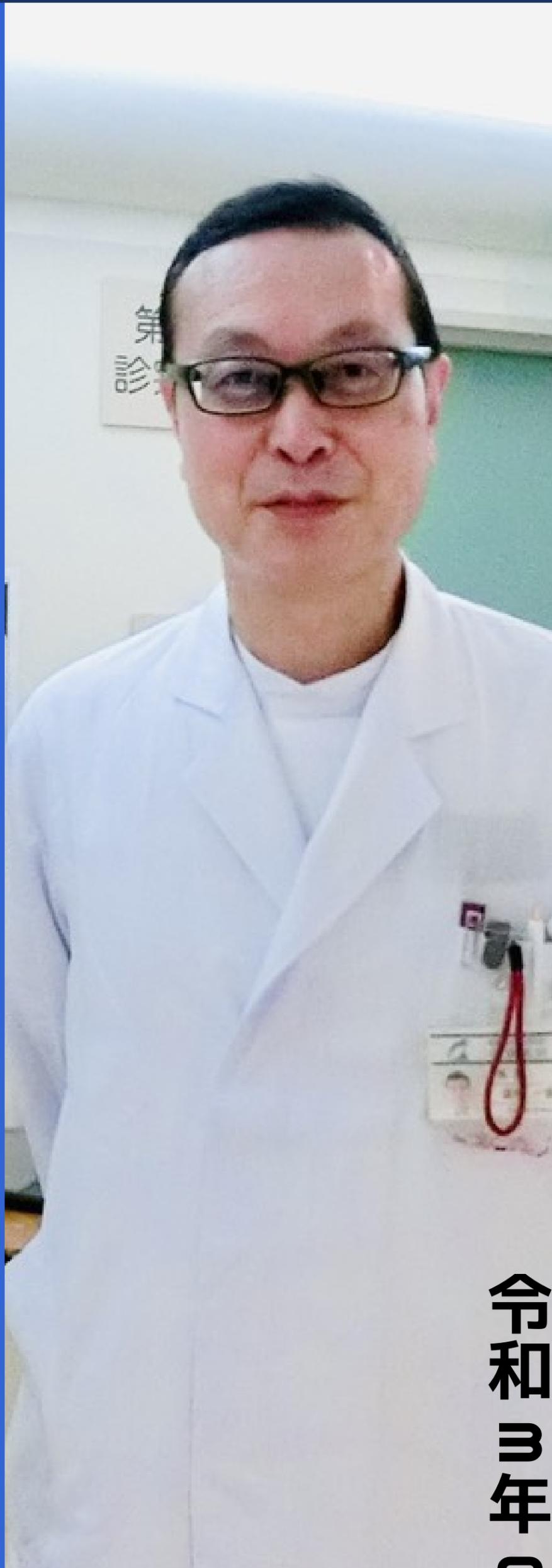


パーキンの集い

新しい治療

第10回



令和3年8月吉日

講師



白井病院
脳神経内科
奥村 一哉 先生

※今回のパーキンの集いは動画配信です。



新しい パーキンソン病治療

概要

- 近年認められた治療薬及び治療法の紹介
- 日本では未承認だが、欧米諸国で使われている薬剤の紹介
- 抗パーキンソン病薬の作用機序の紹介



新しく承認 抗パーキンソン病薬

ここ3年の間に使えるようになった新薬剤としては、ドパミン刺激薬のハルロピテープ、MAOB阻害薬のアジレクト、エクフィナ、COMT阻害薬のオンジェンティスがあります。

①ハルロピテープ

ハルロピテープはドパミンと同じように作用する薬剤で、ロピニロール・レキップのような貼り薬です。貼るロピニロールということでハルロピとなったようです。薬効は先行品のニュープロパッチとほぼ同等です。ニュープロパッチと比べかぶれにくいのですが、剥がした場合、ニュープロパッチと比べてその作用が切れるまでの時間が少し長いので、精神的に安定している場合は、使いやすい薬剤となりますが、幻覚が酷い場合や、気分的な変動の強い場合等では、剥がすことを前提として使用することがあります。そこに関しては、ニュープロパッチと比べて使いにくい薬剤となります。

(ドパミン刺激薬)

