

ノウリアスト[®]錠 20mg

特定使用成績調査

最終結果のご報告 (安全性情報)

平素は「ノウリアスト[®]錠 20mg」（一般名：イストラデフィリン）をはじめ弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

再審査申請資料のうち、「特定使用成績調査」の結果に関する概要について本資料にまとめましたのでご報告申し上げます。

今後とも、最新の添付文書の「使用上の注意」にご留意いただき、本剤の適正なご使用をお願い申し上げます。

2021年6月

協和キリン株式会社

目次

1. 要約.....	3
2. 調査の概要.....	4
3. 調査結果.....	5
3.1 実施施設数及び症例構成.....	5
3.2 患者背景.....	7
3.3 投与状況.....	12
3.3.1 本剤増量の有無、増量の回数、増量理由.....	13
3.3.2 中止症例.....	13
3.4 安全性.....	13
3.4.1 有害事象発現状況.....	14
3.4.2 副作用発現状況.....	14
3.4.2.1 転帰が死亡と報告された副作用.....	14
3.4.3 副作用発現に影響を及ぼす要因.....	19
3.5 重点調査項目.....	22
3.5.1 精神症状に関する副作用の発現状況.....	23
3.5.2 精神症状に関する副作用に関連すると考えられる要因.....	23
3.5.3 精神症状に関する副作用発現症例における本剤投与状況.....	24
3.6 本剤投与時におけるレボドパ変化量.....	25
3.7 本剤増量例における安全性.....	26
4. 使用成績調査に関するまとめ.....	26

1. 要約

特定使用成績調査

【調査目的】

ノウリアスト錠 20 mg（以下、本剤）の長期使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とした。

【実施期間】

調査期間：本剤販売開始日（2013年5月30日）～2020年3月（約7年間）

登録期間：本剤販売開始日（2013年5月30日）～2017年5月（4年間）

【解析対象症例】

安全性解析対象症例：1318例

【安全性】

安全性解析対象症例1318例中、副作用は274例（20.79%）に認められた。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用は、「異常感」及び「転倒」各0.30%（4例/1318例）、「落ち着きのなさ」0.23%（3例/1318例）、「易刺激性」、「睡眠時随伴症」、「急性心不全」、「腹痛」、「下痢」及び「発熱」各0.15%（2例/1318例）であった。

【結論】

本調査の結果、本剤の安全性について特に問題点は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の添付文書等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、本調査の結果からも副作用発現頻度の大幅な上昇等、新たな安全確保措置を講じる必要があるものは認められなかった。

本剤の「効能・効果」「用法・用量」等については、最新の添付文書をご参照ください。

2. 調査の概要

調査の目的	ノウリアスト錠 20 mg の長期使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とした。
対象症例	本剤の効能・効果である「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善」に対し、本剤が新たに投与された患者
観察期間	本調査における 1 症例あたりの観察期間は 1 年。 ただし、1 年以内に本剤投与を終了・中止した症例は、終了・中止時まで。
調査方法	中央登録方式 症例データは Electronic Data Capture (EDC) システムにて収集
登録期間	2013 年 5 月～2017 年 5 月
調査期間	2013 年 5 月～2020 年 3 月
調査予定症例数	評価可能症例数として 1,000 例
安全性の評価	精神症状有無、ジスキネジー有無、その他の有害事象有無、事象名、発現日、重篤性、重篤の詳細、転帰、転帰日、本剤との因果関係、本剤以外の発症要因、異常変動を認めた検査値、有害事象の経過・担当医師コメント
重点調査事項	精神症状の発現状況

