1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

年　月作成(第1版)

貯法：遮光，凍結を避け2～8℃で保存
(冷蔵庫内では外箱に入れて保存すること)
使用期限：ラベル・外箱に表示

（案）

日本標準商品分類番号
871169

承認番号：
薬価収載：　年　月
販売開始：　年　月
国際誕生：2004年1月

抗パーキンソン剤

処方箋医薬品注)

デュオドーパ®配合経腸用液

<空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Duodopa®

■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

■組成・性状

販売名	デュオドーパ配合経腸用液
形態	薬液充填済みのポンプ装着型カセット
成分・含量	1カセット100mL中 日局 レボドパ 2000 mg 日局 カルビドパ水和物 500 mg(カルビドパとして463mg)
添加物	カルメロースナトリウム
色・性状	白色～淡黄色のゲル状懸濁液

■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

<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．

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

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

<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)	3mL
経鼻空腸内投与用チューブ(アッヴィNJチューブ)	5mL

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

■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) 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.]

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の下で，本治療システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること.

(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）

(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）

(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.

(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.

(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.

(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.

3. 相互作用

(1) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤 等	起立性低血圧等の症候性低血圧が発現するおそれがある. 本剤開始時や増量時には血圧降下剤の減量を考慮すること.	レボドパの血圧降下作用により，相加的に血圧降下作用が増強すると考えられている.
レセルピン製剤 テトラベナジン	本剤の作用が減弱するおそれがある. パーキンソン症状の悪化についてモニタリングすること.	左記薬剤の脳内ドパミン減少作用により，パーキンソン症状が悪化する.
ドパミンD_2受容体遮断作用を有する薬剤（抗精神病薬等） フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 リスペリドン ペロスピロン塩酸塩 等		ドパミン作動性神経において本剤と作用が拮抗するため.
鉄剤		キレートを形成し，本剤の吸収が減少する.
イソニアジド		機序不明であるが，イソニアジドによるドパ脱炭酸酵素阻害により脳内でのドパミンへの変換が抑制されるためと考えられている.
パパベリン塩酸塩		機序不明
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.

4. 副作用

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%），術後疼痛（5例，16.1%），切開部位紅斑（4例，12.9%），ジスキネジア（4例，12.9%）であった.

(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，嘔気等が認められた場合には，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと.

(2) 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．）

	5%以上	5%未満	頻度不明※
消化器	腹痛，便秘，口腔咽頭痛	下痢，悪心，腹部不快感，腹部膨満，消化管穿孔，気腹	放屁，虚血性大腸炎，上腹部痛，嚥下障害，口内乾燥，流涎過多，胃腸出血，食欲不振，胸やけ，口内炎
肝臓			ALT(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
皮膚		皮膚潰瘍	発疹，蕁麻疹，脱毛症
精神・神経	ジスキネジア，頭痛	不眠症	激越，精神病性障害，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，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，異嚢，振戦の増強，しびれ感，ドパミン調節障害症候群
呼吸器	鼻出血	誤嚥性肺炎	
循環器		血圧低下，血圧上昇	心拍数不整，動悸，低血圧，起立性低血圧
代謝・栄養		体重減少，食欲減退	血中ホモシステイン増加，高ホモシステイン血症，ビタミン B12 減少，ビタミン B12 欠乏，ビタミン B6 減少，ビタミン B6 欠乏
筋骨格		筋骨格系胸痛，筋骨格痛	筋痙縮，筋肉痛
感覚器			視覚異常
泌尿器・生殖器			排尿異常，BUN 上昇
血液・リンパ			顆粒球減少，貧血
全身症状	異常高熱	転倒	疲労，無力症，胸痛，浮腫，倦怠・脱力感
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，縫合関連合併症	チューブ留置部位疼痛，チューブ留置部位そう痒感，チューブ位置異常，チューブ屈曲，チューブ留置部位感染，切開部位蜂巣炎，切開部位皮膚炎，切開部位感染，ストーマ部蜂巣炎，術後イレウス，ストーマ部紅斑，創合併症	

※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

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．

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．］

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．

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．

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ておくこと．

3) 本剤のカセットのチューブとアッヴィJチューブ又はアッヴィNJチューブが正常に接続されていることを確認すること．

(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チューブ又はアッヴィNJチューブの閉塞，本剤のカセットのチューブとアッヴィJチューブ又はアッヴィNJチューブとの接続不良等）やポンプの動作等を調査し，必要に応じて適切な処置を行うこと．

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．）

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．

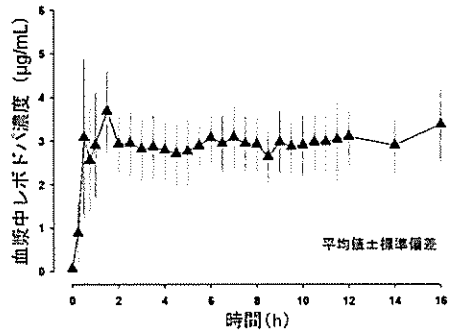
(3) 本剤には，カルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されており，ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている．

■薬物動態

1. 吸収（日本人データ，外国人データ）

本剤は空腸に直接投与される．レボドパは高分子量の中性アミノ酸（LNAA）輸送体を介し，腸管より速やかにかつ効率的に吸収される[1),2)]．

日本人の進行期パーキンソン病患者による第Ⅱ相臨床試験において本剤を空腸内投与したところ，レボドパは迅速に治療血漿中濃度に達し，投与時間を通して安定した濃度を維持した（下図）．本剤投与後の血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は，レボドパ・カルビドパ水和物錠投与時に比べ約1/4に低下した（それぞれ10%及び38%）．



2. 分布（外国人データ）

赤血球及び血漿間のレボドパの分配比は約1である[3)]．レボドパの血漿蛋白結合率はごくわずかである（約10～30%）[4)]．レボドパは高分子量中性アミノ酸の担体輸送により脳内に移行する．カルビドパは血漿蛋白に約36%結合する[5)]．カルビドパは脳血液関門を透過しない．

3. 代謝及び排泄（外国人データ）

カルビドパとの併用時，レボドパの消失半減期は約1.5時間であった[6)]．レボドパは代謝によって完全に消失し，生成した代謝物は主として尿中に排泄された．レボドパは主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）及びカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）による代謝を介して消失する．その他の代謝経路としてアミノ基転移及び酸化がある[7)]．酵素阻害剤を併用投与しないとき，AAADを介するレボドパからドパミンへの脱炭酸が主代謝経路になる．COMTを介するレボドパの*O*-メチル化により3-*O*-メチルドパが生成する．

カルビドパは2種類の主代謝物（α-メチル-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸及びα-メチル-3,4-ジヒドロキシフェニルプロピオン酸）に代謝される．これら2種類の代謝物は未変化体又はグルクロン酸抱合体として主として尿中に排泄される．未変化のカルビドパは尿中相排泄率の30%を占める[8)]．カルビドパの消失半減期は約2時間である[6)]．

4. 薬物動態学的薬物相互作用

レボドパは，LNAA輸送体の基質の一種であり，この輸送体が腸における吸収及び脳への輸送を促進している[9)]．COMT阻害剤であるエンタカポンとの併用経口投与は血漿中濃度を増加させなかった[10)]．

■臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験

既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する日本人を含む進行期パーキンソン病患者（オフ時のHoehn & Yahrの重症度分類Ⅳ及びⅤ）を対象として本剤を非盲検で単独投与した．短期間（平均6.9日間）の経鼻空腸内投与の後，胃瘻が造設され，12週間経胃瘻空腸内投与された．経胃瘻空腸内投与12週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ量）（平均値±標準偏差）は，朝の投与量120.9±64.45 mg，維持投与量976.1±410.91 mg，追加投与量72.6±65.19 mg，総投与量1206.3±493.62 mgであった．

有効性評価対象(29例(日本人22例))における標準化した1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量は下表のとおりであり，有意な減少が認められた．

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

平均値±標準偏差
※ 1日を16時間（起きている時間）として補正した数値
§ 一標本t検定

■薬効薬理

レボドパ

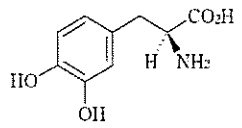
ドパミンの前駆体であるレボドパは，血液脳関門を通過し，脳内でドパミンに変換され，レボドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる．レボドパは末梢でDDC及びCOMTにより大部分が代謝されるため，代謝酵素阻害剤を併用しない場合，脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである．

カルビドパ水和物

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

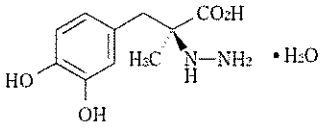
■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名：レボドパ（Levodopa）[JAN]
化学名：3-Hydroxy-L-tyrosine
分子式：$C_9H_{11}NO_4$
分子量：197.19
性状：白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない．ギ酸に溶けやすく，水に溶けにくく，エタノール（95）にほとんど溶けない．希塩酸に溶ける．

構造式:



一般名：カルビドパ水和物（Carbidopa Hydrate）[JAN]
化学名：(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate
分子式：$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$
分子量：244.24
性状：白色～帯黄白色の粉末である．メタノールにやや溶けにくく，水に溶けにくく，エタノール（95）に極めて溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない．

■承認条件

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

■包装

デュオドーパ配合経腸用液：7カセット

■主要文献

1) Lennernäs H, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1993,35:243-50.
2) Wade DN, et al. : Nature, 1973,242:463-5.
3) Floud A, et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1981,645:165-9.
4) Hinterberger H, et al. Arch. Neurol., 1972,26:245-52.
5) Vickers S, et al. : Drug Metab. Dispos., 1974,2:9-22.
6) Yeh KC, et al. : Neurology, 1989,39 (Suppl 2):25-38.
7) Nutt JG, et al. : Clin. Neuropharmacol., 1984,7:35-49.
8) Vickers S, et al. : J. Med. Chem., 1975,18:134-138.
9) Wade L, et al. : Life Sci. 1975,17:131-6.
10) Nutt JG., et al.: Advances in Neurology, 1996,69:493-496

■文献請求先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie
製造販売元 アッヴィ合同会社
東京都港区三田3-5-27

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

本邦における LCIG の開発に際しては，既存の抗 PD 薬で適切にコントロールできない進行期の PD 患者を対象として，第 II 相臨床試験（多施設共同，非盲検，単一治療群，ベースライン比較試験：M12-925 試験）及びピボタル試験として第 III 相臨床試験（多施設共同，非盲検，単一治療群，ベースライン比較試験：M12-921 試験）を実施した。さらに，この両試験の被験者を対象として，現在，第Ⅲ相長期投与試験（M12-923 試験）を実施中である。本申請に際しては以下の通りである。（i）継続中の全ての被験者が累積で LCIG の PEG を介した J-チューブからの投与が少なくとも 52 週を終了した時点（M12-921 試験を完了した被験者は，本試験の 40 週，M12-925 試験から参加した被験者は，PEG を介した J-チューブからの投与が少なくとも 52 週）を対象とした[redacted]解析を実施した。（ii）中止した被験者のデータ。

なお，データのカットオフは 2015 年 12 月[redacted]日である。

この中間解析結果を含む 3 試験の試験成績を以て効能・効果（案）設定根拠の検討を行った。

1.8.2.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）を以下に示す。

効能又は効果（案）	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

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 有効性

1.8.2.2.1.1 M12-921 試験

M12-921 試験において，既存の抗 PD 薬で適切に症状のコントロールができない進行期の PD 患者の運動症状の日内変動の治療として，LCIG の良好な有効性を示す結果が得られた。本試験では，既存の抗 PD 薬投与時をベースラインとし，それに続く LCIG 単剤 12 週間投与時との平均 OFF 時間の変化を比較した。その結果，平均 OFF 時間は 4.64±2.992 時間減少し（12 週時の評価が出来なかった 1 名は，最終観察結果が適用された。），統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（P <0.001）（表 1）。

表 1.　M12-921 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 12 週時）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団（LCIG 単独投与が継続中の被験者）

		平均値 ± SD（時間）				
有効性評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	*P* 値[a]
標準化した 1 日あたりの“OFF”時間	29	7.37 ± 2.263	2.72 ± 2.320	–4.64 ± 2.992	(–5.78, –3.50)	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

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

a. 1 標本 t 検定

また，本試験では OFF 時間の減少に加え，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う ON 時間も減少させる（-1.00±2.383 時間）（*P* <0.032）ことにより，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が統計的に有意に増加（5.58±3.607 時間）（*P* <0.001）かつ臨床的に意義のある改善が示された（表 2）。

さらに，LCIG 治療のベネフィットは，PDQ-39 の総スコア，CGI-C 及び PGI-C により評価される日常生活の質及び全体的な健康状態の改善としても示された。これらの変化は統計的に有意であった（表 2）。

この臨床試験における UPDRS 評価は，LCIG の朝の投与後，1-4 時間の最良の ON で実施された。 統計学的に意義のある変化は観察されなかったが，UPDRS パート II 及びパート III の両方で改善の数値的傾向が表 2 において示された。

表 2.　M12-921 試験：階層的検定を実施した有効性の副次評価項目，最大の解析対象集団

		平均値 ± SD（時間）				
有効性評価項目	N	ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	*P* 値[a]
標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない“ON”時間（時間）	29	7.52 ± 2.505	13.10 ± 2.453	5.58 ± 3.607	(4.21, 6.95)	<0.001
PDQ-39 の総スコア	30	35.5 ± 13.75	23.5 ± 13.59	–12.0 ± 11.50	(–16.3, –7.7)	<0.001
CGI-C	29	–	1.9 ± 0.77	–2.1 ± 0.77[b]	NA	<0.001[c]
PGI-C	29	–	2.0 ± 0.94	–2.0 ± 0.94[b]	NA	<0.001[c]
UPDRS パート II スコア	30	9.4 ± 6.63	7.6 ± 6.93	–1.8 ± 5.82	(–4.0, 0.4)	0.101

有効性評価項目	N	平均値 ± SD（時間） ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	P 値[a]
UPDRS パート III スコア	30	16.5 ± 9.70	14.3 ± 11.30	–2.1 ± 8.54	(–5.3, 1.1)	0.182
標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う“ON”時間（時間）	29	1.12 ± 2.311	0.12 ± 0.394	–1.00 ± 2.383	(–1.90, –0.09)	0.032

CI = 信頼区間，NA = 該当せず

a. 1 標本 t 検定

b. スコア「4」からの変化として算出した。

c. 1 標本 Wilcoxon 符号順位検定

注：標準化した 1 日あたりの ON 時間については，最終来院前 3 日間の平均を求め，解析した。

1.8.2.2.1.2 M12-923 試験

長期投与試験である M12-923 試験（52 週[redacted]解析）においても同様に，既存の抗 PD 薬投与時のベースラインと LCIG を少なくとも 52 週間以上投与した最終観察時との平均 OFF 時間の変化が-4.28±3.193 時間と，統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（*P* <0.001）（表 3）。

表 3. M12-923 試験：PEG-J 投与期の最終来院時（投与 52 週時以降）のパーキンソン病症状日誌に基づく，標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間，最大の解析対象集団

有効性評価項目	N	平均値 ± SD（時間） ベースライン[a]	投与 52 週以降[b]の最終来院時エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	P 値[c]
標準化した 1 日あたりの“OFF”時間	30	7.40 ± 2.245	3.12 ± 2.757	-4.28 ± 3.193	(-5.47, -3.09)	<0.001

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。

b. カットオフ日，2015 年 12 月 [redacted] 日

c. 1 標本 t 検定

[redacted]解析 52 週間のデータカットオフ時（範囲：24-64 週）：M12-921 試験を完了した 28 名については，M12-921 試験時の LCIG 治療 12 週間を含んでいる。

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

各評価時期における，ベースラインとの平均 OFF 時間の変化を示す（表 4）。統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善は，長期間にわたり LCIG の効果を維持し，2 週から 64 週までの各評価時期において示された。

