243	40.7 (22.11)	—
投与 52 週	119	30.1 (21.32)	-10.1 (20.35)
恥辱感			
ベースライン	243	24.7 (23.82)	—
投与 52 週	119	15.9 (20.04)	-7.4 (22.47)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
身体的苦痛			
ベースライン	243	42.9 (22.42)	—
投与 52 週	119	28.1 (22.99)	-11.7 (21.49)

PDQ-39: パーキンソン病患者に関連する健康面を評価するためにデザインされた 39 項目の疾患別評価ツール。要約指標スコア及び各ドメインの要約スコアは 0 から 100 までの点数で評価され、スコアが低いほど健康状態が良好とする。

EQ-5D-5L スコア (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
移動の程度			
ベースライン	229	2.8 (1.08)	—
投与 52 週	111	2.0 (0.99)	-0.7 (1.28)
身の回りの管理			
ベースライン	229	2.3 (1.03)	—
投与 52 週	111	1.7 (0.80)	-0.5 (1.20)
ふだんの活動			
ベースライン	229	2.8 (1.05)	—
投与 52 週	111	2.1 (0.98)	-0.6 (1.23)
痛み/不快感			
ベースライン	229	2.4 (1.04)	—
投与 52 週	111	1.9 (0.88)	-0.4 (1.21)
不安/ふさぎこみ			
ベースライン	229	1.9 (0.91)	—
投与 52 週	111	1.7 (0.72)	-0.1 (0.88)
EQ-5D-5L VAS			
ベースライン	229	57.0 (22.21)	—
投与 52 週	111	71.9 (16.27)	13.0 (24.72)

EQ-5D-5L: EQ-5D 記述システムと EQ 視覚的評価尺度 (以下「EQ VAS」) の 2 部から構成される標準化された測定ツール。

EQ-5D 記述システム: 「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎこみ」の 5 項目で各障害を 5 段階尺度 (1=問題はない, 2=少し問題がある, 3=中程度の問題がある, 4=かなり問題がある, 5=極度の問題がある) で評価する。

EQ VAS: 被験者の自己評価による健康状態を視覚的評価尺度 (VAS) を用いて記録する。

10) 社内資料: パーキンソン病患者における第 III 相試験 (M15-741 試験)

②M15-737 試験：国際共同第 III 相臨床試験¹¹⁾

試験概要

目的	持続皮下注入として 1 日 24 時間、本剤を長期間持続投与した場合の局所及び全身の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、単群、継続試験
対象	パーキンソン病患者 116 例（日本人 12 例を含む）
主な選択基準	先行する M15-741 試験の完了時に被験薬を継続中のパーキンソン病患者
試験方法	本試験にスクリーニング期は設定せず、親試験（M15-741 試験）の最終来院を本継続試験（M15-737 試験）の組入れ来院（投与 1 日目）とした。 M15-737 試験で投与する開始時の持続注入速度及び追加投与量は、M15-741 試験で最終日に処方された注入速度、追加投与量、及びロックアウト時間を反映した。用量調節及び追加投与の設定方法は、M15-741 試験と同様とし、持続皮下注入を 3 時間以上中断した場合に限り、被験者の M15-741 試験開始前のレボドパ及び持続皮下注入の朝投与量に可能な限り近い量の速放性製剤を経口負荷投与することとした。 治療期間は最大 96 週間とした。
安全性評価項目（主要評価項目）	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合 臨床検査値、バイタルサイン測定値及び心電図のベースラインから試験終了時までの変化量等
有効性評価項目（副次評価項目）	<ul style="list-style-type: none"> パーキンソン病日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間等
解析方法	<p><u>有効性：</u> すべての有効性解析は、本剤の投与を受け、1 つ以上の有効性評価項目に関してベースライン及び投与後の所見が得られているすべての被験者から構成された最大の解析対象集団（以下「FAS」）を用いて実施した。各被験者は、投与期における 1 日あたりの最頻投与量に基づき用量群別に分類された。すべての有効性評価項目について、各用量群及び被験者全体における各評価時点でのベースラインからの変化量を記述的に要約した。統計量には観測数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を含めた。</p> <p>欠測データの取扱いについては、以下のようにした。 パーキンソン病日誌：ベースライン（Day 1）前又はベースライン後来院日に 2 日間を超える有効なパーキンソン病日誌がある場合は、来院日（又は Day 1）に近い 2 日間のパーキンソン病日誌を使用した。有効なパーキンソン病日誌が 1 日のみの場合は、そのパーキンソン病日誌を用いた。有効なパーキンソン病日誌がない場合は、その来院日における標準化した 1 日あたりの平均オフ又はオン時間は欠測とした。</p>

【結果】

本試験では、M15-741 試験を完了した 116 例が登録され、解析対象集団については、FAS が 106 例であった。年齢の平均値が 62.7 歳（範囲：34～86 歳）、65 歳以上の割合が 52 例（44.8%）、パーキンソン病罹病期間は 10 年以上が 51 例（44.0%）であった。

被験薬の投与を完了した被験者はおらず、被験薬投与継続中は 105 例（90.5%）、投与中止は 11 例（9.5%）で、投与を中止した主な理由で最も多かったのは有害事象 7 例（6.0%）であった。

安全性

有害事象（主要評価項目）

有害事象は 75.9%（88/116 例）に認められ、発現割合が 10%以上の有害事象は、注入部位紅斑 16.4%（19 例）、注入部位蜂巣炎 13.8%（16 例）、転倒 12.1%（14 例）であった。

被験薬と因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は 51.7%（60/116 例）に認められ、発現割合が 5%以上の副作用は、注入部位紅斑 13.8%（16 例）、注入部位蜂巣炎 12.9%（15 例）、オンオフ現象 6.0%（7 例）であった。

重篤な有害事象は 22.4%（26/116 例）に認められた。発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象は、注入部位蜂巣炎 4.3%（5

例), 転倒及びパーキンソン病各 2.6% (3 例), 股関節部骨折, 変形性関節症, 精神病性障害各 1.7% (2 例) であった。中止に至った有害事象は 6.0% (7/116 例) に認められ, その内訳は, 注入部位蜂巣炎, パーキンソン病各 1.7% (2 例), 注入部位発疹, 注入部位膿瘍, 窒息, 誤嚥各 0.9% (1 例) であった。死亡に至った有害事象を発現した被験者は 2.6% (3 例) で, その内訳はパーキンソン病 1.7% (2 例), 誤嚥及び窒息各 0.9% (1 例) で, いずれも被験薬と因果関係なしと判断された。

被験薬又は治験機器の不具合に関連した有害事象が 37.1% (43/116 例) の被験者で報告された。発現が 3 例以上の当該有害事象は, 本剤の不具合に関連した有害事象では注入部位蜂巣炎 6.9% (8 例) 及び注入部位紅斑 4.3% (5 例), 国内で採用された輸液セット A の不具合に関連した有害事象で注入部位蜂巣炎 6.0% (7 例) 及び注入部位紅斑 5.2% (6 例), カテーテル留置部位内出血及び注入部位結節が各 2.6% (3 例), 国内の採用品とは異なる輸液セット B の不具合に関連した有害事象でオンオフ現象 2.6% (3 例) であった。

臨床検査値, バイタルサイン測定値及び心電図 (主要評価項目)

臨床的に意義のある変動は認められなかった。

有効性

パーキンソン病日誌に基づく標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間 (副次評価項目)

標準化した 1 日あたりの平均オフ時間, 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オン時間の M15-737 試験のベースライン (親試験である M15-741 試験の最終評価) からの変化は以下の通りであった。

パーキンソン病日誌に基づく, 標準化した 1 日あたりの平均オフ時間及びオン時間の要約 (FAS)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
標準化した 1 日あたりの平均オフ時間			
ベースライン	97	2.55 (2.96)	—
投与 12 週	75	2.98 (2.83)	0.14 (2.59)
投与 24 週	75	3.12 (3.58)	0.76 (2.99)
投与 36 週	39	2.34 (2.66)	0.07 (1.91)
投与 48 週	52	2.81 (3.58)	0.79 (2.27)
投与 60 週	29	3.04 (2.84)	0.50 (1.62)
投与 72 週	12	3.36 (3.37)	0.90 (2.48)
標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のないジスキネジアを伴うオン時間			
ベースライン	97	2.31 (4.14)	—
投与 12 週	75	1.83 (3.55)	-0.15 (3.77)
投与 24 週	75	1.90 (3.44)	-0.67 (3.87)
投与 36 週	39	2.01 (4.01)	-0.00 (3.83)
投与 48 週	52	1.90 (3.31)	-1.25 (4.17)
投与 60 週	29	1.98 (2.73)	-0.73 (3.81)
投与 72 週	12	0.94 (1.30)	-1.12 (4.18)
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			
ベースライン	97	0.48 (1.69)	—
投与 12 週	75	0.36 (1.49)	-0.16 (2.31)
投与 24 週	75	0.41 (1.36)	-0.01 (1.32)
投与 36 週	39	0.18 (0.57)	-0.09 (1.04)

測定時点	N	来院日	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)
投与 48 週	52	0.31 (1.00)	-0.03 (1.26)
投与 60 週	29	0.14 (0.36)	-0.46 (1.46)
投与 72 週	12	0.60 (1.46)	0.08 (2.04)

11) 社内資料：パーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験（M15-737 試験）

(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

a) 一般使用成績調査（実施予定）：

進行期パーキンソン病患者に対する製造販売後の使用実態下における本剤の安全性（特に医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項である注入部位事象（注入部位感染及び重篤な注入部位反応），幻覚・錯乱・抑うつ）及び有効性を確認することを目的とする。

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

該当しない

(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，最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ホスレボドパ

プロドラッグであるホスレボドパはホスファターゼによりレボドパに速やかに変換される。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，代謝酵素阻害剤を併用しない場合，脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。

