

適正使用ガイド



処方箋医薬品^{注)}

抗パーキンソン剤

ヴィアレブ[®] 配合持続皮下注

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤

VYALEV[®] combination subcutaneous infusion

薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

本ガイドでは、ヴィアレブ[®](以下、本剤)による「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」の適正な治療のため、特に注意を要する副作用のうち注入部位感染、注入部位反応、及び幻覚・錯乱・抑うつとその対策を中心に解説しています。

本剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び本ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いします。

CONTENTS

➔ 投与前の確認事項

- ▶ 適応となる患者：効能又は効果 03
 - ▶ インフォームド・コンセント 03
-

➔ 投与にあたっての注意事項

- ▶ 患者指導（本人・介護者） 04
 - ▶ 本剤投与量について 06
-

➔ 投与中の確認事項

- ▶ 患者への注意事項 10
-

➔ 注意を要する副作用とその対策

- ▶ 注入部位感染及び注入部位反応 11
 - ▶ 幻覚・錯乱・抑うつ 14
-

➔ 副作用一覧

- ▶ 臨床試験における副作用 16
-

➔ 臨床試験成績

- ▶ 第Ⅲ相国際共同試験（MI5-74I試験） 24

投与前の確認事項

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、電子添文、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してください。

適応となる患者: 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

＜効能又は効果に関連する注意＞

- ・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。
- ・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。

インフォームド・コンセント

本剤の投与にあたっては、患者・介護者に対して、本剤のベネフィット・リスクを十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。

投与にあたっての注意事項

患者指導(本人・介護者)

本剤及び本剤の投与システム(輸液ポンプ(ヴィアフューザー)、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ)の使い方や管理方法など日常生活上の注意点として、以下のリスクを軽減するため、患者・介護者へ以下の説明を行ってください。

注入部位感染及び注入部位反応

注意を要する副作用として、本剤投与中に注入部位感染、注入部位反応が発現する可能性があります。このようなリスクを軽減するために、以下の説明を行ってください。

- 本剤は、臍から半径5cmの部位を避け、基本的に腹部に皮下投与してください。
- 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)を行ってください。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してください。新たな投与部位は、過去12日間に使用した投与部位から2.5cm以上離してください。
- 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でください。

注入部位感染及び注入部位反応の対策として、「ヴィアレブ®患者さん向けガイド」を活用しながら開始前にトレーニングを行ってください。

幻覚・錯乱・抑うつ

- 本剤投与中は幻覚の発現に注意してください。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ります(P.14幻覚・錯乱・抑うつ)の発現状況の項参照)。
- 存在しないものを見たり、聞いたり、感じたりするなど、幻覚の症状に気づいた場合には、速やかに医師へ連絡するよう患者・介護者へ指導してください。
- 幻覚があらわれた場合は、本剤の減量や中断等を検討してください。

ヴィアレブ® 患者さん向けガイド



* 表紙デザインは変更されることがあります

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（輸液ポンプ（ヴィアフューザー）、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ）について、投与開始前に患者に以下の患者向け冊子（ヴィアレブ® 患者さん向けサポートマニュアル）を活用しながらトレーニングを行ってください。トレーニングでは、患者本人の投与操作の実演を通して、理解度、習熟度を確認してください。

患者向け冊子（ヴィアレブ® 患者さん向けサポートマニュアル）



* 表紙デザインは変更されることがあります

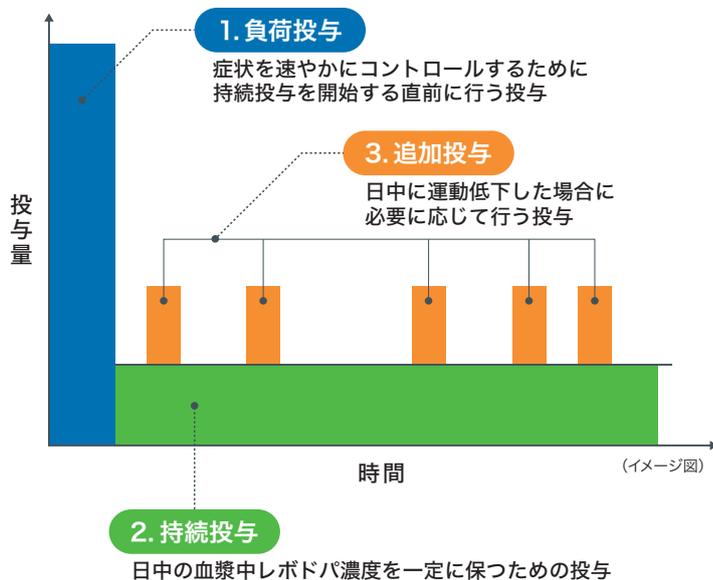
本剤投与量について

本剤の投与は、「負荷投与」「持続投与」「追加投与」の投与量をそれぞれ設定することができます。本剤の電子添文の「用法及び用量」「用法及び用量に関連する注意」に従って決定してください。

