

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|--------------|---|---|
| 会社名 | ノバルティス ファーマ株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | II-277 |
| | 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 | Stalevo錠 |
| | 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 (要望された効能・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 (要望された用法・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) |
| 現在の国内の開発状況 | <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 { <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等) | |
| 企業としての開発の意思 | <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由) | |
| 「医療上の必要性に係る基 | 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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様になる。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 ウ 欧米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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) レボドパとカルビドパなどのドパ脱炭酸酵素阻害剤 (以下, DCI) の配合剤はパーキンソン病 (以下, PD) 治療の主流であるが, 2剤にさらに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, 3剤併用はwearing off治療に欠かせない組み合わせとなっており, 本邦のPD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配合剤と同時に服用する必要がある。本邦ではエンタカポン単剤での承認のみであるため, wearing offの治療が困難なレボドパの頻回投与 (一日4~8回程度) 例では, エンタカポン製剤を含め, 一回の服薬錠数が3~4錠以上になることも稀ではない。そのため, しばしば嚥下困難も併発しているPD患者にとっては特に服薬が困難であった。</p> <p>Stalevo 錠はこれらの 3 成分を含む配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服用という誤使用を未然に防げることが期待される。実際にレボドパ/DCI/エンタカポンの配合剤 (Stalevo 錠) は, 欧米 6 カ国において PD 治療の主流となっており, Stalevo 錠は, 海外主要国のすべてで既に承認され, 使用されている。</p> |
| <p>備考</p> | <p>Stalevo 錠開発のために, レボドパ/カルビドパ配合剤+エンタカポンの併用投与に対する Stalevo 錠の生物学的同等性 (以下, BE) 試験を実施した (「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」欄参照)。本試験において, 主たる薬効成分であるレボドパは, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン</p> |

等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査第 1124004 号、以下、後発品の BE ガイドライン)に基づく同等性基準を満たし、BE が示されたものの、エンタカポンの Cmax は、上記同等性基準を完全には満たさなかった。これは、エンタカポンの溶解度が pH 依存性であるため、薬物動態 (Cmax) における個体内変動が非常に大きいという特性を有するためと考えられた。

配合剤の生物学的同等性ガイドラインはないことから、3 成分を配合する Stalevo 錠は、前述の後発品の BE ガイドラインに従って 3 成分すべてについて BE を示すことが求められている。しかし、エンタカポンそのものは、薬効を示すわけではなく、主たる薬効成分のレボドパの末梢での代謝を阻害し、レボドパの薬効発現時間を延長させるものであることから、Stalevo 錠の BE 試験でみられたエンタカポンの Cmax の違いは、Stalevo 錠を用いた治療における有効性や安全性には影響しないものと推察される。

海外で数多く実施された BE 試験でもエンタカポンの Cmax のみが BE の基準を外れる、あるいは広い基準での BE の判断が必要な結果となっており、日本での BE 試験の結果と同様のものであった。EU や米国では、それらを科学的に判断した上で Stalevo 錠が承認されている。

なお、海外ではレボドパ/DCI 配合剤+エンタカポンの併用治療あるいはレボドパ/DCI 配合剤から Stalevo 錠への切り替え試験が行われ、Stalevo 錠への切り替えは忍容かつ有効であることが示されている。

以上のことから、エンタカポンのような性質の成分を含む配合剤の承認審査においては、一律に後発品の BE ガイドラインを適用せず、製剤の特性を考慮した柔軟な措置を望むところである。日本においても欧米同様に今回得られた BE 試験の結果を科学的に適正に解釈して、日本人患者にも Stalevo 錠の臨床使用の機会を与えるべきであると考えます。(別紙資料 1)

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | | |
|--|---|--|
| 欧米等 6 各国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。) | <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 | |
| | [欧米等 6 各国での承認内容] | |
| | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | |
| | 米国 | 販売名 (企業名) <u>Stalevo® 50, 75, 100, 125, 150, 200 (Orion Pharma Inc.)</u> |
| | | 効能・効果 (要望書に記載の内容と同じ) 用法・用量 (要望書に記載の内容と同じ) 備考 |
| 英国 | 販売名 (企業名) <u>Stalevo 50mg/12.5mg/200mg,</u> | |

