

第 9 章 イストラデフィリン

イストラデフィリンは、世界で初めて開発されたパーキンソン病に対する新規作用機序をもつアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である。アデノシン A_{2A} 受容体は、生体内物質であるアデノシンに対する受容体の 1 つで、G 蛋白共役型受容体 G protein-coupled receptor (GPCR) の 1 つである。脳内では大脳基底核に分布し、運動機能の調節に関与していると考えられている。大脳基底核の中にある神経細胞はアデノシン A_{2A} 受容体によって興奮的に働き、 γ -アミノ酪酸 γ -amino butyric acid (GABA) による抑制性のシグナルを分泌し、運動機能の増悪を招く。アデノシン A_{2A} 受容体を阻害することで興奮していた神経が抑制され、パーキンソン病による運動症状を改善させると考えられている。非ドパミン系の機序により効果を示すためドパミン系薬剤による副作用の問題を回避する選択肢が増えたといえる。

2013 年 5 月より、本邦では使用が可能となった。

エビデンス

RCT のメタ解析が 3 報、RCT が 10 報であった。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効。

L-ドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本薬を 12 週間投与したランダム化二重盲検比較試験を実施した結果、本剤 20 mg 投与および 40 mg 投与では、プラセボ投与と比較して主要評価項目とした 1 日平均オフ時間を短縮 (20 mg/日内服下で 1.31 時間/日、 $p=0.013$; 40 mg/日内服下で 1.58 時間/日、 $p<0.001$) させ、オン時の UPDRS part III スコアを改善 (20~40 mg/日群にて 5.7 点、 $p=0.006$) させた¹⁾。他のランダム化比較二重盲検試験においてもオフ時間の短縮が報告²⁻⁵⁾ されているが、運動症状の改善を認めたもののオフ時間には影響を与えなかったとする報告がある⁶⁾。長期の観察期間 (15 か月および 52 週間) においても有用性が北米、本邦ともに報告される^{7,8)}。早期の患者においてプラセボと他の抗パーキンソン病薬を服用しない 40 mg/日単独療法群の RCT を行ったところ、運動症状の改善に有意差を認めなかった⁹⁾。L-ドパ併用下では有用である。L-ドパ非併用例に関する有用性の結論はでない。

2. 安全性

安全。

国内後期第 II 相試験で最も多かった副作用はジスキネジア、次いで尿中蛋白陽性、幻覚であった。国内第 III 相比較試験でもジスキネジアが最も多く、次いで傾眠、便秘、悪心、幻視、胸部不快感が挙げられた。死亡に至った副作用は認められなかった。本剤の薬理作用であるアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用により、心筋虚血による不整脈が悪化する可能性があること、および国内臨床試験では心臓に明らかな疾患がある患者は除外していたことを考慮し、虚血性心疾患のある患者は不整脈が悪化する可能性があるとして慎重投与と設定されている。

3. 臨床への応用

進行期のオフ時間の短縮には有用であるが、早期における治療効果は現時点では報告されていない。

4. 今後検討されるべき事項

早期の患者を対象とした臨床試験が少ない。単独療法についてのランダム化二重盲検比較試験がないため、今後検討を要する。

文献

- 1) Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Japanese Istradefylline Study Group. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease : a randomized, controlled study. *Mov Disord.* 2010 ; 25(10) : 1437-1443.
- 2) Mizuno Y, Kondo T. Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 ; 28(8) : 1138-1141.
- 3) Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Istradefylline US-001 Study Group. Randomized trial of the adenosine A (2A) receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology.* 2003 ; 61(3) : 297-303.
- 4) LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, et al. 6002-US-005 Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, multicenter clinical trial. *Ann Neurol.* 2008 ; 63(3) : 295-302.
- 5) Stacy M, Silver D, Mendis T, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology.* 2008 ; 70(23) : 2233-2240.
- 6) Pourcher E, Fernandez HH, Stacy M, et al. Istradefylline for Parkinson's disease patients experiencing motor fluctuations : results of the KW-6002-US-018 study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(2) : 178-184.
- 7) Factor S, Mark MH, Watts R, et al. Istradefylline 6002-US-007 Study Group A long-term study of istradefylline in subjects with fluctuating Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 ; 16(6) : 423-426.
- 8) Kondo T, Mizuno Y : Japanese Istradefylline Study Group. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2015 ; 38(2) : 41-46.
- 9) Fernandez HH, Greeley DR, Zweig RM, et al. 6002-US-051 Study Group. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease : results of the 6002-US-051 trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 ; 16(1) : 16-20.