

ドパミンアゴニスト

現在、わが国で使用可能なドパミンアゴニストは6種類ある。ここではこの6種類と2009年現在臨床試験中の rotigotine についてのエビデンスを述べる。

1 プロモクリプチン

2001年以降のエビデンス

エビデンスレベルⅠが1報¹⁾、エビデンスレベルⅡが7報²⁻⁸⁾、エビデンスレベルⅢが3報⁹⁻¹¹⁾、エビデンスレベルⅣが4報¹²⁻¹⁵⁾、エビデンスレベルⅤが2報^{16,17)}ある。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

おそらく有効であるが、第一選択薬としては推奨できない（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

経過観察中に再組み換えを行うなど方法論に問題があるが、早期治療をプロモクリプチンかL-ドパで開始した対照研究の14年目のデータが発表され、プロモクリプチンで治療を開始した際の運動機能改善効果および運動合併症の発現抑制について、優位性は示せなかった²⁾。

さらに、早期からプロモクリプチンあるいは piribedil（わが国未発売のドパミンアゴニスト）とL-ドパとの併用療法との比較検討もあり、早期からの併用に関して Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）の改善については2群間に有意差はなかったが、認知能力については piribedil 群が勝り、長期間併用の比較でも piribedil 群のほうが運動能力が良好だったとの報告もある⁴⁾。

これらによれば、早期単独治療薬としてのプロモクリプチンについては運動機能改善効果、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。

一方、2001年の報告であるが生存率を比較した試験があり、約10年の経過観察でL-ドパ単独治療よりもプロモクリプチンで開始しL-ドパを加えた群において、生存率が良かったとの報告もある¹²⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

ロピニロールとの比較試験^{8,11)}や piribedil との比較試験⁶⁾があり、いずれもプロモクリ

ブチンが運動機能改善効果で同等かやや劣ることが示された。わが国のデータとしては、プロモクリプチン、プラミベキソール、プラセボとL-ドパとの併用試験があり、プロモクリプチンとプラミベキソールは同等の有効性を示した⁵⁾。

L-ドパ ad on 薬物としてカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬である tolcapone とプロモクリプチンとペルゴリドの3群の比較試験では、それぞれの薬物で off 時間の短縮を認めた。L-ドパの減量では tolcapone がプロモクリプチンに勝り、PDQ-39 による QOL 評価では tolcapone がペルゴリドに勝った。エンタカポンとの比較試験はなかった¹⁾。

進行期パーキンソン病に対するプロモクリプチンについては運動症状改善効果で他の薬物に勝るというデータはない。

c. 他の薬物との用量比

- (1) カベルゴリン：プラミベキソール：ペルゴリド：プロモクリプチン：ロピニロール
= 1.2 mg : 1 mg : 1 mg : 10 mg : 4 mg⁹⁾
- (2) プロモクリプチン：カベルゴリン：ペルゴリド：プラミベキソール = 22.5 mg : 4 mg : 1.25 mg : 4.5 mg¹³⁾
- (3) ペルゴリド：カベルゴリン = 0.75 mg : 2.6 mg, プロモクリプチン：カベルゴリン
= 8.5 mg : 2.8 mg¹⁶⁾
- (4) プロモクリプチン：プラミベキソール = 6.9 : 1, ペルゴリド：プラミベキソール
= 0.9 : 1, ロピニロール：プラミベキソール = 1.5 : 1¹⁰⁾
- (5) プラミベキソール：プロモクリプチン = 3.24 mg : 17.75 mg⁵⁾
- (6) プロモクリプチン：piribedil = 1 : 10 のほうが 1 : 5 よりもよい⁶⁾

現実の薬物使用量から得られた用量比で、かつ、わが国のプロモクリプチン使用量と合致しているものとしては(3)Shiraishi¹⁶⁾, (5)Mizuno⁵⁾, (6)Tan⁶⁾ (シンガポール) らの用量比が妥当と考えられる。

d. その他の効果

悪性高熱症の発生と治療に関する横断的検討があり、治療法としてプロモクリプチンの胃内注入療法が紹介された¹⁴⁾。振戦に対するロピニロールと、L-ドパ、プロモクリプチン、プラセボとの比較試験もあり、ロピニロール、L-ドパ、プロモクリプチンは同等の効果を示した⁷⁾。

e. パーキンソン病進行抑制効果

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 2002 から変更なし)。

プロモクリプチンの神経保護作用については細胞培養や実験系で示されているが、パーキンソン病患者についてのものはない。

B. 安全性

ほぼ安全（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要であるが、重篤なものはなくほぼ安全である。頻度は少ないが胸水貯留、肺線維症、後腹膜線維症の合併があることに注意する。定期的に胸部 X 線写真を撮ることが勧められる。

2001 年以降の報告としては、頻度不明であるが、麦角系ドパミンアゴニストでみられる心臓弁膜症も報告がある。これについてはベルゴリドの項で一括する。その他、心血管系に何らかの問題のある症例に対するプロモクリプチン、セレギリン、ロピニロール、抗コリン薬、アマタジンの薬物投与中止による検討によれば、プロモクリプチン、セレギリンの中止により心電図変化、起立性低血圧、心血管反射（cardiovascular reflex; CVR）の改善がみられ、抗コリン薬、アマタジンの中止では CVR で改善があり、ロピニロールでは変化がなかったとされ¹⁷⁾、何らかの心機能障害がみられる場合には、少なくともモニタリングが必要と思われる。

さらに頻度不明であるが、突発的睡眠の頻度に関する検討もあり、抗パーキンソン病薬のベルゴリド、プロモクリプチン、lisuride、カベルゴリン、piribedil、L-ドパ、アマタジン、抗コリン薬について検討されているが、プラミベキソール、ロピニロール、プロモクリプチンで突発的睡眠の発症率が高く、留意すべきであること、アマタジンでは発症率が少ないこと、突発的睡眠はドパミンアゴニストの共通の副作用として認識すべきことが報告された⁸⁾。

また、本剤は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一選択薬とはしないことがパーキンソン病治療ガイドライン 2002 に追記されている。

C. 臨床への応用

プロモクリプチンは、早期治療薬としては明らかに有用であるとは結論し難い。進行期パーキンソン病についても他のドパミンアゴニストに比較して若干、運動症状改善効果は劣る。

