

第 1 章 L-ドパ

1.1 | L-ドパ単剤

L-ドパは、脳内に入り、芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の作用でドパミンに変わり、減少しているドパミンを補い抗パーキンソン病効果を現す。L-ドパ単剤を使用した場合、末梢においてもL-ドパからドパミンへの代謝が行われ、消化器系、循環器系副作用の原因となる。

2008年10月以降のエビデンス

検索した範囲で新しい報告はない。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

早期および進行期パーキンソン病患者に対する対症効果は有効。

パーキンソン病進行抑制効果は、十分なエビデンスがなく判定不能（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

2. 安全性

おそらく安全（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

消化器症状が高率にみられるため、L-ドパ/末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬 dopa decarboxylase inhibitor (DCI) 配合剤（以下、L-ドパ/DCI 配合剤）の使用が勧められる。まれに不整脈・動悸など循環器系副作用を起こすこともある。心筋梗塞急性期には使用しないほうがよい。

3. 臨床への応用

末梢性副作用や導入に時間がかかるなど問題点が多かったが、脳血液関門を通過しないDCIとの併用により有効性および安全性が高くなった。単剤と配合剤の力価はおおよそ1:5である。

4. 今後検討されるべき事項

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし。

L-ドパ単剤はL-ドパ/DCI 配合剤より末梢性副作用は多いが、ジスキネジアの発生は少ない。副作用、QOLを含め、単独療法の利点に関する前方視的研究が必要である。

1.2 | L-ドパ/DCI 配合剤

末梢性 DCI は、L-ドパからドパミンへの代謝を阻害するが、血液脳関門を通過しないので、脳内でのドパミンへの代謝は阻害しない。これが末梢性といわれる理由である。末梢でのドパミンへの代謝が抑制されるため、L-ドパの必要量が75～80%削減され、また消化器系副作用も激減した。そのため治療の導入は容易になった一方で、ジスキネジアの頻度は増加した。また、L-ドパ開始後5年以上を経過すると、症状の日内変動が出現しやすくなる。

2008年10月以降のエビデンス

RCT、システマティックレビュー、メタ解析の報告が2報^{1,2)}あった。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

早期および進行期パーキンソン病患者に対する対症効果は有効。

L-ドパは現在も早期および進行期パーキンソン病の運動症状改善について、最も強力な効果を示すと考えられる^{3,4)}。

パーキンソン病進行抑制効果は十分なエビデンスがなく、判定不能（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

2011年以降のドパミンアゴニストを対照としたRCTの結果から、L-ドパの早期導入により少なくともオン時の運動機能は一貫して、より良い状態に維持されることが示された。メタ解析の結果からも運動機能はドパミンアゴニストおよびMAOB阻害薬と比較して良く、脱落率も低いことが示された²⁾。こうした結果は、L-ドパのウォッシュアウト後も継続することが示唆されたが、これはL-ドパの直接的な神経保護作用を示しているとする考えと、適切な線条体へのドパミン供給が維持されたことにより、それ以降の神経回路網が保護されたことを示しているとする考えがある。一般的には後者を支持する意見が多いが、いまだ結論は出ていない。

2. 安全性

おそらく安全（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

他剤と比較した短期間（数週程度）の臨床試験結果において、L-ドパ投与群での有害事象出現率はいずれもより低い結果であり、相対的に安全性は高いと考えられる。一方で、数か月以上の中・長期投与においては、ジスキネジアやウェアリングオフなどの運動合併症がMAOB阻害薬やドパミンアゴニストより誘発されやすいことが改めて明確に示されている。

L-ドパ投与により潜在的に神経変性が促進される可能性が理論的には推定されるが、これまでの臨床試験においてパーキンソン病患者に対して投与されたL-ドパが神経毒性を呈したことを示すエビデンスはない〔[第Ⅲ編 Q and A 2-1](#)（150頁）参照〕。

