

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	①スタレボ配合錠 L50、②スタレボ配合錠 L100
[一 般 名]	レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	①1錠中に、レボドパを 50 mg、カルビドパ水和物をカルビドパとして 5 mg 及びエンタカポンを 100 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中に、レボドパを 100 mg、カルビドパ水和物をカルビドパとして 10 mg 及びエンタカポンを 100 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 14 日

[販 売 名] ①スタレボ配合錠 L50、②スタレボ配合錠 L100  
[一 般 名] レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン  
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 27 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者にエンタカポンを併用した際に期待される有効性及び安全性がスタレボ配合錠 L50 及びスタレボ配合錠 L100 によっても得られることが推定できると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] パーキンソン病 [レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合]

[用法・用量] 成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。  
なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。  
また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①スタレボ配合錠 L50、②スタレボ配合錠 L100
[一 般 名]	レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	①1錠中に、レボドパを 50 mg、カルビドパ水和物をカルビドパとして 5 mg 及びエンタカポンを 100 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中に、レボドパを 100 mg、カルビドパ水和物をカルビドパとして 10 mg 及びエンタカポンを 100 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	パーキンソン病 [レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩投与において症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められる場合]
[申請時用法・用量]	通常、成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 100 mg/100 mg/100 mg を経口投与する。なお、症状によりレボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回用量を増減する。 なお、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、スタレボ配合錠（以下、「本剤」）は、レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンを有効成分とする配合剤であり、レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンの併用については、エンタカポンの効能・効果である「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用による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」で既に承認済みである。したがって、本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、今回「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンを有効成分とする配合剤である。本邦において、ドパミンの前駆体であるレボドパとドパ脱炭酸酵素阻害剤（以下、「DCI」）であるカルビドパ水和物の配合剤（以下、「レボドパ・カルビドパ配合錠」）は、「パーキンソン病、パーキンソン症候群」を効能・効果として承認されており、パーキンソン病治療薬として広く用いられている。また、末梢選択的カテコール-*O*-メチル基転移酵素（以下、「COMT」）阻害剤であるエンタカポンは、「レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用による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」の効能・効果で 2007 年に承認されている。

COMT 阻害剤であるエンタカポンは、それ自体にパーキンソン病に対する治療効果はなく、レボドパの末梢での代謝を阻害し、レボドパの脳内への移行をより効率的にする薬剤であり、wearing-off 現象に対する治療においては、レボドパ・DCI 製剤との併用が欠かせない薬剤である。申請者は、レボドパ・DCI 製剤とエンタカポンとの同時投与を確実に行うことができる治療選択肢として、レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンを含有する配合剤を提供することには合理性があると考え、本剤の開発を行った。

レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンの配合剤は、ORION PHARMA 社により開発され、2003 年に米国で承認される等、2013 年 10 月現在、欧米を含む 92 の国と地域で承認されている。なお、海外では、レボドパ・カルビドパの配合比が 4 : 1、エンタカポンの配合量を 200 mg とした製剤<sup>1)</sup> が承認されている。

本邦では、ノバルティス ファーマ株式会社により、レボドパ・カルビドパの配合比が 10 : 1、エンタカポンの配合量を 100 mg とした本剤の開発が 2008 年より開始され、生物学的同等性試験（国内 B1101 試験）が実施された。その後、日本神経学会より本剤の開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出され、医療上の必要性が高い薬剤として、厚生労働省から開発要請がなされた（平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号及び薬食審査発 0406 第 1 号）。

今般、国内臨床試験成績等を基に、症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病に用いる薬剤として、ELC<sup>2)</sup> 50/5/100 mg 錠（レボドパ 50 mg、カルビドパ水和物をカルビドパとして 5 mg 及びエンタカポン 100 mg を含有、以下同様）及び ELC 100/10/100 mg 錠の医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) レボドパ

レボドパは日本薬局方収載品であり、既承認製剤で用いている原薬（原薬等登録原簿（以下、「MF」）登録番号：[REDACTED] 及び [REDACTED]）と同一である。

##### 2) カルビドパ水和物

カルビドパ水和物は日本薬局方収載品であり、[REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] 及び [REDACTED] として MF に登録されている。

##### 3) エンタカポン

エンタカポンは、申請者が製造販売している既承認製剤「コムタン錠 100 mg」で用いている原薬と同一である。

<sup>1)</sup> 海外ではレボドパ・カルビドパの用量が異なる 7 製剤が販売されている。

<sup>2)</sup> レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンを含有する配合剤の総称。各製剤の配合含量、配合比を問わない。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1錠中にレボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンを、それぞれ50mg、5.4mg（カルビドパとして5mg）及び100mg、又は100mg、10.8mg（カルビドパとして10mg）及び100mg含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、トウモロコシデンプン、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ヒプロメロース、精製白糖、グリセリン、ポリソルベート80、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

本剤は、**████████**と**████████**の**████**工程、**████**工程、**████**工程及び**████**工程、**████**の**████**工程、**████**工程、**████**工程及び**████**工程、**████**と**████**の**████**工程及び**████**工程、コーティング工程並びに包装工程により製造される。**████**の**████**工程が重要工程とされ、**████**の**████**工程、**████**工程、**████**工程及び**████**工程に管理項目及び管理値が設定されている。また、**████**が重要中間体とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

### 3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）/紫外可視吸収光度測定法（以下、「UV」））、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（**████**及び**████**は含量均一性試験（HPLC）、**████**は質量偏差試験（質量測定））、溶出性（**████**及び**████**はHPLC、**████**はUV）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

実施された本剤の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤（無包装）は光に安定であった。

表1：本剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	PTP <sup>a</sup> /アルミ袋 <sup>b</sup>	36ヵ月
				ポリエチレン瓶（乾燥剤入り）	
加速試験		40℃	75%RH	PTP <sup>a</sup> /アルミ袋 <sup>b</sup>	6ヵ月
				ポリエチレン瓶（乾燥剤入り）	

a：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

b：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号）に基づき、PTP/アルミ袋又はポリエチレン瓶（乾燥剤入り）包装で室温保存するとき36ヵ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 本剤と既存製剤の溶出挙動の違いについて

機構は、本剤と既存製剤であるエンタカポン製剤及びレボドパ・カルビドパ配合錠との溶出挙動の違いを有効成分毎に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を試験製剤、既存製剤であるエンタカポン製剤（コムタン錠）及びレボドパ・カルビドパ配合錠（XXXXXXXXXX）を標準製剤とし、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日付 医薬審第487号、平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号により一部改正）（以下、「後発品BEガイドライン」）に従って本剤の溶出挙動の類似性を検討した。

本剤と標準製剤の各試験条件における平均溶出率及び溶出挙動の類似性に関する基準への適合性は、表2及び表3のとおりであり、いずれの成分についても溶出挙動の類似性は示されなかった。

表2：ELC 50/5/100 mg の溶出試験の結果

試験条件 (試験液/パドル回転数)	レボドパ		カルビドパ		エンタカポン	
	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性
pH 1.2/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 5.0/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 6.8/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合
水/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 6.8/100 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合

表3：ELC 100/10/10 mg の溶出試験の結果

試験条件 (試験液/パドル回転数)	レボドパ		カルビドパ		エンタカポン	
	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性	平均溶出率 (%) (標準製剤/本剤)	適合性
pH 1.2/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 5.0/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 6.8/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合
水/50 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	不適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合
pH 5.0/100 rpm	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	適合

