

第 2 章 ドパミンアゴニスト

2.1 | ブロモクリプチン

2008 年 10 月以降のエビデンス

新たに 2011 年にメタ解析 1 報¹⁾ の報告があった。また臨床上有意義と考えられる症例対照研究 1 報²⁾ の報告があった。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

おそらく有効。しかし第 1 選択薬としては勧められない（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

有効性に関する報告の追加はない。

早期単独療法薬としては、運動症状改善効果、運動合併症抑制の点から、L-ドパに比較して有用とはいえない。また進行期の多剤併用療法では、運動症状改善効果、ウェアリングオフ改善効果の点から、他のドパミンアゴニストおよび tolcapone（本邦未承認）に比較して有用であるとはいえない。

2. 安全性

ほぼ安全。しかし心臓弁膜症関連問題があり、使用には心エコーなどで定期的な検査が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。日本神経学会からの勧告も参照したうえで使用することが勧められる。

2011 年の麦角系ドパミンアゴニストと心臓弁膜症に関するメタ解析¹⁾ では、ペルゴリドとカベルゴリンが中等度から重度の心臓弁膜症の危険因子であることが指摘されている。ブロモクリプチンは 2 試験^{3,4)} の結果が解析対象に含まれていたが有意な関連性は認められなかった。しかし症例報告⁵⁾ があることから否定はできないと結論されている。

2011 年にブロモクリプチン服用下での心エコー所見に関する症例対照比較試験²⁾ が報告され、各心機能パラメータには有意な違いは検出されなかった。

突発的睡眠について、ブロモクリプチンでは報告の追加はない。アゴニスト共通の副作用として認識する必要があるとされている（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

3. 臨床への応用

運動症状改善効果に対する有効性に関しては、早期単独療法薬としては明らかに有用であるとはいえず、進行期治療薬としては他のドパミンアゴニストに比較して同等か若干劣るものの、臨床的にはおそらく有効であろうと結論される。安全性に関しては心臓弁膜症の問題が指摘されているため、第 1 選択薬とはしないと結論される（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

4. 今後検討されるべき事項

長期的な安全性と有効性、薬物動態、運動合併症の発現抑制効果などに関する、本剤単独およびL-ドパとの併用療法について検討が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

文献

- 1) Rasmussen VG, Østergaard K, Dupont E, et al. The risk of valvular regurgitation in patients with Parkinson's disease treated with dopamine receptor agonists. *Mov Disord.* 2011 ; 26(5) : 801-806.
- 2) Tan LC, Ng KK, Au WL, et al. Bromocriptine use and myocardial function. *Mov Disord.* 2011 ; 26(5) : 923-924.
- 3) Kim JY, Chung EJ, Park SW, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord.* 2006 ; 21(8) : 1261-1264.
- 4) Tan LC, Ng KK, Au WL, et al. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24(3) : 344-349.
- 5) Serratrice J, Disdier P, Habib G, et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev.* 2002 ; 10(6) : 334-336.

2.2 | ペルゴリド

2008年10月以降のエビデンス

新たに2011年にメタ解析¹⁾、システマティックレビュー²⁾の報告が各1報あった。また臨床上有意義と考えられる症例対照研究^{3,4)}の報告が2報あった。

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）。

有効性に関する報告の追加はない。

早期単独療法薬としては、運動症状改善効果はL-ドパに比較して有用であるとはいえないものの、運動合併症抑制の点ではL-ドパに比較して有用であるといえる。また進行期の多剤併用療法では、運動症状改善効果、ウェアリングオフ改善効果の点から有用であるといえる。

ドパミンアゴニストがQOLに及ぼす効果に関するシステマティックレビュー¹⁾が報告された。ペルゴリドについては、検者のみ盲検下で行われたCOMT阻害薬tolcapone（本邦未承認）とのオープン比較試験1報⁵⁾のみ引用されていた。QOL評価には2つの方法が用いられ、いずれもペルゴリドが劣るという結果であった。ドパミンアゴニスト全体では方法の違いなどから一定の結論は出せないということであった。なお、後述する心臓弁膜症についても同様であるが、本邦におけるペルゴリドの治療承認用量は海外に比較して少ないので、海外データを参照する際には注意する必要がある。

2. 安全性

ほぼ安全、しかし心臓弁膜症関連問題があり、使用には心エコーなどで定期的な検査が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。日本神経学会からの勧告も参照したうえで使用することが勧められる。

2011年の麦角系ドパミンアゴニストと心臓弁膜症に関するメタ解析¹⁾では、ペルゴリドとカベルゴリンが中等度から重度の心臓弁膜症の危険因子であることが指摘されている。また心臓弁膜症に関しては3報の症例対照研究が報告されていた。ペルゴリドまたはカベルゴリンで治療を受けていた症例を中止群と継続群に分け心エコーで前方視的に検討した報告³⁾では、平均22か月の観察期間で麦角系ドパミンアゴニスト中止群では21例中13例で改善が認められ、継続群では新規に7例が発症し心臓弁膜症は合計14例に増加した。新規発症者はいずれもペルゴリド服用者であった。ペルゴリドまたはカベルゴリン治療群と未治療群で心臓弁膜症を調べBNPとの関係を調べた報告⁴⁾では、小規模な検討ではあるもののBNPは治療群の心臓弁膜症症例で有意に高値で、心エコー所見とも関連性が認められた。これらの報告はともに麦角系ドパミンアゴニストの使用に際しては心臓弁膜症のモニターが必要であると結論している。

突発的睡眠について、ペルゴリドでは報告の追加はない。アゴニスト共通の副作用として認識する必要があるとされている（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

3. 臨床への応用

運動症状改善効果に対する有効性に関しては、早期単独療法あるいは進行期 L-ドパ併用療法にも有用であると結論される。安全性に関しては心臓弁膜症の問題が指摘されているため第1選択薬とはしないと結論され、使用する場合には心エコーによるモニタリングが必要である。日本神経学会の勧告ではペルゴリド、カベルゴリン服用者には、心臓弁膜症、心不全、心肺後腹膜線維症などの発現に注意するとともに、開始3~6か月後の維持量に達した時点を目安とし、また6~12か月に1回の頻度で、身体所見、心エコー、胸部X線検査などにより異常のないことを確認することとしている。さらにできるだけ低用量で治療維持することとしている（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

4. 今後検討されるべき事項

長期的な安全性と有効性、薬物動態、運動合併症の発現抑制効果などに関する、本薬単独およびL-ドパとの併用療法について検討が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

文献

- 1) Rasmussen VG, Østergaard K, Dupont E, et al. The risk of valvular regurgitation in patients with Parkinson's disease treated with dopamine receptor agonists. *Mov Disord.* 2011 ; 26(5) : 801-806.
- 2) Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15(Suppl 4) : S58-S64.
- 3) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Regression of cardiac valvulopathy related to ergot-derived dopamine agonists. *Cardiovasc Ther.* 2011 ; 29(6) : 404-410.
- 4) Watanabe H, Hirayama M, Noda A, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology.* 2009 ; 72(7) : 621-626.
- 5) Koller W, Lees A, Doder M, et al. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2001 ; 16(5) : 858-866.