3. 臨床への応用

2011年以降の臨床試験結果より、L-ドパを十分量投与することによって運動機能が長期にわたってより良い状態に維持されることが改めて示された。一方で、L-ドパの投与量と投与期間に依存して運動合併症の出現率が確実に上昇することも改めて示された。また、L-ドパで開始した場合、MAOB阻害薬やドパミンアゴニストで開始した場合と比較してQOLに良い影響を与えることができるが、運動合併症のリスクはより高いことが示された¹⁾。このためドパミンアゴニストなどの他剤を併用し、ドパミン補充療法全体として適切に調整することにより、十分な運動症状改善を図りつつ、可能な範囲でL-ドパの投与量を低用量に抑えることが重要であると考えられる。しかしながら、運動合併症の予防のみに重点を置いてL-ドパの使用を過度に抑制することは、運動症状の増悪につながる可能性もあるため慎重に対応しなければならない。

なお、本邦ではL-ドパ/カルビドパ（100：10）配合剤とL-ドパ/ベンセラジド（100：25）配合剤の2種類がある。経験的には両剤の臨床効果には明らかな差はないことが多いが、カルビドパ製剤では、脱炭酸酵素阻害効果が弱く、末梢でのドパミン生成を抑制しきれずに、吐き気、動悸などの副作用が出ることがある。カルビドパ製剤で末梢性副作用が出た場合には、ベンセラジド製剤に変更してみるのも一法である。実際、本邦で、ベンセラジド製剤のほうがL-ドパの最高血中濃度（ C_{max} ）が高く、吸収量（AUC）が高いという報告⁵⁾もある。

4. 今後検討されるべき事項

最近報告されたL-ドパ持続経腸療法は、L-ドパ経口投与に伴う間欠的なL-ドパ血中濃度の変動を避けることにより、運動合併症を改善することができることを示した。このことは運動合併症の出現にはL-ドパの投与そのものよりも、L-ドパの血中濃度変動が重要であることを示唆しており、L-ドパのdrug-delivery system（薬物送達システム）を工夫することで十分な症候改善と運動合併症予防の両立を実現できる可能性がある⁶⁾。また理論的には、早期からCOMT阻害薬を併用することでL-ドパ使用に伴う運動合併症出現が予防できる可能性が期待されるが、海外での臨床試験（STRIDE-PD試験）では期待された結果が得られなかった〔第I編第4章（63頁）参照〕。

こうした結果を踏まえて、今後もL-ドパの適切な投与量・投与方法と併用薬の選択をどのようにすべきかについて前方視的研究が必要である。

文献

- 1) PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 ; 384(9949) : 1196-1205.
- 2) Xie CL, Zhang YY, Wang XD, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease : a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015 ; 36(8) : 1319-1329.
- 3) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update : pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease : 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005 ; 20(5) : 523-539.
- 4) Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2008 ; 359(23) : 2468-2476.
- 5) Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci*. 2015 ; 3(2) : 68-73.
- 6) Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord*. 2015 ; 30(1) : 114-120.

1.3 | 長時間作用型 L-ドパ/DCI 配合剤

L-ドパの運動症状に対する効果は既に確立しているが、半減期 ($T_{1/2}$) の短さが運動合併症の原因となり、パーキンソン病治療の大きな問題になっている。海外では L-ドパ/DCI 配合剤の徐放剤 controlled-release (CR) があるが、これは L-ドパ濃度の上昇がなだらか〔最高血中濃度到達時間 (T_{max}) が長い〕なために、患者にとっては効果の発現に時間がかかるので満足度は低く、本邦では開発されていない。IPX066 (本邦未承認薬) は、L-ドパ/DCI 配合剤の速放剤 immediate release (IR) と CR を 1 つのカプセルに入れることで、効果の発現を早くかつ効果の持続を長くした薬剤で、2015 年 1 月に米国食品医薬局 Food and Drug Administration (FDA) で、11 月に欧州医薬品庁 European Medicines Agency (EMA) で承認された。

現在までに (2018 年 3 月)、本邦で承認済の薬剤はない。

エビデンス

運動合併症のある進行期パーキンソン病患者を対象とした、ランダム化二重盲検、ダブルダミー試験として、IPX066 と L-ドパ配合剤速放剤を対照としたクロスオーバー試験 1 報¹⁾、並行群間試験 1 報²⁾、および [L-ドパ配合剤速放剤+エンタカポン] を対照としたクロスオーバー試験 1 報³⁾ がある。いずれも、IPX066 は対照薬に比較して有意にオフ時間を短縮した。