表 4. M12-923 試験：パーキンソン病症状日誌に基づく，来院日別の標準化した 1 日あたりの平均 OFF 時間（MMRM），最大の解析対象集団

有効性評価項目/評価時期	N	エンドポイント時点の 平均値 ± SD（時間）	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± SE（時間）	95% CI	*P* 値
標準化した 1 日あたりの OFF 時間					
ベースライン[a]	30	7.40 ± 2.245	--	—	—
2 週時	30	3.57 ± 2.901	−4.49 ± 0.522	(−5.53, −3.44)	<0.001
4 週時	30	3.79 ± 3.242	−4.27 ± 0.522	(−5.31, −3.22)	<0.001
6 週時	30	2.55 ± 2.081	−5.50 ± 0.522	(−6.55, −4.46)	<0.001
8 週時	29	2.95 ± 2.346	−5.04 ± 0.523	(−6.09, −4.00)	<0.001
10 週時	30	2.70 ± 2.210	−5.35 ± 0.522	(−6.39, −4.30)	<0.001
12 週時	30	2.60 ± 2.087	−5.44 ± 0.522	(−6.48, −4.40)	<0.001
16 週時	30	3.45 ± 2.884	−4.59 ± 0.522	(−5.64, −3.55)	<0.001
24 週時	30	2.53 ± 2.276	−5.50 ± 0.522	(−6.54, −4.46)	<0.001
36 週時	29	2.56 ± 2.359	−5.46 ± 0.523	(−6.50, −4.41)	<0.001
48 週時	29	2.64 ± 2.431	−5.37 ± 0.524	(−6.42, −4.32)	<0.001
52 週時	14	2.97 ± 2.958	−4.34 ± 0.634	(−5.59, −3.08)	<0.001
64 週時	10	1.80 ± 2.179	−4.46 ± 0.749	(−5.94, −2.98)	<0.001

N = 被験者数，MMRM = 混合効果・反復測定モデル，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

a. M12-925 試験から移行した被験者のベースラインは，M12-923 試験での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とし，M12-921 試験から移行した被験者では，M12-921 試験のスクリーニング期での初回 LC 経口投与前に得られた最終測定値とした。

OFF 時間の減少に加え，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間が統計的に有意に増加（4.64±3.263 時間）（*P* <0.001）し，かつ臨床的に意義のある改善が示された（表 5）。

表 5.　M12-923 試験：最終 PEG－J 期の来院におけるパーキンソン病症状日誌による標準化した 1 日あたりの“ON”時間

		平均値 ± SD（時間）				
有効性評価項目	N	ベースライン	投与 52 週以降の最終来院時エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	*P* 値[a]
標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない“ON”時間（時間）	30	7.46 ± 2.434	12.10 ± 3.406	4.64 ± 3.263	(3.42, 5.86)	<0.001
標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う“ON”時間（時間）	30	1.14 ± 2.274	0.78 ± 2.257	–0.36 ± 2.062	(–1.13, 0.41)	0.342

CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
a.　1 標本 t 検定
注：最終評価日の前 3 日間の平均値を求めて解析した。

CGI-C 及び PGI-C の 12 週時及び最終評価時は有意な改善が認められた。それに加えて，PDQ-39 の最終来院時の総スコアの改善は，統計的に有意な改善を示した（表 6）

表 6.　M12-923 試験：PDQ-39 の総スコア

		平均値 ± SD（時間）				
有効性評価項目	N	ベースライン	投与 52 週以降の最終来院時エンドポイント	ベースラインからの変化	95% CI	*P* 値[a]
PDQ-39 の総スコア	30	35.2 ± 13.13	26.7 ± 13.33	–8.4 ± 11.57	(–12.7, –4.1)	<0.001

PDQ = パーキンソン病 質問票，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
a.　1 標本 t 検定

1.8.2.2.1.3　M12-925 試験

第 II 相臨床試験（M12-925 試験）は，LCIG を本邦で初めて投与することから，PEG 造設を行わず，NJ 投与のみで実施された。経口 LC 投与におけるベースラインと LCIG 投与との平均 OFF 時間の変化が-1.02±3.729 時間（ベースラインから投与 21 日目までの変化）（*P*=0.574）と，統計的に有意な差は認められなかった（表 7）。また，日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない ON 時間（ジスキネジアを伴わない ON 時間+日常生活に支障のないジスキネジアを伴う ON 時間）の平均差（0.76±3.606 時間）（*P*=0.661）も同様に統計的に有意な差は認められなかった（表 7）。

しかしながら，NJ チューブの転位により明らかに LCIG が正しく投与されなかった 1 名を除いて解析した結果，経口レボドパ投与のベースラインと LCIG 投与との平均 OFF 時間の変化が-2.68±0.524 時間（ベースラインから投与 21 日目までの変化）（*P*=0.002）と，統計的に有意な改善が認められ，かつ日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均 ON 時間の変化（2.35±0.676 時間）（*P*=0.006）も統計的に有意な改善が認められた（表 7）。

表 7.　　M12-925 試験：パーキンソン病症状日誌の評価

		FAS		
有効性評価項目		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化
パーキンソン病症状日誌での評価				
1 日の“OFF”時間(時間)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	6.89 ± 2.753	5.87 ± 3.175	-1.02 ± 3.729
	95% CI (下限値, 上限値)	(3.47, 10.30)	(1.92, 9.81)	(-5.65, 3.61)
	P 値[a]	—	—	0.574
1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない“ON”時間(ジスキネジアを伴わない“ON”時間+日常生活に支障のないジスキネジアを伴う“オン”時間) (時間)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	8.52 ± 2.145	9.28 ± 2.284	0.76 ± 3.606
	95% CI (下限値, 上限値)	(5.85, 11.18)	(6.44, 12.11)	(-3.71, 5.24)
	P 値[a]	—	—	0.661
1 日あたりの“ON”時間(ジスキネジアを伴わない“オン”時間+日常生活に支障のないジスキネジアを伴う“ON”時間+日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う“ON”時間) (時間)	N	5	5	5
	平均値 ± SD	9.11 ± 2.753	10.13 ± 3.175	1.02 ± 3.729
	95% CI (下限値, 上限値)	(5.70, 12.53)	(6.19, 14.08)	(-3.61, 5.65)
	P 値[a]	—	—	0.574
パーキンソン病症状日誌での評価（N-J チューブの転位により正しく投与が行われなかった 1 名を除く解析）				
1 日の“OFF”時間(時間)	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.51 ± 2.745	4.83 ± 2.513	-2.68 ± 0.524
	95% 信頼区間 (下限値, 上限値)	(3.14, 11.87)	(0.83, 8.83)	(-3.51, -1.84)

有効性評価項目		FAS		
		ベースライン	エンドポイント	ベースラインからの変化
	P 値[a]	—	—	0.002
1日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない“ON”時間(ジスキネジアを伴わない“ON”時間+日常生活に支障のないジスキネジアを伴う“ON”時間) (時間)	N	4	4	4
	平均値 ± SD	7.74 ± 1.475	10.10 ± 1.572	2.35 ± 0.676
	95% 信頼区間 (下限値, 上限値)	(5.40, 10.09)	(7.60, 12.60)	(1.28, 3.43)
	P 値[a]	—	—	0.006
1日あたりの“ON”時間(ジスキネジアを伴わない“オン”時間+日常生活に支障のないジスキネジアを伴う“ON”時間+日常生活に支障のあるジスキネジアを伴う“ON”時間) (時間)	N	4	4	4
	平均値 ± SD	8.49 ± 2.754	11.17 ± 2.5.13	2.68 ± 0.524
	95% CI (下限値, 上限値)	(4.13, 12.86)	(7.17, 15.17)	(1.84, 3.51)
	P 値[a]	—	—	0.002

CI = 信頼区間, SD = 標準偏差

a. 1標本 t 検定

注：ベースライン（Day -1）は経口 LC の最終日
エンドポイント（Day 21）LCIG 治療期の最終日

以上の結果より，LCIG は既存の治療と比較して平均 OFF 時間の有意な減少が認められたこと，長期投与においてもその効果は持続されていること，また，PDQ-39，CGI-C 及び PGI-C において評価される日常生活の質及び全体的な健康状態の改善も示されていることから，通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病患者の治療に対し，本剤は有効であると考えられた。

1.8.2.2.2 安全性

1.8.2.2.2.1 M12-921 試験

LCIG 投与後にすべての被験者（31/31 名）で有害事象が発現した。10%以上に認められた有害事象は，切開部痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），便秘が 22.6%（7 名），下痢，転倒及び鼻咽頭炎が各 19.4%（6/31 名），血中ホモシステイン増加，ジスキネジア及び処置による疼痛が 16.1%（5/31 名）並びに切開部位紅斑が 12.9%（4/31 名）であった。

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 6.5%（2/31 名）に発現した。いずれの事象も重篤であった。1 名での高度の有害事象は誤嚥性肺炎，医療機器屈曲，医療機器位置異常及び消化管穿孔が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係は「関連あり」と判断され，消失した。他の 1 名での高度の有害事象は，大腿骨骨折，誤嚥性肺炎，敗血症及び播種性血管内凝固（以下「DIC」）であった。いずれの事象も治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連なし」と判断された。大腿骨骨折は消失し，誤嚥性肺炎及び敗血症により投与を中止し，敗血症により死亡に至った。誤嚥性肺炎及び DIC は死亡した時点で継続中であった。

治験責任医師により治療システムとの因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は 96.8%（30/31 名）に発現した。10%以上に認められた関連のある有害事象は，切開部痛が 41.9%（13/31 名），過剰肉芽組織が 32.3%（10/31 名），処置による疼痛 16.1%（5/31 名），ジスキネジア及び切開部位紅斑が各 12.9%（4/31 名）に発現した。

1.8.2.2.2.2 M12-923 試験

M12-923 試験の有害事象の評価に関して，そのデータは，M12-921 試験で中止した 3 名（有害事象のため 1 名，同意撤回のため 2 名）を除いた M12-921 試験からの累積である。LCIG 投与のすべての被験者（30/30 名）に有害事象が発現した。最も一般的に認められた 10%以上の有害事象（>10%）は，過剰肉芽組織が 73.3%（22/30 名），切開部位痛が 50.0%（15/30 名），鼻咽頭炎が 36.7%（11/30 名），便秘が 33.3%（10/30 名），下痢及び切開部位紅斑が各 26.7%（8/30 名），体重減少が 23.3%（7/30 名），足部白癬及び処置による疼痛が各 20.0%（6/30 名），悪心，嘔吐，転倒，血中ホモシステイン増加，ビタミン B6 欠乏及びジスキネジアが各 16.7%（5/30 名），腹痛，齲歯，結膜炎，ストーマ部感染，挫傷，食欲減退及び発疹が各 13.3%（4/30 名），貧血，腹部膨満，医療機器位置異常，発熱，体部白癬，切開部位発疹，ビタミン B6 減少，背部痛，頭痛，鼻出血，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎及び湿疹が各 10%（各 3/30 名）であった。

1.8.2.2.2.3 M12-925 試験

LCIG 治療期（N-J 投与）でよく見られた有害事象（2 名以上）は転倒及びジスキネジア（33.3%［2/6 名］）であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。高度の有害事象は，LCIG 治療期（N-J）で 1 名に体感幻覚，妄想及び幻聴が発現し，既往歴に幻覚及び妄想が認められ，いずれの事象も治験薬との関連があり，重篤な事象であった。本被験者は，投与 8 日目に有害事象及び同意撤回により中止した。LCIG 治療期（N-J 投与期間）において，治験責任医師により治療システムとの因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は 50.0%（3/6 名）に発現した。治験薬による有害事象は 3 名（50.0%），N-J チューブによる有害事象は 1 名（16.7%）に発現した。

ジスキネジアは 2 名に発現し， 2 名は治験薬と「関連あるかもしれない」以上と判断された。治験責任医師により治験機器と「関連あるかもしれない」以上と判断された有害事象は発現し

なかった。1 名で口渇，悪心及び食欲減退が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治験薬及びN-J チューブ挿入と「多分関連あり」と判断された。

これらの試験で報告された有害事象は，機器関連の手技及びレボドパまたはレボドパ/カルビドパで治療された進行期パーキンソン病の患者集団に対して予想されたものであった。また，有害事象のほとんどは軽度または中等度であり，改善した。

1.8.2.2.3 設定根拠のまとめ

以上から，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示されたこと，許容可能な安全性及び忍容性がこれらの臨床試験で認められたことから鑑み，本剤は通常の薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症を有するパーキンソン病患者に有効であると考えた。これは治験依頼者が提案する効能・効果である。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

1.8.3.1.1 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）用量調整

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

・前日の朝の投与量が 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。

1.8.3.2 設定の根拠

レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸用液（以下「LCIG」）の用法・用量は，国内第 II 相臨床試験（M12-925 試験）及び日本，韓国，台湾で実施した第 III 相臨床試験（M12-921 試験および M12-923 試験）の結果に基づき設定した。

1.8.3.2.1 M12-925 試験

M12-925 試験は，進行期パーキンソン病患者を対象に LCIG の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を探索的に検討するために本邦で実施した第 II 相臨床試験である。本試験において，LCIG はインフュージョンポンプを用い，経鼻空腸投与用（以下「N-J」）チューブを介して小腸内に投与された。LCIG 投与開始前の導入期間では，それまで患者が服用していた全ての抗パーキンソン病治療薬を経口 LC 剤単独治療に切り替え，経口 LC 剤に含まれるレボドパ量を基に LCIG 開始日の投与量を決定した。1 日総投与量は「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類からなり，個々に調整した。LCIG 治療期 21 日間を通して，LCIG の投与量は，被験者の症状（有効性及び安全性）に基づき，個々の被験者に最適となるように調整された。LCIG は，1 日当たり 16 時間にわたって投与され，N-J チューブは就寝前にインフュージョンポンプをから外した。その後，N-J チューブを十分な量の微温湯（10 mL 以上）を用いてフラッシングを行った。なお，1 日の平均レボドパ投与量は 1370 mg であった（2.7.2.2.1 項）。

朝の投与

朝の投与は，レボドパの血漿中濃度を治療ウィンドウ内に速やか（10 分から 30 分以内）に到達するように，インフュージョンポンプよりボーラス投与した。通常 5–10 mL（レボドパ 100 – 200 mg）で，総投与量は 15 mL（レボドパ 300 mg）を超えないこととした。LCIG 治療期開始日の LCIG 朝の投与は，ベースライン評価日の朝に服用したレボドパ / カルビドパ水和物に含まれるレボドパ量に応じ， 表 1 に示す割合のレボドパを含む LCIG を投与した。

表 1. ＜M12-925 試験＞ベースライン評価日における経口レボドパ量に対する LCIG 治療期開始日の朝の投与のレボドパ量の割合

ベースライン評価日（Day -1）の朝の経口レボドパ量（mg）	ベースライン評価日（Day -1）の朝の経口レボドパ量に対する LCIG 治療期開始日（Day 1）の LCIG 朝の投与に含まれるレボドパ量の割合
0–200	80 %
201–399	70 %
≥ 400	60 %

なお，LCIG 治療期を通して，投与開始時に N-J チューブ内を満たす必要があるため，LCIG の朝の投与量を追加（4.5 mL，レボドパ 90 mg）した。

LCIG 治療期は，LCIG 治療期終了日（Day 21）を除き，前日の有効性及び安全性を基に，朝の投与量を 0.5 – 1.0 mL（レボドパ 10 – 20 mg）の単位で増減した。

持続投与

持続投与量はレボドパとして 2 mg / 時間（0.1 mL / 時間）単位で調整する。用量は，被験者毎に以前服用していたレボドパの 1 日用量に基づいて計算し，個々に調整した。

多くの場合 1 – 10 mL / 時間（レボドパ 20 – 200 mg / 時間）の範囲であり，通常は 2 – 6 mL / 時間（レボドパ 40 – 120 mg / 時間）である。まれに，より高用量が必要になる場合がある。

LCIG 治療期開始日の持続投与量は，被験者のベースライン評価日における経口レボドパの 1 日用量から朝の投与量及び N-J チューブ内を満たすための用量（4.5 mL）を差し引いて算出した。その後，残りの総投与量の 90 %の量を計算し，その量を 16 時間かけて投与した。

経口レボドパの 1 日用量の算出には，起床してから就寝するまでの約 16 時間（例えば，6 時から 22 時）の間に服用したレボドパ / カルビドパ水和物に含まれるレボドパ量のみを対象とし，夜間の服用量は含めない。

上述を，持続投与量の算出式としてまとめると，以下のようになる。

$$\frac{(\text{「Day -1のレボドパ1日総用量*」} - \text{「Day -1の朝の経口レボドパ用量」} - \text{「経鼻空腸チューブ内量(90 mg)」}) \times 0.9}{20\ \text{mg} \times 16\text{時間(午前6時} \sim \text{午後10時までの投与時間)}}$$

*:「ベースライン評価日のレボドパ1日総用量」には，夜間(午後10時から翌朝6時まで)服用したレボドパ用量は含めない。

追加投与

被験者が日中に運動低下状態に陥った場合，必要に応じて追加投与を行った。追加投与量は1.0 mL（レボドパ 20 mg）から開始し，通常 0.5 – 2.0 mL（レボドパ 10 – 40 mg）の範囲で被験者個々に変更した。被験者の状態によっては，より高用量が必要な場合がある。追加投与を 1 日複数回行う場合には，1 時間以上間隔を空けた。追加投与が 1 日 5 回を超えて必要となる場合には，持続投与量の増量を検討することとした。