3. 調査結果

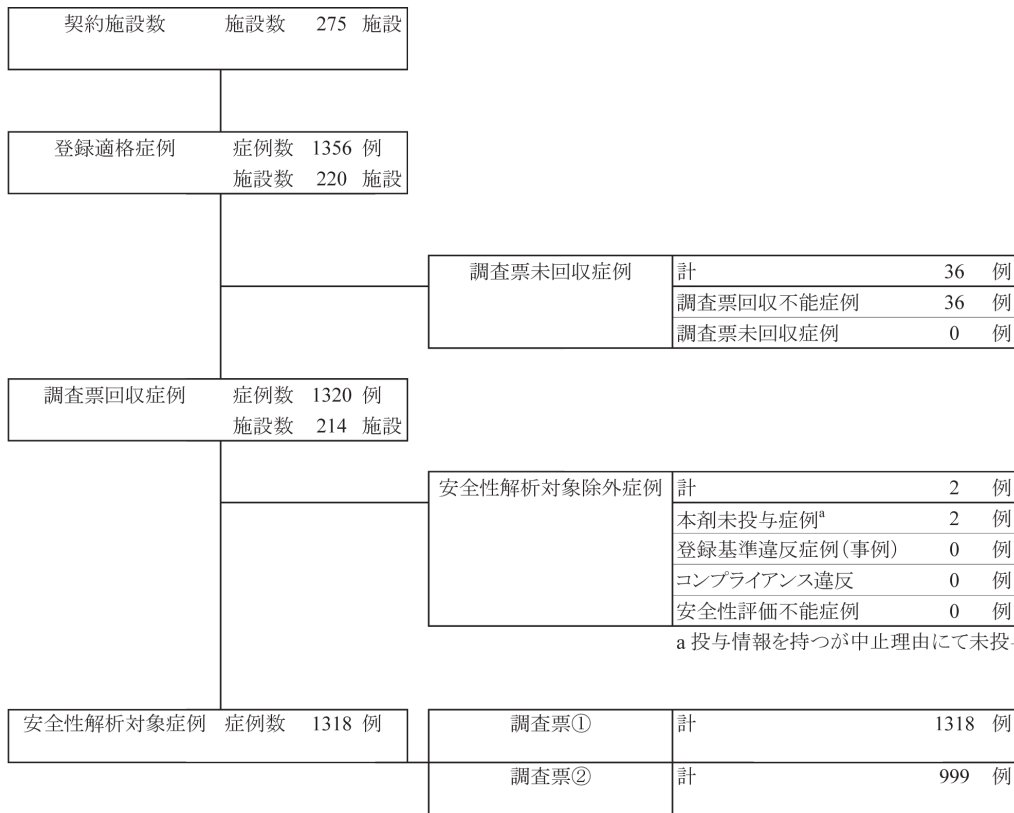
3.1 実施施設数及び症例構成

症例構成を図 3.1-1 に示した。

本調査登録期間（2017 年 5 月 31 日）までに 275 施設（診療科）と契約し、220 施設（診療科）から 1356 例が登録された。このうち調査票を回収した症例は 1320 例であり、回収不能症例は 36 例であった。回収不能理由は、調査協力拒否：28 例、担当医師退職のため調査継続不可能：5 例、医師退職かつ患者転院のため：2 例、担当医師退職により患者の特定が不能：1 例であった。

調査票回収症例のうち、安全性解析対象除外症例に該当した 2 例（本剤未投与症例）を除く 1318 例を安全性解析対象症例とした。

図 3.1-1 症例構成



3.2 患者背景

安全性解析対象症例 1318 例の患者背景を表 3.2-1 に示した。

安全性解析対象症例 1318 例のうち、平均年齢 (±標準偏差) は 71.5 歳 (±9.07 歳) であり、65 歳未満 (非高齢者) は 19.95% (263 例/1318 例)、65 歳以上 (高齢者) は 80.05% (1055 例/1318 例) であった。性別は、男性 43.78% (577 例/1318 例)、女性 56.22% (741 例/1318 例) であった。

診療区分の多くは外来で 91.96% (1212 例/1318 例)、喫煙習慣の多くは「無」で 80.88% (1066 例/1318 例) であった。

パーキンソン病罹病期間の平均年数 (±標準偏差) は 8.8 年 (±5.58)、レボドパ製剤使用期間の平均年数 (±標準偏差) は 6.4 年 (±4.82)、運動合併症罹病期間の平均年数 (±標準偏差) は 3.6 年 (±4.09) であった。

ジスキネジア合併の有無について、「有」が 35.13% (463 例/1318 例)、「無」が 64.87% (855 例/1318 例) であり、1 日あたりのレボドパ製剤用量 (本剤投与開始時) の平均値 (±標準偏差) は 414.23 mg (±182.136) であり、1 日あたりの LED (本剤投与開始時) の平均値 (±標準偏差) は 680.84 mg (±363.662) であった。

平均 1 日投与量 (本剤投与期間中) の平均値 (±標準偏差) は 22.94 mg (±6.096) であり、20 mg 以下は 76.78% (1012 例/1318 例)、20 mg 超は 23.07% (304 例/1318 例) であった。

本剤投与期間の平均値 (±標準偏差) は 293.9 日 (±150.95) であり、48 週以上が 68.59% (904 例/1318 例)、12 週未満が 14.57% (192 例/1318 例)、24 週以上～36 週未満が 7.13% (94 例/1318 例)、12 週以上～24 週未満が 6.98% (92 例/1318 例) であった。

併用薬[※] (本剤投与期間中) の有無について、「有」が 99.70% (1314 例/1318 例)、「無」が 0.30% (4 例/1318 例) であり、抗パーキンソン病薬の併用数は、「3」が 24.73% (326 例/1318 例)、「2」が 23.22% (306 例/1318 例)、「4」が 21.47% (283 例/1318 例)、「5 以上」が 16.08% (212 例/1318 例)、「1」が 13.20% (174 例/1318 例)、「0」が 1.29% (17 例/1318 例) であり、主な抗パーキンソン病薬は、レボドパ製剤[※]90.36% (1191 例/1318 例)、ドパミンアゴニスト 69.35% (914 例/1318 例)、セレギリン 29.29% (386 例/1318 例)、ゾニサミド 28.30% (373 例/1318 例)、エンタカポン 26.40% (348 例/1318 例) であった。

※ 本剤の「効能・効果」「用法・用量」等については、最新の添付文書をご参照ください。

(参考：2019 年 7 月版より抜粋)

【効能・効果】レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

【用法・用量】本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

表 3.2-1 患者背景（安全性）

検討要因		症例数 症例割合 (%)
年齢	65歳未満	263 (19.95)
	65歳以上	1055 (80.05)
	75歳未満	778 (59.03)
	75歳以上	540 (40.97)
要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値	1318 71.5 9.07 73.0 38～100
性別	男	577 (43.78)
	女	741 (56.22)
BMI	22 kg/m ² 未満	439 (33.31)
	22 kg/m ² 以上	369 (28.00)
	不明	510 (38.69)
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値
喫煙習慣	無	1066 (80.88)
	有	37 (2.81)
	不明	215 (16.31)
診療区分	入院	106 (8.04)
	外来	1212 (91.96)
パーキンソン病 罹病期間	1年未満	9 (0.68)
	1年～5年未満	278 (21.09)
	5年～10年未満	509 (38.62)
	10年以上	477 (36.19)
	不明	45 (3.41)
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値
レボドパ製剤 使用期間	1年未満	48 (3.64)
	1年～5年未満	413 (31.34)
	5年～10年未満	445 (33.76)
	10年以上	226 (17.15)
	不明	186 (14.11)
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値
運動合併症 罹病期間	1年未満	205 (15.55)
	1年～3年未満	349 (26.48)
	3年～5年未満	173 (13.13)
	5年以上	301 (22.84)
	不明	290 (22.00)
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値
ジスキネジア (合併症)	無	855 (64.87)
	有	463 (35.13)

