目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 名称及び化学構造式 2
2.6.1.2 薬理学的特性 2

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び化学構造式

（1）一般名

INN　rasagiline

JAN　ラサギリンメシル酸塩（日本名）

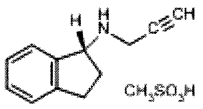
Rasagiline Mesilate（英名）

（2）化学名

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（日本名）

N-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate（英名）

（3）化学構造式



（4）分子式

$C_{12}H_{13}N \cdot CH_4O_3S$

（5）分子量

267.34

2.6.1.2 薬理学的特性

ラサギリンは強力な選択的不可逆的モノアミン酸化酵素-B（MAO-B）阻害薬である。ラサギリンが生体内でMAO-Bを阻害すると線条体の細胞外ドパミン濃度の上昇がおこり、薬効が発揮されると考えられている。ドパミンに関連する運動機能障害モデルでみられたラサギリンの効果は、ドパミン濃度が上昇し、それに伴ってドパミン作動性神経細胞の活動が高まることによるものと考えられる。また、ラサギリンは動物モデルで認知機能を改善させ、*in vitro*モデル及び*in vivo*モデルの双方で神経保護作用を示した。ラサギリンの神経保護作用は、MAO-B阻害活性とは独立した、別の機序によるものであり、疾患修飾作用に寄与していると考えられる。主要代謝物である1-(*R*)-アミノインダンはMAO-B阻害薬ではないが、運動機能及び認知機能が低下した動物モデルにおけるラサギリンの効果に寄与していると考えられており、ドパミン関連の運動機能障害及び低酸素で誘発した認知障害の動物モデルで1-(*R*)-アミノインダンを投与すると改善作用を示した。

本剤の申請効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

パーキンソン病

【用法及び用量】

通常、成人にはラサギリンとして1 mgを1日1回経口投与する。

目次

略号一覧表 4
2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 7
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 8
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 9
2.6.2.2.1 *In vitro* MAO 阻害作用 10
2.6.2.2.2 *In vivo* 単回投与 MAO 阻害作用 12
2.6.2.2.3 *In vivo* 反復投与 MAO 阻害作用 12
2.6.2.2.4 *in vivo* 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性 13
2.6.2.2.5 MPTP 神経毒性に対する保護作用 20
2.6.2.2.6 内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用 21
2.6.2.2.7 ドパミン関連機能障害モデルにおける作用 24
2.6.2.3 副次的薬理試験 30
2.6.2.3.1 *In vitro* 神経保護作用 30
2.6.2.3.2 *In vivo* 神経保護作用 33
2.6.2.3.3 他の受容体酵素等に対する作用 36
2.6.2.4 安全性薬理試験 39
2.6.2.4.1 心血管系 39
2.6.2.4.2 中枢神経系 40
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 45
2.6.2.5.1 ラサギリンとレボドパの相互作用の有無の評価 45
2.6.2.5.2 チラミンとの相互作用 49
2.6.2.6 考察及び結論 51
2.6.2.7 参考文献一覧 53

表

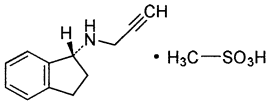
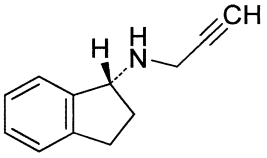
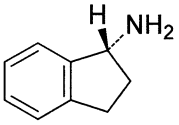
表 2.6.2.2-1　*In vitro* MAO 活性阻害　IC_{50} (nmol/L) 11
表 2.6.2.2-2　ラサギリン、セレギリン、その他の関連化合物の単回投与後の *in vivo* MAO 阻害 15
表 2.6.2.2-3　ラサギリン及びセレギリンの反復投与後の MAO 阻害 17
表 2.6.2.2-4　ラサギリンが内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に与える影響 23
表 2.6.2.2-5　薬剤及び低酸素で誘発したドパミン関連運動機能障害の実験モデルにおけるラサギリン、セレギリン及び 1-(*R*)-アミノインダンの効果の要約 27

表 2.6.2.2-6　学習モデル及び記憶モデルにおけるラサギリン、セレギリン及び 1-(*R*)-アミノインダンの効果の要約 29
表 2.6.2.3-1　ラサギリンの神経保護作用のエビデンスの要約－*In vitro* 32
表 2.6.2.3-2　ラサギリンの神経保護作用のエビデンスの要約－*In vivo* 34
表 2.6.2.3-3　ラサギリンの薬理学的選択性 37
表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験の概要表 42
表 2.6.2.5-1　ラットでラサギリンがレボドパの心血管作用に及ぼす影響 47
表 2.6.2.5-2　ラサギリンがチラミンによる昇圧反応に与える影響 50

