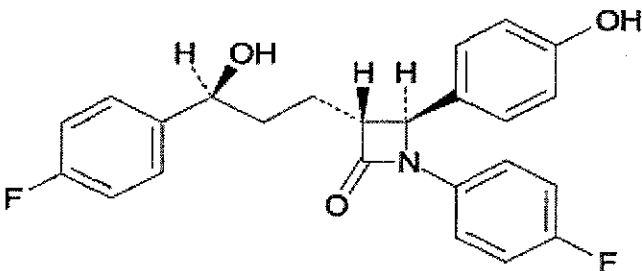


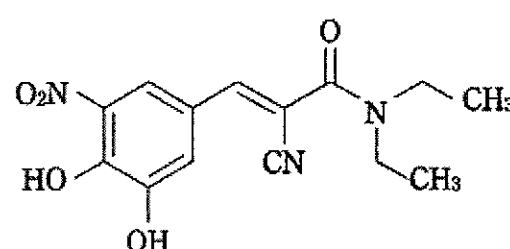
平成20年7月24日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品 の名称	販売名	ゼチーア錠 10mg	構造式 
	一 般 名	エゼチミブ	
製 造 販 売 業 者 名		シェリング・プラウ株式会社	
承 認 年 月 日 (販売開始年月日)		平成19年4月18日 (平成19年6月11日)	
効 能 又 は 効 果		高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症	
用 法 及 び 用 量		通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	

調査実施機関名	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター
	財団法人太田綜合病院附属太田西ノ内病院
	帝京大学医学部附属病院
	名古屋市立大学病院
	国立循環器病センター
調査実施期間	平成19年8月1日～平成20年1月31日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、62名に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる未知・重篤な副作用等の発現は認められなかった。 なお、報告があった副作用は、「親指付け根痛（筋肉痛）」1例、「胃腸障害」1例、及び「便秘」1例であり、いずれも当該製造販売業者より薬事法に基づく副作用報告がなされていた。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、概ね1～2週間に1回程度の定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品 の名称	販売名	コムタン錠 100mg	構造式 
	一般名	エンタカポン	
製造販売業者名		ノバルティス ファーマ株式会社	
承認年月日 (販売開始日)		平成19年1月26日 (平成19年4月19日)	
効能又は効果		レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジド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	
用法及び用量		本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併用する。 通常、成人にはエンタカポンとして1回 100 mg 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 200 mg 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。	

調査実施機関名	財団法人太田総合病院附属太田熱海病院
	国立精神・神経センター武蔵病院
	独立行政法人国立病院機構相模原病院
	独立行政法人国立病院機構宇多野病院
	香川県立中央病院
	福岡大学病院
調査実施期間	平成19年4月2日～平成19年10月1日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、約 200 名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる未知・重篤な副作用等の発現は認められなかった。 なお、報告があった副作用は、「高血圧」、「突発性睡眠」、及び「ジスキネジア」で、いずれも当該製造販売業者より薬事法に基づく副作用報告がなされていた。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中、1施設から、MRによる情報提供等が適切でない旨の報告があったため、調査期間終了後、製造販売業者へ当該施設への訪問状況等について聞き取り調査を行った。その結果、当該施設からの報告と製造販売業者の記録で一部齟齬が確認された。製造販売業者からは、今後、MRの活動内容を把握する等の対策を強化する旨の回答があり、当方において該当部

	分の手順書が改訂されたことを確認した。 現在、市販直後調査は終了しているが、当該施設へのMR活動は改善され、適切に情報提供等なされていることを確認した。 他の5施設については、調査期間中に概ね2週間～1ヵ月に1回程度の定期的な訪問又はFAX等による安全性情報の提供等の情報提供活動が行われていたとの報告が調査実施機関からあった。
その他	医療機関においては、院内で発生した副作用及び製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、患者に対しては、長期服用の薬剤であることなど服薬指導を行った旨の報告があった。

2007年4月作成(第1版)

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤
高脂血症治療剤貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に記載指定医薬品
処方せん医薬品^{※1)}

Zetia

ゼチーア錠10mg

(エゼチミブ錠)

日本標準商品分類番号 872189

承認番号	21900AMY00021
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年6月
国際誕生	2002年10月

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

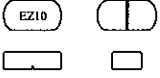
- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

■ 組成・性状

1. 組成

成分名	1錠中の含有量
有効成分	エゼチミブ 10mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

2. 性状

性状・剤形	白色素錠(割線入り)
外形	
大きさ	長径: 8.1mm, 短径: 4.1mm, 厚さ: 2.4mm
質量	100mg
識別コード	EZ10(錠剤), 941 (PTPシート)

■ 効能・効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、
ホモ接合体性シトステロール血症

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA還元酵素阻害剤及びLDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

