1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

パーキンソン病

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

（1）レボドパ併用療法

国内において、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に第 2/3 相検証試験（CCT-002 試験）を実施した。本剤は、CCT-002 試験をブリッジング試験、海外で実施した第 3 相検証試験（133 試験）をブリッジング対象試験と位置付け、海外で実施した第 3 相検証試験（122 試験）の成績を日本人に外挿した。レボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤を長期投与したときの有効性及び安全性は、第 3 相長期投与試験（OCT-002 試験）に基づき検討した。

1）第 2/3 相検証試験／国内（CCT-002 試験：ブリッジング試験）

Wearing off 現象を伴う日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤 0.5 又は 1 mg を 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.18）。

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

有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。また、本剤のいずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して鼻咽頭炎の発現頻度が本剤各群で高く、転倒及びジスキネジアの発現頻度が本剤 1 mg 群で高かったが、その他の有害事象の発現頻度は本剤各群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤各群で高かったものの、治験薬との因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。

2）第 3 相検証試験／海外（133 試験：ブリッジング対象試験）

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤 0.5 又は 1 mg を 26 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.19）。

主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群及び本剤 0.5 mg 群－プラセボ群）は、それぞれ-0.94（両側 95%CI：-1.36, -0.51）及び-0.49（両側 95%CI：-0.91, -0.08）時間であった。本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤各群で同程度であった。

3）第 3 相検証試験／海外（122 試験）

運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、エンタカポン参考対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.20）。

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

有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

4）第 3 相長期投与試験／国内（OCT-002 試験）

日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤 1 mg を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした（2.7.6.26）。

治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III（運動症状）合計スコアの観察期終了時からの変化量の平均値は、本剤 1 mg 群で-7.6 であった。安全性に大きな問題はみられなかった。また、OCT-002 試験において、wearing off 現象の発現の有無別の有効性及び安全性について検討したところ、有効性についてはいずれの層においても MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の低下がみられた。安全性については有害事象の発現頻度に明らかな傾向はみられなかった。

（2）レボドパ非併用療法

日本人の早期パーキンソン病患者を対象とした第 3 相検証試験（CCT-001 試験）を実施した。また、CCT-001 試験からの継続試験であり、日本人の早期パーキンソン病患者を対象に本剤を長期投与したときの有効性及び安全性は、第 3 相継続長期投与試験（OCT-001 試験）に基づき検討した。なお、海外の臨床試験において、早期パーキンソン病患者を対象とした第 3 相検証試験（232 試験）及びレボドパ非併用であるドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者を対象とした第 4 相試験を実施した（PM103 試験）。

1）第 3 相検証試験／国内（CCT-001 試験）

日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.21）。

主要評価項目である治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II（M-EDL）+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-6.39（両側 95%CI：-8.530, -4.250）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かったものの、本剤 1 mg 群で 5%以上にみられた有害事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群と比較して同程度であっ

た。また、有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

2）第 3 相継続長期投与試験／国内（OCT-001 試験）

日本人の早期パーキンソン病患者を対象として、CCT-001 試験から継続して本剤 1 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、非盲検試験とした（2.7.6.29）。

本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量〔本剤投与終了時－ベースライン（本剤投与前）〕の平均値は、PA 群[1]及び AA 群[2]でそれぞれ-2.8（両側 95%CI：-4.05, -1.59）及び-2.8（両側 95%CI：-4.57, -1.01）であった。

安全性に大きな問題はみられなかった。

3）第 3 相検証試験／海外（232 試験）

早期パーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.22）。

主要評価項目である UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）+Part II（日常生活動作）+Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-4.20（両側 95%CI：-5.66, -2.73）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

なお、レボドパ非併用療法における本剤と他の抗パーキンソン病薬を併用したときの有効性について、抗コリン薬併用の有無別の UPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、抗コリン薬併用の有無により明らかな傾向はみられなかった。安全性について、有害事象の発現頻度を検討したところ、抗コリン薬との併用により有害事象の発現頻度が増加する傾向はみられなかった（5.3.5.1-11）。ただし、抗コリン薬併用「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

4）ドパミンアゴニストとの併用試験／海外（PM103 試験）

レボドパ非併用であるドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者を対象として、本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした（2.7.6.23）。

主要評価項目である UPDRS Part I（精神機能、行動および気分）+Part II（日常生活動作）+Part III（運動能力検査）合計スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤 1 mg 群－プラセボ群）は-2.4（両側 95%CI：-4.3, -0.5）であり、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で同程度であった。

---

[1] CCT-001試験でプラセボに割り付けられた群

[2] CCT-001試験で本剤1 mgに割り付けられた群

なお、レボドパ非併用療法における本剤とドパミンアゴニストに加え、他の抗パーキンソン病薬を併用したときの有効性について、抗コリン薬及びアマンタジン併用の有無別のUPDRS Part I+Part II+Part III 合計スコアのベースラインからの変化量を検討したところ、いずれの群においてもアマンタジン併用「有」の層で変化量の変化の程度が大きかった。抗コリン薬併用の有無では明らかな傾向はみられなかった。安全性について、有害事象の発現頻度を検討したところ、抗コリン薬及びアマンタジンとの併用により有害事象の発現頻度が増加する傾向はみられなかった（5.3.5.1-12）。ただし、抗コリン薬併用「有」の層では例数が少ないため結果の解釈には限界がある。

以上、本剤は、レボドパ併用療法及びレボドパ非併用療法のいずれにおいても有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかったことから、本剤の効能・効果を「パーキンソン病」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人にはラサギリンとして1 mgを1日1回経口投与する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

（1）投与回数

日本人及び白人の健康成人に、本剤0.5、1又は2 mgを1日1回10日間反復投与したときの薬力学的作用を血小板MAO-B活性を指標に検討した（PK-10002試験）（2.7.6.4）。最終投与24時間後の血小板MAO-B活性（平均値及び中央値）は、プラセボ群と比較してすべての本剤群で低く、本剤1 mg群及び2 mg群では測定限界未満であった。また、1.8.2.2に示したとおり、本剤は1日1回の経口投与により、レボドパ非併用療法及びレボドパ併用療法のいずれにおいても有効性が確認され、安全性に大きな問題はみられなかった。

（2）投与タイミング

健康成人を対象として、本剤2 mgを単回経口投与したときの食事の影響を検討した（421試験）（2.7.1.2.6）。なお、国内申請製剤である本剤1 mg錠2錠と421試験で用いた本剤2 mg錠1錠は、溶出試験により生物学的に同等であることが示されている（2.7.1.2.1）。C_{max}の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で約60%低下がみられ、絶食下投与と食後投与の比の両側90%CIは、生物学的同等性基準の範囲外であった。AUC_{last}及びAUC_{∞}の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与でそれぞれ約23%及び約22%低下がみられた。AUC_{last}及びAUC_{∞}における絶食下投与と食後投与の比の両側90%CIは、いずれも生物学的同等性基準の範囲外であった。

本剤は非可逆的にMAO-Bを阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して濃度を上昇させることによりパーキンソン病の症状改善に寄与すると考えられる。また、非可逆的阻害剤の薬効に影響を与えるのはAUCであると考えられる[1]ため、本剤の薬効と薬物動態の関係についてもAUCの影響の観点から検討することが適切であると考える。PK-10002試験（2.7.6.4）の結果、本剤のAUCは用量比を上回って増加することが示されていることから、本剤0.5 mgのAUCは本剤1 mgの50%未満であると考えられる。食後投与ではAUCは約20%減少するものの、少なくとも本剤1 mgの食後投与時のAUCは、本剤0.5 mgの食前投与時のAUCよりも高いと考えられ、本剤1 mgを食後投与した場合には本剤0.5 mgの有効性を上回ると考える。

食事の影響についてさらなる検討を行うため、早期パーキンソン病患者を対象としたCCT-001試験及びOCT-001試験、並びにレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象としたCCT-002試験及びOCT-002試験では、治験薬の投与タイミング（朝食前投与又は朝食後投与）別の有効性及び安全性について検討した（2.7.3.4）。

CCT-001試験の治療期26週（LOCF）におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤1 mg群でいずれの層においても低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の本剤投与終了時における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、各群における層間で大きな違いはみられなかった。

CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値及び中央値について、各層における群間比較では、プラセボ群と比較して本剤各群で低下がみられた。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験の治療期 52 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの変化量の平均値及び中央値について、層間で大きな違いはみられなかった。

CCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、「朝食後」の層において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かったが、「朝食前」の層では同程度であった。また、各群における層間での比較では、層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-001 試験の有害事象の発現頻度について、各群における層間での比較では、AA 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かった。

CCT-002 試験の有害事象の発現頻度について、各層における群間での比較では、いずれの層においてもプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。また、各群における層間での比較では、プラセボ群の「朝食前」及び本剤 1 mg 群の「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高く、本剤 0.5 mg 群では層間で大きな違いはみられなかった。

OCT-002 試験における有害事象の発現頻度について、層間で大きな違いはみられなかった。

（3）まとめ

投与回数について、本剤は 1 日 1 回経口投与により、血小板 MAO-B 活性の低下がみられ、有効性が確認されるとともに、安全性に大きな問題はみられなかった。

投与タイミングについて、絶食下投与と比較して食後投与で C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 60%及び約 20%低下がみられた。本剤は非可逆的に MAO-B を阻害することから、薬効に影響を与えるのは AUC であると考えられ[1]、AUC は絶食下投与と比較して食後投与で約 20%低下がみられたが、少なくとも本剤 1 mg の食後投与時の AUC は、本剤 0.5 mg の絶食下投与時の AUC よりも高いと考えられ、本剤 1 mg を食後投与した場合には本剤 0.5 mg の有効性を上回ると考える。CCT-001 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験の有効性について、いずれの治験薬の投与タイミングにおいても大きな違いはみられなかった。CCT-002 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の平均値について、各層におけるプラセボ群との比較では本剤各群で低下がみられた。また、安全性について、OCT-001 試験の AA 群において「朝食前」の層と比較して「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かったものの、その他の試験においては、治験薬の投与タイミングにより大きな違いはみられなかった。

