試験 1 では、404 例の患者をプラセボ（138 例）、AZILECT 1 mg/日（134 例）、又は AZILECT 2 mg/日（132 例）に無作為に割り付けた。患者は、レボドパ、ドパミン作動薬、セレギリン、又はアマンタジンを服用することはできなかったが、必要に応じて安定量の抗コリン作用薬を服用することができた。パーキンソン病の平均罹病期間は約 1 年であった（0～11 年の範囲）。

有効性の主要評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）［精神機能、行動及び気分（パート I）＋日常生活動作（ADL）（パート II）＋運動能力検査（パート III）］の総スコアにおけるベースラインからの変化量とした。UPDRS は日常生活動作だけでなく精神的課題と運動的課題を行う患者の能力を測定する多項目評価尺度である。スコアの減少は改善を表し、ベースラインからの有益な変化は負の数値で表示される。

AZILECT を 6 カ月間投与しドパミン併用療法を受けていない患者では、有効性の主要評価項目に関して、AZILECT（1 日 1 回、1 mg 又は 2 mg）はプラセボより優れていた。AZILECT 1 mg と 2 mg の有効性は同等であった。表 4 に試験 1 の結果を示す。AZILECT 1 mg/日とプラセボの間で、年齢又は性別による有効性の相違は認められなかった。

表 4：　　試験 1 における UPDRS 総スコアの変化量

	ベースラインのスコア	ベースラインから投与終了までのスコアの変化量	プラセボに対する p 値
プラセボ	24.5	3.9	---
AZILECT 1 mg	24.7	0.1	0.0001
AZILECT 2 mg	25.9	0.7	0.0001

14.2　AZILECT による併用療法

試験 2 は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較による、18 週間試験であり、レボドパ非併用下におけるドパミン作動薬に対する併用療法として AZILECT 1 mg を検討した。患者には一定量のドパミン作動薬（ロピニロール、平均 8 mg/日又はプラミペキソール平均 1.5 mg/日）を 30 日間以上投与したが、パーキンソン病の症状をコントロールするには十分な用量ではなかった。

試験 2 では、321 例の患者にプラセボ（162 例）又は AZILECT 1 mg/日（159 例）を無作為化した上で投与し、ベースライン後の評価を行った。パーキンソン病の平均罹病期間は約 2 年であった（0.1～14.5 年の範囲）。

有効性の主要評価項目は、UPDRS［日常生活における非運動症状及び（パート I）＋日常生活で経験する運動症状の側面（ADL）（パート II）＋運動症状の調査（パート III）］の総スコアにおけるベースラインからの変化量とした。

試験 2 では、有効性の主要評価項目に関して、AZILECT 1 mg はプラセボより優れていた（表 5 を参照）。

ReferenceID: 3514471

表 5：　　試験 2 における UPDRS 総スコアの変化量

	ベースラインのスコア	ベースラインから投与終了までのスコアの変化量*	プラセボに対する p 値
プラセボ	29.8	–1.2	---
AZILECT 1 mg	32.1	–3.6	0.012

*ベースラインからの負の変化量は UPDRS における改善を示す。

UPDRS の個々のサブスケールによる副次的評価項目は、UPDRS パート III の運動能力検査に基づくサブスケールが、UPDRS スコアに対する AZILECT の全体的影響に大きく関与していたことを示している（表 6 を参照）。

表 6：　　試験 2 における有効性の副次的評価項目

	ベースライン（スコア）	ベースラインから投与終了までのスコアの変化量
UPDRS パート II ADL（日常生活で経験する運動症状の側面）　サブスケールスコア		
プラセボ	7.9	0.4
AZILECT 1 mg	8.6	–0.3
UPDRS パート III 運動症状の調査　サブスケールスコア		
プラセボ	20.4	–1.2
AZILECT 1 mg	22.2	–3.7

試験 3 及び試験 4 は、レボドパの長期投与を受け運動症状の変動（薬剤の切れ目の「ウェアリング・オフ現象」、突然又は偶発的な「オフ現象」等を含むがこれらに限定されるものではない）がある、さらに進行したパーキンソン病患者を対象として実施した、無作為化、国際共同試験であった。試験 3 は北米（米国及びカナダ）で実施され、AZILECT 1 日 0.5 mg 及び 1 mg をプラセボと比較した。試験 4 は北米以外の、ヨーロッパ、アルゼンチン、及びイスラエルで行われ、AZILECT 1 日 1 mg をプラセボと比較した。

患者は平均で 9 年間（5 カ月から 33 年の範囲）パーキンソン病に罹患しており、レボドパを平均 8 年間（5 カ月から 32 年の範囲）服用し、運動症状の変動が約 3～4 年間（1 カ月から 23 年の範囲）あった。患者は、ベースライン直前に、また試験中は規定の間隔で、パーキンソン病ホームダイアリーをつけた。ダイアリーには、24 時間にわたり 30 分間隔で次の 4 つの状態のうちの 1 つを記録した：「オン」の状態（機能及び可動性が比較的良好であった期間）すなわち、ジスキネジア又は問題となるジスキネジアがなく「オン」である場合、問題となるジスキネジアがある「オン」の状態、「オフ」の状態（機能及び可動性が比較的不良であった期間）、又は睡眠状態。「問題となる」ジスキネジアは、患者の日常活動を妨げるジスキネジアと定義される。全ての患者で、レボドパ／デカルボキシラーゼ阻害薬を投与されていたにもかかわらず、進行期の疾患に特有の運動症状の変動を伴う運動症状のコントロールが不十分であった。デカルボキシラーゼ阻害薬と併用したレボドパの平均用量は、約 700～800 mg であった（150 mg から 3,000 mg/日の範囲）。患者は、試験への参加時点で自身が投与を受けている追加の抗パーキンソン病薬を一定量で継続していた。両試験で患者の約 65%がドパミン作動薬も服用していた。北米試験（試験 3）では、患者の約 35%がレボドパ／デカルボキシラーゼ阻害薬とエンタカポンを併用していた。エンタカポンを服用している

ReferenceID: 3514471

患者の大部分がドパミン作動薬も服用していた。

試験 3 及び試験 4 では、有効性の主要評価項目は、治療期間中に「オフ」状態で過ごした平均時間数と比較した、ベースライン時に「オフ」状態で過ごした平均時間数の変化量であった。

試験 3 では、患者はプラセボ（159 例）、AZILECT 0.5 mg/日（164 例）、又は AZILECT 1 mg/日（149 例）に無作為に割り付けられ、26 週間投与を受けた。ホームダイアリーを確認したところ、ベースラインでは患者は平均で 1 日 6 時間「オフ」の状態にあった。

試験 4 では、患者はプラセボ（229 例）、AZILECT 1 mg/日（231 例）、又は予定投与量のレボドパ／デカルボキシラーゼ阻害薬に加えた COMT 阻害薬（実対照薬）（227 例）に無作為に割り付けられ、18 週間投与を受けた。ホームダイアリーを確認したところ、ベースラインでは患者は平均で 1 日 5.6 時間「オフ」の状態にあった。

試験 3 及び試験 4 では、運動症状の変動のある患者に対してレボドパを追加した際、プラセボと比較すると AZILECT 1 mg 1 日 1 回投与で「オフ」状態の時間が減少した（表 7 及び表 8）。低用量（0.5 mg）の AZILECT もまた「オフ」状態の時間を有意に減少させた（表 7）が、AZILECT 1 mg 用量と比べると数値的な効果は小さかった。試験 4 では、プラセボと比較すると実対照薬でも「オフ」状態の時間が減少した。

表 7：　試験 3 における 1 日の総平均「オフ」時間の変化量

	ベースライン（時間）	ベースラインから治療期間（時間）までの変化量	プラセボに対する p 値
プラセボ	6.0	–0.9	---
AZILECT 0.5 mg	6.0	–1.4	0.0199
AZILECT 1.0 mg	6.3	–1.9	<0.0001

表 8：　試験 4 における 1 日の総平均「オフ」時間の変化量

	ベースライン（時間）	ベースラインから治療期間（時間）までの変化量	プラセボに対する p 値
プラセボ	5.5	–0.40	---
AZILECT 1.0 mg	5.6	–1.2	0.0001

試験 3 及び試験 4 では、ジスキネジア又は幻覚を含むドパミン作動性副作用が発現した場合、最初の 6 週間はレボドパを減量することが可能であった。試験 3 では、プラセボ群では患者の 8%で、AZILECT 0.5 mg/日群及び AZILECT 1 mg/日群ではそれぞれ、患者の 16%及び 17%で、レボドパを減量した。レボドパの減量については、プラセボ群、0.5 mg/日群、及び 1 mg/日群でそれぞれ、7%、9%、及び 13%の用量を減量した。試験 4 では、レボドパを減量したのはそれぞれ、プラセボ群で患者の 6%、AZILECT 1 mg/日群で患者の 9%であった。レボドパの減量については、プラセボ群及び AZILECT 群でそれぞれ、13%及び 11%減量した。

AZILECT 1 mg/日及びプラセボの間で、年齢又は性別による有効性の相違は認められなかった。

2 試験における副次的評価項目の数項目で、ラサギリンによる統計学的に有意な改善が示された。これらには、「オフ」状態の期間中に行われた UPDRS の日常生活動作（ADL）のサブスケール及び「オン」状態の期間中に行われた UPDRS の運動能力検査に基づくサブスケ

ReferenceID: 3514471

ールに対する影響も含まれる。いずれのスケールでも、負の数値は改善を表す。試験 3 及び試験 4 で得られた結果を表 9 及び表 10 に示す。

表 9：　　試験 3 における有効性の副次的評価項目

	ベースライン（スコア）	ベースラインから最終値までの変化量
「オフ」状態中の UPDRS ADL（日常生活で経験する運動症状の側面）のサブスケールスコア		
プラセボ	15.5	0.68
AZILECT 0.5 mg	15.8	–0.60
AZILECT 1 mg	15.5	–0.68
「オン」状態中の UPDRS 運動症状の調査に基づくサブスケールスコア		
プラセボ	20.8	1.21
AZILECT 0.5 mg	21.5	–1.43
AZILECT 1 mg	20.9	–1.30

表 10：　　試験 4 における有効性の副次的評価項目

	ベースライン（スコア）	ベースラインから最終値までの変化量
「オフ」状態中の UPDRS ADL（日常生活動作）のサブスケールスコア		
プラセボ	18.7	–0.89
AZILECT 1 mg	19.0	–2.61
「オン」状態中の UPDRS 運動能力検査に基づくサブスケールスコア		
プラセボ	23.5	–0.82
AZILECT 1 mg	23.8	–3.87

16.　　供給／保管及び取り扱い方法

AZILECT 0.5 mg 錠：

白色～ほとんど白色の、円形、扁平の斜角の錠剤であり、片側に「GIL 0.5」と刻印され、反対側は無地となっている。30 錠入りボトルで供給される（NDC 68546-142-56）。

ReferenceID: 3514471

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。30 錠入りボトルで供給される（NDC 68546-229-56）。

保管：

25°C（77°F）で保管すること。15～30°C（59～86°F）の温度逸脱は許容できる。

17. 患者への情報提供

高血圧

AZILECT の推奨用量での治療により、血圧の上昇を伴う可能性があることについて患者を指導すること。AZILECT 服用中に血圧の上昇を認めた場合は、担当の医療専門家に連絡するよう患者に指示すること。

推奨 1 日量よりも高用量の AZILECT を使用する場合のリスクを説明し、チラミンに関連する高血圧反応についても簡潔に説明をすること。

血圧が大幅に上昇する可能性があるため、AZILECT の推奨用量の服用中は、非常に大量のチラミンを含む、特定の食事（例　発酵チーズ）は避けるよう患者を指導すること。チラミンを非常に豊富に含む食事の後すぐに気分が悪くなった場合、すぐに担当の医療専門家に連絡するよう指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

セロトニン症候群

AZILECT との相互作用を起こす可能性があるため、患者に対し、処方薬又は一般用医薬品、特に抗うつ薬及び一般用医薬品の風邪薬を服用、又は服用しようとする場合は、担当医に知らせるよう指導すること。AZILECT はメペリジン又はその他ある特定の鎮痛薬と共に使用してはならないため、鎮痛薬の服用前に担当の医療専門家に連絡するよう指導すること *［禁忌（4）並びに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

傾眠、特に日常生活動作中の睡眠の可能性を含む、AZILECT 及びその他のドパミン作動性薬剤に伴う鎮静作用の可能性について、患者に説明し注意喚起するすること。傾眠は重篤な結果となる可能性を持つ発現頻度の高い副作用となる場合があるため、AZILECT 及びその他のドパミン作動性薬剤が、患者自身の精神的及び／又は運動にかかる能力に対して悪影響を及ぼさないかどうかを判断するのに十分な使用経験が得られるまで、自動車の運転や、その他危険の可能性のある作業に従事させないこと。治療中のいずれの時点であっても、傾眠の悪化や、日常生活動作中（例　テレビを見ている間、自動車に乗っている間、等）の睡眠の症状が新たに発現した場合は、担当医と連絡が取れるまで、運転又は危険を伴う動作を行わないよう、患者を指導すること。AZILECT を使用する以前に傾眠及び／又は前兆のない睡眠を経験したことがある場合は、治療中は患者に運転、機械の操作、高所での作業に従事させないよう注意すること。

相加効果を生じる可能性があるため、AZILECT と他の鎮静薬、アルコール、又は他の中枢神経抑制薬（例　ベンゾジアゼピン、抗精神病薬、抗うつ薬）を併用している場合、又は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）を併用する場合は、注意するよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

ReferenceID: 3514471

シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害薬

患者に対し、シプロフロキサシン又はラサギリンの血中濃度を上昇させる可能性のある同様の医薬品を服用する場合は、AZILECT の用量を調節する必要があるため、AZILECT に関する担当の医療専門家に連絡するよう指導すること *［用法・用量（2.2）並びに警告及び使用上の注意（5.4）を参照］*。

肝機能障害

AZILECT の投与量を変更する可能性があるので、肝臓に問題のある患者には、担当の医療専門家に連絡するよう指示すること *［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*。

低血圧／起立性低血圧

浮動性めまい、悪心、失神、また時に発汗等の有無にかかわらず、起立性低血圧が発現する可能性のあることを患者に説明すること。治療早期又はいずれの時点でも用量増量に伴い、低血圧及び／又は起立性症状がより高頻度に発現することがある（治療の数週間後に発現した例もある）。したがって、座っていた後や横になっていた後に急に立ち上がること場合、特に長時間その状態であった場合や、また特に AZILECT 投与開始時には、注意するよう患者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.6）を参照］*。

ジスキネジア

レボドパ併用療法として AZILECT を服用中の患者には、ジスキネジア又はジスキネジアの悪化の可能性があることについて指導する *［警告及び使用上の注意（5.7）を参照］*。

幻覚／精神病様の行動

AZILECT 服用中は幻覚又はその他精神病様の行動の症状が発現する可能性があることを患者に説明すること。重い精神病性障害を有する場合は、精神症状の悪化のリスクがあるため、通常 AZILECT は使用してはならないことについて患者に指導すること。また、重い精神病性障害を有する患者に対して、精神症状に対する多くの治療が AZILECT の有効性を減少させる可能性があることを説明すること *［警告及び使用上の注意（5.8）を参照］*。

衝動制御／強迫行動

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 1 つ以上の薬剤（AZILECT を含む）の服用中に、強いギャンブル衝動、性的衝動の増加、その他強い衝動、及び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について、患者を指導すること。これらの薬剤が当該事象を引き起こしたかどうかは証明されていないが、減量又は投与を中止した場合にこれらの衝動が収まった例があると報告されている。処方者は患者に、AZILECT 投与期間中に、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、又はその他の衝動が発現したかどうかについて質問すること。
AZILECT 服用中に、ギャンブル衝動が新たに起きたもしくは強くなった、性的衝動が増加した、又はその他の強い衝動が発現した場合は、担当医に知らせるよう指導すること。AZILECT 服用中に患者にそのような衝動が起きた場合は、減量又は投与中止を考慮すること *［警告及び使用上の注意（5.9）を参照］*。

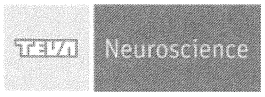
ReferenceID: 3514471

離脱後の緊急異常高熱及び錯乱

患者がAZILECTの中止を希望する場合は、担当の医療専門家に連絡するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.10）を参照］*。

投薬欠落

AZILECTを処方通り服用するよう患者に指導すること。服用を忘れた場合でも、患者はAZILECTを2倍量で服用してはならない。次回分は、翌日、通常の時間に服用するよう指導すること。



販売元：TEVA Neuroscience, Inc., Overland Park, KS 66211
流通元：TEVA Pharmaceuticals USA, Inc., North Wales, PA 19454

ReferenceID: 3514471

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AZILECT 1 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 1 mg rasagiline (as mesilate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

White to off-white, round, flat, bevelled tablets, debossed with "GIL" and "1" underneath on one side and plain on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AZILECT is indicated in adults for the treatment of idiopathic Parkinson's disease as monotherapy (without levodopa) or as adjunct therapy (with levodopa) in patients with end of dose fluctuations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of rasagiline is 1 mg (one tablet of AZILECT) once daily, to be taken with or without levodopa.

