

5' プラミペキソール徐放錠 (pramipexole extended-release; PPX-ER)

PPX-ER に関する 2009 年から 2011 年 12 月までの新たなエビデンス

PPX-ER についての臨床試験はエビデンスレベルⅡが4報¹⁻⁴⁾、薬物動態や速放錠との切り替えに関する論文、および総説が8報⁵⁻¹²⁾である。なお、国際運動障害学会 (Movement Disorder Society; MDS) により“The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson’s disease”¹³⁾が公表され、PPX-ER についても1報¹⁾引用された。

ガイドライン作成委員会の結論

A. 有効性

有効〔従来のプラミペキソール速放錠 (pramipexole immediate-release; PPX-IR) と同等〕。

パーキンソン病の早期治療薬としての報告が2報^{1,2)}、進行期パーキンソン病の治療薬としての報告が1報³⁾ある。

a. 早期パーキンソン病患者に対する対症効果

有効 (プラセボに比して有意に優れており、従来のプラミペキソール速放錠に劣らない)。

早期パーキンソン病患者を対象とした、PPX-IR、PPX-ER、プラセボの3群間ランダム化比較試験が行われた。プラセボに対する優越性について Hauser らが¹⁾、PPX-IR に対する非劣性について Poewe らが報告した²⁾。後者に比べ前者は必要症例数が少なくすすむことから、18週259例の観察が終わったものを固定して解析、後者は539例を33週で解析している。なお、前者の被験者は後者の被験者に含まれている。両者は、基本的に同一プロトコルで、パーキンソン病の主症状である無動、筋強剛、静止時振戦の3主症状のうち2症状以上を示す発症後5年以内の早期パーキンソン病患者で、L-ドパおよびドパミンアゴニストによる治療を受けていないものを対象としている。7週間の漸増期後、維持期間を設け、維持期間中にパーキンソン症状が増悪した場合はL-ドパの追加投与が許されている。主要評価項目は、UPDRS-IIとIIIとの合計スコアのベースラインからの変化量、二次評価項目はUPDRS-I、II、IIIとQOLスケール (PDQ-39とEQ-5D) の変化量、全般的印象尺度 (CGI-IとPGI-I) におけるレスポンス率 (著明改善と中等度改善の合計の割合)。

1) 対プラセボ優越性試験

解析対象は、プラセボ群50例、PPX-ER群102例、PPX-IR群101例。主要評価項目であるUPDRS-II+IIIの改善は、プラセボ群5.1ポイント、PPX-ER群8.1ポイント、PPX-IR群8.4ポイントで、PPX-ER、PPX-IRともにプラセボに比較して有意に優れていた (表1)。この解析には、L-ドパの追加投与が必要であった症例〔プラセボ群7例 (14%)、PPX-ER群3例 (2.9%)、PPX-IR群で1例 (1.0%)〕が含まれている。二次評価

表1 早期パーキンソン病における PPX-ER の対プラセボ優越性試験

	n	UPDRS II + IIIスコアの改善, 平均 (SE)	対プラセボ群
プラセボ群	50	5.1 (1.3)	
PPX-ER 群	102	8.1 (1.1)	p=0.0282
PPX-IR 群	101	8.4 (1.1)	p=0.0153

表2 進行期パーキンソン病における PPX-ER の対プラセボ優越性試験

	n	UPDRS II + IIIスコアの改善, 平均	対プラセボ群
プラセボ群	174	6.1	
PPX-ER 群	161	11.0	p=0.0001
PPX-IR 群	172	12.8	p<0.0001