本試験において LCIG の用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIG の用法・用量の選択

レボドパの至適用量は，個々の被験者によって大きく異なることから，本治験における LCIG の開始用量は，最適に調整したベースライン評価日（Day -1）のレボドパ / カルビドパ水和物に含まれるレボドパ量を基に決定し，その後，被験者の症状（有効性及び安全性）に基づき，個々の被験者に最適となるように LCIG の用量を調整することとした。

LCIG 治療期開始日の朝の投与量に含まれるレボドパ量算出（表 1）の根拠は，以下の通りである。

- 本治験が本邦で実施する初めての LCIG の治験であること
- 本剤はレボドパ / カルビドパ水和物に比べて 2.5 倍のカルビドパ（レボドパ / カルビドパの配合比は本剤で 4 : 1，レボドパ / カルビドパ水和物で 10 : 1）を含有しており，末梢でのレボドパの分解が少ないと考えられること
- 本剤はレボドパの吸収部位近くの空腸上部に直接投与されるため，レボドパ / カルビドパ水和物投与時と比べてレボドパの吸収が短時間で行われ，血中濃度が上昇すると予測されること。

特に高用量投与時の被験者の安全性を考慮し，上記の基準を設定した。

LCIG 治療期開始日の持続投与量は，本治験が日本人を対象として初めて実施する治験であり，LCIG 治療期開始日の朝の投与と同様に，被験者の安全性に十分に考慮する必要があると考えられることから，ベースライン評価日のレボドパ 1 日用量（朝の投与量を除く）の 90 %のレボドパ量を LCIG の持続投与の初回用量として算出することとした。

1.8.3.2.2 M12-921 試験

M12-921 試験は，既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象に LCIG 単独投与の有効性，安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 III 相臨床試験で，日本，韓国，台湾で実施した。

本試験において，LCIG はインフュージョンポンプを用いて投与した。また，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，N-J チューブによる本剤の投与を開始した。N-J チューブからの投与期間は被験者毎に異なるが，平均 6.9 日間であった（M12-921 試験

CSR12.1 項, Table 26）。この後，経皮内視鏡的胃瘻造設術により造設された胃瘻を通して挿入された空腸チューブ（以下「PEG-J」）を介して小腸内に本剤を投与した。PEG-J からの投与期間は 12 週間とした。LCIG の 1 日総投与量は，M12-925 試験と同様に「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類を個々に調整し，被験者ごとに決定した。

LCIG の N-J チューブからの投与開始時の 1 日の総投与量は，投与開始前の 1 日 16 時間にあたるレボドパ / カルビドパ水和物（治験薬）に含まれるレボドパ量を基に算出した。なお，M12-925 試験では，N-J チューブのフラッシングを必要としたため，LCIG 開始時の持続投与量は，経口レボドパの 1 日用量から朝の投与量及び N-J チューブ内を満たす用量を差し引いて算出したが，M12-921 試験では，過量投与の危険性を考慮し N-J チューブのフラッシングは実施していないため，LCIG 開始時の持続投与量は，N-J チューブ内を満たす用量を差し引かず，以下の通り算出した。

$$\frac{(\text{「Day-1 のレボドパ 1 日総用量*」} - \text{「Day-1 の朝の経口レボドパ用量」}) \times 0.9}{20\text{mg} \times 16\text{時間}}$$

*：「ベースライン評価日のレボドパ 1 日総用量」には，夜間服用したレボドパ用量は含めない

PEG-J チューブは 1 日の LCIG 投与終了時に十分な量の飲用水（20 mL 以上）を用いてフラッシングを行った。12 週間の PEG-J 投与期間における，各来院日に調査した 1 日の平均レボドパ投与量は，1206 mg －1259 mg の範囲であった（M12-921 試験 CSR Table 31）。

本試験において LCIG の用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIG の用法・用量の選択

本試験における LCIG の用法・用量は，国内第 II 相臨床試験（M12-925 試験）の日本人の薬物動態及び忍容性をもとに決定した。M12-925 試験における血漿中レボドパ濃度の被験者内変動は，レボドパ / カルビドパ水和物投与時に比べ少なく，日本人及び欧米人におけるレボドパ及びカルビドパ曝露量は同程度であった。また，進行期パーキンソン病患者の運動障害に対する有効性は，海外で実施された第 III 相臨床試験で確認されていたことから，国内第 II 相臨床試験の投与量をもとに，第 III 相臨床試験（M12-921 試験）の用法・用量を設定した。LCIG の用法については，当該治療システムによる進行期 PD 患者の治療は長期にわたることが予想されるため，長期使用に適した PEG-J からの投与とした。ただし，PEG-J の留置前に，患者にとって LCIG の投与が好ましいことを確認するため，N-J チューブによる短期間の投与を行った後，PEG-J による投与を開始することとした。

1.8.3.2.3 M12-923 試験

M12-923 試験は，既存治療で十分な効果が得られない，継続した重度の運動合併症を有する進行期パーキンソン病患者を対象として，LCIG の長期投与による安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 III 相長期投与試験で，日本，韓国，台湾で実施した。

当該試験には，M12-921 試験を完了した被験者，あるいは日本で実施した第 II 相臨床試験である M12-925 試験に参加し，本治験のすべての選択基準に合致し，かついずれの除外基準にも抵触しない被験者が，当該試験に登録された。

本試験において，LCIG は，M12-921 試験と同様に，インフュージョンポンプを用い PEG-J を介して小腸内に投与した。なお，M12-925 試験から登録された被験者は，M12-925 試験で，N-J チューブを介した LCIG の投与を経験しているため，当該試験においては，医師の判断で N-J 投与期の省略を可能とした。

LCIG の 1 日の総投与量は，M12-921 試験と同様に「朝の投与」，「持続投与」及び「追加投与」の 3 種類が被験者ごとに調整された。M12-925 試験から登録された被験者の LCIG 投与開始時の 1 日の総投与量は，M12-921 試験と同様に，投与開始前の 1 日 16 時間にあたるレボドパ / カルビドパ水和物（治験薬）に含まれるレボドパ量を基に算出した。なお，24 週までの各来院日に調査した 1 日のレボドパ平均投与量は，1127 mg－1268 mg の範囲であった（M12-923 試験 CSR [redacted](52 週まで) Table 33）。

本試験における PEG-J からの投与は，本剤承認時まで継続可能であり，本試験は現在進行中である。

本試験において LCIG の用法・用量を選択した理由を以下に記載する。

LCIG の用法・用量の選択

本試験は M12-921 試験及び M12-925 試験から続く継続試験であるため，用法および用量は M12-921 試験及び M12-925 試験と同様とした。M12-921 試験から参加した被験者の本剤の用法および用量は，M12-921 試験で投与されていた用量に基づいた。

1.8.3.2.4 他の抗パーキンソン病治療薬との併用について

M12-921 試験は本剤の有効性を科学的に検証するために，すべての抗パーキンソン病治療薬を併用禁止としたが，M12-923 試験においては，医師の判断で，一部を除いた抗パーキンソン病治療薬の併用を必要に応じて可能とした。

M12-923 試験の中間解析のためのカットオフデート 2015 年 12 月 ■ 日までに，レボドパ製剤を除く抗パーキンソン病治療薬を併用した内訳について， 表 2 に示す。30 名中 14 名（46.7 %）で，パーキンソン病に伴う諸症状を改善するため，抗パーキンソン病治療薬が医師の判断で併用されたが（M12-923 試験 CSR ■■■(52 週まで) Table 18），安全性を懸念する報告はなかった。

表 2. ＜M12-923 試験＞抗パーキンソン病治療薬の併用

併用抗パーキンソン病治療薬	被験者数（%） N = 30
抗パーキンソン病治療薬を併用した患者数	14 (46.7)
ロチゴチン（ドパミンアゴニスト）	6 (20.0)
アマンタジン	4 (13.3)
プラミペキソール（ドパミンアゴニスト）	4 (13.3)
ロピニロール（ドパミンアゴニスト）	4 (13.3)
トリヘキシフェニジル	2 (6.7)
セレギリン（MAO-B 阻害薬）	1 (3.3)
イストラデフェリン	1 (3.3)
カベルゴリン（ドパミンアゴニスト）	1 (3.3)
レボドパ	1 (3.3)

注：M12-921 試験からの患者については，M12-921 から M12-923 の 2015 年 12 月 ■ 日カットオフデートまでの併用抗パーキンソン病治療薬を調査した。なお，これらのうち M12-921 で抗パーキンソン病治療薬（レボドパ，ロチゴチン）を併用した被験者数は 1 名のみである（M12-921 試験 CSR 11.2.4.2 項）。

注：M12-925 試験からの患者については，M12-923 の N-J 又は PEG-J 留置日以降からカットオフデート 2015 年 12 月 ■ 日までに併用した抗パーキンソン病治療薬を調査した。

海外の S187-3-004 試験では，54 週間投与において，324 名中 76 名（23.5 %）で，パーキンソン病に伴う諸症状を改善するため，抗パーキンソン病治療薬が医師の判断で併用されたが（表 3 参照）（S187-3-004 試験 CSR Table 14.1_4.3），安全性を懸念する報告はなかった。本剤は 2015 年 1 月に FDA より承認が得られており，抗パーキンソン病治療薬との併用が認められている。

表 3. ＜S187-3-004 試験＞PEG-J 投与期間における抗パーキンソン病治療薬（経口レボドパ / カルビドパ水和物を除く）の併用

併用抗パーキンソン病治療薬	被験者数（%） N = 324
抗パーキンソン病治療薬を併用した患者数	76 (23.5)
アマンタジン	31 (9.6)
レボドパ/ベンセラジド	5 (1.5)
マドパー	11 (3.4)
Sirio	1 (0.3)
スタレボ	10 (3.1)
ドパミンアゴニスト	41 (12.7)
COMT 阻害薬	12 (3.7)
MAO-B 阻害薬	5 (1.5)
抗コリン剤（トリヘキシフェニジル，ビペリデン）	4 (1.2)

*LCIG 投与終了後の夜間および LCIG 投与中断時の救済療法の目的で使用した経口レボドパ / カルビドパ水和物は除く。

以上のとおり，M12-923 試験および S187.3.004 試験では，時間の経過とともに変化するパーキンソン病症状の改善を目的として抗パーキンソン病治療薬が併用され，安全性上の問題も認められなかったことから，既承認のレボドパ / カルビドパ製剤で併用が禁止されている非選択的 MAO 阻害薬を除く抗パーキンソン病治療薬と LCIG の併用は可能であると考えた。

また，M12-925 試験及び M12-921 試験は，本剤単独の有効性を確認するため，本剤開始前までに，使用中の全ての抗パーキンソン病治療薬を LCIR に切り替え，この LCIR のレボドパ用量をもとに本剤の開始用量を決定したが，米国の S187-3-001/S187-3-002 試験では，試験期間を通して抗パーキンソン病治療薬（レボドパ製剤およびアポモルヒンを除く）の用法用量を変えずに継続し，スクリーニング期間にレボドパ製剤は LCIR に切り換え，本剤の開始用量を決定した。M12-925 試験及び M12-921 試験と，米国の S187-3-001/S187-3-002 試験では，抗パーキンソン病治療薬を使用したタイミングは異なるが，それぞれの有効性及び安全性は類似した結果を示したことから（（M12-925 試験 CSR 11.4.7 項，12.6 項，M12-921 試験 CSR 11.4.7 項，12.6 項，M12-921 試験 S187-3-001/S187-3-002 試験 CSR 11.4.7 項，12.6 項），用法用量を一定にした抗パーキンソン病治療薬は，必要に応じて用量調整時においても併用可能であると考えた。

1.8.3.3 まとめ

以上の設定根拠及び，M12-921 試験で示された有効性と安全性の結果から（1.8.2 項），本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及び設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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	既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意及び本剤の CCDS を参考に設定した。
＜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．	1.8.2 参照
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1.8.3 参照	1.8.3 参照
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) 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．］	既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意を参考に設定した。
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の下で，本治療システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること． (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） (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	(1)パーキンソン病治療に精通し，本剤の治療システムに十分な知識を有する医師及びその監督下において，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される必要があるため設定した。 (2)本剤の海外臨床試験で重度の

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） (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． (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． (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． (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．	ニューロパチーが報告されていることから，本剤の海外添付文書を参考に設定した。 (3)レボドパ製剤において悪性症候群が報告されていることから設定した。 (4)本剤での治療により，これら合併症が高頻度で報告されていることから設定した。 (5), (6), (7), (8) 既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意を参考に設定した。
3.相互作用 (1) 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤　等 / 起立性低血圧等の症候性低血圧が発現するおそれがある．本剤開始時や増量時には血圧降下剤の減量を考慮すること． / レボドパの血圧降下作用により，相加的に血圧降下作用が増強すると考えられている． レセルピン製剤 テトラベナジン / 本剤の作用が減弱するおそれがある．パーキンソン症状の悪化についてモニタリングすること． / 左記薬剤の脳内ドパミン減少作用により，パーキンソン症状が悪化する．	既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意を参考に設定した。

ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬剤（抗精神病薬等） フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 リスペリドン ペロスピロン塩酸塩等		ドパミン作動性神経において本剤と作用が拮抗するため.	
鉄剤		キレートを形成し，本剤の吸収が減少する.	
イソニアジド		機序不明であるが，イソニアジドによるドパ脱炭酸酵素阻害により脳内でのドパミンへの変換が抑制されるためと考えられている.	
パパベリン塩酸塩		機序不明	
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.	
4.副作用 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%), 術後疼痛(5 例, 16.1%), 切開部位紅斑(4 例, 12.9%), ジスキネジア(4 例, 12.9%)であった.			臨床試験(M12-921)結果に基づき設定した。

(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，嘔気等が認められた場合には，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと．	既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意及び本剤の CCDS を参考に設定した。
(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．)	臨床試験(M12-921)結果，既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意及び本剤の CCDS を参考に設定した。

	5%以上	5%未満	頻度不明※
消化器	腹痛，便秘，口腔咽頭痛	下痢，悪心，腹部不快感，腹部膨満，消化管穿孔，気腹	放屁，虚血性大腸炎，上腹部痛，嚥下障害，口内乾燥，流涎過多，胃腸出血，食欲不振，胸やけ，口内炎
肝臓			ALT(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

皮膚		皮膚潰瘍	発疹，蕁麻疹，脱毛症
精神・神経	ジスキネジア，頭痛	不眠症	激越，精神病性障害，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，不随意運動，病的賭博，病的性欲亢進，不安・焦燥感，歩行障害，傾眠，めまい，味覚異常，興奮，振戦の増強，しびれ感，ドパミン調節障害症候群
呼吸器	鼻出血	誤嚥性肺炎	
循環器		血圧低下，血圧上昇	心拍数不整，動悸，低血圧，起立性低血圧
代謝・栄養		体重減少，食欲減退	血中ホモシステイン増加，高ホモシステイン血症，ビタミン B12 減少，ビタミン B12 欠乏，ビタミン B6 減少，ビタミン B6 欠乏
筋骨格		筋骨格系胸痛，筋骨格痛	筋痙縮，筋肉痛
感覚器			視覚異常
泌尿器・生殖器			排尿異常，BUN 上昇
血液・リンパ			顆粒球減少，貧血
全身症状	異常高熱	転倒	疲労，無力症，胸痛，浮腫，倦怠・脱力感
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	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	

	器挿入合併症（腹痛，腹部不快感，腹部膨満，気腹等），ストーマ部感染，切開部位発疹，縫合関連合併症	異常，チューブ屈曲，チューブ留置部位感染，切開部位蜂巣炎，切開部位皮膚炎，切開部位感染，ストーマ部蜂巣炎，術後イレウス，ストーマ部紅斑，創合併症		
※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				
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．				高齢者における一般的な注意喚起として既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意を参考に設定した。
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．］				既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意及び本剤の CCDS を参考に設定した。
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．				同上
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．				同上
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：				本剤の CCDS を参考に設定した。

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ておくこと． 3) 本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブ又はアッヴィ NJ チューブが正常に接続されていることを確認すること． (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（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 チューブ又はアッヴィ NJ チューブの閉塞，本剤のカセットのチューブとアッヴィ J チューブ又はアッヴィ NJ チューブとの接続不良等）やポンプの動作等を調査し，必要に応じて適切な処置を行うこと． 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．）	
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，カルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されており，ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている．	(1)，(2)既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の国内使用上の注意及び本剤の CCDS を参考に設定した。 (3)臨床的な影響については分かっていないが，本剤にはカルビドパ分解物としてヒドラジンが含有されるため記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japan Accepted Names）

JAN は平成 21 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331004 号及び平成 18 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331013 号により通知された。