表 3.2-1 患者背景（安全性）（続き）

検討要因		症例数 症例割合(%)
改訂版 Hoehn& Yahr 重症度分類 (オフ時)	0	2 (0.15)
	1	5 (0.38)
	1.5	10 (0.76)
	2	62 (4.70)
	2.5	83 (6.30)
	3	451 (34.22)
	4	497 (37.71)
	5 不明	206 (15.63) 2 (0.15)
改訂版 Hoehn& Yahr 重症度分類 (オン時)	0	17 (1.29)
	1	53 (4.02)
	1.5	49 (3.72)
	2	285 (21.62)
	2.5	225 (17.07)
	3	459 (34.83)
	4	187 (14.19)
	5 不明	42 (3.19) 1 (0.08)
1日あたり レボドパ製剤用量 (本剤投与開始時)	450 mg 未満 450 mg 以上 投与なし 不明	804 (61.00) 468 (35.51) 33 (2.50) 13 (0.99)
	要約統計量	N 1272 平均値 414.23 標準偏差 182.136 中央値 400.00 最小値～最大値 50.0～2250.0
1日あたり LED (本剤投与開始時)	Median (mg) 未満 Median (mg) 以上 投与なし 不明	638 (48.41) 640 (48.56) 25 (1.90) 15 (1.14)
	要約統計量	N 1278 平均値 680.84 標準偏差 363.662 中央値 609.00 最小値～最大値 37.5～3142.5
アレルギー歴	無	1268 (96.21)
	有	50 (3.79)
既往歴	無	886 (67.22)
	有	432 (32.78)
合併症	無	281 (21.32)
	有	1037 (78.68)
合併症 (疾患別)	心疾患	1237 (93.85)
		81 (6.15)
	肝機能障害	1289 (97.80)
		29 (2.20)
	腎機能障害	1295 (98.25)
		23 (1.75)
	呼吸器障害	1266 (96.05)
		52 (3.95)
外科的治療歴	無	1257 (95.37)
	有	61 (4.63)

表 3.2-1 患者背景（安全性）（続き）

検討要因			症例数 症例割合(%)	
平均1日投与量 (本剤投与期間中)	20 mg 以下		1012 (76.78)	
	20 mg 超 不明		304 (23.07) 2 (0.15)	
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値	1316 22.94 6.096 20.00 11.9～40.0	
本剤投与期間	12 週未満		192 (14.57)	
	12 週以上～24 週未満 24 週以上～36 週未満 36 週以上～48 週未満 48 週以上 不明		92 (6.98) 94 (7.13) 36 (2.73) 904 (68.59) 0 (0.00)	
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～最大値	1318 293.9 150.95 364.0 1～1379	
本剤増量有無※ ¹ (本剤投与期間中)	有無	無 有	1014 (79.34) 264 (20.66)	
併用薬※ ² (本剤投与期間中)	有無	無 有	4 (0.30) 1314 (99.70)	
	抗パーキンソン病薬	レボドパ製剤※ ²	無 有	127 (9.64) 1191 (90.36)
		ドパミンアゴニスト	無 有	404 (30.65) 914 (69.35)
		抗コリン薬	無 有	1225 (92.94) 93 (7.06)
		セレギリン	無 有	932 (70.71) 386 (29.29)
		エンタカボン	無 有	970 (73.60) 348 (26.40)
		ドロキシドパ	無 有	1191 (90.36) 127 (9.64)
		アマンタジン	無 有	1101 (83.54) 217 (16.46)
		ゾニサミド	無 有	945 (71.70) 373 (28.30)
		レボドパ+COMT 阻 害薬	無 有	1110 (84.22) 208 (15.78)
		その他	無 有	1318 (100.00) 0 (0.00)
	その他	CYP3A4 の阻害剤及 び誘導剤	無 有	1283 (97.34) 35 (2.66)
		P-糖蛋白質の基質と なる薬剤	無 有	1272 (96.51) 46 (3.49)
		OATP1B1 阻害薬	無 有	1318 (100.00) 0 (0.00)

※¹ 対象症例は初回投与量=「20 mg」の症例のみ

※² 本剤の「効能・効果」「用法・用量」等については、最新の添付文書をご参照ください。

(参考：2019年7月版より抜粋)

【効能・効果】レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

【用法・用量】本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして20 mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40 mgを1日1回経口投与できる。

表 3.2-1 患者背景（安全性）（続き）

検討要因			症例数 症例割合(%)
併用薬※ (本剤投与期間中)	抗パーキンソン病薬 の併用数	0	17 (1.29)
		1	174 (13.20)
		2	306 (23.22)
		3	326 (24.73)
		4	283 (21.47)
		5以上	212 (16.08)
	抗パーキンソン病薬 の組み合わせ	レボドパ	155 (11.76)
		レボドパ+DA	183 (13.88)
		レボドパ+DA+セレギリン or エンタ カポン or ゾニサミド	324 (24.58)
		その他	656 (49.77)

※ 本剤の「効能・効果」「用法・用量」等については、最新の添付文書をご参照ください。

(参考：2019年7月版より抜粋)

【効能・効果】レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

【用法・用量】本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mgを1日1回経口投与できる。

3.3 投与状況

安全性解析対象症例 1318 例における本剤投与期間中の平均 1 日投与量及び投与期間の要約統計量を表 3.3-1 に示した。

本剤投与期間中の平均 1 日投与量の平均値は 22.94 mg、中央値は 20.00 mg であった。本剤投与期間の平均値は 293.9 日、中央値は 364.0 日であった。

