

アジレクト錠 0.5mg

アジレクト錠 1mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 TVP-1012 の開発の科学的背景	2
1.5.2.1 パーキンソン病の病態及び疫学	2
1.5.2.2 パーキンソン病の治療の現状及び問題点	2
1.5.3 開発の経緯	4
1.5.3.1 品質の概要	4
1.5.3.2 非臨床試験の概要	5
1.5.3.2.1 薬理試験	5
1.5.3.2.2 薬物動態試験	5
1.5.3.2.3 毒性試験	6
1.5.3.3 臨床試験の概要	8
1.5.3.3.1 第1相臨床試験／海外（PK-10002 試験）	8
1.5.3.3.2 第2/3相検証試験／国内（CCT-002 試験）	9
1.5.3.3.3 第3相検証試験／海外（133 試験）	9
1.5.3.3.4 第3相検証試験／海外（122 試験）	10
1.5.3.3.5 第3相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）	10
1.5.3.3.6 第3相検証試験／国内（CCT-001 試験）	11
1.5.3.3.7 第3相長期継続投与試験／国内（OCT-001 試験）	12
1.5.3.3.8 その他臨床薬理試験	12
1.5.3.4 海外臨床試験データの日本人への外挿	13
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量	18
1.5.5 治験相談等の経緯	18
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	18
1.5.7 参考文献	18

表

表 1.5.3-1 開発の経緯	14
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TVP-1012 (一般名: ラサギリンメシル酸塩、以下、本剤) は、イスラエル工科大学 (Technion - Israel Institute of Technology) が創製し、Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (以下、Teva 社) が開発した非可逆的特異的モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害薬である。本剤は、強力かつ選択性の高い MAO-B 阻害活性を有することを主な特徴としており、国内で既承認の MAO-B 阻害薬と異なり、アンフェタミン骨格を持たないためアンフェタミン及びメタンフェタミンは生成されない。

本剤は、抗パーキンソン病薬として、2005 年に欧州及びイスラエルで、2006 年に米国で承認を取得し、2017 年 10 月時点では世界 50 カ国以上で承認を取得している。国内では 2016 年に Teva 社と武田薬品工業株式会社 (以下、当社) において、本剤の国内での製品化に関するライセンス契約が締結され、当社は国内における本剤の開発に着手した。

1.5.2 TVP-1012 の開発の科学的背景

1.5.2.1 パーキンソン病の病態及び疫学

パーキンソン病は、安静時振戦、筋強剛 (筋固縮)、寡動、姿勢反射障害等の運動症状を主要徴候とする緩徐進行性の神経変性疾患である。パーキンソン病の運動症状は、直接的には補足運動野や前運動野等を含む運動連合野と線条体を含む大脳基底核からなる運動制御系の機能不全により生じる。しかし、パーキンソン病の場合、これらの脳に直接的な神経変性が生じているわけではなく、その本態としては黒質緻密層を中心とする神経細胞の変性脱落と、それに起因する線条体のドパミン不足が主たる原因と考えられている[1]。近年では、運動症状のみならず抑うつや認知機能障害等の精神・高次脳機能障害等の非運動症状も注目されている[1]。パーキンソン病の経過は、運動症状が認められ、薬物治療が開始されると、治療開始数年後、薬物への反応が良好な期間であるハネムーン期となる。さらに、病態が進行すると、レボドパを中心としたドパミン補充療法の効果が徐々に減弱し、運動合併症 (wearing off 現象やジスキネジア等) がみられるようになる。その後、多剤併用下においても運動合併症のコントロールが難しくなり、認知機能低下も問題となる[2]。

パーキンソン病の発症には国・地域差や人種差及び性差はないと考えられており、その有病率は世界中で概ね 0.1%とされている。年齢が高くなるにつれて患者数が増加し、70 歳以上では概ね 1%程度の有病率に達する[3]。平成 26 年に実施された患者調査によると、国内におけるパーキンソン病の総患者数は、平成 20 年では 139,000 人、平成 23 年では 141,000 人、平成 26 年では 163,000 人と増加がみられている[4]。死亡率に関するメタアナリシス結果によると、パーキンソン病患者の死亡率の比は対照群と比較して約 1.5 となっており、また、パーキンソン病患者の 1 年間経過観察後の生存率は毎年約 5%ずつ低下している[5]。

1.5.2.2 パーキンソン病の治療の現状及び問題点

国内におけるパーキンソン病の治療は、レボドパを中心とする薬物療法、並びに手術療法、カウンセリング及びリハビリテーションといった非薬物療法に分けられる。薬物療法は、ドパミンニューロンの変性脱落によって失われたドパミン神経の機能を改善させることで効果を発揮することから治療の柱となっている。また、一般にパーキンソン病の治療は、早期治

療と進行期治療に分けて論じられる。以下にパーキンソン病の早期治療と進行期治療の現状及び問題点を示す。

(1) 早期治療

早期治療の薬物療法として、レボドパ、ドパミンアゴニスト及びMAO-B阻害薬であるセレギリンが有効とされている。アマンタジン及び抗コリン薬のドパミン非補充療法もそれぞれ有効及びおそらく有効とされているが、エビデンスが十分ではない等の理由から原則ドパミン補充療法で開始することとされている[6]。

レボドパは、パーキンソン病の運動機能障害すべてに効果があり、有効性が最も高い薬剤である[1]。運動機能障害の改善に加え、重症化及び死亡率の低下ももたらすことから、パーキンソン病治療の中核を占めている。一方、血中半減期が約1時間と短く、病状の進行に伴う長期使用によりwearing off現象やジスキネジア等の運動合併症が出現しやすい。また、レボドパによる運動合併症の発生頻度は、発症年齢と関係があり、発症年齢が若いほど、また治療開始年齢が若いほど発生頻度が高いことが示されている[7]。

ドパミンアゴニストは、プロモクリプチンのパーキンソン病に対する有効性の報告以来、レボドパと並んで主要な抗パーキンソン病薬に位置付けられている[1]。ドパミンアゴニストは一般的にレボドパより作用時間が長く、持続的なドパミンの刺激作用を達成しやすい。レボドパと比較して抗パーキンソン病作用は弱い、レボドパで問題となるwearing off現象やジスキネジアの発現を抑えることが出来るメリットがあり、特にレボドパにより運動合併症をきたしやすい若年者では、ドパミンアゴニストでの治療開始が推奨されている[6]。一方、ドパミンアゴニストでは幻覚・妄想等の精神症状がみられることから特に高齢者へは注意が必要とされている。また、突発的睡眠及び傾眠がみられることから、自動車の運転、機械操作及び高所作業等危険を伴う作業に従事する場合には注意が必要である。麦角系ドパミンアゴニストでは頻度は低いものの、心臓弁膜症や胸膜繊維症といった重篤な副作用も報告されている。

セレギリンは、MAO-Bの働きを阻害し、脳内のドパミン濃度を40%~50%増加させることにより、パーキンソン病症状を改善する。単独投与では安全性は高いとされている[6]。一方、セレギリンに三環系抗うつ薬等を併用するとセロトニンが過剰となり、セロトニン症候群のリスクを増加させるため、三環系抗うつ薬等との併用は禁忌となっている。

(2) 進行期治療

進行期治療の薬物療法として、ドパミンアゴニスト、セレギリン、エンタカポン、ゾニサミド及びアマンタジンが有効とされている[6]。また、パーキンソン病治療ガイドライン2011(以下、ガイドライン)発行以降に発売されたイストラデフィリンも用いられている。

ドパミンアゴニストは、レボドパとの併用によりオフ時間の短縮や運動症状改善効果がみられていることから有効とされているが、(1)に示した副作用に留意する必要がある。

セレギリンは、運動症状改善は示されているものの、国内におけるオフ時間の短縮を示す十分なエビデンスはないとされている[6]。また、peak-doseジスキネジアを増悪・誘発させる可能性がある。

エンタカポンは、レボドパの効果持続時間を延長させることでオフ時間を短縮させるが、運動症状改善に関するエビデンスは不十分とされている[6]。また、ジスキネジアや悪心に留意する必要がある。

ゾニサミドは、ナトリウム、カルシウムチャネル阻害作用等の多彩な作用により抗パーキンソン作用を有すると考えられているが、効能・効果にはレボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合とされていることに加え、オフ時間の短縮は 50 mg、運動症状改善は 25 mg とオフ時間の短縮と運動症状改善に対して用法・用量が異なっている。また、国内で実施された臨床試験では、50 mg 以上で日中過眠が 15% 以上に認められている。

アマンタジンは、ジスキネジアに対する効果は示されているものの、症状変動に対する効果は、不明又は十分なエビデンスがなく判定不能とされている[6]。

早期治療及び進行期治療のいずれにおいても、有用な抗パーキンソン病薬が用いられているものの、レボドパによる *wearing off* 現象やジスキネジアをはじめ、各々の抗パーキンソン病薬には、有効性のエビデンスが十分でない、又は安全性上の懸念がある。実際、国内において医師を対象にした調査の結果、2014 年度におけるパーキンソン病の薬剤貢献度は 72.3% であったものの、治療満足度は 43.6% であり、約半数の医師の治療満足度は満たされていない[8]。また、抗パーキンソン病薬の多くは 1 日に複数回の服薬が必要であり、1 日の服薬回数が多くなるにつれ、服薬アドヒアランスが低下することが示されている[9]。国内における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では、多くのパーキンソン病患者が「1 種類でも「1 日 1 回」になれば助かる」、「薬の服薬回数が多いことに負担を感じる」と回答している[10][11]。

1.5.3 開発の経緯

本剤は、国内未承認であるものの、ガイドラインでは既に早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有効とされている。また、本剤は、強力かつ選択性の高い MAO-B 阻害活性を有しており、海外で実施した臨床試験において、早期及び進行期パーキンソン病患者のいずれにおいても有用性が認められていることから、海外において幅広い患者層で使用されている抗パーキンソン病薬である。

以上のことから、本剤は、有効性について豊富なエビデンスを有し、パーキンソン病の幅広い患者層に対する新たな治療選択肢となると考え、国内での本剤の開発に着手した。なお、本剤は、日本神経学会から「未承認薬・適応外薬の要望」が出されており、医療上の必要性が高い薬剤であると考えられる。

本申請における品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を以下に示し、開発の経緯を表 1.5.3-1 に示す。

1.5.3.1 品質の概要

本剤の規格及び試験方法は、実測値、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568

号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」(平成9年6月23日付 薬審第539号)に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。

本剤の安定性試験は「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号) 及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日付 薬審第422号)に基づき実施した。

貯蔵方法及び有効期間は、長期安定性試験データ及び加速試験データにおいて経時的な変化をほとんど示さなかったことから、気密容器で室温保存3年間と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験の概要

1.5.3.2.1 薬理試験

本剤は、強力な非可逆的特異的 MAO-B 阻害剤であり、ラサギリン(TVP-1012 のフリー体)のヒト及びラット脳に対する IC₅₀ 値は 2.5~20 nM である。*In vivo* で脳内 MAO-B が選択的に阻害されることは、ラット、マウス、イヌ及びコモンマーモセットで確認された。ラットを用いた *in vivo* マイクロダイアリシスでは、MAO-B を選択的に阻害する用量で反復経口投与したとき、線条体の細胞外ドパミン濃度は上昇するが、これに伴うドパミン代謝物濃度の減少はみられないことが確認された。薬物誘発性ドパミン機能不全、低酸素誘発性運動機能障害及び認知障害のモデルにおいて、改善効果を発揮することが示された。(S)体の MAO-B 阻害活性は無視できるほど小さいが、両異性体は、神経傷害の *in vitro* 及び *in vivo* モデルにおいて神経保護作用を示した。ラサギリンの神経保護作用は、長期的な潜在的有効性に寄与する可能性がある。ラサギリンは、臨床的に関連する用量で望ましくない薬理作用を示さず、0.5 mg/kg/日を 21 日間投与したラットでは MAO-A 媒介性チラミンによる昇圧反応の顕在化は生じなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

主要な毒性試験で用いた各動物種(マウス、ラット、イヌ)におけるラサギリンの吸収、分布、代謝、排泄、トキシコキネティクス、薬物動態的薬物相互作用のデータを取得した。試験は¹⁴C-標識体及び非標識体を用いて実施した。バリデーション済みの多様な分析法を用いてラサギリン及びその代謝物である 1-アミノインダン定量した結果、パーキンソン病治療におけるラサギリンの使用を裏付ける上で十分な、ラサギリンの薬物動態の特徴を明らかにするデータが得られた。

絶対的バイオアベイラビリティは、ヒトの 34~35%と比較してラットでは 42.2~69.6%、イヌでは 14.8~43.7%と推定された。ラサギリンは初回通過効果を受け、肝臓及び腎臓を通じた血漿流量を上回る速度で排出されることから、肝外及び腎臓外のクリアランスの存在が示された。分布容積が体内総水分量を上回ったことから、血液以外の組織での選択的局在が示された。放射性標識体を経口投与した試験で、未変化体は全身の血流から速やかに除去され、その成分はより長期間にわたり持続することが確認されたため、代謝物の結合能は未変化体より低いと考えられる。

ラットを用いた組織分布試験から、速やかで広範な組織取り込みが明らかになった。全血組織比と大きい分布容積との間に矛盾は認められなかった。*In vitro* の血漿蛋白結合率は、試

験した動物種及び薬物濃度に応じて変動し、70.7%から93.7%であった。一方、 ^{14}C -ラサギリンを単回経口投与したイヌでは、*ex vivo* 血漿蛋白結合率は1~8時間後に17%から44%であった。

ラサギリンの代謝はCYPに依存していると思われ、その代謝プロファイルは、マウス、ラット、イヌ、ヒトで定性的に同じである。生体内変化として未変化体のN-脱アルキル化により1-アミノインダンが形成され、水酸化により3-ヒドロキシ-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダン(3-OH-PAI)が形成される。また、副代謝経路では、酸化的脱アミノ化により1-インダノンへ代謝される。1-アミノインダン及び3-OH-PAIは、それぞれさらに水酸化及びN-脱アルキル化を受けて3-ヒドロキシ-1-アミノインダン(3-OH-AI)に代謝される。3-ケト-1-(N-プロパルギルアミノ)-インダン(3-ケト-PAI)及び3-ケト-1-アミノインダンは、それぞれ3-OH-PAI及び3-OH-AIがさらに酸化されたことによる生成物である。1-インダノンは還元されて1-インダノールに代謝される。第II相代謝では、ラサギリン及びその代謝物と硫酸及び/又はグルクロン酸との抱合及びN-アセチル化が含まれる。

マウス、ラット、イヌを用いたマスバランス試験から、未変化体の排泄がほとんど、又はまったくないことが示された。ラットに経口投与した ^{14}C -ラサギリンの95.3%は168時間以内に回収され、イヌにおける回収率は144時間後までに93.1%に達した。マウスにおける回収を投与96時間後まで追跡調査した結果、その間に投与した放射能の81.0~82.5%が尿及び糞便から回収された。すべての種で尿が主要な排泄経路であり、糞便中には投与量の9%未満が排泄された。尿中代謝物プロファイルの半定量分析では、マウス、ラット、イヌ、ヒトの間に大きな差は認められなかった。

大半の毒性試験でラサギリン及び1-アミノインダンへの全身(血漿)曝露量の定量を行った。これらの検討から、MAO-B阻害の薬理的選択性が維持されていた用量で、並びに約5 mg/kg/日まで、曝露量は線形を示すことが明らかになった。より高用量を投与したとき、ラサギリン及び1-アミノインダンへの曝露量は非線形を示した。

1.5.3.2.3 毒性試験

ラサギリンの単回及び反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖毒性の各試験をGLP下で実施した。ラサギリン/レボドパ/カルビドパの併用投与により生じると予想されるドパミン作用とは無関係の毒性を誘発する可能性も評価し、選択した代謝物及び不純物を使用して単回投与毒性及び細菌を用いた突然変異誘発性試験を実施した。

69 mg/kg/日以上の静脈内投与によりラットで死亡が生じた。マウスで207 mg/kg以上、ラットで155 mg/kg以上、イヌで84 mg/kg以上の経口投与により死亡が生じた。ラット及びマウスに対する経口投与時の最大非致死量(MTD)は約100 mg/kg/日であり、イヌにおけるMTDは42 mg/kgであった。これらの用量は、臨床用量である1 mg/日を大きく上回る。

反復投与毒性試験の実施には、ラサギリン誘発性MAO-B阻害に薬理的に反応することが明らかになっているラット及びイヌを選択した。反復投与毒性試験で使用した最小用量は、ラサギリンについて1 mgを投与されたヒトと比較して少なくとも2倍の平均 C_{\max} 及び AUC_{last} 値をもたらした。対照的に、反復投与毒性試験で使用した最大用量は、ラサギリンについて少なくとも250倍のヒト臨床 C_{\max} 及び AUC_{last} 値をもたらした。

毒性は、主に高い曝露レベルに伴う MAO-B の選択性の喪失と関連して現れた（すなわちラットにおける摂餌量及び体重増加量の減少、活動亢進及び攻撃性）。高い経口投与量では、これらの所見に伴ってラットにおける肝重量増加及び肝細胞形態の適応性変化が認められた。ラットでの 26 週間の投与及びイヌでの 52 週間の経口投与後に決定した NOAEL は、5.1 mg/kg/日であった。AUC_{last} 値に関しては、動物に NOAEL で投与したときのラサギリン曝露量は、1 mg/日の臨床用量で投与したときの曝露量の少なくとも 15 倍であった。ラサギリン/レボドパ/カルビドパを投与したラット又はイヌに、レボドパ/カルビドパの作用の増強によるものと考えられた作用以外は生じなかった。

ラサギリンは、骨髄小核試験及びラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験において陰性であった。細菌又は哺乳類系における復帰突然変異体の頻度、又は哺乳類細胞における代謝活性化なしの条件での染色体異常の頻度を高める可能性を示す確固たるエビデンスはなかった。代謝活性化の条件下における染色体異常及びチミジンキナーゼ (TK) 突然変異体の増加は、臨床で関連する用量では到達できない濃度で生じる極めて強い細胞毒性と関連していた。このように、ラサギリンには *in vivo* の曝露条件下で遺伝毒性のリスクはないと考えられる。

ラサギリンをラットに MTD までの用量で最長 104 週間投与しても、腫瘍の発生率又は分布に影響は生じなかった。マウスがん原性試験では、15 及び 45 mg/kg/日群の雌雄で細気管支・肺胞の腺腫/癌の発生率が、45 mg/kg/日群の雄でハーダー腺の腺腫/癌の発生率が対照群と比較して高かった。これらの腫瘍はいずれも CD-1 マウスでの自然発生率が高く、背景データ変動範囲や統計学的な発がん性陽性基準との比較、ラットで同様の変化がみられないこと、慢性毒性試験で前がん病変の増加がみられないことを考慮すると、ヒトでの発がん性の危惧を示す知見ではないと考えられる。1 mg/日を投与したヒトに対するマウスのラサギリン曝露比 (AUC マウス/AUC ヒト) は、1、15、45 mg/kg/日を投与した雄でそれぞれ 6、213、1418、雌でそれぞれ 4、144、419 であった。

