

トレリーフ錠 25mg
トレリーフ OD 錠 25mg
トレリーフ OD 錠 50mg 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についての責任は大日本住友製薬株式会社にあります。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。

大日本住友製薬株式会社

トレリーフ錠 25mg、トレリーフ OD 錠 25mg、トレリーフ OD 錠 50mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	トレリーフ錠25mg トレリーフ OD 錠25mg トレリーフ OD 錠50mg	有効成分	ゾニサミド
製造販売業者	大日本住友製薬株式会社	薬効分類	871169
	提出年月		令和元年5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
悪性症候群	4	該当なし	12	該当なし	12
幻覚、妄想、錯乱、譫妄	5				
横紋筋融解症	6				
腎・尿路結石	7				
重度の皮膚障害（過敏症症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症）	8				
血液障害（無顆粒球症、血小板減少、再生不良性貧血、赤芽球癆）	8				
間質性肺炎	9				
急性腎障害	10				
肝機能障害、黄疸	10				
発汗減少に伴う熱中症	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					12

↓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	13
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	15

↓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	16
追加のリスク最小化活動	
該当なし	16

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

令和元年 5 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町二丁目 6 番 8 号

氏名：大日本住友製薬株式会社

代表取締役社長 野村 博 印

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	2009 年 1 月 21 日	薬効分類	871169
再審査期間	2018 年 7 月 2 日～2022 年 7 月 1 日	承認番号	1) 22100AMX00397000 2) 22600AMX00957000 3) 22900AMX00642000
国際誕生日	1989 年 3 月 31 日		
販売名	1) トレリーフ錠 25mg 2) トレリーフ OD 錠 25mg 3) トレリーフ OD 錠 50mg		
有効成分	ゾニサミド		
含量及び剤型	1) 1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有するフィルムコート錠 2) 1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有する素錠 3) 1 錠中にゾニサミド 50 mg を含有する素錠		
用法及び用量	本剤はレボドパ含有製剤と併用する。 1. パーキンソン病 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。 2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。		

<p>効能又は効果</p>	<p>トレリーフ錠 25mg 及びトレリーフ OD 錠 25mg</p> <p>1. パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)</p> <p>2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム (レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)</p> <p>トレリーフ OD 錠 50mg パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>承認年月日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・剤形追加 トレリーフ OD 錠 25mg : 2014 年 8 月 15 日 トレリーフ OD 錠 50mg : 2017 年 8 月 15 日 ・用法・用量変更 [パーキンソン病の症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善を目的として 1 日 1 回 50mg を投与する用法・用量の追加] トレリーフ錠 25mg : 2013 年 8 月 20 日 トレリーフ OD 錠 25mg : 2014 年 12 月 17 日 ・効能・効果の追加 [レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム (レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合) の追加] トレリーフ錠 25mg 及び同 OD 錠 25mg : 2018 年 7 月 2 日 <p>再審査期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合) : 2009 年 1 月 21 日～2013 年 1 月 20 日 (終了)

変更の履歴
前回提出日： <u>平成 30 年 7 月 6 日</u>
変更内容の概要： <u>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）の実施計画案を実施計画に変更し、実施時期に開始年月を記載</u> <u>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）の実施状況を変更</u> <u>（軽微変更）</u>
変更理由： <u>一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）を開始したため</u>

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	
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>悪性症候群関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした臨床試験では発現しなかった。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験（4試験併合）では悪性症候群はプラセボ群及び25 mg/日群で発現せず、50 mg/日群で0.3%（1/310例）、100 mg/日群で0.8%（1/119例）、200 mg/日群で2.9%（1/34例）に発現した（50及び200 mg/日群は重篤）。トレリーフの製造販売後ではパーキンソン病を対象とした特定使用成績調査（長期使用）で重篤な悪性症候群が0.2%（1/542例）に発現し、国内自発報告でも悪性症候群関連の重篤な副作用症例を集積している。</p> <p>悪性症候群はドパミン受容体遮断薬の投与やドパミン作動薬の中断により惹起されることが知られ、他の抗パーキンソン病薬でも重大な副作用として注意喚起されている。本剤はレボドパ賦活作用によりドパミン神経系に作用することから、本剤の投与中や投与中止後に悪性症候群を引き起こすおそれがあり、発現した場合に重篤な転帰を辿り、適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「悪性症候群」（狭域）</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">・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での悪性症候群に関連する副作用の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none">・ 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「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中又は投与中止後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>悪性症候群に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>