ホスカルビドパ水和物

プロドラッグであるホスカルビドパはホスファターゼによりカルビドパに速やかに変換される。カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬である。カルビドパの脱炭酸酵素阻害活性は脳外組織に限定されるため，カルビドパとレボドパとの併用投与によって，カルビドパは末梢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，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

ホスレボドパ及びホスカルビドパは，レボドパ及びカルビドパに比べて高い溶解性を有し，生体内でアルカリホスファターゼによりそれぞれの活性親化合物であるレボドパ及びカルビドパに速やかに変換される。レボドパ/カルビドパの薬理作用は，既存のレボドパ/カルビドパ製剤で確認されていることから，独立した薬効薬理試験は実施していない。

(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) M17-220 試験：外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相バイオアベイラビリティ比較試験（外国人データ）¹²⁾

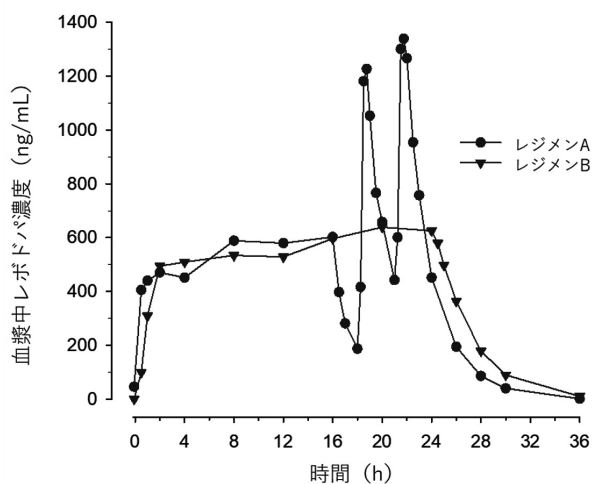
外国人健康成人 20 例に 2 期クロスオーバー法でレボドパ/カルビドパ配合経腸用液（LCIG）を 16 時間持続注入後に夜間に経口レボドパ/カルビドパ製剤を投与 [レジメン A]，またはホスレボドパ/ホスカルビドパを 24 時間持続注入 [レジメン B] したときのレボドパの薬物動態を比較した。

レジメン A：レボドパ/カルビドパ配合経腸用液（LCIG）をレボドパ/カルビドパ 50/12.5 mg の用量で負荷投与後，16 時間かけてレボドパ/カルビドパ 350/87.5 mg の用量で携帯型注入ポンプを用いて経鼻空腸（NJ）チューブから注入投与し，その後，投与開始後 18 時間後及び 21 時間後に経口レボドパ/カルビドパ製剤をそれぞれ 100/25 mg の用量で経口投与した。

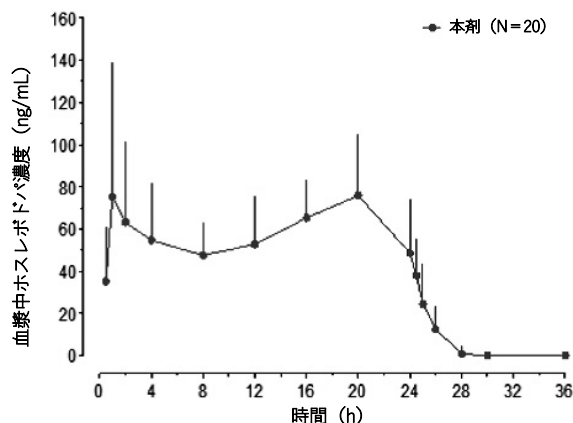
レジメン B：ホスレボドパ/ホスカルビドパ 80/4 mg の用量で負荷投与後，24 時間かけてホスレボドパ/ホスカルビドパ 700/35 mg の用量で携帯型注入ポンプを用いて腹部皮下から注入投与した。

ホスレボドパ/ホスカルビドパを 24 時間持続注入したとき及び LCIG を 16 時間持続注入後に夜間に経口レボドパ/カルビドパ製剤を投与したときのレボドパの濃度－時間プロファイル

（平均値）



ホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したときの血漿中ホスレボドパ濃度－時間プロファイル
(平均値+SD)



ホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したとき、血漿中レボドパ濃度は速やかに定常状態に達し、注入期間を通して定常状態を示した。ホスレボドパ/ホスカルビドパ 700/35 mg を 24 時間かけて注入投与したとき、レボドパの投与後 0～16 時間までの C_{max} ($C_{max, 0-16}$) 及び AUC (AUC_{0-16}) は、レボドパ/カルビドパ 350/87.5 mg の LCIG を 16 時間かけて注入投与したときと同様であった。またホスレボドパ/ホスカルビドパ投与レジメンでのレボドパの AUC_{inf} は、レボドパ/カルビドパ 350/87.5 mg の LCIG を 16 時間かけて注入投与した後、投与開始後 18 及び 21 時間後にレボドパ/カルビドパ 100/25 mg を経口投与したときと同様であった。各投与レジメンでのレボドパの PK パラメータの比の点推定値及び 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。

また、投与後 2～16 時間の定常状態におけるレボドパの C_{max} 及び最低血漿中濃度 (C_{min}) の差を平均血漿中濃度 (C_{ave}) で除した変動度 (DFL) を算出したところ、LCIG レジメン及びホスレボドパ/ホスカルビドパレジメンで、それぞれ 0.404 及び 0.262 であった。

ホスレボドパ/ホスカルビドパ注入中及び注入終了後のいずれにおいてもほとんどの時点でホスカルビドパ濃度は検出限界である 3 ng/mL 未満であった。

各投与レジメンでのレボドパの PK パラメータの比の点推定値及び 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。

ホスレボドパ/ホスカルビドパ投与レジメン (レジメン B) 及び LCIG 投与レジメン (レジメン A) における
レボドパの相対的バイオアベイラビリティと 90%信頼区間

レジメン 試験 vs. 標準	薬物動態 パラメータ	中心値		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験	標準	点推定値	90%信頼区間
レジメン B vs. レジメン A	$C_{max, 0-16}$	606	656	0.923	0.873, 0.975
	AUC_{0-16}	7810	8220	0.951	0.893, 1.012
	AUC_{inf}	14900	14700	1.009	0.969, 1.049

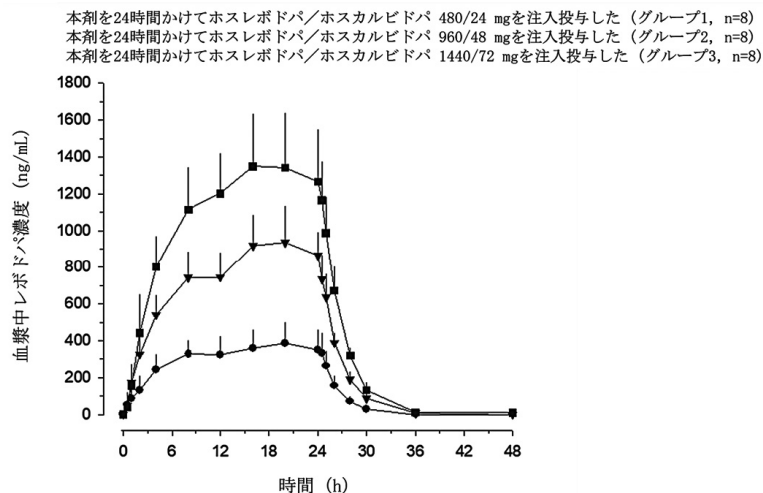
レジメン A : LCIG レボドパ/カルビドパ 50/12.5 mg で負荷投与後、16 時間かけてレボドパ/カルビドパ 350/87.5 mg を注入投与し、投与開始後 18 及び 21 時間後にそれぞれレボドパ/カルビドパ 100/25 mg を経口投与。

レジメン B : ホスレボドパ/ホスカルビドパ水和物をホスレボドパ/ホスカルビドパ 80/4 mg で負荷投与後、24 時間かけてホスレボドパ/ホスカルビドパ 700/35 mg を注入投与。

2) M16-769試験：日本人を含む健康被験者を対象とした海外第1相薬物動態試験（日本人及び外国人データ）¹³⁾

日本人 24 例を含む健康成人男女 56 例を対象として、本剤をホスレボドパ/ホスカルビドパ 480/24 mg, 960/48 mg, 1440/72 mg の各用量で単回 24 時間持続皮下注入した。

ホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したときの血漿中レボドパ濃度推移（日本人被験者、平均値±SD）



本剤を日本人に持続皮下投与したときのレボドパ及びカルビドパのPKパラメータ

	投与量 ^a (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^c (h)
レボドパ	480/24	8	393 (28)	24.5 (20.0-35.0)	8230 (28)	1.57 (0.24)
	960/48	8	969 (18)	18.0 (16.0-24.0)	19700 (16)	1.71 (0.26)
	1440/72	7	1400 (20)	16.0 (12.0-20.0)	29700 (20)	1.91 (0.60)
カルビドパ	480/24	8	54 (24)	20.0 (20.0-40.0)	1200 (23)	2.11 (0.31)
	960/48	8	121 (20)	18.0 (8.00-24.0)	2650 (16)	2.20 (0.33)
	1440/72	7	161 (13)	20.0 (12.0-24.0)	3600 (13)	2.13 (0.41)

平均値（変動係数%）

a：ホスレボドパ/ホスカルビドパ

b：中央値（最小値－最大値）

c：調和平均値（疑似標準偏差）

本試験における日本人のレボドパ及びカルビドパの曝露量（C_{max}及びAUC）は、白人と同様であり、中心値の比の点推定値及び95%信頼区間の結果から日本人と白人の差は10%未満であった。

民族 試験 vs. 標準	用量で標準化した 薬物動態パラメータ	中心値		中心値の比	
		試験	標準	点推定値	95%信頼区間
レボドパ					
日本人 vs. 白人	C _{max}	0.883	0.944	0.935	0.863, 1.01
	AUC _t	18.4	19.6	0.935	0.866, 1.01
	AUC _{inf}	18.5	19.7	0.937	0.867, 1.01
	AUC ₀₋₁₆	9.52	10.2	0.935	0.865, 1.01
	AUC ₀₋₂₄	16.2	17.3	0.937	0.868, 1.01