D. 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 2002 と同様に、高齢者パーキンソン病患者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。また、パーキンソン病早期からの少量 L-ドパとプロモクリプチンとの併用療法について、運動症状改善効果とともに、運動合併症の発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

2 ベルゴリド

2001 年以降のエビデンス

エビデンスレベル I が 3 報^{1,18,19)}、エビデンスレベル II が 5 報^{20~24)}、エビデンスレベル

Ⅲが4報^{9,25~27)}, エビデンスレベルⅣが10報^{13,28~36)}, エビデンスレベルⅤが2報^{16,37)}であった。報告の主体は近年話題になったペルゴリドなど麦角系ドパミンアゴニストでみられる心弁膜障害に関するもの、薬理学的効果などに関するものであった。薬理学的効果がないと思われていた低用量であっても薬理学的効果がみられるとする報告²⁴⁾, 治療開始薬としての有効性を示す報告²⁰⁾がなされた。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

ペルゴリドの作用強度はL-ドパ相当と見なせる。早期治療薬として運動合併症の抑制効果も示されている（PERMOPET 試験）。

2001年以降のエビデンスとしては、パーキンソン病の治療開始薬としてのペルゴリドとL-ドパの比較試験であるPERMOPET試験が論文化された。3年間の経過観察で、ペルゴリド群はL-ドパ単独群よりも重症な運動合併症は有意に少なく、ジスキネジアの発生率も有意に低かったという結果である²⁰⁾。また、治療域に達していないと考えられる50 μ g/日の用量でパーキンソン病の治療を開始した場合、プラセボに比較して統計学的に有意ではなかったものの、L-ドパ投与開始を遅らせることができたという報告²⁴⁾がある。さらに、未治療患者と健常人のMRI/MRSによる検討からは、早期パーキンソン病患者でみられる異常が、ペルゴリド投与により改善されるという報告もある²⁹⁾。ペルゴリドはパーキンソン病の早期治療薬として、薬理学効果の点からは有用であると結論されるが、後述するような心弁膜障害などのリスクと利点とを考慮した治療選択が必要である。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

進行期パーキンソン病における運動症状改善効果、運動合併症における off 時間の軽減に有効である。

新たなエビデンスとして、軽症から中等症のパーキンソン病患者においてペルゴリドの薬物動態が検討された。この結果から、ペルゴリドのT_{1/2}は21時間で、ペルゴリドではいわゆる持続性ドパミン刺激（continuous dopaminergic stimulation; CDS）理論にのった治療が達成できると結論している³⁷⁾。

COMT 阻害薬であるtolcaponeと、プロモクリプチンとペルゴリドの3群の比較試験についてはプロモクリプチンの項で述べた¹⁾。

c. その他の効果

中等症から重症のパーキンソン病症例に対する高用量ペルゴリドの効果に関する多施設オープンラベル試験²⁵⁾がある。ペルゴリドの投与量は最大12mg/日を上限とするもので、わが国の用量からは想定できない高用量である。運動症状の改善、L-ドパの減量効果が

有意にみられたが、頻度の高い副作用として幻覚、無力感その他が挙げられている²⁵⁾。

さらに性機能障害の改善効果も報告されている。若年性パーキンソン病患者でペルゴリド3mg/日投与により改善がみられ、シルデナフィルよりも有用だったと結論されている²⁶⁾ [第Ⅱ編第4章CQ4-12「性機能障害の治療はどうするか」の項(185頁)参照]。

睡眠に関する効果については、アクチグラムで検討を行っている報告がある。これによれば、ペルゴリドには睡眠改善効果はないと結論されている²¹⁾ [第Ⅱ編第4章CQ4-1「睡眠、覚醒障害の治療はどうするか」の項(146頁)参照]。

認知機能に関する検討では、認知障害のないL-ドパ投与中のパーキンソン病症例に対するペルゴリドとプラミベキソールの上乗せ効果による認知機能への介入研究がある。これによれば両薬物ともに認知機能を変化させず、安全であるとされた²²⁾。L-ドパとペルゴリドとの比較試験もあり、いずれの薬物も認知機能に変化はなかった³⁶⁾。すなわち、ペルゴリドは認知機能への影響はない可能性が高い。

d. パーキンソン病進行抑制効果

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2002から変更なし)。生体における進行抑制効果については、不明であるが、「ペルゴリドとL-ドパの併用投与群とL-ドパ単独投与群との間に抗酸化作用に関する差異がみられるか」の報告がある。これによれば、ペルゴリドとL-ドパの併用投与群ではカタラーゼ活性、グルタチオン濃度の上昇があり、抗酸化作用を維持する上で、ペルゴリドの併用が有用な可能性が示された²⁷⁾。

B. 安全性

ほぼ安全(パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし)。

服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要であるが、重篤なものはなくほぼ安全である。ただし、本薬物は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一選択薬とはしないことがパーキンソン病治療ガイドライン2002に追記されている。慢性的に使用する場合には後述するように、心臓弁膜症に関するモニタリングが必要である。

突発的睡眠に関する注意も喚起された。その頻度に関する検討⁸⁾については本章「プロモクリプテン」の項、第Ⅱ編第1章CQ1-11-①「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か―突発的睡眠」(88頁)で述べた通りであるが、ペルゴリドでの突発的睡眠の頻度は不明である。

心臓弁膜症に関しては、2001年から2008年までの間に横断研究が9報ある。このほかに症例報告、総説、レビューなど多数の論文がある。わが国におけるペルゴリドの1日投与量は海外と比較して低用量なので、海外の報告のみでなくわが国からの報告が有用である^{28,35)}。なお、Rasmussenら³⁴⁾によれば、神経内科医は診察のみでの心臓弁膜障害の検出率は心臓内科医に比較して低く、心エコーによる検査が必要である。それらの報告では、ペルゴリドよりもカベルゴリンでの心臓弁膜症の頻度が高いことが示され、Yamamoto