内服では、プラミペキソール錠、その徐放剤のプラミペキソールLA錠、レキップ錠、レキップ錠の徐放剤のロピニロール徐放剤などがあります。徐放剤とは、吸収を遅くする剤型にすることで、効果を長く、多くの場合1日以上続くようにしたものです。

1枚入
ハルロピテープ
32mg HARUP

1枚中 ロピニロール塩酸塩 32mg
・医師の指示に従いご使用ください
・使い方の説明書をご覧ください
・処方された患者さん以外は使用しないでください

32mg

② アジレクト・エクフィナ



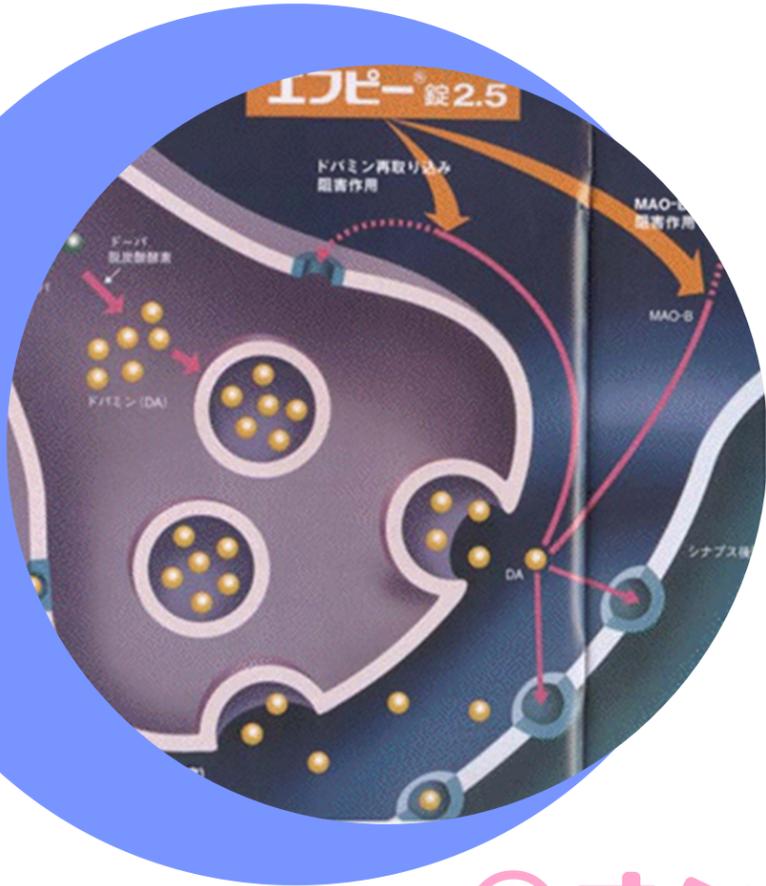
次はMAOB阻害薬のアジレクト，エクフィナです。

MAOB阻害薬とはモノアミン酸化酵素B阻害薬のことですが，神経細胞内で，ドパミンが代謝されないようにする薬剤となります。

先行品としては，エフピーがあります，アジレクトもエクフィナもエフピーと比べて1日1回服用でいいという利点があります。

まだ，使い慣れていないのでアジレクトとエクフィナの使い分けは出来ていません。

(MAOB阻害薬)



これは先行薬品のエフピーの作用を図示したものです。レボドパがドパミンに代謝され、シナプス小胞という貯蔵庫に貯められ、放出されて、ドパミン受容体にくっついて、神経作用を来します。その後、ドパミンは一部は代謝され、一部は再取り込みされて、再利用されます。MAOB阻害薬は、そのドパミンの代謝を阻害し、シナプス間隙でのドパミン濃度を増やす作用が中心となります。つまり、ドパミン濃度が増えることになり、取り込み阻害作用は、あまりないようです。



③ オンジェンティス

三つ目はCOMT阻害薬のオンジェンティスです。先行品は，エンタカポン・コムタンなどがあります。COMT阻害薬は，脳内ではない脳以外の体内で，レボドパを代謝させないようにする薬剤です。通常では血液脳関門というものがあるために，多くの薬剤は，脳内に入れません。ドパミンも血液脳関門があるために，脳内には入れません。この部分においては，オンジェンティスは有効です。

