

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 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 ; )	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Carbidopa/levodopa, 1:4
	販売名	Rytary
	会社名	IMPAX pharmaceuticals (米国)
	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 (必ずいずれかをチェックする。)	<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。)	パーキンソン病の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日 285mg~1755mg (L-dopa 量として) を 1日 3-4回 (文献 7:Prescribing Information)
	備考	(特記事項等) 本剤は L-dopa/carbidopa 合剤の速放錠と徐放錠とを1カプセル内にいれることにより、Tmax は速放錠と同等で、かつ Cmax を5時間維持することが可能となった画期的な薬剤である。本剤は現時点で wearing-off 現象の標準治療となっている、L-dopa 合剤と COMT 阻害薬 (entacapone 等) との併用よりも、wearing-off 現象の改善効果が高いことも二重盲検試験で示され、2015年1月に米国 FDA で、さらに11月に欧州 EMA で承認

		<p>された。Wearing-off 現象の著明な改善効果から、本剤は患者、家族、医師にとっても待望の薬剤であり、需要も極めて高いことが予想される。しかしながら、わが国ではすでに L-dopa/carbidopa 合剤が販売されており、本剤が承認された場合には、薬価が低くなることが想定されることから、日本国内ではいまだ製薬企業による開発が始まっていない。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>		<p>本薬の対象疾患であるパーキンソン病は、指定難病に指定されている。 約 16 万人 &lt;推定方法&gt; 人口 10 万に 150 人程度(難病情報センター)</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>		<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 国内未承認</p>
<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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>		<p>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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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。主な症状は振戦、固縮、無動などの運動症状であるが、最近是非運動症状として不安・うつなどの精神症状や、便秘、起立性低血圧等の自律神経症状も問題になっている。いずれにしても進行的で根本的治療のない疾患である。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による対症療法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>

なお、パーキンソン病は障害者総合支援法における難病の一つであり、指定難病でもある。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

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

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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

パーキンソン病においては、L-dopa とドパ脱炭酸酵素阻害薬 (carbidopa または benserazide) の合剤 (以下 L-dopa 合剤) が最も効果が高く副作用が少ない、治療のスタンダードである。しかし、L-dopa 合剤の最大の欠点は血中半減期が約 1 時間と短いことで、これにより、wearing-off 現象 (効果持続時間の短縮) やジスキネジア等の運動合併症が出現し、長期治療の大きな問題になっている。これまでに開発された多くの抗パーキンソン病薬のほとんどはこの運動合併症の対策のためのものである。L-dopa 血中濃度を一定濃度に維持できればこれらの運動合併症は飛躍的に減少することはすでに欧米で使用されている (わが国では承認申請中) L-dopa 経腸持続投与製剤の効果から明らかである。海外では L-dopa-carbidopa 合剤の徐放錠が存在するが、これは Tmax が長いために、服用後の効果出現が遅く十分な効果を得られなかった。

本剤は L-dopa/carbidopa 合剤の速放錠と徐放錠とを 1 カプセル内にいれることにより、Tmax は速放錠と同等で、かつ Cmax を 5 時間維持することが可能となった画期的な薬剤である。本剤は現時点で wearing-off 現象の標準治療となっている、L-dopa 合剤と COMT 阻害薬 (entacapone) との併用よりも、wearing-off 現象の改善効果が高いことも二重盲検試験で示され、2015 年 1 月に米国 FDA に承認され、さらに、欧州 EMA でも 2015 年 11 月 19 日に承認された。

このように本剤は患者、家族及びパーキンソン病治療に携わる医師にとって待望の薬剤であり、需要も極めて高いことが予想されるにもかかわらず、現時点で、日本国内では開発が始まっていない。その第 1 の原因としては、承認後に薬価が低く設定されることが予想されるためと考えられる。わが国では、薬価は効能・効果を基準として算定されるため、現在わが国で使用されている L-dopa/carbidopa 合剤 (速放錠) とほぼ同等の効能・効果となり、L-dopa/carbidopa 合剤 (速放錠) 100mg が 40 円弱であることから、きわめて低い薬価が予想され、製薬企業が開発に踏み出せていない。しかし、本剤により、運動症状、運動合併症が改善、また運動合併症の発現が予防されることは自明であり、他の薬剤使用量が減ることによる医療費の削減及び、介

