

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本神経学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	2 位 (全 8 項目 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	レボドパ, カルビドパ, エンタカポンの配合剤
	販売名	スタレボ
	会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
	国内関連学会	日本神経治療学会 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (選定理由) これまでもパーキンソン病治療の向上に取り組んで来た。また実際に会員の多くが診療にあたっているため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing off) の改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常, 成人には 1 回 1 錠, レボドパ/カルビドパ/エンタカポンとして 100mg/10mg/100mg 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 50mg/5mg/100mg とすることができる。 ただし, 本剤は 1 日 8 回を超えないこと, さらに 1 日レボドパ量として 1,500 mg を超えないこと。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>パーキンソン病 (PD) は中脳の黒質ドパミン神経の不可逆的な変性・脱落を特徴とする。本疾患に対する薬物治療は、脳内に不足したドパミンを補充するレボドパが主流となっている。しかし長期投与によりジスキネジアや wearing off などの運動合併症が生じるため、多くの症例は投与開始から数年で、レボドパ薬効発現時間 (on 時間) の短縮に悩まされるようになる。このため1日のうちの限られた時間に集中して活動しなければならず、治療継続にも関わらず日常生活に多大な支障が生じる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>スタレボ錠は、レボドパと DCI に、末梢でのレボドパ代謝酵素 COMT を阻害するエンタカポンを加えた3成分の合剤である。レボドパ/DCI 合剤は本邦でも PD 治療の主流であるが、エンタカポンを併用することで on 時間が延長できるため、wearing off 治療に欠かせない組み合わせとなっており、実際に本邦の治療ガイドラインでも併用が推奨されている。エンタカポンは単剤で服用しても効果がなく、レボドパ/DCI 合剤と同時に服用する必要がある。これまで本邦ではエンタカポン単剤での承認のみであったため、wearing off の治療に悩むレボドパの頻回投与 (一日 4~8 回程度) 例では、頻回にレボドパとともに内服する必要があった。このため、一回の服薬錠数が 3~4 錠以上になることも稀ではなく、しばしば嚥下困難も併発しているパーキンソン病患者にとっては特に服薬が困難であった。</p> <p>スタレボ錠はこれらの 3 成分を合剤とすることで服薬コンプライアンスを大きく改善することに加え、治療効果のないエンタカポンの単独投与など誤使用を未然に防げることが期待される。国内のスタレボ錠は、本邦ですでに使用されているレボドパ/カルビドパ合剤 (100/10 mg, 50/5 mg) にエンタカポンの主たる臨床用量 100 mg を加えたものである。本邦において、レボドパ/カルビドパ合剤とエンタカポンの併用 (既存治療) とスタレボ (レボドパ/カルビドパ/エンタカポン : 100/10/100 mg, 50/5/100</p>
---	---

	<p>mg) の生物学的同等性試験を実施し、主たる薬効成分のレボドパの生物学的同等性が示された。以上より、スタレボは本邦においても既存治療と同程度の on 時間延長が期待できると考える。</p> <p>実際に海外に於いてもエンタカポン単剤は、現在ほとんど使用されておらず、レボドパ DCI との合剤（スタレボ錠）の使用がすべての主要国に於いても主流となっている。本剤は、日本を除く主要国のすべてで既に承認され問題なく使用されている。本邦のパーキンソン病治療を諸外国並みに向上させるためにも、本合剤の承認が強く期待される。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国    <input checked="" type="checkbox"/> 英国    <input checked="" type="checkbox"/> 独国    <input checked="" type="checkbox"/> 仏国    <input checked="" type="checkbox"/> 加国    <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）    <b>Stalevo® (Novartis Pharmaceuticals Corporation)</b></p> <p>効能・効果    <u>Stalevo (カルビドパ, レボドパ, 及びエンタカポン) は, 特発性パーキンソン病患者の治療を適応とする。</u></p> <p>1. <u>これまで別々の製剤で投与されている速放性カルビドパ/レボドパ及びエンタカポンからの (3 成分それぞれ, 等価含量での) 切替えとする。</u></p> <p>2. <u>(エンタカポンとの併用はなく) 速放性カルビドパ/レボドパ療法で, 臨床効果持続時間の短縮に伴う wearing off 徴候・症状を示している場合の代替とする (ただし, 1 日のレボドパ総服用量が 600 mg 以下でジスキネジアを発症していないこと;【用法・用量】を参照)</u></p>
	<p>用法・用量</p>	<p>錠剤は割らないこと。間隔を置き 1 錠ずつ服用すること。</p> <p>Stalevo (カルビドパ, レボドパ, 及びエンタカポン) は, 相応する用量のカルビドパ・レボドパ及びエンタカポンの併用により安定している患者に対し, それらを置き換える形で使用することを基本としている。一方,</p>

