

デュオドーパ配合経腸用液
に係る医薬品リスク管理計画書

アッヴィ合同会社

デュオドーパ配合経腸用液に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	デュオドーパ配合経腸用液	有効成分	レボドパ/カルビドパ水和物
製造販売業者	アヅヴィ合同会社	薬効分類	116 抗パーキンソン剤
提出年月	2023年 5月 30日		

1.1. 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】
医療機器 (チューブ) 又は処置に関連する事象	ニューロパチー	長期投与時の安全性
ジスキネジア		
悪性症候群		
幻覚・錯乱・抑うつ		
胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化		
溶血性貧血・血小板減少症		
突発的睡眠		
悪性黒色腫		
閉塞隅角緑内障		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
医療機器に関連する問題を収集して医療機器メーカーと情報を定期的に交換し、安全対策の検討を行う
追加 of 医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (長期使用の全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (長期使用の全例調査)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
添付文書による情報提供
患者向医薬品ガイドによる情報提供
医療機器メーカーと医療機器に関連する情報を共有するため、定期的に医療機器メーカーと情報交換を行う
追加 of リスク最小化活動
適正使用の確認
医療従事者向け資材の作成・配布
患者向け資材の作成・配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アッヴィ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2016年7月4日	薬効分類	116 抗パーキンソン剤
再審査期間	10年(希少疾病用医薬品)	承認番号	22800AMX00438000
国際誕生日	2004年1月21日		
販売名	デュオドーパ配合経腸用液		
有効成分	レボドパ/カルビドパ水和物		
含量及び剤型	100 mL 中にレボドパ 2000 mg 及びカルビドパ水和物 500 mg (カルビドパとして 463 mg) を含む		
用法及び用量	<p>本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し、朝の投与及び持続投与に分けて胃瘕を通じて空腸に直接投与する。その後は患者の症状により、以下の用量範囲で投与量を調整する。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。</p> <p>通常、成人には、朝の投与として 5～10mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25～200/50 mg) を 10～30 分かけて投与した後、2～6mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10～120/30mg/時間) で持続投与する。なお、1日の最大投与時間は 16 時間とする。1 回あたりの追加投与は 0.5～2.0mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5～40/10mg) とする。</p> <p>本剤の投与量は症状により適宜増減するが、朝の投与は 15mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75mg)、持続投与は 10mL/時間 (レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50mg/時間) を超えないこととする。また、1 日総投与量は 100mL (レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500mg) を超えないこととする。</p>		
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		
承認条件	<ol style="list-style-type: none">1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>2022年3月10日</u>
変更内容の概要： ① <u>追加の安全性監視活動からの製造販売後臨床試験の削除</u> ② <u>医療従事者向け資料の改訂</u>
変更理由： ① <u>令和4年9月30日付事務連絡「医薬品リスク管理計画に関する質疑応答集（Q&A）の一部改訂について」13項に基づいた記載整備</u> ② <u>添付文書の電子化に伴う記載整備</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の第Ⅲ相アジア試験，海外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において，経皮内視鏡的胃瘻造設術により空腸に挿入するチューブ（以下，PEG-Jチューブ）の挿入手術の処置及び/又はPEG-Jチューブの長期使用により，以下の消化管障害，投与部位に関連する事象や感染及び誤嚥性肺炎に至る挿入合併症やそれらの副作用の原因となりうる医療機器不具合が発現している。 <ul style="list-style-type: none"> －第Ⅲ相アジア試験において，医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象*のうち，多く認められた有害事象（10%以上）は，切開部位痛が13/31例（41.9%），過剰肉芽組織が10/31例（32.3%），処置による疼痛が5/31例（16.1%）及び切開部位紅斑が4/31例（12.9%）であった。これらの有害事象のうち，重篤例はなかった。第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において，医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象*のうち，多く認められた有害事象（10%以上）は，過剰肉芽組織が22/30例（73.3%），切開部位痛が15/30例（50.0%），切開部位紅斑が8/30例（26.7%），処置による疼痛が6/30例（20.0%），腹痛及びストーマ部感染が各4/30例（13.3%），医療機器位置異常が3/30例（10.0%）及び発熱が3/30例（10.0%）であった。これらの有害事象のうち，重篤例は腹痛が1例及び医療機器位置異常が1例であった。 －海外第Ⅲ相試験（PEG-Jチューブを挿入した全被験者）の統合解析において，発現率が5%以上であった医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象*は，医療機器挿入合併症（156/395 [39.5%]），腹痛（135/395 [34.2%]），処置による疼痛（99/395 [25.1%]），術後創感染（83/395 [21.0%]），過剰肉芽組織（72/395 [18.2%]），切開部位紅斑（68/395 [17.2%]），処置後局所反応（46/395 [11.6%]），処置後分泌物（43/395 [10.9%]），気腹（24/395 [6.1%]），切開部位痛（21/395 [5.3%]）及び肺炎（20/395 [5.1%]）であった。これらの有害事象のうち，重篤例は医療機器挿入合併症が28例，肺炎が15例，腹痛が13例，気腹が9例，術後創感染が6例，処置による疼痛が1例，処置後局所反応が1例及び過剰肉芽組織が1例であった。 －海外の製造販売後の使用経験における2004年1月から2016年10月1日までの推定使用患者は26,503人・年であった。医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象*のうち，代表的な事象の1,000人・年あたりの発生率は，医療機器位置異常77.54，ストーマ部紅斑65.69，医療機器閉塞52.48，ストーマ部分分泌物47.35，ストーマ部感染46.64，医療機器の問題40.79，ストーマ部炎症39.39，ストーマ部疼痛33.24，過剰肉芽組織31.20，腹痛28.86，ストーマ部出血17.92，腹膜炎9.89，腸閉塞3.17，イレウス2.68及び腸重積症0.30であった。 ・本剤使用のための手術の処置やチューブの長期留置によって生じる事象は重篤な転帰を辿る可能性があり，それらを防止する必要があるため，重要な特定されたリスクとした。 <p>*企業が作成した MedDRA 検索式（CMQ; Company MedDRA query）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象の発現状況を把握し，適切な安全対策を行うため。</p>
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項，経胃瘻空腸投与用チューブの添付文書の「重要な基本的注意」及び「不具合・有害事