	<p>護の人的及び費用負担の削減が期待できることを考慮すると、本剤は早晚世界のパーキンソン病治療薬の標準薬となると考えられる。このようななかで、わが国のみが使用できないのは、日本国民にとって大きな損失である。</p> <p>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、本剤の承認が強く期待される。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	<p>現在、我が国を含みほぼ世界中のガイドラインでパーキンソン病のウェアリングオフ現象に対して、L-dopa/carbidopa/entacapone はレベル1のエビデンスがあるとして推奨されている。IPX066はその治療法よりも効果が高いことが証明されている(文献2)</p>

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	<p>販売名(企業名)    Retary (IMPAX Pharmaceuticals)</p> <p>効能・効果    パーキンソン病及びパーキンソン症候群</p> <p>用法・用量    23.75mg/95mg (carbidopa/L-dopa)1日3回より開始し、4日目に36.25mg/145mg 1日3-4回に増量する。 さらに、速放錠 400-549mg では Retary 855mg(L-dopa 量)、 速放錠 550-749mg では Retary 1140mg(L-dopa 量)、 速放錠 750-949mg では Retary 1305mg(L-dopa 量)、 速放錠 950-1249mg では Retary 1755mg(L-dopa 量)、</p>

			速放錠 1250mg 以上では Retary 2205mg または 2340mg(L-dopa 量)を目安として増量し、1日3-5回にわけて服用する。 最高容量は Retary 2450mg(L-dopa 量)である。 (文献7)																								
		備考	副作用については現在使用されている L-dopa /carbidopa (速放錠)と同様である。																								
	英国	販売名 ( 企業名)	Numient (IMPAX Pharmaceuticals)																								
		効能・効果	パーキンソン病																								
		用法・用量	L-dopa/DDC 阻害薬(carbidopa または benserazide)初回使用の場合 23.75mg/95mg (carbidopa/L-dopa)1日3回より開始し、4日目に 36.25mg/145mg 1日3-4回に増量する。L-dopa 服用歴のない患者ではL-dopa 量として1170mg までとする。 すでに L-dopa/DDC 阻害薬を服用している患者では以下を目安に置き換える。(文献9)																								
			<table border="0"> <thead> <tr> <th>(通常の) L-dopa/DDC inhibitor (mg)</th> <th>Numient の 初回投与 量(mg)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400-549</td> <td>855</td> <td>95mg/23.75mg 3カプセル を1日3回</td> </tr> <tr> <td>550-749</td> <td>1140</td> <td>95mg/23.75mg 4カプセル を1日3回</td> </tr> <tr> <td>750-949</td> <td>1305</td> <td>145mg/36.25mg 3カプセル を1日3回</td> </tr> <tr> <td>950-1249</td> <td>1755</td> <td>195mg/48.75mg 3カプセル を1日3回</td> </tr> <tr> <td>≥1250</td> <td>2340</td> <td>195mg/48.75mg 4カプセル を1日3回</td> </tr> <tr> <td></td> <td>or</td> <td>or</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2205</td> <td>245mg/61.25mg 3カプセル</td> </tr> </tbody> </table>	(通常の) L-dopa/DDC inhibitor (mg)	Numient の 初回投与 量(mg)		400-549	855	95mg/23.75mg 3カプセル を1日3回	550-749	1140	95mg/23.75mg 4カプセル を1日3回	750-949	1305	145mg/36.25mg 3カプセル を1日3回	950-1249	1755	195mg/48.75mg 3カプセル を1日3回	≥1250	2340	195mg/48.75mg 4カプセル を1日3回		or	or		2205	245mg/61.25mg 3カプセル
(通常の) L-dopa/DDC inhibitor (mg)	Numient の 初回投与 量(mg)																										
400-549	855	95mg/23.75mg 3カプセル を1日3回																									
550-749	1140	95mg/23.75mg 4カプセル を1日3回																									
750-949	1305	145mg/36.25mg 3カプセル を1日3回																									
950-1249	1755	195mg/48.75mg 3カプセル を1日3回																									
≥1250	2340	195mg/48.75mg 4カプセル を1日3回																									
	or	or																									
	2205	245mg/61.25mg 3カプセル																									

