1.6.2.2　　米国における添付文書（和文）

処方情報の要点

以下の要点には、DUOPA を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。DUOPA の全処方情報を参照のこと。

DUOPA（カルビドパおよびレボドパ）配合腸注剤

米国における初回承認：1975 年

----------効能・効果----------

DUOPA は、進行期パーキンソン病患者における運動機能の日内変動の治療に適応とされるカルビドパ（芳香族アミノ酸脱炭酸反応の阻害薬）とレボドパ（芳香族アミノ酸）との配合剤である（1）

----------用法・用量----------

- DUOPA の最大 1 日推奨量はレボドパ 2000 mg（1 日当たりカセット 1 個）であり、16 時間をかけて投与する（2.1）
- DUOPA を開始する前に、患者の治療薬をあらゆる剤形のレボドパから経口カルビドパ／レボドパ即放錠（比率 1：4）に切り替えること（2.2）
- 患者の臨床反応に応じて合計 1 日量を設定すること（2.2）
- CADD®-Legacy 1400 携帯型注入ポンプを使用し、経皮内視鏡的胃瘻造設術により留置される空腸チューブ（PEG-J）を通じて空腸に DUOPA を投与すること（2.3）

----------剤形および含量----------

配合腸注剤：1 mL 中、カルビドパ 4.63 mg およびレボドパ 20 mg を含有（3）

----------禁忌----------

DUOPA は、非選択的モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬を使用する患者に対して禁忌である（4）

----------警告および使用上の注意----------

- 消化管治療処置関連の合併症により、外科手術の必要性または死亡などの重篤な転帰に至ることがある（5.1）
- 日常生活動作中において居眠りを生じることがある（5.2）
- 特に DUOPA の開始後または増量後を中心に、起立性低血圧に関して患者をモニタリングすること（5.3）
- 幻覚／精神病／錯乱：レボドパの減量への反応として生じることがある（5.4）
- 衝動制御の障害：DUOPA の減量または中止を検討すること（5.5）
- うつ病および自殺傾向に関して患者をモニタリングすること（5.6）
- 中止に伴う異常高熱および錯乱のリスクを低下させるため、急激な中止または急速な減量を避けること（5.7）
- ジスキネジアが発現したり、増悪したりすることがある：減量を検討すること（5.8）
- 末梢性ニューロパチーの徴候および症状に関して患者をモニタリングすること（5.9）

----------副作用----------

DUOPA に関して最も多い副作用（DUOPA の発現率が経口カルビドパ／レボドパの発現率よりも 7%以上高い副作用）：医療機器挿入合併症、悪心、うつ病、末梢性浮腫、高血圧、上気道感染、口腔咽頭痛、および切開部位紅斑。(6.1)

副作用が疑われる場合、AbbVie Inc.（電話：1-800-633-9110）または FDA（電話：1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- 選択的 MAO-B 阻害薬：起立性低血圧を生じることがある（7.1）
- 抗高血圧薬：症候性の起立性低血圧を生じることがある。抗高血圧薬の用量調節が必要なことがある（7.2）
- ドパミン D2 受容体アンタゴニスト、イソニアジド、鉄塩、および高蛋白食は、DUOPA の有効性を低下させることがある（7.3、7.4、7.5）

----------特定集団における使用----------

妊娠：動物データによると、胎児への悪影響を生じることがある（8.1）

患者カウンセリング情報および患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2015 年 1 月

全処方情報：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 DUOPA の 1 日量
2.2 開始および用量設定に関する指示
2.3 用法に関する情報
2.4 DUOPA の中止
3 剤形および含量
4 禁忌
5 警告および使用上の注意
5.1 消化管および消化管治療処置関連のリスク
5.2 日常生活動作中における居眠りおよび傾眠
5.3 起立性低血圧
5.4 幻覚／精神病／錯乱
5.5 衝動制御／強迫性行動
5.6 うつ病および自殺傾向
5.7 中止に伴う異常高熱および錯乱
5.8 ジスキネジア
5.9 ニューロパチー
5.10 心血管系虚血性事象
5.11 黒色腫
5.12 臨床検査値異常
5.13 緑内障
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
7 薬物相互作用
7.1 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬
7.2 抗高血圧薬
7.3 ドパミン D2 受容体アンタゴニストおよびイソニアジド
7.4 鉄塩
7.5 高蛋白食
8 特定集団における使用
8.1 妊娠中の投与
8.3 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
10過量投与
11組成・性状
12臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13非臨床毒性
13.1 発がん性、変異原性、受胎能に対する悪影響
14臨床試験
16供給／貯法および取り扱い方法
16.1 供給方法
16.2 貯法および取り扱い方法
17患者カウンセリング情報

*全処方情報で省略した項目および小項目は記載されていない。

全処方情報

1　効能・効果

DUOPA は、進行期パーキンソン病患者における運動機能の日内変動の治療に適応とされる。

2　用法・用量

2.1　DUOPA の 1 日量

DUOPA は、16 時間の注入時間をかけて投与する。1 日量は、個別患者の用量設定によって決定し、以下の用量によって構成する：

- 朝の用量
- 持続的用量
- 追加用量

DUOPA の最大 1 日推奨量はレボドパ成分 2000 mg（1 日当たりカセット 1 個）であり、16 時間かけて投与する。毎日の 16 時間の注入終了時に、患者は PEG-J からポンプを取り外し、経口カルビドパ／レボドパ即放錠を夜間に服用する。

DUOPA の投与は 3 段階によって開始する *[用法・用量 (2.2) を参照]*：

1. DUOPA 投与の準備として、患者の治療薬を経口カルビドパ／レボドパ即放錠に切り替える。
2. 1 日目の DUOPA 開始用量（朝の用量および持続的用量）を計算し、投与する。
3. 個人の臨床反応および忍容性に応じて、必要な場合には用量を調節する。

追加用量

DUOPA は追加用量機能を備えており、16 時間かけて投与する朝の用量および持続的用量によって制御できない急性「オフ」症状への対処に使用することができる。追加用量機能は、DUOPA 開始時に 1 mL（レボドパ 20 mg）に設定する。追加用量を調節する必要がある場合、通常、0.2 mL 単位で調節する。追加用量の投与頻度は 2 時間ごとに 1 回に制限すること。追加用量を頻繁に投与した場合、ジスキネジアの発現または増悪を生じることがある。

DUOPA の朝の用量、持続的用量、または追加用量をさらに調節する必要がない場合、この投与レジメンを毎日投与する。ただし、時間の経過とともに患者の臨床反応および忍容性に応じて追加的な変更を必要とすることがある。

2.2　開始および用量設定に関する指示

DUOPA 投与の準備

DUOPA を開始する前に、患者の治療薬をあらゆる剤形のレボドパから経口カルビドパ／レボドパ即放錠（比率 1：4）に切り替えること。DUOPA 注入開始前においてパーキンソン病治療のために患者に投与している併用薬については、安定用量を維持すること。

医療従事者は、PEG-J 処置の当日朝に患者が経口パーキンソン病治療薬を服用したことを確認すること。

1 日目の DUOPA 開始用量の決定

1 日目の DUOPA 開始用量（朝の用量および持続的用量）を決定する手順を以下に示す。

ステップ 1：1 日目の **DUOPA** 朝の用量の計算と投与	
a.	前日に患者が服用した経口カルビドパ／レボドパ即放剤の初回投与に基づき、レボドパの合計量（mg 単位）を決定する。
b.	経口用量に 0.8 を乗じ、さらに 20 mg/mL で除することによって、経口レボドパ用量を mg 単位から mL 単位に変換する。この計算によって DUOPA の朝の用量（mL 単位）を求める。
c.	注腸チューブを充填（プライミング）するために朝の用量に 3 mL を加え、朝の合計用量を求める。
d.	通常、朝の合計用量は 10～30 分をかけて投与する。
e.	朝の合計用量を送出するようにポンプをプログラミングする。
ステップ 2：1 日目の **DUOPA** 持続的用量の計算と投与	
a.	前日（覚醒時間 16 時間）全体の経口カルビドパ／レボドパ即放錠の用量（mg 単位）をもとに患者が服用した経口レボドパ即放錠の量を計算する。レボドパの量を計算する際に、夜間に服用した経口カルビドパ／レボドパ即放剤の用量を含めないこと。
b.	覚醒時間 16 時間をかけて服用した経口レボドパ合計量（mg 単位；ステップ 2(a)で計算）から、前日に患者が服用した初回経口レボドパ用量（ステップ 1(a)で計算）を差し引く。結果を 20 mg/mL によって除する。この値は、16 時間かけて持続的用量（mL 単位）として投与する DUOPA 用量を表す。
c.	持続的用量を 16（時間）で除して 1 時間当たりの注入速度（mL/時）を求める。持続定量としてポンプにこの値をプログラミングする。
d.	16 時間の注入中において持続的または多数の「オフ」時間が発現する場合、持続的用量の増量または追加用量機能の使用を検討すること。ジスキネジアまたはレボドパ関連の副作用が発現した場合、持続的用量を減量するか、あるいは副作用が消失するまで注入を中止することを検討する。

DUOPA の用量設定

必要に応じて、DUOPA の 1 日量を漸増・漸減することができる。この場合、1 日目の DUOPA 投与後における患者の個別の臨床反応および忍容性に基づくものとし、漸増・漸減は安定的な 1 日量が維持されるまでとする。併用するパーキンソン病治療薬の調節を必要とすることがある。対照試験において、安定的な朝の用量および持続的用量を達成するまでに必要な用量設定の平均日数は 5 日であった。患者の活動水準および疾患進行に応じて、時間の経過とともに追加的な用量調節を必要とすることがある。

DUOPA の朝の用量および持続的用量を調節する際の推奨を以下に示す。

朝の用量の調節

前日の朝の用量投与から 1 時間以内の臨床反応が不十分であった場合、以下のように朝の用量を調節する（チューブを充填するための 3 mL を除く）：

- 前日の朝の用量が 6 mL 以下であった場合、朝の用量を 1 mL 増量する。
- 前日の朝の用量が 6 mL 超であった場合、朝の用量を 2 mL 増量する。

前日の朝の用量投与から 1 時間以内にジスキネジアまたはレボドパ関連の副作用が患者に発現した場合、朝の用量を 1 mL 減量する。

持続的用量の調節

前日に必要とした DUOPA（レボドパの合計成分）追加用量投与の回数および量ならびに患者の臨床反応に応じて、持続的用量の増量を検討すること。

前日に問題となるジスキネジアまたはその他の問題となる DUOPA 関連の副作用が患者に発現した場合、持続的用量の減量を検討すること。

- 1時間以上にわたって続く問題となる副作用が1回の場合、持続的用量を1時間当たり0.3 mL減量すること。
- 1時間以上にわたって続く問題となる副作用が2回以上の場合、持続的用量を1時間当たり0.6 mL減量すること。

2.3 用法に関する情報

- DUOPAは室温で使用すること。使用の20分前にDUOPAカセット1個を冷蔵庫および箱から取り出すこと。室温で本剤を使用しなかった場合、患者が正しい用量の薬剤投与を受けられない可能性がある。
- DUOPAは、短期的な投与用の経鼻空腸チューブまたは長期的な投与用のPEG-Jのいずれかを通じて16時間注入によって投与する。
- カセットは使い捨てであり、たとえ本剤が多少残っていたとしても、16時間を超えて使用しないこと。
- 開封したカセットを再使用しないこと。
- 毎日の16時間の投与終了時にPEG-Jをポンプから取り外し、シリンジに入れた室温の飲料水を通水すること。

DUOPAを長期的に投与する場合、経皮内視鏡的胃瘻造設術によってPEG-Jの外側経腹壁チューブ及び内側空腸チューブを留置する必要がある。DUOPAは、CADD®- Legacy 1400ポンプに接続するように特別にデザインされた薬剤カセットリザーバーから投与する。

腹腔ポートの設置は、胃腸科医または処置の経験が豊富なその他の医療従事者が実施すること。PEG-J投与に推奨するチューブセットについては表1を参照のこと。

PEG-Jチューブ留置前にDUOPAを短期・一時的に投与する場合、患者の臨床反応を観察しながら経鼻空腸チューブによって治療を開始してもよい。経鼻空腸チューブによる投与に推奨するチューブセットについては表2を参照のこと。

表1. PEG-Jによる長期的なDUOPA投与に推奨するチューブセット

製品名	製造者
AbbVie™ PEG 15および20 Fr AbbVie™ J	AbbVie Inc. AbbVie Inc.
EndoVive™ Standard PEG Kit – Pull Method EndoVive™ Two-Port Through the PEG Jejunal Feeding Tube Kit	Boston Scientific Corp. Boston Scientific Corp.

表2. 経鼻空腸チューブによる短期的なDUOPA投与に推奨するチューブセット

製品名	製造者
AbbVie™ NJ	AbbVie Inc.
NJFT-10	Wilson-Cook Medical, Inc.
Kangaroo™ Naso-Jejunal Feeding Tube	Covidien
Kangaroo™	Covidien

2.4 DUOPAの中止

DUOPAを投与する患者においては、急激な中止または急速な減量を避けること。

患者がDUOPAの中止を必要とする場合、用量を漸減させるか、または経口カルビドパ／レボドパ即放錠に切り替えること［*警告および使用上の注意 (5.7) を参照*］。

PEG-Jチューブを使用する場合、チューブを抜去し、ストーマを治癒させることによってDUOPAを中止することができる。チューブの抜去は、適切な資格を有する医療従事者が実施す

ること。

3　剤形および含量

配合腸注剤：1 mL 中、カルビドパ 4.63 mg およびレボドパ 20 mg を含有（使い捨てカセット入り）。各カセットには約 100 mL の配合腸注剤が入っている。

4　禁忌

DUOPA は、非選択的モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（フェネルジン、トラニルシプロミンなど）を使用中の患者または最近（2 週間以内）に非選択的 MAO 阻害薬を使用した患者に対して禁忌である。非選択的 MAO 阻害薬と併用投与した場合、高血圧が発現する可能性がある *[薬物相互作用（7.1 および 7.2）を参照]*。

5　警告および使用上の注意

5.1　消化管および消化管治療処置関連のリスク

DUOPA は PEG-J または経鼻空腸チューブを用いて投与されるため、消化管合併症が発現する可能性がある。

これらの合併症には、胃石、イレウス、埋込み部位びらん／潰瘍、腸出血、腸管虚血、腸閉塞、腸管穿孔、膵炎、腹膜炎、気腹、および術後創感染がある。これらの合併症の結果として、外科手術の必要性または死亡などの重篤な転帰に至ることがある。

患者に対して、腹痛、長期的な便秘、悪心、嘔吐、発熱、または黒色便を発現した場合には医療従事者に直ちに報告するように指示すること *[患者カウンセリング情報（17）を参照]*。

5.2　日常生活動作中における居眠りおよび傾眠

DUOPA の成分であるレボドパを投与する患者において、自動車等の運転などの日常生活動作中に居眠りが発生し、事故に至った例があることが報告されている。これらの患者の多くにおいてレボドパ投与中の傾眠が認められたが、一部の患者は過度の傾眠などの前兆（睡眠発作）がなく、当該事象の直前まで覚醒していたと認識していた。これらの事象の一部は、投与開始後 1 年を過ぎてから報告されている。

日常生活動作中における居眠りは、傾眠の既往歴を有する患者で発生することが多いが、そのような既往歴のない患者でも発生しうる。したがって、特に一部の事象は投与開始からかなりの期間が経過してから発生するため、処方者は、DUOPA を投与する患者を対象に傾眠および眠気を再評価する必要がある。また、特定の活動中における傾眠および眠気について直接的に尋ねるまで、患者は眠気また傾眠に気づかない可能性があることを処方者は認識すること。患者が傾眠または突発的睡眠エピソードを過去に発現したことがある場合、DUOPA 投与中に患者は自動車等の運転などの危険を伴う日常生活動作を行ってはならない。

DUOPA 投与を開始する前に、患者に対して、眠気を催す可能性があることを明確に伝えるとともに、鎮静剤の併用または睡眠障害の存在など、DUOPA に伴う傾眠リスクを高める可能性がある因子について具体的に尋ねること。日中の重大な眠気または積極的な参加が必要な活動中（会話、食事など）の居眠りエピソードを患者が報告した場合、DUOPA の中止を検討すること。DUOPA を継続する場合、患者に対して、自動車等の運転のほか、患者が傾眠に陥った場合に危害を生じる可能性があるその他の危険な活動を避けるように助言すること。

5.3 起立性低血圧

対照臨床試験によると、DUOPA を投与する患者は、経口カルビドパ／レボドパ即放剤を投与する患者と比較して起立性血圧の低下を発現する傾向が強かった。対照臨床試験において、起立性収縮期低血圧（30 mm Hg 以上の低下）の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 68%であったのに対して、DUOPA 群は 73%であった。一方、起立性拡張期低血圧（20 mm Hg 以上の低下）の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 62%であったのに対して、DUOPA 群は 70%であった。患者に対して低血圧および失神のリスクについて説明すること。また、特に DUOPA の開始後または増量後を中心に、起立性低血圧に関して患者をモニタリングすること。

5.4 幻覚／精神病／錯乱

DUOPA を投与する患者においては幻覚および精神病のリスクが上昇する。対照臨床試験において、幻覚の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 3%であったのに対して、DUOPA 群は 5%であった。錯乱の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 3%であったのに対して、DUOPA 群は 8%であり、また、精神病性障害の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 3%であったのに対して、DUOPA 群は 5%であった。

レボドパに伴う幻覚は、投与開始後間もなく現れる可能性があり、レボドパの減量への反応として生じることがある。錯乱、不眠症、および多夢は幻覚を伴うことがある。異常思考および異常行動は、妄想様観念、妄想、幻覚、錯乱、精神病、失見当識、攻撃的行動、激越、および譫妄などのうち、1 つ以上の症状を示すことがある。

精神病増悪のリスクがあるため、患者が重大な精神病性障害を有する場合、DUOPA を投与しないこと。さらに、精神病治療に使用されるドパミンの作用に拮抗する薬剤は、パーキンソン病の症状を増悪させるとともに、DUOPA の有効性を低下させる可能性がある *[薬物相互作用 (7.3) を参照]*。

5.5 衝動制御／強迫性行動

患者は、中枢神経のドパミン作動性トーンを亢進し、パーキンソン病治療に一般的に使用される薬剤（DUOPA など）を 1 種類以上投与している間に、強いギャンブル衝動、性衝動の亢進、強い消費衝動、過食もしくは強迫性の摂食、および／またはその他の強い衝動、またはこれらの衝動の抑制不可能を発現することがある。必ずしもすべてではないが一部の症例では、薬剤を減量または中止するとこれらの衝動が止まったと報告された。

患者はこれらの行動を異常と認識していない可能性があるため、処方者は、患者または介護者に対して、DUOPA 投与中におけるギャンブル衝動、性衝動、抑制不可能な消費、過食もしくは強迫性の摂食、またはその他の衝動の発現または亢進に関して具体的に尋ねることが重要である。患者が以上のような衝動を発現した場合、DUOPA の減量または中止を検討すること。

5.6 うつ病および自殺傾向

対照臨床試験において、うつ病の発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 3%であったのに対して、DUOPA 群は 11%であった。

うつ病および併存する自殺傾向の発現に関して患者をモニタリングすること。

5.7 中止に伴う異常高熱および錯乱

ドパミン作動性療法の急速な減量、中止、または変更と関連して、その他に明白な原因が認められない悪性症候群（体温上昇、筋固縮、意識変容状態、および自律神経不安定を特徴とする）に類似した症状群が報告されている。DUOPA を投与する患者においては、急激な中止または急

速な減量を避けること。DUOPA を中止する場合、異常高熱および錯乱のリスクを抑制するため、用量を漸減して行うこと *[用法・用量 (2.4) を参照]*。

5.8 ジスキネジア

DUOPA によってジスキネジアが発現したり、増悪したりすることがある。対照臨床試験において、ジスキネジアの発現率は、経口カルビドパ／レボドパ即放錠群が 12%であったのに対して、DUOPA 群は 14%であった。ジスキネジアが発現した場合、DUOPA またはパーキンソン病治療に使用されるその他の薬剤の減量を要することがある。

5.9 ニューロパチー

臨床試験において、DUOPA を投与した患者 412 例のうち 19 例（5%）が全身性の多発ニューロパチーを発現した。ニューロパチーの発現は患者 19 例のうち 13 例で確認された。大部分の症例（12/19 例）は発症時に亜急性または慢性に分類された。ほとんどの症例に関して、ニューロパチーは感覚性または感覚運動性に分類された。患者 16 例に対して電気診断検査を実施したところ、大部分の患者（15/16 例）が軸索型多発ニューロパチーと一致し、1 例は脱髄性ニューロパチーに分類された。情報が不十分なため、DUOPA 関連のニューロパチーの原因としてビタミン欠乏が持つ潜在的役割を確定することはできなかった。

DUOPA 開始前に末梢性ニューロパチーの徴候および症状に関して患者の臨床評価を行う必要がある。特に既存のニューロパチーを有する患者および薬剤を投与する患者またはニューロパチー関連の医学的状態を有する患者を中心に、DUOPA 開始後にニューロパチーの徴候に関して患者を定期的にモニタリングすること。

5.10 心血管系虚血性事象

臨床試験では、レボドパ／カルビドパを投与した患者において心筋梗塞および不整脈が報告されている。特に心筋梗塞または不整脈の既往歴を有する場合を中心に、患者に対して虚血性心疾患および不整脈の症状について尋ねること。

5.11 黒色腫

疫学研究によると、パーキンソン病患者では一般集団よりも黒色腫を発現するリスクが高いこと（2～約 6 倍）が示されている。観察されたリスク上昇がパーキンソン病に起因するか、またはパーキンソン病の治療に使用される薬剤などのその他の因子に起因するかは不明である。臨床試験において、DUOPA を投与した患者 416 例のうち 2 例（0.5%）が黒色腫を発現した。

DUOPA を投与する患者に対して、適切な資格を有する医療従事者（皮膚科医など）が黒色腫のモニタリングのため定期的に皮膚を検査する必要がある。

5.12 臨床検査値異常

DUOPA は、血中尿素窒素（BUN）およびクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加（基準値上限を上回る）のリスクを高める可能性がある。対照臨床試験において、ベースライン時に低値または正常値を示した患者が基準値上限を上回る BUN 値へとシフトした割合は、DUOPA 群（13%）のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放錠群（4%）よりも高かった。一方、ベースライン時に低値または正常値を示した患者が基準値上限を上回る CPK 値へとシフトした割合は、DUOPA 群（17%）のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放錠群（7%）よりも高かった。顕著な BUN 増加（10 mmol/L 以上；28 mg/dL 以上）を示した患者の割合は、DUOPA 群（11%）のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放錠群（0%）よりも高かった。CPK 増加（基準値上限の 3 倍超）を示した患者の割合は、DUOPA 群（9%）のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放錠群（0%）よりも高かった。

レボドパまたはカルビドパを投与する患者では、カテコルアミンおよびその代謝物の血漿中および尿中濃度が上昇するため、レボドパおよびカルビドパ／レボドパを投与する患者において褐色細胞腫の診断を示唆する偽陽性結果を示す可能性がある。

5.13 緑内障

カルビドパ／レボドパは緑内障患者の眼圧を上昇させることがある。緑内障患者では、DUOPAの開始後に眼圧をモニタリングすること。

6 副作用

以下の重篤な副作用について、以下および添付文書の他の部分において説明する：

- 消化管および消化管治療処置関連のリスク *［警告および使用上の注意（5.1）を参照］*
- 日常生活動作中における居眠りおよび傾眠 *［警告および使用上の注意（5.2）を参照］*
- 起立性低血圧 *［警告および使用上の注意（5.3）を参照］*
- 幻覚／精神病／錯乱 *［警告および使用上の注意（5.4）を参照］*
- 衝動制御／強迫性行動 *［警告および使用上の注意（5.5）を参照］*
- うつ病および自殺傾向 *［警告および使用上の注意（5.6）を参照］*
- 中止に伴う異常高熱および錯乱 *［警告および使用上の注意（5.7）を参照］*
- ジスキネジア *［警告および使用上の注意（5.8）を参照］*
- ニューロパチー *［警告および使用上の注意（5.9）を参照］*
- 心血管系虚血性事象 *［警告および使用上の注意（5.10）を参照］*
- 黒色腫 *［警告および使用上の注意（5.11）を参照］*
- 臨床検査値異常 *［警告および使用上の注意（5.12）を参照］*
- 緑内障 *［警告および使用上の注意（5.13）を参照］*

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率については、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接的に比較することは不可能であり、また、診療で観察される発現率を反映しない可能性がある。

臨床試験において、進行期パーキンソン病患者 416 例に対して DUOPA を投与した。DUOPA の投与期間は、1 年超が 338 例、2 年超が 233 例、3 年超が 162 例であった。

12 週間の実薬対照臨床試験（試験 1）において、進行期パーキンソン病患者計 71 例を登録し、PEG-J 留置術を施行した。うち 37 例に対して DUOPA を投与し、残り 34 例に対して経口カルビドパ／レボドパ即放錠を投与した。

DUOPA に関して最も多い副作用（発現率が経口カルビドパ／レボドパ即放錠の発現率よりも 7%以上高い副作用）：医療機器挿入合併症、悪心、うつ病、末梢性浮腫、高血圧、上気道感染、口腔咽頭痛、および切開部位紅斑。

試験 1 の DUOPA 群で認められた副作用（同群で 2 例以上発現）のうち、発現率が経口カルビドパ／レボドパ即放錠群よりも高かったものとその発現率を表 3 に示す。

表 3. DUOPA を使用した試験 1 の進行期パーキンソン病患者における副作用

基本語	DUOPA (n=37) %	経口カルビドパ／レボドパ即放錠[a] (n=34) %
医療機器挿入合併症	57	44
悪心	30	21
便秘	22	21
切開部位紅斑	19	12
ジスキネジア	14	12
うつ病	11	3
処置後分泌物	11	9
末梢性浮腫	8	0
高血圧	8	0
上気道感染	8	0
口腔咽頭痛	8	0
無気肺	8	0
錯乱状態	8	3
不安	8	3
浮動性めまい	8	6
裂孔ヘルニア	8	6
術後イレウス	5	0
睡眠障害	5	0
発熱	5	0
過剰肉芽組織	5	0
発疹	5	0
細菌尿	5	0
尿中白血球陽性	5	0
幻覚	5	3
精神病性障害	5	3
下痢	5	3
消化不良	5	3

[a] 投与群を問わず、臨床試験に参加した全患者に対して PEG-J チューブを留置した。

処置および医療機器関連の副作用

経鼻空腸（NJ）チューブ挿入に起因する合併症と関連する最も多い副作用は以下のとおりであった：口腔咽頭痛、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、疼痛、咽喉刺激感、消化管損傷、食道出血、不安、嚥下障害、および嘔吐。

PEG-J チューブ挿入に起因する合併症と関連する最も多い副作用は以下のとおりであった：腹痛、腹部不快感、腹部膨満、放屁、または気腹。

経鼻空腸および PEG-J チューブ挿入の合併症とともに報告されたその他の副作用は、上腹部痛、

十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍出血、びらん性十二指腸炎、びらん性胃炎、胃腸出血、腹膜炎、術後膿瘍、および小腸潰瘍などであった。

7　薬物相互作用

7.1　モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬

非選択的MAO阻害薬とDUOPAとの併用は禁忌である*[禁忌 (4) を参照]*。DUOPA開始の少なくとも2週間前までに非選択的MAO阻害薬の使用を中止すること。

選択的MAO-B阻害薬（ラサギリン、セレギリンなど）とDUOPAとの併用は起立性低血圧を伴うことがある。選択的MAO-B阻害薬を使用する患者をモニタリングすること。

7.2　抗高血圧薬

DUOPAと抗高血圧薬との併用は症候性の体位性低血圧を引き起こす可能性がある。DUOPAの投与開始後または増量後において、抗高血圧薬の減量を必要とすることがある。

7.3　ドパミンD2受容体アンタゴニストおよびイソニアジド

ドパミンD2受容体アンタゴニスト（フェノチアジン、ブチロフェノン、リスペリドン、メトクロプラミド、パパベリンなど）およびイソニアジドは、レボドパの有効性を低下させる可能性がある。パーキンソン病症状の悪化に関して患者をモニタリングすること。

7.4　鉄塩

鉄塩または鉄塩を含有するマルチビタミンは、レボドパ、カルビドパと反応してキレートを生成し、DUOPAのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。鉄塩または鉄塩を含有するマルチビタミンとDUOPAを併用投与した場合、パーキンソン病症状の悪化に関して患者をモニタリングすること。

