

レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬

トレリーフ®開発物語

大日本住友製薬株式会社 開発統括部 白倉健史

■レボドパ賦活型パーキンソン病治療薬トレリーフ®

トレリーフ® (TRERIEF®) は大日本住友製薬が創製したベンズイソキサゾール系化合物であるゾニサミドを有効成分とするパーキンソン病治療薬であり、2009年1月に承認された。トレリーフ®は「TREMOR (振戦)」、「TREAD (歩行)」に由来する「TRE」と「RELIEF (軽減)」に由来する「RIEF」を合わせた造語であり、パーキンソン病の特徴的な症状である運動症状を軽減、緩和し治療に貢献できることを期待して命名した。

なお、トレリーフ®と同じゾニサミドを有効成分とする抗てんかん薬エクセグラン®は1989年に発売され、海外でも抗てんかん薬として36カ国で承認されているが、効能・効果、用法・用量が異なっている。

■パーキンソン病の治療

パーキンソン病は黒質ドパミン神経細胞の変性脱落により、線条体でドパミンが欠乏することが主な原因で発症する進行性の神経変性疾患である。神経変性疾患の中ではアルツハイマー病に次いで罹患率が高く、また、中年期以降に好発する疾患であることからパーキンソン病の患者数は今後の高齢化とともに増加すると考えられる。パーキンソン病の主な症状は線条体におけるドパミンの欠乏にともなう運動機能障害であり、病態の進行と共に患者のQuality of Life (QOL) は低下する。

パーキンソン病の治療は、黒質ドパミン神経細胞の変性脱落の原因がまだ解明されていないため、欠乏したドパミンの機能を補う対症療法としての薬物治療が中心となっている。進行期パーキンソン病患者の治療では、レボドパ製剤に加え他の抗パーキンソン病薬を薬剤の特徴や患者の病態に合わせて追加投与している。

■開発のきっかけ

パーキンソン病に対するトレリーフ®の開発のきっかけは、村田美穂先生（東京大学附属病院、現国立精神・神経センター病院）がパーキンソン病患者（レボドパ製剤治療例）に併発したけいれん発作の治療にエクセグラン®を投与したところ、けいれん発作の消失とともにパーキンソン病症状の改善を認めたことである。この患者は全般に介助が必要であったが、ほぼ完全に日常生活が自立するまでに改善した¹⁾。この結果を受け、ゾニサミドの抗パーキンソン病効果を確認するための臨床研究¹⁾が実施された。臨床研究では同意が得られたパーキンソン病患者9例（全例レボドパ製剤治療例、改訂 Hoehn & Yahr 重症度：2-5）にゾニサミド50-200mgを1日1回経口投与した。その結果、レボドパ製剤が奏功していない2例を除く7例でOFF時間（抗パーキンソン病薬が効いておらず動きにくい時間）が短縮した。さらに Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part II（日常生活動作の指標）のON時およびOFF時、UPDRS Part III（運動能力の指標）ともにスコアが改善した。

また、ゾニサミドには正常ラットの線条体組織中およびその細胞外液中のドパミンを増加させる作用があること、さらにはその作用機序としてチロシン水酸化酵素活性の亢進および比較的弱いMAO-B活性阻害作用が関与している可能性が報告されていた²⁾。

■アンメット・メディカル・ニーズを捉えた臨床試験

前述のとおり、パーキンソン病患者の治療は、レボドパ製剤に加え他の抗パーキンソン病薬を薬剤の特徴や患者の病態に合わせて追加投与している。しかしながら、複数の抗パーキンソン病薬による治療を受けていても、なお十分な効果が得られていない

患者がいる。先の臨床研究では2-4剤の抗パーキンソン病薬が併用されていたことから、トレリーフ®は種々の抗パーキンソン病薬で治療を受けている患者にも有効であると考え、臨床試験は治療で使用している抗パーキンソン病薬の併用制限を行わずに実施した。

第Ⅱ相試験(プラセボ, 50mg, 100mg, 200mg)では50mg群のみがプラセボ群に比しUPDRS PartⅢを有意に改善させ、引き続き実施した後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験(プラセボ, 25mg, 50mg, 100mg)では25mg群および50mg群がプラセボ群に比しUPDRS PartⅢを有意に改善させた。また、第Ⅲ相試験(プラセボ, 25mg, 50mg)では25mg群のみがプラセボ群に比しUPDRS PartⅢを有意に改善させた。プラセボ対照二重盲検比較試験(第Ⅱ相試験, 後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験, 第Ⅲ相試験)では平均3剤の抗パーキンソン病薬が併用されており、トレリーフ®は種々の抗パーキンソン病薬で治療を受けている患者にも効果を発揮することが示唆された。また、第Ⅲ相試験では副次的評価項目と設定したOFF時のUPDRS PartⅡ合計スコア(日常生活動作を評価する指標)に関して、25mg群はプラセボ群に比し有意に改善した。また、プラセボ対照二重盲検比較試験における承認用量であるトレリーフ® 25mg群の副作用発現率は35.9% (51/142)であり、プラセボ群34.8% (62/178)とほぼ同程度であった。

以上の主要評価項目と設定したUPDRS PartⅢの臨床試験結果から本剤の承認用量は25mgとなった。

■未解明の作用機序に対する新たな展開の期待

トレリーフ®の作用機序は完全には解明されていない。しかしながら、B型モノアミン酸化酵素(MAO-B)によるドパミン代謝の抑制と、標的分子は不明であるがドパミン放出促進の両者(図1)によるレボドパ投与時線条体細胞外液中ドパミンレベル上昇の増強作用に基づくものと推定される。

ゾニサミドの抗パーキンソン病作用については、村田先生が主任研究者となり厚生労働省難治性疾患克服事業「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」³⁾において様々な角度から検討されており、2006年度からは「新規抗パーキンソン病ゾニサミド神経保護作用に関する研究班」⁴⁾として神経保護作用に関する検討もされている。

ゾニサミドを有効成分とするトレリーフ®の新たな展開に期待したい。

■おわりに

トレリーフ®の臨床試験では約800名の日本人パーキンソン病患者のデータを集積し、開発開始から約8年の歳月をかけて承認された。パーキンソン病患者の治療満足度は約30%と高くはない⁵⁾。トレリーフ®は運動機能の改善およびOFF時の日常生活動作の改善に加え、従来の薬物治療において効果不十分な患者に追加投与することで効果を発揮したことから、パーキンソン病治療において新たな選択肢を提供でき、治療満足度を向上させることができる薬剤であると考えている。

日本人のデータに基づいた日本発の抗パーキンソン病薬トレリーフ®がパーキンソン病患者の治療に貢献できることを願っている。

[文献]

- 1) Murata M et al. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neuroscience Research* 2001 ; 41 : 397-9 .
- 2) Okada M et al. Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Research* 1995 ; 22 : 193-205.
- 3) 村田美穂. 厚生労働省科学研究費補助金 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15-17年度総合研究報告書. 2006年3月
- 4) 村田美穂. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班 平成18年度 総括・分担報告書. 2007年3月
- 5) 政策創薬総合研究事業 平成18年度 国内基盤技術調査報告書-2015年の医療ニーズの展望Ⅱ (分析編) -

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²⁾)

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。