			<p>ルを1日3回</p> <p>L-dopa/carbidopa/entacapone 服用者では、以下を目安に置き換える。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>L-dopa/DDC inhibitor/entacapone の L-dopa 1日量(mg)</th> <th>Numient の 初回投与量(mg)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400-549</td> <td>1140</td> <td>95mg/23.75mg 4カプセルを1日3回</td> </tr> <tr> <td>550-749</td> <td>1470</td> <td>245mg/61.25mg 2カプセルを1日3回</td> </tr> <tr> <td>750-949</td> <td>1755</td> <td>195mg/48.75mg 3カプセルを1日3回</td> </tr> <tr> <td>950-1249</td> <td>2205</td> <td>245mg/61.25mg 3カプセルを1日3回</td> </tr> <tr> <td>≥1250</td> <td>2940</td> <td>245mg/61.25mg 4カプセルを1日3回</td> </tr> </tbody> </table>	L-dopa/DDC inhibitor/entacapone の L-dopa 1日量(mg)	Numient の 初回投与量(mg)		400-549	1140	95mg/23.75mg 4カプセルを1日3回	550-749	1470	245mg/61.25mg 2カプセルを1日3回	750-949	1755	195mg/48.75mg 3カプセルを1日3回	950-1249	2205	245mg/61.25mg 3カプセルを1日3回	≥1250	2940	245mg/61.25mg 4カプセルを1日3回
L-dopa/DDC inhibitor/entacapone の L-dopa 1日量(mg)	Numient の 初回投与量(mg)																				
400-549	1140	95mg/23.75mg 4カプセルを1日3回																			
550-749	1470	245mg/61.25mg 2カプセルを1日3回																			
750-949	1755	195mg/48.75mg 3カプセルを1日3回																			
950-1249	2205	245mg/61.25mg 3カプセルを1日3回																			
≥1250	2940	245mg/61.25mg 4カプセルを1日3回																			
		備考	2015年11月19日EMAで承認																		
	独 国	販売名 ( 企業名)	Numient (IMPAX Pharmaceuticals)																		
		効能 ・効 果	パーキンソン病																		
		用法 ・用 量	英国と同様																		
		備考	英国と同様																		
	仏 国	販売名 (	Numient (IMPAX Pharmaceuticals)																		

		企業名)	
		効能・効果	パーキンソン病
		用法・用量	英国と同様
		備考	英国と同様
	加国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名(企業名)	
		効能	

			・効果	
			用法 ・用量	
			備考	
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、該当国にチェックし、該当国の標準	<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]			
		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)		

的使用内容を記載する。)		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 (または効能・効果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>

PubMedにて検索

IPX066 and Parkinson and clinical trial

IPX066 pharmacokinetics

<海外における臨床試験等>

- 1) ADVANCE-PD 試験 ウェアリングオフ現象を呈する進行期パーキンソン病患者を対象に通常の L-dopa/carbidopa 製剤 (IR)(n=192) と IPX066(n=201)をランダム化、二重盲検、二重偽薬 13 週間投与した試験。IPX066 は L-dopa 量として平均 1330mg (1日3回分服)、IR は 800mg (1日5回分服)で、オフ時間の変化は IPX066(-2.2 時間)、は IR(-1.0 時間)で IPX066 は IR に比較して有意に減少した。(文献 1)
- 2) ASCEND-PD 試験 IR+エンタカポン (COMT 阻害薬) と IPX066 のオフ時間改善効果を二重盲検、二重偽薬、クロスオーバー(n=84)にて比較した。IPX066 は L-dopa 量として平均 1495mg (1日3回分服)、IR+エンタカポンは 600mg (1日5回分服)でオフ時間の変化は IPX066(-2.1 時間)、は IR+エンタカポン(-0.7 時間)で IPX066 が有意にオフ時間を短縮した。(文献 2)
- 3) L-dopa 未投与の早期パーキンソン病患者 381 名を対象に IPX066 (L-dopa 量として)145mg, 245mg 390mg x3/日の、または偽薬を 30 週間投与する、ランダム化、偽薬対照二重盲検を行った。主要評価項目は UPDRS part II+III で、ベースラインに比較してそれぞれ 11.7, 12.9, 14.9 点の改善を示し、偽薬群 (0.6 点)に比較して有意な改善を示した。また、PDQ-39 の合計点も全薬量で有意に改善した。副作用は吐き気、めまい、頭痛などで、L-dopa の副作用として知られているもののみであった。L-dopa 未治療の早期パーキンソン病患者では、IPX066 145mg を1日3回投与が適切と考えられた。(文献 3)  
文献 1-3)は ICH-GCP 準拠の臨床試験です。
- 4) IPX066 の血中動態を健常人にて IR, IR+エンタカポン (スタレボ<sup>®</sup>) 及び海外では既存の L-dopa+carbidopa 徐放剤(CR)と比較した。IR は Tmax 1 時間で、5 時間後には Cmax の 10%以下の濃度に低下した。CR 及びスタレボ<sup>®</sup>は Tmax 1.5 時間、6-7 時間後に Cmax の 10%以下まで低下した。IPX066 は Tmax は IR と同等で、Cmax を約 5 時間維持し、10 時間後で 10%以下に低下することはなかった。以上より、IPX066 は L-dopa 血中濃度を維持することで安定した効果を得やすく、オフ時間短

