

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

抗パーキンソン剤

スタレボ®配合錠 L50

スタレボ®配合錠 L100

Stalevo® Combination Tablets

レボドパ／カルビドパ水和物／エンタカポン配合錠

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	スタレボ配合錠 L50：1 錠中レボドパ（日局）50mg、カルビドパ水和物（日局）5.4mg（カルビドパとして 5mg）、エンタカポン（日局）100mg を含有する スタレボ配合錠 L100：1 錠中レボドパ（日局）100mg、カルビドパ水和物（日局）10.8mg（カルビドパとして 10mg）、エンタカポン（日局）100mg を含有する
一般名	和名：レボドパ（JAN）／カルビドパ水和物（JAN）／エンタカポン（JAN） 洋名：Levodopa（JAN）／Carbidopa Hydrate（JAN）／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：2014 年 7 月 4 日 薬価基準収載年月日：2014 年 11 月 28 日 販売開始年月日：2014 年 12 月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：オリオンファーマ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	オリオンファーマ・ジャパン株式会社 コールセンター 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-8686-37 ホームページ：https://www.orionpharma.co.jp/

本 IF は 2024 年 12 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。

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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 I F 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 I F 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、I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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「X II. 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

I F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。I F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	IV-10. 容器・包装	7
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	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	(2) 包装	7
I-3. 製品の製剤学的特性	2	(3) 予備容量	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(4) 容器の材質	7
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-11. 別途提供される資料類	7
(1) 承認条件	2	IV-12. その他	7
(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	8
II-1. 販売名	3	V-1. 効能又は効果	8
(1) 和名	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋名	3	V-3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
II-2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和名（命名法）	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋名（命名法）	3	V-5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
II-3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
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	18
III. 有効成分に関する項目	4	(5) 患者・病態別試験	20
III-1. 物理化学的性質	4	(6) 治療の使用	21
(1) 外観・性状	4	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	21
(2) 溶解性	4	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	22
(3) 吸湿性	4	(7) その他	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4		
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(6) 分配係数	5	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
(7) その他の主な示性値	5	VI-2. 薬理作用	23
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	23
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
		(3) 作用発現時間・持続時間	25
IV. 製剤に関する項目	6		
IV-1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	26
(1) 剤形の区別	6	VII-1. 血中濃度の推移	26
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	30
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	31
IV-2. 製剤の組成	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	33
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	33
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	33
(3) 熱量	6	(3) 消失速度定数	33
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(4) クリアランス	33
IV-4. 力価	6	(5) 分布容積	33
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(6) その他	33
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(1) 解析方法	33
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	(2) パラメータ変動要因	34
IV-9. 溶出性	7		

VII-4.	吸収	34	(5) 生殖発生毒性試験	55
VII-5.	分布	34	(6) 局所刺激性試験	56
	(1) 血液－脳関門通過性	34	(7) その他の特殊毒性	56
	(2) 血液－胎盤関門通過性	34		
	(3) 乳汁への移行性	34	X. 管理的事項に関する項目	57
	(4) 髄液への移行性	34	X-1. 規制区分	57
	(5) その他の組織への移行性	35	X-2. 有効期間	57
	(6) 血漿蛋白結合率	35	X-3. 包装状態での貯法	57
VII-6.	代謝	35	X-4. 取扱い上の注意	57
	(1) 代謝部位及び代謝経路	35	X-5. 患者向け資材	57
	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	35	X-6. 同一成分・同効薬	57
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	X-7. 国際誕生年月日	57
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	35	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	57
VII-7.	排泄	36	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	57
VII-8.	トランスポーターに関する情報	36	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
VII-9.	透析等による除去率	36	X-11. 再審査期間	57
VII-10.	特定の背景を有する患者	36	X-12. 投薬期間制限に関する情報	57
VII-11.	その他	36	X-13. 各種コード	57
			X-14. 保険給付上の注意	57
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	37		
VIII-1.	警告内容とその理由	37	XI. 文献	58
VIII-2.	禁忌内容とその理由	37	XI-1. 引用文献	58
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	37	XI-2. その他の参考文献	59
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	37		
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	38	XII. 参考資料	60
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	39	XII-1. 主な外国での発売状況	60
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	39	XII-2. 海外における臨床支援情報	63
	(2) 腎機能障害患者	40		
	(3) 肝機能障害患者	40	XIII. 備考	67
	(4) 生殖能を有する者	40	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	67
	(5) 妊婦	40	(1) 粉碎	67
	(6) 授乳婦	40	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	67
	(7) 小児等	41	XIII-2. その他の関連資料	67
	(8) 高齢者	41		
VIII-7.	相互作用	41		
	(1) 併用禁忌とその理由	41		
	(2) 併用注意とその理由	42		
VIII-8.	副作用	45		
	(1) 重大な副作用と初期症状	46		
	(2) その他の副作用	47		
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	51		
VIII-10.	過量投与	52		
VIII-11.	適用上の注意	52		
VIII-12.	その他の注意	53		
	(1) 臨床使用に基づく情報	53		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	53		
IX.	非臨床試験に関する項目	54		
IX-1.	薬理試験	54		
	(1) 薬効薬理試験	54		
	(2) 安全性薬理試験	54		
	(3) その他の薬理試験	54		
IX-2.	毒性試験	54		
	(1) 単回投与毒性試験	54		
	(2) 反復投与毒性試験	54		
	(3) 遺伝毒性試験	55		
	(4) がん原性試験	55		

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
DCI	Dopa Decarboxylase Inhibitor	ドパ脱炭酸酵素阻害剤
DDC	Dopa Decarboxylase	ドパ脱炭酸酵素
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
PT	Preferred term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
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

スタレボ配合錠は、ドパミンの前駆体である「レボドパ」、末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害剤 (dopa decarboxylase inhibitor、以下、DCI) である「カルビドパ」、及び末梢性カテコール-*O*-メチル基転移酵素 (catechol-*O*-methyltransferase、以下、COMT) 阻害剤である「エンタカボン」の3成分の配合剤である。本剤は、wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者の治療において、1 剤でレボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカボン単剤を併用した場合と同等の臨床効果を得ること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、レボドパの末梢での代謝を阻害して中枢への移行を高める目的で、カルビドパ、ベンセラジドなどの DCI との配合剤が広く用いられている。治療開始当初はレボドパの効果は安定して持続するが、長期治療では病態の進行に伴って次第にドパミン神経のレボドパあるいはドパミンの保持能力が低下するため、レボドパの効果持続時間が短縮し、次回服用前にレボドパの効果が消失する wearing-off 現象が認められるようになる。この wearing-off 現象に対する治療法として、エンタカボンが開発され、国内では 2007 年に承認されている。エンタカボンは、レボドパの末梢での代謝を阻害し、レボドパの脳内へのより効果的な移行を目的として使用される。エンタカボンは、日本神経学会が定めた「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」で、wearing-off 現象に対する治療薬として唯一の推奨グレード A (強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる) と位置付けられ、エンタカボンと、レボドパ・DCI 配合剤との併用は wearing-off 現象の治療には欠かせない組み合わせとなっている。一方、疾患の進行とともに wearing-off 現象の治療が困難になる患者も存在し、そのような患者では、頻回なレボドパ投与、1 日の服用錠数の増加に加え、嚥下障害も治療上の課題となる。

これらのことから、エンタカボン単剤を服用中の患者では、本剤に切り替えることにより、wearing-off 現象の 1 回の治療での服薬錠数を減らすことができるため、嚥下負担の軽減が期待できる。また、より確実にレボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカボンの同時服薬が可能となり、wearing-off 現象の治療をより適切に行うことが期待されている。国内では、日本神経学会より本剤の開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出され、医療上の必要性が高い薬剤として、厚生労働省から開発要請がなされた (平成 24 年 4 月 6 日付 医政研発 0406 第 1 号及び薬食審査発 0406 第 1 号)。海外においては、レボドパ・カルビドパ・エンタカボンの各成分の含量の異なる配合剤が既に開発され、2003 年 6 月に米国で最初の承認が得られた。スタレボ配合錠は米国、EU 各国及びスイスなどで販売されており、Orion Pharma 社及び Novartis Pharma 社が製造販売承認を有している。

国内においては、2014 年 7 月にパーキンソン病[レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められる場合]を効能又は効果として承認された。

本剤の再審査期間はコムタン錠 (エンタカボン単剤製剤) の再審査期間の残余期間であり、再審査期間中の本剤及びコムタン錠の安全性及び有効性に関する情報が評価された結果、2018 年 12 月 5 日に本剤について薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

I-2. 製品の治療学的特性

(1) 治療学的特性

- 1) 本剤はレボドパ、カルビドパ及びエンタカボンの配合剤であり、レボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカボン単剤の 2 剤と併用する場合と同等の有効性・安全性が得られる。(「VII.薬物動態に関する項目」を参照すること。)
- 2) 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.臨床成績 (4) 検証的試験」を参照すること。)

	<p>3) 国内開発時においては、本剤のパーキンソン病患者における安全性情報は得られていない。 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、抑うつ、肝機能障害、溶血性貧血、血小板減少、閉塞隅角緑内障が報告されている。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）</p>										
I -3. 製品の製剤学的特性	<p>1) レボドパ、カルビドパ、エンタカポンの 3 成分を 1 剤にした配合剤であることから、1 回あたりの服用錠数を減らすことができ、パーキンソン病患者の嚥下負担を軽減できる。（「Ⅴ-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」を参照すること。）</p> <p>2) エンタカポンとレボドパ・カルビドパ配合剤を確実に同時服用することが可能で、より適切に wearing-off 現象の治療を行うことができる。（「Ⅴ-5.臨床成績」を参照すること。）</p>										
I -4. 適正使用に関して周知すべき特性	<table border="1"> <tr> <td>適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等</td><td>有無</td></tr> <tr> <td>医薬品リスク管理計画（RMP）</td><td>無</td></tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動として 作成されている資材</td><td>無</td></tr> <tr> <td>最適使用推進ガイドライン</td><td>無</td></tr> <tr> <td>保険適用上の留意事項通知</td><td>無</td></tr> </table>	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	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
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										
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										
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

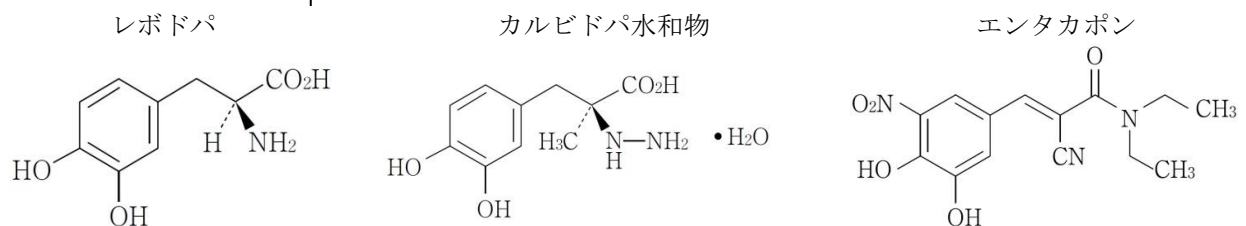
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名
スタレボ®配合錠 L50
スタレボ®配合錠 L100
- (2) 洋名
Stalevo®Combination Tablets L50
Stalevo®Combination Tablets L100
- (3) 名称の由来
Stabilized Levodopa

Ⅱ-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
レボドパ (JAN)
カルビドパ水和物 (JAN)
エンタカポン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Levodopa (JAN)
Carbidopa Hydrate (JAN) 、carbidopa (INN)
Entacapone (JAN)
- (3) ステム
Levodopa、Carbidopa : ドパミン受容体作動薬 -dopa
Entacapone : 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

	分子式	分子量
レボドパ	$C_9H_{11}NO_4$	197.19
カルビドパ水和物	$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$	244.24
エンタカポン	$C_{14}H_{15}N_3O_5$	305.29

Ⅱ-5. 化学名 (命名法) 又は本質

レボドパ :
3-Hydroxy-L-tyrosine (IUPAC)

カルビドパ水和物 :
(2*S*)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate (IUPAC)

エンタカポン :
(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N,N*-diethylprop-2-enamide (IUPAC)

Ⅱ-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

治験番号 : ELC200

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

レボドパ：白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

カルビドパ水和物：白色～帯黄白色の粉末である。

エンタカポン：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

レボドパ：ギ酸に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶け、飽和水溶液の pH は 5.0～6.5 である。

各種液性での溶解性 (37℃)

液性	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
pH 1.0	35.81	やや溶けやすい
pH 2.4	6.27	溶けにくい
pH 4.0	4.87	溶けにくい
pH 7.4	5.05	溶けにくい

カルビドパ水和物：メタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

各種液性での溶解性 (37℃)

液性	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
pH 1.0	28.45	やや溶けにくい
pH 2.4	2.99	溶けにくい
pH 4.0	1.99	溶けにくい
pH 7.4	3.19	溶けにくい

エンタカポン：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 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
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)

液性	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
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

レボドパ：該当資料なし

カルビドパ水和物：該当資料なし

エンタカポン：35℃・75%RH で 15 ヶ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

レボドパ：約 275℃ (分解)

カルビドパ水和物：約 197℃ (分解)

エンタカポン：163℃

(5) 酸塩基解離定数

レボドパ：該当資料なし
カルビドパ水和物：該当資料なし
エンタカポン：pKa=4.42～4.67

(6) 分配係数

レボドパ：該当資料なし
カルビドパ水和物：該当資料なし
エンタカポン：

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

(7) その他の主な示性値

レボドパ：
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-11.5～-13.0°（乾燥後、2.5g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm）
吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (280nm)：136～146（乾燥後、0.03g、0.001mol/L 塩酸試液、1,000mL）
溶液の液性 pH 5.0～6.5（飽和水溶液）

カルビドパ水和物：
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-21.0～-23.5°（1g、塩化アルミニウム（Ⅲ）試液、100mL、100mm）

エンタカポン：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

レボドパ：該当資料なし
カルビドパ水和物：該当資料なし
エンタカポン：

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存 試験	25℃/60%RH	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	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 1,346W・h/m ²	規格内

測定項目：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

有効成分の確認試験法

レボドパ：日本薬局方のレボドパの確認試験に準ずる。
カルビドパ水和物：日本薬局方のカルビドパ水和物の確認試験に準ずる。
エンタカポン：日本薬局方のエンタカポンの確認試験に準ずる。

有効成分の定量法

レボドパ：日本薬局方のレボドパの定量法に準ずる。
カルビドパ水和物：日本薬局方のレボドパの定量法に準ずる。
エンタカポン：日本薬局方のエンタカポンの定量法に準ずる。







IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

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

スタレボ 配合錠L50	性状	灰赤色～赤褐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：11.6mm、短径：6.6mm、厚さ：4.5mm、 質量：0.276g
スタレボ 配合錠 L100	性状	灰赤色～赤褐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：5.0mm、 質量：0.353g

(3) 識別コード

スタレボ配合錠 L50 : 50
スタレボ配合錠 L100 : 100

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

スタレボ配合錠 L50 : 1 錠中レボドパ（日局）50mg、カルビドパ水和物（日局）5.4mg（カルビドパとして 5mg）、エンタカポン（日局）100mg を含有する。
スタレボ配合錠 L100 : 1 錠中レボドパ（日局）100mg、カルビドパ水和物（日局）10.8mg（カルビドパとして 10mg）、エンタカポン（日局）100mg を含有する。

トウモロコシデンプン、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ヒプロメロース、白糖、グリセリン、ポリソルベート 80、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

IV-9. 溶出性

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

(2) 包装

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

IV-11. 別途提供される資料類

IV-12. その他

原薬及び製剤由来の類縁物質、分解物が混入する可能性がある。
主な類縁物質を以下に示す。

カルビドパ水和物由来：メチルドパ
エンタカポン由来：(Z)-OR-611

スタレボ配合錠 L50・L100 の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP/アル ミ袋	36ヵ月	36ヵ月まで規格内
中間的試験	30℃/65%RH		12ヵ月	12ヵ月まで規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	6ヵ月まで規格内
光安定性試験	D65ランプ	無包装	≥120万lux・h ≥200W・h/m²	スタレボ配合剤L50でカルビドパ水和物由来の類縁物質の増加を認めたが規格の範囲内であった

測定項目：性状（外観）、確認試験、類縁物質、溶出性、含量等
確認試験：光安定性試験では未実施

該当しない

該当しない

レボドパ・カルビドパ水和物
試験法：回転バスケット法
試験液：溶出試験第1液、900mL
回転数：毎分 50 回転

エンタカポン
試験法：回転バスケット法
試験液：pH5.5 リン酸塩緩衝液、900mL
回転数：毎分 100 回転

該当しない

〈スタレボ配合錠 L50〉 100 錠 [10 錠（PTP）×10]
〈スタレボ配合錠 L100〉 100 錠 [10 錠（PTP）×10]

該当しない

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

該当しない

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

パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められる場合〕

(解説)

本剤はレボドパ・カルビドパ・エンタカポンの 3 成分を含む配合剤である。本剤と、レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポン単剤の併用との生物学的同等性試験を実施したところ、レボドパ及びカルビドパについては、生物学的同等性が確認され、エンタカポンについては、生物学的同等性が推定可能な結果が得られた。この試験結果から、本剤はレボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカポン単剤による既存治療と同様に、wearing-off 現象の認められるパーキンソン病患者に対する有効性を有すると考えられる。よって、レボドパ・カルビドパ配合剤による治療を行っても wearing-off 現象が認められるためにエンタカポンの併用投与が行われている患者又は併用投与が必要と判断された患者に対してのみ、on 時間の延長を目的として本剤による治療を行うこと。本剤はレボドパを含有する配合剤であり、パーキンソン病患者の治療に用いられるが、本剤にはエンタカポンが含まれているため、本剤を用いてレボドパ治療を開始することのないよう注意が必要である。

