

第 3 章 モノアミン酸化酵素 B (MAOB) 阻害薬

モノアミン酸化酵素 B monoamine oxidase B (MAOB) 阻害薬は、ドパミンの分解酵素である MAOB の働きを阻害することによって、脳内のドパミン濃度を上昇させ、パーキンソン病を改善する。現在世界的に使用されている MAOB 阻害薬は、非可逆的選択的に MAOB を阻害するセレギリンとラサギリンである。ラサギリンは、2018 年 3 月に本邦でも製造承認された。また可逆的選択的 MAOB 阻害薬の safinamide は欧州で使用されており、ナトリウムイオンチャンネル阻害作用やグルタミン酸放出抑制作用を併せもっており、現在国内で臨床試験が終了し、製造承認申請予定である (2018 年 3 月時点)。

3.1 | セレギリン

セレギリンはアンフェタミン骨格構造をもつ MAOB 阻害薬で、現在本邦で使用可能な唯一の MAOB 阻害薬である。健康成人にセレギリン 2.5~10 mg を単回投与した際の最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 0.08~2.42 時間、半減期 ($T_{1/2}$) は 0.22~0.48 時間であるが、MAOB 阻害効果は非可逆的なため、最高 40 日まで効果が持続する。食事の影響は受けない。肝臓 (チトクローム P450: CYP2D6 および 3A4) で代謝され、主に尿中に排泄される。なお 2015 年 12 月より本邦でもセレギリンの単独療法が保険適用になった。

2008 年 10 月以降のエビデンス

RCT は 1 報 (ラサギリンを含む)。メタ解析は、早期パーキンソン病患者を対象としたものが 3 報 (2 報はラサギリンを含む)、進行期パーキンソン病患者を対象としたものが 2 報 (ラサギリンを含む) であった。

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運動症状改善効果

有効 (「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし)。

セレギリンの単独療法による、早期パーキンソン病患者の運動症状改善効果、L-ドパ開始遅延効果、また L-ドパ増量抑制効果は、既に DATATOP 試験とその延長試験で確認されていた。非盲検試験ながら、早期パーキンソン病患者の初期治療における、L-ドパ単独療法群と L-ドパ以外の薬物療法群 (MAOB 阻害薬: セレギリン 77%, ラサギリン 23%, あるいはドパミンアゴニスト) の有効性を 7 年間比較検討した PD MED 試験によると、MAOB 阻害薬は少なくともドパミンアゴニストと比較して運動症状、日内変動に対し同等以上に有効であった¹⁾。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する運動症状改善効果

有効 (「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし)。

ウェアリングオフ, end of dose akinesia, early morning dystonia を改善し, L-ドパ平均作用時間の延長効果, オフ時の症状改善効果がある。

c. 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 2011」から変更なし）。

d. 通常使用量

1日1回5mgを7日間連続投与すると、投与4日後より血小板 MAOB 酵素活性はほぼ完全に阻害される。L-ドパと併用する場合の標準維持量は1日7.5mgで、症状により最大10mgまでとされる。L-ドパを併用しない単独療法の場合は10mgを朝昼に分けて内服する。10mgを超える内服は MAOB 阻害選択性が失われるため禁忌である。

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）。

単独療法では安全性は高い。L-ドパとの併用療法では、L-ドパの効果を増強するためにL-ドパの副作用発現頻度は増加する。三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、ペチジン、トラマドールなどとの併用は、セロトニン症候群を引き起こす可能性があるために禁忌である。

3. 臨床への応用

早期パーキンソン病患者では、セレギリンの単独療法で軽度の運動症状改善効果、L-ドパ開始遅延効果が認められるので、運動症状が軽度の場合には第1選択薬の1つになる。初期からのL-ドパとの併用では、L-ドパ服用量の減量効果はあるが、ウェアリングオフ出現抑制効果はなく、長期継続服用では不随意運動出現頻度は有意に高い。進行期患者では運動症状の変動の改善効果を認める。ジスキネジアを増悪させやすいので、ジスキネジアが既に出ていている患者ではセレギリンの併用は避ける。

4. 今後検討されるべき事項

本邦でもセレギリンの単独療法が可能になったので、早期パーキンソン病患者における精神症状や認知機能などへの影響や効果の検討、MAOB 阻害薬とL-ドパまたはドパミンアゴニスト併用群とL-ドパまたはドパミンアゴニスト単独群における長期効果の比較検討などが望まれる。

文献

- 1) PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED) : a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 ; 384(9949) : 1196-1205.

3.2 | ラサギリン

ラサギリンはアンフェタミン骨格構造をもたない MAOB 阻害薬で、セレギリンの 5～10 倍の MAOB 阻害効果を認める。健常成人にラサギリン 1～2 mg を単回投与した際の T_{max} は 0.5～1 時間、 $T_{1/2}$ は 1.5～3.5 時間であるが⁵、MAOB 阻害効果は非可逆的なため、最高 40 日まで効果が持続する。食事の影響は受けない。ラサギリンは肝臓（チトクローム P450：CYP1A2）で代謝を受け、主に尿中に排泄される。

2008 年 10 月以降のエビデンス

1 報のメタ解析（安全性）と 9 報の RCT がある（運動症状 3 報、非運動症状 3 報、安全性 3 報）。その他 TEMPO 試験、ADAGIO 試験、PRESTO 試験、LARGO 試験などの RCT の複数の再解析が行われた。前回ガイドライン作成時、既に欧米では広く使用されていたが、本邦では 2018 年 3 月に製造承認されたばかりであり、現時点（2018 年 3 月時点）で国内のエビデンスは公表されていない。

