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

日本薬局方　エンタカポン錠

エンタカポン錠 100mg「トーワ」

ENTACAPONE TABLETS 100mg “TOWA”

剤形	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)] 注）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 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：2016 年　2 月　15 日 薬価基準収載年月日：2016 年　6 月　17 日 販売開始年月日：2016 年　6 月　17 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 5 月改訂の電子添文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－

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、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。

（2020 年 4 月改訂）

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 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……2
3．構造式又は示性式 ……2
4．分子式及び分子量 ……2
5．化学名（命名法）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……4
3．添付溶解液の組成及び容量 ……4
4．力価 ……4
5．混入する可能性のある夾雑物 ……5
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……6
9．溶出性 ……7
10. 容器・包装 ……8
11. 別途提供される資材類 ……8
12. その他 ……8

Ⅴ. 治療に関する項目 ……9
1．効能又は効果 ……9
2．効能又は効果に関連する注意 ……9
3．用法及び用量 ……9
4．用法及び用量に関連する注意 ……9
5．臨床成績 ……9

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……13
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……13
2．薬理作用 ……13

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……14
1．血中濃度の推移 ……14
2．薬物速度論的パラメータ ……15
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……15
4．吸収 ……16
5．分布 ……16
6．代謝 ……16
7．排泄 ……17
8．トランスポーターに関する情報 ……17
9．透析等による除去率 ……17
10. 特定の背景を有する患者 ……17
11. その他 ……17

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……18
1．警告内容とその理由 ……18
2．禁忌内容とその理由 ……18
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……18
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……18
5．重要な基本的注意とその理由 ……18
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……18
7．相互作用 ……19
8．副作用 ……20
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……21
10. 過量投与 ……21
11. 適用上の注意 ……22
12. その他の注意 ……22

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……23
1．薬理試験 ……23
2．毒性試験 ……23

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……24
1．規制区分 ……24
2．有効期間 ……24
3．包装状態での貯法 ……24
4．取扱い上の注意 ……24
5．患者向け資材 ……24
6．同一成分・同効薬 ……24
7．国際誕生年月日 ……24
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 ……24
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 ……24
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……24
11. 再審査期間 ……24
12. 投薬期間制限に関する情報 ……24
13. 各種コード ……24
14. 保険給付上の注意 ……25

ⅩⅠ. 文献 ……26
1．引用文献 ……26
2．その他の参考文献 ……27

ⅩⅡ. 参考資料 ……27
1．主な外国での発売状況 ……27
2．海外における臨床支援情報 ……27

ⅩⅢ. 備考 ……28
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 ……28
2．その他の関連資料 ……29

略 語 表

略語	略語内容
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	Alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
MAO-B	Monoamine Oxdase type B：モノアミンオキシダーゼ B
$t_{1/2}$	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

１．開発の経緯

エンタカポンは末梢 COMT 阻害薬であり、本邦では 2007 年から製造販売されている。
東和薬品株式会社が後発医薬品として、エンタカポン錠 100mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に承認を取得、2016 年 6 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 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」の効能又は効果を有する。(「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照)
(2) 重大な副作用として悪性症候群、横紋筋融解症、突発的睡眠、傾眠、幻覚、幻視、幻聴、錯乱、肝機能障害が報告されている。(「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

３．製品の製剤学的特性

・錠剤両面に製品名と含量を印刷　　(「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
・PTP シートに服用に関する注意点を表示
・PTP シートに GS1 コードを表示（裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

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材、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材	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

該当しない

(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「トーワ」

(2) 洋　　名

ENTACAPONE TABLETS 100mg　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

エンタカポン（JAN）

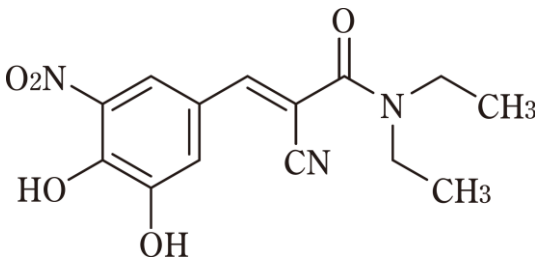
(2) 洋　　名（命名法）

Entacapone（JAN）

(3) ステム

COMT 阻害薬：-capone

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{14}H_{15}N_3O_5$

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である。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。

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「エンタカポン」の確認試験による

定量法

日局「エンタカポン」の定量法による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状・剤形	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		
本体表示	エンタカポン 100 トーワ		
外形	表 	裏 	側面 
直径(mm)	13.2/6.2（長径/短径）		
厚さ(mm)	4.7		
質量(mg)	354		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