以上、CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験において、いずれの治験薬の投与タイミング（朝食前投与又は朝食後投与）においても有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから、いずれの投与方法においても投与可能と考えた。

1.8.3.2.2 用量

（1）有効性の観点

本剤は、1.8.2.2 に示したとおり、CCT-002 試験の主要評価項目である治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群及び 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-0.60, 本剤 1 mg 群:-0.84）。

副次評価項目である治療期 26 週（LOCF）における 1 日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 0.5 mg 群はプラセボ群と比較して有意な差はみられなかったが、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-0.49, 本剤 1 mg 群:-0.90）。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と本剤 1 mg 群で同程度であった（本剤 0.5 mg 群:-1.27, 本剤 1 mg 群:-1.27）。

治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-1.74, 本剤 1 mg 群:-2.14）。

治療期 26 週（LOCF）における PDQ-39 Summary Index の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた。本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg でより大きな低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-2.51, 本剤 1 mg 群:-3.84）。

治療期 26 週（LOCF）の PDQ-39 ドメイン別スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤各群はプラセボ群と比較して烙印、社会的支え、認知及びコミュニケーションでは有意な差はみられなかったが、日常生活活動及び情緒安定性では統計学的に有意な低下がみられた（本剤 0.5 mg 群:-5.70 及び-3.76, 本剤 1 mg 群:-8.14 及び-4.10）。また、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して運動能及び身体的不具合では統計学的に有意な低下がみられた（本剤 1 mg 群:-6.15 及び-4.28）。

本剤は MAO-B を阻害し、脳内ドパミンの分解を抑制して脳内ドパミン濃度を上昇させることでドパミン作用を増強することから、wearing off 現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者と同様に、レボドパ非併用療法の早期パーキンソン病患者においても運動症状や M-EDL を改善させると考えられる。また、本剤 1 mg はすべての既承認国において、レボドパ併用療法及びレボドパ非併用療法のいずれにおいても承認用量となっている。日本人及び白人の健康成人を対象として、本剤の薬物動態及び薬力学的作用を PK-10002 試験にて比較したところ、日本人と白人の間に大きな違いはみられなかった。さらに、CCT-002 試験と比較して 133 試験の治療期における 1 日あたりの平均オフ時間の変化量が大きかったものの、いずれの試験でもプラセボ群に対する本剤 1mg 群の優越性が示され、CCT-002 試験と 133 試

験の用量反応関係は類似していたことから、レボドパ併用療法の試験成績に基づき、レボドパ非併用療法の用量の妥当性を説明可能と判断した。

実際、CCT-001 試験において、早期パーキンソン病患者を対象として、本剤 1 mg を投与したときの有効性をプラセボを対照に検討したところ、治療期 26 週（LOCF）における MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値について、本剤 1 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、MDS-UPDRS Part II 合計スコア及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアのいずれにおいても統計学的に有意な低下がみられた。また、早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したときの有効性を検討したところ、早期パーキンソン病患者については MDS-UPDRS Part II+Part III 合計スコア、レボドパ投与中のパーキンソン病患者については 1 日あたりの平均オフ時間及び MDS-UPDRS Part III 合計スコアについて、治療期 52 週まで低下が持続した（OCT-001 試験及び OCT-002 試験）。

（2）安全性の観点

CCT-002 試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象及び程度別の有害事象のうち中等度の有害事象、並びに本剤 1 mg 群で重篤な有害事象の発現頻度が高かったものの、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でいずれも同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤各群で発現頻度が 5%以上の有害事象について、本剤 0.5 mg 群と比較して本剤 1 mg 群でジスキネジアの発現頻度が高かったものの、程度はすべて軽度又は中等度であった。本剤 1 mg 群の 1 例にみられたジスキネジアは、重篤な有害事象と判定されたものの、程度は中等度であり転帰は回復であった。また、CCT-002 試験と比較して 133 試験の有害事象、治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象、程度が中等度及び高度の有害事象並びに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。一方、発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった有害事象は試験間で大きな違いはみられず、日本人に特徴的なものはみられなかった。

CCT-001 試験において、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった（2.7.4.2.1）。本剤 1 mg 群で発現頻度が 5%以上の有害事象はプラセボ群と比較して同程度であった。

早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象に本剤 1 mg を 52 週間投与したときの安全性を検討したところ、いずれにおいても大きな問題はみられなかった（OCT-001 試験及び OCT-002 試験）（2.7.4.2.1）。

一方、健康成人を対象として、本剤 1、2 mg 又はセレギリン 10 mg とチラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響をプラセボを対照に検討したところ、本剤 1 及び 2 mg を投与したときの TYR30[3)]比について、プラセボ群及び本剤 1 mg 群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤 2 mg 群とセレギリン 10 mg 群ではチラミンに対する感受性の上昇がみられた（P94159 試験）（2.7.6.13）。また、健康成人を対象として、本剤 1、2、4、6 mg 又はセレギリン（5 mg を 1 日 2 回投与）とチラミンを併用投与したときのチラミン感

3) 収縮期血圧が30 mmHg以上上昇したときのチラミンの用量

受性に基づくMAO-Bに対する選択性をプラセボ対照、フェネルジン（陽性対照）対照に検討したところ、TYR30比の幾何平均値は、非選択的MAO阻害薬であるフェネルジン群で最も高かった（120-TYR試験）（2.7.6.14）。本剤1 mg群及びセレギリン群ではTYR30比の上昇はみられなかったが、用量の増加に応じてTYR30比が上昇し、MAO-Bに対する選択性が減少する傾向がみられた。

（3）まとめ

有効性について、wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象としたCCT-002試験では、MDS-UPDRS Part II合計スコアでは本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群で大きな違いはみられなかったものの、1日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part III合計スコア、並びにPDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア（運動能及び身体的不具合）では本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でより大きな低下がみられた。CCT-002試験の主要評価項目である1日あたりの平均オフ時間について、臨床的に意義のある低下は1時間との報告がある[2][3]。本剤1 mg群の治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量の調整済み平均値の群間差（本剤1 mg群－プラセボ群）は-0.84時間であり、臨床的に意義のある低下と大きな違いはみられなかった。また、早期パーキンソン病患者を対象としたCCT-001試験では、レボドパ投与中のパーキンソン病患者の有効性と評価項目は異なるものの、1日あたりの平均オフ時間と運動症状の改善は、いずれもドパミン濃度を上昇させることによる改善作用であり、これらに対して有効性を示す用量については大きく異ならないと考えられる。

安全性について、CCT-002試験では、本剤0.5 mg群と1 mg群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、CCT-001試験では、プラセボ群と比較して本剤1 mg群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった。P94159試験及び120-TYR試験では、本剤1 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性の上昇及びMAO-Bに対する選択性の減弱がみられた。

有効性の観点からは本剤0.5 mg群と比較して本剤1 mg群でより大きな効果がみられた。安全性の観点からはCCT-002試験における本剤0.5 mg群と1 mg群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、本剤1 mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性が上昇しMAO-Bに対する選択性が減弱することを踏まえ、本剤の至適用量は早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者のいずれにおいても1 mgが妥当であると考える。

以上より、本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3 参考文献

[1] Strelow JM. A perspective on the kinetics of covalent and irreversible inhibition. J Biomol Screen. 2017;22:3-20.

[2] Hauser RA, Auinger P; Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26:813-8.

[3] Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinsons Dis. 2014;2014:1-8.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【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

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

(1) 他のモノアミン酸化酵素（以下、MAO）阻害薬との併用により、本剤のMAO-B選択性が低下する可能性が考えられ、MAO-A阻害作用により脳内のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

(2) セロトニン再取り込み阻害作用を有するペチジン塩酸塩含有製剤、並びにオピオイド系鎮痛薬のうち同様の作用を有するトラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

(3) セロトニン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、SNRI）並びにノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達増強作用を有するノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬（以下、NaSSA）との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがある。また、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬との併用により、脳内のノルアドレナリン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

(4) 海外で実施した軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤1 mgを中等度肝機能障害患者に1日1回7日間反復投与したときのラサギリンのC_{max}及びAUCは、健康成人と比較してそれぞれ約2倍及び約7倍増加がみられたことから、

中等度以上の肝機能障害の患者では、本剤の血中濃度が上昇することでMAO-B選択性が低下し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

(5) 薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜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）

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

(1) 海外で実施した軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤1 mgを軽度肝機能障害患者に1日1回7日間反復投与したときのラサギリンのC_{max}は健康成人と比較して大きな違いはみられなかったが、AUCは健康成人と比較して約2倍の増加がみられたため、軽度の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

(2) 232試験における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。また、CCT-001試験及びCCT-002試験における体重による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001試験及びCCT-002試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度は「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で高かったことを踏まえ、低体重の患者では低用量での投与も考慮することと設定した。

(3) CCT-001試験及びCCT-002試験における年齢による有効性に大きな違いはみられなかったものの、CCT-001試験及びCCT-002試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度は「65歳未満」の層と比較して「65歳以上」の層で高かったことを踏まえ、高齢者では低用量での投与も考慮することと設定した。

1.8.4.3 慎重投与

1.8.4.3.1 慎重投与（案）

(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）

1.8.4.3.2 慎重投与の設定根拠

(1) 海外で実施した軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤1 mgを軽度肝機能障害患者に1日1回7日間反復投与したときのラサギリンのC_{max}は健康成人と比較して大きな違いはみられなかったが、AUCは健康成人と比較して約2倍の増加がみられたため、軽度の肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

(2) 232試験における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。また、CCT-001試験及びCCT-002試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で高かったことから設定した。

(3) CCT-001試験及びCCT-002試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度が「65歳未満」の層と比較して「65歳以上」の層で高かったことから設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

(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。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1) 国内外の臨床試験や海外での製造販売後においてレボドパ含有製剤との併用による起立性低血圧の発現が報告されており、運動機能障害により転倒しやすい状態にあるパーキンソン病患者で起立性低血圧が起きた場合、転倒による外傷を伴うおそれがあることから設定した。

