

最も多かった。その際に説明された副作用は「幻覚」が15例で最多であった。医師から「薬を増やせない」といわれた経験のある患者とない患者それぞれの総LEDは655 mg 対 562 mg, レボドパの平均1日量は436 mg 対 371 mg, 平均年齢は69.8歳対67.2歳, 平均罹病期間は10.5年対8.6年であった。

患者自身が「薬を増やさないで欲しい」と希望した経験のある患者は18.6% (69/371例)であったが、その理由も「副作用が心配」が39例 (56.5%)と最も多く、その中で最も多かったのは「幻覚」の12例であった。なお、総LEDやレボドパの平均1日量は、「薬を増やさないで欲しい」と希望した経験の有無により差を認めなかった。

4. ジスキネジアと効果に対する考え方

「ジスキネジアの回避」と「動きやすさ」のどちらを優先するかの質問に対して、ジスキネジアの経験がない患者ではそれぞれ34.4%対17.5%, 軽度のジスキネジアのある患者では32.6%対43.4%, 重度のジスキネジアのある患者では42.4%対36.9%であった。「ジスキネジアの回避」を選択した理由を尋ねると、ジスキネジアの経験がない患者では「周りの人の目が気になる」、「ジスキネジアのある人を見ると嫌だ」、「精神的に苦痛、症状がひどい」、「仕事・家事・趣味などに支障」などと回答したが、軽度のジスキネジアのある患者では「ジスキネジアのある人を見ると嫌だ」と回答した患者は半減した。重度のジスキネジアのある患者では「精神的に苦痛、症状がひどい」が圧倒的に多く、「ジスキネジアのある人を見ると嫌だ」と回答したのは1例のみであった。

IV. 考 察

本調査は、本邦の全PD患者約145,000人のうち約4,000人 (2.8%)から回答を得た。ON時で無症状あるいはSHY重症度がI度かII度の患者が1,840人, III度以上の患者が1,776人で、W/Oを発症している患者が1,558人と、重症な患者がやや多いのは「全国パーキンソン病友の会」の会員を中心に郵送調査を実施したためと考えられる。

W/Oは、年齢が若く、罹病期間が長いほど発現しやすいというのは、従来の報告と同じであった。OFF時のSHY重症度が罹病期間とともに上昇したのに対し、ON時にはSHY重症度と罹病期間の間に一定の傾向を認めなかった。これは症状の進行した患者でも、ON時にはパーキンソニズムがある程度は改善されるためと考えられる。PD患者はONの状態では医療機関を受診すること

が多いが、病状の進行や日常生活活動の障害度の把握にはOFF時のSHY重症度を参考にすることが望ましい。またOFF時間が長くなるに従って介助レベルが悪化することから、OFF時間の短縮、あるいはOFF時の症状緩和が重要である。

レボドパの1日量は海外臨床試験¹¹⁻¹⁴⁾では700 mg前後であるのに対し、国内臨床試験¹⁵⁾では300~400 mgであり、本邦におけるレボドパの1日量は欧米と比べて少ないことが指摘されている⁶⁾。本調査でもレボドパの1日量は罹病期間にかかわらず300~400 mgの患者が最も多く、平均1日量は罹病期間9年以上の患者でも411 mgであり、その傾向が確認された。さらなる治療効果を求める場合、本邦ではレボドパを増量せず、DAあるいはMAO-B阻害薬やCOMT阻害薬などのレボドパ補助薬の追加で、総LEDを補う傾向があることが示された。この傾向はW/Oの有無にかかわらず同じであった。

ドパミンの必要量は病期によって大きく異なり、またレボドパの吸収率は個人差が大きい¹⁶⁾。レボドパ1日量が罹病期間にかかわらず300~400 mgである患者が最も多いという現状は、進行期の患者での不十分な治療や、患者の症状に合わせたレボドパの用量設定が不十分な状況が危惧される。レボドパの必要量は個人差が大きいので、患者に合わせた柔軟な用量調整が重要である。

治療のガイドライン・アルゴリズムでは、W/O現象やジスキネジアの予防のため、若年患者はDAで治療開始することを推奨している。本調査でも、服薬期間3年未満に限れば49歳以下で39%, 50~59歳で23%がDAのみで治療されていた。しかし服薬期間が3年を超えると、各年齢層ともDAとレボドパの併用が70%を超えた。この事実は、長期にわたりDAだけで満足できる治療効果を維持することの難しさを示している。また、SHY重症度V度におけるDA服用率の低下は、進行期患者におけるDAの有効率の低下や「幻覚」などの副作用が関与していると推察される。

面接調査は、W/Oの治療薬であるエンタカポンの服用患者と非服用患者が半々になるよう重症度をそろえて無作為に抽出したため、進行期の患者の割合がより高くなった。現在の薬物治療に不満を感じる患者の割合は、W/Oがあると高くなる傾向があった。特に罹病期間が6~9年の患者群で不満を感じる患者が一過性に増えたが、この時期はW/Oなどの運動合併症が問題となる時期に一致する。満足度を高めるには、運動合併症の予防に努めるとともに、早期からW/Oへの対策を取ることが重要と考えられる。

「薬を増やさないこと」と「動きやすさ」のどちらを優

先するかは、郵送調査でそれぞれ38.0%対42.4%、面接調査で40.7%対47.7%であった。面接調査のほうがやや「動きやすさ」を優先する患者の比率が高かったが、これは面接調査で進行期患者の割合がより多かったためと考えられる。「薬を増やさないこと」を優先する理由は「副作用が心配」が最も多く、回避したい副作用として「幻覚」を挙げる患者が最も多かった。薬物療法では、特に「幻覚」を回避する努力が重要であることを示している。

