

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品フェントステープ1 mg、同テープ2 mg、同テープ4 mg、同テープ6 mg
及び同テープ8 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間
の指定について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ドボット軟膏の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、
製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否に
ついて
(資料No.2-1)
(資料No.2-2)
- 議題3 医薬品ピプリブ点滴静注用400単位の生物由来製品及び特定生物由来製品
の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬
の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品ニシスタゴンカプセル50mg及び同カプセル150mgの生物由来製品及び
特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定
並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4-1)
(資料No.4-2)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品スタレボ配合錠L50及びスタレボ配合錠L100の製造販売承認について
(資料No.5)
- 議題2 医薬品ミレーナ52 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.6)
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(ランタス注カート、同注オプテックリック、同注100単位/mL、同注ソロスター)
(資料No.7-1)
(ルボックス錠25、同錠50、同錠75、デプロメール錠25、同錠50m、同錠75)
(資料No.7-2-1)
(資料No.7-2-2)
(レピトラ錠5mg、同10mg、同20mg)
(資料No.7-3)
(ミレーナ52mg)
(資料No.7-4)
(アデノスキャン注60mg)
(資料No.7-5)
(プレミネント配合錠LD)
(資料No.7-6)

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について
(資料No.8)

5. 閉会

平成26年5月30日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	フェントステープ1 mg 同 テープ2 mg 同 テープ4 mg 同 テープ6 mg 同 テープ8 mg	久光製薬㈱	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	フェンタニル クエン酸塩	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	4年	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	ドボベット軟膏	レオファーマ㈱	製販	承認	①カルシポトリオール水和物/ ②ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	尋常性乾癬を効能・効果とする新医療用配合剤	—	6年	原体: ①毒薬(指定済み) ②劇薬(指定済み) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	ビプリブ点滴静注用400単位	シャイアー・ジャパン㈱	製販	承認	ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	ニシスタゴンカプセル50mg 同 カプセル150mg	マイラン製薬㈱	製販 製販	承認 承認	システアミン 酒石酸塩	腎性システチン症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
報告	スタレボ配合錠L50 同 配合錠L100	ノバルティスファーマ㈱	製販 製販	承認 承認	レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカボン	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・効果とする新医療用配合剤	—	残余 (平成27年1月25日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	ミレーナ52 mg	バイエル薬品㈱	製販	一変	レボノルゲストレル	過多月経の効能・効果を追加とする新効能医薬品	事前評価済公知申請	—	原体:非該当 製剤:非該当

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
久光製薬株式会社	フェントステープ 1 mg、 同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、 同テープ 6 mg、同テープ 8 mg	一部変更 部会：審議/分科会：文書報告
一般名	フェンタニルクエン酸塩	
効能・効果	<p>非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）</p> <p style="text-align: center;">中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</p> <p style="text-align: center;">中等度から高度の慢性疼痛</p> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加、二重取消線部今回削除）</p>	
用法・用量	<p>本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。</p> <p>通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する。</p> <p>初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1 mg、2 mg、4 mg、6 mg のいずれかの用量を選択する。</p> <p>その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。 （変更なし）</p>	
申請年月日	平成 25 年 7 月 31 日	
再審査期間	4 年（新効能医薬品）	
承認条件	市販直後調査、流通管理	
その他	—	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、麻薬性鎮痛薬の経皮吸収型製剤であり、オピオイド受容体に作用して効果を発揮する。 ・効能・効果にある中等度から高度の慢性疼痛としては、変形性関節症、慢性腰痛などによるものがある。 ・本邦において、本薬は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として、2010年4月に承認されている。 ・海外において、2014年2月現在、承認されていない。 ・「フェンタニル」を有効成分とする経皮吸収型製剤として、ワンデュロパッチ、デュロテップ MT パッチがある。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
レオファーマ株式会社	ドボベツト軟膏	新規承認 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	
効能・効果	尋常性乾癬	
用法・用量	通常、1日1回、患部に適量塗布する。	
申請年月日	平成25年8月23日	
再審査期間	6年（新医療用配合剤）	
承認条件	市販直後調査	
その他	—	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尋常性乾癬は、紅斑を特徴とする慢性炎症性角化疾患であり、遺伝的素因に種々の環境因子が加わって発症すると考えられている。 ・ 本邦における有病率は、1,000人あたり1～2人とする報告があることから、患者数は十万～二十数万人程度と推定される。 ・ 本剤は、角化異常（皮膚の最表層が厚くなる）抑制作用を有するカルシポトリオールと、抗炎症作用を有するベタメタゾンジプロピオン酸エステルを有効成分とする配合剤である。 ・ 両剤の相加効果に加え、服薬コンプライアンスの向上が期待される。 ・ 本剤は、2013年1月現在、尋常性乾癬の効能・効果で、欧米を含む計97カ国において承認されている。 ・ 本邦においては、単剤としてカルシポトリオール（無水物）軟膏が2000年1月、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏が1979年8月に承認されている。 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
シャイアー・ジャパン株式会社	ビプリブ点滴静注用 400 単位	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一 般 名	ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）	
効 能 ・ 効 果	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善	
用 法 ・ 用 量	通常、ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。	
申 請 年 月 日	平成 25 年 10 月 10 日	
再 審 査 期 間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承 認 条 件	市販直後調査、全例調査	
そ の 他	希少疾病用医薬品	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴーシェ病は、遺伝的要因によりグルコセレブロシダーゼという酵素が不足又は欠損することにより生じる疾患。1～3 型に分類されており、1 型は中枢神経症状を伴わず、肝脾腫、貧血、血小板減少症等を来す。2 型及び 3 型は中枢神経症状を伴うもので、重症度により 2 型と 3 型に分類されている。 ・ 本邦における患者数は、100 人に満たない程度と推定される。 ・ 本剤はヒトグルコセレブロシダーゼと同じアミノ酸配列を有する酵素タンパク質製剤であり、ゴーシェ病患者において欠損しているグルコセレブロシダーゼを補充することにより症状を改善させる。 ・ 2010 年 2 月に米国、2010 年 8 月に欧州で承認され、2014 年 2 月現在世界 45 ヶ国以上で承認されている。 ・ ゴーシェ病に関する適応を持つ類薬として、本邦ではイミグルセラゼ（遺伝子組換え）が 1998 年 3 月に承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
マイラン製薬株式会社	ニシタゴンカプセル 50 mg、 同カプセル 150 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	システアミン酒石酸塩	
効能・効果	腎性シスチン症	
用法・用量	<p>通常、12歳未満の患者又は体重 50 kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3 g/m² (体表面積)、体重 50 kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2 g を 4 回に分割し経口投与する。</p> <p>投与は少量より開始し、4～6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。</p> <p>なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95 g/m² (体表面積) を上限とする。</p>	
申請年月日	平成 25 年 10 月 30 日	
再審査期間	10 年 (希少疾病用医薬品)	
承認条件	市販直後調査、全例調査	
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 希少疾病用医薬品 ・ 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発要請 	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎性シスチン症は遺伝性疾患であり、シスチンというタンパク質が腎臓に蓄積することで生後間もなく腎機能が低下する。未治療の場合、患者の 65 % は 10 歳までに末期腎不全に至ると報告されている。 ・ 本邦における年間発症者数は 5～10 例程度と推定される。 ・ 本剤はライソゾーム (細胞内にある小器官) 内のシスチンと反応し、細胞外に排出可能なシステイン-システアミン混合二硫化物を形成することで、細胞内シスチン濃度を低下させる。 ・ 本剤は、米国で 1994 年に腎性シスチン症治療薬として承認された。2013 年 10 月現在、米国、EU (27 ヶ国)、オーストラリアの計 29 ヶ国で承認されている。 ・ 本邦において、腎性シスチン症を効能・効果とする類薬は存在せず、本疾患の本質である細胞内シスチンの蓄積を低下させる治療方法も無い。 ・ 主な治療方法としては、食事療法、腹膜透析、腎移植等が行われている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティス ファーマ 株式会社	スタレボ配合錠 L50、同配合錠 L100	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン	
効能・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]	
用法・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 50 mg/5 mg/100 mg～200 mg/20 mg/200 mg 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 1,500 mg、総カルビドパ量として 150 mg、総エンタカポン量として 1,600 mg 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。	
申請年月日	平成 25 年 6 月 27 日	
再審査期間	平成 27 年 1 月 25 日まで (コムタン錠 100mg の再審査期間の残余)	
承認条件	なし	
その他	未承認薬・適応外薬検討会議の検討を踏まえ、開発要請	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病は、脳内のドパミンが欠乏することに起因し、手足の震えに代表される特有の症状を呈する疾患。国内の患者数は 14 万人程度。 ・本剤は、脳内にドパミンを供給するレボドパに加え、レボドパの分解を抑制する 2 成分 (ドパ脱炭酸酵素の阻害剤：カルビドパ、カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) の阻害剤：エンタカポン) を配合した製剤である。 ・パーキンソン病の進行に伴い、レボドパの効果持続時間が短縮する wearing-off 現象が生じることが臨床上問題となるが、カルビドパ及びエンタカポンの作用により、レボドパの血中濃度を維持し、wearing-off 現象の改善が期待される。 ・本剤は初の 3 剤配合パーキンソン病治療薬であるが、レボドパとカルビドパの 2 成分の配合剤としてネオドバストン配合錠 (第一三共株式会社)、メネシット配合錠 (MSD 株式会社) 等がある。 ・海外では、各成分の配合割合が異なる製剤が、欧米を含む 90 カ国で承認されている。 	