民族 試験 vs. 標準	用量で標準化した 薬物動態パラメータ	中心値		中心値の比	
		試験	標準	点推定値	95%信頼区間
カルビドパ					
日本人 vs. 白人	C_{max}	2.30	2.54	0.905	0.828, 0.989
	AUC_t	49.4	54.0	0.914	0.842, 0.993
	AUC_{inf}	50.9	55.7	0.914	0.842, 0.991
	AUC_{0-16}	25.9	28.0	0.928	0.856, 1.01
	AUC_{0-24}	43.4	47.0	0.923	0.852, 1.00

3) M15-738 試験 (パート 2) : 外国人パーキンソン病患者を対象とした海外第 I 相薬物動態試験 (外国人データ)¹⁴⁾

パーキンソン病患者を対象に、各群最大 4 例の被験者にホスレボドパ/ホスカルビドパ 200/10 mg をボーラス皮下投与後、腹部より注入ポンプを用いてホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/48 mg, 2400/120 mg, 3600/180 mg, 4800/240 mg の 4 用量で 72 時間にわたり一定速度で持続皮下注入して薬物動態を検討した。

本剤を負荷投与後に持続皮下投与したときのレボドパ及びカルビドパの PK パラメータ

	総投与量 ^a (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^b (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ ^c (h)	C_{ave} (ng/mL)
レボドパ	3080/154	4	1060 (29)	32.0 (2.0-64.0)	56800 ^d	2.60 ^d	747 (35)
	7400/370	4	3020 (23)	40.0 (24.0-64.0)	182000 (20)	3.57 (1.77)	2300 (20)
	11000/550	3	3860 (31)	64.0 (40.0-72.0)	199000 ^d	1.89 ^d	2660, 2990 ^d
	14600/730	4	5430 (12)	48.0 (16.0-72.0)	335000 (7.0) ^e	2.75 (0.565) ^e	4470 (7.9)
カルビドパ	3080/154	4	149 (28)	32.0 (2.0-64.0)	7930 ^d	3.62 ^d	108 (27)
	7400/370	4	452 (38)	42.0 (32.0-56.0)	29300 (31)	6.46 (3.86)	347 (27)
	11000/550	3	472 (17)	40.0 (32.0-72.0)	25100 ^d	2.63 ^d	331, 488 ^d
	14600/730	4	604 (11)	60.0 (24.0-72.0)	41500 (6.3) ^e	4.21 (1.72) ^e	503 (8.0)

平均値 (変動係数%)

a : ホスレボドパ/ホスカルビドパとしての負荷及び持続皮下の総投与量

b : 中央値 (最小値-最大値)

c : 調和平均値 (疑似標準偏差)

d : 1又は2例の個別値

e : 3例

注 : 本剤の国内における用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

本剤を用いた食事の影響を評価する試験は実施していない。本剤は皮下投与であり、胃腸を通過しないため、食物の摂取は本剤の吸収又はレボドパやカルビドパの全身曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。

<参考>

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¹⁵⁾。

②薬物相互作用

ホスレボドパ及びホスカルビドパに臨床的に意味のある薬物相互作用は予想されない。ホスレボドパ及びホスカルビドパは生体内で速やかにレボドパ及びカルビドパに変換されるため、本剤に関する薬物相互作用は、レボドパ/カルビドパ製剤であるレボドパ/カルビドパ配合経腸用液においてこれまでに特定されているものと同様と考えられる。

<参考>

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ボンとの併用経口投与は、レボドパ/カルビドパ配合経腸用液の血漿中濃度を増加させなかった¹⁶⁾。

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

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

<参考>

①年齢の影響

LCIG 製剤でこれまでに評価された母集団 PK モデルの結果では、年齢はレボドパのクリアランスに対し統計的に有意に近い程度の影響を示した¹⁷⁾。また、Contin らの報告によると、65 歳未満 (21 例) と 65 歳超 (19 例) のパーキンソン病患者にレボドパを経口投与したときの PK を比較したところ、高年齢群で AUC は 28% 高く、半減期は 24% 長く、また、見かけの経口クリアランスは 24% 低かった¹⁸⁾。

②体重の影響

LCIG 製剤でこれまでに評価された母集団 PK モデルでは、分布容積に対し体重は有意な共変量であった ($p < 0.005$)¹⁷⁾。

4. 吸収

(1) 吸収

1) M15-733試験 (海外第 I 相試験)⁷⁾

健康成人男女に対して、①ホスレボドパ/ホスカルビドパ 640/160 mg, 640/64 mg, 640/32 mgを、それぞれ16時間にわたり一定速度で腹部に持続皮下投与 (N=8)、②ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/240 mgを異なる投与部位 (レジメンA, B及びCとして、それぞれ腹部、腕及び大腿部) から24時間にわたり一定速度で持続皮下投与 (N=12) したときの薬物動態を検討した。

①異なるホスレボドパ/ホスカルビドパ比のホスレボドパ/ホスカルビドパを腹部から一定速度で 16 時間かけて投与したときのレボドパの相対的バイオアベイラビリティは以下の通りであった。ホスレボドパ/ホスカルビドパ比が 20 : 1 のホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したとき、レボドパの曝露量はホスレボドパ/ホスカルビドパ比が 4 : 1 のホスレボドパ/ホスカルビドパを投与したときと比べ約 14%低かった。また、レボドパとカルビドパの曝露量比は、レボドパ/カルビドパを 4 : 1 の比で経口投与したときと同様であった。

レジメン 試験 vs. 標準	薬物動態 パラメータ	中心値		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験	標準	点推定値	95%信頼区間
レジメン A vs. レジメン C	レボドパ				
	C _{max}	984	872	1.13	0.969, 1.31
	AUC _t	14400	12600	1.14	0.979, 1.33
	AUC _{inf}	14500	12800	1.13	0.949, 1.35

レジメン A : ホスレボドパ/ホスカルビドパ 640/160 mg を 16 時間かけて持続皮下投与。

レジメン C : ホスレボドパ/ホスカルビドパ 640/32 mg を 16 時間かけて持続皮下投与。

②ホスレボドパ/ホスカルビドパを腹部、腕、及び、大腿部から 24 時間にわたり一定速度で持続皮下注入したときのレボドパ及びカルビドパの相対的バイオアベイラビリティは以下の通りであった。ホスレボドパ/ホスカルビドパを 3 つの異なる投与部位 (腕、腹部及び大腿部) から投与したとき、レボドパ及びカルビドパの曝露量、並びに薬物動態の変動はいずれも類似していた。

レジメン 試験 vs. 標準	薬物動態 パラメータ	中心値		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験	標準	点推定値	95%信頼区間
腕部投与 vs. 腹部投与	カルビドパ				
	C _{max}	607	611	0.993	0.908, 1.09
	AUC _t	13600	13600	1.00	0.933, 1.08
	AUC _{inf}	13700	13700	1.00	0.934, 1.08
	レボドパ				
	C _{max}	1030	1030	1.00	0.918, 1.09
	AUC _t	22600	22600	1.00	0.930, 1.07
	AUC _{inf}	22800	22700	1.00	0.931, 1.07
	大腿部投与 vs. 腹部投与	カルビドパ			
C _{max}		629	611	1.03	0.941, 1.13
AUC _t		13600	13600	1.00	0.930, 1.08
AUC _{inf}		13800	13700	1.01	0.941, 1.09
レボドパ					
C _{max}		1080	1030	1.04	0.957, 1.14
AUC _t		22500	22600	0.994	0.927, 1.07
AUC _{inf}		22800	22700	1.00	0.933, 1.08

腹部投与 : ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/240 mg を腹部から 24 時間かけて一定速度で持続皮下投与。

腕投与 : ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/240 mg を腕から 24 時間かけて一定速度で持続皮下投与。

大腿部投与 : ホスレボドパ/ホスカルビドパ 960/240 mg を大腿部から 24 時間かけて一定速度で持続皮下投与。

(2) バイオアベイラビリティ

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 (M17-220 試験)」を参照

5. 分布¹⁹⁾

プロドラッグ体であるホスレボドパ及びホスカルビドパは、アルカリホスファターゼによりそれぞれレボドパ及びカルビドパに速やかに変換されるため、循環血中から速やかに消失する。

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

ラットにおいてレボドパは LNAA (大型中性アミノ酸) 輸送体により脳内に移行し、カルビドパは脳血液関門を透過しなかった¹⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性²⁰⁾

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた妊娠又は授乳動物における試験は実施していない。

<参考>

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。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示していた。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。

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

ホスレボドパ又はホスカルビドパを用いた妊娠又は授乳動物における試験は実施していない。

<参考>

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 ヶ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²¹⁾。

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²²⁾。

(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²³⁾。

(5) その他の組織への移行性

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 である²⁴⁾。

<参考>

レボドパ

ラッ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²⁴⁾。

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²⁵⁾。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²⁶⁾。

カルビドパ

ラットに¹⁴Cカルビドパ20 mg/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²²⁾。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

レボドパの血漿蛋白結合率はごくわずかである(約10~30%)²⁷⁾。

カルビドパは血漿蛋白に約36%結合する²²⁾ (*in vitro*)。

<参考>

血漿中におけるホスレボドパ及びホスカルビドパのタンパク非結合率¹⁹⁾

ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿中におけるホスレボドパのタンパク非結合率(fu)の平均値はそれぞれ0.65、0.78、0.73及び0.72であり、ホスカルビドパのfuの平均値はそれぞれ0.83、0.90、0.51及び0.74であった。いずれの動物種においてもホスレボドパ及びホスカルビドパのfuは、ヒトでのfuと比べて意味のある差はみられず、また、試験に用いた濃度範囲(0.3~30 µmol/L)で用量に依存したタンパク結合は認められなかった。

