

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 更新版）に準拠して作成

末梢COMT阻害剤
日本薬局方 エンタカポン錠
コムタン[®]錠100mg
Comtan[®] Tablets 100mg

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中日局エンタカポン 100mg を含有
一般名	和名：エンタカポン（JAN） 洋名：Entacapone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年1月26日 薬価基準収載年月日：2007年3月16日 販売開始年月日：2007年4月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443318325

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等に情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置付けだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などに

より、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-10. 容器・包装	6
I-1. 開発の経緯	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
I-2. 製品の治療学的特性	1	(2) 包装	6
I-3. 製品の製剤学的特性	1	(3) 予備容量	6
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(4) 容器の材質	6
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-11. 別途提供される資材類	6
(1) 承認条件	2	IV-12. その他	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2		
I-6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	7
II-1. 販売名	3	V-1. 効能又は効果	7
(1) 和名	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	7
(2) 洋名	3	V-3. 用法及び用量	7
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	7
II-2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和名(命名法)	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋名(命名法)	3	V-5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
II-3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	11
II-4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	(4) 検証的試験	14
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	14
		2) 安全性試験	16
		(5) 患者・病態別試験	16
		(6) 治療的使用	17
		1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	17
		2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	18
		(7) その他	18
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	19
III-1. 物理化学的性質	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(1) 外観・性状	4	VI-2. 薬理作用	19
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	19
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	23
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	24
(7) その他の主な示性値	4	VII-1. 血中濃度の推移	24
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	24
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
		(3) 中毒域	24
		(4) 食事・併用薬の影響	24
IV. 製剤に関する項目	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	24
IV-1. 剤形	5	(1) 解析方法	24
(1) 剤形の区別	5	(2) 吸収速度定数	24
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 消失速度定数	25
(3) 識別コード	5	(4) クリアランス	25
(4) 製剤の物性	5	(5) 分布容積	25
(5) その他	5	(6) その他	25
IV-2. 製剤の組成	5	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	25
(2) 電解質等の濃度	5	(2) パラメータ変動要因	25
(3) 熱量	5		
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
IV-4. 力価	5		
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
IV-9. 溶出性	6		

VII-4. 吸収	25	(5) 生殖発生毒性試験	42
VII-5. 分布	25	(6) 局所刺激性試験	43
(1) 血液-脳関門通過性	25	(7) その他の特殊毒性	43
(2) 血液-胎盤関門通過性	25		
(3) 乳汁への移行性	25	X. 管理的事項に関する項目	44
(4) 髄液への移行性	26	X-1. 規制区分	44
(5) その他の組織への移行性	26	X-2. 有効期間	44
(6) 血漿蛋白結合率	26	X-3. 包装状態での貯法	44
VII-6. 代謝	26	X-4. 取扱い上の注意	44
(1) 代謝部位及び代謝経路	26	X-5. 患者向け資材	44
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	26	X-6. 同一成分・同効薬	44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	X-7. 国際誕生年月日	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
VII-7. 排泄	26	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
VII-8. トランスポーターに関する情報	27	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
VII-9. 透析等による除去率	27	X-11. 再審査期間	44
VII-10. 特定の背景を有する患者	27	X-12. 投薬期間制限に関する情報	44
VII-11. その他	27	X-13. 各種コード	44
		X-14. 保険給付上の注意	44
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	28		
VIII-1. 警告内容とその理由	28	XI. 文献	45
VIII-2. 禁忌内容とその理由	28	XI-1. 引用文献	45
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	XI-2. その他の参考文献	46
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28		
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	28	XII. 参考資料	47
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29	XII-1. 主な外国での発売状況	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29	XII-2. 海外における臨床支援情報	50
(2) 腎機能障害患者	29		
(3) 肝機能障害患者	29	XIII. 備考	52
(4) 生殖能を有する者	30	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
(5) 妊婦	30	(1) 粉砕	52
(6) 授乳婦	30	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	52
(7) 小児等	30	XIII-2. その他の関連資料	52
(8) 高齢者	30		
VIII-7. 相互作用	30		
(1) 併用禁忌とその理由	30		
(2) 併用注意とその理由	30		
VIII-8. 副作用	31		
(1) 重大な副作用と初期症状	32		
(2) その他の副作用	33		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40		
VIII-10. 過量投与	40		
VIII-11. 適用上の注意	40		
VIII-12. その他の注意	40		
(1) 臨床使用に基づく情報	40		
(2) 非臨床試験に基づく情報	40		
IX. 非臨床試験に関する項目	41		
IX-1. 薬理試験	41		
(1) 薬効薬理試験	41		
(2) 安全性薬理試験	41		
(3) その他の薬理試験	41		
IX-2. 毒性試験	41		
(1) 単回投与毒性試験	41		
(2) 反復投与毒性試験	41		
(3) 遺伝毒性試験	42		
(4) がん原性試験	42		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
AUC	Area Under the concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
Cmax	Maximal plasma concentration	最高血漿中濃度
CK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンフォスフォキナーゼ
COMT	Catechol-O-methyltransferase	カテコール-O-メチル基転移酵素
γ -GTP	γ -Glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
ITT	Intention-to-treat	治療を意図した割付けに基づいた解析
MAO-B	Monoamine Oxdase type B	モノアミンオキシダーゼ B
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
$t_{1/2}$	Plasma elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to peak concentration	最高濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	-

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

コムタン錠は、Orion Pharma 社（フィンランド）が 1980 年代後半に開発した末梢 COMT（catechol-O-methyltransferase）阻害剤であるエンタカポンの経口製剤で、進行性パーキンソン病のレボドパ療法における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善を目的とした薬剤である。

パーキンソン病の主な神経病理学的所見は黒質線条体系ドパミン神経の選択的な変性、脱落である。パーキンソン病患者では線条体ドパミン量が著しく低下していることから、その治療にはドパミンの補充が必要と考えられたが、ドパミンは血液-脳関門（BBB）を通過しないため、ドパミンの前駆体で BBB を通過するレボドパによる治療が試みられた。しかしながら、レボドパは末梢組織で多くが代謝されて脳に達するのはわずか数%とされるため、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害剤であるカルビドパあるいはベンセラジド塩酸塩との併用でレボドパの脳への移行性の向上が図られている。レボドパ療法における wearing-off 現象は、パーキンソン病患者でのレボドパの効果持続時間の短縮であり、ドパミン神経終末におけるドパミン貯蔵・再利用能力の低下に起因すると考えられている。レボドパは末梢でドパ脱炭酸酵素によるドパミンへの代謝のほかに COMT による水酸基のメチル化も受けている。したがって、wearing-off 現象を起こしている患者では、COMT を阻害してレボドパの脳への移行性をさらに向上させることで、レボドパ療法の作用持続時間の延長が期待できることになる。

Orion Pharma 社は上記の薬剤開発の意図のもと、COMT 阻害作用を有する数多くの化合物の中からエンタカポンを見出し、レボドパ及びドパ脱炭酸酵素阻害剤と併用するパーキンソン病治療薬として開発した。国内ではノバルティスファーマ株式会社が臨床試験を実施し、2007 年 1 月に承認された。

また、2018 年 12 月 5 日に薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

I-2. 製品の治療学的特性

- 1) 日本で初めて wearing-off 現象の適応が認められた末梢 COMT 阻害剤である。
(「V-1.効能又は効果」の項参照)
- 2) 単回投与ではレボドパの最高血中濃度を上昇させることなく半減期を延長させ、AUC を増大させる。
(「VII-1.血中濃度の推移」の項参照)
- 3) Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者において、レボドパの効果持続時間を延長させる。
(「V-5.(4)検証的試験」の項参照)
- 4) 重大な副作用として悪性症候群（1%未満）、横紋筋融解症（頻度不明）、突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上）、幻覚（5%以上）、幻視（1%～5%未満）、幻聴（1%～5%未満）、錯乱（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）が報告されている。
(「VIII-8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

特になし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I-5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	設定されていない
(2) 流通・使用上の制 限事項	該当しない
I-6. RMPの概要	該当しない

II. 名称に関する項目

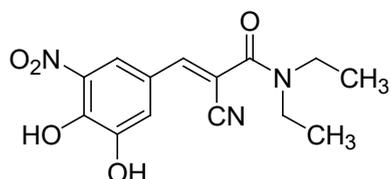
II-1. 販売名

- (1) 和名 コムタン®錠 100mg
- (2) 洋名 Comtan® Tablets 100mg
- (3) 名称の由来 COMT 阻害剤

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エンタカポン (日局、JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Entacapone (日局、JAN)
- (3) ステム COMT 阻害剤：-capone

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$C_{14}H_{15}N_3O_5$: 305.29

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N,N*-diethylprop-2-enamide
命名法：IUPAC

II-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

治験番号：COM998A、OR-611

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～帯緑黄色の結晶性の粉末。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒	溶解度(g/L)	溶解性（日局の表現）
メタノール	15.9	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	7.5	溶けにくい
ジエチルエーテル	1.3	溶けにくい
水	0.04	ほとんど溶けない

各種液性での溶解性（室温）

溶媒	溶解度(g/L)	溶解性（日局の表現）
pH 1.2 *1	0.015	ほとんど溶けない
pH 4.0 *2	0.03	ほとんど溶けない
pH 5.5 *2	0.14	極めて溶けにくい
pH 6.8 *3	2.1	溶けにくい
pH 7.4 *2	6.3	溶けにくい

*1:日局 崩壊試験法第1液、*2:リン酸塩緩衝液、*3:日局 崩壊試験法第2液

(3) 吸湿性

35℃・75%RH で15ヵ月間保存したとき吸湿性は認められていない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：163℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.42～4.67

(6) 分配係数

分配係数 (logP) : 2.01 ～ 2.36 (1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸)
-0.22 ～ -0.26 (1-オクタノール/pH 7.4 リン酸緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
	温度及び湿度	光			
長期保存試験	25℃/ 60%RH	暗所	ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃/ 75%RH	暗所	ポリエチレン袋/ ファイバードラム	6ヵ月	規格内
光安定性試験	—	白色ランプ 紫外ランプ	無包装	505万 lux・h 1346W・h/m ²	規格内

測定項目は性状（外観）、類縁物質及び含量（又は純度）

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方のエンタカポンの確認試験法、定量法による。

IV. 製剤に関する項目

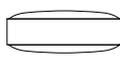
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

うすい黄赤色～くすんだ黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠

外形			
大きさ（約）	長径：13.0mm 短径：6.0mm 厚さ：4.9mm 質量：0.354g		

(3) 識別コード

COM

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1錠中に日局エンタカポン 100mg を含有

セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ヒプロメロース、ポリソルベート 80、グリセリン、白糖、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

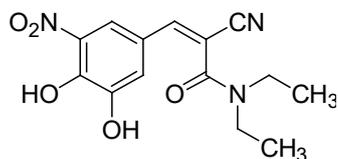
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当資料なし

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物



(2Z)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-N,N-diethylprop-2-enamide

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		包装形態	保存期間又は光照射量	結果
	温度及び湿度	光			
試験保存期	25°C/ 60%RH	暗所	PTP(ポリ塩化ビニル)包装	36 ヶ月	規格内
試験加速	40°C/ 75%RH			6 ヶ月	規格内
苛酷試験 温度	50°C			2 ヶ月	規格内
苛酷試験 光	—	D65 ランプ (約 1,000lux)	シャーレ+ ポリ塩化ビニリデ ンフィルム	120 万 lux・h	規格内

測定項目は性状（外観）、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-9. 溶出性

日局溶出試験法第2法（パドル法）
 条件：液量 900mL
 回転数 毎分 50 回転
 試験液：pH5.5 リン酸緩衝液
 規格：30 分間の溶出率 80%以上

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

（解説）

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使用してもなお、wearing-off 現象が認められるパーキンソン病患者へ本剤を追加投与した臨床試験（国内 1201、1202、1203、1204 試験、海外 33、44 試験）において、有効性及び安全性が認められたことから設定した。

（「V-5.臨床成績」の項参照）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。

5.2 本剤はレボドパ・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、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。

（解説）

本剤は、症状の日内変動（wearing-off 現象）のある患者の ON 時間の延長を目的として投与される薬剤であることから、投与対象は wearing-off 現象が認められているパーキンソン病患者に限られる。

本剤使用前にレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の用法・用量の調節（少なくともレボドパとして 1 日 300mg）を行い、それでも十分な wearing-off 現象の改善が得られない患者が本剤の投与対象である。

V-3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

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 100mg 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 200mg 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。

(1) 用法及び用量の解説

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩併用下での本剤の ON 時間延長効果は、COMT 阻害作用を介しての血漿中 レボドパ 濃度 AUC の増大、 $t_{1/2}$ の延長に伴うものと考えられる。一方、wearing-off 患者を対象とした国内 1201 試験にて、本剤 100mg、200mg 単回経口投与時のエンタカポンの血漿中薬物濃度 $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.85、0.75 時間と短く、血漿中から速やかに消失することが示された。

したがって、レボドパの血漿中濃度を維持し、安定した臨床効果（ON 時間延長）を得るには、本剤は常時レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と同時投与されることが基本となる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1 回用量の設定根拠

海外 26 試験、国内 1201、海外 2201 試験より、本剤 100mg 及び 200mg の用量と薬理反応（レボドパ AUC の増加比）の関係は緩徐で、200mg 以上では平坦であり、ON 時間延長効果は、100mg から認められ 200mg でほぼ最大に達していると推察された。国内 1203 試験において、最終評価時の観察期からの ON 時間の変化量はプラセボで 0.5 ± 0.2 時間（平均値±標準誤差、以下同様）、100mg 群で 1.4 ± 0.3 時間、200mg 群で 1.4 ± 0.2 時間であり、治療期間を通して一貫して本剤 1 回 100、200mg 群の方がプラセボ群より大きいことが示されたが、本剤 100、200mg 間には有意な差は認められなかった（ $p=0.9819$ ）。安全性については、本剤 1 回 100mg、200mg いずれも忍容と考えられたが、副作用発現率、重篤な有害事象の発現頻度を考慮し、通常 1 回用量としては 100mg が適切であると考えられた。

1 回 200mg への増量の根拠

国内 1202 試験、1204 試験において、本剤 1 回 100mg 投与では十分な ON 時間の延長が得られない場合に、1 回用量を 200mg に増量することで ON 時間の延長がみられた症例があった。また、全体での副作用発現率は、増量により高くなることはなかった。進行期のパーキンソン病患者では、レボドパの増量、頻回投与によるジスキネジーの発現などにより治療の選択肢は限られることから、効果不十分な場合において治療薬を増量するという選択肢を提供することは、増量時のリスクを上回る治療上のベネフィットがあると考えられた。

1 日投与回数の設定根拠

wearing-off 患者でのエンタカポンの血漿中薬物濃度 $t_{1/2}$ は 0.75～0.85 時間と短く、血漿中から速やかに消失すること、健康被験者を対象とした連続投与試験にて、本剤薬物濃度の明らかな累積は認められないこと、さらに wearing-off 患者において、本剤の連続投与により、投与回数によらず レボドパ AUC を増大させることが確認された。したがって、レボドパの血漿中濃度を維持し、安定した臨床効果（ON 時間延長）を得るには、本剤は常時レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用され、かつ繰り返し投与での使用が基本となる。

