

トレリーフ®の抗パーキンソン病作用

大日本住友製薬(株) 薬理研究所
開発企画部

松本 智明
白倉 健史

はじめに

パーキンソン病は中脳黒質ドパミン神経細胞が脱落し、その支配部位である線条体でドパミンが低下・欠乏することにより発症する病気である。この部位のドパミンは運動機能の調整を担っているため、パーキンソン病では振戦、筋固縮、無動、歩行障害といった運動障害が発現する。疾患の進行とともに運動機能が損なわれ、就業できない、自立した生活が送れず介護が必要になるなど、患者さんのQuality of Life (QOL) は著しく低下する。

本疾患に対しては他の神経変性疾患と比べて、比較的多くの種類の治療薬が世界各国で承認、使用されており、ほとんどがドパミン又はその作用を介する薬剤である。その中でも、レボドパ (L-3,4-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA) は天然のドパミン前駆物質であり、特に線条体で残存する芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (L-DOPA脱炭酸酵素) によりドパミンに変換され効果を発揮する¹⁾。レボドパは1968年に臨床効果が報告されて以来²⁾、現在に至るまで最も有効な抗パーキンソン病薬であり、本疾患に対する薬物療法の中心に位置付けられている。

しかしながら、レボドパを長期間服用すると効果が減弱したり、作用持続時間が短縮 (ウェアリング・オフ現象) したりする有効性面の問題、更にジスキネジア (薬物性の不随意運動) や幻覚・妄想などの安全性面での問題症状が重複して現れるようになる³⁾。結果としてレボドパ使用可能用量域が狭まり、パーキンソン病症状のコントロールが困難な状態に至る。このようなレボドパ長期治療の問題症状の改善は既存薬では十分に解決できず、現状のパーキンソン病治療のアンメットニーズとなっている。

トレリーフ® (ゾニサミド) は、レボドパ及びその他の薬剤を服用しても十分な効果が得られなかったパーキンソン病患者さんにおいても、顕著な運動能力改善作用を発揮できる薬として、本邦で2009年1月に承認を取得し発売を開始した薬剤であり、アンメットニーズを埋める貴重な薬として期待されてい

る。本稿では、トレリーフ®について抗パーキンソン病作用が見出された経緯、臨床における有効性・安全性及び薬理作用の特徴の概要について紹介したい。

エクセグラン®の抗パーキンソン病作用の発見

エクセグラン®は旧大日本製薬(株)が自社研究開発を行った抗てんかん剤であり、トレリーフ®と同じくゾニサミド (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) を有効成分とする薬剤である。1989年3月に本邦で発売が開始され、現在、海外でも承認、使用されている。本邦における成人に対する抗てんかん薬としての承認用量は、1日200~600mgである。

2000年に村田、金澤らが、パーキンソン病患者に併発したけいれん発作を治療する目的でエクセグラン®を処方したところ、けいれん発作の消失とともにパーキンソン病症状やウェアリング・オフ現象の著明な改善を認めた。彼らは、この発見を期に、進行期パーキンソン病患者に対するエクセグラン® (ゾニサミドとして50~200mg1日1回又は2回12週間投与) の有効性に関する臨床自主研究を行った。その結果、パーキンソン病統合評価尺度 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) のオフ時 (抗パーキンソン病薬が効いていない状態) UPDRS Part IIスコア (日常生活動作) 及びUPDRS Part III (運動能力) の著明な改善、更にオフ時間の著明な短縮を認めた⁴⁾。

トレリーフ®の臨床試験における有効性及び安全性

村田、金澤らによるパーキンソン病患者に対するエクセグラン®の臨床自主研究の結果を受け、ゾニサミドの抗パーキンソン病薬としての臨床開発を開始した。

レボドパ含有製剤で効果不十分なパーキンソン病患者を対象とした後期第II相/第III相試験では、プラセボ (実薬と色、形状、大きさ等が同じで有効成分を含まないもの)、25、50及び100mgの1日1回12週間投与による本剤のパーキンソン病に対する有効性及び安全性について検討した。有効性の主要評価項目