表 3.3-1 本剤平均 1 日投与量及び投与期間の要約統計量

平均 1 日投与量 (本剤投与期間中) 要約統計量 (単位: mg) N=1316*	平均値	22.94
	標準偏差	6.096
	中央値	20.00
	最小値～最大値	11.9～40.0
投与期間 要約統計量 (単位: 日) N=1318	平均値	293.9
	標準偏差	150.95
	中央値	364.0
	最小値～最大値	1～1379

※ 平均 1 日投与量が不明の症例 (2 例) については集計から除外

安全性解析対象症例 1318 例のうち、本剤投与開始から 6 ヶ月時及び 1 年時に本剤投与を継続していた症例における本剤投与量を表 3.3-2 に示した。本剤投与開始から 6 ヶ月時において本剤投与量が 40 mg であった症例は 18.28% (187 例/1023 例) であった。また、本剤投与開始から 1 年時において本剤投与量が 40 mg であった症例は 24.38% (218 例/894 例) であった。

表 3.3-2 6 ヶ月時及び 1 年時の本剤投与量

	評価時点	
	6 ヶ月時	1 年時
	例数 (%)	例数 (%)
20 mg	836 (81.72)	676 (75.62)
40 mg	187 (18.28)	218 (24.38)
その他	0 (0.00)	0 (0.00)

3.3.1 本剤増量の有無、増量の回数、増量理由

安全性解析対象症例 1318 例における本剤増量の有無、増量の回数及び増量理由を表 3.3.1-1 に示した。安全性解析対象症例のうち、増量が行われた症例は 20.11% (265 例/1318 例) であった。主な増量理由は、「運動機能改善のため」であり、安全性解析対象症例では 82.97% であった。

表 3.3.1-1 本剤増量の有無、増量の回数、増量理由

		安全性解析対象症例		
		合計 ^{注1)}	20 mg 開始症例 ^{注2)}	40 mg 開始症例 ^{注3)}
増量の有無	無	1053 (79.89)	1014 (79.34)	39 (97.50)
	有	265 (20.11)	264 (20.66)	1 (2.50)
増量の回数	1	262 (98.87)	261 (98.86)	1 (100.00)
	2	3 (1.13)	3 (1.14)	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
増量理由 ^{注4)}	運動機能改善のため	229 (82.97)	229 (83.27)	0
	その他	45 (16.30)	44 (16.00)	1 (100.00)
	不明・未記載	2 (0.72)	2 (0.73)	0

注1) 安全性解析対象集団全例を対象 (※ 初回投与量関係なし)

注2) 安全性解析対象集団かつ初回投与量=「20 mg」を対象

注3) 安全性解析対象集団かつ初回投与量=「40 mg」を対象

注4) 割合 (%) は増量件数全件を分母 (※ 分母分子とも複数理由は各々集計)

3.3.2 中止症例

安全性解析対象症例における中止症例は 29.82% (393 例/1318 例) であった。中止の内訳を表 3.3.2-1 に示した。中止症例における主な中止理由の内訳 (重複あり) は、「有害事象」40.46% (159 例/393 例)、「転院 (一時的な転院は除く)」20.61% (81 例/393 例) であり、死亡による中止は 3.82% (15 例/393 例) であった。

表 3.3.2-1 中止症例の内訳 (重複あり)

	例数
中止症例	393 (29.82%)
有害事象	159 (40.46%)
死亡	15 (3.82%)
原疾患の一般的な進行 (急激な進行・悪化は除く)	28 (7.12%)
転院 (一時的な転院は除く)	81 (20.61%)
その他	133 (33.84%)

3.4 安全性

有害事象又は副作用の事象名及び器官別大分類は、MedDRA/J version 22.1 の器官別大分類 (以下、SOC) 及び基本語 (以下、PT) を用い、重篤性については企業評価を用いた。また、有害事象又は副作用の発現数は、同一患者で同一事象の副作用が複数発現している場合、1 例 1 件として集計した。

3.4.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の 29.89% (394 例/1318 例) に有害事象が認められた。このうち重篤な有害事象は 8.42% (111 例/1318 例) であり、PT 別の主な重篤な有害事象 (0.30%以上) は、「誤嚥性肺炎」及び「肺炎」各 0.61% (8 例/1318 例)、「パーキンソン病」0.53% (7 例/1318 例)、「譫妄」0.46% (6 例/1318 例)、「脊椎圧迫骨折」0.38% (5 例/1318 例)、「転倒」及び「妄想」各 0.30% (4 例/1318 例) であった。このうち転帰が死亡に至った重篤な有害事象は「誤嚥性肺炎」3 例及び「肺炎」2 例であった。

3.4.2 副作用発現状況

本調査における副作用・感染症の発現状況を表 3.4.2-1「製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況」に示した。

安全性解析対象症例の 20.79% (274 例/1318 例) に副作用が認められた。

SOC 別の主な副作用 (1.00%以上) は、「神経系障害」8.19% (108 例/1318 例)、「精神障害」5.92% (78 例/1318 例)、「胃腸障害」2.88% (38 例/1318 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.75% (23 例/1318 例) 及び「臨床検査」1.67% (22 例/1318 例) であった。

PT 別の主な副作用 (0.50%以上) は、「ジスキネジア」4.86% (64 例/1318 例)、「幻覚」2.35% (31 例/1318 例)、「幻視」1.37% (18 例/1318 例)、「浮動性めまい」及び「傾眠」各 0.91% (12 例/1318 例)、「便秘」0.61% (8 例/1318 例)、「妄想」、「不眠症」及び「悪心」各 0.53% (7 例/1318 例) であった。なお、副作用「ジスキネジア」を発現した 64 例のうち、合併症として「ジスキネジア」を有していた症例は 78.12% (50 例/64 例) であった。

