

**アジレクト錠 1 mg  
アジレクト錠 0.5 mg  
に係る**

**医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**武田薬品工業株式会社**

## アジレクト錠 1 mg 及び同 0.5 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アジレクト錠 1 mg、 同 0.5 mg	有効成分	ラサギリンメシル酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87116
提出年月		2019年4月	

### 1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
起立性低血圧	3	悪性黒色腫	7	なし	8
傾眠及び突発的睡眠	3	高血圧クリーゼ	8		
幻覚等の精神症状	4				
衝動制御障害	5				
セロトニン症候群	5				
悪性症候群	6				
ジスキネジア	6				

### 1.2 有効性に関する検討事項

なし	8頁		
----	----	--	--

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査「長期投与」	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	11

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんとご家族へ）の作成及び提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2019年4月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町四丁目1番1号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	87116
再審査期間	8年	承認番号	① 23000AMX00444000 ② 23000AMX00445000
国際誕生日	2005年1月2日		
販売名	①アジレクト錠1mg ②アジレクト錠0.5mg		
有効成分	ラサギリンメシル酸塩		
含量及び剤型	①ラサギリンとして1mg (ラサギリンメシル酸塩 1.56mg) を含有する素錠 ②ラサギリンとして0.5mg (ラサギリンメシル酸塩 0.78mg) を含有する素錠		
用法及び用量	通常、成人にはラサギリンとして1mgを1日1回経口投与する。		
効能又は効果	パーキンソン病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定のうえ、適切に実施すること。		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日

2018年9月20日

変更内容の概要：

1. 2.医薬品安全性監視計画の概要の「追加の医薬品安全性監視活動」及び4.リスク最小化計画の概要の「追加のリスク最小化活動」の市販直後調査を削除。
2. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「追加の医薬品安全性監視活動」及び5.3 リスク最小化計画の一覧の「追加のリスク最小化活動」の市販直後調査の実施状況及び報告書の作成予定日を更新。
3. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「追加の医薬品安全性監視活動」の特定使用成績調査の実施状況を更新。

変更理由：

- 1、2. 市販直後調査が終了したため。
3. 特定使用成績調査が開始したため。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
起立性低血圧	
重要な特定されたリスクとした理由： Wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした国内第2/3相検証試験 [26週間投与]（以下、CCT-002試験）では、起立性低血圧に関連する有害事象として、アジレクト錠（以下、本剤）1 mg 群で起立性低血圧 2.3%（3/129例）、低血圧 1.6%（2/129例）及び血圧変動 0.8%（1/129例）が発現し、本剤 0.5 mg 群で起立性低血圧 1.5%（2/133例）及び血圧低下 0.8%（1/133例）が発現したが、プラセボ群では認められなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象とした国内第3相検証試験 [26週間投与]（以下、CCT-001試験）では、本剤 1 mg 群で起立性低血圧 0.9%（1/117例）が発現したが、プラセボ群では認められなかった。なお、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした国内第3相長期投与試験 [本剤 1 mg を 52週間投与]（以下、OCT-002試験）では、起立性低血圧に関連する有害事象として、起立性低血圧 5.4%（12/222例）、低血圧 0.9%（2/222例）及び血圧低下 0.9%（2/222例）が発現した。また、早期パーキンソン病患者を対象とした国内第3相継続長期投与試験 [CCT-001試験完了後、本剤 1 mg を 26週間投与]（以下、OCT-001試験）では、CCT-001試験で本剤 1 mg に割り付けられた群（本剤 1 mg を計 52週間投与。以下、AA群）で起立性低血圧 0.9%（1/117例）が発現した。 パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、また、起立性低血圧を起こした際に転倒による外傷を伴う場合があることから（J Neurosci Nurs. 2000;32:222）、重要な特定されたリスクとした。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</li></ul> 【選択理由】 起立性低血圧の発現時期の傾向、起立性低血圧に伴い発現する転倒及び外傷の発現頻度等を確認するため。また、起立性低血圧の治療・予防に関する情報も併せて収集する。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用（重大な副作用）」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 【選択理由】 起立性低血圧は、進行期パーキンソン病患者にみられる非運動症状の一つであるが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。	
傾眠及び突発的睡眠	
重要な特定されたリスクとした理由： 外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われる日中の傾眠等を発現した症例が報告され、さらにレボドパ含有製剤又はドパミン受容体作動薬との併用において前兆のない突発的睡眠及び睡眠発作の発現も報告されている。CCT-002試験では、傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象として、本剤 1 mg 群で傾眠 3.1%（4/129例）及び睡眠発作 1.6%（2/129例）、本剤 0.5 mg 群で傾眠 0.8%（1/133例）、プラセボ群で突発的睡眠 0.7%（1/141例）及び傾眠 0.7%（1/141例）が発現し、投与群間で発現頻度に大きな違いはみられなかった。また、CCT-001試験では認められなかった。なお、OCT-002試験では、傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象として、傾眠 1.4%（3/222例）及び睡眠発作 0.5%（1/222例）が発現し、OCT-001試験では、AA群で傾眠 1.7%（2/117例）が発現した。	