国内 1203 及び 1204 試験での検討により、本剤は 1 日 3～8 回投与の範囲で有効かつ安全であると考えられた。なお、海外では、wearing-off 患者に対し、1 回 200 mg 1 日 10 回までの投与経験があるが、国内では 1 回 200mg 1 日 8 回までの投与経験のみであること、評価例数は少ないものの、1 日 8 回投与の必要な患者が存在し、このような患者の一部で本剤 100mg あるいは 200mg 投与にて ON 時間の延長が認められたことから「1 日 8 回を超えないこと」と設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤はレボドパ・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り効果が認められる薬剤であり、単剤では効果が認められない。
- 7.2 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、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、本剤の投与開始時又は増量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、本剤あるいはレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を調節すること。
- 7.3 本剤を1回200mgへ増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、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本剤の1回投与量を減量する等適切な処置を行うこと。
- 7.4 本剤の増量は慎重に行い、1回200mg、1日1,600mgを超えないこと。
- 7.5 肝障害のある患者では、1回200mgへの増量は必要最小限にとどめること。やむを得ず1回200mg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。[9.3.1、16.6.2 参照]
- 7.6 体重40kg未満の低体重の患者では、1回200mgへの増量は慎重に検討すること。[9.1.2 参照]

(解説)

- 7.1 本剤は末梢でCOMTを阻害し、経口投与されたレボドパの生物学的利用率を高めることによって効果を発揮する薬剤であることから、本剤単独では効果が認められず、必ずレボドパとの併用が必要である。また本剤は、レボドパとドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ又はベンセラジド塩酸塩）との併用で、レボドパ代謝におけるCOMTの役割が代償的に高まっている場合に使用して効果が認められる薬剤であり、必ずレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤とともに使用しなければならない。
- 7.2 本剤でレボドパの生物学的利用率が高まると、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）があらわれやすくなるため、本剤の投与開始時又は増量時には有害事象の発現について十分な観察を行い、必要に応じて本剤あるいはレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤の用量を調節する。
- 7.3 レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤との併用でエンタカポン1回100mg、200mg又はプラセボを8週間投与した国内における二重盲検試験で、有害事象の発現率はプラセボ群が69.9% (79/113)、エンタカポン1回100mg投与群が72.6% (82/113)、1回200mg投与群が86.0% (98/114)であった。また、国内で実施された長期投与試験において、200mgに増量後1週間以内に投与中止を要したジスキネジーの症例が報告されている。増量の必要性を慎重に検討し、増量後は有害事象の発現について十分な観察を行い、必要に応じて減量するなどの処置を行う。
- 7.4 国内の臨床試験は1回200mg、1日8回投与までで行っており、それを超える用量の有効性・安全性は確立していない。
- 7.5 記載どおり
- 7.6 国内のプラセボ対照二重盲検試験において、体重40kg未満の低体重の患者では、ジスキネジー（ジスキネジー増悪を含む）の発現率は、プラセボ群の12.5%及び1回100mg群の9.1%と比較して1回200mg群で63.6%と高く、体重40kg以上の患者に1回200mgを投与した場合のジスキネジー発現率（40～50kg群24%、50～60kg群22.5%、60～70kg群9%、70kg以上群22.2%）と比較しても高かった。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

エンタカポンの国内における開発は、臨床データの国際的な重複を最小限にするための日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (IHC) の指針に則り海外臨床データを利用して行っており、その概要は下図のとおりである。



a) 海外 63、65、73 (63 試験の継続投与)、69 (65 試験の継続投与) 試験は、wearing-off を呈しない患者、又はレボドパ徐放製剤併用例を含むため、安全性データとして利用し、有効性データとしては、部分集団での検討時のみに利用した。

*1：安全性に関する長期データについて国内外のデータを比較し、安全性プロファイルが類似していれば、安全性についてのみ外挿する。有効性に関する長期データは、参考として利用する。

*2：海外 33 及び 44 試験 (24 週間投与) については、ブリッジング試験と対象試験成績 (8 週間投与) の比較検討に基づき外挿する。海外 33、44、63 及び 65 試験の併合解析データについては、部分集団における検討のために有効性については参考として利用し、安全性については評価対象として外挿する。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与試験

健康成人 24 例を対象に 6 例にはプラセボを、18 例にはエンタカポン（25、50、100、200、400 及び 800mg）を空腹時に単回経口投与して忍容性を検討した。エンタカポン群では 1 週間の休薬期間を挟んで順次増量で 3 用量を服薬し、各用量につき 8～9 例が割り付けられた。エンタカポンとの因果関係が否定できないと判定された有害事象（随伴症状）は 18 例中 7 例に 9 件認められ、50mg 投与時に頭痛と腹部膨満感が各 1 例、400mg 投与時に頭痛が 1 例、800mg 投与時に下腹部違和感等の消化器症状が 5 例に 6 件認められた。また、有害事象（臨床検査値の異常変動）としてアミラーゼ上昇が 1 例に 2 件（25mg 及び 400mg 投与時）認められた。単回投与において 800mg は耐容であると判断された。⁸⁾

2) 連続投与試験

健康成人 36 例を各 12 例（9 例には実薬、3 例にはプラセボ投与）の 3 期に分けて順次連続投与時の忍容性を調査した試験で、1 日用量として第 1 期には 200mg1 回・休薬・200mg3 回・休薬・200mg4 回、第 2 期には 400mg1 回・休薬・400mg3 回・休薬・400mg4 回、そして第 3 期には 400mg4 回を 5 日連続投与した。その結果、因果関係があると判定された有害事象はなく、400mg1 日 4 回を 5 日間連続投与したときの忍容性は良好であると考えられた。⁹⁾

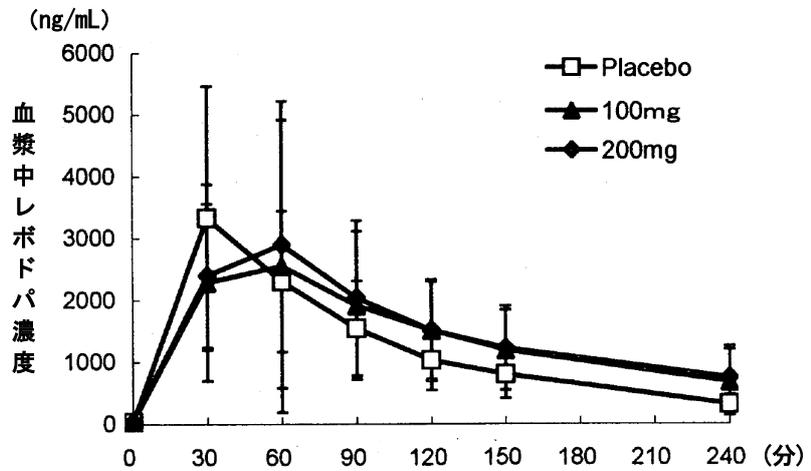
注) 本剤の承認されている用法及び用量はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用で、通常 1 回 100mg、症状により 1 回 200mg、1 日 8 回を超えない、である。

(3) 用量反応探索試験

Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者における臨床薬理試験

1. 国内 1201 試験¹⁰⁾

レボドパの用量が一定（1日 300mg 以上、3～6 回服用）している wearing-off 現象を有する日本人患者を対象に、クロスオーバー法によりレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤とエンタカポン 100mg、200mg 又はプラセボを単回併用投与した結果、100mg 及び 200mg 投与のいずれにおいても、血漿中レボドパの AUC は増大し、半減期は延長したが、Cmax ではプラセボとの差はみられなかった。また、100mg 投与と 200mg 投与の間で血漿中レボドパの AUC 及び半減期に有意差は認められなかった。なお、本試験ではタッピングテスト、ジスキネジスコアにて有効性の検討を試みたものの、薬剤効果を確認することはできなかった。副作用発現頻度は 100mg 投与群で 78.3%（18/23 例）及び 200mg 投与群で 79.2%（19/24 例）であった。主な副作用は、100mg 群で血圧低下及びジスキネジーが各 30.4%（7/23 例）、心拍数減少 21.7%（5/23 例）、傾眠 13.0%（3/23 例）、200mg 群で血圧低下 33.3%（8/24 例）、ジスキネジー及び尿変色が各 20.8%（5/24 例）、心拍数減少 16.7%（4/24 例）、傾眠 12.5%（3/24 例）であった。



単回経口投与後の血漿中レボドパ濃度推移
(レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤併用)

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
プラセボ	0.61±0.26	3699±1777	5181±2196	1.19±0.20
100mg	1.08±0.66	3488±2337	5869±2794	1.58±0.49 *1
200mg	0.95±0.83	3529±2082	6244±2979	1.80±1.00 *1

平均値±標準偏差 n=22 *1: n=20

2. 海外 26 試験¹⁾

Wearing-off 現象を有する外国人患者を対象に、クロスオーバー法でレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤にエンタカポン（50、100、200、400mg）又はプラセボを単回併用投与した場合のレボドパの薬物動態パラメータ及び運動応答における ON 時間は次のとおりであった。

〔レボドパの薬物動態パラメータ〕

エンタカポン 50、100、200、400mg の投与により血漿中レボドパの C_{max} を高めることなく AUC を増大させ、t_{1/2} を延長することが確認された。レボドパの AUC は、プラセボ投与時と比べてエンタカポンの投与量の増加に伴い増大したが、200 及び 400mg 投与時で差はなかった。

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
プラセボ	0.79±0.61	3,349±1,772	4,812±2,016	1.03±0.17 ^{a)}
50mg	0.71±0.62	3,080±1,648	5,493±2,263 ^{**}	1.23±0.27 ^{a)} ^{**}
100mg	0.85±0.41	2,922±1,444	5,815±2,557 ^{**}	1.27±0.25 ^{a)} ^{**}
200mg	0.98±0.63	2,898±1,253	5,942±2,476 ^{**}	1.44±0.37 ^{a)} ^{**}
400mg	1.29±0.78	2,696±1,057	5,942±2,378 ^{**}	1.40±0.46 ^{a)} ^{**}

n=19 a) : n=18 ** p<0.01 (対プラセボ) 平均値±標準偏差

〔運動応答における ON 時間〕

エンタカポン 50mg 投与ではプラセボと比べ、いずれの評価項目でも有意な差は認められなかった。一方、100mg 投与で UPDRS Part III（運動能力）、200mg 投与ですべての評価項目にプラセボと比べ有意な差が認められた。エンタカポンの ON 時間延長効果は 100mg から認められ、200mg でほぼ最大に達しているものと考えられた。

	UPDRS Part III	ジスキネジースコア	タッピングテスト	歩行テスト
プラセボ	160±39	142±47	77±57	79±62
50mg	180±62	158±65	106±77	82±83
100mg	183±59 [*]	161±55	93±72	80±79
200mg	193±60 ^{**}	187±61 ^{**}	139±88 ^{**}	127±102 ^{**}
400mg	187±58 [*]	172±59 ^{**}	128±77 ^{**}	90±89

n=19 平均値±標準偏差 (分)

* p<0.05, ** p<0.01 : クロスオーバー法に対応した分散分析によるプラセボとの群間比較

各評価項目の ON 時間の定義は、UPDRS Part III では投与前値と比べ 10% 以上減少していた時間、ジスキネジースコアでは投与前値と比べ 1 ランク以上高くなっていた時間、タッピングテストでは 1 分間のタッピング回数が投与前値と比べ 15% 以上カウント数が増加していた時間、歩行テストでは投与前値と比べ 20% 以上速くなった時間とした。

注) 本剤の承認されている用法及び用量はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用で、通常 1 回 100mg、症状により 1 回 200mg、1 日 8 回を超えない、である。

3. 海外 2201 試験¹²⁾

外国人患者（レボドパの用量は1日 300mg 以上、3～6回）を対象に、クロスオーバー法でレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤にエンタカポン（100、200mg）又はプラセボを単回併用投与した結果、100mg 及び 200mg 投与のいずれにおいても、血漿中レボドパの AUC はプラセボに比べて増大したが、100mg 投与と 200mg 投与の間で AUC に有意差はみられなかった。Tmax 及び Cmax はエンタカポンの影響はみられなかった。なお、本試験ではタッピングテスト、ジスキネジースコアにて有効性の検討を試みたものの、薬剤効果を確認することはできなかった。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
プラセボ	1.04±1.02	5,219±2,860	7,337±3,883	1.48±0.31 ^{a)}
100mg	0.83±0.57	5,720±3,360	9,634±5,284 ^{**}	1.41±0.15
200mg	0.94±0.54	5,313±2,850	9,775±4,962 ^{**}	1.66±0.30 ^{*,***}

平均値±標準偏差 n=26 a),n=25 *p<0.05,**p<0.01 (プラセボとの比較)

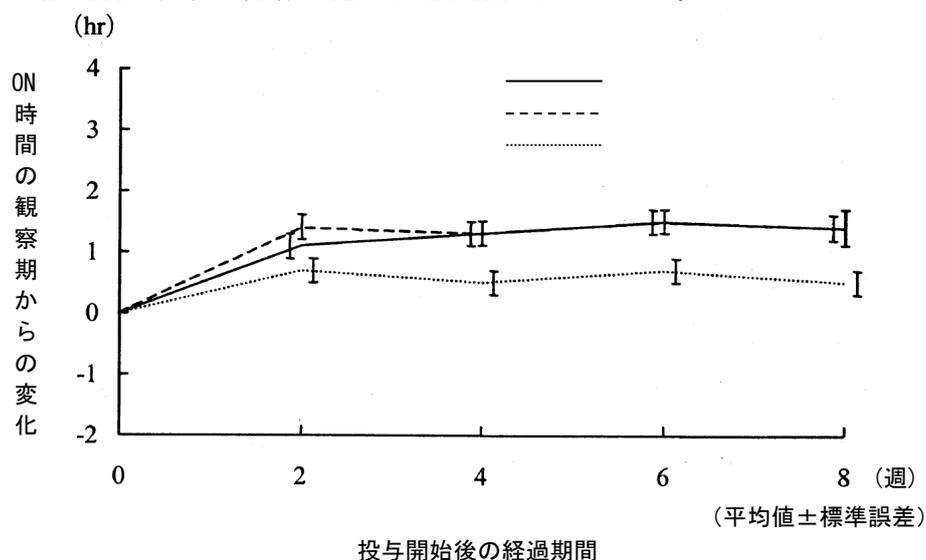
***p<0.01 (100mg との比較) p 値は Tukey 法による調整

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 日本人におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（国内 1203 試験）¹⁾

Wearing-off 現象を有する日本人パーキンソン病患者 341 例を対象とした二重盲検比較試験で、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤と 1 回あたりエンタカポン 100mg、200mg 又はプラセボを 1 日 3～8 回併用し 8 週間投与した。PPS 集団 (Per Protocol Set) における症状日誌の評価が可能であった 281 例において、エンタカポンは 100mg 及び 200mg 投与群とも症状日誌に基づく起きている間 (6:00～24:00 の 18 時間で評価) の ON 時間 (動きやすい・動けると感じる時間でレボドパ効果発現時間) を観察期と比較して 1.4 時間延長させた。プラセボとの比較でも ON 時間は有意に延長したが、100mg 及び 200mg 投与群間に有意差は認められなかった。副作用発現頻度は、100mg 投与群で 52.2% (59/113 例) 及び 200mg 投与群で 72.8% (83/114 例) であった。主な副作用は、100mg 群で着色尿 15.9% (18/113 例)、ジスキネジー増悪 14.2% (16/113 例)、便秘増悪 10.6% (12/113 例)、200mg 群でジスキネジー増悪 21.1% (24/114 例)、着色尿 14.9% (17/114 例)、便秘増悪 12.3% (14/114 例) であった。