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 原則として、本剤はレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与を行っている患者に対し、既存治療に替えて使用する。
- 5.2 レボドパ・カルビドパ投与による治療（少なくともレボドパとして 1 日 300mg）において wearing-off 現象が認められる患者への本剤の使用は、1 日総レボドパ量が 600mg 以下であり、ジスキネジーを有しない場合とし、エンタカポンの併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

(解説)

- 5.1 本剤はレボドパ・カルビドパ・エンタカポンの 3 成分を含む配合剤であり、レボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカポン単剤の併用と同様の有効性、安全性を有すると考えられる。よって原則としてこの併用療法を実施中の患者に対して、既存治療に替えて本剤による治療を行うこと。
- 5.2 エンタカポンを併用せずレボドパ・カルビドパ配合剤による治療を行っている患者に対して本剤による治療を行った場合には、エンタカポンを配合する本剤への切り替えにより用量調節（エンタカポンの中止やレボドパの減量など）が必要となる場合やジスキネジーの発現の可能性がある。そのため、エンタカポンを併用していない患者に対して既存治療に替えて本剤による治療を行う場合には、これらが生じるリスクを考慮し、本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
また、国内のエンタカポン後期第Ⅱ相試験では、エンタカポン追加後レボドパ減量を要する有害事象が報告された患者の多くは、エンタカポン追加前よりジスキネジーを有している患者であったこと、エンタカポンの海外臨床試験では、ジスキネジーを有しない患者に比べ有する患者で、エンタカポン追加後にレボドパの減量を要した患者の割合が高かったことから、ジスキネジーを有しない場合に本剤への切り替えを考慮するよう注意を喚起した。さらに、エンタカポンの海外臨床試験では 1 日総レボドパ量が 600mg 未満に比べ 600mg 以上の患者で、エンタカポン追加後にレボドパを減量した患者の割合が高かったことから、1 日総レボドパ量が 600mg 以下の場合に本剤への切り替えを考慮するよう注意を喚起した。併せて、国内のエンタカポン後期第Ⅱ相試験ではレボドパ 1 日投与量 300mg 以上で治療している患者を対象としていたことから、本剤に切り替える場合には、1 日 300mg 以上のレボドパ用量で治療しても wearing-off 現象が認められる患者のみを対象とするよう注意を喚起した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50mg/5mg/100mg～200mg/20mg/200mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。

なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500mg、総カルビドパ量として 150mg、総エンタカポン量として 1,600mg を超えないこと。また、投与回数は 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

本剤の用法及び用量は、エンタカポン単剤の用法及び用量を参考に設定した。エンタカポン単剤の承認用法・用量では、「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。」とされていることから、1 回あたりの投与可能な用量として本剤 2 錠（エンタカポンとして 200mg）とした。本剤に配合されるレボドパ、カルビドパ、エンタカポンの 1 日総投与量は、国内のエンタカポン単剤（1 日最大 1,600mg）、レボドパ・カルビドパ配合剤（1 日最大 1,500/150mg）の 1 日最大用量に基づいて設定した。

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 既存治療から本剤への切り替え

7.1.1. レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与が行われている場合

本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量及びエンタカポン用量は、既存治療における各々の用量と一致させること。本剤 2 錠への切り替えは、既存治療において 1 回エンタカポン用量が 200mg であり、レボドパ用量が一致する場合にのみ行うこと。

7.1.2. レボドパ・カルビドパの投与が行われ、エンタカポンは併用されていない場合

(1) エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、エンタカポンが併用されていない患者では、本剤の投与開始により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、本剤の用量を調節する又は切り替え前の治療に戻すなど適切な処置を行うこと。

(2) 本剤投与へ切り替える際の 1 回レボドパ用量は、既存治療における用量と一致させること。エンタカポンの通常用量は 1 回 100mg であることから、必ず本剤 1 回 1 錠へ切り替えること。

7.2 本剤による治療中

7.2.1 用量の調節が必要な場合には、1 回用量を調節するほか、投与間隔や投与回数の変更及び必要に応じてレボドパ製剤とエンタカポンの併用による調節も考慮すること。レボドパ製剤又はエンタカポン単剤を追加する必要がある場合には、本剤との組合せによる治療が適切であるか慎重に検討すること。

7.2.2 本剤に他のレボドパ製剤を追加する場合でも、1 日総レボドパ量は 1,500mg を超えないこと。

7.2.3 エンタカポンの 1 回最大用量は 200mg であり、1 回あたり本剤 2 錠を超えて投与しないこと。また、本剤 1 錠にエンタカポン単剤を追加する場合にもエンタカポンとしての投与量は 1 回 200mg までとし、1 日総エンタカポン量は 1,600mg を超えないこと。

7.2.4 1 回エンタカポン用量を 200mg に増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、1 回 200mg への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 1 回エンタカポン用量を減量するなど適切な処置を行うこと。

7.2.5 肝障害のある患者では、やむを得ず 1 回エンタカポン用量を 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 参照]

7.2.6 体重 40kg 未満の低体重の患者では、エンタカポンの 1 回 200mg への増量は慎重に検討すること。[9.1.9 参照]

7.3 本剤中止時

7.3.1 本剤からエンタカポンを併用しないレボドパ・カルビドパによる治療に切り替える場合には、パーキンソン病症状が十分にコントロールされるよう、必要に応じてレボドパ増量等も考慮すること。

(解説)

7.1 既存治療から本剤へ切り替える際の注意

7.1.1 レボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用投与による既存治療が行われている場合

生物学的同等性試験より、本剤と同用量の既存治療（レボドパ・カルビドパ配合剤、エンタカポン単剤）は生物学的に同等であると推定可能な結果が得られたことから、既存治療と同等の効果をj得るためには、1回あたりのレボドパ用量及びエンタカポン用量を既存治療と一致させることが重要であると考え注意を喚起した。また、本剤1錠に含有されるエンタカポンは100mgであるため、既存治療において1回200mgのエンタカポンが投与されている患者では、エンタカポン用量を一致させるために本剤を1回2錠投与する可能性があるが、同時に既存治療におけるレボドパ用量と本剤へ切り替える際のレボドパ用量も一致させることが重要であると考え注意を喚起した。

7.1.2 レボドパ・カルビドパの投与による既存治療が行われ、エンタカポンは併用されていない場合

- (1) エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、本剤への切替え前にエンタカポンが併用されていない患者では、本剤の投与開始により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。そのため、本剤の投与開始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あらわれた場合は、本剤の用量を調節する、あるいは本剤投与前の既存治療に戻すなどの適切な処置を行うこと。
- (2) 既存治療から本剤へ切り替える場合には、既存治療における1回レボドパ用量と同じ用量で本剤へ切り替えることで、エンタカポンを併用した場合と同等の効果が得られると考えられる。既存治療から本剤へ切り替える場合には、レボドパ用量が一致していることを必ず確認すること。また、レボドパ・カルビドパ配合剤とエンタカポンの併用においても、エンタカポンの通常用量は1回100mgであることから、必ず本剤1回1錠へ切り替えること。

7.2 本剤による治療中

7.2.1 ドパミン作動性の副作用の発現等により、レボドパやエンタカポンの用量調節が必要となる場合は、本剤の1回用量を調節するほか、投与間隔や投与回数の変更など適切な処置を行うこと。さらに、本剤は配合剤であるためレボドパ・カルビドパの用量のみの変更やエンタカポンの用量のみの変更が必要な場合には、他のレボドパ製剤やエンタカポン単剤を組み合わせる使用jする可能性がある。本剤を含めた服薬の組み合わせが複雑になってしまう場合には、正確に服薬されない可能性があるため、組み合わせによる治療のリスクとベネフィットを検討の上、本剤による治療が適切かどうか慎重に判断すること。

7.2.2 レボドパ・カルビドパ配合剤における1日最大用量は1,500mgであるため、本剤の他に、他のレボドパ製剤を併用する場合でも、1日総レボドパ量が1,500mgを超えないように注意すること。

7.2.3 エンタカポン国内臨床試験では、エンタカポンの1日最高用量は1回200mg、1日8回投与までと規定しており、それを超える用量の有効性及び安全性は確立していない。1日総エンタカポン量が1,600mgを超えないように注意すること。

7.2.4 エンタカポン国内長期投与試験において、1回あたりのエンタカポン用量を200mgに増量後1週間以内にジスキネジーのため投与中止となった症例が報告されている。1回エンタカポン用量を200mgへ増量する際は慎重に検討し、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1回エンタカポン用量を減量する等適切な処置を行うこと。

7.2.5 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を経口投与したときのAUC及びCmaxは、健康成人の約2倍であったことから、やむを得ず1回エンタカポン用量を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。

7.2.6 エンタカポン国内臨床試験において、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）の発現率がプラセボ群及びエンタカポン1回100mg投与群と比較して高く、体重40kg以上の患者にエンタカポン1回200mgを投与した場合のジスキネジー発現率と比較しても高かったため、エンタカポンを1回200mgへ増量する際は、慎重に検討

すること。（「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」の項参照）

7.3 本剤中止時

エンタカポンはレボドパの生物学的利用率を高めるため、本剤からエンタカポンを含有しないレボドパ・カルビドパ配合剤へ切り替えた場合には、**wearing-off** 現象の発現などの症状悪化が想定される。本剤からエンタカポンを併用しないレボドパ・カルビドパによる治療に切り替える場合には、パーキンソン病症状が十分にコントロールされるよう、必要に応じてレボドパ増量等も考慮すること。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内	第Ⅰ相試験	B1101	日本人健康成人男性 64例			◎	生物学的同等性試験
		B1102	日本人健康成人男性 64例			◎	生物学的同等性試験
	第Ⅱ相試験	1201	wearing-off現象を有する 日本人パーキンソン病患者 22例	○	○		エンタカポン 単剤の試験
		1203	wearing-off現象を有する 日本人パーキンソン病患者 341例	○	○		エンタカポン 単剤の試験
	長期投与 試験	1202	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 21例	○	○		エンタカポン 単剤の試験
		1204	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 77例	○	○		エンタカポン 単剤の試験
海外	第Ⅲ相b 試験	2939098	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 52例	○	○		臨床的有効性 試験
		2939103	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 176例	○	○		臨床的有効性 試験
		US02	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 169例	○	○		臨床的有効性 試験
	第Ⅲ相試験	33	wearing-off現象を有する パーキンソン病患者 171例	○	○		エンタカポン 単剤、検証的 試験

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

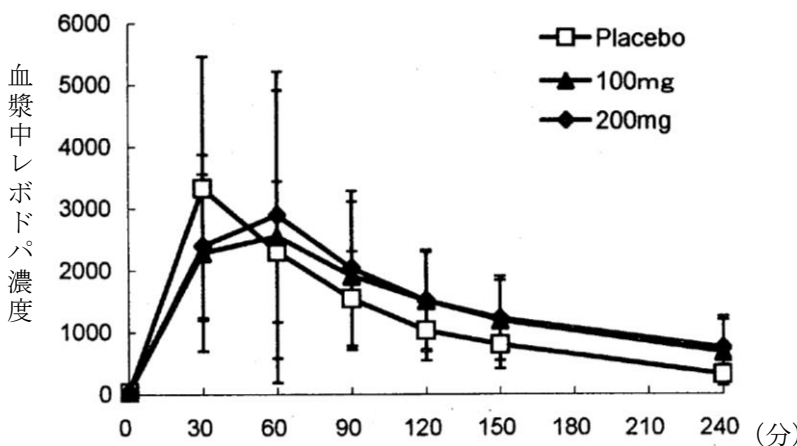
該当なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

エンタカポン単剤の用量探索試験結果が参照可能である。

試験名	日本人における二重盲検クロスオーバー法による用量探索試験（国内1201試験） ⁴⁾																				
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、単回投与クロスオーバー法による二重盲検																				
対象	Wearing-off現象を有する日本人パーキンソン病患者																				
試験方法	エンタカポン100mg、200mg又はプラセボを朝第1回目のレボドパ・DCI配合剤と同時に単回投与した。																				
主要評価項目	Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者に対するエンタカポンの臨床推奨用量を、エンタカポン単回投与のレボドパ血中動態に及ぼす効果、安全性並びに臨床効果を指標として検討する。																				
結果	<p>(1) 主要評価項目</p> <p>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。</p> <div><p>(ng/mL)</p><p>血漿中レボドパ濃度</p><p>0 30 60 90 120 150 180 210 240 (分)</p><p>—□— Placebo —▲— 100mg —◆— 200mg</p><p>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)</p><table><thead><tr><th></th><th>Tmax (h)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>AUC₀₋₄ (ng・h/mL)</th><th>T_{1/2} (h)</th></tr></thead><tbody><tr><td>プラセボ</td><td>0.61±0.26</td><td>3,699±1,777</td><td>5,181±2,196</td><td>1.19±0.20</td></tr><tr><td>100mg</td><td>1.08±0.66</td><td>3,488±2,337</td><td>5,869±2,794</td><td>1.58±0.49 *1</td></tr><tr><td>200mg</td><td>0.95±0.83</td><td>3,529±2,082</td><td>6,244±2,979</td><td>1.80±1.00 *1</td></tr></tbody></table><p>平均値±標準偏差 n=22 *1: n=20</p></div> <p>(2) 安全性</p> <p>有害事象はプラセボ投与時に17例（70.8%）39件、エンタカポン100mg投与時に18例（78.3%）37件、エンタカポン200mg投与時に19例（79.2%）53件発現し、総件数は129件であった。このうち、発現頻度の高かった事象としてジスキネジーNEC*、血圧低下、心拍数減少、傾眠等が認められたものの、これらの事象はプラセボ投与時でも認められた。プラセボ投与時に対し、100、200mg投与時に多く認められた有害事象は、心拍数減少、尿変色、傾眠、心拍数増加であった。</p> <p>129件の有害事象のうち、エンタカポンとの因果関係を否定できない有害事象（副作用）は合計109件発現し、プラセボ投与時で30件、100mg投与時で35件、200mg投与時で44件であった。主な事象はジスキネジーNEC*、血圧低下であった。これらの事象はプラセボ、エンタカポン100mg又は200mg投与時に同程度みられた。</p> <p>*NEC（not elsewhere specified）は特定できないその他の事象</p>		Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)	プラセボ	0.61±0.26	3,699±1,777	5,181±2,196	1.19±0.20	100mg	1.08±0.66	3,488±2,337	5,869±2,794	1.58±0.49 *1	200mg	0.95±0.83	3,529±2,082	6,244±2,979	1.80±1.00 *1
	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)																	
プラセボ	0.61±0.26	3,699±1,777	5,181±2,196	1.19±0.20																	
100mg	1.08±0.66	3,488±2,337	5,869±2,794	1.58±0.49 *1																	
200mg	0.95±0.83	3,529±2,082	6,244±2,979	1.80±1.00 *1																	
まとめ	エンタカポン100及び200mg単回投与は、wearing-off現象に対する有効かつ安全な薬剤となり得る可能性が示唆された。																				

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

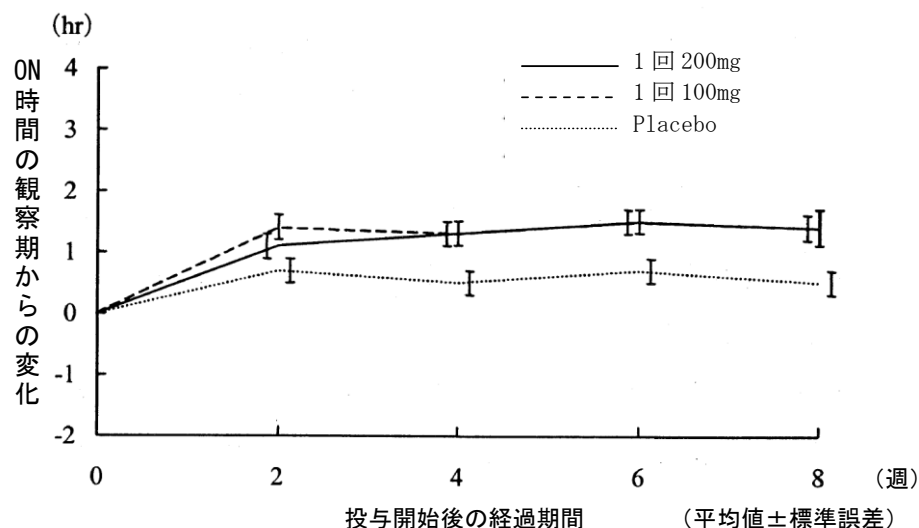
<参考>

レボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド配合錠と併用時のエンタカポン単剤の臨床試験結果が参照可能である。

①エンタカポン単剤の承認時までに実施した二重盲検比較試験（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 (DCI) 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、動けると感じるレボドパ薬効発現時間) 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、エンタカポン 100mg 投与群で 52.2% (59/113 例) 及びエンタカポン 200mg 投与群で 72.8% (83/114 例) であった。主な副作用は、エンタカポン 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)、エンタカポン 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 100mg98例	エンタカポン 200mg88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 外国人パーキンソン病患者を対象に、レボドパ・DCI 配合剤とエンタカポンの併用から本剤に切り替えた 2939098 試験、及びレボドパ・DCI 配合剤から本剤に切り替えた 2939103 試験並びに US02 試験の結果が参照可能である。