Elderly
No change in dose is required for elderly patients (see section 5.2).

Hepatic impairment
Rasagiline is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3). Rasagiline use in patients with moderate hepatic impairment should be avoided. Caution should be used when initiating treatment with rasagiline in patients with mild hepatic impairment. In case patients progress from mild to moderate hepatic impairment rasagiline should be stopped (see section 4.4 and 5.2).

Renal impairment
No special precautions are required in patients with renal impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of AZILECT in children and adolescents have not been established. There is no relevant use of AZILECT in the paediatric population in the indication Parkinson's disease.

Method of administration

For oral use.
AZILECT may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant treatment with other monoamine oxidase (MAO) inhibitors (including medicinal and natural products without prescription e.g. St. John's Wort) or pethidine (see section 4.5). At least 14 days must elapse between discontinuation of rasagiline and initiation of treatment with MAO inhibitors or pethidine.

Severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Concomitant use of rasagiline with other medicinal products

The concomitant use of rasagiline and fluoxetine or fluvoxamine should be avoided (see section 4.5). At least five weeks should elapse between discontinuation of fluoxetine and initiation of treatment with rasagiline. At least 14 days should elapse between discontinuation of rasagiline and initiation of treatment with fluoxetine or fluvoxamine.

The concomitant use of rasagiline and dextromethorphan or sympathomimetics such as those present in nasal and oral decongestants or cold medicinal product containing ephedrine or pseudoephedrine is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of rasagiline and levodopa
Since rasagiline potentiates the effects of levodopa, the adverse reactions of levodopa may be increased and pre-existing dyskinesia exacerbated. Decreasing the dose of levodopa may ameliorate this adverse reaction.

There have been reports of hypotensive effects when rasagiline is taken concomitantly with levodopa. Patients with Parkinson's disease are particularly vulnerable to the adverse reactions of hypotension due to existing gait issues.

Dopaminergic effects

Excessive daytime sleepiness (EDS) and sudden sleep onset (SOS) episodes
Rasagiline may cause daytime drowsiness, somnolence, and, occasionally, especially if used with other dopaminergic medicinal products - falling asleep during activities of daily living. Patients must be informed of this and advised to exercise caution while driving or operating machines during treatment with rasagiline. Patients who have experienced somnolence and/or an episode of sudden sleep onset must refrain from driving or operating machines (see section 4.7).

Impulse control disorders (ICDs)
ICDs can occur in patients treated with dopamine agonists and/or dopaminergic treatments. Similar reports of ICDs have also been received post-marketing with rasagiline. Patients should be regularly monitored for the development of impulse control disorders. Patients and carers should be made aware of the behavioural symptoms of impulse control disorders that were observed in patients treated with rasagiline, including cases of compulsions, obsessive thoughts, pathological gambling, increased libido, hypersexuality, impulsive behaviour and compulsive spending or buying.

Melanoma

During the clinical development program, the occurrence of cases of melanoma prompted the consideration of a possible association with rasagiline. The data collected suggests that Parkinson's disease, and not any medicinal products in particular, is associated with a higher risk of skin cancer (not exclusively melanoma). Any suspicious skin lesion should be evaluated by a specialist.

Hepatic impairment

Caution should be used when initiating treatment with rasagiline in patients with mild hepatic impairment. Rasagiline use in patients with moderate hepatic impairment should be avoided. In case patients progress from mild to moderate hepatic impairment, rasagiline should be stopped (see section 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

MAO Inhibitors

Rasagiline is contraindicated along with other MAO inhibitors (including medicinal and natural products without prescription e.g. St. John's Wort) as there may be a risk of non-selective MAO inhibition that may lead to hypertensive crises (see section 4.3).

Pethidine

Serious adverse reactions have been reported with the concomitant use of pethidine and MAO inhibitors including another selective MAO-B inhibitor. The concomitant administration of rasagiline and pethidine is contraindicated (see section 4.3).

Sympathomimetics

With MAO inhibitors there have been reports of medicinal product interactions with the concomitant use of sympathomimetic medicinal products. Therefore, in view of the MAO inhibitory activity of rasagiline, concomitant administration of rasagiline and sympathomimetics such as those present in nasal and oral decongestants or cold medicinal products, containing ephedrine or pseudoephedrine, is not recommended (see section 4.4).

Dextromethorphan

There have been reports of medicinal product interactions with the concomitant use of dextromethorphan and non-selective MAO inhibitors. Therefore, in view of the MAO inhibitory activity of rasagiline, the concomitant administration of rasagiline and dextromethorphan is not recommended (see section 4.4).

SNRI/SSRI/tri- and tetracyclic antidepressants

The concomitant use of rasagiline and fluoxetine or fluvoxamine should be avoided (see section 4.4).

For concomitant use of rasagiline with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)/selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in clinical trials, see section 4.8.

Serious adverse reactions have been reported with the concomitant use of SSRIs, SNRIs, tricyclic/tetracyclic antidepressants and MAO inhibitors. Therefore, in view of the MAO inhibitory activity of rasagiline, antidepressants should be administered with caution.

Agents that affect CYP1A2 activity

In vitro metabolism studies have indicated that cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) is the major enzyme responsible for the metabolism of rasagiline.

CYP1A2 inhibitors
Co-administration of rasagiline and ciprofloxacin (an inhibitor of CYP1A2) increased the AUC of rasagiline by 83%. Co-administration of rasagiline and theophylline (a substrate of CYP1A2) did not affect the pharmacokinetics of either product. Thus, potent CYP1A2 inhibitors may alter rasagiline plasma levels and should be administered with caution.

CYP1A2 inducers
There is a risk that the plasma levels of rasagiline in smoking patients could be decreased, due to induction of the metabolising enzyme CYP1A2.

Other cytochrome P450 isoenzymes

In vitro studies showed that rasagiline at a concentration of 1 µg/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's therapeutic concentrations are unlikely to cause any clinically significant interference with substrates of these enzymes (see section 5.3).

Levodopa and other Parkinson's disease medicinal products

In Parkinson's disease patients receiving rasagiline as adjunct therapy to chronic levodopa treatment, there was no clinically significant effect of levodopa treatment on rasagiline clearance.

Concomitant administration of rasagiline and entacapone increased rasagiline oral clearance by 28%.

Tyramine/rasagiline interaction

Results of five tyramine challenge studies (in volunteers and Parkinson's disease patients), together with results of home monitoring of blood pressure after meals (of 464 patients treated with 0.5 or 1 mg/day of rasagiline or placebo as adjunct therapy to levodopa for six months without tyramine restrictions), and the fact that there were no reports of tyramine/rasagiline interaction in clinical studies conducted without tyramine restriction, indicate that rasagiline can be used safely without dietary tyramine restrictions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of rasagiline in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of rasagiline during pregnancy.

Breast-feeding

Non-clinical data indicate that rasagiline inhibits prolactin secretion and thus, may inhibit lactation. It is not known whether rasagiline is excreted in human milk. Caution should be exercised when rasagiline is administered to a breast-feeding mother.

Fertility

No human data on the effect of rasagiline on fertility are available. Non-clinical data indicate that rasagiline has no effect on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

In patients experiencing somnolence/sudden sleep episodes, rasagiline may have major influence on the ability to drive and use machines.
Patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that rasagiline does not affect them adversely.

Patients being treated with rasagiline and presenting with somnolence and/or sudden sleep episodes must be informed to refrain from driving or engaging in activities where impaired alertness may put themselves or others at risk of serious injury or death (e.g. operating machines) until they have gained sufficient experience with rasagiline and other dopaminergic medications to gauge whether or not it affects their mental and/or motor performance adversely.

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, the patients should not drive or participate in potentially dangerous activities.
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 rasagiline.

Patients should be cautioned about possible additive effects of sedating medicinal products, alcohol, or other central nervous system depressants (e.g. benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants) in combination with rasagiline, or when taking concomitant medications that increase plasma levels of rasagiline (e.g. ciprofloxacin) (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies in Parkinson's disease patients the most commonly reported adverse reactions were: headache, depression, vertigo, and flu (influenza and rhinitis) in monotherapy; dyskinesia, orthostatic hypotension, fall, abdominal pain, nausea and vomiting, and dry mouth in adjunct to levodopa therapy; musculoskeletal pain, as back and neck pain, and arthralgia in both regimens. These adverse reactions were not associated with an elevated rate of drug discontinuation.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below in Tables 1 and 2 by system organ class and frequency using the following conventions: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Monotherapy
The tabulated list below includes adverse reactions which were reported with a higher incidence in placebo-controlled studies, in patients receiving 1 mg/day rasagiline.

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Infections and infestations		Influenza		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		Skin carcinoma		
Blood and lymphatic system disorders		Leucopenia		
Immune system disorders		Allergy		
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite	

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Psychiatric disorders		Depression, Hallucinations*		Impulse control disorders*
Nervous system disorders	Headache		Cerebrovascular accident	Serotonin syndrome*, Excessive daytime sleepiness (EDS) and sudden sleep onset (SOS) episodes*
Eye disorders		Conjunctivitis		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo		
Cardiac disorders		Angina pectoris	Myocardial infarction	
Vascular disorders				Hypertension*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Rhinitis		
Gastrointestinal disorders		Flatulence		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Dermatitis	Vesiculobullous rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain, Neck pain, Arthritis		
Renal and urinary disorders		Urinary urgency		
General disorders and administration site conditions		Fever, Malaise		
*See section description of selected adverse reactions				

Adjunct Therapy
The tabulated list below includes adverse reactions which were reported with a higher incidence in placebo-controlled studies in patients receiving 1 mg/day rasagiline.

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Neoplasms benign, malignant and unspecified			Skin melanoma*	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite		
Psychiatric disorders		Hallucinations*, Abnormal dreams	Confusion	Impulse control disorders*
Nervous system	Dyskinesia	Dystonia,	Cerebrovascular	Serotonin

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
disorders		Carpal tunnel syndrome, Balance disorder	accident	syndrome*, Excessive daytime sleepiness (EDS) and sudden sleep onset (SOS) episodes*
Cardiac disorders			Angina pectoris	
Vascular disorders		Orthostatic hypotension*		Hypertension*
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain, Constipation, Nausea and vomiting, Dry mouth		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash		
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		Arthralgia, Neck pain		
Investigations		Decreased weight		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall		
*See section description of selected adverse reactions				

Description of selected adverse reactions

Orthostatic hypotension
In blinded placebo-controlled studies, severe orthostatic hypotension was reported in one subject (0.3%) in the rasagiline arm (adjunct studies), none in the placebo arm. Clinical trial data further suggest that orthostatic hypotension occurs most frequently in the first two months of rasagiline treatment and tends to decrease over time.

Hypertension
Rasagiline selectively inhibits MAO-B and is not associated with increased tyramine sensitivity at the indicated dose (1 mg/day). In blinded placebo-controlled studies (monotherapy and adjunct) severe hypertension was not reported in any subjects in the rasagiline arm. In the post-marketing period, cases of elevated blood pressure, including rare serious cases of hypertensive crisis associated with ingestion of unknown amounts of tyramine-rich foods, have been reported in patients taking rasagiline. In post-marketing period, there was one case of elevated blood pressure in a patient using the ophthalmic vasoconstrictor tetrahydrozoline hydrochloride while taking rasagiline.

Impulse control disorders
One case of hypersexuality was reported in monotherapy placebo-controlled study. The following were reported during post-marketing exposure with unknown frequency: compulsions, compulsive shopping, dermatillomania, dopamine dysregulation syndrome, impulse-control disorder, impulsive behaviour, kleptomania, theft, obsessive thoughts, obsessive-compulsive disorder, stereotypy, gambling, pathological gambling, libido increased, hypersexuality, psychosexual disorder, sexually inappropriate behaviour. Half of the reported ICD cases were assessed as serious. Only single cases of reported cases had not recovered at the time they were reported.

Excessive daytime sleepiness (EDS) and sudden sleep onset (SOS) episodes
Excessive daily sleepiness (hypersomnia, lethargy, sedation, sleep attacks, somnolence, sudden onset of sleep) can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments. A similar pattern of excessive daily sleepiness has been reported post-marketing with rasagiline. Cases of patients, treated with rasagiline and other dopaminergic medicinal products, falling asleep while engaged in activities of daily living have been reported. Although many of these patients reported somnolence while on rasagiline with other dopaminergic medicinal products, 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.

Hallucinations
Parkinson's disease is associated with symptoms of hallucinations and confusion. In post-marketing experience, these symptoms have also been observed in Parkinson's disease patients treated with rasagiline.

Serotonin syndrome
Rasagiline clinical trials did not allow concomitant use of fluoxetine or fluvoxamine with rasagiline, but the following antidepressants and doses were allowed in the rasagiline trials: amitriptyline $\leq$ 50 mg/daily, trazodone $\leq$ 100 mg/daily, citalopram $\leq$ 20 mg/daily, sertraline $\leq$ 100 mg/daily, and paroxetine $\leq$ 30 mg/daily (see section 4.5).

In the post-marketing period, cases of potentially life-threating serotonin syndrome associated with agitation, confusion, rigidity, pyrexia and myoclonus have been reported by patients treated with antidepressants, meperidine, tramadol, methadone, or propoxyphene concomitantly with rasagiline.

Malignant melanoma
Incidence of skin melanoma in placebo-controlled clinical studies was 2/380 (0.5%) in rasagiline 1 mg as adjacent to levodopa therapy group vs. 1/388 (0.3%) incidence in placebo group. Additional cases of malignant melanoma were reported during post-marketing period. These cases were considered serious in all reports.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms reported following overdose of rasagiline in doses ranging from 3 mg to 100 mg included hypomania, hypertensive crisis and serotonin syndrome.

Overdose can be associated with significant inhibition of both MAO-A and MAO-B. In a single-dose study healthy volunteers received 20 mg/day and in a ten-day study healthy volunteers received 10 mg/day. Adverse reactions were mild or moderate and not related to rasagiline treatment. In a dose escalation study in patients on chronic levodopa therapy treated with 10 mg/day of rasagiline, there were reports of cardiovascular adverse reactions (including hypertension and postural hypotension) which resolved following treatment discontinuation. These symptoms may resemble those observed with non-selective MAO inhibitors.

Management

There is no specific antidote. In case of overdose, patients should be monitored and the appropriate symptomatic and supportive therapy instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Parkinson-Drugs, monoamine oxidase -B inhibitors, ATC code: N04BD02

Mechanism of action

Rasagiline was shown to be a potent, irreversible MAO-B selective inhibitor, which may cause 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.