L-ドパ未使用の早期患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検試験が 1 報⁴⁾ あり、運動機能 (UPDRS part II + III) および QOL (PDQ-39) の有意な改善を示した。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

早期、進行期ともに有効。

IPX066 は最高血中濃度 (C_{max}) の 50% (C_{50}) に達する時間は IR と同様で、 C_{50} を維持できる時間が IR が 1.4 時間に対して 4 時間、服薬後有意な症状改善が 6 時間持続するという薬剤である^{1,5)}。

IPX066 は L-ドパ/カルビドパとの二重盲検試験でも²⁾、また、L-ドパ/カルビドパ+エンタカポンとのクロスオーバー二重盲検試験でも、有意にオフ時間を短縮した³⁾。

当然ではあるが、L-ドパ未使用の早期患者でも二重盲検で明らかな効果を認め、副作用もこれまで L-ドパの副作用として知られているもののみであり、安全に効果を得られることが示されている⁴⁾。

2. 安全性

おそらく安全。L-ドパ/DCI 配合剤と同様と考えられる。

3. 臨床への応用

これまで報告された論文では、少なくとも運動合併症に対しての効果は十分に期待できるものである^{6,7)}。今後パーキンソン病治療の基本薬となる可能性があり、本邦でも使用可能となることが期待される。

4. 今後検討されるべき事項

効果についてはほぼ自明と思われるが、日本人での薬物動態評価が必要である。

文献

- 1) Hauser RA, Ellenbogen AL, Metman LV, et al. Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 ; 26(12) : 2246-2252.
- 2) Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations : a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12(4) : 346-356.
- 3) Stocchi F, Hsu A, Khanna S, et al. Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 ; 20(12) : 1335-1340.
- 4) Pahwa R, Lyons KE, Hauser A, et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 ; 20(2) : 142-148.
- 5) Hsu A, Yao HM, Gupta S, et al. Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa (IPX066) with immediated-release carbidopa-levodopa (Sinemet IR), sustained-release carbidopa-levodopa (Sinemet CR) and carbidopa-levodopa-entacapone (Stalevo). *J Clin Pharmacol*. 2015 ; 55(9) : 995-1003.
- 6) Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord*. 2015 ; 30(1) : 114-120.
- 7) Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induces motor complications. *Mov Disord*. 2015 ; 30(11) : 1451-1460.

1.4 | L-ドパ/DCI/COMT 阻害薬配合剤

L-ドパの主な代謝酵素はドパ脱炭酸酵素 dopa decarboxylase (DDC) であるが¹⁾、DCIであるカルビドパやベンセラジドとの配合剤の使用により、副経路である COMT 系が末梢のドパ代謝に重要な役割を占めるようになった。この COMT 活性を抑制し L-ドパの血中半減期を延長させることで、ウェアリングオフを改善する目的で COMT 阻害薬（エンタカポン）が開発された。このように、COMT 阻害薬は L-ドパ/DCI 配合剤と併用してはじめて効果を出現する薬剤であることから、L-ドパ/カルビドパ/エンタカポン配合剤（L-ドパ/DCI/COMT 阻害薬配合剤；スタレボ[®]）が開発された。効果はエンタカポンの開発時に示されている。L-ドパ/カルビドパ配合剤にエンタカポンを併用した場合と、L-ドパ/カルビドパ/エンタカポン配合剤との効果に差があるかどうかについては、オープン試験での非劣性の報告¹⁾のみである。

エビデンス

エビデンスについては、**第4章「COMT 阻害薬」**（63頁）を参照されたい。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効。

