

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年更新版）に準拠して作成

末梢COMT阻害剤

エンタカポン錠 100mg 「サンド」**Entacapone Tablets 100mg [SANDOZ]**

＜日本薬局方 エンタカポン錠＞

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
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錠中に日局エンタカポン100mgを含有する。
一般名	和名：エンタカポン 洋名：Entacapone
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：2017年 8月15日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2022年 1月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、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://www.sandoz.jp/medical/index.html

本IFは2021年8月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(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）等への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て、「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の提供は電子データを基本とし、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づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸収	28
5. 分布	28
6. 代謝	29
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	31
11. その他	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	35
8. 副作用	37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
10. 過量投与	39
11. 適用上の注意	39
12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	42
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
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	42
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	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
XI. 文献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
XIII. 備考	48
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	48
2. その他の関連資料	48

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)
C _{max}	Maximal plasma concentration	最高血漿中濃度
CK	Creatinine phosphokinase	クレアチ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
MAO-B	Monoamine Oxdase type B	モノアミノオキシダーゼ B
t _{1/2}	Plasma elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Time to peak concentration	最高濃度到達時間
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	-
3-OMD	3-O-methyldopa	3-O-メチルドパ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はエンタカポンを有効成分とする末梢 COMT 阻害剤である。

エンタカポン錠 100mg「サンド」は、ノバルティスファーマ株式会社から特許権等の許諾を受けた製剤である。オーソライズドジェネリックであり、サンド株式会社が 2017 年 8 月に製造販売承認を取得し、2022 年 1 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

・ Wearing-off 現象の適応が認められた末梢 COMT 阻害剤である。

(「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照)

・ 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. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度」の項参照)

・ 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. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

・ 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. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

・ 本剤は、オーソライズドジェネリックである。

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
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

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」

6. RMP の概要

「該当しない」

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エンタカポン錠 100mg 「サンド」

(2) 洋名

Entacapone Tablets 100mg [SANDOZ]

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

(一般名＋剤形＋含量＋「社名」)

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エンタカポン（日局、JAN）

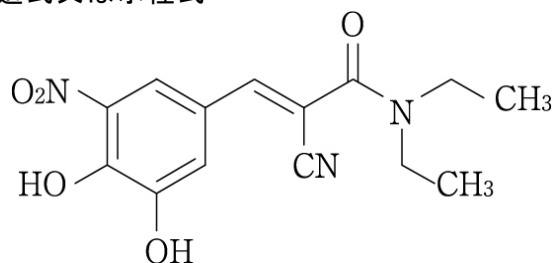
(2) 洋名（命名法）

Entacapone（日局、JAN）

(3) ステム（stem）

COMT 阻害剤：-capone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₅N₃O₅

分子量：305.29

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

「該当資料なし」

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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。本品は結晶多形が認められる。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (室温)

溶媒	溶解性 (日局の表現)
メタノール	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(日本薬局方)

(3) 吸湿性

「該当資料なし」

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

「該当資料なし」

(5) 酸塩基解離定数

「該当資料なし」

(6) 分配係数

(logP)

1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸 : 2.01～2.36

1-オクタノール/pH7.4 リン酸塩緩衝液 : -0.22～-0.26

(7) その他の主な示性値

「該当資料なし」

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°C/ 60%RH	暗所	ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/ 75%RH	暗所	ポリエチレン袋/ ファイバードラム	6 ヶ月	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）

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



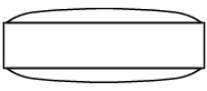
1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコート錠）

(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ト錠

販売名	エンタカポン錠 100mg 「サンド」		
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ト錠		
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

本体コード：COM

PTP コード：ENP100 Sz

(4) 製剤の物性

「該当資料なし」

(5) その他

「該当資料なし」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エンタカポン錠 100mg 「サンド」
有効成分	1錠中エンタカポン（日局）100mg
添加剤	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」

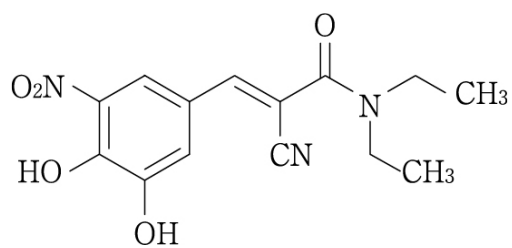
3. 添付溶解液の組成及び容量

「該当しない」

4. 力価

「該当資料なし」

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

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				
長期保存試験	25℃/ 60%RH	暗所	PTP (ポリ塩化ビニル) 包装	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃/ 75%RH		高密度ポリエチレン瓶 (500錠) 包装	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度 50℃		高密度ポリエチレン瓶 (1000錠) 包装	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