1-Aminoindan is an active major metabolite and it is not a MAO-B inhibitor.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of rasagiline was established in three studies: as monotherapy treatment in study I and as adjunct therapy to levodopa in the studies II and III.

Monotherapy
In study I, 404 patients were randomly assigned to receive placebo (138 patients), rasagiline 1 mg/day (134 patients) or rasagiline 2 mg/day (132 patients) and were treated for 26 weeks, there was no active comparator.
In this study, the primary measure of efficacy was the change from baseline in the total score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parts I-III). The difference between the mean change from baseline to week 26/termination (LOCF, Last Observation Carried Forward) was statistically significant (UPDRS, parts I-III: for rasagiline 1 mg compared to placebo -4.2, 95% CI [-5.7, -2.7]; $p<0.0001$; for rasagiline 2 mg compared to placebo -3.6, 95% CI [-5.0, -2.1]; $p<0.0001$, UPDRS Motor, part II: for rasagiline 1 mg compared to placebo -2.7, 95% CI [-3.87, -1.55], $p<0.0001$; for rasagiline 2 mg compared to placebo -1.68, 95% CI [-2.85, -0.51], $p=0.0050$). The effect was evident, although its magnitude was modest in this patient population with mild disease. There was a significant and beneficial effect in quality of life (as assessed by PD-QUALIF scale).

Adjunct therapy
In study II, patients were randomly assigned to receive placebo (229 patients), or rasagiline 1 mg/day (231 patients) or the catechol-O–methyl transferase (COMT) inhibitor, entacapone, 200 mg taken along with scheduled doses of levodopa (LD)/decarboxylase inhibitor (227 patients), and were treated for 18 weeks. In study III, patients were randomly assigned to receive placebo (159 patients), rasagiline 0.5 mg/day (164 patients), or rasagiline 1 mg/day (149 patients), and were treated for 26 weeks.
In both studies, the primary measure of efficacy was the change from baseline to treatment period in the mean number of hours that were spent in the "OFF" state during the day (determined from "24-hour" home diaries completed for 3 days prior to each of the assessment visits).

In study II, the mean difference in the number of hours spent in the "OFF" state compared to placebo was -0.78h, 95% CI [-1.18, -0.39], $p=0.0001$. The mean total daily decrease in the OFF time was similar in the entacapone group (-0.80h, 95% CI [-1.20, -0.41], $p<0.0001$) to that observed in the rasagiline 1 mg group. In study III, the mean difference compared to placebo was -0.94h, 95% CI [-1.36, -0.51], $p<0.0001$. There was also a statistically significant improvement over placebo with the rasagiline 0.5 mg group, yet the magnitude of improvement was lower. The robustness of the results

for the primary efficacy endpoint, was confirmed in a battery of additional statistical models and was demonstrated in three cohorts (ITT, per protocol and completers).
The secondary measures of efficacy included global assessments of improvement by the examiner, Activities of Daily Living (ADL) subscale scores when OFF and UPDRS motor while ON. Rasagiline produced statistically significant benefit compared to placebo.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Rasagiline is rapidly absorbed, reaching peak plasma concentration (C_{max}) in approximately 0.5 hours. The absolute bioavailability of a single rasagiline dose 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 medicinal product is taken with a high fat meal. Because AUC is not substantially affected, rasagiline can be administered with or without food.

Distribution

The mean volume of distribution following a single intravenous dose of rasagiline is 243 l. Plasma protein binding following a single oral dose of ^{14}C-labelled rasagiline is approximately 60 to 70%.

Biotransformation

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, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan and 3-hydroxy-1-aminoindan. *In vitro* experiments indicate that both routes of rasagiline metabolism are dependent on cytochrome P450 system, with CYP1A2 being the major iso-enzyme involved in rasagiline metabolism. Conjugation of rasagiline and its metabolites was also found to be a major elimination pathway to yield glucuronides. *Ex vivo* and *in vitro* experiments demonstrate that rasagiline is neither inhibitor nor inducer of major CYP450 enzymes (see section 4.5).

Elimination

After oral administration of ^{14}C-labelled rasagiline, elimination occurred primarily via urine (62.6%) and secondarily via faeces (21.8%), with a total recovery of 84.4% of the dose over a period of 38 days. Less than 1% of rasagiline is excreted as unchanged product in urine.

Linearity/non-linearity

Rasagiline pharmacokinetics is linear with dose over the range of 0.5-2 mg in Parkinson's disease patients. Its terminal half-life is 0.6-2 hours.

Hepatic impairment

In subjects with mild hepatic impairment, AUC and C_{max} were increased by 80% and 38%, respectively. In subjects with moderate hepatic impairment, AUC and C_{max} were increased by 568% and 83%, respectively (see section 4.4).

Renal impairment

Rasagiline's pharmacokinetics characteristics in subjects with mild (CLcr 50-80 ml/min) and moderate (CLcr 30-49 ml/min) renal impairment were similar to healthy subjects.

Elderly

Age has little influence on rasagiline pharmacokinetics in the elderly (> 65 years) (see section 4.2)

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on the standard studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, reproduction and development.

Rasagiline did not present genotoxic potential *in vivo* and in several *in vitro* systems using bacteria or hepatocytes. In the presence of metabolite activation rasagiline induced an increase of chromosomal aberrations at concentrations with excessive cytotoxicity which are unattainable at the clinical conditions of use.

Rasagiline was not carcinogenic in rats at systemic exposure, 84 – 339 times the expected plasma exposures in humans at 1 mg/day. In mice, increased incidences of combined bronchiolar/alveolar adenoma and/or carcinoma were observed at systemic exposures, 144 – 213 times the expected plasma exposure in humans at 1 mg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Maize starch
Pregelatinised maize starch
Colloidal anhydrous silica
Stearic acid
Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blisters: 3 years
Bottles: 3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Blisters

Aluminium/aluminium blister packs of 7, 10, 28, 30, 100 or 112 tablets.
Aluminium/aluminium perforated unit dose blister packs of 10 x 1, 30 x 1 and 100 x 1 tablets.

Bottles

White, high-density polyethylene bottle with or without a child-resistant cap containing 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/304/001-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 February 2005
Date of latest renewal: 21 September 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

別添 I

欧州製品概要

1. 医薬品の名称

AZILECT 1 mg 錠

2. 定性的及び定量的組成

1 錠中にラサギリンとして 1 mg のラサギリンメシル酸塩を含有する。

全添加物一覧は 6.1 項を参照。

3. 剤形

錠剤

白色～ほとんど白色の、円形、扁平の斜角のある錠剤。片側の底面に「GIL」と「1」が刻印され、反対側は無地となっている。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

AZILECT は単剤療法（レボドパとの併用なし）又は end of dose fluctuations の患者を対象とした併用療法（レボドパとの併用）として、成人における特発性パーキンソン病の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

用量

推奨用量は、レボドパとの併用の有無に関わらず、1 日 1 回、ラサギリンとして 1 mg (本剤 1 錠)である。

高齢者
高齢患者に対して用量を変更する必要はない（5.2 項を参照）。

肝機能障害のある患者
重度の肝機能障害のある患者に対するラサギリンは禁忌である（4.3 項を参照）。中等度の肝機能障害のある患者に対するラサギリンの使用は避けるべきである。軽度の肝機能障害のある患者でラサギリンによる治療を開始する場合は慎重に実施する。万が一、軽度から中等度へ肝機能障害が進行した場合は、その患者へのラサギリン投与は中止すべきである（4.4 及び 5.2 項を参照）。

腎機能障害のある患者
腎機能障害患者に対して特別な使用上の注意はない。

小児
小児及び青少年を対象とした本剤の安全性及び有効性に関するデータはない。パーキンソン病の適応症において小児集団に対する本剤の使用はない。

用法

経口
本剤は食事の有無に関わらず服用してよい。

4.3 禁忌

有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症は6.1項に記載されている。

他のモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬（処方箋なしの医薬品及び天然物、例　セントジョーンズワートを含む）又はペチジンとの併用療法（4.5項を参照）。ラサギリンの中止からMAO阻害薬又はペチジンの投与開始までに、少なくとも14日間が経過していなくてはならない。

重度の肝機能障害のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

ラサギリンと他の薬物の併用

ラサギリンとフルオキセチン又はフルボキサミンの併用は避けるべきである（4.5項を参照）。フルオキセチンの中止からラサギリンの投与開始までに、少なくとも5週間が経過していなくてはならない。ラサギリンの中止からフルオキセチン又はフルボキサミンの投与開始までに、少なくとも14日間が経過していなくてはならない。

ラサギリンと、デキストロメトルファン、又はエフェドリン若しくはプソイドエフェドリンを含有する感冒薬や鼻腔うっ血除去薬や経口うっ血除去薬等の交感神経刺激薬との併用は推奨されない（4.5項を参照）。

ラサギリンとレボドパの併用
ラサギリンはレボドパの作用を増強するため、レボドパの副作用が増加する可能性があり、これは既発ジスキネジアを悪化させる。レボドパの用量を減量することにより、この副作用が改善することがある。

ラサギリンをレボドパと併用した場合、降圧作用が生じることが報告されている。パーキンソン病患者では既存の歩行問題により、特に低血圧の副作用が発現しやすい。

ドパミン作動性効果

過度の日中の傾眠（EDS）及び突発的な睡眠発作（SOS）
ラサギリンは、日中の眠気や傾眠を引き起こすことがある。特に、他のドパミン作動薬と一緒に使用すると、日常生活の活動中に眠ってしまうことがある。患者にはこのことを知らせなければならず、ラサギリンによる治療中に機械を運転したり操作したりする際には注意が必要である。傾眠や突然の睡眠発症を経験した患者は、機械を運転したり操作したりすることを控えること（4.7項を参照）。

衝動制御障害（ICD）
ドパミン作動薬の投与及び／又はドパミン作動性治療を受けた患者で、衝動制御障害（ICD）があらわれることがある。ラサギリンの市販後にICDに関する同様の報告があった。衝動制御障害の発現がないか、患者を定期的に観察しなければならない。患者及び介護者には、脅迫行為、脅迫観念、病的賭博、リビドー亢進、性欲亢進、衝動行為、及び強迫性消費・購買を含む、ラサギリン投与患者にみられる衝動制御障害の行動症状を認識させること。

黒色腫

臨床開発計画の期間中に黒色腫例が発生したことにより、ラサギリンとの関連の可能性を検討するこ

ととなった。収集されたデータでは、（黒色腫に限らず）皮膚癌のリスク上昇は、パーキンソン病と関連するものであり、特定の医薬品のいずれとも関連しないことが示唆された。疑わしい皮膚病変がある場合は、専門家の診察を受ける必要がある。

肝機能障害

軽度の肝機能障害のある患者でラサギリンによる治療を開始する場合は、慎重に実施する。中等度の肝機能障害のある患者に対するラサギリンの使用は避けるべきである。万が一、軽度から中等度へ肝機能障害が進行した場合は、その患者へのラサギリン投与は中止すべきである（5.2 項を参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

MAO 阻害薬

ラサギリンは、高血圧クリーゼを引き起こす可能性がある非選択的 MAO 阻害のリスクを伴う場合があることから、他の MAO 阻害薬（処方箋なしの医薬品及び食物－例　セントジョーンズワートーを含む）との併用は禁忌である（4.3 項を参照）。

ペチジン

ペチジンと、別の選択的 MAO-B 阻害薬を含む MAO 阻害薬の併用による重篤な副作用が報告されている。ラサギリンとペチジンの併用は禁忌である（4.3 項を参照）。

交感神経刺激薬

MAO 阻害薬については、交感神経刺激薬との併用による医薬品相互作用が報告されている。したがって、ラサギリンの MAO 阻害活性を考慮し、ラサギリンと、エフェドリン又はプソイドエフェドリンを含有する感冒薬や鼻腔うっ血除去薬もしくは経口うっ血除去薬等の交感神経刺激薬との併用は推奨されない（4.4 項を参照）。

デキストロメトルファン

デキストロメトルファンと非選択 MAO 阻害薬の併用による医薬品相互作用が報告されている。したがって、ラサギリンの MAO 阻害活性を考慮し、ラサギリンとデキストロメトルファンの併用は推奨されない（4.4 項を参照）。

SSRI、SNRI、三環系／四環系抗うつ薬

ラサギリンとフルオキセチン又はフルボキサミンの併用は避けること（4.4 項を参照）。

臨床試験における、ラサギリンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）／選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の併用については、4.8 項を参照する。

SSRI、SNRI、三環系／四環系抗うつ薬、及び MAO 阻害薬との併用による重篤な副作用が報告されている。したがって、ラサギリンの MAO 阻害活性を考慮し、抗うつ薬は慎重に投与しなければならない。

CYP1A2 活性に関与する薬剤

in vitro 代謝試験では、チトクローム P450 1A2（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。

CYP1A2 阻害薬
ラサギリンとシプロフロキサシン（CYP1A2 の阻害薬）の併用により、ラサギリンの AUC が 83%増加した。ラサギリンとテオフィリン（CYP1A2 の基質）の併用は、いずれの製剤の薬物動態にも影響

しなかった。よって、強力なCYP1A2阻害薬はラサギリンの血漿中濃度に影響する可能性があるため、慎重に投与しなければならない。

CYP1A2 誘導物質
喫煙患者では、代謝酵素CYP1A2が誘導されることにより、ラサギリンの血漿中濃度が低下するリスクがある。

その他のチトクローム P450 アイソザイム

in vitro 試験で、1 μg/mL の濃度のラサギリン（パーキンソン病患者におけるラサギリン 1 mg の反復投与後の平均 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、ラサギリンの治療濃度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は低いことを示すものである（5.3 項を参照）。

レボドパ及びその他のパーキンソン病治療薬

補助療法としてレボドパ長期治療を受けているパーキンソン病患者では、レボドパ治療のラサギリンクリアランスに対する、臨床的に有意な影響は認められなかった。

ラサギリンとエンタカポンの併用により、ラサギリンの経口クリアランスが 28%増加した。

チラミン／ラサギリンの相互作用

（志願者及びパーキンソン病患者を対象とした）5 つのチラミン負荷試験の結果と、（チラミンを制限することなく 6 カ月間レボドパに対する補助療法として 0.5 mg/日又は 1 mg/日のラサギリン又はプラセボを投与した 464 例の患者の）食後の血圧を在宅モニタリングした結果を合わせ、さらにはチラミンを制限することなく実施した臨床試験では、チラミン／ラサギリンの相互作用に関する報告はなかったという事実から、チラミンを制限することなく、ラサギリンを安全に使用できることが示された。

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

妊婦に対してのラサギリン使用に関するデータはない。動物試験で、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項を参照）。慎重な措置として、妊娠中のラサギリンの使用は避けることが望ましい。

授乳

非臨床データでラサギリンはプロラクチンの分泌を阻害することが示されていることから、授乳を阻害する可能性がある。ラサギリンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。ラサギリンを授乳期の母親に投与する場合は注意が必要である。

受胎能

受胎能へのラサギリンの影響についてのヒトのデータはない。非臨床データではラサギリンは受胎能に影響がないことが示されている。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

傾眠及び突発的睡眠を経験した患者においては、ラサギリンが運転及び機械操作能力に大きく影響する可能性がある。
ラサギリンが悪影響を及ぼさないことが確実に分かるまで、自動車を含め、危険を伴う機械の操作に

ついて注意すること。

ラサギリンを服用中に傾眠及び突発的睡眠を発現した患者は、ラサギリン及び他のドパミン作動薬が精神的又は運動能力的に悪影響を与えるかどうか正確に判断する十分な経験が得られるまで、運転又はそれに類する注意力が損なわれている場合に本人又は他人を重傷や死の危険にさらす活動（例：機械の操作）は避けるよう指導すること。

日中の活動（例：テレビ鑑賞、車の同乗など）で眠気の増加又は睡眠の発現が治療中に起こった場合は、患者は運転又は危険な可能性のある活動に参加してはならない。
ラサギリン使用の前に兆候なしで傾眠及び突発的睡眠を発現したことのある患者は、治療中に運転、機械の操作又は高所での労働をしてはならない。

