

20030768

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 ゾニサミドの臨床研究班

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 村田 美穂

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

平成16（2004）年3月

# 目 次

|      |  |    |
|------|--|----|
| I.   | 主任総括研究報告   |    |
|      | 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究<br>国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 村田 美穂 -----   | 1  |
| II.  | 分担研究報告   |    |
|      | ゾニサミド使用実態に関するアンケート調査結果 -1-<br>国立相模原病院神経内科 長谷川 一子 -----   | 5  |
|      | ゾニサミド使用実態に関するアンケート調査結果 -2-<br>＜付 アンケート＞<br>国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 村田 美穂 -----                               | 6  |
|      | 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究に関する研究<br>愛媛大学医学部臨床薬理学講座 野元 正弘 -----  | 15 |
|      | 日本発抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究<br>ープロテアソーム系と細胞内封入体：新しい封入体細胞モデルの検討ー<br>順天堂大学脳神経内科・老人性疾患病態治療研究センター<br>服部 信孝 ----- | 19 |
| III. | 開催会議 -----   | 23 |
| IV.  | 班構成員名簿 -----   | 25 |
| V.   | 研究成果の発刊に関する一覧 -----  | 27 |

總 括 報 告 書  
分 担 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究

主任研究者 村田美穂 国立精神・神経センター武蔵病院・医長

研究要旨:主任研究者が発見したゾニサミド(ZNS)の抗パーキンソン作用について、アンケート法及び、動物モデルを用いての臨床効果の確認、本態性疾患など他の病態に対する効果、ZNSの抗パーキンソン作用の発現機序および神経保護作用の解析などZNSの抗パーキンソン作用について多面的に研究を進めた。臨床効果はアンケート調査の結果でも確認され、罹患期間、年齢などにかかわらず効果が得られることを明らかにした。また、MPTP マーモセットにて、ZNSのレボドパの作用増強効果を確認し、今後作用機序を明らかにするための系を確立した。SH-SY5Y細胞を用いて封入体形成モデルを確立した。また、parkinの機能解析からドパミンキノンが神経細胞死の実行分子であることを明らかにし、さらにZNSがキノン体除去作用をもつことを明らかにした。今後ZNSの作用機序、神経保護作用などについて明らかにしていく。

分担研究者

長谷川一子 国立相模原病院・医長  
野元 正弘 愛媛大学医学部・教授  
服部 信孝 順天堂大学医学部・助教授

研究協力者

浅沼 幹人 岡山大学大学院・助教授  
近藤 智善 和歌山県立医大医学部・教授  
戸田 達史 大阪大学大学院・教授  
山本 光利 香川県立中央病院・部長

A. 研究目的

パーキンソン病長期治療においてはレボドパの効果持続時間が短縮し、服薬に伴い症状が大きく変動するwearing-off現象の出現が最大の問題となっている。wearing-off現象を改善するために開発された多くの薬剤をもってしても効果は不十分で、しかもこれらの薬剤は高価であるために、患者の負担も大きくまた医療財政をも逼迫させている。包括医療の導入によりこれらの薬剤が益々使いにくくなることも想定され、厚生労働行政において今後一層大きな問題になると考えられる。また、PDは疾患単位として独立しているものの、経過や中核となる症状、薬物への反応性などから、いくつかの病型が存在すると考えられているが、薬剤の使い分けはいまだ混乱している。従って現在のパーキンソン病治療においては1) wearing-off現象のコントロール、2) 経済的かつ最高の効果を得られる薬物の組み合わせの選択の2点が最も重要な問題で

あり、これらを解明することはPD患者のQOL上も医療財政上も強く求められている。

主任研究者らが抗PD作用を発見したゾニサミド(ZNS)は我が国で開発された抗てんかん薬で、すでに10年以上使用され、安全性も確立しており、比較的少数であるが二重盲検でもPD症状全般特にwearing-off現象に著明な効果を認めている。ZNS投与により寝たきりであった患者が歩行可能になるという著効を呈することも希ではなく、これほど効果がありかつ安全で安価な薬剤を適正に使用することは患者のQOLにも医療財政にも極めて大きく寄与すると考える。

そこで本研究では、ZNSを適正に使用し、その薬理学的効果と経済効果を明らかにするために、1) すでになされた小規模二重盲検試験の詳細な解析や全国規模での実態調査により、ZNSの抗パーキンソン作用の確認、臨床的に著明な効果を得られる人の特徴抽出などにより、パーキンソン病のオーダーメイド医療の確立につなげる。2) 培養細胞系及びモデル動物を用いたZNSの作用発現機序の解明、3) 神経保護作用を中心としたZNSの未知の効果についての検討、さらに次年度以降、2) 3)の成果を基に新規同効薬の開発などを目的とする。

B. 研究方法・研究結果・考察

1) 小規模二重盲検試験における効果出現と

## 患者背景との関連に関する検討

長谷川、村田はZNS二重盲検試験のケースカードより効果出現と患者背景についての関連解析を行った。その結果、発症年齢、罹患年数、投与時年齢には相関はなく、幻覚については、副作用として幻覚出現例は幻覚の既往のある症例が多かったが、体系的に調査していないため、結論は不明であった。

Wearing-off現象についても、程度発現時期による評価は例数が少なく困難であった。以上より、次回の大規模研究においては幻覚の既往、wearing-off現象の出現時期、dyskinesiaの既往の有無についても情報収集し、関連を調査することとした。