幻覚、妄想、錯乱、譫妄

重要な特定されたリスクとした理由：

レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした第2相試験では副作用として幻覚はプラセボ群で1.7% (1/58例)、25 mg/日群で2.0% (1/51例)、50 mg/日群で2.0% (1/49例)、妄想はプラセボ群でのみ1.7% (1/58例)に発現した。第3相試験では幻覚は50 mg/日群で0.9% (1/112例)、長期投与群 (52週間) で1.7% (4/229例)、プラセボ群からの移行例 (40週間) で0.9% (1/106例)、幻視は25 mg/日群、50 mg/日群、及び長期投与群 (52週間) で各0.9% (1/117例、1/112例、2/229例)、妄想及び幻聴は長期投与群 (52週間) で各0.4% (1/229例)に発現した。重篤な副作用として長期投与群 (52週間) で譫妄が0.4% (1/229例)に発現した。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照試験 (4試験併合) では幻覚はプラセボ群で1.3% (4/309例)、25 mg/日群で1.8% (5/272例)、50 mg/日群で1.9% (6/310例)、幻視は25 mg/日群で0.4% (1/272例)、50 mg/日群で1.3% (4/310例)、幻聴はプラセボ群で0.3% (1/309例)、50 mg/日群で0.6% (2/310例)、妄想はプラセボ群で0.6% (2/309例)、50 mg/日群で0.3% (1/310例)、被害妄想は50 mg/日群で0.3% (1/310例)に発現した。重篤な副作用として25 mg/日群で幻覚が0.4% (1/272例)、100 mg/日群で譫妄が0.8% (1/119例)、妄想及び幻覚が1.7% (2/119例)に発現した。非盲検の長期投与試験 (2試験併合) では重篤な副作用として激越、錯乱状態、妄想、幻覚、易刺激性、気力低下、抑うつ症状、異常行動が同一被験者 (1/136例、50 mg/日投与時) に発現した。トレリーフの製造販売後のパーキンソン病を対象とした特定使用成績調査 (長期使用) では、幻覚は1.7% (9/542例)、幻視は1.1% (6/542例)、妄想は0.4% (2/542例)、幻聴は0.2% (1/542例)に認められ、国内自発報告でも幻覚、幻視、幻聴、妄想、譫妄の重篤な副作用症例を集積している。

幻覚、妄想等の精神症状は、パーキンソン病では病状の進行や薬物治療などにより発現することが知られており、他の抗パーキンソン病薬でも重大な副作用として注意喚起されている。また、レビー小体型認知症では認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia、BPSD) を伴い、BPSDはレボドパの増量により悪化しやすいことが知られており、レボドパ賦活作用を有する本剤を投与することにより精神症状が発現、又は悪化するおそれがあることから設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした一般使用成績調査を実施する。

	<p>【選択理由】 パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での幻覚、妄想、錯乱、譫妄の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 幻覚、妄想、錯乱、譫妄に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>横紋筋融解症関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした第2相試験では発現せず、第3相試験では血中ミオグロビン増加が25 mg/日群で0.9% (1/117例)、長期投与群 (52週間) では横紋筋融解症 (重篤) 及び血中ミオグロビン増加が各0.4% (1/229例) に発現した。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験 (4試験併合) では25 mg/日群で横紋筋融解症が0.4% (1/272例) に発現した。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では横紋筋融解症の重篤な副作用症例を集積している。</p> <p>横紋筋融解症は、本剤での副作用発現頻度は低いものの、発現した場合に重篤な転帰を辿り、適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「横紋筋融解症/ミオパチー」(狭域)</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"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での横紋筋融解症の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>

	<p>横紋筋融解症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
<p>腎・尿路結石</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>腎・尿路結石関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした第2相試験では発現せず、第3相試験の長期投与群（52週間）で腎結石症が0.4%（1/229例）、プラセボ群からの移行例（40週間）で尿管結石症が0.9%（1/106例）に発現した。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験（4試験併合）では発現せず、非盲検の長期投与試験（2試験併合）で重篤な尿路結石が0.7%（1/136例、100mg/日投与）に発現した。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では尿管結石症及び尿路結石の重篤な副作用症例を集積している。</p> <p>腎・尿路結石は、本剤での副作用発現頻度は低いものの、重篤例では結石摘出術を要するなど発現した場合には適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA/J 高位グループ語「尿石症」</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での腎・尿路結石の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>腎・尿路結石に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>

<p>重度の皮膚障害（過敏症症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症）</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>過敏症症候群等の重度の皮膚障害*に関連する副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム及びパーキンソン病を対象とした臨床試験では発現しなかった。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の重篤な副作用症例を集積している。</p> <p>過敏症症候群等の重度の皮膚障害は、本剤での副作用発現頻度は不明であるが、発現した場合に重篤な転帰を辿り、適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群」(狭域)、MedDRA/J 高位語「水疱形成」、「表皮剥脱」</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での重度の皮膚障害の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の皮膚障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>	
<p>血液障害（無顆粒球症、血小板減少、再生不良性貧血、赤芽球癆）</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>無顆粒球症等の重度の血液障害*に関連する副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした臨床試験では発現しなかった。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験（4 試験併合）では関連する臨床検査値異常の副作用として顆粒球数減少が 25 mg/日群で 0.4%（1/272 例）、50 mg/日群で 0.6%（2/310 例、いずれも重篤）、血小板数減少が 25 mg/日群で 0.7%（2/272 例）に発現した。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では血小板減少症、貧血等の重度の血液障害関連の副作用症例を集積している。</p> <p>無顆粒球症等の重度の血液障害は、本剤での副作用発現頻度は低いものの、発現した場合には適切な処置が必要であることから設定した。</p>	

