

巴金森新藥上市

第三代 COMT 抑制劑

 (歐健體斯膠囊 50 毫克)

Opicapone



文 / 吳瑞美教授 臺大醫院神經部

衛福部食藥署最近核准的新型 COMT 抑制劑 Opicapone 能減少左多巴在腦外被轉化及腦內多巴胺被分解，有助於改善藥效波動現象。

到目前為止，多巴胺的前驅物質「左多巴」還是治療巴金森病最重要、最有效的藥物。幾乎所有巴金森病患者都會用到此藥，感受到它的功效。

抑制 COMT 酵素的效果

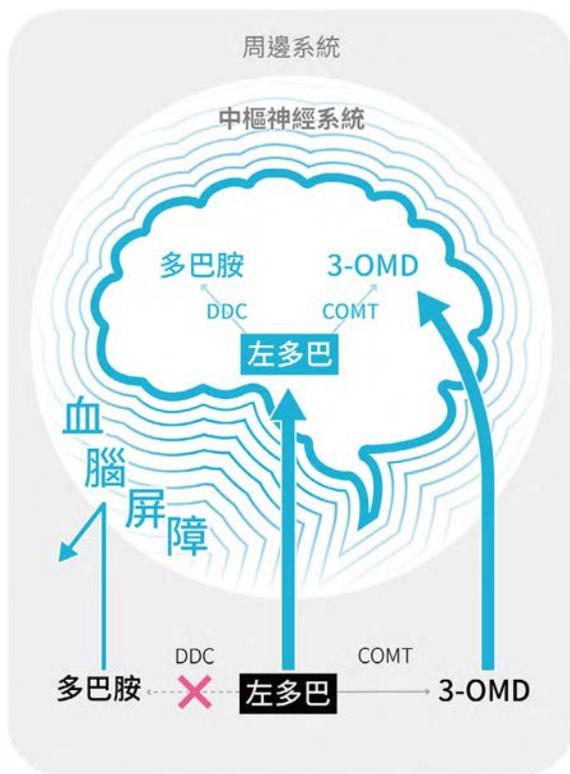
然而，左多巴在進入腦部之前，大部分會被多巴脫羧基酵素（縮寫為 DDC）和兒茶酚-氧-甲基轉移酶（catechol-O-methyltransferase，縮寫為 COMT）代謝掉。COMT 酵素會把左多巴代謝為三氧甲基多巴（3-O-methyl dopa，3-OMD），以致於僅有大約 10% 的左多巴能夠通過血腦屏障進入腦內。若能抑制 COMT 酵素，便能減少左多巴在腦外被轉化、腦內多巴胺被分解，增加腦內左多巴的數量及其半衰期，維持多巴胺的穩定性（圖一）。因此，**配合左多巴藥物使用 COMT 抑制劑能夠延長**

藥效，增加所謂「來電（On time）」的時間、縮短「斷電（Off time）」的時間。也就是把症狀改善、動作順暢，藥效發揮功能的時間延長；讓症狀浮現、動作障礙，藥效減退的時間縮短。這對於有藥效波動現象的患者特別有效。

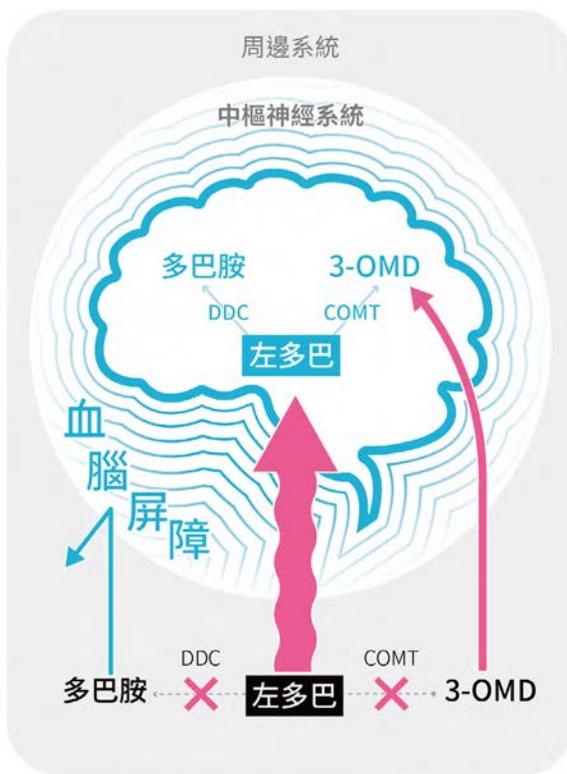
近日，衛福部食藥署核准一種新型的 COMT 抑制劑 Opicapone（商品名「歐健體斯」）。相信深受藥效波動困擾的病友會相當關心，本刊特別對此藥的臨床療效做一簡短的介紹。