(2) 海外での製造販売後において、特にレボドパ含有製剤又はドパミンアゴニストとの併用時に前兆のない突発的睡眠及び睡眠発作の発現が報告されている。突発的睡眠は、予兆なく突然眠ってしまう現象であるため、自動車の運転や高所作業等危険を伴う作業に従事させないなどの注意が求められることから設定した。

(3) 海外での製造販売後において衝動制御障害に関連する有害事象の発現が報告されており、また、パーキンソン病患者ではドパミン補充療法や前頭葉、扁桃核等の機能と関連した衝動制御障害を生じることもあると言われている。衝動制御障害は、患者本人やその家族の社会生活、家庭生活及び経済的状況等に深刻な悪影響を及ぼす可能性があることから設定した。

(4) ジスキネジアはレボドパ投与中の進行期パーキンソン病患者によくみられる運動合併症であり、必ずしも重篤に至るものではないが、放置することにより症状が進行するおそれがあるため設定した。なお、レボドパ投与中の進行期パーキンソン病を対象とした国内外の臨床試験のうち、CCT-002 試験及び 133 試験のジスキネジアの発現頻度がプラセボ群と比較して本剤 1 mg 群で高かった。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1 相互作用（案）

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）

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。

1.8.4.5.2 相互作用の設定根拠

(1) 併用禁忌

MAO 阻害薬：

他の MAO 阻害薬との併用により、本剤の MAO-B 選択性が低下する可能性が考えられ、MAO-A 阻害作用により脳内のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後に他の MAO 阻害薬であるセレギリン塩酸塩の投与を開始するまでの期間及びセレギリン塩酸塩の中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、本剤及びセレギリン塩酸塩の MAO-B 阻害活性が投与終了 14 日後にほぼ消失することを踏まえそれぞれ設定した。

ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩、タペンタドール塩酸塩：

セロトニン再取り込み阻害作用を有するペチジン塩酸塩含有製剤、並びにオピオイド系鎮痛薬のうち同様の作用を有するトラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後にペチジン塩酸塩含有製剤又はトラマドール塩酸塩、もしくはタペンタドール塩酸塩の投与を開始するまでの期間については、本剤の MAO-B 阻害活性が投与終了 14 日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。トラマドール塩酸塩を中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、当該薬剤の添付文書における注意喚起に基づき設定した。

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬：

セロトニン再取り込み阻害作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬並びに四環系抗うつ薬との併用により、脳内のセロトニン濃度及びノルアドレナリン濃度が上昇し、セロトニン症候群や高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後に三環系抗うつ薬又は四環系抗うつ薬の投与を開始するまでの期間については、本剤の MAO-B 阻害活性が投与終了 14 日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。三環系抗うつ薬又は四環系抗うつ薬を中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、当該薬剤の添付文書における注意喚起に基づき設定した。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬：

セロトニン再取り込み阻害作用を有する SSRI との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

また、本剤中止後にSSRIの投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害活性が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。SSRIを中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、当該薬剤の添付文書における注意喚起に基づき設定した。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：

セロトニン再取り込み阻害作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するSNRI、並びにノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬との併用により、脳内のノルアドレナリン等のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼやセロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。本剤中止後にSNRI又は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害活性が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。SNRI又は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、当該薬剤の添付文書における注意喚起に基づき設定した。

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬：

ノルアドレナリン及びセロトニン神経伝達の増強作用を有するNaSSAとの併用により、脳内のセロトニン濃度及びノルアドレナリン濃度が上昇し、セロトニン症候群や高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後にNaSSAの投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害活性が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。NaSSAを中止後に本剤の投与を開始するまでの期間については、当該薬剤の添付文書における注意喚起に基づき設定した。

(2) 併用注意

トラゾドン塩酸塩：

セロトニン再取り込み阻害作用を有するトラゾドン塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物：

脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物との併用により、脳内のセロトニン濃度が更に上昇する可能性が考えられることから設定した。

交感神経刺激薬：

交感神経刺激薬との併用において本剤の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可能性が考えられることから設定した。

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：

脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有す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）含有食品との併用により、脳内のセロトニン濃度が更に上昇する可能性が考えられることから設定した。

CYP1A2阻害薬：

本剤は主にCYP1A2によって代謝されることから、CYP1A2の強い阻害薬であるシプロフロキサシンを投与中の患者への併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

CYP1A2誘導薬：

本剤は主にCYP1A2によって代謝されることから、喫煙又はフェニトインによるCYP1A2誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性が考えられることから設定した。

チラミンを多く含有する飲食物：

本剤のMAO阻害作用により、チラミンの代謝が抑制され、チラミンを多く含有する飲食物を摂取した場合に脳内のノルアドレナリン濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

1.8.4.6 副作用

1.8.4.6.1 副作用（案）

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）

（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。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。

1.8.4.6.2 副作用の設定根拠

(1)、(2) 国内外の臨床試験成績及び海外での製造販売後における副作用発現状況に基づき、企業中核安全性情報に準じて設定した。

1.8.4.7 高齢者への投与

1.8.4.7.1 高齢者への投与（案）

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。

1.8.4.7.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者に対する一般的な注意として設定した。

1.8.4.8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

(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。］

1.8.4.8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

(1)、(2) 妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立されていないことから設定した。なお、ウサギにおける胚・胎児発生試験の本剤及びレボドパ/カルビドパの併用投与において、着床後胚死亡率の増加が認められた。また、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験の本剤群において、血漿プロラクチン濃度が用量依存的に低下した。

1.8.4.9 小児等への投与

1.8.4.9.1 小児等への投与（案）

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）。

1.8.4.9.2 小児等への投与の設定根拠

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

1.8.4.10 過量投与

1.8.4.10.1 過量投与（案）

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。

1.8.4.10.2 過量投与の設定根拠

本剤を過量投与した場合、MAO-A及びMAO-Bはいずれも阻害される可能性が考えられる。これまでに国内外で実施した臨床試験及び海外の製造販売後における報告では、本剤3～100 mgの投与（単回投与を含む）において、軽躁、高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の有害事象が報告されている。また、海外で実施したレボドパ併用下のパーキンソン病患者を対象とした用量漸増試験（本剤10 mg/日までを8週間投与）では、高血圧及び起立性低血圧等の心血管に関する副作用が発現した。これらの症状は非選択的MAO阻害薬で認められる事象と類似していると考えられたことから設定した。

1.8.4.11 適用上の注意

1.8.4.11.1 適用上の注意（案）

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。］

1.8.4.11.2 適用上の注意の設定根拠

PTP包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

1.8.4.12 その他の注意

1.8.4.12.1 その他の注意（案）

海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。

1.8.4.12.2 その他の注意の設定根拠

パーキンソン病患者における悪性黒色腫の発現リスクに関する海外疫学研究結果を踏まえ、本剤の臨床試験における発現の有無を記載した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 28 年 3 月 7 日付薬生審査発 0307 第 3 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ラサギリンメシル酸塩
（英　名）Rasagiline Mesilate

＜化学名＞
［日本名］
N-[(1*R*)-インダン-1-イル]プロピン-3-アミン　一メタンスルホン酸塩
［英名］
N-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate

（2）INN

（r-INN）rasagiline
※recommended INN : List 34, page 17, WHO Drug Information, Vol.8, No.3, 1994

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

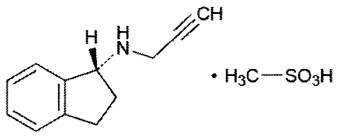
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-[(1R)-インダン-1-イル]プロピン-3-アミン　一メタンスルホン酸塩（日本名）
N-[(1R)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate（英名）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>パーキンソン病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：ラサギリンメシル酸塩
製剤:アジレクト錠0.5 mg〔1 錠中ラサギリンとして 0.5 mg(ラサギリンメシル酸塩 0.78 mg)〕
　　アジレクト錠 1 mg〔1 錠中ラサギリンとして 1 mg（ラサギリンメシル酸塩 1.56 mg）〕</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性（単回投与毒性試験）
<table>
<tr><th>試験名</th><th>LD_{50}（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>ラット経口</td><td>・ラサギリン塩酸塩
雄：200
雌：265
・ラサギリンメシル酸塩
雄：245
雌：268</td></tr>
</table>
亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量,
（mg/kg/日）</th><th>無毒性量
（mg/kg/日）</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td>1. マウス経口 13 週</td><td>ラサギリンメシル酸塩：
5, 15, 45, 60, 100</td><td>特定せず</td><td>≥ 15 mg/kg/日（雄）：小葉中心性肝細胞肥大
≥ 45 mg/kg/日：平均体重増加量の減少、一時的な摂餌量の減少(雄)、肝重量/体重比の増加（雄）
≥ 60 mg/kg/日（雌）：肝重量/体重比の増加、小葉中心性肝細胞肥大</td></tr>
<tr><td>2. ラット経口 13 週</td><td>ラサギリン塩酸塩：0.7,
3.1, 14</td><td>3.1</td><td>3.1 mg/kg/日（雄）：脾臓重量の低値
≥ 3.1 mg/kg/日：過敏、攻撃的/抑制的行動、流涎、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、副腎重量の低値（雌）
14 mg/kg/日：小葉中心性肝細胞肥大、脾臓重量の低値</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒性（続き）	3. ラット経口 26 週＋13 週回復	ラサギリンメシル酸塩：0.85, 5.1, 17	5.1	・尿 pH 及び尿中 Na^+（雌）の用量依存的な上昇 ・血中グルコース、トリグリセリド（雄）及び総蛋白（雄）の低下 ≥ 0.85 mg/kg/日：流涎（雌）、摂餌量の減少（雄）、体重増加量の減小（雄） ≥ 5.1 mg/kg/日：摂餌量の減少（雌）、摂水量の減少、体重増加量の減少（雌）、流涎（雄）、口周囲の褐色の汚れ、前立腺重量の減少（雄） 17 mg/kg/日：死亡（雄 1 例：同じケージ内の動物との格闘により外傷を受けたために安楽死処置、雌 1 例：自然発生性の悪性リンパ腫）、攻撃的/抑制的行動、肝臓重量の増加、肺重量の増加（雄）、精嚢重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大（雌）及び膀胱上皮肥厚（雌）の発生率の上昇
	4. ラット静脈内 4 週	ラサギリンメシル酸塩：0.2, 1.0, 3.0	無影響量 雄:1.0 雌:0.2	≥ 1.0 mg/kg/日（雌）：体重増加抑制、摂餌量減少 3.0 mg/kg/日：血中コレステロールの高値、体重増加抑制（雄）、摂餌量減少（雄）
	5. イヌ経口 28 日間	ラサギリンメシル酸塩：0.85, 5.1, 21.0	特定せず	≥ 5.1 mg/kg/日：流涎 21 mg/kg/日：体重増加抑制
	6. イヌ経口 13 週間	ラサギリン塩酸塩：0.7, 1.9, 5.2, 14.0	5.2	14.0 mg/kg/日：体重増加量減少、肝重量増加（雌）
	7. イヌ経口 1 年間	ラサギリンメシル酸塩：0.85, 5.1, 21.0	5.1	21 mg/kg/日：死亡・痙攣（雌 1 例）、血中コレステロール/トリグリセリド上昇、体重減少（雄）
	8. イヌ静脈内 4 週間	ラサギリンメシル酸塩：0.5, 2.0, 5.0	5.0	≥ 2.0 mg/kg/日（雌）：比体重における肝重量の高値 5.0 mg/kg/日：比体重における肝重量の高値（雄）、血中トリグリセリドの高値（雌）、血中クレアチニンの低値（雄）、小葉中心性/中間帯の肝細胞肥大（雄）

