

Table 国内のデータを使用していない例

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、「【薬物動態】」の項参照）

〈参考〉クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	投与間隔 (100 mg/回)
>75	12 時間
35~75	1 日
25~35	2 日
15~25	3 日

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

高齢者の多くは 35~75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となり、承認用量と矛盾する。  
(シンメトレル®の添付文書から)

相での取組みとして、少ない症例でⅢ相試験では除外される例を検討するべきである。このような試験はⅢ相と並列して行い、検証試験の情報を補うものとして位置づけられる。

## 開会の挨拶

## 開会の挨拶

Opening remarks

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

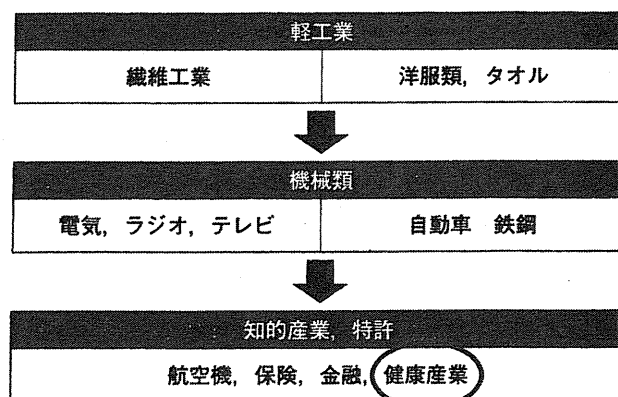
Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

本日は近くから、また、遠くからご参加いただきありがとうございます。今回は2つのテーマを取り上げています。1つは「医療機器開発の現状と課題」です。ドラッグラグが起こっていますが、デバイスラグはもっと大きいと言われます。今日ご発表いただく愛媛大学病院消化器・腫瘍外科の渡部祐司教授は、ガン治療器を考案され工学部の青野宏通先生方と共同で機器を開発しPMDAに届け出て2010年度から治験を開始されています。厚生労働省から研究開発振興課の高山研先生に、企業からはパナソニックの岡崎之則先生にご講演いただき、私たちが何をすべきかを勉強したいと考えています。パナソニック四国エレクトロニクスは名前が替わってパナソニックヘルスケアとなりました。愛媛大学のすぐ近くにあり私たちに

とって地元の産業で、パナソニックの医療機器の中心になっている会社です。また、愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理センターCRCのチーフである山崎知恵子看護師長に医療機器開発について自身の経験に基づいて話してもらい、医療機器の臨床試験推進のために私たちがすべきことをディスカッションできればと思います。

後半のテーマは「アカデミックCROの現状と課題」です。このCROには、contract research organizationとともに今回はclinical research organizationをふくめて話題としたいと思います。健康産業は日本の次世代の産業として期待されています (Fig. 1, 2)。新興国の発展は目覚ましいものがあり、自動車もタイから輸入する時代になり、テレビやその他の電気製品は以前から輸入し

Fig. 1 産業の発展と推移

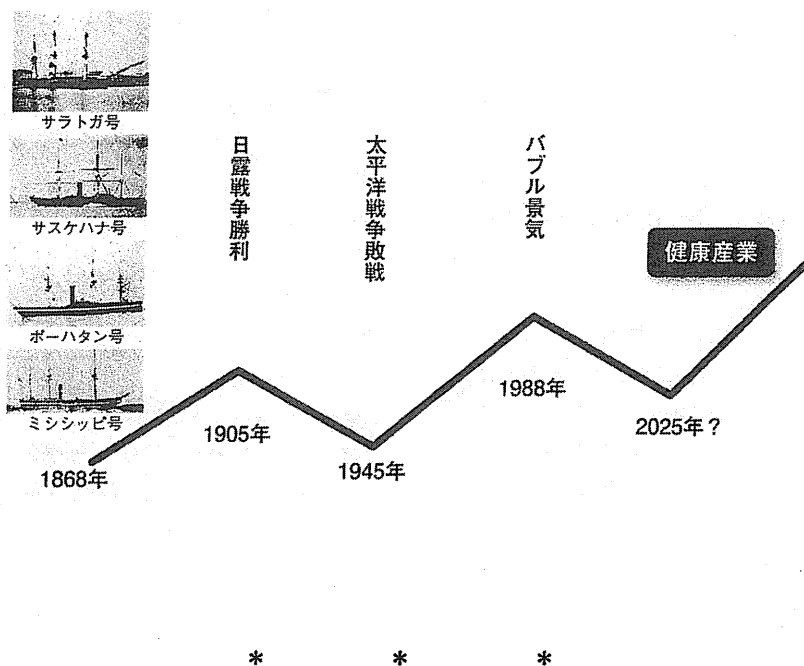


ています。医療関係者として目の前の患者さんのために何ができるかは最重要で大きなテーマですが、今後は日本の産業の発展というもう1つの観点から医療をとらえる必要があります。アカデミックCROは学校の中で議論されることは多くないテーマですが、今後の健康産業の発展のためという観点から、ぜひ検討したいと思います。PMDAからは立石智則先生に基調講演をお願いします。また大橋京一先生、飯島肇先生、内

田英二先生に、海外のアカデミックCROと海外の大学の活動についてご発表いただきます。

愛媛には道後温泉がありますが、道後も温泉も奈良時代からの名前です。重信町は江戸時代にこの一帯の護岸工事した松山藩家老の足立重信の名前をとっています。ここは温泉郡重信町（市町村合併で東温市）ですが、温泉郡なのに温泉がないということで、地元の会社が温泉を掘ってこの施設を作っています。

Fig. 2 40年周期の日本



## マイアミ大学のPhase I Unitについて

Department of Clinical Pharmacology Phase I Unit at University of Miami

野元 正弘

Masahiro Nomoto

愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科

Department of Therapeutic Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

University of Miami Hospitalは3つの医療機関の集まりで、medical complexとなっています(Fig. 1, 2)。とくにJackson Medical Centerはスペイン人がフロリダに入ってきた早い段階にできた医療機関で、地元の人の自慢となっています。アメリカはどこもそうですが建物が敷地内にくつもあって、はじめて行くと、どこで何科の診療

を担当しているかよくわからないのですが、ここも同様です。これは小児科棟で、大きな小児病院です。これはリハビリテーションセンターです。これはあまり大きくない建物ですが癌の研究施設で、こちらは眼科の病院、糖尿病の病棟、図書館があります。もっとも大きなメインビルディングが医学部です。予約のない方の受付はかなり混ん

Fig. 1 University of Miami Hospital Miller School of Medicine University of Miami

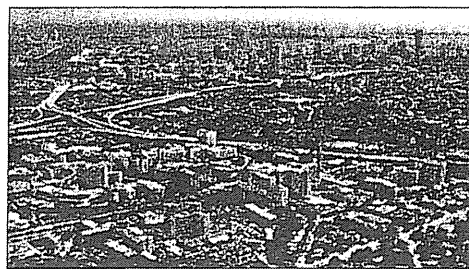
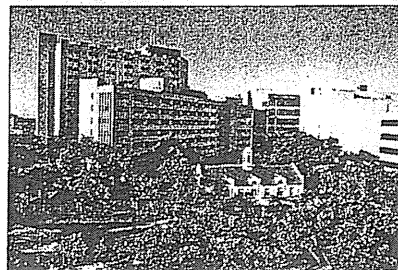


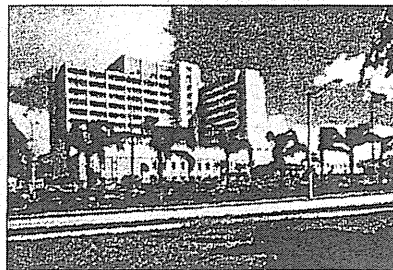
Fig. 2 Medical Complex



University of Miami Hospital



Jackson Memorial Hospital



Miami VA Medical Center

Fig. 3 外来受付

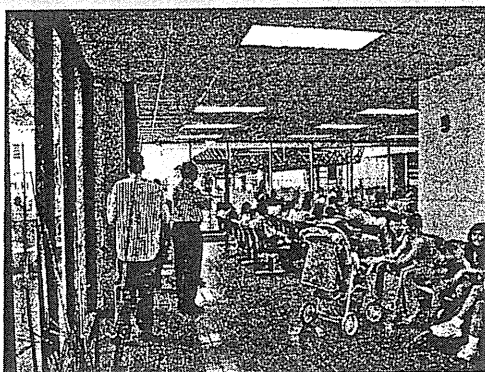
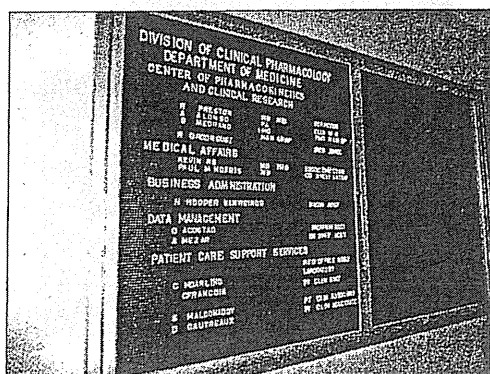


Fig. 4 薬局



Fig. 5 Divison of Clinical Pharmacology



であり、日本の病院のような印象を受けます (Fig. 3). これは薬局です (Fig. 4). 処方せんを持って自宅の近くでももらえますが、ここでもらえるようになっていました。フロリダですのでスペイン語の受診者が多いようです。

