ヴィアレブ配合持続皮下注
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。表 1.5-1 に，第 2 部での当該内容の記載場所を示す。

表 1.5-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

ABBV-951 は，レボドパ-4′-リン酸エステル（ホスレボドパ）及びカルビドパ-4′-リン酸エステル（ホスカルビドパ）から成る製剤である。両分子とも生体内で内因性アルカリホスファターゼにより速やかにかつほぼ完全に（> 90%）レボドパ及びカルビドパに生体内変換されるプロドラッグである。

本剤の臨床開発は，米国 AbbVie 社により，20[redacted] 年よりパーキンソン病を対象に開始され，国内ではアッヴィ合同会社が 20[redacted] 年より臨床試験を開始した。

本剤は，米国，欧州各国及びオーストラリア等でパーキンソン病の治療薬として承認申請されており，これまでにオーストリア，ベルギー，ハンガリー，ポルトガル，スウェーデン等の欧州各国で承認されている。

本申請における臨床データパッケージ及び開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1.　　臨床データパッケージ及び開発の経緯

試験の相	試験番号	日本人の参加の有無	評価/参考資料	対象者	実施期間						
					20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	2020	2021	2022
第Ⅰ相	M16-769	有	評価	健康成人	[redacted]						
第Ⅰ相	M17-220	無	評価	健康成人							
第Ⅰ相	M15-739	無	参考	PD 患者							
第Ⅰ相	M18-763	無	参考	健康成人							
第Ⅰ相	M18-764	無	参考	健康成人							
第Ⅰ相	M15-733	無	参考	健康成人							
第Ⅰ相	M15-738	無	参考	PD 患者							
第Ⅲ相	M15-741	有	評価	PD 患者							
第Ⅲ相	M15-737	有	評価	PD 患者							
第Ⅲ相	M15-736	無	評価	PD 患者					10 月 ◀——▶	9 月	

外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物に係る外国における使用状況等

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

主な承認状況を表 1.6-1.に示す。

表 1.6-1. 主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月
オーストリア	Produodopa	2022 年 8 月
ベルギー，ハンガリー，スウェーデン，クロアチア，アイルランド，ルーマニア	Produodopa	2022 年 9 月
ポルトガル	Duodopa	2022 年 9 月
キプロス，ノルウェー，エストニア，英国（北アイルランド），ブルガリア，アイスランド，フィンランド	Produodopa	2022 年 10 月

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 欧州における添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Produodopa 240 mg/ml + 12 mg/ml solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml contains 240 mg foslevodopa and 12 mg foscarbidopa.
10 ml contain 2400 mg foslevodopa and 120 mg foscarbidopa.

Foslevodopa and foscarbidopa are prodrugs equivalent to approximately 170 mg levodopa and 9 mg carbidopa per 1 ml.

Excipient with known effect

Produodopa contains approximately 1.84 mmol (42.4 mg) sodium per ml.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion (infusion).

Produodopa is a clear to slightly opalescent solution in a glass vial. The solution should be free from particulates. Produodopa may vary from colourless to yellow to brown and may have a purple or red tint. Variations in colour are expected and have no impact on product quality. The solution may become darker in colour after piercing of the vial stopper or while in the syringe.

The pH is approximately 7.4. Osmolality is approximately 2200 to 2500 mOsmol/kg but may range up to 2700 mOsmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

Produodopa is administered as a continuous subcutaneous infusion, 24 hours per day.

The recommended starting infusion rate of Produodopa is determined by converting the daytime levodopa intake to levodopa equivalents (LE) and then increasing it to account for a 24-hour administration (see Initiation of treatment). The dose may be adjusted to reach a clinical response that maximises the functional "On" time and minimises the number and duration of "Off" episodes and "On" episodes with troublesome dyskinesia. The maximum recommended daily dose of foslevodopa is 6000 mg (or 25 ml of Produodopa per day equivalent to approximately 4260 mg levodopa per day).

Produodopa replaces levodopa-containing medications and catechol-O-methyl transferase (COMT)-inhibitors. If required, other classes of medicinal products for Parkinson's disease can be taken concurrently.

Initiation of treatment
Patients selected for treatment with Produodopa should be capable of understanding and using the delivery system themselves or with assistance from a caregiver.

Patients should be trained on the proper use of Produodopa and the delivery system (see Method of administration) prior to initiating treatment with Produodopa and, as necessary, thereafter.

Three steps are required to initiate treatment with Produodopa.

- Step 1: Calculate the LE based on the levodopa-containing medications used during the patient's awake time.
- Step 2: Determine the hourly infusion rate of Produodopa.
- Step 3: Determine the volume of the loading dose.

Step 1: Calculate the LE based on the levodopa-containing medications used during the patient's awake time.

The levodopa amount from all levodopa-containing formulations used during the awake time of the day (typically 16-hour/day) should be converted to LE using the appropriate dose multiplication factor from Table 1 and then summed. For this calculation, only consider levodopa and COMT inhibitors. Do not include rescue levodopa or any other anti-Parkinsonian medication or therapy, including medications taken outside of awake time (e.g., night-time dosing) in this calculation. If any COMT inhibitors are taken within a 24-hour period, regardless of the COMT inhibitor dose, a correction factor should be applied to the sum of LE as presented in Table 1.

Table 1. Calculating the Levodopa Equivalents (LE)

Levodopa formulation	**Dose multiplication factor**
Immediate-release, including enteral suspension	**1**
Sustained-release, controlled-release or prolonged-release[a]	**0.75**
If any COMT inhibitor is used, multiply sum of calculated LE from above by **1.33**[a]	
[a] The levodopa contained in combined LD/CD/COMT-inhibitor formulations count as immediate-release and needs to be added to the LE from all other sources of levodopa before the sum is multiplied for the COMT-inhibitors correction factor (i.e., do not apply COMT correction factor to single LE). CD = carbidopa; LD = levodopa; COMT = catechol-O-methyl transferase; LE = levodopa equivalents.	

Step 2: Determine the hourly infusion rate of Produodopa.

Refer to Table 2 for suggested Produodopa starting infusion rates based on the LE calculated in Step 1.

The hourly infusion rate for Produodopa in Table 2 is based on a patient's LE intake during a typical 16-hour awake time (LE_{16}).

If the LE determined in Step 1 were based on an awake time either longer or shorter than 16 hours, the LE should be adjusted to a 16-hour period. To adjust to a 16-hour period, take the LE calculated in

Step 1, divide by the number of hours the patient is typically awake, and then multiply by 16. Then refer to Table 2 for Produodopa suggested starting infusion rates.

The hourly infusion rate determined in this step should be entered as the Base infusion rate when programming the pump (refer to the pump instructions for use for details).

Table 2. Suggested Produodopa starting hourly infusion rate

LE_{16} (LE from all oral LD-containing medications taken over 16-hour awake time (mg))	**Suggested Produodopa starting hourly infusion rate (ml/hr)[a] administered over 24 hours**
< 400	0.15
400-499	0.15-0.17
500-599	0.17-0.20
600-699	0.20-0.24
700-799	0.24-0.27
800-899	0.27-0.30
900-999	0.30-0.34
1000-1099	0.34-0.37
1100-1199	0.37-0.40
1200-1299	0.40-0.44
1300-1399	0.44-0.47
1400-1499	0.47-0.51
1500-1599	0.51-0.54
1600-1699	0.54-0.57
1700-1799	0.57-0.61
1800-1899	0.61-0.64
1900-1999	0.64-0.68
2000-2099	0.68-0.71
2100-2199	0.71-0.74
2200-2299	0.74-0.78
2300-2399	0.78-0.81
2400-2499	0.81-0.84
2500-2599	0.84-0.88
2600-2699	0.88-0.91
2700-2799	0.91-0.94
2800-2899	0.94-0.98
2900-2999	0.98-1.01
3000-3099	1.01-1.04
>3100	1.04

[a] The hourly infusion rate can be calculated using the following formula, where X is the number of patient's awake hours used to determine the LE (e.g., X=16, in the table above).

Hourly infusion rate (ml/hr) = [(LE · 0.92 · 1.41)/240]/X

Assumptions used to generate the "Suggested Produodopa starting hourly infusion rate":

- Total daily LE over 16 hours are increased by 50% to account for 24-hour dosing
- Subcutaneous foslevodopa is 8% more bioavailable than enterally absorbed levodopa
- The molecular weight ratio between foslevodopa and levodopa is 1.41:1
- One millilitre of Produodopa contains 240 mg of foslevodopa and 12 mg of foscarbidopa
- Most patients with PD are treated with oral PD medications during their waking time (typically 16-hour/day treatment period); once the amount of foslevodopa needed over the 16-hour period has been calculated, it is divided by 240 mg to determine the number of millilitres needed over the 16-hour period, and then divided over 16 hours to establish the hourly infusion rate

LE = levodopa equivalents; LD = levodopa.

Step 3: Determine the volume of the loading dose.

A loading dose can be administered immediately prior to commencing the hourly infusion to quickly achieve symptomatic control when starting Produodopa therapy in an "Off" state (or if the pump has been off for more than 3 hours). Loading doses can be administered either via the pump or using oral immediate-release carbidopa-levodopa tablets.

Table 3 provides the recommended loading dose volume (ml) of Produodopa to be programmed into the pump (refer to the pump instructions for use for details) and the corresponding amount of immediate-release levodopa (mg), regardless of the peripheral inhibitor of the DOPA decarboxylase (e.g., carbidopa, benserazide) co-administered.

Table 3. Determination of Produodopa volume recommended for the loading dose

Recommended loading dose volume (ml) to be programmed into the pump	Approximate corresponding levodopa amount (mg)
0.6	100
0.9-1.2	150-200
1.5-1.8	250-300
2.0	350
0.1 ml of Produodopa contains 24 mg foslevodopa (equivalent to approximately 17 mg of levodopa). The pump is capable of delivering a loading dose ranging from 0.1 ml to a maximum of 3.0 ml, in increments of 0.1 ml.	

Optimisation and maintenance

The healthcare professional may adjust the starting hourly infusion rate to achieve the optimal clinical response for the patient. The hourly infusion rate should be delivered continuously over the 24-hour daily infusion period. If desired, the healthcare professional can program and enable 2 alternative hourly infusion rates (Low/High). All infusion rates may be adjusted in increments of 0.01 ml/hr (which is equivalent to approximately 1.7 mg of levodopa/hour) and should not exceed 1.04 ml/hr (or approximately 4260 mg levodopa per day [6000 mg of foslevodopa per day]). The pump incorporates secure access to dose configuration to prevent patients from making changes to their pre-programmed flow rates or Extra Dose functionality.

Produodopa can be taken alone or, if necessary, with other concurrent medicinal products for Parkinson's disease, based on the judgement of the healthcare professional. A reduction in other

concomitant medications for Parkinson's disease, followed by an adjustment in Produodopa dosage, may be considered during Produodopa infusion. The concomitant use of Produodopa with other levodopa-containing medications or with medicinal products that significantly regulate synaptic dopamine levels (such as COMT inhibitors) has not been studied.

Alternative flow rate

The pump also allows for 2 alternative infusion rate options to be programmed for patient use (Low/High). The alternative infusion rates must be enabled and pre-programmed by the healthcare professional and may be selected by patients to account for changes in functional demand, e.g., lowering the dosage at night-time or increasing the dose for prolonged intense activity (refer to the pump instructions for use for details).

Extra doses

If enabled by their healthcare professional, patients may self-administer an Extra Dose to manage acute "Off" symptoms experienced during continuous infusion. The Extra Dose volume can be chosen from 5 options (see Table 4). The Extra Dose feature is limited to no more than 1 extra dose per hour. If 5 or more extra doses are used by the patient during the 24-hour/day treatment period, a revision of the Base Infusion Rate should be considered. The ability to enable this function, as well as the minimum time required between extra doses, is determined by the healthcare professional and cannot be modified by the patient (refer to the pump instructions for use for details on programming the Extra Dose feature).

Table 4. Extra dose option for Produodopa

Produodopa volume (ml)	**Levodopa equivalents (mg)**
0.10	17
0.15	25.5
0.20	34
0.25	42.5
0.30	51

Method of administration

Produodopa is administered subcutaneously, preferably in the abdomen, avoiding a 5-cm radius area from the navel. Use aseptic technique when preparing and administering this product. The infusion set (cannula) can remain in place for up to 3 days when the medication is infused continuously. Rotate the infusion site and use a new infusion set at least every 3 days. It is recommended that new infusion sites be at least 2.5 cm from sites used within the previous 12 days. Produodopa should not be infused into areas where the site is tender, bruised, red, or hard to the touch. For administration of Produodopa only the Vyafuser pump should be used (refer to the pump instructions for use for details) using sterile, single-use infusion components (syringe, infusion set, and vial adapter) qualified for use. Patients should be trained on the proper use of Produodopa and the delivery system (pump, solution vial, vial adapter, syringe, infusion set, carrying accessory, rechargeable battery, and charger) prior to initiating treatment with Produodopa and, as necessary, thereafter.

In a Pharmacokinetic crossover study, administration of Produodopa via the arm and thigh resulted in nearly equivalent exposure to the abdomen (see section 5.2 Absorption). Long-term safety and efficacy of administration to the arm and thigh have not been evaluated.

The medication should be stored and handled as described in section 6.4, Special precautions for storage. The medication vials are for single use only. Once the content of a vial is transferred into the syringe, the contents of the syringe should be administered within 24 hours. Used medication vials and syringes should be discarded according to local regulations. Syringes must be discarded, even if

residual product remains, as instructed by the healthcare professional (see section 6.6 Special precautions for disposal).

Interruption of therapy

Sudden discontinuation or rapid dose reduction of Produodopa, without administration of alternative dopaminergic therapy, should be generally avoided (see section 4.4).

Produodopa can be interrupted without further actions for brief periods of time, such as when the patient is taking a shower. For interruptions longer than 1 hour, a new infusion set (tubing and cannula) should be used and rotated to a different infusion site. If the infusion has been interrupted for longer than 3 hours, the patient may also self-administer a loading dose, if enabled by their healthcare professional, to quickly re-establish symptom control.

If treatment with Produodopa is interrupted for a prolonged time (>24 hours) or permanently discontinued, the healthcare professional should determine appropriate alternative dopaminergic treatment (e.g., oral levodopa/carbidopa). Treatment with Produodopa may be resumed at any time following instructions as for initiation of Produodopa (see section 4.2 Initiation of treatment).

Special populations

The pharmacokinetics of Produodopa has not been evaluated in any special population. Produodopa is intended for use in Parkinson's disease patients who are already on a stable dose of oral levodopa. Differences in exposure are not considered clinically significant because Produodopa is optimised once patients begin therapy. Therefore, covariate effects are not expected to impact clinical efficacy or safety. See section 5.2 for more information on the pharmacokinetics of levodopa and carbidopa in special populations.

4.3 Contraindications

Produodopa is contraindicated in patients with:

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

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Special warnings and precautions for Produodopa

- Produodopa is not recommended for the treatment of drug-induced extrapyramidal reactions.
- Produodopa therapy should be administered with caution to patients with severe cardiovascular or pulmonary disease, bronchial asthma, renal, hepatic, or endocrine disease, or history of peptic ulcer disease or of convulsions.

- In patients with a history of myocardial infarction who have residual atrial nodal or ventricular arrhythmias, cardiac function should be monitored with particular care during the period of initial dosage adjustments.
- All patients treated with Produodopa should be monitored carefully for the development of mental changes, depression with suicidal tendencies, and other serious mental changes. Patients with past or current psychosis should be treated with caution. Higher frequency of hallucinations can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments containing levodopa including Produodopa. Review of treatment is recommended if such symptoms develop.
- Concomitant administration of antipsychotics with dopamine receptor-blocking properties, particularly D2 receptor antagonists, should be carried out with caution, and the patient should be carefully observed for loss of antiparkinsonian effect or worsening of parkinsonian symptoms (see section 4.5).
- Patients with chronic wide-angle glaucoma may be treated with Produodopa with caution, provided the intra-ocular pressure is well controlled and the patient is monitored carefully for changes in intra-ocular pressure during therapy.
- Produodopa may induce orthostatic hypotension. Therefore, Produodopa should be given cautiously to patients who are taking other medicinal products which may cause orthostatic hypotension (see section 4.5).
- Levodopa has been associated with somnolence and episodes of sudden sleep onset in patients with Parkinson's disease, and caution should, therefore, be exercised when driving and operating machines (see section 4.7).
- A symptom complex resembling Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), including muscular rigidity, increased body temperature, mental changes (e.g., agitation, confusion, coma) and increased serum creatine phosphokinase, has been reported when anti-Parkinsonian medicinal products were withdrawn abruptly. Rhabdomyolysis secondary to NMS or severe dyskinesias have been observed rarely in patients with Parkinson's disease. Therefore, patients should be carefully observed when the dose of levodopa/carbidopa combinations are abruptly reduced or discontinued, especially if the patient is receiving antipsychotics. Neither NMS nor rhabdomyolysis has been reported in association with Produodopa.
- Patients should be regularly monitored for the development of impulse control disorders. Patients and carers should be made aware that behavioural symptoms of impulse control disorders including pathologic gambling, increased libido and hypersexuality, compulsive spending or buying, binge-eating and compulsive-eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments containing levodopa including Produodopa. Review of treatment is recommended if such symptoms develop.
- Epidemiological studies have shown that patients with Parkinson's disease have a higher risk of developing melanoma than the general population. It is unclear whether the increased risk observed was due to Parkinson's disease or other factors, such as medicines used to treat Parkinson's disease. Therefore, patients and providers are advised to monitor for melanomas on a regular basis when using Produodopa for any indication. Ideally, periodic skin examinations should be performed by appropriately qualified individuals (e.g., dermatologists).
- Dopamine Dysregulation Syndrome (DDS) is an addictive disorder resulting in excessive use of the product seen in some patients treated with levodopa/carbidopa. Before initiation of treatment, patients and caregivers should be warned of the potential risk of developing DDS.
- The dose of Produodopa may need to be adjusted downwards in order to avoid levodopa induced dyskinesias.
- Periodic evaluation of hepatic, haematopoietic, cardiovascular and renal function is recommended during extended therapy with Produodopa.
- Produodopa contains hydrazine, a degradation product of foscarbidopa, that can be genotoxic and probably carcinogenic. The median daily dose of Produodopa is approximately 2541 mg/day of foslevodopa and 127 mg/day of foscarbidopa. The maximum recommended daily dose is 6000 mg foslevodopa and 300 mg foscarbidopa. This includes hydrazine at up to a median exposure of 0.2 mg/day, with a maximum of 0.5 mg/day. The clinical significance of this hydrazine exposure is not known.

- Reduced ability to handle the delivery system can lead to complications. In such patients a caregiver (e.g., nurse, or close relative) should assist the patient.
- A sudden or gradual worsening of bradykinesia may indicate an obstruction in the device for whatever reason and needs to be explored.
- Polyneuropathy has been reported in patients treated with levodopa/carbidopa-containing products. Before starting therapy evaluate patients for history or signs of polyneuropathy and known risk factors, and periodically thereafter.
- Infusion site events (see section 4.8) have been reported in patients receiving Produodopa. Following aseptic techniques while using this medication and frequent rotation of the infusion site are recommended to reduce the risk. In clinical studies, few patients who reported infusion site reactions also experienced infusion site infections. Therefore, careful monitoring of serious infusion site reactions and infusion site infections is recommended.

Produodopa contains sodium

Produodopa contains 42.4 mg (approximately1.84 mmol) of sodium per ml, equivalent to 2.1% of the WHO recommended maximum daily dietary intake of sodium. The maximum daily dose of this medicine contains 54% of the WHO recommended maximum daily intake of sodium.

Produodopa is high in sodium. This should be considered especially in patients on a low salt diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

Antihypertensives

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

Antidepressants

There have been rare reports of adverse reactions, including hypertension and dyskinesia, resulting from the concomitant administration of tricyclic antidepressants (e.g., amoxapine and trimipramine) and carbidopa/levodopa preparations.

COMT inhibitors (e.g., tolcapone, entacapone, opicapone)

Concomitant use of COMT (catechol-O-methyl transferase) inhibitors and Produodopa can increase the bioavailability of levodopa. The dose of Produodopa may need to be adjusted.

Other medicinal products

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

MAO inhibitors are contraindicated in patients taking Produodopa, with the exception of MAO-B selective inhibitors (for instance selegiline HCl). The dose of Produodopa may need to be reduced when a MAO inhibitor selective for type B is added.

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

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

Sympathomimetics (e.g., adrenergic drugs not limited to - salbutamol, phenylephrine, isoproterenol, dobutamine) may increase cardiovascular adverse events related to levodopa.

Foscarbidopa has been identified as a potential inducer of CYP1A2 in vitro. Care should be taken when prescribing Produodopa in combination with sensitive CYP1A2 substrates (e.g., fluvoxamine, clozapine, caffeine, theophylline, duloxetine and melatonin). No clinical DDI studies have been conducted to assess the clinical relevance of this finding.

The potential for foslevodopa to inhibit transporter proteins OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K has not been fully evaluated in vitro and a potential clinically relevant effect on the substrate exposure cannot be excluded.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breastfeeding

Levodopa and possibly levodopa metabolites are excreted in human milk. There is evidence that lactation is suppressed during treatment with levodopa.

It is unknown whether carbidopa or its metabolites are excreted in human milk. Animal studies have shown excretion of carbidopa in breast milk.

There is insufficient information on the effects of Produodopa or their metabolites in newborns/infants. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Produodopa.

Fertility

In reproduction studies, no effects on fertility were observed in rats receiving levodopa/carbidopa.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions (≥10%) were infusion site events (infusion site erythema, infusion site nodule, infusion site cellulitis, infusion site oedema, infusion site pain, and infusion site reaction), hallucination, fall, anxiety, and dizziness.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in open label safety and tolerability study of Produodopa in 244 patients or Duodopa Intestinal Gel based on treatment emergent frequencies, regardless of causality assigned are presented in Table 5, listed by MedDRA system organ class. Adverse reaction frequencies are based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); and very rare (<1/ 10 000).