ON 時間 (hr) の観察期からの変化

		プラセボ 95 例	エンタカポン 100mg 98 例	エンタカポン 200mg 88 例
①観察期 (平均値±標準偏差)		8.2±2.0	8.1±2.1	8.3±2.2
②最終評価時 (平均値±標準偏差)		8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8
変化量②-① (平均値±標準誤差)		0.5±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2
変化量の群間比較 [95%信頼区間] 検定結果(分散分析)	プラセボ との比較	—	0.8498 [0.1989-1.5007] p=0.0107	0.8575 [0.1886-1.5263] p=0.0122
	200mg 群対 100mg 群	—	—	0.0077 [-0.6563-0.6716] p=0.9819

2. 海外臨床試験成績・二重盲検比較試験 (プラセボ対照)

(1) 海外 33 試験²⁾

Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者 171 例を対象とした二重盲検比較試験で、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤に 1 回あたりエンタカポン 200mg 又はプラセボを 1 日 4~10 回併用し 24 週間投与した。ITT 集団 171 例において、エンタカポンは症状日誌に基づく起きている間 (6:00~24:00 の 18 時間で評価) の ON 時間を延長させ、プラセボとの差は 1.34 時間で、両群間に有意差が認められた。副作用発現頻度は、200mg 投与群で 54.1% (46/85 例) であった。主な副作用は、下痢 16.5% (14/85 例)、悪心及び尿検査異常が各 10.6% (9/85 例) であった。

ON 時間 (hr) の観察期からの変化

		プラセボ 86 例	200mg 85 例
①観察期 (平均値±標準偏差)		9.2±2.5	9.3±2.2
②治療期 8、16、24 週時の平均 (平均値±標準偏差)		9.4±2.6	10.7±2.2
変化量②-① (平均値±標準誤差)		0.1±0.2	1.5±0.2
プラセボ群との差 (推定値±標準誤差) [95%信頼区間]		1.34±0.28 [0.75-1.93]	
検定結果 (共分散分析) *		P=0.0002	

*観察期の ON 時間を共変量とした繰り返しのある共分散分析モデルによる解析

(2) 海外 44 試験³⁾

Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者 205 例を対象とした二重盲検比較試験で、レボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤に 1 回あたりエンタカポン 200mg 又はプラセボを 1 日 4~10 回併用し 24 週間投与した。ITT 集団 205 例において、エンタカポンは症状日誌に基づく起きている間の ON 時間の割合を増加させ、プラセボとの差は 4.45% で、両群間に有意差が認められた。副作用発現頻度は、200mg 投与群で 82.5% (85/103 例) であった。主な副作用は、ジスキネジー 47.6% (49/103 例)、尿検査異常 29.1% (30/103 例)、パーキンソニズムの増悪 19.4% (20/103 例)、浮動性めまい 16.5% (17/103 例)、悪心 10.7% (11/103 例) であった。

ON 時間割合 (%) の観察期からの変化

		プラセボ 102 例	200mg 103 例
①観察期 (平均値±標準偏差)		60.8±14.0	60.0±15.2
②治療期 8、16、24 週後の平均 (平均値±標準偏差)		62.8±16.8	66.8±14.5
変化量②-① (平均値±標準誤差)		2.0±1.1	6.7±1.4
プラセボ群との差 (推定値±標準誤差) [95%信頼区間]		4.45±1.67 [0.93-7.97]	
検定結果 (共分散分析) *		P=0.0163	

*観察期の ON 時間を共変量とした繰り返しのある共分散分析モデルによる解析

2) 安全性試験

①安全性試験

国内長期試験（1202 試験は最長 2 年間、1204 試験の第 1 回目中間集計は最長 24 週でのカットオフデータ）では最長 2 年間投与され、安全性評価症例 169 例中 123 例（72.8%）に副作用が認められた。また 1204 試験の第 2 回目中間集計では 285 例中 217 例（76.1%）に副作用が認められた。海外長期試験（34、54、73、69 試験）では最長 5 年間投与され、安全性評価症例 649 例中 461 例（71.0%）に副作用が認められた。比較的多くみられた副作用はジスキネジー、悪心等のレボドパ作用増強に伴う事象のほか、パーキンソニズムの増悪等の原疾患に関連した事象、幻覚及び錯乱等の精神障害であり、これらは病態の進行及びパーキンソン病治療薬の長期投与に伴い発現する事象と考えられた。エンタカポンの長期投与による未知の有害事象の報告はなく、本剤 1 回 100mg、200mg の長期投与は忍容であった。^{4~7,13,14)}

②長期投与の有効性^{4~7)}

国内の 1202 試験（1201 試験の継続試験で、21 例を対象に 1 回 100mg 又は 200mg を 1 日 3~6 回投与）及び 1204 試験（1203 試験の継続試験で、284 例を対象に 1 回 100mg 又は 200mg を 1 日 3~8 回投与）、海外の 34 試験（33 試験の継続試験で、132 例を対象に 1 回 200mg を最高 1 日 8 回投与）及び 54 試験（海外 44 試験の継続試験で、170 例を対象に 1 回 200mg を最高 1 日 8 回投与）にて最長 3 年間の長期投与の有効性がいずれも非盲検にて調査された。1202 試験及び 1204 試験で症状日誌に基づく ON 時間の延長効果が調査され、両試験とも評価期間中（最長 104 週間）を通じて安定した ON 時間延長効果が認められた。すべての長期投与試験で UPDRS*による評価が行われ、Part II では評価期間を通じてスコアの変化はほとんどなく、Part III 及び Part I ~ III の合計スコアでは評価期間を通じ、観察期と比べてスコアは下回っていた（症状改善）。レボドパの 1 日投与量、投与回数ともに、評価期間中はほとんど変化しなかった。以上の症状日誌に基づく ON 時間、UPDRS 及びレボドパの 1 日投与量、投与回数の推移から、エンタカポンの効果が長期投与でも減弱することはないものと考えられた。

*UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) : パーキンソン病の評価基準で、Part I では精神機能、行動及び気分、Part II では日常生活動作、Part III では運動能力を評価する（スコアが低い方が改善を示す）。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

腎障害および肝障害を有する患者における体内動態については「VII-10. 特定の背景を有する患者」を参照すること。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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安全性・有効性を確認すること。
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	2007年4月～2009年10月
観察期間	本剤投与開始から6カ月間
調査票収集症例数	666例
主な調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例657例のうち、副作用は120例に197件がみられ、副作用発現率は18.26%（120/657例）であった。器官別大分類の主な副作用（1%以上）とその発現率は、「神経系障害」が9.74%（64/657例）と最も高く、次いで「胃腸障害」が3.81%（25/657例）、「精神障害」が2.28%（15/657例）、「臨床検査」が2.13%（14/657例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が1.67%（11/657例）、「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」が各1.37%（9/657例）であった。（「Ⅷ-8.(2)その他の副作用」の項参照）</p> <p>有効性</p> <p>有効性評価は、調査担当医が本剤投与後の患者の状態を、起きている間のON時間の変化量、Hoehn-Yahr重症度、UPDRS及び併用薬のレボドパ製剤の投与量/投与回数等から総合的に評価し、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」の3段階4区分で判定し、「有効」を有効例、「無効」及び「悪化」を無効例として集計した。また、有効性解析対象症例に占める有効例の割合を有効率と規定した。</p> <p>有効性解析対象症例603例のうち、投与開始6カ月後（又は中止時）に「有効」と判定された症例は458例、「無効」と判定された症例は133例、「悪化」と判定された症例は12例であり、有効率は75.95%（458/603例）であった。</p> <p>投与開始時のON時間の平均値をベースラインとした場合の投与開始3カ月後のON時間の変化量（平均値±標準誤差）は1.5±0.09時間（評価症例数:435）、投与開始6カ月後では1.9±0.12時間（評価症例数:376）であり、継続使用することでON時間が長くなった。UPDRS Part 1、2、3の各合計スコアの投与前後の変化量は、UPDRS Part 1で-0.5、UPDRS Part 2で-2.1、UPDRS Part 3で-3.5、合計スコアで-6.2といずれもスコアの改善がみられた。Hoehn-Yahr重症度においても、本剤を服用後のON時及びOFF時で、悪化した症例はわずかであり、98%以上の症例が不変または改善した。</p>

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。
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で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	2008年4月～2011年9月
観察期間	本剤投与開始から2年間
調査票収集症例数	221例
主な調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 219 例のうち、副作用は 72 例に 102 件がみられ、副作用発現率は 32.88% (72/219 例) であった。器官別大分類の主な副作用（1%以上）とその発現率は、「神経系障害」が 18.26% (40/219 例) と最も高く、次いで「精神障害」及び「胃腸障害」が各 4.57% (10/219 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 3.20% (7/219 例)、「傷害、中毒および処置合併症」が 2.28% (5/219 例)、「皮膚および皮下組織障害」が 1.37% (3/219 例) であった。（「Ⅷ-8.(2)その他の副作用」の項参照）</p> <p>有効性</p> <p>有効性評価は、調査担当医が本剤投与後の患者の状態を、起きている間の ON 時間の変化量、Hoehn-Yahr 重症度、UPDRS 及び併用薬のレボドパ製剤の投与量／投与回数等から総合的に評価し、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定し、「有効」を有効例、「無効」及び「悪化」を無効例として集計した。また、有効性解析対象症例に占める有効例の割合を有効率と規定した。</p> <p>有効性解析対象症例 190 例のうち、投与開始 24 ヶ月後（又は中止時）に「有効」と判定された症例は 154 例、「無効」と判定された症例は 31 例、「悪化」と判定された症例は 5 例であり、有効率は 81.05% (154/190 例) であった。</p> <p>投与開始時の ON 時間の平均値をベースラインとした場合の投与開始 6 ヶ月後の ON 時間の変化量（平均値 ± 標準誤差）は 1.3 ± 0.15 時間（評価症例数：113）、投与開始 12 ヶ月後は 1.7 ± 0.17 時間（評価症例数：99 例）、投与開始 18 ヶ月後は 1.5 ± 0.25 時間（評価症例数：80）、投与開始 24 ヶ月後は 1.4 ± 0.22 時間（評価症例数：86）であった。また、UPDRS Part 1、2、3 の各合計スコアの投与前後の変化量は、UPDRS Part 1 で 0.0、UPDRS Part 2 で -1.1、UPDRS Part 3 で -2.2、合計スコアで -3.6 といずれもスコアの改善がみられた。</p> <p>Hoehn-Yahr 重症度においても、本剤を服用後の ON 時及び OFF 時で、80%以上の症例が不変または改善した。</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗パーキンソン病薬

ブロモクリプチン、アマンタジン、ドパミン、レボドパ (L-DOPA)

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンタカポンは末梢 COMT (catechol-O-methyltransferase) 阻害剤である。パーキンソン病の主な神経病理学的所見は黒質線条体系ドパミン神経の選択的な変性、脱落である。パーキンソン病患者では線条体ドパミン量が著しく低下していることから、その治療にはドパミンの補充が必要と考えられたが、ドパミンは血液-脳関門 (BBB) を通過しないため、ドパミンの前駆体で BBB を通過するレボドパによる治療が試みられた。しかしながら、レボドパは末梢組織で多くが代謝されて脳に達するのはわずか数%とされるため、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害剤であるカルビドパあるいはベンセラジド塩酸塩との併用でレボドパの脳への移行性の向上が図られている。レボドパ療法における症状の日内変動 (wearing-off 現象) は、パーキンソン病患者でのレボドパの効果持続時間の短縮であり、ドパミン神経終末におけるドパミン貯蔵・再利用能力の低下に起因すると考えられている。レボドパは末梢でドパ脱炭酸酵素によるドパミンへの代謝のほかに COMT による水酸基のメチル化も受けている。したがって、wearing-off 現象を起こしている患者では、COMT を阻害してレボドパの脳への移行性をさらに向上させることで、レボドパ療法の作用持続時間の延長が期待できることになる。末梢 COMT 阻害剤のエンタカポンは、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併用され、COMT によるレボドパの 3-O-methyldopa (3-OMD) への代謝を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大し、血中レボドパの脳内移行を増加させる。その結果として wearing-off を起こしている患者におけるレボドパの効果持続時間が延長する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

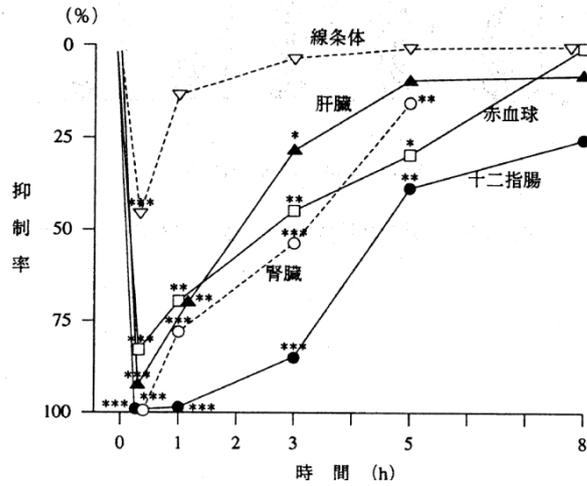
1. COMT 阻害作用

(1) COMT 活性阻害作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

ラット脳などから採取した各酵素標本に基質と溶媒もしくはエンタカポン (5~50,000nmol/L) を添加して反応生成物を定量した。酵素活性を 50% 阻害するエンタカポンの濃度は COMT 10nmol/L、ドパミンβ水酸化酵素 48,000nmol/L、チロシン水酸化酵素、ドパ脱炭酸酵素、MAO-A 及び MAO-B は 50,000nmol/L 以上であった。エンタカポンは COMT を特異的に阻害することが示された。