鎮静剤、アルコール又はその他の中枢神経抑制剤（例：ベンゾジアゼピン、抗精神薬、抗うつ薬）をラサギリンと併用する場合や、又はラサギリンの血漿中濃度を増加させる薬剤（例：シプロフロキサシン）を併用して服用する場合、相加作用の可能性について注意しなければならない。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

パーキンソン病の臨床試験において、最も多かった副作用は以下のとおり単剤療法においては頭痛、うつ病、回転性めまい、及び感冒（インフルエンザ及び鼻炎）であった。レボドパとの併用療法においてはジスキネジア、起立性低血圧、転倒、腹痛、悪心・嘔吐、及び口内乾燥であった。単剤療法及び併用療法においては、筋骨格痛、背部及び頚部痛及び関節痛であった。これらの副作用は薬剤中止率の高さとの関係はみられなかった。

副作用のリスト表

次の表記方法を用い、副作用のSOC及び発現頻度を下記の表1及び表2にした：極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥1/100～<1/10）、低頻度（≥1/1000～<1/100）、まれ（≥1/10000～<1/1000）、極めてまれ（<1/10000）。

単剤療法
下記の表は、ラサギリン1 mg/日を投与中の患者を対象としたプラセボ対照試験で報告された、発現率が高い副作用を記載したものである。

SOC	極めて高頻度	高頻度	低頻度	不明
感染症及び寄生虫症		インフルエンザ		
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		皮膚癌		
血液及びリンパ系障害		白血球減少		
免疫系障害		アレルギー		
代謝及び栄養障害			食欲減退	
精神障害		うつ病、幻覚*		衝動制御障害*
神経系障害	頭痛		脳血管発作	セロトニン症候群*、日中の過度の眠気（EDS）及び突発的睡眠発症エピソード（SOS）
眼障害		結膜炎		

SOC	極めて高頻度	高頻度	低頻度	不明
耳及び迷路障害		回転性めまい		
心障害		狭心症	心筋梗塞	
血管障害				高血圧*
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻炎		
胃腸障害		鼓腸		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎	小水疱水疱性皮疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、頚部痛、関節炎		
腎及び尿路障害		尿意切迫		
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、倦怠感		
*：選ばれた副作用の記述を参照。				

併用療法

下記の表は、ラサギリン 1 mg/日を投与中の患者を対象としたプラセボ対照試験で、発現率が高いと報告された副作用を記載したものである。

組織器官	極めて高頻度	高頻度	低頻度	不明
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		皮膚黒色腫*		
代謝及び栄養障害			食欲減退	
精神障害		幻覚*、異常な夢	錯乱	衝動制御障害*
神経系障害	ジスキネジア	ジストニア、手根管症候群、平衡障害	脳血管発作	セロトニン症候群、日中の過度の眠気（EDS）及び突発的睡眠発症（SOS）エピソード
心障害			狭心症	
血管障害		起立性低血圧*		高血圧*
胃腸障害		腹痛、便秘、悪心・嘔吐、口内乾燥		
皮膚及び皮下組織障害		皮疹		
筋骨格系及び結合組織障害		関節炎、頚部痛		
臨床検査		体重減少		
傷害、中毒及び処置合併症		転倒		
*：選ばれた副作用の記述を参照。				

選ばれた副作用の記述

起立性低血圧
プラセボ対照盲検試験において、重度の起立性低血圧がラサギリン群(併用試験)で1例報告された。プラセボ群では報告はなかった。更に臨床試験データでは起立性低血圧がラサギリン治療の最初の2ヶ月間で最もよく認められ、時間とともに減っていくことを示している。

高血圧
ラサギリンは選択的にMAO-Bを阻害し、承認用量（1mg/日）ではチラミン感受性の増加には関連がない。プラセボ対照盲検試験（単剤治療及び併用療法）において、重度の高血圧はどのラサギリン群でも認められなかった。市販後に、ラサギリンを服用中の患者で血圧上昇例が報告されている。量は不明であるがチラミンが豊富な食事の摂取に伴う高血圧クリーゼのまれな例も含まれる。市販後に、ラサギリンを服用中に点眼用血管収縮薬である塩酸テトラヒドロゾリンを使用した患者 1 例で血圧上昇を認めた。

衝動制御障害
単剤療法プラセボ対照試験において性欲亢進が1例報告された。市販後調査期間中に報告された副作用は次のとおりである。頻度は不明である。：脅迫行為、強迫性購買、自傷性皮膚症、ドパミン調整異常症候群、衝動制御障害、衝動行為、盗癖、窃盗、脅迫観念、強迫性障害、常同症、賭博、病的賭博、リビドー亢進、性欲亢進、精神性的障害、不適切な性行動。報告されたICD症例の半分は重度と評価された。報告時点で回復していなかったのは1例のみであった。

過度の日中の眠気（EDS）及び突発的睡眠発症（SOS）
ドパミン作動薬の投与及び／又は他のドパミン作動性薬の治療を受けた患者で、過度の日中の眠気（過眠症、嗜眠、鎮静、睡眠発作、傾眠、突発的睡眠発症）があらわれることがある。ラサギリンの市販後調査期間中にも同様の日中の過度の眠気が報告されている。
ラサギリン及び他のドパミン作動性薬の治療を受けた患者で、日中生活での行動中の睡眠が報告されている。これらの患者の多くがラサギリン及び他のドパミン作動性薬服用中に眠気を認めているが、一部の患者は過度の眠気などの危険な兆候は無かったと認識し、事例の直前まで意識ははっきりしていたと自信を持っている。これらの事例のいくつかは治療の開始から1年以上経過した後にみられているものもある。

幻覚
パーキンソン病は幻覚及び錯乱の症状を伴う。市販後使用成績調査でも、ラサギリンを投与したパーキンソン病患者でこれらの症状が認められた。

セロトニン症候群
ラサギリンの臨床試験では、ラサギリンとフルオキセチン又はフルボキサミンの併用はできなかったが、次の用量で以下の抗うつ薬との併用は可能であった：アミトリプチリン≤50 mg/日、トラゾドン≤100 mg/日、シタロプラム≤20 mg/日、セルトラリン≤100 mg/日、及びパロキセチン≤30 mg/日（4.5項を参照）。

市販後に、ラサギリンを抗うつ薬、メペリジン、トラマドール、メタドン、又はプロポキシフェンと併用している患者で激越、混乱、硬直、発熱及びミオクローヌスを伴った生命の危険に関わるセロトニン症候群が報告されている。

悪性黒色腫
プラセボ対照試験において皮膚黒色腫の件数は、レボドパ治療併用剤としてのラサギリン 1mg 群では380例中の2例（0.5%）で、プラセボ群では388例中1例（0.3%）であった。市販後にも、悪性黒色腫の報告が追加されている。これらの症例は全て重度と評価された。

副作用の報告

承認後の医薬品についての副作用報告は重要である。それは医薬品のベネフィット/リスクバランス

の継続的な観察を可能にする。医療従事者は副作用と思われるいかなる事象について付録 V に記載されている国の報告システムを通して報告しなければならない。

4.9 過量投与

症状

3～100 mg の投与量でラサギリンの過量投与後に報告された症状には、軽躁、高血圧クリーゼ、及びセロトニン症候群がある。

過量投与は MAO-A 及び MAO-B 両方の著しい阻害と関連している可能性がある。単回投与試験では健康志願者に 20 mg/日を投与、10 日間試験では健康志願者に 10 mg/日を投与した。副作用は軽度又は中等度であり、ラサギリン投与とは無関係であった。レボドパ長期治療を受けている患者を対象としてラサギリン 10 mg/日を投与した用量漸増試験では、心血管系の副作用（高血圧及び起立性低血圧を含む）の報告があったが、投与中止後に回復した。これらの症状は非選択的 MAO 阻害薬でみられた症状と類似していた可能性がある。

処置

特定の解毒薬はない。過量投与した場合は、患者を観察し、適切な対症療法及び支持療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗パーキンソン病薬、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬

ATC コード：N04BD02

作用機序

ラサギリンは、強力な、非可逆的特異的 MAO-B 阻害薬であり、線条体におけるドパミンの細胞外濃度を増加させる。ドパミン濃度の上昇とその後のドパミンによる作用の増加が、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。

1-アミノインダンは主要な活性代謝物であり、MAO-B を阻害しない。

臨床的有効性及び安全性

ラサギリンの有効性は 3 つの試験、すなわち試験 I における単剤療法、試験 II 及び III におけるレボドパ併用療法により、確立された。

単剤療法
試験 I では、404 例の患者を、プラセボ（138 例）、ラサギリン 1 mg/日（134 例）、又はラサギリン 2 mg/日（132 例）に無作為に割り付け、26 週間投与した。実薬対照群はなかった。
本試験では、有効性の主要評価項目を Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS、パート I~III）の総スコアにおけるベースラインからの変化とした。ベースラインから第 26 週／中止までの平均変化量の差（LOCF：Last Observation Carried Forward）は、統計学的に有意であった（UPDRS、パート I~III：ラサギリン 1 mg をプラセボと比較　–4.2, 95% CI [–5.7, –2.7], p<0.0001；ラサギリン 2 mg をプラセボと比較　–3.6, 95% CI [–5.0, –2.1]; p<0.0001, UPDRS 運動機能、パート II：ラサギリン 1 mg をプラセボと比較 –2.7, 95% CI [–3.87, –1.55], p<0.0001；ラサギリン 2 mg をプラセボと比較 –1.68, 95% CI [–2.85, –0.51], p=0.0050）。患者集団の疾患が軽度であったため程度は限られていたが、効果は明らかであった。QOL に対しては有意かつ有益な効果を認めた（PD-QUALIF Scale により評価）。

併用療法
試験 II では、患者をプラセボ（229 例）、ラサギリン 1 mg/日（231 例）、又は予定投与量のレボドパ（LD）／デカルボキシラーゼ阻害薬とカテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬であるエンタカポン 200 mg の併用（277 例）に無作為に割り付け、18 週間投与した。試験 III では、患者をプラセボ（159 例）、ラサギリン 0.5 mg/日（164 例）、又はラサギリン 1 mg/日（149 例）に無作為に割り付け、26 週間投与した。
いずれの試験でも、有効性の主要評価項目は、日中に「オフ」状態で過ごした平均時間数におけるベースラインから投与期間までの変化とした（評価のための各来院日前の 3 日間について記入した「24 時間」ホームダイアリーから判定）。

試験 II では、プラセボと比較した「オフ」状態で過ごした時間数の平均値の差は、–0.78 時間, 95% CI [–1.18, –0.39], p=0.0001 であった。オフ時間の日単位の全減少量平均値は、エンタカポン群（–0.80 時間, 95% CI [–1.20, –0.41], p<0.0001）とラサギリン 1 mg 群とでは同様であった。試験 III では、プラセボと比較した平均値の差は、–0.94 時間, 95% CI [–1.36, –0.51], p<0.0001 であった。ラサギリン 0.5 mg 群とプラセボとの比較でも統計学的に有意な改善を認めたが、改善の程度は低かった。有効性の主要評価項目に関する結果の頑健性は、一連の補足統計モデルで確認され、3 つのコホートで示された［intention-to-treat（ITT）集団、治験実施計画書に適合した試験完了例］

有効性の副次評価項目は、検査者による改善度の総合評価、すなわちオフ状態の時の日常生活動作（ADL）サブスケールスコア及びオン状態の間の UPDRS 運動機能とした。ラサギリンにはプラセボと比較した場合に統計学的に有意な有益性が認められた。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ラサギリンは急速に吸収され、約 0.5 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達する。ラサギリン 1 回量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 T_{max} には影響しないが、本剤を高脂肪食と共に投与した場合は、C_{max} 及び曝露量（AUC）がそれぞれ約 60%及び 20%減少する。
AUC に大幅な影響を与えないことから、ラサギリンは食事の有無にかかわらず投与可能である。

分布

ラサギリンの単回静脈内投与後の平均分布容積は、243 L である。^{14}C 標識ラサギリンの単回経口投与後の血漿タンパク結合率は、約 60～70%である。

生体内変化

ラサギリンは、排泄される前に肝臓でほぼ完全に代謝される。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、3-ヒドロキシ-N-プロパルギル-1 アミノインダン、及び 3-ヒドロキシ-1-アミノインダンを生じる。*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 系に依存していることが示されている。グルクロニドを生成する、ラサギリン及びその代謝物の抱合も主要な消失経路であると判明した。*ex vivo* 及び *in vitro* 実験において、ラサギリンは主要 CYP450 酵素の阻害薬でも誘導薬でもないことを示した（4.5 項を参照）。

排泄

^{14}C 標識ラサギリンの経口投与後、主に尿（62.6%）、次に糞便（21.8%）を介して排泄され、38 日間のうちに合計で投与量の 84.4%が回収される。1%未満のラサギリンが尿中に未変化の生成物として排泄される。

線形性／非線形性

ラサギリンの薬物動態はパーキンソン病の患者において 0.5～2 mg の範囲で線形性を示す。終末相半減期は 0.6～2 時間である。

肝機能障害

軽度の肝機能障害のある被験者では、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 80%及び 38%増加した。中等度の肝機能障害のある被験者では、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 568%及び 83%増加した（4.4 項を参照）。

腎機能障害

軽度（Clcr 50～80 mL/分）及び中等度（Clcr 30～49 mL/分）の腎機能障害のある被験者におけるラサギリンの薬物動態学的特性は、健康被験者と同様であった。

高齢者

高齢者（65 歳以上）でのラサギリンの薬物動態について年齢の影響はほぼない（4.2 項を参照）。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、発癌性試験、生殖発生試験及び発達試験といった、標準的試験に基づいた非臨床データからは、ヒトに対する特段の危険性は認められなかった。

ラサギリンは、*in vivo* でも細菌又は肝細胞を用いた数種の *in vitro* 系でも遺伝毒性を示さなかった。代謝が活性化された状態では、ラサギリンは、臨床用量では到達しえないほどの過度の細胞毒性を有する濃度で、染色体異常の増加を誘発した。

ラットにおける、1 mg/日でヒトに投与した場合に予測される血漿中曝露量の 84～339 倍に当たる量のラサギリンの全身曝露では、遺伝毒性は認められなかった。マウスでは、1 mg/日でヒトに投与した場合に予測される血漿中曝露量の 144～213 倍に当たる量の全身曝露で、細気管支腺腫／胞状腺腫及び/又は癌での発現率増加がみられた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

マンニトール
トウモロコシデンプン
アルファー化トウモロコシデンプン
無水ケイ酸
ステアリン酸
タルク

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

ブリスター：3 年
ボトル：3 年

6.4　保管上の注意

25℃を超えて保管しないこと。

6.5　容器の種類及び内容物

ブリスター
アルミニウム／アルミニウム・ブリスターパック、7、10、28、30、100、又は112錠入り
ミシン目のあるアルミウニウム／アルミニウム・ブリスターパック、10、30又は100錠入り

ボトル
白色、高密度ポリエチレン製ボトル、小児用安全キャップあり又はなし
30錠入り包装サイズの中には市販されていないものが含まれることもある。

6.6　廃棄に関する注意

特に要件なし。

7.　販売承認取得者

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

8.　販売承認番号

EU/1/04/304/001-010

9.　初回承認日／承認更新年月日

初回承認日：2005年2月21日
最終更新日：2009年9月21日

10.　本文書の改訂日

本製品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトから入手可能である。

http://www.ema.europa.eu

TPC
Teva Periodic Reports & Risk Management Centre

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

[redacted]

Rasagiline mesylate

(Oral formulations)

[redacted]

CCSI：事項以降、非開示

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）
..... 2
表 1.7-2 同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン） 17