本剤投与量の算出方法

<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してください。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でください。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を乗じてください。



- いずれの投与量も医師が薬液ポンプへ事前に設定できます。
- 持続投与の注入速度は0.01 mL/時間(レボドパとして約1.7mg/時間に相当)単位で調節できます。
- 持続投与は活動量に応じた増減量も前もって設定できます。
- 負荷投与、追加投与の可否も設定可能です。
- 本剤の1日総投与量は16.67mL(レボドパ換算量として2,840mg)を超えないようにしてください。
- 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してください。

表 換算表(レボドパ換算量と本剤投与量の関係)

1. 負荷投与	
レボドパ換算量 (mg)	本剤投与量 (mL)
100	0.6
150-200	0.9-1.2
250-300	1.5-1.8
350	2.0

2. 持続投与	
レボドパ換算量 (mg)	本剤投与量 (mL/時間)
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

3. 追加投与	
レボドパ換算量 (mg)	本剤投与量 (mL)
17	0.10
25.5	0.15
34	0.20
42.5	0.25
51	0.30

<本剤投与量の算出例>

モデルケース(患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合)

本剤投与開始前日の経口レボドパの投与状況を以下の表に示します。

例	24時間								
	睡眠	覚醒(16時間)							睡眠
	夜間 6:00	22:00 夜間							
経口レボドパ投与	3:00	6:00	9:00	11:30	13:00	15:00	17:30	20:00	22:00
	100mg	200mg	150mg	100mg	150mg	150mg	150mg	100mg	100mg
計算	含めない	覚醒時間のレボドパ量 1000mg 覚醒時間(6:00~22:00)の間に服用したレボドパ量に基づき 本剤の1時間あたりの注入速度を計算							含めない

1. 負荷投与

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ます。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ます。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います。

上記のモデルケースは、患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合であり、負荷投与が必要です。前日まで覚醒後に200mgのレボドパを投与していたため、換算表(1.負荷投与)より本剤の負荷投与量は**0.9~1.2mL**となります。

2. 持続投与

①換算表を用いた場合

上記のモデルケースでは、覚醒時間(16時間)に1000mgのレボドパを投与しているため、本剤の持続投与量(1時間あたりの注入速度)は、**0.34~0.37(mL/時間)**となります。

②計算式を用いた場合

本剤の推奨開始注入速度は以下のように計算式を用いて算出することもできます。

1時間あたりの投与速度は以下の式を用いて算出します。

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とします。

$$1 \text{ 時間あたりの注入速度 (mL/時間)} = [(\text{レボドパ量} \times 0.92 \times 1.41) / 240] / X$$

上記のモデルケースでは、覚醒時間(16時間)に1000mgのレボドパを投与しているため、本剤の持続投与量(1時間あたりの注入速度)は、 $[(1000 \times 0.92 \times 1.41) / 240] / 16 = \mathbf{0.34 (mL/時間)}$ となります。

3. 追加投与

おおよそのレボドパ換算量として34mgを追加投与したい場合、換算表(3.追加投与)より本剤の追加投与量は**0.20mL**となります。

臨床試験における本剤の投与量

日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験)における、本剤の持続投与量(レポドバ換算量)及び1日最大投与量(レポドバ換算量)は下表のとおりでした。

表 M15-741試験における本剤の持続投与量(レポドバ換算量)(mg/時間)

	全体集団 (244例)	日本人集団 (27例)
投与開始時		
例数	244	27
平均値±標準偏差 [範囲]	66.3±27.75 [29.0, 152.0]	45.0±12.26 [29.0, 71.7]
投与終了時		
例数	244	27
平均値±標準偏差 [範囲]	79.5±31.08 [29.0, 174.2]	56.9±18.35 [29.0, 88.8]

表 M15-741試験における本剤の1日最大投与量(レポドバ換算量)(mg/日)