ら³⁵⁾は総投与量や投与期間が長いほど、心臓弁膜症の頻度が高くなることを示した。海外の報告では麦角系ドパミンアゴニストが心臓弁膜症と関連すると論じたもの^{19,32-34)}、ペルゴリドの総投与量増加によって弁閉鎖不全の危険率が高くなること¹⁸⁾、投与量と明らかな関連はないとするもの³¹⁾などがある。心臓弁膜症に関する頻度、転帰については検出方法や、心臓外科医の判断による差異があり、統一した見解は得難い。しかしながら、ペルゴリドやカベルゴリンの投与中止により症状が軽快することも報告されており、胸部聴診や心エコーにより本症を検出した場合には投与を中止し、経過を観察することが肝要である。心臓弁膜症に関する相対リスクなどについては第II編第1章CQ1-11-②「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—心臓弁膜症」の項(91頁)を参照されたい。これらの論文から得られることは、日本神経学会の勧告と同様の結論といえる。すなわち、麦角系ドパミンアゴニストは第二選択とすること、使用する場合には心エコーなどによるモニタリングが必要である。

C. 臨床への応用

ペルゴリドは臨床試験から、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。しかし、上述した心臓弁膜症の危険性があるため、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。なお、モニタリングの頻度については日本神経学会の勧告ではペルゴリド、カベルゴリンを開始したら、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、開始から3~6か月後(維持量に達した時点を目安とする)、およびその後は6~12か月に1回、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、また維持量はできるだけ低くすること、としている。

D. 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2002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。また、パーキンソン病早期からの少量L-ドパとペルゴリドとの併用療法について、運動症状改善効果とともに、運動合併症の発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

3 タリペキソール

2001年以降のエビデンス

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

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

単独療法において、有効性がプロモクリプチンに勝り、日中過眠のコントロールが可能な症例については有効と結論できる。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

L-ドパとの併用療法では単独群より有効性が劣るが、重症度の軽い症例について、タリペキソールは有効性が高く、wearing off の軽減効果も示されている。

B. 安全性

安全（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

日中過眠以外の副作用は少ない。

C. 臨床への応用

パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なく、早期および軽症の進行期パーキンソン病患者に有用。

D. 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 2002 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、高齢を対象とした薬物動態に関する検討が必要である。

4 カベルゴリン

2001 年以降のエビデンス

エビデンスレベル I が 2 報^{19,38)}、エビデンスレベル II が 2 報^{39,40)}、エビデンスレベル III が 5 報^{9,41~44)}、エビデンスレベル IV が 8 報^{13,28,31~35,45)}、エビデンスレベル V が 1 報¹⁶⁾であった。報告の主体は近年話題になった麦角系ドパミンアゴニストでみられる心弁膜障害に関するもの、薬物切り替えに関するもの、薬理学的効果などに関するものであった。薬物併用の問題で、カベルゴリンと代謝経路を同じくするクラリスロマイシンを併用すると、カベルゴリンの血中濃度が上昇することが示された⁴⁵⁾。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

新たなエビデンスとして、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロールのいずれかのドパミンアゴニストかL-ドパで治療を開始した場合の転帰に関する文献的吟味が報告された。これによると、ジスキネジアの発現遅延効果はいずれのドパミンアゴニストでもみられたが、ジスキネジアの軽減効果に関してカベルゴリンはプラミペキソールとロピニロールに劣り、これら3種類のドパミンアゴニストはパーキンソン病の運動症状軽減効果についてはL-ドパに劣ることが示された³⁸⁾。その他、カベルゴリンかL-ドパでパーキンソン病の治療を開始した場合の（両群とも運動機能が維持できるようなL-ドパを追加、あるいは増量できる）5年間の報告がなされた⁴⁰⁾。この結論もInzelbergら³⁸⁾と同様で、運動合併症のリスクはカベルゴリン群で低いが、症状改善効果はL-ドパ群に劣るというものであった⁴⁰⁾。すなわち、早期パーキンソン病に対する有効性は確認されるが、後述するような心臓弁膜症などのリスクと利点とを考慮した治療選択が必要である。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

新たなエビデンスとして、エンタカポンとの比較試験、高用量カベルゴリンの有効性に関する試験、ドパミンアゴニストの併用に関する試験が行われた。

エンタカポンとの比較試験では、カベルゴリンとエンタカポンはoff時間の短縮、ジスキネジアの軽減、UPDRSの得点低下、QOLの向上に関しては同程度に改善した。しかし、脱落率はカベルゴリンのほうがエンタカポンより高かった。また、エンタカポンのほうが効果発現が早く、副作用が少なかった³⁹⁾。カベルゴリン高用量の運動合併症に関する有効性の検討では、カベルゴリンを最大20mg/日まで投与可能とした試験であるが、平均投与量は12.78mgに達し、症状改善を認めている⁴²⁾。非麦角系ドパミンアゴニストとカベルゴリンとの併用による進行期パーキンソン病に対するパイロット研究がある。この2剤併用は、L-ドパ併用の有無にかかわらず、運動症状の改善に有用だったというものである⁴⁴⁾。この併用療法については、小規模研究であることと評価項目が少ないことから、意義づけについては続報を待ちたい。

c. 他の薬物との用量比や比較試験

Linazasoroら^{9,10)}、Takahashiら¹³⁾、Shiraishi¹⁶⁾らの報告については、本章プロモクリプチンの項（5頁）で記載した。ロピニロール、プラミペキソール、カベルゴリンをrotigotineに一昼夜切り替えの報告がある（エビデンスレベルⅢ）。それぞれの切り替えは良好で、この切り替えではrotigotineのほうが有効性が高かったとしている⁴¹⁾。切り替え比率は表1に示す。

表1 ドパミンアゴニストの用量比

ドパミンアゴニスト	用量	用量	用量	用量
ロピニロール mg/日	2	4	6	8~9
プラミベキソール mg/日	0.5	1.0	1.5	2.0
カベルゴリン mg/日	0.8	1.5	2~2.5	3.0
rotigotine mg/日	2	4	6	8

6頁も参照のこと。

d. その他の効果

睡眠に関する効果については、終夜脳波による検討がある。これによるとカベルゴリン投与により睡眠は断片化を示し、睡眠相は改善しないものの、患者は早朝の快適さをUPDRSの改善とともに有意に感じており、今後の検討が必要とされた⁴³⁾。早朝の不眠感を訴える場合には、カベルゴリン投与は試みてよい。

B. 安全性

ほぼ安全（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

ただし、本剤は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一選択薬とはしないことがパーキンソン病治療ガイドライン 2002 に追記されている。また、突発的睡眠に関する注意も勧告された。