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）

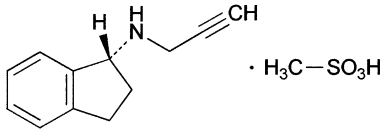
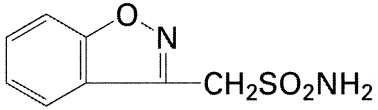
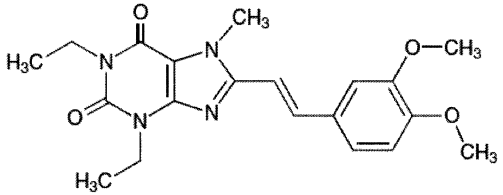
一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
販売名	アジレクト®錠 1 mg アジレクト®錠 0.5 mg	トレリーフ®OD 錠 25 mg トレリーフ®OD 錠 50 mg	ノウリアスト®錠 20 mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	大日本住友製薬株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	－	トレリーフ®OD 錠 25 mg 2014 年 8 月 15 日 トレリーフ®OD 錠 50 mg 2017 年 8 月 15 日	2013 年 3 月 25 日
再評価年月 再審査年月	－ －	－ 2014 年 3 月 24 日 （トレリーフ錠 25 mg に係る再審査年月日）	－ －
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	劇薬 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式 化学名 分子式 分子量	化学構造式：  化学名：*N*-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate 分子式：$C_{12}H_{13}N \cdot CH_4O_3S$ 分子量：267.34	化学構造式：  化学名：1,2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide 分子式：$C_8H_8N_2O_3S$ 分子量：212.23	化学構造式：  化学名：(*E*)-8-(3,4-Dimethoxystyryl)-1,3-diethyl-7-methyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione 分子式：$C_{20}H_{24}N_4O_4$ 分子量：384.43
剤型・含量	アジレクト®錠 1 mg 1 錠中にラサギリンとして 1 mg を含有する 白色～ほとんど白色の素錠 アジレクト®錠 0.5 mg 1 錠中にラサギリンとして 0.5 mg を含有する 白色～ほとんど白色の素錠	トレリーフ®OD 錠 25 mg 1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有する 白色～帯黄白色の素錠 トレリーフ®OD 錠 50 mg 1 錠中にゾニサミド 50 mg を含有する 微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠	1 錠中にイストラデフィリン 20 mg を含有する 黄褐色のフィルムコーティング錠

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
効能・効果	パーキンソン病	パーキンソン病（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）	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。
用法・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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 軽度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 A)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照） (2) 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照） (3) 高齢者では、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。（「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照）	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。 なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. ゾニサミドをてんかん（本剤の承認外効能・効果）の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤（エクセグラン等）を用法・用量どおりに投与すること。 2. 本剤の 1 日 50 mg 投与において、1 日 25 mg 投与時を上回る on 時の運動機能の改善効果は確認されていない。〔「臨床成績」の項参照〕 3. 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。ただし、40 mg では、20 mg を上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。（「臨床成績」の項参照） 2. 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 日 1 回 20 mg を上限とすること。 • 中等度の肝障害のある患者（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） • CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）
警　告	（記載なし）	（記載なし）	（記載なし）
禁　忌	1. 他の MAO 阻害薬(セレギリン塩酸塩)を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2. ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 3. 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩及びロフェプラミン塩酸	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 重度の肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。］

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	塩)、四環系抗うつ薬(マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩及びセチプチリンマレイン酸塩)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(アトモキセチン塩酸塩) 又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(ミルタザピン)を投与中の患者(「相互作用」の項参照) 4. 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B 又は C)のある患者(【薬物動態】の項参照) 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照） (2) 低体重の患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照) (3) 高齢者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1)起立性低血圧又は低血圧があらわられることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (2)日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠又は睡眠発作があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (3)病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1)本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (2)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4)発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。］(「薬物動態」の項参照) (2) 虚血性心疾患のある患者［不整脈が悪化する可能性がある。］ 2. 重要な基本的注意 (1) ジスキネジーのある患者では、本剤の投与によりジスキネジーを悪化させることがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。ジスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 (2) 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 (3) 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部 X 線検査をはじめとする画像

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ラサギリンメシル酸塩</th><th>ゾニサミド</th><th>イストラデフィリン</th></tr>
<tr><td></td><td>な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。（「重大な副作用」の項参照）
(4)レボドパ含有製剤との併用によりジスキネジア等のレボドパ由来の副作用が増強されることがあるため、このような症状が認められた場合には、症状の程度に応じて適切な処置を行うこと。
3. 相互作用
本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 により代謝される。
(1)併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>MAO 阻害薬
セレギリン塩酸塩
エフピー</td><td>高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。</td><td>相加作用のおそれがある。</td></tr><tr><td>ペチジン塩酸塩含有製剤
ペチロルファン
トラマドール塩酸塩
トラマール
タペンタドール塩酸塩
タペンタ</td><td>セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table></td><td>(5)本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕</td><td>検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

3. 相互作用
本剤は、主として CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。また、CYP3A4/5 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。（「薬物動態」の項参照）</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩			ゾニサミド	イストラデフィリン
	三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサン イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンプリット	他の MAO-B 阻害薬との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。		
	四環系抗うつ薬 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイン酸塩 テシプール				
	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル 塩酸セルトラリン ジェイゾロフト エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも 7 日間、パロキセチン塩酸	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。		

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩			ゾニサミド	イストラデフィリン
		塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。			
	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシプラン塩酸塩は 2～3 日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも 5 日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも 7 日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。		
	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。			
	ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 ミルタザピン レメロン リフレックス	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が増強され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。		

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称：ラサギリンメシル酸塩

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
交感神経刺激薬 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有飲食物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
CYP1A2 阻害薬 シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。	シプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

ゾニサミド

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。

イストラデフィリン

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン等	ケトコナゾールと本剤 40 mg を併用した際に、本剤の $AUC_{0-\infty}$ は 2.47 倍に増加し、$t_{1/2}$ は 1.87 倍に延長した。本剤の作用が増強される可能性がある。CYP3A4 を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は 1 日 1 回 20 mg を上限とする。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール等	本剤の作用が増強される可能性がある。	
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
P 糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタチン等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P 糖蛋白が阻害され、P 糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	CYP1A2 誘導薬 タバコ（喫煙） フェニトイン：本剤の血中濃度が低下する可能性がある。CYP1A2 を誘導するため、本剤のクリアランスを増加させる可能性がある。 チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等：チラミン含有量の高い飲食物を摂取した患者において、高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、チラミンの代謝が抑制されるおそれがある。 4. 副作用 承認時までの国内臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5 mg 又は 1 mg を投与された 696 例中 346 例（49.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア（8.0%）、転倒（3.7%）及び鼻咽頭炎（3.2%）であった。 また、レボドパ含有製剤併用の海外臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5 mg 又は 1 mg を投与された 544 例中 299 例（55.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア（12.3%）、悪心（6.6%）、浮動性めまい（5.1%）、頭痛（4.6%）、不眠症、起立性低血圧（各 3.7%）及び転倒（3.5%）であった。（申請時）	4. 副作用 ＜パーキンソン病の場合＞ 用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気（8.4%）、食欲不振（6.7%）、ジスキネジア（5.7%）、悪心（4.8%）、幻覚（4.4%）、気力低下（4.2%）等であった。（トレリーフ錠の用量追加承認時）特定使用成績調査 542 例中 62 例（11.4%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき（2.4%）、幻覚（1.7%）、ジスキネジア（1.5%）等であった。（トレリーフ錠の再審査終了時） ＜てんかん（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞ 承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例（24.7%）に副作用がみられた。主なものは眠気（11.7%）、食欲不振（4.9%）、γ-GTP・ALP・ALT（GPT）・AST（GOT）の上昇等（2.1%）、無気力・自発性低下（3.8%）、運動失調（3.0%）、悪心・嘔吐（2.7%）、倦怠・脱力感（2.2%）、精神活動緩慢化（2.1%）等であった。（再審査終了時）	タバコ（喫煙）：本剤の作用が減弱する可能性がある。喫煙による CYP1A1 及び CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。 エンタカポン：エンタカポンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。機序は不明である。 4. 副作用 国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は 649 例中 322 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、ジスキネジー110 例（16.9%）、便秘 33 例（5.1%）、幻視 29 例（4.5%）、幻覚 21 例（3.2%）、傾眠 18 例（2.8%）、悪心 16 例（2.5%）、血中 CK（CPK）増加 13 例（2.0%）、体重減少 13 例（2.0%）等であった。［承認時］

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	(1) 重大な副作用 1) 起立性低血圧（2.4%） 起立性低血圧があらわれることがある。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒のリスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 傾眠（1.4%）、突発的睡眠（0.4%） 日中に傾眠があらわれることがあり、さらに前兆のない突発的睡眠があらわれることもあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 幻覚（2.7%） 幻覚、幻視、せん妄、幻聴、錯覚、失見当識等の精神症状があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 衝動制御障害（0.1%） 病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) セロトニン症候群（自発報告につき頻度不明） セロトニン症候群があらわれることがあるため、不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクロヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群が疑われる症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。 6) 悪性症候群（自発報告につき頻度不明） 急激な減量又は中止により、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。また、本症発現時には白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることもある。	(1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（1%未満） 本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満[注1)]）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3) 過敏症症候群（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆（頻度不明）、血小板減少（1%未満） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 急性腎障害（頻度不明） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつの悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。	6) 間質性肺炎（頻度不明） 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害（0.1%未満[注1)]）、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 横紋筋融解症（0.1%未満） 観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。 9) 腎・尿路結石（0.1%未満） 観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 発汗減少に伴う熱中症（頻度不明） 発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕 11) 幻覚（1%以上）、妄想（1%未満）、錯乱（1%未満）、せん妄（0.1%未満）等の精神症状 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注1）てんかん（承認外効能・効果、用法・用量）に使用した場合の頻度	

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン

ラサギリンメシル酸塩

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注2)]
1)精神神経系	ジスキネジア	頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢	うつ病、平衡障害、錯乱
2)消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸
3)筋・骨格系		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頚部痛	
4)心血管系		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作
5)その他		転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ	鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫

注2）外国で報告された副作用については頻度不明とした。

ゾニサミド

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

＜パーキンソン病の場合＞

	1%以上	1%未満
過敏症（注2）		発疹、湿疹、瘙痒感
精神神経系	眠気（5%以上）、ジスキネジア[注2)]、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感、感覚異常、行動異常、自殺企図
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振、悪心、口渇、胃不快感、便秘	胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害、胃潰瘍
血液		白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、貧血、白血球増加、血小板減少、顆粒球減少、好酸球増多
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH上昇	γ-GTP上昇、肝機能異常
腎・泌尿器	BUN上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性
その他	体重減少、立ちくらみ、CK（CPK）上昇、浮腫、倦怠感	脱力感、発熱、視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少、気管支炎、脱毛

注2）異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

イストラデフィリン

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中CK（CPK）増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中Al-P増加、血中アミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図T波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン

＜てんかん（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症（注 3）	発疹、瘙痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、記銘・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注 3）異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	ジスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の女性への投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ウサギ）において、本剤とレボドパ/カルビドパを併用投与した場合、本剤の最大臨床用量（ラサギリンとして 1 mg/日）における曝露量（AUC）の約 8 倍を超える曝露量で、着床後胚死亡率の増加が認められた。］ (2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。また、動物試験（ラット）でプロラクチン分泌の阻害が認められた。］	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕 (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。］ (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 ＜パーキンソン病の場合＞ 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 ＜てんかん（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞ 発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 本剤の過量投与により MAO-B の阻害作用に加えて、MAO-A の阻害作用があらわれ、MAO-A 阻害による副作用が発現する可能性があるため、患者の状態には十分注意すること。 本剤 3～100 mg の過量投与により軽躁、高血圧クリ	8. 過量投与 症状　昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。 処置　特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 徴候、症状：過量投与による急性症状としては、ジスキネジー、幻覚が予想される。 処置：胃洗浄、症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行う。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
	ーゼ、セロトニン症候群等の症状が報告されている。 また、レボドパ含有製剤併用の患者に対する用量漸増試験において、本剤 10 mg/日投与により高血圧又は起立性低血圧等の心血管系の副作用が発現し、本剤投与中止により回復した。 なお、本剤に特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。		
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	9. 適用上の注意 (1)薬剤交付時　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2)服用時　本剤は舌の上にのせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
	10. その他の注意 海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。	10. その他の注意 (1)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2)血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。 ＜パーキンソン病の場合＞ (3)パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、トレリーフ錠を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の発現割合は 0.24%（2/842 例）であった。 ＜てんかん（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞ (4)海外で実施されたゾニサミド製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算さ	10. その他の注意 (1)マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）の 3 倍程度に相当する用量（ラットがん原性試験の 30 mg/kg/日及びイヌ 4 週間の 100 mg/kg/日）から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化（肺胞腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎）が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験（2000 mg/kg/日の 4 週間）及びがん原性試験（100 mg/kg/日）では、肺の変化の増悪による死亡が認められている。 (2)アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった。 (3)ラットを用いた 13 週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 換算）の 3 倍程度の曝露量に相当する用量（がん

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ラサギリンメシル酸塩、ゾニサミド、イストラデフィリン）（続き）

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩	ゾニサミド	イストラデフィリン
		れた（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は 0.45%であり、プラセボ群では 0.23%であった。	原性試験の 30 mg/kg/日）から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉱質沈着が認められている。 (4)ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量の UVA 照射（400 mg/kg 単回投与時は 30 J/cm^2 以上及び同用量の 7 日間反復投与時は 20 J/cm^2 以上）により軽度の皮膚紅斑反応が認められている。
添付文書 作成年月	－	2017 年 12 月改訂（第 3 版）	2015 年 10 月改訂（第 3 版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）

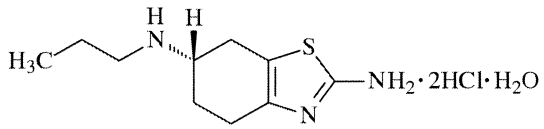
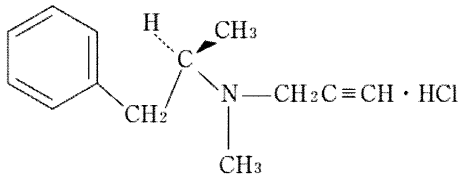
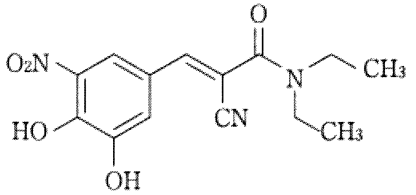
一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
販売名	ミラペックス®LA 錠 0.375 mg ミラペックス®LA 錠 1.5 mg	エフピー®OD 錠 2.5	コムタン®錠 100 mg
販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	エフピー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 4 月 22 日	2007 年 3 月 15 日	2007 年 1 月 26 日
再評価年月 再審査年月	－ 2016 年 12 月 15 日	－ 2009 年 12 月 21 日 （エフピー錠 2.5 に係る再審査年月日）	－ －
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬 覚せい剤原料 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式 化学名 分子式 分子量	化学構造式：  化学名：(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate 分子式：$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 分子量：302.26	化学構造式：  化学名：(-)-(R)-N,α-dimethyl-N-2-propynyl-phenethylamine monohydrochloride 分子式：$C_{13}H_{17}N \cdot HCl$ 分子量：223.74	化学構造式：  化学名：(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N*,*N*-diethylprop-2-enamide 分子式：$C_{14}H_{15}N_3O_5$ 分子量：305.29
剤型・含量	LA 錠 0.375 mg 1 錠中にプラミペキソール塩酸塩水和物を 0.375 mg 含む白色の素錠 LA 錠 1.5 mg 1 錠中にプラミペキソール塩酸塩水和物を 1.5 mg 含む白色の素錠	1 錠中にセレギリン塩酸塩を 2.5 mg 含有する白色～微黄色の素錠で淡黄色～黄色の斑点	1 錠中にエンタカポン 100 mg を含有するうすい黄赤色～くすんだ黄赤色の楕円形のフィルムコート錠