一般的名称
日本名：レボドパ
英名：Levodopa
化学名
3-Hydroxy-L-tyrosine

一般的名称
日本名：カルビドパ水和物
英名：Carbidopa Hydrate
化学名
(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：levodopa

INN 収載名称：carbidopa

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	レボドパ	カルビドパ水和物
構造式	図 1.10-1 のとおり	図 1.10-2 のとおり
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	
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 5～10mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 100/25～200/50 mg）を 10～30 分かけて投与した後，2～6mL/時間 （レボドパ/カルビドパ水和物として 40/10～120/30mg/時間）で持続投与する．なお，1 日の最大投与時間は 16 時間とする．1 回あたりの追加投与は 0.5～2.0mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 10/2.5～40/10mg）とする． 本剤の投与量は症状により適宜増減するが，朝の投与は 15mL （レボドパ/カルビドパ水和物として 300/75mg），持続投与は 10mL/時間 （レボドパ/カルビドパ水和物として 200/50mg/時間）を超えないこととする．また，1 日総投与量は 100mL（レボドパ/カルビドパ水和物として 2000/500mg）を超えないこととする．	
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量	市販名： デュオドーパ配合経腸用液 有効成分・含量： 1 カセット 100mL 中 日局 レボドパ 2000 mg 日局 カルビドパ水和物 500 mg（カルビドパとして 463mg）	
毒性	Duodopa を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験は実施していない。以下，公表情報（Zwickey, et al (1974). Toxicol. Appl. Pharmacol. 29;181-195 ）より急性及び慢性毒性情報を記載する。 急性 LD_{50} マウス 3440 mg/kg （レボドパ：カルビドパ＝10:1） 慢性（下線：無毒性量） 動物種 投与期間 投与経路 投与量 主な所見 （mg/kg, カルビドパ/レボドパ） ラット 24 days 経口 0/0, 25/250, <u>50/250</u>, 100/250 唾液過多，体重減少等 ラット 30 days 経口 0/0, 25/500, 50/500, 100/500 唾液過多，体重減少等 ラット 85 days 経口 0/0, <u>30/30</u>, 30/60, 30/120 唾液過多，体重減少等 ラット 2 years 経口 0/0, 10/20, <u>10/50</u>, 10/100 唾液過多，体重減少等 サル 85 days 経口 0/0, <u>30/30</u>, 30/60, 30/120 活動性亢進，歩行失調等 サル 1 years 経口 0/0, <u>10/20</u>, 10/50, 10/100 活動性亢進，筋協調性不能等 Duodopa を用いた試験として，消化管の局所刺激性の検討を目的として，ヒトへの投与を模し実施した反復投与による毒性試験の亜急性毒性情報を以下に記載する。	

	亜急性（下線：最大耐量（MTD）） 動物種　投与期間　投与経路　投与量（mg/kg，カルビドパ/レボドパ）　主な所見 ミニブタ　4 weeks　経十二指腸　0/0，11.25/45 (7.5/30)，<u>22.5/90</u>　不穏及び飛び跳ね行動等			
副作用	第Ⅲ相臨床試験 副作用発現率 30/31 = 96.8% 副作用の種類　例数 切開部位痛　13 (41.9%) 過剰肉芽組織　10 (32.3%) 術後疼痛　5 (16.1%) 切開部位紅斑　4 (12.9%) ジスキネジア　4 (12.9%) 他		臨床検査値異常発現率 3/31 = 9.7% 臨床検査値異常の種類　例数 血圧低下　1 (3.2%) 体重減少　1 (3.2%) 血圧上昇　1 (3.2%)	
会社	アッヴィ合同会社			

図 1.10-1.　レボドパの化学構造

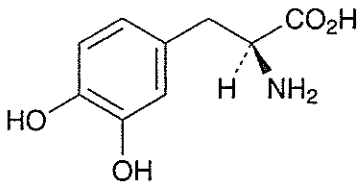
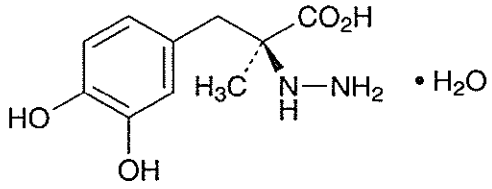


図 1.10-2.　カルビドパ水和物の化学構造



第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1	レボドパDMFの引用項目	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.1	Levodopa CTD Module 3 Open part [redacted]	—	—	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer of Levodopa, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Levodopa, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials for Levodopa, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates for [redacted] Levodopa	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5-1	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation for [redacted] Levodopa	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation for [redacted] Levodopa at [redacted] Summary Report	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development for Levodopa,JP, [redacted]	—	20[redacted]年～20[redacted]年	[redacted] (India) [redacted] (Hungary)	海外	—	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities in Levodopa, JP, [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India), [redacted] (Hungary)	海外	—	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification for Levodopa, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedure-Determination of the [redacted] of Levodopa by [redacted] ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Determination of the [redacted] of Levodopa, JP, by [redacted]	—	20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses Levodopa, JP, [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India), [redacted]	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of [redacted] Specification for [redacted] Levodopa	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System for Levodopa, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability for [redacted] Levodopa	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol And Commitment for Levodopa, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data for Levodopa, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-2	USP Monographs: Levodopa	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data Report [redacted] Levodopa Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data Report [redacted] Levodopa Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(レボドパ)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-5	Stability Data Report [redacted] Levodopa Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1	カルビドパDMFの引用項目	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.1	Carbidopa CTD Module 3 Open part [redacted]	—	—	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer of Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials for Carbidopa Hydrate JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates for [redacted] Carbidopa Monohydrate	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.5-1	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation for [redacted] Carbidopa Monohydrate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5-2	Process Validation and/or Evaluation for [redacted] Carbidopa Monohydrate at [redacted] Summary Report	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development for Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	20[redacted]年～20[redacted]年	[redacted] (India) [redacted] (Hungary)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities in Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月～2[redacted]0[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India), [redacted] (Hungary)	海外	—	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification for Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2　Analytical Procedures for Impurities in Carbidopa Hydrate by HPLC	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Analytical Procedure for Hydrazine in Carbidopa Hydrate by TLC	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Analytical Procedure-Determination of the [redacted] of Carbidopa by [redacted] ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Determination of the [redacted] of Carbidopa Hydrate, JP, [redacted] by [redacted]	—	20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (India), [redacted] (Hungary)	海外	—	評価
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5 Justification of Impurities Specification for [redacted] Carbidopa Monohydrate	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.5-2	3.2.S.4.5 Justification of Hydrazine Specification for [redacted] Carbidopa Monohydrate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.5-3	3.2.S.4.5 Justification of [redacted] Specification for [redacted] Carbidopa Monohydrate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System for Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability for [redacted] Carbidopa Hydrate	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol And Commitment for Carbidopa Hydrate, JP, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data for Carbidopa Hydrate, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-2	USP Monographs: Carbidopa	—	—	—	—	—	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance(Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-5	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-6	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価
3.2.S.7.3-7	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(カルビドパ水和物)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.3-8	Stability Data Report [redacted] Carbidopa Monohydrate Drug Substance (Lot. [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	[redacted] (India)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.1-1	3.2.P.1 Description and Composition of Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.1-2	3.2.P.1 Description and Composition of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Administration System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	[redacted] (Norway), AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	[redacted] (Germany), Abbott (Germany), [redacted] (USA)	海外	—	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	[redacted](USA), [redacted] (USA)	海外	—	評価
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s) of Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula for Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates for Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates Analytical Procedure for [redacted] ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates Validation of [redacted] Procedure ([redacted]) for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation for Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel, 20 mg/mL – 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.4.1	3.2.P.4 Control of Excipients for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL – 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification for Levodopa – Carbidopa, Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Visual Inspection for Levodopa – Carbidopa Intestinal Gel 20 mg/mL – 5 mg/mL ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Identification of Levodopa and Carbidopa by Thin Layer Chromatography (TLC) ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Assay, Purity and Identification by HPLC in Levodopa – Carbidopa Intestinal Gel 20 mg/mL – 5 mg/mL ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Determination of [redacted] by [redacted] Levodopa - Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-5	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for [redacted] ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.2-6	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for [redacted] ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-7	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Microbial Sample Preparation (1:100): 10 Grams and Approximately 90 mL Sterile pH 7.2 Phosphate Buffer, Mixed and 10 mL Transferred to Approximately 90 mL pH 7.2 Phosphate Buffer ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-8	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Total Aerobic Microbial Count by Membrane Filtration ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.2-9	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Total Combined Yeasts and Molds Count by Membrane Filtration ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-10	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Microbial Sample Preparation (1:100): 1 Gram and Approximately 100 mL Sterile Soybean Casein Digest Broth, Mixed ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-11	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Detection of Escherichia Coli in Product ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Identification of Levodopa and Carbidopa by Thin Layer Chromatography (TLC) Procedure for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年	Abbott (Germany)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Assay, Purity and Identification by HPLC Procedure for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年	[redacted] (Germany)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of [redacted] Determination Procedure ([redacted]) for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL – 5 mg/mL	—	20[redacted]年 20[redacted]年	[redacted] (Sweden) [redacted] (USA)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Validation of [redacted] ([redacted]) for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL – 5 mg/mL	—	20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3 Validation of [redacted] Procedure for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel ([redacted])	—	20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3-7	Verification of Total Aerobic Microbial Count, Total combined Yeasts and Molds Count and E.coli detection test methods for List 3012, Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL-5 mg/mL	—	20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	[redacted] (Norway), AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities in Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Description Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Levodopa and Carbidopa Identification Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Degradation Products Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.6-4	3.2.P.5.6 Justification of [redacted] Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-5	3.2.P.5.6 Justification of [redacted] Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-6	3.2.P.5.6 Justification of [redacted] Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.6-7	3.2.P.5.6 Justification of pH Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-8	3.2.P.5.6 Justification of Microbiological Quality Limits Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-9	3.2.P.5.6 Justification of Levodopa Assay Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.6-10	3.2.P.5.6 Justification of Carbidopa Assay Specification for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20 mg/mL - 5 mg/mL	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials for Levodopa-Carbidopa, Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System for Levodopa-Carbidopa, Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.7-2	3.2.P.7 Container Closure System Medication Cassette Reservoir with [redacted] and [redacted], 100 mL ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.7-3	Enteral Medication Cassette Reservoir - Japan Submission ([redacted])	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data for Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot.[redacted]) Long-term testing (-20°C, 5°C)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-3	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Long-term testing (-20°C, 5°C)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-4	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Long-term testing (-20°C, 5°C)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-5	Stability Data Report [redacted]: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel 20mg/ml - 5mg/ml (Lot.[redacted]) Additional Long-term testing (5°C, 15weeks)	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway), AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-6	Stability Data Report [redacted]: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel 20mg/ml - 5mg/ml (Lot. [redacted]) Additional Long-term testing (5°C, 15weeks)	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway), AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-7	Stability Data Report [redacted]: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel 20mg/ml - 5mg/ml (Lot. [redacted]) Additional Long-term testing (5°C, 15weeks)	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway), AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-8	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted] and [redacted]) Accelerated testing （25°C /60%, 14 days）	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-9	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-10	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-11	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-12	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-13	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-14	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted]) Sequential Stability Testing ([redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Norway)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-15	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (-20°C, [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-16	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (-20°C, [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-17	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (-20°C, [redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月～現在	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-18	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (5°C, 15W)	—	20[redacted]年～20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-19	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (5°C, 15W)	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価
3.2.P.8.3-20	Stability Data Report Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel, 20mg/mL-5mg/mL (Lot. [redacted], [redacted]) Long-term testing (5°C, 15W)	—	20[redacted]年～ 20[redacted]年	AbbVie Inc. (USA)	海外	—	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別

4.2.2.1-1	Study #P1074
	Title = Quantitation of Carbidopa, Levodopa and 3-O-Methyldopa in Gottingen Mini-Pig Plasma via HPLC with MS/MS Detection
		[redacted]	[redacted] 20 to [redacted] 20	[redacted]	海外	-	評価

4.2.2.1-2	Study #RD111259
	Title = [redacted], Validation of SLV187 degradation products DHPA and DHPPA in Minipig Plasma
	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of [redacted], [redacted] in Minipig Plasma
		[redacted]	[redacted] 20 to [redacted] 20	Abbott	海外	-	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.2-1	Study LCIG Drug Metabolism Memo No 01 Title = Pharmacokinetics of Carbidopa, DHPA and DHPPA following Intravenous and Oral Dosing in Rat	[redacted]	20[redacted] to 20[redacted]	Abbott	海外	-	評価
4.2.2.7-1	Study Hydrazine Drug Metabolism Memo No 01 Title = Hydrazine Pharmacokinetics following Oral Dosing in Swiss Webster Mice	[redacted]	20[redacted] to 20[redacted]	Abbott	海外	-	評価
4.2.2.7-2	Study Hydrazine Drug Metabolism Memo No 02 Title = Hydrazine Pharmacokinetics following Oral Dosing in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted] to 20[redacted]	Abbott	海外	-	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.6-1	Duodopa®: pilot study for gastric evaluation of continuous duodenal administration in minipigs. 2012（R&D/11/1277）	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考
4.2.3.6-2	Duodopa®: maximum tolerated dose study for gastric evaluation of continuous duodenal administration in minipigs（R&D/11/1278）	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考
4.2.3.6-3	Duodopa®: maximum tolerated dose study by continuous duodenal infusion in minipig（R&D/11/1279）	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考
4.2.3.6-4	Duodopa®: maximum tolerated dosage and feasibility study of continuous duodenal infusion in male minipigs（R&D/11/1303）	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.6-5	Duodopa®:local irritation study of continuous duodenal administration to minipigs for 4 weeks（R&D/11/1302）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.6-6	Duodopa®: local irritation study of continuous duodenal administration to male minipigs for 4 weeks（R&D/11/1304）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.7.6-1	Four-week oral impurity qualification study of DHPA and DHPPA (degradants in Duodopa®) in Sprague-Dawley rats（R&D/11/831）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Abbott	海外	—	評価
4.2.3.7.6-2	Bacterial reverse mutation assay with [redacted]（R&D/11/1023）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.6-3	Bacterial reverse mutation assay with [redacted] (R&D/11/884)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.7.6-4	In vitro mammalian chromosome aberration test with [redacted] (R&D/11/943)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.7.6-5	In vitro mammalian chromosome aberration test with [redacted] (R&D/11/942)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-1	Duodopa 米国添付文書	—	海外	—
4.3.1-2	メネシット配合錠100，メネシット配合錠250添付文書 第14版（2013年8月改訂版）	—	国内	—
4.3.1-3	The pharmacological basis of therapeutics.	Goodman and Gilman's.	海外	Ninth Edition. 1996;pp.158, 506-507, 509-511
4.3.1-4	Anatomy and function of dopamine receptors.	Wooten GF.	海外	Parkinsonism Relat. Disord. 2001;8:79-83
4.3.1-5	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood plasma and skeletal muscle.	Deleu D, et al.	海外	Archives Pharmacology. 1993;348:576-581

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-6	The effects of carbidopa and entacapone pre-treatment on L-dopa pharmacokinetics and metabolism in blood plasma and skeletal muscle in beagle dogs.	Deleu D, et al.	海外	JPET. 1995;273:1323-1331
4.3.1-7	*In vivo* micro dialysis to determine the relative pharmacokinetics of drugs.	Nakashima M, et al.	海外	Biol. Pharm. Bull. 1996;19:988-994
4.3.1-8	Bioanalytical Method Validation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2001	FDA	海外	FDA Guidance for Industry:
4.3.1-9	Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	AAPS J. 2007;9:E30-E42
4.3.1-10	Influence of route of administration on physiological availability of levodopa in dogs.	Cotler S, Holazo A, et al.	海外	J. Pharm Sci. 1976;65(6):822 -827

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-11	Dosage form design for improvements of bioavailability of levodopa II: bioavailability of marketed L -dopa preparations in dogs and parkinsonian patients.	Sasahara K, Nitanai T, et al.	海外	J. Pharm. Sci. 1980;69:261-265
4.3.1-12	Pharmacokinetics of levodopa and carbidopa in rats following different routes of administration.	Bredberg E, Lennernaes H, et al.	海外	Pharmaceutical Research. 1994;11:549-555
4.3.1-13	Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease.	Contin M, Riva R, et al.	海外	Clin. Pharmacokinetics. 1996;30(6):463-481
4.3.1-14	Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease.	Bredberg E, Tedroff J, et al.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1990;39:385-389
4.3.1-15	Time-and concentration-dependent inhibitory effects of carbidopa on the elimination kinetics of L-dopa in rats.	Lin JH, Los LE.	海外	Pharm Res. 1990;7(7):PPDM 8312