2. 安全性

安全。

3. 臨床への応用

海外では L-ドパ/カルビドパ配合剤は、L-ドパの 25% のカルビドパが含まれるが、本邦では 10% である。そのため本邦では海外とは異なり L-ドパ/DCI/COMT 阻害薬配合剤でも DCI は L-ドパの 10% 配合となっている。また、スタレボ[®] 配合錠 L50 と L100 があるが、L-ドパ/DCI/COMT 阻害薬の配合は、L50 は 50/5/100、L100 は 100/10/100 であり、いずれの薬剤にも COMT 阻害薬は 100 mg 含まれていることに注意が必要である。

また、本来は L-ドパ/カルビドパ配合剤 100 mg とエンタカポン 100 mg を併用した場合と、スタレボ[®] L100 を使用した場合は同様であると思われるが、溶出性にやや違いがあり、患者が効果の違いを訴える場合があるので、変更時には注意を要する。

4. 今後検討されるべき事項

1 日の服用回数と、1 日 5 回以上服用した場合の検討が必要である。

文献

- 1) Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, et al. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease : stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. Eur Neurol. 2005 ; 53(4) : 197-202.

1.5 | 空腸投与用 L-ドパ/カルビドパ配合剤(L-ドパ持続経腸療法)

L-ドパは半減期が短いことが最大の欠点であり、このことがドパミン神経脱落の進行に伴い出現するウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症発現の大きな要因となっている。腸管内に持続的にL-ドパを投与することで、これらの運動合併症を改善する試みは1980年代から行われ、一定の効果が得られることも報告されていた^{1,2)}。当初は大量のL-ドパ配合剤の溶解液を使う必要があり、また、1990年代は、「L-ドパ自体が毒である」という考え方が中心となりドパミンアゴニストやDBSなどへの期待が高まり、開発は停滞していた。しかし、2000年代になり、ELLDOPA研究の結果などから、L-ドパ毒性説は下火となり、運動合併症の十分な改善のためには、十分強いドパミン刺激を持続的に行う必要があり、L-ドパ持続経腸療法が見直されることになった。L-ドパ/カルビドパ(4:1)配合剤のゲル剤が開発され、薬剤自体をコンパクトにすることが可能となり、2005年にこのゲル剤を用いた臨床試験^{3,4)}が報告され、その後通常の経口L-ドパ配合剤との二重盲検試験や大規模な長期のオープン試験が実施され、2016年9月に本邦でも使用可能となった。

なお、これらの臨床試験のなかで、L-ドパ持続経腸療法では、通常の経口L-ドパ配合剤投与に比べて血中L-ドパ動態の変動が極めて少ないばかりでなく、個体差がかなり小さいことが示された⁵⁾。これは、L-ドパ経口投与による血中動態の個体差は服薬から小腸上部での吸収まで、つまり嚥下、食道機能、および胃排泄能に大きく依存していることを示唆している。

エビデンス

主なものとして、経口L-ドパ配合剤との二重盲検試験が1報⁶⁾、大規模長期オープン試験が2報^{7,8)}、さらに、post hoc解析として、1時間以上の日常生活に支障となるジスキネジア troublesome dyskinesia (TD)のある患者のみを対象とした解析⁹⁾および、4つの試験の安全性の統合解析¹⁰⁾がある。また、オープン試験ではあるが、本邦、韓国、台湾のアジア3国の国際共同試験の結果も報告され¹¹⁾、人種を超えてほぼ同様の結果が得られることが示された。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効。

進行期パーキンソン病患者の運動合併症の改善効果に対する対症効果は有効。

経胃瘻腸管内チューブを設置したパーキンソン病患者を対象に、12週間のL-ドパ持続経腸療法($n=35$)と経口L-ドパ配合剤($n=31$)の二重プラセボの二重盲検試験⁶⁾により、オフ時間はそれぞれ平均4.04時間、2.14時間短縮、TDのないオン時間が、4.11時間、1.86時間延長し、いずれも持続経腸療法が有意に改善していた。

また、オープン試験ではあるが、354例の大規模国際共同治験⁷⁾でオフ時間が3時間以上の進行期パーキンソン病患者を対象に12か月の観察で、オフ時間が平均4.4時間、TDのないオン時間が平均4.8時間延長し、TDのあるオン時間は0.4時間減少し、いずれも有意に改善し、この改善は4週間後から終了時(12か月後)まで持続した。欧州で行われたオープン試験

