

経口レボドパ療法の内動態改善と有効性向上を志向した新規パーキンソン病治療法の研究

林, 亜錦

<https://hdl.handle.net/2324/7396197>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	林 亜錦
論 文 名	経口レボドパ療法の体内動態改善と有効性向上を志向した 新規パーキンソン病治療法の研究
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 松永 直哉 副 査 九州大学 講師 小林 大介 副 査 九州大学 講師 川尻 雄大 副 査 九州大学 講師 山下 智大

論文審査の結果の要旨

パーキンソン病は主に中年以降に発病する進行性の神経変性疾患であり、本邦ではアルツハイマー病に次いで罹患者数が多い。レボドパは、1960 年代後半に使用が開始されて以降、パーキンソン病の標準治療薬として位置付けられ、早期及び進行性パーキンソン病の運動症状改善に対して高い有効性を示している。しかしながら、その半減期の短さから頻回投与を余儀なくされ、コントロールが困難な運動合併症の発現が課題となっている。運動合併症は血漿中レボドパ濃度の急峻な変動と密接に関係しており、これらを低減・予防するためには、レボドパの血漿中濃度を一定に保持し、生理的かつ持続的にドパミン受容体を刺激すること（Continuous Dopaminergic Stimulation, CDS）が重要であると考えられている。これまでに CDS を達成するために様々な検討が行われており、近年ではレボドパ/カルビドパ水和物配合剤経腸投与が CDS を実現し高い有効性を示すことが指摘されているが、高い侵襲性や合併症等の課題もあり、CDS を実現できる安全性の高い方法は確立されてない。本研究では、経口投与によって血漿中レボドパ濃度を維持し、運動機能の持続的なコントロールを可能にする新規治療法を創出することを目的に、レボドパの代謝酵素である Dopa 脱炭酸酵素（DDC）阻害剤カルビドパとカテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬エンタカポンに着目し、*in vitro* における検証と *in vivo* における薬物動態学（pharmacokinetics : PK）及び薬力学（pharmacodynamics : PD）側面からの評価が行われた。

酵素アッセイにおいて、DDC 低濃度条件におけるカルビドパの IC₅₀ 値は 0.227 ng/mL (1.00 nmol/L) であったのに対し、DDC 高濃度条件における IC₅₀ 値は 10.5 ng/mL (46.6 nmol/L) であった。すなわち、カルビドパによる阻害活性は DDC 濃度に依存することが示された。また、各組織における S9 画分中の DDC 発現量から推定した IC₅₀ 値は、ヒト肝臓、腎臓、肺及び小腸においてそれぞれ 469、751、476 及び 397 nmol/L と算出され、既報の IC₅₀ 値 (0.6 nmol/L) に比べて 600 倍以上乖離することが明らかになった。

正常ラットを用いた PK 試験において、レボドパ及びエンタカポン併用下でのカルビドパの用量増加によってレボドパの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が増加し、半減期も最大で約 4.5 倍に延長した。また、カルビドパの用量増加に伴って、血漿中の Dopamine の代謝物 Dopamine glucuronide (DA-G) の AUC 変化率及び Metabolic ratio が減少し、カルビドパによるレボドパの半減期延長作用は、DDC 阻害に基づくことが示唆された。一方、レボドパ及びカルビドパ併用下でのエンタカポンの用量反応性試験では、エンタカポンの用量増加に伴うレボドパ半減期の変動は認められなかったことから、レボドパ代謝における COMT 経路の寄与は DDC 経路に比べて小さいことが示唆された。しかし、高用量カルビドパ条件下でエンタカポン併用有無によるレボドパ半減期への影響を検討した結果、エンタカポン併用群でレボドパ半減期の延長を示した。すなわち、高用量カルビドパにより DDC 経路が強く阻害された条件下では COMT 経路の寄与が大きくなるため、レボドパの半減期延長には高用量カルビドパ及び臨床相当用量のエンタカポン併用が必要であることが示唆された。また、DDC 及び COMT 活性を十分に阻害できる用量で、カルビドパ及びエンタカポン併用下でのレボドパ用量反応性試験を実施した結果、レボドパの半減期はレボドパの用量増加によっても大きくは変動しなかった。すなわち、カルビドパ及びエンタカポンによるレボドパの半減期延長作用はレボドパとの併用比率に依存しないことが示された。