医師に治療薬の追加・増量を断られた経験は、進行期の患者でより多かった。「幻覚」をはじめとする副作用への懸念によって医師に追加・増量を拒まれていることが示された。一方、患者自身が治療薬の追加・増量を拒む場合は、総LEDや罹病期間との間に関連を認めず、副作用、特に「幻覚」を心配していることがわかった。おそらく、患者自身の副作用の経験が影響を及ぼしているものと思われる。

「ジスキネジアの回避」と「動きやすさ」については、全体としては「ジスキネジアの回避」を優先する患者が多かったが、SHY重症度の上昇に伴って「動きやすさ」を優先する患者が増えることが郵送調査から示された。面接調査では、ジスキネジアの経験の有無によってその傾向が異なることが明らかとなった。ジスキネジアを経験したことのない患者は「周りの人の目が気になる」「ジスキネジアのある人を見ると嫌だ」などの理由で「ジスキネジアの回避」を優先するが、軽度のジスキネジアを経験すると「ジスキネジアのある人を見ること」はあまり気にならず、「動きやすさ」を優先することが示された。ジスキネジアを恐れてレボドパの服用量を過度に抑えることは、患者の希望と逆行している可能性がある。ただし、重度のジスキネジアは患者にとっても苦痛であり、回避する努力が必要である。

まとめ

今回の調査から実際に患者が服用しているレボドパは罹病期間にかかわらず1日300~400mgの患者が最も多く、平均1日量も370mgであり、欧米に比べて少ないことが確認された。本邦では少ないレボドパを、DAあるいはMAO-B阻害薬やCOMT阻害薬などのレボドパ補助薬で補っている実態が明らかになった。服薬期間3年未満に限ると、DAのみを服用中の59歳未満の患者は稀でなかったが、服薬期間3年を過ぎるとすべての年齢層でDAとレボドパの併用が70%以上を占めた。

薬物治療に対する患者満足度は、W/Oの有無によって影響を受けた。罹病期間が長くなるほど不満が増えたが、

6~9年の患者群で一過性に不満が増え、これは全体を通して最大であった。

薬物治療の副作用として、患者は「幻覚」を最も恐れており、増薬に対する抑制因子となっていた。一方、医師側も主に副作用としての「幻覚」を理由に増薬を躊躇していた。

ジスキネジアはその経験によって意見が分かれた。未経験者はジスキネジアの回避を望んでいたが、軽いジスキネジアの経験者はむしろ動くことを希望していた。

本邦のPD患者の2.8%を対象とした大規模患者調査の結果、薬物治療の現状とそれに対する患者の希望が明らかとなった。新薬の開発によってPDの治療は飛躍的に進歩したが、患者満足度を高めるためには、今後もさらなる努力が必要と考えられた。

謝辞

本研究は、ノバルティスファーマ株式会社から研究助成金を受けた。

筆者らは、本研究を支援してくださった全国パーキンソン病友の会の会員をはじめとした参加者、医師および関係スタッフならびに共同研究者に感謝の意を表す。

文献

- 1) 厚生労働省: 平成17年患者調査の概況; 主要な傷病の総患者数. 2005
- 2) de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, et al: Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 63: 1240-1244, 2004
- 3) Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD; CARPA Study Group: Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 22: 1839-1851, 2007
- 4) Olanow CW, Watts RL, Koller WC: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 56: S1-S88, 2001
- 5) Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muenter MD: Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 22: 8-12, 1987
- 6) 水野美邦: パーキンソン病の薬物療法. *難病と在宅ケア* 15: 33-37, 2009
- 7) 長谷川一子: 新規開発薬. *日本臨牀* 58: 2066-2071, 2000
- 8) Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, et al: Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 44: 913-919, 1994

- 9) Thobois S: Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. Clin Ther 28: 1-12, 2006
- 10) Linazasoro G, Kulisevsky J, Hernández B; Spanish Stalevo Study Group: Should levodopa dose be reduced when switched to stalevo? Eur J Neurol 15: 257-261, 2008
- 11) Parkinson Study Group: A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group. Clin Neuropharmacol 23: 34-44, 2000
- 12) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, et al: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. N Engl J Med 342: 1484-1491, 2000
- 13) Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A: A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 1034-1038, 1994
- 14) Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, et al: Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. Drugs 55: 23-30, 1998
- 15) Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, et al: Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. Mov Disord 22: 75-80, 2007
- 16) 服部信孝: いきなり名医! パーキンソン病Q&A一押しさえておきたいポイント 33. 日本医事新報社, 東京, 2009, p49

医学書院ウェブサイトをご利用ください。

<http://www.igaku-shoin.co.jp>



● 検索機能が充実!