ラサギリンがラットの受胎能、生殖能力、並びに周産期及び出生後の発生並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性を評価する試験を実施した。また、ラサギリン/レボドパ/カルビドパの併用投与により胚・胎児発生に悪影響が生じる可能性を検討する試験も実施した。

ラサギリンは、単剤で投与したとき、又はレボドパ/カルビドパと併用投与したとき、ラットの受胎能又は全般的な生殖能力に影響せず、ラット又はウサギの胚・胎児発生に悪影響を及ぼさなかった。また、ラットに最大 3 mg/kg/日の用量で投与したとき、周産期及び出生後の発生、又は児の発生及び生殖能力に対する影響はなかった。3 mg/kg/日を超える用量を用いた予備試験では、授乳を抑制する可能性が認められた。

原薬及び製剤中で監視する不純物及び/又は分解産物は、

（不純物 A※）、
、
であった。

不純物 A※はラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩の潜在的分解産物であり、活性化肝 S9 分画の存在下でインキュベーションしたとき細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性であった。しかしながら、2.3.S.4.1 及び 2.3.P.5.1 に記載のとおり、本不純物は、毒性学的懸念

の閾値（TTC：threshold of toxicological concern）から求めた許容量より十分に低いレベルで管理されるため、特段の懸念はない。

1.5.3.3 臨床試験の概要

日本人と白人における本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の類似性を示すため、薬物動態に及ぼす人種の影響を検討した（PK-10002 試験）。

レボドパ併用療法については、外国臨床試験データの日本人への外挿可能性について、レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象とした国内第2/3相検証試験（CCT-002 試験）をブリッジング試験、海外第3相検証試験（133 試験）をブリッジング対象試験と位置付け、それぞれの試験成績を比較した。主に主要評価項目の用量反応関係の類似性及び有害事象成績の差異の有無を検討した結果、ブリッジングは成立していると判断し、別の海外第3相検証試験（122 試験）の成績を日本人に外挿し、レボドパ併用療法の有効性及び安全性の根拠資料として用いた。また、52週間の長期投与試験としてOCT-002 試験を実施した。

レボドパ非併用療法について、本剤はMAO-Bを阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して脳内ドパミン濃度を上昇させることでドパミン作用を増強することから、wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者と同様に、レボドパ非併用療法の早期パーキンソン病患者においても運動症状やM-EDL（日常生活で経験する運動症状の側面）を改善させると考えられる。また、本剤1mgはすべての既承認国において、レボドパ併用療法及びレボドパ非併用療法のいずれにおいても承認用量となっている。日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用をPK-10002 試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはみられなかった。さらに、CCT-002 試験及び133 試験でプラセボ群に対する本剤1mg群の優越性が示され、CCT-002 試験と133 試験の用量反応関係が類似を示した場合は、レボドパ併用療法の試験成績に基づき、早期パーキンソン病患者を対象とした国内第3相検証試験（CCT-001 試験）の用量の妥当性について説明可能と判断したことから、国内用量設定試験は実施せず、早期パーキンソン病患者における本剤1mgの有効性及び安全性を検討することを目的にCCT-001 試験を実施した。また、CCT-001 試験からの継続長期投与試験（OCT-001 試験）を実施した。

以下に、本剤の主な国内及び海外の臨床試験結果の概要を示す。

1.5.3.3.1 第1相臨床試験／海外（PK-10002 試験）

日本人及び白人の健康成人に、本剤0.5、1及び2mgを単回及び反復投与したときの、薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討した。

本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータに及ぼす人種の影響を検討した結果、本剤0.5mg及び1mgのAUC及びC_{max}は白人と比較して日本人でわずかに高く、本剤2mgではいずれも大きな違いはなかった。また、本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータを検討した結果、本剤0.5mgのAUCは白人と比較して日本人でわずかに高く、本剤0.5mgのC_{max}並びに本剤1mg及び2mgのAUC及びC_{max}では大きな違いはなかった。

日本人及び白人のいずれにおいても、本剤 0.5~2 mg でラサギリンの AUC、 C_{max} の用量比例性は示されなかった。また、本剤 0.5~2 mg を反復投与したときのラサギリンの AUC、 C_{max} の蓄積性は、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

日本人及び白人の健康成人に対して、本剤 0.5、1 及び 2 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した時の 10 日目投与前及び 10 日目投与 24 時間後において血小板の MAO-B 活性が測定された。技術的な問題により測定を行えた検体に限りがあるものの、本剤 1 mg、2 mg においては日本人、白人いずれにおいても、測定された検体すべてで血小板 MAO-B 活性は測定限界未満だった。本剤 0.5 mg においては 80%~90%の阻害率で、日本人と白人とで阻害率に大きな差はなかった。

本剤を日本人及び白人の健康成人に単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。また、人種特異的な安全性の懸念はみられなかった。

1.5.3.3.2 第 2/3 相検証試験／国内 (CCT-002 試験)

Wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。本剤の投与量は 0.5 又は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。

その結果、治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ -0.51、-1.11 及び -1.35 時間であった。治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）はそれぞれ -0.84（両側 95%CI：-1.320, -0.364）及び -0.60（両側 95%CI：-1.070, -0.122）時間であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群でそれぞれ 50.4% (71/141 例)、69.9% (93/133 例) 及び 73.6% (95/129 例) であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本剤のいずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、鼻咽頭炎の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群で高く、転倒及びジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かったが、その他の有害事象の発現頻度は本剤各群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 0.5 mg 群で同程度であったが、本剤 1 mg 群で高かった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

1.5.3.3.3 第 3 相検証試験／海外 (133 試験)

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。本剤の投与量は 0.5 又は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前に経口投与、投与期間は 26 週間とした。

その結果、治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ-0.91、-1.41及び-1.85時間であった。治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及び本剤0.5 mg群－プラセボ群）はそれぞれ-0.94（両側95%CI：-1.36, -0.51）及び-0.49（両側95%CI：-0.91, -0.08）時間であり、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤0.5 mg群及び1 mg群でそれぞれ87.4%（139/159例）、90.9%（149/164例）及び94.6%（141/149例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と本剤各群で同程度であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本剤のいずれかの群で発現頻度が5%以上の有害事象のうち、ジスキネジア及び平衡障害の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤0.5 mg群で高く、嘔吐、体重減少、ジスキネジア及び起立性低血圧の発現頻度がプラセボ群と比較して本剤1 mg群で高かった。その他の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で同程度又は低い結果であった。

重篤な有害事象の発現頻度及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

1.5.3.3.4 第3相検証試験／海外（122試験）

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、ダブルダミー、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、エンタカポン参考対照、並行群間比較試験とした。本剤の投与量は1 mg、エンタカポンの投与量は200 mg、投与方法はいずれも1日1回、朝食前に経口投与、投与期間は18週間とした。

その結果、治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ-0.40、-1.18及び-1.20時間であった。治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群及びエンタカポン群－プラセボ群）はそれぞれ-0.78（両側95%CI：-1.18, -0.39）及び-0.80（両側95%CI：-1.20, -0.41）時間であり、本剤1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、エンタカポン群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤1 mg群及びエンタカポン群でそれぞれ47.2%（108/229例）、47.2%（109/231例）及び55.5%（126/227例）であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と本剤1 mg群で同程度であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本剤1 mg群で発現頻度が5%以上の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で同程度であった。

1.5.3.3.5 第3相長期投与試験／国内（OCT-002試験）

レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。本剤の投与量は1 mg、投与方法は1日1回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は52週間とした。その結果、有害事象の発

現頻度は、83.3% (185/222 例) であった。このうち、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は 63.1% (140/222 例) であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。発現頻度が 5%以上の有害事象は、転倒が 16.7% (37/222 例)、鼻咽頭炎が 14.0% (31/222 例)、ジスキネジアが 10.8% (24/222 例)、挫傷が 8.6% (19/222 例) 及び起立性低血圧が 5.4% (12/222 例) であった。重篤な有害事象の発現頻度は 17.6% (39/222 例) であり、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は 21.2% (47/222 例) であった。

有効性について、日常生活で経験する運動症状の側面の指標として MDS-UPDRS Part II 合計スコアを検討したところ、治療期 52 週 (LOCF) における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は 0.0 であり、治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 52 週 (LOCF) を除く治療期 6 週から治療期 52 週まですべての評価時点で低下がみられた。また、パーキンソン病の運動症状の指標として MDS-UPDRS Part III 合計スコアを検討したところ、治療期 52 週 (LOCF) における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は -7.6 であり、治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 52 週まですべての評価時点で低下がみられた。

さらに、Wearing off 現象の発現を有するパーキンソン病患者を対象に 1 日あたりの平均オフ時間についてもあわせて検討したところ、治療期 52 週 (LOCF) における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、-0.89 時間であり、治療期の各評価時点における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値は、治療期 6 週から治療期 52 週までのすべての評価時点で低下がみられた。

1.5.3.3.6 第 3 相検証試験／国内 (CCT-001 試験)

日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。本剤の投与量は 1 mg、投与方法は 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与、投与期間は 26 週間とした。

その結果、治療期 26 週 (LOCF) の MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 1.87 (両側 95%CI: 0.385, 3.347) 及び -4.52 (両側 95%CI: -6.068, -2.980) であった。治療期 26 週 (LOCF) における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値の群間差 (本剤 1 mg 群 - プラセボ群) は -6.39 (両側 95%CI: -8.530, -4.250) であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 1 mg 群でそれぞれ 52.4% (66/126 例) 及び 62.4% (73/117 例) であった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群で 5%以上にみられた有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して同程度であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

1.5.3.3.7 第3相長期継続投与試験／国内（OCT-001 試験）

先行する CCT-001 試験の 26 週間の治療期を完了した日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を CCT-001 試験に続き 26 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした。その結果、有害事象の発現頻度は、先行試験である CCT-001 試験でプラセボに割り付けられた群（以下、PA 群）及び CCT-001 試験で本剤 1 mg に割り付けられた群（以下、AA 群）でそれぞれ 53.7%（51/95 例）及び 77.8%（91/117 例）であった。治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 24.2%（23/95 例）及び 49.6%（58/117 例）であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。PA 群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 17.9%（17/95 例）、転倒 6.3%（6/95 例）及び挫傷 5.3%（5/95 例）であった。AA 群で発現頻度が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 26.5%（31/117 例）、転倒 9.4%（11/117 例）、湿疹 7.7%（9/117 例）及び頭痛 6.0%（7/117 例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 4.2%（4/95 例）及び 5.1%（6/117 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、PA 群及び AA 群でそれぞれ 1.1%（1/95 例）及び 5.1%（6/117 例）であった。

有効性について、パーキンソン病の日常生活で経験する運動症状の側面及び運動症状の指標として MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを検討したところ、本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースライン（本剤投与前）からの変化量の平均値は、PA 群及び AA 群でそれぞれ -2.8（両側 95%CI：-4.05, -1.59）及び -2.8（両側 95%CI：-4.57, -1.01）であり、治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量は、PA 群では治療期 6 週から治療期 26 週までのすべての評価時点で低下がみられ、AA 群では治療期 6 週から治療期 52 週までのすべての評価時点で低下がみられた。

1.5.3.3.8 その他臨床薬理試験

(1) 427 試験

臨床試験に用いた 1 mg 錠については、II（以下、製剤 II 1 mg 錠）及び DW（以下、製剤 DW 1 mg 錠）の 2 つの処方がある。申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と海外で実施した臨床試験（133 試験及び 122 試験）で使用された製剤 II 1 mg 錠をそれぞれ空腹時に単回投与したときの生物学的同等性を、外国人健康成人を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。

製剤 DW 1 mg 錠又は製剤 II 1 mg 錠を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果、製剤 DW 1 mg 錠と製剤 II 1 mg 錠の C_{max} の比の点推定値とその両側 90%CI は、101.69%（[87.05%, 118.79%]）、 AUC_{last} は 97.50%（[88.93%, 106.91%]）であった。 C_{max} 比及び AUC_{last} 比の両側 90%CI は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）に規定される 80-125%の範囲内であり、生物学的同等性が示された。

(2) TQT-121 試験

健康成人を対象に本剤 1、2 及び 6 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した場合の QT 延長作用について検討した。プラセボ対照とし、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg の単回投与群も設定した。主要評価項目である QTcI 間隔（個体別補正法を用いて心拍数で補正

された QT 間隔) の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側 90%CI の上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で 10 ms 未満であった。また、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の薬物動態/薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であり、心室再分極に対する本剤の影響がないことが示唆された。

1.5.3.4 海外臨床試験データの日本人への外挿

本剤に関する海外臨床試験データの日本人への外挿について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成 10 年 8 月 11 日付、医薬審第 672 号)を参照のうえ、検討した。

本剤の内因性民族的要因の類似性は、日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に基づき検討した PK-10002 試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはなかった(2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.3.3.1)。

外因性民族的要因の類似性について、国内外のパーキンソン病の診断基準、疫学、抗パーキンソン病薬、パーキンソン病の治療指針及びレボドパの使用状況を検討したところ、国内のみで使用可能な抗パーキンソン病薬はゾニサミド及びイストラデフィリンであった。さらに、CCT-002 試験及び 133 試験の実施時期を踏まえると、wearing off 現象に対する主な治療オプションとして、CCT-002 試験の実施時期ではプラミペキソール及びロピニロールの徐放製剤、タリペキソール、並びにロチゴチンの経皮吸収型製剤も利用可能となっている。パーキンソン病の治療指針について、米国では 1994 年にパーキンソン病の治療アルゴリズムが発表され、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 2001 年にエンタカポンが含まれたアルゴリズム[12]が発表されている。また、XXXXXXXXXXXX、2006 年に進行期パーキンソン病の運動症状の日内変動及びジスキネジアに関する治療ガイドライン[13]が発表された。国内では 2002 年にパーキンソン病治療ガイドライン[14]が発行され、その後 2011 年に改訂版が発表されている[6]。レボドパの投与量について、欧米と比較して日本で低い結果であった。その他の項目については若干の差異はみられたものの、大きな違いはみられなかった。

海外臨床試験データの日本人への外挿可能性は、CCT-002 試験をブリッジング試験、133 試験をブリッジング対象試験と位置付け、それぞれの臨床試験成績を比較検討した。その結果、主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量について、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1 mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試験の用量反応関係は類似していた。また、133 試験と比較して CCT-002 試験の軽度の有害事象の発現頻度が高く、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、試験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

したがって、ブリッジングは成立しており、海外で実施した第 3 相検証試験である 122 試験の臨床試験成績を日本人の臨床試験成績として外挿可能と判断した。

表 1.5.3-1 開発の経緯

試験項目			
品質	製剤及び処方		[Redacted]
	製造	原薬	
		製剤	
	規格及び試験方法	原薬	
		製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	
	薬理	効力を裏付ける試験	
副次的薬理試験			
安全性薬理試験			
動態	薬物動態試験		

表 1.5.3-1 開発の経緯（続き）

試験項目	
毒性	単回投与毒性試験
	反復投与毒性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験
	生殖発生毒性試験
	局所刺激性試験
	その他の毒性試験

表 1.5.3-1 開発の経緯 (続き)

	実施地域	試験項目 (試験番号)	資料区分	
臨床	国内	████████████████████	—	
		████████████████████	—	
		第3相検証試験 (TVP-1012/CCT-001)	評価資料	
		第3相継続長期投与試験 (TVP-1012/OCT-001)	評価資料	
		第2/3相検証試験 (TVP-1012/CCT-002)	評価資料	
		第3相長期投与試験 (TVP-1012/OCT-002)	評価資料	

表 1.5.3-1 開発の経緯（続き）

	実施地域	試験内容（試験番号）	資料区分	
臨床	海外	生物学的同等性試験（TVP-1012/427）	評価資料	
		薬物動態に及ぼす人種の影響の検討（TVP-1012-PK-10002）	評価資料	
		QT/QTc 評価試験（TQT-TVP-1012-121）	評価資料	
		第3相検証試験（TVP-1012/133）	評価資料	
		第3相検証試験（TVP-1012/122）	評価資料	

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	アジレクト錠 0.5 mg、アジレクト錠 1 mg
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
効能又は効果	パーキンソン病
用法及び用量	通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) [redacted] 相談 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号第 [redacted] 号)
[redacted] について相談し、総合機構の助言を踏まえ、[redacted] した。
- (2) [redacted] 相談 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号第 [redacted] 号)
[redacted] について相談し、総合機構の助言を踏まえ、[redacted] を行うことにした。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤は、早期パーキンソン病に対する効果（運動症状及び M-EDL）及び進行期パーキンソン病に対する効果（オフ時間の短縮、運動症状及び M-EDL 又は日常生活動作）を有することが期待できる。また、本剤は、アンフェタミン骨格を持たないことから、代謝物としてのアンフェタミン又はメタンフェタミンによる作用がなく、セレギリンと比較してより高い安全性が期待できることに加え、覚せい剤原料に指定されないため、取扱いがより容易である。さらに、本剤は用量調節が不要であり、1 日 1 回投与で効果を発揮すること及び食事の規定なく服薬可能であることから、類薬のセレギリンに比べて服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

1.5.7 参考文献

- [1] 武田篤. ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病. 医薬ジャーナル社. 2011. (添付なし)
- [2] Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.
- [3] 武田篤. パーキンソン病実践診療マニュアル. 中外医学社. 2016. (添付なし)
- [4] 厚生労働省大臣官房統計情報部. 患者調査（傷病分類編）2014.
- [5] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis: Mov Disord. 2014;29:1615-22.
- [6] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編集. 日本神経学会監修. パーキンソン病治療ガイドライン 2011. 医学書院. 2011. (添付なし)

-
- [7] Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41:202-5.
- [8] 公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 27 年度 (2015 年度) 国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ II」【分析編】
- [9] 吉井文均、Grosset D、服部信孝、高橋一司. パーキンソン病治療におけるアドヒアランス. *Frontiers in Parkinson Disease*. 2011;4:181-8.
- [10] 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.
- [11] 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*. 2013;31:101-7
- [12] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56: S1-S88.
- [13] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice parameter: treatment of parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-95.
- [14] 日本神経学会治療ガイドライン. パーキンソン病治療ガイドライン 2002. (添付なし).

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料..... 2

表

表 1.6-1 米国／欧州における TVP-1012 の承認取得状況..... 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

TVP-1012 は米国及び欧州を含む世界 50 ヶ国以上で承認され、既に販売されている（2017 年 10 月現在）。

米国／欧州における TVP-1012 の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。米国／欧州の添付文書及び企業中核安全性情報を次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国／欧州における TVP-1012 の承認取得状況

国名	販売名	販売許可／承認年月日	剤型	含量
米国	AZILECT	2006 年 5 月 16 日	錠剤	0.5mg 1mg
欧州	AZILECT	2005 年 2 月 21 日	錠剤	1mg

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AZILECT® safely and effectively. See full prescribing information for AZILECT.