2.3 | タリペキソール

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）。

早期単独療法，進行期の L-ドパとの併用療法ともに有効である。

L-ドパとの併用療法では重症度の軽い症例について有効性が高く，ウェアリングオフの軽減効果も示されている。

2. 安全性

安全（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

日中過眠以外の副作用は少ない。

3. 臨床への応用

早期および軽症の進行期パーキンソン病患者に有用（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

4. 今後検討されるべき事項

高齢者パーキンソン病に対する安全性と有効性に関する試験が少なく，高齢を対象とした薬物動態に関する検討が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

2.4 | カベルゴリン

2008年10月以降のエビデンス

メタ解析が2報^{1,2)}、システマティックレビューが1報³⁾、臨床上有用と考えられる観察研究が1報⁴⁾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）。

早期の患者に対して単独で用いられた場合、運動症状の改善が得られる。ただし、その効果はL-ドパには劣る。一方で、運動合併症のリスクはL-ドパより低い。

進行期の患者に対してL-ドパと併用で用いられた場合、運動症状の改善とオフ時間の短縮が期待できる。QOLに関するシステマティックレビューではRCT1件（症例数161、追跡期間3か月）と観察研究3件（症例数34~207、追跡期間3~24か月）が分析され、評価尺度はPDQ-39もしくはPDQ-8であった。4件すべてで有意なQOLの改善が示され、エンタカポンと比較したRCTではQOLの改善はカベルゴリン追加群でエンタカポン追加群と同等であった³⁾。

2. 安全性

ほぼ安全（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

ただし、心臓弁膜症を惹起する可能性があるため、ドパミンアゴニストの第1選択薬とはしない。また、突発的睡眠に関する注意も勧告された。

カベルゴリンの全般的な安全性については、安全性と忍容性に関するメタ解析の記載によると嘔気、めまい、眠気、ジスキネジア、不眠、頭痛、嘔吐、幻覚、錯乱、便秘、腹痛の有害事象の危険率はプラセボと有意差を認めなかった。起立性低血圧はプラセボと比較して有意に危険率が高かった¹⁾。

麦角系ドパミンアゴニストと心臓弁膜症に関するメタ解析では、本邦からの1報告を含む8件の観察研究が分析されており、その結果としてはカベルゴリンは中等度から重度の心臓弁膜症の危険因子とされている²⁾。麦角系ドパミンアゴニストと心臓弁膜症および脳性ナトリウム利尿ペプチド brain natriuretic peptide (BNP) との関連を調べた研究では、カベルゴリンもしくはカベルゴリンを服用している患者は服用していない患者および対照群と比較して中等度以上の弁逆流が有意に多く、BNPは重度の弁逆流や複数の弁逆流で高値を示した。カベルゴリン服用患者においては、定期的な心臓超音波検査とBNP測定を併用することも有用である可能性が示唆される⁴⁾。

3. 臨床への応用

カベルゴリンはパーキンソン病の早期治療薬、進行期の症状コントロール薬として有用である。ただし、服用は心臓弁膜症発症の危険率を上げ、これまでの研究からその危険率は累積投与量との関連が報告されているため、第1選択薬としてはならず、他剤での治療を優先すべ

きである。服用に際しては定期的な心臓超音波検査でのモニタリングが必要であり、できるだけ低用量とするように留意すべきである。

4. 今後検討されるべき事項

高齢者パーキンソン病に対する安全性と有効性に関する試験が少なく、高齢を対象とした薬物動態に関する検討が必要である（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

文献

- 1) Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease : meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2010 ; 33(2) : 147-161.
- 2) Rasmussen VG, Østergaard K, Dupont E, et al. The risk of valvular regurgitation in patients with Parkinson's disease treated with dopamine receptor agonists. *Mov Disord.* 2011 ; 26(5) : 801-806.
- 3) Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15(Suppl 4) : S58-S64.
- 4) Watanabe H, Hirayama M, Noda A, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology.* 2009 ; 72(7) : 621-626.

2.5 | プラミペキソール(速放剤, 徐放剤)

2008年10月以降のエビデンス

新たにメタ解析が4報¹⁻⁴⁾, システマティックレビューが1報⁵⁾あった。RCTが12報⁶⁻¹⁸⁾あった。また臨床上有意義と考えられるオープン長期試験が2報^{6,19)}, 症例対照研究が1報²⁰⁾あった。

2010年以降, 非麦角系ドパミンアゴニストの徐放剤が開発され, その臨床試験結果が相次いで報告された。本邦ではプラミペキソールの徐放剤が2011年に発売開始された。

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)。

プラミペキソール徐放剤の有効性を検討したRCTの結果が4報^{10-12,14)}報告されているが, 早期パーキンソン病を対象とする2報^{11,14)}と進行期パーキンソン病を対象とする2報^{10,12)}で, 進行期パーキンソン病を対象とするうちの1報¹⁰⁾は本邦からの報告である。

早期パーキンソン病539例を無作為にプラセボ, 速放剤, 徐放剤の3群に振り分け33週間後のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として徐放剤の非劣性を検証した試験¹¹⁾では, 速放剤, 徐放剤ともにプラセボに対して有意な改善を認め, その効果は同等であることが示された。PDQ-39スコアも両者の改善効果は同等であった。安全面でも両者に有意な違いは認められなかった。本試験に先んじて行われた早期パーキンソン病259例を同様に3群に振り分けて18週間後のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として行われた試験¹⁴⁾でも, 速放剤と徐放剤はプラセボに対して有意な改善を認め, その効果は同等であることが示された。安全面でも両者に有意な違いは認められなかった。

また早期未治療パーキンソン病535例を対象として, プラセボまたはプラミペキソールで9か月間治療後に全例実薬へ変更する, いわゆる delayed-start 試験⁷⁾がプラミペキソールでも行われた。全例実薬に移行した15か月後のUPDRS変化量を主要評価項目としたところ, 両群ともにUPDRS変化量はベースラインから有意に改善したものの, 両群間で改善効果に有意な違いは認めなかった。本試験参加者のうち123例が線条体ドパミントランスポーター single photon emission computed tomography (SPECT) 試験にも参加したが, 15か月間の取り込み変化量はプラセボ開始群とプラミペキソール開始群で有意な違いは認めなかった。delayed-start 試験方法による疾患修飾作用の可能性は示唆されないという結果であった。

進行期パーキンソン病を対象とする本邦の試験¹⁰⁾では, L-Dopa治療中のパーキンソン病112例に対して二重盲検下で速放剤または徐放剤を投与し, 12週間後のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として評価, 引き続き徐放剤のみのオープン試験を行い速放剤からの切り替え結果を報告した。二重盲検試験では両治療群ともベースラインから有意な運動症状改善を認め, 引き続き行われたオープン試験では速放剤から徐放剤への即日切り替えに問題はなかった。進行期パーキンソン病507例を対象に18週間後のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として行われた二重盲検試験¹²⁾では, 速放剤と徐放剤ともにベースラインから有意な改善が認められた。オフ時間の短縮効果も両者とも有意に認められたが,

各々には有意な差はなく UPDRS part II + IIIスコアの改善およびオフ時間の短縮効果は同等であった。引き続き行われた249例を対象とする33週間にわたるオープン長期試験でもこれらの改善効果が認められた。後述する安全面では両者とも問題は認めなかった。