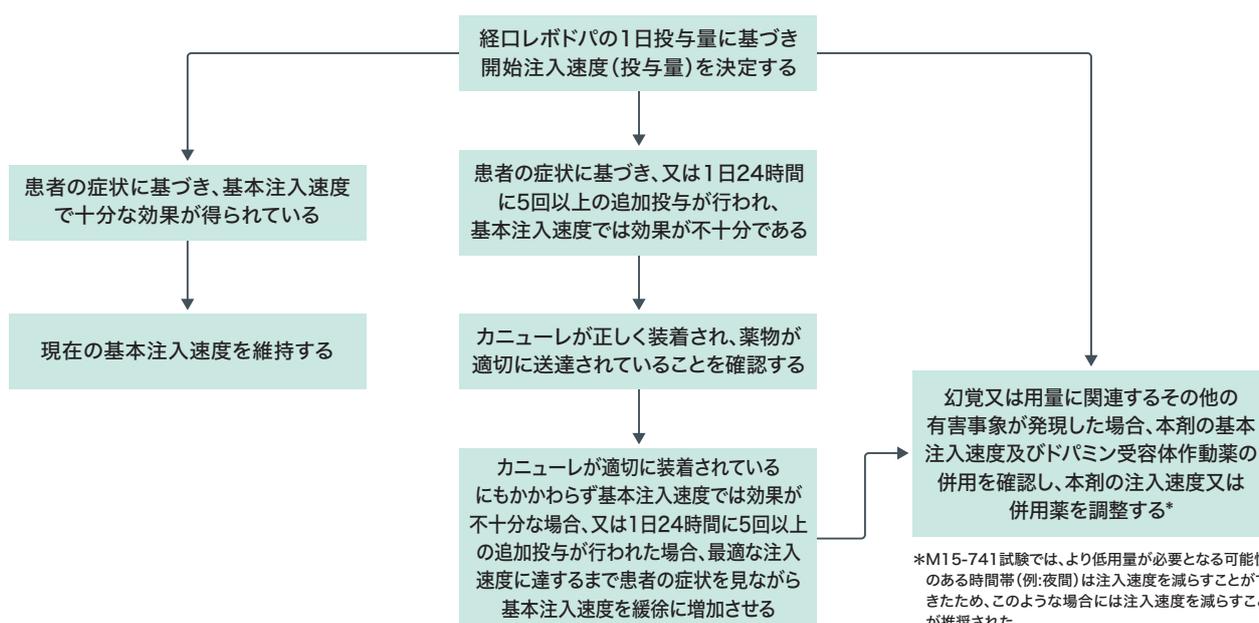
	全体集団 (244例)	日本人集団 (27例)
平均値±標準偏差 [範囲]	1993.8±724.92 [682.1, 4136.4]	1551.3±483.09 [682.1, 2426.4]

本剤の用量調整及び副作用が認められた場合の措置

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ってください。

なお、日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験)における、本剤の用量調整及び有害事象が認められた場合の措置の例は以下のとおりでした。

臨床試験における本剤の用量調整及び有害事象が認められた場合の措置の例



投与中の確認事項

患者への注意事項

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、必要に応じて継続的に患者にトレーニングを行ってください。

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よう患者・介護者へ指導してください。

注意を要する副作用とその対策

注入部位感染及び注入部位反応

発現状況

注入部位感染：

日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験及びその継続投与試験であるM15-737試験の統合解析)において、本剤を投与した244例のうち、93例(38.1%)で注入部位感染が報告されました。重篤な注入部位感染は9.0%(22/244例)で報告され、重篤度は7.0%(17/244例)が重度でした。報告された大部分の注入部位感染は非重篤であり、重症度は軽度から中等度でした。被験者全体の5%以上に報告された注入部位感染の主な事象(基本語[PT])は、注入部位蜂巣炎25.8%(63/244例)、注入部位膿瘍11.5%(28/244例)及び注入部位感染8.2%(20/244例)でした。生命を脅かす又は致死的な注入部位感染は認められませんでした。

海外臨床試験を含めた、試験ごとの注入部位感染の発現状況は下表のとおりでした。

表 注入部位感染の発現状況(試験ごとの発現状況)

	M15-741試験 (244例)	M15-737試験 (116例)	M15-736試験	
			本剤群 (74例)	LC配合錠群 (67例)
全有害事象	35.2(86)	19.0(22)	28.4(21)	3.0(2)
注入部位蜂巣炎*	23.0(56)	13.8(16)	18.9(14)	0(0)
注入部位膿瘍*	11.1(27)	2.6(3)	1.4(1)	0(0)
重篤な有害事象	6.6(16)	5.2(6)	2.7(2)	1.5(1)
投与中止に至った有害事象	4.9(12)	2.6(3)	5.4(4)	1.5(1)

* M15-741試験で10%以上に認められた注入部位感染
%(例数)

M15-741試験：日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験、M15-737試験：M15-741試験の継続投与試験、M15-736試験：海外第Ⅲ相試験
LC配合錠群：経口のレボドパ/カルビドパ水和物速放性製剤を投与

また、M15-741試験における本剤の最大投与速度別にみた、注入部位感染の発現状況は下表のとおりでした。

表 M15-741試験における最大投与速度の区分別の注入部位感染の発現状況

最大投与速度 (mL/h)	全体集団				日本人集団			
	0.17-0.39 (61例)	0.40-0.52 (66例)	0.53-0.66 (58例)	0.67-1.04 (59例)	0.17-0.39 (13例)	0.40-0.52 (7例)	0.53-0.66 (7例)	0.67-1.04 (0例)
注入部位感染	26.2(16)	31.8(21)	37.9(22)	45.8(27)	7.7(1)	14.3(1)	42.9(3)	0(0)

%(例数)