また、安全性解析対象症例の 2.96% (39 例/1318 例) に重篤な副作用が認められた。

主な重篤な副作用 (0.10%以上) は、「譫妄」0.30% (4 例/1318 例)、「妄想」及び「転倒」各 0.23% (3 例/1318 例)、「うつ病」、「幻覚」及び「急性心不全」各 0.15% (2 例/1318 例) であった。

本調査で集積された「使用上の注意」から予測できない副作用は、5.31% (70 例/1318 例) であった。主な「使用上の注意」から予測できない副作用 (0.10%以上) は、「異常感」及び「転倒」各 0.30% (4 例/1318 例)、「落ち着きのなさ」0.23% (3 例/1318 例)、「易刺激性」、「睡眠時随伴症」、「急性心不全」、「腹痛」、「下痢」及び「発熱」各 0.15% (2 例/1318 例) であった。

3.4.2.1 転帰が死亡と報告された副作用

安全性解析対象症例の 0.53% (7 例/1318 例) に転帰が死亡と報告された副作用が認められた。

内訳は、「急性心筋梗塞」、「心筋梗塞」、「心不全」、「突然死」、「死亡」、「疾患進行」及び「急性心不全」各 0.08% (1 例/1318 例) であった。

表 3.4.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1318
副作用等の発現症例数	274
副作用等の発現割合	20.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	5 (0.38%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.08%)
インフルエンザ	1 (0.08%)
皮下組織膿瘍	1 (0.08%)
尿路感染	1 (0.08%)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.08%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.15%)
貧血	1 (0.08%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.08%)
代謝および栄養障害	5 (0.38%)
糖尿病	1 (0.08%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.08%)
低ナトリウム血症	1 (0.08%)
食欲減退	2 (0.15%)
精神障害	78 (5.92%)
不安	1 (0.08%)
譫妄	4 (0.30%)
妄想	7 (0.53%)
抑うつ気分	1 (0.08%)
うつ病	3 (0.23%)
不快気分	1 (0.08%)
幻覚	31 (2.35%)
幻聴	3 (0.23%)
幻視	18 (1.37%)
不眠症	7 (0.53%)
易刺激性	2 (0.15%)
リビドー亢進	1 (0.08%)
被害妄想	1 (0.08%)
落ち着きのなさ	3 (0.23%)
自殺企図	1 (0.08%)
抑うつ症状	1 (0.08%)
不安障害	1 (0.08%)
衝動制御障害	1 (0.08%)
精神障害	1 (0.08%)
精神症状	1 (0.08%)
睡眠時随伴症	2 (0.15%)

MedDRA/J version (22.1)

表 3.4.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（続き）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1318
副作用等の発現症例数	274
副作用等の発現割合	20.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	108 (8.19%)
無動	1 (0.08%)
運動緩慢	2 (0.15%)
浮動性めまい	12 (0.91%)
異常感覚	1 (0.08%)
ジスキネジア	64 (4.86%)
てんかん	1 (0.08%)
頭部不快感	1 (0.08%)
頭痛	2 (0.15%)
感覚鈍麻	1 (0.08%)
パーキンソニズム	1 (0.08%)
側反弓	1 (0.08%)
傾眠	12 (0.91%)
振戦	3 (0.23%)
突発的睡眠	1 (0.08%)
下肢静止不能症候群	1 (0.08%)
すくみ現象	2 (0.15%)
運動機能障害	1 (0.08%)
部分発作	1 (0.08%)
パーキンソン病	1 (0.08%)
頭部動揺	1 (0.08%)
頭部下垂症候群	1 (0.08%)
味覚障害	1 (0.08%)
眼障害	2 (0.15%)
羞明	1 (0.08%)
視力障害	1 (0.08%)
心臓障害	9 (0.68%)
急性心筋梗塞	1 (0.08%)
心房細動	1 (0.08%)
心不全	1 (0.08%)
急性心不全	2 (0.15%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.08%)
心筋梗塞	1 (0.08%)
動悸	2 (0.15%)
洞結節機能不全	1 (0.08%)
血管障害	3 (0.23%)
高血圧	1 (0.08%)
起立性低血圧	1 (0.08%)
末梢冷感	1 (0.08%)

MedDRA/J version (22.1)

表 3.4.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（続き）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1318
副作用等の発現症例数	274
副作用等の発現割合	20.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.38%)
発声障害	1 (0.08%)
呼吸困難	1 (0.08%)
胸水	1 (0.08%)
肺水腫	1 (0.08%)
上気道の炎症	1 (0.08%)
胃腸障害	38 (2.88%)
腹部不快感	6 (0.46%)
腹部膨満	2 (0.15%)
腹痛	2 (0.15%)
上腹部痛	3 (0.23%)
口角口唇炎	1 (0.08%)
腹水	1 (0.08%)
便秘	8 (0.61%)
下痢	2 (0.15%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.15%)
巨大結腸	1 (0.08%)
悪心	7 (0.53%)
口腔内痛	1 (0.08%)
口内炎	1 (0.08%)
舌腫脹	1 (0.08%)
嘔吐	1 (0.08%)
軟便	1 (0.08%)
肝胆道系障害	4 (0.30%)
胆嚢炎	1 (0.08%)
急性胆嚢炎	1 (0.08%)
肝機能異常	2 (0.15%)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.61%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.08%)
そう痒症	1 (0.08%)
発疹	6 (0.46%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.46%)
筋痙縮	1 (0.08%)
筋力低下	1 (0.08%)
骨粗鬆症	1 (0.08%)
姿勢異常	1 (0.08%)
横紋筋融解症	1 (0.08%)
椎間板突出	1 (0.08%)

MedDRA/J version (22.1)