でも 172 例で 12 か月観察され、オフ時間は平均 4.7 時間、ジスキネジアを伴うオン時間は 1.7 時間いずれも有意に減少した⁸⁾。いずれの試験もオン時の運動機能 UPDRS や QOL の改善も認められた。また、後者では、非運動症状についても Non-Motor Symptoms Assessment Scale (NMSS) で有意な改善を認めた。

Antonini らは文献 6,7 の試験の参加者のうち、ベースラインで 1 日 1 時間以上の TD のある重症者のみの結果を ad hoc 解析した⁹⁾。二重盲検試験では L-ドパ持続経腸療法群が 11 例、経口投与群は 10 例、オープン試験群は 144 例で、二重盲検試験の 12 週間では、経口群ではオフ時間は 38% から 25% に減少したが、TD を伴うオン時間は 16% から 15% と不変であった。L-ドパ持続経腸療法群ではオフ時間は 35% から 18% に、TD を伴うオン時間は 20% から 9% に半減した。さらに、オープン試験でもオフ時間は 36% から 14% に、TD を伴うオン時間は 21% から 10% に減少し、ジスキネジアのない時間が 22% から 50% に著増した。

2. 安全性

おそらく安全。

いずれの試験においても、胃瘻造設やデバイスにかかわる有害事象が 30~40% に認められた⁶⁻¹¹⁾。特に重大な有害事象として、チューブ挿入の合併症 (8.4%)、腹痛 (4.3%)、腹膜炎 (2.8%) などがある。これらは開始早期に多く 3 か月後までに減少し、その後肉芽形成は経過とともに軽度が増加するが、それ以外は頻度の増加はほとんどなかった¹⁰⁾。

一方、胃瘻やデバイスに関連しない有害事象としては、眠気、転倒、便秘などで、重大な有害事象としては肺炎が 4.9%、転倒、股関節骨折、パーキンソン病悪化、体重減少、多発神経炎 (ビタミン B₆、B₁₂ 欠乏による) がそれぞれ 2.4% であった¹⁰⁾。なお、調査中に 8.3% の死亡があり、0.5% はこの治療に関連すると考えられた。

3. 臨床への応用

進行期患者での運動合併症の改善は著明であり、QOL と非運動症状の改善も期待できる。効果が高いためか、脱落率は比較的少ないとされているが、胃瘻やデバイスに関連する有害事象は比較的多いので、適応は慎重に決める必要がある。

4. 今後検討されるべき事項

胃瘻、デバイスにかかわる合併症を減らす方法について検討が必要である。適切な薬量設定により運動合併症の改善が期待できることから、簡便な薬量調整法を開発していく必要がある。

文献

- 1) Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, et al. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism : preliminary observation. *Ann Neurol*. 1986 ; 20 (2) : 262-265.
- 2) Sage JI, Trooskin S, Sonsalla PK, et al. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. *Ann Neurol*. 1988 ; 24 (1) : 87-89.
- 3) Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005 ; 64 (2) : 216- 223.
- 4) Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease : a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol*. 2005 ; 62 (6) : 905-910.
- 5) Othman AA, Dutta S. Population pharmacokinetics of levodopa in subjects with advanced Parkinson's disease : levodopa-carbidopa intestinal gel infusion vs. oral tablets. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 ; 78 (1) : 94-105.

- 6) Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease : a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(2) : 141-149.
- 7) Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease : final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015 ; 30(4) : 500-509.
- 8) Antonini A, Yegin A, Preda C, et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients : 12-month interim outcomes. *Parkinson Relat Disord.* 2015 ; 21(3) : 231-235.
- 9) Antonini A, Fung VS, Boyd JT, et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2016 ; 31(4) : 530-537.
- 10) Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord.* 2016 ; 31(4) : 538-546.
- 11) Murata M, Mihara M, Hasegawa K, et al. Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from a study in Japanese, Taiwanese, and Korean advanced Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinsons Dis.* 2016 ; 2 : 16020.