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取り扱い
バイエル薬品株式会社	ミレーナ 52 mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	レボノルゲストレル	
効能・効果	避妊 <u>過多月経</u> (下線部追加)	
用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。 (変更なし)	
申請年月日	平成26年3月20日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	公知申請 (未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性確認済み)	

平成26年5月30日 医薬品第一部会 報告品目 (再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	①ランタス注カート ②ランタス注オプテクリック ③ランタス注100単位/mL ④ランタス注ノロスター	サノフィ株式会社	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	① 8年 ②③④ ①の残余期間 (平成23年10月15日まで)	① 平成15年10月16日 ② 平成16年9月15日 ③ 平成18年7月21日 ④ 平成20年1月30日
2	① ルボックス錠25 ② ルボックス錠50 ③ ルボックス錠75	①②③ アツヴィ合 同会社	フルボキサミンマレ イン酸塩	うつ病・うつ状態、強迫性障害	①②④⑤ 10年 ③⑥ 残余期間 (平成21年4月6日まで)	①②④⑤ 平成11年4月7日 ③⑥ 平成20年3月14日
3	④ デプロメール錠25 ⑤ デプロメール錠50 ⑥ デプロメール錠75	④⑤⑥ Meiji Seika ファルマ株式会社		社会不安障害	①②④⑤ 4年 ③⑥ 残余期間 (平成21年10月10日まで)	①②④⑤ 平成17年10月11日 ③⑥ 平成20年3月14日
4	① レビトラ錠5mg ② レビトラ錠10mg ③ レビトラ錠20mg	バイエル薬品株式会 社	バルデナフィル塩酸塩 水和物	勃起不全(満足な性行為を行うに 十分な勃起とその維持が出来ない 患者)	①② 8年 ③ ①②の残余期間 (平成24年4月22日まで)	①② 平成16年4月23日 ③ 平成19年5月24日
5	ミレーナ52mg	バイエル薬品株式会 社	レボノルゲストレル	避妊	6年	平成19年1月26日
6	アデノスキャン注60 mg	第一三共株式会社	アデノシン	十分に運動負荷をかけられない患 者において心筋血流シンチグラ フィによる心臓疾患の診断を行う 場合の負荷誘導	8年	平成17年4月11日
7	プレミント配合錠LD	MSD株式会社	ロサルタンカリウム/ ヒドロクロロチアジド	高血圧症	6年	平成18年10月20日

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行った。

記

1. ミレーナ 52mg（一般名：レボノルゲストレル）

予定される適応：月経困難症

2. インデラル錠 10mg、同錠 20mg（一般名：プロプラノロール塩酸塩）

予定される適応：右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	スタレボ配合錠 L50, 同 L100
2	一般名	レボドパ, カルビドパ水和物, エンタカポン
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	<p>スタレボ配合錠 L50 :</p> <p>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 100 mg を含有する。</p> <p>スタレボ配合錠 L100 :</p> <p>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 100 mg を含有する。</p>
5	用法・用量	<p>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。</p> <p>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 1,500 mg, 総カルビドパ量として 150 mg, 総エンタカポン量として 1,600 mg 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。</p>
6	効能・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]
7	備考	<p>取扱い区分: 新医療用配合剤</p> <p>・添付文書を別紙として添付</p> <p>本剤は, パーキンソン病治療薬であるレボドパを主たる薬効成分とし, これにレボドパの末梢における代謝を阻害するドパ脱炭酸酵素阻害剤のカルビドパ水和物及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤のエンタカポンを配合成分として含む配合剤である。</p>