Table 5. List of adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Very common	Infusion site abscess Infusion site cellulitis
	Common[a]	Infusion site infection
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia[b]
	Uncommon	Leukopenia[b] Thrombocytopenia[b]
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Very common	Anxiety Hallucination[c]
	Common	Abnormal dreams[b] Agitation[b] Confusional state Delusion Depression Impulse control disorder Insomnia Psychotic disorder Sleep attacks[b] Sleep disorder[b] Suicidal ideation
	Uncommon	Completed suicide[b] Dementia[b] Dopamine dysregulation syndrome Euphoric mood[b] Fear[b] Libido increased[b] Paranoia Suicide attempt[b]
Nervous system disorders	Very common	Dizziness
	Common	Cognitive disorder Dizziness postural Dyskinesia Dystonia Headache Hypoaesthesia On and off phenomenon Paraesthesia Polyneuropathy[d] Somnolence Syncope Tremor[b]
	Uncommon	Ataxia[b] Convulsion[b] Gait disturbance[b]
Eye disorders	Uncommon	Angle closure glaucoma[b] Blepharospasm[b] Diplopia[b] Optic ischaemic neuropathy[b] Vision blurred[b]
Cardiac disorders	Common	Heart rate irregular[b]
	Uncommon	Palpitations

Vascular disorders	Common	Hypertension Hypotension Orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Dysphonia[b]
Gastrointestinal disorders	Common	Abdominal distension[b] Abdominal pain Constipation Diarrhoea Dry mouth Dysgeusia[b] Dyspepsia[b] Dysphagia[b] Flatulence[b] Nausea Vomiting
	Uncommon	Salivary hypersecretion[b]
	Rare	Bruxism[b] Saliva discolouration[b] Glossodynia[b] Hiccups[b]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Dermatitis contact[b] Hyperhidrosis[b] Pruritus Rash
	Uncommon	Alopecia[b] Erythema[b] Urticaria[b]
	Rare	Sweat discolouration[b] Malignant melanoma[b]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms
Renal and urinary disorders	Common	Urinary incontinence Urinary retention
	Uncommon	Chromaturia[b]
	Rare	Priapism[b]
General disorders and administration site conditions	Very common	Infusion site erythema Infusion site reaction Infusion site nodule Infusion site oedema Infusion site pain

	Common[a]	Asthenia Fatigue Infusion site bruising Infusion site exfoliation Infusion site extravasation Infusion site haematoma Infusion site haemorrhage Infusion site induration Infusion site inflammation Infusion site irritation Infusion site mass Infusion site papule Infusion site pruritus Infusion site rash Infusion site swelling Malaise Oedema peripheral Pain[b]
	Uncommon	Chest pain[b]
Investigations	Common	Vitamin B6 decreased Weight decreased
Injury, poisoning and procedural complications	Very common	Fall
[a] Common adverse reactions pertaining to infusion site events included if ≥2%. [b] These adverse reactions were identified with Duodopa Intestinal Gel as drug-related events. However, these events were not adverse reactions for Produodopa. [c] Hallucination includes hallucination, hallucination visual, hallucination auditory, hallucination olfactory and hallucinations mixed. [d] Polyneuropathy includes neuropathy peripheral, polyneuropathy, decreased vibratory sense, neuralgia, sensory disturbance, sensory loss.		

Description of selected adverse reactions

Infusion site infection

Infusion site events including infusion site reactions and infections, commonly seen with subcutaneous infusions were observed with Produodopa in the clinical studies. The majority of the infusion site events were non-serious, were mild or moderate in severity, and resolved spontaneously or with treatment such as antibiotics and/or incision and drainage. Three subjects with infusion site infections had a complication of sepsis resulting in hospitalisation. Monitor for any skin changes at the infusion site that could indicate a potential infection, such as redness associated with warmth, swelling, pain, and discolouration when you apply pressure to it. Aseptic techniques should be followed while using this medication and consider rotating the infusion site more frequently than every 3rd day, using a new infusion set if you see these skin changes. It is recommended that new infusion sites be at least 2.5 cm from sites used within the previous 12 days.

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

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of an overdosage with Produodopa, the infusion should be stopped immediately. The treatment of an acute overdose of Produodopa is the same as that of an acute overdose of levodopa; however, pyridoxine has no effect on the reversal of the action of Produodopa. Electrocardiographic monitoring should be used, and the patient observed carefully for the development of cardiac arrhythmias; if necessary, an appropriate antiarrhythmic therapy should be given. Patients must also be monitored for hypotension. The possibility that the patient took other medicinal products together with Produodopa should be taken into consideration.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Parkinson drugs, foslevodopa and decarboxylase inhibitor ATC code: N04BA07

Mechanism of action

Produodopa (foslevodopa/foscarbidopa) 240 mg/12 mg per ml solution for infusion is a prodrug combination of levodopa monophosphate and carbidopa monophosphate (ratio 20:1) in a solution for 24 hour/day continuous subcutaneous infusion in advanced Parkinson's disease patients who are not adequately controlled with current medical therapy. Foslevodopa and foscarbidopa are converted *in-vivo* to levodopa and carbidopa. Levodopa relieves symptoms of Parkinson's disease following decarboxylation to dopamine in the brain. Carbidopa, which does not cross the blood-brain barrier, inhibits the extracerebral decarboxylation of levodopa to dopamine, which means that a larger amount of levodopa becomes available for transportation to the brain and transformation into dopamine.

Pharmacodynamic effects

Produodopa subcutaneous administration and Duodopa intestinal administration were shown to have comparable levodopa $C_{max,}$ AUC, and degree of fluctuation, which supports a comparable efficacy profile. By achieving same concentrations of levodopa as Duodopa, Produodopa reduces the motor fluctuations and increases the "On"-time in levodopa-responsive patients with advanced Parkinson's disease. The motor fluctuations and hyperkinesia or dyskinesia are reduced because the plasma concentrations of levodopa are being kept at a steady level within the individual therapeutic window. Therapeutic effect on motor symptoms ("On" state) is achieved on the first treatment day.

Clinical efficacy and safety

Studies with Duodopa intestinal gel formulation

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

The primary efficacy endpoint, change in normalised "Off" time (baseline to endpoint) based on Parkinson's Disease Diary (PD Diary) data using last observation carried forward demonstrated a statistically significant least square (LS) mean difference in favour of the Duodopa treatment group (Table 6).

The primary end point results were supported by a Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analysis which examined the change from baseline to each post-baseline study visit. This analysis of "Off" time demonstrated a statistically significant greater improvement of the Duodopa group over the Active control group at Week 4, and that improvement was shown to be statistically significant at Weeks 8, 10, and 12.

This change in "Off" time was associated with a statistically significant LS mean difference from baseline in the average daily normalised "On" time without troublesome dyskinesia between the Duodopa intestinal gel treatment group and the active control group based on PD Diary data. The baseline values were collected three days prior to randomisation and after 28 days of oral therapy standardisation.

Table 6. Change from baseline to endpoint in "off" time and in "on" time without troublesome dyskinesia

Treatment Group	N	Baseline mean (SD) (hours)	Endpoint Mean (SD) (hours)	LS mean (SE) of change (hours)	LS mean (SE) of difference (hours)	*P* value
Primary measure: "Off" time						
Active control[a]	31	6.90 (2.06)	4.95 (2.04)	-2.14 (0.66)		
Duodopa intestinal gel	35	6.32 (1.72)	3.05 (2.52)	-4.04 (0.65)	-1.91 (0.57)	0.0015
Key secondary measure: "On" time without troublesome dyskinesia						
Active control	31	8.04 (2.09)	9.92 (2.62)	2.24 (0.76)		
Duodopa intestinal gel	35	8.70 (2.01)	11.95 (2.67)	4.11 (0.75)	1.86 (0.65)	0.0059

SD = standard deviation; SE = standard error

[a.] Active control, oral levodopa/carbidopa 100/25 mg tablets (Sinemet tablets over-encapsulated)

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

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

A Phase 3, open-label, randomised, multicentre study was conducted to assess the effect of Duodopa intestinal gel on dyskinesia compared with optimised medical treatment (OMT) over 12 weeks in 61 patients. The target population was levodopa-responsive patients with advanced PD and motor

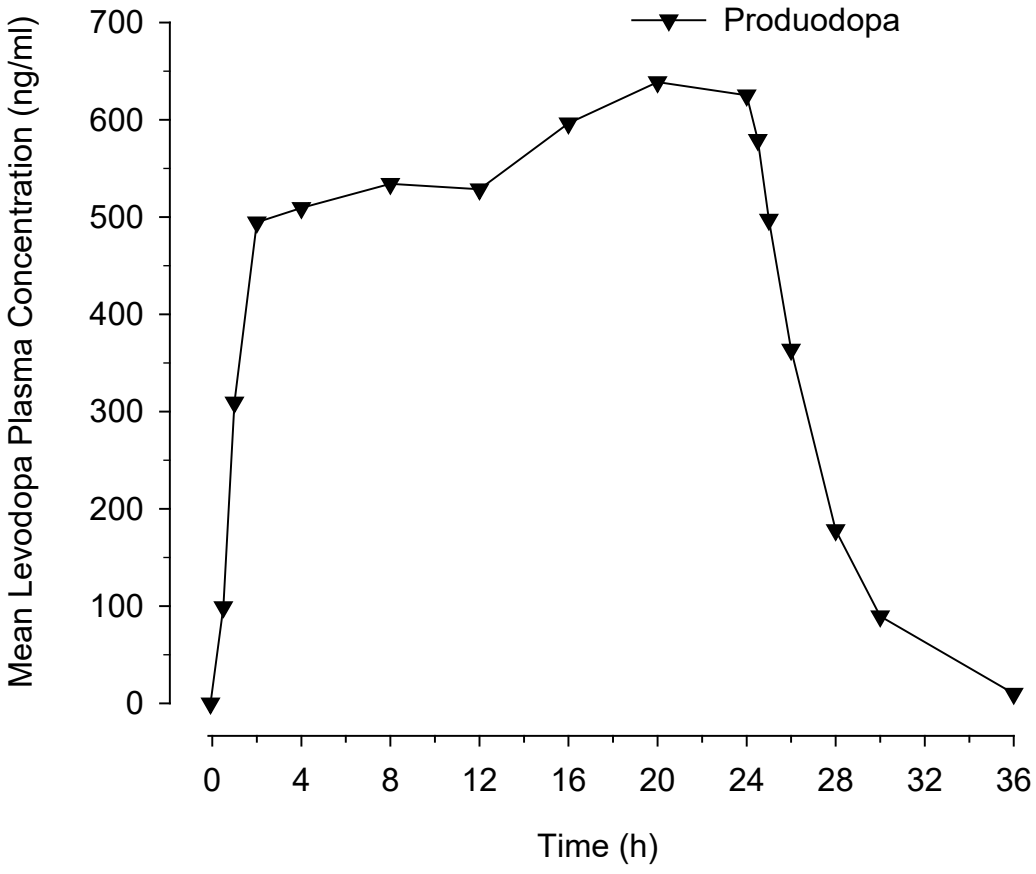
fluctuations inadequately controlled with OMT and with a baseline Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) Total Score ≥30. The change from baseline to Week 12 in UDysRS total score (primary efficacy endpoint) demonstrated a statistically significant LS Mean difference (-15.05; $P < 0.0001$) in favour of the Duodopa treatment group compared with OMT group. Analysis of secondary efficacy endpoints using a fixed sequence testing procedure, demonstrated statistically significant results in favour of Duodopa compared with OMT for "On" time without troublesome dyskinesia as measured by PD Diary, for Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8) summary index, Clinical Global Impression Change (CGI-C) score, UPDRS Part II score, and for "Off" time as measured by PD Diary. The UPDRS Part III score did not meet statistical significance.

Studies with Produodopa

Produodopa is a prodrug combination of levodopa monophosphate and carbidopa monophosphate (ratio 20:1) in a solution intended for 24-hour/day continuous subcutaneous infusion. Subcutaneous Produodopa administration and Duodopa intestinal administration were shown to have comparable levodopa C_{max} and AUC parameters, which supports a comparable efficacy profile. The study showed stable levodopa exposure with fluctuation values of 0.262 and 0.404 for Produodopa and Duodopa, respectively.

Following Produodopa administration in healthy volunteers, levodopa steady state is achieved rapidly, generally within 2 hours and maintained during the infusion period. Figure 1 below shows levodopa exposure following 24-hour Produodopa administration.

Figure 1. Mean Levodopa exposure following 24-hour Produodopa infusion



Results from an additional PK comparability study demonstrated that levodopa exposure was comparable between Produodopa and Duodopa when both were delivered over a 24-hour period.

A Phase 3, open-label, single-arm study was conducted to evaluate the safety and tolerability of 24-hour daily exposure of continuous subcutaneous infusion of Produodopa over 52 weeks in 244 patients. 12 patients were still on treatment and 125 patients completed the 52-week study. The target population was levodopa-responsive patients with Parkinson's disease whose motor symptoms that were inadequately controlled with current treatment who experienced a minimum of 2.5 hours of "Off" time per day as assessed by Parkinson's disease (PD) diaries. The dose conversion from oral medications to Produodopa was achieved with one outpatient office visit.

The summary of the safety profile of Produodopa from this study are provided in section 4.8 (see section 4.8 Undesirable effects). Secondary efficacy endpoints included average normalised daily "Off" time and "On" times as assessed by PD Diary. At week 52 diary data were available for 104/244 (42.6%) patients. This study is ongoing.

Paediatric

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Produodopa is administered directly into the subcutaneous space and is quickly absorbed and converted to levodopa and carbidopa. In a phase 1 study in healthy volunteers, levodopa and carbidopa were detectable in plasma within 30 minutes at the first pharmacokinetic collection point. In most subjects the steady state was achieved within 2 hours when Produodopa dosing was delivered as loading dose followed by continuous infusion.

In order to determine absorption of Produodopa at different subcutaneous sites, healthy volunteers were administered Produodopa to the abdomen, arm and thigh using a 3-way crossover design. Pharmacokinetic analysis from this study showed that the 3 sites have nearly identical levodopa and carbidopa exposure suggesting Produodopa absorption is similar at the different subcutaneous sites.

Produodopa bypasses the gut, so food does not change absorption or exposure of levodopa/carbidopa.

Distribution

The volume of distribution of levodopa is moderately small. The partitioning ratio for levodopa between erythrocytes and plasma is approximately 1. Levodopa has negligible binding to plasma proteins (< 10%). Levodopa is transported into the brain by the carrier mechanism for large neutral amino acids.

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

Both foslevodopa and foscarbidopa have low binding to plasma proteins (24%-26%).

Biotransformation and elimination

Foslevodopa and foscarbidopa prodrugs are rapidly converted by alkaline phosphatases into levodopa and carbidopa. Levodopa is mainly metabolised by the aromatic amino acid decarboxylase (AAAD) and the COMT enzymes. Other routes of metabolism are transamination and oxidation. The decarboxylation of levodopa to dopamine by AAAD is the major enzymatic pathway when no enzyme inhibitor is co-administered. O-methylation of levodopa by COMT forms 3-O-methyldopa. When administered with carbidopa, the elimination half-life of levodopa is approximately 1.5 hours.

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

Special Populations

Produodopa is intended for use in Parkinson's disease patients who are already on a stable dose of oral levodopa and Produodopa dose is optimised once patients begin therapy.

Elderly

The impact of age on the levodopa pharmacokinetics following Produodopa infusion was not specifically evaluated. Studies with levodopa suggest a modest reduction of levodopa clearance with increasing age.

Renal or hepatic impairment

The pharmacokinetics of Produodopa in subjects with renal and/or hepatic impairment has not been established.

The anticipated daily phosphorus load from the highest proposed clinical dose of foslevodopa/foscarbidopa (6000/300 mg/day of foslevodopa/foscarbidopa) is approximately 700 mg, which is considerably less than the United States National Academy of Sciences dietary reference intake upper limit of 3000 mg/day; however, there are no pharmacokinetic or safety data with Produodopa in patients with End Stage Renal Disease requiring dialysis. Therefore, caution should be exercised in patients with End Stage Renal Disease on dialysis requiring treatment with Produodopa because of diminished ability of the kidneys to eliminate phosphate.

Body weight

The impact of body weight on the levodopa pharmacokinetics following Produodopa infusion was not specifically evaluated. Previous studies of levodopa have shown that weight increases volume of distribution and can lower levodopa exposure.

Gender or race

Following Produodopa administration, carbidopa and levodopa exposures in both Japanese subjects and Han Chinese subjects were comparable to those in Caucasian subjects.

The impact of gender on the pharmacokinetics following Produodopa infusion was not specifically evaluated. The effect of gender on the pharmacokinetics of levodopa has been evaluated and studies suggested there is no clinically meaningful gender related difference in levodopa exposure. Following Produodopa dosing, levodopa exposure was higher in females once weight was considered by approximately 18% based on AUC.

5.3 Preclinical safety data

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide 10N (for pH adjustment)
Hydrochloric acid, concentrated (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened: 20 months.

Once opened: Use immediately. The product is to be used within 24 hours once it is transferred from the vial to the syringe.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2°C-8°C). Do not freeze.

Keep the vials in the outer carton to protect the vials from breaking.

May be stored at room temperature up to a maximum of 30°C for a single period of up to 28 days. Once a vial has been stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator. Record the date when Produodopa is first removed from the refrigerator in the space provided on the carton.

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

The medicine should be at room temperature prior to infusion. If refrigerated prior to use, the vial should be removed from the refrigerator and allowed to sit at room temperature out of direct sunlight for 30 minutes. If refrigerated the medicine must not be warmed (in the vial or syringe) in any way other than letting it warm at room temperature. For example, it must not be warmed in a microwave or in hot water.

6.5 Nature and contents of container

Total amount of 10 ml in type I clear, colourless glass vial fitted with a grey rubber stopper, aluminium crimp cap, and turquoise plastic flip-off cap, carton with 7 vials.

Sterile, single-use infusion components (syringe, infusion set, and vial adapter) qualified for use are provided separately.

6.6 Special precautions for disposal

Vials are for single use only. The entire contents of a vial should be transferred into a syringe for administration. Do not dilute the solution or fill the syringe with any other solution. Discard the vial after transfer of the medicinal product to the syringe.

Do not re-use an opened vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Discard the vial if not used within the 28-day room temperature period.

Discard the syringe and any unused product in the syringe after the medicinal product has been in the syringe for 24 hours. Do not use the product from the same vial or same syringe for more than 24 hours.

An overview of the instructions for use is provided in the package leaflet.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:
Date of latest renewal:

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2022-07-27

欧州における添付文書の概略

1. 医薬品の商品名

Produodopa 240 mg/mL + 12 mg/mL 注入用溶液

2. 組成（成分および含有量）

1 mL 中、ホスレボドパ 240 mg およびホスカルビドパ 12 mg 含有。
10 mL 中、ホスレボドパ 2400 mg およびホスカルビドパ 120 mg 含有。

ホスレボドパとホスカルビドパは プロドラッグであり、1 mL あたりレボドパ約 170 mg およびカルビドパ約 9 mg に相当する。

既知の効果を持つ添加物

Produodopa は、ナトリウム約 1.84 mmol（42.4 mg）/mL を含有している。

添加物一覧については 6.1 項を参照。

3. 剤形

注入用溶液（持続注入）。

Produodopa は、ガラス製バイアル入りの透明からわずかに乳白色の溶液である。溶液は微粒子がない。Produodopa は無色から黄色、褐色まで様々で、紫色や赤色を帯びていることもある。色のばらつきは予想されることであり、製品の品質に影響を与えることはない。バイアルストッパーに穴をあけた後、またはシリンジに入れた状態で溶液の色が濃くなることがある。

pH は約 7.4 である。重量モル浸透圧濃度は約 2200～2500 mOsmol/kg であるが、最大 2700 mOsmol/kg になる場合がある。

4. 臨床特性

4.1 適応症

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

4.2 用法・用量

用法・用量

Produodopa は、1 日 24 時間持続的皮下注入として投与される。

Produodopa の推奨開始注入速度は、日中のレボドパ投与量をレボドパ相当量（LE）に換算し、24 時間投与を考慮して増量して決定する（「治療の開始」の項参照）。投与量は、機能的な「オン」時間を最大化し、「オフ」エピソードおよび日常生活に支障をきたすジスキ

ネジアを伴う「オン」エピソードの回数および時間を最小化する臨床反応に達するように調整することができる。ホスレボドパの推奨1 日最大投与量は 6000 mg（または Produodopa 25 mL/日、レボドパ約 4260 mg/日に相当）である。

Produodopa は、レボドパ含有製剤およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬と置き換える。必要に応じて、パーキンソン病のその他のクラスの医薬品と併用してもよい。

治療の開始
Produodopa 治療を開始する患者は、自身で、または介護者の支援を得て薬物送達システムを理解して使用できる必要がある。

患者は、Produodopa による治療を開始する前、およびその後必要に応じて、Produodopa および薬物送達システムの適切な使用法についてトレーニングを受ける必要がある（「投与方法」の項を参照）。

Produodopa による治療を開始するには、3 つの手順が必要である。

- 手順 1：患者の覚醒時に使用されるレボドパ含有製剤に基づき LE を算出する。
- 手順 2：Produodopa の 1 時間当たりの注入速度を決定する。
- 手順 3：負荷投与量を決定する。

手順 1：患者の覚醒時に使用されるレボドパ含有製剤に基づき LE を算出する。

日中の覚醒時間（通常 16 時間/日）に使用される全てのレボドパ含有製剤のレボドパ量を、表 1 の適切な用量換算係数を用いて LE に換算し、合計する。この計算では、レボドパおよび COMT 阻害薬のみを考慮すること。レスキュー薬のレボドパ製剤、その他の抗パーキンソン病治療薬（覚醒時以外に服用する薬［例：夜間投与］を含む）をこの計算に含めないこと。24 時間以内に COMT 阻害薬を服用した場合は、COMT 阻害薬の用量にかかわらず、表 1 に示すように LE の合計に補正係数を適用する必要がある。