7.5　高蛋白食

レボドパは腸壁全体の輸送に関して特定のアミノ酸と競合するため、高蛋白食を摂取する患者ではレボドパの吸収が低下する可能性がある。患者に対して、高蛋白食によってDUOPAの有効性が低下する可能性があることを説明すること。

8　特定集団における使用

8.1　妊娠中の投与

妊娠カテゴリーC。

妊婦を対象に適切または十分な対照を設けた試験は実施されていない。個別症例に基づいて、レボドパがヒト胎盤関門を通過して胎児に移行し、代謝されることが報告されている。動物試験によると、カルビドパ／レボドパは、臨床的に意義のある用量で発達毒性（催奇形作用など）が認められている。潜在的な利益によって、胎児に対する潜在的リスクを正当化できる場合に限り、DUOPAを妊娠中に投与すること。

妊娠したウサギに対して器官形成期を通じて投与した場合、カルビドパ／レボドパは、評価したすべての用量およびカルビドパ／レボドパのすべての比率において胎児の内臓および骨格の両方に奇形を生じた。妊娠したマウスに対して器官形成期を通じてカルビドパ／レボドパを投与

した場合、催奇形作用は認められなかった。

器官形成期にカルビドパ／レボドパを投与したラットでは、出産した仔の数が減少した。

8.3 授乳婦

カルビドパはラット母乳中に排泄される。パーキンソン病の授乳婦 1 例の試験によると、ヒト母乳中へのレボドパの排泄が報告された。DUOPA を授乳婦に投与する場合には注意すること。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性および有効性は立証されていない。

8.5 高齢者への投与

対照臨床試験において、患者の 49%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。65 歳未満の患者のリスクと比較した場合、65 歳以上の患者では DUOPA 投与中における BUN および CPK 増加（これらの分析対象物質の検査値が基準値上限を上回る）のリスクが上昇した。

10 過量投与

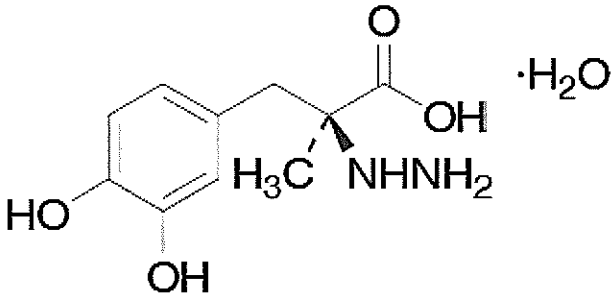
DUOPA の急性過量投与への対処方法は、レボドパの急性過量投与への対処方法と同じである。ピリドキシンは、経口カルビドパ／レボドパ即放錠の作用逆転には無効である。

DUOPA の過量投与が発生した場合、直ちに注入を中止し、ポンプを抜去させること。静脈内輸液を投与し、気道を十分に確保すること。不整脈および低血圧に関して、患者の心電図をモニタリングすること。

11 組成・性状

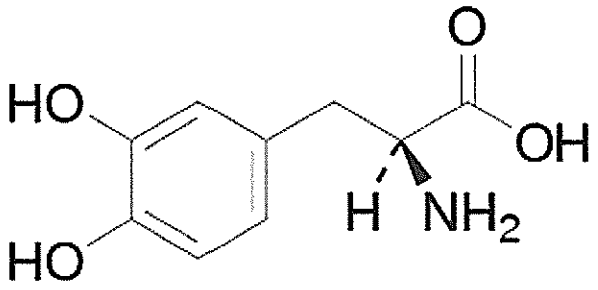
DUOPA は、カルビドパ（芳香族アミノ酸脱炭酸反応の阻害薬）とレボドパ（芳香族アミノ酸）との配合剤である。

カルビドパはわずかに水溶性の白色結晶化合物であり、分子量は 244.3 である。化学名は(-)-L-(α-ヒドラジノ-(α-メチル-β-(3,4-ジヒドロキシベンゼン)プロパン酸一水和物である。実験式は $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ であり、化学構造式は以下のとおりである：



DUOPA 中のカルビドパ含有量は、分子量 226.3 の無水カルビドパとして表される。無水カルビドパ 4.63 mg/mL がカルビドパ 5.0 mg/mL に相当する。

レボドパはわずかに水溶性の白色結晶化合物であり、分子量は 197.2 である。化学名は(-)-L-α-アミノ-β-(3,4-ジヒドロキシベンゼン)プロパン酸である。実験式は $C_9H_{11}NO_4$ であり、化学構造式は以下のとおりである：



DUOPA の医薬品添加物はカルメロースナトリウムおよび精製水である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

カルビドパ

レボドパを経口投与した場合、脳外組織において急速にドパミンに脱炭酸されるため、投与量のごく一部のみが未変化体として中枢神経系に輸送される。カルビドパは末梢レボドパの脱炭酸反応を阻害し、より多くのレボドパが脳に送達されるようにする。

レボドパ

レボドパはドパミンの代謝前駆体であり、血液脳関門を通過し、脳でドパミンに変換されると推定される。この点が、レボドパがパーキンソン病の症状を治療する機序と考えられる。

12.2 薬力学

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、より多くのレボドパが脳に到達するようになる。レボドパにカルビドパを追加すると、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。しかし、カルビドパは、レボドパの中枢作用に起因する副作用を軽減しない。

12.3 薬物動態

DUOPA の投与を 30 日以上受けていた進行期パーキンソン病患者 18 例を対象に、DUOPA を 16 時間にわたって空腸内注入した場合におけるカルビドパおよびレボドパの薬物動態を評価した。患者は、個別に設定した DUOPA の用量を継続した。

DUOPA を 16 時間にわたって空腸内注入した場合のレボドパの血漿中濃度対時間プロファイルを図 1 に示す。

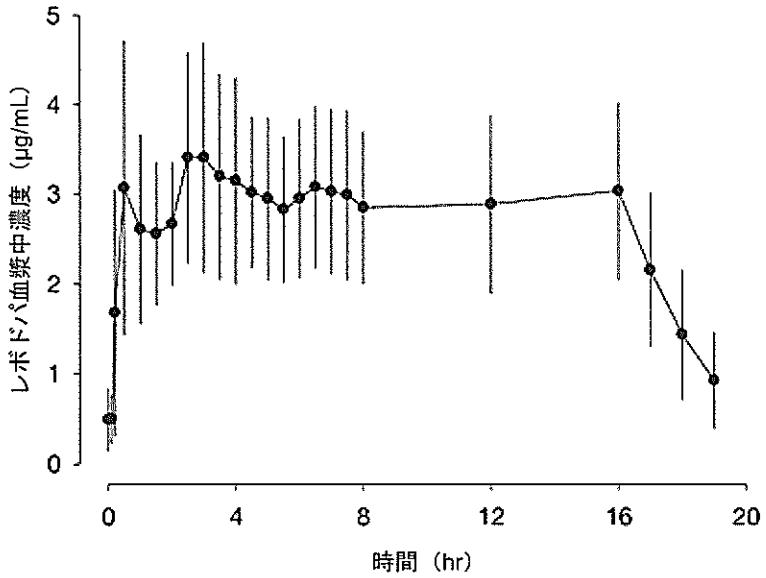


図 1. DUOPA を 16 時間注入した場合におけるレボドパの血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差）対時間プロファイル（レボドパ、1580 ± 403 mg；カルビドパ、366 ± 92 mg）

吸収およびバイオアベイラビリティ

16 時間の DUOPA 空腸内注入後 2.5 時間でレボドパのピーク血漿中濃度に到達した。レボドパは腸壁全体の輸送に関して特定のアミノ酸と競合するため、高蛋白食を摂取する患者ではレボドパの吸収が低下する可能性がある。DUOPA は持続的な腸内注入によって投与されるため、胃排出時間は DUOPA の吸収に影響しない。試験横断的な母集団薬物動態解析によると、バイオアベイラビリティは DUOPA と経口カルビドパ／レボドパ（25/100 mg）即放錠（オーバーカプセル化した錠剤）との間で同程度であった。経口カルビドパ／レボドパ即放錠に対する DUOPA 由来レボドパの相対バイオアベイラビリティは 97%と推定された（95%信頼区間；95%～98%）。

対照臨床試験において、カルビドパおよびレボドパの血漿中濃度の被験者内変動は、DUOPA 群（N＝33、それぞれ 25%および 21%）のほうが経口カルビドパ／レボドパ（25/100 mg）即放錠群（N＝28、それぞれ 39%および 67%）よりも小さかった。

分布

カルビドパの血漿蛋白結合率は約 36%である。レボドパの血漿蛋白結合率は約 10～30%である。

代謝および排泄

カルビドパ

カルビドパは、2 種類の主要な代謝物へと代謝される（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および α-メチル-3,4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸）。これら 2 種類の代謝物は、主として未変化体またはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。未変化のカルビドパは総尿中排泄量の 30%を占める。カルビドパの消失半減期は約 2 時間である。

レボドパ

レボドパは、主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）および COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ酵素）による代謝を通じて排泄される。その他の代謝経路はアミノ基転移および酸化である。AAAD によるレボドパのドパミンへの脱炭酸反応は、酵素阻害薬が併用投与されない場合における主要な酵素的経路である。COMT によるレボドパの O-メチル化は 3-O-メチルドパを生成する。カルビドパと併用投与した場合、レボドパの消失半減期は約 1.5 時間で

ある（図1を参照）。

薬物相互作用試験

COMT 阻害薬

エンタカポンの存在下では、レボドパの全身曝露量は増加すると予測される。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能に対する悪影響

発がん性

ラットに対して2年間にわたってカルビドパ／レボドパを経口投与した場合、発がん性のエビデンスは認められなかった。DUOPA は、カルビドパの分解生成物であるヒドラジンを含有する。公表された試験によると、ヒドラジンは複数の動物種において発がん性を示すことが明らかになっている。マウス、ラット、およびハムスターに対するヒドラジンの経口投与によって、肝臓（腺腫、癌腫）および肺（腺腫、腺癌）の腫瘍増加が報告されている。

変異原性

カルビドパは、代謝活性化の存在下および非存在下における *in vitro* エームス試験、ならびに代謝活性化の存在下における *in vitro* マウスリンフォーマ *TK* 試験では陽性を示したが、*in vivo* マウス小核試験では陰性を示した。

公表された試験によると、ヒドラジンは *in vitro* 遺伝毒性（エームス、哺乳類細胞における染色体異常、およびマウスリンフォーマ *TK*）試験および *in vivo* マウス小核試験において陽性を示したと報告された。

受胎能に対する悪影響

生殖試験によると、カルビドパ／レボドパを投与したラットにおいて受胎能に対する影響は認められなかった。

14 臨床試験

DUOPA の有効性は、レボドパ反応性を有し、かつ、経口レボドパ／カルビドパ即放錠およびその他の抗パーキンソン病薬の投与中に持続的な運動機能の日内変動を示した進行期パーキンソン病患者を対象とした、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、12週間試験（試験1）において立証された。

患者が現在の抗パーキンソン病薬治療中に3時間以上の「オフ」時間を発現しており、かつ、レボドパによる治療に対して明らかな反応性を示した場合、患者は試験参加に適格とした。患者71例が同試験に登録し、66例が投与を完了した（3例が副作用、1例が効果不十分、1例が遵守不良のために投与を中止した）。

同試験に登録した患者の平均年齢は64歳、罹患期間は11年であった。大部分の患者（89%）が経口カルビドパ／レボドパ即放剤に加えて1種類以上のパーキンソン病治療薬（ドパミン作動性アゴニスト、COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬など）を併用していた。患者の39%がこのような併用薬を2種類以上使用していた。

患者を無作為化し、次の2つの投与群のいずれかに割り付けた：1）DUOPA＋プラセボカプセル剤、または2）プラセボ注腸剤＋経口カルビドパ／レボドパ（25/100 mg）即放カプセル剤。両投与群の患者に対して PEG-J 機器を留置した。DUOPA またはプラセボ注腸剤は、CADD®-Legacy 1400 モデル携帯型注入ポンプによって PEG-J チューブを通じて1日16時間かけて注入した。レ

ボドパの平均1日量は、DUOPA群がレボドパ1117 mg/日、経口カルビドパ／レボドパ即放剤群が1351 mg/日であった。

試験1の臨床アウトカム指標は、Parkinson's Disease Diaryに基づく1日平均合計「オフ」時間のベースライン時から12週時までの平均変化量であった。「オフ」時間は、患者の典型的な覚醒日および毎日の16時間の注入時間に基づいて、16時間の覚醒時間を基準として正規化した。ベースライン時から12週時までの「オフ」時間の平均スコア低下（すなわち、改善）は、DUOPA群のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放剤群よりも有意に大きかった（p＝0.0015）。さらに、ベースライン時から12週時までにおける、問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間の平均スコア上昇（すなわち、改善）は、DUOPA群のほうが経口カルビドパ／レボドパ即放剤群よりも有意に大きかった（p＝0.0059）。「オフ」時間の減少に関する治療差（DUOPA群–経口カルビドパ／レボドパ即放剤群）は約1.9時間、問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間に関する治療差は約1.9時間であった。試験1の結果を表4に示す。

表4. 進行期パーキンソン病患者における「オフ」時間および問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間に関するベースライン時から12週時までの変化量

投与群	ベースライン時（時間）	12週時におけるベースライン時からのLS平均変化量（時間）
「オフ」時間		
経口カルビドパ／レボドパ即放剤	6.9	−2.1
DUOPA	6.3	−4.0*
問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間		
経口カルビドパ／レボドパ即放剤	8.0	2.2
DUOPA	8.7	4.1*
共分散分析（ANCOVA）に基づくベースライン時からのLS平均変化量 *＝統計学的な有意差あり。		

図2は、12週時の試験終了時点における臨床アウトカム指標である有効性評価項目（「オフ」時間のベースライン時からの変化量）について、時間の経過に伴う結果を投与群別に示したものである。

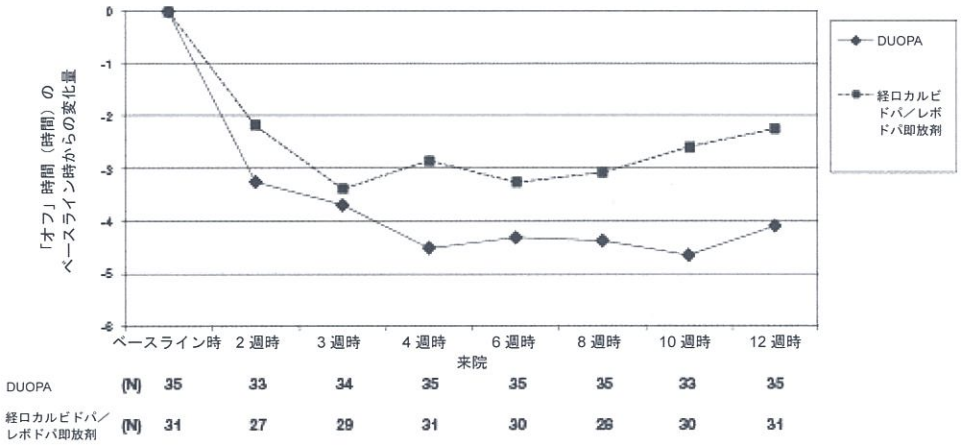


図2. 12週間での「オフ」時間の変化量

16 供給／貯法および取り扱い方法

16.1 供給方法

配合腸注剤 1 mL 中、カルビドパ 4.63 mg（一水和物として 5 mg）およびレボドパ 20 mg 入りの使い捨てカセットとして供給される。各カセットには約 100 mL の配合腸注剤が入っている。

DUOPA カセット 7 個入りの箱：NDC 0074-3012-07

16.2 貯法および取り扱い方法

冷凍庫内において–20℃（–4°F）で保管すること。調剤前に冷蔵庫内において 2℃～8℃（36°F～46°F）で解凍する。カセットは、使用するまで箱に入れて遮光保存すること。

薬局向けの解凍上の指示

- 解凍のために箱を冷蔵庫に入れた時間を基準に、12 週間後の「使用期限」を設定する。
- 調剤前に冷蔵庫内において DUOPA を完全に解凍する。
- DUOPA の解凍を確実に管理するため、輸送用箱からカセット 7 個入りの箱を取り出し、箱をお互いに区分しておく。
- 輸送用箱から箱を取り出した時点から、解凍に最長 96 時間を要することがある。
- 本剤の解凍が完了した場合、個別の箱を冷蔵庫内にひとまとめにして収めてもよい。

17 患者カウンセリング情報

患者に対して、FDA 承認済みの患者用説明文書（患者向け医薬品ガイドおよび使用説明書）を読むように指示すること。

用法に関する情報

患者に対して、胃瘻造設術または空腸瘻造設術の施行を難しくする可能性がある上腹部の外科手術歴があるかどうかを尋ねること *［用法・用量 (2.3) を参照］*。

患者に対して、高蛋白食によって DUOPA の有効性が低下する可能性があることを説明すること *［薬物相互作用 (7.5) および臨床薬理 (12.3) を参照］*。

DUOPA 注入の中断

ポンプを短時間停止することを患者が予想している場合（水泳、シャワー、または医学的処置などによる 2 時間未満の停止）、経口剤による補完は不要であるが、患者に対して、停止前に追加用量の DUOPA を投与するように勧めてもよい。患者に対して、持続定量注入の停止、ポンプの停止、クランプによるカセットチューブの閉鎖、チューブの取り外し、およびカセットチューブへの赤色キャップの取り付けを順番に行うように指示する。DUOPA カセットは、チューブを再び接続するまでポンプに引き続き取り付けておいてもよい。詳細な情報については、患者向け使用説明書（DUOPA カセットの交換：取り外し手順 1～5 および再取り付け手順 10～16）を参照するように患者に指示すること。

治療の中断が 2 時間を超える場合、医療従事者に連絡するとともに、DUOPA 注入を再開できるまで経口カルビドパ／レボドパを服用するように患者に指示すること *［用法・用量 (2.4) を参照］*。

消化管および消化管治療処置関連のリスク

消化管治療処置関連のリスクとして、胃石、イレウス、埋込み部位びらん／潰瘍、腸出血、腸管虚血、腸閉塞、腸管穿孔、膵炎、腹膜炎、気腹、術後創感染、および敗血症などがあることを患者に説明すること。患者に対して上記の合併症の症状を説明するとともに、これらの症状のいずれかが発現した場合には医療従事者に連絡するように指示すること *［警告および使用上の注意 (5.1) を参照］*。

日常生活動作中における居眠りおよび傾眠

傾眠のほか、日常生活動作中における居眠りなど、DUOPA に起因する鎮静作用の可能性について患者の注意を喚起すること。傾眠は高頻度で認められる副作用であり、重大な影響を及ぼす可能性がある。したがって、DUOPA の使用経験を十分に蓄積し、精神や運動の機能に DUOPA が悪影響を及ぼすか否かを判断できるまで、患者は自動車等の運転、機械の操作、またはその他の危険を伴う可能性がある活動を行ってはならない。治療中において傾眠の増加や日常生活動作（会話、食事、自動車等の運転など）での居眠りエピソードが生じた場合、医師と連絡を取るまで自動車等の運転や危険を伴う可能性がある活動に関与しないように患者に助言すること。

DUOPA とその他の鎮静剤、アルコール、もしくはその他の中枢神経抑制薬（ベンゾジアゼピン、抗精神病薬、抗うつ薬など）を併用した場合、またはレボドパの血漿中濃度を上昇させる併用薬を使用した場合、相加作用の可能性があることを患者に説明すること *[警告および使用上の注意 (5.2) を参照]*。

起立性低血圧

DUOPA の投与中において、失神および低血圧が発現する可能性があり、低血圧の場合には浮動性めまい、悪心、失神、および時々発汗などの症状を伴ったり、伴わなかったりすることを患者に説明すること。したがって、座った姿勢や横たわった姿勢から急激に立ち上がらないように患者に警告すること。特に、長時間にわたってそのような姿勢を取っていた場合、および DUOPA による治療開始時には注意すること *[警告および使用上の注意 (5.3) を参照]*。

幻覚／精神病／錯乱

DUOPA の投与中において、幻覚（非現実的な視覚、音声、または感覚）およびその他の精神病の症状が発現する可能性があることを患者に説明すること。幻覚、異常思考、精神病的行動、または錯乱が発現した場合、医療従事者に直ちに報告するように患者に指示すること *[警告および使用上の注意 (5.4) を参照]*。

衝動制御／強迫性行動

DUOPA の投与中において、衝動制御および／または強迫性行動が発現する可能性があることを患者に説明すること。DUOPA 投与中においてギャンブル衝動、性衝動、抑制不可能な消費、過食もしくは強迫性の摂食、またはその他の衝動が発現または亢進した場合、医師または医療従事者に報告するように患者に指示すること *[警告および使用上の注意 (5.5) を参照]*。

うつ病および自殺傾向

DUOPA の投与中において、うつ病が発現したり、悪化したりする可能性があることを患者に説明すること。うつ病の発現もしくは悪化、または自殺念慮を生じた場合、医療従事者に連絡するように患者に指示すること *[警告および使用上の注意 (5.6) を参照]*。

中止に伴う異常高熱および錯乱

DUOPA を中止する場合、事前に医療従事者に連絡するように患者に指示すること。発熱、錯乱、または重度の筋硬直などの離脱症状が発現した場合、医療従事者に報告するように患者に指示すること *[警告および使用上の注意 (5.7) を参照]*。

ジスキネジア

DUOPA によってジスキネジアが発現したり、既存のジスキネジアが増悪したりする可能性があることを患者に説明すること *[警告および使用上の注意 (5.8) を参照]*。

ニューロパチー

DUOPA の投与中において、ニューロパチーが発現したり、悪化したりする可能性があることを患者に説明し、ニューロパチーを示唆する症状または徴候が認められた場合には医療従事者に連絡するように指示すること *[警告および使用上の注意 (5.9) を参照]*。

黒色腫

パーキンソン病患者では黒色腫を発現するリスクが高いことを患者に説明すること。DUOPAを使用する場合、適切な資格を有する医療従事者（皮膚科医など）による皮膚の診察を定期的に受けるように患者に助言すること *［警告および使用上の注意（5.11）を参照］*。

授乳婦

カルビドパまたはレボドパはヒト母乳中に排泄される可能性があることから、母体に対するDUOPAの重要性を考慮しながら、授乳を中止するか、あるいはDUOPAを中止するかを判断する必要がある *［特定集団における使用（8.3）を参照］*。

AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, USA

03-A939 2015年1月

患者向け医薬品ガイド

DUOPA（ドゥオパ）

（カルビドパおよびレボドパ）配合腸注剤

DUOPA の使用を開始する前にこの患者向け医薬品ガイドをお読みください。新しい情報が記載されている可能性があるため、新たに薬を処方してもらった場合には、毎回、患者向け医薬品ガイドを読み直してください。以下の情報は、あなたの症状や治療に関する医療従事者との話し合いに代わるものではありません。

DUOPA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

DUOPA を使用すると、以下に挙げる重大な副作用が現れることがあります：

- **胃腸（消化管）の障害および DUOPA 投与のために不可欠な処置による障害（消化管治療処置関連の障害）。**
  これらの障害の一部は外科手術を必要としたり、死亡に至ったりすることがあります。
  - 胃または腸の閉塞（胃石）
  - 腸内容の通過障害（イレウス）
  - 胃壁の小さな穴（ストーマ）の周囲における排膿、発赤、腫脹、疼痛、温感
  - 胃潰瘍または腸からの出血
  - 膵臓の炎症（膵炎）
  - 腹腔の空気またはガス
  - 術後に注腸チューブ周囲の皮膚感染、血液または腹腔の感染を生じることがあります
  - 胃痛、悪心または嘔吐
- **以下に挙げる胃腸障害や消化管治療処置関連障害の症状のいずれかが認められた場合、直ちに医療従事者にご連絡ください：**
  - 胃痛（腹痛）
  - 長期的な便秘
  - 悪心または嘔吐
  - 発熱
  - 血便または暗色のタール便（黒色便）

空腸と呼ばれる小腸の一部に胃空腸瘻チューブ（「PEG-J チューブ」といいます）を置くため、胃壁に小さな穴（「ストーマ」といいます）を開ける処置を行う必要があります。DUOPA は、このチューブを通じて小腸に直接投与されます。ストーマの処置については医療従事者からあなたにご説明いたします。ストーマの処置を行う前に、あなたが今までに胃の手術を受けたり、胃の病気になったりしたことがあるかどうかについて医療従事者にお伝えください。

また、ストーマの取り扱いに関する注意事項について医療従事者と話し合ってください。処置後において、あなたと医療従事者は感染の徴候の有無に関してストーマを定期的にチェックする必要があります。

PEG-J チューブがねじれたり、絡まったり、あるいは塞がったりした場合、パーキンソン病の症状が悪化したり、運動障害（運動機能の日内変動）が再発したりすることがあります。DUOPA による治療中にパーキンソン病の症状が悪化したり、身体の動きが遅くなったりした場合には、医療従事者にご連絡ください。

DUOPA とは何ですか？

DUOPA は、進行期パーキンソン病の治療に使用される医療用医薬品です。DUOPA にはカルビドパとレボドパという 2 種類の薬剤が入っています。

小児（年齢 18 歳未満）に対して DUOPA を投与してはいけません。

DUOPA を使用してはいけないのはどのような人ですか？

あなたが以下に該当する場合、DUOPA を使用してはいけません：

- 非選択的モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬と呼ばれる薬剤（フェネルジン、トラニルシプロミンなど）を使用している、または最近 14 日以内に非選択的 MAO 阻害薬を使用したことがある。
  MAO 阻害薬を使用しているかどうかわからない場合、医療従事者または薬剤師にお尋ねください。

DUOPA を使用する前に、医療従事者に何を伝える必要がありますか？

DUOPA を使用する前に、以下の点について医療従事者にお伝えください：

- 胃潰瘍または胃の手術の経験があるかどうか
- 血圧値が低い（低血圧）かどうか、または、特に座った姿勢や横になった姿勢から立ち上がるとめまいを覚えたり、ふらふらしたりするかどうか
- 失神の問題を抱えているかどうか
- 日中に眠気を感じたり、突然、居眠りしたりするかどうか
- うつ病（絶望感や悲しみに満ちた感覚）または何らかの精神疾患の経験があるかどうか
- 飲酒するかどうか。アルコールは、目が覚めているべきときでも、DUOPA によって眠気を催したり、居眠りしたりする可能性を高めることがあります。
- 筋肉を思うようにコントロールできない障害があるかどうか（ジスキネジア）
- 神経の疾患があるかどうか（末梢性ニューロパチー）
- 心臓の疾患、心拍数の異常、または心臓発作の経験があるかどうか
- 黒色腫と呼ばれる皮膚癌の一種の経験があるかどうか
- 血圧値が高い経験（高血圧）があるかどうか
- 眼圧上昇を生じる眼の疾患を有しているかどうか（緑内障）
- 突然、何の前触れもなく居眠り発作に襲われた経験があるかどうか
- その他に疾患の症状があるかどうか
- 妊娠しているかどうか、あるいは妊娠を計画しているかどうか。DUOPA が胎児に悪影響を及ぼすかどうかは不明です
- 授乳中かどうか、あるいは母乳で育てる計画があるかどうか。DUOPA は母乳中に移行し、乳児に悪影響を及ぼす可能性があります。DUOPA の投与を受ける場合、乳児にミルクを与

える最善の方法について医療従事者にご相談ください

医療用医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、生薬を含め、あなたが服用しているすべての医薬品について医療従事者にお知らせください。

DUOPA とその他特定の薬剤を一緒に使用した場合、お互いに作用して重大な副作用が現れることがあります。

特に、以下の医薬品を服用している場合には医療従事者にその旨をお伝えください：

- 高血圧の治療薬
- 非選択的モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬と呼ばれるうつ病の治療薬（フェネルジン、トラニルシプロミンなど）、また、最近 14 日以内に非選択的 MAO 阻害薬を使用したことがあるかどうかもお伝えください
- ドパミン D2 受容体アンタゴニスト（抗精神病薬またはメトクロプラミド）、およびイソニアジド
- 鉄または鉄を含有するマルチビタミン

蛋白を多く含む食品を食べると、DUOPA の作用のしかたに影響を及ぼすことがあります。食事の内容を変更する場合には医療従事者にお伝えください。

以上の医薬品リストや食事についてわからないことがありましたら、医療従事者または薬剤師にお尋ねください。

どのような医薬品を服用しているのかを把握するように努めてください。医薬品の一覧表を保管しておき、新しい医薬品を服用することになった場合に医療従事者や薬剤師に見せてください。