■ 用法・用量

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

■ 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) シクロスポリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔「薬物動態 1. 血漿中濃度」(3)の項参照〕
- (3) 糖尿病患者〔空腹時血糖の上昇が報告されている。〔「臨床成績 3. その他」(4)の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。

- (2) 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、肺炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
- (3) 本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態 1. 血漿中濃度」(3)の項参照〕〕
- (4) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し、〔使用上の注意〕の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査を、併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。
- (5) フィブラート系薬剤との併用に関しては、有効性及び安全性が十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい。〔フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。〔「その他の注意」(1)及び(2)の項参照〕〕
- (6) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

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
陰イオン交換樹脂 コレステミド、 コレステラミン 等	本剤の血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤が陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間国際標準比(INR)の上昇がみられた。併用する場合には適宜INR検査を行うこと。	機序不明

4. 副作用

承認時までの長期投与試験を含む臨床試験(HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用投与を含む)で、副作用は504例中95例(18.8%)に認められた。主なものは、便秘15件(3.0%)、発疹12件(2.4%)、下痢11件(2.2%)、腹痛10件(2.0%)、腹部膨満及び悪心・嘔吐のそれぞれ8件(1.6%)であった。また、臨床検査値の異常変動は504例中61例(12.1%)に認められた。主なものは、 γ -GTP上昇13件^{※2)}(2.6%)、CK(CPK)上昇11件^{※3)}(2.2%)、ALT(GPT)上昇11件^{※4)}(2.2%)であった。

注2)基準値上限の3倍以上2件

注3)基準値上限の10倍以上1件

注4)全て基準値上限の3倍未満

注1)注意—医師等の処方せんにより使用すること

(1) 重大な副作用

- 過敏症(頻度不明)^{注5)}: アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 横紋筋融解症(頻度不明)^{注5)}: 本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、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認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満 ^{注6)}	頻度不明 ^{注5)}
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎	肺炎、胆石症、胆のう炎
肝臓	ALT(GPT)上昇 ^{注7)} 、 γ -GTP上昇	AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇	
筋肉	CK(CPK)上昇 ^{注8)}	関節痛	筋肉痛
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫(顔面・四肢)、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎	

注5) 海外の市販後の自発報告によるものであるため頻度不明

注6) 2例以上の発現が認められた副作用

注7) 本剤単独投与時は1.5%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は3.5%

注8) 本剤単独投与時は1.7%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は2.7%

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。
- 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8. 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、更には穿孔をお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。〕

9. その他の注意

- イヌで1ヵ月間投与(0.03mg/kg/日以上)により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある¹⁾。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった²⁾。マウスに2週間投与(5mg/kg/日)しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった³⁾。
- 複合型高脂血症患者を対象に本剤とフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験(625例が12週間以内、576例が1年以上の投与)において、血清トランスアミナーゼの上昇(基準値上限の3倍を超える連続した上昇)の発現率は、フェノフィブラート単独群で4.5%、本剤とフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、本剤とフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CPK上昇(基準値上限の10倍を超える)についてはいずれの群でも認められなかった。また、本剤とフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない^{4,5)}。

■ 薬物動態

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体(フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体)に代謝される。エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ(非抱合体)として再吸収される(腸肝循環)⁶⁾。血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記した。

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

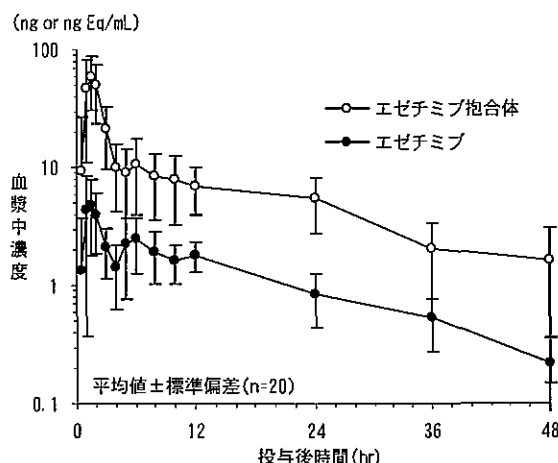
1) 単回投与

健康成人男性(20例)に本剤10mgを食後に単回投与したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度は以下の図表に示したとおりであった⁷⁾。

本剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

エゼチミブ(非抱合体)			エゼチミブ抱合体		
t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng Eq/mL)	AUC ₀₋₁ (ng Eq·hr/mL)
2.10(92)	6.03(56)	55.6(30)	1.48(28)	72.3(38)	333(40)

各値は20例の平均値(CV%)