医学書院の発行物を簡単に検索できます。
「詳細検索」画面では、詳細な検索条件を指定してピンポイントに検索できます。

● 中身も見える商品詳細ページ

書籍については、序文、目次のほか「立ち読み」ページで内容の一部を、
雑誌については、過去2年分のバックナンバーの目次をご覧になれます。

● ショッピングカートシステムで、

ご希望の商品が見つかったら、その場で注文できます。
商品は代理店から直送いたします。

● 週刊医学界新聞のページでは、
最新の医学・看護情報をお届けします。

バックナンバーは、1996年からご覧になれます。
また、メールマガジンご購読の申込も受け付けています。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



5. 麦角系ドパミンアゴニスト： 線維症問題からの教訓

山本 光利
Mitsutoshi Yamamoto

はじめに

1974年に英国のDonald Calneらにより麦角系ドパミン(DA)アゴニストであるプロモクリプチンのパーキンソン病(PD)に対する有効性が報告されて以来¹⁾、麦角系及び非麦角系DAアゴニストの開発が行われてきた。図1にはその開発と副作用報告の歴史を示す。我が国では現在、麦角系ではプロモクリプチン、ペルゴリド、カベルゴリンの3種類が使用されているが、欧州では現在でもこれ以外にlisurideが使用されている。

薬剤および規制当局	年号	副作用報告および規制内容
methysergide (偏頭痛治療薬)	1966	心弁膜症
プロモクリプチン (BR) (UK)	1974	パーキンソン病に使用
Rinne	1981	BRで胸膜肺線維症を報告
BR発売 (JP)	1985	日本でPDへの適応症認可
ペルゴリド (PRG) 発売 (JP)	1994	日本で発売
fenfluramine-fentanil (食欲抑制剤)	1997	心弁膜症報告 (N Engl J Med)
プラムベキソール (PPX) & ロピニロール (ROP)	1999	突発的睡眠発作
BR & ペルゴリド (PRG)	2002	心臓弁膜症：症例報告
PPX	2004	日本で発売承認
PRG		高用量での心弁膜症が高頻度
カベルゴリン (CB)	2005	心弁膜症の症例報告 (N Engl J Med)
ROP	2006	日本で発売承認
FDA	2007	PRG発売中止
EMA/PMDA	2007	麦角DAアゴニストの添付文書を改訂
日本神経学会	2007	日本神経学会DAアゴニスト使用上の注意を作成
EMA/PMDA	2008	突発性睡眠発作対策として薬剤の使用警告
DAアゴニスト等に警告：EMA & PMDA (JP)	2008	麦角系DAアゴニスト等に対して使用規制

FDA : Federal Drug and Food Agency (米国)

EMA : 欧州医薬品審査庁 赤字 : 麦角系薬剤

PMDA : 医薬品医療機器審査機構 (日本) 緑字 : 非麦角系薬剤

図1 ドパミン (DA) アゴニスト製剤と副作用の歴史

麦角系 DA アゴニストであるブロモクリプチン発売直後の 1981 年には早くも Rinne²⁾により肺線維症の報告が行われ、その後も同様の報告が続くことになった³⁾。2002 年には麦角系 DA アゴニストであるブロモクリプチン⁴⁾およびペルゴリド⁵⁾によって生じた心臓弁膜症の報告がされた。次いで 2004 年には Lancet 誌上にペルゴリドの大量投与では心臓弁逆流が有意に高頻度に生じ、弁置換症例も併せて報告された⁶⁾。この Lancet の論文を機に麦角系 DA アゴニストと線維症ことに心臓弁膜の線維症との関連が欧米で、そして、遅れて日本でも注目を浴びることになった。2007 年には米国からは PD 治療薬としてペルゴリドは自主撤退という形を取って市場から姿を消すことになった。しかし、このことは突然であり治療者側からすれば治療選択肢の制限という困った状態になったといえる。

本項では、始めに麦角製剤の歴史を振り返ると共にその薬理作用を概説する。そこには我々医師が本当に猛省をしなければならない多くの教訓が存在していることを強調したい。そして、この数年間に生じた DA アゴニスト、特に麦角系 DA アゴニストの副作用と関係した諸問題を併せて考える。この観点から、我々はもはや麦角系 DA アゴニストを使用すべきでないのだろうか、また、麦角系 DA アゴニストの役割はパーキンソン病治療において終わったのであろうかという点を中心に論じてみたい。

■ A. 麦角系薬物の歴史

麦角系物質は古代の人類の記録と共に存在してきた。麦角菌が穀類に寄生して多数の人たちを死に至らしめたことにより人類に大きな打撃をもたらした (図 2)⁸⁾。人類は麦角系物質をある時



図 2 麦角はライ麦などのイネ科植物、すなわち多くの穀物に麦角菌 (*Claviceps purpurea*) が寄生する (黒くなっている所) ことによって産生する (文献 7 より転載許可)

表1 麦角関連薬理作用と治療薬品

- ・ドパミン受容体刺激……プロモクリプチン, ペルジリド, カベルゴリン
- ・脳・末梢循環改善……ジヒデルエルゴトキシン
- ・血管性頭痛……ジヒデルエルゴタミン
- ・片頭痛……カフェルゴット
- ・自律神経調整……ベレルガル
- ・子宮収縮止血……メチルエルゴメトリン

は毒物として、ある時には薬物として薬理作用は当然のことながら知ることはなかったが経験的にそのように使用してきた。最初、麦角は毒物として知られていた。古代から現代に至るまで、ヨーロッパ大陸の各地で散発的に起こった麦角病は、四肢の壊疽とけいれんを主症状として人々にとっては恐怖の的であったという⁸⁾。

薬剤として認識して使用されたのは16世紀半ばであると記録されている⁹⁾。子宮作用薬として使用されたとされ、それ以前には民間における麦角の陣痛促進作用効果が知られており、広く使用されていたと言われる(図3-a)。この麦角薬物は1824年にはニューヨークの医師会は「出産用散剤は、出産児からみれば死の散剤にほかならない」と言う警告を出したという⁸⁾。麦角は分娩後の出血時に限って使用すべきことを勧告した。つまり、1世紀半以上前から麦角の適応と禁忌は正確に決められていたという⁸⁾。このように麦角薬剤のリスクとベネフィットは正確に認識されていたのである。