表 3.4.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（続き）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1318
副作用等の発現症例数	274
副作用等の発現割合	20.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
腎および尿路障害	7 (0.53%)
膀胱結石	1 (0.08%)
尿路結石	1 (0.08%)
出血性膀胱炎	1 (0.08%)
緊張性膀胱	1 (0.08%)
頻尿	4 (0.30%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (1.75%)
死亡	1 (0.08%)
異常感	4 (0.30%)
倦怠感	6 (0.46%)
末梢性浮腫	6 (0.46%)
疼痛	1 (0.08%)
発熱	2 (0.15%)
突然死	1 (0.08%)
口渇	1 (0.08%)
疾患進行	1 (0.08%)
臨床検査	22 (1.67%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.08%)
アミラーゼ増加	2 (0.15%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.08%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.46%)
血中クレアチニン増加	1 (0.08%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.08%)
血圧上昇	1 (0.08%)
血中尿素増加	1 (0.08%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.08%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.15%)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.08%)
肝機能検査異常	1 (0.08%)
血小板数減少	1 (0.08%)
体重減少	4 (0.30%)
白血球数減少	1 (0.08%)
白血球数増加	1 (0.08%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.23%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (0.53%)
足関節部骨折	1 (0.08%)
転倒	4 (0.30%)
大腿骨頸部骨折	1 (0.08%)
大腿骨骨折	1 (0.08%)
関節脱臼	1 (0.08%)
熱中症	1 (0.08%)
恥骨骨折	1 (0.08%)

MedDRA/J version (22.1)

3.4.3 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用発現に関連すると考えられる要因について検討を行うため、「3.2 患者背景」の項に示した要因について統計学的仮説検定を行った。統計学的仮説検定は、Fisher の正確確率検定 (2×2) (以下、Fisher の直接確率法)、 χ^2 検定 (2×n) あるいは Cochran-Armitage 検定 (2×n、かつ順位性がある) (以下、CA 検定) を選択し、危険率は両側 5%とした。解析結果のうち、有意差が認められた項目を表 3.4.3-1 に示した。

副作用発現割合に有意差が認められた要因は、「パーキンソン病罹病期間」 (χ^2 検定 : $p=0.0017$ 、CA 検定 : $p<0.001$)、「レボドパ製剤使用期間」 (CA 検定 : $p=0.0452$)、「運動合併症罹病期間」 (χ^2 検定 : $p=0.0282$ 、CA 検定 : $p=0.0206$)、「ジスキネジア (合併症)」 (Fisher の直接確率法 : $p=0.0275$)、「1日あたり LED (本剤投与開始時)」 (Fisher の直接確率法 : $p=0.0047$)、「既往歴」 (Fisher の直接確率法 : $p=0.0093$)、「合併症」 (Fisher の直接確率法 : $p=0.0021$)、「本剤投与期間」 (χ^2 検定 : $p<0.001$ 、CA 検定 : $p<0.001$)、「併用薬 (本剤投与期間中) : 抗パーキンソン病薬の併用数」 (CA 検定 : $p=0.0247$) であった。

表 3.4.3-1 患者背景別要因毎副作用発現割合（統計学的な有意差が認められた要因）

検討要因		症例数 症例割合 (%)	副作用発現		検定結果
			症例数	症例割合 (%)	
パーキンソン病 罹病期間	1年未満	9 (0.68)	1	11.11	χ^2 検定 p=0.0017 ** CA検定 p<0.001 ***
	1年～5年未満	278 (21.09)	37	13.31	
	5年～10年未満	509 (38.62)	111	21.81	
	10年以上	477 (36.19)	119	24.95	
	不明	45 (3.41)	6	13.33	
	要約統計量	N 1273 平均値 8.8 標準偏差 5.58 中央値 8.0 最小値～ 0～35 最大値			
レボドパ製剤 使用期間	1年未満	48 (3.64)	7	14.58	χ^2 検定 p=0.2317 n.s. CA検定 p=0.0452 *
	1年～5年未満	413 (31.34)	77	18.64	
	5年～10年未満	445 (33.76)	100	22.47	
	10年以上	226 (17.15)	54	23.89	
	不明	186 (14.11)	36	19.35	
	要約統計量	N 1132 平均値 6.4 標準偏差 4.82 中央値 5.0 最小値～ 0～31 最大値			
運動合併症 罹病期間	1年未満	205 (15.55)	42	20.49	χ^2 検定 p=0.0282 * CA検定 p=0.0206 *
	1年～3年未満	349 (26.48)	59	16.91	
	3年～5年未満	173 (13.13)	43	24.86	
	5年以上	301 (22.84)	78	25.91	
	不明	290 (22.00)	52	17.93	
	要約統計量	N 1028 平均値 3.6 標準偏差 4.09 中央値 2.0 最小値～ 0～26 最大値			
ジスキネジア (合併症)	無	855 (64.87)	162	18.95	Fisher p=0.0275 *
	有	463 (35.13)	112	24.19	