DUOPA はどのように使用するのですか？

- 医療従事者が説明した使用方法を守って DUOPA を使用してください。
- 医療従事者は、あなたが DUOPA の使用を始める前に DUOPA の使用方法を説明します。ご質問がありましたら、医療従事者または薬剤師にお尋ねください。
- あなたに処方された DUOPA の用量を医療従事者がポンプに入力します。用量は、医療従事者が変更するか、あるいは、あなたが医療従事者と一緒にいる場合に限って変更することができます。
- 医療従事者から指示を受けない限り、DUOPA の使用を中止したり、用量を変更したり**しないでください。**発熱、錯乱、または重度の筋硬直などの離脱症状が見られた場合、医療従事者にお知らせください。
- DUOPA 注入ができない場合に備えて、予備の経口カルビドパ／レボドパ即放（IR）錠を保管してください。
- DUOPA は、PEG-J と呼ばれる胃に取り付けたチューブを通じて、16 時間をかけて連続的に投与します。小型ポンプ（CADD-Legacy 1400）を使用して、PEG-J チューブを通じて薬剤カセットから DUOPA を注入します。
- あなたに処方された DUOPA の用量は次の 3 つの部分に分けられます：
  - 朝の用量
  - 持続的用量

- 追加用量

- DUOPA は、経鼻空腸（NJ）チューブと呼ばれる鼻に取り付けたチューブを通じて、短時間で投与することもできます。
- CADD-Legacy 1400 携帯型注入ポンプは、PEG-J チューブを通じて DUOPA を投与するために使用します。ポンプの使用方法に関する詳しい説明については、CADD-Legacy 1400 携帯型注入ポンプに添付された**使用説明書**をご覧ください。
- DUOPA は、薬剤投与の際にポンプに接続する小さなプラスチック製容器（カセット）に入れて提供されます。
  - カセットは **1** 回だけ使用可能です。開封したカセットを再度使用してはいけません。
  - **16** 時間を超えてカセットを使用しないでください。
  - たとえカセット内に薬剤が多少残っていたとしても、注入が終了したらカセットを廃棄してください。
- **16** 時間の注入時間が終了したら、PEG-J チューブからポンプを取り外してください。常温の水を入れたシリンジを使って PEG-J チューブに通水してください。シリンジを使った PEG-J チューブの詳しい通水方法については「**使用説明書**」をご覧ください。
- 毎日の DUOPA 注入後、通常どおり処方に従って夜間に経口カルビドパ／レボドパ錠を服用してください。
- 何らかの理由により **16** 時間の注入中において 2 時間超にわたって DUOPA 注入を中断する場合、医療従事者に知らせるとともに、DUOPA 注入を再開できるまで、処方に従って経口カルビドパ／レボドパ錠を服用してください。
- DUOPA 注入の中断が 2 時間未満の場合、経口カルビドパ／レボドパ錠を服用する必要はありませんが、医療従事者が DUOPA の追加用量を投与するように指示することがあります。

DUOPA の使用中において、どのようなことを避ける必要がありますか？

- DUOPA があなたにどのような影響を及ぼすかがわかるまで、自動車等の運転や機械の操作などを行っては**いけません**。遅くとも治療開始から 1 年が経過するまでに、DUOPA によって眠気や居眠りが突然起きることがあります。

DUOPA の使用によって起きる可能性がある副作用は何ですか？

DUOPA を使用すると、以下に挙げる重大な副作用が現れることがあります：

- **「DUOPA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？」をご覧ください。**
- **日常生活動作中における居眠り。**DUOPA は、自動車等の運転や会話、食事などの日常生活動作の最中に居眠りを引き起こすことがあります。
  - 前触れもなく居眠りが始まる可能性があります。
  - DUOPA 使用者の中には、自動車等の運転中に居眠りをしたために事故を起こした人もいます。

    DUOPA があなたにどのような影響を及ぼすかがわかるまで、自動車等の運転や機械の操作を行っては**いけません**。

    睡眠薬、抗うつ薬、または抗精神病薬など、眠気を催す可能性があるその他の薬剤を服用している場合、医療従事者にお知らせください。
- **急に座ったり、立ち上がったりした時の低血圧。**DUOPA があなたにどのような影響を及ぼすかがわかるまで、座っていたり、横になっていたりした後ではゆっくりと立ち上がってく

ださい。これにより、DUOPA 使用中において以下の症状を予防できることがあります：
  - 浮動性めまい
  - 悪心
  - 発汗
  - 失神
- **存在しないものが見える、実際にはしない音が聞こえる、または、実際にはない感覚がある（幻覚）。**DUOPA を使用する患者では幻覚が現れることがあります。幻覚が現れた場合、医療従事者にお伝えください。
- **異常な衝動。**DUOPA など、特定のパーキンソン病治療薬を使用する一部の患者において、ギャンブルや飲食、買い物をせずにはいられない、性衝動が高ぶるなどの問題が報告されています。
  異常な衝動や行動にあなたや家族が気づいた場合、医療従事者に相談してください。
- **うつ病および自殺。**DUOPA はうつ病を引き起こしたり、うつ病を悪化させたりすることがあります。あなたの気分や行動、思考、感情の急激な変化に十分注意してください。あなたの気分が落ち込んだり、自殺を考えたりした場合、直ちに医療従事者に連絡してください。
- **制御できない身体の急激な動き（ジスキネジア）。**ジスキネジアを発症した場合やジスキネジアが悪化した場合には医療従事者にお伝えください。ジスキネジアは、パーキンソン病をコントロールする DUOPA またはその他の薬剤の調節が必要なことを示している可能性があります。
- **指や足に力が入らない、もしくは痺れる状態が進行する。または指や足の感覚がなくなる（ニューロパチー）。**
- **心臓発作またはその他の心臓障害。血圧上昇、心拍の増加、不規則な心拍、または胸痛を生じた場合には医療従事者にお知らせください。**
- **皮膚癌（黒色腫）。**パーキンソン病患者では、パーキンソン病でない場合に比べて黒色腫が発生する確率が高い可能性があります。黒色腫の発生確率が高い原因が DUOPA などのパーキンソン病治療薬にあるのか、あるいはパーキンソン病自体にあるのかは不明です。DUOPA を使用する患者は、適切な資格を有する医療従事者により、黒色腫に関して皮膚の定期的な検査を受ける必要があります。
- **血液検査異常。**DUOPA は、特定の血液検査、特に特定のホルモンおよび腎機能血液検査において異常を生じることがあります。
- **眼圧上昇の悪化（緑内障）。**DUOPA の開始後に眼圧の検査を受けてください。
- **最も多く認められる DUOPA の副作用は以下のとおりです：**
  - 下肢および足部の腫脹
  - 悪心
  - 高血圧
  - うつ病
  - 口腔内痛および咽喉痛

以上の症状のいずれかが発生した場合、直ちに医療従事者に連絡するか、あるいは治療を受けてください。医療従事者は、DUOPA の投与を中止するように指示し、必要に応じて DUOPA の中止方法をお知らせします。

副作用で困ったり、副作用が続いたりする場合には医療従事者にお伝えください。

上記以外にも、DUOPA の使用によって副作用が現れることがあります。詳しい情報については医療従事者または薬剤師までお尋ねください。

副作用に関して医学的なアドバイスを受けたい場合には医師にお問い合わせください。FDA（電話：1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

DUOPA をどのように保管する必要がありますか？

- DUOPA は冷蔵庫内において 36°F～46°F（2°C～8°C）で保管してください。凍らせてはいけません。
- 室温で使用してください。使用の 20 分前に DUOPA カセット 1 個を冷蔵庫および箱から取り出してください。DUOPA は室温で使用してください。室温で使用しないと、正しい用量の薬剤を投与できない可能性があります。
- カセットは、使用するまで箱に入れて遮光保存してください。
- カセットに印刷された使用期限までに DUOPA を使用してください。

DUOPA およびすべての医薬品は、お子様の手の届かない場所に保管してください。

DUOPA の安全かつ効果的な使用に関する一般情報。

医薬品は、患者向け医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない症状・状態に対して DUOPA を使用しないでください。あなたと同じ症状を示す場合であっても、他人に DUOPA を提供してはいけません。有害な影響が現れる場合があります。

この患者向け医薬品ガイドは、DUOPA に関する最も重要な情報をまとめたものです。より詳しい情報を知りたい場合には、医療従事者にご相談ください。医療従事者向けに作成された DUOPA に関する情報については、医療従事者または薬剤師までお尋ねください。

より詳しい情報については、www.DUOPA.com をご覧になるか、あるいは電話（1-844-386-4968）でお問い合わせください。

DUOPA に含まれている成分は何ですか？

有効成分：カルビドパおよびレボドパ

添加物：カルメロースナトリウムおよび精製水

この患者向け医薬品ガイドは、米国食品医薬品局の承認を取得しています。

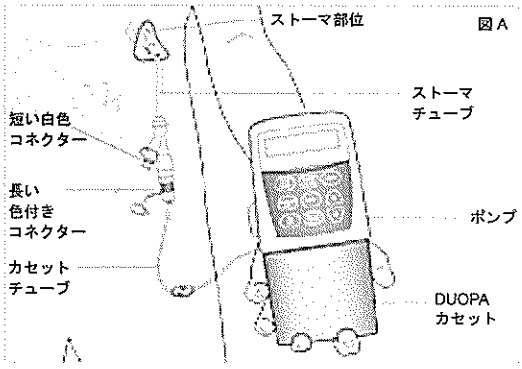
発売元：
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, USA

03-A939 改訂：2015 年 1 月

DUOPA 使用説明書
（カルビドパおよびレボドパ）配合腸注剤

本説明書は、医療従事者がお渡ししたその他の説明書と一緒に使用してください。DUOPA の使用を開始する前に患者向け医薬品ガイドをお読みください。また、新たに薬を処方してもらった場合には、毎回、同ガイドを読み直してください。

ご質問や問題がありましたら、DUOPA サポート（無料通話：1-844-386-4968）までご連絡ください。



長い色付きコネクターに接続した胃へのチューブを通じて DUOPA を投与するためには、CADD-Legacy® 1400 ポンプを使用します。経腸栄養は、短い白色コネクターのみによって投与します（**図 A を参照**）。

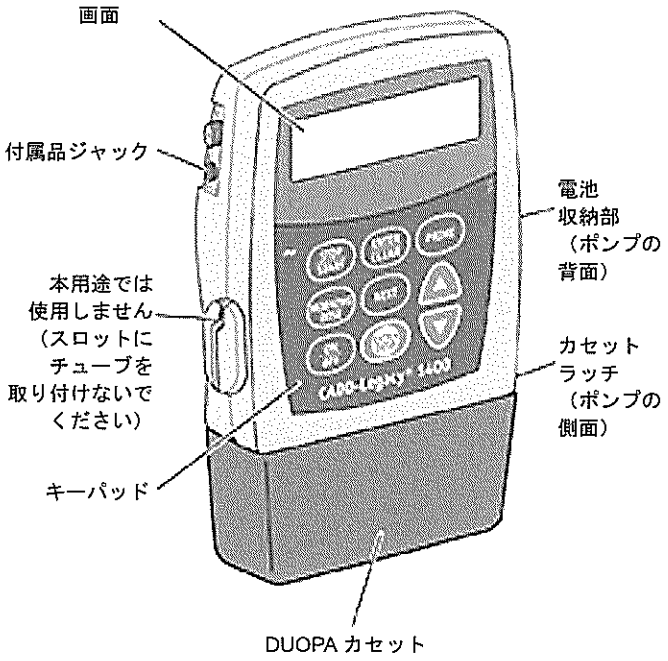
本使用説明書では、CADD-Legacy®モデル 1400 ポンプのみについて説明します。CADD-Legacy®ポンプにはその他のモデルもあります。ポンプ背面のラベルを読み、使用するポンプがモデル 1400 ポンプであることを確認してください。

医療従事者は、あなた個人に合わせて DUOPA を処方しています。医療従事者が CADD-Legacy® 1400 ポンプに処方をプログラミングします。CADD-Legacy®1400 ポンプは DUOPA と一緒に使用することが承認されています。DUOPA は、CADD-Legacy® 1400 ポンプに取り付けるカセットに入った薬剤として提供されます。

ポンプは、以下の **3** 種類の方法で DUOPA を投与します：
- 持続定量注入：ポンプが起動している間、1 日を通じて一定量の DUOPA を投与します
- 朝の用量：毎朝、多量の DUOPA を投与します
- 追加用量：1 日を通じて、必要に応じて少量の DUOPA を投与します

上記の投与を行うためには以下のものが必要です：
- ポンプ
- DUOPA カセット
- 25 セントなどの硬貨
- キャリーバッグ
- シリンジ
- シリンジコネクター
- 常温の水

CADD-Legacy • 1400 ポンプ



キーの説明

ポンプを起動および停止する場合に使用します。警報音を止めるためにも使用します。

プログラミングの際に新たな値を保存する場合に使用します。

チューブに DUOPA を充填する場合に使用します。

注：PRIME キーは医療従事者のみが使用します。

朝の用量を投与する場合に使用します。

ある画面から次の画面に進む場合に使用します。警報音を止めるためにも使用します。

数値を上げる場合に使用します。

数値を下げる場合に使用します。

ポンプを使用していない時に省電力モードにする場合や、通常の電力モードに戻す場合に使用します。

DUOPA の追加用量の投与に使用します（投与が認められている場合）。

画面

画面はプログラミングの情報およびメッセージを表示します。通常、ポンプが表示するメイン画面では以下の内容を示します：

起動時：
ポンプの状態 → RUN → 電池の状態（例えば、電池残量が少なくなると LowBat を表示します）

停止時：
ポンプの状態 → STOPPED

DUOPA カセット

使い捨ての DUOPA カセットは、CADD-Legacy®1400 ポンプとともに使用します。

電池収納部

電池収納部には**単 3** 電池 2 個が入ります。

カセットラッチ

カセットラッチによって DUOPA カセットをポンプに固定します。

以下の警告および使用上の注意に従わない場合、症状の再発、ポンプの破損、重大な傷害のほか、ごくまれに死亡に至ることがあります。

警告

- 医療従事者からトレーニングを受けた後、使用説明書に記載された方法のみによってポンプを使用してください。
- 爆発の危険を避けるため、引火性・可燃性ガスのそばでポンプを**使用しないでください。**
- DUOPA と一緒に使用することが承認されている延長セットのみを使用し（DUOPA の全処方情報を参照）、使用上のすべての警告および注意を慎重に確認してください。
- 常に交換用の新しい電池を用意してください。電源が失われると DUOPA は投与されません。
- ポンプを落としたり、ぶつけたりすると、電池収納部の蓋やタブが壊れることがあります。電池が正しく固定されないため、電池収納部の蓋やタブが壊れた場合にはポンプを**使用しないでください。**電池が固定されない場合、電源が失われ、DUOPA が送出されないことがあります。
- ポンプを落としたり、ぶつけたりした場合、ポンプが破損していないかどうかチェックしてください。ポンプが破損した場合や正しく動作しない場合には、ポンプを**使用しないでください。**
- 電池収納部の蓋とポンプケースとの間に隙間がある場合、蓋が正しく固定されていないことを示しています。電池収納部の蓋が外れていたり、緩んでいたりすると、電池が正しく固定されません。その結果、電源が失われ、DUOPA が送出されないことがあります。
- ポンプの精度を確保し、ポンプが正しく動作するようにするため、DUOPA カセットのみを使用してください。DUOPA カセットを正しく取り付けてください。DUOPA カセットが外れていたり、正しく取り付けられていなかったりすると、DUOPA 投与に支障を来すことがあります。

注意

- Smiths Medical のポンプ用付属品および交換部品のみを使用してください。他のブランドの部品などを使用すると、ポンプの動作に悪影響を及ぼすことがあります。
- 温度 36°F（2°C）未満または 104°F（40°C）超の環境でポンプを**使用しないでください。**
- 温度−4°F（−20°C）未満または 140°F（60°C）超の環境でポンプを**保管しないでください。**DUOPA カセットを取り付けた状態でポンプを**保管しないでください。**ポンプを保管する際には、提供された保護用カセットを使用してください。
- 相対湿度 20%未満または 90%超の環境でポンプを**保管しないでください。**
- ポンプを洗浄液や水の中につけたり、ポンプ、キーパッド、または電池収納部を溶液で**濡らしたりしないでください。**
- アセトンなどのプラスチック溶剤や研磨洗浄剤を使ってポンプを**清掃しないでください。**
- 再充電可能なニッケルカドミウム（NiCd）電池やニッケル水素（NiMH）電池を**使用しないでください。**炭素亜鉛（ヘビーデューティー）電池を使用しないでください。これらの電池ではポンプの正しい動作に十分なパワーが得られません。
- 電池を取り付けたまま、長期間にわたってポンプを**保管しないでください。**電池の液漏れによってポンプを損傷することがあります。

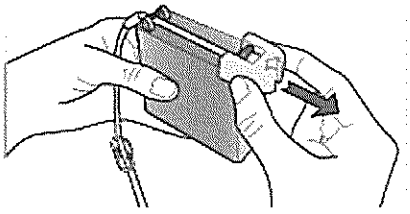
朝の手順

- **DUOPA カセットが入った DUOPA の箱を冷蔵庫から取り出します。箱に表示された使用期限を確認します。使用期限を過ぎていた場合、カセットを使用しないでください。**
- **箱から DUOPA カセットを取り出します。**残りのカセットが入った箱を冷蔵庫に戻します。使用期限を過ぎていた場合や、カセットが損傷していたり、カセットが空だったりした場合には、カセットを**使用しないでください。使用前に 20 分間、DUOPA カセットを室温下で放置してください。**
- 各 DUOPA カセットは、冷蔵庫から取り出した後、最長 **16** 時間使用可能です。

警告：ポンプが正しく動作するように、DUOPA カセットのみを使用してください。

1) カセットクリップを取り外します（図 B を参照）：

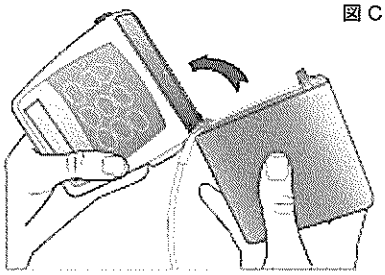
図 B



- クリップのスロットからカセットチューブを取り外します。
- カセット上部からスライドして外すように、カセットからクリップを引き抜きます。

2) ポンプに DUOPA カセットを取り付けます（図 C を参照）：

図 C



- ラッチを上側にしてポンプを持ちます。
- チューブが下側を向くように DUOPA カセットを持ちます。
- DUOPA カセットのフックをポンプ底面のヒンジピンに挿入します。

3) DUOPA カセットをポンプに固定します：

図 D

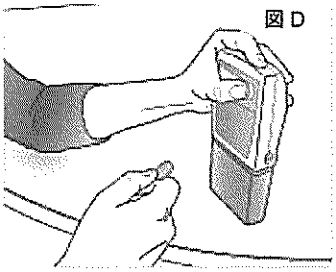
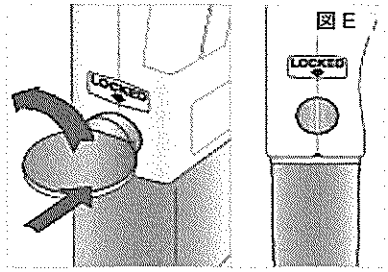


図 E

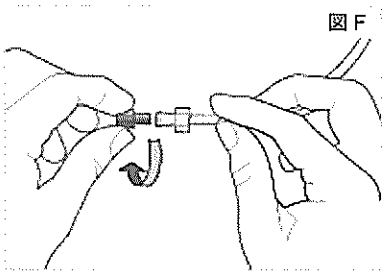


- 平らな面で、ポンプと DUOPA カセットを直立した状態に保ちます。
- DUOPA カセットがポンプにしっかりとはまるまで、ポンプを押し下げます（**図 D を参照**）。
- ラッチが矢印と一直線になるまで、硬貨でラッチを反時計回りに回します（**図 E を参照**）。

警告：DUOPA カセットを正しく取り付けてください。カセットが外れていたり、正しく取り付けられていなかったりすると、DUOPA 投与に支障を来すことがあります。

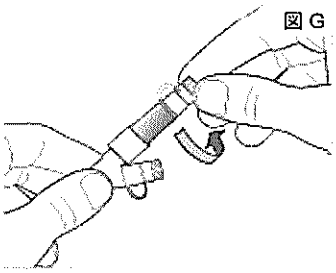
4) **カセットチューブ先端の赤色キャップを取り外します（図 F を参照）。**カセットを捨てる時に使用しますので、赤色キャップを保管しておいてください。

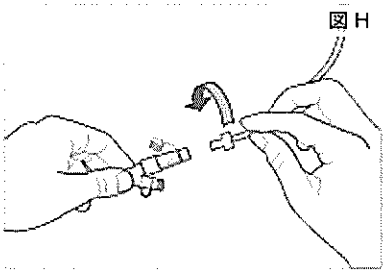
警告：赤色キャップを胃チューブに取り付けないでください。DUOPA の流れが遮断されます。


図 F

5) **胃チューブをカセットチューブに接続します：**

- 胃チューブをしっかりと握りながら、長い色付きコネクター先端の白色キャップを回して外します（**図 G を参照**）。**警告：胃チューブを回さないでください。**
- カセットチューブを長い色付きコネクターの先端に接続します（**図 H を参照**）。**短い白色コネクターに接続しないでください。**


図 G

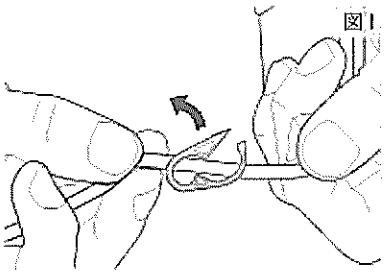

図 H

6) **ポンプの電源を入れます：**

- 画面表示が現れるまで ON OFF を押し続けます。
- ポンプが設定を確認しているため、約 **30** 秒お待ちください。
- 画面の STOPPED 表示を確認します。

ポンプの状態：ポンプの電源は入りましたが、まだ DUOPA を送出していません。

7) **チューブのねじれやクランプの閉鎖をチェックします。必要に応じてねじれを直し、クランプを開放します（図 I を参照）。**


図 I

8) ポンプを起動します：

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、(STOP START) を押し続けます。
- ポンプが動作を開始するまで約 **15** 秒お待ちください。
- 画面の RUN 表示を確認します。

ポンプの状態：ポンプが動作しています。医療従事者のプログラミングに従って DUOPA の送出が始まります。ポンプが起動しない場合、画面にメッセージが表示されます。**22 ページの警報音およびメッセージ**を参照してください。

朝の用量の送出には 10 分～30 分を要します。朝の用量の送出を開始するためには、Morning Dose のキーを 2 回押す必要があります。

注：朝の用量を送出できない場合、前回の朝の用量投与からの時間が短すぎることが原因の可能性があります。さらに待てば送出可能になることがあります。朝の用量投与の間隔は医療従事者が決定します。

9) キーを 1 回押すと、画面に朝の用量が表示されます。

- MORNING DOSE を押します。
- 画面の Morning Dose x.x ml 表示を確認します。画面上の数値は、医療従事者があなたに処方した DUOPA の朝の用量です。

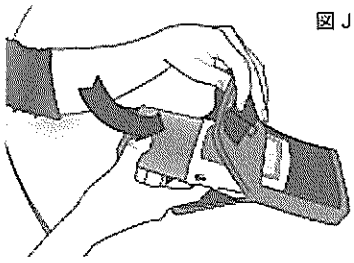
10) キーをもう 1 回押すと、朝の用量の送出を開始します。

- 朝の用量を送出するためには、MORNING DOSE をもう 1 回押します。
- 画面 Morning Dose x.x ml は、朝の用量の残り未送出分を表示します。

ポンプの状態：朝の用量の送出が終了すると、ポンプは持続定量注入を自動的に送出し始めます。画面に **RUN** と表示されます。以上で朝の手順による DUOPA 送出は完了です。

11) ポンプをキャリーバッグに収納します（図 J を参照）。

図 J



12) バッグを肩または首からかけます：

- バッグのストラップを肩または首にかけてください（**図 K を参照**）。
- ポンプが正しい方向を向いていることを確認します（**図 L を参照**）。

図 K

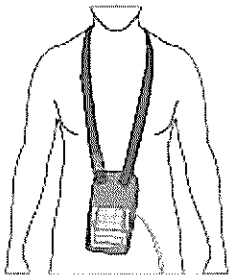
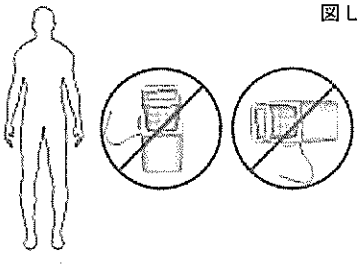


図 L



追加用量

追加用量

1) DUOPA の追加用量を投与します：

注：追加用量を送出できない場合、前回の追加用量投与からの時間が短すぎることが原因の可能性があります。さらに待てば送出可能になることがあります。追加用量投与の間隔および追加用量の DUOPA の量は医療従事者が決定します。

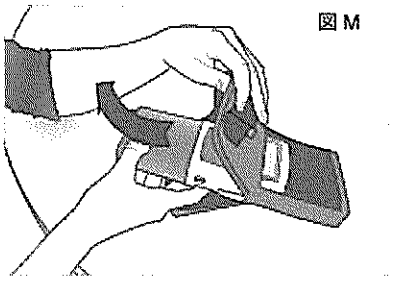
- 画面の RUN 表示を確認します。
- 

を押します。
- ブザー音が 2 回鳴ります。
- 画面に Dose が表示されます。

ポンプの状態：ポンプは追加用量を送出しています。送出が終了すると、画面に **RUN** と表示され、持続定量注入を引き続き行います。

DUOPA カセットの交換の説明については、12 ページをご覧ください。

夕方の手順


図 M

必要なもの：
- シリンジ 1 個
- シリンジコネクター1 個
- 常温の水
- 25 セントなどの硬貨 1 枚

1) キャリーバッグからポンプを取り出します（図 M を参照）。

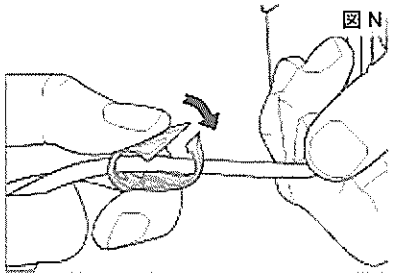
2) 持続定量注入を停止します：

- 画面にダッシュ記号が 3 つ表示され、その後消えるまで、(STOP START) を押し続けます。
- 画面の STOPPED 表示を確認します。

3) ポンプの電源を切ります：

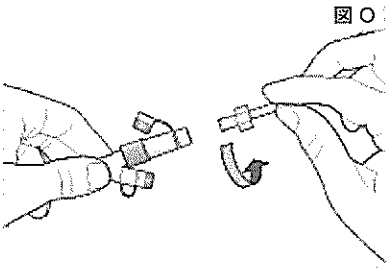
- 画面にドット記号が 3 セット表示され、その後消え、さらに画面の電源が消えるまで、(ON OFF) を押し続けます。
- 画面が消えていることを確認します。

4) クランプでカセットチューブを閉鎖します（図 N を参照）。


図 N

5) チューブを取り外します：

- カセットチューブを回し、長い色付きコネクターからチューブを取り外します（図 O を参照）。警告：胃チューブを回さないでください。
- カセットチューブに赤色キャップを再び取り付けます。

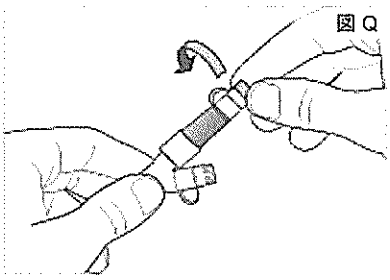

図 O

6) 長い色付きコネクターに通水します：

図 P



図 Q



- シリンジコネクターを長い色付きコネクターに接続します。
- 常温の水道水または飲料水をシリンジに充填します。**熱湯を使用しないでください。胃腸の壁がやけどを負う恐れがあります。**
- シリンジをシリンジコネクターに接続します（**図 P を参照**）。破損する恐れがありますので、シリンジコネクターを**強く締めすぎないでください。**亀裂や破損が見られる場合、シリンジコネクターを**使用しないでください。**
- シリンジプランジャーを押し、チューブに通水します。チューブの通水が難しい場合、シリンジを強引に**押さないでください。**チューブに通水できなかったり、難しかったりする場合には、医療従事者にご連絡ください。
- シリンジとシリンジコネクターを取り外します。
- 長い色付きコネクターに白色キャップを再び取り付けます（**図 Q を参照**）。

7) 短い白色コネクターに通水します：

図 R

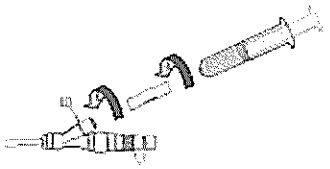
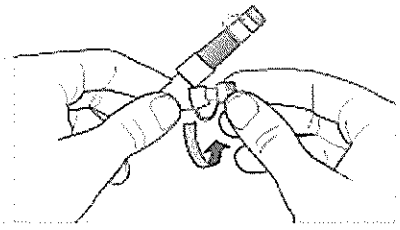