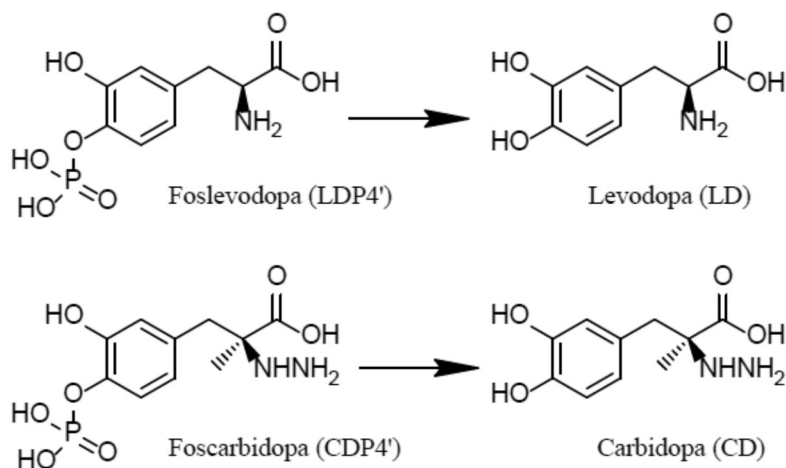
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

プロドラッグであるホスレボドパ及びホスカルビドパは、生体内に広範に分布するホスファターゼによりレボドパ及びカルビドパに変換されるため、循環血から速やかに消失する。レボドパは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。カルビドパとの併用時、レボドパの消失半減期は約1.5時間であった²⁹⁾。

カルビドパは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。これら2種類の代謝物は未変化体又はグルクロン酸抱合体として主として尿中に排泄される³⁰⁾。カルビドパの消失半減期は約2時間であった²⁹⁾(外国人データ)。

推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種, 寄与率

① CYP阻害作用¹⁹⁾

ヒト肝ミクロソーム及び選択的プローブ基質を用いて, ホスレボドパ及びホスカルビドパの CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用を検討した. ホスレボドパ及びホスカルビドパは, いずれの CYP 分子種においても, 30 µmol/L まで 10% を上回る阻害効果は認められなかった (IC₅₀ は >30 µmol/L). また, 50 µmol/L において時間依存的阻害は認められなかった.

② CYP誘導作用¹⁹⁾

ドナー (ACB, VJX 及び FOS) 由来のヒト肝細胞を用いて, ホスレボドパ及びホスカルビドパによる CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の伝達リボ核酸 (mRNA) レベルの誘導について, *in vitro* で検討した. ホスレボドパについて, ドナー ACB 及び VJX では 30 µmol/L まで, ドナー FOS では 10 µmol/L まで評価したところ, CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の発現量の増加は認められなかった. ホスカルビドパについて, ドナー FOS では 100 µmol/L まで, ドナー ACB 及び VJX では 150 µmol/L まで評価したところ, CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は認められなかった. CYP1A2 については mRNA の誘導作用が認められ, EC₅₀ 及び E_{max} は, ドナー ACB でそれぞれ 98 µmol/L 及び 14 倍 (オメプラゾールによる効果の 37%), ドナー VJX でそれぞれ 72 µmol/L 及び 17 倍 (オメプラゾールによる効果の 72%) であった. また, ドナー FOS において, 試験に用いた最高濃度である 100 µmol/L にて, 最大 5.5 倍の CYP1A2 の誘導が認められた (オメプラゾールによる効果の 7%).

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

① *In Vitro*代謝¹⁹⁾

ホスレボドパ及びホスカルビドパは, 生体内に広範に分布するアルカリホスファターゼによってそれぞれレボドパ及びカルビドパに変換される.

② *In Vivo*代謝¹⁹⁾

非臨床動物種 (ラット, イヌ及びサル) において, ホスレボドパ及びホスカルビドパを静脈内投与したときの用量で標準化したレボドパ又はカルビドパの血漿中曝露量と, レボドパ又はカルビドパを静脈内投与したときの用量で標準化したレボドパ又はカルビドパの血漿中曝露量を比較することで, ホスレボドパからレボドパ及びホスカルビドパからカルビドパへの生体内変換率を算出した結果, 各変換率はそれぞれ 0.9 及び 0.7 であり (平均値), ホスレボドパ及びホスカルビドパはレボドパ及びカルビドパに効率的に変換されることが示された.

7. 排泄

ホスレボドパ及びホスカルビドパを用いた排泄試験は実施していない.

<参考>

レボドパ

パーキンソン病患者に放射能標識した [¹⁴C] レボドパの 500 mg 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)³¹⁾.

カルビドパ

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)²²⁾.

8. トランスポーターに関する情報

トランスポーター阻害作用¹⁹⁾

ホスレボドパは、排泄トランスポーターである P-gp を阻害し、その IC₅₀ は 640 μmol/L であった。一方、BCRP に対して 1000 μmol/L まで阻害を示さなかった (IC₅₀ : >1000 μmol/L)。ホスカルビドパは、P-gp 及び BCRP いずれの排泄トランスポーターに対しても 1000 μmol/L まで顕著な阻害を示さなかった (IC₅₀ : >1000 μmol/L)。

肝トランスポーター (OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1) 及び腎トランスポーター (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2K) に対しては、ホスレボドパ及びホスカルビドパのいずれも 30 μmol/L まで顕著な阻害を示さなかった (IC₅₀ : >30 μmol/L)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

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 [眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある.] [8.7, 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 レボドパの動物実験において、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ため設定した。

2.2 このような患者では重篤な過敏症を発現するおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。

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、本剤の投与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、本剤の投与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。患者が投与システムについて理解し使用できることを確認すること。

8.2 本剤の投与を受けた患者において、注入部位反応及び注入部位感染が報告されている。本剤を調製及び投与する際は、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタは単回使用とし、清潔操作（投与部位の消毒等）を行うこと。リスク低減のため、投与部位を変えながら、少なくとも3日ごとに新しい輸液セットを使用すること。新たな投与部位は、過去12日間に使用した投与部位から2.5 cm以上離すことが望ましい。[5.1, 11.1.7, 17.1.1, 17.1.2 参照]

8.3 本剤投与中は幻覚の発現に注意すること。特に本剤とドパミン受容体作動薬を併用した患者では幻覚がより高い頻度で発現する可能性がある。幻覚があらわれた場合は、本剤の減量や中断等を検討すること。[11.1.2, 17.1.1, 17.1.2 参照]

8.4 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。

8.5 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]

8.6 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]

8.7 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]

8.8 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]

8.9 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。

- 8.10 B型モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩等）との併用に際しては、使用前に必ずB型モノアミン酸化酵素阻害剤の添付文書を参照すること。

(解説)

- 8.1 本剤は医療機器を組み合わせた投与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、本投与システムについての専門知識を有する医師又はその監督の下で使用される必要があるため設定した。また、本剤の使用にあたっては、患者の管理能力が重要と考えられるため、注意喚起を記載した。
- 8.2 本剤の臨床試験において投与部位に関連した副作用が報告されていることから、これらの副作用の発現を避けるため、投与部位及び投与方法に関する注意事項として設定した。
- 8.3 本剤の臨床試験において、特にドパミン受容体作動薬を併用した患者で幻覚の発現割合が高かったことから、幻覚発現時は本剤の減量や中断等を検討するよう注意喚起するため記載した。
- 8.4 レボドパ/カルビドパ含有製剤でニューロパチーが報告されており、デュオドーバの添付文書にも重要な基本的注意として記載されていることから設定した。
- 8.5 レボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。
- 8.6 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添付文書を参考に設定した。
- 8.7 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でモニタリングを行うことが望ましいため設定した。
- 8.8 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。
- 8.9 レボドパ含有製剤又はド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「ドパミン調節障害症候群」が報告されていることから設定した。
- 8.10 セレギリン等のB型モノアミン酸化酵素阻害剤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おそれがあるため設定した。

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。
- 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及ぼす可能性があるため設定した。
- 9.1.4 レボドパの動物実験において、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ため設定した。
- 9.1.5 レボドパ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。
- 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。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ことから設定した。

(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。

(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。

(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）でレボドパ・カルビドパの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、動物実験（ウサギ）でレボドパ/カルビドパの催奇形性が報告されていることから設定した。

(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こと、また、レボドパはヒト乳汁に移行することがわかっており、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とから設定した。

(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)

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。
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

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)

レボドパ/カルビドパ水和物経腸用液であるデュオドーパの添付文書を参考に、本剤は投与経路が皮下投与であるため、消化管での吸収に関連する記載を除いて設定した。

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。

(解説)

他のレボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。副作用の発現頻度は第Ⅲ相試験 (M15-741, M15-737, M15-736 の3試験) の統合解析における頻度を使用した。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。

(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。 [8.6 参照]

11.1.2 幻覚 (20.4%)、錯乱 (2.2%)、抑うつ (0.3%) [8.3, 17.1.1, 17.1.2 参照]

11.1.3 溶血性貧血 (頻度不明)、血小板減少症 (頻度不明) [8.5 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。 [8.8 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, 8.7 参照]

11.1.7 注入部位感染 (32.7%)

注入部位蜂巣炎 (22.0%)、注入部位膿瘍 (8.5%) 等があらわれることがある。 [5.1, 8.2, 17.1.1, 17.1.2 参照]

(解説)

11.1.1 明確な機序はわかっていないが、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添付文書を参考に設定した。

11.1.2 本剤の臨床試験において報告されていること、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添付文書を参考に設定した。

11.1.3 レボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。

11.1.4 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。

11.1.5 本剤の臨床試験では悪性黒色腫の症例は認められず、また、レボドパは最近の知見では原因因子とみなされていないものの、デュオドーパを含む複数のレボドパ/カルビドパ水和物製剤の標準的なリスクとして添付文書に記載されていることから設定した。