表 3.4.3-1 患者背景別要因毎副作用発現割合（統計学的な有意差が認められた要因）（続き）

検討要因			症例数 症例割合 (%)	副作用発現		検定結果
				症例数	症例割合 (%)	
1日あたり LED (本剤投与開始時)	Median (mg) 未満		638 (48.41)	112	17.55	Fisher p=0.0047 **
	Median (mg) 以上		640 (48.56)	154	24.06	
	投与なし		25 (1.90)	3	12.00	
	不明		15 (1.14)	5	33.33	
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～ 最大値	1278 680.84 363.662 609.00 37.5～ 3142.5			
既往歴	無		886 (67.22)	166	18.74	Fisher p=0.0093 **
	有		432 (32.78)	108	25.00	
合併症	無		281 (21.32)	40	14.23	Fisher p=0.0021 **
	有		1037 (78.68)	234	22.57	
本剤投与期間	12週未満		192 (14.57)	103	53.65	χ^2 検定 p<0.001 *** CA検定 p<0.001 ***
	12週以上～24週未満		92 (6.98)	32	34.78	
	24週以上～36週未満		94 (7.13)	15	15.96	
	36週以上～48週未満		36 (2.73)	11	30.56	
	48週以上		904 (68.59)	113	12.50	
	不明		0 (0.00)	0	-	
	要約統計量	N 平均値 標準偏差 中央値 最小値～ 最大値	1318 293.9 150.95 364.0 1～1379			
併用薬* (本剤投与期間中)	有無	無	4 (0.30)	0	0.00	Fisher p=0.5860 n.s.
		有	1314 (99.70)	274	20.85	
	抗パーキンソン 病薬の併用数	0	17 (1.29)	2	11.76	χ^2 検定 p=0.3658 n.s.
		1	174 (13.20)	30	17.24	CA検定 p=0.0247 *
		2	306 (23.22)	60	19.61	
		3	326 (24.73)	65	19.94	
		4	283 (21.47)	64	22.61	
		5以上	212 (16.08)	53	25.00	

Fisher : Fisher の直接確率法

CA 検定 : Cochran-Armitage 検定

* : 0.01 ≤ p < 0.05 ** : 0.001 ≤ p < 0.01 *** : p < 0.001

n.s. : 0.05 ≤ p (非有意)

※ 本剤の「効能・効果」「用法・用量」等については、最新の添付文書をご参照ください。

(参考 : 2019 年 7 月版より抜粋)

【効能・効果】レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善

【用法・用量】本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

3.5 重点調査項目

本調査の重点調査項目として、「精神症状に関する副作用の発現状況」を設定した。「精神症状に関する副作用」の定義を表 3.5-1 に示した。

表 3.5-1 「精神症状に関する副作用」の定義

PT (MedDRA/J version (22.1))	添付文書（重大な副作用）記載名
「幻視」、「自己像幻視」	幻視
「幻聴」	幻聴
「幻覚」、「共感覚性幻覚」、「触覚性幻覚」、「入眠時幻覚」、「覚醒時幻覚」	幻覚
「混合性幻覚」	幻視、幻聴、幻覚
「体感幻覚」	体感幻覚
「妄想」、「妄想症」、「嫉妬妄想」、「替え玉妄想」、「関連妄想」、「身体妄想」、「誇大妄想」、「妄想性障害、色情型」、「色情妄想」、「妄想性障害、誇大型」、「妄想性障害、混合型」、「妄想性障害、嫉妬型」、「妄想性障害、身体型」、「妄想性障害、被害型」、「妄想知覚」、「うつ病性妄想」、「混合型妄想」、「思考吹入」、「思考奪取」、「思考伝播」、「妄想性障害、詳細不明」、「寄生虫妄想」	妄想
「被害妄想」	被害妄想、妄想
「譫妄」	せん妄
「不安障害」、「全般性不安障害」、「神経症」	不安障害
「うつ病」、「抑うつ気分」、「抑うつ気分を伴う適応障害」、「激越性うつ病」、「大うつ病」、「持続性抑うつ障害」、「抑うつ症状」、「快感消失」、「興味の減少」、「絶望感」、「自己否定気分」、「陰気」、「精神運動制止遅滞」、「罪責感」、「消極的思考」、「希死念慮を有するうつ病」、「混合性不安抑うつ障害」	うつの悪化、抑うつ
「躁病」、「軽躁」	躁病
「激越」	激越
「衝動行為」、「衝動制御障害」、「間欠性爆発性障害」、「窃盗癖」、「放火癖」、「徘徊癖」、「爪咬癖」、「死体狂」、「臥床癖」、「過食」、「食欲亢進」、「ギャンブル障害」、「強迫性購買」、「性欲過剰」、「リビドー亢進」、「強迫観念」、「強迫性障害」、「強迫のためこみ」	衝動制御障害
「精神障害」、「精神症状」	精神障害

3.5.1 精神症状に関する副作用の発現状況

安全性解析対象症例の 4.93% (65 例/1318 例) に精神症状に関する副作用が認められた。

精神症状に関する主な副作用 (0.20%以上) は、「幻覚」 2.35% (31 例/1318 例)、「幻視」 1.37% (18 例/1318 例)、「妄想」 0.53% (7 例/1318 例)、「譫妄」 0.30% (4 例/1318 例)、「うつ病」及び「幻聴」各 0.23% (3 例/1318 例) であり、死亡に至った副作用はなかった。

なお、本調査で確認された「衝動制御障害」に分類される副作用は、「リビドー亢進」及び「衝動制御障害」の計 2 例 (0.15%、2 例/1318 例) であった。

3.5.2 精神症状に関する副作用に関連すると考えられる要因

精神症状に関する副作用発現に関連すると考えられる要因について検討を行うため、「3.2 患者背景」の項に示した要因について統計学的仮説検定を行った。統計学的仮説検定は、Fisher の直接確率法、 χ^2 検定あるいは CA 検定を選択し、危険率は両側 5%とした。解析結果のうち、有意差が認められた項目を表 3.5.2-1 に示した。

精神症状に関する副作用発現割合に有意差が認められた要因は、「既往歴」(Fisher の直接確率法：P=0.0101)、「本剤投与期間」(χ^2 検定：P<0.001、CA 検定：P<0.001)、「併用薬 (本剤投与期間中)：ゾニサミド投与の有無」(Fisher の直接確率法：P=0.0348) であった。

表 3.5.2-1 患者背景別要因毎副作用発現割合 (精神症状に関する副作用) (統計学的な有意差が認められた要因)