縮につながることを示唆された。(文献 4)

<日本における臨床試験等\*>

1) 未実施

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreura JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2015;30:1451-1460

進行期のウェアリングオフ現象に対して、新たな治療法として、有効性が述べられた。L-dopa/carbidopa+entacapone はすでにウェアリングオフ現象に対する改善効果を持つ治療法として、高いエビデンスレベルで推奨されている(わが国も含めて世界中のガイドライン、教科書に記載されている)が、ASCEND-PD 試験では、本剤がその L-dopa/carbidopa+entacapone よりも有意な改善を示している。

(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) 現時点で教科書への記載はまだないが、パーキンソン病を専門とする医師にもっとも読まれている英文学術雑誌 *Movement Disorder* の総説のなかで、高いエビデンスを持つ薬剤としてその有用性が記載されている。(文献 5,6)

<日本における教科書等>

1) 今のところ主要な教科書への記載はされていない。ごく最近、日本医師会雑誌に於いてパーキンソン病特集が企画されたが、中で本剤について触れられている。(文献 8)

(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) 2015 年 1 月に米国 FDA で 11 月に欧州 EMA で承認されたばかりで、現時点でまだガイドラインの改訂がないために記載されていないが、パーキンソン病を専門とする医師にもっとも読まれている英文学術雑誌 *Movement Disorder* の総説のなかで、高いエビデンスを持つ薬剤としてその有用性が記載されている。(文献 6)

<日本におけるガイドライン等>

1) 現行のパーキンソン病治療ガイドライン 2011 には本剤に関する記載が無い。日本神経学会に於いて現在改訂版を作成中であるが、その改訂版には本剤

に関する記載が加わる見込みである。

(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) なし

(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) パーキンソン病

米国ではパーキンソン病及びパーキンソン症候群が、欧州ではパーキンソン病が対象疾患となっている。本剤は現在もパーキンソン病治療の中心である L-dopa 製剤の半減期が短いという最大の弱点を改善した薬剤である。この弱点が症状の日内変動(wearing-off 現象)や不随意運動などの運動合併症を引き起こしている事実から、長期治療中にこれらの症状が問題になるパーキンソン病を対象とするのが適切と考えられる。

現在のガイドラインで特に若年発症者に対して L-dopa でなくドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨されているのは、L-dopa は半減期が短く運動合併症を起こしやすいからである。半減期の長い L-dopa 製剤があれば、初期から L-dopa を使用することが可能であり、極めて有用である。海外において、早期および進行期にいずれにおいても臨床試験でその有用性が示されており（文献 1-3）、わが国でも諸外国と同様、早期及び進行期のパーキンソン病を効能・効果とするのが適切と考える。

<要望用法・用量について>

1) L-dopa 未服用患者：通常成人に対し、23.75mg/95mg (carbidopa/L-dopa) 1日3回より開始し、必要に応じて 36.25mg/145mg 1日3回に増量する。L-dopa 服用歴のない患者では L-dopa 量として 1170mg までとする。