徐放剤の登場により速放剤からの即日切り替え試験の結果が報告されている。前述した報告¹⁰⁾の他に2報^{8,18)}の報告がある。うち1報⁸⁾は症状変動を伴う進行期パーキンソン病517例をプラセボ、速放剤、徐放剤の3群に振り分け、32週間後のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として二重盲検試験を行い、引き続き全例を徐放剤に切り替えてオープン試験を行った結果を報告している。速放剤、徐放剤ともに運動症状およびオフ時間の短縮を認め、徐放剤から速放剤への即日切り替えに、これらの有効性および安全面でも問題はなかった。もう1報¹⁸⁾が速放剤から徐放剤への即日切り替え試験として初めて行われた二重盲検試験で、速放剤による2~4週間の非盲検期間後、パーキンソン病156例を速放剤または徐放剤による2群に振り分け、4週間の二重盲検終了時のUPDRS part II + IIIスコアの変化量を主要評価項目として評価した結果を報告している。徐放剤から速放剤への即日切り替えには運動症状に対する有効性の変化はなく安全面でも問題はなかった。これらの試験結果は速放剤から徐放剤への即日切り替えが実臨床上も安全に可能であることを示している。

長時間作用型非麦角系ドパミンアゴニストの有効性と安全性について検討したメタ解析が2報^{1,2)}報告されている。プラセボと比較検討した報告¹⁾では、UPDRSのpart IIおよびpart IIIの各スコアと合計スコアはいずれも有効で運動合併症ではオフ時間短縮と日常生活に支障となるジスキネジア *troublesome dyskinesia* を伴わないオン時間延長が認められた。また従来の速放型非麦角系ドパミンアゴニストと比較検討した報告²⁾では、UPDRSのpart IIおよびpart IIIの各スコアと運動合併症ではオフ時間短縮が認められた。

パーキンソン病の気分障害に対する抗うつ薬の効果と忍容性について検討したメタ解析が2報^{3,4)}報告されている。11件の臨床試験を対象に行われたメタ解析³⁾では、効果および忍容性の双方の観点から三環系抗うつ薬が最善であり、次いでプラミペキソールとSNRI、SSRIは最後に選択すべき薬剤であるとした。ただしプラミペキソールの抗うつ効果を検討した報告¹⁵⁾は1報しかなく、結論付けるには不十分といえる。プラミペキソールとプラセボを比較した臨床試験7件を対象にUPDRS part Iスコアを解析対象として行われたメタ解析⁴⁾では、プラミペキソール群で有意なスコアの改善が認められた。しかしUPDRS part Iスコアを解析対象とすること自体に問題がないとはいえず、結果自体に大きな意義はないといえる。前述した二重盲検試験¹⁵⁾では323例を対象に12週間後のベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) スコアを検討したところプラミペキソール群で有意な改善が認められた。

ドパミンアゴニストがQOLに及ぼす効果に関するシステマティックレビュー⁵⁾が報告された。プラミペキソールについては、試験デザインが二重盲検比較試験4報とオープン試験4報、QOL評価方法が6通り、対照薬はプラセボ、L-ドパ、ブロモクリプチン、ロチゴチンなど、検討方法が多様性に富んでいたことから一定の結論は出せないということであった。しかしドパミンアゴニストは概してQOLを悪化させることはないといえる。

長期試験として早期パーキンソン病を対象とするプラミペキソール速放剤に関するオープン試験¹⁹⁾の結果と、早期および進行期パーキンソン病を対象とするプラミペキソール徐放剤に関するオープン試験⁶⁾の結果が報告された。速放剤に関してはCALM-PD研究のコホートを平均6年間の長期にわたり観察した結果¹⁹⁾が報告された。ADLはL-ドパ開始群とプラミペキソール開始群で有意な違いはなかったものの運動合併症はL-ドパ開始群に有意に多く、エプワース睡眠スケール Epworth Sleepiness Scale はプラミペキソール開始群が有意に高かった。

徐放剤に関しては早期パーキンソン病を対象として行われた2つの二重盲検試験^{11,18)}と進行期パーキンソン病を対象として行われた二重盲検試験¹²⁾のコホートを対象に徐放剤へ切り替えて長期観察した結果⁶⁾が報告された。UPDRS part IIおよび part IIIの各スコアおよび合計スコアは、早期パーキンソン病および進行期パーキンソン病ともに、徐放剤に切り替えて二重盲検期も含めて113週間にわたり長期に観察した結果、速放剤と徐放剤のいずれで治療開始した場合でも同程度の有効性が維持されていた。

2. 安全性

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」以降、追加された徐放剤も含め、ほぼ安全。

長時間作用型非麦角系ドパミンアゴニストの有効性と安全性について検討したメタ解析^{1,2)}が報告された。プラセボと比較検討した報告¹⁾では、早期パーキンソン病でめまい、眠気、便秘、嘔吐が、進行期パーキンソン病で不眠の頻度が高く、悪心は両方で頻度が高い。また従来の速放型非麦角系ドパミンアゴニストと比較検討した報告²⁾では、臨床試験からの脱落例数には差がなく、非麦角系ドパミンアゴニストによく知られた10の有害事象として挙げられた、悪心、眠気、めまい、頭痛、便秘、ジスキネジア、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、背部痛にも差がなかった。

二重盲検試験3件^{11,12,18)}に引き続き行われた徐放剤を用いた長期オープン試験に関する報告⁶⁾では、10%以上の頻度で認められた有害事象として、早期パーキンソン病では傾眠(15.1%)、末梢性浮腫(11.7%)、背部痛(10.6%)が、進行期パーキンソン病ではジスキネジア(27.4%)、傾眠(13.6%)が認められた。またこれらの有害事象により中断した症例は、早期パーキンソン病9.8%と進行期パーキンソン病7.9%で概ね違いは認められなかった。

衝動制御障害とドパミンアゴニストに関する報告が散見され、プラミペキソールに関連して症例対照研究が1報²⁰⁾、横断研究が2報^{21,22)}報告されている。症例対照報告はブラジルからの報告²⁰⁾で、パーキンソン病152例と健常対照212例に対して病的賭博、強迫的性行動、買いあさり、むちゃ食い(過食)について調査し、パーキンソン病では健常対照に対し有意に衝動制御障害が高頻度であった。衝動制御障害には喫煙歴のあった者、若年者、プラミペキソール服用者および1日用量が高い者が有意に多く、L-ドパ服用者が有意に少なく、多変量解析では喫煙とプラミペキソール用量が独立した危険因子と報告された。米国食品医薬品局データベースを用いた横断研究²¹⁾ではプラミペキソール、ロピニロール、アリピプラゾールなどのドパミンD₃受容体に親和性の高いドパミンアゴニストと衝動制御障害の関連性が認められた。パーキンソン病3,090例を対象に衝動制御障害を調査した横断研究²²⁾では、13.6%に衝動制御障害を認め、ドパミンアゴニスト服用者が有意に高頻度で、プラミペキソールおよびロピニロール服用者が同程度に高頻度であった。

3. 臨床への応用

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から徐放剤が追加され薬剤選択の選択肢が増えたが、有効性と安全面で大幅な変更点はなく、臨床的有用性には変更はない。

運動症状改善効果に対する有効性に関しては、速放剤、徐放剤ともに早期単独療法あるいは進行期L-ドパ併用時にも有用であると結論される。運動合併症に関しても、徐放剤は速放剤と同等のオフ時間の短縮効果とtroublesome dyskinesiaを伴うオン時間を増やすことなくオン時間を増やす効果が期待できる。またうつ合併例ではその気分障害改善に有益である可能性がある。