| | | | | |
|---------------------------|--|-----------|---|--|
| | | | 75mg/18.75mg/200mg, 100mg/25mg/200mg, 125mg/31.25mg/200mg, 150mg/37.5mg/200mg, 175mg/43.75mg/200mg, 200mg/50mg/200mg film-coated tablets (Orion Corporation) | |
| | | 効能・効果 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 用法・用量 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 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。 | |
| | 独国 | 販売名 (企業名) | 英国と同じ | |
| | | 効能・効果 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 用法・用量 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 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) | 英国と同じ | |
| | | 効能・効果 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 用法・用量 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 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 Tablet 50/12.5/200mg, 75/18.75/200mg, 100/25/200mg, 125/31.25/200mg, 150/37.5/200mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) | |
| | | 効能・効果 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 用法・用量 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 備考 | | |
| | 豪国 | 販売名 (企業名) | Stalevo 50/12.5/200, 75/18.75/200, 100/25/200, 125/31.25/200, 150/37.5/200, 200/50/200 (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited.) | |
| | | 効能・効果 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 用法・用量 | (要望書に記載の内容と同じ) | |
| | | 備考 | | |
| 欧米等 6 か 国での標準 的使用状況 | <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 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] | | | |

| | | | |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| <p>(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> | 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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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おり、国内外でレボドパ及び DCI とエンタカポンを併用した際の有効性・安全性は確認されている。Stalevo 錠は、レボドパ/カルビドパ/エンタカポンの配合剤であること、**wearing off** 患者を対象とした海外の Stalevo 錠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、Stalevo 錠の効能・効果は、要望効能・効果のとおり、エンタカポン（コムタン錠 100mg）の承認効能・効果に準拠し、「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 Stalevo 錠は、レボドパ/カルビドパの配合比が 4:1 であり、エンタカポンの海外臨床用量 200 mg が配合された 3 成分の合剤である。一方、本邦で承認されているレボドパ/カルビドパ配合剤の配合比は 10:1 であり、エンタカポンの主たる臨床用量は 100 mg である。

国内で行ったエンタカポンの臨床試験により、レボドパ/DCI 配合剤にエンタカポンを併用した場合の有効性及び安全性は確認されており、その際のレボドパ/カルビドパの用量は、1 回 100 mg/10 mg（レボドパ/カルビドパ：100 mg/10 mg 製剤として 1 錠）が主であったが、1 日複数回のレボドパの服薬の中で、1 回 50 mg/5 mg（レボドパ/カルビドパ：100 mg/10 mg 製剤として 1/2 錠）を服用する被験者もみられた。さらに、エンタカポン併用後にジスキネジアなどレボドパ誘発性の副作用が発現し、レボドパ/カルビドパ 100 mg/10 mg 製剤 1 錠を 1/2 錠にしてエンタカポンの治療を継続する被験者もみられた。

国内外で既存治療の用法・用量が異なるが、個別に 3 成分を併用投与した場合と同様の治療効果を配合剤 1 剤で得ることを目的としている点は同様である。そのため、国内では、上記のエンタカポンの臨床試験結果を基に、国内 Stalevo 錠の用法・用量を設定することが妥当と考える。また、エンタカポン及びレボドパの 1 日最高用量としては、既承認のエンタカポン（コムタン錠）100mg 及びレボドパ/カルビドパ配合剤の用法・用量を参照することが妥当と考える。

以上より、要望された用法・用量と同様、1 回あたり、レボドパ/カルビドパ/エンタカポンの配合比が 100mg/10mg/100mg 又は 50mg/5mg/100mg の Stalevo 錠 1 錠を用いて治療し、既承認のレボドパ/カルビドパ製剤の 1 日レボドパ量の上限 1,500 mg を超えないこと、並びにコムタン錠 100mg 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) Stalevo 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/カルビドパ配合剤+エンタカポン）からの切り替えにより、服用錠数の低減及び服用の簡便化による服薬コンプライアンスの向上、並びにエンタカポンの誤使用（単独服用）の防止が期待できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) コムタン錠 100mg（エンタカポン）の承認申請を目的とした wearing off 患者を対象とした臨床試験において、レボドパ/DCI 配合剤にエンタカポンを追加投与したときの

有効性及び安全性が確認されている。Stalevo錠は、レボドパ/カルビドパ製剤とエンタカポンを併用した場合と同等の治療効果を1剤で得るために用いるものであることから、レボドパ/カルビドパ配合剤+エンタカポン（併用投与）とStalevo錠のBEが示されれば、その有効性・安全性については、コムタン錠100mgの臨床試験結果を用いて説明可能である。

上記に基づき、後発品のBEガイドラインに従って、レボドパ/カルビドパ配合剤+エンタカポンの併用に対するStalevo錠のBE試験を実施した。その結果、主たる薬効成分であるレボドパについて、後発品のBEガイドラインの基準に基づきBEが示されたことから、併用投与の場合とStalevo錠投与の場合に同等の有効性が期待できると判断している（別紙資料1及び2）。

以上より、コムタン錠100mgの承認時臨床試験成績及び上記BE試験の結果をもってStalevo錠の承認申請が可能であると考ええる。

なお、エンタカポンのBEについての解釈及び対応については、企業見解を別紙資料1及び2に示す。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1) 別紙資料1及び2