服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要であるが、重篤なものはなくほぼ安全である。慢性的に使用する場合には心臓弁膜症に関するモニタリングが必要である。

突発的睡眠の頻度に関する検討⁸⁾については本章プロモクリプチンの項で述べた。

心臓弁膜症については本章ペルゴリドの項および第Ⅱ編第1章 CQ1-11-②「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—心臓弁膜症」の項（91頁）を参照されたい。なお、心臓弁膜症の発生頻度は、ペルゴリドよりもカベルゴリンで危険性が高いことが報告されており、より注意深いモニタリングが必要である。

C. 臨床への応用

カベルゴリンは臨床試験から、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。使用するには心エコーによるモニタリングが必要である。

D. 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 2002 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。また、パーキンソン病早期からの少量L-ドパとカベルゴリンとの併用療法について、運動症状改善効果とともに、運動合併症の発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

5 プラミペキソール

2001年以降のエビデンス

エビデンスレベルⅠが3報^{19,38,46)}、エビデンスレベルⅡが14報^{5,22,23,47~57)}、エビデンスレベルⅢが11報^{9,10,41,44,58~64)}、エビデンスレベルⅣが11報^{13,31,35,65~72)}であった。報告の主体は近年話題になった麦角系ドパミンアゴニストでみられる心弁膜障害に関するもの、薬物切り替えに関するもの、薬理学的効果に関するものであった。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

有効（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

パーキンソン病の早期治療薬および、進行期パーキンソン病の治療薬として、L-ドパとの同等性が示された。2001年以降に示されたエビデンスを下記に示す。

大規模なランダム化比較試験であるCALM-PD試験をもとに様々な解析が行われた。CALM-PD試験はパーキンソン病治療ガイドライン2002にすでに記載されているが、早期パーキンソン病に関する治療開始薬物をプラミペキソールかL-ドパのどちらかで開始し、ADLを保つように薬物用量の増加、プラミペキソール群ではある時期からL-ドパの併用を容認したデザインで、一次評価項目を運動合併症の発現とした試験である。

CALM-PD試験に関する視点を変えた解析の一つに、L-ドパ併用後のジスキネジアの発生率をみた報告がある。これによると、プラミペキソールで開始しても、L-ドパで開始してもL-ドパ開始後のジスキネジアの発生率には有意差がなかった⁴⁸⁾。また、運動合併症の発現には、wearing offとジスキネジアが両者ともみられる場合と、どちらか一つのみがみられる場合がある。ジスキネジアがwearing offに先んじて生じた症例では、重症度が高くL-ドパ投与量が多かった。プラミペキソール投与群ではジスキネジアの発現が抑制され、また、65歳以上の症例群ではwearing offの発現も遅かった⁶⁵⁾。

人種差、性差に関する薬理動態の検討もあり、アフリカ系、アジア系、ヒスパニック系ではほぼ同等の薬理動態と有効性を認めたとされる⁵⁰⁾。中国人における検討もあり、有効とされた⁵⁶⁾。性差に関するものでは、女性のほうがL-ドパのbioavailabilityが高いが、プラミペキソールはL-ドパの薬物動態に影響を及ぼさず、プラミペキソールの薬物動態は両性ともほぼ同一であった⁷⁰⁾。

振戦に対するプラミペキソールの効果は、ベルゴリドと同等とするもの^{23,54,55)}や、難治性振戦に対して改善効果が強いとする報告があった⁵⁷⁾。

うつに対してのプラミペキソールの有効性に関する報告は多く、アンヘドニア改善に注目した報告^{59,67)}、意欲とうつに有効⁶¹⁾、L-ドパ治療下にある症例のうつに対する有効性を述べたもの⁶²⁾がある。さらに抗うつ薬であるセルトラリンとの比較試験もあり、Hamiltonうつ尺度でスコアが8以下に改善した症例はプラミペキソール群に多かった⁶⁰⁾。

QOLに関するものでは、プラミペキソールかL-ドパで治療を開始した早期パーキンソン病における検討がある。QOLの測定はPD quality of life scale (PDQUALIF)と

EuroQol visual analogue scale (VAS)で行っているが、治療開始後早期には両群間にQOLの差異はない。しかし治療後3~4年になると、プラミベキソールで開始したほうが有意によいとされるもの⁵²⁾、前述したCALM-PD試験から得られた結果として、治療開始後1, 2年目はジスキネジアのないほうがQOLは良好で、3, 4年目にはジスキネジアとQOLとの有意な関係はなくなるとするものもある⁶⁸⁾。

ドパミントランスポーターに関する検討も報告され、CALM-PD試験では β CITの取り込み低下はL-ドパ投与群よりもプラミベキソール群のほうが軽かった。一方、早期パーキンソン病に対するプラミベキソールとL-ドパの併用療法の場合の検討結果が報告された。これによるとL-ドパとプラミベキソール併用群のほうがL-ドパとプラセボ併用群よりも、RTI-32の取り込み低下の程度が軽く、運動合併症の発現や治療との関連で注目されている⁶⁴⁾。

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

さらに4報の追加があった。

一つはプラミベキソールやロピニロールでの単独使用中にも運動合併症が生じ得るというもので⁵¹⁾、治療開始後2年で30%にwearing offを認めている。wearing offを示した症例群はUPDRSスコアが高い傾向があった。また、治療開始薬をプラミベキソールかL-ドパで開始する試験がさらに追加され、プラミベキソール群ではジスキネジアの発現やwearing offの発現が少なく、L-ドパ群ではすくみ現象の発現が少ないと報告された⁵³⁾。小規模であるが、プラミベキソール治療下の症例についての有効性に関する報告もあり、全身状態、運動能力、うつ、ADL、QOLの面で改善がみられたとされる⁵⁸⁾。Inzelbergら³⁸⁾のメタアナリシスについてはすでに本章のカベルゴリンの項（11頁）で述べた。これらの報告、QOLなどを勘案すると、プラミベキソールは早期パーキンソン病患者に有用である。しかし、後述する日中過眠、突発的睡眠、さらには後述する衝動性、強迫性障害の発現に留意する必要がある。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