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
効能・効果	パーキンソン病	パーキンソン病（レボドパ含有製剤を併用する場合：Yahr 重症度ステージ I～IV、レボドパ含有製剤を併用しない場合：Yahr 重症度ステージ I～III）	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤は症状の日内変動（wearing-off 現象）が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。 2. 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩投与による治療（少なくともレボドパとして 1 日 300 mg）において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。
用法・用量	通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375 mg 1 日 1 回食後経口投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75 mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75 mg ずつ増量し、維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg 1 日 1 回食後経口投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5 mg を超えないこと。	レボドパ含有製剤を併用する場合： 通常、成人にセレギリン塩酸塩として 1 日 1 回 2.5 mg 朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg ずつ増量し、最適投与量を定めて、維持量とする（標準維持量 1 日 7.5 mg）。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。 レボドパ含有製剤を併用しない場合： 通常、成人にセレギリン塩酸塩として 1 日 1 回 2.5 mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg ずつ増量し、1 日 10 mg とする。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。	本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。 通常、成人にはエンタカポンとして 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、症状によりエンタカポンとして 1 回 200 mg を投与することができる。 ただし、1 日 8 回を超えないこと。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン

プラミペキソール塩酸塩水和物

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量（標準 1 日量 1.5～4.5 mg）まで増量すること。
［「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

(2) 腎機能障害患者に対する投与法
腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30-50 mL/min）には、治療開始 1 週間は本剤 0.375 mg を隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に 1 週間毎に 0.375 mg ずつ漸増すること。なお、最大 1 日量は 2.25 mg とする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125 mg、同 0.5 mg」を慎重に投与すること。
［「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min）		投与法	初回投与量	最大 1 日量
クレアチニンクリアランス	≥50	1 日 1 回投与	0.375 mg×1 回/日	4.5 mg (4.5 mg×1 回)
50> クレアチニンクリアランス	≥30	治療開始 1 週間は隔日投与、その後は 1 日 1 回投与	0.375 mg×1 回を隔日投与	2.25 mg (2.25 mg×1 回)

(3) 本剤の 1 日 1 回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

セレギリン塩酸塩

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) レボドパ含有製剤投与中の患者に本剤の投与を開始する場合、及び本剤投与中の患者にレボドパ含有製剤の投与を開始する場合には、レボドパ含有製剤と本剤の併用によりレボドパの副作用が増強されることがあるので、観察を十分に行い慎重に維持量を決定すること。維持量投与後、レボドパと本剤との併用効果と思われる不随意運動、幻覚、妄想等があらわれた場合には、本剤又はレボドパの減量等適切に処置を行うこと。なお、本剤又はレボドパの減量を行う際には、本剤の MAO-B 阻害作用が長期間持続して効果の減弱に時間を要することも考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

(2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収を目的としないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

エンタカポン

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用により効果が認められる薬剤であり、単剤では効果が認められない。

(2) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤あるいはレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を調節すること。

(3) 本剤を 1 回 200 mg へ増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、増量は慎重に検討すること。また、増量した際は観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて本剤の 1 回投与量を減量する等適切な処置を行うこと。

(4) 本剤の増量は慎重に行い、1 回 200 mg、1 日 1,600 mg を超えないこと。

(5) 肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、1 回 200 mg への増量は必要最小限にとどめること。やむを得ず 1 回 200 mg に増量する場合には、観察を十分に行いながら特に慎重に投与すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

(6) 体重 40 kg 未満の低体重の患者では、1 回 200 mg を投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、1 回 200 mg への増量は慎重に検討すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
警　告	前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]	1. 本剤と三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩等）との併用はしないこと。また、本剤の投与を中止してから三環系抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。（「相互作用」の項参照） 2. 本剤は用量の増加とともに MAO-B の選択的阻害効果が低下し、非選択的 MAO 阻害による危険性があり、また更なる効果が認められないため、1 日 10 mg を超える用量を投与しないこと。（「過量投与」の項参照）	（記載なし）
禁　忌	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ［動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）］ 2. 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者 ［副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照）］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者［高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。］ 3. 非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤（サフラジン塩酸塩）を投与中の患者［高度の起立性低血圧の発現が報告されている。］ 4. 統合失調症又はその既往歴のある患者［精神症状の悪化が報告されている。］ 5. 覚せい剤、コカイン等の中枢興奮薬の依存又はその既往歴のある患者 6. 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩等）を投与中あるいは中止後 14 日間の患者（「相互作用」の項参照） 7. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩等）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩等）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 悪性症候群、横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者（「4. 副作用」の項参照）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者 ［症状が増悪又は発現しやすくなることがある。（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）］ (2) 腎機能障害のある患者 ［副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される。（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）］ (3) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者 ［副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）］ (4) 低血圧症の患者 ［症状が悪化することがある。（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）］ (5) 高齢者 ［「高齢者への投与」の項参照］ 2. 重要な基本的注意 (1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後 1 年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。 ［「警告」、「副作用」の項参照］ (2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重篤な肝障害のある患者［本剤の代謝が抑制され、毒性が大幅に増強される可能性がある。］ (2) 重篤な腎障害のある患者［本剤の代謝物が蓄積され、その代謝物による中枢作用が生じる可能性がある。］ (3) 高用量のレボドパ投与を受けている患者［副作用発現率が高い。］ (4) 高齢者［起立性低血圧があらわれやすい。］（「高齢者への投与」の項参照） (5) 心・脳循環器系障害を有する患者［英国において、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した試験において、レボドパ単独群に対してセレギリン塩酸塩投与後にレボドパ併用投与した群に心・脳循環器系障害による死亡が多かったと報告されている。］（「重要な基本的注意 (3)」の項参照） (6) 狭心症のある患者［本剤により増悪する可能性がある。］ 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与中は、定期的に効果が持続していることを確認し、効果が消失している場合は使用を中止し、漫然と投与しないこと。 (2) めまい、注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 (3) 英国において、早期・軽症パーキンソン病患者を対象に、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した神経保護作用に関する長期臨床試験が実施された。その結果、レボドパ単独群の死亡率に対し、セレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群の死亡率が約 1.6 倍と有意に高かったとの報告がある。その後の追跡調査では約 1.3 倍高かったが有意差はなかったとの報告がなされている。また、英国	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照） (2) 褐色細胞腫の患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。 (2) 本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を増量するなど注意深く行うこと。 (3) 前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
	［「副作用」の項参照］ (3)本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。 ［「相互作用」、「副作用」の項参照］ (4)本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。 ［「副作用」の項参照］ (5)レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。 (6)本剤の有効成分は、速放錠である「ビ・シフロール錠 0.125 mg、同 0.5 mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ビ・シフロール錠 0.125 mg、同 0.5 mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。 ［「臨床成績」の項参照］	の医薬品庁が依頼した12,621人の一般診療のデータベースを用いたコホート研究では約1.1倍高かったが、有意差はなかったとの報告がなされている。さらに、英国以外（米国、ノルウェー、スウェーデン、ドイツ、フィンランド）の5試験のメタアナリシスの結果では約1.05倍で有意差はなく、また2000年英国のコホート研究の報告では、セレギリン塩酸塩とレボドパ併用患者の死亡率は健常人と変わらず、セレギリン塩酸塩治療に関連した死亡率の増加はないと報告している。	(4)本剤は常にレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併せて経口投与されるため、使用前に必ずレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の添付文書に留意すること。 (5)本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称：プラミペキソール塩酸塩水和物

3. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマンタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

一般的名称：セレギリン塩酸塩

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペチジン塩酸塩 オピスタン®等 トラマドール塩酸塩 トラマール®等 タペンタドール塩酸塩 タペンタ®	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には 2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤 サフラジン塩酸塩	高度の起立性低血圧の発現が報告されている。	詳細は不明であるが、相加作用によると考えられる。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等 トリプタノール®等	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス®等 パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル® セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト™ エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ®	両薬剤の作用が増強される可能性があるので、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。 また本剤に切り換え	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。

一般的名称：エンタカポン

3. 相互作用

本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、COMT によって代謝される薬剤の血中薬物濃度を増加させる可能性があるので、このような薬剤と併用する場合には注意して投与すること。また、本剤は薬物代謝酵素 CYP2C9 を阻害することが示唆されていることから、本酵素により代謝される薬剤と併用する場合には注意して投与すること。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
COMT により代謝される薬剤 アドレナリン（別名エピネフリン） ノルアドレナリン（別名ノルエピネフリン） イソプレナリン ドパミン等	心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。 吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤は COMT により代謝されるが、本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。
選択的 MAO-B 阻害剤 セレギリン	血圧上昇等を起こすおそれがある。本剤とセレギリンとの相互作用は認められていないが、本剤とセレギリンを併用する場合は、セレギリンの 1 日量は 10 mg を超えないこと。	セレギリンは用量の増加とともに MAO-B の選択的阻害効果が低下し、非選択的 MAO 阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
ワルファリン	本剤は R-ワルファリン（光学異性体）の AUC を 18%増加させ、プロトロンビン比（INR 値）を 13%増加させたとの報告がある。 併用する場合には INR 等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明である。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン

セレギリン塩酸塩

ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン® デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ® ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー®	る場合にはフルボキサミンマレイン酸塩及びベンラファキシン塩酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスシタロプラムシュウ酸塩は14日間、ミルナシプラン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。	
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ®		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン レメロン®等		脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝臓のチトクローム P-450 2D6及び3A4の阻害作用を有する製剤[注1)] シメチジン キニジン硫酸塩 プロパフェノン塩酸塩 ハロペリドール エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール クロトリマゾール エチニルエストラジオール ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	本剤の作用、毒性が大幅に増強される可能性がある。	本剤は肝臓のチトクローム P-450 2D6及び3A4によって代謝されることが判明しており、これを阻害する薬剤との併用により血中濃度の上昇をもたらす。

エンタカポン

鉄剤	鉄剤の効果が減弱する。鉄剤と併用する場合は、少なくとも2～3時間以上あけて服用すること。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成することがある。
イストラデフィリン	イストラデフィリンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>プラミペキソール塩酸塩水和物</th><th>セレギリン塩酸塩</th><th>エンタカポン</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>4. 副作用
レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人 83 例を含む総症例 539 例）及び海外で実施された早期パーキンソン病患者を対象とした速放錠からの切替え試験（総症例 156 例）、並</td>
<td>
<table>
<tr><td>レセルピン誘導体
レセルピン等</td><td>本剤の作用が減弱される可能性がある。</td><td>脳内ドパミンを減少させる。</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン系薬剤
プロクロルペラジン
クロルプロマジン
ペラジン等
ブチロフェノン系薬剤
ブロムペリドール等
スルピリド
メトクロプラミド</td><td>本剤の作用が減弱される可能性がある。</td><td>脳内ドパミン受容体を遮断する。</td></tr>
<tr><td>トラゾドン塩酸塩</td><td>相互作用は明らかになっていないが、トラゾドン塩酸塩の中止直後あるいは併用する場合には、本剤の投与量を徐々に増加するなど、慎重に投与を開始すること。</td><td>セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。</td></tr>
<tr><td>交感神経興奮剤
エフェドリン塩酸塩
メチルエフェドリン塩酸塩
プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品
フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品</td><td>血圧上昇、頻脈等の発現が報告されている。</td><td>本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されると考えられる。</td></tr>
</table>
注 1）これらの薬剤と併用する場合にはモノアミン含有量の多い食物（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）との併用には注意すること。［チトクローム P-450 2D6 及び 3A4 を阻害する薬剤と併用する場合には本剤の血中濃度が上昇し、MAO-B の選択性が消失する可能性がある。］

4. 副作用
レボドパ含有製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者 488 例中 177 例（36.3%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心・嘔吐（7.8%）、ジスキネジア（6.6%）、幻覚（6.6%）、食欲不振（6.1%）、めま</td>
<td>4. 副作用
国内での臨床試験 341 例中 269 例（78.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジー128 例（37.5%）、便秘 69 例（20.2%）、着色尿 49 例（14.4%）、幻覚 31 例（9.1%）、悪心 29</td>
</tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
	びにこれらに続く長期継続投与試験において、591例に本剤が投与された。591例中、副作用が報告された症例は297例（50.3%）であった。主な副作用は、傾眠134例（22.7%）、悪心74例（12.5%）、末梢性浮腫37例（6.3%）、浮動性めまい33例（5.6%）、疲労26例（4.4%）であった。また、日本人集団では、74例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は40例（54.1%）であった。主な副作用は、傾眠25例（33.8%）、悪心13例（17.6%）、便秘5例（6.8%）であった。 レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例112例）では、109例に本剤が投与された。109例中、副作用が報告された症例は64例（58.7%）であった。主な副作用は、傾眠25例（22.9%）、幻視12例（11.0%）、ジスキネジア11例（10.1%）、起立性低血圧及び悪心7例（6.4%）であった。（承認時） 特定使用成績調査における調査症例569例中142例（25.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠34例（6.0%）、幻覚22例（3.9%）、ジスキネジア12例（2.1%）等であった。（再審査終了時）	い・ふらつき（5.7%）であった。また臨床検査値の主な異常変動としては、レボドパ含有製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者385例においてCK（CPK）の上昇（4.8%）、LDHの上昇（4.7%）、Al-Pの上昇（2.9%）であった（エフピー錠2.5承認時）。 また、使用成績調査において、レボドパ含有製剤併用及び非併用患者4,692例中957例（20.4%）に副作用が認められた。主な副作用は幻覚（4.8%）、悪心（3.1%）、ジスキネジア（2.3%）、めまい（1.6%）、食欲不振（1.0%）であった（エフピー錠2.5再審査終了時）。 さらに、レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、327例中132例（40.4%）に副作用が認められた。主な副作用は便秘（5.2%）、不眠（3.7%）、高血圧（3.1%）、CK（CPK）上昇（2.4%）、眠気（2.1%）であった（エフピーOD錠2.5効能追加承認時）。	例（8.5%）、傾眠28例（8.2%）、貧血21例（6.2%）、ジストニー21例（6.2%）、不眠症20例（5.9%）等であった。（承認時までの集計）
	(1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠（1.6%）： 前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 幻覚（6.0%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.3%）、錯乱（0.4%）、激越（0.1%未満）： 幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。 3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）： 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を	(1) 重大な副作用 1) 幻覚（4.8%）妄想（1.0%）、錯乱（0.2%）せん妄（0.4%）幻覚、妄想、錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 狭心症（頻度不明）狭心症の発現又は増悪が報告されているので、狭心症患者では心電図をモニターするなど、特に注意すること。 3) 悪性症候群（0.1%未満）本剤の急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK（CPK）上昇等があらわれることがある。このような場合には、再投与後、漸減するとともに、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。	(1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（1%未満） 本剤の急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害（昏睡）、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態、激越、頻脈、不安定血圧等があらわれ、CK（CPK）上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全に至るおそれがある。このような場合には本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。 2) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>プラミペキソール塩酸塩水和物</th><th>セレギリン塩酸塩</th><th>エンタカポン</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>
伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
4) 悪性症候群（0.1%未満）：
本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。
5) 横紋筋融解症（頻度不明）：
筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
6) 肝機能障害（0.4%）：
AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、総ビリルビン上昇等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td></td><td>過敏症状</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹、多汗</td><td>脱毛症、アレルギー性皮膚炎</td><td>蕁麻疹、網状皮斑</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>筋痙縮、CK（CPK）上昇、背部痛</td><td>筋肉疲労、筋力低下、筋骨格硬直</td><td>腰痛</td></tr>
</table>
</td>
<td>
4) 低血糖（頻度不明）低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状（意識障害、昏睡等）があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5) 胃潰瘍（0.1%）胃潰瘍があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
太字の副作用についてはそれぞれの注）によること。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系
注 2)</td><td>不随意運動、興奮、精神症状、ジストニア（筋緊張異常）、構音障害、歩行異常、不安、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、不眠、眠気、体のこわばり、しびれ、多夢、うつ症状、意識レベルの低下</td><td>緊張低下、徘徊癖、アカシジア、記憶障害、躁病、ねごと、運動低下、悪夢</td></tr>
</table>
</td>
<td>
3) 突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上）
前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、このような場合にはレボドパ製剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
4) 幻覚（5%以上）、幻視（1%～5%未満）、幻聴（1%～5%未満）、錯乱（頻度不明）
幻覚、幻視、幻聴、錯乱があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ製剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
5) 肝機能障害（頻度不明）
胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚障害</td><td>紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪の変色</td><td>－</td><td>－</td><td>多汗症</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td>激越</td><td>不眠症</td><td>悪夢、妄想</td><td>不安、病的性欲亢進</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称：プラミペキソール塩酸塩水和物