1918年サンド社は最初の単一成分としてエルゴタミンを抽出した。その後各種のアルカロイドが抽出され(図4)、多彩な薬理作用を利用して薬剤としてその後広く使用されていった(図3-b, 表1)。しかし弁膜症を機に線維症に重大な関心が払われるようになり、他の薬剤(カフェルゴット)の販売中止も行われてきた。

■B. 麦角系薬物の薬理作用

麦角系物質は多彩かつ多様な薬理作用を有するために「薬理学の宝庫」と呼ばれてきた(図3-b, 4)⁸⁾。麦角系物質はドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン類似の構造式を有するためにモノアミン系に作用する薬理作用を有する(図4, 5)。物質によりこれらの作用の強さが異なり様々な疾患の治療薬として使用されてきた。これらの作用効果を表1に示す。

しかし、最初に登場した麦角系DAアゴニストに関しては麦角構造を有することによる多彩な薬理作用を有するにもかかわらず、ドパミン受容体刺激作用を強調するためであろうか、製薬企業からはその他の薬理作用情報は提供されなかった。実際はセロトニン受容体へも当然作用するものであったことは予想できたはずである。図6はDAアゴニストのセロトニン2B受容体への作用力価を示す⁹⁾。これはDAアゴニストは薬理作用としては多彩な薬理作用も有する薬物(dirty drug)であることを示している。その結果は線維症という大きな重大な副作用を起こしてしまったのである(図7)。麦角系DAアゴニストによるこうした副作用は、1966年にすでに methyser-



図 3-a 妊婦に麦角薬物を使用 (文献 7 より転載許可)



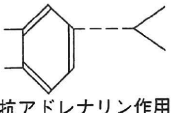

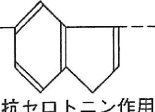
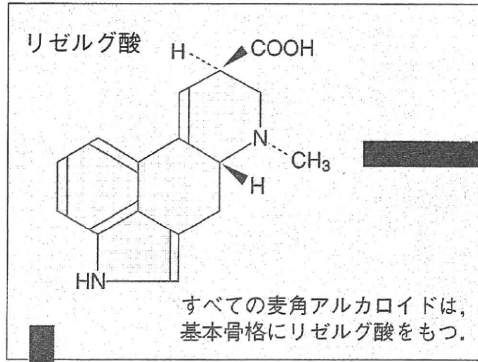
	ジドロエル ゴキシン	ジドロエル ゴタミン	プロモクリプチン	エルゴタミン	メチルエルゴ メトリン	メチセルギド	LSD
 血管収縮作用							
 子宮収縮作用	*	*	*				
 抗アドレナリン作用 (α 遮断作用)							
 ドパミン 作動効果 (中枢)							
 抗セロトニン作用 (末梢)							

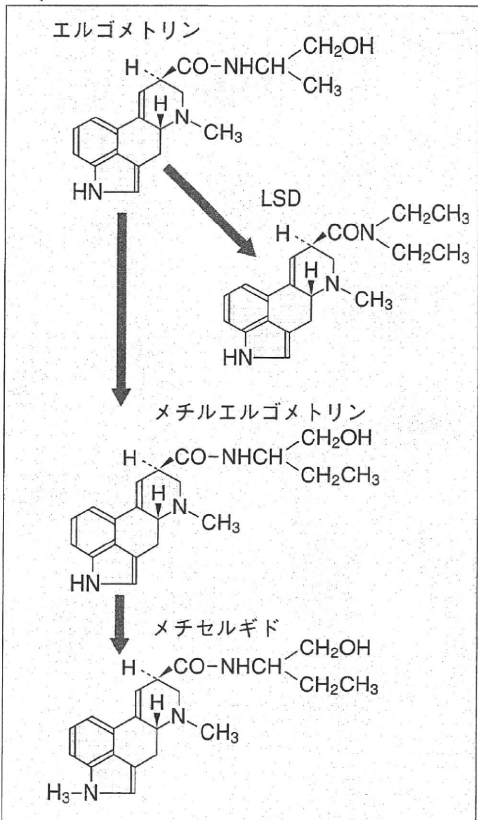
図 3-b 麦角アルカロイドの作用比較 (文献 7 より転載許可, 改変)

gide による心弁膜症の報告があり¹⁰⁾, 事前に想定されたはずであり, 注意して使用すれば重大な副作用に至る前に予防可能であったと思われる.