	<p>象」の項、胃瘻造設キットの添付文書の「不具合・有害事象」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 適正使用の確認 2. 医療従事者向け資材の作成・配布 3. 患者向け資材の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本治療システムの適正使用を確実にするため、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おいて、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が納入されるよう選択した。 2, 3. 医療従事者及び患者への情報提供により、医療従事者、患者及びその介護者に本治療システム*の適正使用についての理解を促し、それらの関係者に対する安全性に関するリスクを最小化するため選択した。 <p>*本治療システム; 本薬剤, 医療機器, 経鼻空腸チューブ挿入手技及び経皮内視鏡的胃瘻造設術と胃瘻チューブを通した経胃瘻空腸チューブの留置手技</p>
ジスキネジア	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、有害事象として、ジスキネジアが 5/31 例（16.1%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、有害事象として、ジスキネジアが 5/30 例（16.7%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、有害事象として、ジスキネジアが 46/416 例（11.1%）に発現した。このうち、重篤例は1例であった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004年1月から2016年10月1日まで）における1,000人・年あたりのジスキネジアの発生率は114.67であった。 ・国内外の臨床試験においてジスキネジアが発症又は悪化が認められていることから重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ジスキネジアの発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「その他の副作用」の項に当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ジスキネジアに関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、悪性症候群関連事象*は発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、悪性症候群関連事象*では、悪性症候群が 1/30 例（3.3%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。

	<p>・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、悪性症候群関連事象*では、悪性症候群は発現しなかったが、統合解析に用いた期間以降に本剤の投与を継続した症例において、重篤な悪性症候群が1例発現した。</p> <p>・海外の製造販売後の使用経験（2004年1月から2016年10月1日まで）における1,000人・年あたりの発生率は、悪性症候群0.30及びセロトニン症候群0.04であった。</p> <p>・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて悪性症候群の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>* MedDRA 標準検索式（狭域）の「悪性症候群」による。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性症候群の発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性症候群に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>幻覚・錯乱・抑うつ</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、幻覚・錯乱・抑うつは発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、有害事象として、うつ病が2/30例（6.7%）及び幻視が1/30例（3.3%）に発現した。このうち、重篤例はうつ病が1例であった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、有害事象として、幻覚が27/416例（6.5%）、幻視が3/416例（0.7%）、幻聴が2/416例（0.5%）、混合性幻覚が1/416例（0.2%）、錯乱状態が12/416例（2.9%）、うつ病が46/416例（11.1%）、抑うつ気分が8/416例（1.9%）及び抑うつ症状が2/416例（0.5%）に発現した。このうち、重篤例は幻覚が4例、うつ病が3例及び錯乱状態が2例であった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004年1月から2016年10月1日まで）における1,000人・年あたりの代表的な事象の発生率は、幻覚42.83、錯乱状態24.64、うつ病11.89、抑うつ気分5.36、幻視3.58であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて幻覚・錯乱・抑うつ発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・幻覚・錯乱・抑うつ発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<p>・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>幻覚・錯乱・抑うつに関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、有害事象として、胃潰瘍が 1/31 例（3.2%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、有害事象として、胃潰瘍が 2/30 例（6.7%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、有害事象として、胃潰瘍が 3/416 例（0.7%）、十二指腸潰瘍が 2/416 例（0.5%）が発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004 年 1 月から 2016 年 10 月 1 日まで）における 1,000 人・年あたりの発生率は、胃潰瘍 2.91 及び十二指腸潰瘍 2.64 であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化の発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
溶血性貧血・血小板減少症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、溶血性貧血・血小板減少症は発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、有害事象として、血小板減少症が 1/30 例（3.3%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、有害事象として、血小板減少症が 1/416 例（0.2%）、血小板数減少が 3/416 例（0.7%）に発現した。このうち、重篤例は血小板数減少が 1 例であった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004 年 1 月から 2016 年 10 月 1 日まで）における 1,000 人・年あたりの発生率は、血小板数減少 0.26、血小板減少症 0.11 及び溶血性貧血 0.04 であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて溶血性貧血・血小板減少症の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p>