進行期パーキンソン病についてはoff時間の短縮と軽症化、L-ドパの減量が認められ、有効性が高い薬物である。また、他のドパミンアゴニストではon時の運動症状の改善は有意ではないが、プラミベキソールでは有意に改善を示した。さらに進行期パーキンソン病に関する試験結果が2報ある。一つはわが国からで、プラミベキソールとプロモクリプチンの比較試験により、両者間の非劣性を示した⁵⁾。もう一つはrotigotineとの比較試験で、off時間の短縮効果には両者間で非劣性が認められた⁴⁹⁾。ドパミンアゴニスト2剤併用についてはカベルゴリンの項目ですでに触れた⁴⁴⁾。進行期パーキンソン病に対するプラミベキソールはパーキンソン病治療ガイドライン2002と同様に有用である。しかし、早期治療と同様、日中過眠、突発的睡眠、さらには後述する衝動性、強迫性障害の発現に留

意する必要がある。

c. 他の薬物との用量比や比較試験

Linazasoro ら^{9,10)}, Takahashi ら¹³⁾, LeWitt ら⁴¹⁾についてはすでに本章プロモクリプチンの項 (5 頁) とカベルゴリンの項 (11 頁) で述べた。rotigotine との比較試験は rotigotine の項で触れる。

d. その他の効果

認知機能に関する検討では、本章ペルゴリドの項 (7 頁) で記載した Rektorová ら⁶²⁾による、認知機能への影響はないとするもの、Brusa ら⁶⁹⁾による短期言語記憶, attentional-executive function, 語彙流暢性の悪化が報告されている。しかし、症例が 20 例と限られ、また、試験デザインに問題 (短期間に検査を施行) もあるため、結論づけはし難い。

e. パーキンソン病進行抑制効果

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 2002 から変更なし)。

B. 安全性

ほぼ安全 (パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし)。

服薬早期の消化器症状、数週目からの精神症状に留意が必要であるが、重篤なものはない。しかし、日中過眠⁴⁷⁾、突発的睡眠、衝動性行動障害⁷²⁾、強迫性障害^{66,71)}、末梢性浮腫⁴⁷⁾などの副作用がプラミベキソールでは他のドパミンアゴニストより高い傾向があることが報告されており、これらに留意してプラミベキソールを使用する必要がある。日中過眠に関する報告はメタアナリシスが 1 報あり、プラミベキソールやロピニロール服用下の場合、日中過眠の相対リスクはプラセボに比して 4.98、これらの薬物と L-ドパ併用では L-ドパ単独に比して 2.06 とされた⁴⁶⁾。その他、エビデンスレベルの高い論文はなかった。突発的睡眠の頻度に関する検討⁸⁾については本章プロモクリプチンの項 (5 頁) で記載した。さらに、第II編第1章 CQ1-11-①「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—突発的睡眠」の項 (88 頁) を参照されたい。

C. 臨床への応用

プラミベキソールは臨床試験から、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。しかし、上述した浮腫、日中過眠、突発的睡眠、衝動性行動障害、強迫性障害の副作用があるため、使用する場合にはモニタリングが必要である。また腎排泄であるので、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。

D. 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 2002 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。また、パーキンソン病早期からの少量 L-ドパとプラミペキソールとの併用療法について、運動症状改善効果とともに、運動合併症の発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

6 ロピニロール

2001 年以降のエビデンス

エビデンスレベル I が 4 報^{19, 38, 46, 73)}、エビデンスレベル II が 14 報^{7, 8, 51, 74~84)}、エビデンスレベル III が 8 報^{9~11, 41, 44, 85~87)}、エビデンスレベル IV が 5 報^{15, 17, 31, 88, 89)}であった。報告の主体は薬理学的効果などに関するもの、近年話題になった麦角系ドパミンアゴニストでみられる心弁膜障害に関するもの、睡眠障害に関するもの、薬物切り替えに関するものなどであった。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効（パーキンソン病治療ガイドライン 2002 から変更なし）。

2001 年以降のエビデンスを下記に示す。

パーキンソン病治療ガイドライン 2002 で触れた早期パーキンソン病患者にロピニロールか L-ドパで治療を開始した場合の 5 年目、10 年目の結果が報告された。5 年目の報告ではロピニロールで治療を開始した群のほうがジスキネジアの発現が少ないが、L-ドパを加えるとこの効果は消失した。また、運動スコアの改善はロピニロール群よりも L-ドパ群のほうが勝っていた。しかし、ジスキネジアの発現はロピニロールで開始した群で 3 年遅らせることができた⁷⁸⁾。10 年目の結果では、少数例の追跡調査となったが、ロピニロール単独群でジスキネジア、中等度の wearing off の発現は少なかった。なお、両群間に UPDRS の ADL スコアと PDQ-39, Clinical Global Impression Scale (CGI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) では差がみられなかったことが示されている⁷⁵⁾。これらの報告によれば、「早期パーキンソン病治療にはロピニロールは有用で、かつ wearing off やジスキネジアの発現を予防できる、とのパーキンソン病治療ガイドライン 2002 に記載された事項は 10 年にわたり不変であった」といえる。しかし、プラミペキソールの項で触れたが、ドパミンアゴニスト単独療法であっても、使用量が多く UPDRS スコアが高い症例では、wearing off が生じ得ることに留意すべきである⁵¹⁾。

早期治療におけるロピニロールの検討には振戦に関するものもある。これによれば、ロピニロールは静止時振戦に対してプロモクリプチン、L-ドパと同様に有用である⁷⁾。高次運動プランニングの評価を行う視運動機能試験による検討もあり、ロピニロールは視運

動機能を改善し、認知機能にも好影響がある可能性がある⁸⁸⁾。

市販後調査による報告では、振戦スコア、ADLスコアの有意な改善を認め、L-ドパ投与量を31%の症例で減ずることができたとされる⁸⁹⁾。

さらにロピニロール24時間持続作用薬（徐放錠）の血液動態に関する報告もあり、24時間持続錠は食事の影響なく一定した血中濃度を示したが、Cmaxは通常錠よりも低値であった⁸⁵⁾。早期パーキンソン病への投与結果が待たれる。

これらの臨床試験結果から、ロピニロールは早期パーキンソン病治療薬として有用である。しかし、後述するような副作用に留意して使用する必要がある。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果（L-ドパとの併用療法）