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添付文書を参考に設定した。

11.1.7 本剤の臨床試験において注入部位感染が報告されていることから、注意喚起するために設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	—	—	食欲減退	—
精神障害	—	不眠症, 不安, 妄想, 精神病性障害	妄想症, 衝動制御障害, 激越, 自殺念慮	ドパミン調節障害症候群
神経系障害	ジスキネジア, 浮動性めまい, オンオフ現象	傾眠, 錯感覚, 体位性めまい, 頭痛, ジストニア, 平衡障害	感覚鈍麻, 認知障害	—
血管障害	—	起立性低血圧, 低血圧	高血圧	—
胃腸障害	悪心	便秘, 口内乾燥	腹痛, 嘔吐	下痢
腎および尿路障害	—	—	尿失禁	尿閉
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位紅斑 (44.7%), 注入部位結節 (23.6%), 注入部位浮腫 (16.4%), 注入部位疼痛 (15.7%), 注入部位反応, 注入部位内出血, 注入部位血管外漏出, 注入部位丘疹, 注入部位血腫	注入部位硬結, 注入部位炎症, 注入部位腫瘤, 注入部位出血, 注入部位腫脹, 注入部位そう痒感, 疲労, 注入部位発疹, 注入部位刺激感, 注入部位皮膚剥脱, 注入部位蒼白	倦怠感, 末梢腫脹, 注入部位熱感, 無力症, 末梢性浮腫	—
臨床検査	体重減少	ビタミン B6 減少	—	—
傷害, 中毒および処置合併症	—	転倒	—	—
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	—	呼吸困難	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症, 発疹	—
心臓障害	—	—	動悸	—
筋骨格系および結合組織障害	—	—	筋痙縮	—

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧³²⁾

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
全副作用	225 (92.2)	52 (70.3)	277 (87.1)
心臓障害	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
徐脈	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
動悸	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
頻脈	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
耳および迷路障害	4 (1.6)	1 (1.4)	5 (1.6)
乗物酔い	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
回転性めまい	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
眼障害	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
霧視	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
眼部不快感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
胃腸障害	26 (10.7)	5 (6.8)	31 (9.7)
腹部膨満	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
腹痛	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
呼気臭	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
便秘	4 (1.6)	2 (2.7)	6 (1.9)
口内乾燥	5 (2.0)	1 (1.4)	6 (1.9)
消化不良	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
舌炎	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
メレナ	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
悪心	14 (5.7)	2 (2.7)	16 (5.0)
口腔内不快感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
口腔内痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
嘔吐	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
口の錯感覚	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
口腔腫脹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	199 (81.6)	36 (48.6)	235 (73.9)
無力症	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
泣き	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
不快感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
薬効欠如	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
疲労	7 (2.9)	1 (1.4)	8 (2.5)
異常感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
冷感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
熱感	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
歩行不能	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
低体温	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注射部位内出血	4 (1.6)	1 (1.4)	5 (1.6)
注射部位紅斑	16 (6.6)	1 (1.4)	17 (5.3)
注射部位漏出	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
注射部位出血	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注射部位硬結	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.6)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
注射部位炎症	6 (2.5)	1 (1.4)	7 (2.2)
注射部位浮腫	5 (2.0)	0 0	5 (1.6)
注射部位疼痛	6 (2.5)	1 (1.4)	7 (2.2)
注射部位反応	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
滴下投与部位痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
末梢性浮腫	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
疼痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
発熱	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
口渇	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位紅斑	126 (51.6)	16 (21.6)	142 (44.7)
末梢腫脹	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
限局性浮腫	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
穿刺部位出血	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
カテーテル留置部位紅斑	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
カテーテル留置部位炎症	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
カテーテル留置部位疼痛	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
注射部位腫脹	4 (1.6)	0 0	4 (1.3)
注入部位硬結	11 (4.5)	3 (4.1)	14 (4.4)
注入部位疼痛	36 (14.8)	14 (18.9)	50 (15.7)
注入部位熱感	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
注入部位腫脹	8 (3.3)	1 (1.4)	9 (2.8)
注入部位そう痒感	6 (2.5)	3 (4.1)	9 (2.8)
注入部位浮腫	46 (18.9)	6 (8.1)	52 (16.4)
小結節	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位反応	30 (12.3)	3 (4.1)	33 (10.4)
カテーテル留置部位浮腫	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位炎症	9 (3.7)	2 (2.7)	11 (3.5)
注射部位結節	10 (4.1)	0 0	10 (3.1)
注入部位内出血	16 (6.6)	6 (8.1)	22 (6.9)
注入部位発疹	6 (2.5)	1 (1.4)	7 (2.2)
カテーテル留置部位内出血	3 (1.2)	2 (2.7)	5 (1.6)
注入部位血管外漏出	21 (8.6)	1 (1.4)	22 (6.9)
注入部位皮膚炎	5 (2.0)	0 0	5 (1.6)
注入部位変色	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
注入部位びらん	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位血腫	17 (7.0)	0 0	17 (5.3)
注入部位出血	6 (2.5)	4 (5.4)	10 (3.1)
注入部位刺激感	6 (2.5)	0 0	6 (1.9)
注入部位腫瘍	9 (3.7)	2 (2.7)	11 (3.5)
注入部位壊死	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位結節	71 (29.1)	4 (5.4)	75 (23.6)
注入部位異常感覚	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
注入部位小水疱	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注射部位丘疹	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注入部位痂皮	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
穿刺部位硬結	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
カテーテル留置部位腫脹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
カテーテル留置部位刺激感	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注入部位皮膚剥脱	6 (2.5)	0 0	6 (1.9)
注入部位不快感	4 (1.6)	0 0	4 (1.3)
穿刺部位腫脹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血管穿刺部位硬結	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
滴下投与部位熱傷	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
カテーテル留置部位漏出	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
カテーテル留置部位小水疱	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
カテーテル留置部位硬結	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
穿刺部位浮腫	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
穿刺部位紅斑	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
投与部位紅斑	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
投与部位内出血	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
投与部位漏出	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注入部位分泌物	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注入部位損傷	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注入部位蒼白	4 (1.6)	0 0	4 (1.3)
注入部位丘疹	17 (7.0)	2 (2.7)	19 (6.0)
適用部位からの吸収不良	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
穿刺部位内出血	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	88 (36.1)	17 (23.0)	105 (33.0)
注射部位感染	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
敗血症	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注射部位蜂巣炎	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
注入部位感染	17 (7.0)	4 (5.4)	21 (6.6)
注入部位膿瘍	26 (10.7)	1 (1.4)	27 (8.5)
注入部位蜂巣炎	58 (23.8)	12 (16.2)	70 (22.0)
注入部位膿疱	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
傷害, 中毒および処置合併症	17 (7.0)	2 (2.7)	19 (6.0)
転倒	10 (4.1)	1 (1.4)	11 (3.5)
頭部損傷	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
過量投与	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
挫傷	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
注入に伴う反応	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
過少量投与	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
四肢損傷	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
皮膚擦過傷	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
処置後挫傷	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
期限切れの製品使用	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
医療機器による投与の欠落	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
医療機器設置の問題	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
臨床検査	31 (12.7)	3 (4.1)	34 (10.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血中クレアチニン減少	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
血中葉酸異常	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血中葉酸減少	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
好中球数増加	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
赤血球数減少	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
ビタミンB12減少	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
ビタミンB6減少	7 (2.9)	1 (1.4)	8 (2.5)
体重減少	17 (7.0)	1 (1.4)	18 (5.7)
白血球数増加	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
血中ホモシステイン増加	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	15 (6.1)	0 0	15 (4.7)
体液貯留	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
葉酸欠乏	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
ビタミンB12欠乏	4 (1.6)	0 0	4 (1.3)
ビタミンB6欠乏	6 (2.5)	0 0	6 (1.9)
高ホモシステイン血症	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
食欲減退	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
ビタミンB群欠乏	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.5)	2 (2.7)	13 (4.1)
関節痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
背部痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
骨痛	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
筋痙縮	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
筋力低下	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
四肢痛	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
関節周囲炎	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
横紋筋融解症	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
斜頸	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
運動性低下	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
神経系障害	79 (32.4)	15 (20.3)	94 (29.6)
運動失調	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
運動緩慢	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
浮動性めまい	21 (8.6)	2 (2.7)	23 (7.2)
体位性めまい	5 (2.0)	1 (1.4)	6 (1.9)
構語障害	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
味覚不全	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
ジスキネジア	18 (7.4)	6 (8.1)	24 (7.5)
ジストニア	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
頭部不快感	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
頭痛	6 (2.5)	0 0	6 (1.9)
不全片麻痺	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
感覚鈍麻	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
運動低下	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.3)
意識消失	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
オンオフ現象	12 (4.9)	4 (5.4)	16 (5.0)
錯感覚	7 (2.9)	0 (0)	7 (2.2)
パーキンソニズム	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
側反弓	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
多発ニューロパチー	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)
精神運動亢進	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.9)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
痙攣発作	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
感覚消失	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
傾眠	8 (3.3)	1 (1.4)	9 (2.8)
失神	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)
振戦	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)
平衡障害	1 (0.4)	3 (4.1)	4 (1.3)
起立障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
認知障害	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.6)
下肢静止不能症候群	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.3)
すくみ現象	3 (1.2)	2 (2.7)	5 (1.6)
パーキンソン病	13 (5.3)	1 (1.4)	14 (4.4)
代謝性脳症	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
片側感覚消失	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
精神障害	87 (35.7)	12 (16.2)	99 (31.1)
異常な夢	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
激越	0 (0)	2 (2.7)	2 (0.6)
怒り	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.3)
不安	11 (4.5)	3 (4.1)	14 (4.4)
歯ぎしり	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
強迫行為	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
錯乱状態	7 (2.9)	0 (0)	7 (2.2)
譫妄	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.9)
妄想	10 (4.1)	1 (1.4)	11 (3.5)
寄生虫妄想	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
妄想性障害, 詳細不明	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
抑うつ気分	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.9)
うつ病	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
失見当識	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
不快気分	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.3)
情動障害	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
幻覚	41 (16.8)	3 (4.1)	44 (13.8)
幻聴	5 (2.0)	0 (0)	5 (1.6)
幻嗅	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
幻視	15 (6.1)	4 (5.4)	19 (6.0)
混合性幻覚	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
軽躁	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
錯覚	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
衝動行為	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
不眠症	13 (5.3)	2 (2.7)	15 (4.7)
易刺激性	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
嫉妬妄想	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
中期不眠症	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
気分変化	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
気分動揺	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
悪夢	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
強迫観念	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
パニック発作	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
パニック反応	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
妄想症	2 (0.8)	1 (1.4)	3 (0.9)
睡眠障害	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
ねごと	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
常同症	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
ストレス	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
自殺念慮	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
感情的苦悩	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
感情不安定	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
消極的思考	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
衝動制御障害	3 (1.2)	0 0	3 (0.9)
睡眠異常	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
精神病性障害	7 (2.9)	2 (2.7)	9 (2.8)
睡眠の質低下	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
自傷性皮膚症	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
強迫性性行動	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
注射恐怖	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
レム睡眠行動障害	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
ギャンブル障害	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
精神病症状	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
多尿	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
尿失禁	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
勃起不全	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.6)	3 (4.1)	7 (2.2)
横隔膜筋力低下	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
呼吸困難	2 (0.8)	2 (2.7)	4 (1.3)
鼻出血	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
呼吸窮迫	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (4.1)	2 (2.7)	12 (3.8)
脱毛症	3 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.3)
皮膚嚢腫	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
湿疹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
爪の障害	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
脂肪織炎	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)