副作用

＜レボドパ含有製剤非併用の場合＞

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　81 / 212 = 38.2%

副作用の種類	例数
鼻咽頭炎	10
頭痛	7
湿疹	5
末梢性浮腫	4
背部痛	4 等

臨床検査値異常発現率　11 / 212 = 5.2%

臨床検査値異常の種類	例数
心電図 QT 延長	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
血圧上昇	1
血中トリグリセリド増加	1
尿中血陽性	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1
肝機能検査異常	1
肝機能検査値上昇	1
体重減少	1
白血球数増加	1

＜レボドパ含有製剤併用の場合＞

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　265 / 484 = 54.8%

副作用の種類	例数
ジスキネジア	56
転倒	26
幻覚	16
起立性低血圧	16
鼻咽頭炎	12
頭痛	12 等

臨床検査値異常発現率　29 / 484＝ 6.0%

臨床検査値異常の種類	例数
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5
血中アルカリホスファターゼ増加	4
尿中血陽性	3
血圧低下	2
血圧上昇	2
体重減少	2 等

会社　武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	General properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer (s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of structure and other characteristics	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.S.4.2-1	Analytical procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Identification, Assay and IDD -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Impurities and Degradation Products by LCMS -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Impurities by LCMS -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Impurities by GCMS -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Enantiomeric Purity -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Residual Solvents -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Particle Size Distribution -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Impurities and Degradation Products by GCMS -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Analytical Method Validation for TVP-1012 - Microbial Examination -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.4-1	Batch Analysis Rasagiline Mesilate Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Analysis of Rasagiline Mesilate Drug Substance for Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5-2	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	Analytical Method Validation for [redacted] Reference Standard - Chromatographic Purity by GC -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6-2	Pack container closure docu	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions Rasagiline Mesilate Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment Rasagiline Mesilate Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data of Rasagiline Mesilate Drug Substance (Long-Term Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data of Rasagiline Mesilate Drug Substance (Accelerated Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	Stability Data of Rasagiline Mesilate Drug Substance (Stress Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	Stability Data of Rasagiline Mesilate Drug Substance (Photostability Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	Stability Data of Rasagiline Mesilate Drug Substance (Forced Degradation Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	TVP-1012 Tablets: Description and Composition of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	TVP-1012 Tablets: Components of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	TVP-1012 Tablets: Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	TVP-1012 Tablets: Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System (TVP-1012 tablets)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	TVP-1012 Tablets: Microbiological Attributes	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	TVP-1012 Tablets: Manufacture(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	TVP-1012 Tablets: Batch Formula	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	TVP-1012 Tablets: Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.4-1	TVP-1012 Tablets: Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	TVP-1012 Tablets: Process Validation and/or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	TVP-1012 Tablets: Specifications of Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	TVP-1012 Tablets: Specifications of Excipients (Analytical Procedures)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	TVP-1012 Tablets: Validation of Analytical Procedures of Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	TVP-1012 Tablets: Justification of Specifications of Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	TVP-1012 Tablets: Excipients of Human or Animal Origin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
該当なし		Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications (TVP-1012 Tablets 0.5 mg and 1 mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures (TVP-1012 Tablets 0.5 mg and 1 mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg) -Identification by TLC-	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) - Assay and IDD -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) -[redacted]-	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) - Content Uniformity -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) - Dissolution -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) -[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (1 mg) - Microbiolagical Examination -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg) - Assay and IDD -	Takeda Pharmaceutical Company Limited			海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg) -[redacted]-	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg) - Content Uniformity -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg) - Dissolution -	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	Analytical Method Validation for TVP-1012 Tablets (0.5 mg) -[redacted]-	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analysis TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impuritie	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	Risk Assessment and Control Strategy on Elemental Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Analysis of TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg) for Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials (TVP-1012 Tablets 0.5 mg and 1 mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System (TVP-1012 tablets)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data of TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg) (Long-Term Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Stability Data of TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1 mg) (Accelerated Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data of TVP-1012 Tablets (0.5 mg and 1mg) (Photostability Testing)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							
3.2.A.3 添加剤							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Report on Experimental Results with Compounds 44A and 44B (Isomers of AGN 1135)	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	Development of AGN-1135 (TVP-101) as an Antiparkinson Drug.	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	The Effects of TVP-136 and TVP-137 on MAO-A and MAO-B Activities.	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	Development of TVP-1012 as an Anti-parkinson Drug.	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B	Moussa B.H. Youdim, Aviva Gross, John P.M. Finberg	~[redacted]年	Technion, Israel	-	British Journal of Pharmacology 2001;132:500-506	参考
4.2.1.1-6	Inhibition of MAO In vivo - Comparison of Activity between TVP-101 and TVP-1012	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Report on Experimental Results of Ex vivo MAO Activity Measured in Mice Brain after Acute Treatment with TVP-1012	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	Report on Experimental Results of Ex vivo MAO Activity Measured in Rat Intestine, Liver and Brain after Chronic Treatment with TVP-1012 and Deprenyl	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-9	Ex-vivo MAO-Activity in Dog Tissues from Toxicity Study of Rasagiline Mesylate	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-10	Chronic TVP-1012 (rasagiline) dose - activity response of monoamine oxidases A and B in the brain of the common marmoset	M. E. Götz, W. Breithaupt, J. Sautter, A. Kupsch, J. Schwarz, W. H. Oertel, M. B. H. Youdim, P. Riederer, M. Gerlachi	~[redacted]年	Julius-Maximilans-University	-	J Neural Transm 1998;[Suppl] 52:271-8.	参考
4.2.1.1-11	Determination of MAO inhibition and levels of rasagiline and aminoindan in rats' blood after continuous delivery of rasagiline by minipumps compared to oral administration.	[redacted]	[redacted]年[redacted]月~[redacted]年[redacted]月	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	Suppression of MPTP-Induced Dopaminergic Toxicity by MAO-B Inhibitors	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	The Protective Effect of TVP-101 on MPTP Toxicity in Mice Striatum: Comparison with Deprenyl	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	The Protective Effect of TVP-101 against MPTP Toxicity: Can TVP-101 be given after the toxin?	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-15	Monoamine oxidase-inhibition and MPTP-induced neurotoxicity in the non- human primate: comparison of rasagiline (TVP 1012) with selegiline	A. Kupsch, J. Sautter, M. E. Götz, W. Breithaupt, J. Schwarz, M. B. H. Youdim, P. Riederer, M. Gerlach, W. H. Oertel	~[redacted]年	Ludwig-Maximilians-University	-	J Neural Transm 2001;108: 985–1009	参考
4.2.1.1-16	Investigation of the Mode of Action of TVP-1012 as an Anti-parkinson's Drug	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-17	Modification of Striatal Dopamine Release in the Rat by Chronic Treatment with TVP-1012, Clorgyline and Deprenyl	[redacted]	~[redacted]年[redacted]月	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-18	Pharmacological properties of the anti-parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours.	John P.M. Finberg, Moussa B.H. Youdim	~[redacted]年	Teva Pharmaceutical Industries Ltd,	-	Neuropharmacology 2002;43: 1110–1118	参考
4.2.1.1-19	Effect of long-term treatment with selective monoamine oxidase A and B inhibitors on dopamine release from rat striatum in vivo	Itschak Lamensdorf, Moussa B. H. Youdim, John P. M. Finberg	~[redacted]年	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	-	J Neurochem 1996;67:1532-9.	参考
4.2.1.1-20	Pharmacology and neuroprotective properties of rasagiline.	J. P. M. Finberg, I. Lamensdorf, J. W. Commissiong, M. B. H. Youdim	~[redacted]年	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	-	J Neural Transm 1996;[Suppl] 48:95-101	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-21	Some Behavioral Effects of TVP-101 and Related Compounds in Experimental Models of Dopaminergic Hypofunction	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-22	Restoration of Normal Motor Activity by TVP-1012 and TVP-1082 in Two Animal Models of Hypokinesia. A Comparative Study	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-23	Effects of N-propargyl-1-(R)aminoindan (rasagiline) in models of motor and cognition disorders.	Z. Speiser , R. Levy, S. Cohen	~[redacted]	Tel Aviv University	-	J Neural Transm 1998;[Suppl] 52:287-300	参考
4.2.1.1-24	Some Effects of TVP-1012, TVP-136 and Deprenyl on Motor and Cognitive Functions in Rats Previously Exposed to Hypoxic Injury	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-25	Effects of the Drug "TVP-101" and its Optical Isomer in Animal Models before and after Anoxic/Hypoxic Insult, with a View to Detect/Reveal Possible Restoration of Normal Behavior	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-26	Sparing by rasagiline (TVP-1012) of cholinergic functions and behavior in the postnatal anoxia rat	Z. Speiser, O. Katzir, M. Rehavi, T. Zabarski, S. Cohen	~[redacted]	Tel Aviv University	-	Pharmacol Biochem Behav 1998;60:387-93.	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	TVP-1012, A Potential Neuroprotective Compound, Rescues Cultured Neurons From Secondary Degeneration	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	The Effects of TVP-1012 on Selective Neuronal Cell Types in Dispersed Cultures of the Whole Brain and Hippocampus	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	Effects of Four Compounds on Hypoxia-Induced Neurotoxicity in Cultured Cortical Neurones TVP-1012, TVP-1022, TVP-136, TV-3291	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	Neuroprotective Activity of Rasagiline in vitro: Summary of Evidence and Proposed Mechanism of Action	[redacted]	~[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd 他	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-5	A Study of the Neuroprotective Effects of TVP-1012 in Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat as a Model of Stroke	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-6	Further Studies with Rasagiline Mesylate (TVP-1012) and Related Drugs in Experimental Stroke	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-7	A Rat Model of Spontaneous Stroke for the Development of Potentially Protective Drugs	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-8	TVP-1012, A Potential Neuroprotective Compound, Prevents Death of Injured Rat Optic Axons	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-9	Review of Evidence on the Neuroprotective Activity of Rasagiline in vivo	[redacted]	~[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd 他	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-10	Combination screen data report	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Rasagiline mesylate (TVP 1012) telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog following oral administration	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Cardiovascular profile of TVP-1012, after acute intravenous administration in conscious Wistar rats (Interim Report Ⅱ)	[redacted]	~[redacted]	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	Cardiovascular profile of TVP-1012, TVP-136 & TVP-137 after intravenous administration to conscious Wistar rats	[redacted]	~[redacted]	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	Development of AGN-1135 as an Antiparkinson Drug. Report at conclusion of first year study [redacted]	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	Pharmacology of TVP-101. Report at conclusion of second year's study [redacted]	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-6	Cardiovascular profiles of the optical isomers of the drug AGN 1135 in experimental animals: (3 parts) (Part I) AGN 1135 - cardiovascular profile in the anesthetized cat	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-7	Rasagiline mesylate effect of rasagiline mesylate on HERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-8	Rasagiline mesylate Irwin test in rats following oral administration	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-9	Cardiovascular profile of the optical isomers of the drug AGN-1135 in experimental animals. Part II: Acute Study in the Conscious Rat.	