試験名	海外臨床第Ⅲ相 b 試験（2939103 試験） ⁵⁾																								
試験デザイン	非盲検、ランダム化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較																								
対象	Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者																								
主な登録基準	・レボドパ・DCI 配合剤で wearing-off 現象を有する特発性パーキンソン病患者 ・Motor Flucutation Questionnaire で 1 回以上「はい」と回答した患者 ・Hoehn&Yahr（on 時）重症度スコアがⅠ～Ⅲ度の患者 ・1 日 3～6 回投与の標準レボドパ・DCI 配合剤で治療中の患者。加えて、徐放性レボドパ・DCI 配合剤を使用している場合は、1 日 1 回までの投与は可とする。 ・ベースラインの前 6 週間以内にレボドパ・DCI 配合剤、及びその他のパーキンソン病治療薬[アマンタジン、抗コリン剤、ドパミン受容体刺激薬（アポモルヒネは除く）、又はセレギリン 10mg/日]に変更のない患者																								
試験方法	2 週間の導入期、6 週間の治療期、及び 2 週間の追跡調査期の 3 期で構成され、治療期にレボドパ・DCI 配合剤から本剤に切り替える群とレボドパ・DCI 配合剤治療にエンタカポンを追加する群のいずれかにランダム化し、非盲検で 6 週間投与した。治療期のレボドパの 1 日投与量は、被験者の臨床症状によって調整可能とした。 本剤（レボドパ/カルビドパ/エンタカポン） 50/12.5/200mg、100/25/200mg、150/37.5/200mg、又は既治療のレボドパ・DCI 配合剤にエンタカポン 200mg を経口投与																								
主要評価項目	投与 6 週時の被験者評価による治療成功率																								
副次評価項目	・投与 6 週時の医師評価による治療成功率 ・投与 6 週時の被験者評価による CGI-C スコア ・ベースライン及び 6 週時の Motor Fluctuation Questionnaire による評価 ・ベースライン及び 6 週時の UPDRS 重症度分類（PartⅢ） ・各評価時点（ベースライン及び 6 週時）における 1 日レボドパ総投与量（mg）及び投与回数																								
追加評価項目	・治療に対する被験者の嗜好性 ・VAS（visual analogue scale）による生活の質（quality of life：QOL）及びその他の質問（最終評価時又は追跡調査期間）																								
結果	<p>(1) 主要評価項目 被験者評価による治療成功率は両投与群間に有意な差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">被験者評価による治療成功率（n=176）</p> <table><tr><td>治療成功率</td><td>エンタカポン群 （n=94）</td><td>本剤 （n=82）</td></tr><tr><td>成功</td><td>76%（n=71）</td><td>73%（n=60）</td></tr><tr><td>成功せず</td><td>23%（n=23）</td><td>27%（n=22）</td></tr></table> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 投与 6 週時の医師評価による治療成功率 医師評価による治療成功率は本剤群で 79%（65 例）、エンタカポン群で 79%（74 例）であった。投与群間差（本剤-エンタカポン群）は 0.00 でその 95%信頼区画は（-0.12、0.12）であり、両投与群間に有意な差は認められなかった（p=0.9607、ロジスティック回帰分析）</p> <p>2) 投与 6 週時の被験者評価による CGI-C スコア 本剤及びエンタカポン群の両群でベースラインより改善していた。</p> <p style="text-align: center;">被験者による CGI-C 評価（n=176）</p> <table><tr><td></td><td>エンタカポン群 （n=94）</td><td>本剤 （n=82）</td></tr><tr><td>Improved</td><td>29%（n=27）</td><td>30%（n=25）</td></tr><tr><td>Much improved</td><td>41%（n=39）</td><td>30%（n=25）</td></tr><tr><td>Very much improved</td><td>4%（n=4）</td><td>12%（n=10）</td></tr><tr><td>Total</td><td>74%（n=70）</td><td>72%（n=60）</td></tr></table> <p>3) ベースライン及び6週時のMotor Fluctuation Questionnaire 運動症状の日内変動が消失した被験者の割合は、投与 6 週時では本剤で 36%、エンタカポン群で 27%であった。また、6 週時運動症状の日内変動の変化は、本剤の 87%、エンタカポン群の 81%で改善したと評価した。</p> <p>4) UPDRS（PartⅢ） PartⅢの合計スコアの変化量は、6 週時において本剤及びエンタカポン群の両群でベースラインより減少（改善）したが、投与群間で有意な差はみられなかった。</p>	治療成功率	エンタカポン群 （n=94）	本剤 （n=82）	成功	76%（n=71）	73%（n=60）	成功せず	23%（n=23）	27%（n=22）		エンタカポン群 （n=94）	本剤 （n=82）	Improved	29%（n=27）	30%（n=25）	Much improved	41%（n=39）	30%（n=25）	Very much improved	4%（n=4）	12%（n=10）	Total	74%（n=70）	72%（n=60）
治療成功率	エンタカポン群 （n=94）	本剤 （n=82）																							
成功	76%（n=71）	73%（n=60）																							
成功せず	23%（n=23）	27%（n=22）																							
	エンタカポン群 （n=94）	本剤 （n=82）																							
Improved	29%（n=27）	30%（n=25）																							
Much improved	41%（n=39）	30%（n=25）																							
Very much improved	4%（n=4）	12%（n=10）																							
Total	74%（n=70）	72%（n=60）																							

	<p>5) 1 日レボドパ総投与量 (mg) 及び投与回数 レボドパ 1 日平均投与量 (mg) 及び投与回数に有意な変化はなかった。</p> <p>(3) 追加評価項目</p> <p>1) Health Economic Questionnaire ほとんどの被験者は、2 種類の別々の錠剤による治療よりも配合剤 (本剤) による治療がよいと回答した。</p> <p>2) VAS による QOL 本剤での VAS による QOL スコアの平均値は、追加調査期 (レボドパ・DCI 配合剤とエンタカポンを併用) と比較し、治療期 (本剤治療) で高かった。</p> <p>(4) 安全性 有害事象は 55%の被験者で認められ、そのうち投与を中止したのは 5% (8/177 例) であった。PT 別で比較的良好とみられた有害事象 (いずれかの群で発現率が 3%以上) は、悪心 (本剤 14%、エンタカポン群 9%、以下同順)、下痢 (7%、7%)、ジスキネジー (7%、3%)、尿検査異常 (5%、4%)、浮動性めまい (4%、3%)、インフルエンザ様症状 (7%、0%)、背部痛 (1%、4%)、及び不眠症 (4%、2%) であった。有害事象発現例の 75%は軽度、24%は中等度、1%が重度であった。</p>
<p>まとめ</p>	<p>本剤の投与により、レボドパ・DCI 配合剤とエンタカポン錠の併用時と同等の有効性が示された。また、本剤への切り替えは容易であり、用量調整を要した被験者はごく少数であった。本剤の投与により未知の有害事象は確認されず、本剤の安全性プロファイルはレボドパ・DCI 配合剤とエンタカポンの併用時と同等と考えられた。</p>

試験名	外国臨床第Ⅲ相 b 試験（2939098 試験） ⁶⁾																																																
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照																																																
対象	パーキンソン病患者																																																
主な登録基準	・ 特発性パーキンソン病患者 ・ 1 日 3～6 回投与の標準レボドパ・DCI 配合剤の効果を延長させるためにエンタカポンを併用している患者 ・ 35～75 歳の患者																																																
試験方法	コントロール期にレボドパ・DCI 配合剤及びエンタカポンを 4 週間併用投与した後、治療期に本剤に切り替え、4 週間投与した。治療期を完了後、追跡調査期でコントロール期に投与したレボドパ・DDCI 配合剤及びエンタカポンを 2 週間併用した。 コントロール期：レボドパ・DCI 配合剤＋エンタカポン、1 日 3～6 回経口投与 治療期：本剤（レボドパ/カルビドパ/エンタカポン）50/12.5/200mg、100/25/200mg、150/37.5/200mg、1 日 3～6 回経口投与 なお、コントロール期及び治療期では、レボドパの追加投与（1 日 1 回）を可とした。																																																
主要評価項目	治療に対する被験者の嗜好性																																																
主な副次評価項目	・ 医師及び被験者評価による治療成功率 ・ Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part I～IV ・ 1 日の平均レボドパ投与量																																																
追加評価項目	被験者による治療特性の評価																																																
結果	<p>(1) 主要評価項目 ITT では、「本剤による治療がよい」と回答した被験者の割合は 54%であり、「従来のレボドパ・DCI 配合剤とエンタカポンの治療がよい」と回答した被験者の割合（31%）と比べて高かった（$p=0.162$、比例オッズモデル解析）。「違いはない」と回答した被験者の割合は 15%であった。</p> <p>(2) 主な副次評価項目 1) 医師及び被験者評価による治療成功率 医師による治療成功率の評価は成功が全体の 85%（44/52 例）であり、被験者による評価は成功が 75%（39/52 例）であった。 2) UPDRS PartI～Ⅲの合計スコアはベースラインで 35.6 ± 13.4（平均値±標準偏差、以下同様）、投与 4 週時では 32.8 ± 13.1 であり、その変化量は -2.5 ± 6.0 であった。また、UPDRS で評価した障害度は改善した（$p<0.01$）。運動機能（PartⅢ）の合計スコアは、ベースラインの 24.0 ± 10.3 から投与 4 週時では 1.9 ± 4.9 減少した（$p<0.05$）。 3) 1 日の平均レボドパ投与量 本剤に切り替えて 4 週後の 1 日レボドパ投与量（平均値±標準偏差）は $479 \pm 162\text{mg}$ であり、ベースライン時（$509 \pm 189\text{mg}$）と比べて $24.6 \pm 50.9\text{mg}$ の減少であった（$p<0.01$）。</p> <p>(3) 追加評価項目 本剤の治療の評価は、5 つの治療特性（扱いやすい、覚えやすい、嚥下しやすい、より簡便な服薬、使いやすい）すべてで、従来のエンタカポンとレボドパ・DCI 配合剤の治療を上回った。</p> <div><p style="text-align: center;">被験者による治療特性の評価(n=49)</p><table><tr><th rowspan="2">Characteristics</th><th colspan="2">Study treatment</th><th colspan="2">Previous treatment</th><th colspan="2">No preference</th></tr><tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th></tr><tr><td>扱いやすい (Easier to handle)</td><td>41</td><td>84</td><td>2</td><td>4</td><td>6</td><td>12</td></tr><tr><td>覚えやすい (Easier to remember)</td><td>33</td><td>67</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>24</td></tr><tr><td>嚥下しやすい (Easier to swallow)</td><td>29</td><td>59</td><td>6</td><td>12</td><td>14</td><td>29</td></tr><tr><td>より簡便な服薬 (More simple to dose)</td><td>46</td><td>94</td><td>2</td><td>4</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>使いやすい (More convenient to use)</td><td>41</td><td>84</td><td>4</td><td>8</td><td>4</td><td>8</td></tr></table><p>Study treatment：本剤による治療 Previous Treatment：レボドパ・DCI配合剤及びエンタカポンによる治療</p></div>	Characteristics	Study treatment		Previous treatment		No preference		n	%	n	%	n	%	扱いやすい (Easier to handle)	41	84	2	4	6	12	覚えやすい (Easier to remember)	33	67	4	8	12	24	嚥下しやすい (Easier to swallow)	29	59	6	12	14	29	より簡便な服薬 (More simple to dose)	46	94	2	4	1	2	使いやすい (More convenient to use)	41	84	4	8	4	8
Characteristics	Study treatment		Previous treatment		No preference																																												
	n	%	n	%	n	%																																											
扱いやすい (Easier to handle)	41	84	2	4	6	12																																											
覚えやすい (Easier to remember)	33	67	4	8	12	24																																											
嚥下しやすい (Easier to swallow)	29	59	6	12	14	29																																											
より簡便な服薬 (More simple to dose)	46	94	2	4	1	2																																											
使いやすい (More convenient to use)	41	84	4	8	4	8																																											

	<p>(4) 安全性</p> <p>有害事象は 17 例で認められ、重症度は軽度～中等度であった。発現率が 3%以上の有害事象は、ジスキネジー、下痢、悪心、上気道感染であった。</p>
<p>まとめ</p> <p>レボドパとして 3 つの用量を含有する本剤を用いて、通常のレボドパ治療を十分網羅できることが示された。また、レボドパ・DCI 配合剤とエンタカポンの併用で治療中の wearing-off 患者にも本剤による治療は十分に受け入れられるものであった。本剤の有効性はレボドパ・DCI 配合剤及びエンタカポンの併用投与と同等であった。また、本剤による治療は簡便であり、忍容性は良好であることが示された。</p>	

2) 安全性試験

エンタカポン国内 1202 試験は 21 例が参加し、104 週後の評価まで継続した被験者は 10 例、156 週まで継続した被験者は 4 例であった。最長の投与期間は 5 年 9 ヶ月であった。エンタカポン国内 1204 試験の最終集計の対象となった 77 例のうち、76 週後まで継続した被験者は 75 例 (97.4%)、156 週まで継続した被験者は 55 例 (71.4%)、208 週を超えて継続した被験者は 13 例 (16.9%) であった。最長の投与期間は 4.1 年であった。エンタカポン国内 1202 試験の 3 年目集計では、症状日誌に基づく起きている間の on 時間のベースラインからの変化量を集計した。その結果、評価が可能であった 17 例の最終評価時の on 時間は、ベースライン時 (平均 8.8 時間) から平均 0.2 時間延長した。4 年目以降も継続した 3 例の最終評価時の on 時間変化量は、それぞれ 1.9 時間の延長、3.5 時間の短縮、2.2 時間の延長であった (いずれも平均値)。UPDRS PartI～III の合計スコア (評価可能例 21 例) のベースライン (平均 25.3 点) からの最終評価時の変化量は平均 2.5 点の減少 (改善) であった。4 年目以降も継続した 3 例の最終評価時の UPDRS PartI～III の合計スコアの変化量は、それぞれ -7 点、-10 点、+15 点であった。エンタカポン国内 1204 試験の最終集計の結果、UPDRS Part II 合計スコア (on 時) のベースラインからの変化量は平均 1.2 点の増加 (悪化)、PartIII 合計スコア (on 時) のベースラインからの変化量は平均 0.6 点の減少 (改善)、PartI～III 合計スコアは平均 0.7 点の増加 (悪化) であった (いずれも評価可能例 75 例)。以上、いずれの継続投与試験でも長期にわたって on 時間延長効果が認められ、UPDRS のスコアの変化はほとんどなかったことから、レボドパ・DCI 配合剤の併用下でエンタカポン長期投与の安定した有効性が示唆された。^{2, 3)}

<参考>

試験名	海外臨床第Ⅲ相 b 試験 (US02 試験) 7)																																																																			
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群																																																																			
対象	Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者 (ジスキネジーの有無を問わない)																																																																			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 30 歳以上の男女・ 妊娠していない女性・ 3 つの症状 (筋固縮、安静時振戦、無動) のうち少なくとも 2 つを有する特発性パーキンソン病患者・ 少なくとも試験組み入れの 1 ヶ月前から、一定用量のレボドパ・カルビドパで治療していた患者・ 標準レボドパ・カルビドパ配合剤 100/25mg を半錠、1 錠もしくは 1 錠半、あるいはこれらの組み合わせで治療していた患者・ Wearing-off 現象を有する患者・ UPDRS の項目の No.32 及び No.33 のスコアが 0 あるいは 1 の患者																																																																			
試験方法	<p>4 週間の Core 期及び 6 ヶ月間の Extension 期から構成された。wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者を対象に、Core 期には、既存治療薬のレボドパ・カルビドパ配合剤を 1 日のレボドパ投与量及び投与回数が等しくなるように本剤へ直接切り替えて、その後 4 週間本剤を投与した。Core 期を完了した時点で Extension 期へ移行し、Extension 期には、本剤を 6 ヶ月間又は治療薬が市販されるまでのいずれか早い時期まで継続投与した。</p> <p>本剤 (レボドパ/カルビドパ/エンタカポン) 50/12.5/200mg、100/25/200mg、150/37.5/200mg を 1 日 3～5 回、経口投与した。既存治療のレボドパ・カルビドパ配合剤から本剤への切り替えは、1 日のレボドパ投与量及び投与回数が等しくなるよう換算表に従った。1 日のうちでレボドパ・カルビドパの投与量が異なる場合は、各投与で同じ投与量の本剤に切り替えた。</p> <table><tr><th colspan="5">レボドパ・カルビドパ配合剤から本剤に切り替えた際の用量換算</th></tr><tr><th colspan="2">試験開始前</th><th rowspan="3">レボドパ・カルビドパ配合剤の使用中止及び治験薬投与開始</th><th colspan="2">初回投与時</th></tr><tr><th colspan="2">レボドパ・カルビドパ配合剤^{注)} (レボドパ/カルビドパ)</th><th colspan="2">本剤 (レボドパ/カルビドパ/エンタカポンmg)</th></tr><tr><th>錠数、投与量 (mg)</th><th>回数</th><th>投与量 (mg)</th><th>回数*</th></tr><tr><td>0.5錠 (100/25)</td><td>1日3回</td><td>→→</td><td>50/12.5/200</td><td>1日3回</td></tr><tr><td>0.5錠 (100/25)</td><td>1日4回</td><td>→→</td><td>50/12.5/200</td><td>1日4回</td></tr><tr><td>0.5錠 (100/25)</td><td>1日5回</td><td>→→</td><td>50/12.5/200</td><td>1日5回</td></tr><tr><td>1錠 (100/25)</td><td>1日3回</td><td>→→</td><td>100/25/200</td><td>1日3回</td></tr><tr><td>1錠 (100/25)</td><td>1日4回</td><td>→→</td><td>100/25/200</td><td>1日4回</td></tr><tr><td>1錠 (100/25)</td><td>1日5回</td><td>→→</td><td>100/25/200</td><td>1日5回</td></tr><tr><td>1.5錠 (100/25)</td><td>1日3回</td><td>→→</td><td>150/37.5/200</td><td>1日3回</td></tr><tr><td>1.5錠 (100/25)</td><td>1日4回</td><td>→→</td><td>150/37.5/200</td><td>1日4回</td></tr><tr><td>1.5錠 (100/25)</td><td>1日5回</td><td>→→</td><td>150/37.5/200</td><td>1日5回</td></tr></table> <p>*従来のレボドパ・カルビドパ配合剤の投与時刻と同じ時刻に服用するよう指示した。</p> <p>注) 本邦における本剤の成分・含量は以下の通りである。</p> <p>スタレボ配合錠 L50 : 1 錠中レボドパ (日局) 50 mg、カルビドパ水和物 (日局) 5.4 mg (カルビドパとして 5 mg)、エンタカポン (日局) 100 mgを含有する</p> <p>スタレボ配合錠 L100 : 1 錠中レボドパ (日局) 100 mg、カルビドパ水和物 (日局) 10.8 mg (カルビドパとして 10 mg)、エンタカポン (日局) 100 mgを含有する</p>					レボドパ・カルビドパ配合剤から本剤に切り替えた際の用量換算					試験開始前		レボドパ・カルビドパ配合剤の使用中止及び治験薬投与開始	初回投与時		レボドパ・カルビドパ配合剤 ^{注)} (レボドパ/カルビドパ)		本剤 (レボドパ/カルビドパ/エンタカポンmg)		錠数、投与量 (mg)	回数	投与量 (mg)	回数*	0.5錠 (100/25)	1日3回	→→	50/12.5/200	1日3回	0.5錠 (100/25)	1日4回	→→	50/12.5/200	1日4回	0.5錠 (100/25)	1日5回	→→	50/12.5/200	1日5回	1錠 (100/25)	1日3回	→→	100/25/200	1日3回	1錠 (100/25)	1日4回	→→	100/25/200	1日4回	1錠 (100/25)	1日5回	→→	100/25/200	1日5回	1.5錠 (100/25)	1日3回	→→	150/37.5/200	1日3回	1.5錠 (100/25)	1日4回	→→	150/37.5/200	1日4回	1.5錠 (100/25)	1日5回	→→	150/37.5/200	1日5回
レボドパ・カルビドパ配合剤から本剤に切り替えた際の用量換算																																																																				
試験開始前		レボドパ・カルビドパ配合剤の使用中止及び治験薬投与開始	初回投与時																																																																	
レボドパ・カルビドパ配合剤 ^{注)} (レボドパ/カルビドパ)			本剤 (レボドパ/カルビドパ/エンタカポンmg)																																																																	
錠数、投与量 (mg)	回数		投与量 (mg)	回数*																																																																
0.5錠 (100/25)	1日3回	→→	50/12.5/200	1日3回																																																																
0.5錠 (100/25)	1日4回	→→	50/12.5/200	1日4回																																																																
0.5錠 (100/25)	1日5回	→→	50/12.5/200	1日5回																																																																
1錠 (100/25)	1日3回	→→	100/25/200	1日3回																																																																
1錠 (100/25)	1日4回	→→	100/25/200	1日4回																																																																
1錠 (100/25)	1日5回	→→	100/25/200	1日5回																																																																
1.5錠 (100/25)	1日3回	→→	150/37.5/200	1日3回																																																																
1.5錠 (100/25)	1日4回	→→	150/37.5/200	1日4回																																																																
1.5錠 (100/25)	1日5回	→→	150/37.5/200	1日5回																																																																
目的	<p>[主要目的]</p> <ul style="list-style-type: none">・ レボドパ・カルビドパ治療から本剤 (レボドパ・カルビドパ・エンタカポン) への切り替え後の忍容性を、wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者 (ジスキネジーの有無を問わず) を対象に評価する。 <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・ Core 期及び Extension 期に忍容性の問題で治験薬の投与を中止した被験者の割合 <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・ ベースライン時にジスキネジーがなく、新たにジスキネジーを発現した被験者の割合・ ベースラインにジスキネジーがあり、ジスキネジーが悪化した被験者の割合 <p>[副次目的]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本剤への切り替え後の有効性を UPDRS、PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire-39)、及び医師又は被験者による全般臨床評価を指標として検証する。また、レボドパの																																																																			