## 2) 使用実態についての全国アンケート調査

長谷川・村田は日本神経学会神経内科専門医約 3700 名を対象に別紙のようなアンケートを送り使用実態、効果、副作用の出現等について検討した。

返答率は33%で、うちZNSを抗パーキンソン効果を期待して使用した経験のある専門医は128人、これらの医師が診療しているパーキンソン病患者数は6255人でうち549例にZNSの投与がなされていた。著効89例(16.2%)、やや改善247例(45.0%)、不変180例(32.8%)、悪化33例(6.0%)と高い効果が確認された。効果はパーキンソン症状全般に認められたが、とくに、wearing-off現象と、他の抗パーキンソン病薬に抵抗性の振戦の改善、消失の記載がめだった。

著効例と無効例では、発症年齢、罹患期間年齢には明らかな差異は認めなかった。ZNSで特に効果の高いwearing-off現象を有するにもかかわらず十分な効果を得られない症例の特徴の抽出を試みたところ、抗パーキンソン病薬量の指標であるLEDD(Levodopa Equivalent Daily Dose) 600mg以下の群と600mgより多い群にわけると、著効例では600mg以下が多い傾向にあった(カイ二乗検定: $p=0.055$ )。しかし、人数は少ないものの800mg以上はむしろ著効例が多く、評価は困難であった。また、selegiline投与例では無効例が有意に多かった(Fisher's exact probability test:  $p=0.003$ )。これはZNSの効果にMAOB阻害作用が含まれることを示唆する一方、レボドパとselegilineとの併用によりレボドパを30%程度増量したのと同様の効果が得られるとされていることから、LEDD増加例を示しているとも考えられ、今後検討が必要である。

副作用としては精神症状の出現・増悪(5.9%)、眠気・ふらつき(3.6%)、悪心・嘔吐(1.8%)、dyskinesia(1.2%)であった。精神症状の既往のある症例では副作用として精神症状が出現しやすい傾向があった(山本)。

今後、オーダーメイド医療の確立をめざし、SNP検索を含めた解析により、ZNSの効果の出現しやすい症例についての特徴付けを進める予定である。このためにすでに戸田は27000個のマイクロサテライトマーカーを用いたpooled DNA法によるゲノムワイドマイクロサテライト関連解析を行い、さらに、多数の候補遺伝子SNPによる関連解析のためのInvader報によるmultiplex PCRの高速タイピングの系を確立している。今後、この系を用いて、ZNS投与群において効果の程度と効果に関すると考えられる遺伝子多型とのタイピングをすすめる。

## 3) ZNSの振戦に対する効果についての検討

近藤はZNSの振戦に対する効果に注目し、パーキンソン病の治療抵抗性の振戦及び、本態性振戦にたいする効果について検討した。パーキンソン病の治療抵抗性の振戦についてはオープン試験を行い、有意な改善( $p<0.0017$ )を認めた。また、本態性振戦については、すでに効果が証明されているアロチノール( $\beta$ -blocker)とクロスオーバー試験で比較したところ、アロチノールと同等の効果を認め、副作用などで $\beta$ -blockerの投与が適切でない患者にはZNSは有用であることを示した。今後、振戦に対する作用機序を明らかにすることと、DLBD、開眼失行など、他にもZNSの効果が報告されている疾患についても今後検討する必要がある。

## 4) ZNSの抗パーキンソン効果の作用機序についての検討

野元はMPTPによるパーキンソン病モデルマウスを用いて、ZNSの効果について検討した。ZNSは単独では自発運動の増加は認められないが、L-dopaとの併用では40mg/kg、60mg/kg腹腔内投与で投与後40分をピークに有意に増加した。80mg/kgでは有意な増加は認めず、ベルシェイプ型の反応を示した。ZNSは至適容量をもち、L-dopaの抗パーキンソン作用を増強することが予想された。今後このモデルを用いて作用機序を明らかにしていく。

村田はすでにZNSがTH mRNA増加を伴うド

パミン合成亢進作用をもつことを示している。ZNSはT型Caチャンネル阻害作用をもつことが知られており、ZNSのドパミン合成亢進作用にT型Caチャンネル阻害作用が関与する可能性がある。ZNSがTHmRNA、TH蛋白合成亢進作用をもつことを明らかにした系を用いて、T型Caチャンネル阻害剤のNiCl<sub>2</sub>と黒質ドパミン細胞でこれと機能的にリンクするSKチャンネルの阻害剤であるapamineが、ともに、ZNSと同様の時間経過で、同程度にTHmRNA、TH蛋白合成亢進作用を示すことを明らかにし、ZNSのドパミン合成作用にT型Caチャンネルが関与している可能性を示した。

#### 5) ZNSの神経保護作用についての検討

ZNSは抗てんかん薬としての研究で、神経保護作用があることが報告されている。浅沼は過剰なドパミンやL-dopaによるキノン体生成やドパミン神経毒性がグルタチオン(GSH)により抑制され、この保護効果はキノン体の毒性除去に基づくことを報告した。さらにZNSが正常ラット大脳基底核にてGSHを増加させることを示した。さらに*in vitro*でZNSは過剰ドパミンによる神経毒性に対して保護作用を有するチロシナーゼと同様に極めて速やかにドパミン、L-dopaを安定なメラニンへと変換し、キノン体除去効果があることを示した。今後、モデル動物でもキノン体生成、ドパミン神経細胞死に対するZNSの効果について、検討を進める。