			<p>Stalevo は、ある一定用量のカルビドパ・レボドパにより安定している一部の患者に対し、さらにエンタカポンを追加しようとしている場合、(置き換え) 投与することができる (次を参照)。</p> <p>Stalevo の至適 1 日投与量は、患者ごと、慎重に漸増しながら決定する。Stalevo 錠は 6 種の異なる含量の錠剤で、用量比 1 対 4 のカルビドパ及びレボドパにエンタカポン 200 mg を配合した標準溶出製剤として製造販売される (Stalevo<sup>®</sup>50 としてカルビドパ 12.5 mg, レボドパ 50 mg, 及びエンタカポン 200 mg を ; Stalevo<sup>®</sup> 75 としてカルビドパ 18.75 mg, レボドパ 75 mg, 及びエンタカポン 200 mg を ; Stalevo<sup>®</sup>100 としてカルビドパ 25 mg, レボドパ 100 mg, 及びエンタカポン 200 mg を ; Stalevo<sup>®</sup> 125 としてカルビドパ 31.25 mg, レボドパ 125 mg, 及びエンタカポン 200 mg を ; Stalevo<sup>®</sup> 150 としてカルビドパ 37.5 mg, レボドパ 150 mg, 及びエンタカポン 200 mg を ; 及び Stalevo<sup>®</sup>200 としてカルビドパ 50 mg, レボドパ 200 mg, 及びエンタカポン 200 mg を含む)。</p> <p>治療は、患者それぞれの求める治療反応に合わせ調整すること。</p> <p>末梢性ドパ脱炭酸酵素は、1 日およそ 70 mg から 100 mg のカルビドパで飽和に達することが示されている。よって、これより少ないカルビドパの服用では、悪心や嘔吐を発症しやすい。</p> <p>エンタカポンの 1 日投与量が 1600 mg を超える臨床例は限られている。1 回の服用で Stalevo を 1 錠だけ服用するよう推奨されている。</p> <p>よって、Stalevo<sup>®</sup> 50, Stalevo<sup>®</sup> 75, Stalevo<sup>®</sup> 100, Stalevo<sup>®</sup> 125, 又は Stalevo<sup>®</sup> 150 の最</p>
--	--	--	--

			<p>大推奨 1 日投与量は、エンタカポンの最大 1 日投与量から算出し、8 錠とする。1 日のカルビドパ総投与量が 300 mg を超える臨床例は限られているため、Stalevo® 200 の最大推奨 1 日投与量を 6 錠とする。</p> <p><b>カルビドパ・レボドパ製剤及びコムタン (エンタカポン)錠併用患者における Stalevo(カルビドパ, レボドパ, 及びエンタカポン)錠への切替え</b></p> <p>用量比 1 対 4 で速放性以外のカルビドパ・レボドパ製剤 (徐放性の, 又は用量比 1 対 10 で標準溶出のカルビドパ・レボドパ製剤) とエンタカポンの併用から Stalevo へ切り替えた例はない。</p> <p>コムタン 200 mg 錠を標準カルビドパ・レボドパと毎回併用している患者に対し、それぞれ同じ量のレボドパ及びカルビドパを含む等価の Stalevo へ直接切り替えることができる。例えば、毎回、標準カルビドパ・レボドパ 25/100 mg 及びコムタン 200 mg を各 1 錠服用している患者は、単剤 Stalevo® 100 (カルビドパ 25 mg, レボドパ 100 mg, 及びエンタカポン 200 mg を含む) 1 錠へ切り替えることができる。</p> <p><b>コムタン (エンタカポン)錠を服用していない患者におけるカルビドパ・レボドパから Stalevo (カルビドパ, レボドパ, 及びエンタカポン)錠への切替え</b></p> <p>標準カルビドパ・レボドパの治療下で臨床効果持続時間の短縮に伴う wearing off の徴候及び症状を呈しているパーキンソン病患者において、中等度又は重度のジスキネジアを既往する場合、あるいは 1 日のレボドパ服用量が 600 mg を超えている場合、エンタカポンの追加により 1 日のレボドパ服用量の減量が必要になりやすいことが臨床示された。固定用量の薬剤では各成分の用量調整は</p>
--	--	--	---

		<p>不可能であるため、まず、カルビドパ・レボドパ製剤（用量比 1 対 4）及びエンタカポン製剤を用いそれぞれを漸増し、患者の容態が安定したところで、相応する用量の Stalevo へ切り替えることを推奨する。</p> <p>1 日のレボドパ総服用量が 600 mg までで、またジスキネジアを発症していない患者は、現療法と等価の 1 日用量で Stalevo に切り替えることができる。しかし、このような患者においてもなお、カルビドパ・レボドパ又はエンタカポン用量の減量を必要とすることがあるが、Stalevo では対応できない場合があることを処方医／薬剤師は留意すること。エンタカポンはレボドパの効果を持続し増強するため、必要な場合は、患者それぞれが求める治療反応に合わせ治療を調整すること。</p> <p><b><i>Stalevo の継続使用</i></b></p> <p>治療は、患者それぞれの求める治療反応に合わせ調整すること。</p> <p>レボドパ用量の減量が必要な場合、毎服用する Stalevo の含量を下げるか、又は服用間隔を広げて服用回数を減らすことにより、1 日のカルビドパ・レボドパ総用量を減らす。レボドパ用量の増量が必要な場合、服用する Stalevo の含量を 1 段階上げたり、服用回数を増やしたりする。ただし、Stalevo® 50, Stalevo® 75, Stalevo® 100, Stalevo® 125, 又は Stalevo® 150 では 1 日最高 8 回まで、Stalevo® 200 では 1 日最高 6 回までとする。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Stalevo (Orion Corporation)
	効能・効果	<u>Stalevo は、レボドパ／ドパ脱炭酸酵素 (DDC) 阻害薬治療下で臨床効果持続時間の短縮に伴う運動症状の変動を有し安定しない成人パーキンソン病患者の治療を適応とする。</u>