有効（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）。

2001年以降のエビデンスは下記の通りである。

わが国から、ロピニロール併用群はプラセボ併用群に比較してUPDRS運動スコアとADLスコアを有意に改善し、off時間も減ずることができ、進行期パーキンソン病の運動機能、ADL改善に有用であるとの追加報告がある⁷⁶⁾。

プロモクリプチンとの比較試験では、ロピニロールがプロモクリプチンに対してUPDRSの改善、off時間の短縮で勝った^{8,81)}。

さらに、高用量ロピニロール（～36mg/日）の検討もあり、wearing off、ジスキネジアの改善に有用で⁸⁹⁾、定位脳手術やapomorphineの導入を遅延させる効果も示唆された⁸⁶⁾。

さらにロピニロール24時間持続作用薬の臨床試験も行われ、UPDRS運動およびADLスコアでの改善、PDQ-39の下位項目での改善を認め、L-ドパで十分コントロールできていない進行期パーキンソン病の症状改善に有用であることが示された⁷⁾。

進行期パーキンソン病の運動機能改善にロピニロールは有効である。文献的にはわが国で認められていない高用量の有効性が示されており、今後検討すべき点である。なお、使用にあたっては、後述するような副作用に留意して使用する必要がある。

c. 他の薬物との用量比や比較試験

Linazasoroら^{9,10)}、Inzelbergら³⁸⁾、LeWittら⁴¹⁾、Stocchiら⁴⁴⁾については他のドパミンアゴニストの項ですでに述べた。ロピニロールとプロモクリプチンの用量比に関してGiménez-Roldánら¹¹⁾の報告があり、ロピニロールのほうがより有効であり、ロピニロール/プロモクリプチンの切り替え比は2:1が望ましいとの報告がある。その他rotigotine 8mg/日とロピニロール12mg/日が相当するとの報告もある⁷⁴⁾。

増量法についての検討として、標準増量法と速い増量法との比較試験もあり、速い増量はめまいなどの副作用が臨床上問題とならない場合には利用できる⁷³⁾。

d. パーキンソン病進行抑制効果

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2002から変更な

し)。早期パーキンソン病治療をロピニロール投与とL-ドパ投与のどちらかで行った場合の線条体での¹⁸F-dopaの取り込みに関する論文が3報ある。パーキンソン病治療ガイドライン2002で触れてあるが、その後データの解釈について論議されている。しかし、L-ドパで治療を開始した群よりも、ロピニロールで治療を開始した群のほうが線条体、特に被殻での取り込み低下は軽度であることは事実である^{80,82)}。また、¹⁸F-dopa PETを他施設で行っても、ほぼ同様の結果が得られることも示された⁸¹⁾。

B. 安全性

ほぼ安全（パーキンソン病治療ガイドライン2002から変更なし）

ドパミンアゴニストで注目されている、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⁴⁶⁾。これらについてはすでに本章ドパミンアゴニストの他の項で述べた。また、第Ⅱ編第1章CQ1-11-①「抗パーキンソン病薬の副作用とその対策は何か—突発的睡眠」の項（88頁）も参照されたい。ロピニロール単独に関するものでは、自律神経障害が当初からある症例で突発的睡眠が多いとされた¹⁵⁾。

心弁膜障害については本章ドパミンアゴニスト、ベルゴリドの項で述べた^{19,31,38)}。ロピニロールによる心弁膜障害の報告は、市販後調査報告で1例ある。

C. 臨床への応用

ロピニロールは臨床試験から、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に有用である。使用にあたっては、ドパミンアゴニストの一般的な副作用に対するモニタリングが必要である。

D. 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2002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。また、パーキンソン病早期からの少量L-ドパとロピニロールとの併用療法について、運動症状改善効果とともに、運動合併症の発現抑制効果についての長期予後に対する検討も必要である。

7 rotigotine

rotigotineは既知のドパミン受容体サブタイプすべてとセロトニン5-HT_{1A}受容体にはアゴニスト活性を、アドレナリン α_{2B} 受容体にはアンタゴニスト活性を有する非麦角系ドパミンアゴニストで、貼付剤である。海外では早期パーキンソン病の治療薬として承認され使用されている。現在わが国では臨床試験中であるが、製品化されることが予想されるためここで触れる。なおガイドライン2002以降のエビデンスは、エビデンスレベルⅡが7報^{49,74,90~94)}、エビデンスレベルⅢが2報^{41,95)}であった。

1. 薬効機序

既知のドパミン受容体サブタイプすべてに親和性があり、ドパミン D₂ 受容体と、特に D₃ 受容体に親和性が高い。行動薬理的、神経化学的試験によれば、シナプス前部およびシナプス後部のドパミン受容体に対するアゴニスト活性が認められている。海外では L-ドパ非併用例において、UPDRS-II, III でプラセボに対する優位性が確かめられた。また、L-ドパ併用下での rotigotine 貼付により運動改善効果と off 時間の短縮が認められ、プラミベキソールに非劣性であることが示された。これらの結果により、欧米では単独および L-ドパ併用下での使用が承認されている。

2. 吸収

貼付部位による吸収の差はないことが示されている。皮膚貼付により投与量の 40~50% が吸収され、単回貼付後 2~4 時間後に血漿中でみられ、血中濃度が上昇する。体内分布は全身で、心・肝・小腸への分布が高い。血中から速やかに血液脳関門を通過し、動物実験では歯状回、無名質、被殻、視床前腹側核、尾状核、扁桃体に分布することが確かめられている。

3. 血中濃度、半減期

4.5 mg 単回経皮投与で T_{max} は 4.3 時間、T_{1/2} は 2.4 時間、フリー rotigotine として 115.16 pg/mL、総 rotigotine として 614.96 pg/mL であった。1 回貼付により、血中濃度はほぼ 24 時間有効域を維持する。連続投与で最終投与時 0.8 mg の場合、T_{max} は 2.1±0.9 時間、C_{max} は 1.20±0.58 ng/mL、AUC は 7.08±4.3 ng/mL・hr、T_{1/2} は 5.01±1.10 時間であった。腎障害患者、肝障害患者と健常人の間では薬物動態には大きな差異はなかった。