	<p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・溶血性貧血・血小板減少症の発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>溶血性貧血・血小板減少症に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>突発的睡眠</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、突発的睡眠は発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、突発的睡眠は発現しなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、有害事象として、突発的睡眠が 1/416 例（0.2%）に発現した。このうち、重篤例はなかった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004年1月から2016年10月1日まで）における1,000人・年あたりの突発的睡眠の発生率は0.08であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて突発的睡眠の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・突発的睡眠の発現状況を把握し、適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>突発的睡眠に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>悪性黒色腫</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において、悪性黒色腫は発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において、悪性黒色腫は発現しなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において、悪性黒色腫は発現しなかった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004年1月から2016年10月1日まで）における1,000人・年あたりの悪性黒色腫の発生率は0.34、遠隔転移を伴う悪性黒色腫は0.04であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて悪性黒色腫の発現が認められており、重大な副作用として注意喚起されていることから、重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫の発現状況を把握し，適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性黒色腫に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
閉塞隅角緑内障	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第Ⅲ相アジア試験において，閉塞隅角緑内障は発現しなかった。 ・第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において，閉塞隅角緑内障は発現しなかった。 ・海外第Ⅲ相試験の統合解析において，閉塞隅角緑内障は 1/416 例（0.2%）発現した。このうち，重篤例は 1 例であった。 ・海外の製造販売後の使用経験（2004 年 1 月から 2016 年 10 月 1 日まで）における 1,000 人・年あたりの発生率は，緑内障 0.23 及び閉塞隅角緑内障 0.04 であった。 ・国内の市販されている経口投与用のレボドパ・カルビドパにおいて閉塞隅角緑内障の発現が認められており，重大な副作用として注意喚起されていることから，重要な特定されたリスクとした。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・閉塞隅角緑内障の発現状況を把握し，適切な安全対策を行うため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>閉塞隅角緑内障に関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
ニューロパチー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の第Ⅲ相アジア試験，海外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において，レボドパ-カルビドパ配合剤（本剤を含む）を投与した患者でニューロパチーが報告されている。 <ul style="list-style-type: none"> － 第Ⅲ相アジア試験において，ニューロパチー関連有害事象（広域検索*）では，神経根障害が 1/31 例（3.2%）に発現した。このうち，重篤例はなかった。第Ⅲ相アジア長期試験（先行する第Ⅲ相試験からの累積データを含む）において，ニューロパチー関連有害事象（広域検索*）では，神経根障害及び筋力低下が 1/30 例（3.3%）に発現した。このうち，重篤例はなかった。 － 海外第Ⅲ相試験の統合解析において，ニューロパチー関連有害事象（広域検索*）が 72/416 例（17.3%）に発現した。このうち，重篤例は 23 例であった。 － 海外の製造販売後の使用経験における 2004 年 1 月から 2016 年 10 月 1 日までの推定使用患者は 26,503 人・年であった。ニューロパチー関連有害事象（広域検索*）のうち，代表的な事象の 1,000 人・年あたりの発生率は，歩行障害 34.30，無力症 17.09，嚥下障害 14.64，運動低下 11.81，会話障害 11.36，平衡障害 10.53，錯感覚 8.98，多発ニューロパチー 8.87 及び感覚鈍麻 6.38 であった。 ・レボドパの潜在的な関与：レボドパ治療とパーキンソン病患者におけるニューロパチーとの因果関係に関する公開されたデータは，一貫していない。仮定されている機序には，メチルマロン酸濃度の上昇，コバラミン代謝の変化及び高ホモシステイン血症が含まれる。レボドパの毒性の潜在的な機序は全くわかっておらず，パーキンソン病患者における潜在的なレボドパ誘発の神経毒性に関する統一した見解は得られていない。 ・カルビドパの潜在的な関与：カルビドパにより，ピリドキシン濃度が低下する可能性があるというエビデンスはわずかである。これがヒトにおいてニューロパチーと関連しているかどうかは，不明である。 ・本剤とニューロパチーとの関連性は明確ではないが，ニューロパチーは重篤化するおそれがあるため，重要な潜在的リスクとした。 <p>*MedDRA 標準検索式（広域）の「末梢性ニューロパチー」及び「ギラン・バレー症候群」による</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ニューロパチーの原因やリスクファクターをより詳細に把握するため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」，「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに当該事象を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ニューロパチーに関する情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第Ⅲ相アジア長期試験では52週間の投与であり，国内の使用実態下における長期使用時の安全性に関する情報は得られていないため，更なる情報収集を行う必要があると考え，重要な不足情報として設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 長期使用時の副作用発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた際に検討する。</p>

