

第14回 日本臨床薬理学会 1993年9月21~22日 パシフィコ横浜

新規カテコールO-メチル基転移酵素阻害剤 Ro40-7592の体内動態と薬理作用の検討

和田 孝一郎*¹ 植松 俊彦*¹ 水野 淳宏*¹
小菅 和仁*¹ 滝口 祥令*¹ 塚本 友子*²
田上 智恵子*² 中島 光好*¹

緒論

パーキンソン病の治療は1960年以降、ドーパミンを補充するL-DOPA療法が主流になっており、現在、消化器系や循環器系の副作用の少ない末梢性ドーパ脱炭酸酵素阻害剤との合剤が多く用いられている。しかしながら、長期L-DOPA療法とパーキンソン病そのものの進行が相俟って、薬効時間の短縮、投薬に直接関連しない症状の変動や不随意運動などが発現し問題になっている。そこで、臨床におけるL-DOPA投与量の低減や副作用の軽減を目的とした、カテコールO-メチル基転移酵素(COMT)阻害剤との併用療法が期待されている。今回、我々は新規COMT阻害剤であるRo40-7592(Tolcapone)の、健常成人男子における薬物動態および薬理効果について検討した。

方法

健常成人男子に、Ro40-7592を単回投与として、空腹時、50、100、200、400、800mgを経口投与した。連続経口投与として、200mgを1日3回食後7日間投与を行なった。また、200mg単回投与群では、クロスオーバー法にて体内動態に及ぼす食事の影響についても

検討した。血漿中および尿中薬物濃度はHPLCにて測定を行なった。また、COMT活性の阻害作用を、赤血球中のCOMT活性をラジオエンザイムアッセイにて測定することにより検討した。

結果

(1) 単回経口投与における薬物動態

単回経口投与において、Ro40-7592は投与後すみやかに吸収され、最高血中濃度到達時間(T_{max})は1.33-2.00時間であった。検討した用量範囲において、最高血漿中濃度(C_{max})および血中濃度曲線下面積(AUC)は投与量依存的に増加し、投与量とのあいだに良好な相関性が認められた。一方、 T_{max} および半減期($T_{1/2}$)は投与量を増加しても変化は認められなかった。また、未変化体および代謝物の尿中排泄率はいずれの投与量でもほぼ一定で、投与量の13-18%であった。

(2) 連続経口投与における薬物動態

本剤の連続経口投与において、その薬動学的パラメータより、Ro40-7592は投与開始より少なくとも4日目までに定常状態に達するものと考えられる。また、連続投与による薬動学的パラメータの変化は認められず、蓄積性に問題はないと思われた。

(3) COMT活性の阻害作用

赤血球中のCOMT活性は、投与後すみやかに阻害され、800mg投与時の最大阻害率は53%で

*¹ 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 日本ロシュ研薬物動態代謝

Ro40-7592投与量と最大阻害率およびAUEとの関係 (単回投与)

図1 最大阻害率と投与量との関係

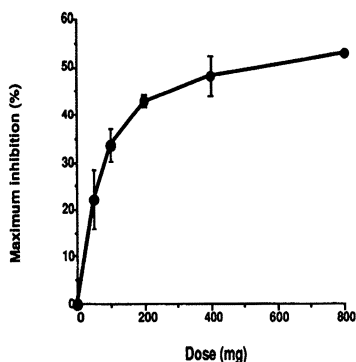
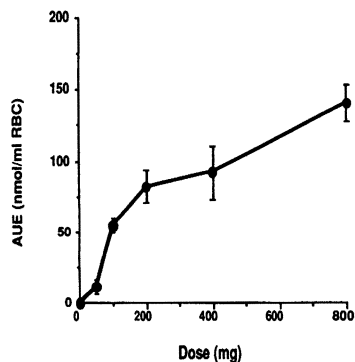


図2 AUEと投与量との関係



あった。また、その阻害効果は可逆的であり、血漿中薬物濃度との間には良好な相関性が認められた。本剤単回投与において、最大阻害率、および効果曲線下面積（AUE）ともに投与量依存的に増加した（図1、図2）。本剤の連続投与においても、COMT活性に対する阻害作用および可逆性に変化は認められず、連続投与による影響はないと考えられる。

(4) 食事の影響

空腹時投与に比べ食後投与では、 C_{max} は約48%、AUCは約23%有意に減少した。それにともない、COMT活性の阻害作用も減少した。

結語

Ro40-7592の健常成人男子における薬物動態および薬理効果について検討した結果、

(1) 投与量とAUCおよび C_{max} は用量相関性を示し、 T_{max} および $T_{1/2}$ は投与量を上げても変化は認められなかった。

(2) 本剤の血漿中薬物動態と赤血球中COMT活性阻害効果との間には、良好な相関性が認められた。

(3) 本剤の連続投与において、薬動学的パラメータの変化は認められず、蓄積性に問題はなかった。また、赤血球中COMT活性に対する阻害程度および可逆性にも影響は認められなかった。

(4) 高用量においても重篤な副作用等は認められず、本剤の忍容性は良好であった。