AZILECT (rasagiline mesylate) Tablets for Oral Use
Initial U.S. Approval: 2006

RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage (1) 05/2014
- Dosage and Administration (2.1) 05/2014
- Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.6, 5.8, 5.9) 05/2014

INDICATIONS AND USAGE

AZILECT, a monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor (MAOI), is indicated for the treatment of Parkinson's disease (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Monotherapy: AZILECT 1 mg once daily (2.1)
- As adjunct without levodopa: AZILECT 1 mg once daily (2.1)
- As adjunct to levodopa: AZILECT 0.5 mg once daily. Increase dose to 1 mg daily as needed for sufficient clinical response (2.1)
- Patients taking ciprofloxacin or other CYP1A2 inhibitors: AZILECT 0.5 mg once daily (2.2, 5.4)
- Patients with mild hepatic impairment: AZILECT 0.5 mg once daily. AZILECT should not be used in patients with moderate or severe hepatic impairment (2.3, 5.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- AZILECT 0.5 mg tablets (containing, as the active ingredient, rasagiline mesylate equivalent to 0.5 mg of rasagiline base) (3)
- AZILECT 1 mg tablets (containing, as the active ingredient, rasagiline mesylate equivalent to 1 mg of rasagiline base) (3)

CONTRAINDICATIONS

Concomitant use of meperidine, tramadol, methadone, propoxyphene dextromethorphan, St. John's wort, cyclobenzaprine, or another (selective or non-selective) MAO inhibitor (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- May cause hypertension (including severe hypertensive syndromes) at recommended doses (5.1)

- May cause serotonin syndrome when used with antidepressants (5.2)
- May cause falling asleep during activities of daily living, daytime drowsiness, and somnolence (5.3)
- May cause hypotension, especially orthostatic (5.6)
- May cause or exacerbate dyskinesia. Decreasing the levodopa dose may lessen or eliminate this side effect (5.7)
- May cause hallucinations and psychotic-like behavior (5.8)
- May cause impulse control/compulsive behaviors (5.9)
- May cause withdrawal-emergent hyperpyrexia and confusion (5.10)
- Increased risk of melanoma: monitor patients for melanoma on a regular basis (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence 3% or greater than placebo):

- AZILECT monotherapy: flu syndrome, arthralgia, depression, dyspepsia (6.1)
- AZILECT used as adjunct without levodopa: peripheral edema, fall, arthralgia, cough, and insomnia (6.1)
- AZILECT used as adjunct to levodopa: dyskinesia, accidental injury, weight loss, postural hypotension, vomiting, anorexia, arthralgia, abdominal pain, nausea, constipation, dry mouth, rash, abnormal dreams, fall, and tenosynovitis (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact TEVA at 1-800-221-4026 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Meperidine: Risk of serotonin syndrome (4, 7.1)
- Dextromethorphan: Risk of psychosis or bizarre behavior (4, 7.2)
- MAO inhibitors: Risk of non-selective MAO inhibition and hypertensive crisis (4, 7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. Do not use AZILECT unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 05/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1. INDICATIONS AND USAGE
2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - 2.1 General Dosing Recommendations
 - 2.2 Patients Taking Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors
 - 2.3 Patients with Hepatic Impairment
3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4. CONTRAINDICATIONS
5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Hypertension
 - 5.2 Serotonin Syndrome
 - 5.3 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence
 - 5.4 Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors
 - 5.5 Hepatic Impairment
 - 5.6 Hypotension / Orthostatic Hypotension
 - 5.7 Dyskinesia
 - 5.8 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior
 - 5.9 Impulse Control / Compulsive Behaviors
 - 5.10 Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion
 - 5.11 Melanoma
6. ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
7. DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Meperidine
 - 7.2 Dextromethorphan
 - 7.3 MAO Inhibitors
 - 7.4 Sympathomimetic Medications
 - 7.5 Antidepressants
 - 7.6 Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors

- 7.7 Tyramine/Rasagiline Interaction
- 7.8 Dopaminergic Antagonists
8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.3 Nursing Mothers
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Impairment
 - 8.7 Renal Impairment
9. DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
 - 9.1 Controlled Substance
 - 9.2 Abuse
 - 9.3 Dependence
10. OVERDOSAGE
11. DESCRIPTION
12. CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
13. NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14. CLINICAL STUDIES
 - 14.1 Monotherapy Use of AZILECT
 - 14.2 Adjunct Use of AZILECT
16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

AZILECT® (rasagiline tablets)

1. INDICATIONS AND USAGE

AZILECT (rasagiline tablets) is indicated for the treatment of Parkinson's disease (PD).

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Recommendations

When AZILECT is prescribed as monotherapy or as adjunct therapy in patients not taking levodopa, patients may start AZILECT at the recommended dose of 1 mg administered orally once daily.

In patients taking levodopa, with or without other PD drugs (e.g., dopamine agonist, amantadine, anticholinergics), the recommended initial dose of AZILECT is 0.5 mg once daily. If the patient tolerates the daily 0.5 mg dose, but a sufficient clinical response is not achieved, the dose may be increased to 1 mg once daily. When AZILECT is used in combination with levodopa, a reduction of the levodopa dose may be considered, based upon individual response.

The recommended doses of AZILECT should not be exceeded because of risk of hypertension [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.2 Patients Taking Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors

Patients taking concomitant ciprofloxacin or other CYP1A2 inhibitors should not exceed a dose of AZILECT 0.5 mg once daily [see *Warnings and Precautions (5.4)*, *Drug Interactions (7.6)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 Patients with Hepatic Impairment

Patients with mild hepatic impairment should not exceed a dose of AZILECT 0.5 mg once daily. AZILECT should not be used in patients with moderate or severe hepatic impairment [see *Warnings and Precautions (5.5)*, *Use in Specific Populations (8.6)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AZILECT 0.5 mg Tablets: White to off-white, round, flat, beveled tablets, debossed with "GIL 0.5" on one side and plain on the other side containing, as the active ingredient, rasagiline mesylate equivalent to 0.5 mg of rasagiline base.

AZILECT 1 mg Tablets: White to off-white, round, flat, beveled tablets, debossed with "GIL 1" on one side and plain on the other side containing, as the active ingredient, rasagiline mesylate equivalent to 1 mg of rasagiline base.

4. CONTRAINDICATIONS

AZILECT is contraindicated for use with meperidine, tramadol, methadone, propoxyphene and MAO inhibitors (MAOIs), including other selective MAO-B inhibitors, because of risk of serotonin syndrome [See *Warnings and Precautions (5.2)*]. At least 14 days should elapse between discontinuation of AZILECT and initiation of treatment with these medications.

AZILECT is contraindicated for use with St. John's wort and with cyclobenzaprine.

AZILECT is contraindicated for use with dextromethorphan because of risk of episode of psychosis or bizarre behavior.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypertension

Exacerbation of hypertension may occur during treatment with AZILECT. Medication adjustment may be necessary if elevation of blood pressure is sustained. Monitor patients for new onset hypertension or hypertension that is not adequately controlled after starting AZILECT.

In Study 3, AZILECT (1 mg/day) given in conjunction with levodopa, produced an increased incidence of significant blood pressure elevation (systolic > 180 or diastolic > 100 mm Hg) of 4% compared to 3% for placebo [see *Adverse Reactions (6.1)*].

When used as an adjunct to levodopa (Studies 3 and 4), the risk for developing post-treatment high blood pressure (e.g., systolic > 180 or diastolic > 100 mm Hg) combined with a significant increase from baseline (e.g., systolic > 30 or diastolic > 20 mm Hg) was higher for AZILECT (2%) compared to placebo (1%).

Dietary tyramine restriction is not required during treatment with recommended doses of AZILECT. However, certain foods that may contain very high amounts (i.e., more than 150 mg) of tyramine that could potentially cause severe hypertension because of tyramine interaction (including various clinical syndromes referred to as hypertensive urgency, crisis, or emergency) in patients taking AZILECT, even at the recommended doses, due to increased sensitivity to tyramine. Patients should be advised to avoid foods containing a very large amount of tyramine while taking recommended doses of AZILECT because of the potential for large increases in blood pressure including clinical syndromes referred to as hypertensive urgency, crisis, or emergency. AZILECT is a selective inhibitor of MAO-B at the recommended doses of 0.5 or 1 mg daily. Selectivity for inhibiting MAO-B diminishes in a dose-related manner as the dose is progressively increased above the recommended daily doses.

5.2 Serotonin Syndrome

Serotonin syndrome has been reported with concomitant use of an antidepressant (e.g., selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors-SNRIs, tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants, triazolopyridine antidepressants) and a nonselective MAOI (e.g., phenelzine, tranylcypromine) or selective MAO-B inhibitors, such as selegiline (Eldepryl) and rasagiline (AZILECT). Serotonin syndrome has also been reported with

concomitant use of AZILECT with meperidine, tramadol, methadone, or propoxyphene. AZILECT is contraindicated for use with meperidine, tramadol, methadone, propoxyphene and MAO inhibitors (MAOIs), including other selective MAO-B inhibitors [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1, 7.2, 7.3)*].

In the postmarketing period, potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported in patients treated with antidepressants concomitantly with AZILECT. Concomitant use of AZILECT with one of many classes of antidepressants (e.g., SSRIs, SNRIs, triazolopyridine, tricyclic or tetracyclic antidepressants) is not recommended [see *Drug Interactions (7.5)*].

The symptoms of serotonin syndrome have included behavioral and cognitive/mental status changes (e.g., confusion, hypomania, hallucinations, agitation, delirium, headache, and coma), autonomic effects (e.g., syncope, shivering, sweating, high fever/hyperthermia, hypertension, tachycardia, nausea, diarrhea), and somatic effects (e.g., muscular rigidity, myoclonus, muscle twitching, hyperreflexia manifested by clonus, and tremor). Serotonin syndrome can result in death.

AZILECT clinical trials did not allow concomitant use of fluoxetine or fluvoxamine with AZILECT, and the potential drug interaction between AZILECT and antidepressants has not been studied systematically. Although a small number of AZILECT-treated patients were concomitantly exposed to antidepressants (tricyclics n=115; SSRIs n=141), the exposure, both in dose and number of subjects, was not adequate to rule out the possibility of an untoward reaction from combining these agents. At least 14 days should elapse between discontinuation of AZILECT and initiation of treatment with a SSRI, SNRI, tricyclic, tetracyclic, or triazolopyridine antidepressant. Because of the long half-lives of certain antidepressants (e.g., fluoxetine and its active metabolite), at least five weeks (perhaps longer, especially if fluoxetine has been prescribed chronically and/or at higher doses) should elapse between discontinuation of fluoxetine and initiation of AZILECT [see *Drug Interactions (7.5)*].

5.3 Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

It has been reported that falling asleep while engaged in activities of daily living always occurs in a setting of preexisting somnolence, although patients may not give such a history. For this reason, prescribers should monitor patients for drowsiness or sleepiness, because some of the events occur well after initiation of treatment with dopaminergic medication. Prescribers should also be aware that patients may not acknowledge drowsiness or sleepiness until directly questioned about drowsiness or sleepiness during specific activities.

Cases of patients treated with AZILECT and other dopaminergic medications have reported falling asleep while engaged in activities of daily living including the operation of motor vehicles, which sometimes resulted in accidents. Although many of these patients reported somnolence while on AZILECT with other dopaminergic medications, some perceived that they had no warning signs, such as excessive drowsiness, and believed that they were alert immediately prior to the event. Some of these events have been reported more than 1-year after initiation of treatment.

In Study 3, somnolence was a common occurrence in patients receiving AZILECT and was more frequent in patients with Parkinson's disease receiving AZILECT than in respective patients receiving placebo (6% AZILECT compared to 4% Placebo) [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Before initiating treatment with AZILECT, patients should be advised of the potential to develop drowsiness and specifically asked about factors that may increase the risk with AZILECT such as concomitant sedating medications, the presence of sleep disorders, and concomitant medications that increase rasagiline plasma levels (e.g., ciprofloxacin) [see *Drug Interactions* (7.6)]. If a patient develops significant daytime sleepiness or episodes of falling asleep during activities that require active participation (e.g., driving a motor vehicle, conversations, eating), AZILECT should ordinarily be discontinued. If a decision is made to continue these patients on AZILECT, advise them to avoid driving and other potentially dangerous activities. There is insufficient information to establish that dose reduction will eliminate episodes of falling asleep while engaged in activities of daily living.

5.4 Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors

Rasagiline plasma concentrations may increase up to 2 fold in patients using concomitant ciprofloxacin and other CYP1A2 inhibitors. Patients taking concomitant ciprofloxacin or other CYP1A2 inhibitors should not exceed a dose of AZILECT 0.5 mg once daily [see *Dosage and Administration* (2.2), *Drug Interactions* (7.6), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5.5 Hepatic Impairment

Rasagiline plasma concentration may increase in patients with hepatic impairment. Patients with mild hepatic impairment should be given the dose of AZILECT 0.5 mg once daily. AZILECT should not be used in patients with moderate or severe hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5.6 Hypotension / Orthostatic Hypotension

In Study 3, the incidence of orthostatic hypotension consisting of a systolic blood pressure decrease (≥ 30 mm Hg) or a diastolic blood pressure decrease (≥ 20 mm Hg) after standing was 13% with AZILECT (1 mg/day) compared to 9% with placebo [see *Adverse Reactions* (6.1)].

At the 1 mg dose, the frequency of orthostatic hypotension (at any time during the study) was approximately 44% for AZILECT vs 33% for placebo for mild to moderate systolic blood pressure decrements (≥ 20 mm Hg), 40% for AZILECT vs 33% for placebo for mild to moderate diastolic blood pressure decrements (≥ 10 mm Hg), 7% for AZILECT vs 3% for placebo for severe systolic blood pressure decrements (≥ 40 mm Hg), and 9% for AZILECT vs 6% for placebo for severe diastolic blood pressure decrements (≥ 20 mm Hg). There was also an increased risk for some of these abnormalities at the lower 0.5 mg daily dose and for an individual patient having mild to moderate or severe orthostatic hypotension for both systolic and diastolic blood pressure.

In Study 2 where AZILECT was given as an adjunct therapy in patients not taking concomitant levodopa, there were 5 reports of orthostatic hypotension in patients taking AZILECT 1 mg (3.1%) and 1 report in patients taking placebo (0.6%) [see *Adverse Reactions*(6.1)].

Clinical trial data further suggest that orthostatic hypotension occurs most frequently in the first two months of AZILECT treatment and tends to decrease over time.

Some patients treated with AZILECT experienced a mildly increased risk for significant decreases in blood pressure unrelated to standing but while supine.

The risk for post-treatment hypotension (e.g., systolic < 90 or diastolic < 50 mm Hg) combined with a significant decrease from baseline (e.g., systolic > 30 or diastolic > 20 mm Hg) was higher for AZILECT 1 mg (3.2%) compared to placebo (1.3%).

There was no clear increased risk for lowering of blood pressure or postural hypotension associated with AZILECT 1 mg/day as monotherapy.

When used as an adjunct to levodopa, postural hypotension was also reported as an adverse reaction in approximately 6% of patients treated with AZILECT 0.5 mg, 9% of patients treated with AZILECT 1 mg and 3% of patients treated with placebo. Postural hypotension led to drug discontinuation and premature withdrawal from clinical trials in one (0.7%) patient treated with AZILECT 1 mg/day, no patients treated with AZILECT 0.5 mg/day and no placebo-treated patients.

5.7 Dyskinesia

When used as an adjunct to levodopa, AZILECT may cause dyskinesia or potentiate dopaminergic side effects and exacerbate pre-existing dyskinesia. In Study 3, the incidence of dyskinesia was 18% for patients treated with 0.5 mg or 1 mg AZILECT as an adjunct to levodopa and 10% for patients treated with placebo as an adjunct to levodopa. Decreasing the dose of levodopa may mitigate this side effect [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.8 Hallucinations / Psychotic-Like Behavior

In the monotherapy study (Study 1), the incidence of hallucinations reported as an adverse event was 1.3% in patients treated with AZILECT 1 mg and 0.7% in patients treated with placebo. In Study 1, the incidence of hallucinations reported as an adverse reaction and leading to drug discontinuation and premature withdrawal was 1.3% in patients treated with AZILECT 1 mg and 0% in placebo-treated patients.

When studied as an adjunct therapy without levodopa (Study 2), hallucinations were reported as an adverse reaction in 1.2% of patients treated with 1 mg/day AZILECT and 1.8% of patients treated with placebo. Hallucinations led to drug discontinuation and premature withdrawal from the clinical trial in 0.6% of patients treated with AZILECT 1 mg/day and in none of the placebo-treated patients.

When studied as an adjunct to levodopa (Study 3), the incidence of hallucinations was approximately 5% in patients treated with AZILECT 0.5 mg/day, 4% in patients treated with AZILECT 1 mg/day, and 3% in patients treated with placebo. The incidence of hallucinations leading to drug discontinuation and premature withdrawal was about 1% in patients treated with 0.5 mg AZILECT and 1 mg AZILECT/day, and 0% in placebo-treated patients [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Postmarketing reports indicate that patients may experience new or worsening mental status and behavioral changes, which may be severe, including psychotic-like behavior during treatment with AZILECT or after starting or increasing the dose of AZILECT. Other drugs prescribed to improve the symptoms of Parkinson's disease can have similar effects on thinking and behavior. This abnormal thinking and behavior can consist of one or more of a variety of manifestations including paranoid ideation, delusions, hallucinations, confusion, psychotic-like behavior, disorientation, aggressive behavior, agitation, and delirium.

Patients should be informed of the possibility of developing hallucinations and instructed to report them to their health care provider promptly should they develop.

Patients with a major psychotic disorder should ordinarily not be treated with AZILECT because of the risk of exacerbating the psychosis with an increase in central dopaminergic tone. In addition, many treatments for psychosis that decrease central dopaminergic tone may decrease the effectiveness of AZILECT [see *Drug Interactions* (7.8)].

Consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops hallucinations or psychotic like behaviors while taking AZILECT.

5.9 Impulse Control / Compulsive Behaviors

Case reports suggest that patients can experience intense urges to gamble, increased sexual urges, intense urges to spend money, binge eating, and/or other intense urges, and the inability to control these urges while taking one or more of the medications, including AZILECT, that increase central dopaminergic tone and that are generally used for the treatment of Parkinson's disease. In some cases, although not all, these urges were reported to have stopped when the dose was reduced or the medication was discontinued. Because patients may not recognize these behaviors as abnormal, it is important for prescribers to specifically ask patients or their caregivers about the development of new or increased gambling urges, sexual urges, uncontrolled spending or other urges while being treated with AZILECT. Consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges while taking AZILECT.

5.10 Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion

A symptom complex resembling neuroleptic malignant syndrome (characterized by elevated temperature, muscular rigidity, altered consciousness, and autonomic instability), with no other obvious etiology, has been reported in association with rapid dose reduction, withdrawal of, or changes in drugs that increase central dopaminergic tone.