表 1.レボドパ等量（LE）の算出方法

レボドパ製剤	**用量換算係数**
経腸懸濁液を含む即放性製剤	**1**
徐放性、放出制御又は持続放出製剤 [a]	**0.75**
COMT 阻害薬を使用している場合は、上記で算出した LE の合計に以下を乗じる。 **1.33[a]**	
[a]LD/CD/COMT 阻害剤配合製剤に含まれるレボドパは即放性としてカウントし、他のすべてのレボドパ供給源からの LE に加えてから COMT 阻害剤補正係数を乗ずる必要がある（すなわち、単一の LE に COMT 補正係数を適用しない）。 CD = カルビドパ、LD = レボドパ、COMT = カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、LE = レボドパ相当量	

手順 2：Produodopa の 1 時間当たりの注入速度を決定する。

手順 1 で算出した LE に基づく Produodopa の推奨開始注入速度は表 2 を参照。

表 2 の Produodopa の 1 時間当たりの注入速度は、典型的な 16 時間の覚醒時間における患者の LE 投与量（LE_{16}）に基づくものである。

手順 1 で決定された LE が 16 時間より長い、もしくは短い覚醒時間に基づいている場合、LE は 16 時間に調整する必要がある。16 時間に調整するには、手順 1 で算出した LE を、患者が通常覚醒している時間数で割り、16 を乗じる。その後、Produodopa の推奨開始注入速度について表 2 を参照する。

この手順で決定した 1 時間当たりの注入速度は、ポンプをプログラミングする際の基本注入速度として入力する必要がある（詳細はポンプの取扱説明書を参照）。

表 2.Produodopa の 1 時間当たりの推奨注入速度

LE_{16}（16 時間の覚醒時間中に服用したすべての経口 LD 含有製剤からの LE［mg］）	**Produodopa を 24 時間かけて投与する場合の 1 時間当たりの推奨開始注入速度（mL/時間）[a]**
<400	0.15
400-499	0.15-0.17
500-599	0.17-0.20
600-699	0.20-0.24
700-799	0.24-0.27
800-899	0.27-0.30
900-999	0.30-0.34
1000-1099	0.34-0.37
1100-1199	0.37-0.40
1200-1299	0.40-0.44
1300-1399	0.44-0.47
1400-1499	0.47-0.51
1500-1599	0.51-0.54
1600-1699	0.54-0.57
1700-1799	0.57-0.61
1800-1899	0.61-0.64
1900-1999	0.64-0.68
2000-2099	0.68-0.71
2100-2199	0.71-0.74
2200-2299	0.74-0.78
2300-2399	0.78-0.81
2400-2499	0.81-0.84
2500-2599	0.84-0.88
2600-2699	0.88-0.91
2700-2799	0.91-0.94
2800-2899	0.94-0.98
2900-2999	0.98-1.01
3000-3099	1.01-1.04
>3100	1.04

[a] 1 時間当たりの注入速度は、以下の式で算出することができる。ここで、X は LE を決定するために使用した患者の覚醒時間数である（例えば、上表では X = 16）。

1 時間当たりの注入速度（mL/時間）= [(LE・0.92・1.41) / 240] / X

「Produodopa の 1 時間当たりの推奨開始注入速度」の算出に用いた仮定：

- 24 時間投与を考慮し、16 時間にわたる 1 日の LE の合計を 50% 増加させる。
- 皮下投与したホスレボドパは経腸吸収のレボドパより生物学的利用率が 8% 高い。
- ホスレボドパとレボドパの分子量比は 1.41：1 である。
- Produodopa 1 mL は、ホスレボドパ 240 mg とホスカルビドパ 12 mg を含有している。
- PD 患者のほとんどは、覚醒時に経口 PD 薬で治療する（通常、16 時間/日の治療時間）。16 時間に必要なホスレボドパの量を算出した後、240 mg で割って 16 時間に必要な量（mL）を求め、さらに 16 時間で割って 1 時間あたりの注入速度を設定する。

LE = レボドパ相当量、LD = レボドパ

手順 3：負荷投与量を決定する。

Produodopa 治療を「オフ」状態で開始する場合（またはポンプが 3 時間以上オフになっていた場合）、症状のコントロールを速やかに行うために、持続注入を開始する直前に負荷投与を行うことができる。負荷投与は、ポンプを介して投与するか、または即放性の経口カルビドパ・レボドパ錠を使用して投与することができる。

表 3 は、末梢性の DOPA 脱炭酸酵素抑制剤（例：カルビドパ、ベンセラジド）の併用にかかわらない、ポンプに設定する Produodopa の推奨負荷投与量（mL）（詳細はポンプの取扱説明書を参照）および対応する即放性レボドパの量（mg）である。

表 3.負荷投与に推奨される Produodopa 投与量の決定

ポンプに設定される推奨負荷投与量（mL）	対応するおおよそのレボドパ量（mg）
0.6	100
0.9-1.2	150-200
1.5-1.8	250-300
2.0	350
Produodopa 0.1 mL は、ホスレボトパ 24 mg を含有する（レボドパ約 17 mg に相当）。ポンプは 0.1 mL から最大 3.0 mL までの負荷投与量を 0.1 mL 刻みで送達することができる。	

最適化と維持

医療従事者は、患者にとって最適な臨床反応を得るために、開始注入速度を調整することができる。この注入速度で、1 日 24 時間の投与時間にわたって継続的に投与する必要がある。必要に応じて、医療従事者は 2 種類の追加の注入速度（低/高）を設定して有効化することができる。すべての注入速度は 0.01 mL/時（レボドパ約 1.7 mg/時に相当）単位で調整できるが、1.04 mL/時間（またはレボドパ約 4260 mg/日［ホスレボドパ 6000 mg/日］）を超えないこと。ポンプには、患者が事前に設定された流量や追加投与機能を変更することがないよう、用量設定へのアクセス制限を備えている。

Produodopa は、医療従事者の判断に基づき、単独で、あるいは必要に応じて他のパーキンソン病治療薬と併用することができる。Produodopa の投与中は、他のパーキンソン病治療薬の併用量を減らし、その後 Produodopa の投与量を調整することを検討してもよい。Produodopa と他のレボドパ含有製剤、またはシナプスのドパミン濃度を顕著に調節する医薬品（COMT 阻害剤等）との併用については検証されていない。

追加の注入速度

このポンプでは、患者用に 2 種類の追加の注入速度オプション（低/高）を設定することも可能である。追加の注入速度は、医療従事者が有効化して事前に設定する必要があり、活動量の変化に対応するために患者が選択することができる。例えば、夜間の投与量の減少や長時間の活動のための投与量の増加などである（詳細については、ポンプの取扱説明書を参照）。

追加投与

医療従事者が有効化した場合、持続注入中に発生する急性の「オフ」症状を管理するために、患者自身が追加投与を行うことができる。追加投与は、5 つの選択肢から選択できる（表 4 を参照）。追加投与機能は、1 時間当たり 1 回の追加用量を超えないように制限されている。24 時間/日の治療期間中に患者が 5 回以上の追加投与を行った場合は、基本注入速度の見直しを検討する必要がある。この機能を有効にするかどうか、および追加投与の間隔に必要な最短時間は、医療従事者が決定し、患者が変更することはできない（追加投与機能の設定の詳細については、ポンプの取扱説明書を参照）。

表 4.Produodopa の追加投与オプション

Produodopa 用量（mL）	**レボドパ相当量（mg）**
0.10	17
0.15	25.5
0.20	34
0.25	42.5
0.30	51

投与方法

Produodopa は、臍から半径 5 cm の範囲を避けて、腹部の皮下に投与するのが望ましい。本剤の調製および投与に際しては、清潔操作を行うこと。本剤を持続注入する場合、注入セット（カニューレ）は最大 3 日間留置することができる。注入部位をローテーションし、少なくとも 3 日に 1 回は新しい注入セットを使用する。新しい注入部位は、過去 12 日間に使用した部位から少なくとも 2.5 cm 離すことが推奨される。Produodopa は、圧痛、あざ、発赤、硬結等がある部位には注入しないこと。Produodopa の投与には、専用の滅菌済みの単回使用の注入コンポーネント（シリンジ、注入セット、バイアルアダプター）を使用して、Vyafuser ポンプのみを使用すること（詳細については、ポンプの取扱説明書を参照）。Produodopa の投与開始前およびその後も必要に応じて、Produodopa および薬物送達システム（ポンプ、バイアル、バイアルアダプター、シリンジ、注入セット、携帯付属品、充電式電池、充電器）の正しい使用法について患者にトレーニングを行うこと。

薬物動態クロスオーバー試験では、腕と大腿部から Produodopa を投与した結果、腹部への曝露量はほぼ同等であった（「5.2 吸収」の項を参照）。腕および大腿部への投与に関する長期的な安全性および有効性は評価されていない。

「6.4 保管に関する特別な注意」の項の説明に従って本剤の保管および取り扱いすること。薬剤バイアルは単回使用である。バイアルの内容物をシリンジに移したら、シリンジの内容

物を 24 時間以内に投与する必要がある。使用済みのバイアルおよびシリンジは、地域の規則に従って廃棄すること。シリンジは、たとえ残留物が残っていても、医療従事者の指示に従って廃棄すること（「6.6 廃棄に関する特別な注意」の項を参照）。

治療の中断

代替のドパミン作動性療法の投与なしの、Produodopa の投与の急な中止や急速な減量は一般的に避けるべきである（4.4 項を参照）。

Produodopa は、患者がシャワーを浴びているときなど、短時間であればそのまま中断することができる。1 時間以上中断した場合は、新しい注入セット（チューブとカニューレ）を使用して別の注入部位にローテーションすること。注入が 3 時間を超えて中断された場合、医療従事者が有効化している場合には、症状コントロールを速やかに再確立するために、患者自身で負荷投与を行うことができる。

Prododopa による治療が長時間（24 時間以上）中断された場合、または永続的に中止された場合、医療従事者は適切な代替のドパミン作動性療法（経口レボドパ/カルビドパなど）を決定する必要がある。Prododopa による治療は、Prododopa の開始に関する指示に従っていつでも再開できる（「4.2 治療の開始」の項を参照）。

特別な集団

Prododopa の薬物動態は、特別な集団では評価されていない。Prododopa は、すでに経口レボドパを安定した用量で服用しているパーキンソン病患者に使用することを目的としている。Prododopa は患者が治療を開始した時点で最適化されるため、曝露の差は臨床的に重要ではないと考えられる。したがって、共変量効果は臨床的有効性または安全性に影響を及ぼすとは考えられない。特別な集団におけるレボドパおよびカルビドパの薬物動態の詳細については、5.2 項を参照。

4.3 禁忌

Produodopa は、以下の患者に対して禁忌である：

- 有効成分または 6.1 項に記載する添加物のいずれかに対する過敏症。
- 閉塞隅角緑内障
- 重度心不全
- 急性脳卒中
- 重度不整脈
- 非選択的 MAO 阻害薬および選択的 MAO-A 阻害薬と Produodopa との併用は禁忌である。これらの阻害薬は、Produodopa 治療開始の少なくとも 2 週間前までに中止する必要がある。Produodopa は、製造者が推奨する用量の選択的 MAO-B 阻害薬（例：セレギリン塩酸塩）と併用投与してもよい（4.5 項を参照）。
- アドレナリン作用のある薬剤が禁忌となる病状（褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症、クッシング症候群など）がある。

レボドパは悪性黒色腫を活性化する可能性があるため、診断されていない疑わしい皮膚病変や黒色腫の既往がある患者には、Produodopa を使用しないこと。

4.4 警告および使用上の注意

Produodopa に関する警告および使用上の注意

- Produodopa は、薬剤性の錐体外路反応の治療には推奨されない。
- Produodopa は、重度の心血管疾患もしくは肺疾患、気管支喘息、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、または消化性潰瘍疾患もしくは痙攣の既往歴を有する患者に対して慎重に投与すること。
- 患者が心筋梗塞の既往歴を有し、心房性、結節性、または心室性不整脈が残存する場合、心機能をモニタリングし、特に最初の用量調節期間中は注意を払うこと。
- Produodopa を投与したすべての患者を対象に、精神状態変化、自殺傾向を伴ううつ病、およびその他の重篤な精神状態変化の発現に関して慎重にモニタリングすること。患者が精神病の既往歴または現病歴を有する場合、慎重に投与すること。ドパミンアゴニストで治療した患者や、Produodopa などのレボトパを含有する他のドパミン作動薬で治療した患者では、より高い頻度で幻覚が起こることがある。このような症状が発現した場合、治療の再検討を推奨する。
- ドパミン受容体遮断特性を有する抗精神病薬（特に D2 受容体アンタゴニスト）の併用投与は慎重に実施すること。抗パーキンソン作用の消失またはパーキンソン症状の悪化に関して患者を慎重に観察すること（4.5 項を参照）。
- 慢性開放隅角緑内障の患者の場合、眼圧が十分に管理されており、かつ、患者の眼圧変化を治療中に注意深くモニタリングするという条件で、Produodopa を慎重に投与してもよい。
- Produodopa は起立性低血圧を誘発することがある。したがって、起立性低血圧を生じる可能性があるその他の医薬品を患者が服用している場合、Produodopa を慎重に投与すること（4.5 項を参照）。
- レボドパは、パーキンソン病患者の傾眠および突発的睡眠エピソードと関連付けられているため、自動車などの運転および機械操作の際には注意を払うこと（4.7 項を参照）。
- 抗パーキンソン病薬を突然中止した場合、筋固縮、体温上昇、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡など）、および血清クレアチンホスホキナーゼ増加を含む悪性症候群（NMS）に類似した症状群が報告されている。パーキンソン病患者において、NMS または重度ジスキネジアに続発する横紋筋融解症がまれに認められている。したがって、レボドパ/カルビドパ配合剤を突然減量または中止する場合において、特に患者が抗精神病薬を服用しているときには、患者を慎重に観察すること。Produodopa と関連付けられた NMS および横紋筋融解症はいずれも報告されていない。
- 衝動制御障害の発現に関して患者を定期的にモニタリングすること。Produodopa などのレボドパを含有するドパミンアゴニストおよび/またはその他のドパミン作動性薬を投与する患者では、病的賭博、リビドー亢進および性欲過剰、強迫性の消費または購買、過食および強迫性の摂食などの衝動制御障害に関する行動症状が発現する可能性があることを患者および介護者は認識する必要がある。このような症状が発現した場合、治療の再検討を推奨する。
- 疫学研究によると、パーキンソン病の患者では一般集団よりも黒色腫を発現するリスクが高いことが示されている。観察されたリスク上昇がパーキンソン病に起因したか、またはパーキンソン病の治療に使用する薬剤などのその他の因子に起因したかは不明である。したがって、患者および医療従事者に対して、適応症を問わず、Produodopa を使用する場合には黒色腫に関して定期的にモニタリングすることを推奨する。適切な資格を有する者（皮膚科医など）が定期的に皮膚を検査することが理想的である。
- ドパミン調節障害症候群（DDS）はレボドパ/カルビドパ治療を受けている一部の患者にみられる、製品の過剰使用をもたらす中毒性障害である。治療を開始する前に、患者と介護者に DDS の発症リスクの可能性について注意喚起する必要がある。
- レボドパ誘発性ジスキネジアを予防するため、Produodopa の減量を要することがある。
- 長期的な Produodopa 治療中において肝機能、造血機能、心血管機能、および腎機能を定期的に評価することを推奨する。

- Produodopa はホスカルビドパの分解物であるヒドラジンを含んでおり、ヒドラジンは遺伝毒性を有し、発がん性の可能性がある。Produodopa の 1 日用量中央値は、ホスレボドパ約 2541 mg/日、ホスカルビドパ約 127 mg/日である。最大 1 日推奨量は、ホスレボドパ 6000 mg、ホスカルビドパ 300 mg である。これには、曝露量中央値 0.2 mg/日（最大曝露量 0.5 mg/日）までのヒドラジンが含まれる。このヒドラジン曝露量の臨床的意義は不明である。
- 薬物送達システムを取り扱う能力が低下すると、合併症を引き起こす可能性がある。そのような患者では、介護者（看護師、または近親者など）が患者を介助すること。
- 急激または段階的な運動緩慢の悪化は、原因を問わず、機器の閉塞を示す可能性があることから調査を要する。
- レボドパ/カルビドパ含有製剤で治療した患者では、多発ニューロパチーが報告されている。治療を開始する前に、多発ニューロパチーの既往または徴候、および既知のリスク因子がないか患者を評価し、その後は定期的に評価すること。
- Produodopa を投与している患者で注入部位の事象（4.8 項を参照）が報告されている。リスクを軽減するため、本薬剤の使用中は清潔操作に従うこと、および注入部位を頻繁にローテーションすることが推奨される。臨床試験において、注入部位反応を報告した患者のうち、注入部位感染が発現した患者はほとんどいなかった。したがって、重篤な注入部位反応および注入部位感染について慎重にモニタリングすることが推奨される。

Produodopa にはナトリウムが含まれる

Produodopa には、42.4 mg（約 1.84 mmol）のナトリウムが含まれており、これは WHO が推奨する 1 日のナトリウム最大摂取量の 2.1% に相当する。本剤の 1 日最大用量は、WHO が推奨する 1 日のナトリウム最大摂取量の 54% を含んでいる。

Produodopa はナトリウムを多く含んでいる。特に減塩食をしている患者には配慮が必要である。

4.5 その他の薬物との相互作用およびその他の相互作用形態

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

Produodopa と以下の医薬品を併用投与する場合には注意が必要である：

降圧薬

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

抗うつ薬

三環系抗うつ薬（アモキサピン、トリミプラミンなど）、カルビドパ/レボドパ製剤の併用投与を原因とする、高血圧およびジスキネジアなどの副作用がまれに報告されている。

COMT 阻害薬（トルカポン、エンタカポン、オピカポンなど）

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

その他の医薬品

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

MAO 阻害薬は、MAO-B 選択的阻害薬（セレギリン塩酸塩など）を除き、Produodopa を服用している患者には禁忌である。選択的 MAO-B 阻害薬を追加した場合、Produodopa 減量を要することがある。

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

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

交感神経作動薬（サルブタモール、フェニレフリン、イソプロテレノール、ドブタミンに限定されないアドレナリン作動薬など）は、レボドパに関連する心血管有害事象を増加させる可能性がある。

ホスカルビドパは in vitro で CYP1A2 を誘導する可能性があることが確認されている。Produodopa を CYP1A2 の感受性基質（例：フルボキサミン、クロザピン、カフェイン、テオフィリン、デュロキセチン、メラトニン）と併用して処方する場合は注意が必要である。この所見の臨床的関連性を評価するための臨床 DDI 試験は実施されていない。

ホスレボドパが輸送体タンパク質である OATP1B1、OATP1B3 、OCT1 、OAT3 、OCT2 、MATE1 および MATE2K を阻害する可能性は、in vitro では十分に評価されておらず、基質曝露に対する臨床的に関連のある影響を排除することはできない。

4.6 受胎能、妊娠中および授乳中の投与

妊娠中の投与

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

授乳中の投与

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

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

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

受胎能

生殖試験において、レボドパ/カルビドパを投与されたラットの生殖能力への影響は認められなかった。

4.7 自動車などの運転および機械操作の能力に及ぼす影響

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

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

主な副作用（10% 以上）は、注入部位の事象（注入部位紅斑、注入部位結節、注入部位蜂巣炎、注入部位浮腫、注入部位疼痛、注入部位反応）、幻覚、転倒、不安、浮動性めまいであった。

副作用の一覧表

非盲検、安全性・忍容性試験における Produodopa 244 例または Duodopa で報告された副作用を、因果関係の有無にかかわらず、治療下での発現頻度に基づいて、MedDRA 器官別大分類別に表 5 に示した。副作用の頻度は、次の通り示している：非常に高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100 - <1/>10）、低頻度（≥1/1000 - <1/100）、まれ（≥1/10000 - <1/1000）、極めてまれ（<1/10000）。

表 5.副作用一覧

器官別大分類	頻度	副作用
感染症および寄生虫症	非常に高頻度	注入部位膿瘍 注入部位蜂巣炎
	高頻度 [a]	注入部位感染
血液およびリンパ系障害	高頻度	貧血 [b]
	低頻度	白血球減少症 [b] 血小板減少症 [b]
代謝および栄養障害	高頻度	食欲減退
精神障害	非常に高頻度	不安 幻覚 [c]
	高頻度	異常な夢 [b] 激越 [b] 錯乱状態 妄想 うつ病 衝動制御の障害 不眠症 精神病性障害 睡眠発作 [b] 睡眠障害 [b] 自殺念慮
	低頻度	自殺既遂 [b] 認知症 [b] ドパミン調節障害症候群 多幸気分 [b] 恐怖 [b] リビドー亢進 [b] 妄想症 自殺企図 [b]
神経系障害	非常に高頻度	浮動性めまい
	高頻度	認知障害 体位性めまい ジスキネジア ジストニア 頭痛 感覚鈍麻 オンオフ現象 錯感覚 多発ニューロパチー [d] 傾眠 失神 振戦 [b]
	低頻度	運動失調 [b] 痙攣 [b] 歩行障害 [b]
眼障害	低頻度	閉塞隅角緑内障 [b] 眼瞼痙攣 [b] 複視 [b] 虚血性視神経症 [b] 霧視 [b]