	1 日投与量をベースライン時と比較評価する。																											
有効性評価項目	Week4（Visit5 又は投与中止時、以下同様）の UPDRS、PDQ-39、医師又は被験者による全般臨床評価、1 日のレボドパ投与量																											
結果	(1) 主要目的：忍容性																											
	1) 主要評価項目 忍容性の問題で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、7%（12/169 例）であった。																											
	2) 副次評価項目 試験期間中に、ベースラインでジスキネジー無の被験者 130 例のうち 11 例（8.5%）が新たにジスキネジーを発現した。また、ベースラインでジスキネジー有の被験者 39 例のうち 17 例（43.6%）がベースラインに比べジスキネジーの悪化が認められた。																											
	(2) 副次目的：有効性																											
	1) UPDRS 及び PDQ-39 UPDRS（Parts II、III、II + III）及び PDQ-39 はベースラインに比べ本剤投与群で有意に改善した。																											
	<table><tr><td>評価項目</td><td>Baseline</td><td>Endpoint</td><td>Reduction from baseline</td></tr><tr><td>UPDRS Part II</td><td>11.0±6.0</td><td>9.3±5.4</td><td>－1.7±3.8</td></tr><tr><td>UPDRS Part III</td><td>24.4±12.5</td><td>20.4±11.2</td><td>－3.9±8.0</td></tr><tr><td>UPDRS Part II + III</td><td>35.4±16.8</td><td>29.8±15.0</td><td>－5.6±10.4</td></tr><tr><td>UPDRS Question 39</td><td>1.3±0.6</td><td>1.1±0.6</td><td>－0.3±0.8</td></tr><tr><td>PDQ-39 Total score</td><td>35.7±15.2</td><td>31.8±13.4</td><td>－4.0±9.9</td></tr></table>				評価項目	Baseline	Endpoint	Reduction from baseline	UPDRS Part II	11.0±6.0	9.3±5.4	－1.7±3.8	UPDRS Part III	24.4±12.5	20.4±11.2	－3.9±8.0	UPDRS Part II + III	35.4±16.8	29.8±15.0	－5.6±10.4	UPDRS Question 39	1.3±0.6	1.1±0.6	－0.3±0.8	PDQ-39 Total score	35.7±15.2	31.8±13.4	－4.0±9.9
	評価項目	Baseline	Endpoint	Reduction from baseline																								
	UPDRS Part II	11.0±6.0	9.3±5.4	－1.7±3.8																								
	UPDRS Part III	24.4±12.5	20.4±11.2	－3.9±8.0																								
	UPDRS Part II + III	35.4±16.8	29.8±15.0	－5.6±10.4																								
UPDRS Question 39	1.3±0.6	1.1±0.6	－0.3±0.8																									
PDQ-39 Total score	35.7±15.2	31.8±13.4	－4.0±9.9																									
平均±標準偏差、*p<0.001 [Wilcoxon Signed Rank test] ベースラインからの変化量：負値は改善 UPDRS Question39：症状の日内変動、起きている時間の何%が平均してオフ期間か（0：なし、1：1～25%、2：26～50%、3：51～75%、4：76～100%）																												
2) 医師又は被験者による全般臨床評価 Week4 における医師又は被験者による全般臨床評価は、医師の評価で、改善（slight、much、or very much improvement）した被験者の割合が 68.9%（115/167 例）、変化なしが 19.2%（32/167 例）、悪化（slight、much、or very much deterioration）が 12.0%（20/167 例）であった。被験者自身による評価では、改善が 69.5%（116/167 例）、変化なしが 16.8%（28/167 例）、悪化が 13.8%（23/167 例）であった。																												
3) 1 日のレボドパ投与量																												
<table><tr><td>ジスキネジー</td><td>有（n=39）</td><td>無（n=130）</td><td>全体（n=169）</td></tr><tr><td>Baseline Total daily levodopa dose（mg/day）</td><td>438.5±155.8</td><td>393.8±126.5</td><td>404.1±134.7</td></tr><tr><td>Week 4 Total daily levodopa dose（mg/day）</td><td>428.2±173.5</td><td>400.4±134.0</td><td>406.8±144.0</td></tr><tr><td>Change in daily levodopa dose（mg）</td><td>－10.3±73.6</td><td>6.5±47.6</td><td>2.7±54.9</td></tr></table>				ジスキネジー	有（n=39）	無（n=130）	全体（n=169）	Baseline Total daily levodopa dose（mg/day）	438.5±155.8	393.8±126.5	404.1±134.7	Week 4 Total daily levodopa dose（mg/day）	428.2±173.5	400.4±134.0	406.8±144.0	Change in daily levodopa dose（mg）	－10.3±73.6	6.5±47.6	2.7±54.9									
ジスキネジー	有（n=39）	無（n=130）	全体（n=169）																									
Baseline Total daily levodopa dose（mg/day）	438.5±155.8	393.8±126.5	404.1±134.7																									
Week 4 Total daily levodopa dose（mg/day）	428.2±173.5	400.4±134.0	406.8±144.0																									
Change in daily levodopa dose（mg）	－10.3±73.6	6.5±47.6	2.7±54.9																									
平均±標準偏差																												
(3) 安全性 有害事象はいずれも軽度であった。全体で比較的良好とみられた有害事象は、悪心（12.4%）、めまい（6.5%）、眠気（6.5%）、着色尿（6.5%）であった。																												
まとめ Wearing-off 現象を有するパーキンソン病患者でレボドパ・カルビドパから本剤への切り替えは忍容であり、かつコントロール不良のドーパミン作動性の副作用も伴わなかった。試験期間中に報告された有害事象はレボドパ・カルビドパで治療時にも認められるものであり、未知の有害事象は認められなかった。																												

(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

スタレボ配合錠 L50/L100 特定使用成績調査（パーキンソン病、CELC200B1401）

試験の目的	パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与下で症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められる場合〕患者を対象に、既存治療（レボドパ・カルビドパによる治療、あるいはレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療）から、本剤に切り替えた際の使用実態下での本剤の安全性、有効性及び有用性を確認する。
調査デザイン	中央登録した本剤投与患者を、一定期間観察した、多施設共同の観察研究
調査予定症例数	300例
観察期間	8週間の本剤投与期間に28日を加えた期間
主な評価項目	安全性：副作用、有害事象、重篤な有害事象 有効性：OFF時間の本剤投与開始時からの変化量、ON時間の本剤投与開始時からの変化量、 Hoehn-Yahr重症度、ジスキネジア発現状況（出現時間、起因する障害、痛みの程度） 有用性 患者アンケート：本剤投与開始前及び投与開始8週後（又は中止・脱落時）の有用性に関する項目（利便性、アドヒアランス、嗜好性）の患者の印象
主な試験結果	<p>2017年5月7日から2017年6月7日までに304名が登録され、2018年8月に303名の調査票を固定した。安全性解析対象症例は278名、有効性解析対象症例は151名であった。</p> <p>既存治療としてレボドパ・カルビドパ及びエンタカポンの併用治療から本剤に切り替えた患者をLC/E切替え症例、レボドパ・カルビドパから本剤に切り替えた患者をLC切替え症例とした。安全性解析対象症例におけるLC/E切替え症例、LC切替え症例はそれぞれ92名、186名であった。有効性解析対象症例におけるLC/E切替え症例、LC切替え症例はそれぞれ47名、104名であった。</p> <p>安全性解析対象症例の観察期間（平均 ± 標準偏差）は、81.4 ± 10.2日、本剤実総投与期間（平均 ± 標準偏差）は、53.4 ± 10.2日であった。本剤1日平均投与量（平均 ± 標準偏差）は本剤の成分であるレボドパ、カルビドパ、エンタカポンでそれぞれ、319.85 ± 142.45 mg、31.99 ± 14.24 mg、345.86 ± 154.40 mg、本剤1日平均投与量の最小値 - 最大値はそれぞれ、$50.0 - 900.0$ mg、$5.0 - 90.0$ mg、$100.0 - 900.0$ mgであった。</p> <p>＜安全性＞ 安全性解析対象症例のうち副作用を発現した患者の割合は、7.91%（22/278 名）であった。既存治療としてレボドパ・カルビドパとエンタカポンの併用治療から本剤への切替えを行った症例では 7.61%（7/92 名）、既存治療としてレボドパ・カルビドパによる治療から本剤への切替えを行った症例では 8.06%（15/186 名）であった。高齢者では 9.42%（21/223 名）、非高齢者では 1.82%（1/55 名）であった。 安全性解析対象症例に発現した 基本語別の主な副作用（2%以上）は、「ジスキネジア」のみで、発現割合は 3.24%（9/278 名）であった。</p> <p>＜有効性＞ ・OFF 時間 LC/E 切替え症例では、本剤投与開始時で4.3 ± 2.4 時間、最終評価時で3.3 ± 2.6 時間と 1.1 ± 1.7 時間（約 25%）短縮した。</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

(7) その他

該当しない

該当資料なし

LC 切替え症例では、本剤投与開始で 3.8 ± 2.4 時間、最終評価時で 2.3 ± 1.9 時間と 1.5 ± 2.1 時間（約 40%）短縮した。

・ON 時間

LC/E 切替え症例では、本剤投与開始時で 11.6 ± 3.0 時間、最終評価時で 12.5 ± 3.1 時間と 0.9 ± 2.2 時間（約 8%）延長した。

LC 切替え症例では、本剤投与開始時で 12.6 ± 3.6 時間、最終評価時で 14.1 ± 3.2 時間と 1.5 ± 3.0 時間（約 12%）延長した。

・Hoehn-Yahr 重症度

本剤投与開始時から最終評価時の重症度が不変であった患者の割合は、LC/E 切替え症例、LC 切替え症例でそれぞれ 91.49%（43/47 名）、78.85%（82/104 名）であった。

・UPDRS Part 4-32～34

本剤投与開始時から最終評価時のスコアが不変であった患者は、各パートで LC/E 切替え症例では約 90%で、LC 切替え症例では、80～90%と大多数を占めた。

<有用性>

安全性解析対象症例のうち、LC/E 切替え症例に対する本剤投与終了時の本剤服用時の印象についてのアンケートでは、配合剤に対して「2錠だった薬の同じ成分を1錠になった薬で飲む」ほうが良いとポジティブな回答を選択した患者は約 70%であり、その理由（複数選択可のため、合計は100%を超える）は「薬の種類が減った方が良いから」及び「1回に服薬する薬の量（錠数）が減った方が良いから」を選択した症例がそれぞれ約70%、「1錠の方が飲みやすいから」及び「同時に服薬すべき薬が確実に一緒に飲めるから」を選択した症例はそれぞれ約40%であった。

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

レボドパ

ドパ脱炭酸酵素阻害剤（カルビドパ、ベンセラシド塩酸塩）

COMT 阻害剤（エンタカポン）

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

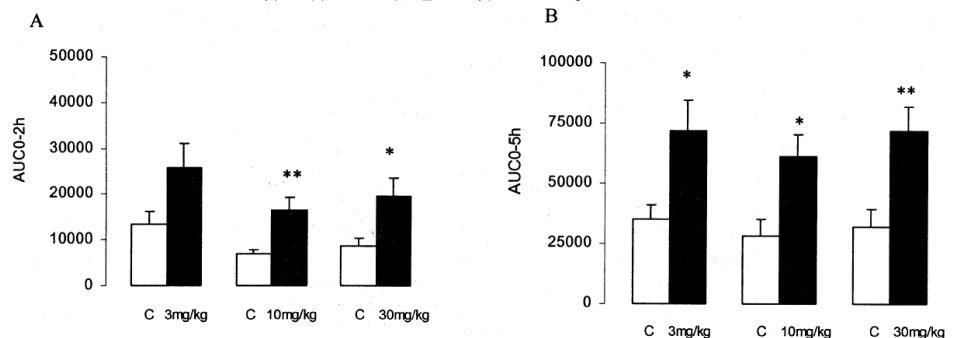
パーキンソン病は病理学的には中脳の黒質-線条体系における、ドパミン産生神経細胞の特異的な変性・脱落を特徴とし、脳内ドパミンの不足に伴う静止時振戦、固縮、無動、及び姿勢反射障害が主な臨床症状である。その治療にはドパミンの補充が必要と考えられたが、ドパミンは血液-脳関門（BBB）を通過しないため、ドパミンの前駆体で BBB を通過するレボドパによる治療が試みられた。レボドパ補充療法では、投与されたレボドパが BBB を通過して脳内でドパミンとなり、パーキンソニズムの諸症状を緩解する。レボドパは末梢でドパ脱炭酸酵素（DDC）及び COMT（catechol-O-methyltransferase）により大部分が代謝されるため、代謝酵素阻害剤を併用しない場合、脳内に取り込まれるレボドパはごくわずかである。カルビドパは末梢性の DDC 阻害剤であり、エンタカポンは、末梢で COMT を選択的に阻害することから、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンを配合した本剤は、末梢において、DDC 及び COMT の両方を阻害することでレボドパの脳内移行をより効率化し、レボドパの生物学的利用率を増大させる。その結果として wearing-off 現象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

パーキンソン病モデルにおけるエンタカポン投与によるレボドパ・カルビドパ作用の増強効果

1) レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用⁸⁾

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

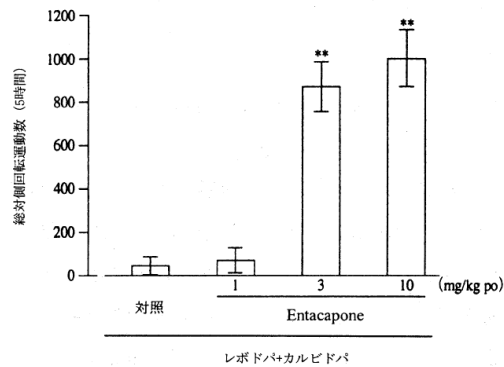
平均±標準誤差（n=7~8）、*p<0.05、**p<0.01 [Student's t-test]

^{*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。

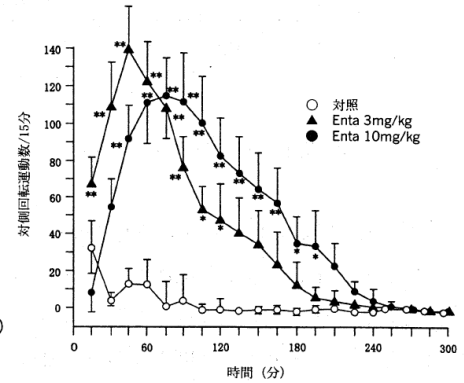
2) 片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する増強作用⁹⁾

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）とエンタカボン（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ボン 3mg/kg 及び 10mg/kg 併用群で回転運動数は有意に増加した。