をUPDRS Part III合計スコア変化量、副次評価項目をオフ時間変化量等と設定した。本剤25及び50mg投与群のUPDRS Part III合計スコア変化量は、プラセボ群に比べ有意に減少し改善したが、100mg群では有意ではなかった。一方、オフ時間変化量は50及び100mg投与群で有意に減少し改善した (Table 1)。このように、2つの異なる評価項目で有効性が確認されたが、レボドパ含有製剤の薬効の減弱とウェアリング・オフ現象を発現している患者群ではそれぞれの効能・効果に対する至適用量が異なる可能性が考えられた。

そこで、レボドパ含有製剤の薬効の減弱に主眼をおき、本剤25及び50mgの運動能力改善効果を検証するため、有効性の主要評価項目をUPDRS Part III合計スコア変化量と設定し、第III相試験を実施した。な

お、本試験はUPDRS Part III合計スコアが10点以上の進行期パーキンソン病患者を対象に実施した。その結果、本剤25mg投与群のUPDRS Part III合計スコア変化量はプラセボ群に比し有意に減少したことから、本剤の運動能力改善効果が検証できた。また、本剤25mg投与群では、副次評価項目と設定したオフ時UPDRS Part IIスコア (日常生活動作) をプラセボ群に比し有意に減少させ改善効果を認めた (Table 2)。後期第II相/第III相試験及び第III相試験ともに治療で使用している抗パーキンソン病薬の併用を可能としたため、対象患者のパーキンソン病治療薬の平均併用薬剤数は3剤であった。このように多くのパーキンソン病治療薬で治療を受けているにもかかわらず効果不十分な患者さんに対しても本剤は効果を発揮することが示された。

Table 1 Primary and secondary efficacy outcomes in the clinical trial of patients with advanced Parkinson's disease, treated with different three doses of Trerief® (Phase IIb/III)

Measure	Placebo Groups	Trerief® treatment group		
		25	50	100(mg)
Change in UPDRS Part III total				
Least square mean	-2.0	-6.3	-5.8	-4.6
Standard error	0.8	0.8	0.8	0.8
P value*	-	< 0.001	0.003	0.066
Number of patients	81	76	82	81
Change in daily off-time (h)				
Mean	-0.200	-0.216	-1.299	-1.628
Standard deviation	1.999	2.664	2.513	2.838
P value*	-	0.997	0.014	0.013
Number of patients	61	58	68	52

* by Dunnett's test (vs. placebo group)

Table 2 Primary and secondary efficacy outcomes in the clinical trial of patients with advanced Parkinson's disease, treated with different two doses of Trerief® (Phase III)

Measure	Placebo Groups	Trerief® treatment group	
		25	50(mg)
Change in UPDRS Part III total			
Least square mean	-2.0	-5.9	-5.5
Standard error	0.9	0.9	0.9
P value*	-	0.029	0.073
Number of patients	63	61	60
Change in UPDRS Part II (Off) total			
Least square mean	-0.8	-2.6	-1.4
Standard error	0.5	0.5	0.5
P value*	-	0.039	0.609
Number of patients	46	43	44

* by Dunnett's test (vs. placebo group)

安全性に関しては、パーキンソン病患者を対象とした全臨床試験における本剤投与例（投与量25～200mg）613名中318名（51.9%）に副作用の発現を認め、その主なもの（5%以上）は、眠気（10.4%）、食欲不振（8.6%）、悪心（6.2%）、気力低下（5.2%）及び幻覚（5.2%）であった。本剤の承認用量である25mg投与の副作用発現率は35.9%（142名中51名）であり、プラセボ投与の副作用発現率34.8%（178名中62名）とほぼ同程度であった。パーキンソン病治療においては幻覚、ジスキネジアなどのドーパミン性の副作用が問題となるが、これらの副作用発現率は25mg及びプラセボ投与時でそれぞれ幻覚2.8%及び1.7%、ジスキネジア2.8%及び3.4%であり、25mgの副作用発現率はプラセボ投与時とほぼ同程度であった。

以上の結果及び長期投与試験結果から、トレリーフ®は以下の効能・効果及び用法・用量で承認を取得した。

効能・効果：パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）

用法・用量：本剤はレボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

トレリーフ®の薬理作用上の特徴

トレリーフ®の有効成分であるゾニサミドは、種々のモデル動物で抗けいれん作用を示し、その作用機序は完全に明らかとはされていないものの、ナトリウム及びT型カルシウムイオンチャネル性電流の減弱作用が一部関与すると類推されている⁵⁾。一方、同様の作用機序を有する既承認抗てんかん薬が抗パーキンソン病作用の追加適応の承認を取得した例は海外を含め今まで他になく、ゾニサミドの抗パーキンソン病作用が抗てんかん作用と同様の機序によると