(MAOB阻害薬)

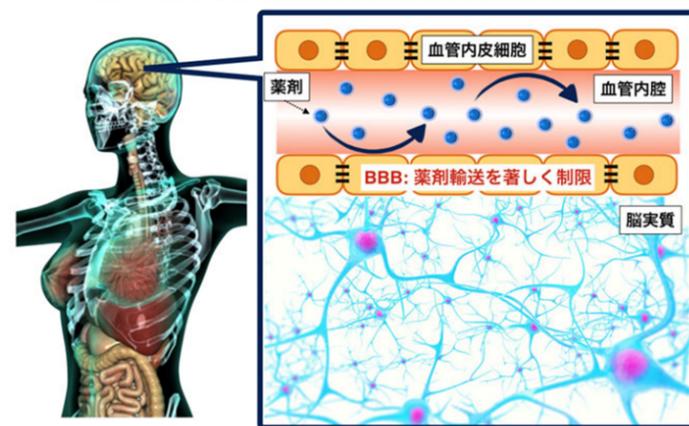
右の図が血液脳関門，ブラッドブレインバリアーというものです。BBBとよばれることもあります。

少し難しいかもしれませんが，神経系と血液は，直接ふれあわないようになっています。血液脳関門はいわば，神経系の門番の様な役割になります。血液中には，神経系に栄養分となるものと害を及ぼすものが含まれているので，その栄養分となるものだけを脳内に取り入れる機構と考えてください。

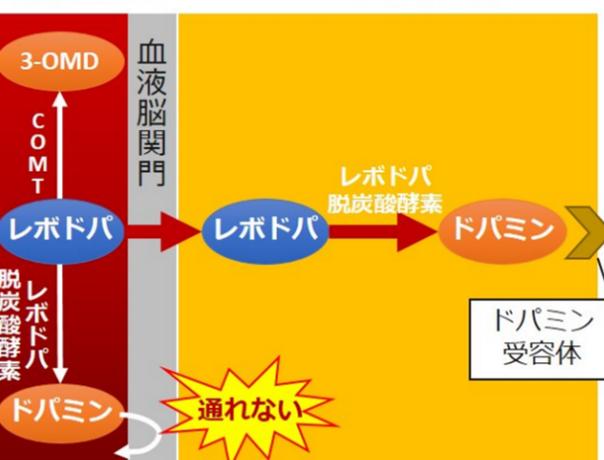
神経系に有用なものを通し，有害なものは通さないものです。COMT阻害薬は，体内・血管内でレボドパが代謝されないようにしている薬剤です。

血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB)

循環血液と脳神経系の薬剤輸送を著しく制限するバリア



血管 [体内] 中枢 [脳内]



左図では，レボドパをドパミンに代謝するレボドパ脱炭酸酵素です。これを阻害するレボドパ脱炭酸酵素阻害薬は，殆どの方が飲んでいて，メネシットやマドパーの中に含まれています。尚，スタレボを飲まれている方も居られるかと思いますが，スタレボは，レボドパとレボドパ脱炭酸酵素阻害薬とCOMT阻害薬の合剤です。代謝を阻害するため，血中レボドパの量が減りにくくなります。ドパミンは，血液脳関門を通れません。

新しい治療法

MRガイド下集束超音波治療 (FUS)



2020年9月にMRIガイド下収束超音波治療, FUSがパーキンソン病に対して保険適応となりました。大阪では、彩都友誼会病院と北野病院にあります。もし治療を希望されるのであれば、紹介させていただきます。

患者は2枚目の図の様なヘルメットのようなものをかぶってMRIの中に入ります。このヘルメットの中には、超音波を出す装置が1024個あって、一点にむけて超音波を集積させることにより、熱を出してその神経細胞を