一方、日中過眠、突発的睡眠、衝動制御障害、強迫性障害、末梢性浮腫の有害事象が速放剤、徐放剤を問わず認められるため、使用する場合にはこれらに注意を要すると結論される。プラミペキソール速放剤に疾患修飾作用は確認されない。

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」から徐放剤が追加され、その作用時間の持続性からドパミン受容体に対する持続的な刺激のパーキンソン病治療における臨床的意義について関心がもたれる。現在のところ、パーキンソン病発症早期から長期に持続的ドパミン受容体刺激療法を行った場合の運動合併症に及ぼす影響は不明である。今後も引き続き、長期的な安全性と有効性、薬物動態、運動合併症の発現抑制効果などに関する、本剤単独およびL-ドパとの併用療法について検討が必要である。

文献

- 1) Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014; 21(7) : 1094-1101.
- 2) Zhou CQ, Lou JH, Zhang YP, et al. Long-acting versus standard non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20(4) : 368-376.
- 3) Liu J, Dong J, Wang L, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease : a network meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(10) : e76651.
- 4) Leentjens AF, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease : a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2009; 31(1) : 89-98.
- 5) Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(Suppl 4) : S58-S64.
- 6) Hauser RA, Schapira AH, Barone P, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014; 21(5) : 736-743.
- 7) Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD) : a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol*. 2013; 12(8) : 747-755.
- 8) Schapira AH, Barone P, Hauser RA, et al. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1) : 180-187.
- 9) Drijgers RL, Verhey FR, Tissingh G, et al. The role of the dopaminergic system in mood, motivation and cognition in Parkinson's disease : a double blind randomized placebo-controlled experimental challenge with pramipexole and methylphenidate. *J Neurol Sci*. 2012; 320(1-2) : 121-126.
- 10) Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, et al. Efficacy and safety of extended-versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease : a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012; 35(4) : 174-181.
- 11) Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease : a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011; 77(8) : 759-766.
- 12) Schapira AH, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease : a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011; 77(8) : 767-774.
- 13) Kieburtz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease : a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2011; 26(1) : 37-44.
- 14) Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(15) : 2542-2549.
- 15) Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6) : 573-580.
- 16) Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010; 67(1) : 27-32.
- 17) Micallef J, Rey M, Eusebio A, et al. Antiparkinsonian drug-induced sleepiness : a double-blind placebo-controlled study of L-dopa, bromocriptine and pramipexole in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(3) : 333-340.
- 18) Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(14) : 2326-2332.
- 19) Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5) : 563-570.
- 20) Valença GT, Glass PG, Negreiros NN, et al. Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and

dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19 (7) : 698-700.

- 21) Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014 ; 174(12) : 1930-1933.
- 22) Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease : a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010 ; 67(5) : 589-595.

2.6 | ロピニロール(速放剤, 徐放剤)

2008年10月以降のエビデンス

メタ解析が3報¹⁻³⁾, システマティックレビューが1報⁴⁾, RCTが9報あった⁵⁻¹³⁾. 臨床上有意義と考えられる観察研究が6報あった¹⁴⁻¹⁹⁾.

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).

ロピニロール速放剤の早期の患者に対する対症効果は有効であり, 進行期の患者にL-ドパと併用することによってUPDRS part IIとpart IIIのスコアを有意に改善し, オフ時間を減らせることが「ガイドライン2011」で確認されている. 新たに進行期の患者でロチゴチン貼付剤と同等の運動症状改善を認めた報告⁵⁾があった.

ロピニロール徐放剤はプラセボと比較して有意な効果が報告されており⁶⁾, 早期患者に対する対症効果は速放剤と同等であり, 忍容性にも違いはない⁷⁾. 既にL-ドパを服用している患者に追加投与することにより, L-ドパ追加と比較してジスキネジアの発現を有意に抑制する⁸⁾. ロピニロール徐放剤を進行期の患者にL-ドパと併用することにより, オフ時間の短縮, オン時間の延長, 日常生活に支障となるジスキネジア *troublesome dyskinesia* を伴わないオン時間の延長, UPDRS part IIとpart IIIのスコアの改善, QOLの改善が期待できる^{9,10)}. 患者によっては夜間症状や睡眠の質の改善も期待できる^{11,12)}.

a. 有効性の詳細

進行期の患者に対してロピニロール速放剤もしくはロチゴチン貼付剤を併用した二重盲検RCTではUPDRS part IIIスコアの改善に差を認めなかった⁵⁾.

進行期の患者345例に主要評価項目をオフ時間としてロピニロール徐放剤とプラセボを追加投与した二重盲検RCTでは, 平均用量11.4 mgを服用したロピニロール群でプラセボ群に比してオフ時間が有意に短縮し, L-ドパが平均506.6 mgから411.6 mgに減量された. *troublesome dyskinesia* を伴わないオン時間もロピニロール群でプラセボ群に比して有意に延長し, UPDRS part II, part III, PDQ-39のmobility, ADL, emotional well-beingもプラセボ群に比してロピニロール群で有意に改善した⁶⁾.

ドパミンアゴニストで治療開始後3か月以内もしくはL-ドパで治療開始後6か月以内の早期の患者161例を対象として, ロピニロール速放剤と徐放剤の単独療法の効果をクロスオーバーデザインで検討した二重盲検RCTでは, 速放剤と徐放剤でUPDRS part IIIのベースラインからの改善は同等で, 徐放剤は速放剤に対して劣らないと結論された. 速放剤から徐放剤および徐放剤から速放剤への翌日切り替えは忍容性に問題を認めず, 徐放剤は速放剤に比べて速く漸増されたが, やはり忍容性に問題を認めなかった⁷⁾.

主要評価項目をジスキネジア出現までの時間としてL-ドパの服用が3年以内で用量600 mg未滿, ウェアリングオフはないかあっても軽度の患者を対象としてロピニロール速放剤もしくはL-ドパを症状に応じて追加投与した二重盲検RCTが報告されている. 本研究は症例組み

入れが進まず、研究全体でのジスキネジア発現が当初見込みよりも少なかったことより途中で打ち切りになったが、その後の症例情報の見直しと解析を行ったところ、L-ドパ群（104例、平均284 mg/日）でのジスキネジア発現が17%（18例、開始6か月以内5例、6～9か月5例、9～12か月5例、12か月以降3例）であったのに対して、ロピニロール群（104例、平均用量10 mg/日）では3%（3例、開始6か月以内2例、6～9か月1例、9～12か月0例、12か月以降0例）と有意に少なかった。2群間でのUPDRS part II と part IIIのスコアには有意差を認めなかったことから、運動症状はほぼ同等に改善されたと結論されている。有害事象にも2群間で差がなく、L-ドパにドパミン agonistを追加投与してジスキネジアの抑制を報告した初めての報告と結論されている⁸⁾。