5.11 Melanoma

Epidemiological studies have shown that patients with Parkinson's disease have a higher risk (2- to approximately 6-fold higher) of developing melanoma than the general population. Whether the increased risk observed was due to Parkinson's disease or other factors, such as drugs used to treat Parkinson's disease, is unclear.

For the reasons stated above, patients and providers are advised to monitor for melanomas frequently and on a regular basis. Ideally, periodic skin examinations should be performed by appropriately qualified individuals (e.g., dermatologists).

6. ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in more detail in the *Warnings and Precautions* section of the label:

- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Serotonin Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

- Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypotension / Orthostatic Hypotension [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Dyskinesia [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Hallucinations / Psychotic-Like Behavior [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Impulse Control /Compulsive Behaviors [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Melanoma [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to the incidence of adverse reactions in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates of adverse reactions observed in practice.

During the clinical development of AZILECT, Parkinson’s disease patients received AZILECT as initial monotherapy (Study 1) and as adjunct therapy (Study 2, Study 3, Study 4). As the populations in these studies differ, not only in the adjunct use of dopamine agonists or levodopa during AZILECT treatment, but also in the severity and duration of their disease, the adverse reactions are presented separately for each study.

Monotherapy Use of AZILECT

In Study 1, approximately 5% of the 149 patients treated with AZILECT discontinued treatment due to adverse reactions compared to 2% of the 151 patients who received placebo.

The only adverse reaction that led to the discontinuation of more than one patient was hallucinations.

The most commonly observed adverse reactions in Study 1 (incidence in AZILECT-treated patients 3% or greater than the incidence in placebo-treated patients) included flu syndrome, arthralgia, depression, and dyspepsia. Table 1 lists adverse reactions that occurred in 2% or greater of patients receiving AZILECT as monotherapy and were numerically more frequent than in the placebo group in Study 1.

Table 1: Adverse Reactions* in Study 1

	AZILECT 1 mg (N=149)	Placebo (N=151)
	% of Patients	% of Patients
Headache	14	12
Arthralgia	7	4
Dyspepsia	7	4
Depression	5	2

	AZILECT 1 mg (N=149)	Placebo (N=151)
	% of Patients	% of Patients
Fall	5	3
Flu syndrome	5	1
Conjunctivitis	3	1
Fever	3	1
Gastroenteritis	3	1
Rhinitis	3	1
Arthritis	2	1
Ecchymosis	2	0
Malaise	2	0
Neck Pain	2	0
Paresthesia	2	1
Vertigo	2	1

*Incidence 2% or greater in AZILECT 1 mg group and numerically more frequent than in placebo group

There were no significant differences in the safety profile based on age or gender.

Adjunct Use of AZILECT

AZILECT was studied as an adjunct therapy without levodopa (Study 2), or as an adjunct therapy to levodopa, with some patients also taking dopamine agonists, COMT inhibitors, anticholinergics, or amantadine (Study 3 and Study 4).

In Study 2, approximately 8% of the 162 patients treated with AZILECT discontinued treatment due to adverse reactions compared to 4% of the 164 patients who received placebo.

Adverse reactions that led to the discontinuation of more than one patient were nausea and dizziness.

The most commonly observed adverse reactions in Study 2 (incidence in AZILECT-treated patients 3% or greater than incidence in placebo-treated patients) included peripheral edema, fall, arthralgia, cough, and insomnia. Table 2 lists adverse reactions that occurred in 2% or greater in patients receiving AZILECT as adjunct therapy without levodopa and numerically more frequent than in the placebo group in Study 2.

Table 2: Adverse Reactions* in Study 2

	AZILECT 1 mg (N=162)	Placebo (N=164)
	% of Patients	% of Patients
Dizziness	7	6
Peripheral edema	7	4
Headache	6	4

Nausea	6	4
Fall	6	1
Arthralgia	5	2
Back pain	4	3
Cough	4	1
Insomnia	4	1
Upper respiratory tract infection	4	2
Orthostatic hypotension	3	1

*Incidence 2% or greater in AZILECT 1 mg group and numerically more frequent than in placebo group

There were no significant differences in the safety profile based on age or gender.

In Study 3, adverse event reporting was considered more reliable than Study 4; therefore, only the adverse event data from Study 3 are presented below.

In Study 3, approximately 9% of the 164 patients treated with AZILECT 0.5 mg/day and 7% of the 149 patients treated with AZILECT 1 mg/day discontinued treatment due to adverse reactions, compared to 6% of the 159 patients who received placebo. The adverse reactions that led to discontinuation of more than one AZILECT-treated patient were diarrhea, weight loss, hallucination, and rash.

The most commonly observed adverse reactions in Study 3 (incidence in AZILECT-treated patients 3% or greater than the incidence in placebo-treated patients) included dyskinesia, accidental injury, weight loss, postural hypotension, vomiting, anorexia, arthralgia, abdominal pain, nausea, constipation, dry mouth, rash, abnormal dreams, fall and tenosynovitis.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in 2% or greater of patients treated with AZILECT 1 mg/day and that were numerically more frequent than the placebo group in Study 3.

Table 3: Adverse Reactions* in Study 3

	AZILECT 1 mg (N=149)	AZILECT 0.5 mg (N=164)	Placebo (N=159)
	% of patients	% of patients	% of patients
Dyskinesia	18	18	10
Accidental injury	12	8	5
Nausea	12	10	8
Headache	11	8	10
Fall	11	12	8
Weight loss	9	2	3
Constipation	9	4	5
Postural hypotension	9	6	3
Arthralgia	8	6	4
Vomiting	7	4	1

	AZILECT 1 mg (N=149)	AZILECT 0.5 mg (N=164)	Placebo (N=159)
	% of patients	% of patients	% of patients
Dry mouth	6	2	3
Rash	6	3	3
Somnolence	6	4	4
Abdominal pain	5	2	1
Anorexia	5	2	1
Diarrhea	5	7	4
Ecchymosis	5	2	3
Dyspepsia	5	4	4
Paresthesia	5	2	3
Abnormal dreams	4	1	1
Hallucinations	4	5	3
Ataxia	3	6	1
Dyspnea	3	5	2
Infection	3	2	2
Neck pain	3	1	1
Sweating	3	2	1
Tenosynovitis	3	1	0
Dystonia	3	2	1
Gingivitis	2	1	1
Hemorrhage	2	1	1
Hernia	2	1	1
Myasthenia	2	2	1

*Incidence 2% or greater in AZILECT 1 mg group and numerically more frequent than in placebo group

Several of the more common adverse reactions seemed dose-related, including weight loss, postural hypotension, and dry mouth.

There were no significant differences in the safety profile based on age or gender.

During all Parkinson's disease phase 2/3 clinical trials, the long-term safety profile was similar to that observed with shorter duration exposure.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Meperidine

Serious, sometimes fatal reactions have been precipitated with concomitant use of meperidine (e.g., Demerol and other tradenames) and MAO inhibitors including selective MAO-B inhibitors [see *Contraindications (4)*].

7.2 Dextromethorphan

The concomitant use of AZILECT and dextromethorphan was not allowed in clinical studies. The combination of MAO inhibitors and dextromethorphan has been reported to cause brief episodes of psychosis or bizarre behavior. Therefore, in view of AZILECT's MAO inhibitory activity, dextromethorphan is contraindicated for use with AZILECT [see *Contraindications (4)*].

7.3 MAO Inhibitors

AZILECT is contraindicated for use with other MAO inhibitors because of the increased risk of nonselective MAO inhibition that may lead to a hypertensive crisis [see *Contraindications (4)*].

7.4 Sympathomimetic Medications

The concomitant use of AZILECT and sympathomimetic medications was not allowed in clinical studies. Severe hypertensive reactions have followed the administration of sympathomimetics and nonselective MAO inhibitors. Hypertensive crisis has been reported in patients taking the recommended dose of AZILECT and sympathomimetic medications. Severe hypertension has been reported in patients taking the recommended dose of AZILECT and ophthalmic drops containing sympathomimetic medications.

Because AZILECT is a selective MAOI, hypertensive reactions are not ordinarily expected with the concomitant use of sympathomimetic medications. Nevertheless, caution should be exercised when concomitantly using recommended doses of AZILECT with any sympathomimetic medications including nasal, oral, and ophthalmic decongestants and cold remedies.

7.5 Antidepressants

Concomitant use of AZILECT with one of many classes of antidepressants (e.g., SSRIs, SNRIs, triazolopyridine, tricyclic or tetracyclic antidepressants) is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Concomitant use of AZILECT and MAO inhibitors is contraindicated [see *Contraindications (4)*].

7.6 Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors

Rasagiline plasma concentrations may increase up to 2 fold in patients using concomitant ciprofloxacin and other CYP1A2 inhibitors. This could result in increased adverse events. Patients taking concomitant ciprofloxacin or other CYP1A2 inhibitors should not exceed a dose of AZILECT 0.5 mg once daily [see *Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.7 Tyramine/Rasagiline Interaction

MAO in the gastrointestinal tract and liver (primarily type A) provides protection from exogenous amines (e.g., tyramine) that have the capacity, if absorbed intact, to cause a tyramine reaction with hypertension including clinical syndromes referred to as hypertensive urgency, crisis, or emergency. Foods and medications containing large amounts of exogenous amines (e.g., from fermented cheese, herring, over-the-counter cough/cold medications) may cause release of norepinephrine resulting in a rise in systemic blood pressure.

Results of a special tyramine challenge study indicate that rasagiline is selective for MAO-B at recommended doses and can be used without dietary tyramine restriction. However, certain foods may contain very high amounts (i.e., 150 mg or greater) of tyramine and could potentially cause a hypertensive reaction in individual patients taking AZILECT due to increased sensitivity to tyramine. Selectivity for inhibiting MAO-B diminishes in a dose-related manner as the dose is progressively increased above the recommended daily doses.

There were no cases of hypertensive crisis in the clinical development program associated with 1 mg daily AZILECT treatment, in which most patients did not follow dietary tyramine restriction.

There have been postmarketing reports of patients who experienced significantly elevated blood pressure (including rare cases of hypertensive crisis) after ingestion of unknown amounts of tyramine-rich foods while taking recommended doses of AZILECT. Patients should be advised to avoid foods containing a very large amount of tyramine while taking recommended doses of AZILECT [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.8 Dopaminergic Antagonists

It is possible that dopamine antagonists, such as antipsychotics or metoclopramide, could diminish the effectiveness of AZILECT.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of rasagiline in pregnant women. AZILECT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In a combined mating/fertility and embryo-fetal development study in pregnant rats, no effect on embryo-fetal development was observed at oral doses up to 3 mg/kg/day (approximately 30 times the plasma exposure (AUC) in humans at the maximum recommended human dose [MRHD, 1 mg/day]).

In pregnant rabbits administered rasagiline throughout the period of organogenesis at oral doses of up to 36 mg/kg/day, no developmental toxicity was observed. At the highest dose tested, the plasma AUC was approximately 800 times that in humans at the MRHD.

In pregnant rats administered rasagiline (0.1, 0.3, 1 mg/kg/day) orally during gestation and lactation, offspring survival was decreased and offspring body weight was reduced at 0.3 mg/kg/day and 1 mg/kg/day (10 and 16 times the plasma AUC in humans at the MRHD). No plasma data were available at the no-effect dose (0.1 mg/kg); however, that dose is similar to the MRHD on a mg/m² basis. The effect of rasagiline on physical and behavioral development was not adequately assessed in this study.

Rasagiline may be given as an adjunct therapy to levodopa/carbidopa treatment. In pregnant rats administered rasagiline (0.1, 0.3, 1 mg/kg/day) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) (alone and in combination) orally throughout the period of organogenesis, there was an increased incidence of wavy ribs in fetuses from rats treated with rasagiline in combination with levodopa/carbidopa at 1/80/20 mg/kg/day (approximately 8 times the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD and similar to the MRHD of levodopa/carbidopa [800/200 mg/day] on a mg/m² basis). In pregnant rabbits dosed orally throughout the period of organogenesis with rasagiline alone (3 mg/kg) or in combination with levodopa/carbidopa (rasagiline: 0.1, 0.6, 1.2 mg/kg, levodopa/carbidopa: 80/20 mg/kg/day), an increase in embryo-fetal death was noted at rasagiline doses of 0.6 and 1.2 mg/kg/day when administered in combination with levodopa/carbidopa (approximately 7 and 13 times, respectively, the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD). There was an increase in cardiovascular abnormalities with levodopa/carbidopa alone (similar to the MRHD on a mg/m² basis) and to a greater extent when rasagiline (at all doses; 1-13 times the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD) was administered in combination with levodopa/carbidopa.

8.3. Nursing Mothers

In rats rasagiline was shown to inhibit prolactin secretion and it may inhibit milk secretion in humans.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when AZILECT is administered to a nursing woman.

8.4. Pediatric Use

The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5. Geriatric Use

Approximately half of patients in clinical trials were 65 years and over. There were no significant differences in the safety profile of the geriatric and nongeriatric patients.

8.6 Hepatic Impairment

Rasagiline plasma concentration may be increased in patients with mild (up to 2 fold, Child-Pugh score 5-6), moderate (up to 7 fold, Child-Pugh score 7-9), and severe (Child-Pugh score 10-15) hepatic impairment. Patients with mild hepatic impairment should not exceed a dose of 0.5 mg/day. AZILECT should not be used in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

Dose adjustment of AZILECT is not required for patients with mild or moderate renal impairment because AZILECT plasma concentrations are not increased in patients with moderate renal impairment. Rasagiline has not been studied in patients with severe renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

9. DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

AZILECT is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Studies conducted in mice and rats did not reveal any potential for drug abuse and dependence. Clinical trials have not revealed any evidence of the potential for abuse, tolerance or physical dependence; however, systematic studies in humans designed to evaluate these effects have not been performed.

9.3 Dependence

Studies conducted in mice and rats did not reveal any potential for drug abuse and dependence. Clinical trials have not revealed any evidence of the potential for abuse, tolerance or physical dependence; however, systematic studies in humans designed to evaluate these effects have not been performed.

10. OVERDOSAGE

In a dose escalation study in patients on chronic levodopa therapy treated with 10 mg of AZILECT there were three reports of cardiovascular side effects (including hypertension and postural hypotension) which resolved following treatment discontinuation.

Although no cases of overdose have been observed with AZILECT during the clinical development program, the following description of presenting symptoms and clinical course is based upon overdose descriptions of nonselective MAO inhibitors.

The signs and symptoms of nonselective MAOI overdose may not appear immediately. Delays of up to 12 hours after ingestion of drug and the appearance of signs may occur. The peak intensity of the syndrome may not be reached until for a day following the overdose. Death has been reported following overdose; therefore, immediate hospitalization, with continuous patient observation and monitoring for at least two days following the ingestion of such drugs in overdose, is strongly recommended.

The severity of the clinical signs and symptoms of MAOI overdose varies and may be related to the amount of drug consumed. The central nervous and cardiovascular systems are prominently involved.

Signs and symptoms of MAOI overdose may include: drowsiness, dizziness, faintness, irritability, hyperactivity, agitation, severe headache, hallucinations, trismus, opisthotonos, convulsions, and coma; rapid and irregular pulse, hypertension, hypotension and vascular collapse; precordial pain, respiratory depression and failure, hyperpyrexia, diaphoresis, and cool, clammy skin.

There is no specific antidote for AZILECT overdose. The following suggestions are offered based upon the assumption that AZILECT overdose may be modeled after nonselective MAO inhibitor poisoning. Treatment of overdose with nonselective MAO inhibitors is symptomatic and supportive. Respiration should be supported by appropriate measures, including management of the airway, use of supplemental oxygen, and mechanical ventilatory assistance, as required. Body temperature should be monitored closely. Intensive management of hyperpyrexia may be required. Maintenance of fluid and electrolyte balance is essential. For this reason, in cases of overdose with AZILECT, dietary tyramine restriction should be observed for several weeks to reduce the risk of hypertensive tyramine reaction.

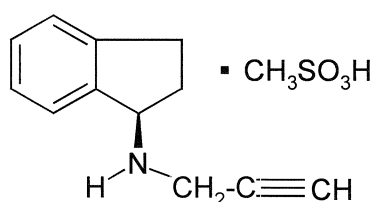
A poison control center should be called for the most current treatment guidelines.

A postmarketing report described a single patient who developed a nonfatal serotonin syndrome after ingesting 100 mg of AZILECT in a suicide attempt. Another patient who was treated in error with 4 mg AZILECT daily and tramadol also developed a serotonin syndrome. One patient who was treated in error with 3 mg AZILECT daily experienced alternating episodes of vascular fluctuations consisting of hypertension and orthostatic hypotension.

11. DESCRIPTION

AZILECT[®] tablets contain rasagiline (as the mesylate), a propargylamine-based drug indicated for the treatment of idiopathic Parkinson's disease. It is designated chemically as: 1H-Inden-1-amine, 2, 3-dihydro-N-2-propynyl-, (1R)-, methanesulfonate. The empirical formula of rasagiline mesylate is (C₁₂H₁₃N)CH₄SO₃ and its molecular weight is 267.34.

Its structural formula is:



Rasagiline mesylate is a white to off-white powder, freely soluble in water or ethanol and sparingly soluble in isopropanol. Each AZILECT tablet for oral administration contains rasagiline mesylate equivalent to 0.5 mg or 1 mg of rasagiline base.

Each AZILECT tablet also contains the following inactive ingredients: mannitol, starch, pregelatinized starch, colloidal silicon dioxide, stearic acid and talc.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

AZILECT is a selective, irreversible MAO-B inhibitor indicated for the treatment of idiopathic Parkinson's disease. The results of a clinical trial designed to examine the effects of AZILECT on blood pressure when it is administered with increasing doses of tyramine indicates the functional selectivity can be incomplete when healthy subjects ingest large amounts of tyramine while receiving recommended doses of AZILECT. The selectivity for inhibiting MAO-B diminishes in a dose-related manner.

MAO, a flavin-containing enzyme, is classified into two major molecular species, A and B, and is localized in mitochondrial membranes throughout the body in nerve terminals, brain, liver and intestinal mucosa. MAO regulates the metabolic degradation of catecholamines and serotonin in the CNS and peripheral tissues. MAO-B is the major form in the human brain. In *ex vivo* animal studies in brain, liver, and intestinal tissues, rasagiline was shown to be a potent, irreversible monoamine oxidase type B (MAO-B) selective inhibitor. Rasagiline at the recommended therapeutic dose was also shown to be a potent and irreversible inhibitor of MAO-B in platelets. The precise mechanisms of action of rasagiline are unknown. One mechanism is believed to be related to its MAO-B inhibitory activity, which causes an increase in extracellular levels of dopamine in the striatum. The elevated dopamine level and subsequent increased dopaminergic activity are likely to mediate rasagiline's beneficial effects seen in models of dopaminergic motor dysfunction.