図 S

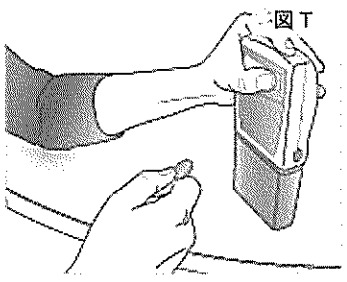


- 短い白色コネクターから白色キャップを回して外します。
- シリンジコネクターを短い白色コネクターに接続します。
- 常温の水道水または飲料水をシリンジに充填します。**熱湯を使用しないでください。胃腸の壁がやけどを負う恐れがあります。**
- シリンジをシリンジコネクターに接続します（**図 R を参照**）。破損する恐れがありますので、シリンジコネクターを**強く締めすぎないでください。**亀裂や破損が見られる場合、シリンジコネクターを**使用しないでください。**
- シリンジプランジャーを押し、チューブに通水します。
- シリンジとシリンジコネクターを取り外します。
  短い白色コネクターに白色キャップを再び取り付けます（**図 S を参照**）。

8) DUOPA カセットをポンプから取り外します：

- 平らな面で、ポンプと DUOPA カセットを直立した状態に保ちます（**図 T を参照**）。
- ラッチが外れるまで、硬貨でラッチを時計回りに回します（**図 U を参照**）。
- DUOPA カセットをポンプから取り外します。

図 T



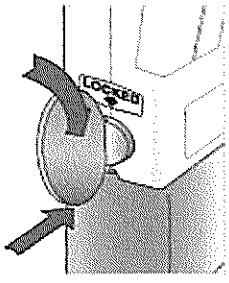
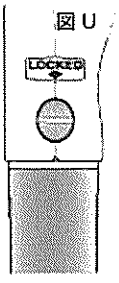


図 U

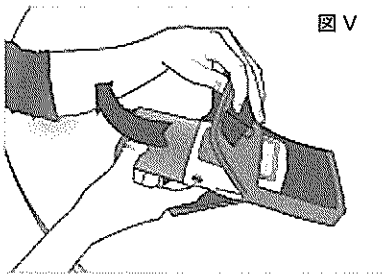


DUOPA カセットの交換

- **DUOPA カセットが入った DUOPA の箱を冷蔵庫から取り出します。**
  箱に表示された使用期限を確認します。使用期限を過ぎていた場合、カセットを使用しないでください。
- **箱から DUOPA カセットを取り出します。残りのカセットが入った箱を冷蔵庫に戻します。使用期限を過ぎていた場合や、カセットが損傷していたり、カセットが空だったりした場合には、カセットを使用しないでください。使用前に 20 分間、DUOPA カセットを室温下で放置してください。**
- 各 DUOPA カセットは、冷蔵庫から取り出した後、最長 **16** 時間使用可能です。

警告：ポンプが正しく動作するように、DUOPA カセットのみを使用してください。

1) **キャリーバッグからポンプを取り出します（図 V を参照）。**


図 V

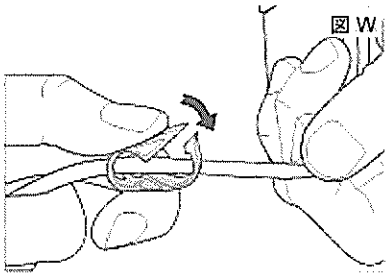
2) **持続定量注入を停止します：**

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、(STOP START) **を押し続けます。**
- 画面の [STOPPED] 表示を確認します。

3) **ポンプの電源を切ります：**

- 画面にドット記号が **3** セット表示され、その後消え、さらに画面の電源が消えるまで、(ON OFF) **を押し続けます。**
- 画面が消えていることを確認します。

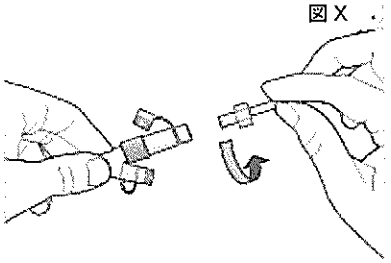
4) **クランプでカセットチューブを閉鎖します（図 W を参照）。**


図 W

5) チューブを取り外します：

- カセットチューブを回し、長い色付きコネクターからチューブを取り外します（図 X を参照）。警告：胃チューブを回さないでください。
- カセットチューブに赤色キャップを再び取り付けます。

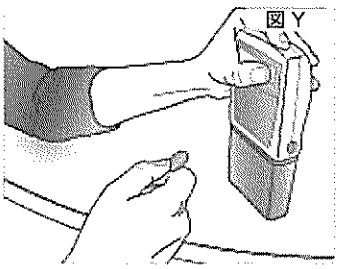
図 X



6) DUOPA カセットをポンプから取り外します：

- 平らな面で、ポンプと DUOPA カセットを直立した状態に保ちます（図 Y を参照）。
- ラッチが外れるまで、硬貨でラッチを時計回りに回します（図 Z を参照）。
- DUOPA カセットをポンプから取り外します。

図 Y



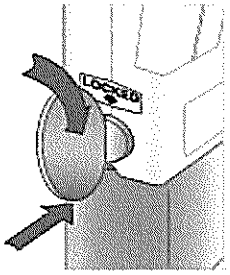
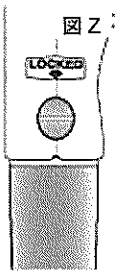


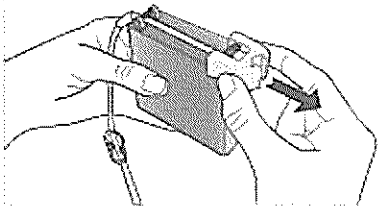
図 Z



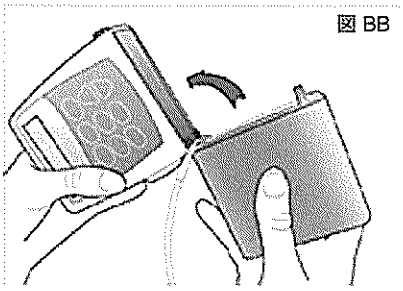
7) 新しい DUOPA カセットのカセットクリップを取り外します（図 AA を参照）：

- クリップの固定スロットからカセットチューブを取り外します。
- カセット上部からスライドして外すように、カセットからクリップを引き抜きます。

図 AA



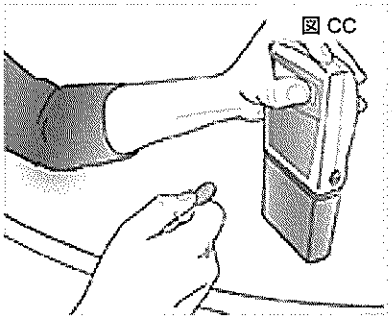
8) **ポンプに新しい DUOPA カセットを取り付けます（図 BB を参照）：**


図 BB

- ラッチを上側にしてポンプを持ちます。
- チューブが下側を向くように DUOPA カセットを持ちます。
- DUOPA カセットのフックをポンプ底面のヒンジピンに挿入します。

9) **新しい DUOPA カセットをポンプに固定します：**

- 平らな面で、ポンプと DUOPA カセットを直立した状態に保ちます。
- DUOPA カセットがポンプにしっかりとはまるまで、ポンプを押し下げます（**図 CC を参照**）。
- ラッチが矢印と一直線になるまで、硬貨でラッチを反時計回りに回します（**図 DD を参照**）。


図 CC

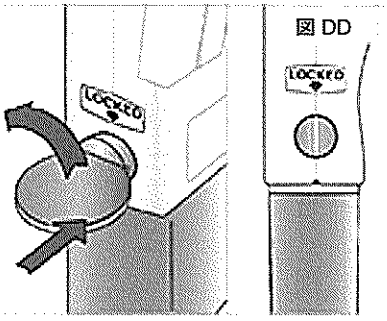
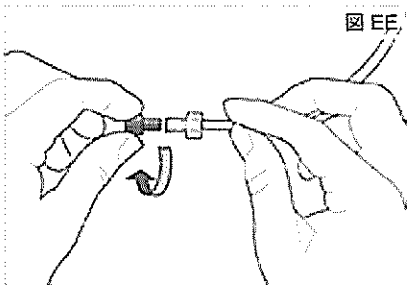


図 DD

警告:DUOPA カセットを正しく取り付けてください。カセットが外れていたり、正しく取り付けられていなかったりすると、DUOPA 投与に支障を来すことがあります。

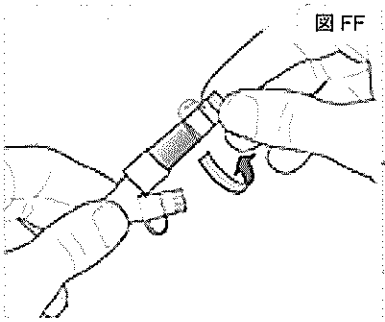
10) **カセットチューブ先端の赤色キャップを取り外します（図 EE を参照）。**
カセットを捨てる時に使用しますので、赤色キャップを保管しておいてください。

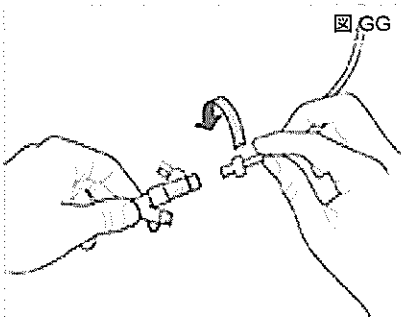
警告：DUOPA の流れが遮断されるため、赤色キャップを胃チューブに取り付けないでください。


図 EE

11) **胃チューブをカセットチューブに接続します：**

- 胃チューブをしっかりと握りながら、長い色付きコネクター先端の白色キャップを回して外します（**図 FF を参照**）。**警告：胃チューブを回さないでください。**
- カセットチューブを長い色付きコネクターの先端に接続します（**図 GG を参照**）。**短い白色コネクターに接続しないでください。**


図 FF

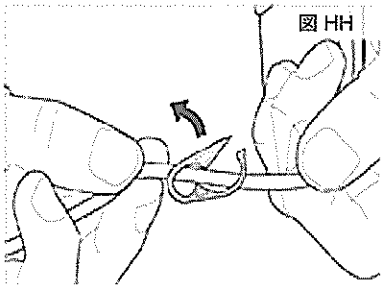

図 GG

12) **ポンプの電源を入れます：**

- 画面表示が現れるまで (ON OFF) を押し続けます。
- ポンプが設定を確認しているため、約 **30** 秒お待ちください。
- 画面の [STOPPED] 表示を確認します。

ポンプの状態：ポンプの電源は入りましたが、DUOPA を送出していません。

13) **チューブのねじれやクランプの閉鎖をチェックします。必要に応じてねじれを直し、クランプを開放します（図 HH を参照）。**

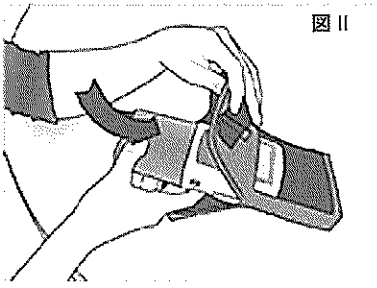

図 HH

14) **ポンプを起動します：**

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、 (STOP START) を押し続けます。
- ポンプが動作を開始するまで約 **15** 秒お待ちください。
- 画面の [RUN] 表示を確認します。

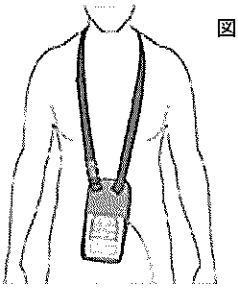
ポンプの状態：ポンプが動作しています。

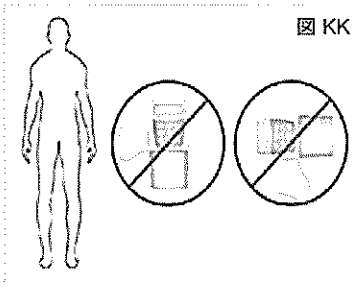
15) **ポンプをキャリーバッグに収納します（図 II を参照）。**


図 II

16) **バッグを肩または首からかけます：**

- バッグのストラップを肩または首にかけてください（図 **JJ** を参照）。
- ポンプが正しい方向を向いていることを確認します（図 **KK** を参照）。


図 JJ


図 KK

電池の交換：

画面に **LowBat**（電池残量低下）または **Battery Depleted**（電池切れ）が表示されたら、電池を交換してください。DURACELL®またはEVEREADY® ENERGIZER®など、**単 3** の新しいアルカリ電池 **2** 個を使用します。電池を外した際でも、ポンプは重要な情報をすべて保存しています。

警告：

- **常に交換用の新しい電池を用意してください。**電源が失われると DUOPA は投与されません。
- **ポンプを落としたり、ぶつけたりすると、電池収納部の蓋やタブが壊れることがあります。**電池が正しく固定されないため、電池収納部の蓋やタブが壊れた場合には**ポンプを使用しないでください** 。電池が固定されない場合、電源が失われ、DUOPA が送出されないことがあります。
- **電池収納部の蓋とポンプケースとの間に隙間がある場合、蓋が正しく固定されていません。**電池収納部の蓋が外れていたり、緩んでいたりすると、電池が正しく固定されません。その結果、電源が失われ、DUOPA が送出されないことがあります。

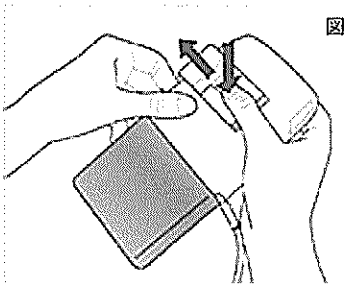
注意：

- **再充電可能なニッケルカドミウム（NiCd）電池やニッケル水素（NiMH）電池を使用しないでください。炭素亜鉛（ヘビーデューティー）電池を使用しないでください。**これらの電池ではポンプの正しい動作に十分なパワーが得られません。
- **電池を取り付けたまま、長期間にわたってポンプを保管しないでください。**電池の液漏れによってポンプを損傷することがあります。

1) **ポンプが停止したことを確認します。**

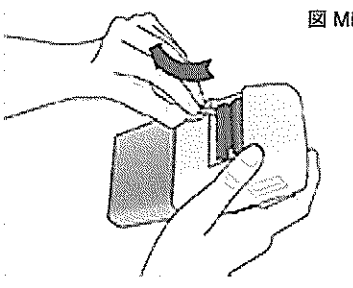
2) **電池収納部の蓋がポンプから完全に外れるまで、矢印ボタンを押し続けながら蓋をスライドさせます（図 LL を参照）。**

図 LL



3) **使用済みの電池を取り外します（図 MM を参照）。**

図 MM



4) **電池収納部に新しい電池を取り付けます。**

注：図に従って、電池収納部に電池を正しく入れてください。電池を反対向きに入れた場合、画面には引き続き何も表示されません。電池収納部の図と電池の＋およびーのマークが一致することを確かめながら電池を入れ直してください。

5) **ブザー音が鳴ります。**

ポンプの状態：ポンプの電源が入っています。一連の電源投入時処理が始まり、ポンプは電子的な自己診断を行います。その後、電源投入時処理が終了すると、ポンプはブザー音を 6 回鳴らします。画面の全表示記号、ソフトウェアのバージョン、および各設定が短時間表示されます。

ブザー音が鳴らず、画面が消えている場合には、ポンプの電源が入っていません。電池が正しく入っていることを確認してください。

6) **当初閉じていた位置まで、ポンプ上で電池収納部の蓋をスライドさせて戻します（図 NN を参照）。**

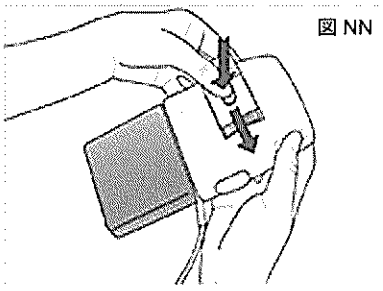


図 NN

朝の用量の変更 1-3

医療従事者は、朝の用量および持続定量注入の用量を変更できるようにポンプを設定していることがあります（ロックレベル 1）。医療従事者による許可およびトレーニングを受けた場合を除き、薬剤の用量を自分で変更しないでください。

朝の用量および持続定量注入の用量をいつ変更するかについては、医療従事者とご相談のうえ決めてください。医療従事者から指示を受けた場合を除き、追加用量を変更しないでください。追加用量の変更が必要な場合には、医療従事者から指示します。

朝の用量の変更

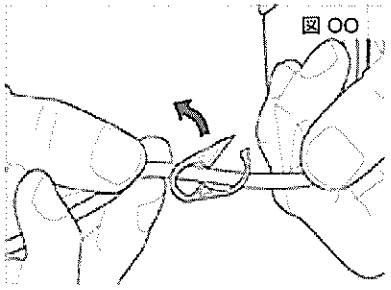
警告：Prime ボタンを使用しないでください。プライミングは医療従事者のみが実施します。

1) **ポンプの電源を入れます：**

- 画面表示が現れるまで（ON OFF）を押し続けます。
- ポンプが設定を確認しているため、約 **30** 秒お待ちください。
- 画面の [STOPPED] 表示を確認します。

ポンプの状態：ポンプの電源は入りましたが、まだ DUOPA を送出していません。

2) **チューブのねじれやクランプの閉鎖をチェックします。必要に応じてねじれを直し、クランプを開放します（図 OO を参照）。**



3) **ポンプを起動します：**

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、（STOP START）を押し続けます。
- ポンプが動作を開始するまで約 **15** 秒お待ちください。
- 画面の [RUN] 表示を確認します。

ポンプの状態：ポンプが動作しています。

4) 朝の用量を変更します：

a. 

を 1 回押します。

b. 画面の 

表示を確認します。

c.  または  を押し、望ましい朝の用量を選択します。

d. 

を押し、朝の用量を保存します。

e. 正しい朝の用量が画面に表示されていることを確認します。用量が誤っている場合、**ステップ 4c～4e** を繰り返します。

5) 朝の用量を送出します：

- 

を 1 回押します。

注：画面に「**Value not saved**」（値が保存されていない）と表示された場合、**NEXT** を押した後、**ステップ 4c～4e** を繰り返します。

- 画面 

は、朝の用量の残り未送出分を表示します。

ポンプの状態：朝の用量の送出が終了すると、ポンプは持続定量注入を送出し始めます。画面に **RUN** と表示されます。

注：朝の用量を送出できない場合、前回の朝の用量投与からの時間が短すぎることが原因の可能性があります。さらに待てば送出可能になることがあります。朝の用量投与の間隔は医療従事者が決定します。

持続定量注入の用量の変更

1) 持続定量注入を停止します：

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、 (STOP START) を押し続けます。
- 画面の [STOPPED] 表示を確認します。

2) 持続定量注入の用量を変更します：

a. (NEXT) を **2** 回押します。

b. 画面の [Continuous Rate x.x ml/hr] 表示を確認します。

c. (▲) または (▼) を押し、望ましい持続定量注入の用量を選択します。

d. (ENTER CLEAR) を押し、持続定量注入の用量を保存します。

e. 望ましい持続定量注入が画面に表示されていることを確認します。用量が誤っている場合、**ステップ 2c～2e** を繰り返します。

3) ポンプを起動します：

- 画面にダッシュ記号が **3** つ表示され、その後消えるまで、 (STOP START) を押し続けます。

注：画面に「**Value not saved**」（値が保存されていない）と表示された場合、**NEXT** を押した後、**ステップ 2c～2e** を繰り返します。

- ポンプが動作を開始するまで約 **15** 秒お待ちください。
- 画面に [RUN] が表示されます。

ポンプの状態：ポンプが動作しています。

メモ

警報音およびメッセージ

以下の表に、ポンプが発する一般的な警報音の一部を示します。すべての警報音について、NEXT を押して警報音を止める前に画面表示を読んでください。

画面表示：	警報音：	意味	対応
Error（エラー）	2 種類の音質の警報音	ポンプのエラーが発生しました。	医療従事者に連絡してください。
High Pressure（圧力上昇）	2 種類の音質の警報音	圧力がチューブを逆流しています。	チューブのクランプやねじれ、閉塞をチェックします。DUOPA カセットチューブから赤色キャップを取り外してあることを確認してください。必要に応じてコネクターに通水します。チューブの通水が不可能な場合、チューブが閉塞している可能性がありますので、医療従事者に連絡してください。
LowBat（電池残量低下）	5分おきに2種類の音質のブザー音が 3 回鳴ります	ポンプの電池残量が少なくなっています。	直ちに電池を交換してください。
Upstream Occlusion（上流での閉塞）	2 種類の音質の警報音	医療従事者が上流閉塞センサーを ON に設定し、DUOPA カセットの閉塞が検出された場合、この警報音が鳴ります。	DUOPA カセットを取り外します。DUOPA カセットが空かどうかを確認します。空でない場合、DUOPA カセットを再度取り付けてください。ポンプを再起動し、送出を継続します。警報音が続く場合、医療従事者に連絡してください。
画面にメッセージ表示なし	2 種類の音質の警報音	ポンプ停止後約 15 秒以内に電池が取り外されました。	新しい電池を入れて警報音を止めます。電池の取り外しが原因でない場合、警報音はすぐに止まります。

表示タイミング：	警報音：	意味	対応
画面は現在のポンプの状態を表示	2 回のブザー音（長い－短い）	DUOPA カセットがポンプに接続されていません。または、DUOPA が DUOPA カセットからポンプ機構に流れていません。 DUOPA の温度が非常に低い場合や DUOPA の粘度が非常に高い場合にも、この警報音が鳴ることがあります。	**NEXT** を押して警報音を止めます。ポンプは動作を続けます。DUOPA カセットがポンプに正しく接続され、DUOPA が流れていることを確認してください。 ポンプに取り付ける **20** 分前に、DUOPA カセットを冷蔵庫から取り出します。
Battery Depleted（電池切れ）	2 種類の音質の警報音	電池の残量がなくなりました。	新しい電池を入れます。完了したらポンプを再起動し、送出を継続します。
Key pressed, Please release（キーを押しています。キーを放してください）	2 種類の音質の警報音	キーが押され続けています。	キーを押し続けている原因を解決してください。警報音が続く場合、カセットチューブのクランプを閉じ、ポンプの使用を中止します。医療従事者に連絡してください。
No Disposable, Clamp Tubing（Disposable 検出不能。クランプでチューブを閉鎖すること）	2 種類の音質の警報音	**Disposable** は、DUOPA カセットのことを指します。**No Disposable** とは、DUOPA カセットが取り外されたことを意味します。ポンプが適切なカセット接続を検出できない状態です。	クランプでカセットチューブを閉鎖し、胃チューブから取り外します。ポンプを動作させるためには、DUOPA カセットを正しく取り付けることが不可欠です。**NEXT** を押して警報音を止めます。
No Disposable, Pump won't run（Disposable 検出不能。ポンプは動作しません）	2 種類の音質の警報音	**Disposable** は、DUOPA カセットのことを指します。ユーザーは、使い捨ての DUOPA カセットを取り付けない状態でポンプの起動を試みています。	**NEXT** を押して警報音を止めます。 ポンプを動作させるためには、DUOPA カセットを正しく取り付けることが不可欠です。
Service Due See manual（点検時期です。マニュアルを参照してください）	2 種類の音質の警報音	ポンプの点検時期です。	**NEXT** を押して警報音を止めます。ポンプは引き続き動作していますが、詳しい指示については医療従事者にお問い合わせください。

ポンプを落としたり、ポンプを硬い表面にぶつけたりした場合、どうすればよいでしょうか？

以下の項目を直ちに実行してください：

- ポンプ側面の DUOPA カセットのラッチをチェックし、ラッチの線がポンプ側面の矢印と一直線になっていることを確認してください。
- DUOPA カセットをやさしくねじる、押す、引っ張るなどして、カセットが引き続きしっかりと取り付けられていることを確認してください。
- 電池収納部の蓋をチェックし、蓋が引き続きしっかりと取り付けられていることを確認してください。

DUOPA カセットまたは電池収納部の蓋が緩んだり、損傷したりしている場合にはポンプを使用しないでください。

ポンプを直ちに停止し、チューブのクランプを閉鎖したうえで、医療従事者にご連絡ください。

ポンプを水中に落とした場合、どうすればよいでしょうか？

ポンプをうっかり水中に落とした場合、速やかにポンプを拾い上げ、タオルで拭いて乾かしたうえで、医療従事者にご連絡ください。

警告：ポンプを落としたり、ぶつけたりした場合、ポンプが破損していないかどうかチェックしてください。ポンプが破損した場合や正しく動作しない場合には、ポンプを使用しないでください。

ポンプ装着中に入浴する必要がある場合、どうすればよいでしょうか？

シャワーや入浴、水泳の前にポンプを取り外す必要があります。終わったらポンプを胃チューブに再度接続し、ポンプを再起動してください。

ポンプ装着中に医学的検査を受ける必要がある場合、どうすればよいでしょうか？

特定の医学的検査の前には、ポンプの取り外しが必要になることがあります。検査を受ける前に、DUOPA ポンプに関して担当医師と必ず相談してください。

保管

- DUOPA は冷蔵庫内において 36°F～46°F（2℃～8℃）で保管してください。
- DUOPA カセットを冷蔵庫から取り出した場合、**16** 時間以内に DUOPA を使用する必要があります。
- DUOPA カセットは使い捨てであり、たとえ薬剤が多少残っていたとしても、**16** 時間を超えて使用してはいけません。開封したカセットを再度使用してはいけません。
- カセットは、使用するまで箱に入れて遮光保存してください。

DUOPA カセットおよび電池の廃棄

- 医療従事者の指示に従って DUOPA カセットを廃棄してください。
- 適用される規制に従い、環境を汚染しない方法で使用済み電池を廃棄してください。

メモ

メモ

疑問点

本使用説明書は、米国食品医薬品局の承認を取得しています。

abbvie AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
DUOPA サポートの電話番号：1-844-386-4968

ポンプ製造元：

Smiths Medical ASD, Inc.
1265 Grey Fox Road
St. Paul, MN 55112 USA
Tel: 1-800-258-5361
www.smiths-medical.com

03-B052 改訂：2015 年 1 月

1.6.2.3　　欧州における添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, intestinal gel

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml contains 20 mg levodopa and 5 mg carbidopa monohydrate.
100 ml contain 2000 mg levodopa and 500 mg carbidopa monohydrate.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Intestinal gel.

Off white to slightly yellow gel.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of advanced levodopa-responsive Parkinson's disease with severe motor fluctuations and hyper-/dyskinesia when available combinations of Parkinson medicinal products have not given satisfactory results.

4.2 Posology and method of administration

Duodopa is a gel for continuous intestinal administration. For long-term administration, the gel should be administered with a portable pump directly into the duodenum or upper jejunum by a permanent tube *via* percutaneous endoscopic gastrostomy with an outer transabdominal tube and an inner intestinal tube. Alternatively, a radiological gastrojejunostomy may be considered if percutaneous endoscopic gastrostomy is not suitable for any reason. Establishment of the transabdominal port and dose adjustments should be carried out in association with a neurological clinic.

A temporary nasoduodenal/nasojejunal tube should be considered to determine if the patient responds favourably to this method of treatment before a permanent percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal tube (PEG-J) is placed. In cases where the physician considers this assessment is not necessary, the nasojejunal test phase may be waived and treatment initiated directly with placement of the PEG-J. The dose should be adjusted to an optimal clinical response for the individual patient, which means maximizing the functional ON-time during the day by minimizing the number and duration of OFF episodes (bradykinesia) and minimizing ON-time with disabling dyskinesia. See recommendations under *Dosage.*

Duodopa should be given initially as monotherapy. If required other medicinal products for Parkinson's disease can be taken concurrently. For administration of Duodopa only the CADD-legacy 1400 pump (CE 0473) should be used. *A manual with instructions for using the portable pump is delivered together with the pump.*

This Information is Confidential

Treatment with Duodopa using a permanent tube can be discontinued at any time by withdrawing the tube and letting the wound heal. Treatment should then continue with oral medicinal products including levodopa/carbidopa.

Dosage:
The total dose/day of Duodopa is composed of three individually adjusted doses: the morning bolus dose, the continuous maintenance dose and extra bolus doses administered over approximately 16 hours.

The drug cassettes are for single use only and should not be used for longer than 16 hours, even if some medicinal product remains. Do not reuse an opened cassette.

By the end of the storage time the gel might become slightly yellow. This does not influence the concentration of the drug or the treatment.