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験における日本人の症例数が限られているため、使用実態下における本治療システムの有効性に関する情報を収集するために設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本治療システムの安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査の実施により、使用実態下における本治療システムの有効性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 医療機器に関連する問題を収集して医療機器メーカーと情報を定期的に交換し，安全対策の検討を行う	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用の全例調査）	
<p>【安全性検討事項】 医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象，ジスキネジア，悪性症候群，幻覚・錯乱・抑うつ，胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化，溶血性貧血・血小板減少症，突発的睡眠，悪性黒色腫，閉塞隅角緑内障，ニューロパチー，長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下でのパーキンソン病患者に対する本治療システムの長期使用における安全性と有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：販売開始から 65 ヶ月間（登録期間および観察期間） 登録期間（調査票記入対象）：販売開始から 41 ヶ月間 ・調査予定症例数：330 例（登録症例として） ・観察期間：2 年間 販売開始以降，本治療システムを使用する全例を登録する。登録が 330 例に達した以降，治療開始連絡票*を用い，使用患者を把握する。 <p>*：本剤を使用している患者を把握するため，調査担当医師は『治療開始連絡票』を用い，調査依頼者に報告する。原則，これらの症例の調査票の作成は不要であるが，調査結果より，さらに本剤の情報を要すると判断された場合，調査依頼者は調査担当医師にこれらの患者の情報の提供依頼を行い，調査担当医師はそれを報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目：医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象，ジスキネジア，ニューロパチー ・安全性調査項目：医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象，ジスキネジア，ニューロパチー，未知の副作用，使用実態下における副作用の発現状況，安全性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画の根拠】 安全性検討事項のうち，本剤の重要なリスクと考える「医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象」，「ジスキネジア」，「ニューロパチー」が重要であると考えた。</p> <p>これらの事項中，有害事象発現率が最も低かった第Ⅲ相アジア試験の神経根障害（3.23%：1/31 例）が本調査でも同等で発現すると仮定した場合，301 例あれば神経根障害の有害事象発現率の 95%信頼区間の幅が 0.02 の精度で推定でき，「発現率 3.0%の有害事象」を 99.4%の確率で 3 例以上検出できると考えた。さらに，「医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象（消化管及び消化管手技に関連する事象および手術及び機器に関連した事象及び誤嚥性肺炎 / 肺臓炎を含む気道誤嚥）」，「ジスキネジア」，「ニューロパチー」が海外試験と同じ頻度（それぞれ 73.4%および 18.7%，10.2%，6.6%）で発現すると仮定した場合，301 例があれば 95%の確率でそれぞれ 208 例以上，44 例以上，21 例以上，13 例以上収集されると想定された。この推定に基づき，安全性解析対象として 301 例が必要であると判断した。</p> <p>なお，41 カ月での使用施設数を 29 施設，使用症例数を 330 例と想定している。</p> <p>これらのことより，本剤の重要なリスクと考える「医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象」，「ジスキネジア」，「ニューロパチー」（いずれも治験時の発現割合が 3.0%以上）についても検出が可能である 330 例（安全性解析対象症例 301 例）を登録予定症例数として本調査を実施することとした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p>	

