

ハルロピテープ 8mg
ハルロピテープ 16mg
ハルロピテープ 24mg
ハルロピテープ 32mg
ハルロピテープ 40mg

2.2

緒 言

久光製薬株式会社

2.2 緒言

パーキンソン病は黒質のドパミン神経細胞が比較的選択的に障害されることで発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状が前景となる神経変性疾患である。また、運動症状のみならず、多彩な自律神経症状、うつ症状、睡眠障害に伴う様々な症状、認知症などの非運動症状も高頻度に合併する多系統変性疾患であり、かつ全身疾患である¹⁾。厚生労働省の平成26年度における患者調査では、パーキンソン病患者の総数は16.3万人と推定されている²⁾。パーキンソン病発症の最大の危険因子は加齢であり、有病率、発生率ともに加齢によって指数関数的に上昇し、80歳以上がそのピークとなる。日本を含め世界的規模で高齢人口の増加が進んでおり、パーキンソン病患者数もそれに伴い増加すると推察されている³⁾。

パーキンソン病に対して行われる治療としては、ドパミン神経の変性を遅延させる又は停止させる疾患修飾薬の開発が求められているものの実現には至っておらず、運動症状に対する治療が中心に行われているのが現状である³⁾。L-DOPAはドパミンの前駆体であり、古くからパーキンソン病の運動症状に対して用いられている。しかしながらL-DOPAの継続使用はジスキネジア等の運動合併症が発現しやすく、治療4～6年でL-DOPA継続使用患者の約40%に運動合併症が発症すると報告されている⁴⁾。これは、L-DOPAの半減期が短いためにドパミン神経が間歇的に刺激されることによると考えられている⁵⁾。一方、ドパミンアゴニストは、L-DOPA同様に線条体のドパミン受容体を刺激し、パーキンソン病の運動症状を改善するが、早期よりドパミンアゴニストで治療を開始した場合のジスキネジア発現率はL-DOPAで治療を開始した場合と比べ低いことが報告されている⁶⁾。以上よりパーキンソン病治療におけるドパミンアゴニストは重要な位置を占めている。現在、上記のような運動合併症の発現を低減させ、また安定した治療効果を得る目的で、持続的ドパミン受容体刺激作用 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) が求められている⁷⁻⁹⁾。

パーキンソン病治療薬の多くは経口剤であるが、パーキンソン病患者では摂食・嚥下障害が全体の50～90%に存在し¹⁰⁾、軽症例であっても約20%で自覚症状を認めることが報告されていることから¹¹⁾、経口剤での薬物治療が不向きな患者が多く存在すると考えられる。また、全国パーキンソン病患者友の会の会員3046名からのアンケート調査¹²⁾によると、「現在使用している治療薬のうち、1種類でも1日1回になると助かる」と回答した患者は73%であった。患者が要望する薬剤の特徴としては「1日の服薬回数が少ない薬」が64%、「1日の服用量が少ない薬」が59%、「貼り薬」が31%であり、1日1回投与の経皮吸収型製剤は、多くの患者の要望を満たすとともに、アドヒアランスの向上が期待できると考えられる。したがって、安定した血中濃度が得られる経皮吸収型のドパミンアゴニストは、患者ニーズにも対応した優れたパーキンソン病治療薬になり得ると考えられる。加えて、パーキンソン病では自律神経症状として消化管障害が発生するが、経皮吸収型のドパミンアゴニストは、薬物吸収過程において消化管障害の影響を受けないというメリットを有する¹³⁾。さらに経皮吸収型製剤は、患者の家族や介護者でも患者に貼ることができ、使用状況を目視で確認することができること、手術前後に絶食を要する場合又は誤嚥性肺炎等の全身状態の悪化に伴い経口摂取を中止せざるをえない場合でも継続して使用できること、副作用が発現した際には剥離することによりそれ以上の曝露を回避できるといったメリットも有している。

ロピニロール塩酸塩は、ドパミンの構造をもとに英国グラクソ・スミスクライン株式会社にて創製された非麦角系ドパミンアゴニストであり、線条体シナプス後膜のドパミン D₂ 受容体系を選択的に刺激することにより抗パーキンソン病作用を示す¹⁴⁾。1996年に英国で初めて承認されて以来、70カ国以上で販売されており、日本においては「レキップ錠」が2006年に、「レキップ CR錠」が2012年に経口剤として承認・販売されている¹⁵⁾。ロピニロールなどの非麦角系ドパミンアゴニストは、麦角系ドパミンアゴニストで認められる心臓弁膜症を誘発するリスクはないと報告されていることより¹⁶⁾、ドパミンアゴニストによる治療の中心を担っている¹⁷⁾。

以上のことから申請者は、ロピニロール塩酸塩を経皮吸収型製剤とすることは臨床上有用であると考え本剤の申請を行った。

2.2.1 引用文献

- 1) 服部信孝. 序. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第1版. 東京: 医学書院; 2018. p. vii-xii.
- 2) 平成26年厚生労働省患者調査(傷病別分類: パーキンソン病); <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h26syobyu.pdf> (accessed 2018-05-02).
- 3) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
- 4) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001; 16: 448-58.
- 5) Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. Mov Disord 2004; 19: 997-1005.
- 6) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000; 342: 1484-91.
- 7) Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2013; 13: 719-29.
- 8) 山本光利, 齋木英資, 渡辺宏久, 大塚千久美. 座談会 パーキンソン病治療 Update -Continuous drug delivery の工夫による continuous dopaminergic stimulation はどこまで進んだか-. Prog Med 2012; 32: 1281-8.
- 9) 長谷川隆文. IV. Parkinson 病 2. 新しい Parkinson 病薬による初期治療. 日内会誌 2014; 103: 1861-8.
- 10) Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. Neurology 1997; 48: 373-5.
- 11) 成田有吾, 葛原茂樹. Parkinson 病患者の嚥下障害. 老化と疾患 1995; 8: 1340-5.
- 12) 波田野琢, 服部信孝. パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査. Pharma Medica 2011; 29: 157-62.
- 13) Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, Loehrer P, Sauerbier A, Odin P, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. npj Parkinson's Disease 2016; 2: 16023.
- 14) 新井裕幸, 南順子. パーキンソン病治療薬 ロピニロール塩酸塩(レキップ錠[®])の薬理作用と臨床効果. 日薬理誌 2007; 130: 313-9.

- 15) グラクソ・スミスクライン株式会社: レキップ CR 錠 2mg, 同 CR 錠 8mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 6 版, 2018. p. 1.
- 16) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
- 17) 第 I 編 抗パーキンソン病薬, 外科手術, リハビリテーションの有効性と安全性. 第 2 章 ドパミンアゴニスト. In: 日本神経学会, 監修. 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会, 編集. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2018. p. 34-57.