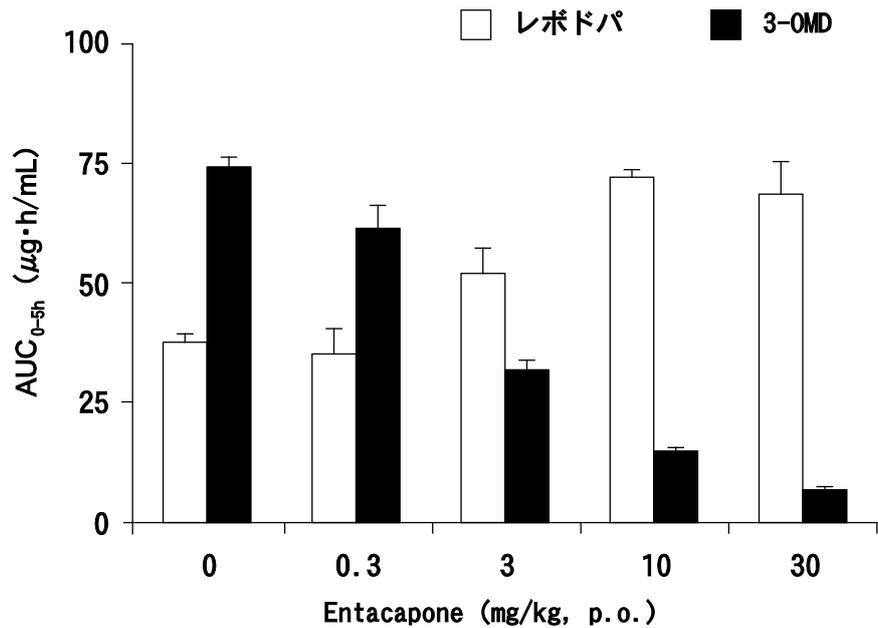
(2) 末梢 COMT 活性阻害作用 (*ex vivo*、ラット)¹⁶⁾

ラットにエンタカポン 10mg/kg もしくは溶媒を経口投与し、15分、1、3、5 及び 8 時間後に採取した線条体、肝、十二指腸、腎及び赤血球の COMT 活性を測定した。下図のとおりエンタカポン 10mg/kg 投与時の COMT 活性抑制は、末梢 COMT の方が線条体よりも強く抑制された。同様に、ラットにエンタカポン (0.3、1、3、10 及び 30mg/kg) もしくは溶媒を経口投与した 1 時間後の COMT 活性から 50% 阻害有効用量 (ED50) を算出したところ、十二指腸、肝、赤血球及び線条体それぞれの ED50 は 1.1、6.7、5.4、24.2mg/kg で、末梢 COMT の選択的阻害が示された。



溶媒対照群 n=2~6、エンタカポン群 n=4~6
 *p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 (溶媒対照群との比較) [Student's t-test]

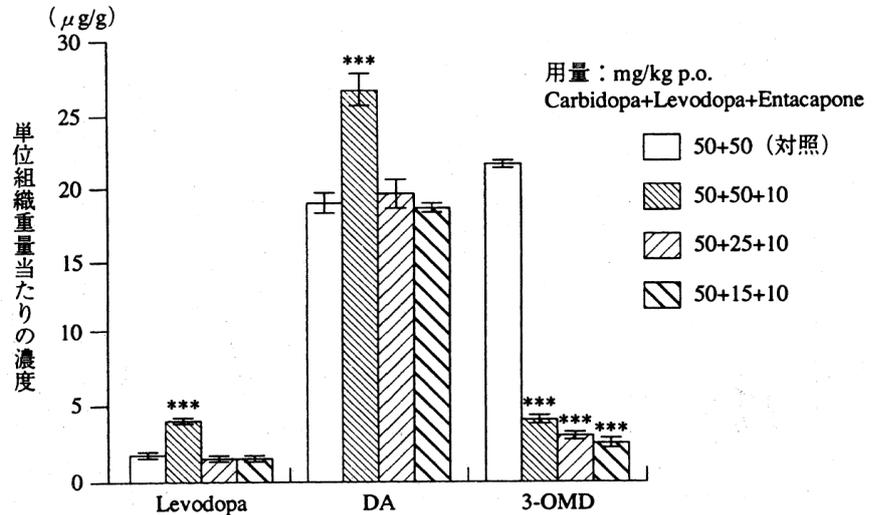
(3) 血清レボドパおよび 3-OMD (3-O-methyldopa) 濃度への影響 (*in vivo*, ラット)¹⁷⁾
 ラットにレボドパ・カルビドパ (50mg/kg+50mg/kg 経口) とエンタカポン (0.3、3、10、30mg/kg 経口) を併用投与し、血清中のレボドパと 3-OMD の濃度を測定した。5 時間後までの血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-5h}) を算出したところ、エンタカポンの投与量に依存してレボドパでは増加し、3-OMD では減少した。



平均±標準誤差 (溶媒対照群 n=14、エンタカポン群 n=5)

(4) 線条体ドパミン量増加作用 (*ex vivo*、ラット) ¹⁷⁾

ラットにレボドパ・カルビドパ (50mg/kg+50mg/kg 経口) とエンタカポン (10mg/kg 経口) を併用投与し、3時間後の線条体のレボドパ、ドパミン及び3-OMD濃度を測定した。レボドパ・カルビドパのみ投与した対照群と比較してエンタカポン併用群では線条体のレボドパ及びドパミンは有意に増加し、3-OMDは減少した。レボドパを減量 (25 および 15mg/kg) してその影響を検討した。線条体のレボドパ及びドパミン含量は対照群と同程度で、エンタカポンの併用によりレボドパの節減が可能になると考えられた。

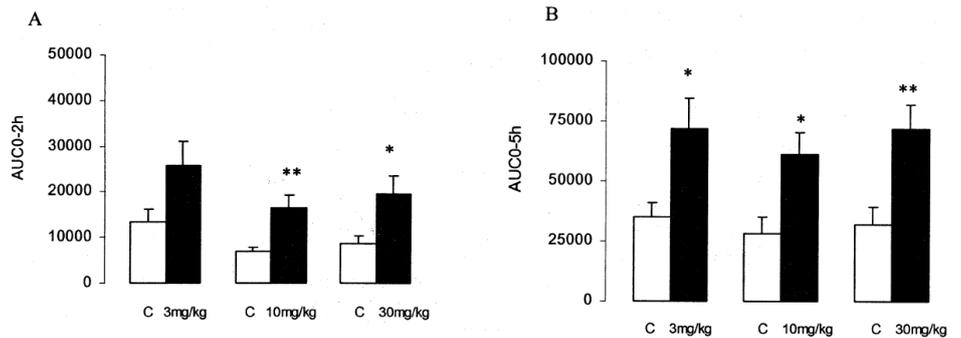


平均±標準誤差 (n=6) ***p<0.001 (対照群との比較) [Scheffe's test]

2. パーキンソン病モデルにおけるレボドパの作用の増強効果

(1) レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用 ¹⁸⁾

レセルピン処置マウス*1でレボドパ・カルビドパ (250mg/kg+62.5mg/kg 経口) にエンタカポン (3, 10, 30mg/kg 経口) を併用投与し、5時間にわたり運動活性を自動測定装置を用いて計測した。レボドパ・カルビドパのみ投与した対照群と比較してエンタカポン併用群ではレボドパ・カルビドパ投与による運動活性増加作用を有意に増強した。



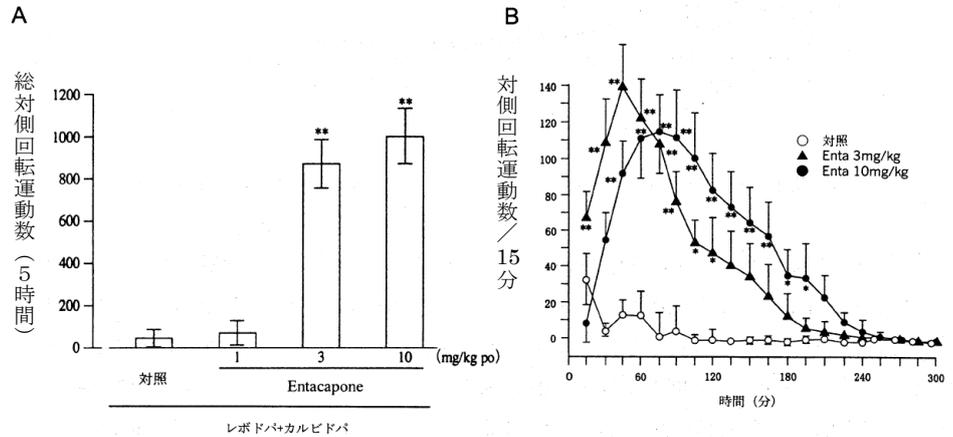
運動活性 (AUC) の2時間累計 (A 図) と5時間累計 (B 図)

□ : レボドパ・カルビドパ併用群、■ : レボドパ・カルビドパ・エンタカポン併用群
平均±標準誤差 (n=7~8) 、*p<0.05、**p<0.01 [Student's t-test]

*1 レセルピン処置マウス : レセルピンはドパミン神経終末からドパミンを遊出・枯渇させて無動を起こすため、レセルピン処置動物に薬剤を投与して運動量変化を観察することで抗パーキンソン効果を判定できる。

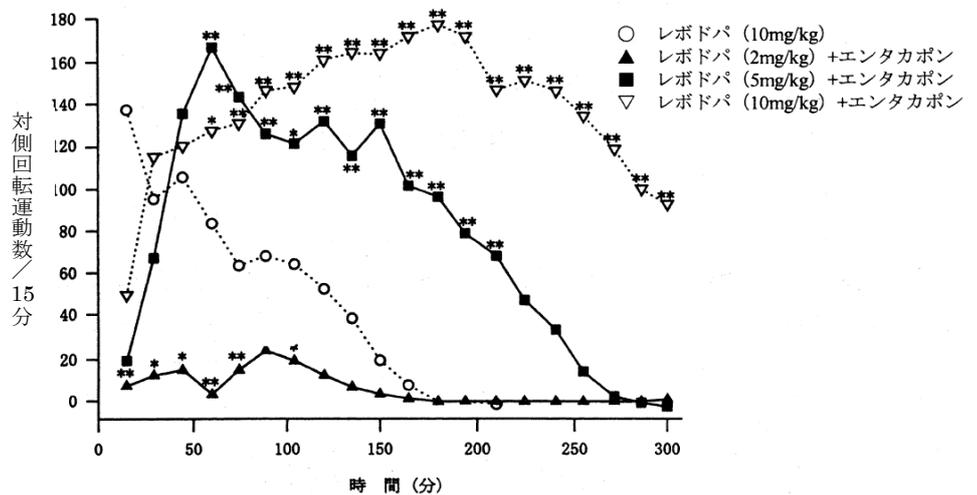
(2) 片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する作用

片側ドパミン神経破壊ラット*2にレボドパ・カルビドパ（10mg/kg + 10mg/kg 経口）とエンタカポン（1、3、10mg/kg 経口）を併用投与し、5時間にわたり回転運動を計測した。レボドパ・カルビドパのみ投与した対照群と比較してエンタカポン 3mg/kg 及び 10mg/kg 併用群で回転運動数は有意に増加した。¹⁹⁾



5時間累計の回転運動数 (A 図) と 15 分間当たりの回転運動数の推移 (B 図) 平均±標準誤差 (n=8)、*p<0.05、**p<0.01 (対照群との比較) [Duncan' Duncan (n=8)、*p<0.05、*test]

同モデルを用い、レボドパ・カルビドパ（10mg/kg+30mg/kg 経口）投与群を対照とし、レボドパ（2、5 もしくは 10mg/kg 経口）・カルビドパ（30mg/kg 経口）にエンタカポン（10mg/kg 経口）を併用投与し、15分ごと5時間にわたり回転運動を計測した。対照群と比較してレボドパ 5mg/kg もしくは 10mg/kg にエンタカポンを併用投与した群で回転運動数の有意な増加が認められ、レボドパ用量の節減効果が示唆された。²⁰⁾

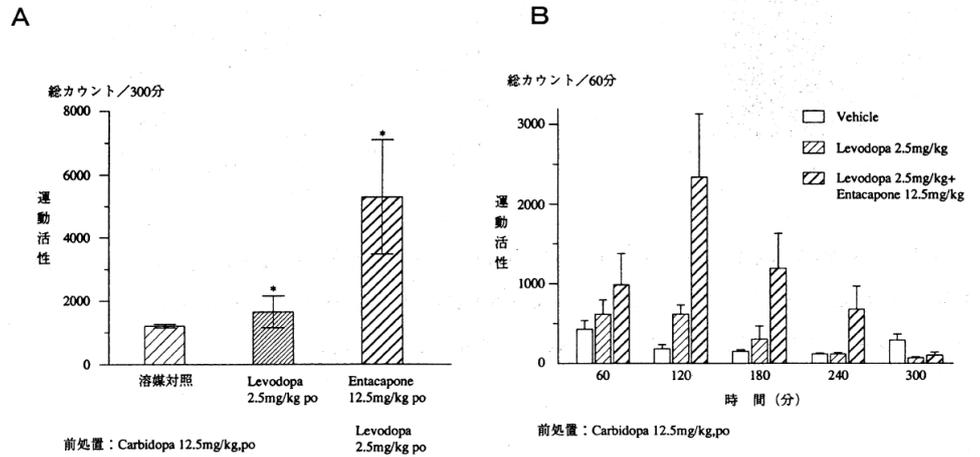


各値は平均値 (n=8)、*p<0.05、**p<0.01 (対照群との比較) [Duncan's multiple comparison test]

*2 片側ドパミン神経破壊ラット: 6-OHDA(6-hydroxydopamine)を片側性に中脳腹側被蓋野に注入し、黒質線条体ドパミン神経系を選択的に障害することでパーキンソン病モデルが作成される。片側ドパミン神経破壊ラットではドパミン作動薬の投与により対側回転運動がみられるため、その回転数で抗パーキンソン効果を判定できる。

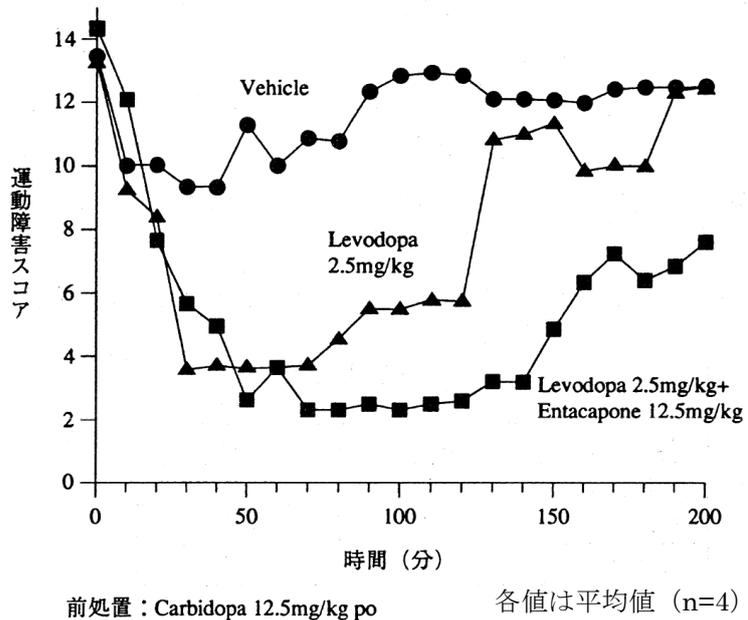
(3) MPTP 処置マーモセットの運動活性及び運動機能障害に対する作用²¹⁾

MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 投与でパーキンソン病様の運動障害を呈するマーモセット*3 にカルビドパ (12.5mg/kg 経口) を前投与し、溶媒投与対照群、レボドパ (2.5mg/kg 経口) 単独投与群、レボドパ・エンタカポン (2.5mg/kg+12.5mg/kg 経口) 併用投与群に分け、300 分間にわたり運動活性を自動測定装置を用いて計測した。エンタカポンの併用によりレボドパの運動活性増加作用が増強され、その増強効果は 240 分後まで認められた。



300 分間累計の運動活性 (A 図) と 60 分間当たりの運動活性の推移 (B 図) 平均±標準誤差 (n=4)、*p<0.05 (溶媒対照群との比較) [Student's t-test]