図

図 2.6.2.2-1　ラットにおけるラサギリンメシル酸塩反復投与後の MAO-B 及び MAO-A 活性の回復性 14
図 2.6.2.2-2　マウス線条体における MPTP によるドパミン低下に対するラサギリン及びセレギリンの保護作用 20
図 2.6.2.4-1　ラサギリン及びセレギリンが脊髄破壊ラットの平均血圧に与えた影響－5 mg/kg 及び 10 mg/kg［TVP1012/JFT/003 のデータ（4.2.1.3-5 参照）］ 40
図 2.6.2.5-1　脊髄破壊ラットにおける各 MAO 阻害薬のレボドパによる昇圧反応に与える影響［報告書 TVP-1012/JFT/006（4.2.1.1-16 参照）のデータ］ 46

類縁物質一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TVP-1012	Rasagiline Mesilate ラサギリンメシル酸塩(JAN)		原薬
PAI（図表のみ使用）	Rasagiline ラサギリン		フリー体
AI（図表のみ使用）	1-アミノインダン		代謝物

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
不純物A※	[redacted]（TVP-182 は塩のコード名）
不純物B※	[redacted]（TVP-184 は塩のコード名）
3-OH-PAI	3-ヒドロキシ-1-(*N*-プロパルギルアミノ)-インダン
3-OH-AI	3-ヒドロキシ-1-アミノインダン
3-OH-AAI	3-ヒドロキシ-1-(*N*-アセチルアミノ)-インダン
3-ケト-AAI	3-ケト-1-(*N*-アセチルアミノ)-インダン
3-ケト-PAI、3-PAIO	3-ケト-1-(*N*-プロパルギルアミノ)-インダン、3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オン（TV-3168 は塩のコード名）
3-ケト-AI	3-ケト-1-アミノインダン
ADME	吸収・分布・代謝・排泄
AGP	α_1-酸性糖蛋白質
α-MpT	alpha-methyl-p-tyrosine
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BLD	検出下限未満
BLQ	定量下限未満
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株
CD	カルビドパ
C_{max}	最高濃度
CNS	中枢神経系
CYP	チトクローム P450
CV	変動係数（相対標準偏差、RSD）
DA	ドパミン
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid
ED_{50}	50%阻害用量
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
HSA	ヒト血清アルブミン
HVA	Homovanillic acid
IC_{50}	50%阻害濃度
ip	腹腔内
iv	静脈内
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD	レボドパ
MAO	モノアミン酸化酵素
MAO-A	モノアミン酸化酵素-A
MAO-B	モノアミン酸化酵素-B
MATE	Multidrug and toxin extrusion
NA	非該当
NE	評価できず
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
Papp	見かけの透過係数
PD	パーキンソン病
PEA	Phenethylamine
P-gp	P-糖蛋白質
po	経口
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
sc	皮下
$t_{1/2}$	半減期

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
TLC	薄層クロマトグラフィー
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TV-3168	3-*N*-プロパルギルアミノインダン-1-オンメシル酸塩、 3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オンメシル酸塩（3-ケト-PAI、3-PAIO の塩のコード名）
TVP-101	ラサギリン塩酸塩
TVP-1011	*N*-プロパルギル-1-(*R*)-アミノインダン酒石酸塩
TVP-102、 TV-5701182B	1-*N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダン塩酸塩
TVP-1022	(*S*)-*N*-プロパルギル-1-アミノインダンメシル酸塩、 *N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダンメシル酸塩
TVP-136	(*R*)-1-アミノインダン塩酸塩、1-*R*-アミノインダン塩酸塩
TVP-137	(*S*)-1-アミノインダン塩酸塩
TVP-140	(*R*)-(-)-*N*,α-ジメチル-*N*-2-プロピニルフェネチルアミン塩酸塩—セレギリン塩酸塩
TVP-182	[redacted]（不純物A※ の塩のコード名）
TVP-183	[redacted]（TVP-184のトランス体※）
TVP-184	[redacted]（シス体）（不純物B※ の塩のコード名）
TV-3168	3-*N*-プロパルギルアミノインダン-1-オンメシル酸塩、 3-*N*-プロパルギル-アミノインダン-1-オンメシル酸塩（3-ケト-PAI、3-PAIO の塩のコード名）
UV	紫外線