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-16	Pharmacokinetics of carbidopa in rats, monkeys and dogs.	Lin JH, Los LE.	海外	Pharm Res. 1990;7(9):S283
4.3.1-17	The pharmacokinetic profile of carbidopa in dogs.	Obach R, Menargues A, et al.	海外	J Pharmacy Pharmacology. 1984;36(6):415 -416
4.3.1-18	The effects of carbidopa dose and time and route of administration on systemic L-dopa levels in rats.	Leppert P, Cortese M, et al.	海外	Pharm Res. 1988;5(9):587-591.
4.3.1-19	A comparison of the effects of reversible and irreversible inhibitors of aromatic L-amino acid decarboxylase on the half-life and other pharmacokinetic parameters of oral L-3, 4-dihydroxyphenylalanine.	Huebert ND, Palfreyman MG, et al.	海外	Drug Metabol. Dispos. 1983;11:195-200
4.3.1-20	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism.	Nutt JG, Woodward WR, et al.	海外	Ann. Neurol. 1985;18:537-543

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-21	Chronic administration does not alter the pharmacokinetic profile of L-dopa in the rat.	Rose S, Jenner P, et al.	海外	J. Pharm. Pharmacol. 1993;45:725-730
4.3.1-22	Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa.	Hinterberger H, Andrews CJ.	海外	Arch. Neurol. 1972;26:245-252
4.3.1-23	Effect of carbidopa MK-486 on the metabolic fate of L-dopa part 1: effect of carbidopa on the tissue dopa decarboxylase and on the L-dopa-2-^{14}C uptake by the brain in rats.	Komai T, Kawai K, et al.	海外	J Pharmacobio-Dynamics. 1978:1271-1280
4.3.1-24	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood plasma and skeletal muscle. Naunyn-Schmiedeberg's	Dhole D, Sarre S, et al.	海外	Arch Pharmacol. 1993;348(6):576-581
4.3.1-25	Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa.	Merchant C, Cohen G, et al.	海外	J Neural Transm. 1995;9:239-242

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-26	Levodopa in human breast milk: clinical implications. Neurology.	Thulin PC, Woodward WR, et al.	海外	1998;50(6): 1920-1921
4.3.1-27	Pharmacokinetics of levodopa.	Nutt J, Fellman J.	海外	Clin. Neuropharmacol. 1984;7:35-49
4.3.1-28	Half a century of L-dopa.	Mena MA, Casarejos MJ, et al.	海外	Current Topics in Medicinal Chemistry. 2009;9:880-893
4.3.1-29	Comparative investigation of inhibitors of extracerebral dopa decarboxylase in man and rats.	Kuruma I, Bartholini G, et al.	海外	J Pharm. Pharmacol. 1972;24:289-294
4.3.1-30	Modulation of organ uptake of 11C-labelled L-dopa.	Bergstrom M, Lu L, et al.	海外	Nuclear Medicine and Biology. 1997;24(1):15 -19

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-31	Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. II. effect of metabolism of L-2-^{14}C-dopa.	Bianchine JR, Messiha FS, et al.	海外	Clin Pharmacol Therapeutics. 1972;13(4):584-594
4.3.1-32	Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model.	Vautier S, Milane A, et al.	海外	Neurosciences Letters. 2008;442:19-23
4.3.1-33	Metabolic activation of hydraz ines.	Nelson SD, Gordon WP.	海外	Adv. Exp. Med. Biol. 1982;136B: 971-981
4.3.1-34	Metabolic fate of hydrazine.	Springer DL, Krivak BM, et al.	海外	J Toxicology and Environmental Health. 1981;8:21-29
4.3.1-35	Further studies on the metabolism of carbidopa, (-)-L-α-hydrazino 3,4-dihydroxy-α-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, rhesus monkey, dog and rat.	Vickers S, Stuart EK, et al.	海外	J. Med. Chem. 1975;18(2):134-138

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-36	The metabolism of ^{14}C-labelled α-methyldopa in normal and hypertensive human subjects.	Au WYW, Dring LG, Grahame-Smith DG, Isaac P, Williams RT.	海外	Biochem J. 1972;129:1-10.
4.3.1-37	Derek for Windows report for DHPA. Derek for Windows Version 12.0.0 run and report created December 10, 2010 (available upon request)	—	海外	—
4.3.1-38	Derek for Windows report for DHPPA. Derek for Windows Version 12.0.0 run and report created December 10, 2010 (available upon request)	—	海外	—
4.3.1-39	World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999;71:433 -51.	International Agency for Research on Cancer,	海外	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999;71:433 -51.

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-40	Stalevo米国添付文書	－	海外	－
4.3.1-41	Parkinson's Disease: Early Diagnosis and Management.	Stern MB.	海外	The Journal of Family Practice. 1993;36:439-46.
4.3.1-42	The effects of chronic L-DOPA therapy on pharmacodynamic parameters in a rat model of motor response fluctuations.	Lee EA, Lee WY, Kim YS, et al.	海外	Exp Neurol. 2003;184:304-12.
4.3.1-43	The CB1 cannabinoid receptor agonist reduces L-DOPA-induced motor fluctuation and ERK1/2 phosphorylation in 6-OHDA-lesioned rats.	Song L, Yang X, Ma Y, et al.	海外	Drug Design Dev Ther. 2014;8:2173-80.

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-44	Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa.	Zwickey R, Peck H, Bagdon W, et al.	海外	Tox App Pharmacol. 1974;29:181-95.
4.3.1-45	The Long-Acting Dopamine Receptor Agonist Cabergoline in Early Parkinson's Disease Final Results of a 5-Year, Double-Blind, Levodopa-Controlled Study.	Bracco F, Battaglia A, Chouza c, et al.	海外	CNS Drugs. 2004;18:733-46
4.3.1-46	Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease.	Noack C, Schroeder C, Heusser K, et al.	海外	Parkinsonism and Related Disorders. 2014;20:815-8.
4.3.2-1	Duodopa 米国添付文書	—	海外	—

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.2-2	メネシット配合錠100，メネシット配合錠250添付文書 第14版（2013年8月改訂版）	—	国内	—
4.3.2-3	The pharmacological basis of therapeutics.	Goodman and Gilman's.	海外	Ninth Edition. 1996;pp.158, 506-507, 509-511
4.3.2-4	Anatomy and function of dopamine receptors.	Wooten GF.	海外	Parkinsonism Relat. Disord. 2001;8:79-83
4.3.2-5	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood plasma and skeletal muscle.	Deleu D, et al.	海外	Archives Pharmacology. 1993;348:576-581

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.2-6	The effects of carbidopa and entacapone pre-treatment on L-dopa pharmacokinetics and metabolism in blood plasma and skeletal muscle in beagle dogs.	Deleu D, et al.	海外	JPET. 1995;273:1323-1331
4.3.2-7	*In vivo* micro dialysis to determine the relative pharmacokinetics of drugs.	Nakashima M, et al.	海外	Biol. Pharm. Bull. 1996;19:988-994
4.3.3-1	Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach.	Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, et al.	海外	J Med Chem. 1998; 41: 4939-4949
4.3.3-2	Regional intestinal permeability in rats of compounds with different physicochemical properties and transport mechanisms	Fagerholm U, Lindahl A, Lennernas H.	海外	J Pharm Pharmacol. 1997; 49: 687-690
4.3.3-3	Active transport of L-dopa in the intestine.	Wade D, Mearrick PT, Morris JL.	海外	Nature 1973; 242: 463-465.

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-4	Carrier-mediated intestinal transport of drugs.	Tsuji A, Tamai I.	海外	Pharm Res. 1996; 13(7): 963-977
4.3.3-5	In *vitro* interaction f L-dopa with bacterial adhesins of Helicobacter pylori: an explanation for clinical differences in bioavailability?	Niehues M, Hensel A.	海外	J Pharm Pharmacol. 2009; 61: 1303-1307
4.3.3-6	The effects of carbidopa dose and time and route of administration on systemic L-dopa levels in rats.	Leppert P, Cortese M, Fix JA.	海外	Pharm Res. 1988; 5(9): 587-591
4.3.3-7	Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa V: absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs.	Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al.	海外	J Pharm Sci. 1981; 70: 1157-1160
4.3.3-8	The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man.	Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius S-M, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1993; 35: 243-250

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-9	Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum.	Fagerholm U, Johansson M, Lennernäs H.	海外	Pharm Res. 1996; 13(9): 1336-1342
4.3.3-10	Carrier-mediated transport of amino acid, small peptides and their drug analogs.	Sinko PJ, Hu M, Amidon GL.	海外	J Controlled Release. 1987; 6:1115-21
4.3.3-11	Influence of route of administration on physiological availability of levodopa in dogs.	Cotler S, Holazo A, Boxenbaum HG, et al.	海外	J Pharm Sci. 1976; 65(6): 822-827
4.3.3-12	Dosage form design for improvements of bioavailability of levodopa II: bioavailability of marketed L-dopa preparations in dogs and parkinsonian patients.	Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al.	海外	J Pharm Sci. 1980; 69: 261 265
4.3.3-13	Dosage form design for improvements of bioavailability of levodopa III: influence of dose on pharmacokinetic behavior of levodopa in dogs and parkinsonian patients.	Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al.	海外	J Pharm Sci. 1980; 69(12) 1374-1378

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-14	Intestinal decarboxylation of orally administered L-dopa.	Andersson I, Granerus AK, Jagenburg R, et al.	海外	Acta Med Scand. 1975; 198: 415-420
4.3.3-15	Intestinal decarboxylation of L-dopa in relation to dose requirement in Parkinson's disease.	Granerus A-K, Jagenburg R, Svanborg A.	海外	Naunyn Schm Arch Pharmacol. 1973; 280: 429 439
4.3.3-16	Peripheral aromatic L-amino acids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. II. effect of metabolism of L-2-14C-dopa.	Bianchine JR, Messiha FS, Hsu TH.	海外	Clin Pharmacol Therapeutics. 1972; 13(4): 584-594
4.3.3-17	Comparative investigation of inhibitors of extracerebral dopa decarboxylase in man and rats.	Kuruma I, Bartholini G, Tissot R, et al.	海外	J Pharm Pharmacol. 1972; 24:289-294
4.3.3-18	Pharmacokinetics of levodopa.	Contin M, Martinelli P.	海外	J Neurol. 2010; 257: S253-S261

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-19	Effects of slowed gastrointestinal motility on levodopa pharmacokinetics.	Fernández N, Garcia JJ, Diez, MJ, et al.	海外	Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2010; 156: 67-72.
4.3.3-20	Pharmacokinetics of levodopa and carbidopa in rats following different routes of administration.	Bredberg E, Lennernäs H, Paalzow L.	海外	Pharmaceutical Research. 1994; 11: 549-555
4.3.3-21	Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease.	Contin M, Riva R, Albani F, et al.	海外	Clin. Pharmacokinetics. 1996; 30(6): 463-481
4.3.3-22	A comparison of the effects of reversible and irreversible inhibitors of aromatic L-amino acid decarboxylase on the half-life and other pharmacokinetic parameters of oral L-3,4-dihydroxyphenylalanine.	Huebert ND, Palfreyman MG, Haegele KD.	海外	Drug Met Disp. 1983; 11: 195-200
4.3.3-23	Chronic administration does not alter the pharmacokinetic profile of L-dopa in the rat.	Rose S, Jenner P, Marsden CD.	海外	J Pharm Pharmacol. 1993; 45: 725-730

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-24	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism.	Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL.	海外	Ann Neurol. 1985; 18: 537-543
4.3.3-25	Effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition on the pharmacokinetics of L-dopa.	Nutt JG.	海外	Advances in Neurology. 1996; 69: 493-496
4.3.3-26	Effect of carbidopa on pharmacokinetic and metabolic handling of an oral bolus of L-dopa in rats.	Attwell PJ, Rose S, Jenner P, et al.	海外	Br J Pharmacol. 1990; 101: 496P
4.3.3-27	Peripheral pharmacokinetic handling and metabolism of L dopa in the rat: the effect of route of administration and carbidopa pretreatment.	Rose S, Jenner P, Marsden CD.	海外	J Pharm Pharmacol. 1991; 43: 325-330
4.3.3-28	In *vivo* microdialysis to determine the relative pharmacokinetics of drugs.	Nakashima M, Zhao MF, Nakashima MN, et al.	国内	Biol Pharm Bull. 1996; 19(7): 988-994

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-29	The effect of carbidopa on the pharmacokinetics and metabolism of intravenously administered levodopa in blood and plasma and skeletal muscle.	Deleu D, Sarre S, Ebinger G, et al.	海外	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1993; 348(6): 576-581
4.3.3-30	Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease.	Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius S-M, et al.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39: 385–389
4.3.3-31	Plasma DOPA response to levodopa administration in man: effects of peripheral decarboxylase inhibitor.	Dunner DL, Brodie HKH, Goodwin FK.	海外	Clin Pharm Ther. 1970; 12(2): 212-217
4.3.3-32	Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism.	Durso R, Evans JE, Josephs E, et al.	海外	J Clin Pharmacol. 2000; 40: 854-860
4.3.3-33	Time-and concentration-dependent inhibitory effects of carbidopa on the elimination kinetics of L-dopa in rats.	Lin JH, Los LE.	海外	Pharm Res. 1990; 7(7): PPDM 8312

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-34	Pharmacokinetics of carbidopa in rats, monkeys and dogs.	Lin JH, Los LE.	海外	Pharm Res. 1990; 7(9): S283
4.3.3.-35	The pharmacokinetic profile of carbidopa in dogs.	Obach R, Menargues A, et al.	海外	J Pharmacy Pharmacology. 1984; 36(6): 415-416
4.3.3.-36	Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable and fluctuating parkinsonian patients.	Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR.	海外	Neurology 1987; 37: 940 944
4.3.3-37	Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa.	Hinterberger H, Andrews CJ.	海外	Arch Neurol. 1972; 26: 245-252
4.3.3-38	D-phenylglycine improves L-dopa binding to serum albumin.	Wang H-P, Chuang Y-H, et al.	海外	Journal of Food and Drug Analysis. 2006; 14: 225-229

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-39	The role of the liver in the clearance of L dopa from plasma.	Mearrick PT, Graham GG, Wade DN.	海外	J Pharmacokinet Biopharm. 1975; 3(1): 13-23
4.3.3-40	L-dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) uptake by human red blood cells.	Floud A, Fahn S.	海外	Biochimica et Biophysica Acta. 1981; 645: 165-169
4.3.3-41	Metabolism of carbidopa [L-(-)-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylhydrocinnamic acid monohydrate], an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in the rat, dog, rhesus monkey and man.	Vickers S, Stuart EK, Bianchine JR, et al.	海外	Drug Metabolism and Disposition. 1974; 2: 9-22
4.3.3-42	Modulation of organ uptake of 11C-labelled L-dopa.	Bergstrom M, Lu L, Marquez M, et al.	海外	Nuclear Medicine and Biology. 1997; 24(1): 15-19
4.3.3-43	Effect of carbidopa MK-486 on the metabolic fate of L dopa part 1: effect of carbidopa on the tissue dopa decarboxylase and on the L dopa-2-14C uptake by the brain in rats.	Komai T, Kawai K, Nambu K, et al.	国内	J Pharmacobio-Dynamics. 1978; 1: 271-280

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-44	Chronic administration does not alter the accumulation of L-dopa into muscle.	Rose S, Jenner P, Marsden CD.	海外	Movement Disorders. 1994; 9(2): 167-172
4.3.3-45	Synthetic amino acids and the nature of L-dopa transport at the blood-brain barrier.	Wade L, Katzman R.	海外	J. Neurochemistry. 1975; 25: 837-842
4.3.3-46	Pharmacokinetics of levodopa.	Nutt J, Fellman J.	海外	Clin Neuropharmacol. 1984; 7: 35-49
4.3.3-47	Simultaneous in vivo microdialysis in plasma and skeletal muscle: a study of the pharmacokinetic properties of levodopa by moncompartmental analysis.	Deleu D, Sarre S, Michotte Y, et al.	海外	J Pharm Sci. 1994; 83(1): 25-28
4.3.3-48	L-dopa pharmacokinetics in plasma and cisternal and lumbar cerebrospinal fluid of monkeys.	Hammerstad JP, Woodward WR, Gliessman P, et al.	海外	Annals of Neurology. 1990; 27(5): 495-499