12.2. Pharmacodynamics

Tyramine Challenge Test

Results of a tyramine challenge study indicate that rasagiline at recommended doses is relatively selective for inhibiting MAO-B and can be used without dietary tyramine restriction. However, certain foods (e.g., aged cheeses, such as Stilton cheese) may contain very high amounts of tyramine (i.e., 150 mg or greater) and could potentially cause severe hypertension caused by tyramine interaction in patients taking AZILECT due to mild increased sensitivity to tyramine at recommended doses. Relative selectivity of AZILECT for inhibiting MAO-B diminished in a dose-related manner as the dose progressively increased above the highest recommended daily dose (1 mg) [*see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.7)*].

Platelet MAO Activity in Clinical Studies

Studies in healthy subjects and in Parkinson's disease patients have shown that rasagiline inhibits platelet MAO-B irreversibly. The inhibition lasts at least 1 week after last dose. Almost 25-35% MAO-B inhibition was achieved after a single rasagiline dose of 1 mg/day and more than 55% of MAO-B inhibition was achieved after a single rasagiline dose of 2 mg/day. Over 90% inhibition was achieved 3 days after rasagiline daily dosing at 2 mg/day and this inhibition level was maintained 3 days postdose. Multiple doses of rasagiline of 0.5, 1 and 2 mg per day resulted in complete MAO-B inhibition.

12.3. Pharmacokinetics

Rasagiline in the range of 1-6 mg demonstrated a more than proportional increase in AUC, while C_{max} was dose proportional. Rasagiline mean steady-state half life is 3 hours but there is no correlation of pharmacokinetics with its pharmacological effect because of its irreversible inhibition of MAO-B.

Absorption

Rasagiline is rapidly absorbed, reaching peak plasma concentration (C_{max}) in approximately 1 hour. The absolute bioavailability of rasagiline is about 36%.

Food does not affect the T_{max} of rasagiline, although C_{max} and exposure (AUC) are decreased by approximately 60% and 20%, respectively, when the drug is taken with a high fat meal. Because AUC is not significantly affected, AZILECT can be administered with or without food.

Distribution

The mean volume of distribution at steady-state is 87 L, indicating that the tissue binding of rasagiline is in excess of plasma protein binding. Plasma protein binding ranges from 88-94% with mean extent of binding of 61-63% to human albumin over the concentration range of 1-100 ng/mL.

Metabolism and Elimination

Rasagiline undergoes almost complete biotransformation in the liver prior to excretion. The metabolism of rasagiline proceeds through two main pathways: N-dealkylation and/or hydroxylation to yield 1-aminoindan (AI), 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan (3-OH-PAI) and 3-hydroxy-1-aminoindan (3-OH-AI). *In vitro* experiments indicate that both routes of rasagiline metabolism are dependent on the cytochrome P450 (CYP) system, with CYP1A2 being the major isoenzyme involved in rasagiline metabolism. Glucuronide conjugation of rasagiline and its metabolites, with subsequent urinary excretion, is the major elimination pathway.

After oral administration of ¹⁴C-labeled rasagiline, elimination occurred primarily via urine and secondarily via feces (62% of total dose in urine and 7% of total dose in feces over 7 days), with a total calculated recovery of 84% of the dose over a period of 38 days. Less than 1% of rasagiline was excreted as unchanged drug in urine.

Special Populations

Hepatic Impairment

Following repeat dose administration (7 days) of rasagiline (1 mg/day) in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6), AUC and C_{max} were increased by 2 fold and 1.4 fold, respectively, compared to healthy subjects. In subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7-9), AUC and C_{max} were increased by 7 fold and 2 fold, respectively, compared to healthy subjects [see *Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.5)*].

Renal Impairment

Following repeat dose administration (8 days) of rasagiline (1 mg/day) in subjects with moderate renal impairment, rasagiline exposure (AUC) was similar to rasagiline exposure in healthy

subjects, while the major metabolite 1-AI exposure (AUC) was increased 1.5- fold in subjects with moderate renal impairment, compared to healthy subjects. Because 1-AI is not an MAO inhibitor, no dose adjustment is needed for patients with mild and moderate renal impairment. Data are not available for patients with severe renal impairment.

Elderly

Since age has little influence on rasagiline pharmacokinetics, it can be administered at the recommended dose in the elderly (≥ 65 years).

Pediatric

AZILECT has not been investigated in patients below 18 years of age.

Gender

The pharmacokinetic profile of rasagiline is similar in men and women.

Drug-Drug Interactions

Levodopa

A study in Parkinson's disease patients, in which the effect of levodopa/carbidopa (LD/CD) on rasagiline pharmacokinetics at steady state was investigated, showed that the pharmacokinetics of rasagiline were not affected by concomitant administration of LD/CD.

Effect of Other Drugs on the Metabolism of AZILECT

In vitro metabolism studies showed that CYP1A2 was the major enzyme responsible for the metabolism of rasagiline. There is the potential for inhibitors of this enzyme to alter AZILECT clearance when coadministered [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.4)*].

Ciprofloxacin: When ciprofloxacin, an inhibitor of CYP1A2, was administered to healthy volunteers (n=12) at 500 mg (BID) with rasagiline at 2 mg/day, the AUC of rasagiline increased by 83% and there was no change in the elimination half life [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.4)*].

Theophylline: Coadministration of rasagiline 1 mg/day and theophylline, a substrate of CYP1A2, up to 500 mg twice daily to healthy subjects (n=24) did not affect the pharmacokinetics of either drug.

Antidepressants: Severe CNS toxicity (occasionally fatal) associated with hyperpyrexia as part of a serotonin syndrome, has been reported with combined treatment of an antidepressant (e.g., from one of many classes including tricyclic or tetracyclic antidepressants, SSRIs, SNRIs, triazolopyridine antidepressants) and nonselective MAOI or a selective MAO-B inhibitor [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Effect of AZILECT on Other Drugs

No additional *in vivo* trials have investigated the effect of AZILECT on other drugs metabolized by the cytochrome P450 enzyme system. *In vitro* studies showed that rasagiline at a concentration of 1 mcg/ml (equivalent to a level that is 160 times the average C_{max} ~ 5.9-8.5 ng/mL in Parkinson's disease patients after 1 mg rasagiline multiple dosing) did not inhibit

cytochrome P450 isoenzymes, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 and CYP4A. These results indicate that rasagiline is unlikely to cause any clinically significant interference with substrates of these enzymes.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Two-year carcinogenicity studies were conducted in mice at oral doses of 1, 15, and 45 mg/kg/day and in rats at oral doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg/day (males) or 0.5, 2, 5, and 17 mg/kg/day (females). In rats, there was no increase in tumors at any dose tested. Plasma exposures (AUC) at the highest dose tested were approximately 33 and 260 times, in male and female rats, respectively, that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1 mg/day.

In mice, there was an increase in lung tumors (combined adenomas/carcinomas) at 15 and 45 mg/kg in males and females. At the lowest dose tested, plasma AUCs were approximately 5 times those expected in humans at the MRHD.

The carcinogenic potential of rasagiline administered in combination with levodopa/carbidopa has not been examined.

Mutagenesis

Rasagiline was reproducibly clastogenic in *in vitro* chromosomal aberration assays in human lymphocytes in the presence of metabolic activation and was mutagenic and clastogenic in the *in vitro* mouse lymphoma tk assay in the absence and presence of metabolic activation. Rasagiline was negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay and in the *in vivo* micronucleus assay in mice. Rasagiline was also negative in the *in vivo* micronucleus assay in mice when administered in combination with levodopa/carbidopa.

Impairment of Fertility

Rasagiline had no effect on mating performance or fertility in rats treated prior to and throughout the mating period and continuing in females through gestation day 17 at oral doses of up to 3 mg/kg/day (approximately 30 times the plasma AUC in humans at the MRHD). The effect of rasagiline administered in combination with levodopa/carbidopa on mating and fertility has not been examined.

14. CLINICAL STUDIES

The effectiveness of AZILECT for the treatment of Parkinson's disease was established in four 18- to 26-week, randomized, placebo-controlled trials, as initial monotherapy or adjunct therapy.

14.1 Monotherapy Use of AZILECT

Study 1 was a double-blind, randomized, fixed-dose parallel group, 26-week study in early Parkinson's disease patients not receiving any concomitant dopaminergic therapy at the start of

the study. The majority of the patients were not treated with medications for Parkinson's disease before receiving AZILECT.

In Study 1, 404 patients were randomly assigned to receive placebo (138 patients), AZILECT 1 mg/day (134 patients) or AZILECT 2 mg/day (132 patients). Patients were not allowed to take levodopa, dopamine agonists, selegiline or amantadine, but could take stable doses of anticholinergic medication, if necessary. The average Parkinson's disease duration was approximately 1 year (range 0 to 11 years).

The primary measure of effectiveness was the change from baseline in the total score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), [mentation (Part I) + activities of daily living (ADL) (Part II) + motor function (Part III)]. The UPDRS is a multi-item rating scale that measures the ability of a patient to perform mental and motor tasks as well as activities of daily living. A reduction in the score represents improvement and a beneficial change from baseline appears as a negative number.

AZILECT (1 or 2 mg once daily) was superior to placebo on the primary measure of effectiveness in patients receiving six months of treatment and not on dopaminergic therapy. The effectiveness of AZILECT 1 mg and 2 mg was comparable. Table 4 shows the results of Study 1. There were no differences in effectiveness based on age or gender between AZILECT 1 mg/day and placebo.

Table 4: Change in Total UPDRS Score in Study 1

	Baseline score	Change from baseline to termination score	p-value vs. placebo
Placebo	24.5	3.9	---
AZILECT 1 mg	24.7	0.1	0.0001
AZILECT 2 mg	25.9	0.7	0.0001

14.2 Adjunct Use of AZILECT

Study 2 was a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, 18-week study, investigating AZILECT 1 mg as adjunct therapy to dopamine agonists without levodopa. Patients were on a stable dose of dopamine agonist (ropinirole, mean 8 mg/day or pramipexole, mean 1.5 mg/day) therapy for ≥ 30 days, but at doses not sufficient to control Parkinson's disease symptoms.

In Study 2, 321 patients randomly received placebo (162 patients) or AZILECT 1 mg/day (159 patients) and had a post-baseline assessment. The average Parkinson's disease duration was approximately 2 years (range 0.1 to 14.5 years).

The primary measure of effectiveness was the change from baseline in the total score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [mentation (Part I) + activities of daily living (ADL) (Part II) + motor function (Part III)].

In Study 2, AZILECT 1 mg was superior to placebo on the primary measure of effectiveness (see Table 5).

Table 5: Change in Total UPDRS Score in Study 2

	Baseline score	Change from baseline to termination score*	p-value vs. placebo
Placebo	29.8	-1.2	---
AZILECT 1 mg	32.1	-3.6	0.012

*A negative change from baseline indicates improvement in the UPDRS

Secondary outcome assessment of the individual subscales of the UPDRS indicates that the UPDRS Part III motor subscale was primarily responsible for the overall AZILECT effect on the UPDRS score (see Table 6).

Table 6: Secondary Measures of Effectiveness in Study 2

	Baseline (score)	Change from baseline to termination score
<i>UPDRS Part II ADL (Activities of Daily Living) subscale score</i>		
Placebo	7.9	0.4
AZILECT 1 mg	8.6	-0.3
<i>UPDRS Part III Motor subscale score</i>		
Placebo	20.4	-1.2
AZILECT 1 mg	22.2	-3.7

Study 3 and Study 4 were randomized, multinational trials conducted in more advanced Parkinson's disease patients treated chronically with levodopa and experiencing motor fluctuations (including but not limited to, end of dose "wearing off," sudden or random "off," etc.). Study 3 was conducted in North America (U.S. and Canada) and compared AZILECT 0.5 mg and 1 mg daily to placebo. Study 4 was conducted outside of North America in Europe, Argentina and Israel, and compared AZILECT 1 mg daily to placebo.

Patients had Parkinson's disease for an average of 9 years (range 5 months to 33 years), had taken levodopa for an average of 8 years (range 5 months to 32 years), and had motor fluctuations for approximately 3 to 4 years (range 1 month to 23 years). Patients kept home Parkinson's disease diaries just prior to baseline and at specified intervals during the trial. Diaries recorded one of the following four conditions for each half-hour interval over a 24-hour period: "ON" (period of relatively good function and mobility) as either "ON" with no dyskinesia or without troublesome dyskinesia, or "ON" with troublesome dyskinesia, "OFF" (period of relatively poor function and mobility) or asleep. "Troublesome" dyskinesia is defined as dyskinesia that interferes with the patient's daily activity. All patients had inadequate control of their motor symptoms with motor fluctuations typical of advanced stage disease despite receiving levodopa/decarboxylase inhibitor. The average dose of levodopa taken with a decarboxylase inhibitor was approximately 700 to 800 mg (range 150 to 3000 mg/day). Patients continued their stable doses of additional anti-PD medications at entry into the trials. Approximately 65% of patients in both studies were also taking a dopamine agonist. In the North

American study (Study 3), approximately 35% of patients took entacapone with levodopa/decarboxylase inhibitor. The majority of patients taking entacapone were also taking a dopamine agonist.

In Study 3 and Study 4, the primary measure of effectiveness was the change in the mean number of hours spent in the “OFF” state at baseline compared to the mean number of hours spent in the “OFF” state during the treatment period.

In Study 3, patients were randomly assigned to receive placebo (159 patients), AZILECT 0.5 mg/day (164 patients), or AZILECT 1 mg/day (149 patients) for 26 weeks. Patients averaged 6 hours daily in the “OFF” state at baseline as confirmed by home diaries.

In Study 4, patients were randomly assigned to receive placebo (229 patients), AZILECT 1 mg/day (231 patients) or a COMT inhibitor (active comparator), taken along with scheduled doses of levodopa/decarboxylase inhibitor (227 patients) for 18 weeks. Patients averaged 5.6 hours daily in the “OFF” state at baseline as confirmed by home diaries.

In Study 3 and Study 4, AZILECT 1 mg once daily reduced “OFF” time compared to placebo when added to levodopa in patients experiencing motor fluctuations (Tables 7 and 8). The lower dose (0.5 mg) of AZILECT also significantly reduced “OFF” time (Table 7), but had a numerically smaller effect than the 1 mg dose of AZILECT. In Study 4, the active comparator also reduced “OFF” time when compared to placebo.

Table 7: Change in mean total daily “OFF” time in Study 3

	Baseline (hours)	Change from baseline to treatment period (hours)	p-value vs. placebo
Placebo	6.0	-0.9	---
AZILECT 0.5 mg	6.0	-1.4	0.0199
AZILECT 1.0 mg	6.3	-1.9	< 0.0001

Table 8: Change in mean total daily “OFF” time in Study 4

	Baseline (hours)	Change from baseline to treatment period (hours)	p-value vs. placebo
Placebo	5.5	- 0.40	---
AZILECT 1.0 mg	5.6	-1.2	0.0001

In Study 3 and Study 4, dose reduction of levodopa was allowed within the first 6 weeks, if dopaminergic side effects developed including dyskinesia or hallucinations. In Study 3, the levodopa dose was reduced in 8% of patients in the placebo group and in 16% and 17% of patients in the 0.5 mg/day and 1 mg/day AZILECT groups, respectively. When levodopa was reduced, the dose was reduced by 7%, 9%, and 13% in the placebo, 0.5 mg/day, and 1 mg/day groups, respectively. In Study 4, levodopa dose reduction occurred in 6% of patients in the

placebo group and in 9% in the AZILECT 1 mg/day groups, respectively. When levodopa was reduced, it was reduced by 13% and 11% in the placebo and the AZILECT groups, respectively.

There were no differences in effectiveness based on age or gender between AZILECT 1 mg/day and placebo.

Several secondary outcome assessments in the two studies showed statistically significant improvements with rasagiline. These included effects on the activities of daily living (ADL) subscale of the UPDRS performed during an “OFF” period and the motor subscale of the UPDRS performed during an “ON” period. In both scales, a negative response represents improvement. Tables 9 and 10 show these results for Studies 3 and 4.

Table 9: Secondary Measures of Effectiveness in Study 3

	Baseline (score)	Change from baseline to last value
<i>UPDRS ADL (Activities of Daily Living) subscale score while “OFF”</i>		
Placebo	15.5	0.68
AZILECT 0.5 mg	15.8	-0.60
AZILECT 1 mg	15.5	-0.68
<i>UPDRS Motor subscale score while “ON”</i>		
Placebo	20.8	1.21
AZILECT 0.5 mg	21.5	-1.43
AZILECT 1 mg	20.9	-1.30

Table 10: Secondary Measures of Effectiveness in Study 4

	Baseline (score)	Change from baseline to last value
<i>UPDRS ADL (Activities of Daily Living) subscale score while “OFF”</i>		
Placebo	18.7	-0.89
AZILECT 1 mg	19.0	-2.61
<i>UPDRS Motor subscale score while “ON”</i>		
Placebo	23.5	-0.82
AZILECT 1 mg	23.8	-3.87

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

AZILECT 0.5 mg Tablets:

White to off-white, round, flat, beveled tablets, debossed with “GIL 0.5” on one side and plain on the other side. Supplied as bottles of 30 tablets (NDC 68546-142-56).

AZILECT 1 mg Tablets:

White to off-white, round, flat, beveled tablets, debossed with “GIL 1” on one side and plain on the other side. Supplied as bottles of 30 tablets (NDC 68546-229-56).

Storage:

Store at 25°C (77°F) with excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F).

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hypertension

Advise patients that treatment with recommended doses of AZILECT may be associated with elevations of blood pressure. Tell patients who experience elevation of blood pressure while taking AZILECT to contact their healthcare provider.

The risk of using higher than recommended daily doses of AZILECT should be explained, and a brief description of the tyramine associated hypertensive reaction provided.

Advise patients to avoid certain foods (e.g., aged cheese) containing a very large amount of tyramine while taking recommended doses of AZILECT because of the potential for large increases in blood pressure. If patients eat foods very rich in tyramine and do not feel well soon after eating, they should contact their healthcare provider [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Serotonin Syndrome

Tell patients to inform their physician if they are taking, or planning to take, any prescription or over-the-counter drugs, especially antidepressants and over-the-counter cold medications, since there is a potential for interaction with AZILECT. Because patients should not use meperidine or certain other analgesics with AZILECT, they should contact their healthcare provider before taking analgesics [*see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)*].

Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

Advise and alert patients about the potential for sedating effects associated with AZILECT and other dopaminergic medications, including somnolence and particularly to the possibility of falling asleep while engaged in activities of daily living. Because somnolence can be a frequent adverse reaction with potentially serious consequences, patients should neither drive a car nor engage in other potentially dangerous activities until they have gained sufficient experience with AZILECT and other dopaminergic medications to gauge whether or not it affects their mental and/or motor performance adversely. Advise patients that if increased somnolence or new episodes of falling asleep during activities of daily living (e.g., watching television, passenger in a car, etc.) are experienced at any time during treatment, they should not drive or participate in potentially dangerous activities until they have contacted their physician. Patients should not drive, operate machinery, or work at heights during treatment if they have previously experienced somnolence and/or have fallen asleep without warning prior to use of AZILECT.