心臓障害	高頻度	心拍数不整[b]
	低頻度	動悸
血管障害	高頻度	高血圧 低血圧 起立性低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高頻度	呼吸困難
	低頻度	発声障害[b]
胃腸障害	高頻度	腹部膨満[b] 腹痛 便秘 下痢 口内乾燥 味覚不全[b] 消化不良[b] 嚥下障害[b] 鼓腸[b] 悪心 嘔吐
	低頻度	流涎過多[b]
	まれ	歯ぎしり[b] 唾液変色[b] 舌痛[b] しゃっくり[b]
皮膚および皮下組織障害	高頻度	接触性皮膚炎[b] 多汗症[b] そう痒症 発疹
	低頻度	脱毛症[b] 紅斑[b] 蕁麻疹[b]
	まれ	汗の変色[b] 悪性黒色腫[b]
筋骨格系および結合組織障害	高頻度	筋痙縮
腎および尿路障害	高頻度	尿失禁 尿閉
	低頻度	着色尿[b]
	まれ	持続勃起症[b]
一般・全身障害および投与部位の状態	非常に高頻度	注入部位紅斑 注入部位反応 注入部位結節 注入部位浮腫 注入部位疼痛

	高頻度 [a]	無力症 疲労 注入部位内出血 注入部位皮膚剥脱 注入部位血管外漏出 注入部位血腫 注入部位出血 注入部位硬結 注入部位炎症 注入部位刺激感 注入部位腫瘤 注入部位丘疹 注入部位そう痒感 注入部位発疹 注入部位腫脹 倦怠感 末梢性浮腫 疼痛 [b]
	低頻度	胸痛 [b]
臨床検査	高頻度	ビタミン B6 減少 体重減少
傷害、中毒および処置合併症	非常に高頻度	転倒
[a] 注入部位の事象に関連する高頻度の副作用は、2% 以上であれば含まれる。 [b] これらの副作用は、Duodopa で薬剤性の事象として同定された。ただし、これらの事象は、Produodopa に対する副作用ではない。 [c] 幻覚には、幻覚、幻視、幻聴、幻嗅、混合性幻覚が含まれる。 [d] 多発ニューロパチーには、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー、振動覚低下、神経痛、感覚障害、感覚障害が含まれる。		

選択した副作用の説明

注入部位感染

臨床試験において、皮下注入でよくみられる注入部位反応や感染などの注入部位の事象が Prododopa で認められた。注入部位の事象の多くは重篤なものではなく、軽度または中等度であり、自然治癒または抗生物質や切開・排液などの治療により治癒した。注入部位感染が発現した 3 名の被験者は、敗血症を合併し入院に至った。注入部位の皮膚に、温熱を伴う発赤、腫脹、疼痛、圧迫による変色など、感染の可能性を示唆するような変化がないか観察すること。この薬剤の使用は清潔操作で行い、これらの皮膚の変化がみられたら、新しい注入セットを使用して、3 日ごとよりも頻回に注入部位をローテーションすることを検討する必要がある。新しい注入部位は、過去 12 日間に使用した部位から少なくとも 2.5 cm 離すことが推奨される。

*臨床検査値：*レボドパ/カルビドパの投与により、以下の臨床検査値異常が報告されているため、Produodopa の投与に際しては、尿素窒素、アルカリホスファターゼ、S-AST、S-ALT、LDH、ビリルビン、血糖、クレアチニン、尿酸の増加、クームス試験陽性、ならびにヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低下などに留意すること。尿中の白血球、細菌および血液が報告されている。尿ケトン検査でディップスティックを使用する場合、レボドパ/カルビドパ、及び Produodopa では偽陽性結果を生じることがある。尿検体を煮沸してもこの反応は変わらない。グルコースオキシダーゼ法を使用した場合、糖尿に関して偽陰性結果を示すことがある。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後における副作用の疑いの報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療従事者は、Appendix V に記載されている国内の報告システムを介して、副作用の疑いがある場合は報告するよう求められる。

4.9 過量投与

Produodopa の過量投与が起こった場合は、直ちに注入を中止すること。Produodopa の急性過量投与の治療は、レボドパの急性過量投与の治療と同じであるが、ピリドキシンは Produodopa の作用の逆転に対して無効である。心電図によるモニタリングを行い、心不整脈の発現について患者を慎重にモニタリングすること。必要に応じて適切な抗不整脈治療を実施する。また、患者に低血圧がないかモニタリングすること。患者が Produodopa とともに他の医薬品を服用した可能性を考慮すること。

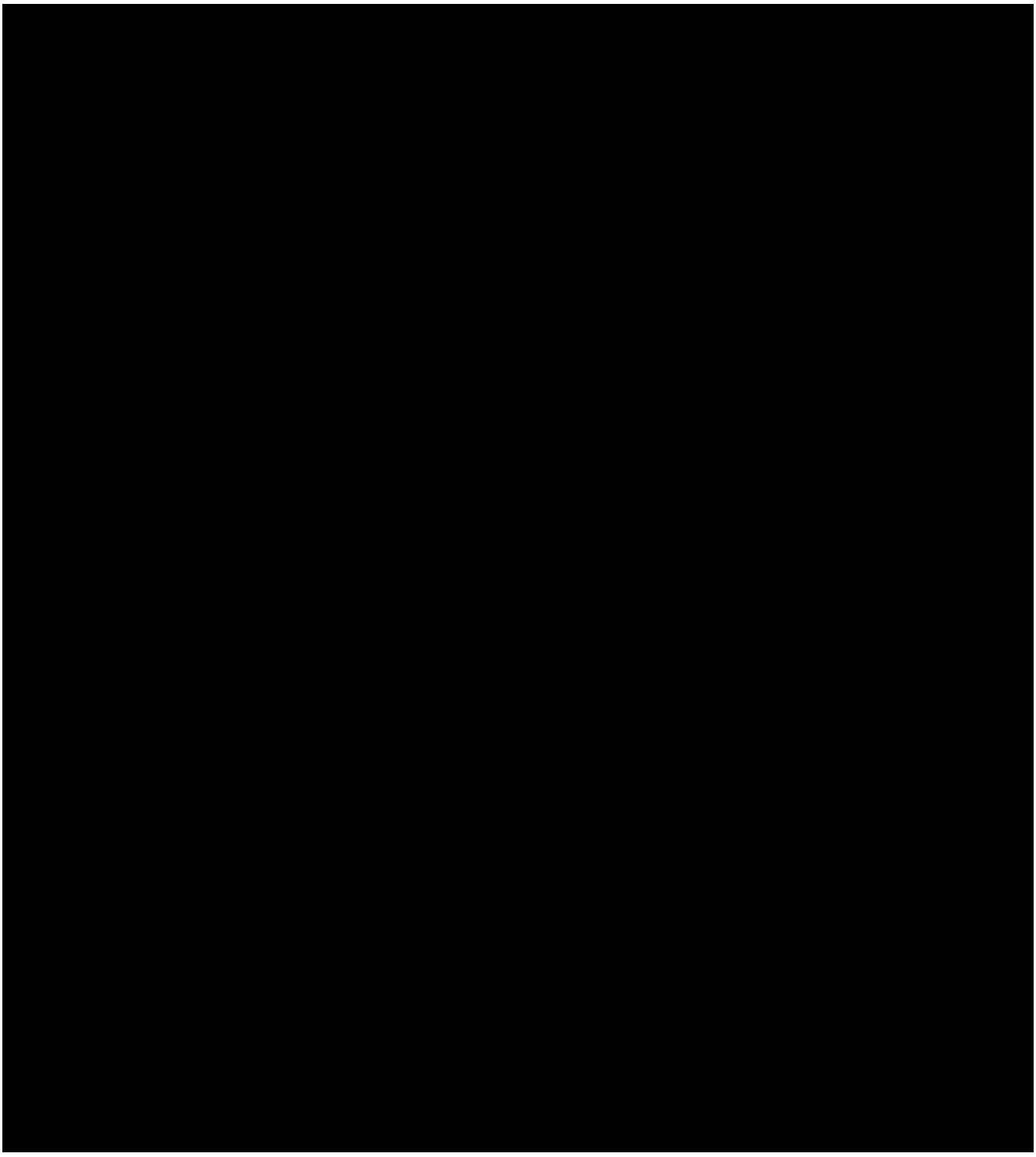
本文書の改訂日
2022 年 7 月 27 日

以上

1.6.3 企業中核データシート

ABBVIE
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

FOSLEVODOPA/FOSCARBIDOPA SUBCUTANEOUS INFUSION



（39-82頁は不開示のため削除）

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	ヴィアレブ配合持続皮下注	デュオドーパ配合経腸用液
一般名	ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物	レボドパ・カルビドパ水和物
会社名	アッヴィ合同会社	アッヴィ合同会社
効能又は効果	レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善	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
添付文書改訂日	-	2022 年 2 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

2022年2月改訂（第1版）

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：15週間

抗パーキンソン剤
空腸投与用レボドパ・カルビドパ水和物配合剤

処方箋医薬品注）

デュオドーパ®配合経腸用液
Duodopa® enteral combination solution

日本標準商品分類番号
871169

承認番号	22800AMX00438000
販売開始	2016年9月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］［8.6、11.1.6参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

成分・含量	1カセット100mL中 日局 レボドパ 2000mg 日局 カルビドパ水和物 500mg（カルビドパとして 463mg）
添　加　物	カルメロースナトリウム

3.2 製剤の性状

形　　態	薬液充填済みのポンプ装着型カセット
色・性状	白色～淡黄色のゲル状懸濁液

4．効能又は効果

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

5．効能又は効果に関連する注意

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。

6．用法及び用量

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100/25～200/50mg）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。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。
7.2 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チューブあるいはアッヴィPEGキット及びL-ドパ持続経腸療法用Jチューブ）を使用して投与すること。
7.3 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。
7.4 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。
7.5 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。
7.6 朝の投与は以下に従い行うこと。

7.6.1 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
0～200mg	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.8÷20（mg/mL）］（mL）
201～399mg	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.7÷20（mg/mL）］（mL）
400mg以上	［前日朝の経口レボドパ量（mg）×0.6÷20（mg/mL）］（mL）

7.6.2 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チューブ又はL-ドパ持続経腸療法用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

7.6.3 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6mL以下の場合：1mL毎に増量する。
・前日の朝の投与量が6mLを超えている場合：2mL毎に増量する。

7.7 持続投与は以下に従い行うこと。

7.7.1 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）

7.7.2 用量調整

持続投与速度の調整は0.1mL/時間（レボドパとして2mg/時間）毎を目安とすること。

7.8 追加投与を行う場合には、以下に従い行うこと。
7.8.1 1回あたり1mL（レボドパとして20mg）から開始すること。
7.8.2 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。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、パーキンソン病治療に精通し、本剤の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。

8.2 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。

8.3 溶血性貧血、血小板減少症があらわれることがあるため、定期的に血液検査を実施すること。[11.1.3参照]

8.4 本剤の急激な減量又は中止により悪性症候群があらわれることがあるため、本剤の減量、中止が必要な場合は、患者の状態を注意深く観察しながら用量を漸減すること。[11.1.1参照]

8.5 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、膿瘍、敗血症、肺炎（誤嚥性肺炎を含む）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。

8.6 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.6参照]

8.7 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。[11.1.4参照]

8.8 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.9 セレギリン塩酸塩等（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等の添付文書を参照すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 重篤な心疾患のある患者又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者
症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者
眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向など精神症状のある患者又はその既往歴のある患者
精神症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者
血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者
副作用の発現が増加するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者
副作用の発現が増加するおそれがある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験（ラット）でカルビドパの乳汁移行が報告されている。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血圧降下剤 メチルドパ水和物 レセルピン 節遮断剤 等	起立性低血圧等の症候性低血圧が発現するおそれがある。本剤開始時や増量時には血圧降下剤の減量を考慮すること。	レボドパの血圧降下作用により、相加的に血圧降下作用が増強すると考えられている。
レセルピン製剤 テトラベナジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。パーキンソン症状の悪化についてモニタリングすること。	左記薬剤の脳内ドパミン減少作用により、パーキンソン症状が悪化する。
ドパミンD_2受容体遮断作用を有する薬剤（抗精神病薬等） フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 リスペリドン ペロスピロン塩酸塩 等		ドパミン作動性神経において本剤と作用が拮抗するため。
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
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。
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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）
急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋強剛、不随意運動、ショック状態、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡等）、自律神経症状、CK上昇等があらわれ、まれに横紋筋融解症を続発するおそれがある。本剤の急激な減量又は中止は避けるとともに、このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.2 幻覚（頻度不明）、**錯乱**（頻度不明）、**抑うつ**（頻度不明）

11.1.3 溶血性貧血（頻度不明）、**血小板減少症**（頻度不明）[8.3参照]

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）
前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.5 悪性黒色腫（頻度不明）

11.1.6 閉塞隅角緑内障（頻度不明）
急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.1、8.6参照]

11.2 その他の副作用

	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上昇、AST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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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	—

12．臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査ではケトン体が偽陽性になる場合がある。

12.2 ブドウ糖酸化酵素法による尿検査では尿糖が偽陰性になる場合がある。

13．過量投与

13.1 症状

異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。

13.2 処置

速やかに投与を中止しポンプを外すこと。ピリドキシンは本剤の作用反転に有用でない。透析による除去効果は明らかでない。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 本剤のカセットのチューブとアッヴィJチューブ、L-ドパ持続経腸療法用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。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。[15.2参照]

14.3.2 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チューブ又はL-ドパ持続経腸療法用Jチューブの先端部位の転位、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、L-ドパ持続経腸療法用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、L-ドパ持続経腸療法用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。

14.3.3 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。

14.4 薬剤投与終了時の注意

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チューブ又はL-ドパ持続経腸療法用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。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。[14.3.1参照]

16．薬物動態

16.1 血中濃度

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%）[1)]。

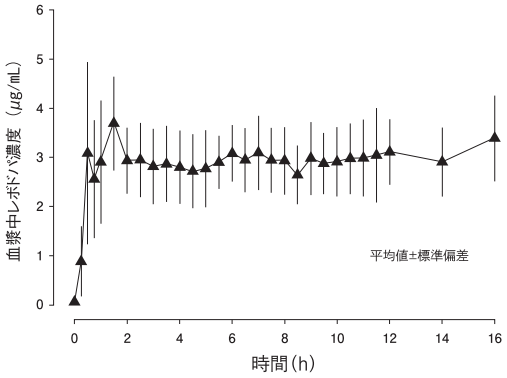


図1 日本人進行期パーキンソン病患者に本剤を16時間空腸内投与したときの血漿中レボドパ濃度推移
（n= 5、用量：レボドパ1370±353mg、カルビドパ342±88mg）

16.2 吸収

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[2)、3)]（外国人データ及び*in vitro*）。

16.3 分布

赤血球及び血漿間のレボドパの分配比は約1である[4)]。レボドパの血漿蛋白結合率はごくわずかである（約10～30%）[5)]。カルビドパは血漿蛋白に約36%結合する[6)]（*in vitro*）。

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

16.4 代謝

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[7)]。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[8)]。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[9]。カルビドパの消失半減期は約2時間であった[7]（外国人データ）。

16.5 排泄

パーキンソン病患者に放射能標識したレボドパを経口投与したところ、24時間までに投与量の約85%の放射能及び0.8%の未変化体が尿中に排泄された。糞中の放射能排泄率は2%未満であった[10]。パーキンソン病患者に放射能標識したカルビドパを経口投与したところ、投与量の約50%及び35%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。尿中の標識物質の32%が未変化体であった[6]（外国人データ）。

16.7 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[11]。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[12]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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±64.45mg、維持投与量976.1±410.91mg、追加投与量72.6±65.19mg、総投与量1206.3±493.62mg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。

表1　標準化した1日あたりの平均オフ時間

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

安全性評価対象31例（日本人23例）のうち、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、ジスキネジア各4例（12.9%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 レボドパ

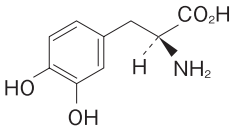
ドパミンの前駆体であるレボドパは、血液脳関門を通過し、脳内でドパミンに変換され、レボドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる。レボドパは末梢でDDC及びCOMTにより大部分が代謝されるため、代謝酵素阻害剤を併用しない場合、脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。

18.1.2 カルビドパ水和物

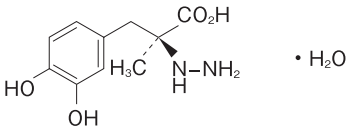
カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬である。カルビドパの脱炭酸酵素阻害活性は脳外組織に限定されるため、カルビドパとレボドパとの併用投与によって、カルビドパは末梢におけるレボドパの脱炭酸化を阻害し、脳内に移行するレボドパ量を増加させ、また、レボドパの脱炭酸反応に起因する末梢作用（悪心、嘔吐など）を軽減する。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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：



一般的名称：カルビドパ水和物（Carbidopa Hydrate）［JAN］
化学名：(2S)-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。
構造式：



20．取扱い上の注意

冷蔵庫内では外箱に入れて保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22．包装

デュオドーパ配合経腸用液：7カセット

23．主要文献

1) Othman AA, et al. : Clin. Pharmacokinet., 2015；54：975-984.
2) Lennernäs H, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1993；35：243-250.
3) Wade DN, et al. : Nature, 1973；242：463-465.
4) Floud A, et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1981；645：165-169.
5) Hinterberger H, et al. : Arch. Neurol., 1972；26：245-252.
6) Vickers S, et al. : Drug Metab. Dispos., 1974；2：9-22.
7) Yeh KC, et al. : Neurology, 1989；39（Suppl 2）：25-38.
8) Nutt JG, et al. : Clin. Neuropharmacol., 1984；7：35-49.
9) Vickers S, et al. : J. Med. Chem., 1975；18：134-138.
10) Morgan JP, et al. : Arch. Neurol., 1971；25：39-44.
11) Wade L, et al. : Life Sci. 1975；17：131-136.
12) Nutt JG, et al. : Advances in Neurology, 1996；69：493-496.

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8 添付文書（案）

R1

2022年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871169

貯法：2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月

承認番号	－
販売開始	－

抗パーキンソン剤
ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤

処方箋医薬品注)

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］［8.7、11.1.6参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量	10mL中にホスレボドパ2400mg及びホスカルビドパ120mg(無水物として)を含有する。
添　加　物	水酸化ナトリウム　適量 塩酸　適量

3.2 製剤の性状

形　　態	注射剤（バイアル）
色・性状	無色～黄色又は褐色の澄明な液で、赤み若しくは紫みを帯びる又は僅かに乳白光を発することもある。
pH	7.0～7.8
浸透圧比	7（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験において、本剤の投与により高頻度に注入部位関連事象が認められ、重篤な注入部位蜂巣炎や注入部位膿瘍により投与中止に至った例も報告されている。本剤の安全性、忍容性も十分に理解した上で本剤使用の適切性を慎重に判断すること。［8.2、11.1.7、17.1.1、17.1.2参照］
5.2 本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

6. 用法及び用量

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて1時間あたりの注入速度を設定し、24時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常、成人には、本剤を0.15～0.69mL/時間（レボドパ換算量として約26～117mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤0.6～2.0mL（レボドパ換算量として約100～350mg）を投与する。追加投与は本剤を1回あたり0.1～0.3mL（レボドパ換算量として約17～51mg）で投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与には、専用の投与システム（輸液ポンプ（ヴィアフューザー）、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ）を用いること。
7.2 本剤の投与開始時に使用中のすべてのレボドパ含有製剤及びCOMT（カテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ）阻害剤を中止すること。
7.3 本剤の投与は以下に従い行うこと。
7.3.1 レボドパ量の算出
本剤投与前の覚醒時間（通常16時間/日）に服用したすべてのレボドパ含有製剤（カルビドパ/レボドパ/COMT阻害剤の配合剤及びレボドパ・カルビドパ水和物経腸用液を含む）のレボドパ量の合計を算出する。覚醒時間以外の投与（夜間投与等）も含め、レスキュー薬のレボドパ製剤やその他のパーキンソン病治療薬は計算に含めない。COMT阻害剤を24時間以内に投与した場合、COMT阻害剤の用量にかかわらず、レボドパ量の合計に1.33を乗じること。
7.3.2 持続注入速度の決定
本剤の開始注入速度は、患者が覚醒時間に服用するレボドパ量を、24時間持続投与に換算することで決定する。算出したレボドパ量に基づき、表1に従い本剤の開始注入速度を設定する。
表1に示す本剤の1時間あたりの注入速度は、覚醒時間（通常16時間）における患者ごとのレボドパ量に基づく。16時間より長い又は短い覚醒時間に基づきレボドパ量を算出する場合、レボドパ量を16時間に換算する。16時間に換算するため、患者の通常の覚醒時間でレボドパ量を割り16を乗じて16時間のレボドパ量に調整後、表1を参照し本剤の開始注入速度を決定すること。なお、ここで算出した注入速度は、ポンプの設定時に基本注入速度として入力すること。

表1 本剤の1時間ごとの推奨開始注入速度

覚醒時間（16時間）に投与したすべての経口レボドパ含有製剤に基づくレボドパ量(mg)	24時間投与における、本剤の推奨開始注入速度 (mL/時間) 1)
400未満	0.15
400-499	0.15-0.17
500-599	0.17-0.20
600-699	0.20-0.24
700-799	0.24-0.27
800-899	0.27-0.30
900-999	0.30-0.34
1000-1099	0.34-0.37
1100-1199	0.37-0.40
1200-1299	0.40-0.44
1300-1399	0.44-0.47
1400-1499	0.47-0.51
1500-1599	0.51-0.54
1600-1699	0.54-0.57
1700-1799	0.57-0.61
1800-1899	0.61-0.64
1900-1999	0.64-0.68
2000以上	0.69

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

7.3.3 負荷投与量の決定

(1) 本剤の投与は、患者のオフ状態、オン状態のいずれの状態でも開始できる。オン状態で本剤の投与を開始する場合、負荷投与なしに持続投与を開始することができる。

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

表2 本剤の推奨負荷投与量

本剤の負荷投与量（mL）	おおよそのレボドパ換算量（mg）
0.6	100
0.9-1.2	150-200
1.5-1.8	250-300
2.0	350
本剤0.1mL中にホスレボドパ24mgを含有する（レボドパとして約17mgに相当）。ポンプは0.1mL単位で負荷投与量を設定することができる。	

7.3.4 持続注入速度の調節

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

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

7.3.5 追加投与

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

表3 本剤の追加投与量の選択肢

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

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、パーキンソン病治療に精通し、本剤の投与システムについて十分な知識のある医師又はその指導の下で、本投与システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること。患者が投与システムについて理解し使用できることを確認すること。