A

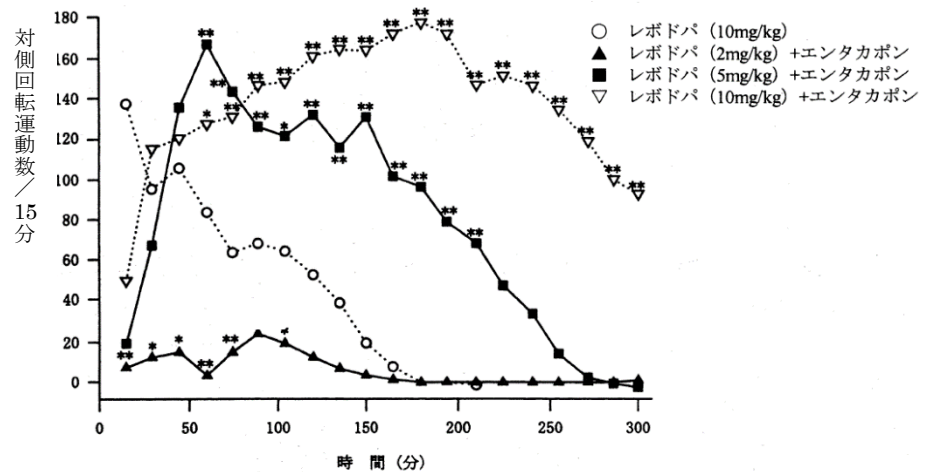


B



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's multiple comparison 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）にエンタカボン（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 にエンタカボ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。¹⁰⁾

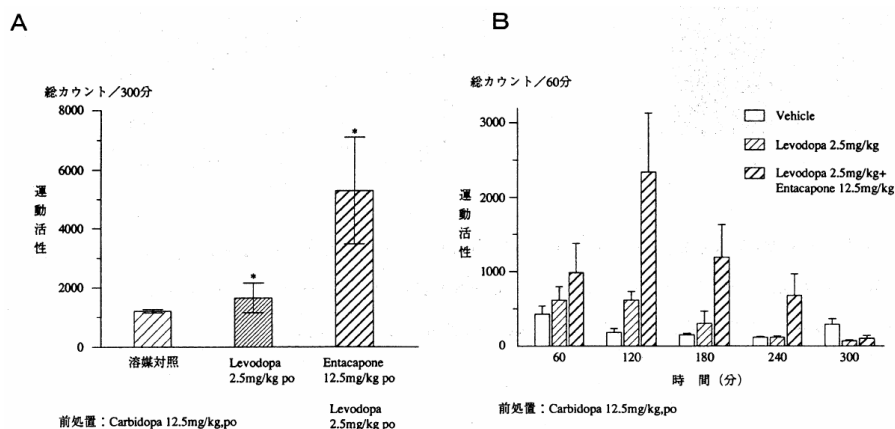


各値は平均値 (n=8)、*p<0.05、**p<0.01 (対照群との比較)
[Duncan's multiple comparison test]

*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。

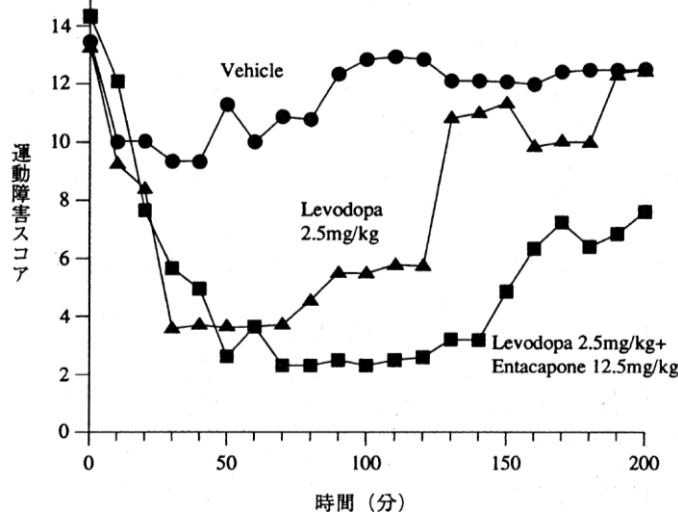
3) MPTP 処置マーモセットの運動活性の増強及び運動機能の改善作用¹¹⁾

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。



前処置: Carbidopa 12.5mg/kg po

各値は平均値 (n=4)

*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
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

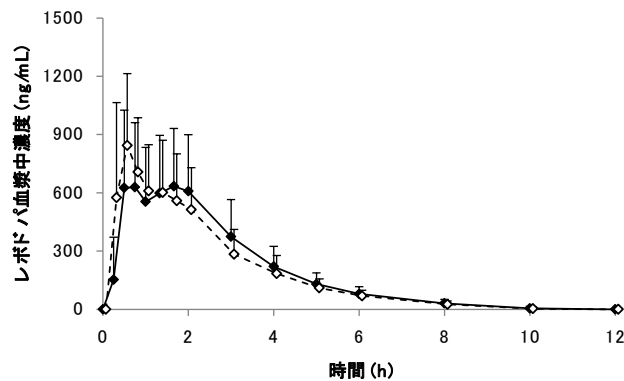
1) スタレボ配合錠 L100 (レボドパ 100/カルビドパ 10/エンタカポン 100 mg)
本剤 L100 については、健康成人を対象に生物学的同等性試験 (国内 B1101 試験及び国内 B1102 試験) を実施した。また、国内 B1101 試験と国内 B1102 試験のバイオアベイラビリティの比及び残差の分布は同様であったことから、2 試験のデータを併合して生物学的同等性を検討した。

① スタレボ配合錠 L100 の単回投与試験における血漿中濃度の推移 (B1101 試験・B1102 試験併合解析)^{12, 13)}

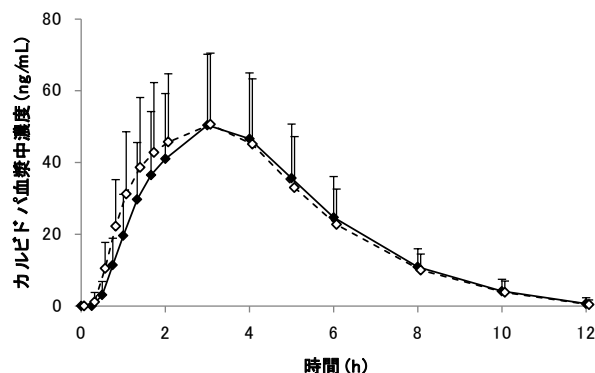
健康成人男子に本剤 L100 を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中のレボドパは投与後 1.3 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 1.5 時間であった。血漿中のカルビドパは投与後 3 時間で C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 1.8 時間であった。血漿中のエンタカポンは投与後 0.5 時間で C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 1.1 時間であった。

<健康成人男子に本剤 L100 又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用 (標準製剤) を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの血漿中濃度推移>

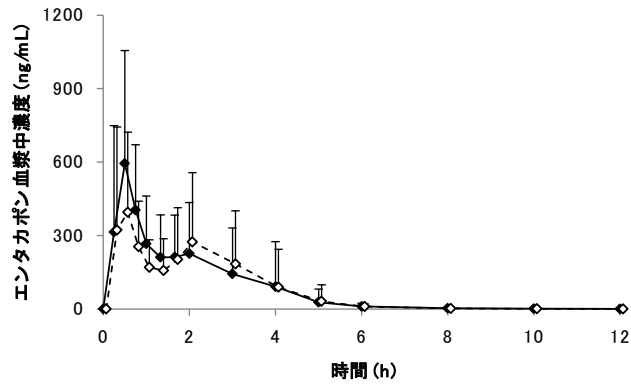
レボドパ



カルビドパ



エンタカポン



◆本剤 L100 投与時、◇レボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用投与時
 平均値±標準偏差 (n=128)

<健康成人男子に本剤 L100 又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用（標準製剤）を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態パラメータ>

レボドパ

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L100	128	1.33(0.25-4)	1,040±272	1.53±0.274	2,210±498
標準製剤	128	0.5(0.25-4)	1,120±323	1.54±0.204	2,150±461

カルビドパ

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L100	128	3(1.33-6)	55.1±20.2	1.80±0.303	254±97.2
標準製剤	128	3(1~5)	56.3±21.2	1.82±0.283	260±98.5

エンタカポン

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L100	128	0.5(0.25-5)	809±465	1.12±0.987	976±296
標準製剤	128	1.67(0.25-5)	690±401	1.19±1.19	912±305

平均値±標準偏差、Tmax に関しては中央値（最小値-最大値）

② スタレボ配合錠 L100 の生物学的同等性

健康成人男子（128 例）に本剤 L100 又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用を空腹時に単回経口投与し生物学的同等性を検討した。本剤 L100 投与時のエンタカポン C_{max} を除き、他のパラメータの幾何平均比の 90%信頼区間は生物学的に同等と判断される許容域（0.8～1.25）の範囲内であった。

＜健康成人男子に本剤 L100 又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用（標準製剤）を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態パラメータの幾何平均比＞

測定物質	薬物動態パラメータ	幾何平均比*（90%信頼区間）
レボドパ	C _{max}	0.93（0.89～0.96）
	AUC _{last}	1.03（1.01～1.05）
カルビドパ	C _{max}	0.98（0.95～1.01）
	AUC _{last}	0.97（0.94～1.00）
エンタカポン	C _{max}	1.17（1.09～1.26）
	AUC _{last}	1.08（1.04～1.11）

※レボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用に対する本剤の幾何平均比

2) スタレボ配合錠 L50（レボドパ 50/カルビドパ 5/エンタカポン 100 mg）

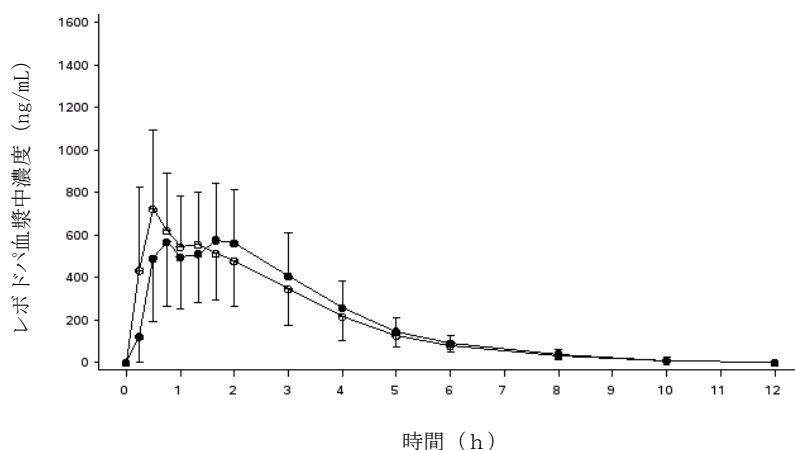
本剤 L50 については、健康成人を対象に生物学的同等性試験（国内 B1101 試験）を実施した。

① スタレボ配合錠 L50 の単回投与試験における血漿中濃度の推移（B1101 試験）¹²⁾

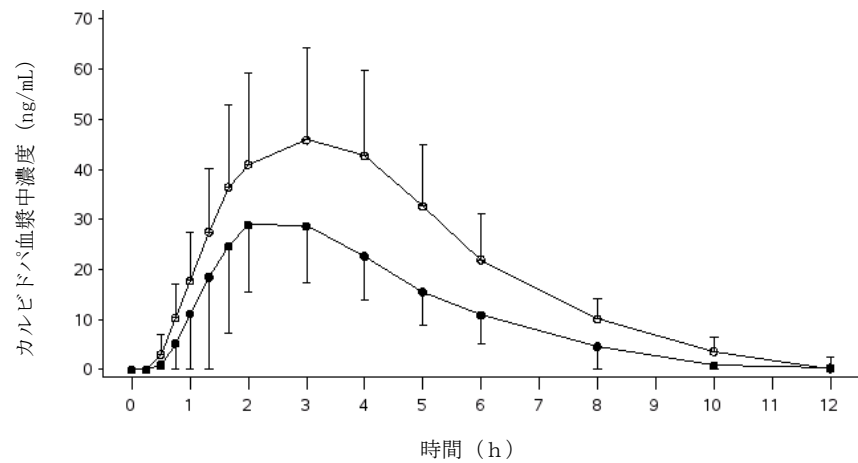
健康成人男子に本剤 L50 2 錠を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中のレボドパは投与後 1.3 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、消失半減期（T_{1/2}）は 1.6 時間であった。血漿中のカルビドパは投与後 3 時間で C_{max} に達し、T_{1/2} は 1.9 時間であった。血漿中のエンタカポンは投与後 1 時間で C_{max} に達し、T_{1/2} は 1.4 時間であった。

＜健康成人男子に本剤 L50（2 錠）又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠（1 錠）及びエンタカポン単剤（2 錠）の併用（標準製剤）を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの血漿中濃度推移＞

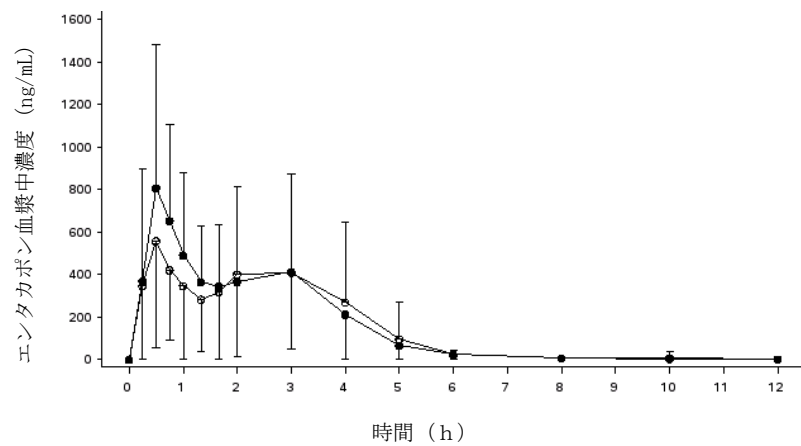
レボドパ



カルビドパ



エンタカボン



■本剤 L50 (2錠) 投与時、□レボドパ・カルビドパ配合錠 (1錠) 及びエンタカボン単剤 (2錠) の併用投与時

＜健康成人男子に本剤 L50（2錠）又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠（1錠）及びエンタカポン単剤（2錠）の併用（標準製剤）を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態パラメータ＞

レボドパ

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L50	64	1.33(0.25-4)	895±253	1.63±0.269	2,195±478
標準製剤	64	0.75(0.25-4)	964±281	1.65±0.295	2,144±467

カルビドパ

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L50	64	3(1.33-5)	49.5±18.8	1.92±0.546	225±87.2
標準製剤	64	3(1.33-4)	52.4±19.6	1.87±0.321	234±93.8

エンタカポン

投与製剤	例数	Tmax(h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUClast (ng・h/mL)
本剤L50	64	1(0.25-5)	1,215±606	1.38±1.09	1,828±535
標準製剤	64	1.67(0.25-5)	1,083±520	1.26±0.864	1,736±480

平均値±標準偏差、Tmax に関しては中央値（最小値-最大値）

② スタレボ配合錠 L50 の生物学的同等性

健康成人男子（64 例）に本剤 L50 を 2 錠又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用を空腹時に単回経口投与した結果、生物学的同等性が認められた。

＜健康成人男子に本剤 L50（2錠）又は同用量のレボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用（標準製剤）を単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態パラメータの幾何平均比＞

測定物質	薬物動態パラメータ	幾何平均比※（90%信頼区間）
レボドパ	Cmax	0.93（0.89～0.98）
	AUClast	1.02（1.00～1.05）
カルビドパ	Cmax	0.95（0.90～1.00）
	AUClast	0.96（0.92～1.02）
エンタカポン	Cmax	1.12（1.03～1.23）
	AUClast	1.05（1.00～1.10）

※レボドパ・カルビドパ配合錠及びエンタカポン単剤の併用に対する本剤の幾何平均比

(3) 中毒域

該当資料なし

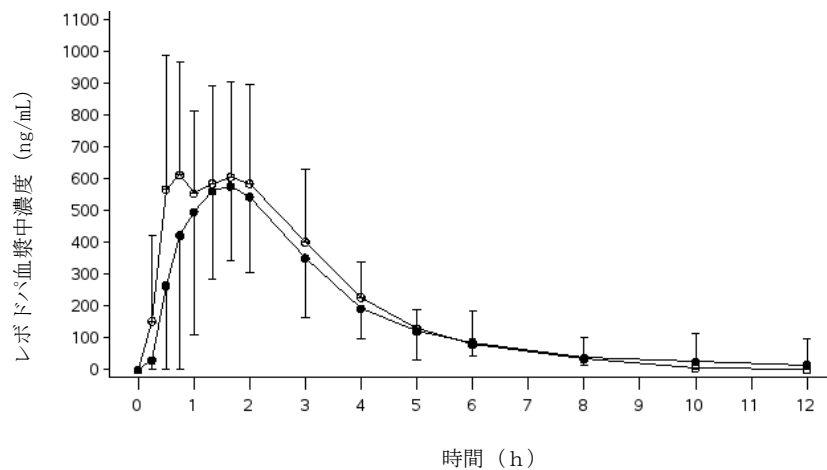
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹²⁾