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-49	CSF pharmacokinetics of L dopa in dog and monkey.	Hammerstad JP, Woodward WR, Nutt JG, et al.	海外	J Neurochem. 1987; 48: S159
4.3.3-50	Blood brain barrier to carbidopa (MK 486) and Ro 4-4602, peripheral dopa decarboxylase inhibitors.	Clark WG, Oldendorf WH, Dewhurst WG.	海外	J Pharm Pharmacol. 1973; 25: 416-418
4.3.3-51	Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa.	Merchant C, Cohen G, Mytilineou C, et al.	海外	J Neural Transm. 1995; 9: 239-242
4.3.3-52	Levodopa in human breast milk: clinical implications.	Thulin PC, Woodward WR, Carter JH, et al.	海外	Neurology. 1998; 50(6): 1920-1921
4.3.3-53	Half a century of L-dopa.	Mena MA, Casarejos MJ, Solano RM, et al.	海外	Current Topics in Medicinal Chemistry. 2009; 9: 880-893

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-54	Urinary 5-S-cysteinyldopa in parkinsonism after dopa and carbidopa.	Stewart RM, Miller S, Gunder M.	海外	Acta Dermatovener. 1983; 63: 97-101
4.3.3-55	The effects of simultaneous administration of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid and L-dopa on the bioavailability of L-dopa in rat and mouse.	Hietala P, Linden I, Gronfors N.	海外	J Pharm Pharmacol. 1979; 31: 205-208
4.3.3-56	Effects of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid and L-glutamic acid on some pharmacokinetic parameters of L-dopa in the rat.	Linden I.	海外	J Pharm Pharmacol. 1980; 32: 344-348
4.3.3-57	Central levodopa metabolism in Parkinson's disease after administration of stable isotope-labeled levodopa.	Durso R, Evans J, Josephs E, et al.	海外	Annals of Neurology. 1997; 42(3): 300-304
4.3.3-58	Effect of age on gastrointestinal and hepatic first-pass effects of levodopa in rats.	Iwamoto K, Watanabe J, Yamada M, et al.	海外	J Pharm Pharmacol. 1987; 39: 421 425

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-59	Plasma levels of dopamine, sulfo-conjugated dopamine and other dopamine metabolites in dogs after oral administration of L-dopa.	Yamamoto T, Nashizume K, Yamatodani A, et al.	国内	Jpn J Pharmacol. 1987; 43(Supp): 87P
4.3.3-60	Importance of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in L-dopa metabolism: a pharmacokinetic study in two types of Comt gene modified mice.	Käenmäki M, Tammimäke A, Garcia Horsman JA, et al.	海外	British J Pharmacol. 2009; 158: 1884-1894
4.3.3-61	Further studies on the metabolism of carbidopa, (-)-L-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, rhesus monkey, dog and rat.	Vickers S, Stuart EK, Hucker HB, et al.	海外	J Med Chem. 1975; 18(2): 134-138
4.3.3-62	Metabolism of 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) in human subjects.	Goodall MC, Alton H.	海外	Biochem Pharmacol. 1972; 21: 2401-2408
4.3.3-63	Metabolism of levodopa in patients with Parkinson's disease.	Morgan JP, Bianchine JR, Spiegel HE, et al.	海外	Arch Neurol. 1971; 25: 39 44

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-64	3-O-methyldopa uptake and inhibition of L-dopa at the blood-brain barrier.	Wade L, Katzman R.	海外	Life Sci. 1975; 17: 131-136
4.3.3-65	3-O-methyldopa blocks dopa metabolism in rat corpus striatum.	Reches A, Fahn S.	海外	Ann Neurol. 1982; 12: 267-271
4.3.3-66	Effects of 3-OM-dopa on monoamine metabolism in rat brain.	Gervas JJ, Murandás V, Bazán E, et al.	海外	Neurology. 1983; 33: 278-282
4.3.3-67	3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease.	Nutt JG, Woodard WR, et al.	海外	Ann Neurol. 1987; 21: 584-588
4.3.3-68	3-O-methyldopa administration does not alter fluorodopa transport into the brain.	Guttman M, Leger G, Cedarbaum JM, et al.	海外	Ann Neurol. 1992; 31: 638-643

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-69	The L-3,4-dihydroxyphenylalanine transporter in human and rat epithelial intestinal cells is a type 2 hetero amino acid exchanger.	Fraga S, Serrao MP, Soares-da-Silva P.	海外	Eur J Pharmacol. 2002; 441: 127-135
4.3.3-70	Apical and basal uptake of L-dopa and L 5 HTP and their corresponding amines, dopamine and 5-HT, in OK cells.	Vieira-Coelho MA, Soares-da-Silva P.	海外	Am J Physiol Renal Physiol. 1997; 272: F632-639
4.3.3-71	Na+-independent transporters, LAT-2 and b0,+, exchange L-dopa with neutral and basic amino acids in two clonal renal cell lines.	Gomes P, Soares-da-Silva P.	海外	J Membrane Bio. 2002; 186: 63-80
4.3.3-72	Increases in transepithelial vectorial Na+ transport facilitates Na+-dependent L-dopa transport in renal OK cells.	Silva E, Gomes P, Soares-da-Silva P.	海外	Life Sciences 2006; 79: 723-729
4.3.3-73	High- and low-affinity transport of L-leucine and L-dopa by the hetero amino acid exchangers LAT1 and LAT2 in LLC-PK1 renal cells.	Soares-da-Silva P, Serrao MP.	海外	Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F252-F261

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-74	Regulation of apical transporter of L dopa in human intestinal Caco-2 cells.	Fraga S, Sampaio-Maia B, Serrao MP, et al.	海外	Acta Physiol Scand. 2002; 173: 103-111
4.3.3-75	Cloning and gene silencing of LAT2, the L 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-dopa) transporter, in pig renal LLC PK1 epithelial cells.	Soares-da-Silva P, Serrao MP, Pinho MJ, et al.	海外	The FASEB Journal. 2004; 18: 1489-1498
4.3.3-76	Apical and basolateral 4F2hc and the amino acid exchange of L-dopa in renal LLC-PK1 cells.	Soares-da-Silva P, Serrao MP.	海外	Amino Acids. 2005; 29: 213-219
4.3.3-77	Outward transfer of dopamine precursor L-3,4 dihydroxyphenylalanine (L-dopa) by native and human P-glycoprotein in LLC-PK1 and LLC-GA5 Col300 renal cells.	Soares-da-Silva P, Serrao M.	海外	J Pharmacol Exp Therapeutics. 2000; 293 (2): 697-704
4.3.3-78	P-glycoprotein phosphorylation/ dephosphorylation and cellular accumulation of L-DOPA in LLC-GA5 Col300 cells.	Sampaio-Maia B, Gomes R, Soares-da-Silva P.	海外	J Autonomic Pharmacol. 1999; 19: 173-179

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-79	The dopamine precursor L-dihydroxy-phenylalanine is transported by the amino acid transporters rBAT and LAT2 in renal cortex.	Quinones H, Collazo R, Moe OW.	海外	Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F74-F80
4.3.3-80	The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood-brain barrier.	Kageyama T, Nakamura M, Matsuo A, et al.	海外	Brain Research. 2000; 879: 115-121
4.3.3-81	Expression of a system L neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier.	Matsuo H, Tsukada S, Nakata T, et al.	海外	NeuroReport. 2000; 11: 3507-3511
4.3.3-82	Ca2+/calmodulin mediate pathways regulate the update of L-DOPA in mouse neuroblastoma neuro 2A cells.	Sampaio-Maia B, Soares-da-Silva P.	海外	Life Sciences 2000; 67: 3209-3220
4.3.3-83	OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-parkinsonian drug users.	Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, et al.	海外	Neurogenetics. 2011; 12:79-82

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-84	Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model.	Vautier S, Milane A, Fernandez C, et al.	海外	Neurosciences Letters. 2008; 442: 19-23
4.3.3-85	Metabolic activation of hydrazines.	Nelson SD, Gordon WP.	海外	Adv Exp Med Biol. 1982; 136B: 971-981
4.3.3-86	Tissue distribution of hydrazine and its metabolites in rats.	Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al.	国内	J Pharm Dyn. 1984; 7: 556-562
4.3.3-87	Studies on the disposition and metabolism of hydrazine in rats in vivo.	Preece NE, Ghatineh S, Timbrell JA.	海外	Human & Experimental Toxicology. 1992; 11: 121-127
4.3.3-88	Identification of novel hydrazine metabolites by 15N-NMR.	Preece NE, Nicholson JK, Timbrell JA.	海外	Biochemical Pharmacology. 1991; 41 (9): 1319-1324

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-89	Metabolic fate of hydrazine.	Springer DL, Krivak BM, Broderick DJ, et al.	海外	J Toxicology and Environmental Health. 1981; 8: 21-29
4.3.4-1	Comparative 90-day toxicity of two decarboxylase inhibitors, benserazide and carbidopa in the rat.	Rauws AG, Vos JG, Garbis-Berkvens JM, Peters PWJ, de Vries T, van Logten MJ.	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1982;66:201-20
4.3.4-2	Genotoxicity of apomorphine and various catecholamines in the Salmonella mutagenicity test (Ames test) and in tests for primary DNA damage using DNA repair-deficient *B. Subtilis* (Rec assay).	Suter W, Matter-Jaeger I.	海外	Mutat Res. 1984;137:17-28
4.3.4-3	An evaluation of tests using DNA repair-deficient bacteria for predicting genotoxicity and carcinogenicity. A report of the U.S. EPA's Gene-TOX Program.	Leifer Z, Kada T, Mandel M, Zeiger E, Stafford R, Rosenkranz HS.	海外	Mutat Res. 1981;87:211-97

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-4	Genetic toxicity of several antihypertensive drug responses possessing a hydrazine groups.	Kitamura J, Mori H, Sugie S, Kawai K.	海外	Res Comm Chem Pathol Pharmacol. 1985;49:415-22.
4.3.4-5	R&D/12/997. Qualification of LCIG Impurities DHPA and DHPPA. 2012	Abbott.	海外	—
4.3.4-6	Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa.	Zwickey RE, Peck HM, Bagdon WJ, Bokelman DL, Brown WR, Hite M, et al.	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1974;29:181-95
4.3.4-7	The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology.	Bode G, Clausing P, Gervais F, Loegsted J, Luft J, Nogues V, Simes J.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods. 2010;62:196-220
4.3.4-8	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999;71:991 -1015	International Agency for Research on Cancer.	海外	—

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-9	R&D/12/714. Analysis of the safety risks associated with hydrazine as a degradation product in LCIG. 2012	Abbott.	海外	－
4.3.4-10	Toxicological profile of hydrazines. US Dept of Health and Human Services. September 1997	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).	海外	－
4.3.4-11	Indirect alkylation of CBA mouse liver DNA and RNA by hydrazine in vivo: a possible mechanism of action as a carcinogen.	Quintero-Ruiz A, Paz-Neti LL, Villa-Trevino S.	海外	J Natl Cancer Inst. 1981;3:613-618
4.3.4-12	Methylation of DNA guanine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine or dimethylnitrosamnine.	Bosan WS, Shank RC, MacEwen JD, Gaworski CL, Newberne PM.	海外	Carcinogenesis. 1987;8:439 -444
4.3.4-13	Methylation status of DNA cytosine during the course of induction of liver cancer in hamsters by hydrazine sulfate.	FitzGerald B, Shank RC.	海外	Carcinogenesis. 1996;17:2703-2709.

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-14	On the question of the carcinogenic action of hydrazine - evaluation on the basis of new experimental results.	Steinhoff D, Mohr U, Schmidt WM.	海外	Experimental Pathology. 1990;39:1-9
4.3.4-15	The question of carcinogenic effects of hydrazine.	Steinhoff D, Mohr U.	海外	Experimental Pathology. 1988;33:133-143
4.3.4-16	Hydrazine Memo 01. Hydrazine Pharmacokinetics following Oral Dosing in Swiss Webster Mice. 2012.	Abbott.	海外	－
4.3.4-17	Abbott. Hydrazine Memo 02 Hydrazine Pharmacokinetics following Oral Dosing in Wistar Rats. 2012.	Abbott.	海外	－
4.3.4-18	Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits.	Sarich TC, Youssefi M, Zhou T, Adams SP, Wall RA, Wright JM.	海外	Archive Toxicology. 1996;70:835-840.

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-19	Epidemeological studies of medically used drugs.	Clemmesen J, Hjalgrim-Jensen S.	海外	Archives Toxicology. Suppl. 1980;3:19-25
4.3.4-20	An assessment of the carcinogenicity of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis.	Stott H, Peto J, Stephens R, Fox W.	海外	Tubercle. 1976;57:1-15
4.3.4-21	An assessment of the possible association of isoniazid with human cancer deaths.	Glassroth JL, White MC, Snider DE.	海外	American Review of Respiratory Disease. 1977;118:1065-1074
4.3.4-22	The incidence of cancer among participants in a controlled, randomized isoniazid preventive therapy trial.	Costello HD, Snider DE.	海外	American Journal Epidemiology. 1990;111:67-74

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-23	Plasma Exposure of Hydrazine, DHPA, DHPPA and carbidopa Following levodopacarbidopa Intestinal Gel (LCIG) Infusion or Oral levodopacarbidopa (LC-oral) Administration in Subjects with Advanced Parkinson's Disease: Pharmacokinetic Results from Study S187.3.001/S187.3.002. 2012	Abbott.	海外	—
4.3.4-24	R&D/11/571. Safety Assessment of Leachables (Bisphenol -A (CAS 80-05-7), Cyclohexanone (CAS 108-94-1) and 2-ethyl-1-hexanol (CAS 104-76-7)) in ABT-SLV187. 2011	Abbott.	海外	—
4.3.4-25	GABA in the mammalian enteric nervous system.	Krantis A.	海外	News Physiol Sci. 2000;15:284-90
4.3.4-26	Neurohumeral control of gastrointestinal motility.	Hansen MB.	海外	Physiol Res. 2003;52:1-30
4.3.4-27	Anatomy and physiology of the enteric nervous system.	Costa M, Brookes SJH, Henning GW.	海外	Gut. 2000;47(suppl IV):iv15 -iv19

非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-28	Neuroendocrine disorders of the gut.	Yee LF, Mulvihill SJ.	海外	West J Med.1995;163:454-62.
4.3.4-29	Metabolism of carbidopa [l-(-)-α-hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylhydrocinnaminic acid monohydrate], an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in the rat, dog, rhesus monkey, and man.	Vickers S, Stuart EL, Bianchine JR, Hucker HB, Jaffe ME, Rhodes RE, et al.	海外	Drug Metab Dispos. 1974;2:9-21.
4.3.4-30	Stalevo米国添付文書	－	海外	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別

5.3.1.4-1	Study #P1104
	Title = Quantitation of Carbiodopa, Levodopa and 3-O-Methyldopa in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection
		[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考

5.3.1.4-2	Study #RD111260
	Title = [redacted], Validation DHPA and DHPPA Carbidopa degradation products in Human Plasma
	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of [redacted], [redacted] in Human Plasma
		[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別

5.3.1.4-3	Study #RD11678
	Title = Hydrazine, Validation of Hydrazine in Human Plasma
	96-Well Salt-Assisted Liquid/Liquid Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method of the Acetone Derivative (Acetone Azine) for the Determination of Hydrazine in Human Plamsa ([redacted])
		[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考