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

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

8.4 ニューロパチーがあらわれることがあるため、本剤投与中は、関連症状（感覚障害等）に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施や必要なビタミン等の補充を考慮すること。

8.5 溶血性貧血、血小板減少症があらわれることがあるため、定期的に血液検査を実施すること。[11.1.3参照]

8.6 本剤の急激な減量又は中止により悪性症候群があらわれることがあるため、本剤の減量、中止が必要な場合は、患者の状態を注意深く観察しながら用量を漸減すること。[11.1.1参照]

8.7 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。[2.1、11.1.6参照]

8.8 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。[11.1.4参照]

8.9 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 重篤な心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。

9.1.5 自殺傾向など精神症状のある患者又はその既往歴のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）でレボドパ・カルビドパの催奇形性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験（ラット）でカルビドパの乳汁移行が報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 **悪性症候群**（頻度不明）

急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋強剛、不随意運動、ショック状態、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡等）、自律神経症状、CK上昇等があらわれ、まれに横紋筋融解症を続発するおそれがある。本剤の急激な減量又は中止は避けるとともに、このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。［8.6参照］

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

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

11.1.4 **突発的睡眠**（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。［8.8参照］

11.1.5 **悪性黒色腫**（頻度不明）

11.1.6 **閉塞隅角緑内障**（頻度不明）

急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。［2.1、8.7参照］

11.1.7 **注入部位感染**（32.7%）

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

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査ではケトン体が偽陽性になる場合がある。

12.2 ブドウ糖酸化酵素法による尿検査では尿糖が偽陰性になる場合がある。

13. 過量投与

13.1 症状

異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。

13.2 処置

速やかに投与を中止しポンプを外すこと。ピリドキシンは本剤の作用反転に有用でない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 室温（30℃以下）での保管は28日間を超えないこと。

14.2 薬剤投与前の注意

誤操作等により、過量投与若しくは不足となる可能性があるため、本剤及び本剤の投与システムについて、投与開始前及び必要に応じて継続的に患者にトレーニングを行うこと。

14.3 薬剤投与時の注意

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

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

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

14.3.4 一時的に投与を中断する場合やポンプの故障や誤作動が生じた場合等に備えて、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を常に用意しておくこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤には、ホスカルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されている可能性があり、ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

外国人健康被験者を対象とした第I相臨床試験において、本剤をホスレボドパ／ホスカルビドパ 80/4mgで負荷投与後、24時間かけてホスレボドパ／ホスカルビドパ 700/35mgを持続皮下投与したとき（レジメンB）、レボドパの血中濃度は速やかに定常状態に達し、投与期間中を通じて安定した血中レボドパ濃度が維持された（図1）。また、デュオドーパ配合経腸用液をレボドパ／カルビドパ（LD/CD）50/12.5mgで負荷投与後、16時間かけてLD/CD 350/87.5mgを持続空腸投与し、さらに投与開始後18及び21時間後にそれぞれLD/CD 100/25mgを経口投与したとき（レジメンA）と比べ、レジメンBの投与開始16時間までの血漿中レボドパ濃度推移は類似しており、レジメンAに対するレジメンBのレボドパの$C_{max0\text{-}16h}$及び$AUC_{0\text{-}16h}$の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であった（図1）[1]。

また、日本人健康被験者に本剤をホスレボドパ／ホスカルビドパ480/24mg（n=8）、960/48mg（n=8）及び1440/72mg（n=7）で24時間持続皮下投与したとき、レボドパのC_{max}の平均値（変動係数%）は、393（28）、969（18）及び1400（20）ng/mL、AUC_{inf}の平均値（変動係数%）は、8230（28）、19700（16）及び29700（20）ng・h/mL、$t_{1/2}$の調和平均値（疑似標準偏差）は、1.57（0.24）、1.71（0.26）及び1.91（0.60）時間であり、投与量ごとの血漿中レボドパ濃度推移を図2に示した[2]。

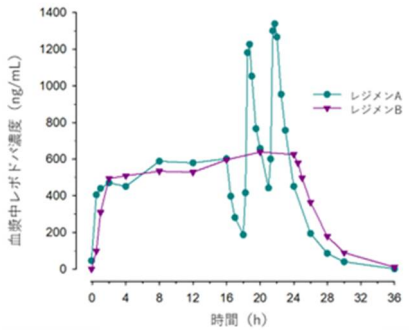


図1 外国人健康被験者に本剤を24時間持続皮下投与したとき又はデュオドーパ配合経腸用液を16時間持続空腸投与後に夜間にレボドパ・カルビドパ製剤を経口投与したときの血漿中レボドパ濃度推移（平均値）

レジメンA:デュオドーパ配合経腸用液をLD/CD 50/12.5mgで負荷投与後、16時間かけてLD/CD 350/87.5mgを持続投与した。その後、投与開始18及び21時間後にそれぞれLD/CD 100/25mgを経口投与した（n=20）
レジメンB:本剤をホスレボドパ/ホスカルビドパ 80/4mgで負荷投与後、24時間かけてホスレボドパ/ホスカルビドパ 700/35mgを持続投与した（n=20）

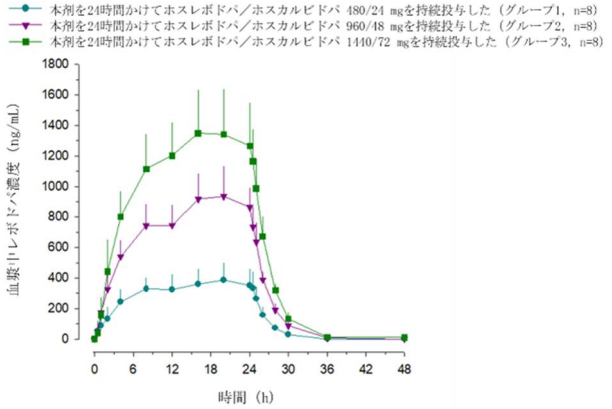


図2 日本人健康被験者に本剤（ホスレボドパ／ホスカルビドパ 480/24mg、960/48mg及び1440/72mg）を24時間持続皮下投与したときの血漿中レボドパ濃度推移（平均値+標準偏差）

16.2 吸収

日本人健康被験者24例に本剤を24時間持続皮下投与したところ、ホスレボドパ及びホスカルビドパは速やかに吸収され、レボドパ及びカルビドパに変換された[2]。

健康被験者各12例に本剤を腹部、腕及び大腿部に24時間持続皮下投与したところ、レボドパ及びカルビドパの薬物動態は類似していた[3]（外国人データ）。

16.3 分布

赤血球及び血漿間のレボドパの分配比は約1である[4]。レボドパの血漿蛋白結合率はごくわずかである（約10～30%）[5]。カルビドパは血漿蛋白に約36%結合する[6]（*in vitro*）。

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

16.4 代謝

プロドラッグであるホスレボドパ及びホスカルビドパは、生体内に広範に分布するホスファターゼによりレボドパ及びカルビドパに速やかに変換されるため、循環血から速やかに消失する。レボドパは主として芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AAAD）及びカテコール-*O*-メチルトランスフェラーゼ（COMT）による代謝を介して消失する。その他の代謝経路としてアミノ基転移及び酸化がある[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[8]。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[9]。カルビドパの消失半減期は約2時間であった[8]（外国人データ）。

16.5 排泄

パーキンソン病患者に放射能標識したレボドパを経口投与したところ、24時間までに投与量の約85%の放射能及び0.8%の未変化体が尿中に排泄された。糞中の放射能排泄率は2%未満であった[10]。

パーキンソン病患者に放射能標識したカルビドパを経口投与したところ、投与量の約50%及び35%の放射能がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。尿中の標識物質の32%が未変化体であった[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（M15-741試験）

既存治療で十分な効果が得られない、日本人を含むパーキンソン病患者（1日当たりのオフ時間が2.5時間以上）を対象として本剤を非盲検で皮下投与した。4週間の最適化期の後、48週間の維持期の計52週間投与した。244例が本剤の投与を受け、51%（125例）が52週間の試験を完了した。

4週時の1日あたりの本剤の投与量（レボドパ換算量）（平均値±標準偏差）は、維持投与量1770.3±683.25mg、追加投与量66.2±50.10mg、総投与量1817.3±686.89mgであった。

有効性評価対象（244例［日本人27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表1のとおりであった[11]。

表1　標準化した1日あたりの平均オフ時間

オフ時間（時間）※		ベースラインからの変化量（時間）
ベースライン（N=236）	52週評価時（N=104）	
5.90±2.24	2.52±2.88	-3.36±3.12

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

朝の起床時に無動を呈した被験者の割合は、ベースライン時点で77.7%（129/166例）、52週評価時点で28.4%（23/81例）であった。

安全性評価対象244例（日本人27例）のうち、224例（91.8%）で副作用が認められた。主な副作用は注入部位紅斑119例（48.8%）、注入部位結節69例（28.3%）、注入部位蜂巣炎52例（21.3%）、注入部位浮腫46例（18.9%）、幻覚37例（15.2%）、注入部位疼痛34例（13.9%）、注入部位反応30例（12.3%）、注入部位膿瘍25例（10.2%）であった。また、有害事象により63例（25.8%）が治験薬投与を中止した[11]。［5.1、8.2、8.3、11.1.2、11.1.7参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（M15-736試験）

既存治療で十分な効果が得られない外国人パーキンソン病患者（1日当たりのオフ時間が2.5時間以上）を対象として本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検試験を実施した。被験者は1:1に無作為化され、12週間にわたり、本剤24時間持続皮下投与及び経口プラセボカプセル、又は、プラセボ溶液の24時間持続皮下投与及びカプセル化した経口レボドパ/カルビドパ水和物速放錠のいずれかが投与された。

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

有効性評価対象140例（本剤投与群73例、対照薬群67例）における標準化した1日あたりの平均オン時間（日常生活に支障をきたすジスキネジアを伴わないオン時間）の12週間投与後におけるベースラインからの変化量は表2のとおりであり、本剤において有意な増加が認められた[12]。

表2　標準化した1日あたりの平均オン時間

投与群	ベースラインオン時間（時間）※（SD）	12週時のベースラインからの平均変化量（時間）（SD）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（時間）（SE）	最小二乗平均の差（SE）	p値
経口LD/CD	9.49（2.62）	0.85（3.46）	0.97（0.50）	-	-
本剤	9.20（2.42）	3.36（3.62）	2.72（0.52）	1.75（0.65）	0.0083

※1日を16時間（起きている時間）として補正した数値
Mixed-effect model for repeat measures (MMRM)を用いた解析
SD:標準偏差; SE:標準誤差

安全性評価対象において本剤投与群の70.3%（52/74例）、経口LD/CD群の22.4%（15/67例）で副作用が認められた。本剤投与群における主な副作用は、注入部位紅斑16例（21.6%）、注入部位疼痛14例（18.9%）、注入部位蜂巣炎12例（16.2%）、幻覚3例（4.1%）であった。また、有害事象により16例（21.6%）が治験薬投与を中止した。経口LD/CD群の副作用は、注入部位紅斑1例（1.5%）、注入部位疼痛1例（1.5%）、幻覚1例（1.5%）が認められ、注入部位蜂巣炎は認められなかった。また、有害事象により1例（1.5%）が治験薬投与を中止した[12]。［5.1、8.2、8.3、11.1.2、11.1.7参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ホスレボドパ

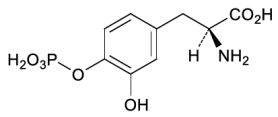
プロドラッグであるホスレボドパはホスファターゼによりレボドパに速やかに変換される。ドパミンの前駆体であるレボドパは、血液脳関門を通過し、脳内でドパミンに変換され、レボドパがパーキンソン病の症状を軽減すると考えられる。レボドパは末梢でDDC及びCOMTにより大部分が代謝されるため、代謝酵素阻害剤を併用しない場合、脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。

18.1.2 ホスカルビドパ水和物

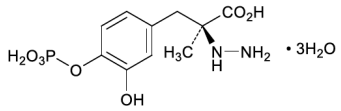
プロドラッグであるホスカルビドパはホスファターゼによりカルビドパに速やかに変換される。カルビドパは末梢性ドパ脱炭酸阻害薬である。カルビドパの脱炭酸酵素阻害活性は脳外組織に限定されるため、カルビドパとレボドパとの併用投与によって、カルビドパは末梢におけるレボドパの脱炭酸化を阻害し、脳内に移行するレボドパ量を増加させ、また、レボドパの脱炭酸反応に起因する末梢作用（悪心、嘔吐など）を軽減する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ホスレボドパ（Foslevodopa）［JAN］
化学名：3-Hydroxy-*O*-phosphono-L-tyrosine
分子式：$C_9H_{12}NO_7P$
分子量：277.17
性　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。
構造式：



一般名：ホスカルビドパ水和物（Foscarbidopa Hydrate）［JAN］
化学名：
(2*S*)-2-Hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate
分子式：$C_{10}H_{15}N_2O_7P \cdot 3H_2O$
分子量：360.25
性　状：白色～淡黄色の結晶性の粉末又は塊を含む粉末である。
構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

ヴィアレブ配合持続皮下注：7バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：外国人健康成人におけるバイオアベイラビリティ試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.4.1）
2) 社内資料：日本人、中国人及び白人の健康成人における薬物動態試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.3）
3) 社内資料：外国人健康成人における薬物動態試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.1）
4) Floud A, et al.：Biochim. Biophys. Acta, 1981；645：165-169.
5) Hinterberger H, et al.：Arch. Neurol., 1972；26：245-252.
6) Vickers S, et al.：Drug Metab. Dispos., 1974；2：9-22.
7) Nutt JG, et al.：Clin. Neuropharmacol., 1984；7：35-49.
8) Yeh KC, et al.：Neurology, 1989；39（Suppl 2）：25-38.
9) Vickers S, et al.：J. Med. Chem., 1975；18：134-138.
10) Morgan JP, et al.：Arch. Neurol., 1971；25：39-44.

11)社内資料：パーキンソン病患者における第III相国際共同非盲検単群試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.3.3.2.1.1、2.7.4.2.1.3.1及び2.7.4.2.1.8.1.1）
12)社内資料：パーキンソン病患者における第III相海外二重盲検比較試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.3.3.2.1.3、2.7.4.2.1.3.3及び2.7.4.2.1.8.1.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定の根拠

ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物配合剤（以下「ABBV-951」）の効能又は効果（案）は，経口パーキンソン病治療薬では運動症状を十分にコントロールできないレボドパ反応性の特発性パーキンソン病と診断された患者を対象とした M15-741 試験の成績，ABBV-951 とデュオドーパ配合経腸用液（以下「デュオドーパ」）の PK 比較を健康成人で実施した M17-220 試験の成績，及びデュオドーパの効能又は効果に基づき設定した。

1.8.2.1 効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意（案）

1.8.2.1.1 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

1.8.2.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

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

5.2 本剤は経口レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

1.8.2.2 設定の根拠

M15-741 試験の対象患者は，治験担当医師により，識別可能なオフとオンの状態（運動症状の日内変動）が認められ，現在の治療では十分にコントロールできないと判断され，投与 1 日目の前のパーキンソン病日誌による 1 日あたりのオフ時間が 2.5 時間以上認められる患者とした。また疾患活動性基準として，治験薬開始 30 日前より，経口パーキンソン病治療薬を変更なく使用している患者とし，治療にはレボドパ含有製剤が含まれていなければならないとした。

M17-220 試験において薬物動態（以下「PK」）の類似性が示されたことから，本剤の有効性及び安全性がデュオドーパと類似していることが期待されたため，現在の治療で十分にコントロールできずオフが残存するパーキンソン病患者を対象とした。また，レボドパ含有製剤に対し治療反応性及び忍容性があり，治験開始前までレボドパ含有製剤で治療していることを必須とした。

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

上記の設定根拠及び以下の M15-741 試験及び M17-220 試験の結果から，デュオドーパと同一の効能又は効果（案）及び注入部位関連事象に関する注意を追加した効能又は効果に関連する注意（案）が支持されると考えた。

1.8.2.2.1 有効性

M17-220 試験において，ABBV-951 とデュオドーパの PK パラメータを比較すると，C_{max} 及び AUC ともに同程度であった。また，血中濃度推移も類似していた。これによりデュオドーパと同程度の有効性が期待されることが確認された（2.7.2.2.4.1 項参照）。

M15-741 試験において，ベースラインと比較して投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間はそれぞれ 3.79 時間及び 3.46 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均オフ時間はそれぞれ 3.34 時間及び 3.36 時間減少した。標準化した 1 日あたりの平均オフ時間と同様に，標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴う平均オン時間も減少した。投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均オン時間はそれぞれ 4.44 時間及び 3.79 時間増加した（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。

M15-741 試験に含まれた日本人集団では，全体集団と同様の傾向で，投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりの日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない平均オン時間は，それぞれ 1.25 時間及び 2.74 時間増加し，標準化した 1 日あたりの平均オフ時間はそれぞれ 0.89 時間及び 2.41 時間減少した。標準化した 1 日あたりの平均オフ時間と同様に，標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴う平均オン時間も減少した。投与 26 週時及び 52 週時における標準化した 1 日あたりのジスキネジアを伴わない平均オン時間はそれぞれ 2.40 時間及び 4.22 時間増加した（2.7.3.3.3.1.2.1.1 項参照）。以上の結果は，日本人集団の標準化した 1 日あたりの平均オン及びオフ時間の改善がおおよそ全体集団と同様であったこと，及び症状の改善が持続していたことを示している。

以上の成績は，進行期パーキンソン病患者を対象としたデュオドーパの試験結果と同様であり [1]，臨床的意味のある改善と考えられた。

1.8.2.2.2 安全性

全般的に，ABBV-951 の全身性の安全性プロファイルは，レボドパ含有製剤で確立された安全性プロファイルとおおむね一致していた。注入部位の有害事象は，送達システムを使用した ABBV-951 の皮下投与経路に起因して認められたが，ほとんどが非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であり，治療により又は無治療で消失した。これは，アポモルヒネ持続皮下注治療で見られる注入部位有害事象とおおむね同様であった。幻覚及び精神病は，日本人集団において割合が高かったが，それを除いて，安全性プロファイルは，全体集団と日本人集団は同様であった。

M15-741 試験では，全体集団（244 例）の投与期間中の有害事象が 230 例（94.3%）報告された（2022 年 3 月 2 日カットオフ）。大部分の有害事象が非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象が 63 例（25.8%）報告された。63 例（25.8%）が重度の有害事象を発現した。死亡に至った有害事象が 3 例（1.2%）発現したが，いずれも治験責任医師によって ABBV-951 と関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象が 63 例（25.8%）報告された。

発現割合が 10%以上の有害事象は，多くが注入部位有害事象であった（紅斑，結節，蜂巣炎，浮腫，疼痛，反応，及び膿瘍）。発現割合が 10%以上のその他の有害事象は，幻覚，転倒，不安，及び浮動性めまいであった（2.7.4.2.1.2.1 項参照）。

特に注目すべき有害事象のうち，注入部位感染は，被験者の 35.2%（86/244 例）で報告された。

また，注入部位非感染反応は，被験者の 82.0%（200/244 例）で報告された。大多数の注入部位有害事象は，非重篤で，重症度が軽度又は中等度，転帰は回復であった。死亡に至った又は生命を脅かす注入部位有害事象は報告されなかった。

日本人集団（27 例）での有害事象の発現割合は，すべての有害事象が 92.6%（25 例），重篤な有害事象が 25.9%（7 例），死亡に至った有害事象が 0.0%（0 例），投与中止に至った有害事象が 25.9%（7 例）であった。特に注目すべき有害事象として注入部位感染は，日本人集団の 18.5%（5/27 例）の被験者で報告された。注入部位非感染反応は，日本人集団の 74.1%（20/27 例）の被験者で報告された。また，全体集団と異なる傾向として幻覚及び精神病は，全体集団では被験者の 25.0%（61/244 例）で報告されたところ，日本人集団の 44.4%（12/27 例）の被験者で報告された。

全体集団と同様に，日本人集団においても，多くの注入部位有害事象は，非重篤で，重症度は軽度又は中等度，転帰は回復であった。幻覚に関して，発現割合は全体集団と比較して日本人集団では高かったが，重症度や転帰は全体集団と比較して異なることはなかった。

1.8.2.2.3 まとめ

M17-220 試験の結果によって，ABBV-951 とデュオドーパの PK の類似性が示され，ABBV-951 がデュオドーパと同様の有効性を示すと期待されることが支持された。また，M15-741 試験の結果，標準化されたオフ及びオン時間の改善もデュオドーパと同程度であることが示された。

さらに，M15-741 試験の結果，全般的に，ABBV-951 の全身性の安全性プロファイルは，レボドパ含有製剤で確立された安全性プロファイルと一致していた。注入部位の有害事象は，薬剤送達システム及び皮下投与経路のために認められ，ほとんどが非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であり，治療により又は無治療で消失した。ABBV-951 で認められた注入部位の有害事象は，他の皮下注治療で認められる有害事象と同様であった。

1.8.2.2.4 参考文献

1. Murata M, Mihara M, Hasegawa K, et al. Safety and efficacy of levodopa-carbidopa instesitnal gel: results from an open-label extension study in Japanese, Korean and Taiwanese patients with advanced Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord. 2018:11:1-11.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）

1.8.3.1.1 用法及び用量（案）

本剤投与前の経口レボドパ量に応じて 1 時間あたりの注入速度を設定し，24 時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には，持続投与開始前に負荷投与を行う。なお，必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

通常，成人には，本剤を 0.15～0.69 mL/時間（レボドパ換算量として約 26～117 mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤 0.6～2.0 mL（レボドパ換算量として約 100～350 mg）を投与する。追加投与は本剤を 1 回あたり 0.1～0.3 mL（レボドパ換算量として約 17～51 mg）で投与する。