<p>突発的睡眠は、予兆なく突然眠ってしまう現象であるため、自動車の運転、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意する必要があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>傾眠及び突発的睡眠の発現時期の傾向、事象の継続時間、程度等を確認するため。また、傾眠又は突発的睡眠の発現に伴い生じた自動車事故又は各種作業での受傷の発現頻度等を併せて確認する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用（重大な副作用）」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>覚醒障害は、パーキンソン病患者にみられる非運動症状の一つであり、特にレボドパ含有製剤又はドパミン受容体作動薬の副作用として日中過眠、突発的睡眠等が発現することがあるとされているが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>幻覚等の精神症状</b></p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CCT-002 試験では、本剤 1 mg 群で幻覚 3.9% (5/129 例)、幻聴及び譫妄各 0.8% (1/129 例) が発現し、本剤 0.5 mg 群で幻覚 3.8% (5/133 例) 及び幻視 1.5% (2/133 例) が発現し、プラセボ群で幻覚 0.7% (1/141 例) が発現した。また、CCT-001 試験では、幻覚に関連する有害事象として、本剤 1 mg 群で幻覚 1.7% (2/117 例) が発現し、プラセボ群で幻視 0.8% (1/126 例) が発現した。なお、OCT-002 試験では、幻覚 3.2% (7/222 例)、幻視 1.4% (3/222 例)、譫妄 0.9% (2/222 例)、錯覚及び失見当識各 0.5% (1/222 例) が発現した。OCT-001 試験では、AA 群で幻覚 1.7% (2/117 例) 及び幻視 0.9% (1/117 例) が発現し、CCT-001 試験でプラセボ群に割り付けられた群（本剤 1 mg を計 26 週間投与。以下、PA 群）で幻覚及び幻視各 1.1% (1/95 例) が発現した。</p> <p>幻覚は、パーキンソン病患者にみられる非運動症状の一つであり、中枢神経系の変性や脱落に加え、パーキンソン病治療薬又は身体的、心理的若しくは環境要因等も影響することがあるとされている（パーキンソン病治療ガイドライン 2011）。国内外の臨床試験及び外国製造販売後において本剤との関連が疑われる幻覚等の精神症状が発現していることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>幻覚等の精神症状の発現時期の傾向、事象の継続時間、程度等を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「副作用（重大な副作用）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>幻覚等の精神症状は、特に進行期パーキンソン病患者にみられる非運動症状の一つであ</p>