服部はパーキンソン病に特徴的なレビー体について解析を進め、neuroinflammationと蛋白分解系に関与するリン酸化I $\kappa$ B $\alpha$ および、SCFリガーゼの構成成分であるROC1、Cullin-1、Nedd8が含まれていることを示した。

さらに培養細胞SH-SY5Y細胞を用いて、封入体形成モデルを確立した。さらに常染色体性劣勢遺伝性若年性パーキンソンニズム(Park 2)の原因遺伝子であるparkinの機能解析からドパミンキノン体が神経細胞死の実行分子であることを見出した。今後、これらの系を用いて、浅沼とも協力しながら、ZNSの神経保護作用など新たな作用についての解析を進める。

(倫理面への配慮)

1) 研究対象者に対する人権擁護の問題、インフォームドコンセントなどについては十

分配慮し、臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究のそれぞれの倫理指針に基づき、各研究施設の倫理委員会の承認のもとに行った。2) 動物実感においては動物愛護に十分配慮し、各研究施設の動物実験の指針に沿って行った。

#### E. 結論

今年度はZNSの臨床効果、作用機序、神経保護作用、パーキンソン病以外の病態への応用、オーダーメイド医療確立に向けたタイピングなどZNSの適正な使用のために多角的な研究を展開した。とくに今年度は初年度であるので、それぞれの研究を進めるための基礎を確立した。臨床効果はアンケート調査の結果でも確認され、罹患期間、年齢などにかかわらず効果が得られることを明らかにした。また、MPTPマーモセットにて、ZNSのレボドパの作用増強効果を確認し、今後作用機序を明らかにするための系を確立した。SH-SY5Y細胞を用いて封入体形成モデルを確立した。また、parkinの機能解析からドパミンキノンが神経細胞死の実行分子であることを明らかにし、さらにZNSがキノン体除去作用をもつことを明らかにした。今後ZNSの作用機序、神経保護作用などについて明らかにしていく。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
別紙記載
2. 学会発表  
別紙記載

#### G. 知的所有権取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ゾニサミド使用実態に関するアンケート調査結果－1

分担研究者 長谷川一子

国立相模原病院神経内科医長

### 研究要旨

ゾニサミドはわが国では抗てんかん薬として使用されているが、主任研究者の村田により抗パーキンソン病作用を併せ持つことが示された。この知見によりわが国でゾニサミドの臨床試験が実施されている。しかし、ゾニサミドはすでに市販薬であるため、臨床試験で使用されている症例以外にも適応外使用としてゾニサミドをパーキンソン病患者に使用している場合があり、これらの症例の実態の把握が必要であり、また、これらの症例におけるゾニサミドの効果について解析が必要と考え、アンケート調査を行った。適応外使用症例に対するアンケート調査からは、ゾニサミドは12.8%で著効を示した。ゾニサミドが無効な症例は高齢発症で、L-DOPAの有効性が発症当初より乏しく、体軸症状が強く、痴呆、手術施行例が多い傾向が得られた。アンケート調査－1では実態調査のあらましと、有効でなかった症例の分析などについて報告した。

#### A. 研究目的：

日本発の新しい抗パーキンソン病薬としてのゾニサミドの適応外使用の実態について調査し、これらの症例から得られるゾニサミドの有効性について分析した。

#### B. 研究方法、対象

日本神経学会専門医を対象として、パーキンソン病：PDに対するゾニサミドの使用実態をアンケート調査した。アンケート内容はアンケート送付対象医師のPD患者総数、PDに対するゾニサミド投与症例数、ゾニサミドの投与量、ゾニサミドの効果（4段階）、ゾニサミドの有効症状、ゾニサミドで悪化した症状、副作用の有無、患者背景とした。患者背景は発症年齢、罹病期間、L-DOPAの有効性、ゾニサミドを投与するに至った理由などである。

#### C. 研究結果]

PDに対してゾニサミドを臨床試験以外で使用した神経専門医は126名で、これらの医師が診療しているPD患者数は6140人であった。このうち422症例に対してゾニサミドの投与を行っており、著効 51名（12.8%）、やや改善 202名（47.8%）、不変 162名（40.0%）、悪化 27名（6.3%）であった。改善した症状は多い順に無動、固縮、歩行、振戦で、悪化した症状はほぼ同数で歩行、無動、振戦であった。副作用は23症例でみられ、このうち20例では幻覚がみられた。

著効例と無効例を比較すると、著効例でのゾニサミドの使用背景はL-DOPAの効果が見られ、L-DOPAの作用の減弱、副作用のため他の抗PD薬が十分使用できない症例であった。一方、無効例ではL-DOPAの効果が当初より明らかでない症例が多く27名中11例であった。他のゾニサミド使用理由は著効例と同様であった。

層別解析によると有効例は通常年齢で発症したPDが多く、また、罹病期間とゾニサミドの有効性との間には明らかな関係は見出せなかった。

また、無効例では体軸症状が強い症例、痴呆の合併例、高齢発症群、定位脳手術施行例が、有効例に比較して多い傾向が見られた。

#### D. 結論

アンケート調査からはゾニサミドはL-DOPA製剤が有効である症例で有効で、12.8%で著効を示した。ゾニサミドはPDの主要症状すべてに有効で、wearing-offが改善することが多い。一部の症例ではL-DOPAの減量が可能であった。ゾニサミドが無効な症例は高齢発症で、L-DOPAの有効性が発症当初より乏しい傾向が得られた。また、副作用としては幻覚が最も多かった。

