

研究に関するホームページ上の情報公開文書

研究課題名：既存の薬物療法で十分に制御できない運動機能変動を有するパーキンソン病患者を対象としたヴィアレブ配合持続皮下注（ホスレボドパ/ホスカルビドパ）の有用性

本研究は藤田医科大学の医学研究倫理審査委員会で審査され、学長の許可を得て実施しています。

1. 研究の対象

2023年8月1日～2025年12月31日までの期間で藤田医科大学病院の脳神経内科外来通院中、20歳以上で、パーキンソン病の診断基準を満たす患者のうち、適切な抗パーキンソン病治療薬を使用したうえで一日2.5時間以上のオフ時間を認めるウェアリング・オフ期の患者。

2. 研究目的・方法・研究期間

(目的)

パーキンソン病（PD）は中脳黒質のドパミン神経細胞の変性脱落を伴う中枢神経系の代表的な変性疾患である。有病率はわが国では人口10万人あたり100-150人、60歳以上の約100人に一人が罹患する非常に患者数の多い疾患で、人口の高齢化に伴い患者数は増加している。ドパミン神経細胞の変性・脱落には α シヌクレイン蛋白（ α -syn）の凝集・蓄積が密接に関連する。罹病早期には、L-ドパをはじめとする補充療法が奏功する。しかし、L-ドパ内服が長期になると症状の日内変動（ウェアリング・オフ現象（次のL-ドパの内服前に治療効果が減弱）、no-on現象（内服しても治療効果が出ない）、delayed on現象（内服後、かなり時間が経ってから治療効果が現れる）、on-off現象（薬剤の治療効果があると想定されている時間帯に突然治療効果が減弱））、ジスキネジア（治療効果がピークの時間帯に舞踏運動のような不随意運動が生ずる）といった運動合併症が出現し、進行期PD患者のL-ドパを用いた運動管理において最大の問題点である。報告により差はあるが、これらの運動合併症はL-ドパ内服開始後4～6年で約40%の患者に出現するとされており、PD患者の管理において運動合併症の治療は急務である。その中でウェアリング・オフ現象の発現には、ドパミン神経細胞の脱落の程度が大きく関与している。内服されたL-ドパは脳血液関門を超えた後、脳内のドパミン神経細胞（PD発症時でも40-50%残存している）に内在する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）によりドパに変換され、ドパミン神経細胞内に存在するシナプス小胞に蓄えられて緩徐に放出されるため半

減期が 45-90 分と短い L-ドパであっても 1 日 3 回の内服で 24 時間の治療効果を発揮する。しかし、ドパミン神経細胞が更に減少すると、L-ドパはセロトニン神経細胞に内在する AADC によりドパに変換されるが、セロトニン神経細胞の小胞体はドパを蓄えておくことが出来ないため、治療持続時間が短くなり、ウェアリング・オフ現象が生ずる。ウェアリング・オフ現象は、発症年齢が若いこと、症状の重症度が高いこと、L-ドパ投与量が多いこと、性別（女性）が関与するとされている。さらに近年の報告では腸内細菌叢の変化に伴う L-ドパの吸収障害や末梢レベルにおける分解の亢進に伴う脳内への薬剤移行の減少も要因として想定されている。また、薬剤投与による非生理的な間欠的ドパミン刺激も運動合併症、特にジスキネジアの発現に関与していると考えられており、L-ドパ内服によるパルス状のドパミン濃度の変動を避け、ドパミン濃度を持続的に一定に保つ持続的ドパミン受容体刺激（continuous dopaminergic stimulation: CDS）という考え方が運動合併症予防の観点から重要視されている。

これまで、ウェアリング・オフを呈する患者への CDS を主眼とした介入としては、L-ドパの投与回数を上げることや、ドパミンアゴニストや monoamine oxidase（MAO-B）阻害薬や catechol-O-methyltransferase（COMT）阻害薬を投与することで血中の L-ドパの濃度を一定に保つことを目的とした治療が行われてきた。その他ゾニサミドやアデノシン A2A 受容体拮抗薬などの非ドパミン系治療薬も本邦における「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」で使用が推奨されている。しかしながら、これらの治療介入によっても十分な効果が得られない場合も多く、その場合脳深部刺激療法や L-ドパ腸管内持続投与療法などが導入されてきた。これらの device aided therapy については、オフ時間の短縮効果や運動症状の改善効果が示されてきたものの、いずれも侵襲的な治療であり、脳深部刺激療法については認知機能への影響や手術そのものによる合併症のリスク、L-ドパ腸管内持続投与療法については胃瘻造設部位の皮膚トラブルやチューブトラブルなど合併症の頻度も少なくなかった。

今回 2022 年 12 月 23 日薬事承認を受けたヴィアレブ配合持続皮下注（ホスレボドパ/ホスカルビドパ）は、体内で L-ドパとカルビドパに変換されるプロドラッグ製剤で、適応は「L-ドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動（ウェアリング・オフ）の改善」である。これまでに国際共同第 III 相試験（M15-741 試験）および海外第 III 相試験（M15-736 試験）において、本薬の有効性及び安全性が確認されている。

今回の研究では、既存治療で十分な効果が得られない PD 患者（1 日当たりのオフ時間が 2.5 時間以上）を対象としてヴィアレブ配合持続皮下注を導入し、その前後で、運動機能（オフ時間の変化やジスキネジアの発現を含む）・認知機能・自律神経不全・睡眠障害・基礎代謝量などに関する臨床情報、血中の L-ドパやその代謝物質の濃度やその他炎症関連分子・エネルギー媒介物質類・栄養関連物質等や便中の腸内細菌叢や腸内代謝物の情報などの生体サンプルデータを収集する。上記を解析し、以下を検討する。