機構は、pH6.8 及び水の条件において本剤の溶出性がいずれの既存製剤より明らかに低いことから、低胃酸の高齢者等特定の患者集団において抗パーキンソン病作用を示す有効成分であるレボドパのバイオアベイラビリティが低下する可能性はないのか、また、レボドパのバイオアベイラビリティの低下に伴い有効性及び安全性が本剤投与時とエンタカポン製剤及びレボドパ・カルビドパ配合錠併用時で異なる可能性はないのか説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。パーキンソン病患者を含む被験者に制酸剤併用又は非併用下でレボドパ 1 g を空腹時に投与したとき、血漿中レボドパ濃度は同様であった (Leon AS et al. *J Clin Pharmacol New Drugs* 12: 263-267. 1972)。また、パーキンソン病患者に、制酸剤併用又は非併用下でレボドパ・カルビドパ配合錠を投与したとき、制酸剤はレボドパの有効性に影響を及ぼさなかった (Lau E et al. *Neuropharmacol* 9:477-479. 1986)。以上の試験結果より、低胃酸と類似した条件下で既存のレボドパ・カルビドパ配合錠を投与した場合、レボドパの臨床効果にほとんど影響はないと推察できる。

本剤を低胃酸の被験者に投与したときの各有効成分の血中濃度を測定したデータは得られていない。一方、低胃酸に類似した条件として胃内 pH が上昇する食後投与の試験成績 (国内 B1101 試験) において、ELC 100/10/100 製剤を空腹時又は食後に投与したとき、レボドパ及びカルビドパの最高血漿中薬物濃度 (以下、「 $C_{max}$ 」) 及び投与 0 時間後から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{last}$ 」) は空腹時に比べ食後にそれぞれ減少した (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 食事の影響」の項参照)。この曝露量の変動の程度は、既存製剤を制酸剤と併用したときの試験成績と大きく異なるものではなかった。また、空腹時と比較して食後のレボドパの曝露量の変動は小さかったことから、本剤を低胃酸に類似した条件下で投与したときにも、レボドパのバイオアベイラビリティ及び臨床効果にはほとんど影響を及ぼさないと推察できる。

以上より、本剤と既存製剤の溶出挙動の類似性に関する各試験条件の基準に多くの試験条件で適合しなかったが、既存製剤又は本剤を低胃酸と類似した条件下で投与したとき、両製剤間でレボドパの曝露量の差は小さく臨床効果にはほとんど影響を及ぼさないと推察されることから、本剤を低胃酸の高齢者等に投与した場合にも有効性及び安全性が既存製剤の併用と大きく異なる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。食事が薬物動態へ与える影響には胃内 pH の上昇以外にも多くの要因が関与することが考えられるため、本剤の食後投与時の試験成績に基づき低胃酸患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を推察する申請者の説明には限界がある。一方、本剤と既存製剤の溶出率の間に、後発品 BE ガイドラインで低胃酸の被験者を対象とした生物学的同源性 (以下、「BE」) 試験が必要とされている「特異的に著しい差」<sup>3)</sup> は認められておらず、本剤投

<sup>3)</sup> pH6.8 付近 (ただし、塩基性薬物は pH 3.0~6.8) で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され、それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を「特異的に著しい差」があるとされている。また、以下の 1~3 に該当する場合を「著しい差」があるとされている。

1. 溶出性の速い方の製剤の平均溶出率が 80% に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が 50% 以下の場合
2. 溶出性の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85% 以上であるときは、溶出性の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して 60% 以下の場合
3. いずれの製剤も平均溶出率が規定された時間内に 80% に達せず、規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の製剤の平均溶出率の 60% 以下の場合

与時と既存製剤併用時の BE は健康成人を対象とした BE 試験で評価可能である。健康成人において、本剤投与時と既存製剤併用時のレボドパの血中濃度は BE の判定基準を満たしていること（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 生物学的同等性」の項参照）も踏まえると、低胃酸患者へ本剤を投与したときと既存製剤を併用投与したときのレボドパの血中濃度並びに有効性及び安全性は大きく異ならないと推察することはできる。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

血漿中レボドパ、カルビドパ及びエンタカポン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定された。血漿におけるレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの定量下限値はそれぞれ 20、4 及び 5 ng/mL であった。

#### (1) 生物学的同等性

##### 1) 国内 B1101 試験 (添付資料 5.3.1.2-1)

ELC 50/5/100 mg 及び ELC 100/10/100 mg について、それぞれ日本人健康成人 64 例を対象に、本剤と同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠 ( ) 及びエンタカポン錠 (コムタン錠) の国内市販製剤の併用 (以下、「国内市販製剤併用」) の BE が 2 群 4 期クロスオーバー法により検討された (休薬期間: 4 日間以上 14 日間以下)。なお、一部の被験者において、本剤投与時の薬物動態に対する食事の影響も検討された (「(2) 食事の影響」の項参照)。試験デザインの概略を表 4 に示す。

表 4: 試験デザイン (提出資料一部改変)

錠剤の種類		N	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	第 5 期
ELC 100/10/100 mg	投与順序 1a	32	投与 A	投与 B	投与 A	投与 B	-
	投与順序 1b	32	投与 B	投与 A	投与 B	投与 A	投与 A <sup>a</sup>
ELC 50/5/100 mg	投与順序 2a	32	投与 C	投与 D	投与 C	投与 D	-
	投与順序 2b	32	投与 D	投与 C	投与 D	投与 C	-

投与 A: ELC 100/10/100 mg 1 錠を空腹時単回経口投与

投与 B: レボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 1 錠及びエンタカポン錠 100 mg 1 錠を空腹時単回経口併用投与

投与 C: ELC 50/5/100 mg 2 錠を空腹時単回経口投与

投与 D: レボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 1 錠及びエンタカポン錠 100 mg 2 錠を空腹時単回経口併用投与

a: 食後投与

国内市販製剤併用投与に対する ELC 100/10/100 mg 投与のレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間、以下同様] は、0.93 [0.88~0.98]、0.98 [0.94~1.03]、1.17 [1.05~1.31]、 $AUC_{last}$  の幾何平均値の比は、1.04 [1.01~1.07]、0.97 [0.92~1.02]、1.11 [1.06~1.16] であり、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値は後発品 BE ガイドラインの BE の許容域の上限を上回った。

国内市販製剤併用投与に対する ELC 50/5/100 mg 投与のレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は、0.93 [0.89~0.98]、0.95 [0.90~1.00]、1.12 [1.03~1.23]、 $AUC_{last}$  の幾何平均値の比は、1.02 [1.00~1.05]、0.96 [0.92~1.02]、1.05 [1.00~1.10] であ

り、ELC 50/5/100 mg と国内市販製剤併用は生物学的に同等であると判断された。

## 2) 国内 B1102 試験 (添付資料 5.3.1.2-2)

日本人健康成人 64 例を対象に、本剤と国内市販製剤併用の BE を検討する 2 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間以上 14 日間以下)

国内市販製剤併用投与に対する ELC 100/10/100 mg 投与のレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は、0.92 [0.88~0.96]、0.99 [0.94~1.03]、1.17 [1.06~1.29]、 $AUC_{last}$  の幾何平均値の比は、1.02 [1.00~1.04]、0.97 [0.93~1.01]、1.05 [1.00~1.10] であり、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値は後発品 BE ガイドラインの BE の許容域の上限を上回った。

## (2) 食事の影響 (国内 B1101 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人 32 例を対象に、ELC 100/10/100 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、レボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態に対する食事の影響が検討された (試験デザインは表 4 参照)。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 : ELC 100/10/100 mg 投与時の各有効成分に対する食事の影響 (提出資料一部改変)