#### G. 研究発表 なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

ゾニサミドの使用実態に関するアンケート調査結果—2

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

研究要旨：主任研究者によるゾニサミドの抗パーキンソン作用の発見以来すでに多数の施設で、患者の希望により抗パーキンソン作用を期待してのゾニサミドの使用がなされている事実がある。我々は、ゾニサミドをより安全に適正に使用するために全国の神経内科専門医を対象に、ゾニサミド使用実態調査を行った。さらにより詳細な臨床情報の得られた101例を加えて著効例と無効例との比較及び副作用としての精神症状の出現のしやすさの背景などについて検討した。

分担研究者  
長谷川一子 国立相模原病院神経内科  
野元 正弘 愛媛大学臨床薬理学  
服部 信孝 順天堂大学脳神経内科  
研究協力者  
皆内 康弘 みなうち内科・神経内科

A. 研究目的

ゾニサミドの抗パーキンソン作用について、全国規模で使用実態を調査し、より安全で適正な使用に役立つ。

B. 方法

日本神経学会専門医を対象に別紙のようなアンケートを送り使用実態、効果、副作用の出現等について検討した。長谷川が全体像の検討を行い(調査結果1で報告)調査結果2では、より詳細な臨床データが得られた101名を中心に精神症状出現の背景、効果と他の抗パーキンソン病薬量との関連などについて検討した。

C. 研究結果

1. 効果について

改善率は約60%、うち著効例は16.2%と高い効果が得られた。効果はパーキンソン症状全般に認められたが、とくに、wearing-off現象と、他の抗パーキンソン病薬に抵抗性の振戦の改善、消失の記

載がめだった。さらにDLBD、開眼失行に対する効果の報告もあった。

2. 著効例と無効(不変+悪化)例の差異  
(とくにwearing-off現象に対する効果について)

主任研究者は最初の報告で、zonisamideのwearing-off現象に対する著明な効果を報告しているが、今回のアンケート調査でも確認された。しかし、一方で少数ながら、wearing-off現象が存在する患者でも zonisamideの著明な効果がえられない患者がいたために、効果の有無が何によっているのかを明らかにする必要がある。より詳細な臨床データの得られた101例を加えた解析でも、年齢、パーキンソン病の発症年齢、罹病期間などには明らかな差は認めなかった。しかし、抗パーキンソン病薬量の指標であるLEDD(Levodopa Equivalent Daily Dose)600mg以下の群と600mgより多い群にわけると、著効例では600mg以下が多い傾向にあった(カイ二乗検定:p=0.055)。しかし、人数は少ないものの800mg以上はむしろ著効例が多く、評価は困難であった。また、selegiline投与例では無効例が有意に多かった(Fisher's exact probability test: p=0.003)。

3. 精神症状の出現について

無効例のうち幻覚など精神症状の既往(+)は32.4%と多い。有効例(著効例+やや



改善例)と無効例で比較すると精神症状の既往(+)では有意に無効例が多かった。一方でゾニサミド投与により、運動症状とともに精神症状が改善した例もあった。

#### D. 考察

##### 1. 効果について

臨床的に高い効果を得られることは確認された。パーキンソン病のみならず、本態性振戦、DLBD、開眼失行など他の疾患、症候に対する効果についても今後明らかにしていく必要がある。

##### 2. 著効例と無効(不変+悪化)例の差異(とくにwearing-off現象に対する効果について)

パーキンソン病では治療薬の選択の範囲が広がりつつあることから、より適切な使用のために、著効例と無効例の差異の検討は極めて重要である。今回の検討では抗パーキンソン病薬の大量投与群でも著効例を求めるものの、LEDDが600mg以下の群では著効例が多く、LEDDが600mg-800mgの群では無効例が多い傾向にあった。これは無効例にはレボドパの効果が当初よりはっきりしない例が多いことを考慮すると、十分な効果が得られないために大量になっている可能性が考えられる。また、大量の抗パーキンソン病薬により、受容体の反応性が低下し、ゾニサミドの効果が得られにくい可能性もあり、今後検討が必要である。また、今回のアンケートではやや改善例については臨床的な特徴などを求めなかったために、著効例と無効例の比較というややアンバランスな比較になっており、有効例と無効例の比較をする必要がある。

Selegiline投与例で無効例が多かったことは、ゾニサミドの効果にMAOB阻害作用が含まれている可能性を示唆する。

##### 3. 精神症状の出現について

精神症状の既往のある例では無効例が多いことや、有効であっても精神症状が出現しやすいことから、ゾニサミド投与時は精神症状の既往に注意が必要である。しかし、一方でゾニサミド投与により、運動症状とともに精神症状が改善した例

もあることから、精神症状の既往のある症例に対してゾニサミドは禁忌ではなく、慎重に使用すべきと思われる。

#### E. 結論

全国の神経内科専門医を対象としたアンケート調査により、ゾニサミドの抗パーキンソン効果については確認できた。著効例と無効例との差異については、薬物投与量との関連が示唆されたが、罹患期間、重症度との関連は明らかでなかった。精神症状については、精神症状の既往のある患者ではゾニサミド投与により、精神症状が出現しやすいので慎重な投与が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Murata M.: Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, Zonisamide, on Parkinson's disease. Current Pharmaceutical Design 2004 10:687-693
2. Murata M., Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I.: Zonisamide- A new drug for Parkinson's disease 1. Long-term clinical effects. Neurology 2003 60 (Suppl 1): A288.
3. Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murata M., Nagatsu T, Nakamura S, Takubo H, Yanagisawa N, Narabayashi H.: Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. Parkinsonism Relat Disord. 2003 9 (Suppl 1):S47-S49.
4. Toda T, Momose Y, Murata M., Tamiya G, Yamamoto M, Hattori N, Inoko H.: Toward identification of susceptibility genes for sporadic Parkinson's disease. J Neurol. 2003