同試験で協調運動等の運動機能をスコア化し、10 分間ごとのスコアを 200 分間にわたり記録した。エンタカポン併用によりレボドパの運動機能改善作用が増強されるとともに作用持続時間の延長も示された。



*3 MPTP 処置マーモセット: MPTP は脳内で MAO-B により酸化され、MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridium ion) に変換される。MPP⁺ がドパミン神経に選択的に取り込まれて細胞死を誘導し、パーキンソン病モデルが作成される。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

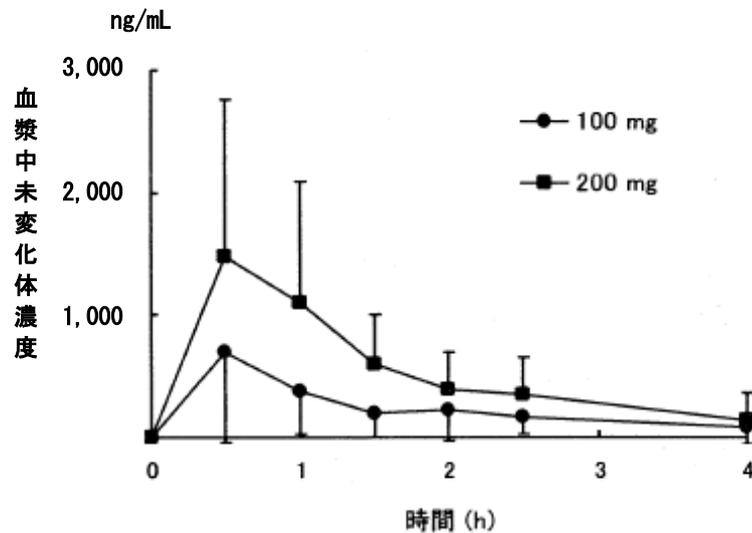
日本人患者を対象に、クロスオーバー法によりレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤と併用でエンタカポン 100mg 及び 200mg を単回経口投与した結果、未変化体の Cmax はそれぞれ平均 873ng/mL 及び 1,903ng/mL、AUC₀₋₄ はそれぞれ平均 979ng・h/mL 及び 2,246ng・h/mL で、両パラメータは投与量にほぼ比例した (国内 1201 試験)。¹⁰⁾ また、日本人患者の Cmax 及び AUC は外国人患者に 100mg を投与した場合の Cmax 705ng/mL 及び AUC₀₋₄ 835ng・h/mL (25 例の平均値) (海外 2201 試験)¹²⁾ と比較して高い傾向が認められた。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<日本人患者に単回経口投与したときの未変化体に関する薬物動態パラメータ>

投与量	Cmax (ng/mL) *1	Tmax (h) *1	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL) *1	t _{1/2} (h) *2
100mg	873±676	1.28±0.96	979±389	0.85±0.52 *2
200mg	1,903±1222	1.09±1.05	2,246±880	0.75±0.44 *3

*1 : n=22、*2 : n=16、*3 : n=17



日本人患者に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差、22 例)

日本人健康成人に 25~800mg を単回経口投与したとき、Cmax 及び AUC は投与量にほぼ比例し、体内動態は線形であった。⁸⁾ また、200 及び 400mg を 4 時間毎に 4 回連続投与したとき、明確な累積傾向は認められなかった。⁹⁾

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

日本人健康成人に 200mg を空腹時又は食後 30 分に経口投与した場合、空腹時と食後で Cmax 及び AUC に差はなく、食事の影響は認められなかった。²⁶⁾

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人に ¹³C 標識体を静脈内投与し血漿中濃度を 3-コンパートメントモデルで解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数	日本人患者にエンタカポン 100mg 及び 200mg を単回経口投与したとき、未変化体の消失速度定数はそれぞれ平均 1.14 h ⁻¹ 及び 1.16 h ⁻¹ であった。 ¹⁰⁾
(4) クリアランス	血漿クリアランス 864mL/min (外国人健康成人に ¹³ C 標識体を静脈内投与し血漿中濃度を 3-コンパートメントモデルで解析した成績) ²⁷⁾
(5) 分布容積	定常状態分布容積 19.9L (外国人健康成人に ¹³ C 標識体を静脈内投与し血漿中濃度を 3-コンパートメントモデルで解析した成績) ²⁷⁾
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	線形混合効果モデル解析
(2) パラメータ変動要因	日本人と外国人におけるエンタカポンの薬物動態パラメータを比較し、本剤の薬物動態に及ぼす民族的要因を検討した結果、AUC _{0-t} は外国人に比べ日本人で大きい傾向が認められた。ポピュレーション PK の手法を用い、被験者背景を踏まえこの民族間での違いの原因を検討するため AUC _{0-t} (投与量補正值の対数) に関し年齢、体重、人種 (日本人、外国人) を固定効果とした線形混合効果モデル解析を実施した結果、体重が有意な共変量と考えられた。
VII-4. 吸収	
(1) 吸収部位	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット)]]</p> <p>ラットにおいて小腸上部からの吸収が最も速やかであるものの、胃、小腸下部など消化管の広範な部位でも吸収された。</p>
(2) 吸収率	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット、イヌ)]]</p> <p>エンタカポンの吸収率はラットで 48~60%、イヌで 45~56%と推定された。</p>
(3) 腸肝循環	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット)]]</p> <p>ラットに ¹⁴C 標識体を経口投与し、放射能の胆汁中排泄及び腸肝循環が認められた。</p>
VII-5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット)]]</p> <p>ラットに ¹⁴C 標識体を経口及び静脈内投与した場合、いずれの投与経路でも脳への放射能の移行は血漿中濃度の 1%程度であった。</p>
(2) 血液-胎盤関門通過性	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット)]]</p> <p>妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに ¹⁴C 標識体を単回経口投与した場合、胎児への放射能の移行は投与量の 0.6%未満であった。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>〈参考〉 [動物データ (ラット)]]</p> <p>分娩後 16~17 日目の授乳期ラットに ¹⁴C-エンタカポン 10mg/kg を非絶食下に単回経口投与した場合、投与 1 時間後の乳汁中及び血漿中の放射能濃度はそれぞれ 4.39 μg-eq/g 及び 6.34 μg-eq/g で、乳汁/血漿中濃度比は 0.64 であった。24 時間後には乳汁中の放射能は 1/9 以下に低下したが、血漿に比べ消失は緩やかで、乳汁/血漿中濃度比は経時的に増大して投与後 6 時間で 2.6、24 時間後には 14.9 となった。</p>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〔参考〕〔動物データ（ラット）〕
ラットに ^{14}C 標識体を経口投与した場合、消化管に次いで腎臓及び肝臓で高い放射能濃度が認められた。

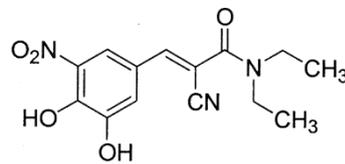
(6) 血漿蛋白結合率

エンタカポンは主に血清アルブミンと結合し、血漿蛋白結合率は約 98%であった。In vitro 試験で、エンタカポンの蛋白結合はワルファリン、サリチル酸、フェニルブタゾン、ジアゼパムによる置換を受けず、これらの薬剤の蛋白結合にも影響を与えなかった。また、エンタカポンは血球へはほとんど移行しない。²⁸⁾

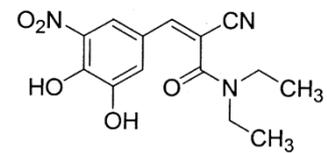
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エンタカポンは立体異性体である Z 体への異性化を受ける。日本人健康成人における 25~800mg の単回経口投与において Z 体の C_{max} 及び AUC は未変化体 (E 体) の 3~8%であった。また、未変化体及び Z 体はグルクロン酸抱合を受ける。⁸⁾



未変化体 (E 体)



代謝物 (Z 体)

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、エンタカポンは CYP2C9 を阻害することが示唆された (IC_{50} は約 $4\ \mu\text{mol/L}$)。その他の P450 アイソザイム (CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A 及び CYP2C19) は阻害しないか、もしくは、わずかに阻害する程度である (IC_{50} は $212\ \mu\text{mol/L}$ 以上)。²⁹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

エンタカポンは初回通過効果を受け、外国人健康成人に 200mg を空腹時及び食後 (食事開始 15 分後) に経口投与した場合のバイオアベイラビリティはそれぞれ平均 36.7% 及び 35.6% であった。²⁵⁾

〔参考〕〔動物データ (ラット、イヌ)〕

経口投与時の吸収率及びバイオアベイラビリティは、ラットではそれぞれ 48~60% 及び 18~25%、イヌでは 45~56% 及び 26~31% であったことから、エンタカポンは消化管からの吸収後、初回通過効果を受けると考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エンタカポンは立体異性体である Z 体への異性化を受ける。Z 体の *in vitro* COMT 活性阻害作用は未変化体と同程度であった。

VII-7. 排泄

(1) 排泄部位

未変化体及び代謝物は体内から尿中及び胆汁へ排泄されることが考えられる。

(2) 排泄率

日本人健康成人における 25~800mg の単回経口投与において、投与後 24 時間までの未変化体及び Z 体の尿中排泄率はそれぞれ 0.1~0.2% 及び 0.1% 未満であった。また、未変化体及び Z 体のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ 4.6~7.2% 及び 1.5~2.1% であった。^{8,9)}

	(3)排泄速度 該当資料なし
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	(1)腹膜透析 「VII-10.特定の背景を有する患者」の項を参照すること。 (2)血液透析 「VII-10.特定の背景を有する患者」の項を参照すること。 (3)直接血液灌流 該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	高齢者 外国人健康成人を対象にレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤と併用でエンタカポン200mgを単回経口投与した場合、高齢者と非高齢者で薬物動態パラメータに差は認められなかった（海外45試験）。 ²²⁾ 肝機能障害患者 アルコール性肝硬変を有する外国人肝障害患者にエンタカポン200mgを単回経口投与した場合、健康成人と比較してC _{max} 及びAUCは約2倍高かった。エンタカポンの主排泄経路は胆汁排泄であると考えられるため肝機能障害患者では排泄が遅延する可能性がある（海外58試験）。 ²³⁾ 腎機能障害患者 外国人にエンタカポン200mgを単回経口投与し、腎機能正常群（クレアチニンクリアランス>1.12mL/秒/1.73m ² 以上）、腎機能中等度障害患者群（クレアチニンクリアランス0.60~0.89mL/秒/1.73m ² ）、重症障害患者群（クレアチニンクリアランス0.20~0.44mL/秒/1.73m ² ）、透析患者群の4群間で薬物動態パラメータを比較した結果、本剤の薬物動態に対する腎機能の重大な影響は認められなかった（海外57試験）。 ²⁴⁾
VII-11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 悪性症候群、横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者 [8.2、11.1.1、11.1.2 参照]</p> </div> <p>（解説）</p> <p>2.1 一般に、過去にある薬剤を使用して過敏症を起こした場合、再度その薬剤を使用すると過敏症状を再発する可能性が高く、さらに重篤な症状を呈する可能性もあるため、本剤の有効成分及び添加物に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。</p> <p>2.2 本剤で悪性症候群及び横紋筋融解症が発現することがあるため。「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、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、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。</p> <p>8.2 本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を増量するなど注意深く行うこと。[2.2、11.1.1、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。[11.1.3 参照]</p> <p>8.4 本剤は常にレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併せて経口投与されるため、使用前に必ずレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の電子添文に留意すること。</p> <p>8.5 本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。</p> </div> <p>（解説）</p> <p>8.1 本剤でレボドパの生物学的利用率が高まると、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）があらわれやすくなる。ドパミンアゴニスト及びMAO-B阻害剤等のドパミン神経系を亢進させる抗パーキンソン剤を併用する場合には副作用が発現する可能性はさらに高まるため、有害事象の発現について十分な観察を行い、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節する。</p> <p>8.2 悪性症候群の明確な発症機序は不明であるが、中枢のドパミン神経系の急激な機能低下を契機として発症すると考えられており、抗パーキンソン剤を急に中止した場合、まれに悪性症候群を発現し、二次的に横紋筋融解症を合併することが報告されている。レボドパの中枢移行を促進する本剤の</p>

投与を中止する場合は、発熱、意識障害、筋硬直及び赤色尿等の症状の発現について患者の状態を十分観察しながら漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤を増量するなど注意深く行うべきである。

- 8.3 本剤とレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤との併用により突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧が生じたとの報告があるので、患者には自動車の運転等の危険を伴う作業に従事させないように注意する。
- 8.4 本剤はレボドパの効果を增強する目的で投与され、必ずレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤と併用することになっている。また、本剤投与中にはレボドパに関連した副作用が多く報告されている。したがって本剤を適正に使用するために、使用開始前にレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤の電子添文の「用法及び用量」、「使用上の注意」等の記載に留意する必要がある。
- 8.5 レボドパ製剤及びドパミン受容体作動薬については、従来、共通の注意事項として、パーキンソン病患者において病的賭博、病的性欲亢進等の衝動制御障害の報告があることを「重要な基本的注意」の項に記載していた。2012年7月に欧州当局において、レボドパ製剤、ドパミン受容体作動薬及びCOMT阻害剤を投与した場合の衝動制御障害の発生リスクの再評価が行われたことを受け、国内においても、これら薬剤の共通の注意事項として、「重要な基本的注意」の項に“衝動制御障害”に関する注意の記載整備を行い、“強迫性購買”、“暴食”を追記した。なお、これまでパーキンソン病患者において報告があるとの記載であったが、衝動制御障害の発現例の原疾患にパーキンソン病以外が含まれていたことから、“パーキンソン病”を削除した。また、患者及び家族等に対して衝動制御障害の症状について説明するようとの記載を追記した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。

9.1.2 体重40kg未満の低体重の患者

1回200mgを投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがある。

[7.6参照]

(解説)

- 9.1.1 褐色細胞腫はカテコールアミンを過剰に産生、分泌し、高血圧などを発症する。褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者に本剤を投与した場合、COMT阻害作用によりカテコールアミン代謝が阻害され、高血圧クリーゼ（高血圧性緊急症）が起こる危険性が増大するおそれがある。
- 9.1.2 国内のプラセボ対照二重盲検試験において、体重40kg未満の低体重の患者では、ジスキネジー（ジスキネジー増悪を含む）の発現率は、プラセボ群の12.5%及び1回100mg群の9.1%と比較して1回200mg群で63.6%と高く、体重40kg以上の患者に1回200mgを投与した場合のジスキネジー発現率（40～50kg群24%、50～60kg群22.5%、60～70kg群9%、70kg以上群22.2%）と比較しても高かった。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。[7.5、16.6.2参照]

(解説)

海外臨床試験において、アルコール性肝硬変を有する肝障害患者に本剤200mgを単回経口投与した場合、健康成人に比べてAUC及びCmaxが約2倍高かったとの報告がある。肝障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与する必要がある。（「VII-10.特定の背景を有する患者」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験において、ラットの 1,000mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延が認められている。

(解説)

記載どおり

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で母乳中へ移行するとの報告がある。

(解説)

記載どおり

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

記載どおり

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。

(解説)