		<p>用法・用量</p>	<p>Stalevo 錠は、食間・食前、食後を問わず経口服用する。1錠中に1回分の服用量が含まれている。錠剤は割らずに服用すること。</p> <p>至適1日投与量は、患者ごとに、レボドパ用量を慎重に漸増し決めること。ただし、製造販売される6種の異なる含量(レボドパ/カルビドパ/エンタカポン：50 mg/12.5 mg/200 mg, 75 mg/18.75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31.25 mg/200 mg, 150 mg/37.5 mg/200 mg, 及び200 mg/50 mg/200 mg)の錠剤から1種類を選び、できるだけ至適な1日投与量を設定することが望ましい。</p> <p>患者には1回の服用でStalevoを1錠だけ服用するよう指導すること。1日70-100 mg未満のカルビドパ服用では、悪心や嘔吐を発症しやすい。1日のカルビドパ総投与量が200 mgを超える臨床例は限られている。一方、エンタカポンの最大推奨1日投与量は2000 mgである。これらのことから、含量が50 mg/12.5 mg/200 mg, 75 mg/18.75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31.25 mg/200 mg, 又は150 mg/37.5 mg/200 mgのStalevo錠を使用するときの最大1日投与量を10錠とする。Stalevo 150 mg/37.5 mg/200 mg 10錠のカルビドパは375 mgである。このカルビドパ1日投与量を適用し、Stalevo 200 mg/50 mg/200 mgの最大推奨1日投与量を7錠とする。</p> <p>通常Stalevoは、相応する用量の標準レボドパ/DDC阻害薬及びエンタカポンを服用している患者に使用する。</p> <p><b>レボドパ/DDC阻害薬(カルビドパ又はベンセラジド)製剤及びエンタカポン錠併用患者におけるStalevoへの切替え</b></p>
--	--	--------------	--

			<p>a. いずれかの含量の Stalevo 錠と同じ用量でエンタカポン及び標準レボドパ／カルビドパの投与を受けている患者は、その含量の Stalevo 錠へ直接切り替えることができる。</p> <p>b. Stalevo 50 mg/12.5 mg/200 mg（又は 75 mg/18.75 mg/200 mg, 又は 100 mg/25 mg/200mg, 又は 125 mg/31.25 mg/200 mg, 又は 150 mg/37.5 mg/200 mg, 又は 200 mg/50 mg/200 mg）とは異なる用量でエンタカポン及びレボドパ／カルビドパの投与を受けている患者に対し Stalevo 治療を開始する場合は、至適な臨床反応が得られるまで Stalevo の用量を慎重に漸増する。なお、開始時は、レボドパ 1 日総用量が現状にできるだけ近くなるよう Stalevo の用量を調整する。</p> <p>c. エンタカポン及び標準レボドパ／ベンセラジド製剤の投与を受けている患者に対し Stalevo を開始する場合は、レボドパ／ベンセラジドの治療を晩に中止し、翌朝から Stalevo を投与開始する。レボドパ用量がそれまでと同じ又は若干（5 - 10%）多くなる用量で Stalevo の投与を開始する。</p> <p><b>エンタカポンの投与を受けていない患者における Stalevo への切替え</b></p> <p>現行の標準レボドパ／DDC 阻害薬による治療で、臨床効果持続時間の短縮に伴う運動症状の変動を呈し安定していないパーキンソン病患者の一部に対して、現療法と等価の用量で Stalevo の投与開始を検討することができる。ただし、ジスキネジアを呈する患者あるいは 1 日のレボドパ服用量が 800 mg を超える患者には、レボドパ／DDC 阻害薬から Stalevo へ直接切り替えることは推奨されない。このような患者に対しては、まず、エンタカポン錠のみ追加してエンタカポン治療を開始し、必要に応じレボドパ用量を調整し</p>
--	--	--	--

			<p>てから <b>Stalevo</b> に切り替える。</p> <p>エンタカポンはレボドパの効果を増強する。したがって、ジスキネジアが発現するようであれば特に、<b>Stalevo</b> 投与開始後数日から 1～2 週のうちにレボドパ用量を 10 - 30% 減量することが必要になる場合がある。患者の容態に応じ、投与間隔を広げたり 1 回のレボドパ用量を減らすことで、1 日のレボドパ用量を減らす。</p> <p><b>治療中の用量調整</b></p> <p>レボドパ用量の増量が必要な場合、各成分（又は各 <b>Stalevo</b> 錠）の推奨用量を超えない範囲で投与回数を増やすことや <b>Stalevo</b> 含量の変更を検討する。</p> <p>レボドパ用量の減量が必要な場合、投与間隔を広げ投与回数を減らすか、又は <b>Stalevo</b> 含量を下げ、<b>Stalevo</b> の 1 日総投与量を減らす。</p> <p><b>Stalevo</b> 錠とほかのレボドパ製剤を併用する場合は、各成分の最大推奨用量を遵守すること。</p> <p><b>Stalevo の投与中止</b> : <b>Stalevo</b>（レボドパ／カルビドパ／エンタカポン）の投与を中止し、エンタカポンを併用しないレボドパ／DDC 阻害薬の治療に切り替える場合、パーキンソン病症状を十分にコントロールできるよう、ほかのパーキンソン病治療、特にレボドパ用量を調整する必要がある。</p> <p><b>小児及び青少年</b> : 安全性及び有効性データがないため、<b>Stalevo</b> を 18 歳未満の年少者に対し使用することは控えること。</p> <p><b>高齢者</b> : 高齢患者であることによる <b>Stalevo</b> の用量調整は必要ない。</p>
--	--	--	--