- 250 (Suppl 3):III/40- III/43.
5. Liu W, Goto J, Wang YL, Murata M, Wada K, Kanazawa I.: Specific inhibition of Huntington's disease gene expression by siRNAs in cultured cells. Proc Japan Acad 2003 79 SerB:293-298.
  6. 村田美穂 L-dopa 脳の科学 2004 2004年増刊号 238-287.
  7. 堀内恵美子、村田美穂 新しい抗パーキンソン作用薬 zonisamide 脳の科学 2004 2004年増刊号 306-309.
  8. 村田美穂 Motor fluctuationの治療と新しい抗Parkinson病薬ー Zonisamide 医学のあゆみ 2004 208(6):561-565
  9. 村田美穂 特集:薬剤副作用としてのパーキンソニズム 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム〜その成因, 特徴ならびに対応〜 その他の抗精神病薬〜非定型抗精神病薬〜 医薬ジャーナル 2004 40(1):91-100
  10. 村田美穂 パーキンソン病の治療 (4)自律神経症状の治療 水野美邦, 近藤智善編 よくわかるパーキンソン病のすべて 永井書店 大阪 2004, pp152-159.
  11. 村田美穂 新しいパーキンソン病治療薬 Medical Science Digest 2003 29: 18-21.
2. 学会発表
    1. 村田美穂, 堀内恵美子, 辻 省次, 金澤一郎. Zonisamideのパーキンソン病に対する長期効果. 第44回日本神経学会総会(横浜)2003年5月15-17日
    2. 堀内恵美子, 村田美穂, 高橋祐二, 辻省次, 金澤一郎. Zonisamideの抗パーキンソン作用の発現機序(3). 第44回日本神経学会総会(横浜)2003年5月15-17日
    3. Murata M, Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I.: Long-term clinical effects of zonisamide; A new drug for Parkinson's disease. 6<sup>th</sup> International Conference AD/PD 2003 (Seville, Spain) May 8-12, 2003.
    4. Horiuchi E, Takahashi Y, Kanazawa I, Murata M.: The action mechanism of Zonisamide; A new drug for Parkinson's disease. 6<sup>th</sup> International Conference AD/PD 2003 (Seville, Spain) May 8-12, 2003.
    5. Murata M, Horiuchi E, Tsuji S, Kanazawa I.: Zonisamide- A new drug for Parkinson's disease 1. Long-term clinical effects. 55<sup>th</sup> Annual Meeting, American Academy of Neurology (Honolulu, Hawaii) March 29-April 5, 2003
  - G. 知的所有権取得状況
    1. 特許取得  
特になし
    2. 実用新案登録  
特になし
    3. その他  
特になし

<付 アンケート>

神経内科専門医の先生方へ

秋の気配が濃くなって参りました。先生がたにおきましては、ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

私たちは日本で開発された抗てんかん薬である zonisamide (エクセグラン<sup>®</sup>) が抗パーキンソン作用を持つことを発見し、日本発の新しい抗パーキンソン薬としてこの薬剤が適正に使用されるように研究を進めたいと考えています。Zonisamide の抗パーキンソン効果につきましては、現在治験を進めているところでございますが、すでに患者さんのご希望などにより、パーキンソン症状の改善を期待して使用されている現実もあるようです。このような状況の下、今年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業に「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 zonisamide の臨床研究」として応募しましたところ、幸いにも採択されました。その提案書にも書きましたが、日本国内での zonisamide の使用実態を明らかにし、どのような投与方法が最も適切かなどを明らかにしていきたいと考えています。

そこで、お忙しい所大変恐縮ですが、皆様に以下のようなアンケートをお願いさせていただきたいと存じます。同封の封筒にて 10 月末日までにご返送いただくと幸いです。アンケートの結果は後日皆様にご報告させていただきます。

どうぞご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

平成 15 年 9 月 20 日

厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 zonisamide の臨床研究」  
班長 東京大学大学院医学系研究科神経内科 村田 美穂  
国立相模原病院神経内科医長 長谷川一子  
愛媛大学医学部臨床薬理学教授 野元 正弘  
順天堂大学医学部脳神経内科助教授 服部 信孝

先生のお名前  
御所属

(シールを貼らせていただきましたが、誤りがありましたら、ご訂正をお願いいたします。  
また、ご自宅にお送りさせていただいた先生には御所属もご記入いただくと幸いです。

Q1. 先生はパーキンソン病患者さんを現在何人ぐらい、診療されていらっしゃるでしょうか。  
( ) 人

Q2. これまでにパーキンソン症状を改善する目的で zonisamide をお使いになったことがありますか。  
(YES, NO)

Q2. で YES とお答えくださった先生は以下の質問にお進みください。

Q3. パーキンソン症状改善の目的で zonisamide を何人ぐらいの患者さんにお使いになりましたか。  
( ) 人

Q4. Zonisamide の投与量はどのくらいですか。 ( ~ ) mg

Q5. Zonisamide の効果の印象はいかがでしょう。

著効 ( ) 人

やや改善 ( ) 人

不変 ( ) 人

悪化 ( ) 人

(改善度合いにつきましては先生のご印象でご記入ください)