Because of possible additive effects, advise patients to exercise caution when patients are taking other sedating medications, alcohol, or other central nervous system depressants (e.g., benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants) in combination with AZILECT or when taking

concomitant medications that increase plasma levels of rasagiline (e.g., ciprofloxacin) [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Ciprofloxacin or Other CYP1A2 Inhibitors

Inform patients that they should contact their healthcare provider of AZILECT if they take ciprofloxacin or a similar drug that could increase blood levels of rasagiline because of the need to adjust the dose of AZILECT [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Warnings and Precautions (5.4)*].

Hepatic Impairment

Tell patients who have hepatic problems to contact their healthcare provider regarding possible changes in AZILECT dosing [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Hypotension / Orthostatic Hypotension

Patients should be advised that they may develop orthostatic hypotension with or without symptoms such as dizziness, nausea, syncope, and sometimes sweating. Hypotension and/or orthostatic symptoms may occur more frequently during initial therapy or with an increase in dose at any time (cases have been seen after weeks of treatment). Accordingly, patients should be cautioned against standing up rapidly after sitting or lying down, especially if they have been doing so for prolonged periods, and especially, at the initiation of treatment with AZILECT [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Dyskinesia

Advise patients taking AZILECT as adjunct to levodopa that there is a possibility of dyskinesia or increased dyskinesia [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Hallucinations / Psychotic-Like Behavior

Inform patients that hallucinations or other manifestations of psychotic-like behavior can occur when taking AZILECT. Advise patients that, if they have a major psychotic disorder, that AZILECT should not ordinarily be used because of the risk of exacerbating the psychosis. Patients with a major psychotic disorder should also be aware that many treatments for psychosis may decrease the effectiveness of AZILECT [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

Impulse Control/Compulsive Behaviors

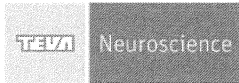
Advise patients that they may experience intense urges to gamble, increased sexual urges, other intense urges, and the inability to control these urges while taking one or more of the medications that increase central dopaminergic tone and that are generally used for the treatment of Parkinson's disease (including AZILECT). Although it is not proven that the medications caused these events, these urges were reported to have stopped in some cases when the dose was reduced or the medication was stopped. Prescribers should ask patients about the development of new or increased gambling urges, sexual urges, or other urges while being treated with AZILECT. Patients should inform their physician if they experience new or increased gambling urges, increased sexual urges, or other intense urges while taking AZILECT. Physicians should consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges while taking AZILECT [see *Warnings and Precautions 5.9*].

Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion

Tell patients to contact their healthcare provider if they wish to discontinue AZILECT [*see Warnings and Precautions (5.10)*].

Missing Dose

Instruct patients to take AZILECT as prescribed. If a dose is missed, the patient should not double-up the dose of AZILECT. The next dose should be taken at the usual time on the following day.



Marketed by: TEVA Neuroscience, Inc., Overland Park, KS 66211

Distributed by: TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., North Wales, PA 19454

添付文書のハイライト

以下のハイライトには、AZILECT®を安全かつ有効に使用する上で必要な情報が全て記載されているわけではない。AZILECTの添付文書を参照すること。

AZILECT (ラサギリンメシル酸塩) 錠剤

米国での初回承認：2006年

最近の主な変更点

- 効能・効果 (1) 2014年5月
- 用法・用量 (2.1) 2014年5月
- 警告及び使用上の注意 (5.2, 5.3, 5.6, 5.8, 5.9) 2014年5月

効能・効果

AZILECTはモノアミンオキシダーゼ (MAO) -B 阻害薬 (MAOI) であり、パーキンソン病の治療を適応とする (1)。

用法・用量

- 単剤療法：AZILECT 1 mg 1 日 1 回 (2.1)
- レボドパ非併用療法：AZILECT 1 mg 1 日 1 回 (2.1)
- レボドパ併用療法：AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回。十分な臨床効果が得られるよう、必要に応じて1日1mgまで増量する。(2.1)
- シプロフロキサシン又は他のCYP1A2阻害薬を服用中の患者：AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回 (2.2, 5.4)
- 軽度の肝機能障害のある患者：AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回。AZILECTは中等度又は重度の肝機能障害のある患者には投与しないこと (2.3, 5.5)。

剤形及び含量

- AZILECT 0.5 mg 錠 (ラサギリンとして0.5 mgに相当するラサギリンメシル酸塩を有効成分として含有) (3)
- AZILECT 1 mg 錠 (ラサギリンとして1 mgに相当するラサギリンメシル酸塩を有効成分として含有) (3)

禁忌

メペリジン、トラマドール、メサドン、及びプロポキシフェン、デキストロメトルファン、セントジョーンズワート、シクロペンザプリン、又はその他 (選択的又は非選択的) MAO 阻害薬との併用 (4)

警告及び使用上の注意

- 推奨用量で高血圧があらわれることがある (重度の高血圧症候群を含む) (5.1)。

- 抗うつ薬との併用でセロトニン症候群があらわれることがある (5.2)。
- 日常生活動作中の睡眠、日中の眠気、及び傾眠があらわれることがある (5.3)。
- 低血圧、特に起立性低血圧があらわれることがある (5.6)。
- ジスキネジアを引き起こす、又は悪化させることがある。レボドパを減量することにより、この副作用を低減又は排除できる場合がある (5.7)。
- 幻覚及び精神病様の行動があらわれることがある (5.8)。
- 衝動制御/強迫行動があらわれることがある (5.9)。
- 離脱後の緊急異常高熱及び錯乱があらわれることがある (5.10)。
- 黒色腫リスクの増加：定期的に患者を観察する (5.11)。

副作用

最も発現頻度の高い副作用 (プラセボより発現率が3%以上高い)：

- 単剤療法：インフルエンザ症候群、関節痛、うつ病、及び消化不良 (6.1)
- レボドパ非併用療法：末梢性浮腫、転倒、関節痛、咳嗽、及び不眠症 (6.1)
- レボドパ併用療法：ジスキネジア、事故による外傷、体重減少、起立性低血圧、嘔吐、食欲不振、関節痛、腹痛、悪心、便秘、口内乾燥、発疹、異常な夢、転倒、腱鞘炎 (6.1)

副作用が疑われる場合は、TEVA 社 (1-800-221-4026) 又は FDA (1-800-FDA-1088、www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

薬物相互作用

- メペリジン：セロトニン症候群のリスク (4, 7.1)
- デキストロメトルファン：精神病又は奇異な行動のリスク (4, 7.2)
- MAO 阻害薬：非選択的 MAO 阻害及び高血圧クリーゼのリスク (4, 7.3)

特別な患者集団への投与

- 妊娠：動物データによると胎児に害を与えるおそれがある。胎児への潜在的有益性が潜在的リスクを上回る価値があると判断されない限り、AZILECT は使用しないこと (8.1)。

患者への情報提供については17項を参照すること。

改訂：2014年5月

添付文書 (全文)：目次*

- 効能・効果
- 用法・用量
 - 一般的な推奨用法・用量
 - シプロフロキサシン又は他のCYP1A2阻害薬を服用中の患者
 - 肝機能障害のある患者
- 剤形及び含量
- 禁忌
- 警告及び使用上の注意
 - 高血圧
 - セロトニン症候群
 - 日常生活動作中の睡眠及び傾眠
 - シプロフロキサシン又は他のCYP1A2阻害薬
 - 肝機能障害
 - 低血圧/起立性低血圧
 - ジスキネジア
 - 幻覚/精神病様の行動
 - 衝動制御/強迫行動
 - 離脱後の緊急異常高熱及び錯乱
 - 黒色腫
- 副作用
 - 臨床試験成績
- 薬物相互作用
 - メペリジン
 - デキストロメトルファン
 - MAO 阻害薬
 - 交感神経作用薬
 - 抗うつ薬
 - シプロフロキサシン又は他のCYP1A2阻害薬
 - チラミン/ラサギリンの相互作用
- 7.8 ドパミン拮抗薬
- 特別な患者集団への投与
 - 妊娠
 - 授乳婦
 - 小児への投与
 - 高齢者への投与
 - 肝機能障害
 - 腎機能障害
- 薬物乱用及び薬物依存
 - 規制薬物
 - 乱用
 - 依存
- 過量投与
- 組成・性状
- 臨床薬理
 - 作用機序
 - 薬力学
 - 薬物動態
- 非臨床毒性
 - 発がん性、変異原性、受胎能障害
- 臨床試験
 - AZILECT による単剤療法
 - AZILECT による併用療法
- 供給/保管及び取り扱い方法
- 患者への情報提供

*添付文書から省略された項は掲載していない。

1. 効能・効果

AZILECT (ラサギリン錠) はパーキンソン病 (PD) の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 一般的な推奨用法・用量

レボドパを服用していない患者を対象に、単剤療法、又は併用療法として AZILECT が処方された場合は、推奨用量である 1 mg の AZILECT を 1 日 1 回、経口投与で開始することができる。

レボドパ服用中の患者では、他の PD 薬 (例 ドパミン作動薬、アマンタジン、抗コリン薬) の使用の有無に関わらず、AZILECT の推奨初回用量は 0.5 mg、1 日 1 回である。患者が 1 日 0.5 mg 用量に忍容性を示し十分な臨床効果が達成されない場合は、用量を 1 mg、1 日 1 回にまで増量してもよい。AZILECT をレボドパと併用するのであれば、患者の状況に応じてレボドパを減量することを検討してもよい。

高血圧のリスクがあるため、AZILECT は推奨用量を超えて投与しないこと [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

2.2 シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬を服用中の患者

シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬を併用服用している患者では、AZILECT の用量として 0.5 mg、1 日 1 回を超えないこと [警告及び使用上の注意 (5.4)、薬物相互作用 (7.6)、並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。

2.3 肝機能障害のある患者

軽度の肝機能障害のある患者では、AZILECT の用量として 0.5 mg、1 日 1 回を超えないこと。AZILECT を中等度又は重度の肝機能障害のある患者には投与しないこと [警告及び使用上の注意 (5.5)、特別な患者集団への投与 (8.6)、並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。

3. 剤形及び含量

AZILECT 0.5 mg 錠: 白色～ほとんど白色の、円形、扁平の斜角のある錠剤であり、片側に「GIL 0.5」と刻印され、反対側は無地となっている。有効成分として、ラサギリンとして 0.5 mg に相当するラサギリンメシル酸塩を含有する。

AZILECT 1 mg 錠: 白色～ほとんど白色の、円形、扁平の斜角のある錠剤であり、片側に「GIL 1」と刻印され、反対側は無地となっている。有効成分として、ラサギリンとして 1 mg に相当するラサギリンメシル酸塩を含有する。

4. 禁忌

セロトニン症候群のリスクがあるため、AZILECT とメペリジン、トラマドール、メサドン、プロポキシフェン、及び他の選択的 MAO-B 阻害薬を含む MAO 阻害薬 (MAOI) との併用は禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。AZILECT の中止からこれらの薬剤の投与開始までに、少なくとも 14 日間を経過させるべきである。

AZILECT とセントジョーンズワート及びシクロベンザプリンの併用は禁忌である。

精神病の症状発現又は奇異な行動のリスクがあるため、AZILECT とデキストロメトルファンとの併用は禁忌である。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 高血圧

AZILECT による治療中に高血圧の悪化が起きるおそれがある。血圧上昇が続くようであれば、薬剤の調節が必要となる場合がある。AZILECT 投与開始後に高血圧の新たな発症又はコントロール不十分な高血圧がないか、患者を観察すること。

試験 3 では、レボドパと AZILECT (1 mg/日) の併用により著しい血圧上昇の発現率が上昇 (収縮期 >180 mmHg 又は拡張期 >100 mmHg) し、発現率はプラセボでの 3% に対して 4% となった [副作用 (6.1) を参照]。

レボドパ併用療法で使用した場合 (試験 3 及び 4)、ベースラインからの著しい増加 (例 収縮期 >30 mmHg 又は拡張期 >20 mmHg) を伴う治療後高血圧 (例 収縮期 >180 mmHg 又は拡張期 >100 mmHg) を発現するリスクは、プラセボ (1%) と比較して AZILECT (2%) の方が高かった。

AZILECT による推奨用量での治療中には、食事性チラミンの制限は必要とされない。しかしながら、AZILECT を服用中の患者では、たとえ推奨用量であっても、チラミンに対する感受性亢進により、非常に多量 (すなわち 150 mg 超) のチラミンを含む特定の食事が、チラミンとの相互作用により (高血圧切迫症、高血圧クライゼ、又は高血圧緊急症と呼ばれる種々の臨床症候群を含む) 重度の高血圧を引き起こす可能性がある。高血圧切迫症、高血圧クライゼ、又は高血圧緊急症と呼ばれる種々の臨床症候群を含め、血圧が著しく上昇する可能性があるため、AZILECT を推奨用量で服用中の患者には、チラミンを非常に大量に含む食事は避けるよう指導すること。AZILECT は MAO-B の選択的阻害薬であり、推奨用量は 1 日 0.5 mg 又は 1 mg である。MAO-B 阻害に対する選択性は、推奨 1 日量を超えて用量を徐々に増加させるに従い用量依存的に減少する。

5.2 セロトニン症候群

抗うつ薬 (例 選択的セロトニン再取り込み阻害薬-SSRI、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬-SNRI、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トリアゾロピリジン抗うつ薬) 及び非選択的 MAOI (例 フェネルジン、トラニルシプロミン) 又はセレギリン (Eldepryl) 及びラサギリン (AZILECT) 等の選択的 MAO-B 阻害薬との併用で、セロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群はまた、AZILECT とメペリジン、トラマドール、メサドン、又はプロポキシフェンの併用でも報告されている。AZILECT と、メペリジン、トラマドール、メサドン、プロポキシフェン、及び他の選択的 MAO-B 阻害薬を含む MAO 阻害薬 (MAOI)

との併用は禁忌である [禁忌 (4) 及び薬物相互作用 (7.1、7.2、7.3) を参照]。

市販後調査期間中に、AZILECT と抗うつ薬を併用投与した患者で、生命を脅かすおそれのあるセロトニン症候群が報告されている。AZILECT と多くの種類がある抗うつ薬のうちの 1 つ (例 SSRI、SNRI、トリアゾロピリジン、三環系又は四環系抗うつ薬) との併用は推奨されない [薬物相互作用 (7.5) を参照]。

セロトニン症候群の症状には、行動的及び認知的／精神状態の変化 (例 錯乱、軽躁、幻覚、激越、譫妄、頭痛、及び昏睡)、自律神経への影響 (例 失神、戦慄、発汗、高熱／高体温、高血圧、頻脈、悪心、下痢)、身体的影響 (例 筋固縮、ミオクローヌス、筋攣縮、クローヌスを伴う反射亢進、及び振戦) があつた。セロトニン症候群は死亡に至る場合がある。

AZILECT の臨床試験では、AZILECT とフルオキセチン又はフルボキサミンの併用は禁止されており、AZILECT と抗うつ薬との薬物相互作用の可能性は系統的には検討されていない。少数の AZILECT 投与患者が抗うつ薬 (三環系 n=115 ; SSRI n=141) に併用曝露したものの、用量及び被験者数のいずれの点からも、本曝露はこれらの薬剤の併用による有害反応の可能性を否定するのに十分ではなかった。AZILECT の中止から SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、又はトリアゾロピリジン系抗うつ薬の投与開始までに、少なくとも 14 日間を経過させるべきである。ある特定の抗うつ薬 (例 フルオキセチン及びその活性代謝物) では半減期が長い場合、フルオキセチンの中止から AZILECT の投与開始までに少なくとも 5 週間 (場合によってはさらに長く。特にフルオキセチンが長期及び／又は高用量投与されている場合) を経過させること [薬物相互作用 (7.5) を参照]。

5.3 日常生活動作中の睡眠及び傾眠

日常生活動作中の睡眠は、患者にそのような既往がなくとも、既存の傾眠を背景として常に起こることが報告されている。よって、ドパミン作動性薬剤による治療開始後にこのような事象のいくつかがよく発現することから、処方者は、嗜眠状態又は眠気の有無について患者を観察すること。処方者はまた、特定の動作中に起きる嗜眠状態又は眠気について患者が疑いをもつまで、嗜眠状態又は眠気を認識しない場合があることにも留意しなければならない。

AZILECT 及び他のドパミン作動性薬剤を投与した患者で、自動車の運転を含む、日常生活動作中の睡眠例が報告されており、中には事故に至った例もあつた。報告された患者の多くが、他のドパミン作動性薬剤と AZILECT との併用中に傾眠が発現したことを報告したが、その中には過度の嗜眠状態といった前兆は何も感じることなく、事象が起きる直前には自分は覚醒していたと思っていた者もいた。これらの事象のいくつかは、治療開始後 1 年を超えてから報告された。

試験 3 では、傾眠は AZILECT 投与中の患者でよくみられ、プラセボ投与中の個々の患者より AZILECT 投与中のパーキンソン病患者で高頻度に認められた (プラセボ 4% に対し AZILECT 6%) [副作用 (6.1) を参照]。

AZILECT の投与開始前には、患者に対し、嗜眠状態になる可能性について指導し、鎮静薬の併用、睡眠障害の存在、及びラサギリンの血漿中濃度を上昇させる併用薬 (例 シプロフロキサシン) 等、AZILECT のリスクを増加させる可能性のある要因について特に確認すること [薬物相互作用 (7.6) を参照]。著しい日中の眠気又は積極的な関与を必要とする動作中 (例 自動車の運転、会話、食事) の睡眠の症状が発現した場合には、AZILECT の投与は中止すること。このような患者に対し AZILECT の投与を継続するという判断をした場合は、患者に、運転やその他危険を伴う活動を控えるよう指導すること。用量を減量することにより日常生活動作中の睡眠の症状発現が排除できるかどうかは、情報が不十分であり確立されていない。

5.4 シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬

シプロフロキサシン及び他の CYP1A2 阻害薬を併用している患者では、ラサギリンの血漿中濃度が最大で2倍上昇することがある。シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬を併用している患者に対しては、AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回の用量を超えて投与しないこと [用法・用量 (2.2)、薬物相互作用 (7.6)、及び臨床薬理 (12.3) を参照]。

5.5 肝機能障害

肝機能障害のある患者では、ラサギリンの血漿中濃度が上昇することがある。軽度の肝機能障害のある患者へは AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回の用量で投与すること。AZILECT は中等度又は重度の肝機能障害のある患者には投与しないこと [用法・用量 (2.3) 及び臨床薬理 (12.3) を参照]。

5.6 低血圧／起立性低血圧

試験 3 では、立位での収縮期血圧低下 (≥ 30 mmHg) 又は拡張期血圧低下 (≥ 20 mmHg) による起立性低血圧の発現率は、プラセボの 9% に対し AZILECT (1 mg/日) では 13% であった [副作用 (6.1) を参照]。