「該当しない」

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「該当資料なし」

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

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]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [バラ]

(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

プラスチック容器：高密度ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ

11. 別途提供される資材類

「該当しない」

12. その他

「該当資料なし」

V. 治療に関する項目

1. 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

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1 回用量の設定根拠

国内外のコムタン錠臨床薬理試験より、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。国内第 II 相試験において、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

国内長期投与試験において、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。

国内第 II 相試験及び長期投与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 200mg 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。

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]

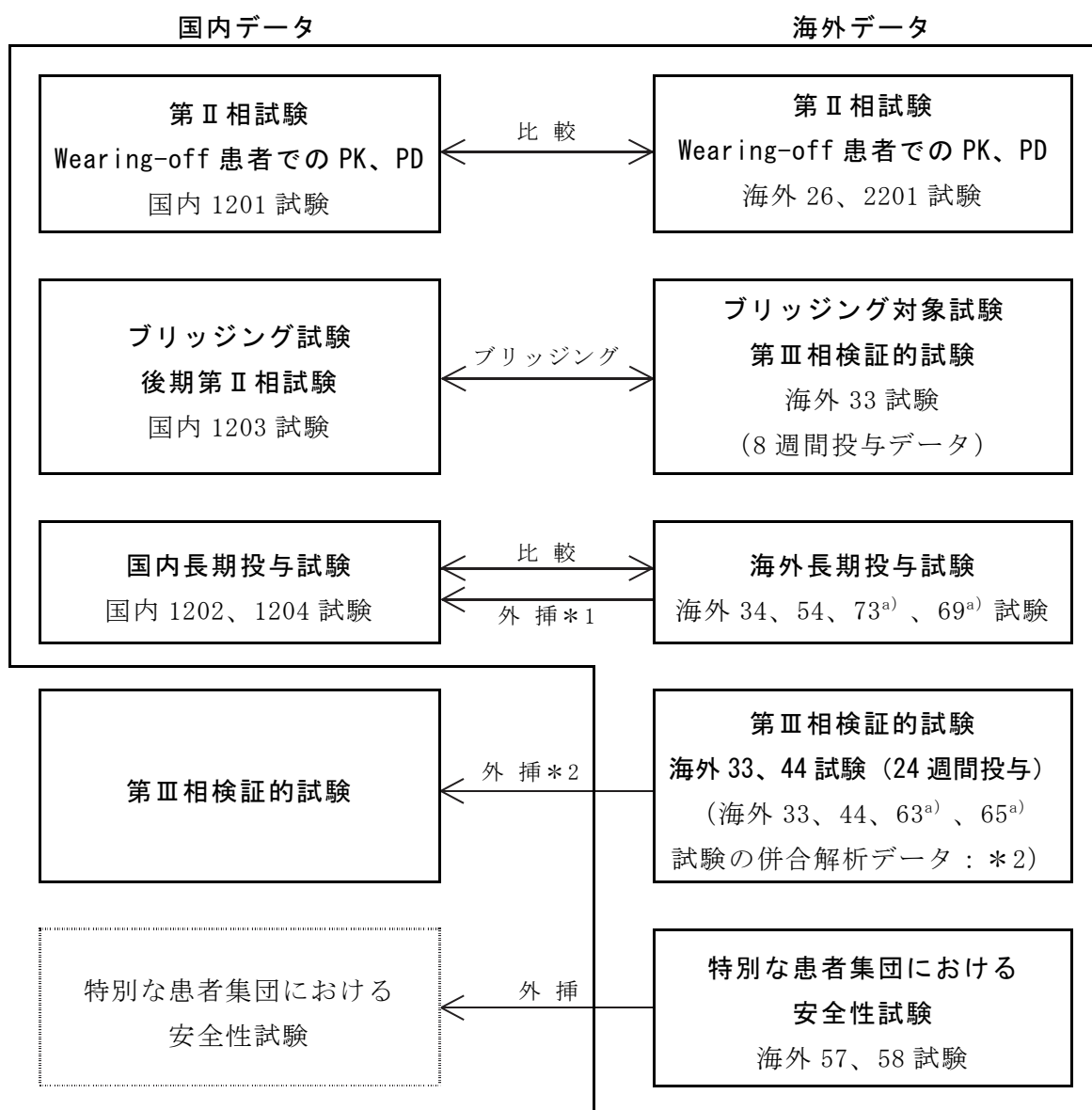
5. 臨床成績

エンタカポン錠「サンド」は、ノバルティスファーマ株式会社が製造販売承認を持つコムタン錠と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、コムタン錠のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