2) L-dopa 既服用患者：

L-dopa 1日維持量の約 1.5 倍量を 1日3回に分けて投与し、症状に応じて、適宜増減する。

1日 71.5mg/285mg～585mg/2340mg (L-dopa 量として) を 1日 3-4 回分割投与とする。

海外では、初期の維持量として 36.25mg/145mg 1日 3-4 回が想定されているが、わが国の L-dopa 使用量は諸外国の 70-80% であることから、23.75mg/95mg 1日 3 回から必要に応じて増量が適切と考えられる。なお、わが国での L-dopa/DCI (carbidopa または benserazide) 製剤の投与量は、2013 年に 4000 人弱のパーキンソン病患者を対象に行われた PD 大規模患者調査（監修：藤本健一）では、平均 421.5mg/日、経過 3 年未満では平均 304mg/日、15 年以上では

498mg/日である。本剤の我が国における適切な投与量については、今後日本人を対象に実施される薬物動態試験を含む臨床試験で明らかにされると思われる。

#### <臨床的位置づけについて>

パーキンソン病においては、現在も L-dopa とドパ脱炭酸酵素阻害薬 (carbidopa または benserazide) の合剤 (以下 L-dopa 合剤) が治療のスタンダードであるが、L-dopa 合剤は血中半減期が約1時間と短いことが最大の欠点で、これにより、wearing-off 現象 (効果持続時間の短縮) やジスキネジア等の運動合併症が出現し、長期治療の大きな問題になっている。これまでに開発された多くの抗パーキンソン病薬のほとんどはこの運動合併症の対策のためのものである。L-dopa 血中濃度を一定濃度に維持できれば wearing-off 現象が顕在化しにくいことは自明であり、また、本剤によりすでに出現している運動合併症が飛躍的に改善することも L-dopa 経腸持続投与製剤 (Duodopa®) の効果から明らかである。したがって、現在、最も望まれているのは長時間作用 L-dopa 製剤であり、これが実現すれば、パーキンソン病治療における併用薬剤は大幅に減らすことができると考えられている。

以上より、L-dopa 効果を約5時間維持できる本剤は極めて画期的である。早期からの使用により、運動症状の改善のみでなく、運動合併症が顕在化しにくくなり、また、すでに運動合併症のある患者では、現在の治療のスタンダードである COMT 阻害薬 (エンタカポン) 併用よりも効果があることが示されていることから、本剤の臨床的位置づけとしては、早期から進行期のいずれの時期にも、現在流通している L-dopa 合剤に代わりパーキンソン病治療の基盤となると考えられる。なお、本剤はパーキンソン病治療の根幹をなす薬であり、今後も増加する国際共同治験実施の観点からも諸外国と同様の位置づけ、使い方が適切と考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) これまでの欧米での検討から、既存の L-dopa/carbidopa 製剤と比較して安全性は同等であり、早期患者での運動症状の改善、進行期患者での wearing-off 現象の改善 (オフ時間の短縮) が得られることは明らかである。効果は血中 L-dopa 動態で T1/2 が延長することに起因するため、本邦に於いても日本人の薬物動態試験 (PK 試験) が必須であるものの、大規模臨床試験の必要性は、PK 試験の結果も踏まえて検討すべきと思われる。

さらに必要と判断されるなら、米国で行われた第3相試験 (文献1) と同様に、ウェアリングオフを認めるパーキンソン病患者を対象として、我が国で使用している L-dopa/carbidopa 製剤 (IR 剤) から、IPX066 または IR 剤への切り替えを行ってオフ時間の変化を評価するランダム化二重盲検試験を実施するとともに、早期患者での効能を担保するために薬力学的試験を実施することが適切

と考える。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2013;12:346-356.
- 2) Stocchi F, Hsu A, Khanna S, et al. Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1335-1340.
- 3) Pahwa R, Lyons KE, Hauser A, et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:142-148
- 4) Hsu A, Yao HM, Gupta S, et al. Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa (IPX066) with immediated-release carbidopa-levodopa (SinemetR), sustained-release carbidopa-levodopa (SinemetR) and carbidopa-levodopa-entacapone (Stalevo). *J Clin Pharmacol* 2015 55:995-1003
- 5) Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord* 2015;30:114-120.
- 6) Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreura JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2015;30:1451-1460
- 7) Prescribing information of Rytary
- 8) 座談会：パーキンソン病の進歩 日本医師会雑誌144(8): 1561-1574, 2015.
- 9) Summary of product characteristics (Numient)