

## 再審査報告書

平成 30 年 10 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① コムタン錠 100 mg ② スタレボ配合錠 L50 ③ スタレボ配合錠 L100
有効成分名	① エンタカポン ②③ 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
承認の 効能・効果	① 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 ②③ 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]
承認の 用法・用量	① 本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。 通常、成人にはエンタカポンとして 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、症状によりエンタカポンとして 1 回 200 mg を投与することができる。 ただし、1 日 8 回を超えないこと。 ②③ 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。
承認年月日	① 平成 19 年 1 月 26 日 ②③ 平成 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	① 8 年* ②③ ①の残余期間 (平成 26 年 7 月 4 日～平成 27 年 1 月 25 日)
承認条件	なし
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知 (平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号) に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

コムタン錠 100 mg (以下、「本剤」)、スタレボ配合錠 L50 及び L100 (以下、「スタレボ配合錠」) について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤のパーキンソン病の日内変動 (wearing-off 現象) 改善効果に対する使用実態下における以下の内容を確認すること。 1) 未知の副作用 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因
重点調査項目	肝機能障害、突発的睡眠発現及びジスキネジーの有害事象の発現
調査方法	中央登録方式
対象患者	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を投与中で日内変動 (wearing-off 現象) を有し、本剤との併用が可能なパーキンソン病患者。本剤の使用経験 (治験を含む) がある症例は対象としない。
実施期間	平成 19 年 4 月～平成 21 年 10 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始から 6 カ月
実施施設数	112 施設
収集症例数	666 例
安全性解析対象症例数	657 例
有効性解析対象症例数	603 例

表 2 特定使用成績調査の概要

長期使用に係る特定使用成績調査	
目的	本剤のパーキンソン病の日内変動 (wearing-off 現象) 改善効果に対する長期使用実態下における安全性・有効性を確認すること。
重点調査項目	肝機能障害、突発的睡眠発現及びジスキネジーの有害事象の発現
調査方法	中央登録方式
対象患者	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を投与中で日内変動 (wearing-off 現象) を有し、本剤との併用が可能なパーキンソン病患者。本剤の使用経験 (治験、使用成績調査を含む) がある症例は対象としない。
実施期間	平成 20 年 4 月～平成 23 年 9 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間
実施施設数	38 施設
収集症例数	221 例
安全性解析対象症例数	219 例
有効性解析対象症例数	190 例

表 3 製造販売後臨床試験の概要

本剤のパーキンソン病患者に対する臨床薬理試験からの継続投与試験	
目的	Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者に対する本剤長期使用時の安全性 (有害事象) を検討すること。

試験デザイン	非対照、オープン試験
対象患者	パーキンソン病患者
実施期間	平成 19 年 1 月～6 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	初回投与量として本剤 100 mg をレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤（以下、「DCI」）合剤と同時に投与することとした。本剤 100 mg 投与を 8 週間行った結果、効果不十分かつ安全性に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、本剤 200 mg に増量可能とした。本剤 1 日量としては、レボドパ/DCI 合剤の用法（1 日 3～6 回投与）に合わせ、300～600 mg/日（100 mg 投与時）、600 mg～1200 mg/日（200 mg 投与時）とした。
観察期間	平成 19 年 6 月 14 日まで
予定症例数	製造販売後臨床試験への移行例数
評価項目	安全性の評価項目として、有害事象、血圧・脈拍数、臨床検査及び標準 12 誘導心電図検査。有効性の評価項目として、症状日誌に基づく起きている間の ON 時間、ON 時間の割合、OFF 時間、UPDRS（Part I～VI）。
投与症例数	3 例
安全性解析対象症例数	3 例
有効性解析対象症例数	3 例
備考	本試験は臨床薬理試験からの継続投与試験であり、承認日から本剤が市販薬に切り替わるまでの間、製造販売後臨床試験として継続した。