Q6. 改善した症状はどのような症状ですか。

振戦 ( ) 人

固縮 ( ) 人

無動 ( ) 人

姿勢調節障害 ( ) 人

歩行 ( ) 人

その他 ( )

Q7. 悪化した症状はどのような症状ですか。

振戦 ( ) 人

固縮 ( ) 人

無動 ( ) 人

姿勢調節障害 ( ) 人

歩行 ( ) 人

その他 ( )

Q8. 副作用はどのようなものがありましたか。

幻覚 ( ) 人

不随意運動 ( ) 人  
その他 ( )

著効を呈した患者さんと無効(不変または悪化)の患者さんについて、その特徴を抽出し、今後の研究を進めたいと考えています。面倒な設問で申し訳ありませんが、著効あるいは無効であった患者さんについて、次のどのような患者さんであったか、お教えてください。

Q9. 著効を呈した患者さんはどのような background の患者さんでしょうか。

- 症例 1.
- 1) 発症年齢 40歳未満, 40歳 ~ 65歳, 65歳以上
  - 2) 年齢 40歳未満, 40歳 ~ 65歳, 65歳以上
  - 3) パーキンソン病罹患期間 5年未満, 5年 ~ 15年, 15年以上
  - 4) 当初から抗パーキンソン薬の効果があまりはっきりしない。 YES, NO
  - 5) L-DOPA の効果ははっきりしているが持続が短い YES, NO
  - 6) L-DOPA の効果が減弱している。 YES, NO
  - 7) 副作用のため他の抗パ薬が十分服用できない YES, NO
  - 8) 処方薬剤 L-DOPA ( )  
DA agonist ( )  
selegiline ( )
  - 9) どのような点がよくなりましたか。  
( )
  - 10) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。  
( )

- 症例 2.
- 1) 発症年齢 40歳未満, 40歳 ~ 65歳, 65歳以上
  - 2) 年齢 40歳未満, 40歳 ~ 65歳, 65歳以上
  - 3) パーキンソン病罹患期間 5年未満, 5年 ~ 15年, 15年以上
  - 4) 当初から抗パーキンソン薬の効果があまりはっきりしない。 YES, NO
  - 5) L-DOPA の効果ははっきりしているが持続が短い YES, NO
  - 6) L-DOPA の効果が減弱している。 YES, NO
  - 7) 副作用のため他の抗パ薬が十分服用できない YES, NO
  - 8) 処方薬剤 L-DOPA ( )  
DA agonist ( )  
selegiline ( )
  - 9) どのような点がよくなりましたか。  
( )
  - 10) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。  
( )



- DA agonist ( )  
selegiline ( )
- 9) どのような点がよくなりましたか。  
( )
- 10) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。  
( )

Q10. 無効（不変または悪化）の患者さんの background をお教えてください。

- 症例 1.
- 1) 発症年齢 40 歳未満, 40 歳 ~ 65 歳, 65 歳以上  
2) 年齢 40 歳未満, 40 歳 ~ 65 歳, 65 歳以上  
3) パーキンソン病罹患期間 5 年未満, 5 年 ~ 15 年, 15 年以上  
4) 当初から抗パーキンソン薬の効果があまりはっきりしない。 YES, NO  
5) L-DOPA の効果ははっきりしているが持続が短い YES, NO  
6) L-DOPA の効果が減弱している。 YES, NO  
7) 副作用のため他の抗パ薬が十分服用できない YES, NO  
8) 処方薬剤 L-DOPA ( )  
DA agonist ( )  
selegiline ( )  
9) 以前薬剤性の幻覚を起こしたことがある。 YES, NO  
10) 不変ですか。悪化ですか。 不変, 悪化  
悪化の場合どのような点が悪化しましたか。  
( )  
11) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。  
( )

- 症例 2.
- 1) 発症年齢 40 歳未満, 40 歳 ~ 65 歳, 65 歳以上  
2) 年齢 40 歳未満, 40 歳 ~ 65 歳, 65 歳以上  
3) パーキンソン病罹患期間 5 年未満, 5 年 ~ 15 年, 15 年以上  
4) 当初から抗パーキンソン薬の効果があまりはっきりしない。 YES, NO  
5) L-DOPA の効果ははっきりしているが持続が短い YES, NO  
6) L-DOPA の効果が減弱している。 YES, NO  
7) 副作用のため他の抗パ薬が十分服用できない YES, NO  
8) 処方薬剤 L-DOPA ( )  
DA agonist ( )  
selegiline ( )  
9) 以前薬剤性の幻覚を起こしたことがある。 YES, NO  
10) 不変ですか。悪化ですか。 不変, 悪化

悪化の場合どのような点が悪化しましたか。

( )

11) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。

( )

- 症例 3.
- |                                |            |              |        |
|--------------------------------|------------|--------------|--------|
| 1) 発症年齢                        | 40 歳未満,    | 40 歳 ~ 65 歳, | 65 歳以上 |
| 2) 年齢                          | 40 歳未満,    | 40 歳 ~ 65 歳, | 65 歳以上 |
| 3) パーキンソン病罹患期間                 | 5 年未満,     | 5 年 ~ 15 年,  | 15 年以上 |
| 4) 当初から抗パーキンソン薬の効果があまりはっきりしない。 | YES, NO    |              |        |
| 5) L-DOPA の効果ははっきりしているが持続が短い   | YES, NO    |              |        |
| 6) L-DOPA の効果が減弱している。          | YES, NO    |              |        |
| 7) 副作用のため他の抗パ薬が十分服用できない        | YES, NO    |              |        |
| 8) 処方薬剤                        | L-DOPA     | ( )          |        |
|                                | DA agonist | ( )          |        |
|                                | selegiline | ( )          |        |
| 9) 以前薬剤性の幻覚を起こしたことがある。         | YES, NO    |              |        |
| 10) 不変ですか。悪化ですか。               | 不変, 悪化     |              |        |
- 悪化の場合どのような点が悪化しましたか。