		<p><b>肝障害</b> : Stalevo を軽度ないし中等度の肝障害患者に投与する場合は、慎重に行うこと。用量減量が求められることもある（第 5.2 項を参照）。重度の肝障害に関しては第 4.3 項を参照すること。</p> <p><b>腎機能障害</b> :腎機能障害はエンタカポンの薬物動態に影響しない。ただ、腎機能不全患者を対象にしたレボドパ及びカルビドパの薬物動態に関する特別な試験の報告はないことから、透析患者を含め重度の腎機能障害患者に Stalevo を投与する場合は慎重に行うこと。</p>
	備考	中央審査方式で承認取得のため、英国・独 国・仏国では共通の「効能・効果」、「用法・ 用量」である
独国	販売名（企業名）	Stalevo (Orion Corporation)
	効能・効果	英国の記載内容と同じ
	用法・用量	英国の記載内容と同じ
	備考	中央審査方式で承認取得のため、英国・独 国・仏国では共通の「効能・効果」、「用法・ 用量」である
仏国	販売名（企業名）	Stalevo (Orion Corporation)
	効能・効果	英国の記載内容と同じ
	用法・用量	英国の記載内容と同じ
	備考	中央審査方式で承認取得のため、英国・独 国・仏国では共通の「効能・効果」、「用法・ 用量」である
加国	販売名（企業名）	STALEVO(Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
	効能・効果	<p><u>Stalevo（カルビドパ，レボドパ，及びエンタカポン）は，特発性パーキンソン病患者の治療を適応とする。</u></p> <p>1. <u>これまで別々の製剤で投与されている速放性カルビドパ／レボドパ及びエンタカポンからの切替えとする。</u></p> <p>2. <u>（エンタカポンとの併用はなく）速放性</u></p>

			<p><u>カルビドパ/レボドパ療法で、臨床効果持続時間の短縮に伴う wearing off 徴候・症状を示している場合の代替とする（ただし、1日のレボドパ総服用量が600 mg以下でジスキネジアを発症していないこと；【用法・用法】を参照）。</u></p> <p>高齢者：高齢者においては、Stalevo の用量調整は必要ない。</p> <p>小児（18歳未満）：小児において安全性及び有効性は確立していない。したがって、18歳未満の小児に Stalevo の使用は推奨しない。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p><b>投与：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● レボドパ/カルビドパの場合と同様に、Stalevo と非選択的モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤の併用は禁忌である。Stalevo 投与開始の2週間以上前に非選択的 MAO 阻害剤の投与を中止しなければならない。選択的 MAO-B 阻害剤（例：塩酸セレギリン）の場合は製造業者の推奨用量で Stalevo と併用投与してもよい。</li> <li>● 特殊患者集団においては、禁忌、警告及び使用上の注意-胃腸障害、神経、腎を参照すること</li> <li>● Stalevo 錠を分割しないこと。錠剤は、常にそのまま服用すること。</li> <li>● Stalevo は食前または食後に服用する。レボドパ/DDC の場合と同様に、Stalevo ボを少量の軽食（例：ビスケット）あるいは液体と服用することで、胃腸障害の副作用をコントロールする助けになることがある。</li> </ul> <p><b>推奨用量及び用量調節：</b></p> <p>一日投与量は、レボドパへの適切な治療効果を達成するために、患者ごとに漸増すること。一日投与量は、5種類の利用可能な用量（50 mg/12.5 mg/200 mg, 75 mg/18.75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31.25 mg/200 mg, 150 mg/37.5 mg/200</p>

			<p>mg: レボドパ/カルビドパ/エンタカポン)ののうち1種類を使用し,最適化すること。</p> <p>患者には1回の服用で Stalevo を1錠だけ服用するよう指導すること。1日 70 - 100 mg 未満のカルビドパ服用では,悪心や嘔吐を発症しやすい。1日のカルビドパ総投与量が 200 mg を超える臨床例は限られている。一方,エンタカポンの最大推奨1日投与量は 1600mg である。したがって,最大 Stalevo 投与量は,1日当たり8錠である。</p> <p>Stalevo は,相応する用量の標準レボドパ/DDC 阻害薬及びエンタカポンを服用している患者に主に使用する。</p> <p><b>Stalevo 治療の開始</b>  <b>レボドパ/DDC 阻害薬 (カルビドパ又はベンセラジド) 製剤及びエンタカポン錠併用患者における Stalevo への切替え</b></p> <p>a. Stalevo 錠と同じ用量でエンタカポン及び標準レボドパ/カルビドパの投与を受けている患者は,その含量の Stalevo 錠へ直接切り替えることができる。          例えば,レボドパ/カルビドパ 100mg/12.5 mg 1錠とエンタカポン 200 mg 1錠を1日4回服用している患者は, Stalevo 100mg/12.5 mg/200 mg 1錠を1日4回,レボドパ/カルビドパ及びエンタカポンに替え服用することができる。</p> <p>b. 利用可能な Stalevo 錠 (50 mg/12.5 mg/200 mg, 75 mg/18.75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200mg, 125 mg/31.25 mg/200 mg, 又は 150 mg/37.5 mg/200 mg) とは異なる用量でエンタカポン及びレボドパ/カルビドパの投与を受けている患者に対し Stalevo 治療を開始する場合は,至適な臨床反応が得られるまで</p>
--	--	--	--

			<p>Stalevo の用量を慎重に漸増する。なお、開始時は、レボドパ総 1 日用量が現状にできるだけ近くなるよう Stalevo の用量を調整する。</p> <p>c. エンタカポン及び標準レボドパ／ベンセラジド製剤の投与を受けている患者に対し Stalevo を開始する場合は、レボドパ／ベンセラジドの治療を晩に中止し、翌朝から Stalevo を投与し始める。レボドパ用量がそれまでと同じ又は若干 (5 - 10%) 多くなる用量で Stalevo の投与を開始する。</p> <p><b>エンタカポンの投与を受けていない患者における Stalevo への切替え</b></p> <p>現行の標準レボドパ／DDC 阻害薬による治療で、臨床効果持続時間の短縮に伴う運動症状の変動を呈し安定していないパーキンソン病患者の一部に対して、現療法と等価の用量で Stalevo の投与開始を検討することができる。ただし、ジスキネジアを呈する患者あるいは 1 日のレボドパ服用量が 800 mg を超える患者には、レボドパ／DDC 阻害薬から Stalevo へ直接切り替えることは推奨されない。このような患者に対しては、まず、エンタカポン錠のみ追加してエンタカポン治療を開始し、必要に応じレボドパ用量を調整してから Stalevo に切り替える。</p> <p>エンタカポンはレボドパの作用を増強するため、低用量やレボドパ単独の製剤より早くジスキネジア、on-off 現象、悪心、嘔吐、幻覚などのドパミン作動性の副作用を起こることがある。したがって、特にジスキネジアを呈する患者に対しては、Stalevo 投与開始後 1 日から 1 週間でレボドパの用量を 10 ～30% 減量する必要がある場合がある。患者の症状に応じ、投与間隔を広げたり、レ</p>
--	--	--	--