は考えられなかった。さらに、臨床での本薬の抗てんかん用量（200～600mg）と抗パーキンソン病用量（25mg）には解離が認められたため、抗パーキンソン病作用には、従来とは異なる新たな作用機序の関与が予想された。

ゾニサミドには、ドーパミン、セロトニンなどモノアミンの主要な代謝酵素であるモノアミン酸化酵素（MAO）に対する弱い阻害作用があることがラット肝臓膜標本を用いた試験で明らかとされていた⁶⁾。MAOにはA、B2つのサブタイプがあり、ヒトを含む霊長類では、パーキンソン病において重要となる線条体ドーパミン代謝において後者が主として寄与することが知られている。実際、MAO-Bの非可逆的阻害薬であるセレギリンはレボドパの作用を増強する補助剤として用いられている。セレギリンと同様のMAO-B阻害によるドーパミン亢進が、ゾニサミドにおけるパーキンソン病の運動能力改善作用に一部寄与している可能性が考えられたため、以下のような検討を実施した。

ラット及びサル線条体膜標本中のMAO活性に対する本薬の阻害作用をMAO-A、B各サブタイプ別に検討した結果、いずれの場合もMAO-AよりMAO-Bに約10倍強い阻害効力を認め、MAO-Bに対するIC₅₀値は数十µmol/Lであった（Table 3）。特に、ドーパミンを基質として、サル線条体膜標本を酵素源とした場合のIC₅₀値は10µmol/Lであり、臨床でのトレリーフ®25mg錠反復投与時の推定定常状態血漿中・脳内濃度に近い値を示していた。

次いで*in vivo*において、ゾニサミドがMAO-Bを介して線条体ドーパミン代謝に影響を及ぼす可能性を調べるため、霊長類同様、線条体ドーパミン代謝においてMAO-Bが主要な役割を果たすことで知られるモルモットを用いることとした。モルモットに本薬10～100mg/kgを経口投与したところ、実際、ラットの場合より顕著な線条体組織中ドーパミン代謝物含量

Table 3 *In vitro* inhibitory effects of zonisamide for monoamine oxidase (MAO) activities in the crude membrane fractions of mitochondria and synaptosome, prepared from the striata of rats and monkeys.

Spices of striata used for the preparation of crude membrane fraction	50% Inhibitory concentrations (IC ₅₀) for striatal MAO activities (µmol/L)		
	Substrates for enzyme reactions		
	[¹⁴ C]Serotonin (MAO-A)	[¹⁴ C]β-Phenylethylamine (MAO-B)	[¹⁴ C]Dopamine (MAO-A & MAO-B)
Rat	250	27	85
Monkey	520	58	10

Values represent means of IC₅₀ obtained from different three experiments.

の低下が見られ、ドパミン含量の上昇が認められた (Table 4)。さらに、MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) により片側性に黒質線条体ドパミン神経系を破壊したカンクイザル・パーキンソン病モデルを用い、レボドパ併用下に本薬 (12.5及び25mg/kg) を単回投与した際には、線条体ドパミン亢進を反映する行動 (非破壊側方向への回転行動の持続時間の延長ならびに総回転行動数の増加傾向) が認められた (Fig. 1b)。これらの結果は、本薬がMAO-B阻害を介して運動能力改善作用を発揮する可能性を支持するものであった。

一方、ラットを用いた研究により、ゾニサミドがMAO-B阻害作用とは一線を画する作用機序を有することを示唆する興味深い知見が得られている。ラット線条体においては、MAO-Aがドパミン代謝に主要な役割を果たしている。正常ラットに本薬10~100mg/kgを単回経口投与しても、事実、線条体組織中ドパミン代謝物含量の低下は軽微であり、またドパミン含量の上昇も認めなかった (Table 4)。すなわち、本薬によるMAO-B阻害がラット線条体ドパミン代謝にはほとんど寄与しないことが示された。また、同じ用量域で本薬がMAO-A阻害を起こさないことも

Table 4 *In vivo* effects of zonisamide on striatal dopamine turnover in rats and guinea pigs.

