

末梢COMT阻害剤

*日本薬局方エンタカポン錠

エンタカポン錠 100mg「アメル」

ENTACAPONE

承認番号	22800AMX00298
薬価収載	2016年6月
販売開始	2016年6月

規制区分: 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法: 気密容器、室温保存
使用期限: 包装箱、ラベルに表示。 使用期限を過ぎた製品 は使用しないこと。

【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】

1. 組成

販売名	エンタカポン錠100mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局エンタカポン100mgを含有する。
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
エンタカポン錠100mg「アメル」	楕円形のフィルムコーティング錠	うすい黄赤色 ～くすんだ黄赤色	 短径: 約 6.2mm 長径: 約 13.3mm 厚さ: 約 4.7mm 質量: 約313.0mg	エンタカポン 100 「アメル」

【効能・効果】

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

【効能・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・ベンセラジド塩酸塩投与による治療(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・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・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。

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【用法・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・ベンセラジド塩酸塩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・ベンセラジド塩酸塩を調節すること。
- (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、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・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (2)褐色細胞腫の患者〔高血圧クレ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・ベンセラジド塩酸塩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・ベンセラジド塩酸塩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・ベンセラジド塩酸塩の添付文書に留意すること。
- (5)本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、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

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。

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。
イストラデフィリン	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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)悪性症候群**：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**：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、傾眠**：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、幻視、幻聴、錯乱**：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**：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
皮膚障害	紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪の変色、多汗症
精神障害	激越、不眠症、悪夢、妄想、不安、病的性欲亢進
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、パーキンソンズム悪化(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2)} 、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3)} 、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2)このような場合には、体重減少等の原因となるため、全身状態等に留意すること。

注3)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：

過量投与による急性症状としては錯乱、活動性低下、傾眠、皮膚変色、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16,000mgであった。

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(プロモクリプチン、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。

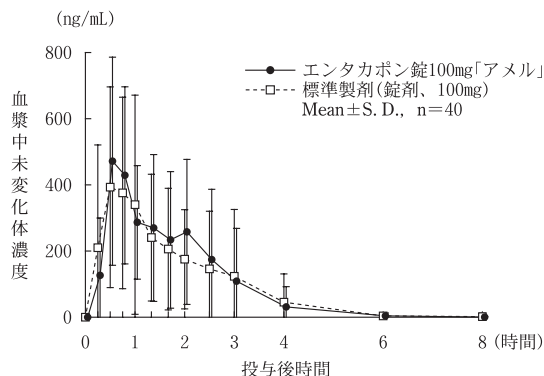
【薬物動態】

〈生物学的同等性試験〉¹⁾

エンタカポン錠100mg「アメル」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(エンタカポンとして100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₈₎ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エンタカポン錠100mg 「アメル」	839.88 ± 213.13	694.54 ± 258.59	1.32 ± 0.88	1.25 ± 2.74 (n=36)
標準製剤 (錠剤、100mg)	809.40 ± 192.52	683.90 ± 298.17	1.43 ± 1.11	0.67 ± 0.56 (n=33)

(Mean ± S. D., n = 40)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈溶出挙動〉²⁾

エンタカポン錠100mg「アメル」は、日本薬局方医薬品各条に定められたエンタカポン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

レボドパの代謝を担う酵素であるCOMTを阻害し、末梢でのレボドパの3-O-メチルドパへの変換を遮断して、レボドパの血漿半減期と中枢神経系への到達量を増加させる。³⁾

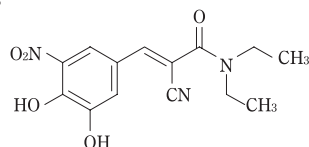
*【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エンタカポン(Entacapone)

分子式：C₁₄H₁₅N₃O₅

分子量：305.29

構造式：



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

性状：黄色～帯緑黄色の結晶性の粉末である。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。結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、エンタカポン錠100mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

PTP100錠(10錠×10)
バラ500錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- * 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) グッドマン・ギルマン：薬理書 第12版、廣川書店、780(2013)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

****〈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。

共和薬品工業株式会社 学術情報課

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

**** 製造販売元**
 **共和薬品工業株式会社**
大阪市北区中之島3-2-4