[redacted]	~[redacted]	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-10	Cardiovascular profile of the optical isomers of the drug AGN-1135 in experimental animals. Part III: Chronic Study in Hypertensive Rats.	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-11	Cardiovascular profile of TVP-1012, after acute administration by gavage to conscious rats (Interim Report)	[redacted]	~[redacted]	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-12	Cardiovascular profile of TVP-1012, after acute intravenous administration in conscious Wistar rats (Interim Report)	[redacted]	~[redacted]	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-13	Assessment of Rasagiline Effects on Spontaneous and Cocaine-Induced Locomotor Activity in Mice	[redacted]	~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	Modification of Cardiovascular Responses to Orally Administered L-Dopa by TVP-1012, Deprenyl and Clorgyline	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-2	Potentiation of the Pressor Effects of Oral L-Dopa by Chronic Administration of TVP-1012 (Rasagiline) and Deprenyl	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-3	Cardiovascular Response to Levo-dopa after Chronic Administration of Deprenyl or TVP-1012	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-4	Effect of Carbidopa on the Pressor Response Induced by L-Dopa after Repeated Oral Treatment with TVP-1012	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-5	Cardiovascular Response to Levo-dopa after Acute Intravenous Administration of Deprenyl or TVP-1012	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-6	Cardiovascular Effects of L-DOPA/carbidopa administration in rats pretreated with selegiline or rasagiline	[redacted]	~[redacted]	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.1.4-7	Effect of TVP-1012 and its Combination with Levodopa/Carbidopa on the Excretion of Urine in the Rat	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted] Hungary	海外	社内資料	参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Bioanalytical report validation of a GC-MS method for the measurement of N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) and aminoindan (AI) in dog and rat plasma	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Redevelopment and validation of a GC-MS method for the measurement of N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) and 1-aminoindan (AI) in rat plasma	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	TVP-1012 plasma concentrations of N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) and aminoindan (AI) after repeated oral administration to dogs for 52 weeks (Addendum to[redacted]	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	N-Propargyl-1(R)-aminoindan and 1-aminoindan comparison of two methods of analysis in rat and dog plasma	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	TVP-1012 Toxicokinetic study in rats by repeated oral administration for 28 days	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	TVP-1012 Toxicokinetic study in dogs by repeated oral administration for 28 days	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Method validation report method MS48.1 GC/MS analysis of PAI and AI in mouse plasma for Lemmon/TEVA	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-8	Method validation report method MS48.2 GC/MS analysis of PAI and AI in rat plasma for Lemmon/TEVA	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-9	Validation of a GC/MS method for the determination of rasagiline and AI in rabbit plasma	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-10	Validation of a bioanalytical method for measurement of levodopa, carbidopa and dopamine in rat plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-11	Validation of a high sensitivity HPLC-electrochemical detector method for measurement of concentrations of dopamine in rat plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-12	Method validation for determination of levodopa and carbidopa in rat plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-13	Method validation for determination of levodopa and carbidopa in rabbit plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-14	Method validation for determination of levodopa and carbidopa in dog plasma	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Mass balance and profiling of metabolites in plasma and urine of mice treated with a single oral dose of rasagiline mesylate	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[^{14}C]-TVP-101 The absorption, distribution and excretion in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	TVP-1012: A comparative determination of plasma levels of propargyl-1-aminoindan (PAI) and 1-aminoindan (AI) following single oral, intraperitoneal or subcutaneous administrations of rasagiline mesylate in the rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	Measurement of concentrations of PAI and its metabolite AI in plasma samples from sponsors study No. [redacted] after administration of TVP-1012 to rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) The bioavailability of PAI from two different salt forms after single oral doses to rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6	[^{14}C]-Rasagiline mesylate Biotransformation in the dog after a single oral administration	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7	N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) The bioavailability of N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) from two different salt forms after single oral doses to dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8	Subchronic oral toxicity study in mice with TVP-1012	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-9	Rasagiline mesylate (TVP-1012) carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-10	Toxicokinetics of N-Propargyl-1(R)-Aminoindan (PAI) in Rats During a 13-Week Study [redacted]	[redacted]	～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-11	Rasagiline mesylate (TVP-1012) carcinogenicity study by oral gavage administration to Crl:CD(SD)IGS BR rats for 104 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-12	Addendum toxicokinetics of N-propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) in dogs during a 13-week study [redacted]	[redacted]	～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-13	Rasagline mesylate preliminary toxicity study by intravenous (infusion) administration to CD rats for 2 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-14	Rasagiline mesylate toxicity study by intravenous (infusion) administration to CD rats for 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-15	Rasagiline mesylate maximum tolerated dosage study by intravenous administration to beagle dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-16	Rasagiline mesylate toxicity study by intravenous administration to beagle dogs for 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-1	Profiling of metabolites in rat urine following a single oral administration of rasagiline given in two different doses	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Profiling of metabolites of rasagiline in dog plasma and urine samples	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	In vitro metabolism of rasagiline in liver and lung microsomes prepared from rasagiline treated and untreated mice	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	In vitro metabolism of rasagiline in liver and lung microsomes prepared from rasagiline treated and untreated rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Characterization of TVP-1012 metabolism tested in an in vitro system using hepatic microsomal preparations from rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-6	Rasagiline mesylate (TVP-1012) oral gavage bridging toxicity study in Crl:CD(SD) IGS BR rats for 28 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6-1	Toxicokinetics of rasagiline (TVP-1012) in combination with levodopa/carbidopa during a 4 week oral (gavage) toxicity study in rats [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-2	13 week oral (gavage) combination toxicity study with TVP-1012(rasagiline mesylate), levodopa and carbidopa in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Rasagiline(TVP-1012) toxicity study by oral capsule administration in combination with 80/20 mg/kg/day levodopa/carbidopa to beagle dogs for 4weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	Toxicity study of rasagiline mesylate (TVP-1012) by oral capsule administration in combination with 80/20 mg/kg/day levodopa/carbidopa in beagle dogs for 13 weeks followed by an 8 week recovery period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	TV-5701182 acute oral toxicity in the mouse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	TVP 101 and TVP 1012 comparative oral toxicity to the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	TV-5701182　acute oral toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	TV-5701182　acute oral toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-5	TV-5701182　acute intravenous toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-6	TV-5701182　maximum tolerated dose study in beagle dogs by the oral route	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	TVP-1012 preliminary toxicity to mice by oral repeated administration for 4 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Subchronic oral toxicity study in mice with TVP-1012	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	TV-5701182 repeat dose oral toxicity to rats: a 4-week study	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	TVP-1012 toxicokinetic study in rats by repeated oral administration for 28 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-5	TVP-101 toxicity to rats by repeated oral administration for 13 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5.1	Toxicokinetics of N-Propargyl-1(R)-Aminoindan (PAI) in Rats During a 13-Week Study [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5.2	Peer Review Toxicity to Rat with TVP-101 (Project for [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-6	TVP 1012 toxicity to rats by repeated oral administration for 26 weeks with a 13-week recovery period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6.1	N-Propargyl-1(R)-Aminoindan (PAI) and 1-Aminoindan (AI) Measurement of Plasma Concentrations in Rats after Repeated Oral Administration of TVP-1012 for 26 Weeks (Addendum to [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6.2	Peer Review Toxicity to Rat with TVP-1012 (Project for [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	Rasagline mesylate preliminary toxicity study by intravenous (infusion) administration to CD rats for 2 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-8	Rasagiline mesylate toxicity study by intravenous (infusion) administration to CD rats for 4 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	TVP-1012: A preliminary range-finding study to detect maximum tolerated dose (MTD) by oral (gavage) administration in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	TV-5701182 repeat dose oral toxicity to dogs: a 4-week study	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-11	TVP-1012 toxicokinetic study in dogs by repeated oral administration for 28 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-12	TVP-101 toxicity to dogs by repeated oral administration for 13 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-12.1	Addendum Toxicokinetics of N-Propargyl-1(R)-Aminoindan (PAI) in Dogs During a 13-Week Study [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13	TVP-1012 toxicity to dogs by repeated oral administration for 52 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13.1	TVP-1012 Plasma Concentrations of N-Propargyl-1(R)-Aminoindan (PAI) and Aminoindan (AI) After Repeated Oral Administration to Dogs for 52 Weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13.2	TVP-1012 Toxicity to Dogs by Repeated Oral Administration for 52 Weeks (Interim Report to 26 Weeks)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-14	Rasagiline mesylate maximum tolerated dosage study by intravenous administration to beagle dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-15	Rasagiline mesylate