- ① ヴィアレブ配合持続皮下注導入による運動機能を含む臨床症状の変化
- ② ヴィアレブの投与量・投与速度と、L-ドパとその代謝産物である 3-O-methyl dopa (3-OMD) などの血中濃度および臨床症状との関係
- ③ L-ドパとその代謝産物である 3-OMD などの血中濃度に影響を及ぼす各種背景因子
- ④ COMT 阻害剤であるオピカポンを投与する前後での L-ドパとその代謝産物である 3-OMD などの血中濃度の変化
- ⑤ ヴィアレブ配合持続皮下注のレスポonderとノンレスポonderの背景因子
- ⑥ 導入後、L-ドパの血中濃度の安定化までに要する期間
- ⑦ L-ドパの血中濃度の 24 時間での推移（一日を通して安定するか）
- ⑧ 夜間の L-ドパ血中濃度上昇が睡眠の質や夜間の体動に与える影響
- ⑨ L-ドパの経口投与からヴィアレブ配合持続皮下注に切り替えを行った場合の腸内細菌叢・腸内代謝物や血液栄養指標・炎症指標の変化

以上、ウェアリング・オフ期の PD の診療におけるヴィアレブ配合持続皮下注について多角的に検討を加え、その有用性を明らかにする。

(方法)

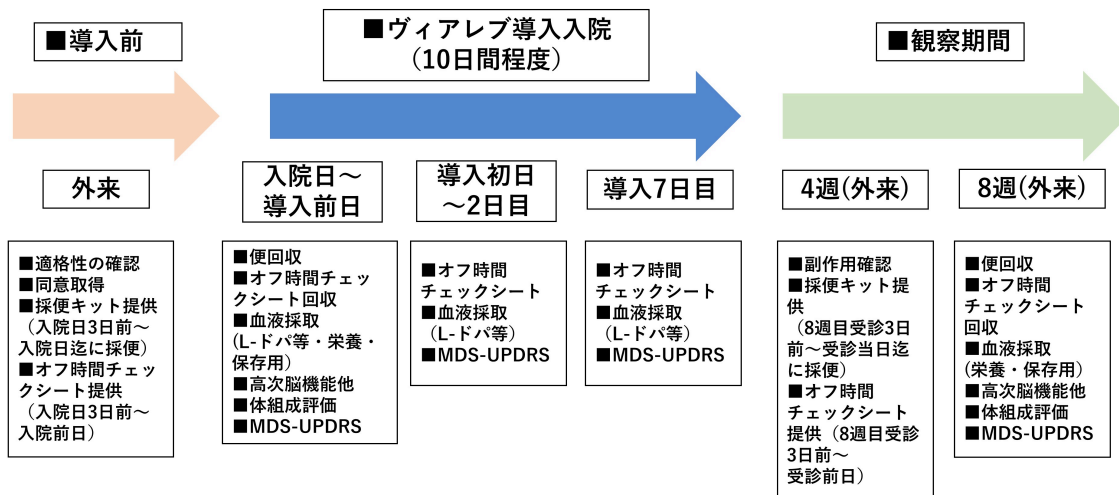
ヴィアレブ配合持続皮下注の導入の評価は原則 10 日間程度の入院で予定する。外来通院時に、適格性の確認の上で上記の同意を得た研究対象者には、採便キットとオフ時間チェックシートをお渡しし、入院日に持参していただく。

入院中は下記のスケジュールで臨床情報の評価と L-ドパおよびその代謝物質などの測定のための血液検査を行う。

また導入後 4 週目の時点で外来受診を予定し、副作用の確認を行うとともに採便キットとオフ時間チェックシートをお渡しする。導入 8 週時点の外来受診時に、採便キットとオフ時間チェックシートを回収し、併せて各種臨床情報の経時的変化と血液検査を行う。

これらの時期以外でも症状悪化が認められる場合には受診していただき、診察及び臨床的評価、血液検査、画像検査を適宜行う。

血液中のL-ドパおよびその代謝物質や炎症関連分子等の定量については当大学のオープンファシリティーセンターの質量分析計による解析やELISAのアクセス



イキットを利用して施行する。また便については、研究協力者である消化器内科学講座および医学部医科プレ・プロバイオティクス講座の研究室で、次世代シーケンサー・リアルタイムPCRもしくはデジタルPCRを用いたDNAレベルでの腸内細菌叢の測定を行う。さらに短鎖脂肪酸・胆汁酸などの腸内代謝物についてメタボローム解析を行う。

(研究期間)

倫理審査委員会承認日～2026年03月31日。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：血液・便

情報：当院電子カルテ上の臨床情報（既往歴を含む病歴、家族歴、神経疾患の重症度・神経学的所見、神経放射線学的所見、一般生化学的所見、免疫学的検査所見を取得）

4. 外部への試料・情報の提供

なし

5. 研究組織

本学の研究責任者：

藤田医科大学医学部 脳神経内科学教室 主任教授 渡辺 宏久

6. 除外の申出・お問い合わせ先

情報が本研究に用いられることについて研究の対象となる方もしくはその代諾者の方にご了承いただけない場合には、研究対象から除外させていただきます。下記の連絡先まで

お申し出ください。その場合でも、お申し出により、研究の対象となる方その他に不利益が生じることはありません。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

また、ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

藤田医科大学 医学部 脳神経内科学教室

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

Tel: 0562-93-9295、Fax: 0562-93-1856

藤田医科大学病院 神経内科外来

Tel: 0562-93-2201 (診療時間内のみ)