進行期の患者393例を対象としてロピニロール徐放剤もしくはプラセボを追加投与して主要評価項目としてオフ時間短縮を検討した24週間のRCTではロピニロール群の平均オフ時間短縮が2.1時間とプラセボ群の0.3時間に比して有意に優れていた。L-ドパの用量はロピニロール群でベースラインから平均278 mg、プラセボ群で164 mg減量されており、ロピニロール群の用量は平均18.8 mg/日であった。副次的評価項目ではオン時間、troublesome dyskinesiaのないオン時間、UPDRS part II、part III、ベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI)-II、PDQ-39のmobility、ADL、emotional well-being、stigma communicationの各サブスケールとPDSSが24週間の時点で有意にロピニロール群で良好であった⁹⁾。本研究ではプラセボと比べてオフ時間は開始2週間から、UPDRS part II と part IIIは開始4週間からと比較的早い段階で有意な改善を認めている¹³⁾。また、本研究では夜間症状¹¹⁾および睡眠¹²⁾の詳細な検討も報告されている。PDSSで調べた夜間症状については、上述したようにロピニロール群でプラセボ群に比して有意に改善しているが、特に全般的な睡眠の質および起床時の運動症状がベースラインで悪い患者でプラセボ群と比べて有意に改善を認めている¹¹⁾。患者日誌を用いた睡眠の検討では夜間覚醒のある患者ではロピニロール服用後に有意に減少し、覚醒時にオンであることが増えている¹²⁾。

ウェアリングオフを有する進行期の患者343例に対してロピニロール速放剤もしくは徐放剤を追加投与した二重盲検RCTでは、主要評価項目である20%以上オフが減った患者は速放剤群51%に対して徐放剤群66%と有意に徐放剤群が多かった。試験薬剤の用量は速放剤群10.4 mg、徐放剤群18.6 mg、ベースラインからのL-ドパ減量は速放剤群で113 mg、徐放剤群で162 mgであった¹⁰⁾。

2. 安全性

ほぼ安全（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

ロピニロール速放剤については「日中過眠、突発的睡眠などの睡眠障害、衝動性行動障害、強迫性障害に留意すべきである」ことがガイドライン2011で確認されている。ロピニロール徐放剤についても同様と考えられ、嘔気やめまい、ジスキネジアなどの有害事象についても注意する必要がある。複数の研究結果からロピニロールはプラミペキソールと同様に衝動制御障害のリスクを有意に高めると考えられており、衝動制御障害のリスクが一般に高い若い患者では特に留意が必要である。

ロピニロールの安全性・忍容性を他のドパミン agonistおよびL-ドパと比較したメタ解析が2010年に報告されている³⁾。ロピニロールはプロモクリプチンと比較して便秘の相対危険率が低く、L-ドパと比べてジスキネジアの相対危険率が低い。プラミペキソールと比べると嘔気、めまい、眠気、ジスキネジアの相対危険率が高く、不眠、頭痛、幻覚、錯乱、便秘の

相対危険率が低い。眠気、頭痛、起立性低血圧、錯乱、便秘、腹痛はプラセボ群と有意差がなかった。

ドパミンアゴニスト徐放剤の有効性と安全性について、プラセボと比較した研究のメタ解析では解析対象9報のうち、ロピニロール徐放剤についてはPahwaの報告⁹⁾ 1報である。本メタ解析ではドパミンアゴニスト徐放剤はプラセボと比較して有意に嘔気が多く、頭痛は違いがない。早期患者ではふらつき、眠気、便秘、嘔吐、不眠が多く、進行期の患者ではジスキネジアと幻覚が多い傾向にあると結論されている¹⁾。

衝動制御障害については複数の報告で有意にドパミンアゴニスト服用で多く、プラミペキソールとロピニロールの間で頻度に違いはなく¹⁴⁻¹⁷⁾、ロチゴチンで少ないとされている¹⁶⁾。特に衝動制御障害のリスクが一般に高い若い患者での処方には、十分有用性と安全性のバランスを考える必要がある。

3. 徐放剤と速放剤の比較

ロピニロール徐放剤は食事の影響を受けづらく¹⁸⁾、効果と安全性は速放剤とほぼ同等と考えられる²⁾。長期の効果と安全性も報告されている¹⁹⁾が不十分であり、今後のさらなる知見の蓄積が必要である。

ドパミンアゴニスト速放剤と徐放剤を比較したメタ解析では解析対象8報のうち、ロピニロール徐放剤 vs ロピニロール速放剤が2研究、ロチゴチン貼付剤 vs ロピニロール速放剤が1研究含まれている。メタ解析の結果としては徐放剤のUPDRS part II, part III, オフ時間短縮に対する効果は速放剤と同等であり、脱落や有害事象に差がない。全般的に徐放剤は速放剤に劣らないと結論されている²⁾。

4. 臨床への応用

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」の時点ではロピニロール速放剤の有効性と安全性が確認されていた。今回の改訂ではロピニロール徐放剤のエビデンスが蓄積されており、全般的な有効性と安全性はほぼ同等と考えられる。運動合併症がないか、あっても軽度のウェアリングオフのみのL-ドパ服用患者にロピニロール徐放剤を追加投与することによって、L-ドパ追加よりもジスキネジア発現が抑制されたことは持続的薬物輸送 continuous drug delivery (CDD) の有用性を示唆するものと考えられるが、さらに同様の知見が蓄積される必要がある。

5. 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」と同様に、高齢者パーキンソン病に対する安全性と有効性に関する試験が少なく、高齢者を対象とした薬物動態に関する検討が必要である。

2017年3月時点において、本邦においてロピニロール貼付剤の臨床試験（プラセボおよびロピニロール徐放剤を対照とした無作為化二重盲検3群間比較試験）が進行中であり、近いうちに結果が判明するものと考えられる。

文献

- 1) Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. J Clin Neurosci. 2014; 21(7) : 1094-1101.

- 2) Zhou CQ, Lou JH, Zhang YP, et al. Long-acting versus standard non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther.* 2014 ; 20(4) : 368-376.
- 3) Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease : meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2010 ; 33(2) : 147-161.
- 4) Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 ; 15(Suppl 4) : S58-S64.
- 5) Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease : a double-blind study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(12) : 1388-1393.
- 6) Zhang Z, Wang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease : a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(11) : 1022-1026.
- 7) Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008 ; 24(10) : 2883-2895.
- 8) Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 ; 25(7) : 858-866.
- 9) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release : randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007 ; 68(14) : 1108-1115.
- 10) Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, et al. PREPARED : Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 ; 26(7) : 1259-1265.
- 11) Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Rolfe KA, et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012 ; 19(1) : 105-113.
- 12) Reichmann H, Cooper J, Rolfe K, et al. Sleep Duration and "on" Time during Different Periods of the Day and Night in Patients with Advanced Parkinson's Disease Receiving Adjunctive Ropinirole Prolonged Release. *Parkinsons Dis.* 2011 ; 2011 : 354760.
- 13) Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, et al. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2010 ; 25(7) : 927-931.
- 14) Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease : a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010 ; 67(5) : 589-595.
- 15) Poletti M, Logi C, Lucetti C, et al. A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease : association with dopaminergic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 ; 33(5) : 691-694.
- 16) Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy : a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(8) : 840-844.
- 17) Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014 ; 174(12) : 1930-1933.
- 18) Hattori N, Hasegawa K, Sakamoto T. Pharmacokinetics and effect of food after oral administration of prolonged-release tablets of ropinirole hydrochloride in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Pharm Ther.* 2012 ; 37(5) : 571-577.
- 19) Hauser RA, Reichmann H, Lew M, et al. Long-term, open-label study of once-daily ropinirole prolonged release in early Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2011 ; 121(5) : 246-253.