Division of Clinical Pharmacology は、医学部の7階にあります (Fig. 5). Richard Preston 教授が運営をしています。数人のスタッフがおり、薬剤師や秘書兼 regulatory science など法的なことを担当するスタッフがおり、被験者をケアをする看護師で構成をされていました。Preston 教授は (Fig. 6), 内科医で腎臓疾患を担当しています。そのことから腎不全の患者さんや、また健常人の臨床試験では腎機能をみる試験が多いようです (Table 1). 病棟は20床まで入れるけれども20床を使うことはなく、special population を担当しており、10床入ると大変だそうです。Division of Clinical Pharmacology Miller School of Medicine が現在の名称で、Miller というのはファンドを出してくれた方の名前だそうです。特徴として academically-based Phase I to Phase III clinical research center, であり、外来や病棟の患者を対象に薬物動態試験ができることを、特徴にしています。Phase I Unit のある研究棟は medical campus の中にあり、1階が軽食をとる場所になっていて、事務室が2階にあり、いくつかの研究室があります。

Fig. 6 Prof Preston と筆者

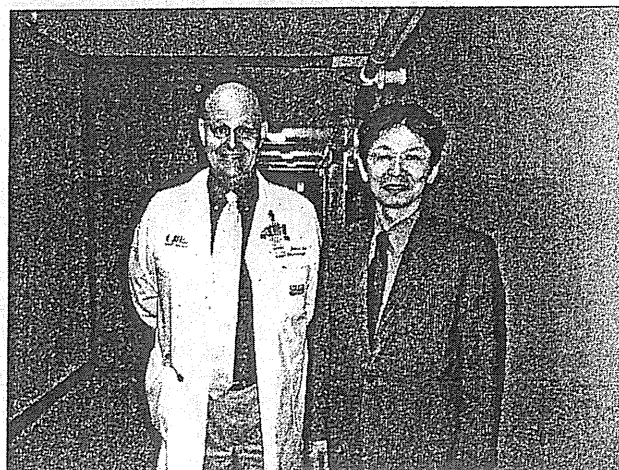


Table 1 The Division of Clinical Pharmacology Miller School of Medicine University of Miami

Academically-based Phase I to Phase III clinical research center with both outpatient and inpatient capabilities.

Phase I inpatient center is located conveniently on the medical campus of the University of Miami School of Medicine.

We are located within the Medical School complex which has three large teaching hospitals and numerous specialty clinics: Jackson Memorial Hospital (1,200 beds), the Miami VA Medical Center (800 beds) and the University of Miami Hospital. As one of the largest medical centers in the United States. We conduct pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in special populations such as renal impairment, hepatic impairment, hepatitis C infected subjects, postmenopausal, elderly, patients with high blood pressure and other special disease populations. In addition we have a very good database for healthy elderly and healthy young subjects and can conduct an age and gender Phase I study.

学生がおり、学生に対して治験ボランティア募集を行っていました。試験の対象はspecial populationsが多く、腎臓、肝臓、肝炎、更年期、高齢者、高血圧を行っています。Miami VA medical center, 退役軍人病院, それからUniversity of Miamiです。University of Miami Hospital, Jackson Memorial Hospital, Miami VA Medical Center, の3つに患者さんが集まっているため、診療科と連絡が取れて臨床試験ができるとPRをしています。このPhase I Unitは25年ぐらいの歴史があり、いろいろな診療科の臨床試験を支援しており、学校の中での臨床試験施設の1つの基本例になるのではないかと考え、紹介しました。

#### <質疑応答>

Q academically-based Phase I を挙げておられました。academicallyの具体的な意味としてmedical writingにも言及されていましたが、具体的にどこがacademicallyなのか、もしわかれば教えてください。

野元 大学が運営している点と受託研究とともに自主研究をテーマにしていることが、アカデミアです。

経済的に運営できることが必要ですが、同時に医学的な課題をテーマとして臨床試験を行い、解

明していくことがもう1つのテーマです。当然、明らかにできたことを論文として発表し、情報を発信することがもとめられます。

Q 依頼された治験に対し、アカデミアとしてプロトコールとか、実際のやり方とか、そういうところまで何かアドバイスをするといったことはいかがでしょうか。

野元 私どもの経験からしますと、デバイスの開発に関してはプロトコールの作成や申請資料作成のアドバイスなど大きな支援ができています。薬の開発は会社で検討されており、大きな問題はないのですが、POCは正確でないことが多く、治療薬の有効性をまとめるときのターゲットの設定やまとめるときの記載ではかなり支援ができています。どのような支援ができるかは開発チームによります。むしろ教わることもあります。何より、自分たちの特徴を持ってサポートできることが重要になると思います。

Q 先生はClinical Research Organizationという言葉が使われていましたが、普通CROというContract Research Organizationですが、先生のそうした問題意識からでしょうか。

野元 おっしゃるとおりです。経営、ビジネスだけというよりも少し幅広くというか、現場から貢献できるような形でできないかと考えています。

#### IV 治療：薬物療法

##### はじめに

本態性振戦の原因については、最近いくつかの遺伝子が明らかにされつつある。治療は薬物療法が主体となっているが、本態性振戦をターゲットとして臨床開発された薬剤はなく、 $\beta$ 遮断薬や抗てんかん薬など既存の薬剤を臨床の現場で本態性振戦治療に応用している。多くの種類の薬剤が本態性振戦に対して使用されているが、臨床試験によりその有効性が立証された薬剤は多くない。また、本邦において本態性振戦の治療に対して承認を受けているのは $\beta$ 遮断薬のarotinololのみで、他の薬剤は適応外使用されている。本態性振戦は加齢により症状が強くなるが、必ずしも早期治療が必要なものではなく、治療開始時期は患者の要望や障害の程度を考慮して決められることが多い。

本稿では本態性振戦の薬物治療の資料を次のように検索して検討した。MedLine, PubMedを用い、2010年8月までの期間で本態性振戦 (essential tremor), 治療 (treatment or therapy) を keywordとして検索を行ったところ1,106件 (1957~2010) の文献が得られた。さらにclinical trialで検索を行い、231件 (1971~2010) に絞り込んだ。このうち、コメント等の文献を除き、138件の文献を資料とした。なお、これ以外にも参考とすべき資料と考えられる場合は、資料に追加した。特に、arotinololに関してはエビデンスレベルの高い臨床試験が和文で報告されており、これらの文献も資料とした。

American Academy of Neurologyが2005年に報告した“Practice

Parameter : Therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology”<sup>1)</sup>も参照した。これは1966年から2004年8月までに発表された本態性振戦の治療に関する論文をレビューし、A, B, C, Uの4段階の推奨レベルに分類したものである。Table 1にその一部を示すが、推奨レベルA (有効性が立証され、使用が推奨される) に分類された薬剤は $\beta$ 遮断薬のpropranololと抗てんかん薬のprimidoneの2種類のみである。しかし、本邦において保険適用のあるarotinololに関する推奨レベルの記述はない。また、本邦における通常使用量と比べて高用量を使用されている報告が多く、実際の使用にあたっては低用量から開始するなどの注意が必要である。なお、地域による用量の差には、体重や薬物代謝酵素等の人種差、副作用に対する忍容性などが関係すると考えられる。

##### 1. $\beta$ 遮断薬

$\beta$ 遮断薬は $\beta_1$ 受容体、 $\beta_2$ 受容体に対する阻害作用の違いから非選択性 $\beta$ 遮断薬と $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬に大別される。また、内因性交感神経刺激作用 (ISA) の有無の違いにより分類される。抗振戦作用はpropranololをはじめとした非選択性/ISA (-)  $\beta$ 遮断薬において強く認められる。抗振戦作用の機序として、以前は中枢作用説も考えられていたが、血液脳関門を通過しにくい $\beta$ 遮断薬においても効果を認めることより、現在は末梢の筋紡錘等に分布している $\beta_2$ 受容体を遮断することにより振戦を抑制すると考えられている。

$\beta$ 遮断薬の共通の注意すべき副作用としては、徐脈、房室ブロック、低血圧、気管支痙攣などがあり、また、治療中糖尿病患者においては低血糖症状を隠蔽する。したがって、高度徐脈、気管支喘息、

Table 1 本態性振戦に対する内服治療薬のエビデンスレベル (推奨レベル)

薬剤名	分類	推奨レベル*	1日用量 (mg)	有害事象	有効性
Primidone	抗てんかん薬	A	~750	軽度~中等度: 鎮静, 眠気, 倦怠感, 嘔気, 嘔吐, めまい, 失調, 不安定感, 錯乱, 急性中毒	50%改善 (CRS <sup>‡</sup> , 加速度計)
Propranolol	$\beta$ 遮断薬	A	60~320	軽度~中等度: 低血圧, 徐脈, 頻脈, インポテンス, 眠気, 労作時息切れ, 錯乱, 頭痛, めまい	50%改善 (CRS, 加速度計)
Propranolol LA	$\beta$ 遮断薬	A	160~320	軽度: 皮疹, 一過性めまい	30~38%改善 (加速度計)
Alprazolam	抗不安薬	B	0.125~3	軽度: 倦怠感, 鎮静, 常習性	25~34%改善 (CRS)
Gabapentin	抗てんかん薬	B	1,200~1,800	軽度: 無気力, 倦怠感, 性欲減退, めまい, 神経過敏, 息切れ	33%改善 (CRS) 77%改善 (加速度計)
Sotalol	抗不整脈薬	B	75~200	軽度: 注意力低下	28%改善 (CRS)
Topiramate	抗てんかん薬	B	~400	軽度: 食欲低下, 体重減少, 異常感覚, 集中力低下	22~37%改善 (CRS)
Clonazepam	抗てんかん薬	C	0.5~6	軽度~中等度: 眠気	26~57%改善 (CRS) 71%改善 (加速度計)
Clozapine	抗精神病薬	C	6~75	軽度: 鎮静, 重度: 無顆粒球症	45%改善 (加速度計)
Nadolol	$\beta$ 遮断薬	C	120~240	報告なし	60~70%改善 <sup>§</sup> (加速度計)

\*A = Established as effective (at least two consistent Class I studies), B = Probably effective (at least one Class I study or at least two consistent Class II studies), C = Possibly effective (at least one Class II study or two consistent Class III studies)

<sup>‡</sup>CRS = Clinical Rating Scale <sup>§</sup>Propranololが有効であった患者群を対象

(文献1)より改変)