焼きます。また、熱を出さないようにするためヘルメットの中は水冷式となっています。

利点としては、入院期間が2泊程度と短く、低侵襲的です。

MRIで実際にリアルタイムに、脳内局所の温度変化をモニタリングしながら超音波の出力を調整できます。

また、1MM以内の精度で目的部位への超音波照射が可能です。

難点としては、頭部の全剃毛が必要になります。つるつるにしないとイケないです。

日本人の頭蓋骨の特性から超音波が十分到達しない例があるのですが、最近では、前もって判るようです。

片側の治療に3~6時間程度かかります。熱が発生するので、冷やしながらか超音波を照射します。

専門の技術スタッフチームが常駐している必要があります。

頭蓋内中心部の数MMの大きさの部位への照射に限られます。

この事は、パーキンソン病の治療というより脳腫瘍の治療に関係することです。

新しい治療薬

現在治験中のパーキンソン病治療薬

P3	ABBV-951 (レボドパ・カルビドパ持続皮下注製剤)	アッヴィ
P2	KDT-3594 (経口ドパミン刺激薬)	キッセイ
P2	KW-6356 (経口アデノシンA2阻害薬)	協和キリン
P2	VENGLUSTAT (GBA遺伝子変異治療薬)	サノフィ
P1/2	他家iPS細胞由来ドパミン産生細胞移植	大日本住友・京都大学
P1	RG7935-PRASINEZUMAB (抗Aβヌクレイオンモノクローナル抗体)	中外・オシユ, PROTHENA

これは、日本国内において、パーキンソン病治療の現在治験中の薬剤及び外科治療です。P3とはフェイズ3, P1とはフェイズ1の事になります。

治験とは



治験とは、フェイズ1から2, 3へとすすんでいきます。フェイズ3で有効と認められれば、保険適応とされ、通常診療で使えるようになります。

第一相試験

第一相試験, フェイズ1とよばれますが, この試験では, 少人数の健康な成人志願者あるいは患者に対して, ごく少量から少しずつ「治験薬」の投与量を増やしていき, 安全性を調べます。

また, 「治験薬」がどの位体内に吸収され, どの位の時間でどの様に体外に排出されるかも調べます。



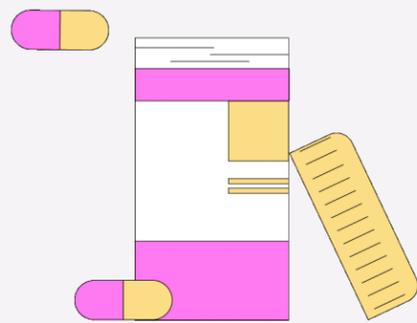
第三相試験

第三相試験, フェイズ3では, 多数の患者に「治験薬」を使ってもらいます。プラセボという全く効果のない薬剤（偽薬）と「治験薬」を比べより多数の患者について, 効果や安全性を最終的に確認します, 多くの場合, ダブルブラインドといって, プラセボと治験薬どちらを使っているか, 治験医にも患者にも判らない形で, 効果をみます。

ここで, 治験薬投与群がプラセボ投与群に比べて有効と判断されれば, 認可の方向へ進みます。

第二相試験

第二相試験, フェイズ2では, 少数の患者に「治験薬」を使ってもらいます。効果が期待できそうな少数の患者について, 本当に病気を治す効果があるのか, どのような効き方をするのか, 副作用はどの程度か, また, どの程度の量や使い方が良いかなどを調べます。



フェイズ3の薬剤から順に説明していきます。



レボドパ・カルビドパ持続皮下注射剤

P3 ABBV-951 アツヴィ

レボドパ・カルビドパ持続皮下注射剤ですが、胃ろうを作って、空腸に薬剤を持続投与するデュオドーパを胃ろうも作らず、皮下に直接持続投与する形となります。或いは、メネシットを持続皮下投与するイメージでしょうか。メネシットとはレボドパ・カルビドパ合剤です。

写真を調べましたが、見つけることが出来ませんでした、おそらく注入器や薬剤合成に特許等があり、治験中のため、オープンに出来ないのでしょうか。大人の事情で（笑）

因みにアツヴィというメーカーはデュオドーパを販売しているメーカーです。もしこの薬剤が使えるようになると、えん下障害を来たし、誤えん性肺炎を起こしている方もレボドパ治療が出来ることになるので、私自身は期待しています。