5.3.1.4-4	S1871002 Analytical Report AFOQ - Carbidopa, Levodopa and 3OMD Quantitation of Carbidopa, Levodopa, and 3-O-Methyldopa in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (to support S-187-1-002)	[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考
5.3.1.4-5	Study M[redacted]925 - Analytical Report - Human Plasma　Analytical Report　Project AGIV Quantitation of Carbidopa, Levodopa, and 3-O-Methyldopa　in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	－	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-6	S1873001 Analytical Report AEWA2- Levodopa, Carbidopa and 3OMD Quantitation of Carbidopa, Levodopa, and 3-O-Methyldopa in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	Isssued [redacted]-20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考
5.3.1.4-7	S1873002 Analytical Report AEWB - Levodopa, Carbidopa and 3OMD Concentration Determination for [redacted] and [redacted] and Hydrazine in plasma for Study S1873002	[redacted]	Isssued [redacted]-20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考
5.3.1.4-8	S1873001 Analytical Report - DHPA, DHPPA and Hydrazine Concentration Determination for [redacted] and [redacted] and Hydrazine in plasma for Study S1873001	[redacted]	Isssued [redacted]-20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-9	S1873002 Ananlytical Report - DHPA, DHPPA and Hydrazine Concentration Determination for [redacted] and [redacted] and Hydrazine in plasma for Study S1873002	[redacted]	Isssued [redacted]-20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考
5.3.1.4-10	PPD. Analytical Report Project AEVD2. Quantitation of carbidopa, levodopa and 3-O methyldopa in human plasma via HPLC with MS/MS detection (Protocol S187-3-004). Middleton, WI. 2012	[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考
5.3.3.2-1	Study S.187.1.002 A Pharmacokinetic Study of Levodopa and Carbidopa Intestinal Gel in Subjects with Advanced Parkinson's Disease	－	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.2-2	RD12260 - Exposure of Metabolite and Carbidopa Plasma Exposure of Hydrazine, DHPA, DHPPA and Carbidopa Following Levodopa Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) Infusion or Oral Levodopa-Carbidopa (LC-oral) Administration in Subjects with Advanced Parkinson's Disease: Pharmacokinetic Results from Study S187.3.001/S187.3.002	[redacted]	Issued [redacted] 20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考
5.3.3.5-1	RD12248 - Pop PK Levodopa from LCIG or Oral Population Pharmacokinetics of Levodopa Following Jejunal Administration of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel or Oral Administration of Levodopa-Carbidopa Capsules to Subjects with Advanced Parkinson's Disease – Analyses of Data From LCIG Phase 1 and 3 Studies	[redacted]	Issued [redacted]-20[redacted]	Abbott, USA	海外	－	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-1	Study S1873001-S1873002 - Legacy Clinical Study Report A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects Receiving Optimized Treatments with Parkinson Medicinal Products Who Continue to Experience Persistent Motor Fluctuations	—	Jan 2009 to Oct 2012	29 sites in the USA, Germany, and New Zealand	海外	—	評価
5.3.5.2-1	Study M12921 - An Open-Label, Single-Arm, Baseline-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ABT-SLV187 Monotherapy in Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Persistent Motor-Complications Despite Optimized Treatment with Available Anti-Parkinsonian Medications	—	Oct 2013 to Mar 2014	日本，韓国，台湾	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-2	Study M12923 - An Open-Label Two-Part Extension Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-SLV187 in Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Persistent Motor-Complications Despite Optimized Treatment with Available Anti-Parkinsonian Medications (6-month interim report)	—	Mar 2014 ongoing	日本，韓国，台湾	国内	—	評価
5.3.5.2-3	Study M12923 - An Open-Label Two-Part Extension Study Assessing Safety, Tolerability and Efficacy of ABT-SLV187 in Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Persistent Motor-Complications Despite Optimized Treatment with Available Anti-Parkinsonian Medications (1-year interim report)	—	Mar 2014 ongoing	日本，韓国，台湾	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-4	Study M12925 - Legacy Clinical Study Report An Open-Label, Single-Arm, Baseline-Controlled, Multicenter Study to Explore the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of ABT-SLV187 in Subjects with Advanced Parkinson's Disease	—	Oct 2011 to Jun 2013	日本	国内	—	評価
5.3.5.2-5/ref	Study S1873003 Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa –Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Disease Subjects - interim report	—	Jun 2009 to Oct 2012 (Planned) Data cutoff: [redacted] 20[redacted]	United States (US), Germany,the Netherlands	海外	—	参考
5.3.5.2-6/ref	Study S1873003 Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa –Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Disease Subjects - final report	—	Jun 2009 to Oct 2012	United States (US), Germany,the Netherlands	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-7	Study S1873004 - Legacy CSR : An Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Severe Motor Fluctuations Despite Optimized Treatment with Available Parkinson's Disease Medications	—	Jan 2008 to Sep 2012	Australia, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Israel, Italy, the Netherlands, New Zealand, Poland, Portugal, the Russian Federation, Spain, Thailand, the United Kingdom, and United States (US)	海外	—	評価
5.3.5.2-8/ref	Study S1873005 Open-Label Continuation Treatment Study With Levodopa –Carbidopa Intestinal Gel In Subjects With Advanced Parkinson's Disease And Severe Motor-Fluctuations Who Have Exhibited A Persistent And Positive Effect To Treatment In Previous Studies	—	Nov 2009 ongoing	Australia, Canada, Czech Republic, Finland, Germany, Israel, Italy, the Netherlands, New Zealand, Poland, Portugal, the Russian Federation, Spain, Thailand, the United Kingdom, and United States (US)	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy - PD (RD12078)	—	—	—	海外	—	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety - Parkinson's Disease (RD12077)	—	—	—	海外	—	—
5.3.5.3-3	4 Month Safety Update - Parkinsons Disease (RD121102)	—	—	—	海外	—	—
5.3.5.3-4	Safety Update 2 (RD140331)	—	—	—	海外	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.4-1	Study [redacted]00199 - Legacy Report - Infusion vs Sinemet Depot Tablets Apharmacokinetic study comparing continuous intraduodenallevodopa/carbidopa infusion and orallevodopa/carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease	—	Issued [redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	—	—
5.3.6.1	PSUR - 02 October 2013 - 01 October 2014	—	—	—	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
2.5.1				
1	Barbeau A.	Drugs affecting movement disorders.	海外	Annu Rev Pharmacol.1974;14:91-113.
2	Nussbaum RL, Ellis CE.	Alzheimer's disease and Parkinson's disease.	海外	N Engl J Med.2003;348:1356-64.
3	Tanner CM, Goldman SM.	Epidemiology of Parkinson's disease.	海外	Neurol Clin.1996;14:317-35.
4	Hornykiewicz O.	Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness.	海外	Neurodegener Dis.2008;5:114-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
5	Calne DB, Reid JL, Vakil SD, et al.	Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa.	海外	Br Med J.1971;3:729-32.
6	Nutt JG.	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa.	海外	Mov Disord.2008;23(Suppl 3):S580-4.
7	Hornykiewicz O.	The mechanisms of action of L-dopa in Parkinson's disease.	海外	Life Sciences.1974;15:1249-59.
8	Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN.	On-off response.Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients.	海外	Neurology.1975;25(12):1144-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
9	Fahn S.	How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both?	海外	Ann Neurol.2008;64(Suppl 2):S56-64.
10	Rivera-Calimlin L, Dujovne CA, Morgan JP, et al.	Absorption and metabolism of L-dopa by the human stomach.	海外	Eur J Clin Invest.1971;1:313-20.
11	Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.	Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications.	海外	Lancet Neurol.2006;5:677-87.
12	Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, et al.	Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease.An open-label and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation.The Dutch Sinemet CR Study Group.	海外	Clin Neurol Neurosurg.1992;94:205-11.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
13	Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, et al.	Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease.	海外	Clin Neuropharmacol.2001;24:295-9.
14	Talati R, Baker WL, Patel AA, et al.	Adding a dopamine agonist to pre-existing levodopa therapy vs.levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis.	海外	Int J Clin Pract.2009;63(4):613-23.
15	Schlesinger I, Ravin PD.	Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness.	海外	Eur Neurol.2003;49:30-3.
16	Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.	Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial.	海外	Lancet.2005;365:947-54.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
17	Metman LV, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al.	Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease.	海外	Neurology.1998;50:1323-6.
18	Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al.	Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus.	海外	Lancet.1991;337:403-66.
19	Krack P, Pollak P, Limousin P, et al.	Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease.	海外	Ann Neurol.1998;43:180-92.
20	Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al.	Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.	海外	Stereotact Funct Neurosurg.1994;62(1-4):76-84.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
21	Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al.	Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson's disease in an elderly population?	海外	Neurology.2007;68:1345-55.
22	Temel Y, Kessels A, Tan S, et al.	Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review.	海外	Parkinsonism Relat Disord.2006;12:265-72.
23	Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, et al.	Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience.	海外	Mov Disord.2007;22:1722-8.
24	Quinn NP.	Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease.	海外	Neurology.1998;51(Suppl 2):S25-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
25	Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, Paalzow L.	Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimization of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease.	海外	Eur J Pharmacol 1993;45:117-122
26	—	衛研発第3208号（平成15年7月22日）	国内	—
2.5.2				
1	—	メネシット®（レボドパ／カルビドパ水和物配合）添付文書2013 年8月改訂（第14版）, MSD株式会社	国内	—
2	Campbell NR, Hasinoff B.	Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism.	海外	Clin Pharmacol Ther.1989;45(3):220-25.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
3	Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, et al.	Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease.	海外	Br J Clin Pharmacol.1990;30(4):599-605.
4	Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, et al.	The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers.	海外	B J Clin Pharmacol.1991;31:413-7.
2.5.3				
1	Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius SM, et al.	The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man.	海外	Br J Clin Pharmacol.1993;35:243-50.
2	Wade DN, Mearrick PT, Morris JL.	Active transport of L-dopa in the intestine.	海外	Nature.1973;242:463-5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
3	Hidalgo IJ, Borchardt RT.	Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2.	海外	Biochim Biophys Acta.1990;1028:25-30.
4	Durso R, Evans JE, Josephs E, et al.	Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism.	海外	J Clin Pharmacol.2000;40:854-60.
5	Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al.	Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets.	海外	Clin Neuropharmacol.2003;26 (3):156-63.
6	—	Stalevo [package insert].East Hanover, New Jersey; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2011	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
7	Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.	Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications.	海外	Lancet Neurol.2006;5:677-87.
8	Hauser RA.	Levodopa: past, present, and future.	海外	Eur Neurol.2009;62:1-8.
9	Stocchi F.	The hypothesis of the genesis of motor complications and continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease.	海外	Parkinsonism Relat Disord.2009;15(Suppl 1):S9-S15.
10	Chase TN.	The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease.	海外	Drugs.1998;55(Suppl 1):1-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
11	Nyholm D, Lennernäs H.	Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease.	海外	Expert Opin Drug Metab Toxicol.2008;4:193-203.
12	Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, et al.	Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility.	海外	Neurology. 1988;38:419-21.
13	Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, et al.	The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport.	海外	N Engl J Med. 1984;310:483-8.
14	Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN.	On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients.	海外	Neurology.1975;25(12):1144-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
15	Quinn N, Parkes JD, Marsden CD.	Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa.	海外	Neurology.1984;34:1131-6.
16	Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius SM, et al.	Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease.	海外	Eur J Clin Pharmacol.1990;39(4):385-9.
17	Nelson MV, Berchou RC, Lewitt PA, et al.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of L-dopa plasma concentrations and clinical effects in Parkinson's disease after Sinemet.	海外	Clin Neuropharmacol.1989;12(2):91-7.
18	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Response to a standard oral levodopa test in Parkinsonian patients with and without motor fluctuations.	海外	Clin Neuropharmacol. 1990;13(1):19-28.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
19	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Pharmacodynamic modeling of oral levodopa: Clinical application in Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1993;43(2):367-71.
20	Contin M, Riva R, Albani F, et al.	Pharmacodynamic modeling of oral levodopa in Parkinson's disease.	海外	Ann Neurol.2001;50(5):687-8.
21	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: A kinetic–dynamic approach.	海外	Ther Drug Monit. 2001;23(6):621-9.
22	Harder S, Baas H, Rietbrock S.	Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease.	海外	Clin Pharmacokinet. 1995;29(4):243-56.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
23	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Rate of motor response to oral levodopa and the clinical progression of Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1996;46(4):1055-8.
24	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Longitudinal monitoring of the levodopa concentration-effect relationship in Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1994;44(7):1287-92.
25	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in Parkinsonian patients: A 3-year follow-up study.	海外	Clin Neuropharmacol. 1997;20(5):409-18.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
2.5.4				
1	Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN.	On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients.	海外	Neurology.1975;25(12):1144-8.
2	Fahn S.	How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both?	海外	Ann Neurol.2008;64(Suppl 2):S56-64.
3	Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al.	A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia.	海外	Clin Neuropharmcol. 2000;23(2):75-81.
4	Hauser RA, Deckers F, Lehert P.	Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials.	海外	Mov Disord.2004;19(12):1409-13.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
5	Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group.	Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry.2003;74(8):1071-9.
2.5.5				
1	Fortunato JE,Darbari A, Mitchell SE, et al.	The limitations of Gastro-Jejunal (G-J) feeding tubes in children: a 9-year pediatric hospital database analysis.	海外	Am J Gastroenterol 2005; 100: 186-9.
2	Sheehan JJ, Hill AD, Fanning NP, et al.	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: 5 Years of Clinical Experience on 238 Patients.	海外	Ir Med J 2003; 96: 265-7.
3	Venu RP, Brown RD, Pastika BJ, et al.	The Buried Bumper Syndrome: A Simple Management Approach in Two Patients.	海外	Gastrointest Endosc 2002; 56: 582-4.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
4	Blomberg J, Lagergren J, Martin L, et al.	Complications After Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in a Prospective Study.	海外	Scand J Gastroenterol 2012; 47: 737-42
5	Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, et al.	Multidisciplinary Practical Guidelines for Gastrointestinal Access for Enteral Nutrition and Decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with Endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) .	海外	Gastroenterology 2011; 141: 742-65.
6	Lynch CR, Fang JC.	Prevention and Management of Complications of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tubes.	海外	Pract Gastroenterol 2004; 22: 66-76.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
2.5.6				
1	Fahn S.	How do you treat motor complications in Parkinson's disease: medicine, surgery, or both?	海外	Ann Neurol.2008;64(Suppl 2):S56-64.
2	Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al.	Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson's disease in an elderly population?	海外	Neurology.2007;68:1345-55.
3	Temel Y, Kessels A, Tan S, et al.	Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review.	海外	Parkinsonism Relat Disord.2006;12:265-72.
4	Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, et al.	Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience.	海外	Mov Disord.2007;22:1722-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
5	Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT.	Polypharmacy in elderly patients.	海外	Am J Geriatr Pharmacother.2007;5(4):345-51.
6	—	Sinemet®[package insert].	海外	Whitehouse Station, New Jersey; Merck & Co., Inc., 2011.
7	Hauser RA, Auinger P.	Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease.	海外	Mov Disord.2011;26:813-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
2.7.2				
1	Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, et al.	Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1993; 45(2):117-22
2	Bredberg E, Tedroff J, Aquilonius SM, et al.	Pharmacokinetics and effects of levodopa in advanced Parkinson's disease.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39(4):385-9
3	Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH.	A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Sinemet CR (50/200) and standard Sinemet (25/100).	海外	Neurology. 1989; 39(11 Suppl 2):38-44
4	Chan PL, Nutt JG, Holford NH.	Importance of within subject variation in levodopa pharmacokinetics: a 4 year cohort study in Parkinson's disease.	海外	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2005; 32(3-4):307-31

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
5	Chase TN.	The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease.	海外	Drugs. 1998; 55 Suppl 1:1-9
6	Chen C, Cowles VE, Sweeney M, et al.	Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa delivered from gastric-retentive extended-release formulations in patients with Parkinson's disease.	海外	J Clin Pharmacol. 2012; 52(7):1069-77
7	Clark WG, Oldendorf WH, Dewhurst WG.	Blood-brain barrier to carbidopa (MK 486) and Ro 4-4602, peripheral dopa decarboxylase inhibitors.	海外	J Pharm Pharmacol. 1973; 25(5):416-8
8	Colzi A, Turner K, Lees AJ.	Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64(5):573-6

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
9	Contin M, Riva R, Albani F, et al.	Pharmacodynamic modeling of oral levodopa in Parkinson's disease.	海外	Ann Neurol. 2001; 50(5):687-8
10	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1991; 41(5):463-6
11	Contin M, Martinelli P, Mochi M, et al.	Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and levodopa pharmacokinetic-pharmacodynamic pattern in patients with Parkinson's disease.	海外	Mov Disord. 2005; 20(6):734-9
12	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Effect of meal timing on the kinetic-dynamic proile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in Parkinsonian patients.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(4):303-8. Erratum in: Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54(7):577

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
13	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: A kinetic–dynamic approach.	海外	Ther Drug Monit. 2001; 23(6):621-9
14	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Longitudinal monitoring of the levodopa concentration-effect relationship in Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1994; 44(7):1287-92
15	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Pharmacodynamic modeling of oral levodopa: Clinical application in Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1993; 43(2):367-71
16	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Rate of motor response to oral levodopa and the clinical progression of Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1996; 46(4):1055-8

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
17	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Relationship between levodopa concentration, dyskinesias, and motor effect in Parkinsonian patients: A 3-year follow-up study.	海外	Clin Neuropharmacol. 1997; 20(5):409-18
18	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	Response to a standard oral levodopa test in Parkinsonian patients with and without motor fluctuations.	海外	Clin Neuropharmacol. 1990; 13(1):19-28
19	Durso R, Evans JE, Josephs E, et al.	Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism.	海外	J Clin Pharmacol. 2000; 40(8):854-60
20	Fagerholm U, Lindahl A, Lennernäs H.	Regional intestinal permeability in rats of compounds with different physicochemical properties and transport mechanisms.	海外	J Pharm Pharmacol. 1997; 49(7):687-90

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
21	Frankel JP, Kempster PA, Bovingdon M, et al.	The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; 52(9):1063-7
22	Granerus AK, Jagenburg R, Svanborg A.	Intestinal decarboxylation of L-Dopa in relation to dose requirement in Parkinson's disease.	海外	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1973; 280(4):429-39
23	Harder S, Baas H, Rietbrock S.	Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease.	海外	Clin Pharmacokinet. 1995;29(4):243-56
24	Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, et al.	The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1986; 22(4):429-36