Morning dose: The morning bolus dose is administered by the pump to rapidly achieve the therapeutic dose level (within 10-30 minutes). The dose should be based on the patient's previous morning intake of levodopa + the volume to fill the tubing. The total morning dose is usually 5-10 ml, corresponding to 100-200 mg levodopa. The total morning dose should not exceed 15 ml (300 mg levodopa).

Continuous maintenance dose: The maintenance dose is adjustable in steps of 2 mg/hour (0.1 ml/hour). The dose should be calculated according to the patient's previous daily intake of levodopa. When supplementary medicines are discontinued the Duodopa dose should be adjusted. The continuous maintenance dose is adjusted individually. It should be kept within a range of 1-10 ml/hour (20-200 mg levodopa/hour) and is usually 2-6 ml/hour (40-120 mg levodopa/hour). The maximum recommended daily dose is 200 ml (see section 4.4). In exceptional cases a higher dose may be needed.

Example:
Daily intake of levodopa as Duodopa: 1640 mg/day
Morning bolus dose: 140 mg = 7 ml (excluding the volume to fill the intestinal tube)
Continuous maintenance dose: 1500 mg/day
1500 mg/day: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa per day
The intake is calculated over 16 hours: 75 ml/16 hours = 4.7 ml/hour.

Extra bolus doses: To be given as required if the patient becomes hypokinetic during the day. The extra dose should be adjusted individually, normally 0.5-2.0 ml. In rare cases a higher dose may be needed. If the need for extra bolus doses exceeds 5 per day the maintenance dose should be increased.
After the initial dose setting, fine adjustments of the morning bolus dose, the maintenance dose and extra bolus doses should be carried out over a few weeks.
If medically justified Duodopa may be administered during the night.
Monitoring of treatment: A sudden deterioration in treatment response with recurring motor fluctuations should lead to the suspicion that the distal part of the tube has become displaced from the duodenum/jejunum into the stomach. The location of the tube should be determined by X-ray and the end of the tube repositioned to the duodenum/jejunum.

Special Populations
Paediatric population
There is no relevant use of Duodopa in the paediatric population in the indication of advanced levodopa-responsive Parkinson's disease with severe motor fluctuations and hyper-/dyskinesia.

This Information is Confidential

Geriatric Population
There is a considerable experience in the use of levodopa/carbidopa in elderly patients. Doses for all patients including geriatric population are individually adjusted by titration.

Renal/hepatic impairment
There are no studies on the pharmacokinetics of carbidopa and levodopa in patients with hepatic or renal impairment. Dosing with Duodopa is individualized by titration to optimal effect (which corresponds to individually optimized levodopa and carbidopa plasma exposures); therefore, potential effects of hepatic or renal impairment on levodopa and carbidopa exposure are indirectly accounted for in dose titration. Dose titration should be conducted with caution in patients with severe renal and hepatic impairment (see section 4.4).

Interruption of therapy
Patients should be carefully observed in case a sudden reduction of the dose is required or if it becomes necessary to discontinue treatment with Duodopa, particularly if the patient is receiving antipsychotics, see section 4.4.

In the case of *suspected or diagnosed* dementia with a decreased confusion threshold, the pump of the patient should be handled only by the nursing staff or a caregiver.

When a cassette is about to be used, it should be attached to the portable pump and the system connected to the nasoduodenal tube or duodenal/jejunal tube for administration, according to the instructions given.

4.3 Contraindications

Duodopa is contraindicated in patients with:
- hypersensitivity to levodopa, carbidopa or to any of the excipients listed in section 6.1.
- narrow-angle glaucoma
- severe heart failure
- severe cardiac arrhythmia
- acute stroke
- non-selective MAO inhibitors and selective MAO type A inhibitors are contraindicated for use with Duodopa . These inhibitors must be discontinued at least two weeks prior to initiating therapy with Duodopa. Duodopa may be administered concomitantly with the manufacturer's recommended dose of an MAO inhibitor with selectivity for MAO type B (e.g., selegiline HCl) (see section 4.5).
- conditions in which adrenergics are contraindicated, e.g. pheochromocytoma, hyperthyroidism and Cushing's syndrome.

Because levodopa may activate malignant melanoma, Duodopa should not be used in patients with suspicious undiagnosed skin lesions or a history of melanoma.

4.4 Special warnings and precautions for use

Several warnings and precautions below are generic for levodopa and, therefore, also for Duodopa.
- Duodopa is not recommended for the treatment of drug-induced extrapyramidal reactions.
- Duodopa therapy should be administered with caution to patients with severe cardiovascular or pulmonary disease, bronchial asthma, renal, hepatic or endocrine disease, or history of peptic ulcer disease or of convulsions.
- In patients with a history of myocardial infarction who have residual atrial nodal or ventricular arrhythmias, cardiac function should be monitored with particular care during the period of initial dosage adjustments.

This Information is Confidential

- All patients treated with Duodopa should be monitored carefully for the development of mental changes, depression with suicidal tendencies, and other serious mental changes. Patients with past or current psychosis should be treated with caution.
- Concomitant administration of antipsychotics with dopamine receptor blocking properties, particularly D_2 receptor antagonists should be carried out with caution, and the patient carefully observed for loss of antiparkinsonian effect or worsening of parkinsonian symptoms, see section 4.5.
- Patients with chronic wide-angle glaucoma may be treated with Duodopa with caution, provided the intra-ocular pressure is well controlled and the patient is monitored carefully for changes in intra-ocular pressure.
- Duodopa may induce orthostatic hypotension. Therefore Duodopa should be given cautiously to patients who are taking other medicinal products which may cause orthostatic hypotension, see section 4.5.
- Levodopa has been associated with somnolence and episodes of sudden sleep onset in patients with Parkinson's disease and caution should therefore be exercised when driving and operating machines (see section 4.7).
- A symptom complex resembling Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), including muscular rigidity, increased body temperature, mental changes (e.g. agitation, confusion, coma) and increased serum creatine phosphokinase, has been reported when anti-Parkinsonian medicinal products were withdrawn abruptly. Rhabdomyolysis secondary to Neuroleptic Malignant Syndrome or severe dyskinesias have been observed rarely in patients with Parkinson's disease. Therefore, patients should be carefully observed when the dose of levodopa/carbidopa combinations are abruptly reduced or discontinued, especially if the patient is receiving anti-psychotics. Neither NMS nor rhabdomyolysis has been reported in association with Duodopa.
- Patients should be regularly monitored for the development of impulse control disorders. Patients and carers should be made aware that behavioural symptoms of impulse control disorders including pathologic gambling, increased libido and hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments containing levodopa including Duodopa. Review of treatment is recommended if such symptoms develop.
- Epidemiological studies have shown that patients with Parkinson's disease have a higher risk of developing melanoma than the general population. It is unclear whether the increased risk observed was due to Parkinson's disease or other factors, such as drugs used to treat Parkinson's disease. Therefore patients and providers are advised to monitor for melanomas on a regular basis when using Duodopa for any indication. Ideally, periodic skin examinations should be performed by appropriately qualified individuals (e.g. dermatologists).
- If general anaesthesia is required, treatment with Duodopa may be continued for as long as the patient is permitted to take fluids and medicinal products by mouth. If therapy has to be stopped temporarily, Duodopa at the same dose as before may be restarted as soon as oral intake of fluid is allowed.
- The dose of Duodopa may need to be adjusted downwards in order to avoid levodopa induced dyskinesias.
- Periodic evaluation of hepatic, haematopoietic, cardiovascular and renal function is recommended during extended therapy with Duodopa.
- Duodopa contains hydrazine, a degradation product of carbidopa that can be genotoxic and possibly carcinogenic. The average recommended daily dose of Duodopa is 100 ml, containing 2 g levodopa and 0.5 g carbidopa. The maximum recommended daily dose is 200 ml. This includes hydrazine at up to an average exposure of 4 mg/day, with a maximum of 8 mg/day. The clinical significance of this hydrazine exposure is not known.
- Previous surgery in the upper part of the abdomen may lead to difficulty in performing gastrostomy or jejunostomy

This Information is Confidential

- Reported complications in the clinical studies include bezoar, ileus, implant site erosion/ulcer, intestinal haemorrhage, intestinal ischaemia, intestinal obstruction, intestinal perforation, pancreatitis, peritonitis, pneumoperitoneum and post-operative wound infection. Bezoars are retained concretions of undigested food material in the intestinal tract. Most bezoars reside in the stomach but bezoars may be encountered elsewhere in the intestinal tract. Abdominal pain may be a symptom of the above listed complications. Some events may result in serious outcomes, such as surgery and/or death. Patients should be advised to notify their physician if they experience any of the symptoms associated with the above events.
- Reduced ability to handle the system (pump, tube connections) can lead to complications. In such patients a caregiver (e.g. nurse, assistant nurse, or close relative) should assist the patient.
- A sudden or gradual worsening of bradykinesia may indicate an obstruction in the device for whatever reason and needs to be explored.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with Duodopa. The following interactions are known from the generic combination of levodopa/carbidopa.

Caution is needed in concomitant administration of Duodopa with the following medicinal products:

Antihypertensives
Symptomatic postural hypotension has occurred when combinations of levodopa and a decarboxylase inhibitor are added to the treatment of patients already receiving anti-hypertensives. Dosage adjustment of the antihypertensive agent may be required.

Antidepressants
There have been rare reports of adverse reactions, including hypertension and dyskinesia, resulting from the concomitant administration of tricyclic antidepressants and carbidopa/levodopa preparations.

Anticholinergics
Anticholinergics may act synergistically with levodopa to decrease tremor. However, combined use may exacerbate abnormal involuntary movements. Anticholinergics may decrease the effects of levodopa by delaying its absorption. An adjustment of the dose of Duodopa may be needed.

COMT inhibitors (tolcapone, entacapone)
Concomitant use of COMT (Catechol-O-Methyl Transferase) inhibitors and Duodopa can increase the bioavailability of levodopa. The dose of Duodopa may need adjustment.

Other medicinal products
Dopamine receptor antagonists (some antipsychotics, e.g. phenothiazines, butyrophenons and risperidone and antiemetics, e.g. metoclopramide), benzodiazepines, isoniazide, phenytoin and papaverine can reduce the therapeutic effect of levodopa. Patients taking these medicinal products together with Duodopa should be observed carefully for loss of therapeutic response.

Duodopa can be taken concomitantly with the recommended dose of an MAO inhibitor, which is selective for MAO type B (for instance selegiline-HCl). The dose of levodopa may need to be reduced when an MAO inhibitor selective for type B is added.

Concomitant use of selegiline and levodopa-carbidopa has been associated with serious orthostatic hypotension.

This Information is Confidential

Amantadine has synergic effect with levodopa and may increase levodopa related adverse events. An adjustment of the dose of Duodopa may be needed.

Sympathicomimetics may increase cardiovascular adverse events related to levodopa.

Levodopa forms a chelate with iron in the gastrointestinal tract leading to reduced absorption of levodopa.

As levodopa is competitive with certain amino acids, the absorption of levodopa can be disturbed in patients who are on a protein rich diet.

The effect of administration of antacids and Duodopa on the bioavailability of levodopa has not been studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of levodopa/carbidopa in pregnant women. Studies in animals have shown reproduction toxicity (see section 5.3). Duodopa is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the benefits for the mother outweigh the possible risks to the foetus.

Breast-feeding
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 levodopa/carbidopa or their metabolites in newborns/infants. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Duodopa.

Fertility
No adverse reactions on fertility have been observed in preclinical studies with carbidopa or levodopa alone. Fertility studies in animals have not been conducted with the combination of levodopa and carbidopa.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Duodopa has a major influence on the ability to drive and use machines. Levodopa and carbidopa may cause dizziness and orthostatic hypotension. Therefore, caution should be exercised when driving or using machines. Patients being treated with Duodopa and presenting with somnolence and/or sudden sleep episodes must be advised to refrain from driving or engaging in activities where impaired alertness may put them, or others, at risk of serious injury or death (e.g. operating machines) until such recurrent episodes and somnolence have resolved, see also section 4.4.

4.8 Undesirable effects

Drug-related undesirable effects that occur frequently with the Duodopa system include nausea and dyskinesia.

Device- and procedure related undesirable effects that occur frequently with the Duodopa system include abdominal pain, complications of device insertion, excessive granulation tissue, incision

This Information is Confidential

site erythema, postoperative wound infection, post procedural discharge, procedural pain, and procedural site reaction.

Most of these adverse reactions were reported early in the studies, subsequent to the percutaneous endoscopic gastrostomy procedure and occurred during the first 28 days.

Undesirable effects reported with Duodopa

The safety of Duodopa was compared to the standard oral formulation of levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) in a total of 71 advanced Parkinson's disease patients who participated in a randomized, double-blind, double-dummy, active controlled study of 12 weeks duration. Additional safety information was collected in an open-label, 12-month study in 354 patients with advanced Parkinson's disease and open-label extension studies.

An analysis was performed for patients who received Duodopa in all studies, regardless of the study design (double-blind or open-label) to allow for a summary of drug-related adverse reactions. Another analysis was performed for patients who received Duodopa or placebo gel through a PEG-J to allow for a summary of procedure-related and device-related adverse reactions in all studies, regardless of the study design (double-blind or open-label).

Drug-, Procedure- and device-related adverse reactions based on treatment emergent frequencies, regardless of causality assigned, in addition to adverse reactions identified during post-approval use of Duodopa are presented in Table 1.

Table 1. Adverse Reaction Data Derived From Clinical Trials and Post-marketing Experience

MedDRA System Organ Class	Very Common[a] (≥ 1/10)	Common[a] (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon[b] (≥1/1,000 to <1/100)	Rare[b] (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency Unknown Post-marketing
Drug-Related Adverse Reactions					
Blood and lymphatic system disorders		Anaemia	Leukopenia, Thrombo-cytopenia		
Immune System Disorders					Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders	Weight decreased	Increased weight, Amino acid level increased (Metylmalonic acid increased), Blood homocysteine increased, Decreased appetite, Vitamin B6 deficiency, Vitamin B12 deficiency			

This Information is Confidential

MedDRA System Organ Class	Very Common[a] (≥ 1/10)	Common[a] (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon[b] (≥1/1,000 to <1/100)	Rare[b] (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency Unknown Post-marketing
Psychiatric disorders	Anxiety, Depression, Insomnia	Abnormal dreams, Agitation, Confusional state, Hallucination, Impulsive behavior[c], Psychotic disorder, Sleep attacks, Sleep disorder	Completed suicide, Dementia, Disorientation, Euphoric mood, Fear, Libido increased (See Section 4.4), Nightmare, Suicide Attempt	Abnormal thinking	
Nervous system disorders	Dyskinesia, Parkinson's disease	Dizziness, Dystonia, Headache, Hypoaesthesia, On and off phenomenon, Paraesthesia, Polyneuropathy, Somnolence, Syncope, Tremor	Ataxia, Convulsion, Gait disturbance		
Eye disorders			Blepharospasm, Diplopia, Optic ischaemic neuropathy, Vision blurred		
Cardiac disorders		Heart rate irregular	Palpitations		
Vascular disorders	Orthostatic hypotension	Hypertension, Hypotension	Phlebitis		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea, Oropharyngeal pain, Pneumonia aspiration	Chest pain, Dysphonia	Respiration abnormal	
Gastro-intestinal disorders	Nausea, Constipation	Abdominal distension, Diarrhoea, Dry mouth, Dysgeusia, Dyspepsia, Dysphagia, Flatulence, Vomiting	Salivary hypersecretion	Bruxism, Saliva discolouration, Glossodynia, Hiccups	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Dermatitis contact, Hyperhidrosis, Oedema peripheral, Pruritus, Rash	Alopecia, Erythema, Urticaria	Sweat discolouration, Malignant melanoma (See Section 4.4)	
Musculoskeletal and		Muscle spasms, Neck pain			

This Information is Confidential

MedDRA System Organ Class	Very Common[a] (≥ 1/10)	Common[a] (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon[b] (≥1/1,000 to <1/100)	Rare[b] (≥1/10,000 to <1/1,000)	Frequency Unknown Post-marketing
connective tissue disorders					
Renal and urinary disorders		Urinary incontinence, Urinary retention	Chromaturia,	Priapism	
General disorders and administration site conditions		Fatigue, Pain, Asthenia	Malaise		
Injury, poisoning and procedural complications	Fall				
Device- and Procedure-Related Adverse Reactions					
Infections and infestations	Postoperative wound infection	Incision site cellulitis, Post procedural infection	Postoperative abscess		
Gastro-intestinal disorders	Abdominal pain	Abdominal discomfort, Abdominal pain upper, Peritonitis, Pneumo-peritoneum	Bezoar (see section 4.4), Colitis ischaemic, Gastrointestinal ischaemia, Gastrointestinal obstruction, Pancreatitis, Small intestinal haemorrhage, Small intestinal ulcer, Large intestine perforation		Gastric perforation, Gastro-intestinal perforation, Small intestinal ischaemia, Small intestinal perforation
Skin and subcutaneous tissue disorders	Excessive granulation tissue				
General disorders and administration site conditions	Complications of device insertion[d]	Device dislocation, Device occlusion			
Injury, poisoning and procedural complications	Incision site erythema, Post procedural discharge, Procedural pain, Procedural site reaction	Gastrointestinal stoma complication, Incision site pain, Postoperative Ileus, Post procedural complication, Post procedural discomfort, Post procedural haemorrhage			

[a] ADRs observed in clinical trials. Frequencies assigned reflect adverse event frequencies and are regardless of causality assigned by the investigator

This Information is Confidential

[b] ADRs observed with Duodopa for which estimations of frequencies were not available. Frequencies assigned are based on historical data for oral levodopa/carbidopa.
[c] Impulse control disorders: Pathological gambling, increased libido and hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments containing levodopa including Duodopa (see section 4.4. 'Special warnings and precautions for use').
[d] Complication of device insertion was a commonly reported adverse reaction for both the nasojejunal tube and the PEG-J. This adverse reaction was co-reported with 1 or more of the following adverse reactions for the nasojejunal tube: oropharyngeal pain, abdominal distention, abdominal pain, abdominal discomfort, pain, throat irritation, gastrointestinal injury, esophageal haemorrhage, anxiety, dysphagia, and vomiting. For the PEG-J, this adverse reaction was co-reported with 1 or more of the following adverse reactions: abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal distension, flatulence, or pneumoperitoneum. Other non-serious adverse reactions that were co-reported with complication of device insertion included abdominal discomfort, abdominal pain upper, duodenal ulcer, duodenal ulcer haemorrhage, erosive duodenitis, gastritis erosive, gastrointestinal haemorrhage, peritonitis, pneumoperitoneum, small intestine ulcer.

Dislocation of the intestinal tube backwards into the stomach or an obstruction in the device leads to reappearance of the motor fluctuations.

The following additional adverse reactions (listed in MedDRA preferred terms) have been observed with oral levodopa/carbidopa and could occur with Duodopa:

Table 2. Adverse Reaction Observed with Oral Levodopa/Carbidopa

MedDRA system organ class	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Very Rare (>1/100,000 to,1/10,000)
Blood and lymphatic system disorders	Haemolytic anaemia	Agranulocytosis
Nervous system disorders	Trismus Neuroleptic malignant syndrome (see Section 4.4)	
Eye disorders	Horner's syndrome Mydriasis Oculogyric crises	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Angiooedema Henoch-Schönlein purpura	

Laboratory values: The following laboratory abnormalities have been reported with levodopa/carbidopa treatment and should, therefore, be acknowledged when treating patients with Duodopa: elevated urea nitrogen, alkaline phosphatases, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubin, blood sugar, creatinine, uric acid and positive Coomb's test, and lowered values of haemoglobin and haematocrit. Leucocytes, bacteria and blood in the urine have been reported. Levodopa/carbidopa, and thus Duodopa, may cause a false positive result when a dipstick is used to test for urinary ketone; this reaction is not altered by boiling the urine sample. The use of glucose oxidase methods may give false negative results for glucosuria.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme:

Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Overdose

Most prominent clinical symptoms of an overdose with levodopa/carbidopa are dystonia and dyskinesia. Blepharospasms can be an early sign of overdose.

This Information is Confidential

The treatment of an acute overdose of Duodopa is in general the same as that of an acute overdose of levodopa: However, pyridoxine has no effect on the reversal of the action of Duodopa. Electrocardiographic monitoring should be used and the patient observed carefully for the development of cardiac arrhythmias; if necessary an appropriate antiarrhythmic therapy should be given. The possibility that the patient took other medicinal products together with Duodopa should be taken into consideration. To date experiences with dialysis have not been reported, therefore its value in the treatment of overdose is unknown.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Parkinson drugs, levodopa and decarboxylase inhibitor
ATC code: N04BA02.

Mechanism of Action:
Duodopa is a combination of levodopa and carbidopa (ratio 4:1) in a gel for continuous intestinal infusion in advanced Parkinson's disease with severe motor fluctuations and hyper-/dyskinesia. Levodopa is a metabolic precursor of dopamine that relieves symptoms of Parkinson's disease following decarboxylation to dopamine in the brain. Carbidopa, which does not cross the blood-brain barrier, inhibits the extracerebral decarboxylation of levodopa, which means that a larger amount of levodopa becomes available for transportation to the brain and transformation into dopamine. Without the simultaneous administration of carbidopa much larger amounts of levodopa would be required to achieve the desired effect. Intestinal infusion of individualized doses of Duodopa maintains plasma concentrations of levodopa at steady levels within the individual therapeutic windows.

Pharmacodynamic Effects:
Intestinal therapy with Duodopa reduces the motor fluctuations and decreases the "Off" time for patients with advanced Parkinson's disease who have received tablet treatment with levodopa/decarboxylase inhibitor for many years. The motor fluctuations and hyper-/dyskinesias are reduced due to less variable plasma concentrations than oral carbidopa/levodopa which allows treatment in a narrow therapeutic window. Therapeutic effects on motor fluctuations and hyper-/dyskinesias are often achieved during the first treatment day.

Clinical Efficacy and Safety: The efficacy of Duodopa was confirmed in two identically-designed Phase 3, 12-week, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group, multicenter studies to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Duodopa against levodopa/carbidopa 100/25 mg tablets. The studies were conducted with patients with advanced Parkinson's disease who were levodopa-responsive and had persistent motor fluctuations despite optimized treatment with oral levodopa carbidopa and other available anti-Parkinson's disease medications and enrolled a total of 71 patients. The results of the two studies were combined and a single analysis was conducted.

The primary efficacy endpoint, change in normalized "Off" time (baseline to endpoint) based on Parkinson's Disease Diary© data using last observation carried forward demonstrated a statistically significant least square (LS) mean difference in favor of the Duodopa treatment group (Table 4).

The primary end point results were supported by a Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analysis which examined the change from baseline to each post-baseline study visit. This analysis of "Off" time demonstrated a statistically significant greater improvement of the

This Information is Confidential

Duodopa group over the LC-oral group at Week 4, and that improvement was shown to be statistically significant at Weeks 8, 10, and 12.

This change in "Off" time was associated with a statistically significant LS mean difference from baseline in the average daily normalized "On" time without troublesome dyskinesia between the Duodopa treatment group and the active control group based on Parkinson's Disease Diary© data. The baseline values were collected three days prior to randomization and after 28 days of oral therapy standardization.

Table 3 Change from Baseline to Endpoint in "Off" Time and in "On" Time Without Troublesome Dyskinesia

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD) (hours)	Endpoint (SD) (hours)	LS Mean (SE) of Change (hours)	LS Mean (SE) of Difference (hours)	*P value*
Primary Measure						
"Off" time						
Active Control[a]	31	6.90 (2.06)	4.95 (2.04)	–2.14 (0.66)		
Duodopa	35	6.32 (1.72)	3.05 (2.52)	–4.04 (0.65)	–1.91 (0.57)	0.0015
Secondary Measure						
"On" time without troublesome dyskinesia						
Active Control	31	8.04 (2.09)	9.92 (2.62	2.24 (0.76)		
Duodopa	35	8.70 (2.01)	11.95 (2.67)	4.11 (0.75)	1.86 (0.65)	0.0059

SD = standard deviation; SE = standard error
[a.] Active control, oral levodopa/carbidopa 100/25 mg tablets

Analyses of other secondary efficacy endpoints, in order of the hierarchical testing procedure, demonstrated statistically significant results for Duodopa compared to oral levodopa/-carbidopa for the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index, Clinical Global Impression (CGI-I) score, and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II score (Activities of Daily Living). The PDQ-39 Summary Index showed a decrease from baseline of 10.9 points at week 12. Other secondary endpoints, UPDRS Part III score, EQ-5D Summary Index, and ZBI total score, did not meet statistical significance based on the hierarchical testing procedure.

A Phase 3, open-label, single-arm, multicenter study was conducted to assess the long-term safety and tolerability of Duodopa over 12 months in 354 patients. The target population was levodopa-responsive patients with advanced Parkinson's disease and motor fluctuations despite optimized treatment with available Parkinson's disease medications. The average daily normalized "Off" time changed by – 4.44 hours from Baseline to Endpoint (6.77 hours at Baseline and 2.32 hours at Endpoint) with a corresponding 4.8 hour increase in On time without dyskinesia.

Pediatric population
The safety of Duodopa in patients under 18 years of age has not been established and its use in patients below the age of 18 is not recommended.

5.2 Pharmacokinetic properties

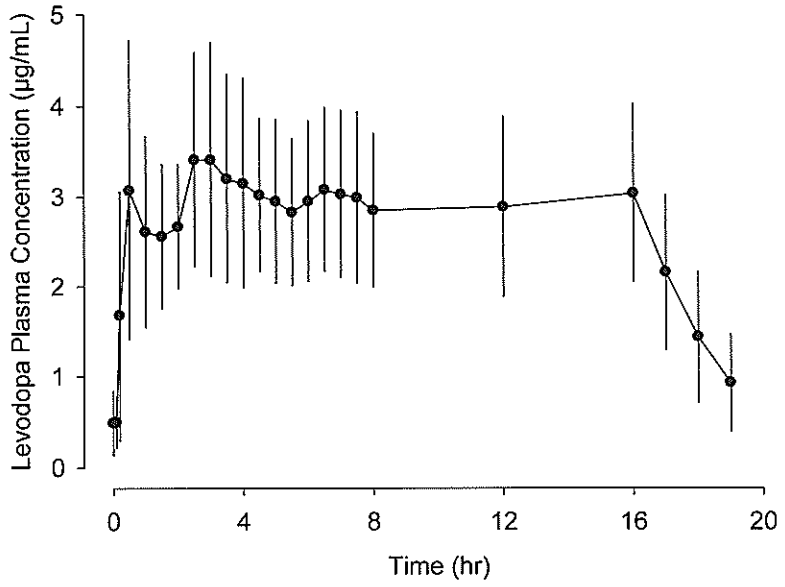
Absorption
Duodopa is administered *via* an inserted tube directly into the duodenum or jejunum. Levodopa is absorbed quickly and effectively from the intestine through a high capacity transport system

This Information is Confidential

for amino acids. The absolute bioavailability of levodopa from oral levodopa/carbidopa immediate release tablets is reported to be 84-99%. A cross-study population pharmacokinetic analysis suggested that Duodopa has comparable levodopa bioavailability to the oral levodopa/carbidopa (100/25 mg) tablets.

In a Phase 1 study, intrajejunal administration of Duodopa rapidly achieved therapeutic plasma levels of levodopa and maintained consistent levodopa levels over the course of infusion. Following termination of infusion, levodopa levels declined rapidly (Figure 1). The intra-subject variability in levodopa plasma concentrations starting from hour 2 to hour 16 following initiation of infusion was low (13%).

Figure 1. Plasma Concentrations (mean ± standard deviation) versus Time Profile of Levodopa with Duodopa 16-Hour Infusion



In a Duodopa double-blind, active-controlled, Phase 3 Study, the intra-subject variability in levodopa plasma concentrations was lower for patients treated with Duodopa (21%) than in patients treated with oral levodopa/carbidopa 100/25 mg over-encapsulated tablets (67%).

Distribution

Levodopa is co-administered with carbidopa, a decarboxylase inhibitor, which increases the bioavailability and decreases clearance for levodopa. Clearance and volume of distribution for levodopa is 0.3 l/hour/kg and 0.9-1.6 l/kg, respectively, when given together with a decarboxylase inhibitor. The partitioning ratio for levodopa between erythrocytes and plasma is approximately 1. The protein binding of levodopa in plasma is negligible (about 10%-30%). Levodopa is transported into the brain by the carrier mechanism for large neutral amino acids.

Carbidopa is approximately 36% bound to plasma protein. Carbidopa does not cross the blood-brain barrier.