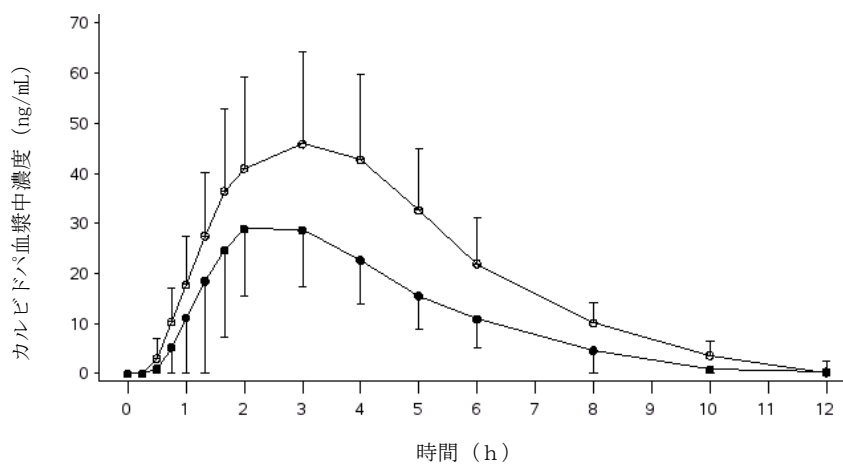
健康成人男子 (31 例) に本剤 L100 を食後投与したとき、空腹時投与と比較してレボドパの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 16% 及び 10% 低下、カルビドパの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 30% 及び 45% 低下、エンタカポンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 11% 及び 8% 上昇した。

<健康成人男子に本剤 L100 を空腹時又は食後に単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ、エンタカポンの平均 (SD) 血漿中濃度推移>

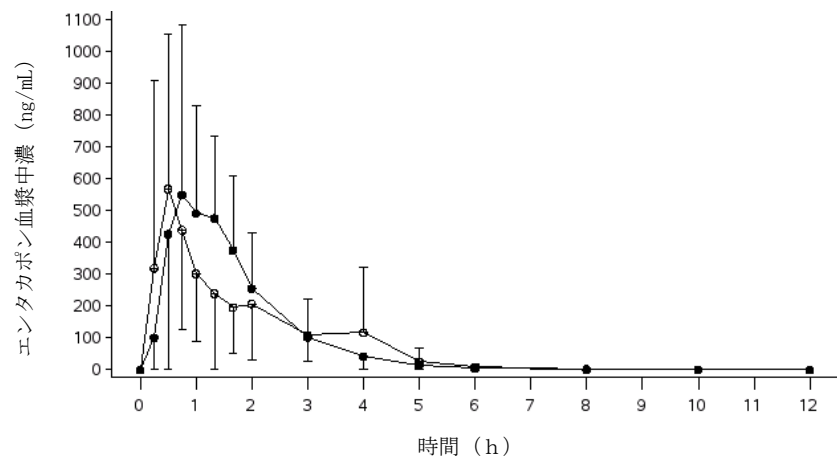
レボドパ



カルビドパ



エンタカボン



●食後投与、○空腹時投与

<健康成人男子に本剤 L100 を空腹時又は食後に単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカボンの薬物動態パラメータ>

レボドパ

投与 (例数)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng · h/mL)
食後 (31)	1.667 [0.5-6]	874 ± 252	1.361 ± 0.195	1,974 ± 432
空腹時 (31)	1 [0.25-3]	1,038 ± 275	1.577 ± 0.223	2,207 ± 513

カルビドパ

投与 (例数)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng · h/mL)
食後 (31)	2 [1.33-8]	35.09 ± 12.25	1.807 ± 0.561	127.1 ± 45.4
空腹時 (31)	3 [1.67-6]	50.56 ± 18.21	1.804 ± 0.318	233.8 ± 87.9

エンタカボン

投与 (例数)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng · h/mL)
食後 (31)	1 [0.5-2]	883.4 ± 449.4	0.6985 ± 0.2620	1,031 ± 259
空腹時 (31)	0.75 [0.25-4]	862.2 ± 565.2	0.8764 ± 0.4833	968.1 ± 294.7

平均値±標準偏差、T_{max} に関しては中央値 (最小値-最大値)

<健康成人男子に本剤 L100 を空腹時又は食後に単回経口投与したときのレボドパ、カルビドパ及びエンタカポンの薬物動態パラメータの幾何平均比>

測定物質	薬物動態パラメータ	幾何平均比※ (90%信頼区間)
レボドパ	C _{max}	0.84 (0.78~0.90)
	AUC _{last}	0.90 (0.84~0.96)
カルビドパ	C _{max}	0.70 (0.63~0.78)
	AUC _{last}	0.55 (0.50~0.61)
エンタカポン	C _{max}	1.11 (0.95~1.29)
	AUC _{last}	1.08 (1.01~1.16)

※食後投与/空腹時投与

<参考>

レボドパ：「Ⅷ-12.その他の注意」を参照すること。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7.相互作用」を参照すること。

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

<参考>

エンタカポン：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

<参考>

レボドパ：0.724±0.075hr⁻¹（パーキンソン病患者）¹⁶⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

レボドパ・カルビドパ：0.710±0.0868hr⁻¹（パーキンソン病患者）¹⁸⁾

エンタカポン：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 1.14h⁻¹ 及び 1.16h⁻¹ であった。⁴⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

レボドパ・カルビドパ：1.03±0.144L/hr/kg（17.17±2.4 mL/min/kg）（パーキンソン病患者）¹⁶⁾

エンタカポン：血漿クリアランス 864 mL/min¹⁹⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

レボドパ：1.65±0.39L/kg（20～23 歳：健康成人）、1.01±0.29L/kg（68～75 歳：健康高齢者）²⁰⁾

レボドパ・カルビドパ：0.93±0.19L/kg（21～22 歳：健康成人）、0.62±0.15L/kg（69～76 歳：健康高齢者）²⁰⁾

エンタカポン：定常状態分布容積 19.9 L¹⁹⁾

(6) その他

Ⅶ-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
VII-4. 吸収	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ：40～80%</p> <p>カルビドパ：40～70%</p> <p>エンタカポン：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。¹⁷⁾</p> <p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ：経口投与後、消化管より吸収される。</p> <p>カルビドパ：該当資料なし</p> <p>エンタカポン：〔動物データ（ラット、イヌ）〕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。吸収率はラットで 48～60%、イヌで 45～56%と推定された。</p>
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ：通過する。²⁴⁾</p> <p>カルビドパ：¹⁴C-カルビドパ 20 mg/kg を静脈内投与した時、脳内への分布がなく、この投与量においては、カルビドパは血液・脳関門を通過しない。²²⁾</p> <p>エンタカポン：〔動物データ（ラット）〕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>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ：胎盤通過性が認められている。²⁵⁾</p> <p>カルビドパ：〔動物データ（ラット）〕¹⁴C-カルビドパ 20 mg/kg をラットに静脈内投与した場合、胎盤、羊水及び胎児への移行が認められた。²²⁾</p> <p>エンタカポン：〔動物データ（ラット）〕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>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ：ヒト乳汁中に分泌される。²⁶⁾</p> <p>カルビドパ：〔動物データ（ラット）〕分娩後 15 日目のラットに ¹⁴C-カルビドパ 20 mg/kg を静脈内投与した場合、投与 2 時間後の乳汁中及び血漿中の放射能濃度はそれぞれ 0.5 μg/mL、6.1 μg/mL であった。²²⁾</p> <p>エンタカポン：〔動物データ（ラット）〕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	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>レボドパ・カルビドパ：パーキンソン病患者にレボドパ 250 mg とカルビドパ 25 mg を併用投与した場合の髄液中ドパミン濃度はレボドパ 1,000 mg 単独投与と比べて投与 2 時間後までは明らかな差異は認められなかったが、カルビドパ併用投与の場合、投与 4 時間後においても有意に高値を示した。^{27, 28)}</p>

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

エンタカポン：〔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

該当資料なし

<参考>

レボドパ：約 10～30%²¹⁾

カルビドパ：約 36%²²⁾

エンタカポン：約 98%（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。）²³⁾

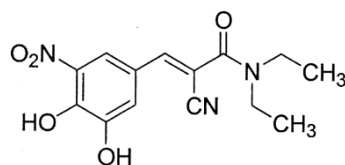
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

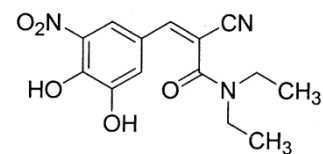
レボドパ：主な代謝経路は、ドパ脱炭酸酵素（DDC）を介したドパミンへの代謝及び COMT を介した 3-O-メチルドパへの代謝であり、最終代謝産物はホモバニリン酸であった。²⁴⁾

カルビドパ：主な代謝経路は、酸化及びメチル化であった。²²⁾

エンタカポン：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。³⁰⁾



未変化体（E 体）



代謝物（Z 体）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

レボドパ：該当資料なし

カルビドパ：該当資料なし

エンタカポン：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 $4\mu\text{M}$ ）。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（ 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

該当資料なし

<参考>

エンタカポン：〔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

レボドパ：レボドパの代謝物であるドパミンが薬理作用を示す。

カルビドパ：該当資料なし

エンタカポン：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	<p>(1) 排泄部位及び経路 レボドパ及びカルビドパ：主に尿中に排泄される。²⁴⁾ エンタカポン：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。</p> <p>(2) 排泄率 レボドパ投与量の 80%、カルビドパ投与量の 50%が、それぞれ尿中に排泄される。²⁴⁾ エンタカポン：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。^{30、31)}</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	レボドパは中性アミノ酸トランスポーター (L-type amino acid transporter 1, LAT1) の基質である。
VII-9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし ＜参考＞ エンタカポン：「VII-10. 特定の背景を有する患者」を参照すること。</p>
VII-10. 特定の背景を有する患者	<p>臓器障害患者における薬物動態 腎機能障害患者：該当資料なし ＜参考＞ エンタカポンの腎機能障害を有する患者の薬物動態¹⁵⁾ 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/1.73m² 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/1.73m²）、重症障害患者群（クレアチニンクリアランス 0.20～0.44mL/秒/1.73m²）、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（海外 57 試験）。</p> <p>肝機能障害患者：該当資料なし ＜参考＞ エンタカポンの肝機能障害を有する患者の薬物動態¹⁴⁾ 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）。</p>
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	該当しない
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、8.3、11.1.1、11.1.2 参照〕</p> <p>2.3 閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。〕〔8.1、11.1.7 参照〕</p> </div> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。</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では、本剤の投与により症状の悪化あるいはこれらの副作用発現リスクが高くなると考えられる。そのため、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では投与を避けること。（「VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」を参照すること。）</p> <p>2.3 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても注意を喚起した。レボドパの散瞳作用により眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。そのため、閉塞隅角緑内障の患者では投与を避けること。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」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-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-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 本剤投与中の患者で閉塞隅角緑内障のおそれのある場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うことが望ましい。〔2.3、11.1.7 参照〕
- 8.2 パーキンソン病患者において、まれに重度のジスキネジーに続発する又は悪性症候群に続発する横紋筋融解症があらわれることがある。また、エンタカポン投与中に横紋筋融解症の発現も報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。〔2.2、11.1.1、11.1.2 参照〕
- 8.3 パーキンソン病治療薬を突然中止した際に悪性症候群様症状や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、本剤及び他のドパミン系治療薬の中止が必要な場合は、患者の状態を十分観察しながら徐々に減量すること。本剤を徐々に減量したにもかかわらず何らかの症状・徴候が認められた場合には、必要に応じて他のレボドパ製剤を追加するなど適切な処置を行うこと。〔2.2、11.1.1、11.1.2 参照〕
- 8.4 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧等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〕
- 8.5 自殺傾向を伴ううつ病、重篤な反社会的行動及び精神状態の変化（幻覚、精神病等）が発現することがあるので、患者の精神状態を注意深く観察すること。〔9.1.8、11.1.4 参照〕
- 8.6 レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者において、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。また、レボドパを投与された患者において、衝動制御障害に加えてレボドパを必要量を超えて求めるドパミン調節障害症候群が報告されている。患者及び家族等にこれらの症状について説明し、これらの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。
- 8.7 溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔11.1.6 参照〕

（解説）

- 8.1 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパの散瞳作用により眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがあるので、本剤投与中の患者で閉塞隅角緑内障が疑われた場合は、隅角検査あるいは眼圧検査を行うこと。
- 8.2 パーキンソン病患者において、重度のジスキネジーに続発する又は悪性症候群（NMS）に続発する横紋筋融解症が報告されている。また、エンタカポン投与中に横紋筋融解症が発現したとの報告もあるので、本剤を投与する際には患者の状態を注意深く観察すること。（「VIII-8.副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。）
- 8.3 パーキンソン病患者でレボドパなどのドパミン系治療薬を急に中止した場合に、悪性症候群（NMS）が発現し横紋筋融解症を合併することが報告されている。このため、本剤及び他のドパミン系治療薬の中止が必要な場合は、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて他のレボドパ製剤を増量するなど適切な処置を行うこと。（「VIII-8.副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。）
- 8.4 本剤投与後に、突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧などが発現した症例の報告があり、本剤投与中に自動車の運転、高所での作業など、危険を伴う作業を行うと重大な事故に至る可能性があるため、注意を喚起した。（「VIII-8.副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。）
- 8.5 エンタカポン又は本剤投与後に、うつ病又は自殺傾向が発現した症例の報告があるため、注意を喚起した。（「VIII-8.副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。）
- 8.6 レボドパ又はドパミン受容体作動薬を使用中の患者で、病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食などの衝動制御障害の発現が報告されている。また、レボドパ投与中の患者にドパミン調節障害症候群が報告されているため、これら薬剤共通の注意喚起として記載した。
- 8.7 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。（「VIII-8.副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。）

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 胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 肺疾患、気管支喘息のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 内分泌系疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

血糖値の上昇を誘発し、インスリン必要量を増大させるとの報告がある。

9.1.7 慢性開放隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、緑内障が悪化するおそれがある。

9.1.8 自殺傾向を伴ううつ病等の精神症状のある患者

精神症状が悪化するおそれがある。〔8.5、11.1.4 参照〕

9.1.9 体重 40kg 未満の低体重の患者

エンタカポンを 1 回 200mg 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。〔7.2.6 参照〕

(解説)

9.1.1 エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。褐色細胞腫又はパラガングリオーマはカテコールアミンを過剰に産生、分泌する腫瘍であり、この腫瘍を有する患者は、主として発作性や持続性の高血圧症を発症する。COMT はカテコールアミンの代謝に関与する酵素の一つであることから、褐色細胞腫の患者に本剤を投与した場合、本剤に含まれるエンタカポンの COMT 阻害作用により、既に過剰に存在しているカテコールアミンの代謝が阻害され、高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがあることから設定した。

9.1.2 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパ・カルビドパ配合剤の国内臨床試験で胃潰瘍、胃・十二指腸潰瘍の悪化を認めていることから胃潰瘍、十二指腸潰瘍のある患者又はその既往歴のある患者に対して設定した。

9.1.3 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパ・カルビドパ配合剤を重篤な心疾患又はその既往歴のある患者に投与した場合、これらの症状が悪化するおそれがあるため、本剤においても設定した。

9.1.4 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパ・カルビドパ配合剤を肺疾患、気管支喘息のある患者に投与した場合、これらの症状が悪化するおそれがあるため、本剤においても設定した。

9.1.5 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパ・カルビドパ配合剤を内分泌系疾患のある患者に投与した場合、その症状が悪化するおそれがあるため、本剤においても設定した。

9.1.6 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパ・カルビドパ配合剤を糖尿病患者に投与した場合、血糖値の上昇を誘発しインスリン必要量を増大させるおそれがあるため、本剤においても設定した。

9.1.7 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。レボドパは散瞳作用を有しており、閉塞隅角緑内障の患者に対し投与禁忌であるが、房水流出口である隅角が開放している開放隅角緑内障の患者においても眼圧上昇のリスクが考えられるため、設定した。

9.1.8 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。また、海外において本剤投与後にうつ病又は自殺傾

(2) 腎機能障害患者

向が認められた症例の報告があり、自殺傾向を伴ううつ病などの精神症状のある患者に本剤を投与した場合、これら重篤な精神症状の悪化に至るおそれがあるため設定した。

- 9.1.9 エンタカポン国内臨床試験において、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）の発現率がプラセボ群の 12.5%及びエンタカポン 1 回 100mg 投与群の 9.1%と比較して、エンタカポン 1 回 200mg 投与群で 63.6%と高く、体重 40kg 以上の患者にエンタカポン 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%、70 kg 以上群 22.2%）と比較しても高かったため、エンタカポンを 1 回 200mg へ増量する際は、慎重に検討すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

副作用の発現が増加するおそれがある。

（解説）

- 9.2.1 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。また、エンタカポンを静脈内投与した薬物動態試験において、健康成人と比較し透析を必要とする腎障害患者で AUC が増加したとの結果があるため、設定した。

(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エンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告がある。

[7.2.5 参照]

（解説）

- 9.3.1 レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。エンタカポンの海外臨床試験において、肝機能障害のある患者にエンタカポン 200mg を単回経口投与した場合、肝機能正常者に比べて本剤の AUC 及び Cmax がおよそ 2 倍になったとの報告があることから、肝障害又はその既往歴のある患者には注意を設定した。

(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投与しないことが望ましい。レボドパ・カルビドパでは、動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。また、エンタカポンでは、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）

- 9.5 妊娠中の患者に対する本剤投与の臨床試験データはないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。レボドパ・カルビドパでは動物実験（ウサギ）で催奇形性が認められており、エンタカポンの生殖発生毒性試験でラットの 1,000mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延が認められているので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

(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。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。レボドパ投与中、乳汁分泌が抑制されるとの報告がある¹⁾。また、カルビドパ及びエンタカポンは動物（ラット）の乳汁に分泌されるとの報告がある²⁾。

（解説）

- 9.6 レボドパはヒト乳汁中に分泌されるとの報告²⁶⁾があり、カルビドパ及びエンタカポンは動物（ラット）の乳汁に分泌されるとの報告²²⁾があるため、本剤投与中は授乳を避けるよう患者に指導すること。

(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)

9.7 小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていない。

(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。

(解説)

9.8 高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

エンタカポンはカテコール-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、エンタカポンは薬物代謝酵素 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]

(解説)

10. 本剤の相互作用に関する注意喚起は、レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文及びエンタカポンの電子添文を基に記載した。本剤に含まれるエンタカポンは 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すること。

また、エンタカポンは薬物代謝酵素 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も注意して投与すること。（「VII.薬物動態に関する項目」を参照すること。）