	PK パラメータ	食後投与	空腹時投与	幾何平均値の比 [90%信頼区間] <sup>b</sup>
レボドパ	$C_{max}$ (ng/mL)	874±252	1038±275	0.84 [0.78~0.90]
	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	1974±432	2207±513	0.90 [0.84~0.96]
	$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	1.667[0.5-6]	1[0.25-3]	— <sup>c</sup>
	$t_{1/2}$ (h)	1.361±0.195	1.577±0.223	— <sup>c</sup>
カルビドパ	$C_{max}$ (ng/mL)	35.09±12.25	50.56±18.21	0.70 [0.63~0.78]
	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	127.1±45.4	233.8±87.9	0.55 [0.50~0.61]
	$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	2[1.33-8]	3[1.67-6]	— <sup>c</sup>
	$t_{1/2}$ (h)	1.807±0.561	1.804±0.318	— <sup>c</sup>
エンタカポン	$C_{max}$ (ng/mL)	883.4±449.4	862.2±565.2	1.11 [0.95~1.29]
	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	1031±259	968.1±294.7	1.08 [1.01~1.16]
	$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	1[0.5-2]	0.75[0.25-4]	— <sup>c</sup>
	$t_{1/2}$ (h)	0.6985±0.2620	0.8764±0.4833	— <sup>c</sup>

平均値±標準偏差、a: 中央値 [最小値-最大値]、b: 食後投与/空腹時投与、c: 算出せず

## <審査の概略>

### (1) 本剤投与時と同用量の国内市販製剤併用時の BE について

申請者は、以下のように説明した。国内 B1101 試験において、レボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン錠の国内市販製剤併用に対する ELC 50/5/100 mg のレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも後発品 BE ガイドラインにおける BE の許容域内であり、ELC 50/5/100 mg はレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン錠の併用と生物学的に同等であると考えた。

一方、ELC 100/10/100 mg については、国内 B1101 試験及び B1102 試験ともにエンタカポンの  $C_{max}$  のみが後発品 BE ガイドラインにおける BE の許容域の上限を逸脱していた。この要因として、国内 B1101 試験及び B1102 試験での ELC 50/5/100 mg 又は ELC 100/10/100 mg 投与時及び国

内市販製剤併用時のエンタカポンの  $C_{max}$  の個体内変動が 41.6%~60.9%と大きかったことが考えられた。エンタカポンの溶解度、並びに本剤及び標準製剤のエンタカポンの溶出は pH 依存的事から、エンタカポンの  $C_{max}$  の個体内変動が大きかったことはエンタカポンの物理化学特性に起因していると考ええる。また、国内 B1102 試験では国内 B1101 試験と同様の結果が得られたことから、探索的に両試験の併合解析を実施した。その結果、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.17 [1.09~1.26] となり、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値は後発品 BE ガイドラインの許容域を逸脱したが、各試験単独の結果よりも BE の許容域の上限に近づいたことから、十分な検出力を有する被験者数で試験を実施すれば本剤と国内市販製剤の併用との BE は検証可能であると推察された。

機構は、以下のように考える。

ELC 50/5/100 mg については、申請者の説明のとおり国内市販製剤併用との BE が示されていると判断できる。

一方、ELC 100/10/100 mg については、国内 B1101 試験及び B1102 試験のいずれにおいても、レボドパ及びカルビドパの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  並びにエンタカポンの  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は後発品 BE ガイドラインにおける BE の許容域内であったが、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値は BE の許容域の上限を上回り、現時点までに得られた試験成績からは、ELC 100/10/100 mg と国内市販製剤併用との間でエンタカポンの BE は示されていないと判断する。

本剤を臨床現場に提供することの是非については、「3. (iii) <審査の概略> (1) 本剤の配合意義及びレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを 1 剤の配合剤とすることの必要性について」の項及び「3. (iii) <審査の概略> (3) ELC 100/10/100 mg と国内市販製剤併用の BE が示されなかったことについて」の項で更に検討する。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

提出されていない。

## (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験の成績が提出された (BE については、「3. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

### (1) 第 I 相試験

#### 1) BE 及び食事の影響試験 (国内 B1101 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 2010 年 4 月~6 月)

ELC 100/10/100 mg 及び ELC 50/5/100 mg と、対応する用量のレボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 及びエンタカポン 100 mg 錠併用時の BE、並びに ELC 100/10/100 mg のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 128 例を対象に、ELC 100/10/100 mg 1 錠 (以下、「投与 A」)、ELC 50/5/100 mg 2 錠 (以下、「投与 C」)、レ

ボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 及びエンタカポン 100 mg の併用（以下、「投与 B」）、並びにレボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 及びエンタカポン 200 mg（100 mg 錠 2 錠）の併用（以下、「投与 D」）を空腹時単回経口投与する 2 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：4 日間以上 14 日間以下）。なお、第 4 期が投与 A となる投与順序に割付けられたグループ（32 例）では、4～14 日間の休薬後の第 5 期において ELC 100/10/100 mg が食後単回投与された。

128 例に治験薬が投与され、1 例が第 1 期（投与 B）後に同意撤回により、また 1 例が第 2 期（投与 C）の治験薬投与後に有害事象により治験を中止した。

ELC 100/10/100 mg が食後投与された第 5 期を除いた第 1 期～第 4 期における有害事象発現割合は、投与 A で 4.8%（3/63 例）、投与 B で 6.3%（4/64 例）、投与 C で 10.9%（7/64 例）、投与 D で 4.7%（3/64 例）であり、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象は、悪心 [投与 A 0%（0/63 例）、投与 B 1.6%（1/64 例）、投与 C 3.1%（2/64 例）、投与 D 1.6%（1/64 例）、以下同順]、異常感 [3.2%（2/63 例）、1.6%（1/64 例）、1.6%（1/64 例）、3.1%（2/64 例）]、頭痛 [0%（0/63 例）、0%（0/64 例）、3.1%（2/64 例）、1.6%（1/64 例）] であった。なお、第 5 期では有害事象は認められなかった。

臨床検査値、心電図及びバイタルサインについて、いずれの投与時にも臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 2) BE 試験（国内 B1102 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 2012 年 11 月～12 月）

ELC 100/10/100 mg と、対応する用量のレボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 及びエンタカポン 100 mg 錠併用時の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 64 例を対象に、ELC 100/10/100 mg 1 錠（以下、「投与 A」）、並びにレボドパ・カルビドパ配合錠 100/10 mg 及びエンタカポン 100 mg の併用（以下、「投与 B」）を空腹時単回経口投与する 2 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：4 日間以上 14 日間以下）。

64 例に治験薬が投与され、全例が治験を完了した。

第 1 期～第 4 期における有害事象の発現割合は、投与 A で 7.8%（5/64 例）、投与 B で 1.6%（1/64 例）であり、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象は、悪心 [投与 A 7.8%（5/64 例）、投与 B 1.6%（1/64 例）、以下同順] であった。

臨床検査値及び心電図について、いずれの投与時にも臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。バイタルサインについては、起立性低血圧 [1.6%（1/64 例）、1.6%（1/64 例）] が認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 本剤の配合意義及びレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを 1 剤の配合剤とすることの必要性について

申請者は、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを 1 剤の配合剤とすることの必要性について、以下のように説明した。パーキンソン病の治療にはドパミンの前駆体であるレボドパの経口投与が最も有効であり、レボドパの末梢での代謝を阻害して中枢への移行を高める目的で、