	<p>*MedDRA 標準検索式「無顆粒球症」(狭域)、MedDRA/J 器官別大分類「血液およびリンパ系障害」</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での重度の血液障害の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の血液障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>間質性肺炎関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした臨床試験及びパーキンソン病を対象とした臨床試験では発現しなかった。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では間質性肺炎関連の重篤な副作用症例(死亡例を含む)を集積している。</p> <p>間質性肺炎は、本剤での副作用発現頻度は不明であるが、発現した場合に重篤な転帰を辿り、適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「間質性肺疾患」(狭域)</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での間質性肺炎の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意

	<p>喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>急性腎障害関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした臨床試験では発現しなかった。パーキンソン病を対象とした臨床試験では腎機能障害がプラセボ群でのみ 0.3% (1/309 例) に発現した。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では急性腎障害関連の重篤な副作用症例を集積している。急性腎障害は、本剤での副作用発現頻度は低いものの、発現した場合に適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「急性腎不全」(狭域)</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での急性腎障害の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>急性腎障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>肝機能障害及び黄疸関連*の副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした第2相試験では血中アルカリホスファターゼ増加が 25 mg/日群で 2.0% (1/51 例) に発現した。第3相試験では肝機能異常がプラセボ群で 0.8% (1/121 例)、肝不全及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 25 mg/日群で各 0.9% (1/117 例)、長期投与群 (52 週間) では血中アルカリホスファターゼ増加が 0.9% (2/229 例)、肝不全、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラー</p>

	<p>ゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.4% (1/229 例) に発現した。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験 (4 試験併合) では肝機能異常が 50 mg/日群で 0.3% (1/310 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群で 0.3% (1/309 例)、25 mg/日群で 1.1% (3/272 例)、50 mg/日群で 1.6% (5/310 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群で 0.6% (2/309 例)、25 mg/日群で 1.1% (3/272 例)、50 mg/日群で 1.9% (6/310 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がプラセボ群で 0.3% (1/309 例)、25 mg/日群で 0.7% (2/272 例)、50 mg/日群で 0.6% (2/310 例) に発現した。トレリーフの製造販売後の国内自発報告では肝機能異常及び黄疸関連の重篤な副作用症例を集積している。</p> <p>肝機能障害及び黄疸は、本剤での副作用発現頻度は低いものの、発現した場合に適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」(広域)</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での肝機能障害及び黄疸の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害及び黄疸に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>
<p>発汗減少に伴う熱中症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>発汗減少及び熱中症*に関連する副作用は、レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムを対象とした臨床試験では発現しなかった。パーキンソン病を対象としたプラセボ対照臨床試験 (4 試験併合) では発熱がプラセボ群で 0.6% (2/309 例)、50 mg/日群で 0.3% (1/310 例)、体温上昇が 50 mg/日群で 0.6% (2/310 例) に発現した。製造販売後の国内自発報告では重篤な熱中症 (死亡) を含む副作用症例を集積している。</p>

<p>発汗減少及び熱中症関連の副作用の本剤での発現頻度は低いものの、発汗減少に伴う熱中症は発現した場合に重篤な転帰を辿り、適切な処置が必要であることから設定した。</p> <p>*MedDRA/J 基本語「乏汗症」、「無汗症」、「発汗障害」、「熱射病」、「熱中症」、「異常高熱」、「高熱」、「発熱」、「体温上昇」、「体温調節障害」</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者での使用実態下での発汗減少に伴う熱中症に関連する副作用の発現状況を把握する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに本剤投与中及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>発汗減少に伴う熱中症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
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

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）	
	<p>【安全性検討事項】 幻覚、妄想、錯乱、譫妄</p> <p>【目的】 日常診療下でパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者に本剤を投与した場合の安全性を検討する。また、パーキンソン病を対象とした特定使用成績調査との安全性プロファイルを比較、検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・実施時期：調査期間は <u>2019年2月</u> から 2年10ヵ月 登録期間は <u>2019年2月</u> から 1年6ヵ月・観察期間：本剤投与開始日から 1年間・目標症例数：500例・実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・観察期間の設定根拠：本剤は長期に使用されることが想定され、長期の安全性情報の収集を目的とするため 1年間と設定した。・目標症例数の設定根拠：本剤の再審査期間は 4年間であるため、1年間の観察期間を考慮すると登録期間は 1年6ヵ月と限られること、また本剤の使用方法（レボドパ含有製剤と併用）が限定されることから、実施可能性を考慮して 500例と設定した。また、パーキンソン病を対象とした特定使用成績調査及び DLB 臨床試験（第2相試験、第3相試験）において、「幻覚、妄想、錯乱、譫妄」での関連事象を含む全体の副作用発現割合は 3%程度であり、これらの事象は 500例にて収集可能であると考ええる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>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設定した。 調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため設定した。</p> <p>【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】</p> <p>節目となる時期に以下の内容を含めて医薬品リスク管理計画書を見直す。</p>

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否を検討する。・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。 |
|--|---|

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

通常のリスク最小化活動
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る情報提供。
追加のリスク最小化活動
該当なし

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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム）	500 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 	<u>実施中</u>	2022 年 9 月

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド
追加 of リスク最小化活動
該当なし