注入部位反応：

日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験及びその継続投与試験であるM15-737試験の統合解析)において、本剤を投与した244例のうち、203例(83.2%)で注入部位反応が報告されました。重篤な注入部位反応は0.8%(2/244例)で報告され、重篤度は3.7%(9/244例)が重度でした。報告された大部分の注入部位反応は非重篤であり、重症度は軽度から中等度でした。被験者全体の10%以上に報告された主な注入部位反応の事象(基本語[PT])は、注入部位紅斑54.9%(134/244例)、注入部位結節28.7%(70/244例)、注入部位浮腫19.3%(47/244例)、注入部位疼痛16.4%(40/244例)及び注入部位反応11.9%(29/244例)でした。生命を脅かす又は致死的な注入部位反応は認められませんでした。

海外臨床試験を含めた、試験ごとの注入部位反応の発現状況は下表のとおりでした。

表 注入部位反応の発現状況(試験ごとの発現状況)

	M15-741試験 (244例)	M15-737試験 (116例)	M15-736試験	
			本剤群(74例)	LC配合錠群(67例)
全有害事象	82.0(200)	33.6(39)	62.2(46)	7.5(5)
注入部位紅斑*	51.6(126)	16.4(19)	27.0(20)	1.5(1)
注入部位結節*	28.3(69)	4.3(5)	8.1(6)	0(0)
注入部位浮腫*	19.3(47)	1.7(2)	12.2(9)	0(0)
注入部位疼痛*	15.6(38)	1.7(2)	25.7(19)	1.5(1)
注入部位反応*	12.3(30)	0.9(1)	4.1(3)	0(0)
重篤な有害事象	0.8(2)	0(0)	0(0)	0(0)
投与中止に至った有害事象	8.2(20)	0.9(1)	9.5(7)	0(0)

* M15-741試験で10%以上に認められた注入部位反応
%(例数)

M15-741試験：日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験、M15-737試験：M15-741試験の継続投与試験、M15-736試験：海外第Ⅲ相試験
LC配合錠群：経口のレボドパ/カルビドパ水和物速放性製剤を投与

また、M15-741試験における本剤の最大投与速度別にみた、注入部位反応の発現状況は下表のとおりでした。

表 M15-741試験における最大投与速度の区分別の注入部位反応の発現状況

最大投与速度 (mL/h)	全体集団				日本人集団			
	0.17-0.39 (61例)	0.40-0.52 (66例)	0.53-0.66 (58例)	0.67-1.04 (59例)	0.17-0.39 (13例)	0.40-0.52 (7例)	0.53-0.66 (7例)	0.67-1.04 (0例)
注入部位反応	68.9(42)	86.4(57)	84.5(49)	88.1(52)	69.2(9)	85.7(6)	71.4(5)	0(0)

%(例数)

対処方法

投与中に注入部位感染及び重篤な注入部位反応を発現した場合は、3日を待たずにすぐに新しい輸液セットを使用して、投与部位を変更してください。これらの症状がみられた部位からの投与は、症状が治癒するまで避けてください。

次のような症状を認めた場合に、患者・介護者が適切な対処法を取れるよう本剤投与前に指導してください。また、医師、看護師又は薬剤師へ連絡するように指導してください。

- 発赤
- 触れると熱感がある
- 腫脹
- 圧痛／疼痛
- 皮膚を押したときの皮膚の色の变化

本剤の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ってください。

予防策

本剤を使用中は、リスク低減のため清潔操作を行い、注入部位を頻繁に変えてください。

- 清潔で平らな明るい場所(テーブルなど)を使用して、注入の準備をしてください。
- 手は必ず石鹸と水で洗い、ペーパータオルで乾かしてください。乾かした後は、汚れたものには触れないでください。
- 汚染されている可能性のある使用済みの材料は、慎重に捨ててください。
- 本剤を調製するときは、投与部位と輸液セットを清潔に保ってください。
- シリンジの先端、バイアルアダプタ、チューブ、コネクタが汚れた表面に触れないようにしてください。
- 投与部位を選択したら、消毒用アルコール含浸綿等で皮膚を拭いてください。清潔にした部分を汚さないように一方向に拭き取ってください。少なくとも1分間は乾燥させてください。

本剤は、臍から半径5cmの部位を避け、基本的に腹部に皮下投与してください。

輸液セットは、本剤を持続的に投与する場合、3日間まで留置することができます。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してください。新たな投与部位は、過去12日間に使用した投与部位から2.5cm以上離してください。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でください。

幻覚・錯乱・抑うつ

発現状況

日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験及びその継続投与試験であるM15-737試験の統合解析)において、本剤を投与した244例のうち、71例(29.1%)で幻覚・精神病が報告されました。重篤な幻覚・精神病は6.1%(15/244例)で報告され、重篤度は4.9%(12/244例)が重度でした。報告された大部分の幻覚・精神病の事象は非重篤であり、重症度は軽度から中等度でした。被験者全体の5%以上に報告された幻覚・精神病の主な事象(基本語[PT])は、幻覚20.5%(50/244例)及び幻視6.6%(16/244例)でした。生命を脅かす又は致死的な幻覚・精神病は認められませんでした。