DCI との配合剤が広く用いられている。病態の進行に伴ってレボドパの効果持続時間は短縮し、次回服用前にレボドパの効果が切れる *wearing-off* 現象が認められるようになると、レボドパの脳内へのより効率的な移行を行う目的で、エンタカポンが併用される。エンタカポンは、それ自体にパーキンソン病に対する治療効果はなく半減期も短いことから、レボドパと同時に服薬しなければ臨床効果が発揮されないため、レボドパとの同時投与が必須であるが、実臨床では、エンタカポン単剤をレボドパ・DCI 製剤と併用せず単独で服用してしまい、正しく服用できていない患者が一部存在する<sup>4)</sup> との問題がある。また、パーキンソン病患者では、3～8 割に嚥下障害があり、重症になるほど嚥下障害の頻度は増加する (Pfeiffer et al. *Lancet Neurol* 2:107-116. 2003)。一方、疾患の進行とともに *wearing-off* 現象の治療が困難になると、1 回のレボドパ治療時の服薬錠数がエンタカポン単剤を含め 3～4 錠以上と多くなる傾向があるため、疾患が進行したパーキンソン病患者は嚥下障害を抱えながら多くの治療薬を服用せざるを得ない現状があることも臨床上の問題点として挙げられる。本剤の治療上の位置付けは、レボドパ・DCI 製剤とエンタカポン単剤の併用療法と同じであるが、レボドパ・DCI・エンタカポンの 3 成分を 1 剤の配合剤にすることで、エンタカポンを単独で服用するような誤使用を防ぐ他、嚥下障害を抱えながら多くの治療薬を服用している *wearing-off* 現象を有するパーキンソン病患者の 1 回あたりの服用錠数を減らし服薬コンプライアンスを向上させることが期待できる。配合する DCI については、エンタカポンの承認申請時に実施した国内 1203 試験での部分集団解析において、DCI の種類によるエンタカポンの on 時間延長効果の差はほとんどないと推測されたこと、また、本邦での使用実態調査<sup>5)</sup> において、レボドパ製剤の使用割合のうちレボドパ・カルビドパ配合錠が 60%を超えていたこと等から、カルビドパ水和物を選択した。

機構は、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの 3 成分を配合する意義については、エンタカポンとレボドパ・カルビドパ水和物との同時投与における有効性及び安全性がエンタカポン単剤の承認時に示されていることから、科学的合理性が認められると判断する。また、これらの 3 成分を 1 剤の配合剤にすることの必要性については以下のように考える。パーキンソン病治療にレボドパを用いる場合は、レボドパと DCI の同時投与が標準的方法であり、これらを確実に同時投与できるレボドパ・DCI の配合剤が同病の治療に広く用いられ大きく寄与してきた。エンタカポンは、パーキンソン病患者の治療において *wearing-off* 現象の改善を目的とする標準的治療法となっており、国内のパーキンソン病治療ガイドライン 2011 (日本神経学会 2011、以下、「パーキンソン病治療ガイドライン」) においても推奨されているが、エンタカポンもレボドパ製剤と同時に服用することが必須の薬剤である。しかしながら、申請者が主張しているように、パーキンソン病治療においてはエンタカポンを単独で服用するような誤使用が後を絶たない実態があり、また、パーキンソン病患者では、嚥下障害が錠剤の服用時に問題となる場合があり得る。さらに、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの 3 成分の配合剤である本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に開発要望が提出され、厚生労働省から開発要請がなされた品目である。以上の状況を踏まえると、レボドパ・DCI 製剤との同時投与が必須

<sup>4)</sup> 2008 年に本邦で申請者が実施した大規模患者調査による情報によると、15.7% (28/178 例) の患者にエンタカポンの誤使用があったと報告されている。

<sup>5)</sup> 2012 年 1 月から 12 月の薬価ベースのレボドパ製剤の国内売上げシェア (2013 IMS ジャパン (株) 「IMS JPM, 2012 年 12 月 MAT」)、及び 2008 年に本邦で申請者が実施した大規模患者調査

となるエンタカポンについても、レボドパ・DCIとの配合剤とすることは有用であり、本剤を早急に市場に提供することが求められていると判断できる現在の状況において本剤を臨床現場に提供することに一定の意義はあると判断する。

## (2) 本剤の臨床的位置付けについて

### 1) レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から、本剤への切替えについて

機構は、エンタカポン非併用下で、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から、直接本剤による治療に切り替えることの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本邦のパーキンソン病治療ガイドラインの wearing-off 治療アルゴリズムに則したエンタカポンの使い方は、ジスキネジーの有無によって分けられる。ジスキネジーのない場合、レボドパの用量調節は原則として行わずエンタカポンを追加し、エンタカポン追加後にジスキネジーが発現した際に、レボドパの用量を減量することとなる。一方、ジスキネジーのある場合は、レボドパの用量を減量し、エンタカポンを追加することになる。エンタカポンの承認申請時に実施した国内 1203 試験において、エンタカポン又はプラセボ追加後にレボドパの減量を要した被験者の割合は、エンタカポン 1 回 100 mg 群で 8.8% (10/113 例)、プラセボ群で 8.8% (10/113 例) と同様であり、エンタカポンを追加してもレボドパを減量する患者の割合は増加しないと考える。また、エンタカポンの製造販売後調査 (観察期間 6 ヶ月の使用成績調査、安全性解析対象 658 例) において、エンタカポン投与後にレボドパを減量した患者の割合は 40 例 (6.1%) であり、このうち 39 例は調査期間を通じて 50 mg 単位でのレボドパ量の調節が行われていた。以上より、エンタカポン非併用下で、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から直接本剤による治療へ切り替える場合でも、エンタカポン単剤 (1 回 100 mg) の追加と同様にレボドパ投与量の調節が必要となる可能性は低く、レボドパ・カルビドパ配合錠から本剤へ直接切り替えることは可能であると考えられる。さらに、本邦で使用されているレボドパ・DCI 製剤のレボドパ含有量は 100 mg が大半を占めるという使用状況 (2013 IMS ジャパン (株) 「IMS JPM, 2012 年 12 月 MAT」を基に算出) を踏まえると、エンタカポン追加時にレボドパの減量が必要となったとしても、多くの場合はレボドパ含有量 100 mg 製剤の半錠が使用されていると推定できるため、ELC 100/10/100 mg から ELC 50/5/100 mg に切り替えることで対応可能であると考えられる。

機構は、エンタカポン非併用下で、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から、直接本剤を含む治療に切り替える際に注意喚起すべき対象について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外のレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合剤の添付文書においては、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療 (エンタカポン非併用) から直接配合剤への切替えが許容される条件として、切替え時のジスキネジーの有無とレボドパの 1 日投与量の上限値が設定されている。当該注意喚起は、エンタカポン単剤の海外臨床試験の併合データにおいて、エンタカポン 1 回 200 mg 追加投与後、4~6 週間以内にレボドパを減量した被験者の割合を、ベースライン時の 1 日レボドパ投与量 (600 mg/日未満、600 mg/日以上 800 mg/日以下、800 mg/日超) とベースライン時のジスキネジーの有無でクロス集計した結果、レボドパを減量した被験者の割合は 1 日レボドパ投与量が多いほど高い傾向にあり、また、いずれの 1 日レボドパ投与量の集団でも、ジスキネジーなしに比べありでは、レボドパの減量を要した被験者の割合が高かったことに基づくものである。一方、エンタカポンの国内