	<p>るが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>衝動制御障害</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われるギャンブル、性欲過剰等を発現した症例が報告されている。CCT-002 試験では、衝動制御障害に関連する有害事象*として、本剤 0.5 mg 群で性欲過剰 0.8% (1/133 例) が発現したが、本剤 1 mg 群及びプラセボ群並びに CCT-001 試験では認められなかった。なお、OCT-002 試験及び OCT-001 試験においても衝動制御障害に関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>衝動制御障害は患者やその家族の社会生活、家庭生活及び経済的状況等に深刻な悪影響を及ぼす可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*：衝動制御障害に関連する有害事象は MedDRA における以下の事象（基本語）と定義した。  「強迫行為」、「強迫性購買」、「自傷性皮膚症」、「ドーパミン調節障害症候群」、「ギャンブル」、「ギャンブル障害」、「性欲過剰」、「衝動制御障害」、「衝動行為」、「窃盗癖」、「リビドー亢進」、「強迫観念」、「強迫性障害」、「精神性的障害」、「不適切な性的行動」、「常同症」、「窃盗」</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常  の  医薬品  安全性  監視  活動</p> <p><b>【選択理由】</b>  衝動制御障害の発現頻度は低いと考えられることから、通常  の  安全性  監視  活動  により  発現  状況  等  について  定期的  な  評価  を  行う  ため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常  の  リスク  最小化  活動  として、添付  文書  の「重要  な  基本的  注意」及び「副作用（重大な副作用）」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加  の  リスク  最小化  活動  として、患者  向け  資材（パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんとご家族へ）を作成し、提供する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>  衝動制御障害の発現頻度は低いと考えられるが、発現した場合は患者本人のみならず、家族の社会生活、家庭生活及び経済状況等に深刻な悪影響を及ぼす可能性が考えられることから、本事象に関する情報を医療従事者及び患者並びに患者の家族に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>セロトニン症候群</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>セロトニン症候群は、脳内のセロトニン濃度が上昇することによって発現する。セロトニンは主にモノアミン酸化酵素 A（以下、MAO-A）により代謝されることから、本剤のモノアミン酸化酵素 B（以下、MAO-B）選択性が低下した場合、MAO-A 阻害作用によるセロトニン症候群の発現が報告されている。</p> <p>セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤又は中枢のセロトニン濃度を上昇させる作用を有する薬剤と併用した場合、脳内のセロトニン濃度が上昇する可能性が考えられる。また、患者の薬物動態等により本剤の血中薬物濃度が上昇した場合、MAO-B 選択性が低下する可能性は否定できない。本剤の外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われるセロトニン症候群を発現した症例が報告されている。</p> <p>セロトニン症候群が重症化した場合、致死  の  転帰  に  至る  可能性  が  ある  こと、また、本剤  の  非可逆  の  MAO-B  阻害  作用  の  ため、併用  禁忌  として  いる  抗うつ薬等  の  投与  前後  に  一定  の  間隔  を  置く  必要  も  ある  こと  から、重要  な  特定  された  リスク  として。</p>	

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 セロトニン症候群の発現頻度は低いと考えられることから、通常 of 安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行うため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」、「相互作用（併用注意）」及び「副作用（重大な副作用）」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 セロトニン症候群の発現頻度は低いと考えられるが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>悪性症候群</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>悪性症候群は、発症機序は十分に解明されていないが、パーキンソン病治療薬の中断又は急速な減量が誘因となり発現するとされている。また、感染症、脱水、著明な wearing off 等も誘発因子となることが知られている（パーキンソン病治療ガイドライン 2011）。</p> <p>海外で健康成人を対象に、本剤 2、5 及び 10 mg を 10 日間反復投与したときの血小板 MAO-B 阻害の時間推移を検討した試験では、血小板 MAO-B 活性は最終投与時にすべての用量で完全に阻害されていたが、最終投与後 3 日目で阻害率は 90% 程度まで減少し、最終投与後 14 日目ではほぼ阻害作用が消失したことから（Pharmacotherapy. 2004;24:1295）、本剤を投与中止又は中断した場合でも、悪性症候群の原因となり得る急激な薬理作用の消失等が起きる可能性は低いと考える。</p> <p>外国での製造販売後では、本剤とともにドパミン受容体作動薬又は抗うつ薬を併用していた症例において悪性症候群が発現したとの報告があり、重症化した場合、致命的転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 悪性症候群の発現頻度は低いと考えられることから、通常 of 安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行うため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「副作用（重大な副作用）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 悪性症候群の発現頻度は低いと考えられるが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>ジスキネジア</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>CCT-002 試験では、ジスキネジアが本剤 1 mg 群で 16.3%（21/129 例）、本剤 0.5 mg 群で 8.3%（11/133 例）、プラセボ群で 7.1%（10/141 例）発現し、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であり、本剤 1 mg 群で高かった。また、CCT-001 試験では認められなかった。なお、OCT-002 試験では、10.8%（24/222 例）発現したが、OCT-001 試験では認められなかった。</p>	