		<p>ポドパとして 1 回投与量を減らすことでレボドパの 1 日投与量を減量してもよい。</p> <p><b>投与期間中の用量調整</b></p> <p>レボドパの増量が必要な場合、推奨用量を超えない範囲で投与回数を増やす、あるいは Stalevo の用量の変更を検討する。</p> <p>レボドパの減量が必要な場合、Stalevo の投与間隔を広げ投与回数を減らすか、1 回投与量を減らして、総 1 日投与量を減らす。</p> <p>Stalevo 錠と別のレボドパ製剤を併用する場合、レボドパ製剤の推奨最大用量を遵守すること。</p> <p><b>Stalevo 投与の中止</b></p> <p>Stalevo (レボドパ/カルビドパ/エンタカポン) の投与を中止し、エンタカポンを併用しないレボドパ/DDC 阻害剤の治療に切り替える場合、パーキンソン病症状をコントロールできる十分な用量になるよう、パーキンソン病治療薬 (特にレボドパ) の調整を行うこと (警告及び使用上の注意を参照)</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	STALEVO® (NOVARTIS Pharmaceuticals Australia Pty Limited)
	効能・効果	<u>Stalevo は、運動症状の変動を有するパーキンソン病患者の管理を適用とする</u>
	用法・用量	<p>Stalevo は食前食後を問わず経口投与する。1 錠中に 1 回分の治療用量が含まれている。錠剤はそのまま服用すること。</p> <p>患者ごとにレボドパを慎重に漸増し、最適な 1 日投与量を決めること。市販されている 6 種の異なる用量の錠剤 (レボドパ/カルビドパ/エンタカポン : 50/12.5/200 mg, 75/18.75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31.25/200 mg, 150/37.5/200 mg 又は 200/50/200 mg) のうち 1 種類を選び、最適な 1 日投与量を選択すること。</p>

			<p>患者には1回の投与で Stalevo 1錠だけを服用するよう指導すること。カルビドパの1日投与量が 70-100 mg 未満の患者では、悪心や嘔吐が発現しやすい。カルビドパの総1日投与量が 200 mg を超えた症例は限られているが、エンタカポンの推奨最大1日投与量は 2000 mg であることから、50/12.5/200 mg, 75/18.75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31.25/200 mg 及び 150/37.5/200 mg の Stalevo 錠を使うときの最大1日投与量は10錠である。Stalevo 150/37.5/200 mg 10錠は、カルビドパ 375 mg/日に相当する。したがって、カルビドパを最大推奨1日投与量 375 mg 投与する場合、Stalevo 200/50/200 mg の最大1日投与量は7錠になる。</p> <p>Stalevo で治療する場合でも、レボドパの総1日投与量は1500 mg を超えないようにする。</p> <p>通常 Stalevo は、相応する用量の標準レボドパ/DDC 阻害薬及びエンタカポンを服用している患者に使用する。</p> <p><i>レボドパ/DDC 阻害薬 (カルビドパ又はベンセラジド) 製剤及びエンタカポン錠併用患者における Stalevo への切替え</i></p> <p>a. いずれかの含量の Stalevo 錠と同じ用量でエンタカポン及び標準レボドパ/カルビドパの投与を受けている患者は、その含量の Stalevo 錠へ直接切り替えることができる。例えば、レボドパ/カルビドパ 100mg/12.5 mg 1錠とエンタカポン 200 mg 1錠を1日4回服用している患者は、Stalevo 100 mg/12.5 mg/200 mg 1錠を1日4回、レボドパ/カルビドパ及びエンタカポンに替え服用することができる。</p> <p>b. Stalevo 錠とは異なる用量でエンタカポン</p>
--	--	--	--

			<p>及びレボドパ／カルビドパの投与を受けている患者に対し <b>Stalevo</b> 治療を開始する場合は，至適な臨床反応が得られるまで <b>Stalevo</b> の用量を慎重に漸増する。なお，開始時は，レボドパ総 1 日用量が現状にできるだけ近くなるよう <b>Stalevo</b> の用量を調整する。</p> <p>c. エンタカポン及び標準レボドパ／ベンセラジド製剤の投与を受けている患者に対し <b>Stalevo</b> を開始する場合は，レボドパ／ベンセラジドの治療を晩に中止し，翌朝から <b>Stalevo</b> を投与し始める。レボドパ用量がそれまでと同じ又は若干 (5 - 10%) 多くなる用量で <b>Stalevo</b> の投与を開始する。</p> <p>エンタカポンの投与を受けていない患者における <b>Stalevo</b> への切替え</p> <p>現状で使用している標準レボドパ／DDC 阻害剤での治療が確立していないパーキンソン病及び運動症状の変動では，現状の治療用量と等価の用量で <b>Stalevo</b> 投与の開始を検討する。しかし，ジスキネジアを呈する患者やレボドパの 1 日投与量が 800 mg (table3 参照)，レボドパ／DDC 阻害剤から <b>Stalevo</b> への直接の切替えは推奨されない</p> <p>このような患者に対しては，<b>Stalevo</b> に切り替える前に，必要に応じてレボドパの用量を調整しエンタカポン (エンタカポン錠) とレボドパ／DDC 阻害剤で治療を開始することを推奨する。</p> <p><b>Table3</b> ベースライン時のレボドパ量とジスキネジアの有無毎にエンタカポン開始後 4-6 週間でレボドパを減量したパーキンソン病患者の割合</p> <table border="1" data-bbox="775 1818 1369 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>レボドパ量 &lt;600mg/ 日 (n=180)</th> <th>レボドパ量 600-800mg (n=180)</th> <th>レボドパ量 &gt;800mg/ 日 (n=180)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジスキネ</td> <td>4%</td> <td>21%</td> <td>28%</td> </tr> </tbody> </table>		レボドパ量 <600mg/ 日 (n=180)	レボドパ量 600-800mg (n=180)	レボドパ量 >800mg/ 日 (n=180)	ジスキネ	4%	21%	28%
	レボドパ量 <600mg/ 日 (n=180)	レボドパ量 600-800mg (n=180)	レボドパ量 >800mg/ 日 (n=180)								
ジスキネ	4%	21%	28%								