経口ドパミン刺激薬

P2 KDT-3594 キッセイ

経口ドパミン刺激薬です。

ドパミン刺激薬とは、ドパミンと同じように作用する薬剤です、ハルロピテープのところで、ドパミン刺激薬については、説明しましたね。

経口アデノシンA2阻害薬

P2 KW-6356 協和キリン

経口アデノシンA2阻害薬です。

アデノシンA2受容体を阻害することで、ドパミン系以外の系から運動障害を改善させる作用が

あります。尚、パーキンソン病の発症を抑制するカフェインにもこのアデノシンA2阻害作用が

あるようです。

先行品は、ノウリアストですが、この開発に

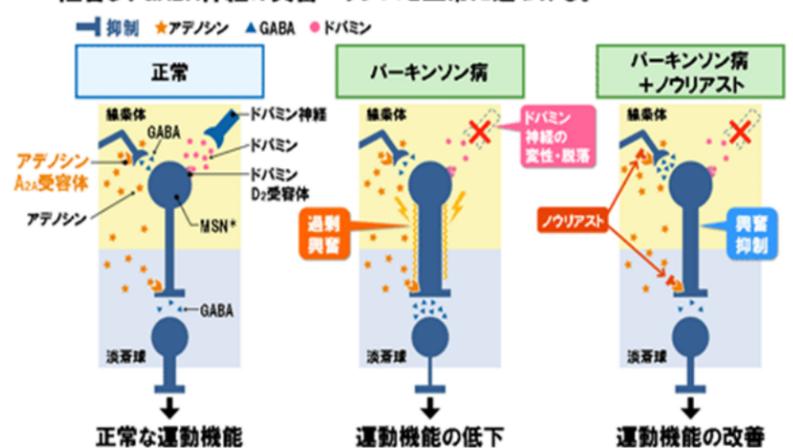
関わっているメーカーは協和キリンで、ノウリアストのメーカーです。つまり、ノウリアストの強化版ということになります。

また、1日1回投与です。

※上の図は先行品のノウリアストの作用を示した図ですが、アデノシンA2受容体を阻害をすることにより、ドパミン系以外のGABA系を介して、運動障害を改善させます。

ノウリアストの作用機序

- ノウリアストは、線条体と淡蒼球において、A_{2A}受容体へのアデノシンの結合を阻害し、GABA神経の興奮バランスを正常に近づける。



*MSN: Medium spiny neuron (中型有棘神経細胞)

Mori A and Shindo T. Neurology. 61(11)Supple 6: S44-S48, 2003一部改変

GBA遺伝子変異治療薬

P2 Venglustat サノフィ

フェイズ2のVENGLUSTAT(ベングルスタット)です
GBA遺伝子変異治療薬になります。

GBA遺伝子異常が認められるとパーキンソン病の発症率が上がることから、
GBA遺伝子異常のある遺伝性パーキンソン病患者に対しての試験薬です。

VENGLUSTAT(ベングルスタット)は、スフィンゴ糖脂質の産生を抑える働きがあります。

尚、遺伝家系以外のパーキンソン病患者の5~10%にGBA遺伝子異常があるといわれていますので、もし認可になれば、遺伝子診断が必要ですが、遺伝子家系のない一部のかたに使えるようになると思います。