本剤10mg単回経口投与時の血漿中濃度

健康成人男性(20例)に本剤10mgを食後又は空腹時に単回投与したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度のいずれにおいても、食事によるAUCへの明らかな影響は認められなかった⁷⁾。

健康成人男性(各6例)に本剤10、20、40mgを食後に単回投与したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度のいずれについても投与量に応じたCmax及びAUCの上昇が認められた⁸⁾。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

(2)反復投与⁹⁾

健康成人男性(9例)に本剤20mgを1日1回14日間反復投与したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度はいずれも連投開始後3日までに定常状態に到達し、AUCについて算出した累積係数はエゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ1.54及び1.37であった。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

(2)高齢者¹⁰⁾

高齢者(12例、年齢：65～75歳)に本剤10mgを1日1回10日間反復投与したとき、非高齢対照群(11例、年齢：20～24歳)と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度のAUCに約2.4倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ(非抱合体)濃度のAUCについて明らかな変化は認められなかった。

(3)肝機能障害患者¹¹⁾

軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者(外国人、各4例)もしくは健康成人(外国人8例)に本剤10mgを単回投与したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度の薬物動態パラメータは以下の表に示したとおりであった。肝機能障害患者では肝機能障害の程度に応じた血漿中薬物濃度の上昇が認められた。

肝機能障害患者における本剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害	エゼチミブ(非抱合体)			エゼチミブ抱合体		
	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	tmax (hr)	Cmax (ng Eq/mL)	AUC _{0-∞} (ng Eq·hr/mL)
正 常(n=8)	7.00(59)	3.86(118)	54.6(36)	1.81(95)	95.3(50)	864(45)
軽 度(n=4)	6.25(72)	4.10(37)	75.8(54)	1.25(23)	138(32)	1468(14)
中等度(n=4)	9.50(26)	13.1(41)	316(51)	2.75(79)	171(24)	2635(16)
重 度(n=4)	7.00(49)	16.2(43)	255(57)	2.88(46)	178(31)	3418(41)

各値は平均値(CV%)

(4)腎機能障害患者¹²⁾

重度の慢性腎機能障害患者(外国人8例、クレアチニンクリアランス10～29mL/min)に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(外国人9例、クレアチニンクリアランス>80mL/min)と比較して血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCにそれぞれ約1.6及び1.5倍の上昇が認められた。

(5)血漿蛋白結合¹³⁾

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ99.5%～99.8%、³H-エゼチミブ抱合体87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない。

2.代謝¹⁴⁾

健康成人男性(外国人8例)に¹⁴C-エゼチミブカプセル20mgを単回投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体の割合(AUC比)はそれぞれ11%及び82%(合計93%)であった。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

3.排泄

(1)尿・糞中排泄

健康成人男性(外国人8例)に¹⁴C-エゼチミブカプセル20mgを単回投与したとき、投与後24時間までの放射能排泄率は糞中に78%、尿中に11%であった⁵⁾。

健康成人男性(各6例)に本剤10、20、40mgを単回投与したとき、投与後72時間までのエゼチミブ(非抱合体)としての尿中排泄率は0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ(非抱合体+抱合体)排泄率は8.7%～11%であった⁶⁾。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

(2)胆汁中排泄(腸肝循環)¹⁵⁾

(参考)胆管カニューレを施した雌雄ラットに¹⁴C-エゼチミブを単回投与したとき、投与後24時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は21%～32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の54%～81%が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された。

4.薬物相互作用

(1)チトクロムP450酵素系への影響¹⁶⁾

健康成人(外国人12例)を対象として、本剤20mgと各種チトクロムP450酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6及びCYP3A4活性、並びにN-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

(2)HMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用¹⁷⁾

健康成人を対象として、各種HMG-CoA還元酵素阻害剤(シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ビタバスタチン)と本剤10mgを反復併用投与した結果¹⁸⁾、エゼチミブはいずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった。

注9) ビタバスタチン以外は外国人(LDLコレステロール値 $\geq$ 130 mg/dL)を対象とした試験

(3)コレステラミンによる影響¹⁵⁾

健康成人(外国人8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 130 mg/dL)を対象として、コレステラミン4g(1日2回)と本剤10mg(1日1回)を併用したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCはそれぞれ約1/5及び1/2に低下した。

(4)フェノフィブラートとの相互作用¹⁶⁾

健康成人(外国人8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 130 mg/dL)を対象として、フェノフィブラート200mg(1日1回)と本剤10mg(1日1回)を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のCmax及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった。

(5)シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが50mL/minを超え、かつ、一定用量(75～150mg 1日2回)のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者(外国人8例)に本剤10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ(非抱合体+抱合体)濃度のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した¹⁹⁾。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者(外国人1例、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min)に本剤10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ(非抱合体+抱合体)濃度のAUCは健康成人と比較して約12倍高値を示した¹⁸⁾。健康成人(外国人12例)を対象として、本剤20mg(1日1回8日間)の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のCmax及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した¹⁹⁾。(本剤の承認用量は1日1回10mgである。)