Zonisamide Doses (mg/kg)	Tissue contents (pmol/mg wet weight tissue)						Ratio ^{a)} of dopamine turnover	
	Dopamine		DOPAC ^{b)}		HVA ^{c)}		Rat	Guinea pig
	Rat	Guinea pig	Rat	Guinea pig	Rat	Guinea pig		
Vehicle	70±4	56±7	5.2±0.4	8.2±1.3	3.9±0.3	10.1±1.6	0.13±0.01	0.33±0.03
10	76±10 (109)	55±4 (98)	5.2±0.7 (100)	6.4±0.6** (78)	4.1±0.7 (108)	8.3±0.8* (82)	0.12±0.01 (93)	0.27±0.02** (82)
30	72±5 (103)	56±6 (100)	4.2±0.5* (81)	5.5±0.7** (67)	3.6±1.1 (92)	7.4±1.1** (73)	0.11±0.01** (85)	0.23±0.02** (70)
100	73±6 (104)	66±6* (118)	3.7±0.3** (71)	5.0±0.5** (61)	3.1±0.4** (79)	7.8±0.9** (77)	0.09±0.01** (69)	0.20±0.01** (61)

a) Molar ratio of (DOPAC+HVA)/Dopamine. b) 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid.

c) Homovanillic acid. Values represent means ± SD (n=8). *P<0.05, **P<0.01 vs. respective vehicle-treated group by Dunnett's test. Values in parentheses represent percents of respective control values.

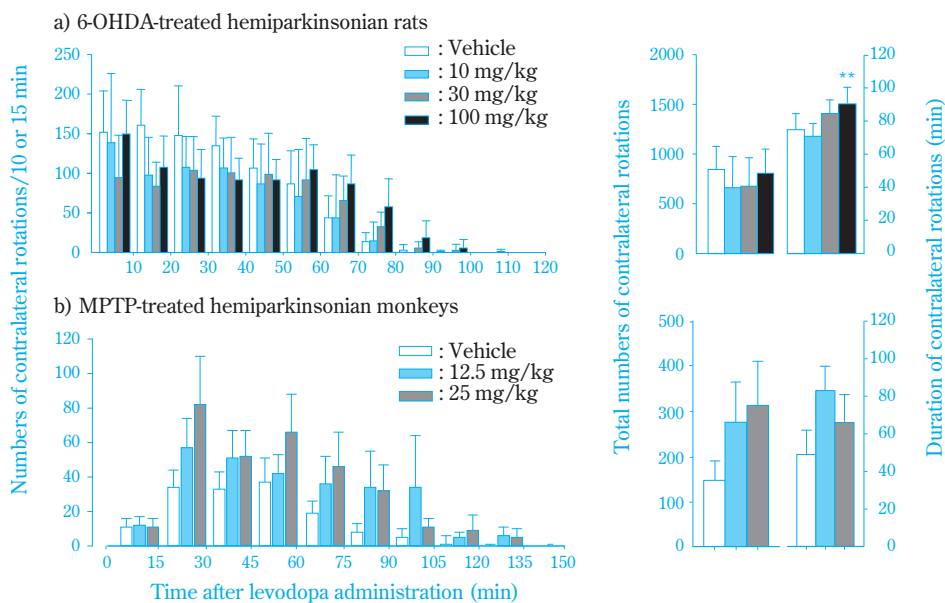


Fig. 1 Effects of zonisamide on levodopa-induced contralateral rotations in 6-OHDA-treated hemiparkinsonian rats and in MPTP-treated hemiparkinsonian monkeys. Values represent means ± SD (a) or SEM (b) (n=7 or 8). **P<0.01 vs. respective vehicle-treated group by Dunnett's test.

わかった。脳微小透析法により正常ラット線条体細胞外液中ドーパミンレベルを測定した場合においても、同様の結果が得られた。ところが、6-水酸化ドーパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体ドーパミン神経系をほぼ完全に破壊したパーキンソン病モデルラットに、レボドパと本薬10~100mg/kgを併用したところ、レボドパ単独でのドーパミンレベルと比較して、用量依存的に破壊側線条体ドーパミンレベルが上昇することが新たに見出された (Fig. 2)。本モデル動物において、レボドパはドーパミン亢進に基づく特徴的な回転行動(非破壊側方向への回転行動)を惹起する。本薬10~100mg/kgを単独で単回投与しても回転行動を惹起しなかったが、レボドパと併用すると、回転行動の持続時間の延長が認められ、ドーパミンレベルの上昇に対応する行動レベルの反応も確認できた (Fig. 1a)。本モデルでは、選択的なMAO-B阻害が一般に無効であることが既に知られているため、これら一連の作用はMAO以外の未同定の新しい作用機序によるものと推測された。なお、本薬には各種モノアミン、アセチルコリン、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸の受容体及びそれらのトランスポーターに対する結合能は検出されず、本薬がこれらの分子を介して、上記線条体ドーパミンレベル上昇を含むレボドパ作用の増強・延長効果を示しているとは考えられなかった。