6-OHDA 誘発パーキンソン病モデルラットを用いた PK/PD 評価において、レボドパ・カルビドパ配合剤相当用量及びレボドパ・カルビドパ・エンタカポン配合剤に相当する用量（スタレボ相当用量）に比べて、臨床相当量のレボドパ及び COMT 阻害薬（エンタカポン又はオピカポン）並びに高用量カルビドパを併用することにより、用量依存的な回転総数の増加及びレボドパの半減期延長作用が認められた。回転行動については、最大薬効の増大だけでなく、レボドパの血漿中濃度の持続に伴った薬理作用の持続を示し、特に 4～8 時間における回転総数が顕著に増加した。また、高

用量カルビドパ併用下ではレボドパ用量を 1/4 に減量しても、スタレボ相当用量と同程度の回転総数を示した。さらに、脳におけるレボドパ代謝に対する影響を検討した結果、高用量カルビドパ併用下においても、破壊側線条体におけるドパミン濃度の顕著な上昇及び持続が認められ、DDC による代謝産物であるセロトニンについても影響はなかった。すなわち、高用量カルビドパ併用による脳内 DDC に対する阻害作用はほとんどないことが示された。

MPTP 処置マーモセットを用いた PK/PD 評価において、スタレボ相当用量及び高用量カルビドパ併用ともに、自発運動量の増加及び運動不全スコアの改善作用が認められた。自発運動量のオン時間を検討した結果、いずれの用量もオン時間を延長させる作用を示したが、スタレボ相当用量と比べて高用量カルビドパ併用のほうが約 150 分間延長した。また、MPTP 処置マーモセットにおいても、高用量カルビドパ併用によりレボドパの血漿中濃度が持続した。PK パラメータとオン時間の相関解析の結果、特にレボドパの AUC と強い正相関が認められ、高用量カルビドパ併用によりレボドパの血漿中曝露を改善したことが、薬理作用の持続に寄与したことが示唆された。

上記の研究成果を基に、健康成人男性を対象とした第 1 相試験において、承認用量のレボドパ (100 mg) 及びエンタカポン (200 mg) 併用下で、カルビドパを増量 (承認用量 10 mg に対して、150、300 又は 600 mg) した際のレボドパの薬物動態を評価した。また、安全性及び忍容性、並びにカルビドパ及びレボドパ代謝物の薬物動態を確認した。承認用量に対して、カルビドパ投与量の増加に伴い、レボドパの曝露量 (最高血漿中濃度、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞}) が増加し、半減期も延長した。しかし、カルビドパ 300 mg と 600 mg の間で半減期の延長効果はほとんど変わらず、延長の程度も実験動物から得られたデータと比べると小さかった (カルビドパ 600 mg 併用群で約 1.35 倍)。一方で、カルビドパの最高血漿中濃度及び AUC_{0-∞} は用量依存的に増加し、検討した投与量範囲でカルビドパの薬物動態に顕著な非線形性は認められなかった。また、承認用量に対して、カルビドパ投与量の増加に伴い、DA-S の Metabolic ratio が低下し、カルビドパ 300 mg と 600 mg 併用群でその減少率は同程度であったことから、カルビドパ 300 mg でほぼ飽和したことが示唆された。すなわち、承認用量のカルビドパでは、標的酵素に対する阻害が不十分であるという仮説は実証され、カルビドパ 300 mg 以上では DDC 阻害は十分であったと推察された。

本研究により、高用量カルビドパ併用によって、非侵襲的に CDS を達成し、経腸投与デバイスと同等の優れた薬効持続性を経口剤で実現できる可能性が示された。経腸投与デバイスは進行期でのみ適応されるため、本アプローチにより早期から CDS が可能となることで、運動合併症を予防・低減できる可能性は臨床上意義が大きいと考えられる。本研究の成果は、レボドパ治療の最適化に新たな知見を提供し、パーキンソン病の治療戦略を大きく進展させることが期待できる。以上から、博士 (創薬科学) の学位に値すると認める。