Biotransformation and elimination

When administered with carbidopa, the elimination half-life for levodopa is approximately 1.5 hours. Levodopa is eliminated completely through metabolism and the metabolites formed are excreted mainly in the urine. Four metabolic pathways are known, but levodopa is mainly eliminated via metabolism by the aromatic amino acid decarboxylase (AAAD) and the catechol-O-methyl-transferase (COMT) enzymes. Other routes of metabolism are transamination and

This Information is Confidential

oxidation. The decarboxylation of levodopa to dopamine by AAAD is the major enzymatic pathway when no enzyme inhibitor is co-administered. When levodopa is co-administered with carbidopa, the decarboxylase enzyme is inhibited, so that metabolism via catechol-O-methyl-transferase (COMT) becomes the dominant metabolic pathway. O-methylation of levodopa by COMT forms 3-O-methyldopa.

Carbidopa is metabolized to two main metabolites (α-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid and α-methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionic acid). These 2 metabolites are primarily eliminated in the urine unchanged or as glucuronide conjugates. Unchanged carbidopa accounts for 30% of the total urinary excretion. The elimination half-life of carbidopa is approximately 2 hours.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship
The reduced fluctuations in the plasma concentration of levodopa reduce fluctuations in the treatment response. The levodopa dose needed varies considerably in advanced Parkinson's disease and it is important that the dose is individually adjusted based on the clinical response. Development of tolerance over time has not been observed with Duodopa.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety, pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential. In reproductive toxicity studies both levodopa and the combination of carbidopa/levodopa have caused visceral and skeletal malformations in rabbits.

Hydrazine is a degradation product of Carbidopa. In animal studies, hydrazine showed notable systemic toxicity, particularly by inhalation exposure. These studies reported that hydrazine is hepatotoxic, has CNS toxicities (although not described after oral treatment), and is genotoxic as well as carcinogenic (see also section 4.4).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Carmellose sodium
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened: 15 weeks.
Once opened: Use immediately. The product is to be used for up to 16 hours once it is out of the refrigerator. Discard any unused portion.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

Keep the cassette in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

This Information is Confidential

6.5 Nature and contents of container

Total amount of 100 ml in PVC bag inside a hard plastic cassette for protection, carton with 7 cassettes.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Cassettes are for single use only.
Do not re-use an opened cassette.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
Empty/used cassettes should be returned to the pharmacy for destruction.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Abbott House
Vanwall Business Park
Vanwall Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4XE

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 41042/0001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 January 2004
Date of last renewal: 21 January 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

14 May 2014

This Information is Confidential

1.6.2.4　　欧州における添付文書（和文）

製品特性概要

1. 医薬品の商品名

Duodopa、20 mg/mL + 5 mg/mL、腸ゲル

2. 組成（成分および含有量）

1 mL 中、レボドパ 20 mg およびカルビドパ一水和物 5 mg 含有。
100 mL 中、レボドパ 2000 mg およびカルビドパ一水和物 500 mg 含有。
添加物一覧については 6.1 項を参照。

3. 剤形

腸ゲル。

灰色がかった白色からわずかに黄色のゲル。

4. 臨床特性

4.1 適応症

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

4.2 用法・用量

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

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

Duodopa は単剤療法として投与を開始する。必要に応じて、パーキンソン病のその他の医薬品を同時に投与してもよい。Duodopa を投与する場合、CADD- Legacy 1400 ポンプ（CE 0473）のみを使用すること。*携帯型ポンプの使用説明マニュアルは、ポンプと一緒に提供される。*

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

用量：
Duodopa の 1 日合計用量は、個別に調節した以下の 3 種類の用量によって構成される：約 16 時間にわたって投与する 1）朝のボーラス用量、2）継続的な維持用量、および 3）追加のボーラス用量。

薬剤カセットは使い捨てであり、たとえ本剤が多少残っていたとしても、16 時間を超えて使用してはならない。開封したカセットを再使用しないこと。

機密情報

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

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

継続的な維持用量：維持用量は 2 mg/時（0.1 mL/時）単位で調節可能である。用量は、患者の過去のレボドパの 1 日投与量に基づいて算出すること。補助的な医薬品を中止した場合、Duodopa の用量を調節する。継続的な維持用量は個人に合わせて調節する。継続的な維持用量は 1～10 mL/時（レボドパ 20 mg～200 mg/時）の範囲内を維持し、通常、2～6 mL/時（レボドパ 40～120 mg/時）とする。最大 1 日推奨量は 200 mL である（4.4 項を参照）。例外的により高用量が必要な場合がある。

例：
Duodopa としてのレボドパの 1 日投与量：1640 mg/日
朝のボーラス用量：140 mg＝7 mL（腸チューブの充填量を除く）
継続的な維持用量：1500 mg/日
1500 mg/日：20 mg/mL＝Duodopa 75 mL/日
16 時間の投与量：75 mL/16 時間＝4.7 mL/時。

追加のボーラス用量：患者が日中に運動減少を発現した場合に必要に応じて投与する。追加用量は個人に合わせて調節するが、通常、0.5～2.0 mL とする。まれに、より高用量が必要な場合がある。
追加のボーラス用量が 1 日当たり 5 回以上必要な場合、維持用量を増量すること。
初回の用量設定後、数週間にわたって朝のボーラス用量、維持用量、および追加のボーラス用量を微調整すること。
医学的に正当な理由がある場合、夜間に Duodopa を投与してもよい。
*治療のモニタリング：*治療反応の急激な悪化が生じ、運動機能の日内変動の再発を伴う場合、チューブの遠位部分が十二指腸／空腸から胃へと外れたことが疑われる。チューブの位置をX線によって確認し、チューブの先端を十二指腸／空腸に再配置すること。

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

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

腎機能／肝機能障害
腎機能または肝機能障害の患者を対象としたカルビドパおよびレボドパの薬物動態に関する試験は実施されていない。Duodopa 投与は、（個別に最適化したレボドパおよびカルビドパの血漿中曝露量に対応する）最適な効果が得られるように個人に合わせて用量を設定する。したがって、肝機能または腎機能障害がレボドパおよびカルビドパ曝露量に及ぼす潜在的な影響を用量設定において間接的に考慮する。患者が重度の腎機能および肝機能障害の場合、用量設定は慎重に実施すること（4.4 項を参照）。

治療の中断
急激な減量が必要な場合、または Duodopa 投与を中止する必要が生じた場合（特に、患者が抗精神病薬を服用している場合）、患者を慎重に観察すること（4.4 項を参照）。

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

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

機密情報

4.3 禁忌

Duodopa は、以下の患者に対して禁忌である：

- レボドパ、カルビドパまたは 6.1 項に記載する添加物のいずれかに対する過敏症。
- 狭隅角緑内障
- 重度心不全
- 重度不整脈
- 急性脳卒中
- 非選択的 MAO 阻害薬および選択的 MAO-A 阻害薬と Duodopa との併用投与は禁忌である。これらの阻害薬は、Duodopa 治療開始の少なくとも 2 週間前までに中止すること。Duodopa は、製造者が推奨する用量の選択的 MAO-B 阻害薬（例、セレギリン塩酸塩）と併用投与してもよい（4.5 項を参照）。
- アドレナリン作用薬が禁忌とされる病状（褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症およびクッシング症候群など）。

レボドパは悪性黒色腫を活性化する可能性があるため、未診断の皮膚病変が疑われる患者または黒色腫の既往歴を有する患者には Duodopa を使用しないこと。

4.4 警告および使用上の注意

以下の警告および使用上の注意はレボドパ共通であるため、Duodopa にも該当する。

- Duodopa は、薬剤性の錐体外路反応の治療には推奨されない。
- Duodopa は、重度の心血管疾患もしくは肺疾患、気管支喘息、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、または消化性潰瘍疾患もしくは痙攣の既往歴を有する患者に対して慎重に投与すること。
- 患者が心筋梗塞の既往歴を有し、心房性、結節性、または心室性不整脈が残存する場合、心機能をモニタリングし、特に最初の用量調節期間中は注意を払うこと。
- Duodopa を投与したすべての患者を対象に、精神状態変化、自殺傾向を伴ううつ病、およびその他の重篤な精神状態変化の発現に関して慎重にモニタリングすること。患者が精神病の既往歴または現病歴を有する場合、慎重に投与すること。
- ドパミン受容体遮断特性を有する抗精神病薬（特に D_2 受容体アンタゴニスト）の併用投与は慎重に実施すること。抗パーキンソン作用の消失またはパーキンソン症状の悪化に関して患者を慎重に観察すること（4.5 項を参照）。
- 慢性広隅角緑内障の患者の場合、眼圧が十分に管理されており、かつ、患者の眼圧変化を注意深くモニタリングするという条件で、Duodopa を慎重に投与してもよい。
- Duodopa は起立性低血圧を誘発することがある。したがって、起立性低血圧を生じる可能性があるその他の医薬品を患者が服用している場合、Duodopa を慎重に投与すること（4.5 項を参照）。
- レボドパは、パーキンソン病患者の傾眠および突発的睡眠エピソードと関連付けられているため、自動車等の運転および機械操作の際には注意を払うこと（4.7 項を参照）。
- 抗パーキンソン病薬を急激に中止した場合、筋固縮、体温上昇、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡など）、および血清クレアチンホスホキナーゼ増加を含む悪性症候群（NMS）に類似した症状群が報告されている。パーキンソン病の患者において、悪性症候群または重度ジスキネジアに続発する横紋筋融解症がまれに認められている。したがって、レボドパ／カルビドパ配合剤を急激に減量または中止する場合において、特に患者が抗精神病薬を服用しているときには、患者を慎重に観察すること。Duodopa と関連付けられた NMS および横紋筋融解症はいずれも報告されていない。
- 衝動制御の障害の発現に関して患者を定期的にモニタリングすること。Duodopa などのレボドパを含有するドパミンアゴニストおよび／またはその他のドパミン作用薬を投与する患者では、病的賭博、リビドー亢進および性欲過剰、強迫性の消費または購買、過食および強迫性の摂食などの衝動制御の障害に関する行動症状が発現する可能性があることを患者および介護者は認識する必要がある。このような症状が発現した場合、治療の再検討を推奨する。
- 疫学研究によると、パーキンソン病の患者では一般集団よりも黒色腫を発現するリスクが高いことが示されている。観察されたリスク上昇がパーキンソン病に起因したか、またはパーキンソン病の治療に使用する薬剤などのその他の因子に起因したかは不明である。したがって、患者および医療従事者に対して、適応症を問わず、Duodopa を使用する場合には黒色腫に関して定期的に

機密情報

モニタリングすることを推奨する。適切な資格を有する者（皮膚科医など）が定期的に皮膚を検査することが理想的である。

- 全身麻酔が必要な場合、患者が経口による水分摂取および医薬品服用を許容されている限り、Duodopa 投与を継続することができる。治療を一時的に中止した場合、経口による水分摂取が許容されたら直ちに、以前と同じ用量で Duodopa を再開してもよい。
- レボドパ誘発性ジスキネジアを予防するため、Duodopa の減量を要することがある。
- 長期的な Duodopa 治療中において肝機能、造血機能、心血管機能、および腎機能を定期的に評価することを推奨する。
- Duodopa は、カルビドパの分解生成物であるヒドラジンを含有する。ヒドラジンは遺伝毒性を有し、発がん性の可能性がある。Duodopa の平均 1 日推奨量は 100 mL（レボドパ 2 g およびカルビドパ 0.5 g を含有）である。最大 1 日推奨量は 200 mL である。これには、平均曝露量 4 mg/日（最大曝露量 8 mg/日）までのヒドラジンが含まれる。このヒドラジン曝露量の臨床的意義は不明である。
- 上腹部の外科手術歴を有する場合、胃瘻造設術または空腸瘻造設術の施行時に困難を生じる可能性がある。
- 臨床試験で報告された合併症は、胃石、イレウス、埋込み部位びらん／潰瘍、腸出血、腸管虚血、腸閉塞、腸管穿孔、膵炎、腹膜炎、気腹、および術後創感染などである。胃石は、腸管内において未消化の食物成分が結石として遺残したものである。大部分の胃石は胃内に存在するが、腸管の他の部位においても見られることがある。上記の合併症の症状として腹痛が現れることがある。一部の事象は、外科手術および／または死亡などの重篤な転帰に至ることがある。患者に対して、上記の事象と関連するいずれかの症状が発現した場合、医師に報告するように助言すること。
- システム（ポンプ、チューブ結合部）の取り扱い能力が低下すると合併症を生じることがある。そのような患者では、介護者（看護師、看護助手、または近親者など）が患者を介助すること。
- 急激または段階的な運動緩慢の悪化は、原因を問わず、機器の閉塞を示す可能性があることから調査を要する。

4.5 その他の薬物との相互作用およびその他の相互作用形態

Duodopa に関して薬物相互作用試験は実施されていない。一般的なレボドパ／カルビドパ配合剤に関して以下の相互作用が明らかになっている。

Duodopa と以下の医薬品を併用投与する場合には注意が必要である：

降圧薬

すでに降圧薬を投与している患者の治療にレボドパおよび脱炭酸酵素阻害薬の併用投与を追加した場合、症候性の体位性低血圧が発現している。降圧薬の用量調節を要することがある。

抗うつ薬

三環系抗うつ薬およびカルビドパ／レボドパ製剤の併用投与を原因とする、高血圧およびジスキネジアなどの副作用がまれに報告されている。

抗コリン剤

抗コリン剤はレボドパと相乗的に作用し、振戦を軽減する可能性がある。しかし、併用投与は異常不随意運動を悪化させることがある。抗コリン剤は、レボドパの吸収を遅らせることにより、レボドパの作用を低下させる可能性がある。Duodopa の用量調節を要することがある。

COMT 阻害薬（トルカポン、エンタカポン）

COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）阻害薬および Duodopa の併用投与によってレボドパのバイオアベイラビリティが上昇する可能性がある。Duodopa の用量調節を要することがある。

その他の医薬品

ドパミン受容体アンタゴニスト（フェノチアジン、ブチロフェノンおよびリスペリドンなどの一部の抗精神病薬、ならびにメトクロプラミドなどの制吐剤）、ベンゾジアゼピン、イソニアジド、フェニトインおよびパパベリンは、レボドパの治療効果を低下させる可能性がある。患者がこれらの医薬品と Duodopa を併用する場合、治療反応の消失に関して慎重に観察すること。

Duodopa は、推奨用量の選択的 MAO-B 阻害薬（セレギリン塩酸塩など）と併用投与することができる。選択的 MAO-B 阻害薬を追加した場合、レボドパ減量を要することがある。

機密情報

セレギリンおよびレボドパ／カルビドパの併用投与は、重篤な起立性低血圧と関連付けられている。

アマンタジンはレボドパと相乗的に作用し、レボドパ関連の有害事象を増加させる可能性がある。Duodopa の用量調節を要することがある。

交感神経作動薬は、レボドパと関連する心血管系有害事象を増加させる可能性がある。

レボドパは消化管において鉄と反応してキレートを形成し、レボドパの吸収低下を生じる。

レボドパは特定のアミノ酸と競合するため、高蛋白食を摂取する患者ではレボドパの吸収が阻害される可能性がある。

制酸剤および Duodopa の併用投与がレボドパのバイオアベイラビリティに及ぼす影響については評価されていない。

4.6 受胎能、妊娠中および授乳中の投与

妊娠中の投与

妊婦に対するレボドパ／カルビドパの使用についてはデータが存在しないか、あるいはデータの量はわずかである。動物試験は生殖毒性を示している（5.3 項を参照）。母体に期待される利益が胎児に対する潜在的リスクを上回る場合を除き、妊婦および妊娠可能な女性に対する Duodopa 投与は推奨しない。

授乳中の投与

レボドパはヒト母乳中に排泄され、レボドパ代謝物もヒト母乳中に排泄される可能性がある。レボドパ投与中において乳汁分泌が抑制されるエビデンスが存在する。

カルビドパまたはその代謝物がヒト母乳中に排泄されるか否かは不明である。動物試験はカルビドパの母乳中への排泄を示している。

レボドパ／カルビドパまたはこれらの代謝物が新生児／乳児に及ぼす影響に関する情報は十分に得られていない。Duodopa 投与中は授乳を中止すること。

受胎能

カルビドパまたはレボドパ単剤の前臨床試験において受胎能に対する副作用は認められていない。レボドパおよびカルビドパの併用投与に関する動物を対象とした受胎能試験は実施されていない。

4.7 自動車等の運転および機械操作の能力に及ぼす影響

Duodopa は自動車等の運転および機械操作の能力に対して大きな影響を及ぼす。レボドパおよびカルビドパは浮動性めまいおよび起立性低血圧を生じる可能性がある。したがって、自動車等の運転または機械操作の際には注意すること。Duodopa を投与し、傾眠および／または突発的睡眠エピソードを呈する患者に対して、再発エピソードおよび傾眠が消失するまで、自動車等の運転のほか、注意力の低下が患者自身や他者の重篤な傷害または死亡リスクを高める可能性がある活動（機械操作など）への従事を控えるように助言すること（4.4 項も参照）。

4.8 望ましくない作用

Duodopa システムに関連して頻繁に発現する薬剤性の望ましくない作用には悪心およびジスキネジアがある。

Duodopa システムに伴い頻繁に発現する医療機器および処置関連の望ましくない作用は、腹痛、医療機器挿入合併症、過剰肉芽組織、切開部位紅斑、術後創感染、処置後分泌物、処置による疼痛、および処置部位反応などである。

これらの副作用の大部分は、試験の初期に報告されており、経皮内視鏡的胃瘻造設術に続発し、開始後 28 日間において発現した。

Duodopa に関連して報告された望ましくない作用

12 週間の無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照試験に参加した進行期パーキンソン病患者計 71 例を対象に、Duodopa の安全性をレボドパ／カルビドパ（100 mg/25 mg）の標準的経口製剤と比較した。進行期パーキンソン病患者 354 例を対象とした 12 ヵ月間の非盲検試験および非盲検継

機密情報

続投与試験において、追加的な安全性情報を収集した。

薬剤性の副作用を要約するため、試験デザイン（二重盲検または非盲検）を問わず、すべての試験で Duodopa を投与した患者の解析を実施した。試験デザイン（二重盲検または非盲検）を問わず、すべての試験における処置関連および医療機器関連の副作用を要約するため、PEG-J によって Duodopa またはプラセボゲル剤を投与した患者の解析も実施した。

因果関係の判定を問わず、薬剤性、処置関連および医療機器関連の副作用のほか、承認後の Duodopa 使用中に特定された副作用について、表 1 に投与中の頻度別に示す。

表 1. 臨床試験および市販後経験に基づく副作用データ

MedDRA 器官別大分類	**極めて高頻度 [a]（1/10 以上）**	**高頻度 [a]（1/100 以上、1/10 未満）**	**低頻度 [b]（1/1,000 以上、1/100 未満）**	**まれ [b]（1/10,000 以上、1/1,000 未満）**	**市販後（頻度不明）**
薬剤性副作用					
血液およびリンパ系障害		貧血	白血球減少症、 血小板減少症		
免疫系障害					アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害	体重減少	体重増加、 アミノ酸濃度増加（メチルマロン酸増加）、 血中ホモシステイン増加、 食欲減退、 ビタミン B6 欠乏、 ビタミン B12 欠乏			
精神障害	不安、 うつ病、 不眠症	異常な夢、 激越、 錯乱状態、 幻覚、 衝動行為 [c]、 精神病性障害、 睡眠発作、 睡眠障害	自殺既遂、 認知症、 失見当識、 多幸気分、 恐怖、 リビドー亢進（4.4 項を参照）、 悪夢、 自殺企図	思考異常	
神経系障害	ジスキネジア、 パーキンソン病	浮動性めまい、 ジストニア、 頭痛、 感覚鈍麻、 オンオフ現象、 錯感覚 多発ニューロパチー、 傾眠、 失神、 振戦	運動失調、 痙攣、 歩行障害		

機密情報

MedDRA 器官別大分類	極めて高頻度[a] (1/10 以上)	高頻度[a] (1/100 以上、1/10 未満)	低頻度[b] (1/1,000 以上、1/100 未満)	まれ[b] (1/10,000 以上、1/1,000 未満)	市販後 (頻度不明)
眼障害			眼瞼痙攣、 複視、 虚血性視神経症、 霧視		
心臓障害		心拍数不整	動悸		
血管障害	起立性低血圧	高血圧、 低血圧	静脈炎		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、 口腔咽頭痛、 誤嚥性肺炎	胸痛、 発声障害	呼吸異常	
胃腸障害	悪心、 便秘	腹部膨満、 下痢、 口内乾燥、 味覚異常、 消化不良、 嚥下障害、 放屁、 嘔吐	流涎過多	歯ぎしり、 唾液変色、 舌痛、 しゃっくり	
皮膚および皮下組織障害		接触性皮膚炎、 多汗症、 末梢性浮腫、 そう痒症、 発疹	脱毛症、 紅斑、 蕁麻疹	汗の変色、 悪性黒色腫（4.4 項を参照）	
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮、 頚部痛			
腎および尿路障害		尿失禁、 尿閉	着色尿、	持続勃起症	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、 疼痛、 無力症	倦怠感		
傷害、中毒および処置合併症	転倒				
医療機器および処置関連の副作用					
感染症および寄生虫症	術後創感染	切開部位蜂巣炎、 処置後感染	術後膿瘍		
胃腸障害	腹痛	腹部不快感、 上腹部痛、 腹膜炎、 気腹	胃石（4.4 項を参照）、 虚血性大腸炎、 胃腸虚血、 胃腸管閉塞、 膵炎、 小腸出血、 小腸潰瘍、 大腸穿孔		胃穿孔、 消化管穿孔、 小腸虚血、 小腸穿孔
皮膚および皮下組織障害	過剰肉芽組織				

機密情報

MedDRA 器官別大分類	極めて高頻度[a] (1/10 以上)	高頻度[a] (1/100 以上、1/10 未満)	低頻度[b] (1/1,000 以上、1/100 未満)	まれ[b] (1/10,000 以上、1/1,000 未満)	市販後 (頻度不明)
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器挿入合併症[d]	医療機器位置異常、医療機器閉塞			
傷害、中毒および処置合併症	切開部位紅斑、処置後分泌物、処置による疼痛、処置部位反応	消化管ストーマ合併症、切開部位痛、術後イレウス、処置後合併症、処置後不快感、処置後出血			

[a] 臨床試験において認められた ADR。頻度の判定は有害事象の頻度を反映しており、治験責任医師による因果関係の判定を問わない。

[b] Duodopa に関連して認められた ADR で、頻度推定ができなかったもの。頻度の判定は、経口レボドパ／カルビドパに関する過去のデータに基づいている。

[c] 衝動制御の障害：Duodopa などのレボドパを含有するドパミンアゴニストおよび／またはその他のドパミン作用薬を投与する患者では、病的賭博、リビドー亢進および性欲過剰、強迫性の消費または購買、過食および強迫性の摂食が発現する可能性がある（4.4 項「警告および使用上の注意」を参照）。

[d] 医療機器挿入合併症は、経鼻空腸チューブおよび PEG-J の両方に関して高頻度で報告された副作用であった。医療機器挿入合併症は、経鼻空腸チューブに関する以下の副作用の 1 つ以上とともに報告された：口腔咽頭痛、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、疼痛、咽喉刺激感、消化管損傷、食道出血、不安、嚥下障害、および嘔吐。PEG-J の場合、医療機器挿入合併症は以下の副作用の 1 つ以上とともに報告された：腹痛、腹部不快感、腹部膨満、放屁、または気腹。医療機器挿入合併症とともに報告されたその他の非重篤な副作用は、腹部不快感、上腹部痛、十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍出血、びらん性十二指腸炎、びらん性胃炎、胃腸出血、腹膜炎、気腹、小腸潰瘍などであった。

腸チューブの位置が胃へと後方にずれたり、機器が閉塞したりすると、運動機能の日内変動の再発現を生じる。

経口レボドパ／カルビドパに関連して、以下のその他の副作用（MedDRA 基本語によって示す）が認められており、Duodopa によっても発現する可能性がある：

表 2. 経口レボドパ／カルビドパに関連して認められた副作用

MedDRA 器官別大分類	まれ (1/10,000 以上、1/1,000 未満)	極めてまれ (1/100,000 超、1/10,000 未満)
血液およびリンパ系障害	溶血性貧血	無顆粒球症
神経系障害	開口障害、悪性症候群（4.4 項を参照）	
眼障害	ホルネル症候群、散瞳、眼球回転発作	
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	

*臨床検査値：*レボドパ／カルビドパ投与に伴い、以下の臨床検査値異常が報告されていることから、Duodopa を患者に投与する際にはこれらの臨床検査値異常を認識する必要がある：尿素窒素、アルカリホスファターゼ、S-AST、S-ALT、LDH、ビリルビン、血糖、クレアチニン、尿酸の増加およびクームス試験陽性、ならびにヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低下。尿中の白血球、細菌および血液が報告されている。

尿ケトン検査でディップスティックを使用する場合、レボドパ／カルビドパ、したがって Duodopa は偽陽性結果を生じることがある。尿検体を煮沸してもこの反応は変わらない。グルコースオキシ

機密情報

ダーゼ法を使用した場合、糖尿に関して偽陰性結果を示すことがある。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後における副作用の疑いの報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療従事者に対して、Yellow Card Scheme を通じて副作用の疑いを報告するように要請する：

ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 過量投与

レボドパ／カルビドパの過量投与に伴う最も顕著な臨床症状はジストニアおよびジスキネジアである。過量投与の早期徴候として眼瞼痙攣が認められることがある。

一般的に、Duodopa の急性過量投与の治療は、レボドパの急性過量投与の治療と同じである。ただし、Duodopa の作用の逆転に対してピリドキシンは無効である。心電図によるモニタリングを行い、不整脈の発現に関して患者を慎重にモニタリングすること。必要に応じて適切な抗不整脈治療を実施する。患者が Duodopa とともに他の医薬品を服用した可能性を考慮すること。現在までのところ、透析に関する経験は報告されていない。よって、過量投与の治療における透析の価値は不明である。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的性質

薬物療法分類：抗パーキンソン薬、レボドパおよび脱炭酸酵素阻害薬、ATC コード：N04BA02。

作用機序：

Duodopa は、ゲル中でレボドパおよびカルビドパ（比率 4：1）を配合した薬剤であり、重度の運動機能の日内変動および運動過多／ジスキネジアを伴う進行期パーキンソン病に対して持続的な腸内注入によって投与する。レボドパは、ドパミンの代謝前駆物質であり、脳におけるドパミンへの脱炭酸反応後にパーキンソン病の症状を緩和する。血液脳関門を通過しないカルビドパは、レボドパの脳外での脱炭酸反応を阻害する。すなわち、より大量のレボドパが脳に輸送され、ドパミンに変換されるようになる。カルビドパを同時に投与しない場合、望ましい効果を得るためには非常に大量のレボドパが必要である。個人に合わせた用量の Duodopa を腸内注入することにより、レボドパの血漿中濃度を個人の治療域内の安定水準に維持する。

薬力学的作用：

Duodopa の腸内投与は、長年にわたってレボドパ／脱炭酸酵素阻害薬の錠剤投与を行ってきた進行期パーキンソン病患者において、運動機能の日内変動を抑制し、「オフ」時間を短縮する。経口カルビドパ／レボドパよりも血漿中濃度の変動が小さく、狭い治療域内での治療を可能にすることから、運動機能の日内変動および運動過多／ジスキネジアが軽減される。多くの場合、運動機能の日内変動および運動過多／ジスキネジアに対する治療効果は治療初日において達成される。

臨床的有効性および安全性：Duodopa の有効性は、Duodopa の有効性、安全性、および忍容性についてレボドパ／カルビドパ 100/25 mg 錠と比較・評価した、同一デザインの第 III 相、12 週間、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験 2 件によって確認された。両試験は、レボドパ反応性を示し、かつ、経口レボドパ／カルビドパおよびその他利用可能な抗パーキンソン病薬を用いて治療を最適化したにもかかわらず持続的な運動機能の日内変動を呈した進行期パーキンソン病の患者を対象に実施し、患者計 71 例を登録した。両試験の結果を統合し、単一の解析を実施した。

主要有効性評価項目である、最終観測値によって補完する方法（LOCF 法）を使用し、Parkinson's Disease Diary©データに基づき正規化した「オフ」時間の変化量（ベースライン時からエンドポイントまで）は、Duodopa 群を優位とする統計学的に有意な最小二乗（LS）平均差を示した（表 4）。

主要評価項目の結果は、ベースライン時からベースライン後の各来院時までの変化量を評価した混合モデル反復測定（MMRM）解析によって裏付けられた。この「オフ」時間の解析は、4 週時において Duodopa 群が LC 経口群よりも統計学的に有意に大きな改善を達成したこと、ならびに、8、