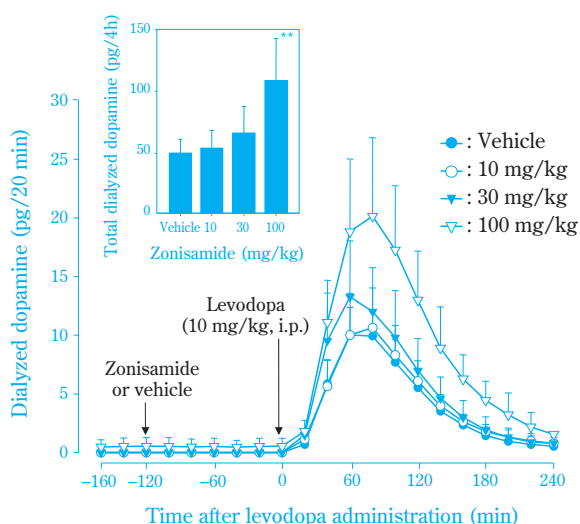


Fig. 2 Effect of zonisamide on the levodopa-induced elevation of extracellular dopamine levels in the striatum of 6-OHDA-treated hemiparkinsonian rats. Values represent means \pm SD (n=8). ** P <0.01 vs. vehicle-treated group by Dunnett's test.

このように、本薬はパーキンソン病様の病態時(黒質ドーパミン神経が脱落した状態)において、レボドパ投与後の線条体ドーパミンレベル上昇を増強することにより、レボドパの抗パーキンソン病作用の増強及びウェアリング・オフ現象の改善を含むレボドパ作用の延長効果を示すと考えられた。作用機序としては、ドーパミンに選択性の高いMAO-B阻害作用を介したドーパミン代謝抑制作用と、現時点では未同定の新たなメカニズムを介したドーパミン放出促進作用の両者が関与している可能性が考えられた。これら2つの異なった作用機序は、臨床における、レボドパ含有製剤の薬効の減弱とウェアリング・オフ現象を発現している患者群での有効用量の相違にも関与している可能性も考えられる。

おわりに

パーキンソン病治療ガイドラインでは、レボドパに加え他のパーキンソン病治療薬を薬剤の特徴や病態に合わせて追加投与することが示されており、種々の薬剤を併用し治療されていることが多い。多くのパーキンソン病治療薬で治療を受けているにも関わらず効果不十分な患者に対してはトレリーフ®が効果を発揮することは臨床的意義が大きいと考える。

パーキンソン病は主に中年期以降に発症するため高齢者の罹患率が高く、今後の高齢化に伴い患者数は増加すると予想される。日本発のパーキンソン病治療薬トレリーフ®がパーキンソン病治療の新たな選択肢になり貢献することを期待する。

引用文献

- 1) A. Lopez, A. Muñoz, M.J. Guerra and J.L. Labandeira-Garcia, *Neuroscience*, **103**, 639 (2001).
- 2) M.D. Yahr, R.C. Duvoisin, M.M. Hoehn, M.J. Schear and R.E. Barrett, *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **93**, 56 (1968).
- 3) J.A. Obeso, M.C. Rodriguez-Oroz, P. Chana, G. Lera, M. Rodriguez and C.W. Olanow, *Neurology*, **55**, S13 (2000).
- 4) M. Murata, E. Horiuchi and I. Kanazawa, *Neuroscience Res.* **41**, 397 (2001).
- 5) I.E. Leppik, *Seizure*, **13**, S5 (2004).
- 6) M. Okada, S. Kaneko, T. Hirano, K. Mizuno, T. Kondo, K. Otani and Y. Fukushima, *Epilepsy Res.*, **22**, 193 (1995).