4. 代謝

主要代謝経路は肝であり、グルクロン酸抱合を受け、ジヒドロキシル体、N-脱プロピル体、N-脱チエニルエチル体、未変化体が糞中に排泄される。

5. 排泄

胆汁を介した糞中排泄である。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

有効。

欧米では市販されているが、臨床試験の報告はさほど多くない。早期パーキンソン病および進行期パーキンソン病の治療薬として用量依存性の有効性が示されている。副作用はドパミンアゴニストとしての消化器症状、めまい感、貼付部皮膚反応が主なものである。治療開始時の用量増量法に関する報告もあり、毎週 2 mg/日の増量法と 4 mg/日の増量法

では副作用に関しては差異がなく、速やかな増量法の安全性に関する報告もある⁹⁵⁾。

rotigotine に特有な副作用としては貼付部皮膚反応があるが、その他心電図 QT 延長についても検討があり、特に問題はない⁹⁰⁾。他のドパミンアゴニストでみられるような長期投与に関する報告、費用対効果比に関する報告、パーキンソン病進行予防に関する報告は現時点ではない。

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効。

早期パーキンソン病に対する有効性に関する報告は3報ある。Jankovic ら⁹¹⁾、Watts ら⁹³⁾によれば比較的低用量の rotigotine により UPDRS-II、III の改善を認め、20% 改善率は 48%、CGI も有意に改善した。Parkinson Study Group⁹⁴⁾では rotigotine 4.5~18 mg/日まで増量可能なデザインで、用量依存性に ADL と運動能力の改善を認めた。副作用としてはドパミンアゴニストとしての消化器症状に加えて、貼付部の皮膚反応を認めている。皮膚反応は軽度から中等度である。

いずれも短期間の臨床試験であるため、長期効果は不明である。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する対症効果 (L-ドパとの併用療法)

有効。

プラセボを対照とした試験が1報、プラミベキソールとの比較試験が1報ある。プラセボを対照とした試験は PREFER 試験と呼ばれ、rotigotine 8 mg/日と 16 mg/日とプラセボでの比較試験である。この試験ではプラセボに比べ実薬群で off 時間の短縮と off 時の運動症状の改善、ジスキネジアのない on 時間の延長が有意に認められたが、8 mg と 16 mg 投与群間には有意差は見いだせなかった⁹²⁾。プラミベキソールとの比較試験 (CLEO-PATRA-PD 試験) では、プラミベキソールに比較した rotigotine の非劣性が示されている。評価項目は off 時間の短縮と運動障害の軽減、レスポンス率である。この結果からは rotigotine 12.95 mg/日 = プラミベキソール 3.1 mg/日であった⁴⁹⁾。

c. 他の薬物との用量比や比較試験

Giladi ら⁷⁴⁾によるロピニロールとの比較試験 (rotigotine 8 mg/日 = ロピニロール 12 mg/日)、LeWitt ら⁴¹⁾による切り替え試験があるが、これらについてはすでに他項で触れた。

B. 安全性

不明。

わが国では臨床試験中のため、集計した報告はない。副作用としてはドパミンアゴニストとしての消化器症状などのほかに、貼付部皮膚反応がある。rotigotine からの脱落例には貼付部皮膚反応によるものも少なくないため、注意を要する。

C. 臨床への応用

rotigotine は 2010 年現在, わが国では臨床試験中である。海外の臨床試験データからは早期パーキンソン病の運動症状改善, 進行期パーキンソン病の off 時間の短縮, off 時間の運動症状の軽減に有用である。

D. 今後検討されるべき事項

持続性ドパミン刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) にのっとった薬物といえる。いずれの臨床試験も観察期間が短く, さらに長期にわたる臨床経過を観察する試験が必要である。また, わが国では臨床試験段階にあるため, 副作用の累積報告がないが, 近い将来に示されることが必要である。

文献

- 1) Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD004553.
- 2) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008; 71(7): 474-480.
- 3) Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology.* 2001; 57(9): 1687-1694.
- 4) Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21(4): 500-509.
- 5) Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18(10): 1149-1156.
- 6) Tan EK, Ratnagopal P, Han SY, et al. Piribedil and bromocriptine in Parkinson's disease: a single-blind crossover study. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107(3): 202-206.
- 7) Schrag A, Keens J, Warner J; Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2002; 9(3): 253-257.
- 8) Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al; 043 Study Group. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm.* 2002; 109(4): 489-502.
- 9) Linazasoro G; Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to cabergoline: an open-label trial in 128 patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2008; 31(1): 19-24.
- 10) Linazasoro G; Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to pramipexole: an open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004; 251(3): 335-339.
- 11) Giménez-Roldán S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: open label pilot responses to three different dose-ratios. *Clin Neuropharmacol.* 2001; 24(6): 346-351.
- 12) Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, et al. Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16(3): 511-514.
- 13) Takahashi H, Nogawa S, Tachibana H, et al. Pramipexole safely replaces ergot dopamine agonists with either rapid or slow switching. *J Int Med Res.* 2008; 36(1): 106-114.
- 14) Takubo H, Harada T, Hashimoto T, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9(Suppl 1): S31-41.

- 15) Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol.* 2001; 24(3): 181-183.
- 16) Shiraishi M, Kamo T, Hotta M, et al. Usefulness of switching to cabergoline from other dopamine agonists in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004; 111(6): 725-732.
- 17) Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2004; 109(1): 45-51.
- 18) Corvol JC, Anzouan-Kacou JB, Fauveau E, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol.* 2007; 64(12): 1721-1726.
- 19) Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord.* 2007; 22(13): 1936-1942.
- 20) Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord.* 2006; 21(3): 343-353.
- 21) Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology.* 2005; 64(8): 1450-1451.
- 22) Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-dopa therapy. *Eur J Neurol.* 2005; 12(1): 9-15.
- 23) Navan P, Findley LJ, Undy MB, et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *Eur J Neurol.* 2005; 12(1): 1-8.
- 24) Grosset K, Grosset D, Lees A; Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Trial of subtherapeutic pergolide in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20(3): 363-366.
- 25) Arnold G, Gasser T, Storch A, et al. High doses of pergolide improve clinical global impression in advanced Parkinson's disease: -a preliminary open label study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005; 41(3): 239-253.
- 26) Pohanka M, Kanovský P, Bares M, et al. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(8): 509-512.
- 27) Chalimoniuk M, Stepień A, Strosznajder JB. Pergolide mesylate, a dopaminergic receptor agonist, applied with L-DOPA enhances serum antioxidant enzyme activity in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(5): 223-229.
- 28) Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T, et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(7): 935-941.
- 29) Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson disease: a MRI/MRS study. *Mov Disord.* 2007; 22(15): 2170-2175.
- 30) Růžicka E, Linková H, Penicka M, et al. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide. *J Neurol.* 2007; 254(11): 1575-1578.
- 31) Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord.* 2007; 22(2): 234-238.
- 32) Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007; 356(1): 29-38.
- 33) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(1): 39-46.
- 34) Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, et al. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. *J Intern Med.* 2008; 263(1): 90-98.
- 35) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2006; 67(7): 1225-1229.
- 36) Brusa L, Tiraboschi P, Koch G, et al. Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's