( )

11) この患者さんの臨床的な特徴が何かありましたらお教えてください。

( )

著効例、無効例につきましては、症例数が多い場合は大変恐れ入りますが、コピーしてご記入いただくと幸いです。

お忙しいところ、ご協力ありがとうございました。

今後も、いろいろとご指導いただくことがあるかと思いますが、その折りはどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

何かコメントがございましたら以下にお書きいただくと幸いです。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究に関する研究

分担研究者 野元 正弘 愛媛大学医学部臨床薬理学講座教授

研究要旨

A. 研究目的

パーキンソン病モデル動物を用いて、ゾニサミドの抗パーキンソン病作用とその機序を明らかにする。

B. 研究方法（図 1）

小型の新世界サルであるコモン・マーモセット（2-3歳、雌雄）を用いた。飼育は摂氏26度、湿度50%の環境で行い、餌、水は自由に与えた。選択的なドパミン神経毒の1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)を下肢の伏在静脈へ投与した。サルの運動症状を評価した後、パーキンソン病モデル症状を呈するよう、MPTPを複数回投与した。摂食の不十分な時はミルクやゼリー等を与えた。最終のMPTPを投与してから3ヶ月以上を経過し、運動症状が安定した後実験を開始した。

実験1：ゾニサミドを0mg/kg(vehicleのみ)、10mg/kg、20mg/kg、40mg/kgを腹腔内へ投与したのちに、動物を行動測定装置へ移した。

実験2：ゾニサミドを投与してから60分後にL-dopaを投与した。L-dopaはドパ脱炭酸酵素阻害薬のbenserazideと同時に投与した。投与量はL-dopa/benserazide 20/5mg/kgとし、ゾニサミドは20mg/kg、40mg/kg、60mg/kg、80mg/kgを投与した。実験1、実験2ともに行動の評価は行動計を用いて行い、観察はビデオ撮影を用いて行なった。

薬物

ゾニサミドはdimethylsulfoxide (DMSO)に懸濁して腹腔内へ投与した。L-dopaは0.5%のCMCに懸濁して経口投与した。

抗パーキンソン病作用の評価

自発運動量は、自発運動計に設置した赤外線フォトセルのビームを横切る回数をカウントして評価した。フォトセルは床、低位止まり木、高位止まり木の3箇所に設置した。サルは観察者が近くに居ると行動を変化させるために、運動の観察はビデオカメラで撮影を行なった後に、再生して観察を行なった。運動の評価は巧緻運動動作をakinesia scoreを用いて行なった。

C. 研究結果（図2、図3）

ゾニサミドの単独投与では自発運動の増加はみられなかった。また、巧緻運動の改善もみられなかった。L-dopaとの併用では、自発運動量はL-dopa投与後40分で最も大きくなった。投与後60分間までの運動量は40mg/kg、60mg/kgで増加したが、80mg/kgでは増加は見られなかった。また、巧緻運動動作は40、60mg/kgでakinesia scoreが低下し改善がみられた。

## D. 考察

ゾニサミドは単独ではモデル動物の運動症状を改善しなかった。L-dopa との併用では、ゾニサミド40, 60mg/kg において、自発運動を増加させ巧緻運動動作が改善した。しかし、ゾニサミド80mg/kg では有意な作用は認めず、ゾニサミドの効果はベルシェイブ型であった。

## E. 結論

ゾニサミドは L-dopa の抗パーキンソン病作用を増強する事が予想され、その作用には、至適用量が存在する。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Oyoshi T, Nomoto M, Hirano H, and Kuratsu J.  
Pathodynamics of Nitric Oxide Production Within Implanted Glioma Studied With an In Vivo Microdialysis Technique and Immunohistochemistry  
J Pharmacol Sci 91:15-22,2003.
- 2) Nomoto M.  
Clinical pharmacology and neuroprotection in Parkinson's disease.  
Parkinsonism & Related Disorders Vol. 9, Supplement 2, 55-58, 2003.
- 3) Jie Zhang, Fu-rong Qu, Nakatsuka A, Nomura T, Nagai M, Nomoto M.  
Pharmacokinetics of L-dopa in Plasma and Extracellular Fluid of Striatum in Common Marmosets.  
Brain Research 993: 54-58,2003.
- 4) 中塚晶子, 野元正弘  
抗パーキンソン病薬の種類とその特徴  
日本内科学会雑誌 92(8): 29-35, 2003.