海外臨床試験を含めた、試験ごとの幻覚・精神病の発現状況は下表のとおりでした。

表 幻覚・精神病の発現状況(試験ごとの発現状況)

	M15-741試験		M15-737試験		M15-736試験	
	全体集団 (244例)	日本人集団 (27例)	全体集団 (116例)	日本人集団 (12例)	本剤群 (74例)	LC配合錠群 (67例)
全有害事象	25.0(61)	44.4(12)	13.8(16)	16.7(2)	14.9(11)	3.0(2)
幻覚*	17.2(42)	33.3(9)	7.8(9)	8.3(1)	6.8(5)	1.5(1)
幻視*	6.1(15)	7.4(2)	1.7(2)	0(0)	5.4(4)	0(0)
重篤な有害事象	5.7(14)	11.1(3)	1.7(2)	0(0)	1.4(1)	0(0)
投与中止に至った有害事象	5.3(13)	7.4(2)	0(0)	0(0)	1.4(1)	0(0)

* M15-741試験で5%以上に認められた幻覚・精神病
% (例数)

M15-741試験：日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験、M15-737試験：M15-741試験の継続投与試験、M15-736試験：海外第Ⅲ相試験
LC配合錠群：経口のレボドパ/カルビドパ水和物速放性製剤を投与

また、M15-741試験における本剤の最大投与速度別にみた、幻覚・精神病の発現状況は下表のとおりでした。

表 M15-741試験における最大投与速度の区分別の幻覚・精神病の発現状況

最大投与速度 (mL/h)	全体集団				日本人集団			
	0.17-0.39 (61例)	0.40-0.52 (66例)	0.53-0.66 (58例)	0.67-1.04 (59例)	0.17-0.39 (13例)	0.40-0.52 (7例)	0.53-0.66 (7例)	0.67-1.04 (0例)
幻覚・精神病	11.5(7)	28.8(19)	27.6(16)	32.2(19)	38.5(5)	42.9(3)	57.1(4)	0(0)

% (例数)

M15-741及びM15-736試験におけるドパミン受容体作動薬併用の有無別での幻覚・精神病の発現状況は、下表のとおりでした。

表 M15-741及びM15-736試験におけるドパミン受容体作動薬併用の有無別の幻覚・精神病の発現状況

	M15-741試験		M15-736試験			
			本剤群		LC配合錠群	
ドパミン受容体作動薬の併用の有無	あり (151例)	なし (93例)	あり (34例)	なし (40例)	あり (25例)	なし (42例)
全有害事象	31.1(47)	15.1(14)	17.6(6)	12.5(5)	4.0(1)	2.4(1)
重篤な有害事象	6.6(10)	4.3(4)	2.9(1)	0(0)	0(0)	0(0)
投与中止に至った有害事象	6.6(10)	3.2(3)	2.9(1)	0(0)	0(0)	0(0)

% (例数)

M15-741 試験：日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験、M15-736 試験：海外第Ⅲ相試験

LC 配合錠群：経口のレボドパ / カルビドパ水和物速放性製剤を投与

対処方法

本剤投与中は幻覚の発現に注意してください。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ります。

存在しないものを見たり、聞いたり、感じたりするなど、幻覚の症状に気づいた場合には、速やかに医師へ連絡するよう患者・介護者へ指導してください。

幻覚があらわれた場合は、本剤の減量や中断等を検討してください。

本剤の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ってください。

副作用一覧

臨床試験における副作用

日本人被験者を含む第Ⅲ相国際共同試験 (M15-741試験及びその継続投与試験であるM15-737試験)、及び海外第Ⅲ相試験 (M15-736試験) から報告された、本剤の副作用一覧を以下に示します。

	M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
全副作用	225 (92.2)	52 (70.3)	277 (87.1)
心臓障害	3 (1.2)	0	3 (0.9)
徐脈	1 (0.4)	0	1 (0.3)
動悸	1 (0.4)	0	1 (0.3)
頻脈	1 (0.4)	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	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	2 (0.6)
霧視	1 (0.4)	0	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.4)	0	1 (0.3)
眼部不快感	1 (0.4)	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	2 (0.6)
腹痛	3 (1.2)	0	3 (0.9)
呼気臭	2 (0.8)	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	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.4)	1 (0.3)
舌炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.3)
メレナ	1 (0.4)	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	1 (0.3)
口腔内痛	1 (0.4)	0	1 (0.3)
嘔吐	3 (1.2)	0	3 (0.9)
口の錯感覚	2 (0.8)	0	2 (0.6)
口腔腫脹	1 (0.4)	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	1 (0.3)