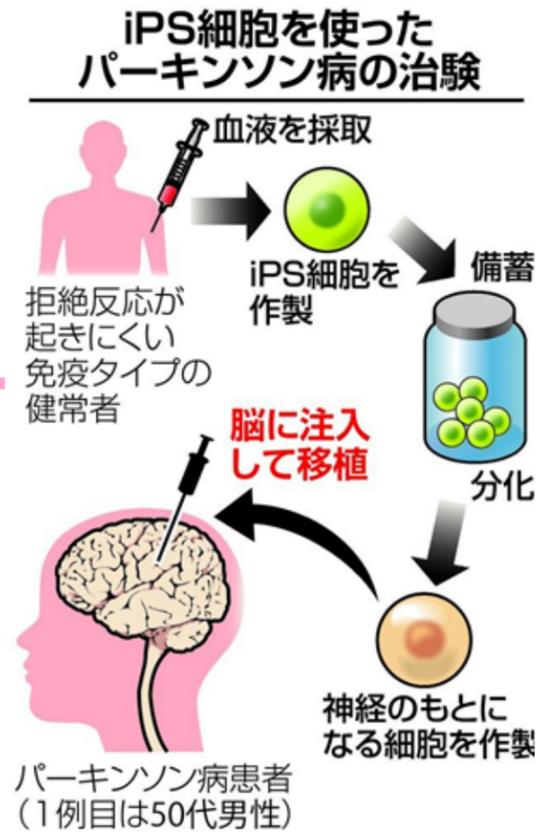
他家 iPS細胞由来ドパミン 産生細胞移植

P1/2 大日本住友・京都大学

フェイズ1/2になりますが、他家 iPS細胞由来ドパミン産生細胞移植です。

京大で行われているIPS治療といえば、皆さんご存じのもので
す。有名ですから。

免疫反応を余り起こしにくい方から頂いた細胞をIPS細胞とし、
ドパミンのみを再生するIPS細胞を選びすぐって、脳内の線条体というところに埋め込む治療法です。2月の学会では、5例目か6例目になったといわれていたと思います。順調に進んでいるようです。



抗 α シヌクレインモノクローナル抗体

P1 RG7935・Prasinezumab 中外・ロシュ, Prothena

抗 α シヌクレインモノクローナル抗体です。

パーキンソン病にみられるレビー小体は、 α シヌクレインの集合体です。

α シヌクレインが集まって神経細胞内で処理できなくなったものがこのレビー小体になると考えられています。

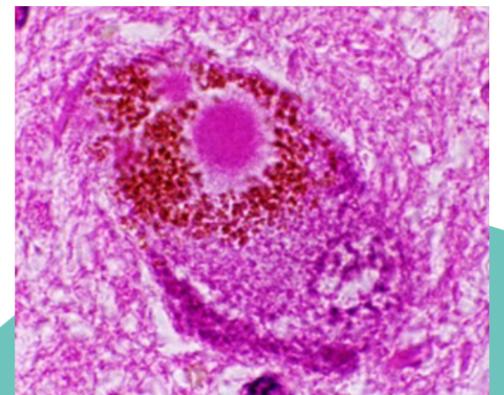
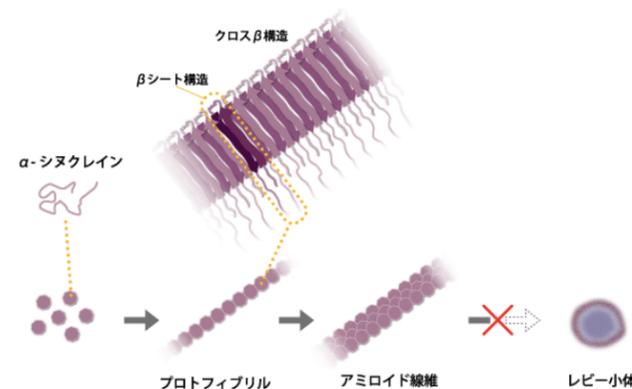
集まるのを抑制することが出来れば、レビー小体が出来なくなります。

その α シヌクレイン集合体に抗体をくっつけて異物として患者本人の免疫系を使って取り除く治療です。これにより α シヌクレインの蓄積が無くなります。

理論的には、パーキンソン病の進行を抑制することになるので、画期的な治療になります。

ただ、これから紆余曲折があると思います。本当は、もう一社から抗 α シヌクレインモノクローナル抗体の試験があったのですが、取り下げられていました。

最近モノクローナル抗体を使った治療で有名になったものとしてアルツハイマー病の治療薬アデュカヌマブがあります。アルツハイマー病では、パーキンソン病の α -シヌクレインと同じように、アミロイドB蛋白が蓄積して老人斑を作り、神経障害作用を来します。アミロイドB蛋白集合体を自己免疫にて排除するのがアデュカヌマブです。