1203 試験において、1 日レボドパ投与量別の、ジスキネジー又はジスキネジー増悪に関する有害事象の発現例数を集計した結果、全有害事象、ジスキネジー及びジスキネジー増悪の発現割合と 1 日レボドパ投与量との間に一定の関係性は認められなかった（表 6）。また、評価例数が少なく評価には限界があるが、1 日レボドパ投与量別の集計をさらにベースライン時のジスキネジー有無別でクロス集計を行った（表 7）。その結果、1 日レボドパ投与量の各区分とジスキネジー有無別の全有害事象発現割合に一定の関係性は認められなかった。ジスキネジー増悪については、プラセボ群、エンタカポン 1 回 100 mg 群ともにジスキネジーなしの集団に比べありの集団で発現割合は高かったが、ジスキネジーの有無によらず、ジスキネジー及びジスキネジー増悪の発現割合と 1 日レボドパ投与量区分との間に一定の関係性は認められなかった。以上より、海外で設定されているエンタカポン未使用例に対するレボドパ 1 日投与量の上限や、ジスキネジーを有する患者への本剤使用制限を国内に適用する必要はないと考える。一方、国内 1203 試験において、エンタカポン 1 回 100 mg を追加後、レボドパ減量を要する有害事象が報告された被験者の多くがエンタカポン追加前よりジスキネジーを有している患者であったことから、このような患者では既存治療における 1 回レボドパ用量よりも低用量で切り替えることが望ましい旨を添付文書で情報提供することとする。

表 6：1 日レボドパ投与量別の有害事象

1 日レボドパ投与量 (mg)	プラセボ群 (N=113)			エンタカポン 1 回 100 mg 群 (N=113)		
	300 以上 600 未満	600 以上 900 未満	900 以上	300 以上 600 未満	600 以上 900 未満	900 以上
対象例数	94	18	1	89	23	0
全有害事象	70.2 (66)	66.7 (12)	100 (1)	71.9 (64)	73.9 (17)	0 (0)
ジスキネジー増悪	11.7 (11)	16.7 (3)	0 (0)	15.7 (14)	8.7 (2)	0 (0)
ジスキネジー	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	5.6 (5)	13.0 (3)	0 (0)

% (例数)

表 7：ベースライン時のジスキネジーの有無別、1 日レボドパ投与量別の有害事象

1 日レボドパ投与量 (mg)	プラセボ群 (N=106 <sup>a</sup> )			エンタカポン 1 回 100 mg 群 (N=107 <sup>a</sup> )		
	300 以上 600 未満	600 以上 900 未満	900 以上	300 以上 600 未満	600 以上 900 未満	900 以上
ジスキネジーあり						
対象例数	45	11	1	35	14	0
全有害事象	66.7 (30)	54.5 (6)	100 (1)	71.4 (25)	64.3 (9)	0 (0)
ジスキネジー増悪	22.2 (10)	27.3 (3)	0 (0)	34.3 (12)	14.3 (2)	0 (0)
ジスキネジー	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
ジスキネジーなし						
対象例数	44	5	0	49	9	0
全有害事象	70.5 (31)	80.0 (4)	0 (0)	69.4 (34)	88.9 (8)	0 (0)
ジスキネジー増悪	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	0 (0)
ジスキネジー	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)	10.2 (5)	22.2 (2)	0 (0)

% (例数)、a: ベースライン時の UPDRS Part IV item 32 の評価例

機構は、本剤を含む治療への切替え後の、抗パーキンソン病薬の用法・用量調節方法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。パーキンソン病治療ガイドラインでは、wearing-off 現象に対する治療薬（エンタカポン、セレギリン又はゾニサミド）投与後、疾患の進行によりさらなる wearing-off 現象に対する治療が必要となった場合には、レボドパの 1 回量の増量ではなく、レボドパの頻回投与（1 日 5～8 回）が推奨されている。また、上記の国内のレボドパ・DCI 製剤の使用状況から、疾患の進行に伴い頻回投与が必要になった場合にもレボドパ 100 mg 含有製剤（1 錠又は半錠）を用いて用量調節が行われていると考える。よって、レボドパ含有量が 50 又は 100 mg である本剤を頻回投与（8 回まで）すること、及び ELC 100/10/100 mg と ELC 50/5/100 mg 間でレボドパの用量を調節することで対応可能と考える。また、エンタカポン 1 回 100 mg で治療している患者におけるさらなる on 時間延長、あるいは治療薬の効果減弱に対する用量調節方法として、エンタカポンの 1 回用量を 200 mg に増量することも可能であるが、その際には、ELC 100/10/100 mg 1 回 1 錠から ELC 50/5/100 mg 1 回 2 錠に変更する、又は本剤とエンタカポン単剤 100 mg を組み合わせることにより、レボドパ及びカルビドパの用量を変更することなくエンタカポン 1 回用量を増量することが可能である。ただし、本剤の各成分の用量を複雑に調節する必要がある患者においては、既存製剤の組合せによる治療が必要になると考える。

機構は、以下のように考える。申請者は、エンタカポンの併用の有無によらず、レボドパ・カルビドパ配合錠で治療中の患者から本剤の切替えは可能であると主張しているが、配合剤である本剤では個々の成分の用量調節が既存製剤併用の場合と同様にはできないため、パーキンソン病治療において必要となることが想定されるレボドパ及びエンタカポンそれぞれの用量調節に本剤のみでは十分に対応できない可能性がある。また、海外のレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポン配合剤の添付文書においては、通常、配合剤と同じ用量のレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを服用している患者に対して適応するよう規定されており、本邦においても基本的に推奨できる使用法は、レボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポン単剤を併用中で、直ちには用量調節を要しないと想定される患者において、本剤への切替えを検討するというものである。さらに、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの併用治療から本剤による治療へ切り替える際には、レボドパ及びエンタカポンの 1 回用量を、切替え前の各製剤の用量に一致させる必要がある。

エンタカポン非併用下での、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から、直接本剤による治療への切替えに関して、パーキンソン病治療ガイドラインにおける治療アルゴリズム及びエンタカポン承認時の国内臨床試験の結果等を踏まえると、レボドパ・カルビドパ配合錠から直接本剤へ切り替えた場合でも、レボドパ及びエンタカポンの用量調節が必要となる可能性が低いと想定される患者であれば、エンタカポン非併用下から直接本剤による治療への切替えを治療選択肢の一つとすることは可能と考える。ただし、国内 1203 試験において、エンタカポン追加後レボドパ減量を要する有害事象が報告された被験者の多くは、エンタカポン追加前よりジスキネジーを有している患者であったとの申請者の説明を踏まえると、レボドパの用量変更又はエンタカポンの中止等が必要となる可能性が高いジスキネジーを有する患者では、エンタカポン非併用下で本剤への切替えを推奨することはできない。また、海外ではレボドパを減量した被験者の割合は 1 日レボドパ投与量が多いほど高い傾向にあったこと、国内 1203 試験においてもエンタカポン 1 回 100 mg 群で 1 日レボドパ投与量が 300 mg 以上 600 mg 未満の集団

より 600 mg 以上 900 mg 未満の集団でジスキネジーの発現割合が高かったこと（表 6、表 7 参照）を踏まえると、1 日レボドパ投与量が多い患者でも本剤への切替えは推奨できない。

本剤を含む治療への切替え後の抗パーキンソン病薬の用法・用量調節については、パーキンソン病治療ガイドラインを踏まえ、さらなる *wearing-off* 現象に対する治療が必要となった場合は基本的に本剤の用量若しくは投与回数の調節、又は本剤とエンタカポン単剤との組合せで対応するとの申請者の説明は受入れ可能である。しかしながら、本剤への切替え後、パーキンソン病の進行に伴い、*wearing-off* 現象以外に運動機能の悪化等も生じる可能性があり、その際には、本剤を用いた治療が適切であるか慎重に検討し、必要に応じて、レボドパ製剤と本剤を組み合わせた治療、又は既存製剤の併用による治療を行うこと等も選択する必要がある。

