

# カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬

L-ドパの主な代謝酵素はドパ脱炭酸酵素 dopa decarboxylase (DDC) であるが、DCI のカルビドパやベンセラジドとの配合剤の使用により、副経路であるカテコール-O-メチル基転移酵素 catechol-O-methyl transferase (COMT) 系が末梢のドパ代謝に重要な役割を占めるようになり、しかも、COMT によるドパの代謝産物である 3-O-methyldopa (3OMD) は半減期が 16 時間と長いことから、L-ドパ/DCI 配合剤を投与するほど 3OMD は増加する。3OMD の血液脳関門通過は L-ドパと同様に大型中性アミノ酸システムを用いるため、L-ドパと競合すると理解されている。以上より、L-ドパの末梢での代謝を抑制し、その結果、効果持続時間を延長する目的で COMT 阻害薬が開発された。現在本邦で使用可能な COMT 阻害薬はエンタカポンのみである。なお、エンタカポンは半減期が L-ドパと同様であるため、L-ドパと同時に服用する必要がある、L-ドパ/DCI/COMT 阻害薬配合剤が使用可能である。長時間作用 (1 日 1 回服用) の COMT 阻害薬である opicapone が 2016 年に欧州で承認され、現在本邦でも開発中 (2018 年 3 月時点) であることから、opicapone についても触れる。

## 2008 年 10 月以降のエビデンス

進行期パーキンソン病患者を対象とした研究論文で新たな報告はなかった。早期患者を対象としたものは、Hauser ら<sup>1)</sup>、Stocchi ら<sup>2)</sup> の文献があるが、すでに「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」で紹介している。すなわち、Hauser ら<sup>1)</sup> は早期パーキンソン病患者を対象に L-ドパ/DCI 配合剤または L-ドパ/DCI 配合剤+エンタカポンを 39 週間投与し、ADL と自覚的な症状改善度はエンタカポン併用群で有意に優れていたが、運動症状の改善度、客観的な症状改善度、運動合併症の発生では有意な差は認めなかったと報告している。また、Stocchi ら<sup>2)</sup> は、早期からのエンタカポン併用でジスキネジア出現率が減少するかどうかについて 747 例を対象に 134 週間で評価したが、エンタカポン併用群のほうが L-ドパ単独群よりもジスキネジアの発現時期は有意に早く、また発現率も高いという結果であった (STRIDE-PD 試験)。本研究では早期患者に 1 日 4 回 3.5 時間ごとに L-ドパを投与しており、この量設定が不適切であったという議論もあるが、いずれにしても、早期 L-ドパ併用によりジスキネジア発現を予防するとのエビデンスは得られなかった。

新たな大規模研究としては、軽度の運動合併症 (生活の障害はごくわずかというレベル) のある 95 例の患者を対象に 12 週間、L-ドパ/DCI 群と L-ドパ/DCI+エンタカポン群で、検討した。その結果、エンタカポン併用で有意に UPDRS part II, III, 患者および医師の clinical global impression (CGI) は改善した<sup>3)</sup>。

opicapone については、600 例の進行期パーキンソン病患者を対象に、プラセボ、エンタカポン (1 回 200 mg を L-ドパ服用ごとに服用)、opicapone 5 mg, 25 mg, 50 mg の 5 群に 1:1:1:1:1 で割り付け、14~15 週間後にオフ時間はベースラインからそれぞれ、56 分、96.3 分、91.3 分、85.9 分、116.8 分減少した。以上より、opicapone 50 mg はプラセボに比較して有意にオフ時間を短縮し、エンタカポンとの非劣性を証明した。安全性には問題はなかった<sup>4)</sup>。

## ガイドライン作成委員会の結論

### 1. 有効性

#### a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

不明（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。エンタカポン併用によるジスキネジア発症の予防効果を証明するエビデンスはない。

#### b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。  
ウェアリングオフに対して、オン時間の延長効果が確認されている<sup>5)</sup>。

### 2. 安全性

安全（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

L-ドパの増強作用により、ジスキネジア、悪心などが主な副作用である。下痢の頻度がやや高いが、便秘も少なくない。無害であるが、薬物により尿が褐色に変色する。

tolcapone（本邦未承認）で問題になった肝障害については、エンタカポンは長期試験でも報告されておらず、安全といえる。

### 3. 臨床への応用

ウェアリングオフのオン時間の延長効果が期待できる。

### 4. 今後検討されるべき事項

早期からのエンタカポン併用の有効性の有無については、用量設定も含め今後より多くのエビデンスの蓄積が必要である。

## 文献

- 1) Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24(4) : 541-550.
- 2) Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease : the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010 ; 68(1) : 18-27.
- 3) Tolosa E, Hernández B, Linazasoro G, et al. Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off : a randomised, double-blind trial. *J Neural Transm (Vienna).* 2014 ; 121(4) : 357-366.
- 4) Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations : a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 ; 15(2) : 154-165.
- 5) Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review update : Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(Suppl 3) : S2-S41.