

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】

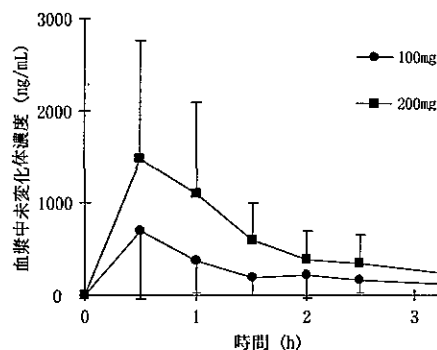
1. 血中濃度

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)
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

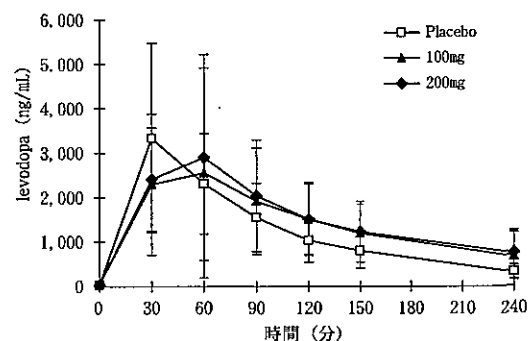
外国人健康成人を対象とした経口投与において高齢者と非高齢者で薬物動態パラメータに差は認められなかった。⁹⁾アルコール性肝硬変を有する外国人肝障害患者に経口投与した場合、健康成人に比べてAUC及びCmaxが約2倍高かった。また、本剤の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられるため胆管閉塞患者では排泄が遅延する可能性がある。¹⁰⁾外国人における経口投与において腎機能正常群 (クレアチニンクリアランス) 1.12mL/秒/1.73m²、腎機能中等度障害患者群 (クレアチニンクリアランス0.60～0.89mL/秒/1.73m²)、重症障害患者群 (クレアチニンクリアランス0.20～0.44mL/秒/1.73m²)、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

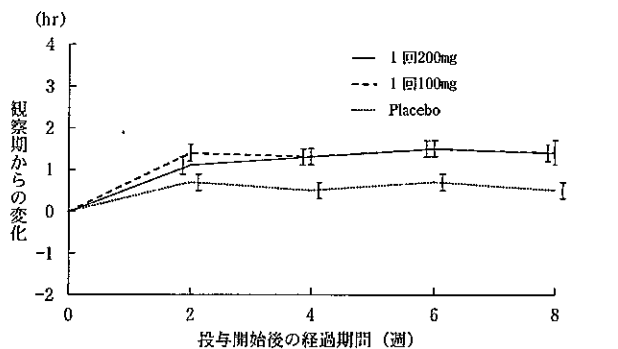
日本人患者にクロスオーバー法によりレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・塩酸ベンセラジドと本剤100mg、200mg又はプラセボを単回併用投与した結果、プラセボ投与に比べ本剤100mg及び200mg投与のいずれにおいても、血漿中レボドパのAUCは増大し、半減期は延長した。血漿中レボドパのCmaxについてはプラセボ投与と本剤 (100mg及び200mg) 投与で差は認められなかった。



＜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^(13,14)

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 ⁽¹⁵⁾	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) ⁽¹⁶⁾	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 ⁽¹⁵⁾	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) ⁽¹⁶⁾	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)

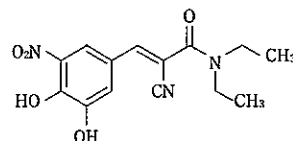
処置マウスの運動活性及び運動機能障害に対するレボドパの作用を増強する。⁽¹⁸⁾

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