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

1.8.3.1.2 用法及び用量に関連する注意（案）

各文頭の数字は，添付文書（案）（1.8.1 項）の項番号を示す。

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

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

7.3 本剤の投与は以下に従い行うこと。

7.3.1 レボドパ量の算出

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

7.3.2 持続注入速度の決定

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

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

表 1.　　本剤の 1 時間ごとの推奨開始注入速度

覚醒時間（16時間）に投与したすべての経口レボドパ含有製剤に基づくレボドパ量（mg）	24時間投与における，本剤の推奨開始注入速度 （mL/時間）[1)]
400 未満	0.15
400-499	0.15-0.17
500-599	0.17-0.20
600-699	0.20-0.24
700-799	0.24-0.27
800-899	0.27-0.30
900-999	0.30-0.34
1000-1099	0.34-0.37
1100-1199	0.37-0.40
1200-1299	0.40-0.44
1300-1399	0.44-0.47
1400-1499	0.47-0.51
1500-1599	0.51-0.54
1600-1699	0.54-0.57
1700-1799	0.57-0.61
1800-1899	0.61-0.64
1900-1999	0.64-0.68
2000 以上	0.69

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

7.3.3 負荷投与量の決定

(1) 本剤の投与は，患者のオフ状態，オン状態のいずれの状態でも開始できる。オン状態で本剤の投与を開始する場合，負荷投与なしに持続投与を開始することができる。

(2) 患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合（又はポンプが 3 時間以上停止しており，かつレボドパ含有製剤を服用していない場合）は，症状を速やかにコントロールするために，持続投与を開始する直前に負荷投与を行う。負荷投与は，ポンプの機能又は経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤のいずれで実施してもよい。なお、負荷投与量は、本剤での治療開始前の 1 日のうち最初の経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤の投与量に基づき決定する。

ポンプに設定する本剤の推奨負荷投与量（mL）及びおおよそのレボドパ換算量（mg）を表 2 に示す。

表 2.　　本剤の推奨負荷投与量

本剤の負荷投与量（mL）	おおよそのレボドパ換算量（mg）
0.6	100
0.9-1.2	150-200
1.5-1.8	250-300
2.0	350
本剤0.1 mL中にホスレボドパ24 mgを含有する（レボドパとして約17 mgに相当）。 ポンプは0.1 mL単位で負荷投与量を設定することができる。	

7.3.4 持続注入速度の調節

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

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

7.3.5 追加投与

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

表 3. 本剤の追加投与量の選択肢

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

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

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

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

用法（案）は，デュオドーパ配合経腸用液（以下「デュオドーパ」）の用法の枠組みと同様で，ABBV-951 投与前の経口レボドパ（以下「LD」）量に応じて初回投与量を決定し，負荷投与ののち持続投与する。その後は患者の症状により，投与量を調節する。なお，必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。

ABBV-951 の初回 1 日投与量は，ABBV-951 投与開始前の覚醒時間（16 時間）の経口 LD 量を考慮し，その量を 24 時間に増加させるという方法で決定することとした。1 日投与量は，1 時間あたりの注入速度に変換し，24 時間持続皮下投与することとした。16 時間より長い又は短い

覚醒時間に基づき LD 量を算出する場合，16 時間の LD 量に調整することとした。16 時間に調整するためには，患者の通常の覚醒時間で LD 量を割り 16 を乗ずる。本剤の投与をオフ状態で開始する場合には，投与開始時に負荷投与を行うことができる。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とした。

ABBV-951 初回注入速度の 1 時間あたり注入速度への変換アルゴリズムは，24 時間にわたり運動症状を十分にコントロールできる量として，本剤投与時の LD に対するデュオドーパ投与時の LD のバイオアベイラビリティ（ = 0.92），LDP 中の LD の分子量（LDP:LD = 1.41:1），製剤の濃度（240 mg LDP / mL），及び 24 時間曝露が考慮されている。

安定した LD 濃度及び症状コントロールを速やかに達成するため，負荷投与に関しては，M15-741 及び M15-737 試験と同様に経口 LD/カルビドパ水和物（以下「CD/LD」）製剤を用いて行う，又は M15-736 試験と同様にポンプの機能を用いて負荷投与を行うことができるとした。

追加投与機能は，オープンラベル試験の M15-741 及び M15-737 試験で使用可能となっていた。

以上，用法（案）については，評価試験において実際に行われた方法に従って設定した。

ABBV-951 は，0.15～0.69 mL/時間で持続投与することとし，負荷投与を行う場合は， 0.6～2.0 mL を投与することとした。1 回あたりの追加投与は 0.1～0.3 mL とした。また，持続及び追加投与量は症状により適宜増減するが，その投与量は，オン時間を最大にし，同時にオフ時間並びに日常生活に支障をきたすジスキネジアを伴うオンの回数及び時間を最小にする臨床反応が達成できるように，最適な用量に調節される。1 日総投与量は 16.67 mL を超えないこととした。

持続投与の用量 0.15～0.69 mL/時間は，M15-736 試験で用いた持続投与の用量（0.15～1.04 mL/時間），M15-741 及び M15-737 試験で用いた持続投与の用量（0.17～1.04 mL/時間；下限が 0.17 mL/時間であるのは，送達システムの技術的な限界による），臨床試験における 1 日最大投与量 LD 換算量の分布，及びデュオドーパの 1 日総 LD 投与量 2000 mg の定常状態との比較に基づいている。なお，市販後に本剤の投与に用いるポンプは，M15-736 試験で用いたポンプである。

負荷投与の本剤 0.6～2.0 mL は，LD 換算量にして約 100～350 mg である。M15-736 試験では，LD 量 100 mg 刻みとし，ほとんどの PD 患者の 1 日の初回投与量をカバーしている LD 量 100 mg～400 mg（ABBV-951 の用量では 0.6～2.2 mL）を使用したが，患者利便性及び安全性担保のため，及びアドバイザリーボードの助言を考慮し，50 mg 刻みとし，100 mg～350 mg（ABBV-951 の用量では 0.6 mL～2.0 mL）の範囲で適宜調整できることとした。

追加投与量の 0.1～0.3 mL は，M15-741 及び M15-737 試験で実際に使用された用量と同様で，市販のポンプの仕様に合わせた用量設定である。M15-741 及び M15-737 試験での設定はデュオドーパ追加投与量及び実臨床を参考に決定した。

1 日最大投与量 LD 換算量として 2840 mg（ホスレボドパとして 4000 mg）は，LD 1 日総投与量 2000 mg と同水準である。また，LD 1 日投与量 2840 mg は，M15-741 試験の被験者の約 90%をカバーしている。1 時間あたりの最大注入速度 0.69 mL で 24 時間投与された場合，1 日最大用

量は 16.67 mL/日である。また，臨床試験で設定した 1 日最大用量 25 mL 投与時に含まれるホスカルビドパ 300 mg における，ヒドラジンの規格値（525 µg/日）は，ベネフィット・リスクバランスを踏まえると受け入れ可能と考える（2.6.6.9.4.1 項参照）ため，1 日最大用量を 16.67 mL とした場合も同様に受け入れ可能と考える。なお，全体集団における 1 日最大 LD 量は，M15-741 試験では 3838.0 mg，M15-737 試験では 3968.2 mg，M15-736 試験では 3887.5 mg，日本人集団における 1 日最大 LD 量は，M15-741 試験では 1950.7 mg，M15-737 試験では 2304.9 mg であった。

以上，用量（案）については，評価試験において実際に行われた方法，投与量の分布，及びデュオドーパにおける定常状態との比較を加味して設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

各文頭の数字は，添付文書（案）（1.8.1 項）の項番号を示す。

7.1 本剤の投与には，治験で使用した医療機器を用いることで有効性及び安全性が担保されると考えたため，専用品を使用することとした。

7.2 治験において本剤の投与開始時に使用していた LD 含有製剤及び COMT 阻害剤を中止したため，同様に中止することとした。

7.3.1 本剤投与前の LD 量の算出のためには本剤の LD 換算量とデュオドーパを含む LD 含有製剤の LD 量は同量とした。また，COMT 阻害剤を使用していた場合は，Tomlinson らの論文を参考に 1.33 を乗ずることとした[1]。

7.3.2 注入速度の決定は，M15-741 及び M15-737 試験（最低速度 0.17 mL/時間），並びに M15-736 試験（最低速度 0.15 mL/時間）で投与した方法に準じたが，患者利便性を考慮し，低速下限値の 0.15 mL/時間を推奨開始注入速度に含めた。注入速度の計算根拠は 1.8.3.2 項 用法及び用量（案）の設定根拠に前述したとおりである。

7.3.3 オン状態から本剤を開始する場合，必ずしも負荷投与は必要ないと判断した。オフ状態から投与を開始するもしくはポンプを中断して 3 時間以上経過し，かつその間にレボドパ含有製剤を服用していない場合は，速やかに症状のコントロールを行うため，負荷投与を行ったほうが良い。その際，M15-736 試験で行ったポンプによる負荷投与及び M15-741 試験で行った経口 CD/LD 製剤による負荷投与のどちらを行ってもよいこととした。表 2 の推奨負荷投与量の根拠は，1.8.3.2 項 用法及び用量の設定根拠に前述したとおりである。

7.3.4 必要 LD 量は個々の患者によって異なるため，症状に応じて医師が投与速度を調節できることとした。注入速度はポンプの仕様に合わせて 0.01 mL/時間単位で調節できることとした。

追加の注入速度については，M15-741 及び M15-737 試験において，医師の判断により基本となる注入速度の ± 20 %（必要に応じて治験依頼者と相談した後 20 %を超える差の速度も使用された）で，追加の注入速度が使用され，安全性及び有効性を確認したため，添付文書案でも同様に設定した。安全確保の観点から追加の注入速度の設定は医師が行い，医師が設定した範囲で，追加の注入速度への切り替えを患者が行うこととした。

7.3.5 追加投与は，M15-741 及び M15-737 試験で使用した 5 つの用量（LD 換算量で 20～50 mg）の中から医師が患者に最適と判断した用量を選択し設定する。デュオドーパと同様に，M15-741 及び M15-737 試験でも実施されたように，24 時間以内に 5 回以上追加投与が行われた場合，基本注入速度の増加を考慮することとした。

7.4 1 時間未満の短時間の中断であれば追加の処置不要，1 時間以上中断した場合は，輸液セットの汚染や閉塞のリスク低減のため，輸液セットの交換，3 時間を超えて中断した場合は負荷投与の実施が推奨される，以上 3 点は M15-741 及び M15-737 試験で実施したとおりである。また，24 時間超中断した場合に，症状コントロールのため経口 LD 含有製剤を使用していたのも M15-741 及び M15-737 試験と同様である。なお，ABBV-951 の投与を 3 時間以上中断し，かつ他の LD 含有製剤を投与していない場合には，負荷投与が推奨されることから，「ポンプが 3 時間以上停止しており，かつレボドパ含有製剤を服用していない場合」は負荷投与を行うこととした。

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

以上，用法及び用量に関連する注意（案）は，M15-741，M15-737 及び M15-736 試験で設定して実施した注意事項に基づいている。

1.8.3.4 参考文献

1. Tomlinson C et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. Movement Disorders 2010;25(15):2649-53.

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
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 閉塞隅角緑内障の患者［眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。］［8.7、11.1.6 参照］ 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 レボドパの動物実験において，レボドパは末梢におけるノルアドレナリンへの代謝，それに基づくαアドレナリン受容体刺激作用により散瞳等をもたらすとの報告があるため設定した。 2.2 このような患者では重篤な過敏症を発現するおそれがあることから，一般的な注意事項として設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 1.8.3 参照	1.8.3 参照
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与にあたっては、パーキンソン病治療に精通し、本剤の投与システムについて十分な知識のある医師又はその指導の下で、本投与システムの使用が適切と判断される症例においてのみ使用すること。患者が投与システムについて理解し使用できることを確認すること。 8.2 本剤の投与を受けた患者において、注入部位反応及び注入部位感染が報告されている。本剤を調製及び投与する際は、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタは単回使用とし、清潔操作（投与部位の消毒等）を行うこと。リスク低減のため、投与部位を変えながら、少なくとも 3 日ごとに新しい輸液セットを使用すること。新たな投与部位は、過去 12 日間に使用した投与部位から 2.5cm 以上離すことが望ましい。[5.1、11.1.7、17.1.1、17.1.2 参照] 8.3 本剤投与中は幻覚の発現に注意すること。特に本剤とドパミン受容体作動薬を併用した患者では幻覚がより高い頻度で発現する可能性がある。幻覚があらわれた場合は、本剤の減量や中断等を検討すること。[11.1.2、17.1.1、17.1.2 参照]	8.1 本剤は医療機器を組み合わせた投与システムとして使用されることから，パーキンソン病治療に精通し，本投与システムについての専門知識を有する医師又はその監督の下で使用される必要があるため設定した。また，本剤の使用にあたっては，患者の管理能力が重要と考えられるため，注意喚起を記載した。 8.2 本剤の臨床試験において投与部位に関連した副作用が報告されていることから，これらの副作用の発現を避けるため，投与部位及び投与方法に関する注意事項として設定した。 8.3 本剤の臨床試験において，特にドパミン受容体作動薬を併

8.4 ニューロパチーがあらわれることがあるため、本剤投与中は、関連症状（感覚障害等）に注意し、必要に応じて神経伝導検査の実施や必要なビタミン等の補充を考慮すること。 8.5 溶血性貧血、血小板減少症があらわれることがあるため、定期的に血液検査を実施すること。［11.1.3 参照］ 8.6 本剤の急激な減量又は中止により悪性症候群があらわれることがあるため、本剤の減量、中止が必要な場合は、患者の状態を注意深く観察しながら用量を漸減すること。［11.1.1 参照］ 8.7 閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。［2.1、11.1.6 参照］ 8.8 前兆のない突発的睡眠、傾眠、調節障害及び注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。［11.1.4 参照］ 8.9 レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されている。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8.10 B 型モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩等）との併用に際しては、使用前に必ず B 型モノアミン酸化酵素阻害剤の添付文書を参照すること。	用した患者で幻覚の発現割合が高かったことから，幻覚発現時は本剤の減量や中断等を検討するよう注意喚起するため記載した。 8.4 レボドパ・カルビドパ含有製剤でニューロパチーが報告されており，デュオドーパの添付文書にも重要な基本的注意として記載されていることから設定した。 8.5 レボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。 8.6 レボドパを含むドパミン作動性薬剤において悪性症候群の報告があることからレボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。 8.7 閉塞隅角緑内障のおそれのある患者においては，隅角検査や眼圧検査でモニタリングを行うことが望ましいため設定した。 8.8 レボドパ含有製剤を含むパーキンソン病治療薬において突発的睡眠が報告されていることから設定した。 8.9 レボドパ含有製剤又はドパミン受容体作動薬の投与を受けた患者において，病的賭博，病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等の衝動制御障害が報告されていることから設定した。また，レボドパ含有製剤の市販後自発報告において「ドパミン調節障

	害症候群」が報告されていることから設定した。 8.10 セレギリン等のB型モノアミン酸化酵素阻害剤は用量が増加すると MAO-B の選択的阻害効果が失われ，相対的に非選択的 MAO 阻害作用が増強するおそれがあるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者 症状が悪化するおそれがある。 9.1.2 重篤な心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 症状が悪化するおそれがある。 9.1.3 肺疾患、気管支喘息又は内分泌系疾患のある患者 症状が悪化するおそれがある。 9.1.4 慢性開放隅角緑内障の患者 眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。 9.1.5 自殺傾向など精神症状のある患者又はその既往歴のある患者 精神症状が悪化するおそれがある。 9.1.6 糖尿病の患者 血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。 9.2 腎機能障害患者 副作用の発現が増加するおそれがある。 9.3 肝機能障害患者 副作用の発現が増加するおそれがある。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ウサギ）でレボドパ・カルビドパの催奇形性が報告されている。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁分泌が抑制されるおそれがある。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。また、動物実験（ラット）でカルビドパの乳汁移行が報告されている。	9.1.1 レボドパ含有製剤において胃潰瘍，十二指腸潰瘍の悪化の報告があることから設定した。 9.1.2, 9.1.3 レボドパが末梢においてアドレナリンやノルアドレナリンに代謝され，血圧上昇，気管支収縮作用を示すおそれがあり，重篤な心疾患，肺疾患，気管支喘息やその既往歴のある患者では副作用が増加するおそれがあるため設定した。また，脳内のドパミンは下垂体においてプロラクチン等の分泌を抑制するため，内分泌作用に影響を起こす可能性があるため設定した。 9.1.4 レボドパの動物実験において，レボドパは末梢におけるノルアドレナリンへの代謝，それに基づくαアドレナリン受容体刺激作用により散瞳等をもたらすとの報告があるため設定した。 9.1.5 レボドパによるレボドパ神経伝達の賦活により，精神症状が変化するおそれがあるため設定した。

9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	9.1.6 レボドパの投与により成長ホルモンの血中濃度が上昇することが報告されている。成長ホルモンは抗インスリン様作用を有するため，糖尿病が悪化するおそれがあることから設定した。 9.2, 9.3 レボドパ含有製剤においてALT，AST上昇等の肝機能検査値異常やBUN上昇等の腎機能低下の副作用が報告されており，肝機能障害又は腎機能障害の患者では副作用が増加するおそれがあることから設定した。 9.5 妊娠中の患者における本剤の十分な使用経験はなく，安全性は確立されていない。また，動物実験（ウサギ）でレボドパ・カルビドパの催奇形性が報告されていることから設定した。 9.6 ドパミンは下垂体においてプロラクチンの分泌を抑制するため乳汁分泌が低下するおそれがあること，また，レボドパはヒト乳汁に移行することがわかっており，カルビドパは動物実験（ラット）で乳汁に移行することがわかっていることから設定した。 9.8 高齢者における一般的な注意として設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害、高度の筋強剛、不随意運動、ショック状態、精神状態変化（激越、錯乱、昏睡等）、自律神経症状、CK 上昇等があらわれ、まれに横紋筋融解症を続発するおそれがある。本剤の急激な減量又は中止は避けるとともに、このような症状が認められた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。［8.6 参照］

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

11.1.1 明確な機序はわかっていないが，レボドパを含むドパミン作動性薬剤において悪性症候群の報告があることからレボド

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

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

11.1.4 突発的睡眠（頻度不明）

前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。［8.8 参照］

11.1.5 悪性黒色腫（頻度不明）

11.1.6 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがあるので、霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。［2.1、8.7 参照］

11.1.7 注入部位感染（32.7%）

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

11.2 その他の副作用

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

パ含有製剤の添付文書を参考に設定した。

11.1.2 本剤の臨床試験において報告されていること，レボドパを含むドパミン作動性薬剤において幻覚，錯乱，抑うつ等の精神症状の報告があることからレボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。

11.1.3 レボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。

11.1.4 レボドパ含有製剤を含むパーキンソン病治療薬において突発的睡眠が報告されていることから設定した。

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

11.1.6 レボドパ含有製剤で閉塞隅角緑内障の報告があることからレボドパ含有製剤の添付文書を参考に設定した。

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

呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	呼吸困難	—	—	
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症、発疹	—	
心臓障害	—	—	動悸	—	
筋骨格系および結合組織障害	—	—	筋痙縮	—	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 12.1 ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査ではケトン体が偽陽性になる場合がある。 12.2 ブドウ糖酸化酵素法による尿検査では尿糖が偽陰性になる場合がある。	12.1 レボドパ代謝物により尿ケトン体が偽陽性になるおそれがあることから設定した。 12.2 レボドパは還元性を持つことから，ブドウ糖酸化酵素（GOD）法を利用した検査においてまれに尿糖が偽陰性になるおそれがあることから設定した。
13. 過量投与 13.1 症状 異常な不随意運動、混乱、不眠、まれに悪心、嘔吐、不整脈等が起こるおそれがある。 13.2 処置 速やかに投与を中止しポンプを外すこと。ピリドキシンは本剤の作用反転に有用でない。	13.1 ドパミンの過量投与により，異常な不随意運動，精神混乱（精神病，幻覚，多幸感，不安，抑うつ等），不眠，食欲不振，高血圧後低血圧，持続性起立性低血圧，まれに悪心，嘔吐，不整脈（洞性頻脈等）等が起こるおそれがあることから設定した。 13.2 過量投与時の処置に関する注意喚起のため設定した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 本剤の投与は専用の投与システムと組み合わせて行うため、投与システム及びその構成品（輸液ポンプ、輸液セット、シリンジ、バイアルアダプタ）について、添付文書、取扱説明書等を熟読し、これらの指示及び注意に従い適切に投与すること。 14.1.2 室温（30℃以下）での保管は 28 日間を超えないこと。 14.2 薬剤投与前の注意	14.1.1 本剤は専用の医療機器と併用する投与システムであるため，これら専用の医療機器の添付文書や説明書等を熟読し，これらの内容に従い適切に投与するよう注意喚起するため設定した。 14.1.2 本剤の保管期間，保管方法に関する注意事項として設定した。

誤操作等により、過量投与若しくは不足となる可能性があるため、本剤及び本剤の投与システムについて、投与開始前及び必要に応じて継続的に患者にトレーニングを行うこと。 14.3 薬剤投与時の注意 14.3.1 本剤は皮下にのみ投与すること。本剤は、臍から半径 5cm の部位を避け、腹部に皮下投与することが望ましい。腕又は大腿部への投与による長期の安全性及び有効性は確立していない。 14.3.2 本剤は、皮膚に異常（圧痛、あざ、発赤、硬結等）がある部位には投与しないこと。 14.3.3 本剤のバイアルは単回使用とし、バイアルの全量をシリンジに移すこと。24 時間後、シリンジ内に残薬があれば廃棄し、新しいバイアル及びシリンジに交換すること。 14.3.4 一時的に投与を中断する場合やポンプの故障や誤作動が生じた場合等に備えて、経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を常に用意しておくこと。	14.2 過量投与若しくは不足となることを防ぐため，投与前にはポンプ等の操作について十分習得する必要があるため設定した。 14.3.1, 14.3.2 投与部位に関連した副作用の発現を避けるため，投与部位及び投与方法に関する注意事項として設定した。 14.3.3 本剤の使用方法及び使用期間に関する注意事項として設定した。 14.3.4 外出先等で何らかの理由で一時的に投与中断する場合やポンプの不具合が解消されない場合等に備えて，患者には経口レボドパ・カルビドパ水和物製剤を携行し，適宜使用するよう指導する必要があるため設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。 15.2 非臨床試験に基づく情報 本剤には、ホスカルビドパの分解物であるヒドラジンが含有されている可能性があり、ヒドラジンは動物試験において遺伝毒性及びがん原性を示すことが報告されている。	15.1 これら薬剤はドパミン作動性神経においてレボドパと作用が拮抗するため，パーキンソン病によるジスキネジアの悪化のおそれがあり，遅発性ジスキネジアが相加的に増悪，顕性化するおそれあるため設定した。 15.2 本剤含有のヒドラジンによって臨床的な影響が生じるかどうかはわかっていないが，ヒドラジンは動物実験において遺伝毒性が確認されているため設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