表 4 製造販売後臨床試験の概要

本剤の wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者に対する後期第 II 相試験からの継続投与試験	
目的	本剤 1 回 100 mg 及び 200 mg 長期使用時の安全性を確認すること。
試験デザイン	多施設共同、無作為化（一部）、非盲検試験
対象患者	パーキンソン病患者
実施期間	平成 19 年 1 月～7 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	投与開始 4 週間は指定された用量にてレボドパ/DCI 合剤と同時に投与し、その後は治験責任医師等の判断により、本剤 100 mg/回あるいは 200 mg/回で適宜増減可能とした。なお、レボドパ/DCI 合剤の 1 日投与回数は 3～8 回投与とした。
観察期間	平成 19 年 7 月 23 日まで
予定症例数	製造販売後臨床試験への移行例数
評価項目	安全性の評価項目として、有害事象、血圧・脈拍数、臨床検査及び標準 12 誘導心電図検査。有効性の評価項目として、UPDRS（Part I～VI）。
投与症例数	59 例
安全性解析対象症例数	59 例
有効性解析対象症例数	59 例
備考	本試験は後期第 II 相試験からの継続投与試験であり、承認日から本剤が市販薬に切り替わるまでの間、製造販売後臨床試験として継続した。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤及びスタレボ配合錠について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤及びスタレボ配合錠の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 使用成績調査

##### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 657 例のうち、120 例に 197 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 5 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 18.3%（120/657 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 78.9%（269/341 例）に比べて高くなかった。

本調査で認められた主な副作用のうち、肝機能異常（発現割合 1.4%（9/657 例））については、

承認時までの臨床試験（後期第Ⅱ相試験）での発現割合（0.3%（1/341例））に比べて高かった。本調査では、肝機能障害の発現状況を重点調査項目に設定して積極的に収集したことが影響した可能性があるが、その発現頻度に著しい上昇は認められておらず、現段階で新たな注意喚起は不要と考える。

表5 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
代謝および栄養障害	6	(0.9)
食欲減退	4	(0.6)
精神障害	15	(2.3)
幻覚	6	(0.9)
神経系障害	64	(9.7)
浮動性めまい	4	(0.6)
ジスキネジア	48	(7.3)
頭痛	5	(0.8)
傾眠	4	(0.6)
胃腸障害	25	(3.8)
便秘	11	(1.7)
悪心	5	(0.8)
肝胆道系障害	9	(1.4)
肝機能異常	9	(1.4)
腎および尿路障害	9	(1.4)
着色尿	7	(1.1)
臨床検査	14	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.9)
血中尿素増加	5	(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.6)

MedDRA/J version 17.1

#### 4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 657 例のうち、肝機能障害に関する有害事象は 17 例に認められ、このうち 10 例 11 件が副作用とされた（内訳：9 例に肝機能異常が各 1 件、他の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件）。

安全性解析対象 657 例のうち、突発的睡眠は 1 例に認められ、副作用とされた。

安全性解析対象 657 例のうち、ジスキネジーは 53 例に認められ、このうち 48 例 49 件が副作用とされた。

いずれの事象についても、承認時までと比べて発現頻度に著しい上昇は認められていないことから、添付文書にて引き続き注意喚起を行う。

## 4.2. 特定使用成績調査

### 4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 219 例のうち、72 例に 102 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 6 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 32.9%（72/219 例）であった。本剤投与開始から 8 週以降の投与期間にのみ複数例に発現した副作用は血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿素増加及び肝機能異常であったが、いずれの事象も投与期間に伴って発現頻度が上昇する傾向はなく、長期使用時の安全性について新たな対応は不要と考えた。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
精神障害	10 (4.6)
幻覚	5 (2.3)
幻視	4 (1.8)
神経系障害	40 (18.3)
浮動性めまい	4 (1.8)
ジスキネジア	29 (13.2)
傾眠	6 (2.7)
胃腸障害	10 (4.6)
便秘	3 (1.4)
悪心	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.2)
倦怠感	3 (1.4)
臨床検査	7 (3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.3)
転倒	3 (1.4)

MedDRA/J version 17.1

### 4.2.2. 重点調査項目

安全性解析対象 219 例のうち、肝機能障害に関する有害事象は 11 例に認められ、このうち 3 例 3 件が副作用とされた。（内訳：肝機能異常が 2 例 2 件、血中アルカリホスファターゼ増加が 1 例 1 件）。