		M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
	泣き	1(0.4)	0	1(0.3)
	不快感	1(0.4)	0	1(0.3)
	薬効欠如	2(0.8)	0	2(0.6)
	疲労	7(2.9)	1(1.4)	8(2.5)
	異常感	1(0.4)	0	1(0.3)
	冷感	1(0.4)	0	1(0.3)
	熱感	1(0.4)	1(1.4)	2(0.6)
	歩行不能	1(0.4)	0	1(0.3)
	低体温	1(0.4)	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	1(0.3)
	注射部位硬結	1(0.4)	1(1.4)	2(0.6)
	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	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	2(0.6)
	注射部位蕁麻疹	1(0.4)	0	1(0.3)
	滴下投与部位痛	1(0.4)	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	2(0.6)
	疼痛	1(0.4)	0	1(0.3)
	発熱	2(0.8)	0	2(0.6)
	口渇	1(0.4)	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	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	3(0.9)
	カテーテル留置部位炎症	2(0.8)	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	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	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	1(0.3)
	注入部位炎症	9(3.7)	2(2.7)	11(3.5)

		M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
	注射部位結節	10(4.1)	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	5(1.6)
	注入部位変色	3(1.2)	0	3(0.9)
	注入部位びらん	1(0.4)	0	1(0.3)
	注入部位血腫	17(7.0)	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	6(1.9)
	注入部位腫瘤	9(3.7)	2(2.7)	11(3.5)
	注入部位壊死	1(0.4)	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	3(0.9)
	注入部位小水疱	2(0.8)	0	2(0.6)
	注射部位丘疹	2(0.8)	0	2(0.6)
	注入部位痂皮	1(0.4)	0	1(0.3)
	穿刺部位硬結	2(0.8)	0	2(0.6)
	カテーテル留置部位腫脹	1(0.4)	0	1(0.3)
	カテーテル留置部位刺激感	1(0.4)	0	1(0.3)
	注入部位皮膚剥脱	6(2.5)	0	6(1.9)
	注入部位不快感	4(1.6)	0	4(1.3)
	穿刺部位腫脹	1(0.4)	0	1(0.3)
	血管穿刺部位硬結	1(0.4)	0	1(0.3)
	滴下投与部位熱傷	1(0.4)	0	1(0.3)
	カテーテル留置部位漏出	2(0.8)	0	2(0.6)
	カテーテル留置部位小水疱	0	1(1.4)	1(0.3)
	カテーテル留置部位硬結	0	1(1.4)	1(0.3)
	穿刺部位浮腫	1(0.4)	0	1(0.3)
	穿刺部位紅斑	3(1.2)	0	3(0.9)
	投与部位紅斑	1(0.4)	0	1(0.3)
	投与部位内出血	1(0.4)	0	1(0.3)
	投与部位漏出	2(0.8)	0	2(0.6)
	注入部位分泌物	2(0.8)	0	2(0.6)
	注入部位損傷	2(0.8)	0	2(0.6)
	注入部位蒼白	4(1.6)	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	1(0.3)
	穿刺部位内出血	0	1(1.4)	1(0.3)

	M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
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	1(0.3)
膿疱性皮疹	1(0.4)	0	1(0.3)
敗血症	2(0.8)	0	2(0.6)
注射部位蜂巣炎	3(1.2)	0	3(0.9)
カテーテル留置部位蜂巣炎	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	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	2(0.6)
過量投与	1(0.4)	0	1(0.3)
挫傷	2(0.8)	0	2(0.6)
注入に伴う反応	1(0.4)	0	1(0.3)
過少量投与	1(0.4)	0	1(0.3)
四肢損傷	1(0.4)	0	1(0.3)
外傷性頭蓋内出血	1(0.4)	0	1(0.3)
皮膚擦過傷	0	1(1.4)	1(0.3)
処置後挫傷	1(0.4)	0	1(0.3)
期限切れの製品使用	1(0.4)	0	1(0.3)
医療機器による投与の欠落	1(0.4)	0	1(0.3)
医療機器設置の問題	1(0.4)	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	1(0.3)
血中クレアチニン減少	1(0.4)	0	1(0.3)
血中葉酸異常	1(0.4)	0	1(0.3)
血中葉酸減少	1(0.4)	0	1(0.3)
血圧上昇	1(0.4)	0	1(0.3)
血中ナトリウム減少	1(0.4)	0	1(0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1(1.4)	1(0.3)
C-反応性蛋白増加	1(0.4)	0	1(0.3)
リンパ球数減少	1(0.4)	0	1(0.3)
好中球数増加	1(0.4)	0	1(0.3)
赤血球数減少	1(0.4)	0	1(0.3)
ビタミンB12減少	2(0.8)	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	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	1(1.4)	1(0.3)