コムタン錠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（ICH）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。

コムタン錠申請データパッケージの概略



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¹⁾

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。

2) 連続投与試験²⁾

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。

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

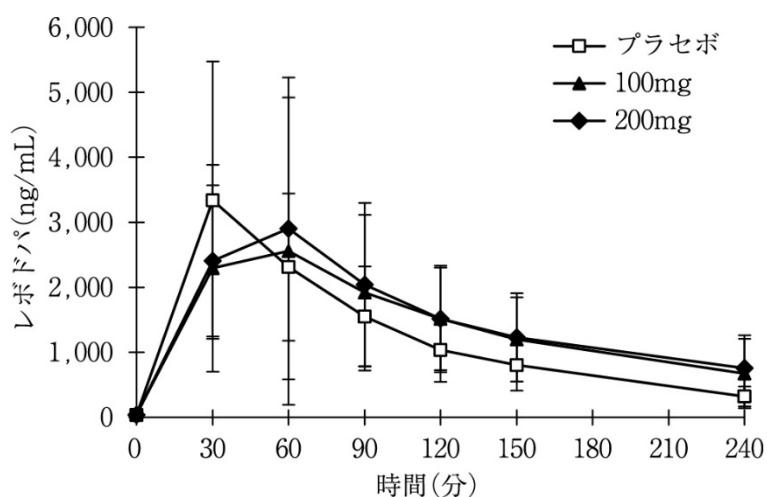
Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者における臨床薬理試験

1) 国内第 II 相試験³⁾

日本人患者にクロスオーバー法によりレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と本剤 100mg、200mg 又はプラセボを単回併用投与した結果、プラセボ投与に比べ本剤 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。血漿中レボドパの C_{max} についてはプラセボ投与と本剤 (100mg 及び 200mg) 投与で差は認められなかった。

副作用発現頻度は、本剤 100mg 投与群で 78.3% (18/23 例) 及び本剤 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。

日本人患者に単回経口投与後の血漿中レボドパ濃度推移（平均値±標準偏差、22例）
 （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）



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 22例 *1:20例

2) 海外臨床薬理試験⁴⁾

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 Cmax を高めるとなく 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。

	Tmax (h)	Cmax (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)} **

19例 a) 18例 **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

19例 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) 海外臨床薬理試験⁵⁾

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 26例 a) 25例 *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

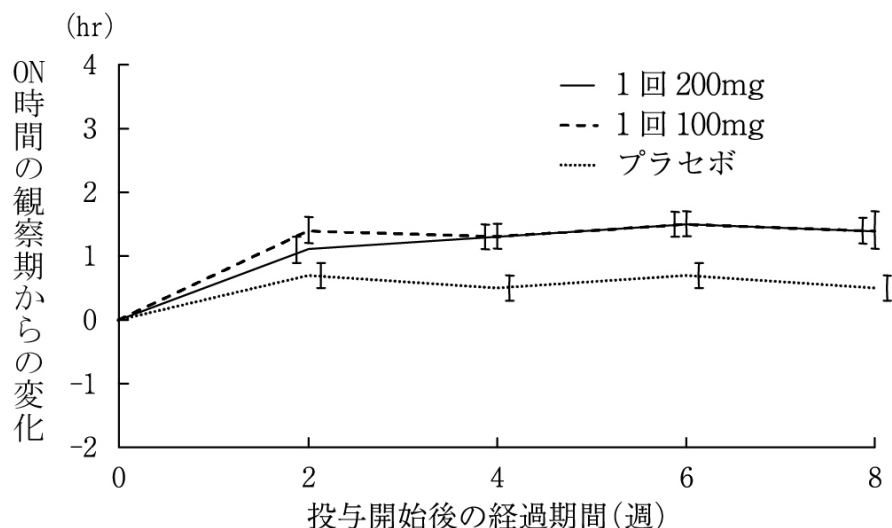
1) 有効性検証試験

1. 日本人におけるプラセボ対照二重盲検比較試験（国内第Ⅱ相試験）⁶⁾

Wearing-off 現象を有する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において、本剤1回100mg及び1回200mgはいずれもプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）を有意に延長させた。