## 2) レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合錠から本剤への切替えについて

機構は、本剤がレボドパ・ベンセラジド塩酸塩・エンタカポンの配合剤ではないことを踏まえ、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合錠（以下、「レボドパ・ベンセラジド配合錠」）による治療（レボドパ・ベンセラジド配合錠とエンタカポンの併用治療も含む）から、本剤を含めた治療へ切り替えることの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。レボドパ・ベンセラジド配合錠による治療から、本剤を含めた治療への切替えを検討した臨床試験成績は国内外いずれにもない。しかしながら、レボドパの投与量を可能な限り同一用量とする条件下で、レボドパ・ベンセラジド配合錠（配合比 4 : 1）とレボドパ・カルビドパ配合錠（配合比 10 : 1）の有効性及び安全性を比較した海外の二重盲検試験において、レボドパ量が同じであれば、DCI の種類・配合比が異なる製剤間において、有効性及び安全性に違いはないと報告されている（Diamond et al. *Ann Neurol* 3:267-272. 1978、Admnai et al. *Pharmatherapeutica* 4:132-140. 1985）。よって、レボドパ量がほぼ同じであれば、エンタカポン併用及び非併用いずれにおいてもレボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替え時にはレボドパ・カルビドパ配合錠から切り替えたときと同程度の有効性及び安全性が得られるものとする。しかしながら、レボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替え時の臨床データは得られていないことから、レボドパ・ベンセラジド配合錠からの切替えによりレボドパ・DCI の配合比、並びに DCI の種類が変更されることを十分に情報提供する必要があると考え、レボドパ・ベンセラジド配合錠から切り替える場合は、DCI の種類が変わることの適切性を慎重に判断すること、さらに、切替え後には患者の状態を観察し必要に応じ用量調節等適切な処置を行う旨添付文書で注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。申請者は、レボドパ・ベンセラジド配合錠とレボドパ・カルビドパ配合錠間に有効性及び安全性の差がないと推定されることを根拠に、レボドパ・ベンセラジド配合錠を含めた治療から本剤を含めた治療への切替えが可能であると主張しているが、日本人パーキンソン病患者を対象にレボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替え時の有効性及び安全性を検討した臨床試験はなく、レボドパ・カルビドパ配合錠から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性との差異も不明である。また、DCI の種類の変更及びエンタカポンの追加を同時に行うことは臨床現場で一般的に行われる方法ではないため、エンタカポン非併用でレボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への直接切替えは、広く推奨できる使用方法ではない。さらに DCI の種類が変更されることによって、レボドパの用量調節が必要になる可能性

も否定できないため、レボドパ・ベンセラジド配合錠とエンタカポン併用の治療から、ベンセラジド塩酸塩を含まない本剤へ切り替えることも推奨できない。

以上 1) 及び 2) より、本剤は、レボドパ・カルビドパ配合錠を含んだ治療から切り替えて使用する薬剤と位置付けることが適切であり、また、レボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替えを推奨することは不適切であるとする。機構の判断の妥当性及び本剤の臨床的位置付けに関する添付文書における記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### (3) ELC 100/10/100 mg と国内市販製剤併用の BE が示されなかったことについて

機構は、以下のように考える。エンタカポン承認時の臨床試験で示されたレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの同時投与の有効性及び安全性が本剤で得られることを示すために、国内市販製剤併用と本剤の BE を検討する国内 B1101 試験及び B1102 試験が実施された。その結果、「3. (i) <審査の概略> (1) 本剤投与時と同用量の国内市販製剤併用時の BE について」の項で示したように、両試験のいずれにおいても、ELC 100/10/100 mg については、国内市販製剤併用に対して、エンタカポンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は 1.17 [1.05~1.31] 及び 1.17 [1.06~1.29] となり、上限値は BE の許容域を上回った。しかしながら、wearing-off 現象の治療での位置付けからレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの配合剤を臨床現場に提供することに一定の意義があると判断できた（「(1) 本剤の配合意義及びレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを 1 剤の配合剤とすることの必要性について」の項参照）。加えて、COMT 阻害剤であるエンタカポンは、レボドパの末梢での代謝阻害によりレボドパの脳内への移行をより効率的にする薬剤であり、国内 B1101 試験及び B1102 試験において、本剤投与時と国内市販製剤併用時におけるレボドパの  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は後発品 BE ガイドラインにおける BE の許容域内であったこと、本剤投与時のエンタカポン血漿中濃度がエンタカポン承認時の臨床試験において忍容性が確認された 1 回 400 mg 1 日 3 回反復投与時の血漿中濃度を超える可能性は低いと考えられることは示されている。以上の状況を踏まえ、本剤と既存製剤を投与したときの各有効成分の血漿中濃度の関係を理解した上であれば、既存製剤から本剤への切替えに関する検討で示した使用法（「(2) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）に基づき、ELC 100/10/100 mg についても臨床使用することは可能と判断した。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### (4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。申請者は、レボドパ・カルビドパ配合錠及びレボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替えが可能であることを前提として効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を示しているが、「(2) 本剤の臨床的位置付けについて」の項での検討結果を踏まえると、レボドパ、カルビドパ水和物及びエンタカポンの配合剤である本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、以下のようにすることが適切と判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

[効能・効果]

パーキンソン病 [レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合]

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤はレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与を行っている患者、あるいはレボドパ・カルビドパ投与による治療（少なくともレボドパとして1日300mg）において wearing-off 現象が認められる患者に対し、既存治療に替えて使用する。

(5) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。1錠中の各成分の配合用量は、国内大規模患者調査<sup>6)</sup>では、以下の表8に示すように、パーキンソン病患者の多くがレボドパ・カルビドパ配合錠100/10mgを使用していたこと、エンタカポンの国内における通常用量は100mgであること、エンタカポンの承認申請時に実施した国内1204試験では、低用量のレボドパで治療されている患者やジスキネジー等の有害事象発現時には、レボドパ・カルビドパの用量を1/2に減量する患者が存在したことを考慮し、本邦では、本剤の配合用量として ELC 50/5/100mg 及び ELC 100/10/100mg を選択した。また、既存治療から本剤に切り替える場合には、できるだけ既存治療における各成分の用量を維持する必要があるが、多くの患者で用いられているレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンの用量に基づき、本剤の1回あたりの通常臨床用量をレボドパ100mg、カルビドパ10mg、エンタカポン100mgとした。なお、多くの患者で、ELC 50/5/100mg 及び ELC 100/10/100mg により用量調節は可能と考えるが、既存治療の1回レボドパ用量又はエンタカポン用量と一致させることができない場合には、本剤への切替えを慎重に検討し、本剤へ切り替える場合には、既存治療の1回レボドパ用量が近似する用量の本剤を用いて患者の状態を観察しながら、必要に応じて用量調節を行う旨添付文書で注意喚起することとする。

表8：レボドパ・カルビドパ配合錠の1錠中の各成分の含有量別の使用率

レボドパ・カルビドパ配合錠	調査数	100/10 mg	250/25 mg	無回答
██████████	1250	94.5%	3.8%	1.8%
██████████	1259	87.8%	2.9%	9.3%

機構は、以下のように考える。上記「(2) 本剤の臨床的位置付けについて」の項で示したとおり、本剤は、切替え前の既存治療の各成分（レボドパ・カルビドパ、又はレボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の用量を一致させて使用する必要のある薬剤であることから、本剤の用法・用量は、患者が服用しているレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン製剤の用法・用量に応じて決定する必要がある。また、本剤の1回レボドパ用量及びエンタカポン用量が、既存治療における各製剤の用量と一致しない場合は、敢えて本剤に切り替えることに合理性はなく、既存治療の1回レボドパ用量が近似する用量の本剤を用いて切り替えるとした申請者案は推奨すべ