[年 月作成]

日本標準商品分類番号	871169
------------	--------

貯法：
室温保存

抗パーキンソン剤

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

スタレボ®配合錠 L50
スタレボ®配合錠 L100

Stalevo® Combination Tablets L50/L100
レボドパ/カルビドパ水和物/エンタカポン配合錠

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	
国際誕生	2003年6月

NOVARTIS

- 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 悪性症候群、横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者（「4. 副作用」の項参照）
 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。〕
 4. 非選択的モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量	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 100 mgを含有する
添加物	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
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	
識別コード	50
大きさ（約）	長径：11.6 mm、短径：6.6 mm、厚さ：4.5 mm 質量：0.276 g
成分・含量	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 100 mgを含有する
添加物	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
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	
識別コード	100
大きさ（約）	長径：13.0 mm、短径：6.0 mm、厚さ：5.0 mm 質量：0.353 g

【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〕

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

- (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。

- (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。

【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1,500 mg、総カルビドパ量として150 mg、総エンタカポン量として1,600 mg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。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

【既存治療から本剤への切り替え】

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
 - (1) 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。
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等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。

【本剤による治療中】

- (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。

- (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1,500 mgを超えないこと。
- (3) エンタカポンの1回最大用量は200 mg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200 mgまでとし、1日総エンタカポン量は1,600 mgを超えないこと。
- (4) 1回エンタカポン用量を200 mg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等適切な処置を行うこと。
- (5) 肝障害のある患者では、エンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告があるので、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。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (6) 体重40kg未満の低体重の患者では、エンタカポンを1回200 mg投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、エンタカポンの1回200 mgへの増量は慎重に検討すること。

【本剤中止時】

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害のある患者でエンタカポンの血中濃度が上昇したとの報告がある。〕
- (2) 褐色細胞腫の患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 内分泌系疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 糖尿病患者〔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。〕
- (8) 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) 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。〕
- (10) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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) 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（NMS）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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (3) パーキンソン病治療薬を突然中止した際にNMS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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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ので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

3. 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。（【薬物動態】の項参照）

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非選択的MAO阻害剤	血圧上昇等を起こすおそれがある。	非選択的MAO阻害剤により、カテコールアミンの代謝が阻害され濃度が上昇する。

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	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。	セレギリンは用量の増加とともにMAO-Bの選択的阻害効果が低下し、非選択的MAO阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
ワルファリン	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 節遮断剤等	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対的低下が起る可能性がある。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パパペリン	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。 a. パパペリンが線条体でのドパミン受容体を遮断する。 b. パパペ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ミン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。

4. 副作用

国内でのエンタカポンのレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド併用下における、長期投与試験並びにプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及びその継続投与試験において、341例中269例（78.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジー128例（37.5%）、便秘69例（20.2%）、着色尿49例（14.4%）、幻覚31例（9.1%）、悪心29例（8.5%）、傾眠28例（8.2%）、貧血21例（6.2%）、ジストニー21例（6.2%）、不眠症20例（5.9%）等であった。（エンタカポン単剤の承認時までの集計）

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

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（CPK）上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全に至るおそれがある。このような場合には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) 横紋筋融解症（頻度不明）

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

3) 突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上）

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

- 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[†])
 幻覚、幻視、幻聴、錯乱、抑うつがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 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ので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化 (いずれも頻度不明[†])
 胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 溶血性貧血、血小板減少 (いずれも頻度不明[†])
 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を行い、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明 [†]	5%以上	1%~5%未満	1%未満
皮膚障害	発疹(紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹)、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髪・爪・汗の変色 ^{注1)} 、脱毛症、血管浮腫	—	—	多汗症
精神障害	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	不眠症	悪夢、妄想	不安、病的性欲亢進、異常な夢
神経系障害	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	ジスキネジー、ジストニー	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化(アプダウン現象等)	味覚異常、運動過多、振戦
眼障害	霧視、視力障害	—	—	—
胃腸障害	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	便秘、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
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 (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	γ-GTP 増加

	頻度不明 [†]	5%以上	1%~5%未満	1%未満
腎及び尿路障害	尿閉、排尿異常	着色尿 ^{注1)}	尿潜血陽性、頻尿、BUN 上昇	—
血液及びリンパ系障害	顆粒球数減少	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏性貧血
全身障害	疲労、無力症、歩行障害、胸痛、浮腫	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—
筋骨格系障害	筋痙縮	—	関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙攣
その他	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)}	—	CK (CPK) 増加、LDH 増加、ALP 増加、血圧低下、起立性低血圧、高血圧、体重減少、転倒	呼吸困難

注1) 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。

†: 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。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。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。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

ニトロプルシッドナトリウム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。

9. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与による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10,000 mg以上（海外）、エンタカポンでは40,000mg以上（海外）であった。

処置：胃洗浄、活性炭投与を行うとともに、総合的な支持療法を行う。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。なお、透析の効果については不明である。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