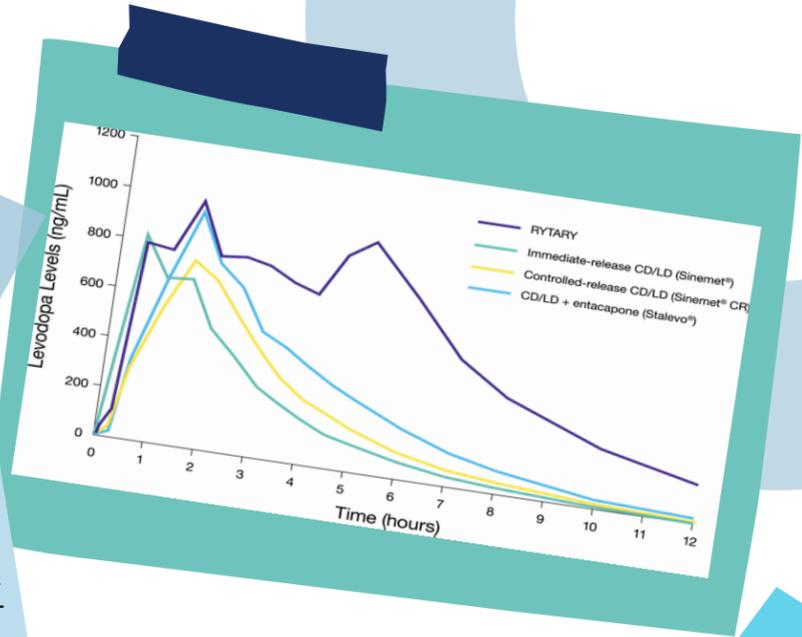
海外で使用されている薬剤 日本国内では未承認

RYTARY(ライタリー), INBRIJA(インブリジャ), KYNMOBI(キンモビ), アポモルフィン持続皮下注入等があります。



レボドパ徐放剤

アメリカでは, RYTARY(ライタリー), イギリスでは, NUMIENT(ヌミエント)と商標登録されていますが, 1/3を速効錠, 2/3を徐放錠とすることにより, レボドパの血中濃度を5~6時間保つ薬剤です。紫色の線のように血中濃度を一定に保つため, ON OFFやDYSKINESIAが出にくくなります。この緑の線は, 日本でいうメネシットの血中濃度曲線です。青の線は, スタレボの血中濃度曲線です。



レスキュー剤

次に, レスキュー剤, つまりOFF状態となった時, 使う薬剤, INBRIJA(インブリジャ)ですが, レボドパ吸入パウダーが欧米では使えるようになっています。震えがひどい時に2回吸入するのが基本のようです。

アポモルフィン舌下シート

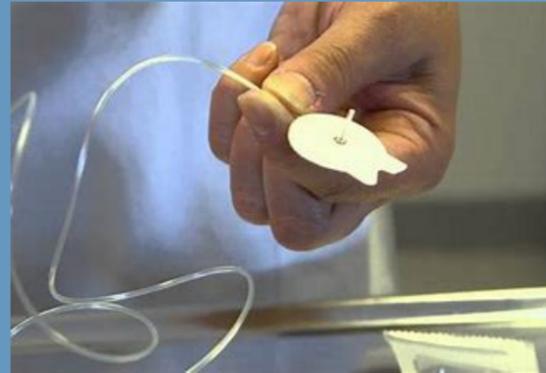
同様に, レスキュー薬として使われるようになったキンモビというアポモルフィン舌下シートというものがあります。これは, シートを取り出して, 舌下で溶かすことにより, 即効性のドパミン刺激薬になります。薄いシートですので, 使い勝手は良いように思います。キンモビは, 大日本住友製薬のアメリカ子会社の製品ですので, いずれ本邦でも使えるようになるかと思えます。

日本国内でも, レスキュー薬としてアポカインという注射剤がありますが, 非常に大きなもので, off時には一人で使えません。介護者が必要です。また, 注射剤ですので使うために, 入院での練習が必要です。



アポモルフィン持続皮下注入

最後にアポモルフィンの持続皮下注射というのがあります。
 写真は、イメージ図です。持続ポンプでアポモルフィンを持続投与することになります。皮下注射ですので、下の図のような針を使うのかもしれませんが、日本に入ってきていないので、確認できないので、イメージ図のみの説明となります。



最後

最後の最後になりますが、これは、現在全世界でパーキンソン病の外科的治療を含めた治療薬・治療法の一覧です。すぐには使えるようにはならないかもしれませんが、かなりの量の治験がされていることを理解して頂けるでしょうか。まだ先になるとは思いますが、治療法がまだまだ増えそうです。