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

薬生薬審発 0807 第 1 号により通知された（令和 2 年 8 月 7 日付，登録番号：301-5-B12 及び 301-5-B13）

一般的名称
JAN（日本名）：ホスレボドパ
JAN（英名）：Foslevodopa

一般的名称
JAN（日本名）：ホスカルビドパ水和物
JAN（英名）：Foscarbidopa Hydrate

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

Recommended INN として List 82 WHO Drug Information, Vol. 33, No.3, 2019, P639 に収載されている。

INN 収載名称：foslevodopa
INN 収載名称：foscarbidopa

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	化学名：3-Hydroxy-*O*-phosphono-L-tyrosine （別名：ホスレボドパ）及びその製剤	化学名：(2*S*)-2-Hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate （別名：ホスカルビドパ水和物）及びその製剤
構造式	図 1.10-11 のとおり	図 1.10-22 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 1 時間あたりの注入速度を設定し、24 時間持続皮下投与する。患者がオフ状態で本剤の投与を開始する場合には、持続投与開始前に負荷投与を行う。なお、必要に応じて持続投与中に追加投与を行うことができる。 通常、成人には、本剤を 0.15～0.69mL/時間（レボドパ換算量として約 26～117mg/時間）で持続投与する。負荷投与を行う場合は本剤 0.6～2.0mL（レボドパ換算量として約 100～350mg）を投与する。追加投与は本剤を 1 回あたり 0.1～0.3mL（レボドパ換算量として約 17～51mg）で投与する。 本剤の投与量は症状により適宜増減するが、1 日総投与量は 16.67mL（レボドパ換算量として 2840mg）を超えないこと。	
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量	原体：ホスレボドパ・ホスカルビドパ水和物 製剤：ヴィアレブ配合持続皮下注（10 mL 中にホスレボドパ 2400 mg 及びホスカルビドパ 120 mg（無水物として）を含有）	
毒性	急性 単回投与毒性試験は実施していない。 亜慢性	

動物種	投与期間	投与経路	ホスレボドパ・ホスカルビドパ投与量（mg/kg/日） 下線：無毒性量	主な所見
ラット	4 週間	静脈内	0/0，100/25，250/62.5，<u>500/125</u>	毒性変化ではない摂餌量減少，体重減少，中枢神経系の一般状態の変化
サル	4 週間	静脈内	0/0，100/25，<u>200/50</u>，300/75	300/75 mg/kg/日群における中枢神経系の一般状態の毒性変化
イヌ	13 週間	皮下	0/0，<u>576/28.8 mg/日</u>	毒性変化ではない嘔吐，注射部位の浮腫の発現頻度増加，摂餌量減少，体重減少

副作用	国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現率 277/318 = 87.1% 副作用の種類　例数 (発現率) 注入部位非感染反応　233 (73.3%) 注入部位感染　104 (32.7%) 幻覚　65 (20.4%) ジスキネジア　24 (7.5%) 浮動性めまい　23 (7.2%) 体重減少　18 (5.7%) 悪心　16 (5.0%) オンオフ現象　16 (5.0%) 不眠症　15 (4.7%) 他
会社	アッヴィ合同会社

図 1.10-11.　ホスレボドパの化学構造

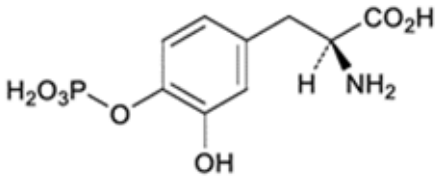
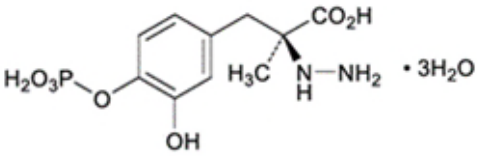


図 1.10-22.　ホスカルビドパ水和物の化学構造



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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	－	－	海外	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	－	－	海外	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	－	－	海外	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	－	－	海外	評価
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Drug Substance Control Strategy	－	－	海外	評価
3.2.S.2.2-2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials	－	－	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3 Control of materials, raw material specifications, foslevodopa	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-2	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-3	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates for Stage 1 Intermediate	－	－	海外	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development Evolution of Clinical Processes	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	－	－	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	―	―	海外	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	―	―	海外	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedure Overview	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Determination of Solution Color by UV-Vis Colorimetry for Foslevodopa Drug Substance Procedure (RTM.I1844)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Determination of Assay and Identification of Foslevodopa Drug Substance by HPLC Procedure (RTM.C6425)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Identification of Foslevodopa [redacted] by [redacted] Procedure (RTM.I1843)	―	―	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2 Determination of Residual Solvent in Foslevodopa Drug Substance by Headspace GC Procedure (RTM.C6427)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-6	3.2.S.4.2 Determination of Related Substances and Degradation Products in Foslevodopa Drug Substance by HPLC Procedure (RTM.C6426)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-7	3.2.S.4.2 Determination of Early Eluting Impurities in Foslevodopa Drug Substance by HPLC Procedure (RTM.C6428)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-8	3.2.S.4.2 Determination of Chiral Purity in Foslevodopa Drug Substance by HPLC Procedure (RTM.C6429)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-9	3.2.S.4.2 Determination of [redacted] in Foslevodopa Drug Substance by Headspace GC-MS Procedure (RTM.C6430)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-10	3.2.S.4.2 Determination of Elemental Impurities in Foslevodopa Drug Substance by ICP-MS Procedure (RTM.C6433)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Overview	―	―	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Validation of Solution Color Procedure, RTM.I1844	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Assay and Identification Procedure, RTM.C6425	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation of Identification of Foslevodopa [redacted] by [redacted] RTM.I1843	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3 Validation of Residual Solvent Procedure, RTM.C6427	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3 Validation of Impurities Procedure, RTM.C6426	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3 Validation of Early-Eluting Impurities Procedure, RTM.C6428	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3 Validation of Chiral Purity Procedure, RTM.C6429	－	－	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3 Validation of [redacted] Procedure, RTM.C6430	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-10	3.2.S.4.3 Validation of Elemental Impurity Procedure, RTM.C6433	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-11	3.2.S.4.3 Verification of Total Aerobic Microbial Count and Total Combined Yeasts & Molds Count in Foslevodopa Drug Substance Procedures	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-12	3.2.S.4.3 Verification of Bacterial Endotoxins Test Procedure	－	－	海外	評価
3.2.S.4.4-1	3.2.S.4.4 Batch Analyses	－	－	海外	評価
3.2.S.4.4-2	3.2.S.4.4 Batch Analyses - Legacy Analytical Procedures	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Overview	－	－	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.5-2	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Description and Solution - Clarity and Color	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-3	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Identification	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-4	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Assay	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-5	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Residual Solvent	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-6	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Impurities	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-7	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Elemental Impurities	―	―	海外	評価
3.2.S.4.5-8	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Compendial	―	―	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.5-9	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Category 3 Critical Quality Attributes (CQAs)	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-10	3.2.S.4.5 Justification of Specification - Non-Critical Quality Attributes	－	－	海外	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価
3.2.S.6-1	3.2.S.6 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.S.6-2	3.2.S.6 Specification for PE Bag (CMS.S.20060130)	－	－	海外	評価
3.2.S.6-3	3.2.S.6 Specification for PE Bag (SCM-189-907-00)	－	－	海外	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	－	－	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 24 Months	—	—	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-12	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 24 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-13	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-14	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-15	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-16	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-17	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-18	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-19	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-20	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-21	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 30°C/65%RH at 18 Months	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-22	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 40°C/75%RH at 6 Months	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-23	3.2.S.7.3 Temperature Cycling Stability of Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-24	3.2.S.7.3 Temperature Cycling Stability of Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-25	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 50°C/75% of Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-26	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 50°C/75% Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-27	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 50°C/75% Batch [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（Foslevodopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-28	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 50°C/75% Batch [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-29	3.2.S.7.3 Photostability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-30	3.2.S.7.3 Photostability of Batch [redacted] in Quartz Container	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	－	－	海外	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	－	－	海外	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	－	－	海外	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	－	－	海外	評価
3.2.S.2.2-1	3.2.S.2.2 Drug Substance Control Strategy	－	－	海外	評価
3.2.S.2.2-2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3 Control of materials, raw material specifications, foscarbidopa	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-2	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates, [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.2.4-3	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates for Stage 1 Intermediate	－	－	海外	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development Evolution of Clinical Processes	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	－	－	海外	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	－	－	海外	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	－	－	海外	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedure Overview	－	－	海外	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Determination of Solution Color and Clarity of Foscarbidopa Drug Substance Procedure (RTM.C6534)	－	－	海外	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Determination of Identification, Assay, and Impurities by HPLC Procedure (RTM.C6459)	－	－	海外	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Determination of Residual Solvent in Foscarbidopa Drug Substance by Headspace GC Procedure (RTM.C6435)	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-5	3.2.S.4.2 Determination of Hydrazine in Foscarbidopa Drug Substance by HPLC Procedure (RTM.C6460)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-6	3.2.S.4.2 Determination of [redacted] in Foscarbidopa Drug Substance by Ion Chromatography Procedure (RTM.C6461)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-7	3.2.S.4.2 Determination of Water Content in Foscarbidopa by Coulometric Karl Fischer Titration Procedure (RTM.C6458)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-8	3.2.S.4.2 Determination of Elemental Impurities in Foscarbidopa Drug Substance by ICP-MS Procedure (RTM.C6462)	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Overview	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Validation of Assay, Identification, and Impurities Procedure, RTM.C6459	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Residual Solvent Procedure, RTM.C6435	―	―	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation of Hydrazine Impurity Procedure, RTM.C6460	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-5	3.2.S.4.3 Validation of [redacted] Procedure, RTM.C6461	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-6	3.2.S.4.3 Validation of Water Content Procedure, RTM.C6458	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-7	3.2.S.4.3 Validation of Elemental Impurity Procedure, RTM.C6462	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-8	3.2.S.4.3 Verification of Total Aerobic Microbial Count and Total Combined Yeasts and Molds Count in Foscarbidopa Drug Substance Procedures	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-9	3.2.S.4.3 Verification of Bacterial Endotoxin Procedure	－	－	海外	評価
3.2.S.4.4-1	3.2.S.4.4 Batch Analyses	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.4-2	3.2.S.4.4 Batch Analyses - Legacy Analytical Procedures	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-1	3.2.S.4.5 Justification of Specification Overview	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-2	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Description and Solution	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-3	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Identification	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-4	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Assay	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-5	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Residual Solvents	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-6	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Impurities	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.5-7	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Water Content	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-8	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Elemental Impurities	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-9	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Compendial Analytical Procedures	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-10	3.2.S.4.5 Justification of Specification – Category 3 Critical Quality Attributes (CQAs)	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5-11	3.2.S.4.5 Justification of Specification - Non-Critical Quality Attributes	－	－	海外	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価
3.2.S.6-1	3.2.S.6 Container Closure System	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.6-2	3.2.S.6 Specification for PE Bag (CMS.S.20060130)	－	－	海外	評価
3.2.S.6-3	3.2.S.6 Specification for PE Bag (SCM-189-907-00)	－	－	海外	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	－	－	海外	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	－	－	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-12	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-13	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-14	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-15	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 6 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-16	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-17	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 6 Months	—	—	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（Foscarbidopa）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-18	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 5°C at 18 Months	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-19	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] in Double Polyethylene Bags at 25°C/60%RH at 6 Months	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-20	3.2.S.7.3 Temperature Cycling Stability of Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-21	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 30°C/75% of Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-22	3.2.S.7.3 Temperature Excursion Stability at 30°C/75% Batch [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-23	3.2.S.7.3 Photostability of Batch [redacted] in Quartz Container	―	―	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition	－	－	海外	評価
3.2.P.2	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development	－	－	海外	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components	－	－	海外	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	－	－	海外	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	－	－	海外	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Suitability of Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	－	－	海外	評価
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	－	－	海外	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	－	－	海外	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Analytical Procedure for [redacted] and Container Closure Integrity for Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion (RTM.P1496)	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4 Validation of [redacted] and Container Closure Integrity Procedure	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.P.4-1	3.2.P.4 Specifications - Sodium Hydroxide Solution, 10N	－	－	海外	評価
3.2.P.4-2	3.2.P.4 Justification of Specifications - 10N Sodium Hydroxide Solution	－	－	海外	評価
3.2.P.4-3	3.2.P.4 Specifications - Hydrochloric Acid, 37%	－	－	海外	評価
3.2.P.4-4	3.2.P.4 Justification of Specifications - Hydrochloric Acid, 37%	－	－	海外	評価
3.2.P.4-5	3.2.P.4 Specifications - Compendial Excipients	－	－	海外	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Color by Spectrophotometry for Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion (RTM.C6549)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Assay and Identification of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion by HPLC (RTM.C6550)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Related Substances and Degradation Products in Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion by HPLC (RTM.C6551)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-5	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Degradation Products in Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion by UHPLC (RTM.C6552)	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.2-6	3.2.P.5.2 Analytical Procedure for Determination of Hydrazine in Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion by GC (RTM.C6553)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Color Procedure (RTM.C6549)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Assay and Identification Procedure (RTM.C6550)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of Related Substances and Degradation Products Procedure (RTM.C6551)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Validation of Determination of Targeted Degradation Products by UHPLC Procedure (RTM.C6552)	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3 Validation of Hydrazine Procedure (RTM.C6553)	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-7	3.2.P.5.3 Verification of Sterility Analytical Procedure	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-8	3.2.P.5.3 Verification of Bacterial Endotoxins Analytical Procedure	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4 Batch Analyses	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4-2	3.2.P.5.4 Batch Analyses Legacy Analytical Procedures	－	－	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specifications Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Description, Solution Clarity, and Instrumental Color	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Identification	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-4	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Assay	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-5	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Degradation Products	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-6	3.2.P.5.6 Justification of Specification for Hydrazine	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-7	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Container Closure Integrity	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-8	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Compendial	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-9	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for Category 3 Critical Quality Attributes	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.P.7-2	3.2.P.7 Specification for 10R Glass Vial (CMS.021164)	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3	3.2.P.7 Specification for 20 mm Bromobutyl Stopper (CMS.021166)	－	－	海外	評価
3.2.P.7-4	3.2.P.7 Specification for Aluminum Crimp Cap (CMS.026913)	－	－	海外	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	－	－	海外	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	－	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 25°C/60%RH at 9 Months and [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 25°C/60%RH at 9 Months and [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 25°C/60%RH at 9 Months and [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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 9 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 12 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 9 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 12 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 9 Months followed by [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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 12 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial at 5°C at 18 Months followed by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Temperature Excursion Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in 10R Glass Vial	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Temperature Cycling Stability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Photostability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in Upright Glass Vials	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Photostability of Foslevodopa/Foscarbidopa Solution for Infusion Batch [redacted] in Inverted Glass Vials	－	－	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

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	[redacted]	-	海外	-
-	[redacted]	-	海外	-
-	IARC Monographs - Hydrazine	-	海外	-
-	[redacted]	-	海外	-
-	[redacted]	-	海外	-
-	[redacted]	-	海外	-

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

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.2-1	Study RD160167 In Vitro Pharmacology: Study of A-21236.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	海外	評価
4.2.1.2-2	Study RD160174 In Vitro Pharmacology: Study of A-39432.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	海外	評価
4.2.1.2-3	Study RD160177 In Vitro Pharmacology: Study of A-1591706.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	海外	評価
4.2.1.2-4	Study RD160178 In Vitro Pharmacology: Study of A-1610308.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	海外	評価
4.2.1.2-5	Study RD160179 In Vitro Pharmacology: Study of A-1591707.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	海外	評価
4.2.1.2-6	Study RD160180 In Vitro Pharmacology: Study of A-1610304.0	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	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

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.3-1	Study RD160065 A Neurobehavioral Safety Evaluation of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate (ABBV-951) Administered as a Continuous Intravenous Infusion in Rats	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-2	Study RD201191 Effect of A-39432.0 (Carbidopa) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells TX20-107 RD201191	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-3	Study RD201192 Effect of A-1610308.0 (4'-Carbidopa Phosphate) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells TX20-108 RD201192	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-4	Study RD201193 Effect of A-21236.0 (Levodopa) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells TX20-109 RD201193	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-5	Study RD201194 Effect of A-1591706.0 (4'-Levodopa Phosphate) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells TX20-110 RD201194	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-6	Study RD160102 Effects of A-1591706.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog RD160102	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考

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

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.3-7	Study RD160091 Effects of A-21236.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog RD160091	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.1.3-8	Study RD160107 Effects of A-1610308.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog RD160107	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.1.3-9	Study RD160106 Effects of A-39432.0 on Cardiovascular and Hemodynamic Function in the Anesthetized Dog RD160106	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.1.3-10	Study RD160066 A Cardiovascular Safety Evaluation of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate (ABBV-951) Administered as a Continuous Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.1.3-11	Study RD160064 A Respiratory Safety Evaluation of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate (ABBV-951) Administered as a Continuous Intravenous Infusion in Rats	20[redacted]年[redacted]月～2 0[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.1-1	Study Drug Metabolism Memo No. 02 Analytical Methods for the Measurement of A-1591706, Levodopa, A-1610308 and Carbidopa from In Vivo and In Vitro Samples	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.1-2	Study RD160491 Amended Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1591706 and A-1610308 and A-21236 and A-39432 in Treated Rat Plasma K2 EDTA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.1-3	Study RD200655 Validation Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1591706 and A-1610308 and A-21236 and A-39432 in Treated Rat Plasma K2 EDTA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.1-4	Study RD160449 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-21236 and A-1591706 and A-39432 and A-1610308 in Treated Dog Plasma K2 EDTA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.1-5	Study RD190252 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-21236 and A-1591706 and A-1610308 and A-39432 in Dog Plasma K2 EDTA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.1-6	Study RD160427 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1591706 and A-1610308 and A-21236 and A-39432 in Treated Monkey Plasma K2 EDTA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.2-1	Study Drug Metabolism Memo No. 01 A-1591706 Permeability in MDCK-MDR1 Cells	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，ドイツ	海外	評価
4.2.2.2-2	Study Drug Metabolism Memo No. 01 Permeability of A-1610308 in MDCK-MDR1 Cells	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，ドイツ	海外	評価
4.2.2.2-3	Study RD160383 Preclinical Pharmacokinetic Summary of A-1591706 and A-1610308 in Rat, Dog, Monkey and Minipig	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.2-4	Study RD160554 Preclinical Pharmacokinetic Summary of Levodopa and Carbidopa in Rat, Dog, Monkey and Minipig	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.2-5	Study RD200920 Toxicokinetics of Foslevodopa, Foscarbidopa, Levodopa and Carbidopa following Continuous Intravenous or Subcutaneous Infusions of Foslevodopa/Foscarbidopa in Sprague-Dawley Rats, Beagle Dogs and Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.3-1	Study RD200970 Determination of the Unbound Fraction of A-1591706 in Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.3-2	Study RD200971 Determination of the Unbound Fraction of A-1610308 in Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.6-1	Study RD160381 Assessment of Inhibitory Effects on Drug Metabolizing Enzyme Activity by A-1591706	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.6-2	Study RD160387 Assessment of Inhibitory Effects on Drug Metabolizing Enzyme Activity by A-1610308	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.6-3	Study RD200919 Assessment of Cytochrome P450 mRNA Induction by A-1591706 in Cultured Human Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.6-4	Study RD200921 Assessment of Cytochrome P450 mRNA Induction by A-1610308 in Cultured Human Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.6-5	Study RD160382 A-1591706: In Vitro Drug Transporter Assessment	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.2.6-6	Study RD160388 A-1610308: In Vitro Drug Transporter Assessment	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.2-1	Study RD151291 A-1591706/A-1610308: A 14-Day Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in Sprague Dawley Rats TA15-210 RD151291	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	参考
4.2.3.2-2	Study RD151302 Amended Report A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate: A 4-Week Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in Sprague Dawley Rats TA15-212 RD151302	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.2-3	Study RD151363 A-1591706/A-1610308: A 5-Day Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in Male Cynomolgus Monkeys with a 3-Day Post-Dose Recovery TC15-209 RD151363	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	参考
4.2.3.2-4	Study RD151292 A-1591706/A-1610308: A 14-Day Continuous Intravenous Infusion Dose Range Finding Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys TC15-211 RD151292	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	参考
4.2.3.2-5	Study RD151293 Amended A-1591706/A-1610308 Free Forms: A 4-Week Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study In Cynomolgus Monkeys TC15-213 RD151293	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.2-6	Study RD160490 A-21236 (Levodopa) Free Form/A-39432 (Carbidops) Monohydrate: A 14-Day Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Study TC15-216 RD160490	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	参考
4.2.3.2-7	Study RD180060 A 13-Week Subcutaneous Infusion Local Tolerability Study of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate Followed by a 4-Week Recovery Period in Beagle Dogs TB17-097 RD180060	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，カナダ	海外	評価
4.2.3.3.1-1	Study RD160076 Salmonella-Escherichia Coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with A-1591706.0 Free Form and A-1610308.0 Trihydrate TX15-281 RD160076	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.3.1-2	Study RD160077 Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1591706.0 Free Form and A-1610308.0 Trihydrate TX15-282 RD160077	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.3.1-3	Study RD160698 Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with A-1591706.0 Free Form and A-1610308.0 Trihydrate TX16-144 RD160698	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.3.2-1	Study RD190121 An In Vivo Micronucleus Assay of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate by Continuous Intravenous Infusion in Sprague Dawley Rats TA18-185 RD190121	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.6-1	Study RD160051 Two Day Subcutaneous Infusion Tolerability Study of A-1591706 and A-1610308 (Monophosphate Prodrugs of Levodopa and Carbidopa) in Beagle Dogs TB16-025RD160051	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.3.6-2	Study RD160212 Two to Five Day Continuous Subcutaneous Infusion Local Tolerability Study of A-1591706 Free Form and A-1610308 Trihydrate (Monophosphate Prodrugs of Levodopa and Carbidopa) in Beagle Dogs TB16-016 RD160212	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.3.6-3	Study RD160886 Two-Week Continuous Subcutaneous Infusion Tolerability Study of A-1591706 Free Form and A-1610308 Trihydrate (Monophosphate Prodrugs of Levodopa Carbidopa) in Beagle Dogs TB16-121 RD160886	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.3.6-4	Study RD161374 A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate: A 14-Day Continuous Subcutaneous Infusion Toxicity Study in Beagle Dogs TB16-223 RD161374	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，カナダ	海外	参考