項目である PDQ-39 の改善は, 1.9 ポイント (プラセボ群), 8.2 ポイント (PPX-ER 群), 9.2 ポイント (PPX-IR 群) で, PPX-ER, PPX-IR のいずれもプラセボよりも優れていた。一方, EQ-5D の改善は, 2.9 ポイント (プラセボ群), 7.1 ポイント (PPX-ER 群), 8.4 ポイント (PPX-IR 群) で, PPX-ER, PPX-IR ともにプラセボより優れている傾向が示されたが有意ではなかった。レスポンス率は, PGI-I, CGI-I のいずれによる評価でも PPX-ER はプラセボよりも有意に優れていた (PPX-IR は CGI-I のみが有意)。

非劣性試験については, 「c. 他の薬剤との用量比や比較試験」に記載した。

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 (プラセボに比して有意に優れている)。

進行期パーキンソン病に対する PPX-ER の報告は Schapira ら³⁾の臨床試験のみである。これは L-ドパ投与下で 1 日に off 時間が 2 時間以上あるヤールの分類 2~4 度の進行期パーキンソン病患者 517 症例を対象とし, プラセボ: PPX-ER: PPX-IR を 1:1:1 で無作為に割り付け, 投与開始から 7 週間を漸増期間, その後 26 週を用量維持期とし, 合計 33 週を試験期間とした。用量維持期ではドパミン作動性の有害事象に対して L-ドパの減量を許している。米国食品医薬品局 (FDA) との検討の結果, 18 週時点の評価を主要評価項目とした。主要評価項目は UPDRS-II と III との合計スコアのベースラインからの変化量。キーとなる二次評価項目は, 起きている時間に対する off 時間の割合 (患者日誌から算出) のベースラインからの変化。これに加え, UPDRS 各 part, CGI-I および PGI-I のレスポンス率, PDQ-39, および on 時間が二次評価項目である。

主要評価項目である UPDRS-II + III の改善は, PPX-ER 群 11.0 ポイント, PPX-IR 群 12.8 ポイント, プラセボ群 6.1 ポイントと, いずれの実薬もプラセボに比べ有意に優れていた (表 2)。

キーとなる二次評価項目である on 時間の割合は, PPX-ER 群, PPX-IR 群, プラセボ群それぞれ, -12.8 ポイント, -13.6 ポイント, -6.8 ポイントで, PPX-ER, PPX-IR のいずれもプラセボより有意に優れていた。UPDRS-III の改善は, プラセボ群で 4.3 ポイ

ントであったのに対して PPX-IR 群では 9.2 ポイント、PPX-ER 群では 8.3 ポイント改善し、いずれの実薬もプラセボより有意に優れていた。ジスキネジアがないか、あっても困らない程度の on 時間も PPX-ER、PPEX-IR ともにプラセボより有意に優れていた。CGI-I レスポンダー率はプラセボ 32.7% に比較して PPX-ER が 48.8%、PPX-IR が 52.1% と両者で有意に改善したが、PGI-I レスポンダー率は PPX-IR のみがプラセボよりも有意に優れていた。PDQ-39 スコアの変化量も PPX-ER 群、PPX-IR 群、プラセボ群で、6.2 ポイント、9.1 ポイント、13.1 ポイントの改善で、プラセボに比して、PPX-IR は有意に優れていたものの、PPX-ER では有意には至らなかった。有害事象の発現率はプラセボ 55.6%、PPX-ER で 54.9%、PPX-IR は 64.0% であり、有意差はないが PPX-IR でやや高く、PPX-ER よりも PPX-IR でジスキネジアの発現、眠気が 2% 程度、めまいが 5% 程度、嘔気が 4% 程度多かった。