11. その他の注意

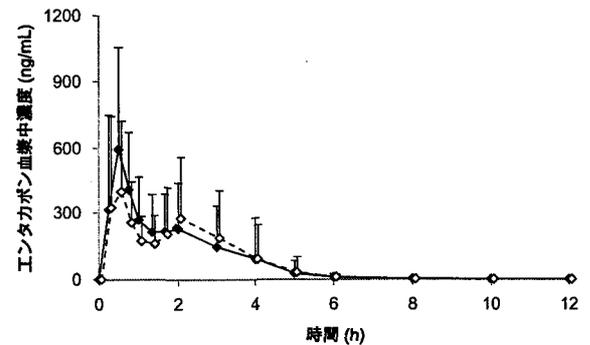
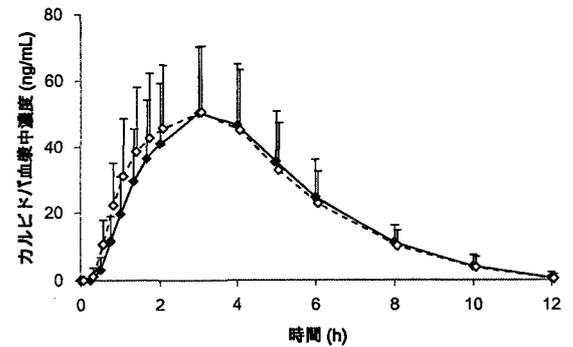
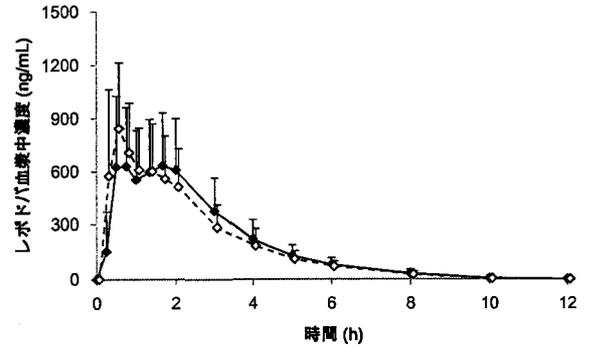
- (1) 麦角系ドパミン作動薬（プロモクリプチン、ペルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。
- (2) 本剤は起立性低血圧を誘発することがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（ α 遮断剤、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。
- (3) エンタカポン単剤の国内臨床試験（8週投与）において、エンタカポンはUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part I（精神機能、行動及び気分）、Part II（日常生活動作）、Part 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。
- (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。
- (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。
- (6) 悪性黒色腫が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子に本剤100/10/100mg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時間で最高濃度に達し、消失半減期は1.5時間であった。血漿中のカルビドパは投与後3時間で最高濃度に達し、消失半減期は1.8時間であった。血漿中のエンタカポンは投与後0.5時間で最高濃度に達し、消失半減期は1.1時間であった。^{1,2)}

<健康成人男子に本剤100/10/100mg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>



◆本剤投与時、○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100/10/100mg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 (n=128)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	T1/2 (h)
本剤	1040 ± 272	1.33 (0.25-4)	2210 ± 498	1.53 ± 0.274
標準製剤	1120 ± 323	0.5 (0.25-4)	2150 ± 461	1.54 ± 0.204

カルビドパ

投与製剤 (n=128)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	T1/2 (h)
本剤	55.1 ± 20.2	3 (1.33-6)	254 ± 97.2	1.80 ± 0.303
標準製剤	56.3 ± 21.2	3 (1-5)	260 ± 98.5	1.82 ± 0.283

エンタカポン

投与製剤 (n=128)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	T1/2 (h)
本剤	809 ± 465	0.5 (0.25-5)	976 ± 296	1.12 ± 0.987
標準製剤	690 ± 401	1.67 (0.25-5)	912 ± 305	1.19 ± 1.19

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値（最小値～最大値）

健康成人男子に本剤50/5/100mg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

濃度に達し、消失半減期は1.6時間であった。血漿中のカルビドパは投与後3時間で最高濃度に達し、消失半減期は1.9時間であった。血漿中のエンタカポンは投与後1時間で最高濃度に達し、消失半減期は1.4時間であった。¹⁾

<健康成人男子に本剤50/5/100mg (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>

レボドパ

投与製剤 (n=64)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng h/mL)	T1/2 (h)
本剤	895 ± 253	1.33 (0.25~4)	2195 ± 478	1.63 ± 0.269
標準製剤	964 ± 281	0.75 (0.25~4)	2144 ± 467	1.65 ± 0.295

カルビドパ

投与製剤 (n=64)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng h/mL)	T1/2 (h)
本剤	49.6 ± 18.8	3 (1.33~5)	225 ± 87.2	1.92 ± 0.546
標準製剤	52.4 ± 19.6	3 (1.33~4)	234 ± 93.8	1.87 ± 0.321

エンタカポン

投与製剤 (n=64)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng h/mL)	T1/2 (h)
本剤	1215 ± 606	1 (0.25~5)	1828 ± 535	1.38 ± 1.09
標準製剤	1083 ± 520	1.67 (0.25~5)	1736 ± 480	1.26 ± 0.864

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値 (最小値~最大値)

(1) 生物学的同源性

健康成人男子 (128例) に本剤100/10/100mg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は下表のとおりであった。^{1,2)}

<健康成人男子に本剤100/10/100mg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>

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 (0.89~0.96)
	AUClast	1.03 (1.01~1.05)
カルビドパ	Cmax	0.98 (0.95~1.01)
	AUClast	0.97 (0.94~1.00)
エンタカポン	Cmax	1.17 (1.09~1.26)
	AUClast	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

健康成人男子 (64例) に本剤50/5/100mg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は下表のとおりであった。¹⁾

<健康成人男子に本剤50/5/100mg (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>

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)

測定物質	薬物動態パラメータ	幾何平均比※ (90%信頼区間)
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

2. 食事の影響

健康成人男子 (31例) に本剤100/10/100mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較してレボドパのCmax及びAUCはそれぞれ16%及び10%低下、カルビドパのCmax及びAUCはそれぞれ30%及び45%低下、エンタカポンのCmax及びAUCはそれぞれ11%及び8%上昇した。¹⁾

3. 蛋白結合

レボドパの血漿蛋白結合率は約10~30%、カルビドパは約36%であった。^{3,4)}

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なかった。また、エンタカポンはこれらの薬剤の蛋白結合に影響を与えなかった。⁵⁾ エンタカポンは血球へはほとんど移行しない。

4. 代謝

レボドパの主な代謝経路は、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。⁶⁾

カルビドパの主な代謝経路は、酸化及びメチル化であった。⁴⁾

エンタカポンはZ体 (in vitro COMT活性阻害作用は未変化体と同程度) への異性化を受ける。日本人健康成人における25~800mgの単回経口投与においてZ体のCmax及びAUCは未変化体 (E体) の3~8%であった。また、未変化体及びZ体はグルクロン酸抱合を受ける。ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験から、エンタカポンはCYP2C9を阻害することが示唆された (IC₅₀は約4µM)。その他のP450アイソザイム (CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A及びCYP2C19) は阻害しない、もしくは、わずかに阻害する程度である。⁷⁾

5. 排泄

レボドパ及びカルビドパは主に尿中に排泄され、それぞれ投与量の80%及び50%であった。⁶⁾

日本人健康成人におけるエンタカポン25~800mgの単回経口投与において、未変化体及びZ体の尿中排泄率はそれぞれ0.1~0.2%及び0.1%未満であった。

未変化体及びZ体のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ4.6~7.2%及び1.5~2.1%であった。エンタカポン及び代謝物は体内から尿中及び胆汁へ排泄されることが考えられる。⁸⁾