toxicity study by intravenous administration to beagle dogs for 4 weeks	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-16	14 days oral (gavage) combination toxicity study with TVP-1012, levodopa and carbidopa in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-17	4 week oral (gavage) combination dose range finding study with TVP-1012 (rasagiline mesylate), levodopa and carbidopa in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-17.1	TVP-1012 Measurement of Concentrations of PAI and its Metabolite AI in Plasma Samples from a 4 Week Oral Combination Toxicity Study with TVP-1012, Levodopa and Carbidopa [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-17.2	Levodopa, Carbidopa and Dopamine Measurement of Concentrations of Levodopa, Carbidopa and Dopamine in Rat Plasma Samples Originating from a Rat 4-Week Combination Dose Range Finding Study	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-17.3	Toxicokinetics of Rasagiline (TVP-1012) in Combination with Levodopa/Carbidopa During a 4 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-18	13 week oral (gavage) combination toxicity study with TVP-1012 (rasagiline mesylate), levodopa and carbidopa in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-19	Dose range-finding gavage combination toxicity study of rasagiline mesylate, carbidopa, and levodopa in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-20	Rasagiline (TVP-1012) toxicity study by oral capsule administration in combination with 80/20 mg/kg/day levodopa/carbidopa to beagle dogs for 4weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-21	Toxicity study of rasagiline mesylate (TVP-1012) by oral capsule administration in combination with 80/20 mg/kg/day levodopa/carbidopa in the beagle dogs for 13 weeks followed by an 8 week recovery period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	TVP-1012 (Batch P92208) bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	TVP-1012 (Batch 23029101-132) bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	TV-5701182 Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of salmonella typhimurium (The Ames test)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-4	Study to evaluate the chromosome damaging potential of TVP-1012 by its effects on cultured human peripheral blood lymphocytes using an in vitro cytogenetic assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-5	Study to evaluate the chromosome damaging potential of TVP-101 by its effects on cultured human lymphocytes using an in vitro cytogenetics assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-6	Rasagiline mesylate (TVP-1012) in a chromosomal aberration assay in cultured human peripheral blood lymphocytes in the presence and absence of 1mM Glutathione under metabolic activation conditions	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-7	Cytotoxicity and mutagenicity test on rasagiline mesylate (TVP-1012) in the L5178Y TK +/- mouse lymphoma forward mutation assay with and without metabolic activation and in the presence of 1mM glutathione under activation conditions	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-8	Cytotoxicity test on different salt compositions and batches of rasagiline in L5178Y TK +/- mouse lymphoma cells with and without metabolic activation	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In vivo 試験							
4.2.3.3.2-1	Rasagiline Mesylate: Penetration to Mouse Bone Marrow	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2-2	TVP-1012 mouse micronucleus test	[redacted]	～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-3	Genotoxicity Test on The effect of Rasagiline mesylate (TVP-1012) on in vivo/ in vitro unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocyte cultures at two timepoints	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-4	In vivo mouse micronucleus assay with rasagiline mesylate in combination with 80 mg/kg/20 mg/kg levodopa/carbidopa & levodopa/carbidopa alone using the oral gavage route of administration	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	Rasagiline mesylate (TVP-1012) carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-1.1	Data Analysis for Rasagiline Mesylate (TVP-1012) Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Crl:CD (SD)IGS BR Rats and CD-1 Mice	-	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-2	Rasagiline mesylate (TVP-1012) carcinogenicity study by oral gavage administration to Crl:CD(SD)IGS BR rats for 104 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2.1	Data Analysis for Rasagiline Mesylate (TVP-1012) Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to Crl:CD (SD)IGS BR Rats and CD-1 Mice (Cross ref. 4.2.3.4.1-1.1)	-	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-3	Rasagiline mesylate (TVP-1012) oral gavage bridging toxicity study in Crl:CD(SD) IGS BR rats for 28 days	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1-4	Ex vivo MAO Activity in Mouse Tissues from Carcinogenicity Study of Rasagiline Mesylate	[redacted]	～[redacted]年[redacted]月	[redacted] Israel	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当無し							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当無し							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Toxicity study on male fertility with rasagiline mesylate (TVP-1012) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	Dose range-finding toxicity study on female fertility with rasagiline mesylate (TVP-1012) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-3	Rasagiline mesylate (TVP-1012) combined study for effects on female fertility and embryo-fetal development after oral administration (gavage) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Dose range -finding study for the combined study for effects on fertility and embryo-fetal development with rasagiline mesylate (TVP-1012) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	Dose range -finding study for effects on embryo-fetal development with rasagiline mesylate (TVP-1012) in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2.1	Determination of Rasagiline and AI Concentrations in Rabbit Plasma Samples	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2.2	Pharmacokinetic Report TVP-1012: Preliminary Developmental Toxicity study in Rabbits [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3	Study for effects on embryo-fetal development with rasagiline mesylate (TVP-1012) in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	Oral(stomach tube) dosage-range developmental toxicity study of rasagiline mesylate in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	Oral(stomach tube) developmental toxicity study of rasagiline mesylate in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-6	A dose range-finding study on the combined effects of rasagiline mesylate (TVP-1012) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) on embryo-fetal development after oral administration (gavage) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-7	Study on the combined effects of rasagiline mesylate (TVP-1012) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) on embryo-fetal development after oral administration (gavage) in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-8	A dose range-finding study on the combined effects of rasagiline mesylate (TVP-1012) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) on embryo-fetal development after oral administration (gavage) in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-9	Study on the combined effects of rasagiline mesylate (TVP-1012) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) on embryo-fetal development after oral administration (gavage) in the rabbit	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Rasagiline mesylate (TVP-1012) study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in the rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当無し							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当無し							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当無し							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当無し							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当無し							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5-1	Indanone acute oral toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-2	Indanone acute intraperitoneal toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.5-3	TVP 136 acute oral toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.5-4	TVP 136 acute intravenous toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	TVP137 acute oral toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	TVP137 acute intravenous toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	TV-5701182B acute oral toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	TV-3168 a potential degradation product of TVP-1012 acute oral toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	TV-3168 a potential degradation product of TVP-1012 acute intravenous toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	TVP1022 acute oral toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal dose)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	TVP1022 acute intravenous toxicity to the rat (lowest lethal/highest non-lethal)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-8	TVP-136, TVP-137, TVP-141, TV-1940, TV-1942, TV-1961 and TV-1962 bacterial mutation assays	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-9	TV-3168 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-10	TVP-182 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-11	TVP-182 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-12	TVP-183 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-13	TVP-184 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	TVP-1011 bacterial mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	Study to determine the ability of TVP-1011 batch 23029101-9 to induce mutation in four histidine-requiring strains of salmonella typhimurium and two tryptophan-requiring strains of escherichia coli	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	Study to evaluate the chromosome damaging potential of TVP-140 by its effects on cultured human peripheral blood lymphocytes using an in vitro cytogenetics assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	Study to evaluate the chromosome damaging potential of pargyline by its effects on cultured human peripheral blood lymphocytes using an in vitro cytogenetics assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	Study to evaluate the clastogenic potential of pargyline in the absence and presence of gentamycin using an in vitro assay with human peripheral blood lymphocytes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-6	Preliminary study to determine the effect of glutathione on possible S9-mediated mutagenicity of pargyline in a L5178Y TK+/- mouse lymphoma forward mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-7	UV-Visible Absorption Property of TVP-1012 for Photosafety Evaluation	[redacted]	[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Physiological parameters in laboratory animals and humans	Brian Davies, Tim Morris	—	—	—	Pharmaceutical Research. 1993; 10: 1093-5.	参考
4.3-2	Some peculiar aspects of monoamine oxidase inhibition	Z. B. Ramadan, P. Dostert, K. F. Tipton	—	—	—	Neurobiology. 1999; 7: 159-74.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　臨床試験一覧表								
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.1-1	421	An open, crossover, food effect study on bioavailability of rasagiline mesylate (TVP-1012) after a single oral dose administration of 2 mg rasagiline mesylate in healthy male volunteers	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	フランス	海外	社内資料	参考
5.3.1.1-2	423	Assessment of absolute bioavailability of rasagiline in healthy subjects - comparison of systemic exposure after a single oral administration versus a single intravenous administration	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	フランス	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書								
