

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 2013 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「アメル」

ENTACAPONE Tab.100mg 「AMEL」

剤形	楕円形の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・発売年月日	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 発 売 年 月 日：2016 年 6 月 17 日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2018 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

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）……………2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する
注意……………5
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………6
6. 他剤との配合変化（物理化学的
変化）……………6
7. 溶出性……………7
8. 生物学的試験法……………9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………9
10. 製剤中の有効成分の定量法……………9
11. 力 価……………9
12. 混入する可能性のある夾雑物……………10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………10
14. その他……………10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………12

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……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………14
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸 収……………16
4. 分 布……………16
5. 代 謝……………16
6. 排 泄……………17
7. トランスポーターに関する情報……………17
8. 透析等による除去率……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌
を含む）……………18
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………19
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………19
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………20
9. 高齢者への投与……………22
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与……………22
11. 小児等への投与……………22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………22
13. 過量投与……………22
14. 適用上の注意……………23

15. その他の注意	23
16. その他	23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包 装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 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	26
13. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

X I. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

X III. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンタカポン錠 100mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 28 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) レボドパの代謝を担う酵素である COMT を阻害し、末梢でのレボドパの 3-O-メチルドパへの変換を遮断して、レボドパの血漿半減期と中枢神経系への到達量を増加させる。¹⁾
- (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、肝機能障害があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 :

エンタカポン錠 100mg 「アメル」

(2) 洋 名 :

ENTACAPONE Tab.100mg 「AMEL」

(3) 名称の由来 :

本剤の一般名「エンタカポン」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

エンタカポン(JAN)

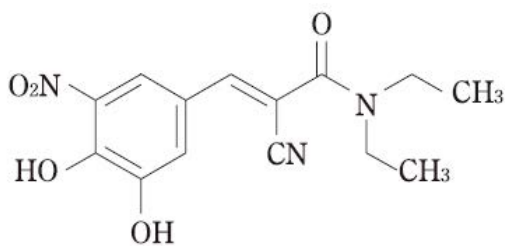
(2) 洋名(命名法) :

Entacapone (JAN)

(3) ステム :

不明

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)

(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

7. CAS 登録番号

130929-57-6

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：

溶 媒	日局表現
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

(3) 吸湿性：

乾燥減量：0.5%以下(1g、減圧、酸化リン(V)、60℃、4時間)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：163℃～166℃

(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

「日本薬局方エンタカポン」による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法


「日本薬局方エンタカポン」による

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状：

販売名	剤 形	色	外形・大きさ等	識 別 コード
エンタカボン錠 100mg 「アメル」	楕円形のフィルムコーティング錠	うすい黄赤色～くすんだ黄赤色	 短径：約 6.2mm 長径：約 13.3mm 厚さ：約 4.7mm 質量：約 313.0mg	エンタカボン 100 「アメル」

(2) 製剤の物性：

該当資料なし

(3) 識別コード：

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

1 錠中、日局エンタカボン 100mg を含有する。

(2) 添加物：

D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他：

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性²⁾：

エンタカボン錠 100mg「アメル」

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、 75±5%RH	PTP 包装 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレン瓶

(2) 無包装下での安定性³⁾：

エンタカボン錠 100mg「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・ 気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 60±5%RH、 120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	ポリセロ分包		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性⁴⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、エンタカポン製剤であるエンタカポン錠 100mg「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回 転 数	50 回転、100 回転	
試 験 液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

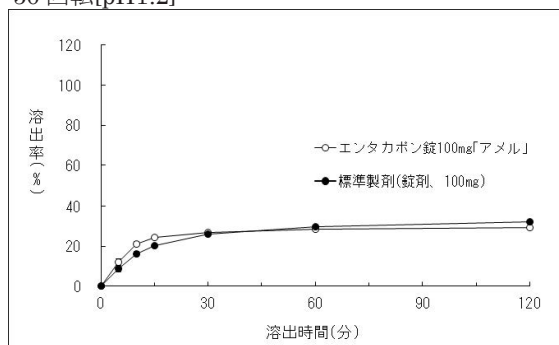
判定基準：

回転数	試験液	判 定
50	pH1.2	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
	pH5.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。
100	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

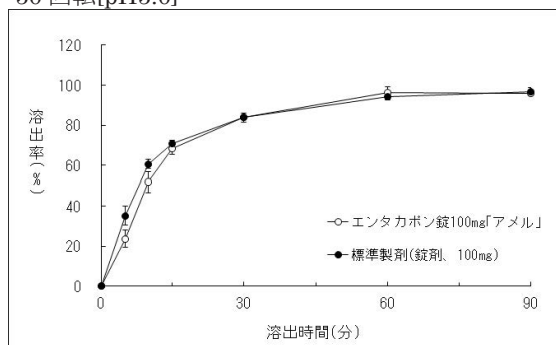
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