	M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
代謝および栄養障害	15(6.1)	0	15(4.7)
体液貯留	1(0.4)	0	1(0.3)
葉酸欠乏	1(0.4)	0	1(0.3)
ビタミンB12欠乏	4(1.6)	0	4(1.3)
ビタミンB6欠乏	6(2.5)	0	6(1.9)
高ホモシステイン血症	1(0.4)	0	1(0.3)
食欲減退	2(0.8)	0	2(0.6)
ビタミンB群欠乏	3(1.2)	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	1(0.3)
背部痛	1(0.4)	0	1(0.3)
骨痛	1(0.4)	0	1(0.3)
筋痙縮	0	1(1.4)	1(0.3)
筋力低下	3(1.2)	0	3(0.9)
四肢痛	2(0.8)	0	2(0.6)
関節周囲炎	1(0.4)	0	1(0.3)
横紋筋融解症	1(0.4)	0	1(0.3)
斜頸	1(0.4)	0	1(0.3)
運動性低下	0	1(1.4)	1(0.3)
筋骨格硬直	1(0.4)	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	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	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	2(0.6)
頭痛	6(2.5)	0	6(1.9)
不全片麻痺	1(0.4)	0	1(0.3)
感覚鈍麻	3(1.2)	0	3(0.9)
運動低下	0	1(1.4)	1(0.3)
意識消失	1(0.4)	0	1(0.3)
末梢性ニューロパチー	1(0.4)	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	7(2.2)
パーキンソニズム	2(0.8)	0	2(0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.4)	0	1(0.3)
側反弓	1(0.4)	0	1(0.3)
多発ニューロパチー	2(0.8)	0	2(0.6)

		M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
	精神運動亢進	3(1.2)	0	3(0.9)
	坐骨神経痛	1(0.4)	0	1(0.3)
	痙攣発作	1(0.4)	0	1(0.3)
	感覚消失	1(0.4)	0	1(0.3)
	傾眠	8(3.3)	1(1.4)	9(2.8)
	失神	2(0.8)	0	2(0.6)
	振戦	2(0.8)	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	1(0.3)
	認知障害	2(0.8)	0	2(0.6)
	下肢静止不能症候群	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	1(0.3)
	片側感覚消失	1(0.4)	0	1(0.3)
	不規則睡眠覚醒リズム障害	1(0.4)	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	1(0.3)
	激越	0	2(2.7)	2(0.6)
	怒り	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	1(0.3)
	強迫行為	1(0.4)	0	1(0.3)
	錯乱状態	7(2.9)	0	7(2.2)
	譫妄	3(1.2)	0	3(0.9)
	妄想	10(4.1)	1(1.4)	11(3.5)
	寄生虫妄想	1(0.4)	0	1(0.3)
	妄想性障害、詳細不明	1(0.4)	0	1(0.3)
	抑うつ気分	3(1.2)	0	3(0.9)
	うつ病	1(0.4)	0	1(0.3)
	失見当識	1(0.4)	0	1(0.3)
	不快気分	0	1(1.4)	1(0.3)
	情動障害	1(0.4)	0	1(0.3)
	幻覚	41(16.8)	3(4.1)	44(13.8)
	幻聴	5(2.0)	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	1(0.3)
	軽躁	1(0.4)	0	1(0.3)
	錯覚	3(1.2)	0	3(0.9)
	衝動行為	1(0.4)	0	1(0.3)
	不眠症	13(5.3)	2(2.7)	15(4.7)

		M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
	易刺激性	1(0.4)	0	1(0.3)
	嫉妬妄想	1(0.4)	0	1(0.3)
	中期不眠症	0	1(1.4)	1(0.3)
	気分変化	1(0.4)	0	1(0.3)
	気分動揺	1(0.4)	0	1(0.3)
	悪夢	2(0.8)	0	2(0.6)
	強迫観念	1(0.4)	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	1(0.3)
	妄想症	2(0.8)	1(1.4)	3(0.9)
	睡眠障害	3(1.2)	0	3(0.9)
	ねごと	2(0.8)	0	2(0.6)
	常同症	1(0.4)	0	1(0.3)
	ストレス	1(0.4)	0	1(0.3)
	自殺念慮	1(0.4)	0	1(0.3)
	感情的苦悩	0	1(1.4)	1(0.3)
	感情不安定	1(0.4)	0	1(0.3)
	消極的思考	1(0.4)	0	1(0.3)
	衝動制御障害	3(1.2)	0	3(0.9)
	睡眠異常	1(0.4)	0	1(0.3)
	精神病的障害	7(2.9)	2(2.7)	9(2.8)
	睡眠の質低下	1(0.4)	0	1(0.3)
	自傷性皮膚症	1(0.4)	0	1(0.3)
	強迫性性行動	1(0.4)	0	1(0.3)
	注射恐怖	1(0.4)	0	1(0.3)
	レム睡眠行動障害	2(0.8)	0	2(0.6)
	ギャンブル障害	1(0.4)	0	1(0.3)
	精神病症状	1(0.4)	0	1(0.3)
腎および尿路障害		2(0.8)	0	2(0.6)
	多尿	1(0.4)	0	1(0.3)
	尿失禁	1(0.4)	0	1(0.3)
生殖系および乳房障害		2(0.8)	0	2(0.6)
	勃起不全	2(0.8)	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	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	1(0.3)
	呼吸窮迫	1(0.4)	0	1(0.3)
	鼻漏	1(0.4)	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	1(0.3)