硬度：136N

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1 錠中の有効成分	日局 エンタカポン…100mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

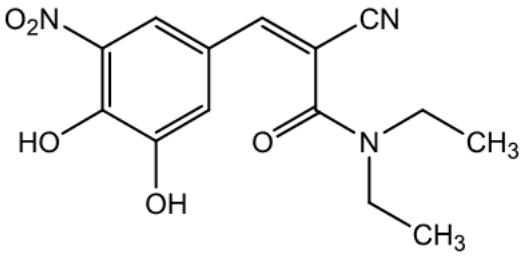
3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物



(2*Z*)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-*N*,*N*-ジエチルプロパ-2-エンアミド

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 [28]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	うすい黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	81.4～87.5	80.1～87.7
含量(%)	100.0～101.6	99.5～101.2

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	うすい黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	81.4～87.5	80.9～86.9
含量(%)	100.0～101.6	99.7～101.9

(2) 長期保存試験 [29]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
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	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	80.9～88.3	86.7～95.1
含量(%)	97.7～100.6	98.8～100.9

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5 年 6 箇月
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	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	81.5～85.8	87.0～93.3
含量(%)	98.6	100.7

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、エンタカポン錠 100mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性 [30)]

試験項目	開始時	温度(40℃、3 箇月)	湿度(25℃、75%RH)		光	
			1 箇月	3 箇月	60 万 lx･hr	120 万 lx･hr
外観	問題なし	問題なし	問題なし*1	問題なし*1	問題なし*2	問題なし*2
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

＊1：わずかに黄みを帯びていた（規格内）
＊2：わずかに退色していた（規格内）
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

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（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [31)]

■方法

(1)配合方法

エンタカポン錠 100mg「トーワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（およそ 15mL））を配合した。

(2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光下
保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

■結果

服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	配合前	配合直後	3 時間後
らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	試験製剤：うすい黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤し、フィルムコーティングがはがれ、一部崩壊した錠剤が包まれていた
	におい	－	レモン様のにおいであった	同左
	含量 (%)	試験製剤：99.3	98.5	98.6

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法

エンタカポン錠 100mg「トーワ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたエンタカポン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

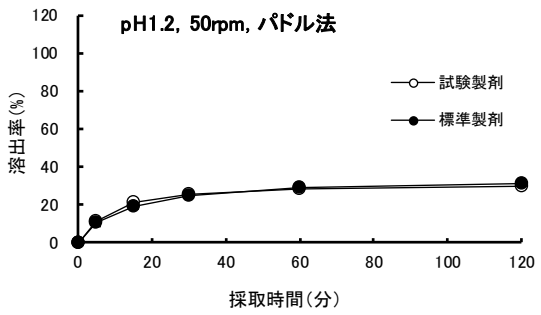
方　法：日局溶出試験法(パドル法)
試験液：0.05mol/L リン酸二水素カリウム試液に水酸化ナトリウム試液を加えて pH5.5 に調整した液 900mL
回転数：50rpm
測定法：紫外可視吸光度測定法
規　格：30 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする

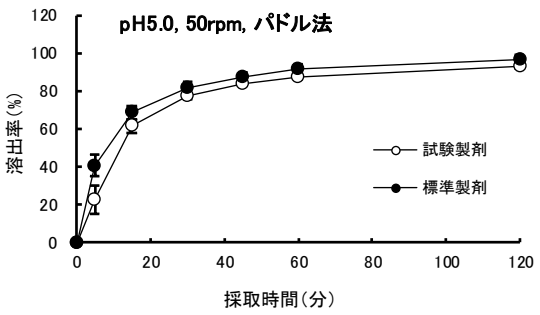
(2) 溶出挙動における同等性 [32)]

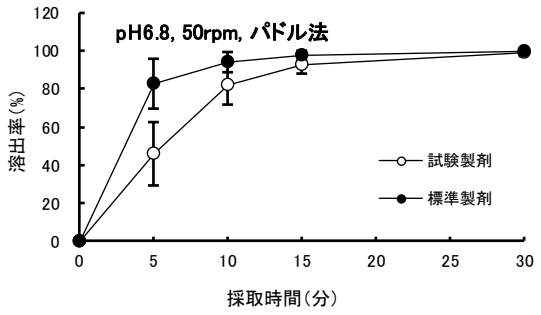
エンタカポン錠 100mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