(6) その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験(外国人)で、本剤10mgとワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬(エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル)を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンと本剤10mgを併用した結果、本剤のバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった¹⁹⁾。制酸剤(水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含む)と本剤10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のCmaxは約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった¹⁹⁾。

■ 臨床成績

1. 二重盲検比較試験²⁰⁾

高コレステロール血症患者100例に本剤10mgを1日1回食後に12週間投与した結果、LDLコレステロールは18.1%、総コレステロールは12.8%、トリグリセリドは2.2%低下し、HDLコレステロールは5.9%上昇した。

2. 長期投与試験²¹⁾

高コレステロール血症患者178例に本剤10mgを1日1回食後に52週間投与した。効果が不十分な場合は、16週目以降にHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用を可とし、本剤単独投与終了時の値を投与終了時の値とした。その結果、投与終了時でLDLコレステロールは16.8%、総コレステロールは13.0%、トリグリセリドは0.6%低下し、HDLコレステロールは4.9%上昇した。また、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用投与した65例では、LDLコレステロールは33.5%低下した。

3. その他

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤でコントロール不良の高コレステロール血症患者に対する臨床試験²²⁾

HMG-CoA還元酵素阻害剤により治療中でLDLコレステロールが治療目標値まで低下していない高コレステロール血症患者39例(ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者29例を含む)に本剤10mgを12週間投与した。本剤服用前のLDLコレステロール(平均値)は185mg/dL、総コレステロール(平均値)は267mg/dLであったが、本剤の併用投与により、LDLコレステロールは23.0%、総コレステロールは17.0%低下した。

(2) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する臨床試験

LDLアフェレーシスを施行中であり、かつHMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者6例に本剤10mgを12週間投与した結果、LDLアフェレーシス施行前のLDLコレステロールは9.6%、総コレステロールは9.1%低下した²³⁾。

また、海外臨床試験でもHMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に本剤を投与した結果、LDLコレステロール及び総コレステロールはさらに低下した²⁴⁾。

(3) ホモ接合体性シトステロール血症患者に対する臨床試験(海外成績)²⁵⁾

ホモ接合体性シトステロール血症患者に本剤10mg(30例)又はプラセボ(7例)を二重盲検群間比較により8週間投与した結果、本剤投与によりシトステロールは21.0%、カンベステロールは24.3%低下した。

(4) 糖代謝に及ぼす影響検討試験²⁶⁾

高コレステロール血症及び2型糖尿病を合併している患者27例に本剤10mgを12週間投与した結果、血清脂質の改善が認められ、空腹時血糖の上昇は認められたが、HbA_{1c}及びグリコアルブミンに変化はなく、糖代謝への影響は認められなかった。

なお、上述の臨床試験等によって、本剤は動脈硬化性疾患に関連する種々の脂質因子の改善(総コレステロール低下、LDLコレステロール低下、HDLコレステロール上昇)を認めたが、本剤の単独投与、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用による心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果は確立されていない(国内承認時)。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた^{27~30)}。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質(Niemann-Pick C1 Like 1)を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する^{31~33)}。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤(HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール)とは異なる。18例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与によりコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した³⁴⁾。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験³⁵⁾及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験^{36~37)}において示された。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影響しなかった³⁸⁾。

2. 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ³⁹⁾及びアカゲザル³⁰⁾を用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

3. 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ⁴⁰⁾を含む各種粥状動脈硬化モデル⁴¹⁾において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈または頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

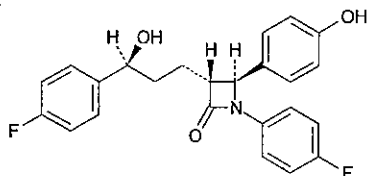
■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エゼチミブ(JAN)

Ezetimibe(JAN)

化学名：(3R, 4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

構造式：



分子式：C₂₁H₂₁F₂NO₃

分子量：409.4

性 状：エゼチミブは白色の粉末で、メタノール、エタノール (99.5) 又は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融 点：約163℃

■ 包 装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
700錠(14錠×50)