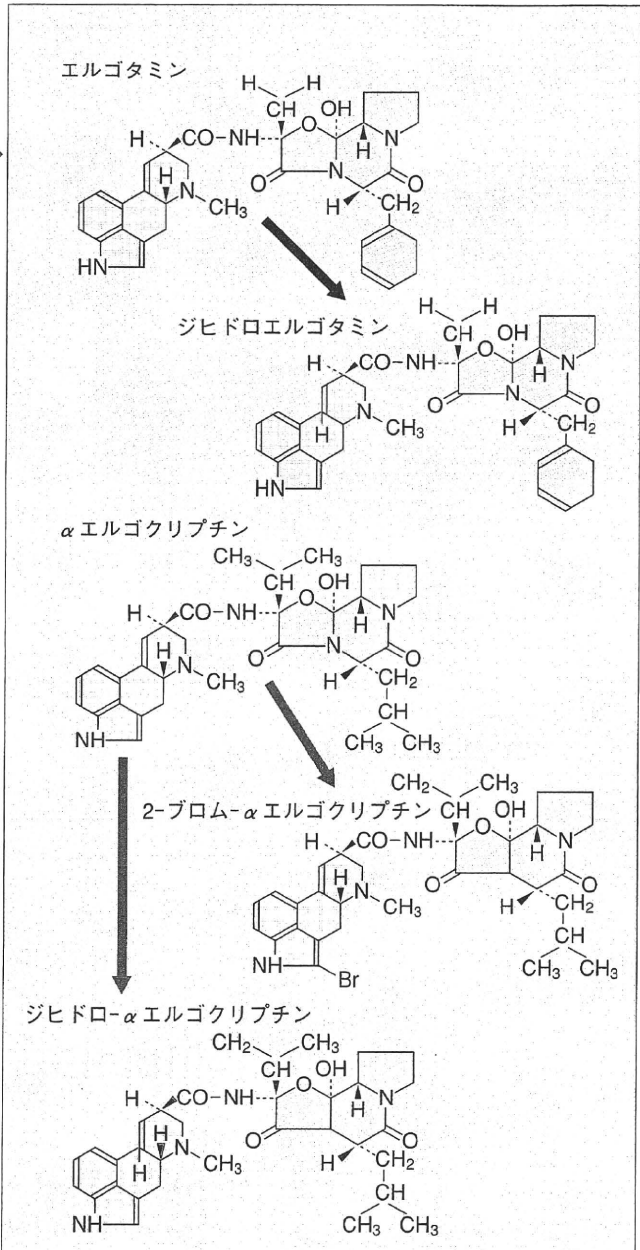
麦角アルカロイドの構造



アミン型アルカロイド



ペプチド型アルカロイド



天然の麦角アルカロイドは、それぞれに構造の部分変更がなされ、その結果、高度な物理スペクトルが生まれた。

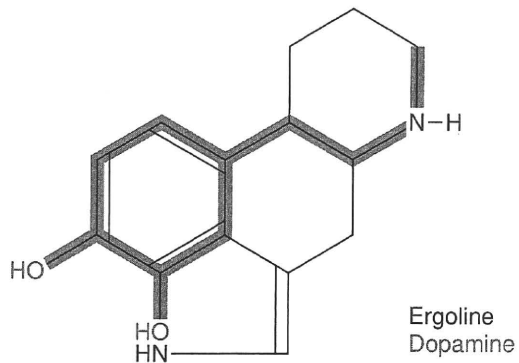
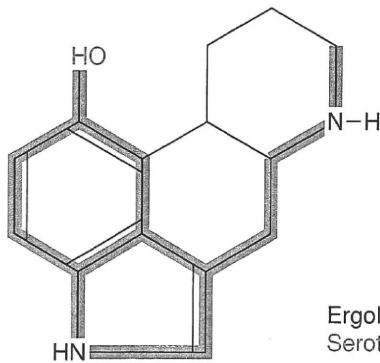


図4 麦角アルカロイドの構造

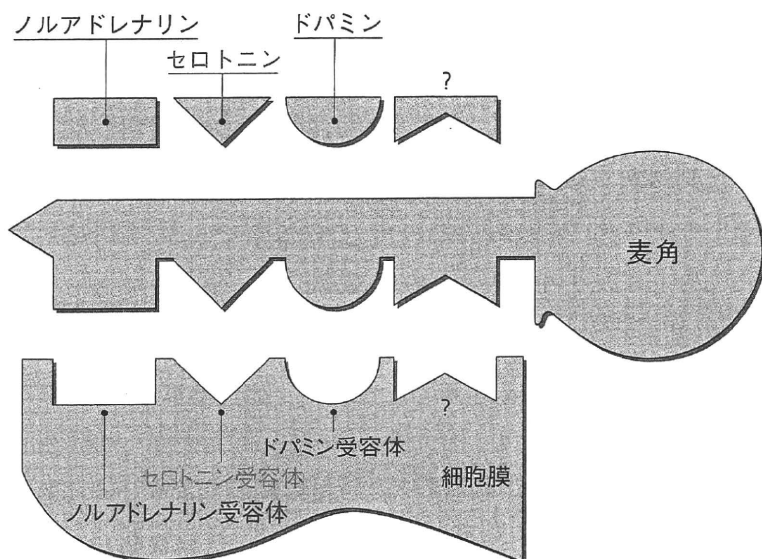


図5 モノアミン受容体と麦角アルカロイド分子の薬理学的特性

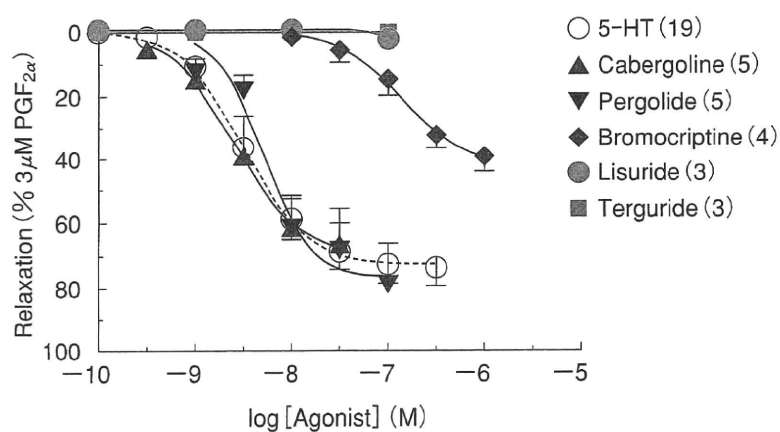


図6 5-HT_{2B} 受容体に対する麦角系 DA アゴニストの親和性 (Jahnichen S, et al. Eur J Pharamacol 2005; 513: 225-8)