不安定な心不全、糖尿病を合併していないことを確かめた上で投与を開始する必要がある。Propranololは血液脳関門を通過しやすく、大量投与で抑うつ、幻覚などの精神症状発現が報告されている。

#### a. Arotinolol

Arotinololは我が国で開発された $\beta$ 遮断薬であり、本邦においては本態性振戦を適応疾患にもつ唯一の薬剤である。非選択性 $\beta$ 遮断作用に加えて、弱い $\alpha$ 遮断作用を有しており、ISAを持たない。Propranololの約2～5倍の $\beta$ 遮断作用を有し、血液脳関門を通過しにくい特性をもつ。米国、欧州では上市されていないこともあり、英文での臨床試験の報告がほとんどなく、Practice Parameterでの記載はない。しかし、本邦で実施された臨床試験に関する報告(和文)が4報なされており、これらを考慮すればエビデンスレベルI、推奨レベルAに該当する。

本態性振戦患者66症例を対象とした多施設共同オープン試験では、arotinolol 10～30mg/日を6週間投与し、全般改善度有効以上が10mg/日で52.3%、20mg/日で72.3%、30mg/日で73.8%と報告されている<sup>2)</sup>。6～12ヵ月の長期投与試験(対象75症例)においても、本剤投与2週後より有意な症状改善を認め、その後も長期に効果が持続した。また、長期投与による重篤な有害事象の発生もなく、忍容性においても問題なかった<sup>3)</sup>。エビデンスレベルの高い二つの多施設二重盲検比較試験も実施され本剤の有効性が報告されている。264症例を対象とした試験では4週間実薬(10～20mg/日)もしくはプラセボを投与され、姿勢時振戦、動作時振戦などのふるえ、および書字などの日常生活の機能障害が評価された。その結果「中等度改善」以上の改善率は実薬投与群で50.4%、プラセボ投与群で23.1%と有意な改善を認めている<sup>4)</sup>。他方の試験では188症例を対象とし3群に振り分けた後、4週間実薬もしくはプラセボを投与された。「中等度改善」以上の改善率はプラセボ投与群で20.3%、10mg/日投与群で44.0%、20mg/日投与群で60.8%といずれの実薬群においても、プラセボ群に比べ有意に優れた結果であった<sup>5)</sup>。これら臨床試験の結果をもとに本剤の至適用量が決定され、添付文書には「1日量10mgから開始し、効果不十分な場合は、1日20mgを維持量として2回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状等により適宜増減するが1日30mgを超えないこととする」と記載されている。このため、実地臨床における投与量の決定がpropranololと比べて簡便である。本剤とpropranololの多施設無作為クロスオーバー比較試験(対象175症例)が韓国において実施され、本剤10mg/日、20mg/日、30mg/日とpropranolol 40mg/日、80mg/日、160mg/日の各用量間で比較された。各用量間において本剤はpropranololと同等の振戦減少効果を示し、motor task performance scoreの比較においてはpropranololより有意な改善が認められている<sup>6)</sup>。

#### b. Propranolol/propranolol LA

古くから使用されている代表的な非選択性 $\beta$ 遮断作用をもつ薬剤で、ISAを有さない。本態性振戦に対して本剤の有効性を示す12件のエビデンスレベルIの臨床試験が報告されておりPractice Parameterでは推奨レベルAである<sup>1)</sup>。加速度計を用いて評価された振戦の振幅は約50%減少と有意な抗振戦効果を認めているが、各試験の本剤使用量は60～320mg/日、平均用量は約180mg/日と本邦における使用量からみると比較的高用量である<sup>1)</sup>。また、本剤80mg/日投与群ではプラセボ群と比べて頭部振戦の有意な改善を認めなかったとする臨床試験もあり<sup>7)</sup>、比較的低用量では本態性振戦に対する

効果が弱いと考えられる。しかし、日本人本態性振戦患者を対象とした臨床試験は行われていないため、本邦における至適用量は不明である。本邦での高血圧症に対する本剤標準用量が30～60mg、最大用量が120mgであることを考慮すると、120mg/日以上は高用量であり使用しにくい。現実的には低用量から開始して、振戦の程度を指標として漸増、維持量の決定を行う必要がある。またその際には徐脈など前述した副作用発現に注意する。なお、北米における推奨用量は初期投与量1日80mg、維持量120～240mgで、症例によっては1日640mgまで増量可能とされている。

本剤の徐放製剤であるpropranolol LAの本態性振戦に対する臨床試験も2件(エビデンスレベルIとII)あり、160～320mg/日の用量で使用され、従来型のpropranololと同等な抗振戦効果を認めている<sup>1)</sup>。また、1日3回服用の従来型のpropranololに対し、propranolol LAは1日1回服用ですみ利便性に優れている。

#### c. Sotalol

$\beta$ 受容体遮断作用と心筋Kチャンネル遮断作用を併せ持つ薬剤で、降圧薬として開発、使用されてきたが、現在は抗不整脈薬として用いられている。本態性振戦に対して、本剤の有効性を示したエビデンスレベルIの臨床試験が一つ報告されている<sup>8)</sup>。しかし、QT延長、torsades de pointesなど重篤な副作用のため、本邦では「生命に危険のある心室頻拍、心室細動の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合」と適応が限定されている薬剤である。このため本態性振戦患者に対する使用は推奨できない。

#### 2. 抗てんかん薬

各種抗てんかん薬が本態性振戦に使用されているが、Practice Parameterで推奨レベルAはprimidoneのみである<sup>1)</sup>。従来の抗てんかん薬と作用機序の異なる新規抗てんかん薬に関する臨床試験も報告されているが、相反する結果や対象症例数が十分でないなどの問題もあり、有効性に関する一定の結論は得られていない。Zonisamide, levetiracetam, pregabalinに関する報告は2004年以降であるためPractice Parameterでの記載はない。

#### a. Primidone

NaチャンネルおよびCaチャンネル抑制作用を有しているが、明らかな作用機序は不明である。他のバルビツレート酸系薬剤と比べて $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)やグルタミン酸受容体に対する効果は弱い。primidoneは一部、体内で酸化を受けてphenobarbitalとphenylethylmalonamideに代謝され、未変化体とこれら主要代謝物質が抗けいれん作用を有する。しかし、phenylethylmalonamideには抗振戦効果はなく<sup>9)</sup>、またphenobarbitalの抗振戦効果もprimidoneより劣るため<sup>10)</sup>、振戦に対する主な効果は未変化体であるprimidone自体によるものと考えられている。本態性振戦に対してprimidoneの有効性を示す12件の臨床試験の報告があり、practice parameterではpropranololと並んで推奨レベルAの薬剤である<sup>1)</sup>。4件のエビデンスレベルIの臨床試験では、本剤使用(～750mg/日、平均用量約480mg/日)により四肢の振戦が有意に軽減しており、加速度計を用いた評価において振戦の振幅は約50%減少した<sup>11)</sup>。113症例を対象とした1年間におよぶ二重盲検試験では、本剤250mg/日投与群と750mg/日投与群の抗振戦効果は同等であった<sup>12)</sup>。後述する本剤の忍容性の低さを考慮すると、250mg/日以下で用いるのが妥当と思われる。本剤の副作用発現頻度は高く、鎮静、眠気、めまい、嘔気、嘔吐、失調、倦怠感、錯乱、発疹などがあり、投与開始時に特に顕著である。半数近くの症例で投与開始時に副作



用がみられたとの報告もあり、副作用発現を回避するためにも本剤は少量(25mg)から開始してゆっくり漸増すべきである。ちなみに40症例を対象とした二重盲検試験では、本剤懸濁液2.5mgの1日3回投与(7.5mg/日)で開始し、3週間かけて150mg/日まで漸増した群と、本剤錠剤25mgの1日1回就寝前投与(25mg/日)で開始して150mg/日まで漸増した群との間に副作用発現率、脱落率に有意な違いは認められていない<sup>12)</sup>。

#### b. Gabapentin

GABAと類似した構造をもつ薬剤であるが、GABAおよびベンゾジアゼピン受容体に対する活性はなく、電位依存性Caチャネルの抑制と、GABAトランスポーターの活性化により、抗けいれん作用を発現すると考えられている。本態性振戦に対して3つの臨床試験(エビデンスレベルII)が報告されている。16症例を対象とした二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では、gabapentin 1,200mg/日を15日間投与した群において、clinical rating scale、加速度計を用いて評価した振戦の程度がプラセボ群に比べて有意に改善した。また、その有効性はpropranolol 120mg/日投与群と同等であった<sup>13)</sup>。25症例を対象とした同様な試験においてもADL score等で改善を認めたが、加速度計による評価では有意な改善は認められていない。また、1,800mg/日投与群と3,600mg/日投与群の有効性は同等であった<sup>14)</sup>。しかし、20症例を対象とした同様の試験では、1,800mg/日2週間投与群はプラセボ群にくらべて有意な振戦改善効果は認められていない<sup>15)</sup>。有効性の評価には症例数を増やした多施設での試験が必要である。有害事象として眠気、めまい、嘔気があるが、概して忍容性は良い。

#### c. Topiramate

AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA<sub>A</sub>受容体機能増強作用、電位依存性Naチャネル抑制作用、電位依存性L型Caチャネル抑制作用、炭酸脱水酵素阻害作用と多くの作用機序をもつ抗てんかん薬である。本態性振戦に対してエビデンスレベルII以上の臨床試験が4件報告されている。中度～重度の振戦を有する208症例を対象とした多施設二重盲検比較試験(エビデンスレベルI)の結果、本剤を400mg/日、24週間投与した群では、プラセボ群に比べて有意にclinical rating scaleが改善した<sup>16)</sup>。二つの二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験においても400mg/日使用でclinical rating scaleに有意な改善を認めている<sup>17,18)</sup>。残り一つの二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では本剤による有意な抗振戦効果は認められなかったが、対象症例数が16と少ない<sup>19)</sup>。各臨床試験において食欲低下、体重減少、異常感覚、嘔気、集中力低下、眠気などの有害事象のための脱落例もあり忍容性にやや問題がある。