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運動症状改善効果

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

ラサギリン 1 mg および 2 mg/日の単独投与による早期パーキンソン病患者の運動症状改善効果は、既に TEMPO 試験、ADAGIO 試験で確認されていた。ドパミンアゴニスト（プラミペキソールあるいはロピニロール）単独療法にラサギリン 1 mg の 18 週間の追加投与は、プラセボと比べて有意に UPDRS 合計スコアを改善した¹⁾。ADAGIO 試験の再解析では、ラサギリン 1 mg はすべての運動症状の項目を改善し²⁾、ラサギリン 1 mg の early start 群では delayed start 群（プラセボ期）と比べて、追加の抗パーキンソン病薬を必要とする患者の割合が少なかった³⁾。また非盲検試験ながら TEMPO 試験の延長試験では、ラサギリン 1 mg 継続と抗パーキンソン病薬の投与により、平均 3.6 年の観察期間では early start 群の UPDRS 合計スコアが delayed start 群よりも有意に低く⁴⁾、ラサギリンによる早期治療の優位性が示された。

b. 進行期パーキンソン病患者に対する運動症状改善効果

有効（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

ラサギリン 0.5 mg および 1 mg/日の L-ドパへの追加投与による進行期パーキンソン病患者のオフ時間の短縮、運動症状改善効果は既に PRESTO 試験、LARGO 試験で確認されていた。日常生活に支障となるジスキネジア troublesome dyskinesia の悪化が認められたが（PRESTO 試験）、エンタカポンとは差がなかった（LARGO 試験）。ラサギリン 1 mg/日は、アジア人（中国人）においてもプラセボと比べて有意にオフ時間を短縮した⁵⁾。

c. 非運動症状に対する症状改善効果

一部有効。

ラサギリン 1 mg/日は、軽度の認知機能障害を有するが認知症でないパーキンソン病患者の認知機能を改善した⁶⁾が、嗅覚機能は改善しなかった⁷⁾。ADAGIO 試験の再解析では、ラサギリン 1 mg は The Movement Disorder Society (MDS)-UPDRS part I で評価される非運動症状の悪化を有意に抑制した⁸⁾。

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 2011」から変更なし）。

TEMPO 試験の非盲検継続試験⁴⁾、ADAGIO 試験などの結果はエビデンスとしては十分とはいえず、ラサギリンに神経保護作用があるかどうかは判定不能。

2. 安全性

安全。

通常用量では臨床問題になるチラミン効果はみられない⁹⁾。L-ドパへの追加投与での検討で、ラサギリン 0.5 mg および 1 mg/日投与による血圧上昇者の比率はプラセボ群と比べて高くなかった¹⁰⁾。ドパミン agonist（プラミベキソール）単独療法とラサギリン 1 mg 単独療法を比較すると、消化器症状、睡眠障害はラサギリン群でより少なかった¹¹⁾。健常成人への投与による心循環器系への影響の検討では、QTc 時間、血圧、脈拍に変化はなかった¹²⁾。また PRESTO 試験、LARGO 試験の再解析によると、高齢者（70 歳以上）への投与でも効果と安全性は 70 歳未満と同様である¹³⁾。しかし、ラサギリンは CYP1A2 で代謝を受けるので、シプロフロキサシンなどの CYP1A2 を抑制する薬剤との併用、肝障害のある患者には注意が必要である。

3. 臨床への応用

早期の運動症状改善から、進行期のウェアリングオフ改善まで有用であると考えられる。進行期の症例では日常生活に支障となるジスキネジアに留意する必要がある。早期パーキンソン病患者に対する運動症状改善効果は、セレギリンとラサギリンで差はないが¹⁴⁾、オフ時間の短縮にはラサギリンにより高いエビデンスがある。

4. 今後検討されるべき事項

本邦では欧米と L-ドパ使用量に差があることから、運動症状改善効果、ジスキネジアの発現などについては本邦での知見を積む必要がある。またパーキンソン病進行抑制効果については、バイオマーカーを用いた検討なども必要になるう。

文献

- 1) Hauser RA, Silver D, Choudhry A, et al. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014 ; 29(8) : 1028-1034.
- 2) Jankovic J, Berkovich E, Eyal E, et al. Symptomatic efficacy of rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease : post-hoc analyses from the ADAGIO trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(6) : 640-643.
- 3) Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study) : prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011 ; 10(5) : 415-423.
- 4) Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 ; 24(4) : 564-573.
- 5) Zhang L, Zhang Z, Chen Y, et al. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients

- with Parkinson's disease : a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 ; 16(7) : 1529-1537.
- 6) Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord.* 2011 ; 26(10) : 1851-1858.
 - 7) Haehner A, Hummel T, Wolz M, et al. Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 ; 28(14) : 2023-2027.
 - 8) Poewe W, Hauser RA, Lang A, et al. Effects of rasagiline on the progression of nonmotor scores of the MDS-UPDRS. *Mov Disord.* 2015 ; 30(4) : 589-592.
 - 9) Chen JJ, Wilkinson JR. The monoamine oxidase type B inhibitor rasagiline in the treatment of Parkinson disease : is tyramine a challenge? *J Clin Pharmacol.* 2012 ; 52(5) : 620-628.
 - 10) White WB, Salzman P, Schwid SR. Transtelephonic home blood pressure to assess the monoamine oxidase-B inhibitor rasagiline in Parkinson disease. *Hypertension.* 2008 ; 52(3) : 587-593.
 - 11) Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, et al. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2013 ; 29(1) : 23-31.
 - 12) Mendzelevski B, Sprenger CR, Spiegelstein O, et al. Cardiac safety of rasagiline, a selective monoamine oxidase type B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease : a thorough QT/QTc study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014 ; 52(3) : 192-201.
 - 13) Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012 ; 19(2) : 258-264.
 - 14) Marconi S, Zwingers T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 ; 18(13) : 1879-1882.