<p>た。本剤の外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われるジスキネジアを発現した症例が報告されている。</p> <p>ジスキネジアは、進行期のパーキンソン病患者に対するドパミン治療において発現する可能性があるとされている。また、本剤と同様の作用機序を有するセレギリンとレボドパとの併用においてジスキネジアが増悪しやすいとされていることから（パーキンソン病治療ガイドライン2011）、レボドパ併用時の注意喚起として、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>ジスキネジアの発現時期の傾向、事象の継続時間、程度等を確認するため。また、ジスキネジアに伴い発現する転倒及び外傷の発現頻度等を確認する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「副作用（その他の副作用）」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>ジスキネジアは、進行期パーキンソン病患者にみられる運動合併症であるが、本剤がドパミン作用を増強することから、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
<b>悪性黒色腫</b>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>レボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者を対象とした海外第3相検証試験〔26週間投与〕（以下、133試験）では、悪性黒色腫に関連する有害事象として、本剤1mg群で悪性黒色腫及び表皮内悪性黒色腫各0.7%（1/149例）、本剤0.5mg群で悪性黒色腫0.6%（1/164例）が発現したが、プラセボ群では認められなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象とした海外第3相検証試験〔26週間投与〕（以下、232試験）では、本剤1mg群及びプラセボ群では認められなかったものの、本剤2mg群で悪性黒色腫0.8%（1/132例）が発現した。なお、CCT-001試験、CCT-002試験、OCT-001試験、OCT-002試験及びレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者を対象とした海外第3相検証試験〔18週間投与〕（以下、122試験）の本剤群では、悪性黒色腫に関連する有害事象の発現は認められなかった〔122試験におけるプラセボ群で表皮内悪性黒色腫0.4%（1/229例）が発現した〕。</p> <p>これら臨床試験での悪性黒色腫に関連する有害事象の発現症例数は少なく、また、米国で実施された臨床病理学的研究において、パーキンソン病患者では一般的な集団と比較して悪性黒色腫を発現するリスクが約7倍以上高いことが報告されていることから（Arch Neurol 2010;67:347）、本剤と悪性黒色腫の発現リスクとの関連性は明らかではない。しかしながら、悪性黒色腫は悪性度が高く、転移による予後への影響が大きいこと、また、本剤はパーキンソン病患者に対し長期的に投与される薬剤であることを考慮し、重要な潜在的リスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性黒色腫の発現頻度は低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行うため。なお、米国において本剤との関連性を明らかにするための疫学研究を実施中である。</p>	

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「副作用（その他の副作用）」及び「その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b>  悪性黒色腫の発現頻度は低いと考えられるが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>高血圧クリーゼ</b></p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>高血圧クリーゼは、MAO阻害薬がエフェドリン等の交感神経刺激薬、チラミン等の昇圧アミンの代謝を抑えることにより誘発される可能性がある。したがって、本剤の単独投与によって発現する可能性は低いと考えられるが、交感神経刺激薬との併用又はチラミンを多く含む含有する飲食物の摂取により高血圧クリーゼ等の血圧上昇が発現するおそれがある。本剤の外国での製造販売後において、交感神経刺激薬の併用又はチーズ等の高チラミン含有食品の摂取による血圧上昇（高血圧クリーゼを含む）の発現が報告されている。</p> <p>高血圧クリーゼが発現した場合、急性進行性の臓器障害が発現するおそれがあるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常の高血圧クリーゼの安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b>  高血圧クリーゼの発現頻度は低いと考えられることから、通常の高血圧クリーゼの安全性監視活動により発現状況等について定期的な評価を行うため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「相互作用（併用禁忌）」及び「相互作用（併用注意）」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b>  高血圧クリーゼの発現頻度は低いと考えられるが、本事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<b>重要な不足情報</b>
該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づき安全対策を検討し、実行する。	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>特定使用成績調査「長期使用」</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、幻覚等の精神症状、ジスキネジア</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療の使用実態下でのパーキンソン病患者に対する本剤の長期使用時の安全性を検討する。併せて有効性に関する情報も収集する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査期間：2018年11月～2021年10月31日 患者登録期間：2018年11月～2020年10月31日 予定症例数：1,000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヵ月間。調査開始から12ヵ月までに登録された症例については、症例登録期間（24ヵ月）に合わせて最長で24ヵ月間。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本剤は、海外では既に10年以上の使用実績があり、最初に実施された臨床試験から製造販売後の使用に至るまで相当量の安全性データが集積されている。一方、国内の臨床試験より収集した安全性データは限定的である。 そこで、日常診療の使用実態下における日本人のパーキンソン病患者に対する本剤の長期使用時の安全性情報を収集し、これまでに国内外で集積された安全性プロファイルと大きな差異がないことを確認するために特定使用成績調査（以下、本調査）を計画した。 本剤の重要な特定されたリスクのうち、起立性低血圧は、発症した際に転倒による外傷を伴うことがある。また、傾眠及び突発的睡眠は、自動車の運転や高所作業等危険を伴う作業に従事させない等の注意が求められる。いずれも日常生活において留意すべき事項であることから、起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠の発現状況を本調査での安全性検討事項とする。さらに、本剤と同様の作用機序を有するセレギリンにおいて、レボドパとの併用によると考えられる幻覚、妄想等があらわれること、また、レボドパとの併用においてジスキネジアが増悪しやすいとされていることから、幻覚等の精神症状及びジスキネジアの発現状況を本調査での安全性検討事項とする。 CCT-001試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で起立性低血圧0.9%（1/117例）であった。幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で幻覚1.7%（2/117例）であった。傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象、ジスキネジアはみられなかった。 CCT-002試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で起立性低血圧2.3%（3/129例）、低血圧1.6%（2/129例）及び血圧変動0.8%（1/129例）、本剤0.5mg群で起立性低血圧1.5%（2/133例）及び血圧低下0.8%（1/133例）であった。また、傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で傾眠3.1%（4/129例）及び睡眠発作1.6%（2/129例）、本剤0.5mg群で傾眠0.8%（1/133例）であった。幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で幻覚3.9%（5/129例）、幻聴及び譫妄各0.8%（1/129例）、本剤0.5mg群で幻覚3.8%（5/133例）及び幻視1.5%（2/133例）であった。ジスキネジアの有害事象の発現頻度は、本剤1mg群で16.3%（21/129例）、本剤0.5mg群で8.3%（11/133例）であった。 OCT-001試験での起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、AA群で起立性低血圧0.9%（1/117例）であった。傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象の発現頻度は、AA群で</p>	