器官別大分類 基本語	M15-741及び M15-737 (N=244)	M15-736 (N=74)	ALL (N=318)
丘疹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
発疹	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
そう痒性皮疹	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
蕁麻疹	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
尋常性白斑	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
社会環境	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.6)
運動不能	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
日常生活における個人の自立の喪失	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
血管障害	16 (6.6)	3 (4.1)	19 (6.0)
潮紅	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
高血圧	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
低血圧	4 (1.6)	0 0	4 (1.3)
不安定血圧	0 0	1 (1.4)	1 (0.3)
起立性低血圧	11 (4.5)	1 (1.4)	12 (3.8)
ほてり	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
製品の問題	2 (0.8)	0 0	2 (0.6)
医療機器機能不良	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)
医療機器送達システムの問題	1 (0.4)	0 0	1 (0.3)

MedDRA/J Ver24.0

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。

(解説)

- 13.1 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，多幸福感，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とから設定した。
13.2 過量投与時の処置に関する注意喚起のため設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の投与は専用の投与システムと組み合わせて行うため、投与システム及びその構成品（輸液ポンプ、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ）について、添付文書、取扱説明書等を熟読し、これらの指示及び注意に従い適切に投与すること。

14.1.2 室温（30℃以下）での保管は28日間を超えないこと。

14.2 薬剤投与前の注意

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、本剤及び本剤の投与システムについて、投与開始前及び必要に応じて継続的に患者にトレーニングを行うこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は皮下にのみ投与すること。本剤は、臍から半径5 cmの部位を避け、腹部に皮下投与することが望ましい。腕又は大腿部への投与による長期の安全性及び有効性は確立していない。

14.3.2 本剤は、皮膚に異常（圧痛、あざ、発赤、硬結等）がある部位には投与しないこと。

14.3.3 本剤のバイアルは単回使用とし、バイアルの全量をシリンジに移すこと。24時間後、シリンジ内に残薬があれば廃棄し、新しいバイアル及びシリンジに交換すること。

14.3.4 一時的に投与を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。

（解説）

14.1.1 本剤は専用の医療機器と併用する投与システムであるため、これら専用の医療機器の添付文書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よう注意喚起するため設定した。

14.1.2 本剤の保管期間、保管方法に関する注意事項として設定した。

14.2 過量投与若しくは不足となることを防ぐため、投与前にはポンプ等の操作について十分習得する必要があるため設定した。

14.3.1, 14.3.2 投与部位に関連した副作用の発現を避けるため、投与部位及び投与方法に関する注意事項として設定した。

14.3.3 本剤の使用方法及び使用期間に関する注意事項として設定した。

14.3.4 外出先等で何らかの理由で一時的に投与中断する場合に備えて、患者には経口レボドパ/カルビドパ水和物製剤を携帯し、適宜使用するよう指導する必要があるため設定した。

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

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。

（解説）

15.1 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ため設定した。

(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、ホスカルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されている可能性があり、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。

(解説)

15.2 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はわかっていないが、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。

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³³⁾

1) 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）

覚醒ラットにホスレボドパ/ホスカルビドパを 24 時間持続静脈内投与したとき、250/62.5 mg/kg の用量では、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。500/125 mg/kg の用量において、活動性／反応性の亢進を示す様々な神経行動学的所見が認められた。すべての用量群で、用量依存的な体重減少（又は体重増加）が認められた。

2) hERG 電流に及ぼす影響（*in vitro*, ヒト培養細胞）

ホスレボドパ及びホスカルビドパの再分極の遅延や QT 間隔延長作用を検討するため、ヒト胎児由来腎臓細胞（HEK-293 細胞）に発現させた hERG チャネルに及ぼす影響について検討したところ、ホスレボドパ（8.3 µg/mL）及びホスカルビドパ（9.2 µg/mL）はいずれも hERG 電流に影響を及ぼさなかった。また、ホスレボドパ及びホスカルビドパの親化合物であるレボドパ及びカルビドパは、hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響（イヌ, サル）

麻酔イヌにホスレボドパを 3, 10, 30 mg/kg/30 分の用量で静脈内投与したとき、平均血漿中濃度（ホスレボドパ：1.33 µg/mL, レボドパ：1.41 µg/mL）まで心血管系への影響は認められなかった。血漿中濃度がそれぞれ、ホスレボドパ：5.20 µg/mL, レボドパ：4.65 µg/mL のとき心収縮性が 19%増加した。心収縮性の増加は心拍出量の増加を引き起こし、血漿中濃度がそれぞれ、ホスレボドパ：19.5 µg/mL, レボドパ：16.33 µg/mL のとき心拍出量は 21%増加した。同じ血漿中濃度において、心拍数の増加に関連した QTc 間隔について 16 ms の短縮及び PR 間隔について 21 ms の短縮も認められた。検討した最高血漿中濃度（ホスレボドパ：21.10 µg/mL, レボドパ：23.40 µg/mL）で、平均動脈圧において 27 mmHg の上昇が認められた。

麻酔イヌにホスカルビドパを 0.4, 1.2, 4.0 mg/kg/30 分の用量で静脈内投与したとき、血行動態及び心電図関連パラメータに影響は認められなかった。

テレメトリー装置を装着した覚醒サルにホスレボドパ/ホスカルビドパをそれぞれ、100/25, 200/50, 300/75 mg/kg の用量で 24 時間持続静脈内投与したとき、ホスレボドパ/ホスカルビドパは 300/75 mg/kg の用量まで平均動脈圧、心拍数及び QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。検討した用量において用量依存的な体温低下が認められ、それぞれ 0.58°C, 0.76°C及び 1.05°C低下した。

4) 呼吸系に及ぼす影響（ラット）

ホスレボドパ/ホスカルビドパの呼吸系への影響を、全身プレチスモグラフィにより評価した。覚醒ラットにホスレボドパ/ホスカルビドパを 100/25, 250/62.5, 500/125 mg/kg の用量で 24 時間持続静脈内投与したとき、ホスレボドパ/ホスカルビドパは、250/62.5 mg/kg の用量まで呼吸機能に影響を及ぼさなかった。500/125 mg/kg 投与群で呼吸数の軽度増加並びに分時換気量の減少及び 1 回換気量の減少が認められた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³⁴⁾

(1) 単回投与毒性試験

本剤に関する単回投与毒性試験は実施していない。反復投与毒性試験の結果から、急性毒性を考察している。

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)
雌雄ラット/SD	持続静脈内	0/0, 100/25, 250/62.5, 500/125	14日間	250/62.5 mg/kg/日群で接触過敏, 異常発声	>500/125
雌雄イヌ/ビーグル	持続皮下	464/116 (雄) 691/173 (雌)	48時間	瀕死屠殺: 雌 (1/1 例) 嘔吐, 流涎, 活動性低下, 強迫性行動(旋回), 運動失調, 爪先歩行, 前肢屈曲異常, 側臥位	雄: — 雌: 691/173
雌雄イヌ/ビーグル	持続皮下	0/0 2日投与群 190/48 (雄), 305/76 (雌) 5日投与群 184/46 (雄), 257/64 (雌)	2又は5日間	活動性低下, 嘔吐, 便秘, 摂餌量低値, 体重減少, 投与部位の腫脹	雄: >190/48 雌: >305/76