塩から塩基への換算係数

Rasagiline mesylate　1.56

Rasagiline hydrochloride　1.21

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ラサギリンの主要な薬力学作用は、モノアミン酸化酵素-B（MAO-B）の選択的阻害によるものである。ラサギリンの効力を裏付ける薬理試験としては、様々な種由来のMAO-B阻害作用の検討、*in vivo*でのMAO-B阻害作用、ドパミン代謝に対する作用、及びドパミン関連機能障害のモデルでの作用を検討した。副次的薬理試験としては、MAO-B阻害以外の作用として神経保護作用について種々の*in vitro*、*in vivo*モデルでの検討を行った。安全性薬理試験としては、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験における一般状態観察、心電図及び血圧検査並びに麻酔ネコ及び覚醒ラットを用いた心血管系への影響を検討した試験において、ラサギリンの中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響を評価している。呼吸系への影響については後述の背景から実施していない。薬力学的薬物相互作用試験としては、臨床の場で併用される頻度が高いと想定されるレボドパとラサギリンを併用投与したときの薬力学的薬物相互作用の有無を検討した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

（1）MAO阻害作用

ラサギリンのMAO阻害活性の特徴は、*in vitro*及び*in vivo*の試験で検討した。ヒト及びラットにおける*in vitro*脳内MAO-B阻害のIC_{50}値は2.5～20 nmol/Lであり、MAO-A阻害における同値の1/20～1/90である。*In vitro*肝MAO-B阻害でも、ほぼ同様の阻害能及び選択性が認められた。

脳及び末梢組織でみられたラサギリンの高い*in vitro*阻害能と相対的選択性は、単回投与後及び反復投与後の*in vivo*でも維持された。*In vivo*で強力な脳内MAO-B阻害作用がみられたことから、経口投与したラサギリンは吸収された後、血液脳関門を通過することを示している。

ラサギリン反復投与後のMAO阻害作用について、ラット、イヌ、及び霊長類の一種であるコモンマーモセットを用いて検討した。ラットの脳及び肝臓におけるED_{50}（MAO-A）/ED_{50}（MAO-B）比はそれぞれ77及び66と高く、ラサギリンは反復投与後選択的にMAO-Bを阻害することが示された。

それぞれの塩の(*S*)-体であるTVP-102及びTVP-1022は、*in vitro*で弱いMAO-A及びMAO-B阻害活性を示したが、ラサギリンとは異なりMAO-Bに対する選択性はほとんど認められなかった。TVP-102は*in vivo*においてもMAO阻害活性は弱かった。

*Ex vivo*ヒト血液において、ラサギリンメシル酸塩の(*R*)-体から(*S*)-体へのエピマー化は認められなかった。

ラサギリン代謝物である1-(*R*)-アミノインダン（TVP-136）では、*in vitro*及び*in vivo*で脳内MAO-Bの阻害は認められなかった。

MAO阻害は不可逆的性質であるため、ラサギリンによるMAO（A及びB）の阻害は単回投与後と比べて反復投与後で増強された。例えば、反復投与後のラットの脳及び肝臓のMAO-B阻害で得られたED_{50}値は0.013及び0.014 mg/kg/dayであり、単回投与後の同ED_{50}値と比べると、それぞれ約1/8及び1/3であった。MAOは不可逆的に阻害されるため、反復

投与終了後にもMAO活性の低下は持続し、検討した各動物種及び各組織において、MAOの代謝回転率に従い、数日かけて徐々に回復し、13日後には元のレベルに回復した。

ラサギリンのMAO阻害プロファイルを別の選択的不可逆的MAO-B阻害薬であるセレギリンと比較したところ、効力はセレギリンよりラサギリンの方が明らかに強かった。MAO-A阻害は軽微であるものの、ラットの脳内MAO-B活性を80から90%阻害するのに必要な1日投与量は、ラサギリン（0.05 mg/kg/日）ではセレギリンの約1/20であった。

（2）MAO阻害に基づく薬効薬理作用

ラサギリンのMAO-B阻害活性が強力であることは、マウス及び霊長類においてMPTPの神経毒性に対する抑制作用がみられたことからも示唆された。マウスを用いたMPTPによる神経毒性の試験で、MAO-B阻害活性はセレギリンよりラサギリンの方が強力であることが確認された。マウスでMPTPによる神経毒性を完全に抑制するのに必要なラサギリンの最小用量は、セレギリンの同用量の1/5であった。