5.3.1.2-1	427	A single dose two-way crossover bioequivalence study between test and reference rasagiline (TVP-1012) tablets in healthy male and female subjects	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	イスラエル	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-2	QDP0090828	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAGILINE MESYLATE TABLETS Containing: 1mg Rasagiline base per Tablet (for Japan) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-3	QDP0090830	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 1mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-4	QDP0090831	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS containing: 1mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-5	QDP0090832	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 1mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-6	QDP0090835	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 2mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-7	QDP0090836	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 2mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-8	QDP0090837	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 2mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-9	QDP0090838	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 2mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-10	QDP0092998	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-11	QDP0092999	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-12	QDP0093000	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS containing: 0.5mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-13	QDP0093001	ANALYTICAL METHOD FOR DRUG PRODUCT RASAILINE MESYLATE TABLETS Containing: 0.5mg Rasagiline base per tablet (JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC PH 4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-14	QDP0101285	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090828 RASAGILINE TABLETS Containing: 1 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-15	QDP0101029	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090830 RASAGILINE TABLETS Containing: 1 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-16	QDP0101384	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090831 RASAGILINE TABLETS Containing: 1 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-17	QDP0101324	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090832 RASAGILINE TABLETS Containing: 1 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	－	海外	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.1.2-18	QDP0101288	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090835 RASAGILINE TABLETS Containing: 2 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-19	QDP0101051	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090836 RASAGILINE TABLETS Containing: 2 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-20	QDP0101385	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090837 RASAGILINE TABLETS Containing: 2 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-21	QDP0101323	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0090838 RASAGILINE TABLETS Containing: 2 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-22	QDP0101357	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0092998 RASAGILINE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=1.2	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-23	QDP0101035	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0092999 RASAGILINE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN WATER	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-24	QDP0101361	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0093000 RASAGILINE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=6.8	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-25	QDP0101326	ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD NO.: QDP0093001 RASAGILINE TABLETS Containing: 0.5 mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC IN BUFFER PH=4	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-26	SI-10591	TVP-1012 TABLETS Containing N-Propargyl-1(R)-aminoindan (PAI) mesylate 0.25, 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg PAI base as PAI mesylate per tablet DISSOLUTION TEST	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-27	SI-14965	RASAGILINE MESYLATE TABLETS Containing: 2mg Rasagiline base as Rasagiline mesylate per 210mg tablets DISSOLUTION TEST ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT	[redacted]	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
		ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT FOR METHOD No.: SI-14965 RASAGILINE TABLETS Containing: 2.0mg Rasagiline base per tablet (For JAPAN) DISSOLUTION TEST BY HPLC	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	-	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-28	IL-2016-046	Comparative Dissolution Profile of Azilect 1 mg Tablet vs. 2 mg Tablet Using Dissolution Media of pH 1.2, pH 4, pH 6.8, and Water	[redacted]	[redacted]	イスラエル	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-29	IL-2016-045	Comparative Dissolution Profile of Azilect 0.5 mg Tablet vs. 2 mg Tablet Using Dissolution Media of pH 1.2, pH 4, pH 6.8, and Water	[redacted]	[redacted]	イスラエル	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-30	IL-2016-083	Comparative Dissolution Profile of Azilect 2 mg Tablet Batch K-21695 vs. Batch K-50001 Using Dissolution Media of 0.1 mol/L HCl	[redacted]	[redacted]	イスラエル	海外	社内資料	評価
5.3.1.3 In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当なし								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	[redacted]	TVP-1012 (rasagiline mesylate): distribution of [^{14}C]-rasagiline between cells and plasma of whole blood from mice, rats, dogs, and humans	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.1-2	[redacted]	^{14}C-TVP101 Studies of plasma protein binding in vitro (mouse, rat, dog and man)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.2.1-3	[redacted]	[^{14}C]-Rasagiline The in vitro binding of [^{14}C]-rasagiline to human albumin and human α-1-acid glycoprotein	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2-1	[redacted]	In vitro permeability of rasagiline at Caco-2 cell monolayers	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-2	[redacted]	Characterization of TVP-1012 metabolism tested in an in vitro system using human, dog and mouse hepatic microsomal preparations	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-3	[redacted]	Evaluation of the human cytochrome P450 isoforms involved in the in vitro metabolism of rasagiline mesylate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-4	[redacted]	Investigation of the potential inhibitory effect of rasagiline mesylate (TVP-1012) on the metabolism of cytochrome P450 (CYP) model substrates	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-5	[redacted]	In vitro evaluation of rasagiline (PAI) mesylate as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-6	[redacted]	In vitro evaluation of aminoindan (AI) as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-7	[redacted]	In vitro evaluation of rasagiline mesylate and aminoindan as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-8	[redacted]	In vitro evaluation of rasagiline mesylate as a substrate of human P-gp and BCRP transporters	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-9	[redacted]	In vitro evaluation of rasagiline and its metabolite aminoindan as inhibitors of human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K transporters	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-10	[redacted]	Profiling of metabolites of rasagiline in human plasma and urine samples	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	[redacted]	Determination of enantiomeric conversion of rasagiline mesylate in human plasma	[redacted]	[redacted]	-	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-2	[redacted]	GC/MS analysis of PAI and AI in human plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-3	[redacted]	Development and validation of a GC/MS assay for PAI and AI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3-4	[redacted]	Method Validation for Determination of Rasagiline and 1-Aminoindan in Human Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	PK-10002	A randomized, double-blind, placebo-controlled, study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses (0.5, 1.0, and 2.0 mg) of rasagiline administered to healthy Japanese and caucasian subjects	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	米国	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-2	422	14C-RASAGILINE MESYLATE ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION IN HEALTHY MALE HUMAN SUBJECTS AFTER A SINGLE ORAL DOSE	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	英国	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	424	Rasagiline pharmacokinetics after single and multiple dose oral administration in healthy subjects and patients with mild and moderate hepatic impairment	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-2	425	Rasagiline pharmacokinetics after single and multiple dose oral administration in healthy volunteers and patients with mild and moderate renal impairment	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-3	433	Rasagiline mesylate pharmacokinetics after multiple oral dose administration in healthy subjects and subjects with moderate renal impairment	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	426	Assessment of metabolic inhibition by ciprofloxacin on the pharmacokinetic profile of rasagiline mesylate, following multiple-dose co-administration to healthy volunteers	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	英国	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	430	Assessment of pharmacokinetic interaction of rasagiline mesylate and theophylline following multiple dose co-administration to healthy subjects	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]	英国	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.4-3	PD-201	A Multi-Center, Open-label, Sequential Study to investigate the effects of carbidopa-levodopa on the pharmacokinetics of rasagiline at steady state in subjects with parkinson's disease	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	イスラエル	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	232	Addendum to "Population pharmacokinetic analysis of rasagiline and its metabolite, aminoindan"	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	TQT-121	A double-blind, randomized, parallel group, multiple dose, thorough QT/QTc trial in healthy subjects to assess the effect of clinical and supratherapeutic doses of rasagiline on cardiac repolarization	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-2	P94159	Pharmacodynamic interaction study between TVP-1012 and oral Tyramine after repeated oral administration of 1,2 mg/day TVP-1012 or 10 mg/day selegiline for ten days in three groups of nine normal healthy volunteers	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	フランス	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-3	120-TYR	A phase I, double-blind, placebo-controlled, randomized (within each group) study to evaluate the interaction between orally administered tyramine hydrochloride and rasagiline mesilate in healthy subjects	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	オランダ	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2-1	132	Pharmacodynamic interaction between oral rasagiline mesylate (TVP-1012) and oral tyramine in parkinsonian patients using levodopa/carbidopa	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	112	A multicenter tolerability dose finding study of TVP-1012 in parkinsonian patients on chronic levodopa therapy	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	イスラエル、ハンガリー	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-2	231	Tolerability of TVP-1012, a novel MAO-B inhibitor, in parkinsonian patients	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-3	CCT-002	Wearing off現象を伴うパーキンソン病の治療における、レボドパ併用下でTVP-1012の0.5 mg又は1 mgを投与したときの有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照の第2/3相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験	武田薬品工業株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-4	133	A multicenter, US and Canada, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study, for the efficacy, tolerability and safety of rasagiline mesylate in levodopa treated parkinson's disease patients with motor fluctuations	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-5	122	A multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, placebo and entacapone-controlled, parallel group study for the efficacy, tolerability and safety of rasagiline mesylate in levodopa-treated parkinson's disease patients with motor fluctuations.	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	英国等13ヵ国	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-6	CCT-001	早期パーキンソン病の治療における、TVP-1012 の1 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照の第3 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験	武田薬品工業株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-7	232	A multicenter double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III clinical study for the efficacy, tolerability and safety of two doses of rasagiline mesylate in early parkinson's disease (PD) patients not treated with levodopa	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-8	PM103	A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study to assess the safety and clinical benefit of rasagiline as an add-on therapy to stable doses of dopamine agonists in the treatment of early parkinson's disease	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-9	135	An active extension of the TVP-1012/133 (PRESTO) study – A bi-national, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and tolerability of rasagiline mesylate in advanced parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations treated with chronic levodopa/carbidopa therapy	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 (cut-off date)	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-10	123	An active extension of the TVP-1012/122 (LARGO) study - A multicenter, double-blind, double dummy, randomized, entacapone-controlled, parallel group extension study to evaluate the long-term safety, tolerability and clinical effect of rasagiline mesylate in levodopa-treated parkinson's disease patients with motor fluctuations	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 (cut-off date)	英国等13ヵ国	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-11	232	Frequency and Incidence of Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Anticholinergic Use	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
		Frequency and Incidence of Adverse Events by System Organ Class, High Level Term, Preferred Term and Maximal Relation* for Subjects that used Anticholinergic	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
		Incidence of Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximal Severity for Subjects that used Anticholinergic	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