■ 主要文献及び文献請求先

〈主要文献〉

- 1) 社内資料(イヌ肝・胆汁への影響) [ZET-001]
- 2) 社内資料(イヌ反復投与毒性試験) [ZET-002]
- 3) 社内資料(マウス・ハムスター胆汁コレステロール) [ZET-003]
- 4) Farnier, M. et al. : Eur. Heart J., 26(9), 897 (2005) [ZET-004]
- 5) McKenney, J. M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 47(8), 1584 (2006) [ZET-005]
- 6) Patrick, J. E. et al. : Drug Metab. Dispos., 30(4), 430 (2002) [ZET-006]
- 7) 社内資料(食事効果試験) [ZET-007]
- 8) 社内資料(第 I 相単回投与試験) [ZET-008]
- 9) 社内資料(第 I 相反復投与試験) [ZET-009]
- 10) 社内資料(高齢者における薬物動態) [ZET-010]
- 11) 社内資料(肝障害患者における薬物動態：単回投与) [ZET-011]
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態) [ZET-012]
- 13) Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet., 44(5), 467 (2005) [ZET-013]
- 14) 社内資料(ラット・イヌにおける胆汁排泄・腸肝循環) [ZET-015]
- 15) 社内資料(薬物相互作用：コレステラミン) [ZET-016]
- 16) 社内資料(薬物相互作用：フェノフィブラート) [ZET-045]
- 17) 社内資料(薬物相互作用：シクロスポリン) [ZET-017]
- 18) 社内資料(腎障害患者における薬物動態：シクロスポリン症例報告) [ZET-014]
- 19) 社内資料(薬物相互作用：制酸剤) [ZET-043]
- 20) 社内資料(コレステミドとの二重盲検比較試験) [ZET-018]
- 21) 社内資料(長期投与試験) [ZET-019]
- 22) 社内資料(重症高コレステロール血症に対する臨床効果) [ZET-020]
- 23) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis, 186(1), 126 (2006) [ZET-021]
- 24) Gagné, C. et al. : Circulation, 105(21), 2469 (2002) [ZET-022]
- 25) Salen, G. et al. : Circulation, 109(8), 966 (2004) [ZET-023]
- 26) 社内資料(糖代謝に及ぼす影響検討試験) [ZET-024]
- 27) 社内資料(薬理学的特性) [ZET-025]
- 28) Davis, H. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21(12), 2032 (2001) [ZET-026]
- 29) Davis, H. R. et al. : Metabolism, 50(10), 1234 (2001) [ZET-027]
- 30) van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 415(1), 79 (2001) [ZET-028]
- 31) Altmann, S. W. et al. : Science, 303(5661), 1201 (2004) [ZET-029]

- 32) Davis, H. R. et al. : J. Biol. Chem., 279(32), 33586 (2004) [ZET-030]
- 33) Garcia-Calvo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(23), 8132 (2005) [ZET-031]
- 34) Sudhop, T. et al. : Circulation, 106(15), 1943 (2002) [ZET-032]
- 35) Davidson, M. H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 40(12), 2125 (2002) [ZET-033]
- 36) Melani, L. et al. : Eur. Heart J., 24(8), 717 (2003) [ZET-034]
- 37) Ballantyne, C. M. et al. : Circulation, 107(19), 2409 (2003) [ZET-035]

〈文献請求先〉

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36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

®：シェリング・プラウ株式会社登録商標

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分が限度とされています。



販売元
バイエル薬品株式会社
〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号



製造販売元
シェリング・プラウ株式会社
〒541-0046 大阪市中央区平野町2-3-7

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用する
こと
使用期限内であっても、開封後は
なるべく速やかに使用すること

末梢COMT阻害剤

指定医薬品、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

コムタン®錠100mg

Comtan® Tablets 100mg

エンタカボン錠

承認番号	21900AMX00048000
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年4月
国際誕生	1993年9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）

【組成・性状】

コムタン錠 100mg	成分・含量	1錠中エンタカボン100mg		
	添加物	セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ヒプロメロース、ポリソルベート80、グリセリン、白糖、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、酸化チタン		
	性状	うすい黄赤色～くすんだ黄赤色の楕円形のフィルムコート錠		
	外形			
	識別コード	COM		
	大きさ(約)	長径：13.0mm 短径：6.0mm 厚さ：4.9mm 質量：0.354g		

【効能又は効果】

レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は症状の日内変動（wearing-off現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。
- (2) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジド投与による治療（少なくともレボドパとして1日300mg）において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。

【用法及び用量】

本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併用する。

通常、成人にはエンタカボンとして1回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカボンとして1回200mgを投与することができる。

ただし、1日8回を超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用により効果が認められる薬剤であり、単剤では効果が認められない。
- (2) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤あるいはレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドを調節すること。
- (3) 本剤を1回200mgへ増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、増量は慎重に検討すること。また、

増量した際は観察を十分にに行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて本剤の1回投与量を減量する等適切な処置を行うこと。

- (4) 本剤の増量は慎重に行い、1回200mg、1日1,600mgを超えないこと。
- (5) 肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、1回200mgへの増量は必要最小限にとどめること。やむを得ず1回200mgに増量する場合には、観察を十分にに行いながら特に慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (6) 体重40kg未満の低体重の患者では、1回200mgを投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、1回200mgへの増量は慎重に検討すること。