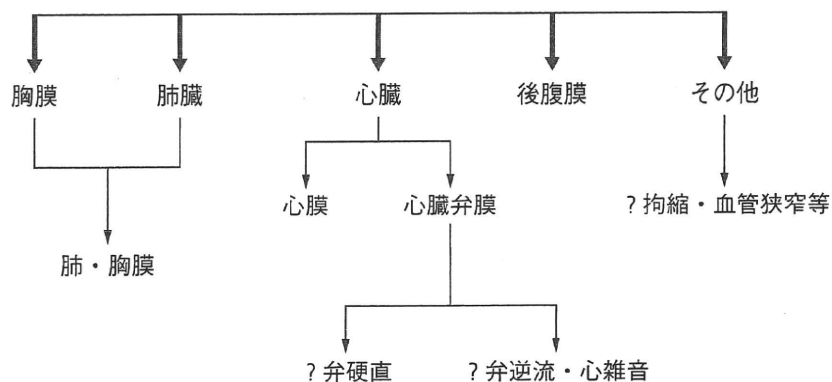


図7 DA アゴニストによる全身の線維症

■C. 麦角系ドパミンアゴニストの薬理作用と副作用

麦角系 DA アゴニストはレボドパの半減期が短いという短所を補う治療薬として登場した。登場当初はもっぱらドパミン D2 受容体を刺激する作用があるために PD 症状を改善するということが DA アゴニストは PD 治療薬として強調されて発売が行われた。この段階では、一般的にいえば、麦角系薬剤がもつ多様な薬理作用に関しては製薬企業も PD 治療専門医や研究者すらも十分な注意を払うことはなかったと指摘できる。

1981 年に早くも Rinne がブロモクリプチン投与による肺線維症を報告したときに、我が国ではまだ発売はされていなかったが、この報告を受けて、すぐに治験患者での調査が行われ結果は 1991 年に発表された¹¹⁾。その結果はブロモクリプチン治療患者での肺線維症の患者は認められなかった。その後は散発的に肺線維症などの報告が行われてきたが神経内科医の注目を集めるものではなかったし、製薬企業も医師に副作用情報提供を積極的に行わなかった。その後の線維症に関する関心は心臓弁膜症が大きく取り上げられるまで麦角系 DA アゴニストのセロトニン受容体刺激作用に関心が払われることはなかった。

2002 年に麦角系 DA アゴニストによる心臓弁膜症の報告が行われたが、前述のように、図 1 に示すように麦角系薬剤による心臓弁膜症の報告は 1966 年の片頭痛薬である methysergide を嚆矢とする¹¹⁾。しかし、その後はほぼ忘れ去られた線維症問題であり、弁膜症問題であったが、1997 年に、やせ薬として使用されていた fenfluramine-pheentermine 投与で心臓弁膜症が発生して改めて麦角系製剤が線維症を起こすということが報告され¹²⁾、当該薬は薬剤としては米国内市場から姿を消した。

そして、2002 年に始まる、麦角系 DA アゴニスト問題は我々に、麦角系薬物が構造式から本質的に有する薬理作用の功罪を大きくしかも明確に認識させることとなった。2002 年にペルゴリドによる心臓弁膜症の 2 症例報告が行われた時に Mayo Clin Proceedings の editorial は「Drug-related Heart Valvular Disease: Here we go again: Will we do better this time?」「Patients currently taking or those who have taken pergolide」¹³⁾と述べているが、我が国ではこの問題に注意を払うことはなかったし、このような意識さえなかったと言える。製薬企業も積極的に医師・薬剤師に対して啓蒙をしてきたとはいえないように思われる。

米国ではペルゴリドの売り上げが少ないために早々と自主撤退の形をとって発売を中止してしまったが、ヨーロッパでは 2008 年 6 月に欧州医薬品審査庁 (EMA) は最高用量の制限を加えて第二選択薬としてその使用を認め (表 2)¹⁴⁾、我が国でもヨーロッパに追従して全く同様の規制を同年 8 月に行った (表 3)¹⁵⁾。

■D. 麦角系ドパミンアゴニストはまだ必要なのか？

Rascol らは、麦角系 DA アゴニストの線維症、心臓弁膜症問題が脚光を浴びる前に、現在の PD 治療は有効性と安全性の観点からは理想的な治療法はなく不完全であると述べている¹⁶⁾。PD 治療薬の種類は着実に増えてきているが依然として状況は Rascol の指摘したとおりである。



European Medicines Agency
Press office

London, 26 June 2008
Doc. Ref. EMEA/CHMP/322395/2008

PRESS RELEASE

EMA recommends new warnings and contraindications for ergot-derived dopamine agonists

The European Medicines Agency has recommended updating the product information for ergot-derived dopamine agonists with new warnings and contraindications in relation to the risk of fibrosis.

Ergot-derived dopamine agonists are mainly used to treat Parkinson's disease. The class comprises bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, lisuride and pergolide, all five of which are authorised at the level of the Member States.

At its June 2008 meeting, the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) finalised a review of the safety of ergot-derived dopamine agonists in relation to the risk of fibrosis (the formation of fibrous tissue in some body structures), particularly cardiac fibrosis, associated with their chronic use.

The development of the symptoms of fibrosis is a known side effect of ergot-derived dopamine agonists. However, the CHMP has reviewed new scientific data showing an increased risk of fibrosis in patients receiving ergot-derived dopamine agonists as chronic treatment, suggesting that fibrosis can start to develop far before the occurrence of symptoms.

Finalising the review of the new data the CHMP has concluded that the marketing authorisations for these medicines should be maintained, but that new warnings and contraindications should be added to their product information to reduce the risk of fibrosis.