機密情報

10、および 12 週時においても改善が統計学的に有意であったことを示した。

Parkinson's Disease Diary©データに基づくと、「オフ」時間の変化量は、問題となるジスキネジアを伴わない、正規化した 1 日平均「オン」時間のベースライン時からの LS 平均変化量に関する Duodopa 群と実薬対照群との統計学的な有意差と関連した。無作為化の 3 日前かつ経口治療標準化の 28 日後にベースライン値を収集した。

機密情報

表 3. 「オフ」時間および問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間に関するベースライン時からエンドポイントまでの変化量

投与群	N	ベースライン時の平均値 (SD) (時間)	エンドポイント (SD) (時間)	変化量の LS 平均値 (SE) (時間)	差異の LS 平均値 (SE) (時間)	*P 値*
主要評価項目						
「オフ」時間						
実薬対照 [a]	31	6.90 (2.06)	4.95 (2.04)	−2.14 (0.66)		
Duodopa	35	6.32 (1.72)	3.05 (2.52)	−4.04 (0.65)	−1.91 (0.57)	0.0015
副次評価項目						
問題となるジスキネジアを伴わない「オン」時間						
実薬対照	31	8.04 (2.09)	9.92 (2.62)	2.24 (0.76)		
Duodopa	35	8.70 (2.01)	11.95 (2.67)	4.11 (0.75)	1.86 (0.65)	0.0059

SD＝標準偏差；SE＝標準誤差

[a] 実薬対照、経口レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 錠

その他の副次有効性評価項目の解析では、階層的検定手順の順に列挙すると、Parkinson's Disease Questionnaire（PDQ-39）Summary Index、Clinical Global Impression（CGI-I）スコア、および Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）パート II スコア（日常生活動作）に関して、経口レボドパ／カルビドパと比較して Duodopa において統計学的に有意な結果が認められた。PDQ-39 Summary Index は、12 週時においてベースライン時から 10.9 ポイントの低下を示した。階層的検定手順によると、その他の副次評価項目である UPDRS パート III スコア、EQ-5D Summary Index、および ZBI 合計スコアは統計学的有意性に達しなかった。

患者 354 例を対象に第 III 相、非盲検、単群、多施設共同試験を実施し、12 ヵ月間にわたって Duodopa の長期安全性および忍容性を評価した。標的母集団は、利用可能な抗パーキンソン病薬によって治療を最適化したにもかかわらず、進行期パーキンソン病および運動機能の日内変動を示すレボドパ反応性患者であった。正規化した 1 日平均「オフ」時間につき、ベースライン時からエンドポイントまでの変化量は−4.44 時間（ベースライン時：6.77 時間、エンドポイント：2.32 時間）であり、これに対応してジスキネジアを伴わないオン時間は 4.8 時間増加した。

小児集団

年齢 18 歳未満の患者における Duodopa の安全性は立証されていないため、18 歳未満の患者への使用は推奨しない。

5.2 薬物動態的性質

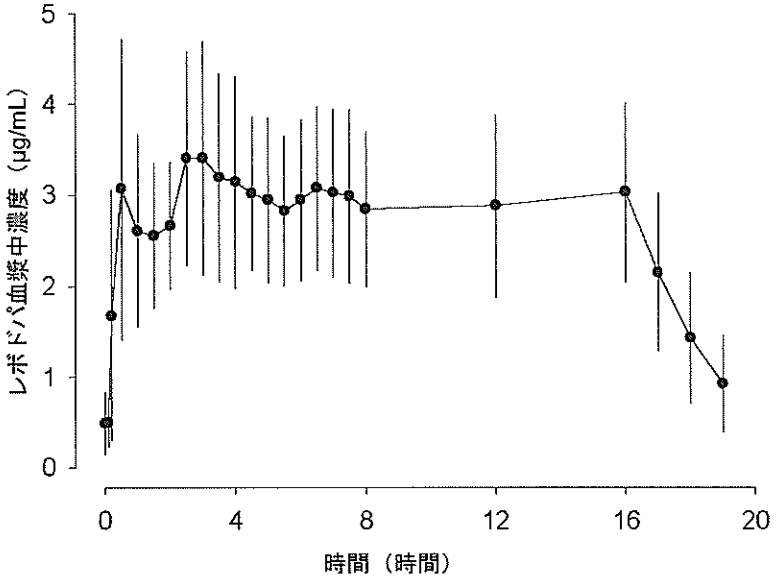
吸収

Duodopa は、挿入したチューブを通じて十二指腸または空腸に直接投与する。レボドパは、アミノ酸の大量輸送システムを通じて腸から急速かつ効果的に吸収される。経口レボドパ／カルビドパ即放錠由来のレボドパの絶対バイオアベイラビリティは 84～99%と報告されている。試験横断的な母集団薬物動態解析は、レボドパのバイオアベイラビリティが Duodopa と経口レボドパ／カルビドパ（100/25 mg）錠との間で同程度であることを示唆した。

第 I 相試験において、Duodopa の空腸内投与はレボドパの治療的血漿中濃度を速やかに達成し、注入の過程を通じて安定したレボドパ濃度を維持した。注入完了後では、レボドパ濃度は急速に低下した（図 1）。注入開始の 2 時間後から 16 時間後におけるレボドパ血漿中濃度の被験者内変動は小さかった（13%）。

機密情報

図 1. Duodopa を 16 時間注入した場合におけるレボドパの血漿中濃度（平均値±標準偏差）対時間プロファイル



Duodopa の二重盲検、実薬対照、第 III 相試験によると、レボドパ血漿中濃度の被験者内変動は、Duodopa を投与した患者（21%）のほうがオーバーカプセル化した経口レボドパ／カルビドパ 100/25 mg 錠（67%）よりも小さかった。

分布

レボドパは、脱炭酸酵素阻害薬のカルビドパと併用投与する。カルビドパはレボドパのバイオアベイラビリティを高めるとともに、そのクリアランスを低下させる。脱炭酸酵素阻害薬と併用投与した場合、レボドパのクリアランスおよび分布容積はそれぞれ 0.3 L/時/kg および 0.9～1.6 L/kg であった。赤血球と血漿との間におけるレボドパの分配比は約 1 である。血漿中におけるレボドパの蛋白結合は無視可能な程度である（約 10%～30%）。レボドパは、大型中性アミノ酸のための運搬メカニズムによって脳に輸送される。

カルビドパの血漿蛋白結合率は約 36%である。カルビドパは血液脳関門を通過しない。

生体内分解および排泄

カルビドパと併用投与した場合、レボドパの消失半減期は約 1.5 時間である。レボドパは代謝によって完全に排泄され、生成される代謝物は主として尿中に排泄される。4 種類の代謝経路が明らかになっているが、レボドパは、主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）酵素による代謝を通じて排泄される。その他の代謝経路はアミノ基転移および酸化である。AAAD によるレボドパのドパミンへの脱炭酸反応は、酵素阻害薬が併用投与されない場合における主要な酵素的経路である。レボドパおよびカルビドパを併用投与した場合、脱炭酸酵素が阻害され、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）による代謝が主要な代謝経路となる。COMT によるレボドパの O-メチル化は 3-O-メチルドパを生成する。

カルビドパは、2 種類の主要な代謝物へと代謝される（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およびα-メチル-3,4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸）。これら 2 種類の代謝物は、主として未変化体またはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。未変化のカルビドパは総尿中排泄量の 30%を占める。カルビドパの消失半減期は約 2 時間である。

薬物動態と薬力学との関係

レボドパ血漿中濃度の変動が減少すると、治療反応の変動が抑制される。進行期パーキンソン病では必要なレボドパ用量は大きく変化するため、臨床反応に応じて用量を個別に調節することが重要である。Duodopa では、時間の経過に伴う耐性の発現は認められていない。

機密情報

5.3 前臨床安全性データ

安全性、薬効薬理、反復投与毒性、遺伝毒性、および発がん能に関する通常の試験によると、非臨床データからヒトに対する特別な有害性は認められていない。生殖毒性試験によると、レボドパ単剤投与およびカルビドパ／レボドパ併用投与は、いずれもウサギにおいて内臓および骨格の両方に奇形を生じている。

ヒドラジンはカルビドパの分解生成物である。動物試験によると、ヒドラジンは特に吸入曝露による顕著な全身毒性を示した。動物試験では、ヒドラジンに関して肝毒性、CNS 毒性（ただし、経口投与後については記述されていない）、遺伝毒性のほか発がん性も報告されている（4.4 項も参照のこと）。

6. 薬剤特性

6.1 添加物一覧

カルメロースナトリウム
精製水

6.2 配合禁忌

非該当。

6.3 有効期間

未開封：15 週間。
開封後：直ちに使用すること。本剤は、冷蔵庫から取り出してから最長 16 時間で使用すること。未使用部分は廃棄すること。

6.4 保管に関する特別な注意

冷蔵庫内で保管すること（2°C～8°C）。

遮光のため、カセットは外箱に入れて保管すること。

本剤の開封後の保管条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質および内容

保護用の硬質プラスチックカセット内側に収めた PVC バッグに総量 100 mL が入っている。1 箱につき、カセット 7 個を収納。

6.6 廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意

DUOPA カセットは使い捨てである。
開封したカセットを再使用しないこと。
未使用の本剤または廃棄物は、現地の要件を遵守して廃棄すること。
空／使用済みのカセットは薬局に返却し、廃棄を依頼すること。

7. 医薬品市販承認取得者

AbbVie Ltd
Abbott House
Vanwall Business Park
Vanwall Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4XE

機密情報

8. 医薬品市販承認番号

PL 41042/0001

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：2004 年 1 月 21 日
最新更新日：2009 年 1 月 21 日

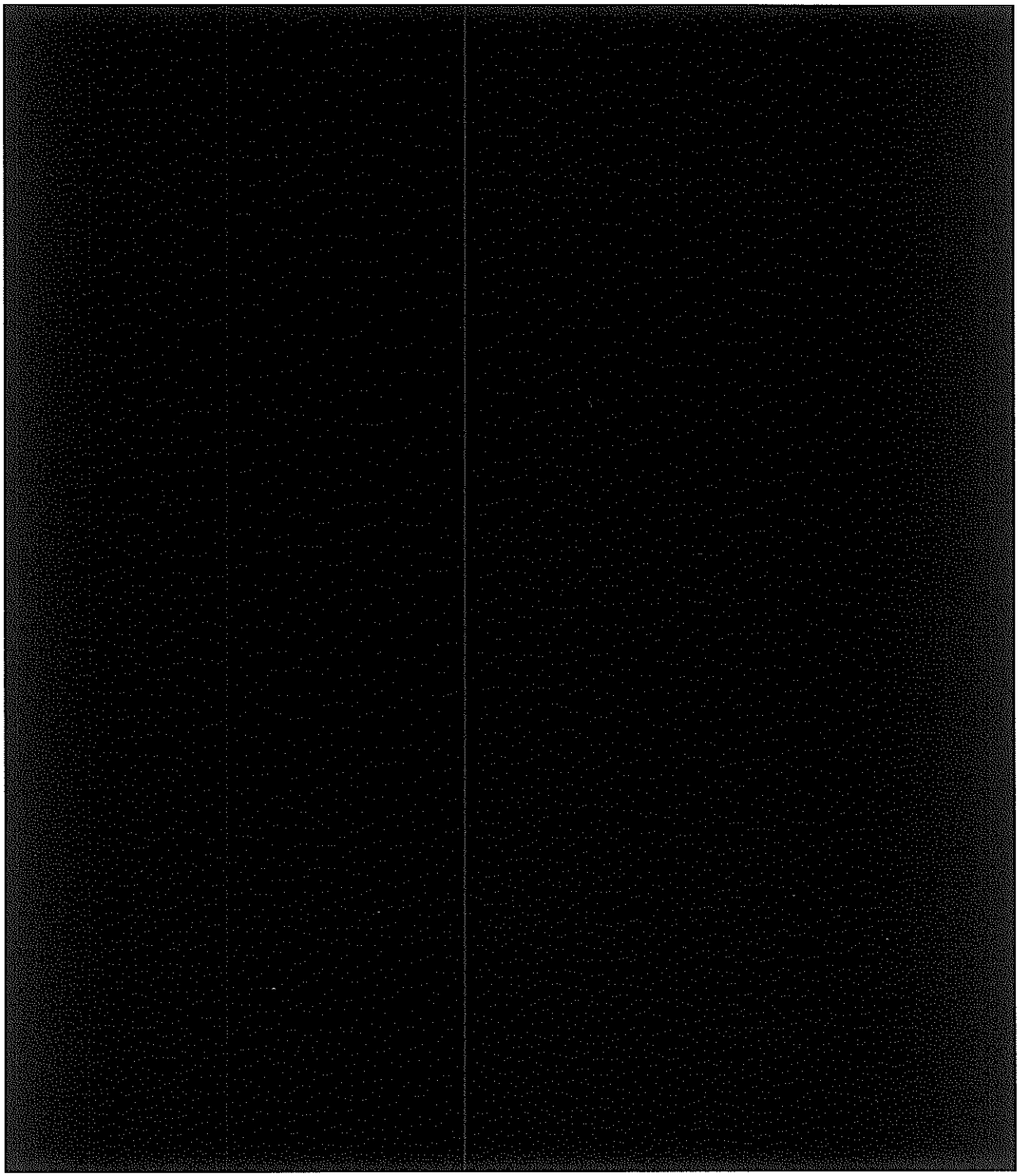
10. 本文書の改訂日

2014 年 5 月 14 日

1.6.3 企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL (LCIG)

LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL (LCIG)



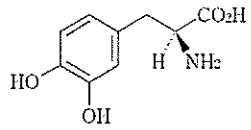
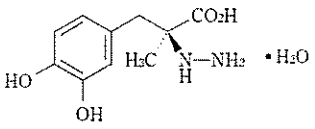
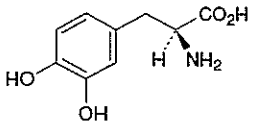
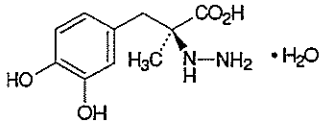
147～165ページを削除

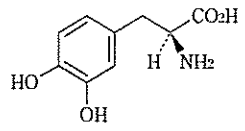
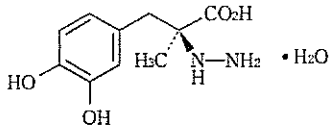
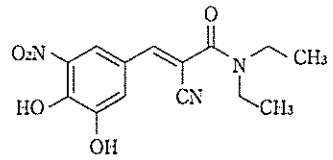
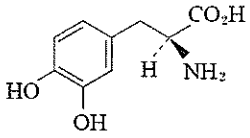
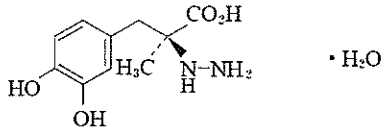
This Information is Confidential

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1.　　同種同効品一覧表

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 〇年〇月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂　（第 14 版）
一般的名称	空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤	レボドパ／カルビドパ水和物配合
会社名	アッヴィ合同会社	MSD 株式会社
承認年月日	〇年〇月〇日	2009 年 5 月 8 日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	レボドパ  カルビドパ 	レボドパ  カルビドパ 
剤型・含量	ゲル状懸濁液 1 カセット 100 mL 中 レボドパ 2000 mg, カルビドパ水和物 500 mg（カルビドパとして 463 mg）	楕円錠の裸錠 （1 錠中）レボドパ/カルビドパ水和物（無水物として）100 mg/10 mg、250 mg/25 mg

販売名	スタレボ®配合錠 L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠 L100/L250 2013年8月改訂（第14版）
一般的名称	レボドパ／カルビドパ水和物／エンタカポン配合錠	レボドパ／カルビドパ水和物配合
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	第一三共株式会社
承認年月日	2014年7月4日	2009年6月26日
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	レボドパ  カルビドパ  エンタカポン 	レボドパ  カルビドパ 
剤型・含量	楕円形のフィルムコーティング錠 (1錠中/50mg) レボドパ 50 mg、カルビドパ水和物 5.4 mg（カルビドパとして 5 mg）、エンタカポン 100 mg (1錠中/100 mg) レボドパ 100 mg、カルビドパ水和物 10.8 mg（カルビドパとして 10 mg）、エンタカポン 100 mg	楕円錠の素錠 （1錠中/100 mg） レボドパ 100 mg、カルビドパ水和物 10.8 mg（無水物として 10 mg） （1錠中/250 mg） レボドパ 250 mg、カルビドパ水和物 27 mg（無水物として 25 mg）

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
効能・効果	効能・効果	効能・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	パーキンソン病、パーキンソン症候群
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
	本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること.	–

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015 年 3 月改訂（第 2 版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
効能・効果	効能・効果	効能・効果
	パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合〕	パーキンソン病、パーキンソン症候群
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
	(1)　原則として、本剤はレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与を行っている患者に対し、既存治療に替えて使用する。 (2)　レボドパ・カルビドパ投与による治療（少なくともレボドパとして 1 日 300 mg）において wearing-off 現象が認められる患者への本剤の使用は、1 日総レボドパ量が 600 mg 以下であり、ジスキネジーを有しない場合とし、エンタカポンの併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。	–

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠 100/250 2013年8月改訂 （第14版）
用法・用量	用法・用量	用法・用量
	本剤投与前の経口レボドパ量に応じて初回投与量を決定し，朝の投与及び持続投与に分けて胃瘻を通じて空腸に直接投与する．その後は患者の症状により，以下の用量範囲で投与量を調整する．なお，必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる． 通常，成人には，朝の投与として 5～10 mL（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，2～6 mL/時間 （レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10～120/30 mg/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 0.5～2.0 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5～40/10 mg）とする． 本剤の投与量は症状により適宜増減するが，朝の投与は 15 mL （レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75 mg），持続投与は 10 mL/時間 （レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50 mg/時間）を超えないこととする．また，1 日総投与量は 100 mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500 mg）を超えないこととする．	レボドパ未服用患者： 通常成人に対し、レボドパ量として 1 回 100～125 mg、1 日 100～300 mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として 100～125 mg 宛増量し、最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250 mg、1 日 3 回）とする。なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として 1 日 1,500 mg を超えないこととする。 レボドパ既服用患者： 通常成人に対し、レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、レボドパ 1 日維持量の約 1／5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分けて経口投与する。以後、症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250 mg、1 日 3 回）とするが、レボドパ量として 1 日 1,500 mg を超えないこととする。 (参考) 製剤別成人投与量一覧表 (1) レボドパ未服用患者 メネシット®配合錠 100：1 回 1 錠、1 日 1～3 錠よりはじめ、毎日又は隔日に 1 錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1 回 2 錠、1 日 3 回）とする。症状により適宜増減するが、1 日 15 錠を超えないこと。 メネシット®配合錠 250：1 回 1／2 錠、1 日 1／2 ～ 1 錠よりはじめ、毎日又は隔日に 1／2 錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1 回 1 錠、1 日 3 回）とする。症状により適宜増減するが、1 日 6 錠を超えないこと。 (2) レボドパ既服用患者 メネシット®配合錠：レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてか

		100	ら、1 日維持量の約 1／5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1 回 2 錠、1 3 回）とする。 1 日 15 錠を超えないこと。
		メネシット®配合錠 250	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、1 日維持量の約 1／5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1 回 1 錠、1 3 回）とする。 1 日 6 錠を超えないこと。
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
	(1) 本剤の投与開始時は，原則として入院管理下で十分な観察を行い，患者毎の適切な投与量を決定すること． (2) 本剤は専用のポンプ（CADD-Legacy 1400 ポンプ）及びチューブ等（アッヴィ PEG キット及びアッヴィ J チューブ）を使用して投与すること． (3) 胃瘻造設前に本治療システムが患者に適合することを確認するため，専用の経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）を使用した，本剤の短期間の経鼻空腸内投与を考慮すること． (4) 本剤の投与時間は日中の 16 時間以内とすること．本剤投与終了後の夜間及び就寝後にパーキンソン病の症状管理が必要な場合は，経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を用いて管理を行うこと．［日中 16 時間を超えて投与したとき，及び夜間の就寝中に投与したときの有効性及び安全性は確立していない．］ (5) 本剤開始前までに，使用中の全てのレボドパ含有製剤を経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤に切り替え，経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量をもとに本剤投与開始日の投与量を決定すること．その他のパーキンソン病治療薬は，本剤開始前までに可能な限り中止することが望ましいが，やむを得ず本剤と併用する場合には，当該薬剤の用量を漸減し，本剤の用量調整中は当該薬剤の用量を	－	

変更しないこと．なお，併用薬を中止する場合は各薬剤の添付文書を参照し，必要に応じて用量を漸減すること．

(6) 朝の投与は以下に従い行うこと．

1）本剤投与開始日の朝の投与量

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

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

2）チューブ充填量

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

チューブの種類	チューブ充填量
経胃瘻空腸内投与用チューブ（アッヴィ J チューブ）	3 mL
経鼻空腸内投与用チューブ（アッヴィ NJ チューブ）	5 mL

3）用量調節

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

・前日の朝の投与量が 6 mL 以下の場合：1 mL 毎に増量する．

・前日の朝の投与量が 6 mL を超えている場合：2 mL 毎に増量する．

(7) 持続投与は以下に従い行うこと．

1）本剤投与開始日の持続投与速度

	前日に使用したレボドパ量に応じ，下式に従って算出すること． 1 時間あたりの投与速度（mL/時間）＝［前日の日中 16 時間の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量（mg）－前日朝の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のレボドパ量（mg）］×0.9÷20（mg/mL）÷16（時間） 2）用量調整 持続投与速度の調整は 0.1 mL/時間（レボドパとして 2 mg/時間）毎を目安とすること． (8) 追加投与を行う場合には，以下に従い行うこと． 1）1 回あたり 1 mL（レボドパとして 20 mg）から開始すること． 2）前回の追加投与から 2 時間以上あけることとし，頻回（1 日 5 回を超える）の追加投与が必要となった場合は持続投与量の増量を検討すること．	

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スタレボ®配合錠　L50/L100
2015 年 3 月改訂（第 2 版）</td><td>ネオドパストン®配合錠　L100/L250
2013 年 8 月改訂（第 14 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td>用法・用量</td><td>用法・用量</td></tr>
<tr><td>成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。</td><td>レボドパ未服用患者：
通常成人に対し、レボドパ量として 1 回 100～125 mg、1 日 100～300 mg 経口投与よりはじめ、毎日又は隔日にレボドパ量として 100～125 mg 宛増量し、最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250 mg、1 日 3 回）とする。なお、症状により適宜増減するが、レボドパ量として 1 日 1500 mg を超えないこととする。
レボドパ既服用患者：
通常成人に対し、レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、レボドパ 1 日維持量の約 1/5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分けて経口投与する。以後、症状により適宜増減して最適投与量を定め維持量（標準維持量はレボドパ量として 1 回 200～250 mg、1 日 3 回）とするが、レボドパ量として 1 日 1500 mg を超えないこととする。

(参考)
製剤別成人投与量一覧表
1.レボドパ未服用患者
<table><tr><td>ネオドパストン配合錠 L 100</td><td>1 回 1 錠、1 日 1～3 錠よりはじめ、毎日又は隔日に 1 錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1 回 2 錠、1 日 3 回）とする。
症状により適宜増減するが、1 日 15 錠を超えないこと。</td></tr><tr><td>ネオドパストン配合錠 L 250</td><td>1 回 1／2 錠、1 日 1／2 ～ 1 錠よりはじめ、毎日又は隔日に 1／2 錠宛増量し、最適量を定め維持量（標準；1 回 1 錠、1 日 3 回）とする。
症状により適宜増減するが、1 日 6 錠を超えないこと。</td></tr></table>
2.レボドパ既服用患者
<table><tr><td>ネオドパストン配合錠</td><td>レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてか</td></tr></table></td></tr>
</table>

		L100	ら、1 日維持量の約 1／5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1 回 2 錠、1 3 回）とする。 1 日 15 錠を超えないこと。
		ネオドパストン配合錠 L250	レボドパ単味製剤の服用後、少なくとも 8 時間の間隔をおいてから、1 日維持量の約 1／5 量に相当するレボドパ量を目安として初回量をきめ、1 日 3 回に分割投与する。以後、症状により適宜増減して最適量を定め維持量（標準；1 回 1 錠、1 3 回）とする。 1 日 6 錠を超えないこと。
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
	［既存治療から本剤への切り替え］ 1. レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与が行われている場合 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量及びエンタカポン用量は、既存治療における各々の用量と一致させること。本剤 2 錠への切り替えは、既存治療において 1 回エンタカポン用量が 200 mg であり、レボドパ用量が一致する場合にのみ行うこと。 2. レボドパ・カルビドパの投与が行われ、エンタカポンは併用されていない場合 (1) エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、エンタカポンが併用されていない患者では、本剤の投与開始によりレボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤の用量を調節する又は切り替え前の治療に戻すなど適切な処置を行うこと。 (2) 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量は、既存治療における用量と一致させること。エンタカポンの通常用量は 1 回 100 mg であることから、必ず本剤 1 回 1 錠へ切り替えること。 ［本剤による治療中］ (1) 用量の調節が必要な場合には、1 回用量を調節するほか、投与間隔や投与回数の変更及び必要に応じてレボドパ製剤とエンタカポンの併用によ	－	

	る調節も考慮すること。レボドパ製剤又はエンタカポン単剤を追加する必要がある場合には、本剤との組合せによる治療が適切であるか慎重に検討すること。 (2) 本剤に他のレボドパ製剤を追加する場合でも、1 日総レボドパ量は 1,500 mg を超えないこと。 (3) エンタカポンの 1 回最大用量は 200 mg であり、1 回あたり本剤 2 錠を超えて投与しないこと。また、本剤 1 錠にエンタカポン単剤を追加する場合にもエンタカポンとしての投与量は 1 回 200 mg までとし、1 日総エンタカポン量は 1,600 mg を超えないこと。 (4) 1 回エンタカポン用量を 200 mg に増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、1 回 200 mg への増量は慎重に検討すること。また、増量した際は観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて 1 回エンタカポン用量を減量するなど適切な処置を行うこと。 (5) 肝障害のある患者では、エンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告があるので、やむを得ず 1 回エンタカポン用量を 200 mg に増量する場合には、観察を十分に行いながら特に慎重に投与すること。(「1．慎重投与」の項参照) (6) 体重 40 kg 未満の低体重の患者では、エンタカポンを 1 回 200 mg 投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、エンタカポンの 1 回 200 mg への増量は慎重に検討すること。 ［本剤中止時］ 本剤からエンタカポンを併用しないレボドパ・カルビドパによる治療に切り替える場合には、パーキンソン病症状が十分にコントロールされるよう、必要に応じてレボドパ増量等も考慮すること。	

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
警告	警告	警告
	–	–

販売名	スタレボ®配合剤　L50/L100 2015 年 8 月改訂（第 2 版）	ネオドパストン®配合　L100/L250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
警告	警告	警告
	–	–

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）
	(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．］ (2)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(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。］ (2)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (3)　非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）

販売名	スタレボ®配合剤　L50/L100 2015 年 8 月改訂（第 2 版）	ネオドパストン®配合　L100/L250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと）	禁忌（次の患者には投与しないこと）
	1.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　悪性症候群、横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者（「4. 副作用」の項参照） 3.　閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。〕 4.　非選択的モノアミノ酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）	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。］ 2.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3.　非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤投与中の患者（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013年8月改訂（第14版）
使用上の注意	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
	(1)　肝又は腎機能障害のある患者［副作用の発現が増加するおそれがある．］ (2)　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．］ (3)　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．］ (4)　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．］ (5)　慢性開放隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし，緑内障が悪化するおそれがある．］ (6)　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．］ (7)　糖尿病患者［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．］	(1)　肝又は腎障害のある患者 (2)　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。〕 (3)　糖尿病患者〔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。〕 (4)　重篤な心・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。〕 (5)　慢性開放隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。〕 (6)　自殺傾向など精神症状のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕

販売名	スタレボ®配合剤　L50/L100 2015年8月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合　L100/L250 2013年8月改訂（第14版）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
	(1) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害のある患者でエンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告がある。〕 (2) 褐色細胞腫の患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕 (3) 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。〕 (4) 重篤な心疾患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。〕 (5) 肺疾患、気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (6) 内分泌系疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (7) 糖尿病患者〔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。〕 (8) 慢性開放隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。〕 (9) 自殺傾向を伴ううつ病等の精神症状のある患者〔精神症状が悪化するおそれがある。〕 (10) 腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕	(1) 肝又は腎障害のある患者［副作用の発現が増加するおそれがある。］ (2) 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る。］ (3) 糖尿病患者［血糖値の上昇を誘発し、インシュリン必要量を増大させるとの報告がある。］ (4) 重篤な心・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る。］ (5) 慢性開放隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］ (6) 自殺傾向など精神症状のある患者［精神症状が悪化するおそれがある。］