【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本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。）（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）
- (2) 褐色細胞腫の患者（高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。
- (2) 本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドを増量するなど注意深く行うこと。
- (3) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。
- (4) 本剤は常にレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併せて経口投与されるため、使用前に必ずレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・塩酸ベンセラジドの添付文書に留意すること。

3. 相互作用

本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、COMTによって代謝される薬剤の血中薬物濃度を増加させる可能性があるため、このような薬剤と併用する場合には注意して投与すること。また、本剤は薬物代謝酵素CYP2C9を阻害することが示唆されていることから、本酵素の活性に影響を及ぼす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）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
COMTにより代謝される薬剤 アドレナリン（別名エピネフリン） ノルアドレナリン（別名ノルエピネフリン） イソプレナリン ドパミン等	心拍数増加、不整脈、 血圧変動があらわれ るおそれがある。 吸入を含めて投与経 路にかかわらず注意 すること。	カテコール基を有す るこれらの薬剤は COMTにより代謝さ れるが、本剤はこれ らの薬剤の代謝を阻 害し、作用を増強さ せる可能性がある。
選択的MAO-B阻害剤 セレギリン	血圧上昇等を起こす おそれがある。本剤 とセレギリンとの相 互作用は認められて いないが、本剤とセ レギリンを併用する 場合は、セレギリン の1日量は10mgを超 えないこと。	セレギリンは用量の 増加とともにMAO-B の選択的阻害効果が 低下し、非選択的 MAO阻害による危険 性があるため、本剤 との併用により、生 理的なカテコールア ミンの代謝が阻害さ れる可能性がある。
ワルファリン	本剤はR-ワルファリ ン（光学異性体）の AUCを18%増加させ、 プロトンピン比 （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。

4. 副作用

国内での臨床試験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。（承認時までの集計）

(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）、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態、激越、頻脈、不安定血圧等があらわれ、CK（CPK）上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全に至るおそれがある。このような場合には本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。

2) 横紋筋融解症（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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

3) 突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上）

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

4) 幻覚（5%以上）、幻視（1%～5%未満）、幻聴（1%～5%未満）、錯乱（頻度不明）

幻覚、幻視、幻聴、錯乱があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ製剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害（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。

(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	紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹、蕁麻疹、紫斑	—	—	多汗症
精神障害	激越	不眠症	悪夢、妄想	不安
神経系障害	失神、回転性めまい、運動低下	ジスキネジー、ジストニー	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化（アップダウン現象等）	味覚異常、運動過多、振戦
胃腸障害	鼓腸、大腸炎	便秘、悪心	上腹部痛、下痢 ^{注1)} 、胃不快感、食欲不振、嘔吐、レッチング、消化不良、胃炎	腹痛
肝胆道系障害	—	—	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	γ-GTP増加
腎及び尿路障害	—	着色尿 ^{注2)}	尿潜血陽性、頻尿、BUN上昇	—
血液及びリンパ系障害	—	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏性貧血
全身障害	疲労、無力症	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—
筋骨格系障害	—	—	関節痛、筋痛	背部痛、筋痙攣
その他	細菌感染、血清鉄減少	—	CK（CPK）増加、LDH増加、ALP増加、血圧低下、起立性低血圧、高血圧、体重減少、転倒	呼吸困難

注1)このような場合には、体重減少等の原因となることがあるため、全身状態等に留意すること。

注2)本剤又は本剤の代謝物により尿が赤褐色に着色することがある。

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、生殖発生毒性試験において、ラットの1,000mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延が認められている。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行するとの報告がある。〕

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. 過量投与

徴候、症状：過量投与例に関する報告はない。

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

9. 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）

10. その他の注意

- (1) 麦角系ドパミン作動薬（プロモクリプテン、ベルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。
- (2) 本剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（ α 遮断剤、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。
- (3) 国内臨床試験（8週投与）において、本剤はUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part I（精神機能、行動及び気分）、Part II（日常生活動作）、Part III（運動能力検査）の改善効果でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

【薬物動態】

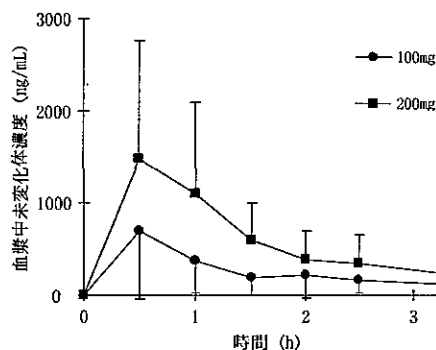
1. 血中濃度

本剤100mg及び200mgを日本人患者に単回経口投与したとき、未変化体のCmaxはそれぞれ平均873ng/mL及び1,903ng/mL、AUC₀₋₄はそれぞれ平均979ng・h/mL及び2,246ng・h/mLで、両パラメータは投与量にほぼ比例した。³⁾また、日本人患者でのCmax及びAUCは外国人患者での値（100mg投与時でCmax：705ng/mL、AUC₀₋₄：835ng・h/mL、25例の平均値）と比較し高い傾向が認められた。²⁾

