

カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT)阻害薬—エンタカポン

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, DDC 阻害薬のカルビドパやベンセラジドとの合剤の使用により, 副経路である COMT (catechol-O-methyltransferase) 系が末梢のドパ代謝に重要な役割を占めるようになった。したがって, COMT 活性を阻害することにより, ドパの血中半減期を延長させることが可能となる。また, COMT によるドパの代謝産物である 3-O-methyldopa (3OMD) は半減期が長く, L-ドパ合剤服用中に L-ドパよりも血中濃度が上昇するが, 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使用するため, L-ドパと競合すると理解されている。以上より, L-ドパの半減期を延ばし, 効果持続時間を延長する目的で COMT 阻害薬が開発された。エンタカポンと tolcapone があるが, tolcapone は肝障害の副作用のため, わが国での承認申請は取り下げられたので使用できない。したがってこの項ではエンタカポンについてのみ述べる。

2001 年以降のエビデンス

2001 年までに 200 人以上の大規模ランダム化比較試験が 3 報¹⁻³⁾あり, wearing off の on 時間の延長効果が示されている。2001 年以降は L-ドパ治療中の患者を対象としたエビデンスレベル II 以上の研究が 5 報⁴⁻⁸⁾, 早期パーキンソン病患者を対象としたエビデンスレベル II 以上の研究が 2 報ある^{9,10)}。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 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。

423 人の早期パーキンソン病患者を L-ドパ・脱炭酸酵素阻害薬 (DCI) 配合剤単独群とエンタカポン併用群に分け, 39 週間投与したところ, 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られなかった (エビデンスレベル II)⁹⁾。またエンタカポンを L-ドパと併用することにより, 持続性ドパミン刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) が実現されることで, L-ドパ単独よりもジスキネジアの出現を減らせるかどうかについての大規模臨床試験 (STRIDE-PD 試験) が行われた。早期パーキンソン病患者を対象に, 100 mg の L-ドパ・DCI 製剤のみを 3.5 時間ごとに 1 日 4 回服用した群と, これと同時にエンタカポンを服用した群を比較したところ, 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, また発現率も高く, エ

エンタカポンの早期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(エビデンスレベルⅡ)¹⁰⁾。この理由として、エンタカポン併用でも上記投与方法ではCDSが得られなかったことなどが考えられる。

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2002から変更なし)。

wearing off に対して、on時間の延長効果が確認されている。2001年以降に行われた四つのランダム化比較試験によってさらにこの結果が追認された(エビデンスレベルⅡ)^{4-6,8)}。わが国で行われたランダム化比較試験では、1回100mg投与群が1回200mg投与と遜色なく、1日平均1.4時間on時間を延長することが示された(エビデンスレベルⅡ)⁸⁾。一つのランダム化比較試験ではon時間の延長が認められなかったが、on時間の延長効果のばらつきが大きいという問題があった(エビデンスレベルⅡ)⁷⁾。on時の症状の改善については、エビデンスが不十分である。

他剤との比較については、rasagiline¹¹⁾、カベルゴリン¹²⁾との比較があるが、効果はほぼ同程度であった。カベルゴリンとの比較では、効果は同様であるが、エンタカポンのほうが効果出現の早いこと、副作用が少ないことが優れていた¹²⁾。

B. 安全性

安全(パーキンソン病治療ガイドライン2002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 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¹³⁾。

C. 臨床への応用

wearing off のon時間の延長効果が期待できる。

D. 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) Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60(1): 36-40.
- 2) Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Ann Neurol. 1997; 42(5): 747-755.
- 3) Rinne UK, Larsen JP, Siden A, et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology. 1998; 51(5): 1309-1314.
- 4) Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, et al; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of

- entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2001; 8(1): 53-60.
- 5) Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(8): 1071-1079.
 - 6) Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(4): 245-255.
 - 7) Fénelon G, Giménez-Roldán S, Montastruc JL, et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm*. 2003; 110(3): 239-251.
 - 8) Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2007; 22(1): 75-80.
 - 9) Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, et al; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(4): 541-550.
 - 10) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz 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.
 - 11) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al; LARGO study group. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365(9463): 947-954.
 - 12) Deuschl G, Vaitkus A, Fox GC, et al; CAMP Study Group. Efficacy and tolerability of entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Mov Disord*. 2007; 22(11): 1550-1555.
 - 13) Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, et al. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008; 115(6): 843-849.