記載どおり

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、COMT によって代謝される薬剤の血中薬物濃度を増加させる可能性があるため、このような薬剤と併用する場合には注意して投与すること。また、本剤は薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害することが示唆されていることから、本酵素により代謝される薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
COMT により代謝される薬剤 アドレナリン ノルアドレナリン イソプレナリン ドパミン等	心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。 吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤は COMT により代謝されるが、本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。
選択的 MAO-B 阻害剤 セレギリン等	血圧上昇等を起こすおそれがある。本剤とセレギリンとの相互作用は認められていないが、本剤とセレギリンを併用する場合は、セレギリンの 1 日量は 10mg を超えないこと。	選択的 MAO-B 阻害剤は用量の増加とともに MAO-B の選択的阻害効果が低下し、非選択的 MAO 阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。

ワルファリン	本剤は R-ワルファリン (光学異性体) の AUC を 18%増加させ、プロトロンビン比 (INR 値) を 13%増加させたとの報告がある。 併用する場合には INR 等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明である。
鉄剤	鉄剤の効果が減弱する。 鉄剤と併用する場合は、少なくとも 2~3 時間以上あけて服用すること。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成することがある。
イストラデフィリン	ジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

(解説)

COMT により代謝される薬剤：記載どおり

選択的 MAO-B 阻害剤：MAO (モノアミン酸化酵素) はカテコールアミンとインドールアミンを代謝する酵素で A 型と B 型の 2 種類があり、主として MAO-A はノルアドレナリンとセロトニンを、MAO-B はドパミンを代謝する。セレギリンは選択的 MAO-B 阻害剤で本剤との併用は可能であるが、その用量が 1 日 10mg を超えると MAO-B 選択性が低下してノルアドレナリンの代謝を阻害するようになり、同じくノルアドレナリンの代謝を阻害する本剤との併用で血圧上昇などが起こるおそれがある。本剤との併用時には特にセレギリンの用量に注意する必要がある。

ワルファリン：ワルファリンは S 体及び R 体からなるラセミ体で、S 体が R 体よりも抗凝固活性が高い。S 体では主として CYP2C9 が、R 体では CYP1A2 及び CYP3A4 がその代謝に関与するとされている。本剤は CYP2C9 を阻害することが示唆されており、S 体の代謝に影響する可能性があるが、本剤が R 体の AUC 及び INR 値を増加させたとする報告では R 体の代謝への影響が認められ、S 体への影響はみられていない。

鉄剤：記載どおり

イストラデフィリン：記載どおり

VIII-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (1%未満)

本剤の急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害(昏睡)、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態、激越、頻脈、不安定血圧等があらわれ、CK上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎障害に至るおそれがある。このような場合には本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。[2.2、8.2 参照]

11.1.2 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。[2.2、8.2 参照]

11.1.3 突発的睡眠 (1%未満)、傾眠 (5%以上)

前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、このような場合にはレボドパ製剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.4 幻覚 (5%以上)、幻視 (1~5%未満)、幻聴 (1~5%未満)、錯乱 (頻度不明)

このような症状があらわれた場合にはレボドパ製剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝機能障害 (頻度不明)

胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 悪性症候群の明確な発症機序は不明であるが、中枢のドパミン神経系の急激な機能低下を契機として発症すると考えられている。本剤はレボドパの中枢移行を促進する薬剤であり、本剤の急激な減量又は投与中止により中枢ドパミン神経系の機能低下を招き、悪性症候群発症の引き金となる可能性が考えられる。悪性症候群は二次的に横紋筋融解症又は急性腎不全へ進展することがある。このような場合には本剤を再投与し、悪性症候群の悪化に注意しながら漸減する。また、体冷却、水分補給等の処置を行う。

11.1.2 横紋筋融解症は悪性症候群の発症に続いて二次的に発現するほか、悪性症候群が先行しない症例では重症のジスキネジーに伴って発現する可能性も考えられている。横紋筋融解症は骨格筋細胞の融解、壊死により筋体成分が血中へ流出した病態で、流出した大量のミオグロビンにより尿管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することが多い。

11.1.3 ドパミン作動性薬剤で突発的睡眠や傾眠の報告があり、コムタンとレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤併用中にも同様な報告がある。突発的睡眠が発現した場合には、レボドパ製剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行う必要がある。

11.1.4 ドパミン作動性薬剤により幻覚、幻視、幻聴、錯乱等の精神症状が引き起こされることがあり、本剤とレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤併用中にも同様な報告がある。

11.1.5 本剤投与中の胆汁うっ滞性肝炎等の症例が報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚障害	—	—	多汗症	紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪の変色
精神障害	不眠症	悪夢、妄想	不安、病的性欲亢進	激越
神経系障害	ジスキネジー(37.5%)、ジストニー	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化(アップダウン現象等)	味覚異常、運動過多、振戦	失神、回転性めまい、運動低下
胃腸障害	便秘(20.2%)、悪心	上腹部痛、下痢 ^{注1)} 、胃不快感、食欲不振、嘔吐、レッチング、消化不良、胃炎	腹痛	鼓腸、大腸炎
肝胆道系障害	—	AST増加、ALT増加	γ-GTP増加	—
腎及び尿路障害	着色尿 ^{注2)} (14.4%)	尿潜血陽性、頻尿、BUN上昇	—	—
血液及びリンパ系障害	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏性貧血	—
全身障害	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—	疲労、無力症
筋骨格系障害	—	関節痛、筋痛	背部痛、筋痙攣	—
その他	—	CK増加、LDH増加、ALP増加、血圧低下、起立性低血圧、高血圧、体重減少、転倒	呼吸困難	細菌感染、血清鉄減少

注1) このような場合には、体重減少等の原因となることがあるため、全身状態等に留意すること。

注2) 本剤又は本剤の代謝物により尿が赤褐色に着色することがある。

(解説)

国内の臨床試験における副作用発現状況及び海外の添付文書等に基づき記載。本剤はレボドパの生物学的利用率を高める薬剤であるため、ドパミン神経系の作用と関連した副作用が多く報告されている。なお、ドパミン神経系と関連しない本剤の有害事象として着色尿および貧血がある。着色尿はエンタカポン及びその代謝物によるもので、尿が暗黄色から赤褐色に着色することがある。貧血の原因として、エンタカポンに鉄キレート作用があり、そのため消化管での鉄の吸収の阻害が考えられるが、レボドパあるいはカルビドパにも鉄キレート作用があり、これらが関与する可能性もある。

項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

国内臨床試験における副作用（承認時まで）

安全性評価例数	341
副作用発現例数	269
副作用発現症例率	78.9%

器官別分類	副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	21 (6.2%)
	鉄欠乏性貧血	2 (0.6%)
心臓障害	上室性期外収縮	3 (0.9%)
	心室性期外収縮	2 (0.6%)
	動悸	2 (0.6%)
	狭心症	1 (0.3%)
	不整脈	1 (0.3%)
	第一度房室ブロック	1 (0.3%)
	心不全	1 (0.3%)
	伝導障害	1 (0.3%)
	心膜炎	1 (0.3%)
	洞性徐脈	1 (0.3%)
耳および迷路障害	耳鳴	2 (0.6%)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1 (0.3%)
眼障害	羞明	2 (0.6%)
	眼瞼痙攣	1 (0.3%)
	角膜炎	1 (0.3%)
胃腸障害	便秘	69 (20.2%)
	悪心	29 (8.5%)
	嘔吐	12 (3.5%)
	上腹部痛	9 (2.6%)
	下痢	8 (2.3%)
	レッチング	6 (1.8%)
	消化不良	4 (1.2%)
	胃炎	4 (1.2%)
	胃不快感	4 (1.2%)
	軟便	3 (0.9%)
	腹痛	2 (0.6%)
	変色便	2 (0.6%)
	固形便	2 (0.6%)
	胃潰瘍	2 (0.6%)
	痔核	2 (0.6%)
	流涎過多	2 (0.6%)
	心窩部不快感	2 (0.6%)
	腹部不快感	1 (0.3%)
	腹部膨満	1 (0.3%)
	裂肛	1 (0.3%)
	アフタ性口内炎	1 (0.3%)
	口唇炎	1 (0.3%)
	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3%)
	イレウス	1 (0.3%)
	膣径ヘルニア	1 (0.3%)
	過敏性腸症候群	1 (0.3%)
	食道炎	1 (0.3%)
	逆流性食道炎	1 (0.3%)
	唾液変性	1 (0.3%)
	歯の脱落	1 (0.3%)
	腸捻転	1 (0.3%)
	排便障害	1 (0.3%)
	全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫
倦怠感		5 (1.5%)
口渇		4 (1.2%)
異常感		2 (0.6%)
浮腫		2 (0.6%)
発熱		2 (0.6%)
歩行異常		1 (0.3%)

器官別分類	副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	肝機能異常	1 (0.3%)
	肝障害	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	膀胱炎	1 (0.3%)
	食道カンジダ症	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	5 (1.5%)
	凍瘡	1 (0.3%)
	上顎炎	1 (0.3%)
	交通事故	1 (0.3%)
	顔面損傷	1 (0.3%)
	挫傷	1 (0.3%)
	溺水	1 (0.3%)
臨床検査	血中CK(CPK)増加	15 (4.4%)
	血中LDH増加	10 (2.9%)
	血中ALP増加	10 (2.9%)
	白血球数減少	8 (2.3%)
	血中尿素増加	6 (1.8%)
	AST(GOT)増加	5 (1.5%)
	血圧低下	5 (1.5%)
	ヘモグロビン減少	5 (1.5%)
	白血球数増加	5 (1.5%)
	ALT(GPT)増加	4 (1.2%)
	血圧上昇	4 (1.2%)
	赤血球数減少	4 (1.2%)
	体重減少	4 (1.2%)
	血中塩化物減少	3 (0.9%)
	血中ナトリウム減少	3 (0.9%)
	γ-GTP増加	3 (0.9%)
	ヘマトクリット減少	3 (0.9%)
	尿中血陽性	3 (0.9%)
	血小板数減少	3 (0.9%)
	総蛋白減少	3 (0.9%)
	肝酵素上昇	3 (0.9%)
	血中カリウム減少	2 (0.6%)
	心拍数減少	2 (0.6%)
	尿潜血陽性	2 (0.6%)
	尿中蛋白陽性	2 (0.6%)
	血中コレステロール増加	1 (0.3%)
	血中クレアチニン増加	1 (0.3%)
	血小板数増加	1 (0.3%)
	最高血圧低下	1 (0.3%)
	血中尿酸増加	1 (0.3%)
	CRP増加	1 (0.3%)
	心電図QT延長	1 (0.3%)
	心電図ST部分下降	1 (0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3%)	
前立腺特異性抗原増加	1 (0.3%)	
体重増加	1 (0.3%)	
血中ALP減少	1 (0.3%)	
尿量減少	1 (0.3%)	
代謝および栄養障害	食欲不振	4 (1.2%)
	食欲減退	4 (1.2%)
	高脂血症	1 (0.3%)
	脱水	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	4 (1.2%)
	筋痛	4 (1.2%)
	背部痛	2 (0.6%)

器官別分類	副作用の種類	発現例数 (%)	
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	2 (0.6%)	
	四肢痛	2 (0.6%)	
	筋骨格硬直	2 (0.6%)	
	筋力低下	1 (0.3%)	
	頸部痛	1 (0.3%)	
	骨粗鬆症	1 (0.3%)	
	四肢不快感	1 (0.3%)	
	筋緊張	1 (0.3%)	
神経系障害	ジスキネジー	128 (37.5%)	
	傾眠	28 (8.2%)	
	ジストニー	21 (6.2%)	
	パーキンソニズム	10 (2.9%)	
	アップダウン現象	10 (2.9%)	
	浮動性めまい	9 (2.6%)	
	体位性めまい	9 (2.6%)	
	頭痛	9 (2.6%)	
	向精神薬悪性症候群	3 (0.9%)	
	味覚減退	2 (0.6%)	
	ねごと	2 (0.6%)	
	振戦	2 (0.6%)	
	パーキンソン病	2 (0.6%)	
	アカシジア	1 (0.3%)	
	灼熱感	1 (0.3%)	
	痴呆	1 (0.3%)	
	異常感覚	1 (0.3%)	
	自律神経異常症	1 (0.3%)	
	味覚異常	1 (0.3%)	
	運動過多	1 (0.3%)	
	意識消失	1 (0.3%)	
	会話障害	1 (0.3%)	
	感覚減退	1 (0.3%)	
	精神障害	幻覚	31 (9.1%)
		不眠症	20 (5.9%)
		悪夢	9 (2.6%)
幻視		7 (2.1%)	
妄想		5 (1.5%)	
幻聴		4 (1.2%)	
睡眠驚愕		3 (0.9%)	

器官別分類	副作用の種類	発現例数 (%)
精神障害	精神症状	3 (0.9%)
	異常な夢	2 (0.6%)
	不安	2 (0.6%)
	譫妄	2 (0.6%)
	攻撃性	1 (0.3%)
	うつ病	1 (0.3%)
	不快気分	1 (0.3%)
	易興奮性	1 (0.3%)
	易刺激性	1 (0.3%)
	リビドー亢進	1 (0.3%)
	レム睡眠異常	1 (0.3%)
	睡眠発作	1 (0.3%)
	睡眠障害	1 (0.3%)
	睡眠時遊行症	1 (0.3%)
	独語	1 (0.3%)
	腎および尿路障害	着色尿
頻尿		5 (1.5%)
神経因性膀胱		3 (0.9%)
尿閉		2 (0.6%)
膀胱痛		1 (0.3%)
尿意切迫		1 (0.3%)
夜間頻尿		1 (0.3%)
急性腎不全		1 (0.3%)
尿失禁		1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽
	呼吸困難	1 (0.3%)
	夜間呼吸困難	1 (0.3%)
	鼻漏	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	2 (0.6%)
	皮膚炎	1 (0.3%)
	湿疹	1 (0.3%)
	顔面浮腫	1 (0.3%)
社会環境	日常生活動作障害	1 (0.3%)
	外科および内科処置	1 (0.3%)
血管障害	脱毛術	1 (0.3%)
	起立性低血圧	4 (1.2%)
	高血圧	2 (0.6%)
	潮紅	2 (0.6%)