副作用発現頻度は、本剤100mg投与群で52.2%（59/113例）及び本剤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。

日本人患者に経口投与後の ON 時間の観察期からの変化（平均値±標準誤差）



国内二重盲検比較試験における ON 時間の変化

		プラセボ	100mg	200mg
		95 例	98 例	88 例
ON 時間 (時間) 観察期	平均値±標準偏差	8.2±2.0	8.1±2.1	8.3±2.2
最終評価時変化量	平均値±標準偏差	8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8
(最終評価時-観察期)	平均値±標準偏差	0.5±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2
変化量の群間比較			0.8498	0.8575
[95%信頼区間]	コムタン群-		[0.1989 ;	[0.1886 ;
	プラセボ群	-	1.5007]	1.5263]
検定結果 (分散分析)			p=0.0107	p=0.0122
				0.0077
	200mg 群-100mg 群	-	-	[-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) 海外第Ⅲ相試験⁷⁾

Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤 200mg はプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間の ON 時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）を有意に延長、増加させた。

副作用発現頻度は、本剤 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。

	海外 33 試験	
	プラセボ 86 例	200mg 85 例
ON 時間 (時間) 観察期 治療期 ^{注1)}	9.2±2.5 9.4±2.6	9.3±2.2 10.7±2.2
プラセボ群との差 (推定値±SE) [95%信頼区間]	1.34±0.28 [0.75 ; 1.93]	
検定結果 (共分散分析) ^{注2)}	P=0.0002	

表中の ON 時間はいずれも平均値±標準偏差で、プラセボ群との差は推定値±標準誤差。

注 1) 投与 8、16、24 週後の平均。

注 2) 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を行った。

(2) 海外第Ⅲ相試験⁸⁾

Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤 200mg はプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている時間に占める ON 時間の割合を有意に延長、増加させた。

副作用発現頻度は、本剤 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。

	海外 44 試験	
	プラセボ 102 例	200mg 103 例
ON 時間割合 (%) 観察期 治療期 ^{注1)}	60.8±14.0 62.8±16.8	60.0±15.2 66.8±14.5
プラセボ群との差 (推定値±SE) [95%信頼区間]	4.45±1.67 [0.93 ; 7.97]	
検定結果 (共分散分析) ^{注2)}	P=0.0163	

表中の ON 時間はいずれも平均値±標準偏差で、プラセボ群との差は推定値±標準誤差。

注 1) 投与 8、16、24 週後の平均。

注 2) 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を行った。

2) 安全性試験

1. 安全性試験^{9) ~14)}

国内長期試験（国内臨床薬理試験からの継続試験では最長2年間、国内第Ⅱ相試験の継続試験の第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。また国内第Ⅱ相試験の継続試験の第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。

2. 長期投与の有効性^{9) ~12)}

国内の臨床薬理試験（21例を対象に1回100mg又は200mgを1日3～6回投与）及び国内第Ⅱ相試験の継続試験（284例を対象に1回100mg又は200mgを1日3～8回投与）、海外第Ⅲ相試験の継続試験の2試験（132例を対象に1回200mgを最高1日8回投与、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。国内長期投与試験の2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、PartⅡでは評価期間を通じてスコアの変化はほとんどなく、PartⅢ及びPartⅠ～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、PartⅠでは精神機能、行動及び気分、PartⅡでは日常生活動作、PartⅢ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」

腎障害及び肝障害を有する患者における体内動態については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 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

「該当しない」

- 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

「該当資料なし」

VI. 薬効薬理に関する項目

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)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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) 阻害剤であり、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る。本剤は、レボドパから 3-O-メチルドパ (3-O-methyldopa:3-OMD) の代謝経路を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させ、血中レボドパの脳内移行を効率化する。

(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。

COMT 活性に対するエンタカポンの阻害作用は強く、ドパミン β 水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、ドパ脱炭酸酵素、MAO-A 及び MAO-B に対する阻害作用は弱い。

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。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。

十二指腸や肝臓等の末梢 COMT 活性に対するエンタカポンの阻害作用は強く、線条体 COMT 活性に対する阻害作用は弱い。

3. 血清レボドパ及び 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。

エンタカポンは血清レボドパの AUC を増加させ、3-OMD の AUC を減少させる。

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 及び 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。

エンタカポンは線条体ドパミン量を増加させる。

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。

エンタカポンはレセルピン処置マウスの運動活性に対するレボドパの作用を増強する。

*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^{19), 20)}

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に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。