As the risk of fibrosis is not equally established for all ergot-derived dopamine agonists, the CHMP recommended updating their prescribing information as follows:

- For cabergoline and pergolide, for which the prescribing information currently includes a contraindication for patients with evidence of valve problems and a restriction to second-line use in patients with Parkinson's disease:
 - a warning stating that patients must be monitored for signs of fibrosis with echocardiography before treatment is started and regularly during treatment;
 - a reduction of the maximum recommended dose to 3 mg per day;
 - inclusion of cardiac fibrosis as a very common side effect.
- For bromocriptine and dihydroergocryptine:
 - a contraindication for patients with pre-existing valve problems.
- For bromocriptine:
 - restriction of the maximum dose to 30 mg per day.
- For bromocriptine, dihydroergocryptine and lisuride:
 - a warning on the possible risk of fibrosis in patients taking these medicines at high doses for long periods.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu

Doctors should prescribe ergot-derived dopamine agonists according to the updated prescribing information and should monitor the development of fibrosis in patients in the heart and elsewhere in the body throughout treatment. Patients should speak to their doctor or pharmacist if they have any questions.

--ENDS--

NOTES

1. More information is available in a [question-and-answer document](#).
2. The review procedure was initiated by United Kingdom under Article 31 of Directive 2001/83/EC, as amended, following studies suggesting that the risk of cardiac fibrosis associated with the chronic use of ergot-derived dopamine agonists was greater than previously identified. An article 31 referral may be initiated in specific cases where the interest of the Community is involved. The expression 'Community interest' has a broad meaning but it refers particularly to the interests of the public health in the Community, for example following concerns related to the quality, efficacy and/or safety of a medicinal product or new pharmacovigilance information.
3. This press release, together with other information about the work of the EMA, may be found on the EMA web site at <http://www.emea.europa.eu>.

Media enquiries only to:
Martin Harvey Allchurch or Monika Benstetter
Tel. (44-20) 74 18 84 27
E-mail: press@emea.europa.eu

(文献 14)

麦角系 DA アゴニストは副作用の観点からは線維症という避けることのできない問題があることは誰もが認めざるを得ないが、非麦角系 DA アゴニストも眠気、下肢の浮腫、精神症状の増加の問題が指摘されている¹⁷⁾。眠気は患者の QOL を阻害することになるし、仕事をしている患者では大きな支障になる。理想的な薬剤がない以上、一人一人の患者の生活状況を考えた治療が重要である。麦角系 DA アゴニストの線維症が問題だから非麦角系 DA アゴニストを使用するというだけでは適切な治療となり得ないことを認識しなければならない。この故に現時点では麦角系 DA アゴニストの市場からの退場は適切な決断であったとはいえ、PD 治療における一定の役割はまだ存在すると考えられる。

私たちに、安全性と有効性が十分な理想的な治療薬が登場するまでは、麦角系 DA アゴニストと非麦角系 DA アゴニストをうまく使い分ける十分な知識と経験が依然として必要とされている。

表3 カベルゴリンのパーキンソン病に係る用法・用量について

薬食審査発第 0829001 号

平成 20 年 8 月 29 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長

記

1. カベルゴリンのパーキンソン病に係る用法・用量について

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量 0.25 mg から始め、2 週目には1日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に1日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日 3 mg とする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

(参考) カベルゴリンのパーキンソン病に係る現在の用法・用量

通常、成人にはカベルゴリンとして1日量 0.25 mg から始め、2 週目には1日量を 0.5 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に1日量として 0.5 mg ずつ増量し、維持量(標準1日量 2~4 mg)を定める。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

なお、今回の措置は、1日 3 mg を超えて投与し、病状が安定している場合等にあつては、副作用の発現に十分留意する必要があるものの、速やかに減量することを求めるものではないことを、今回の用法・用量の変更に関する情報提供に併せて、医療機関へ情報提供を行うこと。

(文献 15)

る。

■E. 麦角系ドパミンアゴニストの適正使用について

欧米のみならず我が国の規制当局(PMDA)は事後処理型かつ欧米追随型の規制であり、事前に想定されうる副作用を考えて行動しているとは考えられない。例えば、薬剤の効能効果・副作用等を記載した添付文書には、麦角系のみならず非麦角系 DA アゴニストの薬理作用の詳細は記載されていない。麦角系 DA アゴニストに対する心臓弁膜症を始めとした線維症の警告は大きく目を引くように記載されているが、なぜそのようなことが生じるのか、頻度はどの程度なのかという基本的なことの記載はないし、そのような記載に至ったエビデンスさえ示されていない。2008年に EMEA は麦角系 DA アゴニストの使用量の規制を公表したが、日本はそれに追随しただけである。両者ともその規制となるエビデンスは示していないのである。カベルゴリンの1日最大使用量は 3 mg とされたが、我が国の心エコー検査によるエビデンスでは 3 mg では安全性は確保できないと考えられる^{18,19)}。心臓弁膜症を起こす原因としてセロトニン 2B 受容体に対する刺激が関与していると推定されているが、セロトニンおよびペルゴリドとカベルゴリンの受容体への親和性は同一であり(図 6)²⁰⁾、両薬剤の分子量は 1:1.1 とほぼ同一である(図 8)。我が国での最高規制用量はペルゴリド 1.25 mg とカベルゴリンは 3 mg であるが、これを考慮すればカベルゴリンの安全性は保証できないことになる。さらに、この規制用量よりも低用量で両薬剤では心臓弁膜症を生じた例が報告されており我が国の厚生労働省の規制はエビデンスに基づいていない無責任なものだと言えよう。そして、麦角系 DA アゴニスト使用時の規制決定に際して、規