(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、エンタカポン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	エンタカポンは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。
レセルピン製剤 テトラベナジン	脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	脳内ドパミンを減少させてパーキンソン症状を悪化させる。
血圧降下剤 メチルドパ レセルピン等	血圧低下作用が増強されるおそれがある。	作用機序は異なるが、本剤と血圧降下剤の併用により相加的血圧低下が起こる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗精神病薬 フェノチアジン系薬 剤（クロルプロマジン等） ブチロフェノン系薬 剤（ハロペリドール等） その他（ペロスピロン等）	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断される。
他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤 アマンタジン プロモクリプチン	精神神経系の副作用が増強されるおそれがある。	それぞれの薬剤で精神神経系の副作用が報告されていることから、併用により精神神経系の副作用が増強されることがある。
NMDA受容体拮抗剤 メマンチン等	本剤の作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤により、ドパミン遊離が促進する可能性がある。
パパベリン	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、以下のような説がある。 ・パパベリンが線条体でのドパミン受容体を遮断する。 ・パパベリンがアドレナリン作動性神経小胞でレセルピン様作用を示す。
イソニアジド	本剤の作用が減弱され、パーキンソン病症状が悪化するおそれがある。	機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。
イストラデフィリン	エンタカポンと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。
スピラマイシン	レボドパの血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	カルビドパの吸収が阻害されることにより、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある。

(解説)

- (1) 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
エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。海外臨床試験において、エンタカポン 400mg 単回投与後にイソプロテレノール又はエピネフリンを静注した（レボドパ・DCI の投与はなし）場合、イソプロテレノール及びエピネフリンの血中濃度推移には影響を及ぼさなかったが、イソプロテレノール投与でプラセボと比較して心拍数が有意に増加したとの報告がある。³²⁾ また、この試験において、心室性期外収縮を発現した症例も報告されている。本剤は COMT 阻害剤を含む製剤であり、COMT によって代謝される薬剤の効果を増強すると考えられるので、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (2) 選択的 MAO-B 阻害剤 セレギリン等
海外臨床試験において、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩投与中のパーキンソン病患者にエンタカポン 600～800mg とセレギリン 10mg を投与したが、相互作用は認められなかったとの報告がある。³³⁾ 高用量のセレギリンを投与した場合、非選択的 MAO 阻害作用が出現し、生理的なカテコールアミン代謝が阻害されるおそれがあるため、10mg を超える高用量のセレギリン投与は避けること。
- (3) ワルファリン
エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。海外臨床試験において、エンタカポン 200mg とワルファリン 2～8mg/日を併用した場合、プラセボ投与時に比べて本剤投与時では、R-ワルファリンの AUC が 18%上昇し、INR は 13%高かったとの報告がある。³⁴⁾ これらの変化は臨床的に有意ではなかったが、本剤とワルファリンを併用する場合は、INR 値に注意すること。
- (4) 鉄剤
エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。エンタカポンは、消化管内で鉄とキレートを形成する可能性があるため、鉄剤を投与する際は、少なくとも 2～3 時間の間隔をあけて服用すること。
- (5) レセルピン製剤、テトラベナジン
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。これらの薬剤により脳内ドパミンが減少し、本剤の作用が減弱する可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (6) 血圧降下剤 メチルドパ、レセルピン等
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。本剤との併用により、相加的に血圧低下が起こる可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (7) 抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン等）、ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール等）、その他（ペロスピロン等）
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。これらの薬剤によりドパミン受容体が遮断され、本剤の作用が減弱する可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (8) 他の抗パーキンソン剤 抗コリン剤、アマンタジン、ブロモクリプチン
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。これらの薬剤において、精神神経系の副作用が報告されており、本剤との併用により精神神経系の副作用が増強される可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (9) NMDA 受容体拮抗剤 メマンチン等
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。これらの薬剤によりドパミン遊離が促進する可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合には注意すること。
- (10) パパベリン
レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。明確な機序は不明であるが、パパベリンとの併用により本剤の作用が減弱する可能性があるため、パパベリンと併用する場合には注意すること。

VIII-8. 副作用

(11) イソニアジド

レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。明確な機序は不明であるが、イソニアジドによりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられており、イソニアジドとの併用により本剤の作用が減弱する可能性があるため、イソニアジドと併用する場合には注意すること。

(12) イストラデフィリン

エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。明確な機序は不明であるが、エンタカポンと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との報告がある。本剤とイストラデフィリンを併用する場合には特にジスキネジーの発現に注意すること。

(13) スピラマイシン

スピラマイシンとの併用により、レボドパの血中濃度が低下したとの報告がある³⁵⁾。

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。

国内における本剤のパーキンソン病患者における臨床試験成績は得られていない。副作用の発現頻度は、エンタカポン単剤の国内臨床試験成績に基づき分類した。

(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）、運動症状（高度の筋硬直、ミオクローヌス、振戦）、不随意運動、精神状態変化（激越、錯乱等）、ショック状態、自律神経機能異常（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レボドパもしくはエンタカポンを増量、又は本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。〔2.2、8.2、8.3 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、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、8.3 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。〔8.4 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）、抑うつ（頻度不明）
〔8.5、9.1.8 参照〕

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。

11.1.6 溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

〔8.7 参照〕

11.1.7 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

急激な眼圧上昇を伴う閉塞隅角緑内障を起こすことがある。霧視、眼痛、充血、頭痛、嘔気等が認められた場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔2.3、8.1 参照〕

エンタカポン単剤、レボドパ・カルビドパ配合剤及びレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤の国内外で認められている副作用のうち、エンタカポン単剤の国内臨床試験では認められていないものは頻度不明とした。

（解説）

11.1.1 悪性症候群

レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

悪性症候群（NMS）の詳細な機序は不明であるが、中枢ドパミン機能の低下が引き金となり、高熱、著明な筋強剛、自律神経症状、意識障害等の症状を発症すると考えられている。本剤の急激な減量又は中止により中枢ドパミン機能の低下を招き、NMS 発現の引き金になる可能性がある。このような症状があらわれた場合にはレボドパもしくはエンタカポンを増量、又は本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 横紋筋融解症

エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

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細管に負荷がかかる結果、急性腎障害を併発することもある。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、適切な処置を行うこと。

11.1.3 突発的睡眠、傾眠

レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

パーキンソン病患者ではドパミン作動薬に関連した睡眠発作が報告されている。これらの症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。また、自動車の運転等の危険を伴う作業には従事しないよう患者に説明すること。

11.1.4 幻覚、幻視、幻聴、錯乱、抑うつ

レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポンの電子添文に基づいて、本

剤においても同様の注意を喚起した。

ドパミン作動性薬剤により幻覚、幻視、幻聴、錯乱、抑うつ等の精神症状が引き起こされることがある。これらの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。

11.1.5 肝機能障害

エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

エンタカポン投与中の胆汁うっ滞性肝炎等の症例が報告されており、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。

11.1.6 溶血性貧血、血小板減少

レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

これらの異常が認められた場合には、本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 閉塞隅角緑内障

レボドパ含有製剤で、閉塞隅角緑内障を含む緑内障の症例が集積していることから、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知が発出された。この通知に基づき、レボドパ含有製剤共通の注意事項として、「重大な副作用」の項に“閉塞隅角緑内障”を追記した。

(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	発疹（紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹）、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪・汗の変色 ^{注1)} 、脱毛症、血管浮腫
精神障害	不眠症	悪夢、妄想	不安、病的性欲亢進、異常な夢	激越、精神病、衝動制御障害（病的賭博、リビドー亢進、性欲過剰等）、易刺激性、失見当識、自殺企図、ドパミン調節障害症候群
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、オン・オフ現象、精神的機能障害（記憶障害、認知症等）、感覚鈍麻
眼障害	—	—	—	霧視、視力障害
胃腸障害	便秘（20.2%）、悪心	上腹部痛、下痢 ^{注2)} 、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、腹部不快感、嚥下障害、食欲減退、口内乾燥、腹部膨満、流涎過多、口内炎、胃腸出血
心臓障害	—	—	—	心拍数不整、動悸、不整脈、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞等）
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1)} （14.4%）	尿潜血陽性、頻尿、BUN上昇	—	尿閉、排尿異常

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	顆粒球数減少
全身障害	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—	疲労、無力症、歩行障害、胸痛、浮腫
筋骨格系障害	—	関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙攣	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、尿路感染、血清鉄減少、血圧上昇、DNA抗体陽性、クームス試験陽性、ほてり、発声障害、唾液・痰・口腔内粘膜・便の変色 ^{注1)}

注1) 赤褐色や黒色等になることがある。

注2) 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、患者の体重及び全身状態等に留意すること。

(解説)

国内における本剤の臨床試験成績は得られていないため、本剤の副作用は、CCDS（企業中核データシート）*、レボドパ・カルビドパ配合剤及びエンタカポンの国内電子添文の記載に基づき記載を行った。

*CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書である。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

該当資料なし

<参考>

エンタカポンの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%)
	鼠径ヘルニア	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%)

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%)

器官別分類	副作用の種類	発現例数 (%)
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	7 (2.1%)
	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%)
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%)
神経系障害	筋緊張	1 (0.3%)
	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 (%)
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%)
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	49 (14.4%)
	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	2 (0.6%)
	呼吸困難	1 (0.3%)
	夜間呼吸困難	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	鼻漏	1 (0.3%)
	多汗症	2 (0.6%)
	皮膚炎	1 (0.3%)
	湿疹	1 (0.3%)
社会環境	顔面浮腫	1 (0.3%)
	発疹	1 (0.3%)
	日常生活動作障害	1 (0.3%)
外科および内科処置	脱毛術	1 (0.3%)
	起立性低血圧	4 (1.2%)
血管障害	高血圧	2 (0.6%)
	潮紅	2 (0.6%)

スタレボ配合錠 L50/L100 特定使用成績調査（パーキンソン病、CELC200B1401）

		L/C/E からの 切り替え症例*1 N=92 発現症例数 (%)	L/C からの 切り替え症例*2 N=186 発現症例数 (%)	合計 N=278 発現症例数 (%)
器官別分類（合計）	副作用の種類	7 (7.61)	15 (8.06)	22 (7.91)
精神障害		0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	初期不眠症	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
神経系障害		4 (4.35)	7 (3.76)	11 (3.96)
	ジスキネジア	4 (4.35)	5 (2.69)	9 (3.24)
	浮動性めまい	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	傾眠	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
胃腸障害		0 (0.00)	3 (1.61)	3 (1.08)
	腹部不快感	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	上腹部痛	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	悪心	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.36)
	寝汗	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.36)
筋骨格系および結合組織障害		0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	四肢痛	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
腎および尿路障害		1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
	着色尿	1 (1.09)	2 (1.08)	3 (1.08)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.09)	3 (1.61)	4 (1.44)
	随伴疾患悪化	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	疲労	1 (1.09)	0 (0.00)	1 (0.36)
	異常感	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	倦怠感	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
傷害、中毒および処置合併症		0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)
	転倒	0 (0.00)	1 (0.54)	1 (0.36)

同一症例に同一の副作用の種類が複数回発現した場合、1件として集計した

*1 L/C/E：レボドパ・カルビドパとエンタカポン

*2 L/C：レボドパ・カルビドパ

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシドナトリウム水和物の検尿テープによる尿検査では、ケトン体反応が偽陽性になる場合がある。また、グルコースオキシダーゼ法を用いた場合、糖尿の検査結果が偽陰性を呈することがある。

（解説）

本剤投与中にこれらの検査を実施した場合、それぞれ偽陽性や偽陰性を示す場合があるため、注意を喚起した。

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

急性症状としては激越、錯乱、昏睡、徐脈、心室性頻脈、チェーン・ストークス呼吸、皮膚・舌・結膜の変色、着色尿等が報告されている。また、エンタカポンの過量投与による急性症状としては活動性低下、傾眠、蕁麻疹等が報告されている。なお、過量投与例の最高 1 日投与量はレボドパでは 10,000mg 以上（海外）、エンタカポンでは 40,000mg 以上（海外）であった。

13.2 処置

必要に応じて入院を指示する。また、呼吸器系、循環器系及び腎臓が適切に機能しているか慎重に観察する。不整脈を起こす可能性がある場合は、心電図のモニタリングを実施し、患者を注意深く観察するとともに、必要に応じて適切な抗不整脈治療を行う。

（解説）

エンタカポン又は本剤の過量投与例から、エンタカポン、レボドパとしてのそれぞれの最高投与量を示すとともに、代表的な徴候、症状を記載した。また、過量投与時の一般的な処置方法を併せて記載した。

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）

患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として添付文書の適用上の注意の項に記載することになっている。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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（プロモクリプチン、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 本剤は起立性低血圧を誘発することがあるので、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 エンタカポン単剤の国内臨床試験（8 週投与）において、エンタカポンは 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。
- 15.1.4 レボドパは特定のアミノ酸と競合するため、高蛋白食によりレボドパの吸収が低下するとの報告がある。
- 15.1.5 抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物、レセルピン誘導体等による口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）を通常軽減しない。場合によってはこのような症状を増悪顕性化させることがある。
- 15.1.6 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

(解説)

- 15.1.1 エンタカポンの電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。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。また、エンタカポン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。なお、本剤の影響は不明である。
- 15.1.2 CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に基づいて記載した。本剤はレボドパ増強作用により起立性低血圧を増悪させるおそれがあるため、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤の服用に注意を喚起した。
- 15.1.3 エンタカポンの国内プラセボ対象二重盲検比較試験（8 週間投与）では、ON 時間の延長効果は認められたが、UPDRS の改善効果は認められなかったため、記載した。ただしエンタカポンの海外臨床試験（24 週投与）では、UPDRS も改善が認められている。
- 15.1.4 レボドパは、中性アミノ酸トランスポーターで能動的に吸収されるため、高蛋白食で生じた L-アミノ酸が、本トランスポーターをレボドパと競合し、レボドパの吸収量を低下させるため、注意を喚起した。
- 15.1.5 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。
- 15.1.6 レボドパ・カルビドパ配合剤の電子添文に基づいて、本剤においても同様の注意を喚起した。

(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

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

該当資料なし

<参考>

エンタカポン：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

概略の致死量（mg/kg）		
動物種	静脈内	経口 （エンタカポン+レボドパ+カルビドパ）
ラット	該当資料なし	>600+50+50*

※反復投与毒性試験（ラット、28日間）から推定

<参考>

エンタカポン：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。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路 投与量* (mg/kg/日)	無毒性量* (mg/kg/日)	主な所見
ラット	28日間	経口 10+50+50 60+50+50 600+50+50	10+50 +50	$\geq 10+50+50$ ：着色尿、立毛、流涎、ハンドリング時の易刺激性及び発声、摂餌量↓、摂水量↑、血中グルコース↓ $\geq 60+50+50$ ：体重増加抑制 $600+50+50$ ：ヘモグロビン↓、ヘマトクリット↓、尿中ナトリウム↓、尿潜血、腎臓及び肝臓重量↑
ラット	13週間	経口 20+20+5 50+50+12.5 120+120+30	50+50 +12.5	$\geq 20+20+5$ ：着色尿、立毛 $\geq 50+50+12.5$ ：流涎、自発運動低下、筋緊張低下、塩素↓、アルブミン↓ $120+120+30$ ：不整呼吸、足踏み歩行、体重増加抑制、摂餌量↓、摂水量↑、ヘモグロビン↑、無機リン↑、尿素↑、クレアチニン↓、尿量↓、尿浸透圧↑、尿中カリウム↑、尿中塩素↑
サル	13週間	経口 20+20+5 40+40+10 80+80+20	<20+20 +5	$\geq 20+20+5$ ：着色尿、暗色便、嘔吐、流涎、静座不能様行動、興奮行動、常同行動 $\geq 40+40+10$ ：ジストニー様行動、舞踏病様行動、筋緊張異常 $80+80+20$ ：アテトーシス様行動

※エンタカポン+レボドパ+カルビドパ

(3) 遺伝毒性試験

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+レボドパ+カルビドパを最高 1,400+240+60mg/kgで経口投与）を行い、いずれの試験においても結果は陰性であった。（*in vitro*、マウス）

<参考>

エンタカポン：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。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

該当資料なし

<参考>

エンタカポン：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

胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

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。

<参考>

レボドパ・カルビドパ

動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。

エンタカポン

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/日以上群で、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、催奇形性はみられなかった。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

<参考：抗原性>

エンタカポン：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	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：該当しない															
X-2. 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	設定されていない 薬剤交付後の保管については、「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照のこと。															
X-5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり															
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分：レボドパ・カルビドパ配合剤（ネオドパストン、メネシット）、エンタカポン単剤（コムタン） 同効薬：レボドパ・ベンセラジド塩酸塩配合剤															
X-7. 国際誕生年月日	2003 年 6 月 11 日															
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	製造販売承認年月日 2014 年 7 月 4 日 承認番号 スタレボ配合錠 L50：22600AMX00745000 スタレボ配合錠 L100：22600AMX00746000 薬価基準収載年月日 2014 年 11 月 28 日 販売開始年月日 2014 年 12 月 8 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	2015 年 1 月 25 日まで															
X-12. 投薬期間制限に関する情報	厚生労働省告示第 411 号（平成 22 年 12 月 10 日付）に基づき、投与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><tr><th>販売名</th><th>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th><th>個別医薬品コード（YJコード）</th><th>HOT（13桁）番号</th><th>レセプト電算処理コード</th></tr><tr><td>スタレボ配合錠 L50</td><td>1169102F1027</td><td>1169102F1027</td><td>1237573020101</td><td>622375701</td></tr><tr><td>スタレボ配合錠 L100</td><td>1169102F2023</td><td>1169102F2023</td><td>1237580020101</td><td>622375801</td></tr></table>	販売名	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	レセプト電算処理コード	スタレボ配合錠 L50	1169102F1027	1169102F1027	1237573020101	622375701	スタレボ配合錠 L100	1169102F2023	1169102F2023	1237580020101	622375801
販売名	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	レセプト電算処理コード												
スタレボ配合錠 L50	1169102F1027	1169102F1027	1237573020101	622375701												
スタレボ配合錠 L100	1169102F2023	1169102F2023	1237580020101	622375801												
X-14. 保険給付上の注意	該当しない															