### 2. 学会発表

- 1) 第44回日本神経学会総会 (平成15年5月15~17日 横浜)  
張捷, 野村拓夫, 中塚晶子, 金田三佳, 山下大介, 野元正弘, 光永吉宏, 三木哲郎,  
高田良治, 宇都宮香苗, 法化図陽一  
「血液中L-dopa濃度のモニタリングによるパーキンソン病の治療」(17日)
- 2) 第一回神経行動薬理シンポジウム (平成15年9月15日 岡山)  
野元正弘  
「Neuroprotection in Parkinson's disease and Clinical Pharmacology」
- 3) 厚生労働省班会議「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 zonisamide の臨床研究」  
野元正弘, 張捷, 矢部勇人, 中塚晶子, 永井将弘, 森豊隆志 (平成16年2月7日 東京)  
「パーキンソン病モデルサルにおけるゾニサミドの抗パーキンソン病作用薬」

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

正常コントロール



MPTP投与動物



図1

霊長類(コモン・マーマーモセット)を用いたパーキンソン病モデル動物

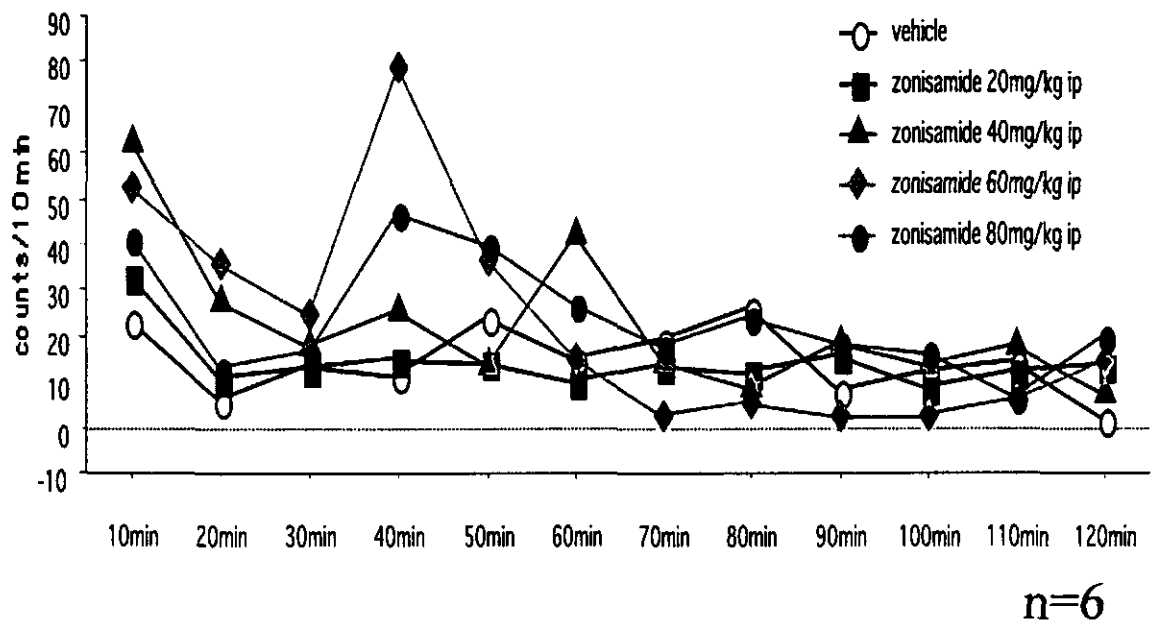


図 2

L-dopaによる自発運動増強効果に対するゾニサミドの作用

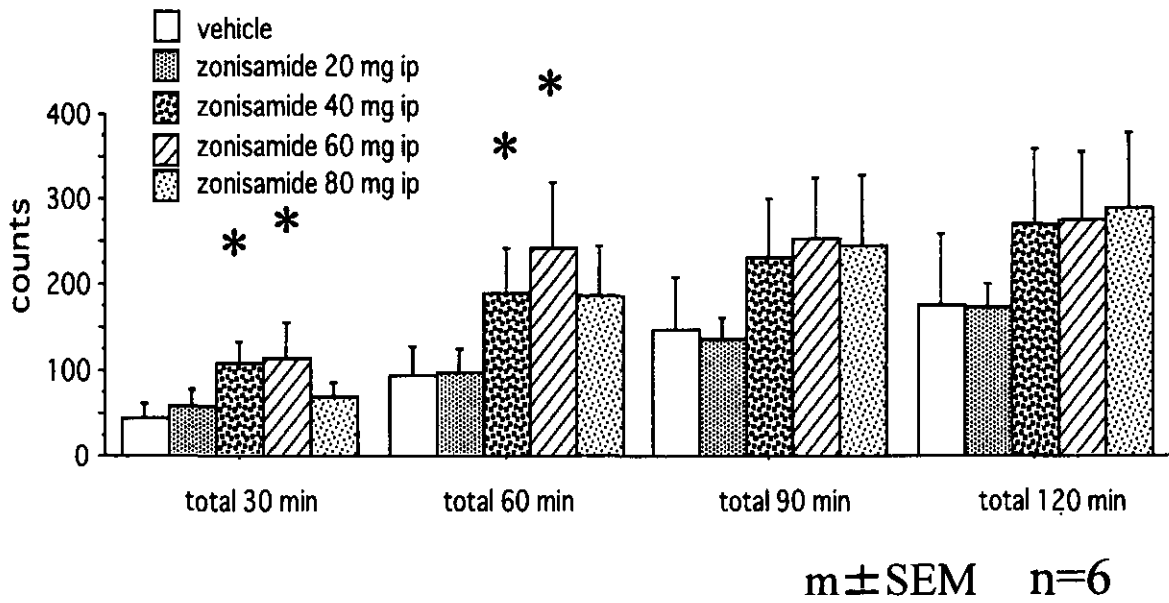


図 3

L-dopaによる自発運動増強効果に対するゾニサミドの作用