1 mg 用量では、起立性低血圧の発現頻度は (試験中のいずれの時点でも)、軽度から中等度の収縮期血圧低下 (≥ 20 mmHg) については、プラセボの 33% に対し AZILECT では約 44%、軽度から中等度の拡張期血圧低下 (≥ 10 mmHg) については、プラセボの 33% に対し AZILECT では 40%、重度の収縮期血圧低下 (≥ 40 mmHg) については、プラセボの 3% に対し AZILECT では 7%、重度の拡張期血圧低下 (≥ 20 mmHg) については、プラセボの 6% に対し AZILECT では 9% であった。収縮期及び拡張期血圧のいずれについても、より低い用量である 1 日 0.5 mg でも、また軽度から中等度、又は重度の起立性低血圧を有する個々の患者でも、これらの異常のうちいくつかのリスクが増加した。

レボドパを併用服用していない患者を対象とした療法として AZILECT を投与した試験 2 では、AZILECT 1 mg を服用中の患者で 5 例 (3.1%)、プラセボを服用中の患者で 1 例 (0.6%) の起立性低血圧が報告された [副作用 (6.1) を参照]。

臨床試験データはさらに、起立性低血圧は AZILECT 投与開始後の最初の 2 カ月間で最も発現頻度が高く、経時的に減少する傾向があることを示唆している。

AZILECT の投与患者の中には、立位とは関係なく仰臥位で血圧の著しい低下に関する軽度のリスク増加があった患者もいる。

ベースラインからの著しい低下 (例 収縮期 >30 mmHg 又は拡張期 >20 mmHg) を伴う治療後低血圧 (例 収縮期 <90 mmHg 又は拡張期 <50 mmHg) のリスクは、プラセボ (1.3%) と比較すると AZILECT 1 mg (3.2%) で高くなった。

単剤療法としての AZILECT 1 mg/日投与に関連した、血圧低下又は起立性低血圧の明らかなリスク上昇は認められなかった。

レボドパ併用下で使用した場合、起立性低血圧が、AZILECT 0.5 mg を投与した患者の約 6% で、AZILECT 1 mg を投与した患者の約 9% で、プラセボを投与した患者の約 3% で、副作用として報告された。起立性低血圧により投与中止及び臨床試験への参加中止に至った患者は、AZILECT 1 mg/日の投与患者では 1 例 (0.7%)、AZILECT 0.5 mg/日の投与患者及びプラセボ投与患者では 0 例であった。

5.7 ジスキネジア

レボドパと併用療法下、本剤を使用した場合、ジスキネジアの発現又はドパミン作動性の副作用増強、及び既存のジスキネジアを悪化させることがある。試験 3 では、ジスキネジアの発現率は、レボドパ併用療法薬として 0.5 mg 又は 1 mg の AZILECT を投与した患者では 18%、レボドパ併用療法薬としてプラセボを投与した患者では 10% であった。レボドパの用量を減量することにより、この副作用は軽減される場合がある [副作用 (6.1) を参照]。

5.8 幻覚／精神病様の行動

単剤療法試験 (試験 1) では、有害事象として報告された幻覚の発現率は、AZILECT 1 mg 投与患者で 1.3%、プラセボ投与患者で 0.7% であった。試験 1 では、有害事象として報告され、投与中止及び臨床試験への参加中止に至った幻覚の発現率は、AZILECT 1 mg 投与患者で 1.3%、プラセボ投与患者で 0% であった。

レボドパ非併用の療法として検討した場合 (試験 2)、副作用として幻覚が報告されたのは、AZILECT 1 mg/日投与患者で 1.2%、プラセボ投与患者で 1.8% であった。投与中止及び臨床試験への参加中止に至った幻覚が発現したのは、AZILECT 1 mg/日投与患者で 0.6%、プラセボ投与患者では 0% であった。

レボドパ併用療法時として検討した場合 (試験 3)、幻覚の発現率は、AZILECT 0.5 mg/日投与患者で約 5%、AZILECT 1 mg/日投与患者で約 4%、プラセボ投与患者で約 3% であった。投与中止及び臨床試験への参加中止に至った幻覚の発現率は、AZILECT 0.5 mg/日投与患者及び AZILECT 1 mg/日投与患者で約 1%、プラセボ投与患者で 0% であった [副作用 (6.1) を参照]。

市販後における報告では、AZILECT 投与期間中、AZILECT 投与開始後、又は AZILECT の増量後に、患者に精神病様の行動を含む精神状態変化及び行動変化の新たな発現又は悪化 (重度となることもある) が起こる可能性があることが示されている。パーキンソン病の症状改善のために処方されるその他の薬剤も、思考及び行動に対して同様の影響を与える可能性がある。この異常思考及び異常行動は、妄想様観念、妄想、幻覚、錯乱、精神病様の行動、失見当識、攻撃的行動、激越、及び譫妄を含む、種々の症状のうち 1 つ以上からなることがある。

患者には、幻覚が起こる可能性があることを説明し、万が一幻覚が発現した場合は、直ちに担当の医療専門家に報告するよう指導すること。

重い精神障害を有する患者には、中枢神経系におけるドパミン作動性緊張の増加に伴う精神症状の悪化のリスクがあるため、通常、AZILECT を投与しないこと。また、精神症状に対する多くの中枢神経系におけるドパミン作動性緊張を減少させる治療は、AZILECT の有効性を減弱させる可能性がある〔薬物相互作用 (7.8) を参照〕。

AZILECT 服用中に患者に幻覚又は精神病様の行動が発現した場合は、減量又は投与中止を考慮すること。

5.9 衝動制御／強迫行動

症例報告から、中枢神経系におけるドパミン作動性緊張を増加させ、一般にパーキンソン病の治療に使われる、AZILECT を含む1つ以上の薬剤の服用中に、患者に、強いギャンブル衝動、性的衝動の増加、浪費したいという強い衝動、暴食、及び／又はその他強い衝動、さらにはこれらの衝動をコントロールできないことが起きる可能性があることが示唆される。全症例ではないが場合によっては、用量を減量するか又は投与を中止するとこれらの衝動が収まることが報告されている。これらの行動が異常であると患者が認識していない場合があるため、AZILECT 投与期間中は処方者から患者又は患者の介護者に対して、ギャンブル衝動が新たに起きたもしくは強くなった、性的衝動、コントロールできない浪費、又はその他の衝動が発現したかどうか、具体的に質問することが重要である。AZILECT 服用中に患者に上記の衝動が発現した場合は、用量減量又は投与中止を考慮すること。

5.10 離脱後の緊急異常高熱及び錯乱

(体温上昇、筋固縮、意識変容、及び自律神経不安定を特徴とする) 悪性症候群と類似した、他に明らかな病因が見当たらない症候群が、急激な減量、投与中止、又は中枢神経系におけるドパミン作動性緊張を増加させる薬剤の変更に関連して報告されている。

5.11 黒色腫

疫学調査では、パーキンソン病患者は一般集団より黒色腫が発現するリスクが高い(2～約6倍)ことが示された。認められたリスク増加がパーキンソン病によるものか、又はパーキンソン病治療に使われた薬剤等、その他の要因によるものかは不明である。

上述の理由から、患者及び介護者には黒色腫について頻回にかつ定期的に観察するよう指導すること。理想的には、適格者(例 皮膚科医)による定期的な皮膚検査を実施すること。

6. 副作用

下記の副作用については、本添付文書の警告及び使用上の注意の項に、より詳細に記載する。

- 高血圧〔警告及び使用上の注意 (5.1) を参照〕
- セロトニン症候群〔警告及び使用上の注意 (5.2) を参照〕
- 日常生活動作中の睡眠及び傾眠〔警告及び使用上の注意 (5.3) を参照〕
- 低血圧／起立性低血圧〔警告及び使用上の注意 (5.6) を参照〕
- ジスキネジア〔警告及び使用上の注意 (5.7) を参照〕
- 幻覚／精神病様の行動〔警告及び使用上の注意 (5.8) を参照〕
- 衝動制御／強迫行動〔警告及び使用上の注意 (5.9) を参照〕
- 離脱後の緊急異常高熱及び錯乱〔警告及び使用上の注意 (5.10) を参照〕

- ・ 黒色腫 [警告及び使用上の注意 (5.11) を参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験で得られた副作用の発現率と直接比較することは不可能であり、臨床現場における副作用の発現率を反映するものではない可能性もある。

AZILECT の臨床開発中に、パーキンソン病患者に対し、早期単剤療法（試験 1）及び併用療法（試験 2、試験 3、試験 4）として AZILECT を投与した。これらの試験の患者集団は異なるため、AZILECT 投与期間中のドパミン作動薬又はレボドパの使用の点からだけでなく、疾患の重症度及び持続期間の点からも、各試験別に副作用を提示した。

AZILECT による単剤療法

試験 1 では、プラセボ投与患者 151 例の約 2%に対し、AZILECT 投与患者 149 例の約 5%で、副作用により投与を中止した。

2 例以上の患者で投与中止に至った副作用は、幻覚のみであった。

試験 1 で最もよくみられた副作用（AZILECT 投与患者における発現率がプラセボ投与患者における発現率より 3%以上高い）には、インフルエンザ症候群、関節痛、うつ病、及び消化不良があった。表 1 に、試験 1 で単剤療法として AZILECT を投与した患者の 2%以上で発現し、プラセボ群よりも数値的に頻度が高かった副作用を記載する。

表 1: 試験 1 における副作用*

	AZILECT 1 mg (N=149)	プラセボ (N=151)
	患者の割合%	患者の割合%
頭痛	14	12
関節痛	7	4
消化不良	7	4
うつ病	5	2
転倒	5	3
インフルエンザ症候群	5	1
結膜炎	3	1
発熱	3	1
胃腸炎	3	1
鼻炎	3	1
関節炎	2	1
斑状出血	2	0
倦怠感	2	0
頸部痛	2	0
感覚異常	2	1

	AZILECT 1 mg (N=149)	プラセボ (N=151)
回転性めまい	2	1

*発現率が AZILECT 1 mg 群では 2%以上でプラセボ群より数値的に頻度が高かった副作用
年齢又は性別に基づく安全性プロファイルに意味のある差はなかった。

AZILECT による併用療法

AZILECT はレボドパ非併用の併用療法（試験 2）として、又はレボドパ併用療法として検討され、さらにドパミン作動薬、カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬、抗コリン薬、又はアマンタジンも服用している患者も存在した（試験 3 及び試験 4）。

試験 2 では、プラセボ投与患者 164 例の約 4%に対し AZILECT 投与患者 162 例の約 8%が、副作用により投与を中止した。

2 例以上の患者で投与中止に至った副作用は、悪心及び浮動性めまいであった。

試験 2 で最もよくみられた副作用（AZILECT 投与患者における発現率がプラセボ投与患者における発現率より 3%以上高い）には、末梢性浮腫、転倒、関節痛、咳嗽、及び不眠症があった。表 2 に、試験 2 でレボドパとの併用のない併用療法として AZILECT を投与した患者の 2%以上で発現し、プラセボ群よりも数値的に頻度が高かった副作用を記載する。

表 2: 試験 2 における副作用*

	AZILECT 1 mg (N=162)	プラセボ (N=164)
	患者の割合%	患者の割合%
浮動性めまい	7	6
末梢性浮腫	7	4
頭痛	6	4
悪心	6	4
転倒	6	1
関節痛	5	2
背部痛	4	3
咳嗽	4	1
不眠症	4	1
上気道感染	4	2
起立性低血圧	3	1

*発現率が AZILECT 1 mg 群では 2%以上でプラセボ群より数値的に頻度が高かった副作用

年齢又は性別に基づく安全性プロファイルに意味のある差はなかった。

試験3の有害事象報告は試験4の有害事象報告よりも信頼性が高いと考えられた。したがって、試験3からの有害事象データのみを下記に示す。

試験3では、プラセボ投与患者159例の約6%に対し、AZILECT 0.5 mg/日投与患者164例の約9%、またAZILECT 1 mg/日投与患者149例の約7%で、副作用により投与を中止した。2例以上のAZILECT投与患者で投与中止に至った副作用は、下痢、体重減少、幻覚、及び発疹であった。

試験3で最もよくみられた副作用(AZILECT投与患者における発現率がプラセボ投与患者における発現率より3%以上高い)には、ジスキネジア、事故による外傷、体重減少、起立性低血圧、嘔吐、食欲不振、関節痛、腹痛、悪心、便秘、口内乾燥、発疹、異常な夢、転倒、及び腱鞘炎があった。

表3に、試験3でAZILECT 1 mg/日投与患者の2%以上で発現し、プラセボ群よりも数値的に頻度が高かった副作用を記載する。

表3: 試験3における副作用*

	AZILECT 1 mg (N=149)	AZILECT 0.5 mg (N=164)	プラセボ (N=159)
	患者の割合%	患者の割合%	患者の割合%
ジスキネジア	18	18	10
事故による外傷	12	8	5
悪心	12	10	8
頭痛	11	8	10
転倒	11	12	8
体重減少	9	2	3
便秘	9	4	5
起立性低血圧	9	6	3
関節痛	8	6	4
嘔吐	7	4	1
口内乾燥	6	2	3
発疹	6	3	3
傾眠	6	4	4
腹痛	5	2	1
食欲不振	5	2	1
下痢	5	7	4
斑状出血	5	2	3
消化不良	5	4	4
感覚異常	5	2	3

	AZILECT 1 mg (N=149)	AZILECT 0.5 mg (N=164)	プラセボ (N=159)
	患者の割合%	患者の割合%	患者の割合%
異常な夢	4	1	1
幻覚	4	5	3
運動失調	3	6	1
呼吸困難	3	5	2
感染	3	2	2
頸部痛	3	1	1
発汗	3	2	1
腱鞘炎	3	1	0
ジストニア	3	2	1
歯肉炎	2	1	1
出血	2	1	1
ヘルニア	2	1	1
無力症	2	2	1

*発現率が AZILECT 1 mg 群では 2%以上でプラセボ群より数値的に頻度が高かった副作用

体重減少、起立性低血圧、及び口内乾燥を含め、よくみられた副作用のうちいくつかは、用量依存性であったと考えられる。

年齢又は性別に基づく安全性プロファイルに意味のある差はなかった。

パーキンソン病に関する全ての第 II/III 相臨床試験中の長期安全性プロファイルは、短期間の曝露で認めたものと同様であった。

7. 薬物相互作用

7.1 メペリジン

メペリジン（例 Demerol 及び他のブランド薬）及び選択的 MAO-B 阻害薬を含む MAO 阻害薬との併用が、重篤、時に致死的な反応を誘発した [禁忌 (4) を参照]。

7.2 デキストロメトルファン

臨床試験では AZILECT とデキストロメトルファンの併用は禁止していた。MAO 阻害薬とデキストロメトルファンの併用により、精神症状又は奇異な行動のような症状が短時間発現したことが報告されている。したがって、AZILECT の MAO 阻害活性を考慮し、デキストロメトルファンと AZILECT の併用は禁忌である [禁忌 (4) を参照]。

7.3 MAO 阻害薬

高血圧クリーゼに至ることもある非選択的 MAO 阻害のリスクが増加するため、AZILECT と他の MAO 阻害薬の併用は禁忌である [禁忌 (4) を参照]。

7.4 交感神経作用薬

臨床試験では AZILECT と交感神経作用薬の併用は禁止していた。交感神経作用薬及び非選択的 MAO 阻害薬の投与後に重度の高血圧反応がみられた。推奨用量の AZILECT 及び交感神経作用薬を服用中の患者で、高血圧クリーゼの報告があった。推奨用量の AZILECT 及び交感神経作用薬を含有する点眼薬を投与中の患者で、重度の高血圧の報告があった。

AZILECT は選択的 MAOI であるため、交感神経作用薬との併用による高血圧反応は通常起こらないとされている。しかしながら、鼻腔うっ血除去薬、経口うっ血除去薬、点眼うっ血除去薬、及び風邪薬を含む、全ての交感神経作用薬について、推奨用量の AZILECT と併用する際には慎重に投与すること。

7.5 抗うつ薬

AZILECT と、多くの種類がある抗うつ薬のうちの 1 つ（例 SSRI、SNRI、トリアゾロピリジン、三環系又は四環系抗うつ薬）との併用は推奨されない [警告及び使用上の注意 (5.2) 並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。AZILECT と MAO 阻害薬の併用は禁忌である [禁忌 (4) を参照]。

7.6 シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬

シプロフロキサシン及び他の CYP1A2 阻害薬を併用している患者では、ラサギリンの血漿中濃度が最大で 2 倍上昇することがある。この結果、有害事象が増加する可能性がある。シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬を併用している患者に対しては、AZILECT 0.5 mg 1 日 1 回の用量を超えて投与しないこと [警告及び使用上の注意 (5.4) 並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。

7.7 チラミン/ラサギリンの相互作用

消化管及び肝臓中の MAO（主に A 型）は、未変化のまま吸収された場合、高血圧切迫症、高血圧クリーゼ、又は高血圧緊急症と呼ばれる臨床症候群を含む、高血圧を伴うチラミン反応の原因となる外因性アミン（例 チラミン）に対して防御する。大量の外因性アミンを含む食事及び薬剤（例 発酵チーズ、ニシン、一般用医薬品の鎮咳薬/風邪薬）は、ノルエピネフリンの放出を引き起こすため、全身血圧の上昇につながることもある。

チラミン負荷試験の結果から、ラサギリンは推奨用量では MAO-B に対して選択的であり、食事によるチラミン摂取を制限することなく使用することができる。しかしながら、ある特定の食事では非常に大量（すなわち 150 mg 以上）のチラミンを含むことがあり、チラミンに対する感受性が増加している場合には、AZILECT 服用中の個々の患者で高血圧反応が発現する可能性がある。MAO-B 阻害選択性は、推奨 1 日量を超えて用量を徐々に増加させるに従い用量依存的に低下する。

AZILECT を 1 日 1 mg 投与した臨床試験において、殆どの患者で食事によるチラミン摂取は制限されていなかったが、高血圧クリーゼの症例は認められなかった。

市販後における報告では、AZILECT を推奨用量で服用中に、量は不明であるがチラミンが豊富な食事を摂取した患者で、血圧の著しい上昇（まれな高血圧クリーゼ発現例を含む）が報告された。AZILECT を推奨用量で服用中の患者には、チラミンを非常に大量に含む食事は避けるよう指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

7.8 ドパミン拮抗薬

抗精神病薬又はメトクロプラミド等のドパミン拮抗薬が、AZILECT の有効性を減弱させる可能性がある。

8. 特別な患者集団への投与

8.1. 妊娠

妊娠カテゴリー C

妊婦を対象としたラサギリンによる適切かつ十分に管理された比較対照試験は行われていない。妊娠中は、胎児への潜在的有益性が潜在的リスクを上回る価値があると判断された場合に限り、AZILECT を使用すること。

妊娠ラットを対象とした交配/受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験において、3 mg/kg/日まで [ヒトにおける最大推奨用量 (MRHD、1 mg/日) での血漿中曝露量 (AUC) の約 30 倍] の経口投与では胚・胎児発生に対する影響はみられなかった

器官形成期を通して 36 mg/kg/日までのラサギリンを経口投与した妊娠ウサギでは、発生毒性は認められなかった。検査した中の最高用量では、血漿 AUC は MRHD でのヒトにおける血漿 AUC の約 800 倍となった。