中枢・末梢神経系	傾眠（15.2%）	浮動性めまい、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯感覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪、ジストニア、知覚減退、失神	味覚消失、異常感覚	めまい、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい
自律神経系		口内乾燥、起立性低血圧、高血圧	唾液増加	
感覚器		霧視、視覚障害、複視	羞明、眼精疲労	苦味、眼のちらつき、視力低下
精神神経系		不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、不穏、不安、強迫性購買、抑うつ気分、錯覚、気分変動、パニック発作、病的賭博、食欲亢進、食欲不振、早朝覚醒、過食（体重増加）	性欲減退、攻撃性、自殺念慮、失見当識、ねぼけ様症状	神経過敏、気分高揚感、徘徊、暴食、健忘
消化管	悪心（6.9%）	便秘、腹部不快感、腹痛、消化不良、胃炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛	腹部膨満、おくび、口内炎、イレウス	胃潰瘍、鼓腸放屁
肝臓		γ-GTP 上昇		
内分泌				プロラクチン低下、成長ホルモン上昇

セレギリン塩酸塩

消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、胃痛・腹痛、便秘、下痢、消化不良	麻痺性イレウス、胃腸障害、イレウス
循環器	起立性低血圧、動悸、低血圧、高血圧、不整脈	心電図異常、血圧変動、うっ血性心不全
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇）	
過敏症[注3)]	発疹	
泌尿器		排尿困難
血液	白血球減少	
皮膚		多形紅斑、紅斑
眼		視野狭窄
その他	浮腫、胸痛（胸部不快感）、倦怠感、ほてり・のぼせ、味覚異常、多汗、気分不良、疲労感、血清 CK（CPK）上昇、筋骨格硬直、腰痛	発熱、悪寒、体重減少、味覚低下、舌の違和感、意欲低下、筋攣縮、頚部痛、四肢痛、無力症、状態悪化

注 2）このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
注 3）このような場合には投与を中止すること。

発現頻度はエフピー錠 2.5 のレボドパ含有製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験、レボドパ含有製剤併用及び非併用患者を対象とした使用成績調査及びエフピーOD 錠 2.5 のレボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験の結果を合わせて算出した。

エンタカポン

神経系障害	失神、回転性めまい、運動低下	ジスキネジー、ジストニー	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化（アップダウン現象等）	味覚異常、運動過多、振戦
胃腸障害	鼓腸、大腸炎	便秘、悪心	上腹部痛、下痢[注1)]、胃不快感、食欲不振、嘔吐、レッチング、消化不良、胃炎	腹痛
肝胆道系障害	—	—	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	γ-GTP 増加
腎及び尿路障害	—	着色尿[注2)]	尿潜血陽性、頻尿、BUN 上昇	—
血液及びリンパ系障害	—	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏性貧血
全身障害	疲労、無力症	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—
筋骨格系障害	—	—	関節痛、筋痛	背部痛、筋痙攣
その他	細菌感染、血清鉄減少	—	CK（CPK）増加、LDH 増加、ALP 増加、血圧低下、起立性低血圧、高血圧、体重減少、転倒	呼吸困難

注 1）このような場合には、体重減少等の原因となることがあるため、全身状態等に留意すること。
注 2）本剤又は本剤の代謝物により尿が赤褐色に着色することがある。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン

代謝			脱水	血糖値上昇
循環器		低血圧	動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整	
泌尿器系		尿閉、排尿頻回、勃起不全		尿蛋白陽性
一般的全身障害		末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇、胸痛		手がピリピリする
呼吸器		しゃっくり	呼吸困難	肺炎

注）海外添付文書及びビ・シフロール錠 0.125 mg、0.5 mg 添付文書に記載されたものであるため頻度不明

5. 高齢者への投与
(1) 65 歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。
(2) 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
［「薬物動態」の項参照］

5. 高齢者への投与
(1) 高齢者では、起立性低血圧があらわれやすいので、増量にあたっては、血圧のモニタリングを行うなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
(2) エフピー錠 2.5 のレボドパ含有製剤併用及び非併用患者を対象とした市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、65 歳以上の症例における副作用発現症例率（食欲不振、せん妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、歩行異常）は、65 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。また、75 歳以上の症例では、食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心、歩行困難の発現症例率が、75 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

5. 高齢者への投与
高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。
［妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められてい

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
(2) 動物実験で、乳汁中への移行が報告されているの

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、生殖発生毒性試験において、ラットの 1,000 mg/kg/日投与群で胎児の

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
	る。］ 1) 受胎能及び一般生殖能試験（Seg. I）（2.5 mg/kg）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。 2) 器官形成期投与試験（Seg. II）（1.5 mg/kg）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。 3) 周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）（0.5 mg/kg 以上）で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。］	で、本剤投与中は授乳を避けさせること。	骨化遅延が認められている。］ (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行するとの報告がある。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）	7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。 (2) 処置 精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。	8. 過量投与 本剤の過量投与により MAO-B の選択的阻害作用が低下し、非選択的 MAO 阻害による副作用が発現することがあると考えられるので、次の患者の状態には十分注意すること。 (1) 過量投与によると思われる下記の症状があらわれた患者［選択性が低下した場合、ドパミン及びノルエピネフリンの作用を増強するおそれがある。］ 1) 精神神経系　失神、激越、眠気、幻覚、妄想、痙攣、自殺的行動、痴呆、不安、不眠、抑うつ、神経過敏、頭痛、無動症や振戦の悪化等 2) 循環器　ショック、血圧上昇、起立性低血圧、心悸亢進、紅潮、不整脈、血圧低下、発汗等 3) その他　超高熱、呼吸抑制と不全、下胸部痛、開口障害等 (2) 高血圧症のある患者［非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮し	8. 過量投与 徴候、症状：過量投与による急性症状としては錯乱、活動性低下、傾眠、皮膚変色、蕁麻疹等が報告されている。なお、過量投与例の最高 1 日投与量は 16,000 mg であった。 処置：症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院を指示し、総合的な支持療法を行う。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
		て記載した。］ (3)褐色細胞腫のある患者［非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。］ (4)緑内障のある患者［非選択的 MAO 阻害剤で慎重投与となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。］ (5)糖尿病のある患者［非選択的 MAO 阻害剤で慎重投与となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。］ 処置：呼吸を保護するため気道を確保し、必要ならば補足的な酸素の使用及び人工呼吸器の使用を含め適切に管理する。服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄を行う。中枢神経系の刺激（痙攣を含む）の徴候と症状はジアゼパムの点滴静注で治療する。過度の低血圧やドパミン及びノルエピネフリン過剰による症状の悪化がみられた場合には補液の点滴静注等の対症療法を行うこと。ショック時にはヒドロコルチゾンを静注適用する。情緒不安、激越、機械的な冷却に反応しない高体温症には、クロルプロマジン塩酸塩を適用する。過度の血圧上昇があらわれた場合にはα－遮断剤（フェントラミン等）の点滴静注等の対症療法を行うこと。	
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1)本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。 ［本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある。］ (2)PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9. 適用上の注意 (1)薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ (2)服用時 1) 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させな	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、エンタカポン）（続き）

一般的名称	プラミペキソール塩酸塩水和物	セレギリン塩酸塩	エンタカポン
	(3)本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。 10. その他の注意 ラットのがん原性試験（24ヶ月間混餌投与）において、2 mg/kg/日以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。	いこと。 10. その他の注意 (1)エフピー錠2.5のレボドパ含有製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験にて、明らかに因果関係が否定出来ない抑うつからの自殺例が488例中2例に認められた。 (2)過量連用により、依存性発現の可能性がある。	10. その他の注意 (1)麦角系ドパミン作動薬（ブロモクリプチン、ペルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。 (2)本剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（α遮断剤、α・β遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。 (3)国内臨床試験（8週投与）において、本剤はUPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part I（精神機能、行動及び気分）、Part II（日常生活動作）、Part III（運動能力検査）の改善効果でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。
添付文書 作成年月	2017年9月改訂（第5版）	2015年12月改訂（第9版）	2015年3月改訂（第6版）

最新の添付文書を添付すること

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 10
1.8.2.1 効能・効果（案） 10
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 10
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 14
1.8.3.1 用法・用量（案） 14
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 14
1.8.3.2.1 用法 14
1.8.3.2.2 用量 16
1.8.3.3 参考文献 19
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 20
1.8.4.1 禁忌 20
1.8.4.1.1 禁忌（案） 20
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠 20
1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意 21
1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 21
1.8.4.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 21
1.8.4.3 慎重投与 21
1.8.4.3.1 慎重投与（案） 21
1.8.4.3.2 慎重投与の設定根拠 22
1.8.4.4 重要な基本的注意 22
1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案） 22
1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠 22
1.8.4.5 相互作用 23
1.8.4.5.1 相互作用（案） 23
1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠 27
1.8.4.6 副作用 29
1.8.4.6.1 副作用（案） 29
1.8.4.6.2 副作用の設定根拠 30
1.8.4.7 高齢者への投与 30
1.8.4.7.1 高齢者への投与（案） 30
1.8.4.7.2 高齢者への投与の設定根拠 30
1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 31
1.8.4.8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 31
1.8.4.8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 31
1.8.4.9 小児等への投与 31
1.8.4.9.1 小児等への投与（案） 31

1.8.4.9.2 小児等への投与の設定根拠 31
1.8.4.10 過量投与 31
1.8.4.10.1 過量投与（案） 31
1.8.4.10.2 過量投与の設定根拠 32
1.8.4.11 適用上の注意 32
1.8.4.11.1 適用上の注意（案） 32
1.8.4.11.2 適用上の注意の設定根拠 32
1.8.4.12 その他の注意 32
1.8.4.12.1 その他の注意（案） 32
1.8.4.12.2 その他の注意の設定根拠 32

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書（案）

パーキンソン病治療剤(選択的MAO－B阻害剤)

劇薬　処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　871169

	承認番号	薬価収載	販売開始
1mg			
0.5mg			

貯　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

アジレクト®錠 1mg
アジレクト®錠 0.5mg

「タケダ」

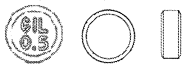
Azilect® Tablets 1mg &0.5mg

ラサギリンメシル酸塩錠

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)

(1) 他の MAO 阻害薬(セレギリン塩酸塩)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(2) ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(3) 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩及びロフェプラミン塩酸塩)、四環系抗うつ薬(マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩及びセチプチリンマレイン酸塩)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(アトモキセチン塩酸塩) 又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(ミルタザピン)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(4) 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B 又は C)のある患者(**【薬物動態】**の項参照)
(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	アジレクト錠 1mg	アジレクト錠 0.5mg
1 錠中の有効成分	ラサギリンとして 1mg (ラサギリンメシル酸塩 1.56mg)	ラサギリンとして 0.5mg (ラサギリンメシル酸塩 0.78mg)
色調・剤形	白色～ほとんど白色の素錠	白色～ほとんど白色の素錠
識別コード	GIL 1	GIL 0.5
形状	上面　下面　側面 	上面　下面　側面 
直径(mm)	8.0	6.5
厚さ(mm)	約 3.2	約 2.4
質量(mg)	約 210	約 105

添加物：D-マンニトール、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはラサギリンとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び**【薬物動態】**の項参照)
(2) 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び**【薬物動態】**の項参照)
(3) 高齢者では、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。(「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照)

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 軽度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 A)のある患者(**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び**【薬物動態】**の項参照)
(2) 低体重の患者(**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び**【薬物動態】**の項参照)
(3) 高齢者(**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**及び「高齢者への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意
(1) 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
(2) 日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠又は睡眠発作があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
(3) 病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。(「重大な副作用」の項参照)
(4) レボドパ含有製剤との併用によりジスキネジア等のレボドパ由来の副作用が増強されることがあるため、このような症状が認められた場合には、症状の程度に応じて適切な処置を行うこと。

3.相互作用
本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 により代謝される。

注 1)　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を添付すること

(1) **併用禁忌**(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害薬 **セレギリン塩酸塩** **エフピー**	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	相加作用のおそれがある。
ペチジン塩酸塩含有製剤 **ペチロルファン** **トラマドール塩酸塩** **トラマール** **タペンタドール塩酸塩** **タペンタ**	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
三環系抗うつ薬 **アミトリプチリン塩酸塩** **トリプタノール** **アモキサピン** **アモキサン** **イミプラミン塩酸塩** **トフラニール** **クロミプラミン塩酸塩** **アナフラニール** **ドスレピン塩酸塩** **プロチアデン** **トリミプラミンマレイン酸塩** **スルモンチール** **ノルトリプチリン塩酸塩** **ノリトレン** **ロフェプラミン塩酸塩** **アンプリット**	他の MAO-B 阻害薬との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。
四環系抗うつ薬 **マプロチリン塩酸塩** **ルジオミール** **ミアンセリン塩酸塩** **テトラミド** **セチプチリンマレイン酸塩** **テシプール**		
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 **フルボキサミンマレイン酸塩** **ルボックス** **デプロメール** **パロキセチン塩酸塩水和物** **パキシル** **塩酸セルトラリン** **ジェイゾロフト** **エスシタロプラムシュウ酸塩** **レクサプロ**	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも 7 日間、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 **ミルナシプラン塩酸塩** **トレドミン** **デュロキセチン塩酸塩** **サインバルタ** **ベンラファキシン塩酸塩** **イフェクサー**	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシプラン塩酸塩は 2～3 日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも 5 日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも 7 日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 **アトモキセチン塩酸塩** **ストラテラ**	重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 **ミルタザピン** **レメロン** **リフレックス**	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が増強され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。

(2) **併用注意**(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
交感神経刺激薬 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。
セイヨウオトギリソウ **(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有飲食物**	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
CYP1A2 阻害薬 シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。	シプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP1A2 誘導薬 タバコ（喫煙） フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP1A2 を誘導するため、本剤のクリアランスを増加させる可能性がある。
チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等	チラミン含有量の高い飲食物を摂取した患者において、高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、チラミンの代謝が抑制されるおそれがある。

4.副作用

承認時までの国内臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5mg 又は 1mg を投与された 696 例中 346 例(49.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア(8.0%)、転倒(3.7%)及び鼻咽頭炎(3.2%)であった。

また、レボドパ含有製剤併用の海外臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5 mg 又は 1 mg を投与された 544 例中 299 例(55.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア(12.3%)、悪心(6.6%)、浮動性めまい(5.1%)、頭痛(4.6%)、不眠症、起立性低血圧(各 3.7%)及び転倒(3.5%)であった。(申請時)

(1) **重大な副作用**

1) **起立性低血圧**(2.4%)
起立性低血圧があらわれることがある。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒のリスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **傾眠**(1.4%)、**突発的睡眠**(0.4%)
日中に傾眠があらわれることがあり、さらに前兆のない突発的睡眠があらわれることもあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **幻覚**(2.7%)
幻覚、幻視、せん妄、幻聴、錯覚、失見当識等の精神症状があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **衝動制御障害**(0.1%)
病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **セロトニン症候群**(自発報告につき頻度不明)
セロトニン症候群があらわれることがあるため、不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクローヌス、発汗、