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	回復期間	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット/SD	持続静脈内投与	0/0, 100/25, 250/62.5, 500/125	14日間	—	雌雄各6	500/125	<ul style="list-style-type: none"> 250/62.5及び500/125 mg/kg/日群で摂餌量減少及びそれに伴う体重減少。 250/62.5及び500/125 mg/kg/日群の雌雄で接触に対する過敏症・異常発声。 250/62.5 mg/kg/日以上群で赤血球系パラメータの減少と、これに伴う網状赤血球数・平均赤血球容積の減少。 500/125 mg/kg/日群の雄でナトリウム減少, リン増加。 500/125 mg/kg/日群の雌雄ラットの胸腺臓器の重量減少。 これに伴ってリンパ球減少。
ラット/SD	持続静脈内投与	100/25, 250/62.5, 500/125 【投与速度: 28.8 mL/kg/日 (1.2 mL/kg/時)】	4週間	—	雌雄各10	500/125	<ul style="list-style-type: none"> 500/125 mg/kg/日群では体重減少。変化は一過性で、主に投与1週目に発現した。 臓器変化は、胸腺重量が250/62.5 mg/kg/日以上群の雄及び500/125 mg/kg/日群の雌で減少。
サル/カニクイ	持続静脈内投与	50/12.5, 100/25, 200/50 【投与速度: 12 mL/kg/日 (0.5 mL/kg/時)】	5日間	3日間	雄各2	—	<ul style="list-style-type: none"> 100/25及び200/50 mg/kg/日群で3日目に一過性の体重減少(4日目には回復)。 200/50 mg/kg/日群の1例に活動性亢進, 100/25及び200/50 mg/kg/日群の両群に常同行動。100/25及び200/50 mg/kg/日群に活動性低下及び又は円背位。
サル/カニクイ	持続静脈内投与	50/12.5, 100/25, 200/50 【投与速度: 12 mL/kg/日 (0.5 mL/kg/時)】	14日間	—	雌雄各2	200/50	<ul style="list-style-type: none"> 100/25 mg/kg/日以上群の用量で、一過性の体重減少。 用量依存的な一般状態の変化として、活動性亢進, 常同行動, 食欲不振, 消化管/尿路への影響(水様便, ケージ受け皿内の茶色に変色した尿/物質)。 100/25及び又は200/50 mg/kg/日群で重碳酸塩増加並びにリン減少。

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	回復 期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
サル/カニクイ	持続静脈 内投与	100/25, 200/50, 300/75	4 週間	—	雌雄各 4	200/50	<ul style="list-style-type: none"> 300/75 mg/kg/日群の雌 1 例は、ホスレボドパ/ホスカルビドパの過剰な薬理作用と考えられる、興奮性亢進、常同行動、活動性亢進。 100/25 mg/kg 以上の群では、ケージ受け血内褐色物質、フィブリノゲン・グロブリン高値、アルブミン低値、胸腺重量低値 (雌)、胸腺リンパ球減少。 200/50 mg/kg 以上の群では、活動性亢進、常同行動、攻撃行動 (雄)、円背位 (雄)、活動性低下 (雄)、コレステロール低値 (雄)。 300/75 mg/kg 群では、体重低値、円背位、活動性低下、運動失調、食欲不振、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・コレステロール・ナトリウム・リン低値、胸腺重量低値。 	
サル/カニクイ	持続静脈 内投与	100/25, 200/50, 300/75 【投与速度：93.75 mL/kg/日 (3.90 mL/ kg/時)】	14 日間	—	雌雄各 2	100/25	<ul style="list-style-type: none"> すべての用量群で食欲不振。 100/25 mg/kg/日群で自傷及び尾の赤色化、200/50 mg/kg/日以上群で用量依存的な一般状態の毒性変化として、運動失調、活動性の低下/亢進、円背位及び常同行動。 	
イヌ/ビーグル	皮下投与	576/28.8 (240/12 mg/mL) 【最大投 与速度： 0.1 mL/時】	概算投 与量： 約53/2.6 及び約 69/3.5	13 週間	—	雌雄各 4	576/28.8	連日投与群及び休薬間欠投与群とも：嘔吐、投与部位の浮腫、摂餌量・体重低値、投与部位の変色、投与部位の線維化・炎症・出血、投与部位・リンパ節の色素沈着マクロファージ。
					4 週間	雌雄各 2		
			概算投 与量： 約53/2.7 及び約 68/3.4	7日間投与、 7日間休薬を 交互に13週間	—	雌雄各 4		
					4 週間	雌雄各 2		

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, ヒト末梢リンパ球) ³⁵⁾

ホスレボドパ及びホスカルビドパにおけるネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株) 又は大腸菌 (WP2 uvrA 株) の復帰突然変異試験では、ホスレボドパは陰性で、ホスカルビドパは陽性を示し、従来からレボドパ/カルビドパで報告された所見と一致していた。培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、ホスレボドパ及びホスカルビドパは、倍数性、核内倍加及び染色体異常を誘発しなかった。ラットにホスレボドパ及びホスカルビドパを 125/31.25, 250/62.5 又は 500/125 mg/kg/日の用量で持続静脈内投与し、骨髄中の多染性赤血球における小核誘発能を評価した *in vivo* 小核試験では、いずれの用量においても小核を有する多染性赤血球の割合を増加させなかった。

(4) がん原性試験 ³⁶⁾

本剤に関するがん原性試験は実施していない。

< 参考 >

レボドパ/カルビドパ含有製剤で得られているがん原性の試験

ラットにレボドパ/カルビドパを 25/10, 50/10 及び 100/10 mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与した結果、がん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

本剤に関する生殖発生毒性試験は実施していない。

<参考>

レボドパ/カルビドパ含有製剤で得られている生殖発生毒性試験

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/カルビドパを用いた生殖発生毒性試験において、カルビドパをヒトの臨床投与量の 2 倍量相当及びレボドパを 4 倍量相当投与した際、ラットの受胎能に影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

レボドパ/カルビドパをヒトの臨床投与量の 20 倍量相当をマウスに投与したところ、催奇形性は認められなかった。レボドパ/カルビドパを器官形成期の妊娠ウサギにヒトの臨床投与量のそれぞれ 10 から 20 倍及び 5 から 10 倍量相当を投与したところ、検討したすべての用量及びレボドパ/カルビドパ比で胎児に内臓及び骨格奇形が認められた。レボドパ/カルビドパを器官形成期の妊娠マウスに投与した場合、催奇形性はみられなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

妊娠ラットに妊娠 15 日から生後 21 日にレボドパ/カルビドパをヒトの臨床投与量のそれぞれ 5 倍及び 2 倍量相当を投与したとき、出生後生存児数の減少がみられた。

(6) 局所刺激性試験 (イヌ : ビーグル)³⁷⁾

試験	投与期間 (日)	n 数	ホスレボドパ/ホスカルビドパ (mg/mL)	輸注速度 (mL/時), 日量	概算投与量 (mg/kg/日) ^a	結果
皮下投与 忍容性試験	2	雌雄 各 1	200/50	1	464/116 (雄) 691/173 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> 雄では嘔吐, 投与部位周囲の腫脹 (開始 4 時間後に投与中止), 雌では嘔吐, 流涎, 活動性低下, 強迫行動, 運動失調, 爪先歩行, 前肢屈曲異常, 側臥位。 投与部位の病理組織学的所見では, 投与部位の変化は投与手技によるものであった。
2-5 日間持続 皮下投与 局所刺激性試験	2 又は 5 G2 : 2 日間 G1, G3 : 5 日間	雌雄 各 3	0/0 (G1) 200/50 (G2-3)	0.5 (G1-3) 2400/600 mg/日	190/48 (G2,雄) 305/76 (G2,雌) 184/46 (G3,雄) 257/64 (G3,雌)	<ul style="list-style-type: none"> 活動性低下, 嘔吐, 無便 (摂餌量減少, 体重減少を伴う)。 雌雄ともに投与部位周囲に腫脹。 病理組織学的所見として, 皮下組織における体液貯留。
2 週間持続 皮下投与 忍容性試験	14	雄 各 3	200/50	0.1 (G1 : 480/ 120 mg/日) 0.25 (G2 : 1200/ 300 mg/日)	49/12 (G1) 118/29 (G2)	<ul style="list-style-type: none"> G1, G2 群で嘔吐, 体重減少。 投与部位周囲の皮膚の赤色化。 G2 群で摂餌量の減少, 無便, 無形便及び/又は水様便。
14 日間持続 皮下投与毒性 試験 ※持続皮下投与の 手技を改善して 上記試験を再現	14	雌雄 各 2	0/0 (G1) 200/50 (G2-3)	0.1 (G2 : 480/ 120 mg/日) 0.25 (G3 : 1200/ 300 mg/日)	52/13 (G2,雄) 49/12 (G2,雌) 127/32 (G3,雄) 126/31 (G3,雌)	<ul style="list-style-type: none"> G2, G3 群で投与開始時に間欠性の嘔吐。 G2 群の 2/4 例, G3 群の全例で摂餌量の減少, 体重減少。 腰部の腫瘤/腫脹の発現頻度は, G3 群が G2 群よりも高く, 長く持続した。

試験	投与期間 (日)	n 数	ホスレボドパ/ ホスカルビドパ (mg/mL)	輸注速度 (mL/時), 日量	概算投与量 (mg/kg/日) ^a	結果
28 日間持続 皮下投与 局所刺激性試験	28	雌雄 各 4	0/0 (G1) 200/50 (G2-3)	0.1 (G2 : 480/ 120 mg/日) 0.25 (G3 : 1200/ 300 mg/日)	51/13 (G2,雄) 55/14 (G2,雌) 109/27 (G3,雄) 136/34 (G3,雌)	<ul style="list-style-type: none"> すべての群で皮膚腫脹/発赤/腫瘍。投与部位では投与前 2 週間及び投与 1 週目に、皮下ポート挿入部位では試験期間を通して発現。発現頻度及び重症度は G3 群が高く、概して 11~20 日目に発現。G3 群の 8 例中 6 例では投与部位に膿瘍形成。 G3 群の 7/8 例で細菌培養で陽性の化膿性/感染性炎症。 G2, G3 群で投与開始時に間欠的な嘔吐、摂餌量減少と体重減少。 すべての群で皮膚の変色、皮膚創傷、皮膚又は皮下の腫脹又は肥厚、分泌物又は様々な色の物質及び囊胞の肉眼的所見。 病理組織学的検査では、皮下に好中球性・単核球性の炎症、皮下の線維増殖・線維化。 <p>G3 群では好中球性の皮下の炎症の重症度・範囲が増加。細菌感染は薬剤の投与量の増加により増悪した可能性があり、G3 群では忍容性を示さなかった。</p>