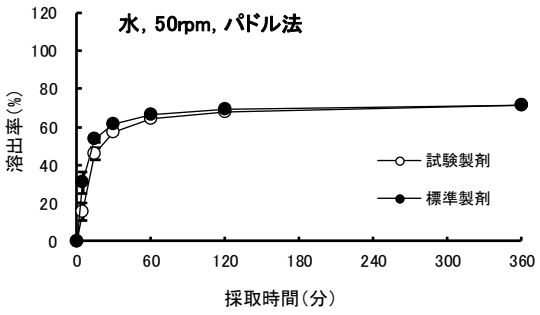
＜測定条件＞

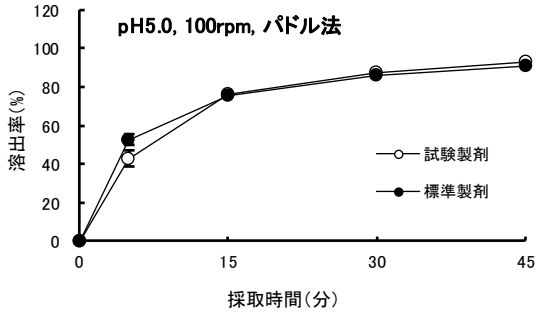
試 験 液	： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水	検 体 数	： n=12
回 転 数	： 50rpm、100rpm	試 験 法	： パドル法
試験製剤	： エンタカポン錠100 mg「トーワ」	標準製剤	： コムタン錠100mg











平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	21.4	19.2	2.2	標準製剤の平均溶出率の±9%以内	適
		120	29.7	31.0	−1.3		
	pH5.0	15	61.5	68.6	−7.1	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		45	83.9	87.5	−3.6		
	pH6.8	15	92.8	97.5		15分以内に平均85%以上溶出	適
	水	15	45.9	53.4	−7.5	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		360	71.6	71.5	0.1		
パドル法 100rpm	pH5.0	5	42.9	52.6	−9.7	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		30	87.5	86.1	1.4		

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、エンタカポン錠 100 mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、エンタカポン錠 100mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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×10：PTP］
300 錠［バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP　：ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

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

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

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（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）

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エンタカポン錠 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エンタカポン錠 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 Cmax についてはプラセボ投与とエンタカポン錠（100mg 及び 200mg）投与で差は認められなかった。

（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）

副作用発現頻度は、エンタカポン錠 100mg 投与群で 78.3%（18/23 例）及びエンタカポン錠 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。[1)]

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験）

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、エンタカポン錠 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。

国内二重盲検比較試験における ON 時間の変化

		プラセボ 95 例	100mg 98 例	200mg 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	平均値±標準偏差	8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8
変化量 (最終評価時-観察期)	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			0.8498	0.8575
［95%信頼区間］	エンタカポン群－プラセボ群	―	［0.1989；1.5007］	［0.1886；1.5263］
検定結果(分散分析)			p＝0.0107	p＝0.0122
	200mg 群－100mg 群	―	―	0.0077 ［-0.6563；0.6716］ p＝0.9819

副作用発現頻度は、エンタカポン錠 100mg 投与群で 52.2%（59/113 例）及びエンタカポン錠 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。[14),15)]

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

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、エンタカポン錠 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。

	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) ［95%信頼区間］	1.34 ［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

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。

副作用発現頻度は、エンタカポン錠 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。[16),17)]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

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、エンタカポン錠 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。

	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) ［95%信頼区間］	4.45 ［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

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。

副作用発現頻度は、エンタカポン錠 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。[18),19)]

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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．薬理学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、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

エンタカポンは末梢 COMT 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。エンタカポンは、レボドパから 3-O-メチルドパ（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、そのため血中レボドパの脳内移行を効率化する。[20)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 COMT 阻害作用

18.2.1 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、ドパ脱炭酸化酵素、MAO-A 及び MAO-B に対する阻害作用は弱い(*in vitro*)。[21)]

18.2.2 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(*ex vivo*、ラット)。[22)]

18.2.3 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(*in vivo*、ラット)。[23)]

18.2.4 エンタカポンは線条体ドパミン量を増加させる(*ex vivo*、ラット)。[23)]

18.3 パーキンソン病モデルにおけるレボドパ作用の増強効果

18.3.1 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。[24)]

18.3.2 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。[25),26)]

18.3.3 エンタカポンは 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(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。[27)]