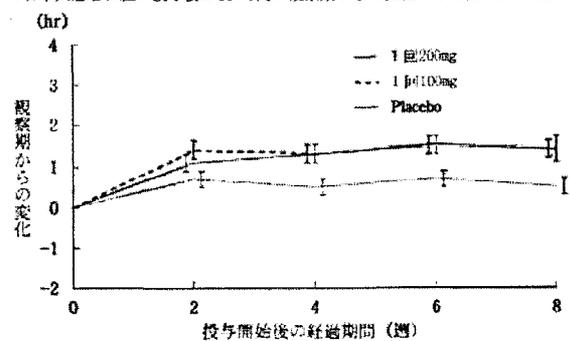
【臨床成績】

国内では、本剤のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験は行っていない。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。

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（国内CCOM998A1203試験）⁹⁾

Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者341例を対象とした二重盲検比較試験において、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にエンタカポン単剤1回100mg及び1回200mgを併用した群はいずれも、プラセボを併用した群と比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）を有意に延長させた。

<日本人患者に経口投与後のON時間の観察期からの変化（平均値±標準誤差）>



<国内二重盲検比較試験におけるON時間の変化>

ON 時間 (時間)	平均値±標準偏差	プラセボ併用群 (n=95)	エンタカポン 100 mg 併用群 (n=98)	エンタカポン 200 mg 併用群 (n=88)
		観察期	8.2±2.0	8.1±2.1
最終評価時	8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8	
変化量 (最終評価時-観察期)	平均値±標準偏差	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]	エンタカポン群 - プラセボ群	-	0.8498 [0.1989; 1.5007] P=0.0107	0.8575 [0.1886; 1.5263] P=0.0122
	エンタカポン 200 mg 群 - 100 mg 群	-	-	0.0077 [-0.6563; 0.6716] P=0.9819

【薬効薬理】

1. 作用機序

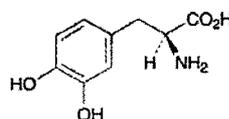
パーキンソン病におけるレボドパ補充療法では、投与されたレボドパは血液脳関門を通過して脳内でドパミンとなり、パーキンソニズムの諸症状を緩解する。レボドパは末梢でDDC及びCOMTにより大部分が代謝されるため、代謝酵素阻害剤を併用しない場合脳内に取り込まれるレボドパ量はごくわずかである。カルビドパは末梢性のDDC阻害剤であり、エンタカポンは、末梢でCOMTを選択的に阻害することから、レボドパ・カルビドパ・エンタカポンを配合した本剤は、末梢においてDDC及びCOMTの両方を阻害することでレボドパの脳内移行をより効率化し、レボドパの生物学的利用率を増大させる。

2. 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) エンタカポンはレセルピン処置マウスの運動活性に対するレボドパ・カルビドパの作用を増強する。¹⁰⁾
- (2) エンタカポンは片側ドパミン神経破壊ラットの対側回転行動に対するレボドパ・カルビドパの作用を増強する。^{11,12)}
- (3) エンタカポンは1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 処置マーモセットの運動活性及び運動機能障害に対するレボドパ・カルビドパの作用を増強する。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：レボドパ (Levodopa)

化学名：3-Hydroxy-L-tyrosine

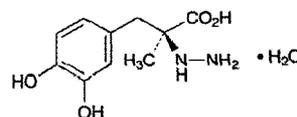
分子式：C₉H₁₁NO₄

分子量：197.19

性状：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。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。希塩酸に溶ける。飽和水溶液のpHは5.0～6.5である。

融点：約275°C (分解)

構造式：



一般名：カルビドパ水和物 (Carbidopa Hydrate)

化学名：(2S)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropanoic acid monohydrate

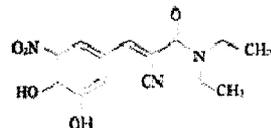
分子式：C₁₀H₁₄N₂O₄ · H₂O

分子量：244.24

性状：白色～帯黄白色の粉末である。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。

融点：約197°C (分解)

構造式：



一般名：エンタカポン (Entacapone)

化学名：(2E)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-N,N-diethylprop-2-enamide

分子式：C₁₄H₁₅N₃O₅

分子量：305.29

性状：黄色～帯緑黄色の粉末で、エタノール（99.5）に
溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数（logP）：

2.01～2.36（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）
-0.22～-0.26（1-オクタノール／pH7.4リン酸塩緩衝液）

【包装】

スタレボ配合錠L50： 100錠（PTP）、500錠（バラ）

スタレボ配合錠L100： 100錠（PTP）、500錠（PTP）、
500錠（バラ）

【主要文献】

- 1) 社内資料：レボドパ・カルピドパ・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【STLU00001】
- 2) 社内資料：レボドパ・カルピドパ・エンタカポン配合剤の生物学的同等性試験成績【STLU00002】
- 3) Rizzo, V. et al. : J. Pharm. Biomed. Anal. 14(8-10), 1043, 1996【STLF00001】
- 4) Vickers, S. et al. : Drug Metab. Dispos. 2(1), 9, 1974【STLF00002】
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合率【COMU00026】
- 6) Cedarbaum, J.M. : Clin. Pharmacokinet. 13(3), 141, 1987【STLF00003】
- 7) 社内資料：チトクロームP450分子種活性への影響【COMU00028】
- 8) 社内資料：健康成人における臨床第I相試験（単回経口投与）【COMU00004】
- 9) Mizuno, Y. et al. : Mov. Disord. 22(1), 75, 2007【COMM00552】
- 10) 社内資料：レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用【COMU00013】
- 11) 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【COMU00014】
- 12) 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作用【COMU00015】
- 13) 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【COMU00016】

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレ
クト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	ミレーナ 52mg
2	一般名	レボノルゲストレル
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	1システム中、レボノルゲストレル 52mg 含有
5	用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。
6	効能・効果	避妊 <u>過多月経</u> (下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、子宮内黄体ホルモン放出システムであり、今回、医薬品第一部会(平成26年2月24日)における事前評価結果に基づき、「過多月経」に関する効能追加について公知申請を行った。

201X年●月改訂(第●版)
2013年10月改訂

子宮内黄体ホルモン放出システム

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示 処方せん医薬品[※]