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。対照群に比較してレボドパ 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。

エンタカポンは片側ドパミン神経破壊ラットの対側回転行動に対するレボドパの作用を増強する。

*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。

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。

エンタカポンは 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レボドパの作用を増強する。

*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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度^{3), 5)}

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 C_{max} 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。また、日本人患者の C_{max} 及び AUC は外国人患者に 100mg を投与した場合の C_{max} 705ng/mL 及び AUC₀₋₄ 835ng・h/mL (25 例の平均値) と比較して高い傾向が認められた。

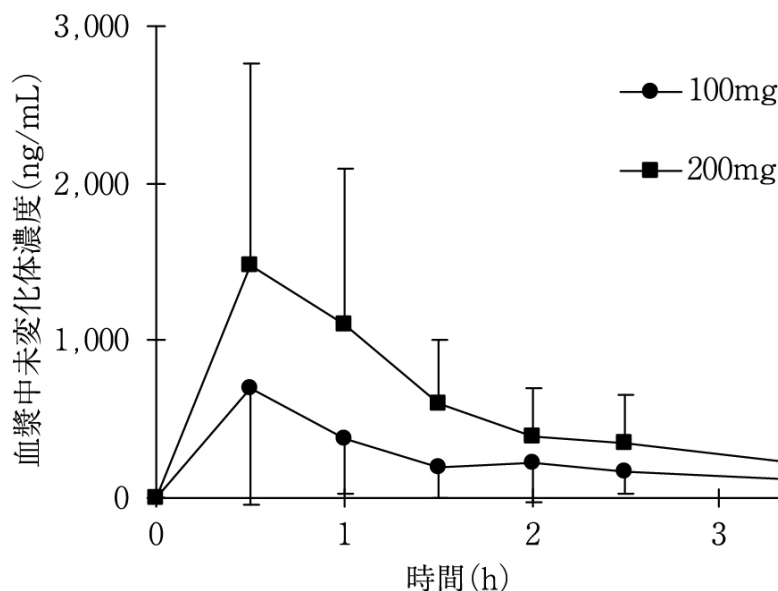
(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{1), 2)}

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

注 1) 22 例、注 2) 16 例、注 3) 17 例

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、C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例し、体内動態は線形であった。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。

(3) 中毒域

「該当資料なし」

(4) 食事・併用薬の影響²²⁾

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 C_{max} 及び AUC に差はなく、食事の影響は認められなかった。

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³⁾

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。

(4) クリアランス²³⁾

血漿クリアランス 864mL/min (外国人健康成人に 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した成績)

(5) 分布容積²³⁾

定常状態分布容積 19.9L (外国人健康成人に 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した成績)

(6) その他

「該当資料なし」

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「該当資料なし」

(2) パラメータ変動要因

「該当資料なし」

4. 吸収²⁶⁾

外国人健康成人において経口投与時のバイオアベイラビリティは約 32～38%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「該当資料なし」

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」を参照すること。

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」を参照すること。

(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

「該当資料なし」

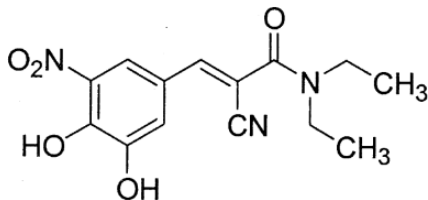
(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

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。

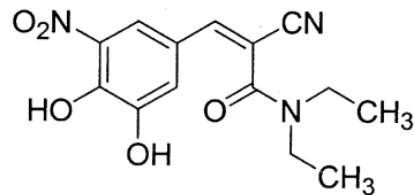
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

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。



未変化体 (E 体)



代謝物 (Z 体)

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率²⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、エンタカポンは CYP2C9 を阻害することが示唆された (IC₅₀ は約 4 μmol/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、もしくは、わずかに阻害する程度である (IC₅₀ は 212 μmol/L 以上)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合^{22), 26)}

外国人健康成人において経口投与時のバイオアベイラビリティは約 32～38%であった。日本人健康成人に空腹時又は食事後 30 分に経口投与した場合、両投与条件で C_{max} 及び AUC に差はなく、食事の影響は認められなかった。

(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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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と考えられる。