2.7 | ロチゴチン

2008年10月以降のエビデンス

新たにメタ解析が3報¹⁻³⁾、RCTが6報⁴⁻⁹⁾あった。また臨床上有意義と考えられるRCTのpost hoc解析が4報¹⁰⁻¹³⁾、オープン長期試験が3報¹⁴⁻¹⁶⁾あった。

非麦角系ドパミンアゴニストの徐放剤の開発に引き続き、ロチゴチン貼付剤が本邦では2013年に発売され、最大承認用量は本邦では1日36mgと設定された。

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）。

ロチゴチン貼付剤の有効性を検討したRCTの結果が5報⁴⁻⁸⁾報告されているが、早期パーキンソン病を対象とする1報⁷⁾と進行期パーキンソン病を対象とする3報⁴⁻⁶⁾で、起床時の運動症状と睡眠障害に関する報告が1報⁸⁾である。早期パーキンソン病の1報⁷⁾と進行期パーキンソン病のうちの2報^{4,5)}は本邦からの報告である。ロチゴチンの有効性と安全性を調べたメタ解析³⁾に含まれていたのはこのうち1報⁸⁾のみであった。

早期パーキンソン病172例に対してロチゴチン2~16mg（24時間吸収量換算）またはプラセボを12週間貼付しUPDRS part II + IIIを比較検討⁷⁾したところ、プラセボ群に対して有意な改善が認められた。ベースラインからの改善度が20%を超えたレスポンス率は30.7%であった。

進行期パーキンソン病を対象とした本邦の試験2報^{4,5)}について、L-ドパ治療中の進行期パーキンソン病420例をロチゴチン、プラセボおよびロピニロールの各投与3群に分けて16週間後のオン時のUPDRS part IIIスコアを主要評価項目として有効性および非劣性を検討した試験⁴⁾では、ロチゴチン群およびロピニロール群はプラセボ群に対して有意にUPDRS part IIIスコアは改善し、ロチゴチン群はロピニロール群に対し同等の改善を示した。2次評価項目であるオン時のUPDRS part IIスコアにもまた同様の結果が得られた。オン時間はプラセボに対して有意に延長し日常生活に支障となるジスキネジア troublesome dyskinesiaを伴うオン時間は増えたものの有意差は認めなかった。これらオン時間についてもロピニロール群に対して同等の効果を認めた。

また同様にL-ドパ治療中の進行期パーキンソン病174例に対してロチゴチンまたはプラセボを12週間投与し、UPDRS part IIIスコアを主要評価項目として実施された試験⁵⁾では、ロチゴチンは有意にUPDRS part IIIスコアを改善し、20%あるいは30%レスポンス率は有意に高値であった。2次評価項目であるオフ時間についてもロチゴチン群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた。

L-ドパ治療中で2.5時間以上のオフを有する進行期パーキンソン病409例を対象に12週間後のロチゴチン用量とオフ時間短縮効果との関係を主要評価項目とした試験⁶⁾では、プラセボ群に対してロチゴチン群は8mg（24時間吸収量換算）以上で有意なオフ時間短縮効果が認められた。2次評価項目であるオン時間に対する効果では4mg（24時間吸収量換算）以上で有意な延長効果が、また覚醒時間に対するオフ時間の割合では4および8mg（24時間吸収量換算）で

有意な短縮効果が認められた。これらの結果と安全性を踏まえ、ロチゴチン用量とオフ時間短縮効果には有意ではないものの用量依存傾向も認められたことから、本試験では低用量から治療を開始して改善効果が得られるまで漸増することが実臨床に適しているとしている。

なおこれらの試験では、ロチゴチンの用量表記方法が1日吸収量すなわち1日24時間で体内に吸収される用量で表記されている。その理由は、諸外国では承認用量が1日吸収量で表記されているのに対して、本邦は総含有量で表記(4.5~36 mg/日)されていることによる。

起床時の運動障害を有するパーキンソン病287例を対象に、4週間の維持期間前後に入院下で起床時服薬前のUPDRS part IIIスコアと睡眠障害検査であるPDSS-2スコアを主要評価項目として行われた試験⁸⁾では、ロチゴチン群は有意にUPDRS part IIIスコアを改善し睡眠障害の程度も改善した。また本試験からはpost hoc解析が4報¹⁰⁻¹³⁾報告されている。Likert pain scaleを用いた痛みに対する効果を分析した報告¹⁰⁾では、ロチゴチン群は有意な改善が認められ、UPDRS part IIIスコアまたはPDSS-2スコアから求められたレスポンスでは非レスポンスよりも明らかな改善が認められた。Non-Motor Symptoms Assessment Scale (NMSS)を用いた非運動症状に対する効果を分析した報告¹¹⁾では、早朝起床時のUPDRS part IIIスコアとNMSSおよびPDSS-2スコアには弱い相関関係が認められた。またNMSSのsleep/fatigueおよびmood/apathyの各ドメインに対する効果を分析した報告¹²⁾では、いずれもロチゴチン群で有意な改善が認められた。PDQ-8を用いたQOLに対する効果を分析した報告¹³⁾では、いくつかの項目で有意な改善が認められ、QOLに対しても有益である可能性が示されていた。

長期試験としては、早期パーキンソン病を対象として行われた2つの試験¹⁷⁻¹⁹⁾の各コホートについて長期安全性と有効性を6年間検討したオープン試験2報^{14,16)}が報告された。前者はパーキンソン病381例、後者はパーキンソン病217例が登録され、その52%と47%が長期試験を完了、両者ともに24%が有害事象、6%が効果不十分で中止となった。有害事象としては前者が眠気18%、適応部位反応12%、悪心9%など、後者が眠気23%、転倒17%、末梢性浮腫14%などが高頻度であった。試験期間中に前者は69%、後者は74%がL-ドパ追加を必要とし、その17%および25%がジスキネジアをきたした。UPDRS part II + IIIスコアは、長期試験移行4年間および2年間は本試験のベースラインを下回っていた。また進行期パーキンソン病を対象として行われた2試験^{20,21)}の長期オープン試験¹⁵⁾が報告された。どちらも約50%が長期試験を完了、有害事象は典型的なドパミン関連症状であった。UPDRS part IIおよびpart IIIスコアは本試験のベースラインをpart IIは軽度上回り(0.8と0.2)、part IIIは下回っていた(2.8と4.1)。

長時間作用型非麦角系ドパミンアゴニストの有効性と安全性について検討したメタ解析が2報^{1,2)}報告され、有効性について簡潔にはUPDRSのpart II、part IIIと運動合併症に対して有効であった。詳細はプラミペキソールの項[第2章2.5(41頁)参照]に触れた。ロチゴチンの有効性と安全性に関するメタ解析³⁾が報告された。既出の試験⁸⁾を含む6試験を対象としてメタ解析が行われ、UPDRS part II、part IIIの各スコアおよびUPDRSのpart II + III合計スコアのいずれもプラセボに対して有意な改善を認めた。

2. 安全性

ほぼ安全。

長時間作用型非麦角系ドパミンアゴニストの有効性と安全性について、プラセボ¹⁾と速放型非麦角系ドパミンアゴニスト²⁾に対して検討したメタ解析^{1,2)}が報告された。詳細はプラミペキソールの項に述べたが、安全性について簡潔にはプラセボに対して副作用は頻度が高いもの