	ペルゴリド	カベルゴリン
分子量	410.60	451.60
構造	Pergolide : Cabergoline = 1 : 1.1	

図8 ペルゴリドとカベルゴリンの分子量と構造式

制当局（PMDA）はこの領域の専門家を顧問としてもっていなかったし、専門家にコンサルトすることはなかった。

一方、麦角系 DA アゴニストによって生じた副作用による健康被害の補償に関して、補償が行われたか否かに関しては、製薬企業は現時点（2009年3月）では把握していない。PMDAのweb-siteでの検索では1例だけ申請があり、給付が認められていた²¹⁾。医薬品副作用補償制度の機能は果たしていなかった。これは医師と製薬企業の両方に責任があるといえる。

製薬企業も心臓弁膜症の実態を規制当局による DA アゴニストの使用上の警告が示されるまで、心臓弁膜症が我が国で企業に報告されていた事実を医師の要請がない限り具体的な事例を明らかにしてこなかった。理由は報告した医師より公表の許可を得ていないと説明されてきたが、個人情報とは異なるし、公益性を考えると規制当局と製薬企業の態度は倫理的には許容の範囲外だと言えよう。こうした両者の行動パターンは現在でも観察されるどころであり、非麦角系 DA アゴニストの市販後の副作用調査が公開された時には心臓弁膜症と同じ事態の繰り返しを確認できる可能性がある。

結局、副作用の最終責任は使用した医師の側に大きくのしかかる構図になっている限りは医師を始めとする医療者は薬剤情報に対する情報検索能力を高め、薬剤の薬理作用を十分に知ることが求められる。我が国の臨床薬理学の教育はないも同然であり、その専門家と称する人たちはしばしば製薬企業の立場に立つことも多い。専門家と称される人達の言う言葉には常に用心が必要だと言えよう。

結語

麦角系 DA アゴニストと線維症問題から我々は多くのことを学ぶことができるし、学ばなければならない。以下に問題点を要約して指摘するが、規制当局と製薬企業は薬剤の副作用の責任を医師に転嫁することになってしまった。これに対して医師、および学会は守勢に回ってしまった。

以下に麦角系 DA アゴニストと線維症をめぐる事実を要約して今後に生かしたいと思う。この問題は近い将来、別の薬剤において生じる可能性がないとは言えないからである。

- 1) 麦角系 DA アゴニストが登場した時点ですでに麦角系物質で線維症は報告されていた。麦角系 DA アゴニストにおいても同様にリスクがあることを製薬企業は知っていたはずである。
- 2) 製薬企業は麦角系 DA アゴニストの多様な薬理作用を医師に十分に説明していなかった。ドパミン受容体刺激作用だけを強調していた。
- 3) 医師は麦角系物質の薬理作用を十分に理解していたとは言えなかった。
- 4) 外国で報告された副作用情報をもとに我が国で迅速に実態を調べる体制がなかったため、その後の副作用による使用の規制は欧米に倣うことになった。
- 5) 製薬企業はこの規制が生じるまで各企業が有していた心臓弁膜症の報告を、情報提供者の承諾がないとの理由で医師からの要請がない限り積極的に公開することはなかった。
- 6) 規制当局の一方的規制は我が国では薬剤使用の急激な変化を起し、非麦角系 DA アゴニストの副作用（睡眠発作など）問題を生じることになった。全てがハッピーな事はないのである。

■文献

- 1) Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK. Bromocriptine in Parkinsonism. *Brit Med J*. 1974; 4: 442-4.
- 2) Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet*. 1981; 1: 44-5.
- 3) Wiggins J, Skinner C. Bromocriptine induced pleuropulmonary fibrosis *Thorax*. 1986; 41: 328-30
- 4) Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev*. 2002; 10: 334-6.
- 5) Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, et al. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 1280-6.
- 6) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179-83.
- 7) 麦角 サンド薬品株式会社。
- 8) グッドマン・ギルマン。薬理学書、第 8 版。廣川書店; 1992。
- 9) Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, et al. Differential Actions of Antiparkinson Agents at Multiple Classes of Monoaminergic Receptor. III. Agonist and Antagonist Properties at Serotonin, 5-HT1 and 5-HT2, Receptor Subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303: 791-804
- 10) 島田康夫。Bromocriptine の肺および心に及ぼす影響について。 *神経内科*。 1991; 15: 198-9.
- 11) Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci*. 1966; 254: 23.
- 12) Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997; 337: 581-8.
- 13) Shahbudin H, Rahimtoola. Editorial Drug-related Heart Valvular Disease: Here we go again: Will we do better this time? *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 1275-7.
- 14) European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/pdfs/EMEA_pressrelease_Ergot-derived-dopamine-agonists-2008-06-26.pdf
- 15) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長。カベルゴリンのパーキンソン病に係る用法・用量について。

平成 20 年 8 月 29 日.

- 16) Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol.* 2003; 53 Suppl 3: S3-12;
- 17) Biglan KM, Holloway RG Jr, McDermott MP, Richard IH, and The Parkinson Study Group CALM-PD Investigators Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease *Neurology.* 2007; 69: 187-95.
- 18) Yamamoto M, Uesugi T, Nakayam T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control *Neurology.* 2006; 67; 1225-9.
- 19) Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Move Disord.* 2008; 23: 935-41.
- 20) Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT_{2b} receptor is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol.* 2005; 513: 225-228.
- 21) 医薬品医療機器総合機構ホームページ: <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/information/file/h19shihanki2.pdf>