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
25	Heikkinen H, Varhe A, Laine T, et al.	Entacapone improves the availability of L-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of L-dopa/carbidopa dose.	海外	Br J Clin Pharmacol. 2002; 54(4):363-71
26	Hidalgo IJ, Borchardt RT.	Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2.	海外	Biochim Biophys Acta. 1990; 1028(1):25-30
27	Hinterberger H, Andrews CJ.	Catecholamine metabolism during oral administration of levodopa.	海外	Arch Neurol. 1972; 26(3):245-52
28	Jankovic J.	Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations.	海外	Mov Disord. 2005; 20 Suppl 11:S11-6

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
29	Jorga K, Banken L, Fotteler B, et al.	Population pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease treated with tolcapone.	海外	Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(6):610-20
30	Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al.	Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics.	海外	Neurology. 2002; 58(9):1418-22
31	Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, et al.	Duodenal and gastric delivery of levodopa in Parkinsonism.	海外	Ann Neurol. 1988; 23(6):589-95
32	Kurlan R, Rothfield K, Woodward WR, et al.	Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of Parkinsonian mobility.	海外	Neurology. 1988; 38(3):419-21

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
33	Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, et al.	Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in Parkinsonism: preliminary observations.	海外	Ann Neurol. 1986; 20(2):262-5
34	Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al.	Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations.	海外	Neurology. 1993; 43(9):1698-703
35	Lee MS, Lyoo CH, Ulmanen I, et al.	Genotypes of catechol-O-methyltransferase and response to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease.	海外	Neurosci Lett. 2001; 298(2):131-4
36	Lennernäs H, Nilsson D, Aquilonius S-M, Ahrenstedt, et al.	The effect of L leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1993; 35(3):243-50

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
37	LeWitt PA.	The pharmacology of levodopa in treatment of Parkinson's disease: an update. In: Calne DB, editor. Drugs for the treatment of Parkinson's disease.	海外	Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 88. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 325-84
38	Lin CH, Wang CL, Huang PF, et al.	Genetic polymorphism of catechol O-methyltransferase and pharmacokinetics of levodopa in healthy Chinese subjects.	海外	Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009; 31(6):389-95
39	Martinelli P, Contin M, Scaglione C, et al.	Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences?	海外	Neurol Sci. 2003; 24(3):192-3
40	Mearrick PT, Graham GG, Wade DN.	The role of the liver in the clearance of L-dopa from plasma.	海外	J Pharmacokinet Biopharm. 1975; 3(1):13-23

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
41	Movement Disorder Society.	Management of Parkinson's Disease: An evidence-based review.	海外	Movement Disorders. 2002; 17 Suppl 4:S23-37
42	Nagayama H, Ueda M, Kumagai T, et al.	Influence of ageing on the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson's disease.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2011; 17(3):150-2
43	Nelson MV, Berchou RC, Lewitt PA, et al.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of L-dopa plasma concentrations and clinical effects in Parkinson's disease after Sinemet.	海外	Clin Neuropharmacol. 1989; 12(2):91-7.
44	Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM.	Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience.	海外	Acta Neurol Scand. 2001; 104(6):343 8

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
45	Nutt JG, Fellman JH.	Pharmacokinetics of levodopa.	海外	Clin Neuropharmacol. 1984; 7(1):35-49
46	Nutt JG, Obeso JA, Stocchi F.	Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease.	海外	Trends Neurosci. 2000; 23(10 Suppl):S109-15
47	Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL.	The effect of carbidopa on the pharmacokmetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of Parkinsonism.	海外	Ann Neurol. 1985; 18(5):537-43
48	Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, et al.	The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport.	海外	N Engl J Med. 1984; 310(8):483-8

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
49	Nutt JG, Woodward WR.	Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating Parkinsonian patients.	海外	Neurology. 1986; 36(6):739-44
50	Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al.	Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets.	海外	Clin Neuropharmacol. 2003; 26(3):156-63
51	Nyholm D, Johansson A, Aquilonius SM, et al.	Complexity of motor response to different doses of duodenal levodopa infusion in Parkinson disease.	海外	Clin Neuropharmacol. 2012; 35(1):6-14.
52	Nyholm D, Lennernäs H, Gomes-Trolin C, et al.	Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations.	海外	Clin Neuropharmacol. 2002; 25(2):89-96

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
53	Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.	Continuous dopamine receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications:	海外	Lancet Neurol. 2006; 5(8):677-87.
54	Olanow CW, Schapira AH, Rascol O.	Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease.	海外	Trends Neurosci. 2000; 23(10 Suppl):S117-26
55	Olanow CW, Watts RL, Koller WC.	An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines.	海外	Neurology. 2001; 56(11 Suppl 5):S1-88
56	Poewe WH, Lees AJ, Stern GM.	Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations.	海外	Clin Neuropharmacol. 1986; 9(5):430-9

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
57	Quinn NP.	Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1998; 51 (2 Suppl 2):S25-9
58	Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, et al.	The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1991; 31(4):413-7
59	Robertson DR, Wood ND, Everest H, et al.	The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1989; 28(1):61-9
60	Sagar KA, Smyth MR.	Bioavailability studies of oral dosage forms containing levodopa and carbidopa using column-switching chromatography followed by electrochemical detection.	海外	Analyst. 2000; 125(3):439-45

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
61	Sage JI, McHale DM, Sonsalla P, et al.	Continuous levodopa infusions to treat complex dystonia in Parkinson's disease.	海外	Neurology. 1989; 39(7):888-91
62	Sage JI, Trooskin S, Sonsalla PK, et al.	Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in Parkinsonism.	海外	Ann Neurol. 1988; 24(1):87-9
63	Sasahara K, Nitanai T, Habara T, et al.	Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa V: absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs.	海外	J Pharm Sci. 1981; 70(10):1157-60
64	Sharpless NS, Muenter MD, Tyce GM, et al.	3-methoxy-4-hydroxyphenylalanine (3-O-methyldopa) in plasma during oral L-dopa therapy of patients with Parkinson's disease.	海外	Clin Chim Acta. 1972; 37:359-69

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
65	Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN.	On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in Parkinsonian patients.	海外	Neurology. 1975; 25(12):1144-8
66	Stocchi F, Bonamartini A, Vacca L, et al.	Motor fluctuations in levodopa treatment: clinical pharmacology.	海外	Eur Neurol. 1996; 36 Suppl 1:38-42
67	Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al.	Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study.	海外	Arch Neurol. 2005; 62(6):905-10
68	Syed N, Murphy J, Zimmerman T Jr, et al.	Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease.	海外	Mov Disord. 1998; 13(2):336-8

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
69	Tintner R, Jankovic J.	Treatment options for Parkinson's disease.	海外	Curr Opin Neurol. 2002; 15(4):467-76
70	Vickers S, Stuart EK, Bianchine JR, et al.	Metabolism of carbidopa (1-(-)-alpha- hydrazino-3,4-dihydroxy-alpha-methylhydrocinnamic acid monohydrate), an aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, in the rat, rhesus monkey, and man.	海外	Drug Metab Dispos. 1974; 2(1):9-22
71	Vickers S, Stuart EK, Hucker HB.	Further studies on the metabolism of carbidopa, (minus)-L-alpha-hydrazino-3,4-dihydroxy-alpha-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, rhesus monkey, dog, and rat.	海外	J Med Chem. 1975; 18(2):134-8
72	Wade DN, Mearrick PT, Morris JL.	Active transport of L-dopa in the intestine.	海外	Nature. 1973; 242(5398):463-5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
73	Watanabe M, Harada S, Nakamura T, et al.	Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and wearing-off and dyskinesia in Parkinson's disease.	海外	Neuropsychobiology. 2003; 48(4):190-3
74	Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, et al.	Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach.	海外	J Med Chem. 1998; 41(25):4939-49
75	Yeh KC, August TF, Bush DF, et al.	Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies.	海外	Neurology. 1989; 39(11 Suppl 2):25-38
2.7.3				
1	Calne DB, Reid J, Vakil S, et al.	Idiopathic Parkinsonism Treated with an Extracerebral Decarboxylase Inhibitor in Combination with Levodopa.	海外	British Medical Journal.1971, 3, 729-732.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
2	Nutt JG.	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa.	海外	Mov Disord, 2008,23: S580–S584
3	Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, et al.	Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting.	海外	Mov Disord.1999;14:911-3.
4	Hauser RA, Freidlander J, Zesiewicz TA, et al.	A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia.	海外	Clin Neuropharmacol.2000;23(2):75-81.
5	Hauser RA, Deckers F, Lehert P.	Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials.	海外	Mov Disord. 2004;19:1409-13.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
6	Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al.	The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease.	海外	Qual Life Res.1995;4:241-8.
7	Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R.	PDQ-39：a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures.	海外	J Neurol.1998;245 Suppl 1:S10-4.
8	Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al.	Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure.The Cooperative Multicentric Group.	海外	Mov Disord.1994;9(1):76-83.
9	Fahn S, Elton RL; UPDRS Program Members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In：Fahn S, Marsen CD, Goldstein M, et al, editors.	Recent Developments in Parkinson's Disease.	海外	Macmillan Healthcare Information. 1987;2:153-63,293-304.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
10	Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised. Rockville, MD : US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service.	Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration.	海外	NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976:534-7. DHEW publication number ADM 76-338.
2.7.4				
1	Kareus SA, Figueroa KP, Cannon-Albright LA, et al.	Shared predispositions of Parkinsonism and cancer: a population-based pedigree-linked study.	海外	Arch Neurol.2012;69(12):1572-7.
2	Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL.	Suicidal ideation in Parkinson's disease.	海外	CNS Spectr. 2009 Aug;14(8):431-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
3	AbbVie.	Population pharmacokinetics of levodopa following jejunal administration of levodopa-carbidopa intestinal gel or oral administration of levodopa-carbidopa capsules to subjects with advanced Parkinson's disease – analyses of data from Duodopa Phase 1 and 3 studies.	海外	Population Pharmacokinetic Report R&D/12/248.2012.
4	—	Stalevo [package insert].East Hanover, New Jersey; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2011	海外	East Hanover, New Jersey; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2011.
5	Rajabally A, Martey J.	Levodopa, vitamins, ageing and the neuropathy of Parkinson's disease.	海外	J Neurol. 2013;260(11):2844-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
6	Rajabally YA, Martey J.	Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants.	海外	J Neurol. 2011;77(22):1947-50.
7	Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al.	Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease.	海外	Ann Neurol. 2010;68(1):28-36.
8	Toth C, Brown MS, Furtado S, et al.	Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease.	海外	Mov Disord.2008;23(13):1850-9.
9	Toth C, Sochowersky O, Zochodne D.	Reply: neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view.	海外	Mov Disord. 2010;25(4):525.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
10	Müller T, Kuhn W.	Neurotoxicity of levodopa: treatment-associatedhomocysteine increase.	海外	Nat Clin Prac Neurol. 2007;3(6):E1.
11	van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, et al.	Body mass index in Parkinson's disease: a meta analysis.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(3):263-7.
12	Bachmann CG, Zapf A, Brunner E, et al.	Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias.	海外	Eur J Neurol. 2009;16(8):895-901.
13	Pålhagen S, Lorefält B, Carlsson M, et al.	Does L-dopa treatment contribute to reduction in body weight in elderly patients with Parkinson's disease?	海外	Acta Neurol Scand. 2005;111(1):12-20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
14	Poewe W, Mahlknecht P.	The clinical progression of Parkinson's disease.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2009;15 (Suppl 4):S28-32.
15	Liang HW, Huang YP, Pan SL, et al.	Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study.	海外	Am Heart J. 2015;169(4):508-14.
16	Willis AW, Schootman M, Kung N, et al.	Predictors of survival in Parkinson disease.	海外	Arch Neurol. 2012;69(5):601-7.
17	Huang YP, Chen LS, Yen MF, et al.	Parkinson's disease is related to an increased risk of ischemic stroke – a population-based propensity score-matched follow-up study.	海外	PLoS ONE. 2013;8(9):e68314.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
18	Posada IJ, Benito-Leon J, Louis ED, et al.	Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES).	海外	Movement Dis. 2011;26(14):2522-9.
19	Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, et al.	Mortality in Parkinson's disease: a 20-year followup study.	海外	Mov Dis. 2009;24(6):819-25.
20	Driver JA, Kurth T, Buring JE, et al.	Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study.	海外	Neurology. 2008;70 (16 Pt 2):1423-30.
21	Duarte J, Garcia LMO, Mendoza A, et al.	The natural history of Parkinson's disease in the province of Segovia: mortality in a longitudinal study (20-year follow-up).	海外	Acta Neurol Scand. 2013;127(5):295-300.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
22	Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al.	Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.	海外	Eur J Epidemiol. 2011;26 (Suppl 1):S1-58.
23	Doi Y, Yokoyama T, Nakamura Y, et al.	How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population?	海外	J Epidemiol. 2011;21(3):211-6.
24	D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, et al.	Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study.	海外	J Neurol. 2006;253(1):33-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
25	Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, McClave SA, Kundu S, d'Othee BJ, et al; Society of Interventional Radiology; American Gastroenterological Association Institute; Canadian Interventional Radiological Association; Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe.	Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE).	海外	Gastroenterology. 2011;141(2):742-65.
26	Kement M, Ozlem N, Colak E, et al.	Synergistic effect of multiple predisposing risk factors on the development of bezoars.	海外	World J Gastroenterol. 2012;18(9):960-4.
27	Alsafwah S, Alzein M.	Small bowel obstruction due to trichobezoar: role of upper endoscopy in diagnosis.	海外	Gastrointest Endosc. 2000;52(6):784-6

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
28	Andrus CH, Ponsky JL.	Bezoars: classification, pathophysiology, and treatment.	海外	Am J Gastroenterol. 1988;83(5):476-8.
29	Bankhead RR, Fisher CA, Rolandelli RH.	Gastrostomy tube placement outcomes: comparison of surgical, endoscopic, and laparoscopic methods.	海外	Nutr Clin Pract. 2005;20(6):607-12.
30	Hiranyakas A, Bashankaev B, Seo CJ, et al.	Epidemiology, pathophysiology and medical management of postoperative ileus in the elderly.	海外	Drugs Aging. 2011;28(2):107-18.1.
31	Baig MK, Wexner SD.	Postoperative ileus: a review.	海外	Dis Colon Rectum. 2004;47(4):516-26.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
32	Figueiredo FA, da Costa MC, Pelosi AD, et al.	Predicting outcomes and complications of percutaneous endoscopic gastrostomy.	海外	Endoscopy. 2007;39(4):333-8.
33	Kanie J, Akatsu H, Suzuki Y, et al.	Mechanism of the development of gastric ulcer after percutaneous endoscopic gastrostomy.	海外	Endoscopy. 2002;34(6):480-2.
34	Koide T, Inamori M, Kusakabe A, et al.	Early complications following percuatenous endoscopic gastrostomy: results of use of a new direct technique.	海外	Hepatogastroenterology. 2010;57(104):1639-44.
35	Schapiro GD, Edmundowicz SA.	Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy.	海外	Gastro Endoscopy Clin of North Am. 1996;6(2):409-22.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
36	Nishiwaki S, Araki H, Fang JC, et al.	Retrospective analyses of complications associated with transcutaneous replacement of percutaneous gastrostomy and jejunostomy feedings devices.	海外	Gastrointestinal Endosc. 2011;74(4):784-91.
37	Wirth R, Voss C, Smoliner C, et al.	Complications and mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in geriatrics: a prospective multicenter observational trial.	海外	J Am Med Dir Assoc. 2012;13(3):228-33.
38	Wiesen AJ, Sideridis K, Fernandes A, et al.	True incidence and clinical significance of pneumoperitoneum after PEG placement: a prospective study.	海外	Gastrointest Endosc. 2006;64(6):886-9.
39	Nazarian A, Cross W, Kowdley GC.	Pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy among adults in the intensive care unit: incidence, predictive factors, and clinical significance.	海外	Am Surg. 2012;78(5):591-4.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	タイトル	報種類	掲載誌
40	Blum CA, Selander C, Ruddy JM, et al.	The incidence and clinical significance of pneumoperitoneum after percutaneous endoscopic gastrostomy: a review of 722 cases.	海外	Am Surg. 2009;75(1):39-43.
41	Blomberg J, Lagergren J, Martin L, et al.	Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study.	海外	Scand J Gastroenterol. 2012;47(6):737-42.
42	Blomberg J, Lagergren P, Martin L, et al.	Novel approach to antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): randomised controlled trial.	海外	BMJ. 2010;341:c3115.

提出すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.A その他

3.2.R 各極の要求資料

3.3　参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験