(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

16.1.1 エンタカポン 100mg 及び 200mg を日本人患者に単回経口投与したとき、未変化体の Cmax はそれぞれ平均 873ng/mL 及び 1,903ng/mL、$AUC_{0\text{-}4}$ 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、日本人患者での Cmax 及び AUC は外国人患者での値（100mg 投与時で Cmax：705ng/mL、$AUC_{0\text{-}4}$：835ng・h/mL、25 例の平均値）と比較し高い傾向が認められた。[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	Cmax (ng/mL)[注 1)]	Tmax (h)[注 1)]	$AUC_{0\text{-}4}$ (ng・h/mL)[注 1)]	$t_{1/2}$ (h)
100mg	873±676	1.28±0.96	979±389	0.85±0.52 [注 2)]
200mg	1,903±1,222	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

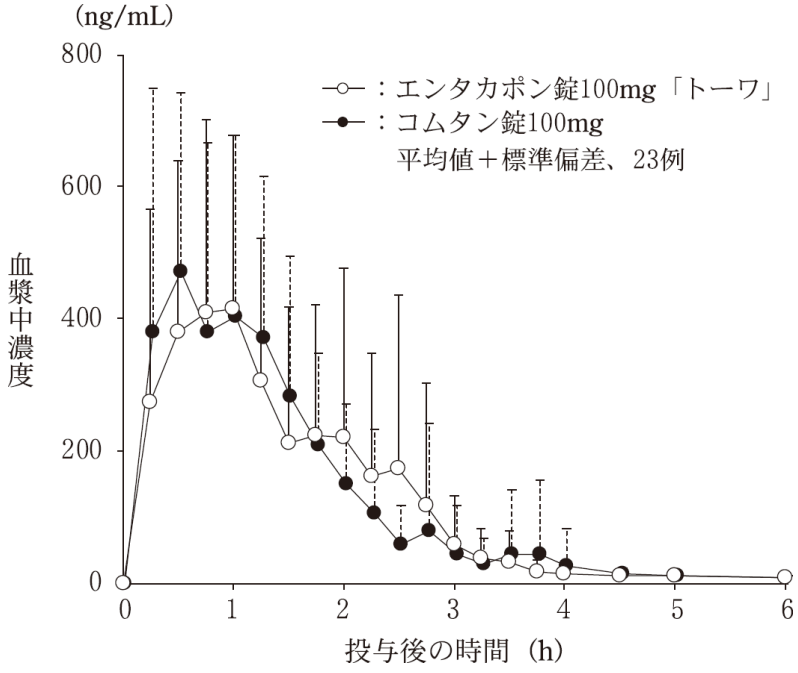
日本人健康成人に 25～800mg を単回経口投与したとき、Cmax 及び AUC は投与量にほぼ比例し、体内動態は線形であった。また、200mg 及び 400mg を 4 時間毎に 4 回連続投与したとき、明確な累積傾向は認められなかった。[3),4)]

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

「Ⅶ. 1.（1）治療上有効な血中濃度」の項参照

16.1.2 生物学的同等性試験

エンタカポン錠 100mg「トーワ」とコムタン錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エンタカポンとして 100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。[5)]



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
エンタカポン錠 100mg「トーワ」	779±178	764.4±211.8	1.13±0.70	2.85±2.55 注 1)
コムタン錠 100mg	787±168	740.9±283.6	1.13±0.89	2.23±1.44 注 2)

（平均値±標準偏差、23 例）
注 1）16 例、注 2）18 例
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}6}$	Cmax
平均値の差	log(0.9846)	log(1.0600)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9425)～log(1.0286)	log(0.9198)～log(1.2216)

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
16.2 吸収
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ーは約 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 Cmax 及び AUC に差はなく、食事の影響は認められなかった。[6),7)]

2．薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数 [5)]
kel：0.399±0.238hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(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

「Ⅶ．1．(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞ラット

「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」の項参照

(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

「Ⅶ．5.（6）血漿蛋白結合率」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

エンタカポンは主に血清アルブミンと結合し、血漿タンパク結合率は約 98%であった。*In vitro* 試験で、エンタカポンのタンパク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なかった。また、エンタカポンはこれらの薬剤のタンパク結合に影響を与えなかった。エンタカポンは血球へはほとんど移行しない。[8)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

エンタカポンは Z 体（*in vitro* COMT 活性阻害作用は未変化体と同程度）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 Cmax 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。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験から、エンタカポンはチトクローム P450 CYP2C9 を阻害することが示唆された（IC50 は約 4μM）。