		Frequency and Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Anticholinergic Use	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
		Incidence of Adverse Events with Action Taken Dose Stopped* for Patients with Termination Reason Due to AE by System Organ Class, Preferred Term and Anticholinergic Use	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
		Descriptive Statistics of Total UPDRS at Baseline and Termination by Anticholinergic Use ITT Cohort	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-12	PM103	Ad Hoc Summary 1 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Amantadine usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 2 Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Amantadine usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 3 Adverse Events Causing Discontinuation From the Treatment by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Amantadine usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 4 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Relationship, Treatment Group and Amantadine usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 5 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Severity, and Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 6 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 7 Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 8 Adverse Events Causing Discontinuation From the Treatment by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 9 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Relationship, Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 10 Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, Severity, and Treatment Group and Anticholinergics usage Safety Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 11 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Scores Change from Baseline to Week 18and Treatment Group and Amantadine usage mITT Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
		Ad Hoc Summary 12 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Scores Change from Baseline to Week 18and Treatment Group and Anticholinergics usage mITT Analysis Set	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	OCT-002	パーキンソン病の治療における、レボドパ併用下でTVP-1012の1 mgを長期投与したときの安全性及び有効性を検討する、第3相多施設共同非盲検試験	武田薬品工業株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	135A	Abbreviates Clinical Report for Studies TVP-1012/133, TVP-1012/135 & TVP-1012/135A	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-3	124	Abbreviated clinical report TVP-1012/122, TVP-1012/123 & TVP-1012/124	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	オーストリア、フランス、ポルトガル	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-4	OCT-001	早期パーキンソン病の治療における、TVP-1012 の1 mg を投与したときの安全性及び有効性を検討する、第3 相多施設共同非盲検継続長期投与試験（TVP-1012/CCT-001 試験からの継続投与試験）	武田薬品工業株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-5	233	Abbreviated clinical report for studies TVP-1012/232 (placebo-controlled and active-controlled phases) & TVP-1012/233	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国、カナダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-1	NDA-001	Statistical Analysis Report Analysis of Adverse Event for TVP-1012/133, 122 and 232 Study	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-2	NDA-001	Statistical Analysis Report Bridging Analysis	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-3	NDA-001	Statistical Analysis Report Integrated Analysis for Adverse Events <Analysis for Data up to Week 26 in Treatment Period>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.3-4	NDA-002	Statistical Analysis Report Integrated Analysis for Adverse Events <Analysis for Data up to Week 52 in Treatment Period>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.5.4-1	421	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-2	423	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-3	422	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-4	424	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-5	425	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-6	433	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-7	426	有害事象読み替え結果一覧	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	参考
5.3.5.4-8	430	TVP_1012/430 Incidence of Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term MedDRA v.[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-9	TQT-121	TVP-1012-121 (TQT) Incidence of Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximal Relation MedDRA version[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	評価
5.3.5.4-10	P94159	Frequency of Adverse Events on 1 mg by System Organ Class, Preferred Term, Tyramine dose and Period	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-10	P94159	Frequency of Adverse Events on 2 mg by System Organ Class, Preferred Term, Tyramine dose and Period	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-10	P94159	Frequency of Adverse Events on Deprenyl by System Organ Class, Preferred Term, Tyramine dose and Period	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-10	P94159	Frequency of Adverse Events on Placebo by System Organ Class, Preferred Term, Tyramine dose and Period	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-11	132	TVP-1012/132 Incidence of Adverse Events by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term MedDRA v.[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-12	112	TVP-1012/112 Incidence of Adverse Events by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term MedDRA v.[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.5.4-13	231	TVP-1012/231 Incidence of Adverse Events by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term MedDRA v.[redacted]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 752/01/17 Rasagiline mesylate	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	－	国内/海外	社内資料	参考
5.3.6-2	－	Post-Marketing AE by combination with anti-Parkinson drugs other than levodopa	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	－	海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1-1	CCT-002	[TVP-1012/CCT-002] 症例一覧表	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.1-2	133	症例一覧表	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	米国、カナダ	－	社内資料	評価
5.3.7.1-3	122	症例一覧表	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	英国等13ヵ国	－	社内資料	評価
5.3.7.1-4	CCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-5	232	症例一覧表	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	－	米国、カナダ	－	社内資料	参考
5.3.7.1-6	OCT-002	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.1-7	OCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.2-1	CCT-002	[TVP-1012/CCT-002] 臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.2-2	CCT-001	[TVP-1012/CCT-001] 臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.2-3	OCT-002	[TVP-1012/OCT-002] 臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.3.7.2-4	OCT-001	[TVP-1012/OCT-001] 臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	－	武田薬品工業株式会社	－	社内資料	評価
5.4　参考文献								
5.4-1	－	Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome.	Fahn S.	－	－	－	Ann N Y Acad Sci. 2003;991:1-14.	参考
5.4-2	－	厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1995年度研究報告書.	柳澤信夫.	－	－	－	厚生省	参考
5.4-3	－	平成26年患者調査(傷病分類編).	厚生労働省大臣官房統計情報部	－	－	－	厚生労働省大臣官房統計情報部	参考
5.4-4	－	Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.	Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE.	－	－	－	Mov Disord. 2014;29: 1615-22.	参考
5.4-5	－	Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease.	Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N.	－	－	－	Neurology. 1991;41:202-5.	参考
5.4-6	－	平成27年度（2015年度）国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズII」【分析編】.	公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団.	－	－	－	公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団.	参考
5.4-7	－	Adherence to long-term therapies:Evidence for action.	World Health Organization	－	－	－	World Health Organization	参考
5.4-8	－	パーキンソン病治療におけるアドヒアランス.	吉井文均、Grosset D、服部信孝、高橋一司	－	－	－	Frontiers in Parkinson Disease. 2011;4:181-8.	参考
5.4-9	－	パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査.	波田野琢、服部信孝	－	－	－	Pharma Medica. 2011;29: 157-62.	参考
5.4-10	－	パーキンソン病患者の服薬状況に関するアンケート調査.	波田野琢、服部信孝	－	－	－	Pharma Medica. 2013;31: 101-7.	参考
5.4-11	－	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results.	Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al.	－	－	－	Mov Disord. 2008;23: 2129-70.	参考
5.4-12	－	Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease.	Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al.	－	－	－	Eur J Neurol. 2013;20:5-15.	参考
5.4-13	－	Chapter 14 Early (uncomplicated) Parkinson's disease.	Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al.	－	－	－	European Handbook of Neurological Management: 2nd edition. Volume 1.	参考
5.4-14	－	Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care.	National Collaborating Centre for Chronic Conditions	－	－	－	National Institute for Health and Care Excellence (NICE).	参考
5.4-15	－	Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al.	－	－	－	Neurology 2006;66:983-95.	参考
5.4-16	－	Chapter 15 Late (complicated) Parkinson's disease.	Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G et al.	－	－	－	European Handbook of Neurological Management: 2nd edition. Volume 1.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-17	－	Treatment options in the modern management of Parkinson disease.	Schapira AH.	－	－	－	Arch Neurol. 2007;64:1083-8.	参考
5.4-18	－	Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease.	Schapira AH, Olanow CW.	－	－	－	Ann Neurol. 2008;64 Suppl 2:S47-55.	参考
5.4-19	－	Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update.	Stocchi F, Fossati C, Torti M.	－	－	－	Expart Opin Pharmacother. 2015;16:2231-41.	参考
5.4-20	－	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease.	European Medicines Agency	－	－	－	European Medicines Agency	参考
5.4-21	－	Use and interpretation of on/off diaries in Parkinson's disease.	Reimer J, Grabowski M, Lindvall O, Hagell P.	－	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:396-400.	参考
5.4-22	－	大規模患者調査で明らかになったパーキンソン病の薬物治療の実態.	藤本健一、村田美穂、服部信孝、近藤智善.	－	－	－	BRAIN and NERVE. 2016;68:1087-98.	参考
5.4-23	－	Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease.	Hauser RA, Auinger P; Parkinson Study Group.	－	－	－	Mov Disord. 2011;26:813-8.	参考
5.4-24	－	Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release.	Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al.	－	－	－	Parkinsons Dis. 2014;2014:467131.	参考
5.4-25	－	Rasagiline mesylate. [EU Risk Management Plan (EU-RMP)].	Teva Pharmaceuticals Europe B.V.	－	－	－	Teva Pharmaceuticals Europe B.V.	参考
5.4-26	－	Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins?	Knudsen Gerber DS.	－	－	－	Consult Pharm. 2011;26:48-51.	参考
5.4-27	－	Fall risk factors in Parkinson's disease.	Gray P, Hildebrank K.	－	－	－	J Neurosci Nurs. 2000;32:222-8.	参考
5.4-28	－	A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease.	Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A.	－	－	－	J Parkinsons Dis. 2013;3:105-38.	参考
5.4-29	－	悪性黒色腫.	清原祥夫	－	－	－	治療. 2008;90:67-73.	参考
5.4-30	－	Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study.	Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, Fitzer-Attas C, Frei K, Hassan MN, et al.; North American Parkinson's and Melanoma Survey Investigators.	－	－	－	Arch Neurol. 2010;67:347-52.	参考
5.4-37	－	Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease	Müller T, Hoffmann JA, Dimpfel W, Oehlwein C.	－	－	－	Neural Transm. 013;120:761-5.	参考
5.4-38	－	A perspective on the kinetics of covalent and irreversible inhibition.	Strelow JM.	－	－	－	J Biomol Screen. 2017;22:3-20.	参考
5.4-39	－	Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor.	Thébault JJ, Guillaume M, Levy R.	－	－	－	Pharmacotherapy. 2004;24:1295-305.	参考
5.4-40	－	Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.	Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees A.	－	－	－	J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-4.	参考
5.4-41	－	Diagnostic criteria for Parkinson disease.	Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.	－	－	－	Arch Neurol 1999;56:33-9.	参考
5.4-42	－	Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century.	Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K.	－	－	－	Neuroepidemiology. 2009;32:263-9.	参考
5.4-43	－	Epidemiology of Parkinson's disease.	de Lau LM, Breteler MM.	－	－	－	Lancet Neurol. 2006;5:525-35.	参考
5.4-44	－	An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines.	Olanow CW, Watts RL, Koller WC.	－	－	－	Neurology. 2001;56: S1-S88.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-45	－	Levodopa and the progression of Parkinson's disease.	The Parkinson Study Group.	－	－	－	N Engl J Med. 2004;351:2498-508.	参考
5.4-46	－	The "ON-OFF" phenomenon in Parkinson's disease relation to levodopa absorption and transport.	Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL.	－	－	－	N Engl J Med. 1984;310: 483-8.	参考
5.4-47	－	薬剤承認用量、使用量の国際的相違.	永井将弘.	－	－	－	臨床薬理. 2011;42:59-60.	参考
5.4-48	－	プラセボの効果-特にパーキンソン病における効果について-	三輪英人.	－	－	－	臨床薬理. 2009;40:145-50.	参考
5.4-49	－	食が薬の作用部位での働きを減弱させる a)薬と高蛋白食(アミノ酸).	澤田康文、佐田宏子、大谷壽一.	－	－	－	医薬ジャーナル. 2004;40:1019-22.	参考
5.4-50	－	Approval letter NDA 21-641.	Food and drug administration.	－	－	－	Food and drug administration.	参考
5.4-51	－	Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease.	Mizuno Y, Kondo T, the Japanese Istradefylline Study Group.	－	－	－	Mov Disord. 2013;28:1138-41.	参考
5.4-52	－	Zonisamide improves wearing-off in parkinson's disease: a randomized, double-blind study.	Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R, et al.	－	－	－	Mov Disord. 2015;30:1343-50.	参考