(参考) 使用成績調査における副作用

安全性評価例数	657
副作用発現例数	120
副作用発現症例率	18.26%
観察期間	本剤投与開始から6カ月間

副作用等の器官別大分類及び種類	発現例数(発現率)	副作用等の器官別大分類及び種類	発現例数(発現率)
感染症および寄生虫症	2 (0.30)	胃腸障害	25 (3.81)
敗血症	1 (0.15)	腹部膨満	1 (0.15)
尿路感染	1 (0.15)	腹痛	1 (0.15)
血液およびリンパ系障害	1 (0.15)	上腹部痛	2 (0.30)
骨髄機能不全	1 (0.15)	便秘	11 (1.67)
代謝および栄養障害	6 (0.91)	下痢	3 (0.46)
脱水	1 (0.15)	嚥下障害	1 (0.15)
低血糖症	1 (0.15)	悪心	5 (0.76)
食欲減退	4 (0.61)	口内炎	1 (0.15)
精神障害	15 (2.28)	胃粘膜病変	1 (0.15)
感情障害	1 (0.15)	肝胆道系障害	9 (1.37)
攻撃性	1 (0.15)	肝機能異常	9 (1.37)
激越	1 (0.15)	筋骨格系および結合組織障害	4 (0.61)
怒り	1 (0.15)	筋力低下	2 (0.30)
無感情	1 (0.15)	四肢痛	1 (0.15)
妄想	1 (0.15)	筋骨格硬直	1 (0.15)
抑うつ気分	1 (0.15)	腎および尿路障害	9 (1.37)
幻覚	6 (0.91)	着色尿	7 (1.07)
幻聴	1 (0.15)	血尿	1 (0.15)
幻視	2 (0.30)	頻尿	1 (0.15)
落ち着きのなさ	1 (0.15)	急性腎不全	1 (0.15)
睡眠障害	1 (0.15)	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (1.67)
異常行動	1 (0.15)	胸痛	1 (0.15)
睡眠時随伴症	1 (0.15)	状態悪化	1 (0.15)
神経系障害	64 (9.74)	死亡	2 (0.30)
意識変容状態	1 (0.15)	薬物相互作用	1 (0.15)
運動緩慢	1 (0.15)	疲労	1 (0.15)
浮動性めまい	4 (0.61)	異常感	1 (0.15)
ジスキネジア	48 (7.31)	高熱	1 (0.15)
頭痛	5 (0.76)	倦怠感	3 (0.46)
感覚鈍麻	1 (0.15)	発熱	1 (0.15)
傾眠	4 (0.61)	口渇	1 (0.15)
振戦	2 (0.30)	臨床検査	14 (2.13)
突発的睡眠	1 (0.15)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.46)
パーキンソン病安静時振戦	1 (0.15)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.46)
すくみ現象	1 (0.15)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.91)
心臓障害	2 (0.30)	血中クレアチニン減少	1 (0.15)
心不全	1 (0.15)	血中クレアチニン増加	2 (0.30)
急性心不全	1 (0.15)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.15)
血管障害	1 (0.15)		
起立性低血圧	1 (0.15)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.30)		
胸水	1 (0.15)		
あくび	1 (0.15)		

副作用等の器官別大分類及び種類	発現例数(発現率)
血中尿素増加	5 (0.76)
C-反応性蛋白増加	1 (0.15)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ減少	1 (0.15)
尿蛋白	1 (0.15)
白血球数減少	1 (0.15)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	4 (0.61)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.46)
転倒	2 (0.30)
上腕骨骨折	1 (0.15)

(参考) 特定使用成績調査における副作用

安全性評価例数	219
副作用発現例数	72
副作用発現症例率	32.88%
観察期間	本剤投与開始から2年間

副作用等の器官別大分類及び種類	発現例数(発現率)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.46)
乳癌	1 (0.46)
精神障害	10 (4.57)
譫妄	1 (0.46)
妄想	2 (0.91)
幻覚	5 (2.28)
幻視	4 (1.83)
リビドー亢進	1 (0.46)
落ち着きのなさ	1 (0.46)
精神症状	1 (0.46)
神経系障害	40 (18.26)
認知症	1 (0.46)
浮動性めまい	4 (1.83)
味覚異常	1 (0.46)
ジスキネジア	29 (13.24)
ジストニア	1 (0.46)
傾眠	6 (2.74)
会話障害	1 (0.46)
突発的睡眠	1 (0.46)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.46)
過換気	1 (0.46)
胃腸障害	10 (4.57)
腹部膨満	1 (0.46)
腹痛	1 (0.46)
便秘	3 (1.37)
悪心	3 (1.37)
嘔吐	2 (0.91)
口の感覚鈍麻	1 (0.46)
肝胆道系障害	2 (0.91)
肝機能異常	2 (0.91)

副作用等の器官別大分類及び種類	発現例数(発現率)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.37)
紅斑	1 (0.46)
発疹	1 (0.46)
蕁麻疹	1 (0.46)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.91)
筋肉痛	1 (0.46)
姿勢異常	1 (0.46)
筋骨格不快感	1 (0.46)
腎および尿路障害	1 (0.46)
頻尿	1 (0.46)
一般・全身障害および投与部位の状 態	7 (3.20)
状態悪化	1 (0.46)
死亡	1 (0.46)
異常感	2 (0.91)
倦怠感	3 (1.37)
臨床検査	7 (3.20)
血中尿素増加	2 (0.91)
白血球数減少	1 (0.46)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	5 (2.28)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.28)
転倒	3 (1.37)
骨折	1 (0.46)
交通事故	1 (0.46)
社会環境	1 (0.46)
日常生活動作障害者	1 (0.46)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現率

性別、年齢別、体重別、罹病期間別及びレボドパ投与量別、重症度別、合併症（肝機能障害、腎機能障害）有無での副作用発現率は以下のとおりである。

使用成績調査における背景別副作用発現状況

安全性評価例数	657
副作用発現例数	120
副作用発現症例率	18.26%
観察期間	本剤投与開始から6カ月間

背景要因	層別	調査症例数	構成率(%)	副作用発現症例数	副作用発現率(%) <small>注1)</small>
安全性解析対象症例		657	100.00	120	18.26
性別	男	263	40.03	41	15.59
	女	394	59.97	79	20.05
年齢	～<45歳	5	0.76	1	20.00
	45≤～<55歳	41	6.24	3	7.32
	55≤～<65歳	126	19.18	20	15.87
	65≤～<75歳	269	40.94	49	18.22
	75歳≤～	216	32.88	47	21.76
体重	～<40kg	44	6.70	17	38.64
	40≤～<50kg	182	27.70	37	20.33
	50≤～<60kg	174	26.48	22	12.64
	60≤～<70kg	100	15.22	18	18.00
	70kg≤～	40	6.09	7	17.50
	不明・未記載	117	17.81	19	16.24
罹病期間	～<5年	148	22.53	22	14.86
	5≤～<10年	222	33.79	37	16.67
	10年≤～	217	33.03	56	25.81
	不明・未記載	70	10.65	5	7.14
Wearing-off 発症時期	<1年	10	1.52	2	20.00
	1≤～<3年	52	7.91	11	21.15
	3年≤～	341	51.9	61	17.89
	不明・未記載	254	38.66	46	18.11
レボドパ平均1日投与量	～<300mg	105	15.98	16	15.24
	300≤～<500mg	407	61.95	69	16.95
	500≤～<1000mg	122	18.57	31	25.41
	1000mg≤～	3	0.46	0	0.00
	不明・未記載	20	3.04	4	20.00
投与開始時 Hoehn-Yahr 重症度(ON 時)	軽度：2度以下	163	24.81	29	17.79
	重症：3度以上	399	60.73	70	17.54
	不明・未記載	95	14.46	21	22.11
合併症の肝機能障害の有無	無	633	96.35	112	17.69
	有	24	3.65	8	33.33
合併症の腎機能障害の有無	無	638	97.11	115	18.03
	有	19	2.89	5	26.32

注1) 副作用発現率は、各カテゴリ毎の安全性解析対象症例を分母にした。

特定使用成績調査における背景別副作用発現状況

安全性評価例数	219
副作用発現例数	72
副作用発現症例率	32.88%
観察期間	本剤投与開始から2年間

背景要因	層別	調査症例数	構成率 (%)	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%) ^{注1)}
安全性解析対象症例		219	100.00	72	32.88
性別	男	91	41.55	21	23.08
	女	128	58.45	51	39.84
年齢	～<45歳	4	1.83	0	0.00
	45≤～<55歳	9	4.11	5	55.56
	55≤～<65歳	55	25.11	17	30.91
	65≤～<75歳	88	40.18	33	37.50
	75歳≤～	63	28.77	17	26.98
体重	～<40kg	13	5.94	6	46.15
	40≤～<50kg	63	28.77	22	34.92
	50≤～<60kg	61	27.85	25	40.98
	60≤～<70kg	28	12.79	7	25.00
	70kg≤～	13	5.94	1	7.69
	不明・未記載	41	18.72	11	26.83
罹病期間	～<5年	48	21.92	18	37.50
	5≤～<10年	93	42.47	25	26.88
	10年≤～	66	30.14	26	39.39
	不明・未記載	12	5.48	3	25.00
Wearing-off 発症時期	<1年	1	0.46	0	0.00
	1≤～<3年	23	10.50	7	30.43
	3年≤～	126	57.53	43	34.13
	不明・未記載	69	31.51	22	31.88
レボドパ平均1日投与量	～<300mg	29	13.24	8	27.59
	300≤～<500mg	141	64.38	46	32.62
	500≤～<1000mg	36	16.44	10	27.78
	1000mg≤～	0	0.00	0	-
	不明・未記載	13	5.94	8	61.54
投与開始時 Hoehn-Yahr 重症度(ON 時)	軽度：2度以下	77	35.16	28	36.36
	重症：3度以上	123	56.16	40	32.52
	不明・未記載	19	8.68	4	21.05
合併症の肝機能障害の有無	無	213	97.26	69	32.39
	有	6	2.74	3	50.00
合併症の腎機能障害の有無	無	211	96.35	68	32.23
	有	8	3.65	4	50.00

注1) 副作用発現率は、各カテゴリ毎の安全性解析対象症例を分母にした。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与による急性症状としては錯乱、活動性低下、傾眠、皮膚変色、蕁麻疹等が報告されている。なお、過量投与例の最高1日投与量は16,000mgであった。

13.2 処置

必要に応じて入院を指示する。

(解説)

記載どおり

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

記載どおり

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 麦角系ドパミン作動薬（ブロモクリプチン、ペルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。

15.1.2 本剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（ α 遮断剤、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。

15.1.3 国内臨床試験（8週投与）において、本剤はUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part I（精神機能、行動及び気分）、Part II（日常生活動作）、Part III（運動能力検査）の改善効果でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

(解説)

15.1.1 麦角系ドパミン作動薬による線維性合併症の発現が知られている。本剤と麦角系ドパミン作動薬を併用した患者で線維性合併症（後腹膜線維症、肺線維症等）が報告されているが、本剤の影響は不明である。

15.1.2、15.1.3 記載どおり

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験においてアンフェタミン誘発常同行動に対する増強作用 (30mg/kg 経口投与、ラット)、鎮痛作用 (10mg/kg、経口投与、マウス)、ドパミン取込阻害作用 (100 μ mol/L、ラット線条体)、摘出気管に対する弛緩作用 (ED₅₀=40 μ mol/L、モルモット気管)、イソプレナリン誘発摘出気管弛緩反応の増強 (1 μ mol/L 以上、モルモット気管)、ノルアドレナリンによる左室機能増大に対する抑制 (30mg/kg、経口投与、麻酔ラット)、アセチルコリン誘発摘出回腸収縮に対する抑制 (100 μ mol/L、モルモット回腸)、レボドパ・カルビドパと併用したときの体温低下 (400mg/kg、経口投与、ラット) が示された。これらのほとんどは高用量もしくは高濃度でみられたことから、安全性において問題となる所見ではないと考えられた。ただし、レボドパの作用増強に関連する諸症状が副作用としてあらわれる可能性は否定できない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性をマウス、ラット及びイヌを用いた経口投与並びにイヌを用いた静脈内投与により検討した。その結果、マウス及びラットの経口投与における概略の致死量は 1,500mg/kg であったが、イヌの経口投与では 1,400mg/kg まで、静脈内投与では 55mg/kg で死亡例は認められなかった。また、ラットにエンタカポン、レボドパ及びベンセラジドを 4 : 4 : 1 の割合で経口投与した試験における概略の致死量は (1,250+1,250+313) mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

1. 単独経口投与試験

1) ラット (雌雄)

15、95、600mg/kg/日を 28 日間、10、65、400mg/kg/日を 13 週間及び 20、90、400mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験で、28 日間経口投与試験の 600mg/kg 群の雄で体重増加の抑制、摂餌量の減少及び腎臓の尿細管硝子滴の発現頻度の増加、雌で赤血球系パラメータの減少が、13 週間及び 52 週間経口投与試験では、400mg/kg 群の雄又は雌雄で体重増加の抑制及び赤血球系パラメータの減少がみられた。52 週間経口投与試験の 400mg/kg 群の雌雄で腎臓の尿細管核大型化、雄で慢性腎症の発現頻度の増加がみられた。無毒性量は 28 日間投与試験で 95mg/kg/日、13 週間投与試験で 65mg/kg/日、52 週間投与試験で 90mg/kg/日と考えられた。

2) イヌ (雌雄)

10、80、600 (600 は投与 4 日に 400、15 日に投与を中止し、22 日に 200 へ変更) mg/kg/日を 28 日間、10、45、200 (200 は投与 22 日に 300 へ変更) mg/kg/日を 13 週間及び 20、80、300mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験で、28 日間経口投与試験の 400~600mg/kg 投与で一般状態の悪化及び体重の減少が、13 週間経口投与試験の 200→300mg/kg 群の雌雄で体重及び摂餌量の減少、雌で赤血球パラメータの減少がみられ、52 週間経口投与試験の 300mg/kg 群の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の減少並びに赤血球系パラメータの減少及び赤血球形態学的変化が認められた。無毒性量は 28 日間投与試験で 80mg/kg/日、13 週間投与試験で 45mg/kg/日、52 週間投与試験で 80mg/kg/日と考えられた。

2. 併用経口投与試験

エンタカポン (E) にレボドパ (L)、カルビドパ (C)、ベンセラジド (B) もしくはセレギリン (S) を併用して反復経口投与毒性試験を行った。ラットを用い、E+L+C (10+50+50、60+50+50、600+50+50、0+50+50mg/kg/日) を 28 日間、E+L+C (20+20+5、50+50+12.5、120+120+30、120+0+0、0+120+30mg/kg/日) を 13 週間、E+L+B (20+50+50、110+50+50、600+50+50、0+50+50mg/kg/日) を 28 日間、E+L+B (20+10+20、60+30+20、160+80+20、160+0+0、0+80+20mg/kg/日) を 13 週間及び E+L+C+S (20+40+10+2、120+40+10+2、0+40+10+2mg/kg/日) を 28 日間経口投与し、またサルを用い、E+L+C (20+20+5、40+40+10、80+80+20、80+0+0、0+80+20mg/kg/日) を 13 週間経口投与した結果、いずれの試験においても併用投与によるエンタカポンの毒性の増強及び新たな毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌株及び大腸菌株を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いたソフトアガー法あるいはマイクロウェル法による遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、そしてマウスを用いた小核試験 (40, 200, 1,000mg/kg 経口投与及び 35mg/kg 静脈内投与) 及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験 (600, 2,000mg/kg 経口投与) を実施した。また、エンタカポン+レボドパ+カルビドパの併用でネズミチフス菌株及び大腸菌株を用いた復帰突然変異試験並びにマウスを用いた小核試験 (エンタカポンは 1,400mg/kg まで経口投与) を行った。その結果、遺伝子突然変異試験でソフトアガー法あるいはマイクロウェル法のいずれの方法も代謝活性化系非存在下及び存在下で突然変異出現頻度の増加が認められ、マイクロウェル法で小コロニー変異体の発現頻度が軽度増加した。また、染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で陰性を示したが、代謝活性化系存在下で構造的異常細胞の出現頻度が増加した。他の試験では遺伝毒性を示す所見はみられていない。したがってエンタカポンは *in vitro* 試験において遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で染色体異常誘発作用を示したが、復帰突然変異試験の結果は陰性であり、また *in vivo* 試験では染色体異常誘発作用及び DNA 損傷作用が認められなかったことから、臨床使用における危険性は低いものと考えられた。