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。[3),9),10)]［10.参照］

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「Ⅶ．6．(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅶ．6．(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

７．排泄

16.5 排泄

日本人健康成人における 25～800mg の単回経口投与において、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。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。エンタカポン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。[3)]

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

「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

外国人における経口投与において腎機能正常群（クレアチニンクリアランス＞1.33mL/秒/1.73m^2)、腎機能中等度障害患者群（クレアチニンクリアランス 0.5～1mL/秒/1.73m^2)、重症障害患者群（クレアチニンクリアランス 0.1～0.5mL/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、エンタカポン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)]

16.6.2 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。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胆管閉塞患者では排泄が遅延する可能性がある。[3),12)]［7.5、9.3.1 参照］

16.6.3 高齢者

外国人健康成人を対象とした経口投与において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。[13)]

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電子添文に留意すること。
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］

(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ので、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	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

イソプレナリン ドパミン等		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

15.1.1 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、α・β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)、PartⅡ（日常生活動作)、PartⅢ（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」の項参照

(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

「Ⅷ. 6.（５）妊婦」の項参照

(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：処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間
5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：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：
・この薬（エンタカポン「トーワ」）は
（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬
同一成分薬：コムタン錠 100mg

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

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
2016年2月15日	22800AMX00144000	2016年6月17日	2016年6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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
1169014F1064	1169014F1064	124784801	622478401

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。

ＸＩ．文献

１．引用文献

電子添文の主要文献

1) 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)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.4）
2) 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)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.4）
3) 健康成人における臨床第Ⅰ相試験(単回経口投与)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.3）
4) 健康成人における臨床第Ⅰ相試験(反復経口投与)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.3）
5) 社内資料：生物学的同等性試験
6) バイオアベイラビリティー試験（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
7) 薬物動態に及ぼす食事の影響（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
8) 血漿蛋白結合率（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
9) 幾何異性体(Z 体)の COMT 阻害作用（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
10) チトクローム P450 分子種活性への影響（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
11) 腎機能障害患者における薬物動態（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
12) 肝機能障害患者における薬物動態（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
13) 健康高齢者及び若年成人における薬物動態（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
14) Mizuno,Y.et al.：Mov.Disord. 2007；22(1)：75-80
15) 国内第Ⅱ相試験(プラセボ対照試験)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
16) Rinne,U.K.et al.：Neurology. 1998；51(5)：1309-1314
17) 海外第Ⅲ相試験(プラセボ対照試験)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
18) Parkinson Study Group：Ann.Neurol. 1997；42(5)：747-755
19) 海外第Ⅲ相試験(プラセボ対照試験)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
20) 薬効を裏付ける試験（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.4.3.1）
21) COMT 阻害作用(*in vitro*)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
22) 末梢 COMT 及び線条体 COMT 阻害作用(*ex vivo*)（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
23) 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（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
24) レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
25) 片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する作用（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
26) 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（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
27) 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（コムタン錠：2007 年 1 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

その他の引用文献
28) 社内資料：加速試験
29) 社内資料：長期保存試験
30) 社内資料：無包装状態における安定性試験
31) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）
32) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
33) 社内資料：粉砕後の安定性試験
34) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

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
該当資料なし

２．海外における臨床支援情報
該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠:「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する Q&A について(その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [33)]

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・室内散光
条件：成り行き温湿度、照度は 600～1000lx 付近に調整
（累積照度は 3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）
保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

■ 結果

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
室内散光	外観	帯橙黄白色の粉末*	同左	同左
	含量(%)	98.3	98.7	99.1

＊：くすんだ黄赤色のフィルムの破片が混在
（注）粉砕操作により着色（原薬由来）があるため、手袋着用、乳鉢の使用、念入りな水洗い等の対応が勧められる。

保存期間：2016 年 1 月 22 日～2016 年 4 月 22 日
温度：21.5～25.4℃
湿度：11～52%RH

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [34)]

■ 方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃又は 60℃）を 20mL 吸い取る。
②5 分間放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）
シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ

■ 結果

試験項目	水(55℃)	水(60℃)
崩壊性	5 分で崩壊した	
通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した （全量を押し出せた）	
残存	シリンジ及びチューブに わずかに認められた （目視で残留物が確認できるが 微量であった）＊	シリンジにのみわずかに認められた （目視で残留物が確認できるが 微量であった）＊
懸濁液 pH	pH6.07	pH5.51

＊：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

2．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号