頻脈等のセロトニン症候群が疑われる症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

6) **悪性症候群**(自発報告につき頻度不明)
急激な減量又は中止により、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。また、本症発現時には白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることもある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注2)]
1) **精神神経系**	ジスキネジア	頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢	うつ病、平衡障害、錯乱
2) **消化器**		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸
3) **筋・骨格系**		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頚部痛	
4) **心血管系**		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作
5) **その他**		転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ	鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫

注2)外国で報告された副作用については頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の女性への投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験(ウサギ)において、本剤とレボドパ/カルビドパを併用投与した場合、本剤の最大臨床用量(ラサギリンとして 1mg/日)における曝露量(AUC)の約8倍を超える曝露量で、着床後胚死亡率の増加が認められた。]

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。また、動物試験(ラット)でプロラクチン分泌の阻害が認められた。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

本剤の過量投与によりMAO-Bの阻害作用に加えて、MAO-Aの阻害作用があらわれ、MAO-A阻害による副作用が発現する可能性があるため、患者の状態には十分注意すること。

本剤3～100mgの過量投与により軽躁、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の症状が報告されている。また、レボドパ含有製剤併用の患者に対する用量漸増試験において、本剤10mg/日投与により高血圧又は起立性低血圧等の心血管系の副作用が発現し、本剤投与中止により回復した。

なお、本剤に特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意

海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。

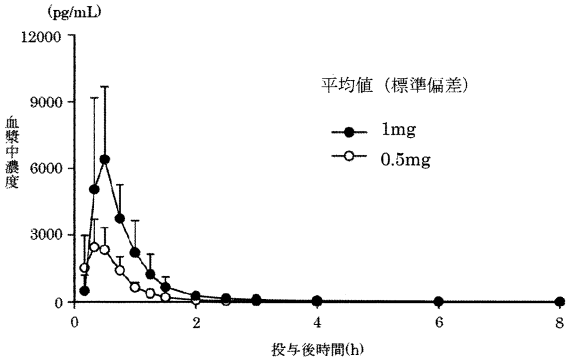
【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与[1)]

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を単回投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

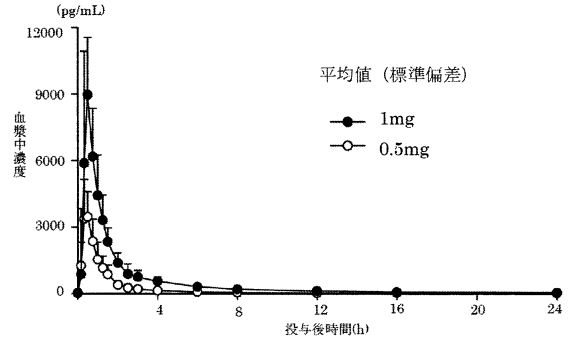
投与量	Cmax[a)] (pg/mL)	tmax[b)] (h)	AUC∞[a)] (h·pg/mL)	t1/2[a)] (h)
1mg	7431(3122)	0.500	4743(1651)	1.830(0.486)
0.5mg	3196(956)	0.330	1999(395)	1.260(0.376)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値

(2)反復投与[2)]

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を1日1回10日間反復投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax[a] (pg/mL)	tmax[b] (h)	AUCτ[a] (h·pg/mL)	t1/2[a] (h)
1mg	9846(4400)	0.500	11867(5062)	5.850(2.265)
0.5mg	3950(1167)	0.420	4105(1872)	3.710(2.161)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値

2.吸収

(1)バイオアベイラビリティ [3]

本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約35%であった。

(2)食事の影響 [4]

健康成人(18 例)にラサギリンとして 2mg※を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。空腹時投与と比較して、ラサギリンの Cmax の平均値は食後投与で約 60%の低下が認められ、AUClast 及び AUC(0→inf)の平均値は食後投与でそれぞれ約 23%及び約 22%の低下が認められた。(外国人データ)

3.分布

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を *in vitro* でヒト血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。^{14}C-ラサギリンのヒトの血漿蛋白結合率は 0.83、8.26 及び 82.6ng/mL の濃度において、男性で 90.4～93.7%、女性で 88.6～92.8%であった。[5]

健康成人(14 例)にラサギリンとして 2mg※を単回静脈内投与した時のラサギリンの定常状態における分布容積は 86.7±39.0L(平均値±標準偏差)であった。(外国人データ)[6]

4.代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ラサギリンの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP1A2 であることが示唆された。[7]

ラサギリンの主な消失経路は酸化的代謝又は抱合であると考えられる。[8]

5.排泄 [9]

健康成人(2 例)に ^{14}C-ラサギリン 2mg※を単回投与した時、38 日間の採取期間を通じて、尿中に投与放射能の 62.6%、糞便中に投与放射能の 21.8%が排泄された。また、尿中に未変化体はほとんど認められなかった。(外国人データ)

6.低体重の患者における薬物動態 [10]

パーキンソン病患者(352 例)にラサギリンとして 1、2mg※及びプラセボを 1 日 1 回 52 週間(プラセボ投与群においては 27 週目は 1mg、28 週目から 2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態における CL/F の低下は体重低下と関連した。解析対象集団の中で最も体重が軽かった 42.3kg の患者で予想される定常状態における CL/F は 70kg の患者よりも約 30%低いと推定された。(外国人データ)

7.高齢者における薬物動態 [11]

パーキンソン病患者(352 例)にラサギリンとして 1、2mg※及びプラセボを 1 日 1 回 52 週間(プラセボ投与群においては 27 週目は 1mg、28 週目から 2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態における CL/F の低下は年齢増加と関連した。79 歳の患者で予想される定常状態における CL/F は 60 歳の患者よりも約 11%低く、32 歳の患者よりも約 30%低いと推定された。(外国人データ)

8.腎機能障害時の動態 [12]

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:30～49mL/min)(12 例)にラサギリンとして 1mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与した時、ラサギリンの AUCτ 及び Cmax は健康成人と比較しそれぞれ 92.6%及び 79.0%であった。(外国人データ)

9.肝機能障害時の動態 [13]

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)(8 例)にラサギリンとして 1mg を投与した時、ラサギリンの AUClast 及び Cmax は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 134.7%及び 115.0%、1 日 1 回 7 日間反復投与時でそれぞれ 180.2%及び 138.1%であった。中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)(8 例)にラサギリンとして 1mg を投与した時、ラサギリンの AUClast 及び Cmax は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 217.8%及び 196.1%、1 日 1 回 7 日間反復投与時でそれぞれ 668.2%及び 183.2%であった。(外国人データ)

10.薬物間相互作用

(1)レボドパ/カルビドパ [14]

パーキンソン病患者(21 例)にレボドパ/カルビドパ併用投与下でラサギリンとして 1mg を 1 日 1 回反復投与した時、ラサギリンとして 1mg を単独投与した時と比較して、ラサギリンの定常状態における Cmax 及び AUCτ はそれぞれ 107.8%及び 106.2%であった。(外国人データ)

(2)シプロフロキサシン [15]

健康成人(13 例)を対象にシプロフロキサシン 500mg(CYP1A2 阻害薬)がラサギリンとして 2mg※を 1 日 1 回反復投与した時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。シプロフロキサシンと併用投与した時、ラサギリン単独投与時と比較して、定常状態時のラサギリンの AUCτ 及び Cmax はそれぞれ 197.5%及び 98.2%であった。(外国人データ)

(3)テオフィリン [16]

健康成人(18 例)を対象にテオフィリン(1 回 250～500mg を 1 日 2 回反復投与、CYP1A2 基質)とラサギリン(1mg を 1 日 1 回反復投与)を併用投与した時の薬物相互作用を評価した。テオフィリンの薬物動態はラサギリンによる影響を受けなかった。同様にラサギリンの薬物動態はテオフィリンによる影響を受けなかった。(外国人データ)

(4)チラミン [17]

健康成人にセレギリン 5mg を 1 日 2 回 14 日間投与した時(15 例)と、ラサギリンとして 1、2、4、6mg※を 1 日 1 回 14 日間(2mg のみ 1 日 1 回 14 日間又は 30 日間)投与した時(各 15、27、17、12 例)のチラミン(12.5～800mg)感受性を比較した。ラサギリンとして 1mg を投与した時とセレギリン 5mg を 1 日 2 回投与した時とでチラミンに対する感受性は同様であった。また、ラサギリンとして 2mg を 1 日 1 回 30 日間投与した時のチラミンに対する感受性はラサギリンとして 2mg を 1 日 1 回 14 日間投与した時と比較して低く、ラサギリンのチラミン感受性に対する影響は投与 2 週間以内に定常状態に達することが示唆された。本剤群のチラミンに対する感受性は、用量に応じて増加する傾向がみられた。(外国人データ)

11.喫煙の影響[18]

パーキンソン病患者(352 例)に本剤 1、2mg※又はプラセボ錠を 1 日 1 回 52 週間(プラセボ投与群においては 27 週目は 1mg、28 週目から 2mg)投与した母集団薬物動態解析の結果、喫煙者におけるラサギリンの定常状態における CL/F は非喫煙者及び元喫煙者と比較して 39.1%高いと推定された。(外国人データ)

※本剤の国内承認用量は 1 日 1 回 1mg である。

【臨床成績】

1.レボドパ含有製剤非併用

(1)二重盲検比較試験[19]

レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、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について、プラセボ群と比較して本剤 1mg 群で統計学的に有意な改善がみられた(p<0.0001、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を応答、投与群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+ Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデル)。

治療期 26 週(LOCF)及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア

投与群[a]	観察期終了時[b]	治療期 26 週(LOCF)[b]
本剤 1mg 群 n=117	34.4 (16.95) n=117	29.0 (16.81) n=115
プラセボ群 n=126	33.8 (14.43) n=126	35.6 (16.99) n=125

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(主要評価項目)

投与群[a]	治療期 26 週(LOCF)－観察期終了時[c,d]	プラセボ群との投与群間差[d]		
		点推定値	両側 95%信頼区間［下限, 上限］	p 値
本剤 1mg 群 n=117	-4.52 (0.784)	-6.39	[-8.530, -4.250]	<0.0001
プラセボ群 n=126	1.87 (0.752)	-	-	-

LOCF: Last observation carried forward

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(Part II: 日常生活で経験する運動症状の側面, Part III: 運動症状の調査)

a) 解析対象集団の例数
b) 平均値(標準偏差)
c) 調整済み平均値(標準誤差)
d) 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を応答、投与群及び観察期終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づく

(2)継続長期投与試験[20]

無作為化二重盲検比較試験完了後の継続長期投与試験において、本剤 1mg 群(二重盲検比較試験で本剤 1mg 群に割り付けられ、継続長期投与試験でも引き続き本剤 1mg が投与された群)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(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期 6 週で-2.9 (5.78) (115 例)、52 週(LOCF)で-2.8 (9.62) (115 例)であり、長期投与時も効果が持続した。

2.レボドパ含有製剤併用

(1)二重盲検比較試験[21]

Wearing off 現象を伴うレボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、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について、プラセボ群と比較して本剤 1mg 群及び 0.5mg 群でそれぞれ統計学的に有意な短縮がみられた(p=0.0006 及び p=0.0140、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を応答、投与群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル(対比係数は、投与群(プラセボ群、本剤 0.5、1mg 群)に対してそれぞれ(-1, 0, 1)及び(-1, 1, 0)とした)、第一種の過誤確率を抑制するため、閉検定手順により、高用量から順に各本剤群とプラセボ群の比較を行った)。

治療期及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間

投与群[e]	観察期終了時[f] (時間)	治療期[f] (時間)
本剤 1mg 群 n=129	6.12 (2.430) n=129	4.82 (2.496) n=122
本剤 0.5mg 群 n=133	6.33 (2.562) n=133	5.20 (2.627) n=126
プラセボ群 n=141	6.05 (2.278) n=141	5.55 (2.771) n=138

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(主要評価項目)

投与群[e]	治療期－観察期終了時[g,h] (時間)	プラセボ群との投与群間差[h]		
		点推定値	両側 95%信頼区間［下限, 上限］	p 値
本剤 1mg 群 n=129	-1.35 (0.177)	-0.84	[-1.320, -0.364]	0.0006
本剤 0.5mg 群 n=133	-1.11 (0.174)	-0.60	[-1.070, -0.122]	0.0140
プラセボ群 n=141	-0.51 (0.167)	-	-	-

治療期における 1 日あたりの平均オフ時間:治療期 6、14、及び 26 週の来院前 7 日間(計 21 日間)の平均値

観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間:観察期終了時の来院前 7 日間の平均値

e) 解析対象集団の例数
f) 平均値(標準偏差)
g) 調整済み平均値(標準誤差)
h) 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を応答、投与群及び観察期終了時における 1 日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づく

(2)非盲検長期投与試験[22]

レボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした非盲検長期投与試験において、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(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期 6 週で-0.93 (2.689) (105 例)、52 週(LOCF)で-0.89 (2.537) (106 例)、MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期 6 週で-5.5 (7.89) (213 例)、52 週(LOCF)で-7.6 (10.45) (215 例)であり、長期投与時も効果が持続した。

【薬効薬理】

1. 作用機序

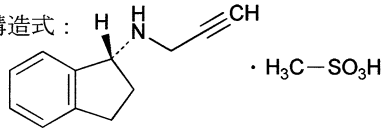
ラサギリンは非可逆的かつ選択的な MAO-B 阻害作用を示し[23]、線条体における細胞外ドパミン濃度を増加させる[24]。ドパミン濃度の上昇により、ドパミン作動性運動機能障害を改善する[25,26]。

2. MAO-B 阻害作用

ラサギリンのヒト及びラットにおける *in vitro* 脳内 MAO-B 阻害の IC50 値は 2.5～20nmol/L である。MAO-A 阻害における同値と比べると 0.01～0.05 であることから、MAO-B に対する高い選択性を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ラサギリンメシル酸塩
(Rasagiline Mesilate)〔JAN〕
化学名：*N*-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate
分子式：$C_{12}H_{13}N \cdot CH_4O_3S$
分子量：267.34
融点：157.0℃
性状：白色～ほとんど白色の粉末

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

錠 1mg　:100 錠(10 錠×10)
錠 0.5mg　:100 錠(10 錠×10)

【主要文献】

(1) ラサギリンの薬物動態試験成績①(社内資料)
(2) ラサギリンの薬物動態試験成績②(社内資料)
(3) ラサギリンの吸収に関する検討(社内資料)
(4) ラサギリンの食事の影響に関する検討(社内資料)
(5) ラサギリンの分布に関する検討①(社内資料)
(6) ラサギリンの分布に関する検討②(社内資料)
(7) ラサギリンの代謝に関する検討①(社内資料)
(8) ラサギリンの代謝に関する検討②(社内資料)
(9) ラサギリンの排泄に関する検討(社内資料)
(10) ラサギリンの低体重の患者における薬物動態試験成績(社内資料)
(11) ラサギリンの高齢者における薬物動態試験成績(社内資料)
(12) ラサギリンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
(13) ラサギリンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
(14) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討①(社内資料)
(15) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討②(社内資料)
(16) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討③(社内資料)
(17) ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討④(社内資料)
(18) ラサギリンの喫煙の影響に関する検討(社内資料)
(19) ラサギリンの臨床試験成績①(社内資料)
(20) ラサギリンの臨床試験成績②(社内資料)
(21) ラサギリンの臨床試験成績③(社内資料)
(22) ラサギリンの臨床試験成績④(社内資料)
(23) Youdim MB, et al. : Br. J. Pharmacol., 132,: 500, 2001
(24) Lamensdorf I, et al. : J. Neurochem., 67, 1532,: 1996
(25) Speiser Z, et al. : J. Neural Transm. Suppl., 52,: 287, 1998
(26) Kupsch A, et al. : J. Neural Transm. (Vienna)., 108,: 985, 2001

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目 12 番 10 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.