(4) がん原性試験

マウスを用いた試験は 2 回行われ、1 回目は 20、100、600mg/kg を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与 (600mg/kg は 95 週間まで)、2 回目は 100、200、400mg/kg を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、いずれにおいてもエンタカポン投与に起因する腫瘍性変化は認められなかった。また、ラットを用いて 20、90、400mg/kg を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、400mg/kg 群の雄で腎臓腫瘍の発生頻度が増加したが、雄ラットが有する特異的な蛋白質に関連した変化であり、エンタカポンの臨床使用に際してがん原性が問題となる可能性は極めて低いものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにおいて、雄は交配前 71 日から雌の剖検終了まで、雌は交配前 15 日から妊娠 7 日まで 20、80、350mg/kg を 1 日 2 回経口投与した試験で、いずれの用量とも生殖パラメータ及び胚・胎児発生への影響はみられず、催奇形性は認められなかった。雌雄親動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量並びに胎児に対する無毒性量は 700mg/kg/日と考えられた。

2. 胚・胎児発生に関する試験（単独投与）

1) ラット（雌）

妊娠 6 日から妊娠 15 日まで 20、80、500mg/kg を 1 日 2 回経口投与した試験で、胎児の骨格検査で頭頂骨、側頭鱗、前頭骨及び頸椎弓の骨化不全、前頭-鼻骨間の拡張及び波状肋骨の発現頻度が 1,000mg/kg/日群で増加した以外、生殖パラメータ及び胚・胎児発生への影響はみられず、催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 160mg/kg/日と考えられた。

2) ウサギ（雌）

妊娠 6 日から妊娠 19 日まで 20、50、150mg/kg を 1 日 2 回経口投与した試験で、母動物の一般毒性が 300mg/kg/日群で認められた。胎児及び胎盤重量の減少が 100mg/kg/日以上で、胎児の外表検査における小胎児、また骨格検査における長骨骨端の骨化不全並びに中手骨及び指節骨の骨化不全あるいは未骨化の発現頻度の増加が 300mg/kg/日群でみられたが、着床前死亡率、着床後死亡率及び生存胎児数に影響は認められず、催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 40mg/kg/日、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 300mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 40mg/kg/日と考えられた。

3. 胚・胎児発生に関する試験（併用投与）

雌のラットに妊娠 6 日から妊娠 17 日までエンタカポン 40、80、600mg/kg にレボドパ（40mg/kg）及びカルビドパ（10mg/kg）を併用し、1 日 1 回経口投与した試験、また雌のウサギに妊娠 6 日から妊娠 20 日までエンタカポン 40、80、150mg/kg にレボドパ（40mg/kg）及びカルビドパ（10mg/kg）を併用し、1 日 1 回経口投与した試験で、いずれも生殖パラメータ及び胚・胎児発生への影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

4. 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

雌のラットに妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 20、80、350mg/kg を 1 日 2 回経口投与した試験で、いずれの用量とも母動物及び出生児への影響はみられず、母動物の一般毒性及び生殖発生毒性に対する無毒性量並びに出生児に対する無毒性量は 700mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応、感作モルモット血清を用いた同種受身皮膚アナフィラキシー反応及び感作マウス血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応による検討の結果、エンタカポンの抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	該当しない										
X-2. 有効期間	有効期間：3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	本剤は処方箋医薬品である。 (注意－医師等の処方箋により使用すること)										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：イストラデフィリン										
X-7. 国際誕生年月日	1998年9月16日										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日及び承認番号 2007年1月26日(21900AMX00048000) 薬価基準記載年月日 2007年3月16日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：2018年12月5日(厚生労働省発薬生1205第75号) 承認事項に変更なし										
X-11. 再審査期間	8年(2007年1月26日～2015年1月25日)										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準記載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード(YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT(13桁)番号</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コムタン錠 100mg</td> <td>1169014F1021</td> <td>1169014F1021</td> <td>1177565010101</td> <td>620004853</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理コード	コムタン錠 100mg	1169014F1021	1169014F1021	1177565010101	620004853
販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理コード							
コムタン錠 100mg	1169014F1021	1169014F1021	1177565010101	620004853							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) Mizuno Y, et al.: Mov Disord. 2007; 22(1): 75-80
(PMID: 17094103) | [20070404] |
| 2) Rinne UK, et al.: Neurology 1998; 51(5): 1309-1314
(PMID: 9818851) | [20066842] |
| 3) Parkinson Study Group: Ann Neurol. 1997; 42(5): 747-755
(PMID: 9392574) | [20066841] |
| 4) 社内資料：国内臨床試験（国内 1202 試験） | [20070115] |
| 5) 社内資料：国内臨床試験（国内 1204 試験） | [20070116] |
| 6) Larsen JP, et al.: Eur J Neurol. 2003; 10(2): 137-146
(PMID: 12603288) | [20063751] |
| 7) 社内資料：海外臨床試験（海外 54 試験） | [20070117] |
| 8) 社内資料：健康成人における臨床第 I 相試験（単回経口投与）
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.3.1) | [20070118] |
| 9) 社内資料：健康成人における臨床第 I 相試験（反復経口投与）
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.3.1) | [20070119] |
| 10) 社内資料：臨床薬理試験（二重盲検クロスオーバー法による用量探索試験）
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.4.2) | [20070120] |
| 11) Ruottinen HM, et al.: Clin Neuropharmacol. 1996; 19(4): 283-296
(PMID: 8828991) | [20071606] |
| 12) 社内資料：薬物動態及び忍容性の検討（二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験）
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.4.2) | [20070121] |
| 13) 社内資料：海外臨床試験（海外 73 試験） | [20070122] |
| 14) 社内資料：海外臨床試験（海外 69 試験） | [20070123] |
| 15) 社内資料：COMT 阻害作用 (<i>in vitro</i>) (2007 年 1 月 26 日承認、
CTD2.6.2.2 (1) 1)、2.6.2.2 (1) 2)) | [20070124] |
| 16) 社内資料：末梢 COMT 及び線条体 COMT 阻害作用 (<i>ex vivo</i>)
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (2) 1) | [20070125] |
| 17) 社内資料：血清レボドパ及び 3-O-メチルドパ濃度ならびに線条体ドパミン
量に対する作用 (2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (2) 2)、
2.6.2.2 (3) 2)) | [20070126] |
| 18) 社内資料：レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (5) 1)) | [20070127] |
| 19) 社内資料：片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する作用
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (5) 2)) | [20070128] |
| 20) 社内資料：片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する節減効果
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (5) 2)) | [20070129] |
| 21) 社内資料：MPTP 処置マーモセットの運動活性及び運動機能障害に対する作用
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.6.2.2 (5) 3)) | [20070130] |
| 22) 社内資料：健康高齢者及び若年成人における薬物動態
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.3.1) | [20070131] |
| 23) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.3.2) | [20070132] |
| 24) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
(2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.3.2) | [20070133] |

- 25) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.1.1) [20070134]
- 26) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響
(2007年1月26日承認、CTD2.7.6.3.1) [20070135]
- 27) 社内資料：海外臨床試験（第I相） [20070136]
- 28) 社内資料：血漿蛋白結合率
(2007年1月26日承認、CTD2.6.4.4 (3)) [20070140]
- 29) 社内資料：チトクローム P450 分子種活性への影響
(2007年1月26日承認、CTD2.6.4.5 (4)) [20070142]

XI -2. その他の参考文献

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売 状況

2023年9月現在、アメリカ、イギリスなど世界50ヵ国以上で承認されている。

アメリカの添付文書（2016年2月改訂）、EU共通の添付文書（2021年10月改訂）の効能・効果と用法・用量を紹介する。いずれも製剤は錠剤200mgで、効能・効果は Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者のレボドパ・ドパ脱炭酸酵素阻害剤の補助治療となっている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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100mg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200mg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。

	効能・効果	用法・用量
アメリカ	<p>Comtan (エンタカポン) は、end-of-dose 「wearing-off (症状の変動)」現象が認められるパーキンソン病患者に対し、レボドパ/カルビドパに対する補助治療薬として用いられる (「臨床薬理学、臨床試験」の項参照)。</p> <p>end-of-dose 「wearing-off (症状の変動)」現象が認められないパーキンソン病患者に対する有効性は、体系的には評価されていない。</p>	<p>Comtan (エンタカポン) は、レボドパ/カルビドパ投与毎に 200mg1錠を、1日8回 (1日に 200mg x 8回で 1600mg) まで併用することが推奨される。1日 1,600mg を超えて投与された臨床経験は限られている。</p> <p>Comtan は常にレボドパ/カルビドパと併用すること。エンタカポン自体は抗パーキンソン病の作用を有していない。</p> <p>臨床試験で、レボドパの1日量が 800mg であった患者、また投与開始前に中等度または重度のジスキネジーが認められていた患者での大多数は、レボドパ1日量の減量が必要であった。</p> <p>個々の患者の反応性を最適化するため、レボドパ1日量の減量、若しくは投与間隔の延長が必要となることがある。臨床試験では、レボドパの減量を必要とした患者における1日量の平均減量率は約 25%であった (1日 800mg を上回るレボドパが投与されていた患者の 58%超がこのような減量を必要とした)。</p> <p>Comtan は、速放性及び徐放性のレボドパ/カルビドパ製剤と併用することもできる。</p> <p>Comtan は、食後に服用しても、空腹時に服用してもよい (「臨床薬理学」の項参照)。</p> <p>肝機能障害のある患者への投与： 肝機能障害患者に対しては慎重に投与すること。肝疾患が認められている患者では、エンタカポンの AUC 及び Cmax が対照群の 2 倍となった。しかし、これらの試験はエンタカポンをレボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤と併用せずに単回投与したものであり、長期投与されたエンタカポンの薬物動態に対する肝障害の影響は検討されていない (「臨床薬理学、エンタカポンの薬物動態学」の項参照)。</p> <p>Comtan を中止する患者： Comtan を急に中止、又は急激に減量した場合、パーキンソン病の徴候及び症状があらわれ (「臨床薬理学、臨床試験」の項参照)、それにより悪性症候群に類似した症候群として異常高熱及び錯乱が認められるおそれがある (「使用上の注意、ドパミン作動薬療法により報告されたその他の事象」の項参照)。高熱又は重度の固縮を発現した患者に対しては、鑑別診断の際にこの症候群を考慮すべきである。Comtan の投与中止を決定する場合は、患者を慎重に観察し、他のドパミン作動薬も必要に応じて調節することが望ましい。</p> <p>Comtan の漸減に関しては体系的な評価は行われていないが、投与中止を決定する場合、徐々に減量することが賢明と思われる。</p>

	効能・効果	用法・用量
E U	<p>エンタカポンは、成人パーキンソン病及びend-of-dose motor fluctuations患者で、レボドパ/ベンセラジド又はレボドパ/カルビドパの標準製剤によっても安定しない場合の補助治療薬として用いられる。</p>	<p>エンタカポンは、必ず、レボドパ/ベンセラジド又はレボドパ/カルビドパ配合剤と併せて使用すること。これらのレボドパ製剤に関する処方情報は、エンタカポンと併用される場合にも適用される。</p> <p>用法 エンタカポンは、毎回のレボドパ/カルビドパ又はレボドパ/ベンセラジド投与と同時に経口投与される。エンタカポンは、食後にも空腹時にも服用することができる（「薬物動態学的特性」の項参照）。</p> <p>用量 レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤の投与毎に、200mg錠を1錠服用する。エンタカポンの最大推奨用量は1日に200mgを10回、すなわち2,000mgである。 エンタカポンはレボドパの作用を増強させる。したがって、レボドパによるドパミン作動性の有害作用（ジスキネジー、悪心、嘔吐、幻覚等）を減少するため、エンタカポン投与を開始した初めの数日から数週間以内は、レボドパ量を調節する必要があることが多い。投与間隔を広げる、又は1回量を減量することで、レボドパの1日量を患者の臨床状態に応じて約10～30%減らす必要がある。</p> <p>エンタカポン治療を中止する場合、パーキンソン病の諸症状を十分管理するため、他の抗パーキンソン病薬、特にレボドパの用量を調節する必要がある。</p> <p>エンタカポンはレボドパのバイオアベイラビリティを増大させるが、その増大の程度は、レボドパ/カルビドパ標準製剤の場合より、レボドパ/ベンセラジド標準製剤の方がわずかに高い（5～10%）。したがって、エンタカポン投与を開始する場合、レボドパ/ベンセラジド標準製剤を服用している患者の方がレボドパの大幅な減量を要すると考えられる。</p> <p>腎障害 腎障害の有無はエンタカポンの薬物動態に影響しないため、用量調節は必要としない。ただし、透析治療患者に対しては投与間隔の延長を検討してもよい（「薬物動態学的特性」の項参照）。</p> <p>肝障害 「禁忌」の項参照</p> <p>高齢者（≥65歳）への投与： 高齢者に対するエンタカポンの用量調節は必要でない。</p> <p>小児への投与： 18歳未満の患者でのデータは得られておらず、安全性及び有効性は確立されていない。</p>

XII-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験において、ラットの 1,000mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で母乳中へ移行するとの報告がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年2月)	<p><i>Pregnancy</i> Pregnancy Category C. In embryofetal development studies, entacapone was administered to pregnant animals throughout organogenesis at doses of up to 1,000 mg/kg/day in rats and 300 mg/kg/day in rabbits. Increased incidences of fetal variations were evident in litters from rats treated with the highest dose, in the absence of overt signs of maternal toxicity. The maternal plasma drug exposure (AUC) associated with this dose was approximately 34 times the estimated plasma exposure in humans receiving the maximum recommended daily dose (MRDD) of 1,600 mg. Increased frequencies of abortions, late and total resorptions, and decreased fetal weights were observed in the litters of rabbits treated with maternally toxic doses of 100 mg/kg/day (plasma AUCs 0.4 times those in humans receiving the MRDD) or greater. There was no evidence of teratogenicity in these studies.</p> <p>However, when entacapone was administered to female rats prior to mating and during early gestation, an increased incidence of fetal eye anomalies (macrophthalmia, microphthalmia, anophthalmia) was observed in the litters of dams treated with doses of 160 mg/kg/day (plasma AUCs 7 times those in humans receiving the MRDD) or greater, in the absence of maternal toxicity. Administration of up to 700 mg/kg/day (plasma AUCs 28 times those in humans receiving the MRDD) to female rats during the latter part of gestation and throughout lactation produced no evidence of developmental impairment in the offspring. Entacapone is always given concomitantly with levodopa and carbidopa, which is known to cause visceral and skeletal malformations in rabbits. The teratogenic potential of entacapone in combination with levodopa and carbidopa was not assessed in animals. There is no experience from clinical studies regarding the use of Comtan in pregnant women. Therefore, Comtan should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><i>Nursing Women</i> In animal studies, entacapone was excreted into maternal rat milk. It is not known whether entacapone is excreted in hu-</p>

	man milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when entacapon is administered to a nursing woman.
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2022年7月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年2月)	<i>Pediatric Use</i> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

製品同梱の患者指導箋
最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/>) を確認すること。

— このおくすり(コムタン)は —

- ・レボドパ製剤と同時にのんでください。
- ・尿に色(赤褐色)が付くことがあります。

コムタン

7412280-A12345

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

COM00008ZG0002