		M15-741試験/ M15-737試験 (n=244)	M15-736試験 (n=74)	合計 (n=318)
		発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
	湿疹	1(0.4)	0	1(0.3)
	爪の障害	1(0.4)	0	1(0.3)
	脂肪織炎	1(0.4)	0	1(0.3)
	丘疹	1(0.4)	0	1(0.3)
	そう痒症	1(0.4)	0	1(0.3)
	発疹	1(0.4)	0	1(0.3)
	そう痒性皮膚	2(0.8)	0	2(0.6)
	蕁麻疹	2(0.8)	0	2(0.6)
	尋常性白斑	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	1(0.3)
	日常活動における個人の自立の喪失	0	1(1.4)	1(0.3)
血管障害		16(6.6)	3(4.1)	19(6.0)
	潮紅	0	1(1.4)	1(0.3)
	高血圧	1(0.4)	0	1(0.3)
	低血圧	4(1.6)	0	4(1.3)
	不安定血圧	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	1(0.3)
製品の問題		2(0.8)	0	2(0.6)
	医療機器機能不良	1(0.4)	0	1(0.3)
	医療機器送達システムの問題	1(0.4)	0	1(0.3)

MedDRA version 24.0

社内資料

臨床試験成績

第Ⅲ相国際共同試験(M15-741試験)

【有効性】

既存治療で十分な効果が得られない、日本人を含むパーキンソン病患者（1日当たりのオフ時間が2.5時間以上）を対象として本剤を非盲検で皮下投与しました。4週間の最適化期の後、48週間の維持期の計52週間投与しました。244例が本剤の投与を受け、51%（125例）が52週間の試験を完了しました。有効性について、PD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投与52週時におけるベースラインからの変化量は下表のとおりでした。

※一般的な覚醒時間（16時間）に標準化

表 標準化した1日あたりの平均オフ時間及びオン時間の投与52週時におけるベースラインからの変化量^a

		全体集団	日本人集団
平均オフ時間	ベースライン	236例 5.90±2.24	27例 6.79±2.05
	投与52週時	104例 2.52±2.88	12例 4.34±2.99
	変化量 ^b	104例 -3.36±3.12	12例 -2.41±3.40
ジスキネジアを伴わない平均オン時間	ベースライン	236例 6.51±3.35	27例 5.68±2.73
	投与52週時	104例 10.83±4.67	12例 10.48±3.47
	変化量 ^b	104例 3.79±4.21	12例 4.22±2.22
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	ベースライン	236例 9.14±2.50	27例 8.42±1.76
	投与52週時	104例 12.99±3.14	12例 11.64±3.00
	変化量 ^b	104例 3.46±3.11	12例 2.74±2.86

平均値±標準偏差

a：PD日誌に、2時間以上の欠測がない、又は24時間中12時間以上の覚醒時間がある場合を評価対象とした。

b：ベースラインと投与52週時の両方のデータが得られている被験者の結果から算出した。

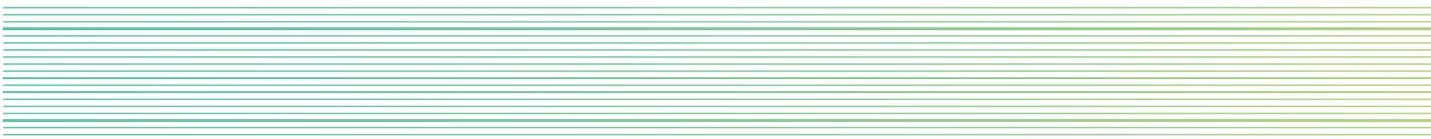
【本剤の有害事象等による投与中止】

本剤の投与中止割合とその理由の内訳は、下表のとおりでした。

表 全体集団及び日本人集団における投与中止割合とその内訳

	全体集団	日本人集団
	全体(244例)	全体(27例)
投与中止割合	43.9(107)	55.6(15)
有害事象	23.0(56)	22.2(6)
注入部位感染	4.9(12)	0(0)
注入部位反応	7.4(18)	7.4(2)
幻覚・精神病	4.9(12)	7.4(2)
同意撤回	12.3(30)	22.2(6)
追跡不能	0.4(1)	0(0)
有効性欠如	4.5(11)	7.4(2)
投与システム使用の困難	2.0(5)	0(0)
その他	1.6(4)	3.7(1)

% (例数)



製造販売元

アッヴィ合同会社

東京都港区芝浦3-1-21

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

くすり相談室

フリーダイヤル 0120-587-874

2024年3月作成

JP-VYAL-220001-3.0

abbvie