			ジア無 しの患 者			
			ジスキネ ジア有 の患者	31%	43%	66%
<p>エンタカポンはレボドパの効果を増強する。したがって、ジスキネジアが発現するようであれば特に、<b>Stalevo</b> 投与開始後数日から1～2週のうちにレボドパ用量を10・30%減量することが必要になる場合がある。患者の容態に応じ、投与間隔を広げたり、1回のレボドパ用量を減らすことで、1日のレボドパ用量を減らす。</p> <p>徐放性のレボドパ/カルビドパ製剤から<b>Stalevo</b> に切り替えた患者に関するデータはない。</p> <p>投与期間中の用量調整</p> <p>レボドパ用量の増量が必要な場合、各成分（又は各<b>Stalevo</b> 錠）の上記項目で記載した推奨用量を超えない範囲で投与回数を増やすことや<b>Stalevo</b> 含量の変更を検討する。レボドパ用量の減量が必要な場合、投与間隔を広げ投与回数を減らすか、又は<b>Stalevo</b> 含量を下げ、<b>Stalevo</b> の総1日投与量を減らす。<b>Stalevo</b> 錠とほかのレボドパ製剤を併用する場合は、各成分の最大推奨用量を遵守すること。</p> <p><b>Stalevo</b> の投与中止</p> <p><b>Stalevo</b> (レボドパ/カルビドパ/エンタカポン) の投与を中止し、エンタカポンを併用しないレボドパ/DDC 阻害薬の治療に切り替える場合、パーキンソン病症状を十分にコントロールできるよう、ほかのパーキンソン病治療、特にレボドパ用量を調整する必要がある。</p>						

			<p>る。</p> <p>小児及び青少年 安全性及び有効性データがないため、Stalevoを18歳未満の年少者に対し使用することは控えること。</p> <p>高齢者 高齢患者であることによるStalevoの用量調整は必要ない。</p> <p>肝障害 Stalevoを軽度ないし中等度の肝障害患者に投与する場合は、慎重に行うこと。用量減量が求められることもある。</p> <p>腎機能障害 腎機能障害はエンタカポンの薬物動態に影響しない。ただ、腎機能不全患者を対象にしたレボドパ及びカルビドパの薬物動態に関する特別な試験の報告はないことから、透析患者を含め重度の腎機能障害患者にStalevoを投与する場合は慎重に行うこと。</p>												
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p>	<p>備考</p>	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="403 1451 1382 2016"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ガイドライン の根拠論文</td> </tr> <tr> <td></td> <td>備考</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)		ガイドライン の根拠論文		備考
欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)															
米国	ガイドライ ン名														
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)														
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)														
	ガイドライン の根拠論文														
	備考														

	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	

		所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 英国の国民保健サービス（National Health Service : NHS）のコクランライブラリー（THE COCHRANE LIBRARY）を用い検索した。  
(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)

**検索式：entacapone in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Database of Systematic Reviews.**

2) 引用した文献については、国内外の治療ガイドライン、エンタカポンの総説で引用されている文献を中心に、エンタカポン及びスタレボに関連するもの

を選択し引用した。

3) 本邦でのスタレボを用いた生物学的同等性試験の結果は、本剤の開発会社であるノバルティスファーマ社より情報収集を行った。

<海外における臨床試験等>

海外では、wearing off 患者を対象とした、いくつかのスタレボへの切り替え試験がいずれも非盲検で行われた。公表されている切り替え試験の結果を以下に要約する。

1) Myllyla V らの 2006 年の Acta Neurol Scand. 114: 181-6 の論文報告 (SIMCOM 試験)

文献 1

レボドパ/DCI 合剤とエンタカポンで治療中 (既存治療) の wearing off 患者 52 名を対象にスタレボに切り替え 4 週後の治療嗜好性, 有効性, 忍容性を評価する非盲検試験である。その結果, 主要評価項目である患者の治療に対する嗜好性調査では, 既存治療がよいと回答した被験者の割合 (31%) に比べスタレボによる治療がよいとの回答は 54% と高く, スタレボを選択した理由で多かったものは「より簡便な服用」, 「利便性向上」, 「扱いやすさ」であった。スタレボに切り替え後, 報告された主な有害事象はジスキネジア (4%), 下痢 (4%), 悪心 (4%) などであり, 既存治療でも既報告のものであった。

以上の結果から, スタレボは忍容であり, 有害事象の発現頻度も低かった。本試験の結果は, wearing off 患者に対し, レボドパ/カルビドパ/エンタカポンを 1 剤で提供することのベネフィットを示唆するものと考えられた。