傾眠 1.7% (2/117 例) であった。幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、AA 群で幻覚 1.7% (2/117 例) 及び幻視 0.9% (1/117 例)、PA 群で幻覚 1.1% (1/95 例) 及び幻視 1.1% (1/95 例) であった。ジスキネジアはみられなかった。

OCT-002 試験では、起立性低血圧に関連する有害事象の発現頻度は、起立性低血圧 5.4% (12/222 例)、低血圧 0.9% (2/222 例) 及び血圧低下 0.9% (2/222 例) であった。傾眠及び突発的睡眠に関連する有害事象の発現頻度は、傾眠 1.4% (3/222 例) 及び睡眠発作 0.5% (1/222 例) であった。幻覚に関連する有害事象の発現頻度は、幻覚 3.2% (7/222 例)、幻視 1.4% (3/222 例)、譫妄 0.9% (2/222 例)、錯覚 0.5% (1/222 例) 及び失見当識 0.5% (1/222 例) であった。ジスキネジアの有害事象の発現頻度は、10.8% (24/222 例) であった。

これらを参考に、本調査における予定症例数を 1,000 例と設定した。このとき、起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、幻覚等の精神症状関連事象、ジスキネジアは 1%以上の発現を見込んでいることから、これら事象について一定の評価が可能と考える。なお、1,000 例の場合は発現頻度 1.0%の有害事象を 95%以上の確率で 5 例以上検出可能である。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成し、提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 起立性低血圧、傾眠及び突発的睡眠、幻覚等の精神症状又はジスキネジアについて、その発現時期の傾向、随伴する転倒、事故又は外傷の発現頻度等の情報が得られた場合には、添付文書の改訂要否を検討する。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>患者向け資材（パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんご家族へ）の作成及び提供</b>	
<b>【安全性検討事項】</b> 衝動制御障害	<b>【目的】</b> 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者及び家族の確実な理解を促すための情報を提供する。
<b>【具体的な方法】</b> 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。	<b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に、衝動制御障害の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告時	

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

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づき安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済(2019年2月提出)
特定使用成績調査「長期使用」	1,000例／1,000例	安全性定期報告時	実施中	調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時)
		調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時)		

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
患者向け資材(パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんにご家族へ)の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中

### 参考文献

- [1] Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. J Neurosci Nurs. 2000 Aug;32(4):222-8.
- [2] 日本神経学会監修. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 医学書院; 2011.
- [3] Thebault JJ. et al. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: A potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy. 2004;24(10):1295-305.
- [4] Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study. Arch Neurol. 2010 Mar;67(3):347-52.