ミレーナ[®] 52mg

(レボノルゲストレル放出子宮内システム)



Mirena[®]

(案)

日本標準商品分類番号 872549, 872529	
承認番号	21900AMY00008
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2007年4月
効能追加	201X年X月
国際誕生	1990年5月

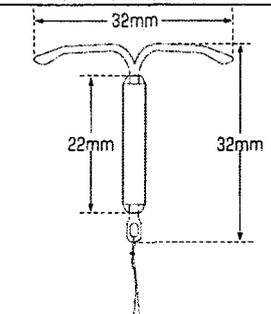
●

本剤は、HIV感染(エイズ)及び他の性感染症(例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、膺トリコモナス症、B型肝炎等)を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを使用者に十分説明すること。

■ 禁忌 (次の患者又は女性には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性
- (2) 性器癌及びその疑いのある患者 [癌の悪化のおそれがある。]
- (3) 黄体ホルモン依存性腫瘍及びその疑いのある患者 [ホルモン依存性腫瘍の悪化のおそれがある。]
- (4) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、悪化のおそれがある。]
- (5) 先天性、後天性の子宮の形態異常(子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を含む)又は著しい位置異常のある女性 [本剤を正確な位置に装着することが困難である。]
- (6) 性器感染症(カンジダ症を除く)のある患者 [骨盤内炎症性疾患(PID)のリスクが上昇するおそれがある。]
- (7) 過去3ヵ月以内に性感染症(細菌性膣炎、カンジダ症、再発性ヘルペスウイルス感染、B型肝炎、サイトメガロウイルス感染を除く)の既往歴のある女性 [PIDのリスクが上昇するおそれがある。]
- (8) 頸管炎又は膣炎の患者 [PIDを起こすおそれがある。]
- (9) 再発性又は現在PIDの患者 [症状が悪化することがある。]
- (10) 過去3ヵ月以内に分娩後子宮内膜炎又は感染性流産の既往歴のある女性 [子宮内膜炎を起こすおそれがある。]
- (11) 子宮外妊娠の既往歴のある女性 [子宮外妊娠が起こるおそれがある。]
- (12) 本剤又は子宮内避妊用具(IUD)装着時又は頸管拡張時に失神、徐脈等の迷走神経反射を起こしたことがある女性 [本剤の装着及び除去に際して迷走神経反射を起こすおそれがある。]
- (13) 重篤な肝障害又は肝腫瘍の患者 [肝臓への負担が増加し、症状が増悪するおそれがある。]
- (14) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名	ミレーナ 52mg
成分・分量	1システム中、レボノルゲストレル 52mg 含有
添加物	ポリジメチルシロキサン硬化エラストマーM、ポリジメチルシロキサン硬化チューブM
色・性状	T型フレームの垂直軸に白色円筒状の内容薬剤を取り付け、この内容薬剤の部分を半透明の剤皮で覆ったものである。このT型フレームは白色で、垂直軸の上端が2本の弓状のアームとなっており、垂直軸の下端はループになっている。このループには除去糸が取り付けられている。
外形・大きさ	