<sup>6)</sup> 2008年に本邦で申請者が実施した大規模患者調査による情報

きではない。さらに、本剤は、各成分の1日投与量、1回投与量及び1日総投与回数が承認の範囲を超えないように使用する必要があり、各成分の承認用法・用量及び本剤の配合用量（ELC 50/5/100 mg 及び ELC 100/10/100 mg）を踏まえると、本剤（1又は2錠）で対応可能なレボドパ・カルビドパ・エンタカポンの用量の範囲は1回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg であると考え。以上より、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は以下のようにすることが妥当であると判断する。これら機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### [用法・用量]

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして1回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で1回 1～2錠経口投与する。

なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。また、投与回数は1日 8回を超えないこと。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

##### [既存治療から本剤への切り替え]

1. レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与が行われている場合
  - (1) 本剤投与へ切り替える際の1回レボドパ用量及びエンタカポン用量は、既存治療における各々の用量と一致させること。本剤2錠への切り替えは、既存治療において1回エンタカポン用量が 200 mg であり、レボドパ用量が一致する場合にのみ行うこと。
2. レボドパ・カルビドパの投与が行われている場合（エンタカポンが併用されていない場合）
  - (1) 1日総レボドパ量が 600 mg 以下であり、ジスキネジーを有しない場合にのみ、本剤への切り替えを検討すること。
  - (2) エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、エンタカポンが併用されていない患者では、本剤の投与開始によりレボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤の用量を調節する又は切り替え前の治療に戻す等適切な処置を行うこと。
  - (3) 本剤投与へ切り替える際の1回レボドパ用量は、既存治療における用量と一致させること。エンタカポンの通常用量は1回 100 mg であることから、必ず本剤1回1錠へ切り替えること。

##### [本剤による治療中]

- (1) 用量の調節が必要な場合には、1回用量を調節するほか、投与間隔や投与回数を変更すること。レボドパ製剤又はエンタカポン単剤を追加する必要がある場合には、本剤との組合せによる治療が適切であるか慎重に検討すること。
- (2) 本剤に他のレボドパ製剤を追加する場合でも、1日総レボドパ量は 1,500 mg を超えないこと。
- (3) エンタカポンの1回最大用量は 200 mg であり、1回あたり本剤2錠を超えないこと。また、

本剤1錠にエンタカポン単剤を追加する場合にもエンタカポンとして1回200 mg までとし、1日総エンタカポン量は1,600 mg を超えないこと。

- (4) 1回エンタカポン用量を200 mg に増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、エンタカポンの増量は慎重に検討すること。また、増量した際は観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて1回エンタカポン用量を減量する等適切な処置を行うこと。
- (5) 肝障害のある患者では、エンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告があるので、やむを得ず1回エンタカポン用量を200 mg に増量する場合には、観察を十分に行いながら特に慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (6) 体重40 kg 未満の低体重の患者では、エンタカポンを1回200 mg 投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、エンタカポンの1回200 mg への増量は慎重に検討すること。

#### [本剤中止時]

本剤からエンタカポンを併用しないレボドパ・カルビドパによる治療に切り替える場合には、パーキンソン病症状が十分にコントロールされるよう、必要に応じてレボドパ増量等も考慮すること。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。エンタカポンは、レボドパ・DCI 製剤併用下で投与される薬剤であるため、臨床現場におけるレボドパ・カルビドパ水和物及びエンタカポンの併用投与の状況と実績が既にあり、またエンタカポンの製造販売後調査では、レボドパ・カルビドパ水和物及びエンタカポン併用時の安全性情報等が収集されている。このような状況を踏まえると、現時点では、新たに製造販売後調査を実施して本剤についてさらなる情報を収集する意義は高くないものとする。以上より、現在実施中のエンタカポンの製造販売後調査による評価結果等を踏まえ必要に応じて本剤のリスク管理計画の見直しを図る必要はあるが、現時点では、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要と考える。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-1、5.3.1.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを症状の日内変動（wearing-off 現象）を合併するパー

キンソン病患者に同時投与することの有用性はエンタカポン単剤の承認時に示されていることから、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの配合に科学的合理性が認められると考える。提出された資料から、レボドパ・カルビドパ配合錠投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に各市販製剤を併用したときの治療効果が本剤によっても得られることが期待される。また、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを確実に同時投与できる本剤をレボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病に対する治療の選択肢の一つとすることに意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 14 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] ①スタレボ配合錠 L50、②スタレボ配合錠 L100  
[一 般 名] レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン  
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 27 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 本剤の配合意義及びレボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンを 1 剤の配合剤とすることの必要性について

##### 1) 配合意義について

エンタカポンをレボドパ・カルビドパ水和物と同時投与したときの有用性はエンタカポン単剤の承認時に示されていることから、レボドパ・カルビドパ水和物・エンタカポンの3成分の配合に科学的合理性が認められるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

##### 2) 本剤の必要性等について

専門委員より、エンタカポンの誤使用を避けられる点で臨床現場では本剤に有用性はあるとの意見、及び本剤は医師及び患者ともに使用を望んでいた薬剤であるとの意見が出され、本剤を臨床現場に提供することに一定の意義があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。一方で、専門委員より、wearing-off現象がそれほど問題となっていない患者にも本剤が投与されるといった誤った使用が行われることが懸念されるとの意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、下記「(4) 効能・効果について」及び「(5) 用法・用量について」で示した本剤の用法について適切に情報提供し、適正使用の徹底を図る方策を検討するよう申請者に求め、申請者は、患者向け及び医療関係者向けの、本剤の適切な使用方法を説明するための資材等を作成して本剤の適正使用を図る予定である旨回答した。

#### (2) 本剤の臨床的位置付け及び使用方法について

##### 1) レボドパ・カルビドパ配合錠を含む治療からの切替え

レボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポン単剤を併用中で、直ちには用量調節を要しないと想定され、かつ服用しているレボドパ及びエンタカポンの 1 回用量が本剤での各有効成分の含量に一致する患者からの切替えに本剤を用いることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

エンタカポン非併用下での、レボドパ・カルビドパ配合錠による治療から、直接本剤による治療への切替えに関して、切替え後にレボドパ及びエンタカポンの用量調節が必要となる可能性が低いと想定される患者であれば、エンタカポン非併用下から直接本剤による治療への切替えを治療選択肢の一つとすることは可能とした機構判断について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、機構の判断を支持するとの意見が出された一方、以下のような意見も出された。

- ・ 本剤への切替え後にジスキネジーが発現した場合、レボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポンの併用時に比べて、本剤投与時では各有効成分の用量等の調節が困難となるおそれがあることから、レボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポン単剤併用で安定している場合からの切替えで本剤を使用することを原則とすべきである。
- ・ ジスキネジーを有する患者や1日レボドパ投与量が多い患者には、本剤への切替えは推奨できないとする機構判断は妥当であるが、その一方で本剤の有用性とジスキネジーの発現リスクのバランスを考慮し適切と判断される場合には、これらの患者への切替えも可能とする余地を残すことが望ましい。

以上の議論を踏まえ、機構は、以下のように判断した。本剤の主な使用方法として、レボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポン単剤の併用からの切替えを規定することは妥当である。また、エンタカポンの国内臨床試験成績等から、1日レボドパ投与量が低く、ジスキネジーのない患者では、レボドパ・カルビドパ配合錠から直接本剤へ切り替えた場合でも、本剤への切替えに続いてレボドパ及びエンタカポンの用量調節が必要となる可能性は低いと考えられることから、このような患者では、各製剤併用より本剤の使用が適切であるか慎重に判断する必要がある旨注意喚起した上で、本剤への切替えも選択可能とすることが妥当であると判断する。一方、ジスキネジーを有する患者やレボドパ投与量が600 mg/日を超えるような患者では、レボドパ・カルビドパ配合錠から直接本剤へ切り替えることは推奨できず、一般に推奨できない当該使用法を添付文書に記載することは適切ではないと考える。