(2) 排泄率^{1), 2)}

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。

(3) 排泄速度

「該当資料なし」

8. トランスポーターに関する情報

「該当資料なし」

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」を参照すること。

(2) 血液透析

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」を参照すること

(3) 直接血液灌流

「該当資料なし」

10. 特定の背景を有する患者

高齢者²⁷⁾

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。

肝機能障害患者^{1), 28)}

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。

腎機能障害患者²⁹⁾

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（クレアチンクリアランス $>1.12\text{mL/秒}/1.73\text{m}^2$ 以上）、腎機能中等度障害患者群（クレアチンクリアランス $0.60\sim 0.89\text{mL/秒}/1.73\text{m}^2$ ）、重症障害患者群（クレアチンクリアランス $0.20\sim 0.44\text{mL/秒}/1.73\text{m}^2$ ）、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。透析治療患者では投与間隔の延長を必要に応じて考慮する。

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

1. 警告内容とその理由

「設定されていない」

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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〕
- 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〕
- 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添付文書に留意すること。
- 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。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 褐色細胞腫の患者

高血圧クレ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〕

(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]

(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。

(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。

(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。

(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。

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。

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。

(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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

「設定されていない」

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。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(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

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

「該当資料なし」

(3) その他の薬理試験

「該当資料なし」

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

「該当資料なし」

(2) 反復投与毒性試験

「該当資料なし」

(3) 遺伝毒性試験

「該当資料なし」

(4) がん原性試験

「該当資料なし」

(5) 生殖発生毒性試験

「該当資料なし」

(6) 局所刺激性試験

「該当資料なし」

(7) その他の特殊毒性

「該当資料なし」

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エンタカポン錠「サンド」 処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エンタカポン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「設定されていない」

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コムタン錠 100mg（ノバルティスファーマ株式会社）
同 効 薬：イストラデフィリン

7. 国際誕生年月日

1998年9月16日

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エンタカポン錠 100mg「サンド」	2017年8月15日	22900AMX00852000	2021年12月10日	2022年1月17日

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」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

11. 再審査期間

「該当しない」

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	厚生労働省 薬価基準収載 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 処理システム 用コード
エンタカポ ン錠 100mg 「サンド」	100錠 (PTP)	1169014F1072	1169014F1072	1287899010101	622878901
	500錠 (PTP)			1287899010102	
	500錠 (バラ)			1287899010201	

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 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）
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) Ruottinen HM, et al. : Clin Neuropharmacol. 1996 ; 19 (4) : 283-296 (PMID:8828991)
- 5) 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）
- 6) Mizuno Y, et al. : Mov Disord. 2007 ; 22 (1) : 75-80 (PMID:17094103)
- 7) Rinne UK, et al. : Neurology 1998 ; 51 (5) : 1309-1314 (PMID:9818851)
- 8) Parkinson Study Group: Ann Neurol. 1997 ; 42 (5) : 747-755 (PMID:9392574)
- 9) 社内資料：国内臨床試験（国内 1202 試験）
- 10) 社内資料：国内臨床試験（国内 1204 試験）
- 11) Larsen JP, et al. : Eur J Neurol. 2003 ; 10 (2) : 137-146 (PMID:12603288)
- 12) 社内資料：海外臨床試験（海外 54 試験）
- 13) 社内資料：海外臨床試験（海外 73 試験）
- 14) 社内資料：海外臨床試験（海外 69 試験）
- 15) 社内資料：COMT 阻害作用 (*in vitro*)
- 16) 社内資料：末梢 COMT 及び線条体 COMT 阻害作用 (*ex vivo*)
- 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
- 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
- 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
- 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レボドパ節減効果
- 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
- 22) 社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響
- 23) 社内資料：海外臨床試験（第 I 相）
- 24) 社内資料：血漿蛋白結合率
- 25) 社内資料：チトクローム P450 分子種活性への影響
- 26) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 27) 社内資料：健康高齢者及び若年成人における薬物動態
- 28) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 29) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態

2. その他の参考文献

「該当資料なし」

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

<参考>

先発医薬品コムタン錠は、アメリカ、イギリスなど世界 50 カ国以上で承認されている。
(2021 年 7 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等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「9.5 妊婦」、「9.6 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></p> <p>Pregnancy Category C.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>There is no experience from clinical studies regarding the use of Comtan in pregnant women.</p> <p>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></p> <p>In animal studies, entacapone was excreted into maternal rat milk.</p> <p>It is not known whether entacapone is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when entacapone is administered to a nursing woman.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2021年12月)

<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「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国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

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

「該当資料なし」

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「該当資料なし」

2. その他の関連資料

「該当資料なし」

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1