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
使用上の注意	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意
	(1)　本剤の投与にあたっては，パーキンソン病治療に精通し，本剤の治療システムについて十分な知識のある医師又はその指導で，本治療システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること．	(1)　本剤投与中の患者で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)　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．（「副作用」の項参照）	(2)　既にレボドパ単味製剤の投与を受けている患者に対して本剤を投与する場合には、レボドパの服用後少なくとも 8 時間の間隔をおいてから本剤を投与すること。ただし、その他の抗パーキンソン剤の投与を中止する必要はない。
	(3)　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．（「副作用」の項参照）	(3)　レボドパ単味製剤の投与を受けていない患者に対して本剤を投与する場合には少量から開始し、観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。
	(4)　医療機器（チューブ等）関連消化管事象及び胃瘻造設関連合併症として胃石，イレウス（腸閉塞），胃瘻部位びらん・潰瘍，術後創傷感染，腸出血，腸管虚血，腸管穿孔，腸重積，膵炎，腹膜炎，気腹が発現するおそれがあり，これらは重篤な転帰（死亡等）に至るおそれがあるため，十分注意すること．また，腹痛，悪心，嘔吐等の上記に関連する症状が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．	(4)　長期投与時：レボドパ製剤の長期投与により、下記のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。 1)　wearing off（up and down）現象があらわれた場合には、1 日用量の範囲内で投与回数を増やす等の処置を行うこと。 2)　on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。
	(5)　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．	(5)　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。
	(6)　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．	(6)　セレギリン塩酸塩（B 型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文書を参照すること。
	(7)　レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により，病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず，持続的にギャンブルを繰り返す状態），病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等の衝動制御障害が報告されているので，このような症状が発現した場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．また，患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること．	※※(7)　レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
	(8)　セレギリン塩酸塩（B 型モノアミン酸化酵素	

	阻害剤）との併用に際しては，使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文書を参照すること．	

販売名	スタレボ®配合剤　L50/L100 2015年8月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合　L100/L250 2013年8月改訂（第14版）
使用上の注意	2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意
	(1) 本剤投与中の患者で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) パーキンソン病患者において、まれに重度のジスキネジーに続発する又は悪性症候群（NMS）に続発する横紋筋融解症があらわれることがある。また、エンタカポン投与中に横紋筋融解症の発現も報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (3) パーキンソン病治療薬を突然中止した際にNMS様症状や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、本剤及び他のドパミン系治療薬の中止が必要な場合は、患者の状態を十分観察しながら徐々に減量すること。本剤を徐々に減量したにもかかわらず何らかの症状・徴候が認められた場合には、必要に応じて他のレボドパ製剤を追加するなど適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (5) 自殺傾向を伴ううつ病、重篤な反社会的行動及び精神状態の変化（幻覚、精神病等）が発現することがあるので、患者の精神状態を注意深く観察すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (6) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。	(1) 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) 既にレボドパ単味製剤の投与を受けている患者に対して本剤を投与する場合には、レボドパの服用後少なくとも8時間の間隔をおいてから本剤を投与すること。ただし、その他の抗パーキンソン剤の投与を中止する必要はない。 (3) レボドパ単味製剤の投与を受けていない患者に対して本剤を投与する場合には少量から開始し、観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。 (4) 長期投与時：レボドパ製剤の長期投与により、次のような現象があらわれることがあるので、適切な処置を行うこと。 1) wearing of（f up and down）現象があらわれた場合には、1日用量の範囲内で投与回数を増やす等の処置を行うこと。 2) on and off 現象があらわれた場合には、維持量の漸減又は休薬を行う。症状悪化に際しては、その他の抗パーキンソン剤の併用等の処置を行うこと。 (5) 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。 (6) セレギリン塩酸塩（B型モノアミン酸化酵素阻害剤）との併用に際しては、使用前に必ずセレギリン塩酸塩の添付文 書を参照すること。 ※※(7) レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂　（第 14 版）
使用上の注意	3．相互作用	3．相互作用
	–	–

販売名	スタレボ®配合剤　L50/L100 2015 年 8 月改訂（第 2 版）	ネオドパストン®配合　L100/L250 2013 年 8 月改訂（第 14 版）
使用上の注意	3．相互作用	3．相互作用
	エンタカポンはカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、COMT によって代謝される薬剤の血中薬物濃度を増加させる可能性があるので、このような薬剤と併用する場合には注意して投与すること。また、エンタカポンは薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害することが示唆されていることから、本酵素により代謝される薬剤と併用する場合には注意して投与すること。（【薬物動態】の項参照）	–

<table>
<tr><td>販売名</td><td>デュオドーパ配合経腸用液
〇年〇月</td><td>メネシット®配合錠　100/250
2013 年 8 月改訂　（第 14 版）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
<tr><td>－</td><td><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>非選択的モノアミノ酸化酵素阻害剤</td><td>血圧上昇等を起こすおそれがある。非選択的酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は少なくとも 2 週間の間隔をおくことが望ましい。</td><td>非選択的モノアミノ酸化酵素阻害時により、カテコールアミンの代謝が阻害され濃度が上昇する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>スタレボ®配合剤　L50/L100
2015 年 8 月改訂（第 2 版）</td><td>ネオドパストン®配合　L100/L250
2013 年 8 月改訂（第 14 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td><td>併用禁忌（併用しないこと）</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>非選択的 MAO 阻害剤</td><td>血圧上昇等を起こすおそれがある。</td><td>非選択的 MAO 阻害時により、カテコールアミンの代謝が阻害され濃度が上昇する。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>非選択的モノアミノ酸化酵素阻害剤</td><td>血圧上昇等を起こすおそれがある。</td><td>レボドパから変換して産生されたドパミン、ノルアドレナリンの分解が非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤によって抑制され、これが体内に蓄積されるためと考えられている。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">デュオドーパ配合経腸用液
〇年〇月</td><td colspan="3">メネシット®配合錠　100/250
2013 年 8 月改訂　（第 14 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">併用注意　(併用に注意すること)

<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>血圧降下剤
メチルドパ水和物
レセルピン
節遮断剤等</td><td>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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>レセルピン製剤
テトラベナジン</td><td>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．</td><td>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．</td></tr><tr><td>ドパミン D2 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
ペロスピロン等</td><td></td><td>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．</td></tr><tr><td>鉄剤</td><td></td><td>キレートを形成し，本剤の吸収が減少する．</td></tr><tr><td>イソニアジド</td><td></td><td>機序不明であるが，イソニ</td></tr></table></td><td colspan="3">併用注意　(併用に注意すること)

<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>レセルピン製剤
テトラベナジン</td><td>脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。</td></tr><tr><td>血圧降下剤：
メチルドパ
レセルピン
節遮断剤等</td><td>血圧低下作用が増強されることがある。</td><td>作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の併用により相加的血圧低下が起こる可能性がある。</td></tr><tr><td>抗精神病薬：
フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン、チオリダジン等）
ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等）
その他（ペロスピロン等）</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。</td></tr><tr><td>他の抗パーキンソン剤：
抗コリン剤
アマンタジン塩酸塩
ブロモクリプチン
メシル酸塩</td><td>精神神経系の副作用が増強されることがある。</td><td>それぞれの薬剤で精神神経系の副作用が報告されていることから併用により精神神経系の副作用が増強されることがある。</td></tr><tr><td>NMDA 受容体</td><td>本剤の作用を</td><td>これらの薬剤</td></tr></table></td></tr>
</table>

		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 アマンタジン塩酸塩 ブ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.

拮抗剤： メマンチン塩酸塩等	増強するおそれがある。	によりドパミン受容体が遮断される。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、以下のような説がある。 a．パパベリン塩酸塩が線条体でのドパミン受容体を遮 断する。 b．パパベリン塩酸塩がアドレナリン作動性神経小胞で レセルピン様作用を示す。
鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド		機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

<table>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">スタレボ®配合錠　L50/L100
2015年3月改訂（第2版）</td><td colspan="3">ネオドパストン®配合錠　L100/L250
2015年1月改訂（第5版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">併用注意　(併用に注意すること)</td><td colspan="3">併用注意　(併用に注意すること)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>COMTにより代謝される薬剤
アドレナリン
ノルアドレナリン
イソプレナリン
ドパミン等</td><td>心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。</td><td>カテコール基を有するこれらの薬剤はCOMTにより代謝されるが、エンタカポンはこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>選択的MAO-B阻害剤
セレギリン</td><td>血圧上昇等を起こすおそれがある。本剤とセレギリンを併用する場合は、セレギリンの1日量は10mgを超えないこと。</td><td>セレギリンは用量の増加とともにMAO-Bの選択的阻害効果が低下し、非選択的MAO阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。</td></tr>
<tr><td>ワルファリン</td><td>エンタカポンはR-ワルファリン（光学異性体）のAUCを18%増加させ、プロトロンビン比（INR値）を13%増加させ</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table></td><td colspan="3"><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>レセルピン製剤
テトラベナジン</td><td>脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>脳内のドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。</td></tr>
<tr><td>血圧降下剤：
メチルドパ水和物、レセルピン節遮断剤等</td><td>血圧低下作用が増強されることがある。</td><td>機序は不明であるが、レボドパに血圧降下作用があるためと考えられている。</td></tr>
<tr><td>抗精神病薬：
フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン、チオリダジン等）
ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等）
その他（ペロスピロン等）</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td><td>これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。</td></tr>
<tr><td>他の抗パーキンソン剤：
抗コリン剤
アマンタジン塩酸塩
ブロモクリプチンメシル酸塩</td><td>精神神経系の副作用が増強されることがある。</td><td>それぞれの薬剤で精神神経系の副作用が報告されていることから併用により精神神経系の副作用が増強されることがある。</td></tr>
<tr><td>NMDA受容体拮抗剤：</td><td>本剤の作用を増強するおそ</td><td>これらの薬剤によりドパミ</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		たとの報告がある。併用する場合にはINR 等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	
	レセルピン製剤 テトラベナジン	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内ドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。
	血圧降下剤 メチルドパ レセルピン 節遮断剤等	血圧低下作用が増強されるおそれがある。	作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の併用により相加的血圧低下が起こる可能性がある。
	抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン等） ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等） その他（ペロスピロン等）	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
	パーキンソン剤 抗コリン剤 アマンタジン ブロモクリプチン	精神神経系の副作用が増強されるおそれがある。	それぞれの薬剤で精神神経系の副作用が報告されていることから、併用により精神神経系の副作用が増強されることがある。
	NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン等	本剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤により、ドパミン遊離が促

メマンチン塩酸塩等	れがある。	ン受容体が遮断される。
パパベリン塩酸塩	本剤の作用が減弱するおそれがある。	パパベリン塩酸塩が線条体にあるドパミンレセプターをブロックする可能性がある。
鉄剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。
イソニアジド	本剤の作用が減弱するおそれがある	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。

			進する可能性がある。	
	パパベリン	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、以下のような説がある。 a. パパベリンが線条体でのドパミン受容体を遮断する。 b. パパベリンがアドレナリン作動性神経小胞でレセルピン様作用を示す。	
	イソニアジド	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。	
	イストラデフィリン	エンタカポンとイストラデフィリンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。	

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠 100/250 2013 年 8 月改訂 （第 14 版）
使用上の注意	4. 副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞	4. 副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞
	承認時：日本人被験者を含む第Ⅲ相試験（総症例 31 例）において 30 例（96.8%）で副作用が認められた．主な副作用は切開部位痛(13 例, 41.9%)，過剰肉芽組織(10 例，32.3%)，処置による疼痛(5 例, 16.1%)，切開部位紅斑(4 例，12.9%)，ジスキネジア(4 例, 12.9%)であった．	臨床試験（治験） 総症例 352 例中 257 例（73. 01%）に副作用が認められた。その主なものは、不随意運動 112 件（31. 82%）、悪心 42 件（11. 93%）、食欲不振 30 件（8. 52%）、めまい 25 件（7. 10%）、不眠 25 件（7. 10%）等であった。 市販後における調査（1980 年 2 月～ 1983 年 1 月）総症例 5, 258 例中 1, 074 例（20. 43%）に副作用が認められた。その主なものは、悪心 270 件（5. 14%）、不随意運動 203 件（3. 86%）、食欲不振 155 件（2. 95%）、嘔吐 111 件（2. 11%）等であった。

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	4. 副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞	4. 副作用 ＜副作用等発現状況の概要＞
	国内でのエンタカポンのレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド併用下における、長期投与試験並びにプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及びその継続投与試験において、341例中269例（78.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジー128例（37.5%）、便秘69例（20.2%）、着色尿49例（14.4%）、幻覚31例（9.1%）、悪心29例（8.5%）、傾眠28例（8.2%）、貧血21例（6.2%）、ジストニー21例（6.2%）、不眠症20例（5.9%）等であった。（エンタカポン単剤の承認時までの集計） 国内における本剤のパーキンソン病患者における臨床試験成績は得られていない。副作用の発現頻度は、エンタカポン単剤の国内臨床試験成績に基づき分類した。	（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。） 総症例5610例中副作用が報告されたのは、1331例（23.73％）で、そのうち主なものは悪心（5.56％）、食欲不振（3.30％）、嘔吐（2.30％）等の胃腸症状及び不随意運動（6.17%）、起立性低血圧（0.94%）であった。〔新開発医薬品の副作用のまとめ（その59）[1)]〕

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013年8月改訂　(第14版)
使用上の注意	(1) 重大な副作用	(1) 重大な副作用
	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(CPK)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． 2) 幻覚 (頻度不明)，錯乱 (頻度不明)，抑うつ (頻度不明) : このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと． 3) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化 (頻度不明) : 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4) 溶血性貧血 (頻度不明)，血小板減少症 (頻度不明) : 溶血性貧血，血小板減少症があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5) 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ので，このような場合には，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．(「重要な基本的注意」の項参照) 6) 悪性黒色腫 (頻度不明) :悪性黒色腫があらわれることがある．観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 7) 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，嘔吐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．	次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 1) Syndrome malin (頻度不明) : 急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等の症状があらわれることがあるので、このような場合には、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。 2) 幻覚・妄想・精神錯乱 (1. 98%) 、抑うつ (頻度不明) : このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。 3) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化 (0. 1%未満) ※※4) 溶血性貧血 (頻度不明) 、血小板減少 (0. 1%未満) : 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 悪性黒色腫 (頻度不明) 6) 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ので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	（1）重大な副作用	（1）重大な副作用
	1）　悪性症候群（1%未満） 本剤の急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害（昏睡）、運動症状（高度の筋硬直、ミオクローヌス、振戦）、不随意運動、精神状態変化（激越、錯乱等）、ショック状態、自律神経機能異常（頻脈、不安定血圧）等があらわれ、CK（CPK）上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全に至るおそれがある。このような場合にはレボドパもしくはエンタカポンを増量、又は本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。 2）　横紋筋融解症（頻度不明[注1)]） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 3）　突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上） 前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、このような場合には本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 4）　幻覚（5%以上）、幻視（1%～5%未満）、幻聴（1%～5%未満）、錯乱（頻度不明注1））、抑うつ（頻度不明[注1)]） 幻覚、幻視、幻聴、錯乱、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。 5）　肝機能障害（頻度不明[注1)]） 胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。 6）　胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化（いずれも頻度不明[注1)]） 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行う	1）　Syndrome malin（頻度不明）：急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等があらわれることがあるので、このような場合には、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。 2）　錯乱（頻度不明）、幻覚（頻度不明）、抑うつ（0.55%）：錯乱、幻覚、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。 3）　胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化（0.05%）：胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ※※4）溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）　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ので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の（5）項参照）。

	こと。 7) 溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明[注1]） 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。	

<table>
<tr><td>販売名</td><td>デュオドーパ配合経腸用液
○年○月</td><td>メネシット®配合錠　100/250
2013 年 8 月改訂　（第 14 版）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2) その他の副作用
次の症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．(発現頻度は日本人被験者を含む第Ⅲ相試験に基づく．
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹痛
便秘
口腔咽頭痛</td><td>下痢，悪心
腹部不快感，腹部膨満，消化管穿孔，気腹</td><td>放屁，虚血性大腸炎，上腹部痛，嚥下障害，口内乾燥，流涎過多，胃腸出血，食欲不振，胸やけ，口内炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>ALT(GPT)上昇，AST(GOT)上昇，血中アルカリホスファターゼ増加，LDH 上昇</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>皮膚潰瘍</td><td>発疹，蕁麻疹，脱毛症</td></tr>
<tr><td>精神・神経</td><td>ジスキネジア，頭痛</td><td>不眠症</td><td>激越，精神病性障害，失見当識，自殺企図，多発ニューロパチー，睡眠発作，睡眠障害，</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用※※※、※※
次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>5％以上＝又は頻度不明</th><th>0．1～5％未満</th><th>0．1～5％未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>不随意運動＝、病的賭博、病的性欲亢進</td><td>不安・焦燥感、歩行障害傾眠、めまい、頭痛、倦怠・脱力感、不眠、味覚異常</td><td>不安・焦燥感、歩行障害、傾眠、めまい、頭痛、倦怠・脱力感、不眠、味覚異常</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心＝</td><td>食欲不振、嘔吐、口渇、腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、便秘、下痢</td><td>胸やけ、唾液分泌過多、口内炎、嚥下障害</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>排尿異常</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>類粒球減少、貧血</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>起立性低血圧、心悸亢進</td><td>不整脈、血圧低下</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>視覚異常</td></tr>
<tr><td>肝臓注)</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td>LDH 上昇、Al- P 上昇</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

			不随意運動，病的賭博，病的性欲亢進，不安・焦燥感，歩行障害，傾眠，めまい，味覚異常，興奮，振戦の増強，しびれ感，ドパミン調節障害症候群
呼吸器	鼻出血	誤嚥性肺炎	
循環器		血圧低下，血圧上昇	心拍数不整，動悸，低血圧，起立性低血圧
代謝・栄養		体重減少，食欲減退	血中ホモシステイン増加，高ホモシステイン血症，ビタミン B12 減少，ビタミン B12 欠乏，ビタミン B6 減少，ビタミン B6 欠乏
筋骨格		筋骨格系胸痛，筋骨格痛	筋痙縮，筋肉痛
腎臓			浮腫、BUN 上昇
その他	筋肉痛、体重減少、抗 DNA 抗体・クームス試験の陽性例、痰・口腔内粘膜・便の変色（黒色等）	のぼせ感、発汗	脱毛、嗄声、唾液・尿・汗の変色（黒色等）

注）投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

感覚器			視覚異常
泌尿器・生殖器			排尿異常，BUN上昇
血液・リンパ			顆粒球減少，貧血
全身症状	異常高熱	転倒	疲労，無力症，胸痛，浮腫，倦怠・脱力感
その他			抗DNA抗体・クームス試験の陽性例，のぼせ感，発汗，嗄声，唾液・痰・口腔内粘膜・汗・便・尿の変色（黒色等）
投与部位	切開部位痛，過剰肉芽組織，術後疼痛，切開部位紅斑，医療機器挿入合併症（腹痛，腹部不快感，腹部膨満，気腹等），ストーマ部感染，切開部位発疹，縫合関連合	チューブ留置部位疼痛，チューブ留置部位そう痒感，チューブ位置異常，チューブ屈曲，チューブ留置部位感染，切開部位蜂巣炎，切開部位皮膚炎，切開部位感染，スト	

	併症	一マ部蜂巣炎, 術後イレウス, ストーマ部紅斑, 創合併症		

※海外自発報告及び海外臨床試験で報告されている事象を含む

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	(2) その他の副作用	(2) その他の副作用

	頻度不明[注1)]	5%～以上	1～5%未満	1%未満
皮膚障害	発疹（紅斑性又は丘疹状の皮疹）蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪・汗の変色[注2)]、脱毛症、血管浮腫	－	－	多汗症
精神障害	激越、精神病、衝動制御障害（病的賭博、リビドー亢進、性欲過剰等）、易刺激性、失見当識、自殺企図	不眠症	悪夢、妄想	不安、病的性欲亢進、異常な夢
神経系	失神、	ジスキ	頭痛、	味覚異

	1%以上	0.1%～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	不随意運動[注1)]、不眠	不安・焦燥感[注1)]、歩行障害[注1)]、傾眠、めまい、頭痛、倦怠感・脱力感、味覚異常	興奮[注1)]、見当識喪失[注1)]、振戦の増強[注1)]、しびれ感	妄想[注1)]、病的賭博[注1)]、病的性欲亢進[注1)]
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、便秘	腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、下痢	胸やけ、唾液分泌過多、口内炎、嚥下障害	
泌尿器		排尿異常		
血液[注2)]			顆粒球減少、貧血	
過敏症[注2)]			発疹	
循環器		起立性低血圧、心悸亢進	不整脈、血圧低下	血圧上昇

障害	性転回まい、運動低下、オンオフ現象、精神的機能障害（記憶障害、認知症等）、感覚鈍麻	ネジー、ジストニー	性動まい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化（アップダウン現象等）	常、運動過多、振戦
眼障害	霧視、視力障害	－	－	－
胃腸障害	腸鼓、腸大炎、腹部不快感、下痛害、食欲減退、口内乾燥、腹部膨満、流涎過多、口内炎、胃腸出血	便秘、悪心	腹部上腹痛、下注痢（３）、快胃不感、食欲不振、嘔吐、レッチング、消化不良、胃炎	腹痛
心臓障害	数心拍不整、悸動、整不脈、虚血性心疾患	－	－	－

眼			視覚異常	
肝臓[注3)]		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	LDH上昇、ALP上昇	
腎臓			浮腫、BUN上昇	
その他		のぼせ感、発汗	脱毛、嗄声、唾液の変色（黒色等）	筋肉痛、体重減少、痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等変色（黒色等）、抗DNA抗体の陽性例、ｸｰﾑｽ試験の陽性例

注 1）減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注 2）投与を中止すること。

注 3）投与中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

	（狭心症、心筋梗塞）			
肝胆道系障害	–	–	AST（GOT）増、ALT（GPT）増加	γ-GTP増加
腎及び尿路障害	尿閉、排尿異常	着色尿[注2)]	尿潜血陽性、頻尿、BUN上昇	–
血液及びリンパ系障害	顆粒球数減少	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏症貧血
全身障害	疲労、無力症、歩行障害、胸痛、浮腫	–	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	–
筋骨格系障害	筋痙縮	–	関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙縮
背部痛、筋痙縮	細菌感染、尿路感染、血清鉄減少、血圧上昇、	–	–	–

	DNA抗体陽性、クームス試験陽性、ほてり、発声障害、唾液・痰・口腔内粘膜・便の変色注2)				

注 1）エンタカポン単剤、レボドパ・カルビドパ配合剤及びレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤の国内外で認められている副作用のうち、エンタカポン単剤の国内臨床試験では認められていないものは頻度不明とした。

注 2）赤褐色や黒色等になることがある。

注 3）このような場合には、体重減少等の原因となることがあるため、患者の体重及び全身状態等に留意すること。

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 〇年〇月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂　（第 14 版）
使用上の注意	5.　高齢者への投与	5.　高齢者への投与
	一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015 年 3 月改訂（第 2 版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015 年 1 月改訂（第 5 版）
使用上の注意	5.　高齢者への投与	5.　高齢者への投与
	高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	不安、不眠、幻覚、血圧低下等の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013年8月改訂　(第14版)
使用上の注意	6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与	6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
	(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい．［動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている．］ (2)　授乳中の婦人には投与しないか授乳を避けさせることが望ましい．［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．］	(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験で催奇形性が報告されている。］ (2)　授乳中の婦人には投与しないことが望ましい［乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験でレボドパの乳汁移行が知られている。］

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与	6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
	(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている．］ (2)　本剤投与中は授乳を避けさせること。［レボドパはヒト乳汁中に分泌される。レボドパ投与中、乳汁分泌が抑制されるとの報告がある。1）また、カルビドパ及びエンタカポンは動物（ラット）の乳汁に分泌されるとの報告がある。2）］	(1)　妊婦又は娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。］ (2)　授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。［乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験（ラット）でレボドパの乳汁移行が知られている。］

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂　（第 14 版）
使用上の注意	7.　臨床検査結果に及ぼす影響	7.　臨床検査結果に及ぼす影響
	(1)　ニトロプルシッドナトリウム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． (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．	ニトロプルシッドナトリウムの検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。
	8. 過量投与	8. 過量投与
	本剤の過量投与により，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．速やかに投与を中止しポンプを外すこと．呼吸や心機能（不整脈や低血圧等）のモニタリングを行いながら，必要に応じて補液投与，気道確保等の適切な処置を行うこと．ピリドキシンは本剤の作用反転に有用でない．透析による除去効果は明らかでない．	本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

販売名	スタレボ®配合錠　L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠　L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	7. 小児等への投与	7. 小児等への投与
	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	ニトロプルシッドナトリウムの検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響	8. 過量投与
	ニトロプルシッドナトリウムの検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。また、グルコースオキシダーゼ法を用いた場合、糖尿の検査結果が偽陰性を呈することがある。	本剤の過量投与により、異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに嘔気、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。このような場合には、呼吸器や心機能を観察しながら胃洗浄等の適切な処置を行うこと。
	9. 過量投与	
	徴候、症状：本剤の過量投与による急性症状としては激越、錯乱、昏睡、徐脈、心室性頻脈、チェーン・ストークス呼吸、皮膚・舌・結膜の変色、着色尿等が報告されている。また、エンタカポンの過量投与による急性症状としては活動性低下、傾眠、蕁麻疹等が報告されている。なお、過量投与例の最高1日投与量はレボドパでは10,000mg以上（海外）、エンタカポンでは40,000mg以上（海外）であった。 処置：胃洗浄、活性炭投与を行うとともに、総合的な支持療法を行う。必要に応じて入院を指示する。また、呼吸器系、循環器系及び腎臓が適切に機能しているか慎重に観察する。不整脈を起こす可能性がある場合は、心電図のモニタリングを実施し、患者を注意深く観察するとともに、必要に応じて適切な抗不整脈治療を行う。なお、透析の効果については不明である。	

販売名	デュオドーパ配合経腸用液 ○年○月	メネシット®配合錠　100/250 2013 年 8 月改訂　(第 14 版)
使用上の注意	9. 適用上の注意	9. 適用上の注意
	(1) 本剤の投与は専用の治療システムと組み合わせて行うため，ポンプ及びチューブ等の専用機器の添付文書，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． (2) 投与前： 1) ポンプの誤操作等により，過量投与若しくは不足となる可能性があるため，本剤の投与前にポンプ等の操作を十分習得すること． 2) 投与を開始する 20 分前に冷蔵庫及び外箱からカセットを取り出しおくこと 3) 本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブないしはアッヴィ NJ チューブが正常に接続されていることを確認すること． (3) 投与時： 1) 本剤のカセットは単回使用とし，開封したカセットを再度使用しないこと．冷蔵庫から取り出した後は 16 時間を超えて使用しないこととし，残薬があっても廃棄すること．(室温ではカルビドパの分解が進みやすく，経時的にヒドラジンの量が増加することが示されている．（「その他の注意」の項参照」）) 2) 急激な治療反応の低下が見られた場合はチューブの状態（アッヴィ J チューブ先端部位の転位，本剤のカセットのチューブならびにアッヴィ J チューブないしはアッヴィ NJ チューブの閉塞，本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブないしはアッヴィ NJ チューブとの接続不良）やポンプの動作等を調査し，必要に応じて適切な処置を行うこと． 3) 日中に一時的に投与中断する場合やポンプの故障や誤作動が生じた場合等に備えて，経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を常に用意しておくこと． (4) 投与終了時： 経胃瘻空腸投与する場合は，本剤の投与終了後，毎日，アッヴィ J チューブをフラッシングすること．（本剤を長期投与することによりチューブが閉塞するおそれがある．）	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
	10. その他の注意	10. その他の注意

	(1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物，レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない．場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある． (2) 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある． (3) 本剤には，カルビドパ分解物であるヒドラジンが含有されており，ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている．	(1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。 (2) 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。

販売名	スタレボ®配合錠 L50/L100 2015年3月改訂（第2版）	ネオドパストン®配合錠 L100/L250 2015年1月改訂（第5版）
使用上の注意	10. 適用上の注意	9. 適用上の注意
	薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
	11. その他の注意	10. その他の注意
	1) 麦角系ドパミン作動薬（ブロモクリプチン、ペルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。 (2) 本剤は起立性低血圧を誘発することがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（α遮断剤、α・β遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。 (3) エンタカポン単剤の国内臨床試験（8週投与）において、エンタカポンはUPDRS（Unified Parkinson’sDisease Rating Scale）PartⅠ（精神機能、行動及び気分）、PartⅡ（日常生活動作）、PartⅢ（運動能力検査）の改善効果でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。 (4) レボドパは特定のアミノ酸と競合するため、高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。 (5) 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。 (6) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。	(1) 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。 (2) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。 (3) 高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するの報告がある。