成為 levodopa 的主要代謝酵素

Opicapone 是一種作用於周邊且具有選擇性和可逆性的兒茶酚-氧-甲基轉移酶（COMT）抑制劑，在活體內親和力高，有緩慢且複雜的解離速率常數和較長的作用時間（> 24 小時）。若併用 DOPA



左多巴 + DDC抑制劑



左多巴 + DDC抑制劑
+ COMT抑制劑

(圖說) COMT 抑制劑能減少左多巴在周邊組織被酵素轉化以及在腦內被分解，增加腦內左多巴的數量及其半衰期，維持多巴胺的穩定性。

decarboxylase inhibitor (DDCI)，COMT 會成為左多巴的主要代謝酵素，能催化腦內和周邊的 levodopa 代謝成 3-O-methyldopa (3-OMD)。對服用左多巴與周邊 DDCI (如：carbidopa、benserazide) 藥物 (如：美道普、心寧美) 的患者，opicapone 會增加左多巴血中濃度，進而改善左多巴的臨床使用效果。

Opicapone 的臨床試驗結果

在隨機雙盲安慰性對照組且以第二代 COMT 抑制劑 entacapone (商品名「諾康停」) 作為活性對照組 (active control) 的臨床第三期試驗中，Opicapone 的臨床試驗結果顯示：在主要療效指標 (primary endpoint) 「能夠減少整日斷電時間」方面的表現，opicapone 明顯優於安慰劑 (安

慰劑較基準點減少 56 分鐘、entacapone 較基準點減少 96.3 分鐘、Opicapone 50mg 較基準點減少 116.8 分鐘），且不劣於 entacapone。

治療的副作用主要是類似左多巴的異動症（發生率 >1/10）、頭暈、頭痛、嗜睡，噁心、嘔吐、姿勢性低血壓（發生率介於 1/10 ~ 1/100）；精神方面的副作用有：異常夢境、幻覺、視幻覺、失眠（發生率介於 1/10 ~ 1/100）。

雖然 opicapone 與 entacapone 相比較，能夠減少更多的斷電時間，不過增加異動症的副作用比率卻也比較高。（參考文獻 2）此外，在經過連續一年的開放性試驗研究（Open-label trial）中，原本使用 entacapone 的病人轉換為 Opicapone 時，其斷電的時間會進一步減少 39.3 分鐘（參考文獻 3）。在上市後的第四期臨床試驗顯示：71.3% 的巴金森症病人在臨床整體評量表（Clinician's Global Impression of Change）有獲得改善，而 76.9% 的病人則在病人自評整體評量表（Patient Global Impression of Change (PGI-C)）有獲得改善。（參考文獻 4）

服用 Opicapone 的注意事項

Opicapone 核准的適應症是治療「出現藥效終期運動功能波動現象（end-of-dose motor fluctuations），以左多巴／多巴脫羧基酶抑制劑（levodopa/DOPA decarboxylase inhibitors）無法達到穩定治療效果之巴金森症成人病人」的輔助治療

藥物。由於 Opicapone 會加強左多巴的作用，因此在開始使用 opicapone 治療的最初幾天至幾週，需要調整左多巴的用量。與第 2 代 COMT 酵素抑制劑 entacapone（諾康停）相比，Opicapone 每天只要服用一次，較為方便。且因為其代謝物不會從尿液排出，因此服藥時，尿液顏色不會改變，較少腹瀉的副作用。但是發生左多巴誘發的不自主動作（異動症）的副作用比率卻也比較高。

巴金森病友若是服用左多巴藥物一段時間，開始出現藥效減弱（wearing off）或是明顯的運動功能波動現象（On-off）現象，使用 Opicapone 可增加藥效的時間，改善運動功能的波動現象。除了可以簡化使用的藥物，亦有可能減少每日左多巴的總劑量，增加劑量間隔，從而提高左多巴類藥物的最大使用效益。

參考資料

1. 衛生福利部食品藥物管理署 Opicapone (歐健體斯膠囊 50 毫克) 1. 衛生福利部食品藥物管理署 Opicapone (歐健體斯膠囊 50 毫克) 仿單
2. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. 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 Feb;15(2):154-165. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26725544.
3. Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, Rascol O, Rocha JF, Keller B, Soares-da-Silva P. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology*. 2018 May 22;90(21):e1849-e1857. doi: 10.1212/WNL.0000000000005557. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29695590.
4. Reichmann, Heinz et al. "Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study." *Translational neurodegeneration* vol. 9,1 9. 4 Mar. 2020, doi:10.1186/s40035-020-00187-1。