

エンタカポン製剤の使用による健康影響評価について

医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1. 品目概要

- [一般名] ① エンタカポン
② エンタカポン・レボドパ・カルビドパ水和物配合剤
- [販売名] ① コムタン錠 100mg、エンタカポン錠 100mg「サンド」
② スタレボ配合錠 L50、同配合錠 L100
- [承認取得者] ① ノバルティス ファーマ株式会社、サンド株式会社
② ノバルティス ファーマ株式会社
- [効能・効果] ① レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善
② 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]

2. 経緯

- 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクについては、令和3年10月8日に「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」という通知を発出し、各製造販売業者等に自主点検を依頼しているところ。
- 上記通知に基づき、国内のエンタカポン製剤（以下「本剤」という。）について製造販売業者による自主点検が行われた結果、先発企業であるノバルティス ファーマ株式会社のエンタカポン単剤及びエンタカポン・レボドパ・カルビドパ水和物配合剤（以下「エンタカポン配合剤」という。）、後発企業であるサンド株式会社のエンタカポン単剤において、ニトロソアミン類の1種であるN-ニトロソジエチルアミン（以下「NDEA」という。）が検出された。

3. NDEAについて

- エンタカポンは、その構造中にジエチルアミド構造 $[-CO-N(CH_2CH_3)_2]$ を有す

ることから、原薬及び製剤の製造工程で生成したジエチルアミンが、亜硝酸塩存在下でニトロソ化することにより、NDEAが生成される可能性がある。

- NDEAの1日許容摂取量は、前述した自主点検に係る通知及び欧米のガイダンス^{※1、※2}において、げっ歯類のTD₅₀値（腫瘍発生率が50%となる用量）に基づき26.5ngである旨が公表されている。

※1： Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.

※2： Guidance for Industry： Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs.

4. 製造販売業者より提出された本剤の使用による健康への影響評価等について

- NDEAが検出された本剤の製造販売業者により、本剤の服用による健康への影響評価の結果等が提出された（資料2-2）。主な内容は以下のとおりである。

- エンタカポン単剤のNDEA量を測定したところ、ノバルティス ファーマ株式会社製品では0.0810ppm（最小0.0271ppm、最大0.1714ppm）、サンド株式会社製品では0.0870ppm（最小0.0433ppm、最大0.1491ppm）であった。
- エンタカポン配合剤のNDEA量を測定したところ、0.0063ppm（最小0.0027ppm、最大0.0101ppm）であった。
- 先発企業であるノバルティス ファーマ株式会社は、国内の診療データベースを用いた本剤投与患者の処方継続状況の追跡調査の結果^{※3}から、本剤の投与期間が10年未満であると考えられたため、ICH M7ガイドラインのLTLアプローチを適用して算出した、1日許容摂取量177.55ngを本剤におけるNDEAの管理値とし、エンタカポン単剤及びエンタカポン配合剤の出荷管理を行い、出荷済みの製剤で管理値を上回るエンタカポン単剤の製剤ロットの自主回収を行った。なお、エンタカポン配合剤では管理値を上回る製剤ロットは確認されなかった。また、後発企業のサンド株式会社も同様に、当該管理値で出荷管理を行い、出荷済みの製剤で管理値を上回る製剤ロットの自主回収を行った。

※3：資料2-2の「4-1 エンタカポン製剤の投与期間」の図2で示すとおり、2022年7月から投与開始した患者の多くは2～6か月で投与中止し、投与開始24か月時点で投与継続している患者の割合はエンタカポン単剤で38%、エンタカポン配合剤で39%であった。また、図3で示すとおり、2015年1月から投与開始した患者で

は、投与開始72か月時点で投与継続している患者は10%未満であった。

- これまでにエンタカポン単剤1600mgを10年間毎日服用した場合の理論上の発がんリスクの上昇の程度は、ノバルティス ファーマ株式会社製品では 0.70×10^{-5} 、サンド株式会社製品では 0.75×10^{-5} と推定された^{※4}。これは生涯でおよそ143,000人に1人又は133,000人に1人が生涯で過剰にがんを発症する程度のリスクに相当する。

※4：NDEAが検出された本剤の理論上の発がんリスクの算出にあたり、計算に用いる本剤の使用期間、1日使用量、製剤中のNDEA含量は、以下のように取り扱った。

- 本剤の使用期間については、前述した本剤の製造販売業者が実施した診療データベースを用いて実施した本剤投与患者の処方継続状況の追跡調査に基づき、通常10年間を超えないものと考え、10年間と設定した。
 - 1日使用量については、エンタカポン単剤の用法及び用量が「本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。通常、成人にはエンタカポンとして1回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカポンとして1回200mgを投与することができる。ただし、1日8回を超えないこと。」であるため、1600mgとした。
 - 製剤中のNDEA含量については、10年間という長期間の投与を想定しており、単一の製剤ロットの使用は想定されないことから、平均値（ノバルティス ファーマ株式会社製品では0.0810ppm、サンド株式会社製品では0.0870ppm）を用いることとした。
- 医薬品規制調和国際会議「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（ICH M7ガイドライン）においては「およそ10万人に1人のがんの増加」のリスクは許容可能とされており、エンタカポン単剤1600mgを10年間毎日服用したときの理論上の発がんリスクは許容される程度に収まっていると考えられる。

5. 海外におけるこれまでの対応

- 先発企業であるノバルティス ファーマ株式会社は本邦以外では販売していないが、同じ原薬が使用された製剤が欧米で製造販売されており、その製剤からもNDEAが検出されている。
- 海外の製造販売業者が、海外の製剤でNDEAが検出されたことをFDA、EMAを含む各国の規制当局に報告しているが、現時点で回収等の措置を行ったとの情報は確認されていない。

6. 本剤の発がんに関する副作用等報告状況

- 本邦でノバルティス ファーマ株式会社のエンタカポン単剤が製造販売承認を受けた時点（2007年1月）から2024年2月29日時点で、本剤でがんに関連する国内副作用症例報告^{※5}が15件報告されているが、いずれも因果関係は明確ではない。

※5：ICH 国際医薬用語集 MedDRA/J の器官別大分類（SOC）「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象に関する医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく国内副作用症例報告。

- 本邦でノバルティス ファーマ株式会社のエンタカポン単剤が製造販売承認を受けた時点（2007年1月）から2024年2月29日時点で、本剤で発がんに関連する研究報告^{※6}はない。

※6：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 に基づく研究報告

7. 今後の方針

- 医療機関等に対し、本剤の使用による健康影響評価の結果を情報提供するとともに、本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の自己の判断のみにより本剤の服用を中止しないよう説明してほしいこと等を周知するための事務連絡を発出する。

以上