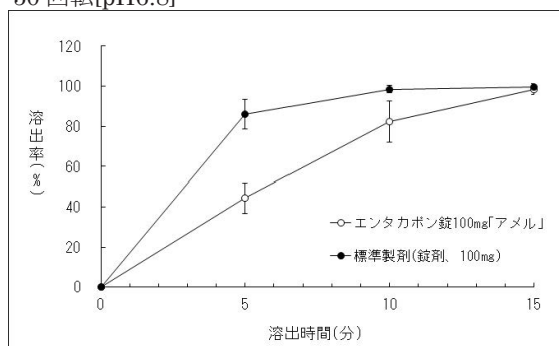
50 回転[pH1.2]



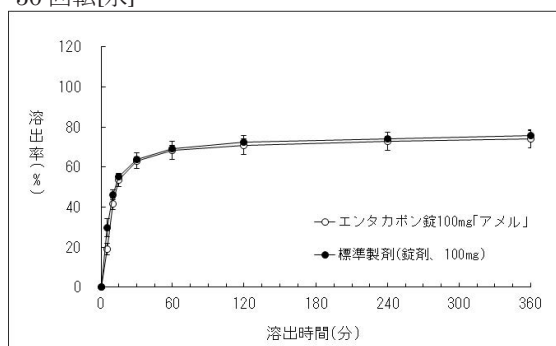
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH5.0]

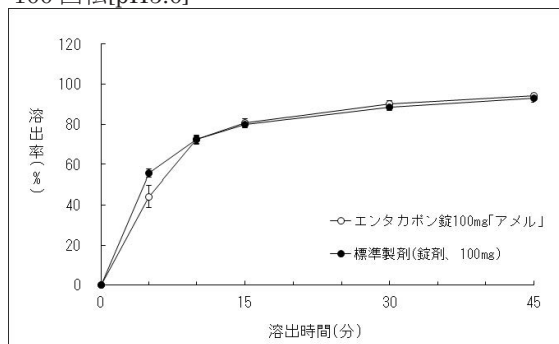


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	1/2の平均溶出率	10分	16.1	21.1	適合
			規定された試験時間	120分	32.0	29.3	適合
		pH5.0	40%付近	5分	35.2	23.7	適合
			85%付近	30分	83.9	83.8	適合
		pH6.8	85%以上	15分	99.5	98.6	適合
		水	1/2の平均溶出率	5分	29.7	19.1	適合
			規定された試験時間	360分	75.7	74.1	適合
	100	pH5.0	60%付近	5分	55.6	44.3	適合
			85%付近	30分	88.6	90.3	適合

(2) 溶出規格

エンタカポン錠 100mg「アメル」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。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
100 mg	50 rpm	0.05 mol/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	30 分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「日本薬局方エンタカポン錠」による
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

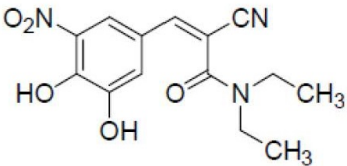
「日本薬局方エンタカポン錠」による
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

予想される類縁物質

類縁物質	構造式	根拠・由来
Z 体 (2Z)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-N,N-diethylprop-2-enamide		異性体 (USP Entacapone Related Compound A)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。

2. 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (5) 肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、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。〔「慎重投与」の項参照〕
- (6) 体重 40kg 未満の低体重の患者では、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ので、1回 200mg への増量は慎重に検討すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

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試験の概要：

該当しない

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：レボドパ(L-dopa)、セレギリン塩酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩、アマンタジン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

レボドパの代謝を担う酵素である COMT を阻害し、末梢でのレボドパの 3-O-メチルドパへの変換を遮断して、レボドパの血漿半減期と中枢神経系への到達量を増加させる。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾：

1.32±0.88 時間(健康成人男子にエンタカポン錠 100mg「アメル」を 1 錠を投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

エンタカポン製剤であるエンタカポン錠 100mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、エンタカポン錠 100mg「アメル」と標準製剤を健康成人男子 40 例(1 群 20 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 3 日間以上とする。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエンタカポンとして 100mg 含有するエンタカポン錠 100mg「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与する。 投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。飲水については、投与後より投与 4 時間後までは原則として絶飲水とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分、80 分、100 分、2、2.5、3、4、6 及び 8 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 5mL とした。
分析法	LC/MS/MS 法