2) Koller W らの 2005 年の J Neural Transm. 112: 221-30 の論文報告 (SELECT-TC 試験)

文献 2

レボドパ/DCI 合剤で治療中の wearing off 患者 (169 名; ジスキネジア有 39 名, ジスキネジア無 130 名) を対象にスタレボに切り替え 4 週後の忍容性, 有害事象発現プロファイル, 有効性を評価する非盲検試験である。その結果, 主要評価項目である忍容性について 12 名 (7%) が有害事象により試験を中止した。主な有害事象はジスキネジア (ジスキネジア有 43.6%, ジスキネジア無 8.5%) であったが, そのほとんどは用量調節, あるいは経過観察にて対応可能であった。その他の有害事象は悪心 (12.4%), 浮動性めまい (6.5%), 傾眠 (6.5%) であった。切り替え後の有効性 (UPDRS, 全般臨床評価) においても改善傾向が示された。

以上の結果から, レボドパ/カルビドパからスタレボへの切り替えは安全かつ忍容であり, 臨床的な改善も得られることが示唆された。

3) Brooks DJ らの 2005 年の Eur Neurol. 53: 197-202 の論文報告 (TC-INIT

試験)

文献 3

レボドパ/DCI 合剤とエンタカポンで治療中の wearing off 患者 (177 名) を対象にした, レボドパ/DCI 合剤とエンタカポンとの併用群 (L+E 群, 94 名) とスタレボへの切り替え群 (スタレボ群, 83 名) にランダム化後 6 週間の患者の印象評価に基づく治療成功率 (Very much improved, Much improved, a little improved のいずれかと評価された被験者の割合), その他の有効性, 安全性を評価する並行群間, 非盲検試験である。その結果, 主要評価項目である治療成功率はスタレボ群で 73%, L+E 群で 76%であった。医師による治療成功率は, いずれの投与群も 79%であった。スタレボ群の主な有害事象は悪心 (14%), 下痢 (7%), ジスキネジア (7%) であり, 有害事象の発現内容は L+E 群と同様であった。

以上の結果から, wearing off 患者において, レボドパ/DCI 合剤からスタレボへの切り替えは忍容であり, 既存治療 (レボドパ/DCI 合剤+エンタカポン) と同様な有効性が得られると考えられた。また, スタレボへの切り替えではほとんど用量調節の必要がなかった。

4) Eggert K らの 2010 年の J Neural Transm. 117: 333-42 の論文報告 (SENSE 試験)

文献 4

レボドパ/DCI 合剤で治療中の wearing off 患者 (115 名; レボドパ/ベンセラジド合剤 68 名, レボドパ/カルビドパ合剤 47 名) を対象にスタレボに切り替え 6 週後の患者の印象評価に基づく治療成功率 (Very much improved, Much improved, a little improved のいずれかと評価された被験者の割合), その他の有効性, 安全性を評価する非盲検試験である。その結果, 主要評価項目である治療成功率は全体 77.0% (ベンセラジド群 82.1%, カルビドパ群 69.6%) であった。医師による治療成功率も同様な結果であった。切り替え後の主な有害事象は, 着色尿, 悪心などであり, ベンセラジド群とカルビドパ群で有害事象プロファイルに大きな違いはなかった。

以上の結果から, wearing off 患者において, レボドパ/ベンセラジドあるいはレボドパ/カルビドパからスタレボへの切り替えは, 日常診療においても可能であり, かつ安全であった。

<日本における臨床試験等>

1) 本邦において, スタレボを用いた臨床試験成績の公表文献はない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Deane K らの 2009 年のコクランデータベース CD004554

文献 5

エンタカポンの **wearing off** 患者を対象としたプラセボ対照試験 8 試験（1563 名）を解析した結果，有効性では，41 分の **off** 時間短縮，1 時間前後の **on** 時間延長でいずれもプラセボに対し統計学的に有意な差が示された。UPDRS を評価した 5 試験のうち，ADL で統計学的に有意な差が示された試験は 4 試験，運動能力検査で有意差が示された試験は 4 試験であった。

エンタカポン追加により発現率が増加する有害事象はジスキネジア，悪心，嘔吐，下痢，便秘，及び浮動性めまいであった。

以上の結果から，運動合併症の治療において，エンタカポンは **off** 時間を短縮させ，レボドパ投与量も減量可能であること，さらに運動障害の改善にも使用可能と結論された。

## 2) Gordin A & Brooks DJ の 2007 年の総説

文献 6

本総説において，著者は既述のスタレボを用いた SIMCOM, SELECT-TC, TC-INIT の 3 試験の結果を引用し，次のように結論している；

**wearing off** 患者におけるスタレボへの切り替えは忍容であり，多くの場合，改善も自覚する。元々ジスキネジアのある患者では切り替えによりジスキネジア増悪が問題となるが，レボドパ量の減量により改善する。また概ね，エンタカポンを用いた既存治療に比べスタレボによる治療はコンプライアンスの向上，エンタカポンの適正使用，及びより広く患者に受け入れられるものと結論している。

## 3) Muller T の 2010 年の総説

文献 7

本総説において，著者は既存のレボドパ/DCI 合剤とエンタカポンの併用に比べスタレボによる治療は，スタレボ錠の大きさが小さいことと服用錠数の低減を図れることから，当然進むべき治療の方向であるとしている。さらに，嚥下もしやすくなり，より広く患者に受け入れられるとしている。一方，スタレボの運動合併症発現予防効果については，未解決事項として残っているとしている。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