検討要因			症例数	精神症状発現		検定結果
				症例数	症例割合 (%)	
既往歴	無		886	34	3.84	Fisher p=0.0101 *
	有		432	31	7.18	
本剤投与期間	12 週未満		192	17	8.85	χ^2 検定 p<0.001 *** CA 検定 p<0.001 ***
	12 週以上～24 週未満		92	11	11.96	
	24 週以上～36 週未満		94	6	6.38	
	36 週以上～48 週未満		36	6	16.67	
	48 週以上		904	25	2.77	
	不明		0	0	-	
要約統計量	N		1318			
	平均値		293.9			
	標準偏差		150.95			
	中央値		364.0			
	最小値～最大値		1～1379			
併用薬 (本剤投与期間中)	有無	無	4	0	0.00	Fisher p=1.0000 n.s.
		有	1314	65	4.95	
	抗パーキンソン病薬	ゾニサミド 無	945	39	4.13	Fisher p=0.0348 *
		有	373	26	6.97	

Fisher：Fisher の直接確率法

CA 検定：Cochran-Armitage 検定

*：0.01 ≤ p < 0.05, **：0.001 ≤ p < 0.01, ***：p < 0.001

n.s.：0.05 ≤ p (非有意)

3.5.3 精神症状に関する副作用発現症例における本剤投与状況

精神症状に関する副作用を発現した 65 例のうち、本剤の投与を中止した症例は 43 例であった。主な中止の内訳は、「有害事象」36 例、「転院」7 例、「死亡」1 例であった（重複あり）。

3.6 本剤投与時におけるレボドパ変化量

安全性解析対象症例 1318 例のうち、レボドパ変化の算出が可能であった症例について、投与直前 (Baseline) から観察期間終了時の 1 日あたりレボドパ変化量を算出した。

本剤を 6 ヶ月以上継続して投与した症例は 941 例であり、当該症例における観察期間及び投与直前 (Baseline) から観察期間終了時の 1 日あたりレボドパ変化量 (いずれも平均値±標準偏差) は、それぞれ 362.4 ± 92.64 日及び 14.9 ± 92.23 mg であった (表 3.6-1)。

また、1 年以上継続して本剤を投与した症例は 847 例であり、当該症例における観察期間及び投与直前 (Baseline) から観察期間終了時の 1 日あたりレボドパ変化量 (いずれも平均値±標準偏差) はそれぞれ 376.8 ± 84.29 日及び 15.6 ± 90.62 mg であった (表 3.6-2)。

表 3.6-1 6 ヶ月以上継続して本剤を投与した症例の観察期間及び 1 日あたりレボドパ変化量

解析対象における観察期間 (日)		
例数	平均値	標準偏差
941	362.4	92.64

投与直前 (Baseline) から 観察期間終了時の変化量 (mg)		
例数	平均値	標準偏差
941	14.9	92.23

表 3.6-2 1 年以上継続して本剤を投与した症例の観察期間及び 1 日あたりレボドパ変化量

解析対象における観察期間 (日)		
例数	平均値	標準偏差
847	376.8	84.29

投与直前 (Baseline) から 観察期間終了時の変化量 (mg)		
例数	平均値	標準偏差
847	15.6	90.62

3.7 本剤増量例における安全性

安全性解析対象症例 1318 例のうち、初回投与量が 20 mg であった 1278 例を対象に、本剤増量の有無別に安全性を確認した。本剤増量有無群毎の副作用発現症例数を表 3.7-1 に示した。

本剤初回投与量が 20 mg であった症例のうち、増量「有」における副作用発現割合は 17.42% (46 例/264 例) であった。増量「有」における増量前後の副作用発現割合は、「増量前」が 6.44% (17 例/264 例)、「増量後」が 10.98% (29 例/264 例) であり、用量別の副作用は、「20 mg 投与時」が 6.82% (18 例/264 例)、「40 mg 投与時」が 10.98% (29 例/264 例) であった。「40 mg 投与時」に発現した主な副作用の内訳は、「ジスキネジア」12 例、「幻覚」4 例、「幻視」3 例及び「不眠症」2 例であった。

表 3.7-1 本剤増量有無群毎の安全性 (初回投与量 : 20 mg)

本剤増量有無 ^{※)}	症例数	副作用		
		発現件数	発現症例数	症例率 (%)
有	264	67	46	17.42
無	1014	291	223	21.99

本剤増量有無 ^{※)}	症例数	増量前副作用 ^{注1)}			増量後副作用 ^{注2)}		
		発現件数	発現症例数	症例率 (%)	発現件数	発現症例数	症例率 (%)
有	264	25	17	6.44	39	29	10.98

本剤増量有無 ^{※)}	症例数	20 mg 投与時副作用			40 mg 投与時副作用		
		発現件数	発現症例数	症例率 (%)	発現件数	発現症例数	症例率 (%)
有	264	27	18	6.82	37	29	10.98

本剤増量有無 ^{※)}	症例数	その他 (休薬等) 時副作用		
		発現件数	発現症例数	症例率 (%)
有	264	3	3	1.14

※ 対象症例は初回投与量=「20 mg」の症例のみ

注 1) 増量前 : 20 mg から投与が開始されており、途中で初めて 40 mg を投与した時点より、前の時点を対象

注 2) 増量後 : 40 mg を投与した時点を含む以降の時点を対象

4. 使用成績調査に関するまとめ

本調査の結果、本剤の安全性について特に問題点は認められなかった。

本調査で収集された副作用については、最新の添付文書等を用いて既に十分な注意喚起がなされており、本調査の結果からも副作用発現頻度の大幅な上昇等、新たな安全確保措置を講じる必要があるものは認められなかった。

NRT1019A21F
2021年6月作成

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2