#### d. Zonisamide

NaチャネルおよびCaチャネル抑制作用、グルタミン酸放出抑制作用、炭酸脱水酵素阻害作用など多くの作用点を有する本邦で開発された抗てんかん薬である。また、dopamine系にも作用し抗Parkinson病効果も有する。本態性振戦に対して5件の臨床試験が報告されており、効果の程度に差はあるがすべてで有効性を認めている。20症例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(エビデンスレベルI)では、本剤を100～200mg/日(平均160mg/日)28日間投与された群ではプラセボ群に比べて、加速度計で評価した振戦の振幅が有意に減少した<sup>20)</sup>。しかし、clinical rating scaleでは有意な改善は認められていない。また、本剤投与群10症例のうち3症例が

100mg/日投与時に倦怠感、頭痛、異常感覚の有害事象で脱落している<sup>20)</sup>。Arotinololを対照としたオープンラベルクロスオーバー試験では、両薬剤(zonisamide 100～200mg/日、arotinolol 10～20mg/日)とも2週間投与後の振戦の程度はベースライン時と比べて有意な改善を認めた<sup>21)</sup>。しかも、四肢の振戦に対する効果は両薬剤とも同等であったが、脳神経領域の振戦に対しては本剤がarotinololより優れていた<sup>21)</sup>。頭部限局性振戦患者を対象とした試験でも本剤はpropranololより優れた効果を認めている<sup>22)</sup>。オープンラベル試験では本剤投与量200mg/日は100mg/日より抗振戦効果が優れており、300mg/日は200mg/日と効果は同等だが有害事象が増加したと報告されている<sup>23)</sup>。したがって本態性振戦に対する至適用量は100～200mg/日と考えられる。

#### e. Levetiracetam

神経終末のシナプス小胞タンパク質2A(SV2A)に結合することにより抗けいれん作用を発現する、本邦でも最近上市された抗てんかん薬である。本態性振戦に対する4件の臨床試験が報告されている。10症例を対照としたオープンラベル試験では、1,000～1,500mg/日を4週間使用し軽度の振戦改善効果を認めている<sup>24)</sup>。また、24症例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験でも1,000mg服薬後1～3時間は振戦を有意に軽減している<sup>25)</sup>。しかし、250～3,000mg/日使用のパイロット試験<sup>26)</sup>や15症例を対象とし500～3,000mg/日を9週間使用した二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験<sup>27)</sup>では、振戦に対する有効性は認められていない。有害事象としてめまい、眠気などがあるが概して忍容性に優れている。

#### f. Pregabalin

GABAの誘導体であるが、GABA受容体には結合せず、神経シナプスにおけるCaの流入を低下させることにより各種興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。主に神経障害性疼痛に用いられているが、pregabalinを対象とした2件の臨床試験が近年報告されている。本剤を50～600mg/日で服薬した群ではプラセボ群に比べ、加速度計を用いて評価した振戦の振幅が有意に減少した<sup>28)</sup>。しかし、一方の臨床試験では本剤を6週間150～600mg/日で服用したが、clinical rating scaleに改善は認められていない<sup>29)</sup>。有効性の判断には更なる臨床試験が必要である。有害事象として眠気、めまい、倦怠感などが認められている。

### 3. ベンゾジアゼピン系薬剤

ベンゾジアゼピン系薬剤は脳、脊髄においてGABAニューロンに存在するベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA親和性を高めることによりGABAニューロンの作用を特異的に増強する。本態性振戦に対する作用機序の一つとして、抗不安効果を介する交感神経活動の抑制が考えられている。ベンゾジアゼピン系薬剤は多くの医師にとって使い慣れた薬剤であり、また他系統の本態性振戦治療薬と比べ相対的に忍容性が高いため、臨床での使用頻度は高い。しかし、臨床試験の数は少なく有効性に関するエビデンスレベルは高くない。

#### a. Alprazolam

中時間作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬である。本態性振戦に対する臨床試験は2件あり(エビデンスレベルIとII)、いずれも有効な結果である<sup>30,31)</sup>。0.125～3mg/日の用量で4週間使用され、プラセボ群と比べclinical rating scaleを25～34%改善し、平均有効用量は0.75mg/日であった<sup>31)</sup>。不安、緊張で振戦が増強される症例で特に有効とされている。有害事象として鎮静、倦怠感がみられた

が、これらは一過性、軽度であり忍容性に優れている。

#### b. Clonazepam

強い抗けいれん作用をもつベンゾジアゼピン系薬剤で主に抗てんかん薬として用いられているが、他にも振戦、ミオクローヌス、筋痙攣、restless leg syndrome、REM期睡眠行動異常など経験的に多岐にわたって使用されている薬剤である。本態性振戦に対するclonazepamの臨床試験は2件（エビデンスレベルIIとIII）あるが、いずれも症例数は14例、15例と少ない。一方の報告では0.5～6mg/日の用量で運動時振戦を有意に軽減しているが<sup>32)</sup>、他方の報告では0.5～4mg/日の用量でプラセボ群と比べて有意な変化を認めておらず<sup>33)</sup>、効果に関して結論には至っていない。また、有害事象として眠気が問題となる。

#### c. その他の薬剤

Diazepam, etizolam, lorazepam 等のベンゾジアゼピン系抗不安薬も臨床の現場で本態性振戦に対して使用されている。これら薬剤も alprazolam と同様の薬理作用を有しており、本態性振戦に対しても同等な効果が期待できるが、臨床試験の報告はなくその有効性は立証されていない。

#### 4. その他の薬剤

非定型抗精神病薬である clozapine の本態性振戦に対する有効性を認めた2件の臨床試験が報告されている<sup>34,35)</sup>。しかし、本剤は無顆粒球症、糖尿病性ケトアシドーシスなど重大な副作用のため使用が制限されており、登録された医師が治療抵抗性統合失調症の登録患者にのみ使用が可能である。したがって、本態性振戦患者に対する使用は推奨できない。

#### まとめ

エビデンスレベルから判断した第一選択薬はβ遮断薬 (arotinolol か propranolol) もしくは primidone である。しかし、primidone は忍容性に問題があり、漸増方法、至適用量が標準化されていないため、第一選択薬としてはβ遮断薬の使用を推奨する。Arotinolol は臨床試験報告数においては propranolol より少ないが、日本人を対象として臨床試験された薬剤であり、本邦における至適用量が明らかである。加えて arotinolol は本態性振戦の治療薬として承認されており、総合的にみて本邦における第一選択薬である。合併症のためβ遮断薬が使用できない場合、もしくは副作用発現のためβ遮断薬中止の場合は primidone に変更する。また、β遮断薬のみでは効果不十分の場合は primidone の併用を検討する。

第一選択薬が合併症のため使用できない時や副作用が発現した時、あるいは効果が不十分な時や無効の場合は、第二選択薬への変更、および併用を考慮する。第二選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤 (alprazolam, clonazepam)、抗てんかん薬 (gabapentin, topiramate, zonisamide) があげられる。

#### [註]

(一般名)	(商品名)
alprazolam	コンスタン、ソラナックス
arotinolol	アルマール
atenolol	テノーミン
clonazepam	ランドセン、リボトリール
clozapine	クロザリル
diazepam	セルシン、ホリゾン
etizolam	デバス
gabapentin	ガバベン
levetiracetam	イーケブラ
lorazepam	ワイバックス

pregabalin	リリカ
primidone	プリミドン
propranolol	インデラル
sotalol	ソタコール
topiramate	トピナ
zonisamide	エクセグラン

#### 文 献

- 1) Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED et al : Practice parameter : therapies for essential tremor : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 64 : 2008-2020, 2005
- 2) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本續子ほか : 本態性振戦に対する arotinolol の臨床評価—多施設共同研究, 前期第II相臨床試験—。 *神経治療* 10 : 229-241, 1993
- 3) 高橋 昭, 松岡幸彦, 山本續子ほか : 本態性振戦に対する arotinolol の長期投与試験—多施設共同研究, 第III相臨床試験—。 *臨床医薬* 9 : 1373-1388, 1993
- 4) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか : Arotinolol の本態性振戦に対する臨床的有用性の検討。多施設二重盲検法による第III相群間比較試験。 *医学のあゆみ* 165 : 215-240, 1993
- 5) 柳澤信夫, 田代邦雄, 東儀英雄ほか : 塩酸アロチノロールの本態性振戦に対する臨床効果の検討—多施設二重盲検群間比較法による用量設定試験。 *臨床医薬* 9 : 1343-1371, 1993
- 6) Lee KS, Kim JS, Kim JW et al : A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 9 : 341-347, 2003
- 7) Koller WC : Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology* 34 : 1077-1079, 1984
- 8) Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD : Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor ; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 : 710-715, 1983
- 9) Calzetti S, Findley LJ, Pisani F, Richens A : Phenylethylmalonamide in essential tremor. A double-blind controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44 : 932-934, 1981
- 10) Koller WC, Royse VL : Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 36 : 121-124, 1986
- 11) Serrano-Duenas M : Use of primidone in low doses (250mg/day) versus high doses (750mg/day) in the management of essential tremor. Double-blind comparative study with one-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 10 : 29-33, 2003
- 12) O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr : Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. *Mov Disord* 17 : 382-386, 2002
- 13) Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M et al : A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 56 : 475-480, 1999
- 14) Ondo W, Hunter C, Vuong KD et al : Gabapentin for essential tremor : a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 15 : 678-682, 2000
- 15) Pahwa R, Lyons K, Hubble JP et al : Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 13 : 465-467, 1998
- 16) Ondo WG, Jankovic J, Connor GS et al : Topiramate in essential tremor : a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurolo-*