- disease. *J Neural Transm.* 2005; 112(2): 231-237.
- 37) Thalamas C, Rajman I, Kulisevsky J, et al. Pergolide: multiple-dose pharmacokinetics in patients with mild to moderate Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(3): 120-125.
 - 38) Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging.* 2003; 20(11): 847-855.
 - 39) Deuschl G, Vaitkus A, Fox GC, et al. Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Mov Disord.* 2007; 22(11): 1550-1555.
 - 40) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs.* 2004; 18(11): 733-746.
 - 41) LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D, et al. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(5): 256-265.
 - 42) Odin P, Oehlwein C, Storch A, et al. Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(1): 18-24.
 - 43) Högl B, Rothdach A, Wetter TC, et al. The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28(10): 1866-1870.
 - 44) Stocchi F, Berardelli A, Vacca L, et al. Combination of two different dopamine agonists in the management of Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002; 23(Suppl 2): S115-116.
 - 45) Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H, et al. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in healthy controls and in patients with Parkinson's disease. *J Pharmacol Sci.* 2006; 100(1): 59-64.
 - 46) Etminan M, Samii A, Takkouche B, et al. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Drug Saf.* 2001; 24(11): 863-868.
 - 47) Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, et al; Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69(2): 187-195.
 - 48) Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, et al; CALM-PD Investigators of the Parkinson Study Group. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Mov Disord.* 2007; 22(9): 1317-1319.
 - 49) Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al; SP 515 Investigators. 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.
 - 50) Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(2): 72-85.
 - 51) Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, et al. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006; 253(12): 1633-1639.
 - 52) Noyes K, Dick AW, Holloway RG; Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health.* 2006; 9(1): 28-38.
 - 53) Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(7): 1044-1053.
 - 54) Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2003; 18(11): 1324-1331.
 - 55) Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18(2): 176-180.
 - 56) Wong KS, Lu CS, Shan DE, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003; 216(1): 81-87.

- 57) Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(6): 713-720.
- 58) Fedorova NV, Chigir IP. Use of the dopamine receptor agonist Mirapex in the treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2007; 37(6): 539-546.
- 59) Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248(1-2): 266-270.
- 60) Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006; 253(5): 601-607.
- 61) Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005; 20(5): 602-610.
- 62) Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol*. 2003; 10(4): 399-406.
- 63) Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002; 287(13): 1653-1661.
- 64) Guttman M, Stewart D, Hussey D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology*. 2001; 56(11): 1559-1564.
- 65) Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006; 63(12): 1756-1760.
- 66) Kumru H, Santamaria J, Valldeoriola F, et al. Increase in body weight after pramipexole treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1972-1974.
- 67) Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005; 17(2): 214-220.
- 68) Marras C, Lang A, Krahn M, et al; Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004; 19(1): 22-28.
- 69) Brusa L, Bassi A, Stefani A, et al. Pramipexole in comparison to l-dopa: a neuropsychological study. *J Neural Transm*. 2003; 110(4): 373-380.
- 70) Kompoliti K, Adler CH, Raman R, et al. Gender and pramipexole effects on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Neurology*. 2002; 58(9): 1418-1422.
- 71) Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. 2006; 21(4): 524-529.
- 72) Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(9): 1377-1381.
- 73) Chacon J. [Systemic review and meta-analysis of tolerability and safety between different titration regimes of ropinirole dose in the treatment of Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2007; 22(10): 882-894.
- 74) Giladi N, Boroojerdi 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.
- 75) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007; 22(16): 2409-2417.
- 76) Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al; STRONG Study Group. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord*. 2007; 22(13): 1860-1865.
- 77) Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 68(14): 1108-1115.
- 78) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al; 056 Study Group. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*. 2006; 21(11): 1844-1850.
- 79) Whone AL, Bailey DL, Remy P, et al. A technique for standardized central analysis of 6-(18)F-fluoro-

- L-DOPA PET data from a multicenter study. *J Nucl Med.* 2004; 45(7): 1135-1145.
- 80) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003; 54(1): 93-101.
- 81) Im JH, Ha JH, Cho IS, et al. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol.* 2003; 250(1): 90-96.
- 82) Rakshi JS, Pavese N, Uema T, et al. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an 18F-dopa PET study. *J Neural Transm.* 2002; 109(12): 1433-1443.
- 83) Singer C, Lamb J, Ellis A, et al; Sumanrole for Early Parkinson's Disease Study Group. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(4): 476-482.
- 84) Barone P, Lamb J, Ellis A, et al. Sumanrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(4): 483-489.
- 85) Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2007; 29(12): 2654-2666.
- 86) Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, et al. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol.* 2003; 26(3): 146-150.
- 87) Müngersdorf M, Sommer U, Sommer M, et al. High-dose therapy with ropinirole in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2001; 108(11): 1309-1317.
- 88) Badarny S, Stern A, Susel Z, et al. Effect of ropinirole on visuo-motor test in newly diagnosed Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113(5): 294-300.
- 89) Reichmann H, Angersbach D, Buchwald B. [Practical experience on improving activities of daily living competence in Parkinson's patients treated with ropinirole. Results of a applied study] . *Nervenarzt.* 2005; 76(10): 1239-1240, 1242-1245.
- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology.* 2007; 68(16): 1262-1267.
- 93) 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.
- 94) Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003; 60(10): 1721-1728.
- 95) Babic T, Boothmann B, Polivka J, et al. Rotigotine transdermal patch enables rapid titration to effective doses in advanced-stage idiopathic Parkinson disease: subanalysis of a parallel group, open-label, dose-escalation study. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29(4): 238-242.