＜日本人患者に単回経口投与したときの未変化体に関する薬物動態パラメータ＞

投与量	Cmax (ng/mL) ^{注3)}	Tmax (h) ^{注3)}	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL) ^{注3)}	t _{1/2} (h) ^{注3)}
100mg	873±676	1.28±0.96	979±389	0.85±0.52 ^{注4)}
200mg	1,903±1,222	1.09±1.05	2,246±880	0.75±0.44 ^{注5)}

注3) 22例、注4) 16例、注5) 17例



＜日本人患者に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、22例）＞

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

2. 吸収

外国人健康成人において経口投与時のバイオアベイラビリティは約32～38%であった。³⁾日本人健康成人に空腹時又は食事後30分に経口投与した場合、両投与条件でCmax及びAUCに差はなく、食事の影響は認められなかった。⁶⁾

3. 分布

本剤は主に血清アルブミンと結合し、血漿タンパク結合率は約98%であった。*in vitro*試験で、本剤のタンパク結合はワルファリン、サリチル酸、フェニルブタゾン、ジアゼパムによる置換を受けなかった。また、本剤はこれらの薬剤のタンパク結合に影響を与えなかった。⁷⁾本剤は血球へはほとんど移行しない。

4. 代謝

本剤は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。³⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、本剤はチトクロームP450 CYP2C9を阻害することが示唆された (IC50は約4 μ 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。⁸⁾

5. 排泄

日本人健康成人における25～800mgの単回経口投与において、未変化体及びZ体の尿中排泄率はそれぞれ0.1～0.2%及び0.1%未満であった。未変化体及びZ体のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ4.6～7.2%及び1.5～2.1%であった。本剤及び代謝物は体内から尿中及び胆汁へ排泄されと考えられる。³⁾

6. 患者背景の影響

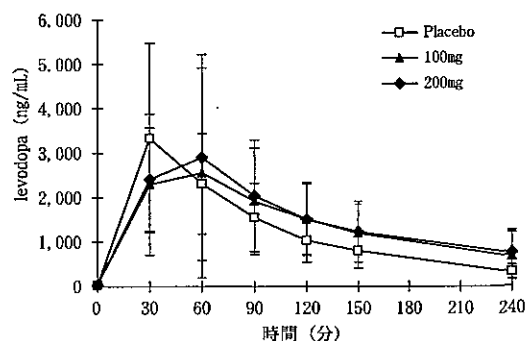
外国人健康成人を対象とした経口投与において高齢者とは非高齢者で薬物動態パラメータに差は認められなかった。⁹⁾アルコール性肝硬変を有する外国人肝障害患者に経口投与した場合、健康成人に比べてAUC及びCmaxが約2倍高かった。また、本剤の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられるため胆管閉塞患者では排泄が遅延する可能性がある。¹⁰⁾外国人における経口投与において腎機能正常群 (クレアチニンクリアランス) 1.12mL/秒/1.73m²、腎機能中等度障害患者群 (クレアチニンクリアランス0.60～0.89mL/秒/1.73m²)、重症障害患者群 (クレアチニンクリアランス0.20～0.44mL/秒/1.73m²)、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、本剤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。¹¹⁾透析治療患者では投与間隔の延長を必要に応じて考慮する。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

(1) Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者における臨床薬理試験¹⁾

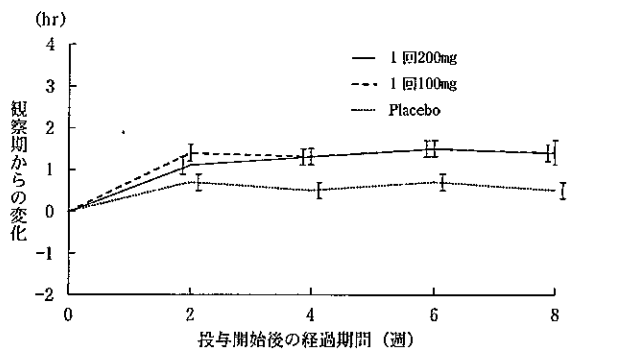
日本人患者にクロスオーバー法によりレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・塩酸ベンセラジドと本剤100mg、200mg又はプラセボを単回併用投与した結果、プラセボ投与に比べ本剤100mg及び200mg投与のいずれにおいても、血漿中レボドパのAUCは増大し、半減期は延長した。血漿中レボドパのCmaxについてはプラセボ投与と本剤（100mg及び200mg）投与で差は認められなかった。