安全性解析対象 219 例のうち、突発的睡眠は 2 例に認められ、このうち 1 例 1 件が副作用とされた。

安全性解析対象 219 例のうち、ジスキネジーは 35 例に認められ、このうち 29 例 31 件が副作用とされた。

いずれの事象についても、承認時までと比べて発現頻度に著しい上昇は認められていないことから、添付文書にて引き続き注意喚起を行う。

#### 4.3. 製造販売後臨床試験

臨床薬理試験からの継続投与試験における安全性解析対象 3 例に、副作用は認められなかった。後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験における安全性解析対象 59 例のうち、5 例に 5 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 8.5% (5/59 例) であった。いずれの副作用も 1 件の発現であり、本試験結果に基づく新たな対応は不要と考える。

#### 4.4. 副作用及び感染症

本剤について再審査期間中に収集された副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 128 例 199 件、予測できない重篤な副作用は 112 例 178 件、予測できない非重篤な副作用は 323 例 413 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 5 件以上）は表 7 のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係が明確な症例が集積しているとはいえないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努める。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	411	591	112	178	323	413
精神障害	40	51	17	19	29	32
落ち着きのなさ	6	6	2	2	4	4
異常行動	5	5	1	1	4	4
精神症状	8	8	3	3	5	5
神経系障害	45	51	16	18	30	33
感覚鈍麻	10	12	1	1	9	11
心臓障害	12	15	8	11	4	4
動悸	5	5	2	2	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	46	14	15	29	31
変色痰	7	7	1	1	6	6
咽喉刺激感	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	121	137	12	16	109	121
嚥下障害	53	53	5	5	48	48
変色便	10	10	0	0	10	10
口腔粘膜変色	10	10	0	0	10	10
流涎過多	5	5	1	1	4	4
舌変色	7	7	0	0	7	7
唾液変色	18	18	0	0	18	18
口の感覚鈍麻	5	6	0	0	5	6
皮膚および皮下組織障害	30	31	3	3	27	28
皮膚臭異常	6	7	0	0	6	7

汗の変色	6	6	0	0	6	6
筋骨格系および結合組織障害	21	24	3	4	18	20
筋骨格硬直	9	9	0	0	9	9
腎および尿路障害	21	22	5	5	16	17
尿臭異常	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	71	78	25	28	47	50
異常感	7	8	0	0	7	8
歩行障害	9	9	3	3	6	6
疼痛	6	6	1	1	5	5
発熱	12	12	5	5	7	7
臨床検査	39	46	6	6	33	40
残留薬剤存在	13	15	0	0	13	15

MedDRA/J version 17.1

スタレボ配合錠について、再審査期間中に収集された副作用は 13 例 16 件であり、いずれも非重篤であった。このうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 2 例 2 件（そう痒症、血中ブドウ糖減少 各 1 件）と少ないため、新たな安全対策は不要と考える。

なお、本剤について、再審査期間終了後、平成 30 年 4 月までの期間に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 36 例 47 件、予測できない重篤な副作用は 54 例 71 件であり、予測できない非重篤な副作用は 131 例 162 件収集した。添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（例数件数）は嘔下障害（重篤：2 例 2 件、非重篤：38 例 38 件）、変色便・唾液変色等の変色関連事象（非重篤：26 例 27 件）であった。また、同期間にスタレボ配合錠について機構へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 25 例 35 件、予測できない重篤な副作用は 50 例 70 件であり、予測できない非重篤な副作用は 101 例 122 件収集した。添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（例数件数）は異常感（重篤：1 例 1 件、非重篤：10 例 10 件）であった。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が多くなかったことから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 603 例のうち、総合評価<sup>1)</sup>で「有効」であった症例の割合（有効率）は、76.0%

<sup>1)</sup> 起きている間の ON 時間の変化量、Hoehn-Yahr 重症度、UPDRS、併用薬のレボドパ製剤の投与量／投与回数等から、調査担当医により本剤投与後の患者の状態が、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」の 3 段階 4 区分で総合的に評価された。