の脱落率は差がなかった。

ロチゴチンの有効性と安全性に関するメタ解析³⁾が報告された。安全性では有意に高い有害事象による中断率、適応部位反応、嘔吐、ジスキネジアを認めた。適応部位反応はプラセボより高頻度であったものの重篤な有害事象には有意な違いは認めなかった。またその解析に含まれる試験以降の試験⁴⁻⁷⁾でも、早期パーキンソン病⁷⁾では安全性には問題はなかった。進行期パーキンソン病を対象とする3試験⁴⁻⁶⁾について、ロチゴチン、プラセボおよびロピニロールの各投与3群に分けて行われた試験⁴⁾では軽度から中等度の有害事象のみで頻度にはプラセボと差はなかった。ジスキネジアに関して、ロチゴチン群では16.1%、ロピニロール群では13.8%とプラセボ群1.2%に対して有意な増加を認めた。プラセボと比較した試験⁵⁾では有害事象はロチゴチン群が多く、適応部位反応、悪心、傾眠などが報告されたが、それによる試験中断率はプラセボ群8.0%に対してロチゴチン群は12.6%と大きな違いは認めなかった。ロチゴチン用量との関連性を調べた試験⁶⁾では、適応部位反応、悪心、口渴、ジスキネジアが高用量でより高頻度に認められた。

メタ解析³⁾にも含まれていた試験であるが、引き続き行われた早期パーキンソン病を対象とする2件¹⁷⁻¹⁹⁾と進行期パーキンソン病を対象とする2件^{20,21)}のコホートを用いて、65歳前後および75歳前後で分けて年齢による有害事象の違いを早期および進行期パーキンソン病ごとに検討したpost hoc解析²²⁾が報告された。早期パーキンソン病では65歳で分けると悪心と頭痛が若年側に多く、75歳で分けると悪心が若年側にめまいが高齢側に多かった。進行期パーキンソン病では65歳で分けると悪心が若年側に75歳で分けると転倒が高齢側に多かった。これらの有害事象は、頻度も重症度も臨床的には年齢を問わず安全であることが示された。

進行期パーキンソン病130例を対象に心電図のQT延長を調べた無作為化二重盲検比較試験⁹⁾が報告されたが、ロチゴチンは高用量使用下でも心電図に対する影響はない。

ロチゴチン、プラミペキソール、ロピニロールなどの非麦角系ドパミンアゴニストによる治療と衝動制御障害に関する横断研究が1報²³⁾報告され、パーキンソン病233例中39%に衝動制御障害を認めたが、ロチゴチンと比較するとプラミペキソールまたはロピニロールは有意に頻度が高かった。

3. 臨床への応用

「パーキンソン病治療ガイドライン2011」以降に承認され、治療薬としては初めての貼付剤である。

運動症状改善効果に対する有効性に関しては、早期単独治療あるいは進行期L-Dopa併用時にも有用であると結論される。運動合併症に関しては、オフ時間短縮効果とtroublesome dyskinesiaを伴うオン時間を増やすことなくオン時間を増やす効果が期待できる。これらは他の非麦角系ドパミンアゴニストとの非劣性が証明されている。また起床時の運動症状改善効果に対しても有効である可能性がある。非運動症状に関しては、睡眠障害、痛み、気分障害に対して有効である可能性がある。

一方、日中過眠、突発的睡眠、末梢性浮腫の有害事象が他の非麦角系ドパミンアゴニストと同様に認められるため、使用する場合にはこれらに注意を要すると結論される。衝動制御障害については他の非麦角系ドパミンアゴニストに比して頻度が低い可能性がある。

疾患修飾作用は、問えるエビデンスはない。

4. 今後検討されるべき事項

貼付剤である特徴から、標的部位への持続的薬物輸送とドパミン受容体に対する持続的刺激が期待され、その臨床的意義について関心をもたれる。「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から本邦の臨床試験が報告されたが、現在のところ、パーキンソン病発症早期から長期に持続的ドパミン受容体刺激療法を行った場合の運動合併症に及ぼす影響は不明である。今後引き続き、長期的な安全性と有効性、薬物動態、運動合併症の発現抑制効果などに関する、本剤単独療法およびL-ドパとの併用療法について検討が必要である。

文献

- 1) Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014; 21(7) : 1094-1101.
- 2) Zhou CQ, Lou JH, Zhang YP, et al. Long-acting versus standard non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20(4) : 368-376.
- 3) Zhou CQ, Li SS, Chen ZM, et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(7) : e69738.
- 4) Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease : a double-blind study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(12) : 1388-1393.
- 5) Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2014; 261(10) : 1887-1893.
- 6) Nicholas AP, Borgohain R, Chaná P, et al. A randomized study of rotigotine dose response on "off" time in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4(3) : 361-373.
- 7) Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2013; 28(10) : 1447-1450.
- 8) Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease : a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011; 26(1) : 90-99.
- 9) Malik M, Andreas JO, Hnatkova K, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease : cardiac safety of rotigotine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84(5) : 595-603.
- 10) Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease : a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol*. 2014; 14 : 42.
- 11) Swick TJ, Friedman JH, Chaudhuri KR, et al. Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease : a post hoc analysis of the RECOVER Study. *Eur Neurol*. 2014; 71(3-4) : 140-147.
- 12) Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease : post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(7) : 660-665.
- 13) Ghys L, Surmann E, Whitesides J, et al. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients : post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(13) : 1985-1998.
- 14) Giladi N, Borojerdi B, Surmann E. The safety and tolerability of rotigotine transdermal system over a 6-year period in patients with early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(9) : 1321-1329.
- 15) LeWitt PA, Borojerdi B, Surmann E, et al. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease : results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(7) : 1069-1081.
- 16) Elmer LW, Surmann E, Borojerdi B, et al. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease : a prospective, open-label extension study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(5) : 488-493.
- 17) Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease : a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord*. 2007; 22(16) : 2398-2404.
- 18) Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(4) : 272-276.
- 19) Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al. Transdermal rotigotine : double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007; 64(5) : 676-682.
- 20) Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease : a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6(6) : 513-520.
- 21) LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system : PREFER Study. *Neurology*. 2007; 68(16) : 1262-1267.

- 22) Oertel W, LeWitt P, Giladi N, et al. Treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system : age-relationship to safety and tolerability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 ; 19(1) : 37-42.
- 23) Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy : a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(8) : 840-844.

2.8 | アポモルヒネ

アポモルヒネは非選択的なドパミン D₁ および D₂ 受容体に作用する非麦角系のドパミンアゴニストである。半減期が短いことから経口薬には不向きであるが³、皮下注射として投与することにより速やかに効果を発現し、その作用は強力で L-ドパに比肩しうる。本邦では 2012 年 3 月より単回皮下注射が保険適用され、臨床で使用されている。持続皮下注射は本邦未承認であり、治験の計画もない（2018 年 3 月時点）。

エビデンス

システマティックレビューが 1 報¹⁾、その後実施された RCT が 4 報²⁻⁵⁾ あり、うち 2 報^{4,5)} は本邦における第 II 相、第 III 相臨床試験である。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

有効。

アポモルヒネ単回皮下注射は進行期のパーキンソン病患者のオフ症状からのレスキュー治療として有効であり、高い奏効率と速やかな効果が期待できる。その効果は 10～20 分で発現し、概ね 90 分後には減弱する。