- gy 66 : 672-677, 2006
- 17) Connor GS : A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology* 59 : 132-134, 2002
  - 18) Connor GS, Edwards K, Tarsy D : Topiramate in essential tremor : findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 31 : 97-103, 2008
  - 19) Frima N, Grunewald RA : A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 29 : 94-96, 2006
  - 20) Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al : A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 22 : 279-282, 2007
  - 21) Morita S, Miwa H, Kondo T : Effect of zonisamide on essential tremor : a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord* 11 : 101-103, 2005
  - 22) Song IU, Kim JS, Lee SB et al : Effects of zonisamide on isolated head tremor. *Eur J Neurol* 15 : 1212-1215, 2008
  - 23) Handforth A, Martin FC, Kang GA, Vanek Z : Zonisamide for essential tremor : an evaluator-blinded study. *Mov Disord* 24 : 437-440, 2009
  - 24) Ondo WG, Jimenez JE, Vuong KD, Jankovic J : An open-label pilot study of levetiracetam for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 27 : 274-277, 2004
  - 25) Bushara KO, Malik T, Exconde RE : The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 64 : 1078-1080, 2005
  - 26) Handforth A, Martin FC : Pilot efficacy and tolerability : a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord* 19 : 1215-1221, 2004
  - 27) Elble RJ, Lyons KE, Pahwa R : Levetiracetam is not effective for essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 30 : 350-356, 2007
  - 28) Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al : A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 22 : 1660-1663, 2007
  - 29) Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL et al : Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 285 : 195-197, 2009
  - 30) Huber SJ, Paulson GW : Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 38 : 241-243, 1998
  - 31) Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S : New alternative agents in essential tremor therapy : double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 21 : 315-317, 2000
  - 32) Biary N, Koller W : Kinetic predominant essential tremor : successful treatment with clonazepam. *Neurology* 37 : 471-474, 1987
  - 33) Thompson C, Lang A, Parkes JD, Marsden CD : A double-blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 7 : 83-88, 1984
  - 34) Pakkenberg H, Pakkenberg B : Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand* 73 : 295-297, 1986
  - 35) Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P et al : Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 14 : 468-472, 1999

## 執筆担当者一覧

- 緒言 中島 健二 (鳥取大学脳神経内科)
- I 疫病, 病因, 病態機序  
花島 律子 (東京大学神経内科)  
宇川 義一 (福島県立医科大学神経内科)
- II 診断と鑑別 近藤 智善 (和歌山県立医科大学神経内科)
- III 治療: 総論 中村 雄作 (近畿大学附属堺病院神経内科)
- IV 治療: 薬物療法 永井 将弘 (愛媛大学薬物療法・神経内科)  
野元 正弘 ( 同 )
- V 治療: 外科治療 北川まゆみ (札幌麻生脳神経外科病院神経内科)
- VI 治療: ボツリヌス毒素注射治療  
松本 昭久 (溪仁会定山溪病院神経内科)  
佐々木秀直 (北海道大学神経内科)

# パーキンソン病治療薬開発における 治験計画について

岩城 寛尚 愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理センター 助教

野元 正弘 愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理センター長 教授

〒790-0295 愛媛県東温市志津川 Tel: 089-960-5095 Fax: 089-960-5938

E-mail: h-iwaki@m.ehime-u.ac.jp

## 1 はじめに

パーキンソン病は黒質線条体ドパミン神経の変性、ならびに Lewy 小体や  $\alpha$  シヌクレインを主成分とする封入体の出現を特徴とする疾患で、臨床的には振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を四大徴候とする運動症状が前景となる。症状としては他に自律神経障害、うつや睡眠障害、認知症などの非運動症状も出現する。中年以降に発症することが多く、その有病率は 10 万人あたり 120 人弱と頻度は高く、我が国では 15 万人以上の患者がいると推定されている。致死的な疾患ではないが、徐々に進行する運動症状や随伴症状、また治療の合併症によって患者の QOL が損なわれていくことが問題となる。高齢化社会においては発症後長期間経過した進行例の高齢者の割合も増え、ますますその対策は重要である。

パーキンソン病の疾患メカニズムは完全には解明されておらず、根治的な治療はまだない。しかしながら、ドパミン前駆体である L-ドーパをはじめとした各種薬剤や脳外科的治療を適切に用いることで、症状をコントロールし患者の QOL の低下を抑えることはできる。現在臨床で使用されている薬剤としては、ドパミン補充療法として、L-ドーパ以外にもドパミンアゴニストのクラスで 7 種類の薬剤がある。また、脳内のドパミン濃度を高めることを目的としたものとしてモノアミン酸化酵素 B 阻害薬 (MAOB 阻害薬)、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬 (COMT 阻害薬) などがある。他によく使われるものとしては、抗コリン薬や塩酸アママンタジンなどである。また、2009 年にゾニサミドもパーキ

ンソン病治療薬として承認を受け、臨床で主に L-ドーパやドパミンアゴニストの併用薬として使用されるようになった。

一般に初期治療においてガイドライン上はドパミンアゴニストから開始して L-ドーパに移行するか、もしくは直接 L-ドーパから治療を開始することが推奨されている。L-ドーパで早期のパーキンソン症状は比較的よくコントロールできるが、病状が進行するに従い、必要とする L-ドーパの量がより増えるだけでなく、薬剤の効果時間が短縮する Wearing-Off 現象、L-dopa の血中濃度に関わりなく突然運動機能が変動する On-Off 現象、ジスキネジアなどの運動症状、消化器症状や精神神経症状などの合併症が出現する。L-ドーパ以外の薬にも一長一短があり、臨床では各種薬剤を調整しながら使用しているが、やはり進行期のコントロールに難渋する症例が多いのも事実である。新たな選択肢が常に必要とされており、新規治療薬のもたらすインパクトが大きい領域である。

現在の開発のターゲットは、Off 時の運動症状ともに非運動症状の改善を目的としているものが多い。また症状の改善ではなく、疾患自体の進行を抑制する神経保護薬の臨床試験も行われている。更に栄養因子の脳内投与とともに遺伝子治療も検討されている。

本稿では、パーキンソン病治療薬における一般的な臨床研究計画について言及し、次に現在の新薬開発における国際的共同治験のトレンドについても言及したい。

## 2 パーキンソン病における治験計画について

### 2.1 各フェーズでの試験概要

#### (1) Phase I 試験

Phase I 試験では健常人を使用した忍容性・安全性及び薬物動態を確認する。臨床使用に際して予想している最大投与量の10分の1から5分の1程度での、単回投与試験および反復投与試験を行う。プラセボを用いた単盲検法で、10人程度の規模で行う事が一般的である。パーキンソン病治療薬はドパミン系に作用するものが多いが、そういった場合は消化器や自律神経症状などの有害事象が見られることもあるが、漸増法をとることによって有害事象を起きにくくすることは可能である。また、たとえ有害事象が見られたとしても、健常人では低用量で見られた有害事象が、患者では比較的高用量であっても出現しないということはパーキンソン病治療薬においては経験上よくあるようだ。Phase I 試験において出現した有害事象が重篤なものでなければ、次の段階へ進むことは十分に検討する価値はあるだろう。

#### (2) Phase II 試験

Phase II 試験からはパーキンソン病患者数十人から100人程度を対象として、治験薬の有効域及び安全性を検討する。倫理性的問題から現在の治療でうまくパーキンソン病症状がコントロール出来ている患者について治験を行うことは難しく、対象としては治療介入の始まっていない（あるいはL-ドーパを内服していない）早期パーキンソン病患者群と、現在の薬物治療でコントロールが十分ではない患者群が選択される。すなわち、早期パーキンソン病患者群に対しては導入薬としてプラセボまたは対照薬との比較による有効性、及び安全性を検討する。また、進行期パーキンソン病患者に対しては現在の治療に対する併用薬として治験薬の有効性、安全性をプラセボまたは対照薬との比較によって検討する。なお、プラセボ対照比較試験を実施する際には、プラセボを使用することの根拠を示し、プラセボ群の患者の不利益にならないように十分に注意することが肝要である。

パーキンソン病患者の選択に際して、パーキンソン病の診断は特に難しいものではないが、必要であれば旧

厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班が発表した診断基準を使用する。または国際的に汎用されているUK Parkinson's Disease Society Brain Bankの臨床診断基準を使用するのも良い。進行期パーキンソン病患者においてはすでにL-ドーパを中心とした抗パーキンソン病薬による薬物療法がすでに行われているはずであるが、治験期間の少なくとも1ヶ月程前からは抗パーキンソン病薬の用量用法に変更がない患者を選択する。これはパーキンソン病治療薬では薬効が最大に達するまでに一月や二月程度かかるものも多いからである。有効期間評価の観点からは長期間用量用法の変更のない患者に参加してもらうことが望ましい。また、もちろん治験期間中にも治験薬以外の処方の変更のないようにするべきである。

投与量に関しては、パーキンソン病治療薬はその性質上、個人間の有効血中濃度に違いがある。また副作用に対する忍容性についても、ばらつきが大きいので、治験薬の投与量は幅を持たせた計画を作成する。はじめは少なめの初期投与量から初めて、薬効をみながら維持用量まで増やしていく漸増法が一般に取られる。維持用量まで漸増する期間は概ね2ヶ月ほど見る場合が多く、更に維持用量期でも効果が安定してくるまで最低1ヶ月程度は設けてから有効性を評価した方が良いが、これは薬物動態や先行する治験の結果を考慮して設定する。また、終了時には、抗パーキンソン病薬の急な中止は悪性症候群を招く可能性があるため治験薬であっても漸減法をとった方が安全だろう。なお、Phase II 試験終了後に漸減を行わず、実薬群に対して約一年程度継続投与を続ける長期忍容性試験に移行し、長期投与時の有効性、安全性を評価することも多い。パーキンソン病治療薬は服用期間が長くなるため、長期忍容性の確認は必ず求められる。