### 1) セシル内科学 (23 版 ; 2007 年)

文献 8

運動合併症の治療の 1 つとしてレボドパの代謝阻害作用を目的とした MAO-B あるいは COMT 阻害剤があり，具体例としては，ラサギリ (日本未発売)，あるいはエンタカポンの追加が述べられている。本書には PD 治療薬として，レボドパ，カルビドパ，エンタカポンの合剤としてスタレボが **wearing off** 治療薬として記載されている。

2) メルクマニュアル (18 版 ; 2006 年) 文献 9  
エンタカポンはドパミンの代謝を阻害するため、レボドパとの併用は有用である。レボドパ、カルビドパ、エンタカポンの合剤が使用可能である。

3) ハリソン内科学 (17 版 ; 2008 年) 文献 10  
COMT 阻害剤はレボドパからドパミンへの代謝を阻害することにより、レボドパの効果増大に寄与する。エンタカポンは 1 日あたり 1 時間以上の on 時間延長効果を有する。主な副作用は胃腸障害やドパミン過剰反応である。なお、レボドパ/カルビドパ合剤の種類として標準製剤、徐放製剤に加え、スタレボが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 本邦において、スタレボは未承認であるため、現時点では教科書等への記載はない。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) の 2006 年パーキンソン病 Clinical guideline 35 文献 11  
同ガイドライン開発グループの使用経験に基づくと、進行期の患者において、3 成分の合剤は ‘Good Practice Point’ として推奨されている。

2) Olanow CW らの 2009 年の治療ガイドライン (The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease) 文献 12  
本ガイドラインでは wearing off に対しレボドパ/DCI 合剤に COMT 阻害剤を追加することは臨床上のベネフィットがあるとし、加えて、3 成分合剤のスタレボの利点は 1 回の wearing off 治療 (レボドパ/DCI 合剤とエンタカポンによる) において 1 錠のみの服用でよく、さらに wearing off 患者では忍容であるとされている。

<日本におけるガイドライン等>

1) パーキンソン病治療ガイドライン 2011 (日本神経学会監修, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会) 文献 13  
本ガイドラインでは、本邦で承認されているエンタカポンのみ記載がある。同ガイドラインでは、wearing off に対して、エンタカポンは唯一グレード A (強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる) として推奨される治療薬とされている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦において、wearing off 患者を対象とした、本剤を用いた臨床試験及び臨床使用実績の報告はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 国内外の治療ガイドラインにおいて wearing off に対する治療薬としてエンタカポンは推奨されていること、wearing off 患者を対象とした海外のスタレボへの切り替え試験でも良好な忍容性が得られたことから、スタレボの効能・効果は、エンタカポンで承認されたパーキンソン病における症状の日内変動（wearing off）の改善とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 海外のスタレボ錠はレボドパ/カルビドパ配合比 4 : 1、エンタカポンの海外臨床用量 200 mg の合剤である。一方、本邦でのレボドパ/カルビドパ配合比は 10 : 1、エンタカポンの主たる臨床用量は 100 mg である。国内外でそれぞれ既存治療（レボドパ/DCI 合剤+エンタカポン）とスタレボ錠との生物学的同等性試験が実施され、国内外ともに主たる薬効成分であるレボドパの生物学的同等性が示された。以上より、本邦では、レボドパ/カルビドパ/エンタカポン：100/10/100 mg、50/5/100 mg のスタレボ製剤を用いて治療するが、本邦のレボドパ/カルビドパ合剤の 1 日レボドパ量の上限 1,500 mg を超えないこと、並びにエンタカポンの 1 日投与回数の上限 8 回を超えないこととすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) スタレボ錠はレボドパ/カルビドパ/エンタカポンの 3 成分を含有し、wearing off 治療を 1 剤で行えるものである。本剤の臨床的位置づけは、既存治療（レボドパ/DCI 合剤+エンタカポン）からの切り替えにより、服用錠数の低減、服用の簡便化、及びエンタカポンの適正使用が期待できる。また、レボドパ/DCI 合剤で治療中の患者で wearing off が問題となってきた時点で 1 回の治療あたりの服用錠数を増やすことなくエンタカポンの治療が導入できることとなる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦ではレボドパ/DCI 合剤とエンタカポンの併用とスタレボでの生物学的同等性試験が実施され、主薬効成分であるレボドパの生物学的同等性が示されたことから、現状においては追加すべき試験はないと考える。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Myllyla V, Haapaniemi T, Kaakkola S et al. Patient satisfaction with switching to Stalevo : an open-label evaluation in PD patients experiencing wearing-off (Simcom Study). Acta Neurol Scand 2006;114:181-6.
- 2) Koller W, Guarnieri M, Hubble J et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo®(carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. J Neural Transm 2005;112:221-30.
- 3) Brooks DJ, Agid Y, Eggert K et al. Treatment of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease: Stalevo® (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess®/Comtan®(entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. Eur Neurol 2005;53:197-202.
- 4) Eggert K, Skogar O, Amar K et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearng-off: efficacy, safety and feasibility – an open-label, 6-week study. J Neural Transm 2010;117:333-42.
- 5) Deane K, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Library 2009;CD004554:1-52.)
- 6) Gordin A, Brooks DJ. Clinical pharmacology and therapeutic use of COMT inhibition in Parkinson's disease. J Neurol 2007;254 (Suppl4):IV37-48.
- 7) Muller T. Entacapone. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:983-93.
- 8) Cecil Medicine 23<sup>rd</sup> edition 2007;2726-34.
- 9) Merck Manual 18<sup>th</sup> edition 2006;1882-5.
- 10) Harrison's Internal medicine 17<sup>th</sup> edition 2008;2549-59.
- 11) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Parkinson's disease diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 2006;35:17.
- 12) The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology 2009;72(Suppl4):S1-136.
- 13) 日本神経学会. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 2011:106-10.