2004 年に報告されたシステマティックレビューでは、L-ドパと併用するアポモルヒネ単回皮下注射について、8 研究が分析されており、その内訳は 1 件の RCT、短期の観察研究 1 件、長期の観察研究 6 件である。これらの合計 195 例の結果としては 1 回用量平均 3.4 mg、1 日用量平均 12.5 mg を 3.6 回に分けて投与することによりオフ時間が平均 46% 短縮しており、この間の L-ドパの増量は 5% であった。RCT ではオフからのレスキューがプラセボ群では 23% 成功に対してアポモルヒネ群では 95% 成功と有意差を認めた。二次評価項目としてジスキネジアを評価した 3 研究ではジスキネジアの時間が 33% 延長し、重症度が 14% 増加している。ほとんどの研究で有意な UPDRS part III の改善を認め、RCT ではプラセボ群で 1% 改善に対してアポモルヒネ群で 62% 改善と有意差を認め、対照群のないオープン試験では 32% の改善であった¹⁾。

2007 年に報告されたアポモルヒネを 3 か月以上使用した 62 例の進行期パーキンソン病患者（平均年齢 65.5 歳、平均罹病期間 15 年、オン時 UPDRS part III 22.89、典型的アポモルヒネ 1 回用量平均 3.82 mg）を対象としたプラセボ対照 RCT ではプラセボ群に比してアポモルヒネ群で有意な UPDRS part III の改善を認めている。このうち、典型的用量を用いた群は投与 20 分後に有意差を認めたのに対して、典型的用量 + 0.2 mg を用いた群は投与 10 分後から有意差を認めた。いずれの群も投与 90 分後には効果がほぼ消失してプラセボ群と有意差を認めなくなっている²⁾。他の進行期パーキンソン病患者 56 例（発症平均年齢 55.7 歳、平均年齢 66.6 歳）を対象としたプラセボ対象ランダム化クロスオーバー研究では、アポモルヒネ皮下注射を 1 回用量 2 mg ずつ 10 mg まで増量する際に、4 mg の時点でアポモルヒネもしくはプラセボに割り付けて投与した後にクロスオーバーして検討している。本研究では投与後 20 分、40 分、90 分後でプラセボ群に比して有意な UPDRS part III の改善が観察されている。本邦で 16 例に対して

行われた第Ⅱ相臨床試験⁴⁾は二重盲検並行群間比較デザインで検討され、ドンペリドン併用下で、開始用量を1回1mgとして、漸増法により患者毎の維持用量を決定した。アポモルヒネの用量は平均 $3.4\text{ mg} \pm 1.4\text{ mg}$ であった。UPDRS part Ⅲのスコアがアポモルヒネ投与群では投与前 47.9 ± 15.1 、投与20分後 23.1 ± 14.7 、変化量の最小二乗平均値は -24.0 であったのに対し、プラセボ群では各々 43.0 ± 13.7 、 40.2 ± 18.7 、 -4.1 であり、有意差を認めた。アポモルヒネ皮下注射から概ね20分後にオン状態となり、効果時間はおおよそ60分であった。本邦の第Ⅲ相臨床試験⁵⁾はプラセボ対照クロスオーバーデザインで31例に対して検討された。1回1mgより開始し、漸増法により患者毎の維持用量を決定した後、在宅投与した。1例が有害事象、2例が同意撤回により脱落し、無作為化された28例で有効性が検討された。クロスオーバー期の維持量は2.7mg、外来期の平均投与回数1.55回、平均1日用量4.49mgであった。在宅投与12週間時点で、アポモルヒネの維持用量およびプラセボを1回ずつ投与したところ、UPDRS part Ⅲのスコアがアポモルヒネ投与では投与前 41.0 ± 17.4 、投与20～40分後 16.9 ± 15.2 、変化量の最小二乗平均値は -24.5 であったのに対し、プラセボでは各々 42.5 ± 16.8 、 39.9 ± 18.6 、 -2.3 であり、有意差を認めた。

2. 安全性

ほぼ安全。

アポモルヒネ単回皮下注射による有害事象としてはあくび、めまい、嘔気、眠気、ジスキネジアが多く、その効果の極期に一致して出現する。これらの多くは軽度かつ一過性である。その他に低血圧症状や心拍低下、心電図変化も報告されており、低血圧症状がみられた場合には減量もしくは中止を考慮するとともに、不整脈の発現に注意する必要がある。

2007年に報告されたプラセボ対照RCTでは有害事象についてはアポモルヒネ群とプラセボ群の間に有意差を認めなかったが、あくびや眠気、めまいはアポモルヒネ群で多い傾向であった²⁾。他の進行期パーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化クロスオーバー研究ではアポモルヒネ投与で有意に低血圧症状がみられ、投与20分、40分後が主体であった。アポモルヒネ投与では軽度ながらプラセボ群に比して有意な心拍の減少とQT時間の延長を認め、投与40分が最も顕著であった。その他の有害事象は全般に軽度であったが、投与20分、40分後が有意に多く、頻度としてはあくび、めまい、嘔気、眠気、ジスキネジアが多くみられた³⁾。本邦で行われた第Ⅱ相臨床試験⁴⁾ではドンペリドン30mg/日を併用していた。有害事象は、アポモルヒネ群で10例中7例に発現し、注射部位反応と眠気が各々4例、あくびと眠気、便秘各々2例であった。その他には複数の症例に生じた有害事象は認めなかった。本邦の第Ⅲ相臨床試験⁵⁾では31例中87.1%に有害事象が発現し、好酸球増多25.8%、嘔気22.6%、眠気19.4%、ジスキネジア16.1%、あくび16.1%であった。重大な有害事象はなく、中等度の有害事象は4例で認め、嘔気と低血圧2例、嘔吐1例、眠気1例、あくび1例、冷汗1例であった。低血圧、姿勢性浮遊感、頭痛のため増量期に用量3mgで1例が中止した。有害事象は1日で消失した。6例で有害事象のため減量し、眠気2例、低血圧と姿勢性浮遊感、嘔気、ジスキネジア、あくびが各1例であった。31例中、5例は予防的にドンペリドンもしくはモサプリドを服用していた。ドンペリドンを服用していた1例と薬剤を予防的に使用していなかった6例で嘔気が生じ、1例が嘔吐を伴った。嘔気が生じた7例中2例でドンペリドンを追加し、1例でアポモルヒネを減量した。

3. 臨床への応用

進行期パーキンソン病患者のオフ症状に対するレスキュー治療として使用する。オフの発現時に皮下注射する。導入にあたってはその患者の典型的なオフ時に1回1 mgより開始して効果を確認する。十分な効果が得られない場合は1回あたりの用量を1 mg単位で増量する（最高用量6 mg）。侵襲的な治療であることより確実な手技が必要であり、導入時には十分な訓練と習熟の確認が欠かせない。オフ時の運動緩慢のため自ら皮下注射を行うことが難しい患者の場合には介護者による皮下注射が必要となるため、導入前にオフ時の動作レベルと介護者の協力体制を確認する。

4. 今後検討されるべき事項

本邦では承認から日が浅く、長期効果は不明である。より長期の効果、特に患者および介護者のQOLに関する検討が必要である。また、本治療を導入した場合のその後の侵襲的な治療法（DBS、L-ドパ持続経腸療法など）の適応への影響も検討されるべきであろう。

文献

- 1) Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2004 ; 21(11) : 687-709.
- 2) Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, et al. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease : a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci*. 2007 ; 258(1-2) : 137-143.
- 3) Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, et al. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 ; 13(2) : 93-100.
- 4) Nomoto M, Kubo S, Nagai M, et al. A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease : A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study. *Clin Neuropharmacol*. 2015 ; 38(6) : 241-247.
- 5) Hattori N, Nomoto M. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 ; 20(8) : 819-823.