

第 5 章 アマンタジン

2008年10月以降のエビデンス

2報のランダム化二重盲検比較試験の報告を追記した。アマンタジンの peak-dose ジスキネジアに対する長期効果についての臨床研究¹⁾と、アマンタジン徐放剤のジスキネジアに対する効果についての臨床研究²⁾である。

ガイドライン作成委員会の結論

1. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する有効性

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

多くの症例に有効であるが³⁾、症状改善率は高くなく、無効例も確認されている³⁻⁸⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する有効性

① 症状変動に対する効果

不明（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

十分なエビデンスがなく判定不能。

② ジスキネジアに対する効果

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

アマンタジンは「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」では L-ドパ誘発性ジスキネジアに対して有用であるが、有効期間が 8 か月以下という結論であった⁶⁾。しかし、2014 年に公表された試験¹⁾では、平均 3 年間以上は peak-dose ジスキネジアに対する効果が持続すると報告された。

Thomas らのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験⁶⁾では、L-ドパ治療歴平均 7.5 年で、peak-dose ジスキネジアあるいは diphasic ジスキネジアを認める 40 例の進行期パーキンソン病症例（平均年齢 62.7 歳）において、アマンタジン 300 mg/日の最長 12 か月間投与が計画された。各々の症例につき、ジスキネジアが試験前と同等になるかあるいは悪化した時点で試験は終了とし、UPDRS、Dyskinesia Rating Scale (DRS) で評価された。アマンタジン投与 15 日後および 30 日後に、DRS は 45% 低下した。UPDRS part IV (32~34) も投与前あるいはプラセボ群と比較して有意に改善した。ジスキネジアの悪化により、プラセボ群では 1~3 か月で、アマンタジン群では 3~8 か月で試験終了となった。アマンタジンの有効平均期間は 4.9 か月（プラセボ 1.3 か月、有意差あり）であった。20 例中 11 例で中止後 10~20% のジスキネジア悪化を認め、効果が消失したわけではないことを示したが、「リバウンド」として好ましくない現象との判断も可能である。結論として、アマンタジン 300 mg/日はジスキネジアを軽減するが、効果の持続は 8 か月以下である。アマンタジン群の副作用は、1 例で頻脈、2 例で精神症状と網状皮斑が出現し試験が中止された。服薬中止後に 2 例で高体温症を認めた。

Ory-Magne らのランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験¹⁾では、peak-dose ジスキネジアに対する長期効果をウォッシュアウト試験で検討した。アマンタジンを 6 か月以上（平均

3.4年), 1日200mg以上(平均259mg)服薬中の患者57例を2群に分け, 29例はアマンタジンを漸減しプラセボとし, 27例はアマンタジンを継続した。3か月後, アマンタジン中止群はプラセボ群と比較してUPDRS part IV (32+33)が有意に増悪し, ジスキネジアの増悪による脱落例が多かった。この試験では, アマンタジンを服薬中の患者を対象としており, 元々, 効果のある患者が選別されている可能性があるが, アマンタジンのpeak-doseジスキネジアに対する効果は平均3.4年後にも維持していることを示した。

Pahwaらのアマンタジンの徐放剤に関するランダム化二重盲検比較試験²⁾では, 83例を4群に分け, それぞれプラセボ, 260mg, 340mg, 420mgを就眠前に1回投与した。8週間後に主評価項目であるUnified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)の総スコアは, 340mg投与群のほうがプラセボ群に比べて有意に改善した。

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)。

副作用として注目されるのは薬物中止後の高体温症であり, Thomasらの試験では20例中2例に出現していた⁶⁾。高体温症の報告は他になく頻度は不明で, 機序は悪性症候群との類似性が指摘されるが不明である。Thomasらの1例では, アマンタジンの再投与で解熱した。

アマンタジンは腎排泄なので, 腎障害のある患者や高齢者では副作用に注意して低用量から開始する必要がある。「CKD診療ガイド2012」(日本腎臓学会)では, クレアチニンクリアランスによる減量が必要な薬物とされており, 透析患者では禁忌である。

3. 臨床への応用

アマンタジンは, L-ドパ誘発性ジスキネジアに対して有効である。投与を中止した場合には, その後に現れる高体温症に注意が必要である。高齢者や腎機能低下では脱水などによりミオクロームスやせん妄を生じることがあるので注意する必要がある。

4. 今後検討されるべき事項

投与量と有効期間について, 多数例での検討が必要である。

特に, ジスキネジアに対する研究では, 投与量が200~300mgと本邦の維持量(200mg)に比較して高いと思われる。血中濃度との関係が検討されているが, 改めて投与量の検討が必要である。

早期開始により運動合併症の発症率を低下させるかどうかの検討も必要と考えられる。

文献

- 1) Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease : the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014 ; 82(4) : 300-307.
- 2) Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord*. 2015 ; 30(6) : 788-795.
- 3) Amantadine and other antiglutamate agents. management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002 ; 17(Suppl 4) : S13-S22.
- 4) Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 ; CD003467.
- 5) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter : treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 ; 66(7) : 983-995.

- 6) Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75(1) : 141-143.
- 7) Paci C, Thomas A, Onofrij M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2001 ; 22(1) : 75-76.
- 8) da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Monte FS, et al. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 ; 11(7) : 449-452.