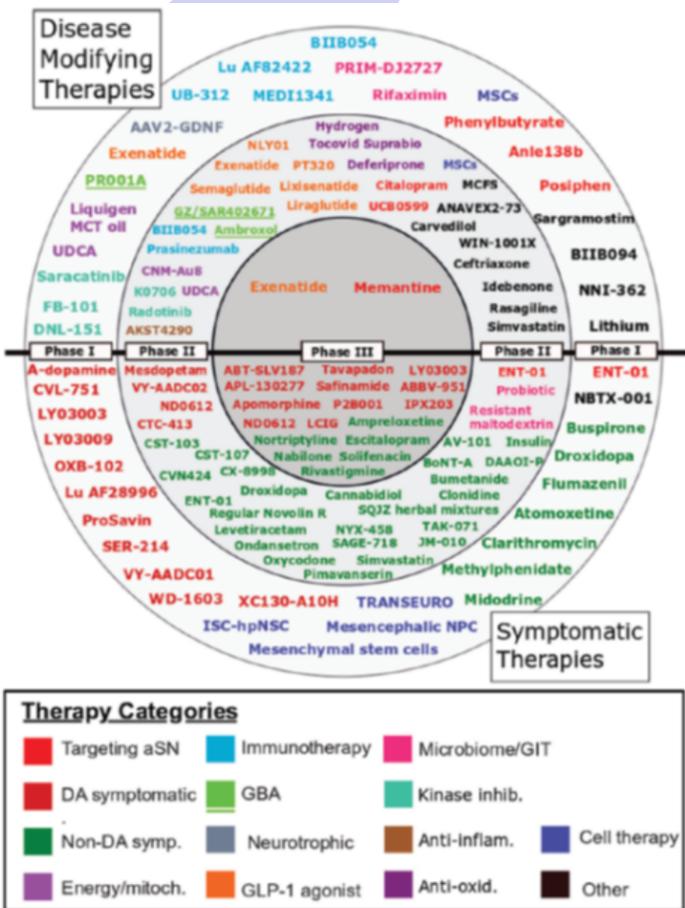
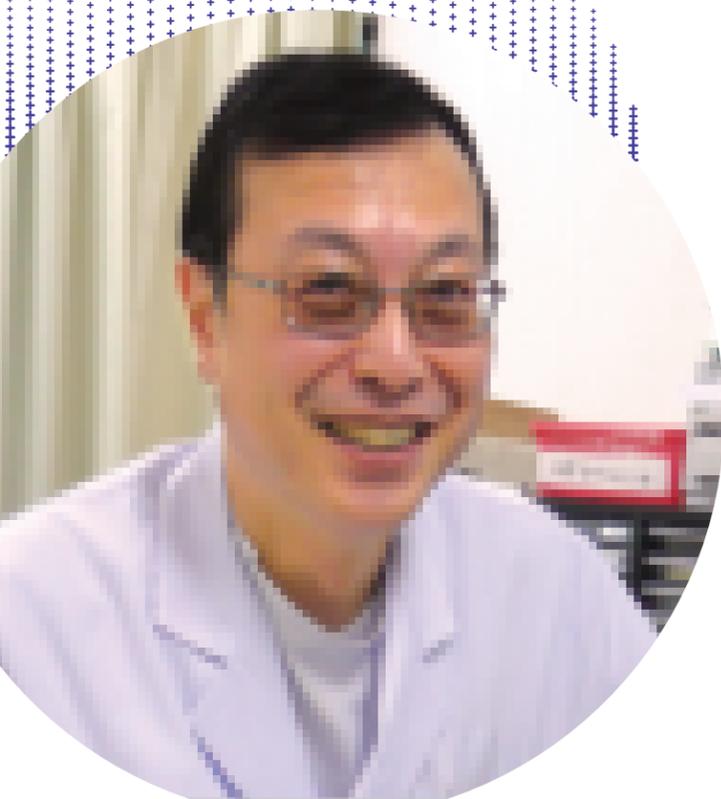


Fig. 1. A schematic of all of the agents in active clinical trials for PD, registered on clinicaltrials.gov as of February 18th 2021.



今回は、かなり難しい話となりましたが、どうしても薬物の説明をすると、専門用語がでしまうので、出来ましたら何回か見返してください。
 判らないところは、診察室かメールで質問してください。
 次回ですが、令和3年11月上旬に 歩行障害と転倒予防について話をさせて頂こうと思います。

質問や話をして欲しい題材について直接或いはメールで頂ければ嬉しいです。

奥村 一哉