なお、ほとんどのパーキンソン病治療薬の目的とするところはQOL改善である。後術するUPDRS等の定量的な評価項目を可能な限り用いるのは当然だが、それでも評価対象や評価者、外部要因の影響が大きく、適切なPOCを得ることは必ずしも容易ではない。Phase IIのEarly stageにおいて、小さな試験を複数行い、様々な影響因子を検討して、最も適切なPOCを設定すること

が重要である。

### (3) Phase III 試験

Phase III 試験で有効性と安全性が確認されたものについて Phase III を行う。患者群は大体 300 名程度であることが多い。最近ではプラセボ群と至適用量まで漸増した実薬群との比較ではなく、実薬を漸増後に用量を固定し、複数群とプラセボ群との比較を行う用量反応試験が用いられる方向にある。この段階ではより多くの患者に対して、長期投与の安全性、有効性が検討されるが、特に進行期パーキンソン病患者は症状に変動が大きく、漸増試験の時など、何をもって漸増基準とするか、どういった有害事象が出現した場合に漸減するか、中止基準は何かということについて、起こりうるケースや今まで起きたケースなどから検討を重ねて、予め対応手順を詳細に決めておくことが大事である。

## 2.2 評価項目

### (1) 有効性評価項目

有効性評価項目で最も良く使われるのは、臨床においてもパーキンソン病の病状評価に使用される UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) であり、これは精神機能、行動、および気分に関する Part I、日常生活動作に関する Part II、運動能力検査に関する Part III、治療の合併症に関する Part IV の四部構成となっているが、その中でも、Part III の運動能力検査が、患者にとっても QOL に直結し、かつ薬剤の効果が出やすい部分であるので、しばしば主要評価項目とされる。Part III 以外では Part II も治療によりわりあい変化しやすい。逆に治療の合併症の程度を表す Part IV は有効性よりも安全性評価項目に近いので、有効性の評価項目に含めないことも多い。

また、進行期パーキンソン病患者群を対象とした場合は、On 時間（薬剤が効いている時間）と Off 時間（薬剤の効果が切れている時間）の変化を評価する場合もある。この場合は定量的に評価するためには患者に症状日誌を記載してもらう必要がある。症状日誌は記載方法の練習に 1 ヶ月ほどはかかることに加え、被験者の負担も大きい。

これ以外に有効性の評価項目としてよく使用されるのが、Parkinson 病の重症度分類である改訂版 Hoehn & yahr 重症度分類の変化や、運動合併症であるジスキネジアの出現時間の変化などである。ジスキネジアの出現時間は前述の症状日誌の記載を必要とする。

また「UPDRS Part III で 20% 以上の点数の改善を認めた被験者」などとレスポンスの定義をしておき、その割合を評価項目として、異なる用量群で群間比較することもしばしば行われる。

### (2) 安全性評価項目

症状、バイタルサイン、心電図や臨床検査値など、一般的な治験の際の安全性評価に準じたものと、治験薬特有のものを評価する。安全性評価としては JCOG の有害事象共通用語基準などの使用することもある。治験薬特有の症状について、例えばドパミンアゴニストの場合は、血圧低下や起立性低血圧の悪化が認められやすいと報告されているため評価が必要である。消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、便秘）や精神神経症状（幻覚・興奮、妄想、睡眠障害）などが比較的多いが、これらは原病によっても出やすい症状なので注意を要する。また、特にプラセボを設定しない場合、試験期間が長期間になると、出現した症状が病状の進行によるものなのか、薬剤の副作用によるものなのかの評価は難しく、治験担当医師との緊密な連絡で個々に検討しなければならない。また副作用と認められるものについて治験期間を通じて評価を行うことで、「慣れ」などが生じるかどうかを見ることは重要である。

## 3 国際共同治験のトレンド

これまでは海外で承認をとった薬剤について治験を改めて日本でやり直しており、ドラッグラグの大きかったパーキンソン病領域だが、最近ではいくつかの国際共同治験が始まっており、これは日本でも各医療機関での治験実施体制が整い、現実的に国際共同治験を受け入れることが可能になってきていることを表している。以前は「質が低い、遅い、高い」治験後進国などと呼ばれていたが、近年では質が高く、症例登録も早く、更に 1 症例あたりの値段についても米国と比べて高いことはない。

特に質については日本人の几帳面で正確に処理できる能力の高さから、「海外で差がつかなくても日本で有効性を示せる」という結果も多くなっている。治験薬の開発のために Phase I や早期 Phase II を行う場合は日本を最初にすることも考慮すべき状況が出現している。

国際共同治験計画を作る際に、悩ましいのは日本国内と海外で、薬剤の用量設定が違うということである。例えば進行期パーキンソン病患者に使用する L-ドーパの量について日本では大体 400mg のところ、海外では平均 700mg 程度使用していたりする。こうなると当然、患者が呈するジスキネジアの程度にも差が出てくる。このように併用薬の使用量が違うことが治験において有害事象のスペクトラムに影響を与える可能性は十分にあるため、よく分析しなければならない。ところで治験薬自体の用量設定に差が必要な場合には、大体用量幅を一つ分増やす、または減らすことで対応できることが多いようだ。

効果や有害事象など何でも話せるような医師と患者との信頼関係がより重要な意味をもつ。日本では国民皆保険制度の恩恵で患者の受診回数が多いために信頼関係は築きやすく、また医師はより詳細な変化を捉えることができるので、患者の特性をつかんだ試験を行うことができる。パーキンソン病の新薬開発の際には早期に治験を日本で行い、適切な POC を設定して世界展開する計画を勧めている。

なお当薬理センターではパーキンソン病以外の疾患についても、症例や健常人における薬物動態や有害事象を、その分野の臨床試験の専門医が担当し、最も適切な POC を設定するとともに、健常時及び疾患特異的な薬物動態を明らかにして新規治療薬の開発を行っている。また医療機器の開発においてはプロトコル作成にも全面的に支援している。開発に関する相談には常に応じているので、何かあれば是非連絡を頂ければ幸いである。

#### 4 おわりに

本稿ではパーキンソン病治療薬開発に際した一般的な開発計画の概要について簡単な要約を行った。はじめに触れたように、パーキンソン病治療薬には、現在のところ変性を止めるような根治的な薬効をもつものはなく基本的には対症療法になるが、進行期のパーキンソン病で、日中 3 時間毎に内服してもまだパーキンソン症状が出現する患者や、全身が固縮してしまいほぼベッド上に寝たきりになっている患者、嚥下障害があり肺炎を繰り返して衰弱している患者など、現行の治療ではコントロールが出来ない症例に遭遇することも多く、新しい治療選択肢があるならば是非挑戦したいと患者だけでなく、医師も感じている。医師の開発に対するモチベーションは高い分野だと言える。

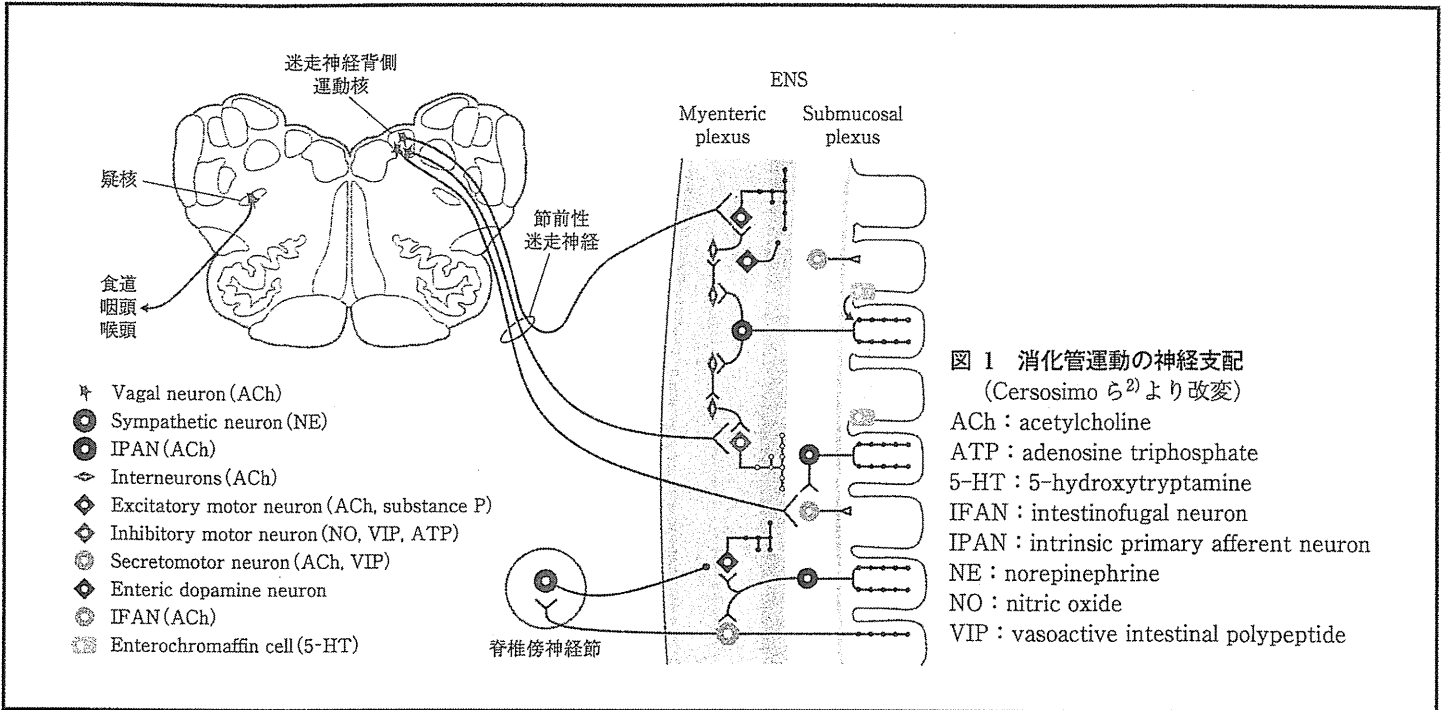
また、国際共同治験における日本の治験遂行能力の高さについて触れたが、別の視点から見ても日本の強みがある。パーキンソン病患者の症状は自覚症状が多く、運動症状であっても本人の体調や気分などで変化があるということはプラセボ対照試験のプラセボ群の評価でもはっきりと示されているが、だからこそ治験の際には、