<ul style="list-style-type: none">・中間集計時：本治療システムの使用早期（12週）の安全性を把握するため・最終集計時：本治療システムの長期使用（104週）の安全性と有効性を把握するため・安全性定期報告時：発売開始後，定期的に本治療システムの安全性と有効性を確認するため <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否・新たな安全性検討事項の追加の要否・新たな安全性検討事項が生じた場合，本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用の全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用の全例調査）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供 医療機器メーカーと医療機器に関連する情報を共有するため、定期的に医療機器メーカーと情報交換を行う	
追加のリスク最小化活動	
適正使用の確認	
	<p>【安全性検討事項】 医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象</p> <p>【目的】 本治療システムの適正使用を確実にするため、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ことを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>(1) 本治療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。 （PEG/チューブ留置・交換実施する中核施設）</p> <ol style="list-style-type: none"> パーキンソン病治療の経験のある脳神経疾患治療を専門とする医師が在籍する施設 消化器内視鏡医が常勤している又は常に消化器内視鏡医との連携が可能な施設 PEG/チューブ関連の合併症発生時に、十分な対応が可能な施設又は近隣の消化器内視鏡医又は胃瘻造設経験のある消化器外科医との連携により十分な対応が可能な施設 入院可能であること X線検査が実施可能であること アヅヴィ合同会社が依頼する本治療システムの安全対策に協力が可能な施設 （上記中核施設と連携して患者をフォローする施設） <p>(2) 本剤の出荷条件は以下のとおりとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の出荷に関わる卸業者を限定する。 本剤が出荷される場合は、以下1～3の条件を満たす施設に出荷を行う。 <ol style="list-style-type: none"> 前項(1)の施設要件を満たすこと 医療機関の関係者に対して、医療従事者向け研修プログラムの履修を完了すること 特定使用成績調査（長期使用の全例調査）の契約を完了、もしくは全例調査協力を合意していること <p>但し、院外処方により薬局にて本剤が出荷される場合は、本剤の調剤を予定している薬局に対して、医薬情報担当者により本剤の情報提供が完了していること。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時、使用成績調査の中間・最終解析時

	<p>収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p>
<p>医療従事者向け資材（デュオドーパ®配合経腸用液適正使用ガイド，PEG-J アフターケアマニュアル）の作成・配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】 医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象</p> <p>【目的】 本剤の適切な使用を医療関係者に周知するため、適正な患者選択，消化器内視鏡医へのコンサルテーション，投与前の患者の説明，用法用量（経口投与用のレボドパ・カルビドパ剤への切り替え，本剤初回投与量の算出方法，用量調整等）に関する情報，退院時の患者指導（本人・家族）及び投与中の注意すべき事項や副作用，医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象等とその対策について記載した資材（「デュオドーパ®配合経腸用液適正使用ガイド」及び「PEG-J アフターケアマニュアル」）を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的としている。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に資材を提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・本治療システムに精通したアッヴィデュオドーパスペシャリストをアッヴィ合同会社内に設置し，本治療システムによる治療に関連する医療従事者に研修を行う。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時，使用成績調査の中間・最終解析時 <p>収集された安全性情報の検討結果から，現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p>
<p>患者向け資材（デュオドーパ®患者さん用ポケットガイド）の作成・配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】 医療機器（チューブ）又は処置に関連する事象</p> <p>【目的】 患者とその介助者が，本治療システムの安全性に関する情報の理解と医療機器の取り扱いを含めた治療システムの適正使用の理解を促すことを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「デュオドーパ®患者さん用ポケットガイド」を作成・配布し，医療機関に資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時，使用成績調査の中間・最終解析時 <p>収集された安全性情報の検討結果から，現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 医療機器に関連する問題を収集して医療機器メーカーと情報を定期的に交換し、安全対策の検討を行う				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	終了	作成済み（平成 29年4月提出）
特定使用成績調査（長期使用 の全例調査）	330例	- 中間集計時 - 最終集計時 - 安全性定期報告時	実施中	- 作成済み（2019 年12月提出） - 全症例の104週 観察終了から14 ヵ月以内 - 各安全性定期報 告の報告期限内

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の 名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（長期使用 の全例調査）	330例	- 中間集計時 - 最終集計時 - 安全性定期報告時	実施中	- 作成済み（2019 年12月提出） - 全症例の104週 観察終了から14 ヵ月以内 - 各安全性定期報 告の報告期限内

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供 医療機器メーカーと医療機器に関連する情報を共有するため、定期的に医療機器メーカーと情報交換を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了
適正使用の確認	安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け資材の作成・配布	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成・配布	安全性定期報告書提出時	実施中