G : グループ

a : ホスレボドパ/ホスカルビドパの 1 日投与量は、各群雌雄それぞれのベースラインの直近の体重値の群平均値を用いて算出され、投与量は体重によらず定められた液量として投与された。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

本剤に関する光毒性試験は実施していない。ホスレボドパ/ホスカルビドパは、290-700 nm の光を吸収しないことから、ICH S10 ガイドラインに従い、さらなる光毒性評価は実施しなかった。

2) ヒドラジンの毒性³⁸⁾

①ヒドラジン-水和物の復帰突然変異試験 (ヒスチジン要求性ネズミチフス菌株)

ヒスチジン要求性ネズミチフス菌株 (サルモネラ属, TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) のトリプトファン要求性大腸菌株 (WP2 uvrApKM101) を用いて被験物質及び/又は代謝物の復帰突然変異誘発能を、S9 の存在下及び非存在下で評価した。その結果から、ヒドラジンは細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を有することが示された。

②ヒドラジン-水和物処理による DNA 修復経路に関する検討

ヒドラジン-水和物の遺伝毒性に対する細胞保護作用に関わる機序を評価するため、特定の DNA 修復因子に変異があることが明らかとなっている種々のほ乳類細胞株を用いて検討した。結論として、ヌクレオチド除去修復及び NHEJ/DNA 修復経路が欠損する細胞が、ヒドラジン-水和物に対して感受性を示したことから、ヒドラジン曝露による DNA 損傷部位の認識及び修復にこれらの DNA 修復機構が重要であることが示された。

③ヒドラジンをを用いた FE1 細胞の *in vitro* 導入遺伝子突然変異試験

Muta™ マウス肺 FE1 細胞を用いて、S9 存在下及び非存在下において *in vitro* 導入遺伝子突然変異試験を実施した。400 から 1,000 µg/mL のヒドラジン濃度について評価した。その結果、ヒドラジンは S9 存在下又は非存在下で FE1 細胞に対して変異を誘導しないことが示された。

④ヒドラジン-水和物の *in vitro* ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験

ヒドラジン-水和物の, L5178Y マウスリンフォーマ細胞のチミジンキナーゼ (以下「TK」) 遺伝子座における前進突然変異誘発能を, S9 存在下及び非存在下で評価した. その結果, ヒドラジン-水和物は, L5178Y マウスリンフォーマ細胞の TK 遺伝子座において S9 存在下で前進突然変異誘発能を示し, 小コロニー (染色体異常の典型的所見) の増加がより顕著であり, S9 非存在下では前進突然変異誘発能を示さなかった.

⑤ヒドラジン-水和物の突然変異試験 (*in vivo*, マウス)

雌 Big Blue トランスジェニック C57BL/6 マウスの肝臓及び肺を用いて cII 遺伝子座での変異頻度に与えるヒドラジン-水和物の影響を検討した. その結果, ヒドラジンは, 10.9 mg/kg/日まで, Big Blue マウスの肝臓及び肺において cII 変異体を誘導しなかった.

3) ホスレボドパ及びホスカルビドパ及び類縁物質 (配合剤) の反復投与試験 (イヌ)

ビーグル犬 (各群雌雄 4 例) に, 不純物を添加したホスレボドパ/ホスカルビドパを 0, 50/2.5 mg/kg/日, 又は不純物を添加しないホスレボドパ/ホスカルビドパを 50/2.5 mg/kg/日の用量で, 0.0087 mL/kg/時の投与速度で 13 週間持続皮下投与した. その結果, ホスレボドパ/ホスカルビドパの製造工程由来不純物及び分解不純物は, 摂餌量の減少及び有害な鉍質沈着を引き起こし, 投与部位及び皮下ポートのカテーテル管に隣接する皮下組織にしばしばびらん/潰瘍を引き起こした.

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヴィアレブ配合持続皮下注

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 18 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

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：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：レボドパ/カルビドパ経腸溶液

7. 国際誕生年月日

2022年8月25日（オーストリア）

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
ヴィアレブ 配合持続皮下注	2022年12月23日	30400AMX00457000	薬価基準未収載	

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

8年（2022年12月23日～2030年12月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

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 システムコード
ヴィアレブ 配合持続皮下注				

14. 保険給付上の注意

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) GBD 2016 Neurology Collaborators. *Lancet Neurol.* 2019 ; 18 (5) : 459-80. [PMID : 30879893]
- 2) Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. : *Mov Disord.* 2014 ; 29 (13) : 1583-90. [PMID : 24976103]
- 3) パーキンソン病診療ガイドライン制作委員会 : パーキンソン病診療ガイドライン 2018, vii, 医学書院, 2018.
- 4) パーキンソン病診療ガイドライン制作委員会 : パーキンソン病診療ガイドライン 2018, p1-17, 医学書院, 2018.
- 5) パーキンソン病診療ガイドライン制作委員会 : パーキンソン病診療ガイドライン 2018, p99-129, 医学書院, 2018.
- 6) Tomlinson C, et al. : *Movement Disorders* 2010 ; 25 (15) : 2649-53. [PMID : 21069833]
- 7) 社内資料 : 健康成人における第 I 相試験 (M15-733 試験)
- 8) 社内資料 : パーキンソン病患者を対象とした第 I 相試験における QT 間隔延長評価 (M15-738 試験)
- 9) 社内資料 : パーキンソン病患者における第 III 相二重盲検比較試験 (M15-736 試験)
- 10) 社内資料 : パーキンソン病患者における第 III 相試験 (M15-741 試験)
- 11) 社内資料 : パーキンソン病患者を対象とした第 III 相試験 (M15-737 試験)
- 12) 社内資料 : 健康成人における第 I 相薬物動態比較試験 (M17-220 試験)
- 13) 社内資料 : 日本人を含む健康成人における第 I 相試験 (M16-769 試験)
- 14) 社内資料 : パーキンソン病患者における第 I 相試験 (M15-738 試験)
- 15) Frankel JP, et al. : *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 ; 52 (9) : 1063-7. [PMID : 2795076]
- 16) Nutt JG, et al. : *Advances in Neurology.* 1996 ; 69 : 493-6. [PMID : 8615170]
- 17) Othman AA, Dutta S. : *Br J Clin Pharmacol.* 2014 ; 78 (1) : 94-105. [PMID : 24433449]
- 18) Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1991 ; 41 (5) : 463-6. [PMID : 1761075]
- 19) 社内資料 : 非臨床薬物動態試験
- 20) Merchant C, et al. : *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995 ; 9 (2-3) : 239-42. [PMID : 8527007]
- 21) Thulin PC, et al. : *Neurology,* 1998 ; 50 (6) : 1920-1. [PMID : 9633767]
- 22) Vickers S, et al. : *Drug Metab Dispos.* 1974 ; 2 (1) : 9-22. [PMID : 4150141]
- 23) Hammerstad JP, et al. : *Ann Neurol.* 1990 ; 27 (5) : 495-9. [PMID : 2360790]
- 24) Floud A, et al. : *Biochim. Biophys. Acta.* 1981 ; 645 (2) : 165-9. [PMID : 7272286]
- 25) Bergstrom M, et al. : *Nucl Med Biol.* 1997 ; 24 (1) : 15-9. [PMID : 9080470]
- 26) Deleu D, et al. : *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1993 ; 348 (6) : 576-81. [PMID : 8133901]
- 27) Hinterberger H, et al. : *Arch. Neurol.* 1972 ; 26 (3) : 245-52. [PMID : 5061285]
- 28) Nutt JG, et al. : *Clin. Neuropharmacol.* 1984 ; 7 (1) : 35-49. [PMID : 6367973]
- 29) Yeh KC, et al. : *Neurology.* 1989 ; 39 (11 Suppl 2) : 25-38. [PMID : 2685649]
- 30) Vickers S, et al. : *J. Med. Chem.* 1975 ; 18 (2) : 134-8. [PMID : 804550]
- 31) Morgan JP, et al. : *Arch. Neurol.* 1971 ; 25 (1) : 39-44. [PMID : 5146410]
- 32) 社内資料 : 第 III 相臨床試験における安全性
- 33) 社内資料 : 安全性薬理試験
- 34) 社内資料 : 単回投与・反復投与毒性試験
- 35) 社内資料 : 遺伝毒性試験
- 36) 社内資料 : がん原性・生殖発生毒性試験
- 37) 社内資料 : 局所刺激性試験
- 38) 社内資料 : その他の毒性試験
- 39) Rosebraugh M, et al. : *Ann Neurol* 2021 ; 90 : 52-61. [PMID : 33772855]

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)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国、欧州各国等でパーキンソン病の治療薬として承認申請されており、2022年10月28日時点で、オーストリア、ベルギー、ハンガリー、ポルトガル、スウェーデン等の計15カ国で承認されている。

主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月
オーストリア	Produodopa	2022年8月
ベルギー、ハンガリー、スウェーデン、クロアチア、アイルランド、ルーマニア	Produodopa	2022年9月
ポルトガル	Duodopa	2022年9月
キプロス、ノルウェー、エストニア、英国(北アイルランド)、ブルガリア、アイスランド、フィンランド	Produodopa	2022年10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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

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)でレボドパ・カルビドパの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。

EUにおける添付文書中の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
EUの添付文書 (2022年7月)	<p>4.6. Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of Produodopa in pregnant women. Studies of levodopa and carbidopa in animals have shown reproduction toxicity (see section 5.3). Produodopa 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. It is unknown whether carbidopa or its metabolites are excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of carbidopa in breast milk. There is insufficient information on the effects of Produodopa or their metabolites in newborns/infants. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Produodopa.</p> <p><u>Fertility</u> In reproduction studies, no effects on fertility were observed in rats receiving levodopa/carbidopa.</p>

(2) 小児に関する海外情報

該当項目なし

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

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

患者向け資料

- ・患者さん向けガイド

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

- ・アッヴィ合同会社 医療関係者向けホームページ：<https://www.abbvie.co.jp/> より検索
- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>より検索