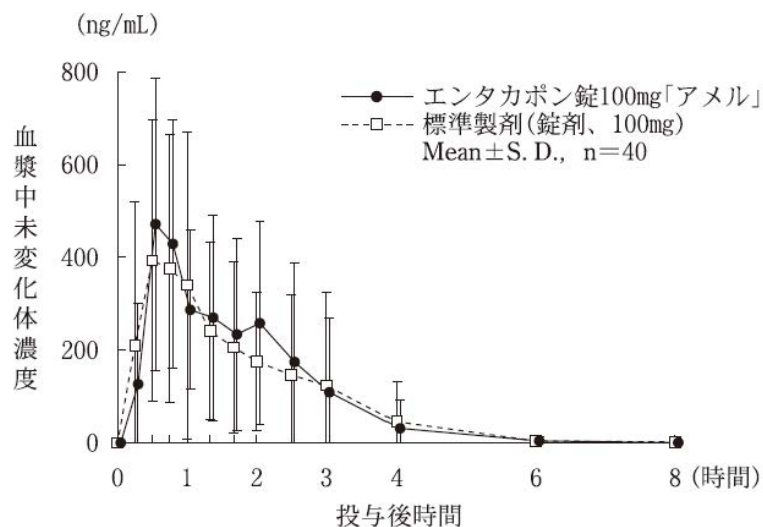
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→8) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エンタカポン錠 100mg「アメル」	839.88± 213.13	694.54± 258.59	1.32±0.88	1.25±2.74 (n=36)
標準製剤 (錠剤、100mg)	809.40± 192.52	683.90± 298.17	1.43±1.11	0.67±0.56 (n=33)

(Mean±S.D.,n=40)

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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→8)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.03)$	$\log(1.02)$
90%信頼区間	$\log(0.96) \sim \log(1.11)$	$\log(0.86) \sim \log(1.22)$



なお、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。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁵⁾ :

$1.39285 \pm 0.76306 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子にエンタカポン錠 100mg 「アメル」を 1 錠を投与した場合)

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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 :

該当資料なし

〈参考：ラット〉

動物実験(ラット)で母乳中へ移行するとの報告がある。

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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(「副作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (5) 肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、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。(「慎重投与」の項参照)
- (6) 体重 40kg 未満の低体重の患者では、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ので、1回 200mg への増量は慎重に検討すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。〕(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- (2) 褐色細胞腫の患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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(別名エピネフリン) ノルアドレナリン(別名ノルエピネフリン) 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	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。	セレギリン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	イストラデフィリンとの併用により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

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

- 1) 悪性症候群：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(CPK)上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全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) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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不全の発症に注意すること。
- 3) 突発的睡眠、傾眠：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。
- 4) 幻覚、幻視、幻聴、錯乱：幻覚、幻視、幻聴、錯乱があらわれることがあるので、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。
- 5) 肝機能障害：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ので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
	頻度不明
皮膚障害	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、多汗症
精神障害	激越、不眠症、悪夢、妄想、不安、病的性欲亢進
神経系障害	失神、回転性めまい、運動低下、ジスキネジー、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
胃腸障害	鼓腸、大腸炎、便秘、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
肝胆道系障害	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、 γ -GTP 増加
腎及び尿路障害	着色尿 ^{注2)} 、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	疲労、無力症、けん怠感、末梢性浮腫、口渇
筋骨格系障害	関節痛、筋痛、背部痛、筋痙攣
その他	細菌感染、血清鉄減少、CK（CPK）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

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で母乳中へ移行するとの報告がある。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、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。

処 置：

症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院を指示し、総合的な支持療法を行う。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

15. その他の注意

- (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。
- (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。
- (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。

16. その他

該当資料なし

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) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、エンタカポン錠 100mg 「アメル」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

（2）薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

（3）調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

PTP100 錠（10 錠×10）、バラ 500 錠

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミ箔

バラ包装：ポリエチレン瓶（ポリプロピレンキャップ）

PTP サイズ：10 錠ヒート 51×99(mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：コムタン錠 100mg（ノバルティスファーマ(株)）

同効薬：レボドパ(L-dopa)、セレギリン塩酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩、アマンタジン塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1998 年 9 月 16 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016 年 2 月 15 日

承認番号：22800AMX00298

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 6 月 17 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンタカポン錠 100mg 「アメル」	124985901	1169014F1013	622498501

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) グッドマン・ギルマン：薬理書 第12版, 廣川書店, 780 (2013)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

X Ⅲ. 備考

その他の関連資料

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。

(1) 粉砕

エンタカポン錠 100mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
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	うすい黄赤色の被膜及び黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	95.0 ～ 105.0%	100.6	98.9	98.9	99.2

※1. 3 回の平均値(%)

光(25±2℃、60±5%RH、120 万 lx・hr^{※1}、ポリセロ分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
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	うすい黄赤色の被膜及び黄色の粉末	変化なし	変化なし
定量法 ^{※2}	95.0 ～ 105.0%	100.6	98.9	99.9

※1. 1000 lx、50 日間

※2. 3 回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

エンタカポン錠100mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。