## 2) レボドパ・ベンセラジド配合錠を含む治療からの切替え

レボドパ・ベンセラジド配合錠を含む治療から本剤への切替えを推奨はできないとした機構の判断について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、レボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替えも可能とすることが望ましいとして、以下のような意見が出された。

- ・ 日本人を対象にレボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替えを行った臨床試験成績がないとはいえ、レボドパ・ベンセラジド配合錠とエンタカポンを併用している臨床実態もあることを踏まえ、レボドパ・ベンセラジド配合錠を含む治療からの切替えの余地も残すべきと考える。
- ・ レボドパ・ベンセラジド配合錠から本剤への切替え後にジスキネジー等の問題が発生しても、本剤の中止又はレボドパ・カルビドパ配合錠とエンタカポンの併用で用法・用量を再設定することで対応可能と考える。

その一方で、専門委員より、機構の判断を支持するとして、以下のような意見が出された。

- ・ レボドパ・ベンセラジド配合錠を含む治療から本剤へ切り替えるよりも、レボドパ・ベンセラジド配合錠からレボドパ・カルビドパ配合錠を含む治療に変更し、各製剤の用量が安

定したことを確認してから本剤に切り替える方が、より安全な使用方法であると考え。

- ・ 特に、レボドパ・ベンセラジド配合錠投与（エンタカポン非併用）からの切替えについては、本剤投与開始時に一度に多くの変更が生じることは避けるべきであり、カルビドパからベンセラジドへの変更とエンタカポンの追加を同時にすることになる本剤の使用法は推奨できない。
- ・ 本邦の臨床現場に本剤を提供するに当たっては、本剤の使用法をむやみに広げず、まずは最も安全と考えられる方法で使用するよう注意喚起することが妥当と考える。

以上の議論も踏まえ、機構は、レボドパ・ベンセラジド配合錠を含む治療から本剤への切替えは、広く一般に推奨できる使用方法であるとは言い難いことから、本剤の位置付けは、原則としてレボドパ・カルビドパ配合錠を含む治療からの切替えに用いる薬剤とすることが妥当であると判断した。

### 3) 本剤への切替え後の用量調節

専門委員より、本剤への切替え後に、wearing-off 現象に対するさらなる治療として、あるいは有害事象の発現により、レボドパ又はエンタカポンの投与回数又は投与量の調節が必要になった場合に、本剤の増減のみによる調節を漫然と行うことは控えるべきとの意見が出された。これに対し機構は、レボドパ又はエンタカポンの投与回数又は投与量の調節が必要となった場合、本剤のみで対応可能であれば必ずしも各製剤の併用に戻す必要はないと考えるが、その一方で本剤による調節のみでなく、必要に応じて併用による調節も考慮する必要がある旨添付文書で適切に注意喚起することが妥当であると説明したところ、機構の意見は専門委員に支持された。

### (3) ELC 100/10/100 mg について

ELC 100/10/100 mg は、国内市販製剤併用時との生物学的同等性が示されなかったが、臨床使用することは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、本剤と既存製剤を投与したときの各有効成分の血漿中濃度の関係が明確となるよう添付文書に記載し、情報提供することが望ましいとした機構の提案は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、国内 B1101 試験及び B1102 試験における各有効成分の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比も添付文書にて情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

### (4) 効能・効果について

上記「(2) 本剤の臨床的位置付けについて」の項での議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を、以下のようにすることが適切と判断した。

[効能・効果]

パーキンソン病 [レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められる場合]

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 原則として、本剤はレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与を行っている患者に

対し、既存治療に替えて使用する。

- (2) レボドパ・カルビドパ投与による治療（少なくともレボドパとして 1 日 300 mg）において wearing-off 現象が認められる患者への本剤の使用は、1 日総レボドパ量が 600 mg 以下であり、ジスキネジーを有しない場合とし、エンタカポンの併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

## (5) 用法・用量について

上記「(2) 本剤の臨床的位置付けについて」の項での議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を、以下のようにすることが適切と判断した。

### [用法・用量]

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。

なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]

#### [既存治療から本剤への切り替え]

1. レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与が行われている場合
  - (1) 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量及びエンタカポン用量は、既存治療における各々の用量と一致させること。本剤 2 錠への切り替えは、既存治療において 1 回エンタカポン用量が 200 mg であり、レボドパ用量が一致する場合にのみ行うこと。
2. レボドパ・カルビドパの投与が行われ、エンタカポンは併用されていない場合
  - (1) エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、エンタカポンが併用されていない患者では、本剤の投与開始によりレボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤の用量を調節する又は切り替え前の治療に戻す等適切な処置を行うこと。
  - (2) 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量は、既存治療における用量と一致させること。エンタカポンの通常用量は 1 回 100 mg であることから、必ず本剤 1 回 1 錠へ切り替えること。

#### [本剤による治療中]

- (1) 用量の調節が必要な場合には、1 回用量を調節するほか、投与間隔や投与回数の変更及び必要に応じてレボドパ製剤とエンタカポンの併用による調節も考慮すること。レボドパ製剤又はエンタカポン単剤を追加する必要がある場合には、本剤との組合せによる治療が適切であるか慎重に検討すること。
- (2) 本剤に他のレボドパ製剤を追加する場合でも、1 日総レボドパ量は 1,500 mg を超えないこと。

- (3) エンタカポンの1回最大用量は200 mgであり、1回あたり本剤2錠を超えて投与しないこと。また本剤1錠にエンタカポン単剤を追加する場合にもエンタカポンとしての投与量は1回200 mgまでとし、1日総エンタカポン量は1,600 mgを超えないこと。
- (4) 1回エンタカポン用量を200 mgに増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、1回200 mgへの増量は慎重に検討すること。また、増量した際は観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて1回エンタカポン用量を減量する等適切な処置を行うこと。
- (5) 肝障害のある患者では、エンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告があるので、やむを得ず1回エンタカポン用量を200 mgに増量する場合には、観察を十分に行いながら特に慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (6) 体重40 kg未満の低体重の患者では、エンタカポンを1回200 mg投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、エンタカポンの1回200 mgへの増量は慎重に検討すること。

[本剤中止時]

本剤からエンタカポンを併用しないレボドパ・カルビドパによる治療に切り替える場合には、パーキンソン病症状が十分にコントロールされるよう、必要に応じてレボドパ増量等も考慮すること。

#### (6) 医薬品リスク管理計画（案）等について

現時点では、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要とした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、追加の医薬品安全性監視計画とは別に、申請者は、本剤の適正使用のための情報収集を目的とした使用実態に関する調査の実施を予定している。

### III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	27	ELC 100/10/10 mg	ELC 100/10/100 mg
14	12~13	レボドパ減量を要する有害事象	レボドパ減量を要する有害事象（ジスキネジー又はジスキネジー増悪等）
16	22	Admnai	Admani
17	24	1回400 mg 1日3回反復投与	1回400 mg 1日4回反復投与

### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間はコムタン錠100 mgの再審査期間の残余期間（平成27年1月25日まで）、製剤は劇薬又は毒薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] パーキンソン病 [レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動（wearing-off 現

象) が認められる場合]

[用法・用量] 成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。  
なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg を超えないこと。また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。