(458/603 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前の ON 時間の記載がある 477 例における本剤投与前の ON 時間の平均値をベースラインとした場合の本剤投与 3 カ月後又は 6 カ月後の ON 時間が評価されている症例における ON 時間の変化量は表 8 のとおりであり、承認時までの臨床試験（国内長期投与試験）の ON 時間の変化量<sup>2)</sup>（12 週評価時で  $1.8 \pm 0.2$  時間、24 週評価時で  $1.6 \pm 0.2$  時間（平均値±標準偏差））と比較して、大きな違いはなかった。

表 8 ON 時間の変化量の推移

評価時期	症例数	平均値±標準偏差
投与 3 カ月後	435	$1.5 \pm 0.1$
投与 6 カ月後	376	$1.9 \pm 0.1$

## 5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象 190 例のうち、総合評価<sup>1)</sup>で「有効」であった症例の割合（有効率）は、81.1%（154/190 例）であった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前の ON 時間の記載がある 142 例における本剤投与前の ON 時間の平均値をベースラインとした場合の本剤投与 6 カ月後、12 カ月後、18 カ月後又は 24 カ月後の ON 時間が評価されている症例における ON 時間の変化量は表 9 のとおりであり、長期投与時において安定した ON 時間の延長が認められた。

表 9 ON 時間の変化量の推移

評価時期	症例数	平均値±標準偏差
投与 6 カ月後	113	$1.3 \pm 0.2$
投与 12 カ月後	99	$1.7 \pm 0.2$
投与 18 カ月後	80	$1.5 \pm 0.3$
投与 24 カ月後	86	$1.4 \pm 0.2$

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に本剤に関して機構に報告した外国の措置報告は 7 件、研究報告は 2 件であった（表 10）。スタレボ配合錠に関する外国の措置報告は 1 件（本剤に関する報告）であり、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、平成 30 年 4 月までに本剤及びスタレボ配合錠について報告した外国の措置報告は 2 件であり、いずれも新たな対応は必要ないと考える。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

外国の措置	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 企業中核データシート（以下、「CCDS」）に基づき、病的賭博、リビドー及び性欲亢進が報告されている旨が EU 製品概要に追記（平成 20 年 10 月）</li> <li>② 米国添付文書のパーキンソン病治療薬に共通した改訂として、メラノーマ、性欲亢進及び病的賭博に関する情報を追記（平成 21 年 4 月）</li> <li>③ 虚血性心疾患、心筋梗塞、大腸炎に関する注意が追記される等の CCDS の改訂（平成 22 年 2 月）</li> </ul>
-------	---

<sup>2)</sup> 国内長期投与試験の先行試験である後期第 II 相試験の観察期（治療期前）における ON 時間の平均値をベースラインとして変化量を算出した。



	<ul style="list-style-type: none"> <li>④ 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が、レボドパ/カルビドパ投与群と比較して、レボドパ/カルビドパ/エンタカポン投与群で心血管系イベントの発現リスクが上昇するという臨床試験データを評価中であることを公表（平成 22 年 9 月）</li> <li>⑤ 衝動制御障害に関する注意が追記される等の CCDS の改訂（平成 25 年 6 月）</li> <li>⑥ CCDS に基づき、衝動制御障害及びドーパミン調節障害症候群に関する注意等をカナダの製品モノグラフに追記（平成 26 年 3 月）</li> <li>⑦ 低血圧、失神、幻覚、強迫性行動、ジスキネジー、横紋筋融解症、錯乱、過量投与等に関する注意が追記される等の米国添付文書の改訂（平成 26 年 7 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 運動機能変動を伴うパーキンソン病患者を対象としたエンタカポン投与による可溶性赤血球の COMT 活性変化に関する研究（平成 23 年 3 月）</li> <li>② FDA の有害事象レポーティングシステムのデータを用いたエンタカポン含有医薬品と死亡の関連性の研究（平成 26 年 3 月）</li> </ul>
備考	<p>平成 30 年 4 月までに報告された 2 件の外国の措置は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 上記④の評価について、FDA は、本剤及びスタレボ配合錠による心血管系イベントの発現リスクが上昇するとの明らかな証拠はみられなかったと発表（平成 27 年 11 月）</li> <li>② 欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）は、レボドパ/カルビドパの腸ゲル製剤の欧州製品概要を腸重積症について改訂することに同意する見解を発表（平成 28 年 3 月）</li> </ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上