＜日本人患者に本剤を単回経口投与後の血漿中レボドパ濃度推移（平均値±標準偏差、22例）＞
（レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジド併用）

(2) 二重盲検比較試験¹²⁾

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、本剤1回100mg、1回200mgはいずれもプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）を有意に延長させた。



<日本人患者に本剤を経口投与後の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>

		プラセボ 95例	100mg 98例	200mg 88例
ON時間 (時間) 観察期	平均値±標準誤差	8.2±2.0	8.1±2.1	8.3±2.2
最終評価時	平均値±標準誤差	8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8
変化量 (最終評価時-観察期)	平均値±標準誤差	0.5±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2
変化量の群間比較			0.8498	0.8575
[95%信頼区間]			[0.1939; 1.5007]	[0.1886; 1.5263]
検定結果 (分散分析)			p=0.0107	p=0.0122
				0.0077
				[-0.6563; 0.6716]
				p=0.9819

2. 海外臨床試験成績^(3,14)

Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤200mgはプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間 (動きやすい・動けると感じる時間: レボドパ薬効発現時間) あるいは起きている時間に占めるON時間の割合を有意に延長、増加させた。

海外33試験		
	プラセボ 86例	200mg 85例
ON時間 (時間) 観察期	9.2±2.5	9.3±2.2
治療期 ⁽⁶⁾	9.4±2.6	10.7±2.2
プラセボ群との差 (推定値±SE)	1.34±0.28	
[95%信頼区間]	[0.75; 1.93]	
検定結果 (共分散分析) ⁽⁷⁾	p=0.0002	

海外44試験		
	プラセボ 102例	200mg 103例
ON時間割合 (%) 観察期	60.8±14.0	60.0±15.2
治療期 ⁽⁶⁾	62.8±16.8	66.8±14.5
プラセボ群との差 (推定値±SE)	4.45±1.67	
[95%信頼区間]	[0.93; 7.97]	
検定結果 (共分散分析) ⁽⁷⁾	p=0.0163	

表中のON時間はいずれも平均値±標準誤差で、プラセボ群との差は推定値±標準誤差。

注6) 投与8、16、24週後の平均。

注7) 観察期のON時間を共変量とした繰り返しのある共分散分析モデルによる解析を行った。

【薬効薬理】

エンタカポンは末梢COMT阻害剤であり、レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドと併用される。本剤は、レボドパから3-O-メチルレボドパ (3-OMD) の代謝経路を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させ、そのため血中レボドパの脳内移行を効率化する。

1. パーキンソン病モデルにおけるレボドパ作用の増強効果

- (1) 本剤はレセルピン処置マウスの運動活性に対するレボドパの作用を増強する。⁽¹⁵⁾
- (2) 本剤は片側ドパミン神経破壊ラットの対側回転行動に対するレボドパの作用を増強する。^(16,17)
- (3) 本剤は1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)

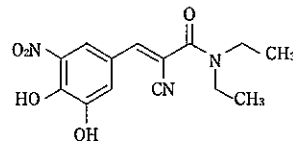
処置マウスの運動活性及び運動機能障害に対するレボドパの作用を増強する。⁽¹⁸⁾

2. 作用機序

- (1) COMT活性に対する本剤の阻害作用は強く、ドパミンβ水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、ドパ脱炭酸化酵素、MAO-A及びMAO-Bに対する阻害作用は弱い (*in vitro*)。⁽¹⁹⁾
- (2) 十二指腸や肝臓等の末梢COMT活性に対する本剤の阻害作用は強く、線条体COMT活性に対する阻害作用は弱い (*ex vivo*, ラット)。⁽²⁰⁾
- (3) 本剤は血清レボドパのAUCを増加させ、3-OMDのAUCを減少させる (*in vivo*, ラット)。⁽²¹⁾
- (4) 本剤は線条体ドパミン量を増加させる (*ex vivo*, ラット)。⁽²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

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リン酸緩衝液)

【包 装】

コムタン錠100mg: 100錠 (PTP) 500錠 (PTP)

500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1~11) 社内資料
- 12) Mizuno, Y. et al.: Movement Disorders 22(1), 75, 2007 [COMF00001]
- 13) Rinne, U. K. et al.: Neurology 51, 1309, 1998 [COMM00027]
- 14) Parkinson Study Group: Annals of Neurology 42(5), 747, 1997 [COMM00017]
- 15~21) 社内資料

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間: 月~金 9:00~18:00
www.comtan.jp

(04)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

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

7412050-D00000