# ドパミン 消化管運動

西川 典子 にし かわ のり こ 愛媛大学医学部附属病院  
薬物療法・神経内科講師

野元 正弘 の もと まさ ひろ 愛媛大学教授  
薬物療法・神経内科



ドパミン Dopamine (3,4-dihydroxyphenylethylamine, 以下 DA) は、中枢神経系においても末梢神経系においても重要な働きをしている神経伝達物質である。中枢神経系においては主に Parkinson's disease や schizophrenia の病態において研究がなされてきた。末梢神経系における DA の神経支配、特に胃腸に関する DA の働きについて言及している文献は少なく、明らかになっていないことも多い。

ヒトの尿中 DA 代謝物の量はかなり多く、そのうち半量が末梢由来とされ、末梢 DA は腸管、脾臓、膵臓に多く含有される<sup>1)</sup>。実際、腸管の運動障害に対して抗 DA 薬がしばしば用いられ、特に functional dyspepsia や嘔気嘔吐症に対して有効である。オピオイド受容体と同様に、消化管の DA 受容体も DA 神経作用薬が臨床応用されるようになり、受容体の存在や機能が注目され研究されている。

末梢臓器の DA 受容体には、血管平滑筋に存在する D<sub>1</sub>受容体と自律神経終末に存在する D<sub>2</sub>受容体の2種類がある。D<sub>1</sub>受容体は GTP 結合蛋白と複合体を形成し、アデニル酸シクラーゼを活性化して細胞内 cyclic AMP を増加させる。主に血管平滑筋に存在し腎血管や内臓血管を拡張する作用を有する。D<sub>2</sub>受容体は交感神経からのノルエピネフリン遊離や、副交感神経からのアセチルコリン acetylcholine (以下、ACh) 遊離を抑制する

シナプス前受容体である。

## 消化管運動と DA

消化管運動、すなわち消化管平滑筋の収縮運動は、腸管内在性神経系 (enteric nervous system, ENS) と外来性神経の二重支配により制御されている。

外来性神経系は自律神経支配であり、迷走神経背側核や疑核よりの副交感神経線維と脊椎傍神経節からの交感神経線維によって支配を受ける (図1)<sup>2)</sup>。

内在性神経系には、粘膜下神経叢 submucosal plexus (マイスナー神経叢 Meissner's plexus) と筋層間神経叢 myenteric plexus (アウエルバッハ神経叢 Auerbach's plexus) が含まれ、数多くの神経と神経伝達物質が存在する。ENS のニューロンには、内在性感覚ニューロンや介在ニューロン、運動ニューロンがあり、DA ニューロンも ENS に存在する。

DA は胃 (胃底および幽門) と下部食道の括約筋において、平滑筋内に存在する D<sub>2</sub>受容体を介して、直接的に筋弛緩させる作用を有する。

さらに、DA は presynaptic D<sub>2</sub>受容体の活性化を介してコリン作動性運動ニューロンからの ACh の遊離を抑制する作用を有する (図2)<sup>3)</sup>。

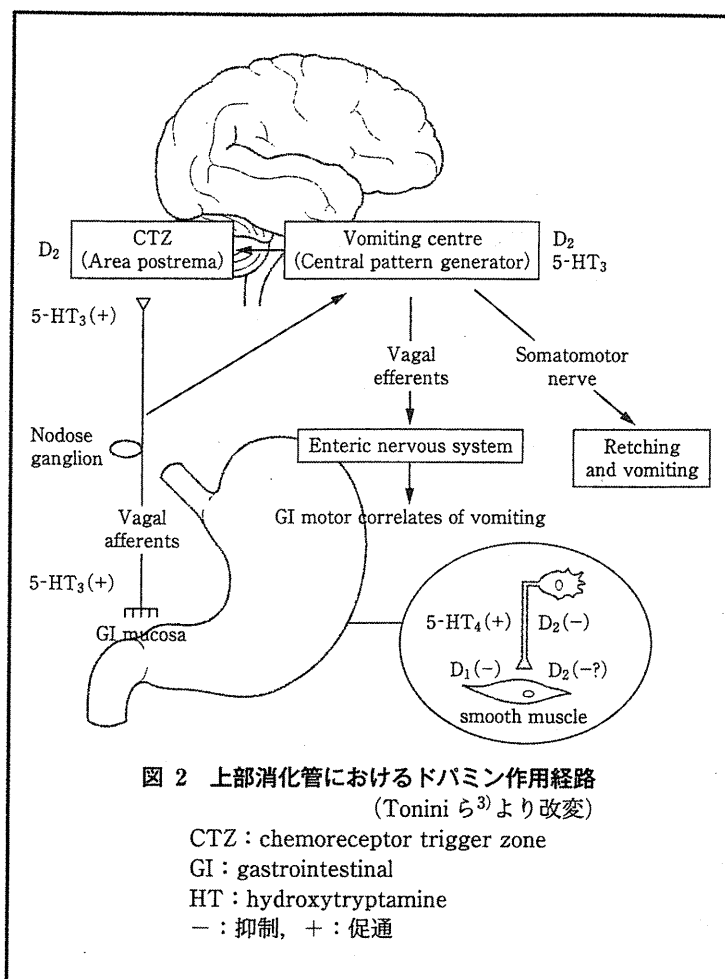


図2 上部消化管におけるドパミン作用経路 (Toniniら<sup>3)</sup>より改変)

CTZ : chemoreceptor trigger zone  
 GI : gastrointestinal  
 HT : hydroxytryptamine  
 - : 抑制, + : 促進

### D<sub>2</sub>受容体拮抗薬

DAの消化管平滑筋弛緩作用やACh遊離抑制作用は、D<sub>2</sub>受容体拮抗薬により妨げられる。

D<sub>2</sub>受容体は、中枢ではchemoreceptor trigger zone (CTZ)に存在し、末梢では主に消化管内在の腸ニューロンと平滑筋細胞に存在する。消化管においてはD<sub>2</sub>受容体は主に胃と十二指腸に存在するため、D<sub>2</sub>受容体拮抗薬は上部消化管への選択性が高い。

CTZは延髄第四脳室底付近に存在する化学受容器引金帯であり、ここにはD<sub>2</sub>受容体とセロトニン5-hydroxytryptamine-3(5-HT<sub>3</sub>)受容体、ムスカリンM<sub>1</sub>受容体が存在する。CTZは血液脳関門(blood brain barrier, 以下BBB)に保護されておらず様々な刺激にさらされているが、これらの受容体への刺激により、嘔吐中枢を経て嘔吐が惹起される。

D<sub>2</sub>受容体拮抗薬は、CTZに作用して制吐作用が得られるうえ、末梢性抗DA作用によりAChの遊離を促進し、消化管蠕動運動を亢進させ消化管機能不全を改善する効果を有する。代表的なD<sub>2</sub>受容体拮抗薬として、sulpirideやdomperidone, metoclopramide, itoprideなどがある。

Sulpiride, metoclopramide, itoprideはbenzamide系薬剤で

### D<sub>2</sub>受容体拮抗薬

	D <sub>2</sub> 拮抗	5-HT <sub>4</sub> 作動 5-HT <sub>3</sub> 拮抗	ChE 阻害	錐体外路 症状
Benzamide系				
Sulpiride	+	-	-	++
Metoclopramide	+	+	-	+
Itopride	+	-	+	±
Butyrophenone系				
Domperidone	+	-	-	±

あり、domperidoneはbutyrophenone系薬剤である。

Sulpirideは抗精神病効果、抗うつ効果を認めるが、眠気や鎮静効果は少ない。また、ストレス性胃潰瘍にも有効であり<sup>4)</sup>、食欲が亢進しやすく体重が増加する。

Metoclopramideは臨床治験において初めて消化管運動亢進作用が確認された薬剤である<sup>5)</sup>。D<sub>2</sub>受容体拮抗作用の他にも5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗作用と5-HT<sub>4</sub>受容体作動作用やムスカリン受容体拮抗作用をあわせもつ。これらの作用によりdiabetic gastroparesisに有効であることが示されている<sup>6)</sup>。

Sulpiride, metoclopramideはBBBを通過しやすいため、drug induced parkinsonismやtardive dyskinesiaをきたしやすい。そのため、Parkinson病患者や高齢者では投薬しづらい面がある。一方、domperidoneはBBBを通過しにくいため中枢への作用が少なく、小児やPD患者において使用できる。実際domperidoneは抗PD薬の悪心・嘔吐にも有効のため、PD患者ではPD治療薬と併用して内服していることが多い。さらに、domperidoneの併用により治療薬のbioavailabilityが増加するメリットもある<sup>7)</sup>。

### 文 献

- 1) Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3864-71.
- 2) Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract : implications for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 1065-75.
- 3) Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article : clinical implications of enteric and central D<sub>2</sub> receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 379-90.
- 4) Desai JK, Parmar NS. Gastric and duodenal anti-ulcer activity of sulpiride, a dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist, in rats. *Agents Actions.* 1994; 42: 149-53.
- 5) Sanger GJ, King FD. From metoclopramide to selective gut motility stimulants and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Drug Des Deliv.* 1988; 3: 273-95.
- 6) Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010; 5: 653-62.
- 7) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, et al. Pharmacokinetic characteristics of agents applied in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006; 253: 53-9.