■ 効能・効果

避妊
過多月経

効能・効果に関連する使用上の注意

<過多月経の場合>

器質性過多月経の患者では、原疾患の治療を優先すること。

■ 用法・用量

本剤1個を子宮腔内に装着する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 先天性心疾患又は心臓弁膜症の患者 [感染性心内膜炎の危険性がある。本剤を装着又は除去するときは抗生物質を予防的に投与することが望ましい。]
- (2) 糖尿病患者 [耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行うこと。]
- (3) 肝障害のある患者 [「禁忌」(13)の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の取扱いは、産婦人科医(母体保護法指定医又は日本産科婦人科学会認定医)が行うこと。
- (2) IUDにおいて経産婦の装着と比較して脱出、妊娠、出血・疼痛、感染症、迷走神経反射の頻度が高いとの報告があるので、未経産婦には第一選択の避妊法としないこと。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (3) 本剤の装着前に、副作用の可能性についてよく説明すること。また、他の避妊法と同様に、本剤による避妊効果は必ずしも 100%ではないことを説明すること。
 [「臨床成績」の項参照] また、妊娠や子宮外妊娠が疑われる場合の対応についても説明しておくこと。
 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (4) 本剤の装着後、出血パターンが不規則になる。装着後数ヵ月間は月経中間期出血が発現することが多いが、通常は装着継続中に消失する。長期間持続する場合は、子宮内膜の疾患によるものでないことを確認するために適切な検査を考慮すること。
- (5) 徐々に稀発月経が発現し、約 20%の女性に無月経がみられる。前回の月経から 6 週間以内に月経が起らない場合は妊娠の可能性も考慮すること。
- (6) 装着前に骨盤内諸臓器、乳房の検査、腔内容の検査を含む診察を行うこと。妊娠していないこと、性感染症に罹患していないことを確認すること。
- (7) 本剤は、滅菌処理したディスポーザブル製品であるので、いったん装着した後、除去又は脱出した場合は再度使用しないこと。
- (8) 装着後 3 ヶ月以内、1 年後（又は必要に応じそれ以前）に受診させ、1 年以上装着する場合は、以後少なくとも 1 年に 1 度は受診するよう指導し、本剤の位置の確認及び必要に応じた諸検査を実施すること。
- (9) 次のような場合には受診するよう指導すること。
- 1) 多量の性器出血があったとき、又は装着後数ヵ月以降に月経中間期出血が継続してみられたとき、あるいは出血量の増加など出血のパターンが変化したとき
 - 2) 前回の月経から 6 週間以内に月経が起らない場合や、悪心、嘔吐、食欲不振等の妊娠を疑う兆候がみられたとき
 - 3) 月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まるなど子宮外妊娠を疑う兆候がみられたとき
 - 4) 性交痛又は性交後出血があったとき
 - 5) 異常な帯下、外陰部痒痒等があったとき
 - 6) 発熱を伴う下腹部痛があったとき
 - 7) 持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）があったとき
 - 8) 性交時にパートナーが除去糸に触れ、陰茎痛を訴えたとき
- その他、異常を自覚した場合は、速やかに受診するよう指導すること。
- (10) 次のような場合には除去すること。
- 1) 重篤な副作用が発現したとき
 - 2) 子宮穿孔の可能性が考えられたとき
 - 3) 本剤の部分脱出を認めたとき
 - 4) 妊娠が認められたとき [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
 - 5) その他、医師が除去の必要を認めたとき
- (11) 本剤の効果は主に子宮内膜への局所作用に基づくものであり、通常排卵周期があるが、卵胞閉鎖が遅れ、卵胞形成が継続することがある。超音波検査時に卵巣嚢胞が観察された場合は、経過観察を行うこと。ほとんどは無症状であるが、骨盤痛又は性交痛を伴う場合もある。また、通常 2~3 ヶ月の観察期間中に消失するが、まれに、大きくなりすぎた卵巣嚢胞の切除や卵巣嚢胞破裂に伴う出血の処置等を必要とする場合がある。使用者に経過観察のため来院の必要性を説明し、持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）が起こった場合は、速やかに受診するよう指導すること。
- (12) 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。
- 1) 装着の時期：
 - ① 妊娠初期における装着を防止するため月経開始後 7 日以内に装着すること。妊娠初期の流産又は妊娠初期の人工妊娠中絶の場合は直後に装着してもよい。本剤使用者が新しいものを装着しなおす場合は、月経周期のいつでも装着が可能である。
 - ② 分娩後の装着は穿孔や脱出の可能性が高くなるので、子宮の回復（6 週間以上）を待つこと。また、授乳中の女性の子宮は穿孔のリスクが高くなるので注意すること。
 - ③ 骨盤内手術（帝王切開術、子宮筋腫核出術等）後の女性では、術部の回復を確認してから装着すること。
 - 2) 装着時の注意：
 - ① 本剤はエチレンオキシドガス滅菌済みである。無菌的に包装を開封して装着すること。本剤のヒートシール包装が開封前に破損していないことを確認すること。
 - ② 装着前に子宮頸管及び子宮腔の屈曲方向と長さを測定すること。子宮腔長が比較的短い女性では挿入が困難な場合がある。
 - ③ 脱出を防ぎ、効果を確実に発揮させるために、本剤を正しい位置に装着すること。
 - ④ 本剤装着時に痛みと出血を伴うことがある。迷走神経反射として、失神、徐脈、またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること。
 - 3) 装着後の管理：
 - ① 自然脱出
 自然脱出の可能性のあることを説明し、脱出に気付いたら速やかに受診するよう指導すること。子宮腔長が比較的短い女性では脱出のリスクが高くなる。部分脱出の場合でも、効果が低下するおそれがある。部分脱出あるいは完全脱出の兆候として出血及び疼痛があらわれることがあるが、使用者が気付かないうちに脱出することもありうる。正しい位置にない場合は、除去して、新たな本剤を装着すること。なお、使用者自身が除去糸を確認することで脱出の有無を確かめることができる。
 - ② 位置の確認
 定期検診時に本剤の位置を確認すること。本剤の位置は超音波検査によって確認できるが、妊娠していないことが確認できれば単純レントゲン撮影も可能である。
 - ③ 装着後数日間は、出血、下腹部痛、腰痛、帯下等の症状があらわれることがある。これらの症状が継続する場合やひどい場合は受診するよう指導すること。
 - 4) 除去に関する注意：
 - ① 除去の時期
 月経期間以外に除去し、その後新たな本剤又は IUD を装着しない場合、除去前 1 週間以内に性交渉があれば妊娠する可能性がある。除去後妊娠を望まない場合は月経期間中に除去すること。
 - ② 除去時の注意
 本剤除去時に痛みと出血を伴うことがある。迷走神経反射として、失神、徐脈、またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること。なお、除去後約 1 週間以内に消退出血が起こることがある。
 - ③ 除去後の本剤の外形確認
 円筒部がずれて水平アーム部を包み込んだ例や円筒部が子宮内に残された例が報告されているので、

除去後に本剤の外形の異常又は欠損がないかを確認すること。

(13) 本剤は装着後 5 年を超えないうちに除去又は交換すること。

3. 副作用

総症例 482 例中 428 例 (88.8%) に副作用が認められ、主な副作用は月経異常 (過長月経, 月経周期異常等) 379 例 (78.6%), 卵巣嚢胞 61 例 (12.7%), 除去後の消退出血 57 例 (11.8%), 月経中間期出血 48 例 (10.0%), 腹痛 38 例 (7.9%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨盤内炎症性疾患 (PID) (0.2%未満) : 発熱, 下腹部痛, 膣分泌物の異常等の症状を伴う PID があらわれることがある。海外において, 骨盤内感染症が重症化して敗血症 (A 群 β 溶血性レンサ球菌性敗血症等) に至った症例が報告されている。PID は装着時の汚染が原因の場合には, 一般的に装着後 20 日以内に発現することが多い。性感染症のある女性では PID のリスクが高い。副腎皮質ホルモンの長期投与療法を受けている場合は, 感染症に対する特別な注意が必要である。骨盤内の炎症が起こると妊孕性が低下し, 子宮外妊娠の危険性が高くなる。PID が認められた場合は, 抗生物質の投与等適切な処置を行うこと。再発性の子宮内膜炎又は骨盤内感染が起こった場合, あるいは, 急性の感染症に対する治療効果が開始後数日以内に認められない場合は, 本剤を除去すること。異常な帯下等, 感染が疑われる他の症状がある場合でも, 細菌学的検査を行い, 経過を観察すること。
- 2) 子宮外妊娠 (頻度不明) : 本剤装着中に妊娠した場合, その約半数が子宮外妊娠である。子宮外妊娠, 骨盤内の手術, 又は骨盤内感染症の既往歴のある女性が妊娠した場合, 子宮外妊娠の可能性が高い。月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まった場合は, 子宮外妊娠の可能性を考慮すること。子宮外妊娠の場合は, 速やかに本剤を除去し, 必要な処置を行うこと。
- 3) 穿孔 (頻度不明) : 子宮穿孔又は子宮体部や頸部への部分的貫入が起こることがあるが, これは装着時に起こることが多く, 効果が低下するおそれがある。挿入が困難であったり, 装着時又は装着後に異常な痛みや出血があった場合は, 速やかに穿孔の可能性を考慮すること。穿孔又は部分的貫入した場合は, 本剤は除去すること。
- 4) 卵巣嚢胞破裂 (頻度不明) : 卵巣嚢胞が破裂することがあるので, 卵巣嚢胞が認められた場合は, 経過観察を十分に行い, 持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛 (圧痛) 等の異常が認められた場合には, 速やかに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので, このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝・栄養障害		浮腫, 末梢性浮腫, 高トリグリセライド血症, フェリチン上昇, 体重増加	
精神神経系		頭痛, 抑うつ	気分の変化, 性欲減退, 片頭痛, 神経過敏