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.6-5	Study RD170113 A 28-Day Continuous Subcutaneous Infusion Local Tolerability Study of A-1591706 Free Form/A-1610308 Trihydrate in Beagle Dogs TB16-224 RD170113	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，カナダ	海外	評価
4.2.3.7.6-1	Study RD191129 A GLP 13-Week Study of A-1591706 Free Form, A-1610308 Trihydrate, and Associated Impurities (co-formulated) by Subcutaneous Infusion in Beagle Dogs TB19-103 RD191129 CRL 2100-418	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.7.6-2	Study RD190390 6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with Hydrazine Monohydrate A-582 RD190390	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.3.7.6-3	Study RD191160 Investigation of the DNA repair pathways involved in repair upon hydrazine monohydrate treatment RD191160	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	参考
4.2.3.7.6-4	Study RD180858 In Vitro Transgene Mutation Assay in FE1 Cells with Hydrazine TX18-107 RD180858	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.7.6-5	Study RD180227 In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay) with Hydrazine Monohydrate TX17-195 RD180227	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.7.6-6	Study RD181285 In Vivo Mutation Assay at the cII Locus in Big Blue Transgenic C57BL/6 Mice with Hydrazine Monohydrate TD18-157 RD181285	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.7.6-7	Study RD180795 6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1776560.0; Component of the Synthetic Route of ABBV-951 TX18-147 RD180795	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	評価
4.2.3.7.6-8	Study RD190682 6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1759416.0; Component of the Synthetic Route of ABBV-951 TX19-190 RD190682	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考
4.2.3.7.6-9	Study RD200378 6-Well Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1591707.0 TX20-088 RD200378	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	AbbVie，米国	海外	参考

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.7.6-10	Study RD11884 Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1331604 TX11-132 RD11884	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.7.6-11	Study RD111023 Bacterial Reverse Mutation Assay with A-1331607 TX11-134 RD111023	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	海外	評価
4.2.3.7.7-1	Study RD161419 Compatibility/Stability of A-1591706 Free Form and A-1610308 Trihydrate in Water pH 7.4 with Material Used for Subcutaneous Infusion in Beagle Dogs TX16-241 RD161419	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，カナダ	海外	参考

第4 部（モジュール4）：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
-	Current Practices for Outpatient Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Management of Advanced Parkinson's Disease in the United States	Amjad F, Bhatti D, Davis TL, et al.	海外	Adv Ther. 2019;36(9):2233-46.
-	Molecular Dissection of Mutations at the Heterozygous Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma Cells	Applegate ML, Moore MM, Broder CB, et al.	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(1):51-5.
-	The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: Final results of a 5-year, doubleblind, levodopa-controlled study.	Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al.	海外	CNS Drugs 2004;18:733-46.
-	Evidence for In Vivo Non-Mutagenicity of the Carcinogen Hydrazine Sulfate in Target Tissues of lacZ Transgenic Mice	Douglas GR, Gingerich JD, Soper LM.	海外	Carcinogenesis. 1995;16(4):801-4.
-	Dietary Intake of Selected Minerals for the United States Population: 1999–2000	Ervin RB, Wang CY, Wright JD, et al.	海外	Adv Data. 2004(341):1-5.
-	[redacted]: 28-Day and 91-Day Toxicity Studies in the Sprague-Dawley Rat	[redacted]	海外	[redacted]

第4 部（モジュール4）：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
-	Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition	Goodman and Gilman's.	海外	Goodman and Gilman's. Ninth Edition. 1996; pp.158, 506-507, 509-511.
-	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について	PMDA/MHLW	国内	N/A
-	ICH M7ガイドライン：潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理　質疑応答集（Q&A）	PMDA/MHLW	国内	N/A
-	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について	PMDA/MHLW	国内	N/A
-	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について	PMDA/MHLW	国内	N/A
-	医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について	PMDA/MHLW	国内	N/A

第4 部（モジュール4）：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
-	医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について	PMDA/MHLW	国内	N/A
-	Tissue Distribution of Hydrazine and its Metabolites in Rats	Kaneo Y, Iguchi S, Kubo H, et al.	海外	Journal of Pharmacobio-Dynamics. 1984;7(8):556-62.
-	Consensus on the Definition of Advanced Parkinson’s Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study)	Luquin M-R, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, et al.	海外	Parkinson's Disease. 2017;2017(4047392):1-8.
-	Carcinogenicity and chronic toxicity of hydrazine monohydrate in rats and mice by two-year drinking water treatment	Matsumoto M, Kano H, Suzuki M, et al.	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 2016;76:63-73.
-	Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by selective antagonists, (+)-S 14297: Activation of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy.	Millan MJ, Peglion JL, Vian J, et al.	海外	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1995;275:885-898.

第4 部（モジュール4）：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
-	Analysis of Trifluorothymidine-Resistant (TFTr) Mutants of L5178Y/TK +/- Mouse Lymphoma cells	Moore MM, Clive D, Hozier JC, et al.	海外	Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1985;151(1):161-74.
-	Long-Term Management of Parkinson’s Disease Using Levodopa Combinations	Müller T, Möhr J-D.	海外	Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018;19(9):1003-11.
-	In Vitro and In Vivo Mammalian Mutation Assays Support a Nonmutagenic Mechanism of Carcinogenicity for Hydrazine	Nicolette J, Murray J, Sonders P, et al.	海外	Environ Mol Mutagen. 2021 Jan;62(1):4-17.
-	Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson’s disease.	Noack, C, Schroeder, C, Heusser, K, et al.	海外	Parkinonism Related Disorders 2014;20:815-8.
-	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa	Nutt JG.	海外	Mov Disord. 2008;23 Suppl 3:S580-4.
-	Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Infusion Long-term Therapy in Advanced Parkinson's Disease	Nyholm D, Klangemo K, Johansson A.	海外	Eur J Neurol. 2012;19(8):1079-85.

第4 部（モジュール4）：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
-	OECD 488: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals	OECD	海外	OECD guideline
-	Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements	Institute of Medicine.	海外	Washington, DC: The National Academies Press; 2006 1344 p.
-	Study RD181367 Derivation of a Permitted Daily Exposure (POE) Value for [redacted] ([redacted]) RD181367	AbbVie Inc.	海外	AbbVie internal report
-	Study RD190623 Pharmacokinetics of Hydrazine following Single Intravenous, Subcutaneous or Oral Doses in Female C57Bl/6 Mice	AbbVie Inc.	海外	AbbVie internal report
-	Study RD200654 Toxicology Impurity Memo for Carbidopa and Levodopa RD200654	AbbVie Inc.	海外	AbbVie internal report
-	Study RD200713 Permissible Daily Exposure Calculation for [redacted] ([redacted]) as a Pharmaceutical Impurity RD200713	AbbVie Inc.	海外	AbbVie internal report

第4 部（モジュール4）：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
-	Study RD210290 ABBV-951 Co-formulated Tox formulations Lot [redacted] (Unspiked) lot [redacted] (Spiked) for Osmolality Testing	AbbVie Inc.	海外	AbbVie internal report
-	評価書　食品中に含まれる放射性物質	食品安全性委員会	国内	N/A
-	Impact of Parkinson's Disease and its Pharmacologic Treatment on Quality of Life and Economic Outcomes	Scheife RT, Schumock GT, Burstein A, et al.	海外	Am J Health Syst Pharm. 2000;57(10):953-62.
-	Sleep Quality in Parkinson Disease: An Examination of Clinical Variables	Stavitsky K, Cronin-Golomb A.	海外	Cogn Behav Neurol. 2011;24(2):43-9.
-	The Question of Carcinogenic Effects of Hydrazine steinhoff-1988	Steinhoff D, Mohr U.	海外	Exp Pathol. 1988;33(3):133-43.
-	レボドパ / カルビドパ水和物配合経腸溶液 2.6.6 毒性試験の概要文 (R&D/15/0752)	アッヴィ合同会社	国内	N/A

第4 部（モジュール4）：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
-	Development and Characterization of a Stable Epithelial Cell Line from Muta™Mouse Lung	White PA, Douglas GR, Gingerich J, et al.	海外	Environ Mol Mutagen. 2003;42(3):166-84.
-	Anatomy and function of dopamine receptors.	Wooten GF.	海外	Parkinsonism & Related Disorders 2001;8:79-83.
-	Sleep Improvement with Levodopa/ Carbidopa Intestinal Gel Infusion in Parkinson Disease	Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al.	海外	Acta Neurol Scand. 2013;127(5):e28-32.
-	Preclinical toxicological studies of carbidopa and combinations of carbidopa and levodopa.	Zwickey RE, Peck HM, Bagdon WJ, Bokelman DL, et al.	海外	Toxicol Appl Pharmacol 1974;29:181-95.

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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.2-1	Study M17220 - A Comparative Pharmacokinetic Study of the Bioavailability of ABBV-951 and Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Plus Oral Carbidopa-Levodopa in Healthy Volunteers	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価
5.3.1.2-2	Study M18764 - A Pilot Comparative Study of the Bioavailability of Formulations of ABBV-951 and Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Healthy Volunteers	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.1.4-1	Study RD171095 Amended Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1591706 and A-1610308 in Treated Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-2	Study RD201577 Validation Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-1591706 and A-1610308 in Treated Human Plasma with K2 EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-3	Study RD171085 Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-21236 and A-39432 in Treated Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-4	Study RD201607 Validation Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of A-21236 and A-39432 in Treated Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-5	Study RD170894 Amended Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of 3-OMD in Treated Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-6	Study RD201426 Validation Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of 3-OMD in Treated Human Plasma with K2EDTA as Anticoagulant	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-7	Study RD11678 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 Plasma (0.5% Sodium Metabisulfite)	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.3.1-1	Study M15733 - A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ABBV-951 in Healthy Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.2-1	Study M15738 - A Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of 24-Hour and 72-Hour Subcutaneous Infusions of ABBV-951 in Subjects with Parkinson's Disease	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.2-2	Study M15739 - An Open-Label Study in Subjects with Parkinson's Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Titration and Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 for up to 4 Weeks in an Outpatient Environment RD190543	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.3-1	Study M16769 - A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ABBV-951 in Healthy Japanese, Han Chinese, and Caucasian Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価
5.3.4.1-1	Study M18763 - A Study to Evaluate the Safety and Local Tolerability of Daily 24-hour Subcutaneous Infusions of ABBV-951 over 10 Days in Healthy Volunteers	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-1	Study M15736 A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of ABBV-951 to Oral Carbidopa/Levodopa in Advanced Parkinson's Disease Patients RD201640 PHASE 3 (Pivotal)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国及びオーストラリア	海外	評価
5.3.5.2-1	Study M15741 - A 52-Week, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Tolerability of 24-Hour Daily Exposure of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in Subjects with Parkinson's Disease RD201632 PHASE 3 - Interim 2	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，ドイツ，イタリア，日本，オランダ，ロシア，スペイン，スウェーデン，イギリス及び米国	国内/海外	評価
5.3.5.2-1-2	Study M15741 - A 52-Week, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Tolerability of 24-Hour Daily Exposure of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in Subjects with Parkinson's Disease RD220153 PHASE 3 - Interim 3	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，ドイツ，イタリア，日本，オランダ，ロシア，スペイン，スウェーデン，イギリス及び米国	国内/海外	評価
5.3.5.2-2	Study M15737 - An Open-Label Extension of Study M15-741 to Evaluate the Safety and Tolerability of 24-Hour Daily Exposure of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in Subjects with Parkinson's Disease RD201639 PHASE 3 - Interim 2	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，イタリア，日本，オランダ，スペイン，イギリス及び米国	国内/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	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-2-2	Study M15737 - An Open-Label Extension of Study M15-741 to Evaluate the Safety and Tolerability of 24-Hour Daily Exposure of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in Subjects with Parkinson's Disease RD220154 PHASE 3 - Interim 3	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オーストラリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，ドイツ，イタリア，日本，オランダ，スペイン，スウェーデン，イギリス及び米国	国内/海外	評価
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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Frequency of levopdopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.	Ahlskog JE, Muenter MD.	海外	Mov Disord. 2001;16(3):448-58.
-	Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: current state of the field and need for guidelines	Aminoff MJ, Christine CW, Friedman JH, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(3):139 45.
-	Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry.	Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2017;45:13-20.
-	Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease.	Averbeck BB, O'Sullivan SS, Djamshidian A.	海外	Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:553-80.
-	Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity.	Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, et al.	海外	Neurology. 2019;93(7):e675-e687.
-	The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease.	Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al.	海外	Mov Disord. 2009;24(11):1641-9.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Relevance of sleep quality on caregiver burden in Parkinson's disease.	Bartolomei L, Pastore A, Meligrana L, et al.	海外	Neurol Sci. 2018;39(5):835-9.
-	Understanding the burden on caregivers of people with Parkinson's: a scoping review of the literature.	Bhimani R.	海外	Rehabil Res Pract. 2014;2014:718527.
-	Age limits for deep brain stimulation of subthalamic nuclei in Parkinson's disease.	Bouwyn JP, Derrey S, Lefaucheur R, et al.	海外	J Parkinsons Dis. 2016;6(2):393-400.
-	Practical management of adverse events related to apomorphine therapy.	Bhidayasiri R, Garcia Ruiz PJ, Henriksen T.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2016;33:S42-S48.
-	Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life.	Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al.	海外	Mov Disord. 2005;20(2):224-30.
-	International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study.	Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al.	海外	Mov Disord. 2006;21(7):916-23.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa delivered from gastric-retentive extended-release formulations in patients with Parkinson's disease.	Chen C, Cowles VE, Sweeney M, et al.	海外	J Clin Pharmacol. 2012;52(7):1069-77.
-	Hospitalization in Parkinson disease: a survey of National Parkinson Foundation Centers.	Chou KL, Zamudio J, Schmidt P, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(6):440 5.
-	Late-stage Parkinson disease.	Coelho M, Ferreira JJ.	海外	Nat Rev Neurol. 2012;8(8):435-42.
-	Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease.	Contin M, Riva R, Martinelli P, et al.	海外	Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(5):463-6.
-	A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease.	Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al.	海外	N Engl J Med. 2006;355(9):896-908.
-	Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease.	Fahn S, Poewe W.	海外	Mov Disord. 2015;30(1):1-3.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients.	Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al.	海外	BMC Neurol. 2019;19(1):50.
-	The Voice of the Patient. Patient-Focused Drug Development Initiative.	US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	海外	Patient-Focused Drug Development Initiative.
-	Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance.	Fenoy AJ, Simpson RK, Jr.	海外	J Neurosurg. 2014;120(1):132-9.
-	Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease.	Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al.	海外	Eur J Neurol. 2013;20(1):5-15.
-	International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease.	Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al.	海外	Mov Disord. 2018;33(8):1248-66.
-	The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance.	Frankel JP, Kempster PA, Bovingdon M, et al.	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52(9):1063-7.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease.	Freitas ME, Hess CW, Fox SH.	海外	Semin Neurol. 2017;37(2):147-57.
-	Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study.	Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al.	海外	Mov Disord. 2008;23:1130-6.
-	Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.	GBD	海外	Lancet Neurol. 2018;17(11):939-53.
-	The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations.	Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1986;22(4):429-36.
-	Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness.	Hornykiewicz O.	海外	Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):114-7.
-	Technique and outcome of percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy for continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of Parkinson's disease.	Ishibashi Y, Shimo Y, Yube Y, et al.	海外	Scand J Gastroenterol. 2019;54(6):787-92.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Epidemiology of skin event rates among users of pumps for the subcutaneous administration of drugs for chronic conditions.	Jick SS, Oleske DM, Persson R, et al.	海外	Curr Med Res Opin. 2021;37:1563-71.
-	パーキンソン病診療ガイドライン2018序章	日本神経学会	国内	医学書院
-	パーキンソン病診療ガイドライン2018第I編資料	日本神経学会	国内	医学書院
-	パーキンソン病診療ガイドライン2018第I編第1章	日本神経学会	国内	医学書院
-	パーキンソン病診療ガイドライン2018第II編第2章	日本神経学会	国内	医学書院
-	パーキンソン病診療ガイドライン2018第II編第3章	日本神経学会	国内	医学書院

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.	Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al.	海外	Lancet Neurol. 2018;17:749-59.
-	Long-term safety and efficacy of apomorphine　infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label　phase of the TOLEDO study.	Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2021;83:79-85.
-	Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al.	海外	Neurology. 2002;58(9):1418-22.
-	Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment (part 1)	Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al.	海外	Neurologia. 2013;28(8):503-21.
-	Parkinson's disease.	Lees AJ, Hardy J, Revesz T.	海外	Lancet. 2009;373(9680):2055-66.
-	Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study.	Linder J, Stenlund H, Forsgren L.	海外	Mov Disord. 2010;25(3):341-8.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.	Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE.	海外	Mov Disord. 2014;29(13):1615-22.
-	Patient Preferences for Device-Aided Treatments Indicated for Advanced Parkinson Disease.	Marshall T, Pugh A, Fairchild A, et al.	海外	Value Health. 2017;20(10):1383-93.
-	Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences?	Martinelli P, Contin M, Scaglione C, et al.	海外	Neurol Sci. 2003;24(3):192-3.
-	Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.	Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, et al.	海外	Parkinsonism & Related Disord. 2015;21(1): 50-54.
-	Management of motor complications in advanced Parkinson's disease.	Melamed E, Ziv I, Djaldetti R.	海外	Mov Disord. 2007;22 Suppl 17:S379-84.
-	平成27年1月1日施行の指定難病（告示番号1～110）	厚生労働省	国内	https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	平成29年患者調査（傷病分類編）	厚生労働省政策統括官（統計・情報政策，政策評価担当）	国内	https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf
-	特定医療費（指定難病）受給者証所持者数	難病情報センター	国内	https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354
-	Long-term management of Parkinson's disease using levodopa combinations.	Müller T, Möhr JD.	海外	Expert Opin Pharmacother. 2018;19(9):1003-11.
-	Safety and efficacy of levodopa-carbidopa instesitnal gel: results from an open-label extension study in Japanese, Korean and Taiwanese patients with advanced Parkinson’s disease.	Murata M, Mihara M, Hasegawa K, et al.	海外	Ther Adv Neurol Disord. 2018:11:1-11.
-	Complications of PEG--prevention and management.	Naik RP, Joshipura VP, Patel NR, et al.	海外	Trop Gastroenterol. 2009;30(4):186 94.
-	The "On-Off" phenomenon in parkinson's disease: relationship to levodopa absorption and transport.	Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, et al.	海外	New 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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	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(5):537-43.
-	Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients.	Nyholm D, Odin P, Johansson A, et al.	海外	AAPS J. 2013;15(2):316-23.
-	Levodopa/carbidopa intestinal gel: an effective formulation for the management of advanced Parkinson's disease.	Ojo OO, Fernandez HH.	海外	Future Neurol. 2015;10(3):191-201.
-	Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study.	Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.	海外	Lancet Neurol. 2014;13(2):141-9.
-	The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden.	Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, et al.	海外	J Neurol Sci. 2016;364:1-5.
-	Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease: levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets.	Othman AA, Dutta S.	海外	Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):94-105.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.	Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al.	海外	Mov Disord. 2014;29(13):1583-90.
-	The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa.	Robertson DR, Wood ND, Everest H, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 1989;28(1):61-9.
-	Fistulization of J-PEG Jejunal Tube into the Colon in a Patient Treated with Duodopa® Infusion: A Case Report.	Russo P, Costa M, Silva M, et al.	海外	GE Port J Gastroenterol. 2017;24(3):147 50.
-	Clinical and psychopathological factors associated with impulse control disorders in Parkinson's disease.	Sáez-Francàs N, Martí Andrés G, Ramírez N, et al.	海外	Neurologia. 2016;31(4):231-8.
-	Non-motor features of Parkinson disease.	Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P.	海外	Nat Rev Neurosci. 2017;18(8):509.
-	Sleep in Parkinson's disease.	Stefani A, Högl B.	海外	Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):121-8.

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	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Patterns of disability, care needs, and quality of life of people with Parkinson's disease in a general population sample.	Terriff DL, Williams JV, Patten SB, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(7):828-32.
-	Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease.	Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al.	海外	Mov Disord. 2010;25(15):2649-53.
-	Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations.	Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al.	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2015;21:1023-30.
-	Treatment of advanced Parkinson's disease.	Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, et al.	海外	Parkinsons Dis. 2011;2010:480260.
-	Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial.	Weaver FM, Follett K, Stern M, et al.	海外	Jama. 2009;301(1):63-73.
-	Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies.	Yeh KC, August TF, Bush DF, et al.	海外	Neurology. 1989;39 (11 Suppl 2):25-38.