c. 他の薬物との用量比や比較試験

PPX-IR との有効性非劣性試験が 1 報²⁾、PPX-IR からの切り替えに関する試験が 1 報⁴⁾ 報告された。

1) 対 PPX-IR 非劣性試験

主要評価項目 (UPDRS-II + III の合計スコアのベースラインからの変化量) は非劣性マージンを 3 ポイントとした非劣性試験が行われた²⁾。Hauser らの報告した優越性試験¹⁾とは異なり、L-ドパ追加による影響を排除するために L-ドパが追加されたものについては、LOCF (追加直前のデータで補完する) 評価を用いた。解析対象は PPX-ER 群 213 例、PPX-IR 群 207 例、プラセボ 103 例。PPX-ER 群で 15 例 (7.0%)、PPX-IR 群で 9 例 (4.3%)、プラセボ群で 22 例 (21.4%) に L-ドパ追加投与が必要とされた。UPDRS-II + III のスコアは PPX-ER 群で 8.2 ポイント、PPX-IR 群で 8.7 ポイントの改善で、PPX-ER は PPX-IR に対して非劣性であることが示されている (PPX-ER は対プラセボで有意に UPDRS-II + III スコアを改善することも示されている)。二次評価項目である PDQ-39 は、プラセボ群 1.5 ポイント、PPX-ER 群 3.8 ポイント、PPX-IR 群 6.5 ポイントの改善で PPX-ER はプラセボよりも優れている傾向はあるものの有意とはならなかった (PPX-IR は有意であった)。EQ-5D については、プラセボ群 2.1 ポイント、PPX-ER 群 4.2 ポイント、PPX-IR 群 5.9 ポイントの改善であり、PPX-ER、PPX-IR ともにプラセボに対し、有意差はみられなかった。レスポナー率は、PPX-ER 群、PPX-IR 群ともにプラセボ群よりも有意に多かった (表 3)。

2) PPX-IR から PPX-ER への切り替えに関する研究

PPX-IR から PPX-ER への切り替えに関する試験⁴⁾。本試験は、12 週間以上 PPX-IR が投与されていた患者を対象とし、同一の 1 日量の PPX-IR もしくは PPX-ER を無作為に割り付け、9 週間投与した。主要評価項目は、PPX-IR から PPX-ER に切り替えることに成功した患者 (UPDRS-II + III の合計スコアがベースラインから 15% を超えて悪化することなく、また試験中止に至る治験薬に関連する有害事象が発現しなかった症例) の割合とされた。その結果、PPX-IR から PPX-ER に切り替えることに成功した患者の割合

表3 早期パーキンソン病におけるPPX-ERの対PPX-IR非劣性試験

	n	UPDRS II + IIIの変化量, 平均 (95%信頼区間)	対PPX-IR群
プラセボ群	103	1.2 (-0.6~3.1)	
PPX-ER群	213	8.2 (-6.9~9.5)	-0.5 (-2.3~1.3)*
PPX-IR群	207	8.7 (-7.4~10.1)	Ref

*95%信頼区間の下点が-3を上回っていることから非劣性と判断

は84.5%であった。

d. その他の効果

報告はない。

e. パーキンソン病進行抑制効果

不明。

B. 安全性

ほぼ安全。

早期パーキンソン病については、有害事象の発現率、有害事象による脱落者の割合、Epworth Sleepiness Scale (ESS) による日中の眠気が検討されている。前述の対プラセボ優越性試験¹⁾では、ESSの平均スコアはプラセボ群よりも実薬群のいずれもが高い値であったが、3群のいずれも10ポイント(正常上限)を超えなかった。実薬で5%以上発現し、かつプラセボより3%以上高かった有害事象として、傾眠、嘔気、便秘、疲労感があった(それぞれプラセボ:PPX-ER:PPX-IRで傾眠14.0%:32.1%:33.0%、嘔気4.0%:20.8%:21.4%、便秘0%:12.3%:15.5%、疲労感2.0%:6.6%:6.8%)。有害事象の発現率はPPX-ERで76.4%、PPX-IRは76.8%であり、両群間に違いはみられていない。対PPX-IRの非劣性試験²⁾でもほぼ同様であった。

進行期パーキンソン病については、プラセボ群と実薬群の間で有害事象の発現率に大きな差はなかった(プラセボ55.6%:PPX-ER54.9%:PPX-IR64.0%)が、幻覚に関しては実薬群で高かった(プラセボ0.6%:PPX-ER5.1%:PPX-IR5.5%)。