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		悪心, 鼓腸放屁	
皮膚		痤瘡, 湿疹	多毛, 脱毛, 掻痒
過敏症		蕁麻疹	発疹, 血管浮腫
肝臓		γ -GTP 上昇, 肝機能異常	
乳房		乳房痛	乳房緊満
生殖器	月経異常 (過長月経, 月経周期異常等), 月経中間期出血, 除去後の消退出血, 卵巣嚢胞	無月経, 月経困難症, 過多月経, 卵巣疾患, 膣炎, 外陰炎, 陰部掻痒, 白帯下, 生殖器モニリア症, 本剤の脱出, 装着・除去時の疼痛・出血	生殖器感染症, 子宮頸管炎, 骨盤痛
その他	腹痛	背部痛, 倦怠感, 白血球増多	血圧上昇

4. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 本剤を装着しないこと。また, 本剤の使用中に妊娠した場合には以下のように適切な処置を行うこと。
 - 1) 子宮外妊娠の場合 : 速やかに本剤を除去し, 必要な処置を行うこと。
 - 2) 子宮内妊娠の場合 :
 - ①原則として, 本剤を除去すること。使用者には本剤の除去や子宮ソング診は自然流産に至ることがあることを説明すること。
 - ②黄体ホルモンの局所的曝露による胎児への影響を完全に否定することはできないため, 使用者に胎児への影響の危険性について十分に説明した上, 妊娠の中断も考慮すること。[本剤装着中の妊娠の報告は少ないため, 妊娠の転帰に関する報告は限られているが, 本剤との関連性を否定できない出生児の外生殖器異常の報告がある。また, 黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について, いまだ確立されたものではないものの, 心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では, 対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。]
 - ③妊娠の継続を希望し, 本剤が除去できない場合は, 妊娠の経過をよく観察し, 十分管理すること。また, 使用者には, 装着したまま妊娠を継続した場合には, 流産 (敗血性流産を含む) や早産の危険性が高くなること, 黄体ホルモンの胎児への曝露, 早産により起こり得る胎児への影響を説明し, インフルエンザ様の症状, 発熱を伴う腹部仙痛, 出血などの妊娠の合併症を示唆する異常がみられた場合は直ちに受診するよう指導すること。
- (2) 母乳中への移行が報告されているため, 授乳中の女性には第一選択としないこと。

5. その他の注意

経口、注射の黄体ホルモン避妊剤において、有意ではないがわずかな心血管系のリスク上昇を示唆する報告があるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害、著しい血圧上昇等の症状・状態があらわれた場合は除去を考慮し、適切な処置を行うこと。

■ 薬物動態

本剤のレボノルゲストレルの子宮腔への初期放出速度は 20 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。なお、5 年後には 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ に減少し¹⁾、5 年間の平均放出速度は 14 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。

健康な日本人女性に本剤を装着したとき、レボノルゲストレルは子宮組織から速やかに吸収され全身血中へ移行し、装着後 1 年間の血清中濃度は 290~360 pg/mL であった。本剤除去後は、血清中レボノルゲストレル濃度は速やかに低下し、7 日後には血清中に検出されない²⁾。

また、出産後の女性に装着した試験より、レボノルゲストレルの母体用量の約 0.1% が母乳中に排泄されると考えられた。(外国データ)

■ 臨床成績

1. 避妊

国内臨床試験においては 1 年目までに 482 例中 2 例²⁾、海外臨床試験においては 1 年目までに 2,848 例中 4 例の妊娠が報告された。

また、海外臨床試験 2,245 例における 5 年目までの累積妊娠率は 0.71% であった。

2. 過多月経

特発性過多月経^{※1}患者を対象とした海外無作為化オープン比較臨床試験³⁾において、本剤群^{※2}及び酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 群^{※3}でのベースラインから最終評価時の月経血の減少量 (中央値) は、それぞれ -128.8 mL 、-17.8 mL であり、両群間に有意な差がみられた。また、治療が有効^{※4}であった症例の割合は、それぞれ 84.8% (67/79 例) 及び 22.2% (18/81 例) であり、両群間に有意な差がみられた。

	月経血の減少量 (mL)	
	中央値	範囲
本剤群 (82 例)	-128.8	-393.6 ~ +1242.2
MPA 群 (83 例)	-17.8	-271.5 ~ +78.6

※1: アルカリ・ヘマチン法で測定した月経周期あたりの月経血流量が 80 mL 以上

※2: 月経開始から 7 日以内に子宮腔内に装着し、装着日から 30 日を 1 周期として 6 周期投与

※3: 各月経周期の 16 日目から 10 日間、1 日 1 回 10 mg を 6 周期経口投与

※4: 月経血流量が 80 mL 未満で且つベースラインに比べ月経血流量が 50% 以上減少

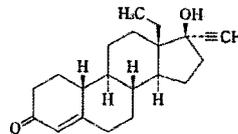
■ 薬効薬理

本剤から放出されたレボノルゲストレルは子宮内で局所的なプロゲステロン作用を示し、子宮内膜における高濃度のレボノルゲストレルは子宮腺の萎縮や間質の脱落膜化などの形態変化をもたらす。本剤の避妊効果は主として子宮内膜への局所作用によるが、局所的な異物反応も寄与している。また、レボノルゲストレルは子宮頸管粘液の粘性を高めて精子の通過を阻止し、一部の女性では排卵が抑制される。

子宮内膜への形態学的変化をもたらす作用により、月経血流量を減少させる。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: レボノルゲストレル (Levonorgestrel) [JAN]

化学名: (-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$

分子量: 312.45

融点: 235~241 $^{\circ}\text{C}$

性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール (99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 取扱い上の注意

使用期間 (交換時期)

装着後 5 年を超えないうちに除去又は交換すること。

■ 包装

1 個 \times 1, 1 個 \times 3

■ 主要文献

1) バイエル薬品社内資料 [放出速度の算出方法] (2007)

2) 丸尾 猛^他: 診療と新薬 43: 1157 (2006)

3) Kaunitz AM. et al.: *Obstet Gynecol* 116: 625 (2010)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

具体的な装着及び除去方法については「装着・除去方法説明書」をご参照ください。