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 社内資料：エンタカポンの臨床薬理試験（二重盲検クロスオーバー法による用量探索試験、国内1201試験）
- 2) Mizuno, Y. et al. : Mov. Disord. 2007; 22(1): 75-80
(PMID : 17094103)
- 3) Brooks, D.J. et al. : Eur. Neurol. 2005; 53(4): 197-202
(PMID : 15970632)
- 4) Myllyla, V. et al. : Acta. Neurol.Scand. 2006; 114(3): 181-186
(PMID : 16911346)
- 5) 社内資料：エンタカポンの国内臨床試験（国内1202試験）
- 6) 社内資料：エンタカポンの国内臨床試験（国内1204試験）
- 7) Koller, W. et al. : J. Neural. Transm. 2005; 112(2): 221-230
(PMID : 15503197)
- 8) 社内資料：エンタカポンのレセルピン処置マウスの運動活性に対する作用
- 9) 社内資料：エンタカポンの片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する作用
- 10) 社内資料：エンタカポンの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
- 11) 社内資料：エンタカポンの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
- 12) 社内資料：レボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤の生物学的同等性及び食事の影響試験成績
- 13) 社内資料：レボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤の生物学的同等性試験成績
- 14) Mizutani, Y. et al. : Biol. Pharm. Bull. 1995; 18(12): 1729-37
(PMID : 8787797)
- 15) Evans, MA. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980; 17(3): 215-21
(PMID : 7363934)
- 16) 社内資料：エンタカポンの薬物動態（第I相、海外293906試験）
- 17) Robertson, DR. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1989; 28(1): 61-69
(PMID : 2775615)
- 18) 社内資料：エンタカポンのバイオアベイラビリティ試験
- 19) Cedarbaum, JM. : Clin. Pharmacokinet. 1987; 13(3):141-178
(PMID : 3311529)
- 20) Merchant, CA. et al. : J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect. 1995;9(2-3):239-242
(PMID : 8527007)
- 21) Vickers, S. et al. : Drug. Metab. Dispos. 1974; 2(1): 9-22
(PMID : 4150141)
- 22) Thulin, PC. et al. : Neurology 1998; 50(6): 1920-1921
(PMID : 9633767)
- 23) 大本堯史 ほか：脳と神経 1975; 27(2): 225-233
- 24) Ohmoto, T. et al. : Folia. Psychiatr. Neurol. Jpn. 1975; 29(1): 1-12
(PMID : 1158313)
- 25) Rizzo, V. et al. : J. Pharm. Biomed. Anal. 1996; 14(8-10): 1043-1046
(PMID : 8818013)
- 26) 社内資料：エンタカポンの血漿蛋白結合率
- 27) 社内資料：エンタカポンのチトクロームP450分子種活性への影響
- 28) 社内資料：エンタカポンの健康成人における臨床第I相試験（単回経口投与）
- 29) 社内資料：エンタカポンの健康成人における臨床第I相試験（反復経口投与）
- 30) 社内資料：エンタカポンの腎機能障害患者における薬物動態
- 31) 社内資料：エンタカポンの肝機能障害患者における薬物動態
- 32) Illi A. et al. : Movement Disorders 1994; 9(S1): 61
- 33) Lyytinen, J. et al. : Parkinsonism and Relat. Disord. 2000; 6(4): 215-

- 222 (PMID : 10900396)
- 34) Dingemanse J, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53(5): 485-491
(PMID : 11994054)
- 35) Brion, N. et al.: Clin. Neuropharmacol. 1992; 15(3): 229-235
(PMID : 1394243)

XI-2. その他の参考文献

「I.1. 開発の経緯」に関する参考資料
日本神経学会 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会：パーキンソン病治療
ガイドライン 2011

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2024 年 12 月現在、本剤は 60 カ国以上で承認されている。
 なお、外国ではレボドパ・カルビドパの配合比を 4 : 1 とし、エンタカポンを 200mg 配合した製剤が承認されている。

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り、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

パーキンソン病〔レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められる場合〕

6. 用法及び用量

成人には、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンとして 1 回 50mg/5mg/100mg～200mg/20mg/200mg の間で 1 回 1 又は 2 錠を経口投与する。

なお、症状により用量及び投与回数を調節するが、1 日総レボドパ量として 1,500mg、総カルビドパ量として 150mg、総エンタカポン量として 1,600mg を超えないこと。また、投与回数は 1 日 8 回を超えないこと。

アメリカの添付文書（2019 年 12 月改訂）、EU 共通の添付文書（2023 年 2 月改訂）の効能・効果と用法・用量を紹介する。

	効能・効果	用法・用量
アメリカ	<p>Stalevo（カルビドパ、レボドパ及びエンタカポン）はパーキンソン病患者の治療を適用とする</p> <p>1. これまでに個別の製剤で投与されていたカルビドパ・レボドパ標準製剤とエンタカポンを（個々の 3 成分が同じ用量である Stalevo で）代替する場合</p>	<p>規格 Stalevo はカルビドパ・レボドパの配合比を 1:4 とし、エンタカポン 200mg を含有する。 Stalevo50 : 12.5/50/200mg Stalevo75 : 18.75/75/200 mg Stalevo100 : 25/100/200mg、 Stalevo125 : 31.25/125/200mg Stalevo150 : 37.5/150/200mg Stalevo200 : 50/200/200mg (錠：カルビドパ・レボドパ・エンタカポン)</p> <p>用法・用量 Stalevo は同じ用量のカルビドパ・レボドパとエンタカポンの治療により wearing-off が安定している患者に対し、既存薬に代用して使用する。しかし、現行のカルビドパ・レボドパ治療で wearing-off 現象が安定している患者であっても、エンタカポンの追加が必要と判断された場合には Stalevo を用いることがある（以下、参照）。個々の患者の症状に合わせて用量を調節すること。</p>
	<p>2. Wearing-off 現象の兆候や症状を有する患者において、カルビドパ・レボドパ標準製剤の治療から切り替える場合（ただし、1 日総レボドパ用量が 600mg 以下であり、ジスキネジーを有しない患者に限る）</p>	<p>1. 投薬に関する情報 患者ごとに慎重に漸増し、最適な 1 日投与量を決めること。1 日 1,600mg を超えてエンタカポンを投与した症例は限られている。推奨される Stalevo の最大 1 日投与量は、使用する剤型により異なり、1 日の最大投与錠数は、高用量の剤型（Stalevo200）では、それ以下のものより少ない（Table1 参照）。 これまでの試験から、1 日約 70～100mg のカルビドパにより末梢のドパ脱炭酸酵素が飽和することが示されている。この用量より少ないカルビドパが投与されている患者では、悪心や嘔吐が発現しやすい。</p> <p>Table1 : 1 日推奨最大投与量</p>

		Stalevo dosage strength	1日最大投与錠数
		Stalevo50、Stalevo75、 Stalevo100、Stalevo125、 Stalevo150	8
		Stalevo200	6
		<p>2. カルビドパ・レボドパ、コムタンからStalevoへの切替える場合 エンタカポン200mg錠とカルビドパ・レボドパ標準製剤の投与を受けている患者は、同じカルビドパ・レボドパ用量のStalevoに直接切り替えてもよい。例えば、1回あたり25/100mgのカルビドパ・レボドパ標準製剤1錠と200mgのエンタカポン錠1錠を服用している患者は、Stalevo100（カルビドパ・レボドパ・エンタカポンを25/100/200mg含有）を1回1錠に替えることができる。</p> <p>3. コムタンの治療を受けていない患者においてカルビドパ・レボドパから Stalevo へ切替える場合 カルビドパ・レボドパ徐放性製剤あるいは、カルビドパ・レボドパの配合比が 1：4 以外のカルビドパ・レボドパ製剤から Stalevo への切り替えの経験はない。</p> <p>中等度及び高度ジスキネジの既往がある患者やレボドパの1日投与量が600mgを超える患者では、エンタカポンを追加投与した際にレボドパの減量が必要になることがある。配合剤では個々の成分の用量調節ができないため、最初にカルビドパ・レボドパ配合剤（比率 1:4）とエンタカポンを用いて別々に用量調整を行い、患者ごとに必要な用量を決めること。患者ごとの個々の用量が確立したのち、同じ用量の Stalevo 1錠に切り替える。</p> <p>レボドパの減量が必要な場合、各投与時に低用量の Stalevo を用いるか、又は Stalevo の投与間隔を広げ投与回数を減らして、カルビドパ・レボドパの1日総投与量を減らす。</p> <p>4. 他のパーキンソン病治療薬と併用する場合 Stalevoと、抗コリン剤、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬、アマンタジンや他の標準的なパーキンソン病治療薬が併用されることがある。その際、用量調整が必要な場合がある。</p> <p>5. 減量もしくは投与中止する場合 レボドパを急激に減量又は中止した場合に異常高熱を生じた症例が報告されているため、Stalevoの急激な中止は避ける。</p> <p>6. 重要な管理指示 錠剤を分割、粉砕、噛み砕かないこと。1回1錠のみ服用すること。Stalevoのすべての規格はエンタカポン200mgを含有する。より高用量のレボドパ量を得るために、複数の錠剤あるいは錠剤の一部を組み合わせることは、エンタカポンの過量投与を引き起こす可能性がある。 Stalevo投与には食事の規定はない。なお、高脂</p>	

	肪、高カロリー食はレボドパの吸収を約2時間遅らせたとの報告がある。
--	-----------------------------------

	効能・効果	用法・用量
E U	Stalevoは、成人パーキンソン病及びend-of-dose motor fluctuations患者で、レボドパ/ドパ脱炭酸酵素阻害剤（DDC）によっても安定しない場合の治療薬として用いられる。	<p>規格 Stalevo 50mg/12.5mg/200mg（レボドパ50mg、カルビドパ12.5mg、エンタカポン200mgを含有） Stalevo 75mg/18.75mg/200mg Stalevo 100mg/25mg/200mg Stalevo 125mg/31.25mg/200mg Stalevo 150mg/37.5mg/200mg Stalevo 175mg/43.75mg/200mg Stalevo 200mg/50mg/200mg</p> <p>用法・用量 患者ごとにレボドパを慎重に漸増し、最適な1日投与量を決めること。市販されている7種の異なる用量の錠剤（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン：50/12.5/200mg、75/18.75/200mg、100/25/200mg、125/31.25/200mg、150/37.5/200mg、175/43.75/200mg、又は200/50/200mg）のうち1種類を選び、最適な1日投与量を選択すること。患者には1回の投与でStalevo 1錠だけを服用するよう指導すること。カルビドパの1日投与量が70～100mg未満の患者では、悪心や嘔吐が発現しやすい。カルビドパの総1日投与量が200mgを超える症例は限られているが、エンタカポンの推奨最大1日投与量は2,000mgであることから、50/12.5/200mg、75/18.75/200mg、100/25/200mg、125/31.25/200mg、及び150/37.5/200mgのStalevo錠を使うときの最大1日投与量は10錠である。Stalevo 150/37.5/200mg 10錠は、カルビドパ375mg/日に相当する。このカルビドパの1日投与量に従う場合、Stalevo 175/43.75/200mgの最大1日投与量は8錠、Stalevo 200/50/200mgの最大1日投与量は7錠になる。</p> <p>通常Stalevoは、同用量の標準レボドパ・DDC阻害剤及びエンタカポンの投与を受けている患者への使用を適応とする。</p> <p>レボドパ・DDC 阻害剤（カルビドパ又は ベンセラジド）製剤及びエンタカポン錠からStalevoへの切替え方法</p> <p>a. Stalevo錠の用量と同等のエンタカポン及び標準レボドパ・カルビドパの投与を受けている患者は、等価の用量のStalevo錠に直接切り替えてもよい。例えば、50/12.5mgのレボドパ・カルビドパ配合剤1錠と200mgのエンタカポン錠1錠を1日4回服用している患者は、50/12.5/200mgのStalevo錠1回1錠を1日4回に替えることができる。</p> <p>b. Stalevo錠（50/12.5/200mg、75/18.75/200mg、100/25/200mg、125/31.25/200mg、150/37.5/200mg、175/43.75/200mg、又は200/50/200mg）と等価の用量ではないエンタカポン及び標準レボドパ・カルビドパの投与を受けている患者に対してStalevoの投与を開始する場合、最適な臨床反応が得られるようStalevoの用量を慎重に調整</p>

	<p>する。Stalevoの投与開始時は、現状のレボドパ総1日投与量にできるだけ近い用量に調整すべきである。</p> <p>c. エンタカポン及び標準レボドパ・ベンセラジドの投与を受けている患者に対しStalevo の投与を開始する場合、レボドパ・ベンセラジドの投与は前日の夜に中止し、翌朝からStalevoの投与を開始する。レボドパと同じ用量又は僅かに多い（5%～10%）用量でStalevoの投与を開始する。</p> <p>エンタカポン治療を受けていない患者におけるStalevoへの切替え方法 現状で使用している標準レボドパ・DDC 阻害剤で安定しないパーキンソン病とend-of-dose motor fluctuationsの患者に対しては、現状の治療用量と等価の用量でStalevo投与の開始を検討する。しかし、ジスキネジーを呈する患者やレボドパの1日投与量が800mgを超える患者には、レボドパ・DDC阻害剤からStalevoへの直接の切替えは推奨されない。このような患者に対しては、まず、エンタカポン（エンタカポン錠）とレボドパ・DDC 阻害剤で治療を開始し、必要に応じてレボドパの用量を調整してからStalevoに切り替える。</p> <p>エンタカポンはレボドパの作用を増強する。したがって、特にジスキネジーを呈する患者に対しては、Stalevo投与開始後1日から1週間でレボドパの用量を10%～30%減量する必要がある場合がある。患者の症状に応じ、投与間隔を広げたり、レボドパとして1回投与量を減らすことでレボドパの1日投与量を減量してもよい。</p> <p>投与期間中の用量調整 レボドパの増量が必要な場合、推奨用量を超えない範囲で投与回数を増やす、あるいはStalevoの規格の変更を検討する。 レボドパの減量が必要な場合、Stalevo の投与間隔を広げ投与回数を減らすか、Stalevoの規格を変更して、1日総投与量を減らす。 Stalevo錠と別のレボドパ製剤を併用する場合、レボドパ製剤の推奨最大用量を遵守すること。</p> <p>Stalevo投与の中止 Stalevo（レボドパ・カルビドパ・エンタカポン）の投与を中止し、エンタカポンを併用しないレボドパ・DDC阻害剤の治療に切り替える場合、パーキンソン病症状をコントロールできる十分な用量になるよう、パーキンソン病治療薬（特にレボドパ）の調整を行うこと。</p> <p>投与方法 Stalevo 錠は経口投与で、食事の有無に関わらず投与できる。1 錠中に1 回分の治療用量が含まれている。錠剤は嚙まずにそのまま服用すること。</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投与しないことが望ましい。レボドパ・カルビドパでは、動物実験（ウサギ）で催奇形性が報告されている。また、エンタカポンでは、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。レボドパはヒト乳汁中に分泌される。レボドパ投与中、乳汁分泌が抑制されるとの報告がある¹⁾。また、カルビドパ及びエンタカポンは動物（ラット）の乳汁に分泌されるとの報告がある²⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 12 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of Stalevo in pregnant women. In animals, administration of carbidopa-levodopa or entacapone during pregnancy was associated with developmental toxicity, including increased incidences of fetal malformations (<i>see Data</i>). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal data</u></p> <p>In nonclinical studies in which carbidopa-levodopa was administered to pregnant animals, increased incidences of visceral and skeletal malformations were observed in rabbits at all doses and ratios of carbidopa-levodopa tested, which ranged from 10 times (carbidopa)-5 times (levodopa) to 20 times (carbidopa)-10 times (levodopa) the maximum recommended human dose (MRHD) of 1,600 mg/day. In rats, there was a decrease in the number of live pups delivered by dams receiving approximately two times (carbidopa)-five times (levodopa) the MRHD throughout organogenesis. No effects on malformation frequencies were observed in mice receiving up to 20 times the MRHD of carbidopa-levodopa.</p> <p>In embryo-fetal development studies of entacapone, pregnant animals received doses of up to 1,000 mg/kg/day (rats) or 300 mg/kg/day (rabbits) throughout organogenesis. 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 entacapone exposure (AUC) associated with this dose was approximately 34 times that in humans at the MRHD. Increased frequencies of abortions and late/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 less than that in humans at</p>

	<p>the MRHD) or greater. There were no increases in malformation rates in these studies.</p> <p>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 seven times that in humans at the MRHD) or greater, in the absence of maternal toxicity. Administration of up to 700 mg/kg/day (plasma AUCs 28 times that in humans at the MRHD) to rats during the latter part of gestation and throughout lactation produced no evidence of developmental impairment in the offspring.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Levodopa has been detected in human milk after administration of carbidopa-levodopa. There are no data on the presence of entacapone or carbidopa in human milk, the effects of levodopa, carbidopa, or entacapone on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, inhibition of lactation may occur because levodopa decreases secretion of prolactin [see Clinical Pharmacology (12.6)]. Carbidopa and entacapone are excreted in rat milk. In lactating rat, oral administration of radiolabeled entacapone resulted in levels of entacapone and/or metabolites in milk up to 2 to 3 times that in plasma.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Stalevo and any potential adverse effects on the breastfed infant from Stalevo or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2020年11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

Category 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 (2019 年 12 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EU の添付文書 (2023 年 2 月)	Paediatric population: The safety and efficacy of Stalevo in children aged below 18 years have not been established. No data are available.

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

該当なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経 管投与チューブの通 過性

該当なし

XIII-2. その他の関連資料

該当資料なし

オリオンファーマ・ジャパン株式会社

〒100-0004

東京都千代田区大手町1-6-1 大手町ビルSPACES大手町