PPXは腎排泄であるため、腎機能障害では投与量に配慮が必要である。わが国の薬剤添付文書では、PPX-ERは透析患者を含む高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)の患者には禁忌とされている(PPX-IRについては、PPX-IRの項を参照)。

C. 臨床への応用

PPX-ERは1日1回服用の非麦角系ドパミンアゴニストである。薬物動態は速放薬に比較して血中濃度の変動がより少なくなる^{7,8)}ことから、PPX-IRよりもよりCDSが得られる可能性も指摘されているが、内服が1日1回ですむことによるアドヒアランスの向上

や QOL の改善が期待されている。事実、厳密な方法で薬剤服用をチェックすることで抗パーキンソン病薬のアドヒアランスを調査した多施設共同研究では、1日1回服用製剤が複数回服用製剤に比べ、有意 ($P < 0.0001$) にアドヒアランスに優れていることが示されている¹⁴⁾。早期パーキンソン病および進行期パーキンソン病に対しては、PPX-IR と同等の効果が示されているが、QOL では、PPX-IR よりやや劣る傾向がある。これは、盲検試験のため PPX-ER 群でも内服回数が3回であったため、内服回数による QOL 改善が反映されていないためかもしれない。前述の臨床試験はいずれもレベル II である。PPX-ER は従来の PPX-IR と同様の臨床成績を示しているが、いずれも UPDRS-II と III との合計スコアについての成績であり、個々の症状の改善についての記載はない。従来のドパミンアゴニスト（麦角系、非麦角系ドパミンアゴニストの双方）は L-ドパ単独療法よりも運動問題症状の発現が少ないこと、進行期であっても L-ドパに追加投与することにより症状を改善することを示すことにより、有用性を示していた。PPX-ER については従来薬の PPX-IR との非劣性が示されていることから従来の薬剤と同様に早期、進行期の患者に対しても有用である。

D. 今後検討されるべき事項

PPX-IR 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なく、高齢者を対象とした臨床効果に関する検討が必要である。それと同時に若年発症者に関する研究も必要である。また、PPX-ER で治療を開始した群での運動症状の改善効果、運動合併症の発現抑制効果についての検証、パーキンソン病早期からの L-ドパ投与群に対する PPX-ER 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。

PPX-ER は PPX-IR に比べ、内服回数が1日1回ですむことからアドヒアランスが向上することが大きなメリットである。内服回数の異なる薬剤の盲検比較試験は困難であるが、QOL 改善などを指標とした研究が期待される。また、PPX-ER の血中半減期が長いことから、夜間症状に対して有用かどうかなどの研究が期待される。

文献

- 1) Hauser RA, Schapira AHV, 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.
- 2) 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.
- 3) Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2011; 77(8): 767-774.
- 4) 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.
- 5) Perez Lloret S, Rascol O. Pramipexole extended-release (once-daily formulation) for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(13): 2221-2230.
- 6) Hametner EM, Seppi K, Poewe W. Role and clinical utility of pramipexole extended release in the

- treatment of early Parkinson's disease. *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 83-88.
- 7) Jenner P, Könen-Bergmann M, Schepers C, et al. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers : three studies. *Clin Ther*. 2009; 31 (11): 2698-2711.
 - 8) Antonini A, Calandrella D. Pharmacokinetic evaluation of pramipexole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(10): 1307-1314.
 - 9) 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.
 - 10) Eisenreich W, Sommer B, Hartter S, et al. Pramipexole extended release : a novel treatment option in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2010; 2010: 612619.
 - 11) Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release : in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010; 24 (4): 327-336.
 - 12) Antonini A, Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7: 297-302.
 - 13) Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The *Movement* Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26 Suppl 3: S2-S41.
 - 14) Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord*. 2009; 24(6): 826-832.