妊娠期間中及び授乳期間中にラサギリンを経口投与（0.1、0.3、1 mg/kg/日）した妊娠ラットでは、出生児の生存期間が短くなり、出生児の体重も 0.3 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日減少した（ヒトにおける MRHD での血漿 AUC の 10 及び 16 倍）。影響を与えなかった用量（0.1 mg/kg）での血漿データはないが、当該用量は mg/m² ベースでの MRHD と同様である。ラサギリンが身体及び行動の発達に与える影響は本試験では十分に評価されなかった。

ラサギリンはレボドパ／カルビドパに対する併用療法として投与することができる。器官形成期を通してラサギリン（0.1、0.3、1 mg/kg/日）及びレボドパ／カルビドパ（80/20 mg/kg/日）を経口投与（単独投与及び併用投与）した妊娠ラットでは、ラサギリンとレボドパ／カルビドパ 1/80/20 mg/kg/日の併用投与 [MRHD でのヒトにおけるラサギリン血漿 AUC の約 8 倍であり、これは mg/m² ベースでのレボドパ／カルビドパ（800/200 mg/日）の MRHD と同様であった] を行ったラットの胎仔で波状肋骨の発現率が上昇した。器官形成期を通してラサギリンを経口で単独投与（3 mg/kg）又はレボドパ／カルビドパを併用投与（ラサギリン：0.1、0.6、1.2 mg/kg、レボドパ／カルビドパ：80/20 mg/kg/日）した妊娠ウサギでは、0.6、1.2 mg/kg/日のラサギリンをレボドパ／カルビドパと併用投与（MRHD でのヒトにおけるラサギリン血漿 AUC の、それぞれ約 7、13 倍）した場合に、胚・胎児の死亡の増加を認めた。レボドパ／カルビドパ単剤（mg/m² ベースでの MRHD と同様）の場合は、心血管系異常が増加した。さらにラサギリン（全ての用量で；MRHD でのヒトにおけるラサギリン血漿 AUC の 1～13 倍）とレボドパ／カルビドパを併用した場合は、より大幅な心血管系異常の増加を認めた。

8.3. 授乳婦

ラットでは、ラサギリンはプロラクチン分泌を阻害することが示されており、ヒトでの乳汁分泌も阻害される可能性がある。

本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。多くの薬物がヒト母乳中に移行するため、AZILECT を授乳婦に投与する場合は注意が必要である。

8.4. 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

臨床試験に参加した患者の約半数が 65 歳以上であった。高齢患者と非高齢患者の安全性プロファイルに意味のある差はなかった。

8.6 肝機能障害

軽度（最大 2 倍、Child-Pugh 分類で 5～6）、中等度（最大 7 倍、Child-Pugh 分類で 7～9）、及び重度（Child-Pugh 分類で 10～15）の肝機能障害のある患者では、ラサギリンの血漿中濃度が上昇することがある。軽度の肝機能障害のある患者は、用量として 0.5 mg/日を超えないこと。AZILECT は中等度又は重度の肝機能障害のある患者には投与しないこと [用法・用量 (2.3)、警告及び使用上の注意 (5.5)、並びに臨床薬理 (12.3) を参照]。

8.7 腎機能障害

中等度の腎機能障害のある患者では AZILECT の血漿中濃度は上昇しないため、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者に対して AZILECT の用量を調節する必要はない。ラサギリンについて、重度の腎機能障害のある患者における検討はなされていない。[臨床薬理 (12.3) を参照]。

9. 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制薬物

AZILECT は規制薬物ではない。

9.2 乱用

マウス及びラットを対象として行った試験では、薬物乱用及び薬物依存の可能性は明らかにならなかった。臨床試験では、乱用、忍容性、又は身体的依存の可能性に対するエビデンスは明らかにされなかったが、これらの影響を評価することを目的とする、ヒトを対象とした系統的検討はまだ行われていない。

9.3 依存

マウス及びラットを対象として行った試験では、薬物乱用及び薬物依存の可能性は明らかにならなかった。臨床試験では、乱用、忍容性、又は身体的依存の可能性に対するエビデンスは明らかにされなかったが、これらの影響を評価することを目的とする、ヒトを対象とした系統的検討はまだ行われていない。

10. 過量投与

AZILECT 10 mg を投与したレボドパ長期治療を受けている患者を対象とした用量漸増試験では、心血管系副作用（高血圧及び起立性低血圧を含む）の報告が3例あったが、投与中止後に回復した。

臨床試験において AZILECT の過量投与例はみられなかった。下記の主症状及び臨床経過の記述は、非選択的 MAO 阻害薬の過量投与に関する記述に基づくものである。

非選択的 MAOI の過量投与の徴候及び症状はすぐには現れないことがある。薬剤の摂取から最大で12時間遅延して徴候が現れる場合もある。過量投与した次の日まで、症候群の強度がピークに達さないこともある。過量投与後の死亡が報告されていることから、過量投与後は、緊急入院の上、少なくとも2日間は患者を継続的に観察及びモニタリングすることを強く推奨する。

MAOI の過量投与の臨床的徴候及び症状の重症度は多様であり、摂取した薬剤の量と関連する可能性がある。これには中枢神経系及び心血管系が深く関与している。

MAOI の過量投与に関する徴候及び症状には以下が含まれる：傾眠状態、浮動性めまい、失神、易刺激性、運動亢進、激越、重度の頭痛、幻覚、開口障害、後弓反張、痙攣、及び昏睡；急速かつ不整な脈拍、高血圧、低血圧、及び血管虚脱；前胸部痛、呼吸抑制と呼吸不全、異常高熱、発汗、及び冷たく湿っぽい皮膚。

AZILECT の過量投与に対する特定の解毒薬はない。下記の提案は、AZILECT の過量投与は非選択的 MAO 阻害薬中毒に倣うものであるという仮定に基づきなされたものである。非選択的 MAO 阻害薬の過量投与に対する治療は、対症的かつ支持的である。気道の確保、酸素吸入の利用、及び必要に応じて機械的換気補助を含む、適切な処置により、呼吸を補助しなければならない。体温は慎重にモニタリングしなければならない。異常高熱の集中的な管理が必要とされることがある。体液及び電解質のバランスを維持することが非常に重要である。このため、AZILECT の過量投与の症例では、高血圧性のチラミン反応のリスクを減少させるために、数週間、食事によるチラミン摂取を制限する必要がある。

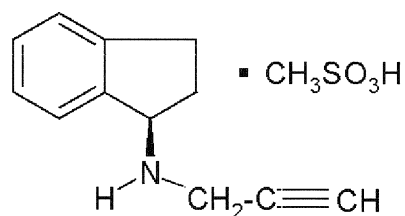
最新の治療ガイドラインは、中毒情報センターから入手する必要がある。

市販後において、自殺企図のため AZILECT 100 mg を摂取した後に、非致死性のセロトニン症候群が発現した患者 1 例に関する報告があった。誤って 1 日 4 mg の AZILECT 及びトラマドールが投与された別の患者においても、セロトニン症候群が発現した。誤って 1 日 3 mg の AZILECT が投与された患者 1 例では、高血圧及び起立性低血圧からなる血管性変動の症状が交互に発現した。

11. 組成・性状

AZILECT[®]錠は（メシル酸塩として）ラサギリンを含有する、プロパルギルアミンベースの薬剤であり、特発性パーキンソン病の治療を適応とする。化学名は 1H-Inden-1-amine, 2, 3-dihydro-N-2-propynyl-, (1R)-, methanesulfonate である。ラサギリンメシル酸塩の分子式は (C₁₂H₁₃N)CH₃SO₃ であり、分子量は 267.34 である。

構造式は以下の通りである：



ラサギリンメシル酸塩は、白色～ほとんど白色の粉末であり、水又はエタノールに溶解やすく、イソプロパノールにはやや溶けにくい。内服用の AZILECT 錠は 1 錠中に 0.5 mg 又は 1 mg としてラサギリンに相当するラサギリンメシル酸塩を含有する。

AZILECT 錠は 1 錠中にさらに次の添加物を含有する：マンニトール、デンプン、アルファ化デンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、及びタルク。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

AZILECT は、非可逆的特異的 MAO-B 阻害薬であり、特発性パーキンソン病の治療を適応とする。AZILECT が血圧に与える影響を調べることを目的とした臨床試験の結果から、チラミンを増量しながら AZILECT を投与した場合、AZILECT の推奨用量を投与すると同時に大量のチラミンを摂取した健康被験者では、MAO-B 阻害に対する選択性が不完全となりうることが示された。MAO-B 阻害に対する選択性は、用量依存的に減少する。

MAO はフラビン含有酵素であり、A 及び B という、2 種類の主要分子種に分類され、神経終末、脳、肝臓、及び腸粘膜の中といった、全身のミトコンドリア膜に局在する。MAO は、中枢神経系 (CNS) 及び末梢組織において、カテコールアミン及びセロトニンの代謝分解を制御する。MAO-B は、ヒトの脳で主にみられる分子種である。脳、肝臓、及び腸組織を対象とした *ex vivo* 動物試験で、ラサギリンは、強力な、非可逆的特異的モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) 阻害薬であることが示された。さらに、推奨治療用量のラサギリンは、血小板においても MAO-B の強力かつ非可逆的阻害薬であることが示された。ラサギリンの正確な作用機序は不明である。機序の 1 つとして考えられているのが、線条体でドパミンの細胞外濃度の増加をもたらす、MAO-B 阻害活性との関連である。ドパミン濃度の上昇とその後のドパミン作用の増加が、ドパミン作動性運動機能障害モデルでみられたようなラサギリンの有益な効果をもたらす可能性がある。

12.2. 薬力学

チラミン負荷試験

チラミン負荷試験の結果から、推奨用量のラサギリンは MAO-B 阻害に対して比較的選択的であり、食事からのチラミン摂取を制限することなく使用できることが示された。しかしながら、AZILECT 服用中の患者では、チラミンに対する軽度の感受性亢進に起因して、非常に多量 (すなわち 150 mg 以上) のチラミンを含む特定の食事 (例 スティルトン・チーズ等の熟成チーズ) の摂取時に、推奨用量であってもチラミンとの相互作用による重度の高血圧が発現する可能性がある。MAO-B 阻害に対する AZILECT の相対的選択性は、最大推奨 1 日量 (1 mg) を超えて用量を徐々に増加させるに従い用量依存的に減少した [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び薬物相互作用 (7.7) を参照]。

臨床試験における血小板 MAO 活性

健康被験者及びパーキンソン病患者を対象とした試験では、ラサギリンは血小板 MAO-B を非可逆的に阻害することが示された。この阻害は、最終投与後少なくとも 1 週間持続する。ラサギリン 1 mg/日の単回投与後に、ほぼ 25~35% の MAO-B 阻害が達成され、ラサギリン 2 mg/日の単回投与後には、55% を超える MAO-B 阻害が達成された。ラサギリン 2 mg/日の連日投与の 3 日後には、90% 超の MAO-B 阻害が達成され、この阻害レベルは投与後 3 日間持続した。1 日につき 0.5、1、及び 2 mg のラサギリンの反復投与では、完全な MAO-B 阻害が得られた。

12.3. 薬物動態

1～6 mg の範囲のラサギリンでは、AUC で比例増加以上を示したが、Cmax は用量に比例していた。ラサギリンの平均定常状態半減期は3時間であるが、本剤の薬理作用はMAO-Bに対する非可逆的阻害効果によるため、薬物動態と薬理効果の間に相関はない。

吸収

ラサギリンは急速に吸収され、約1時間で最高血漿中濃度（Cmax）に達する。ラサギリンの絶対的バイオアベイラビリティは、約36%である。

食事はラサギリンのTmaxには影響しないが、本剤を高脂肪食と一緒に服用した場合は、Cmax及び曝露量（AUC）がそれぞれ約60%及び20%減少する。AUCに著しい影響を与えないことから、AZILECTは食事の有無にかかわらず投与可能である。

分布

定常状態での平均分布容積は87 Lであり、これはラサギリンの組織結合が血漿タンパク結合を超えていることを示している。血漿タンパク結合率は88～94%であり、1～100 ng/mLの濃度範囲でのヒトアルブミンへの平均結合率は61～63%であった。

代謝及び排泄

ラサギリンは、排泄される前に肝臓でほぼ完全に生体内変化する。ラサギリンの代謝は、2つの主要経路を通して行われる。すなわち、N-脱アルキル化及び／又はヒドロキシル化され、1-アミノインダン（AI）、3-ヒドロキシ-N-プロパルギル-1アミノインダン（3-OH-PAI）、及び3-ヒドロキシ-1-アミノインダン（3-OH-AI）を生じる。*in vitro* 実験では、いずれのラサギリン代謝経路もラサギリン代謝に関与する主要なアイソザイムとしてCYP1A2とともにチトクロームP450（CYP）系に依存していることが示されている。ラサギリン及びその代謝物のグルクロン酸抱合後の尿中排泄は主要な排泄経路である。

¹⁴C 標識ラサギリンの経口投与後、排泄は主に尿、次に糞便を介して行われ（7日間で総投与量の62%が尿中に、7%が糞便に排泄される）、38日間のうちに投与量の84%が回収された。1%未満のラサギリンが尿中に未変化の薬剤として排出された。

特別な背景を有する患者

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類5～6）のある被験者に対して、ラサギリン（1 mg/日）を反復投与した（7日間）ところ、健康被験者と比較するとAUC及びCmaxはそれぞれ2倍及び1.4倍に増加した。中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類7～9）のある被験者では、健康被験者と比較するとAUC及びCmaxはそれぞれ7倍及び2倍に増加した[用法・用量(2.3)並びに警告及び使用上の注意(5.5)を参照]。

腎機能障害

中等度の腎機能障害のある被験者に対して、ラサギリン（1 mg/日）を反復投与した（8日間）ところ、ラサギリン曝露量（AUC）は健康被験者におけるラサギリン曝露量と同様であったが、主要代謝物1-AI曝露量（AUC）は、健康被験者と比較すると中等度の腎機能障害のある被験者では1.5倍に増加した。1-AIはMAO阻害作用を有しないため、軽度及び中等度の腎機能障害のある患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害のある患者に関するデータはない。

高齢者

年齢がラサギリンの薬物動態に与える影響は殆どないため、高齢者（65歳以上）では推奨用量で投与可能である。

小児

AZILECT に関して 18 歳未満の患者を対象とした検討は行われていない。

性差

ラサギリンの薬物動態プロファイルは男女で同様である。

薬物間相互作用

レボドパ

パーキンソン病患者を対象とした、定常状態におけるラサギリンの薬物動態に関するレボドパ/カルビドパ (LD/CD) の影響を検討した試験では、ラサギリンの薬物動態は LD/CD の併用による影響を受けないことが示された。

AZILECT の代謝に対する他剤の影響

in vitro 代謝試験では、CYP1A2 がラサギリンの代謝に関与する主要な酵素であることが示された。この酵素の阻害薬は併用時に AZILECT クリアランスに影響する可能性がある [用法・用量 (2.2) 並びに警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。

シプロフロキサシン: CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシン 500 mg (1 日 2 回) をラサギリン 2 mg/日との併用で健康被験者 (n=12) に投与したところ、ラサギリンの AUC が 83% 増加し、排出半減期には変化はなかった [用法・用量 (2.2) 並びに警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。

テオフィリン: 健康被験者 (n=24) に対する、ラサギリン 1 mg/日と CYP1A2 の基質であるテオフィリン 1 日 2 回、最大で 500 mg の併用では、いずれの薬剤の薬物動態にも影響はみられなかった。

抗うつ薬: セロトニン症候群の 1 つである異常高熱を伴う重度の中枢神経毒性 (時に死に至る) が、抗うつ薬 (例 三環系又は四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、トリアゾロピリジン抗うつ薬を含む、多くの種類のうちの 1 つ) と非選択的 MAOI 又は選択的 MAO-B 阻害薬との併用で報告された [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。

AZILECT の他剤への影響

チトクローム P450 酵素系により代謝された他剤に対する AZILECT の影響を検討した *in vivo* 追加試験は行われていない。 *in vitro* 試験で、1 mcg/mL の濃度のラサギリン (パーキンソン病患者に対するラサギリン 1 mg の連続投与後の平均 C_{max} ~ 5.9-8.5 ng/mL の 160 倍の濃度に相当) が、チトクローム P450 アイソザイムである、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、及び CYP4A を阻害しないことが示された。この結果は、ラサギリンがこれらの酵素の基質に臨床的に有意な障害を引き起こす可能性が低いことを示している。

13. 非臨床毒性

13.1. 発がん性、変異原性、受胎能障害

発がん性

2年間の発がん性試験を、マウスに対する1、15、及び45 mg/kg/日の経口投与、ラット（雄）に対する0.3、1、及び3 mg/kg/日、又はラット（雌）に対する0.5、2、5、及び17 mg/kg/日の経口投与により行った。ラットでは、検討したいずれの用量でも腫瘍の増加はみられなかった。雄及び雌のラットを対象とした、検討した中での最高用量における血漿中曝露量（AUC）は、ヒトに対する1 mg/日という最大推奨用量（MRHD）での血漿中曝露量の、それぞれ約33倍及び260倍であった。

マウスでは、雄と雌で15 mg/kgと45 mg/kgを投与した場合に（腺腫／癌腫を合わせた）肺腫瘍の増加を認めた。検討した中での最低用量では、血漿AUCはMRHDの場合のヒトにおける予測血漿AUCの約5倍であった。

レボドパ／カルビドパとの併用時におけるラサギリンの発がん性は検討されていない。

変異原性

ラサギリンは、代謝活性下におけるヒトリンパ球を対象とした *in vitro* 染色体異常試験では、再現性良く染色体異常誘発性を示し、代謝活性化の存在下と非存在下における *in vitro* マウスリンフォーマ tk 試験では、変異原性及び染色体異常誘発性を示した。ラサギリンは、細菌を用いる *in vitro* 復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスにおける *in vivo* 小核試験では陰性であった。ラサギリンはまた、レボドパ／カルビドパと併用した場合の、マウスにおける *in vivo* 小核試験でも陰性であった。

受胎能障害

ラサギリンによる、交配期間前及び交配期間中に投与したラットの交尾行動又は受胎能、並びに妊娠第17日まで最大3 mg/kg/日（MRHDでのヒトにおける血漿AUCの約30倍）の経口投与を継続して行った雌への影響は認められなかった。レボドパ／カルビドパとの併用でラサギリンを投与した場合の交配及び受胎能に対する影響は検討されていない。

14. 臨床試験

パーキンソン病の治療に対するAZILECTの有効性は、4つの18～26週間無作為化プラセボ対照試験で、早期単剤療法又は併用療法として確立された。

14.1 AZILECTによる単剤療法

試験1は、試験開始時にドパミン併用療法を受けていない早期パーキンソン病患者を対象とした、二重盲検、無作為化、固定用量、並行群間比較による、26週間試験であった。大部分の患者でAZILECT投与前にパーキンソン病治療薬を投与していなかった。