ウイン・テリー・チョウ

Win Thiri Kyaw

西川 典子 野元 正弘

Noriko Nishikawa

Masahiro Nomoto

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科

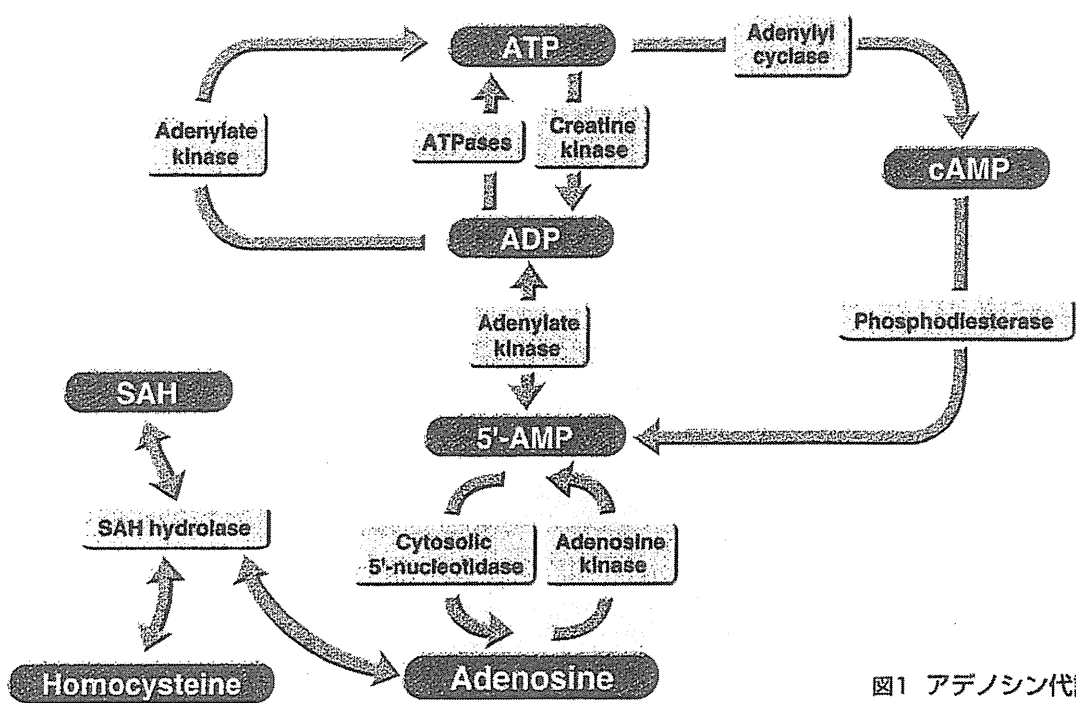


図1 アデノシン代謝

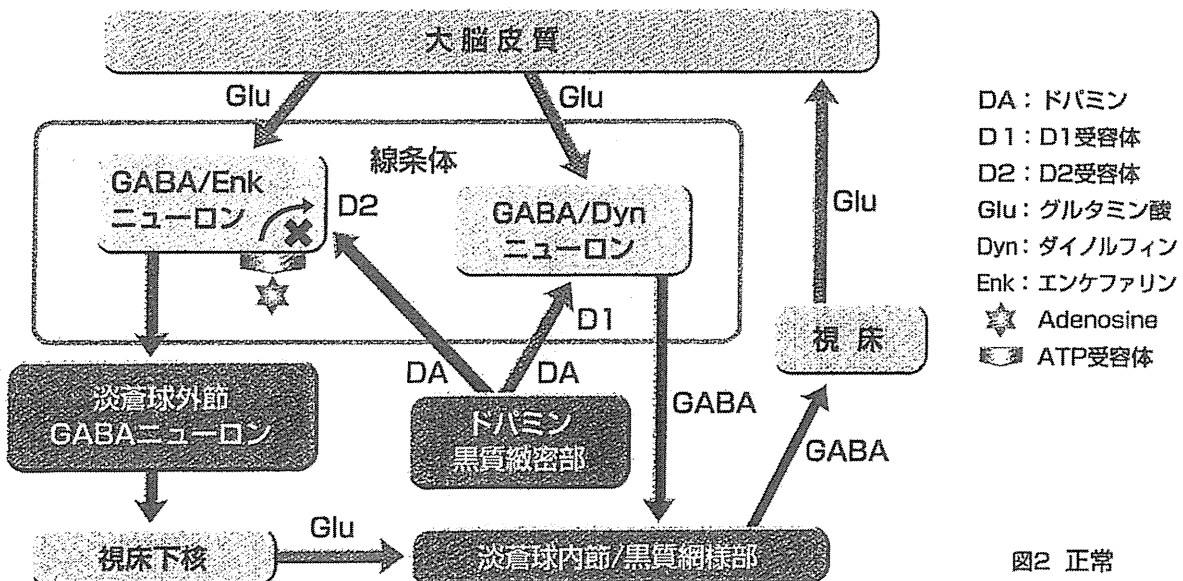


図2 正常

# ATP受容体とパーキンソン病

パーキンソン病 (PD) では黒質から線条体へ投射するドパミン神経が変性し、GABA/Enkニューロンに対する抑制的入力が増加する。一方、アデノシンはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を介して GABA/Enk ニューロンから淡蒼球外節への出力を高めている。この A<sub>2A</sub> 受容体に対する拮抗薬を用いて GABA/Enk ニューロンを抑制的に制御することにより、PD の症状を改善する新たな治療薬が開発されている。

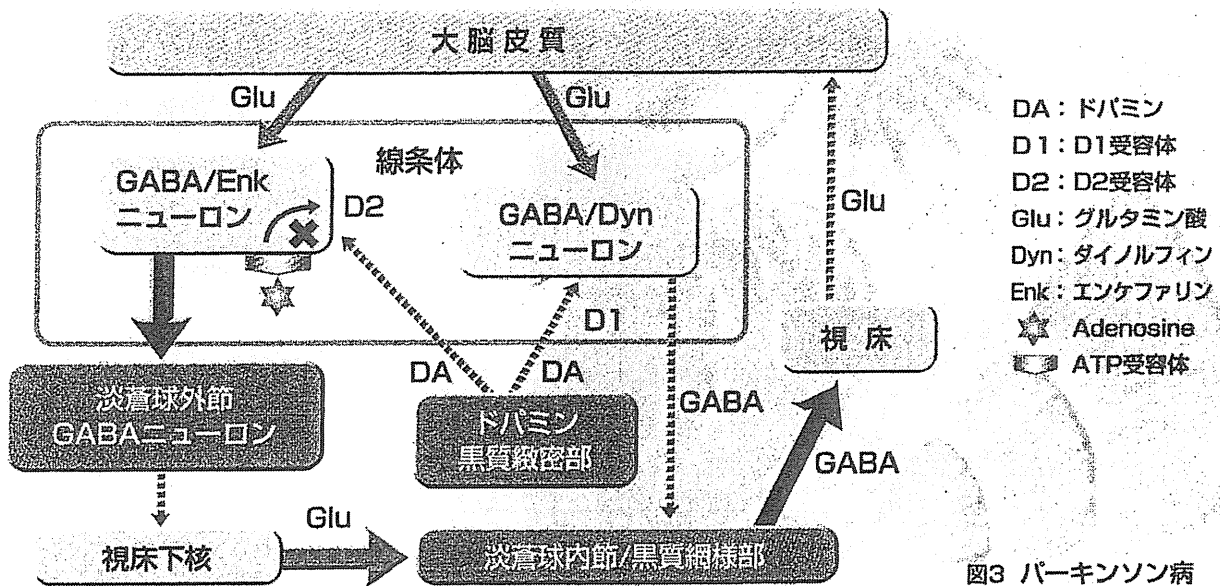


図3 パーキンソン病

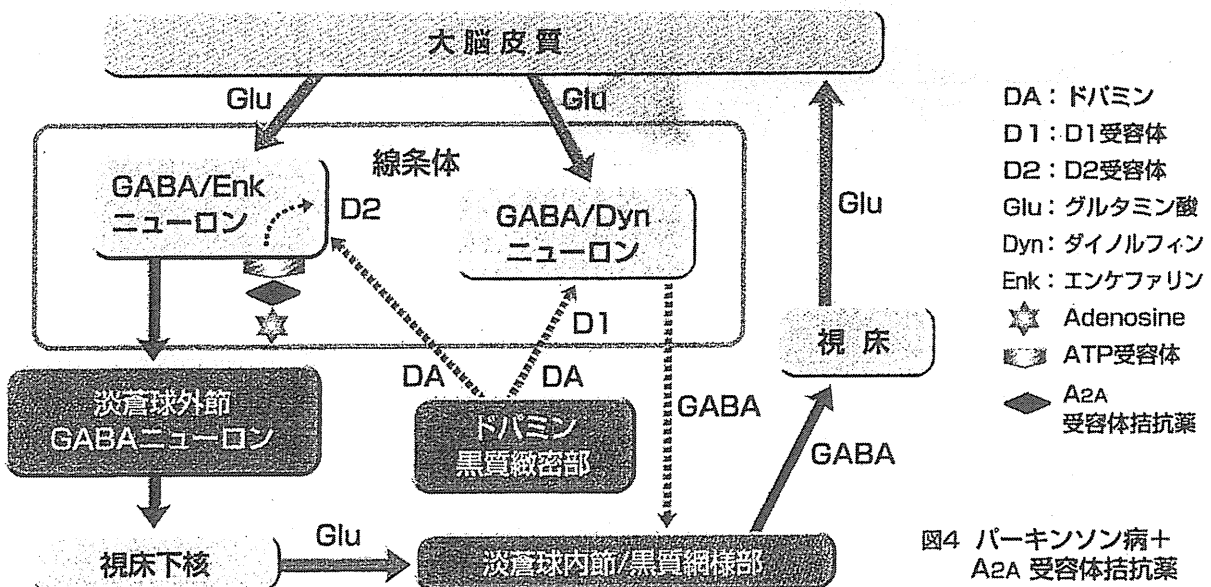


図4 パーキンソン病 + A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