ラットにラサギリンをMAO-Bを選択的に阻害する用量で反復投与し、*in vivo* マイクロダイアリシス法で検討したとき、線条体における細胞外ドパミン（DA）濃度の上昇がみられた。このとき、ドパミン濃度が上昇しても、ドパミンの代謝物であるDOPAC及びHVAの濃度は減少しなかった。この線条体におけるドパミン濃度の上昇は、内因性PEAの増加によるものとされている。PEAはMAO-Bの基質であり、MAO-B阻害薬を反復投与したときに蓄積されることが知られている。PEA濃度が上昇するとドパミンの放出が促進され、かつ再取り込みが抑制されると考えられる。

ハロペリドール又はα-メチル-p-チロシン（α-MpT）で誘発したドパミン関連機能障害の動物モデルで、ラサギリンは正常な自発運動を回復させた。成熟ラットにラサギリンを単回投与したとき、ハロペリドール誘発カタレプシー及びα-MpT誘発運動低下が抑制された。ラサギリンの単回投与後にみられた薬剤誘発ドパミン関連機能障害に対する抑制作用は、MAOが阻害された結果、ドパミン活性が上昇し蓄積されたことによるものと考えられた。ラサギリンの反復投与では、低酸素で誘発した運動機能障害及び認知障害の動物モデル両方で有用な効果が認められた。低酸素で傷害を負わせたラットにラサギリンを投与したとき、α-MpT誘発運動低下の抑制及びアンフェタミン誘発常同行動の増強がみられた。低酸素で傷害を負わせたラットにおける記憶能力及び学習能力（受動的回避、能動的回避及び水迷路）の低下は、ラサギリンを投与すると改善した。一方、セレギリンでは、低酸素で傷害を負わせたラットにおいて運動機能障害モデルで効果がみられることもあったが、認知低下モデルでは効果が認められなかった。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

（1）神経保護作用

ラサギリンの単回投与とは異なり、ラサギリン反復投与による作用の発現機序はより複雑で、2.6.2.3項で詳細に検討する神経保護作用が寄与していると考えられる。

ラサギリンの神経保護特性については、初代培養神経細胞、PC12細胞株及びSH-SY5Y細胞株を用いて *in vitro* で検討した。ラサギリンは、神経芽細胞腫のSH-SY5Y細胞における毒素によるアポトーシス、並びにNGFで一部分化誘導したPC12細胞における血清除去及び

NGF 除去によるアポトーシス対し、抑制作用を示した。これらの細胞系において MAO 阻害活性のないラサギリンの(*S*)-体がほぼ同等の保護活性を示したことから、ラサギリンの *in vitro* 神経保護作用はラサギリンの MAO 阻害作用によるものでないと考えるのが妥当である。*In vitro* 神経保護特性をラサギリンとセレギリンとで比較したところ、ラサギリンの方が強力であることが明らかになった。また、NGF で分化誘導した PC12 細胞に酸素グルコース欠乏負荷したとき、セレギリンの代謝物である L-メタンフェタミンでは神経毒性が認められたのに対し、ラサギリンの代謝物である 1-(*R*)-アミノインダンではこれらの細胞の生死に影響はみられなかった。

ラサギリンの神経保護作用は、種々の *in vivo* 神経傷害モデル〔低圧低酸素マウス、非開放性頭部損傷マウス、永久局所脳虚血ラット、脳卒中易発症高血圧ラットの脳卒中罹患性、遺伝子導入 Cu/Zn SOD マウスの筋萎縮性側索硬化症（ALS）様症候群、未成熟ラットの軸索切断後の運動神経細胞アポトーシス、黒質ドパミン作動性神経細胞の 6-ヒドロキシドパミン（6-OHDA）誘発変性〕で確認された。

これらの動物モデルで実証された運動、認知、及び行動に関する機能性神経細胞の回復は、ラサギリンを投与した傷害動物や易罹患性動物で確認されている神経細胞の生存率の上昇によるものである可能性が高い。*In vivo* モデルでも、ラサギリンを投与すると動物の生存率が上昇することが実証されている。*In vitro* で得られた所見と同様に、ラサギリンの *in vivo* 神経保護作用もラサギリンの MAO 阻害作用によるものではないことが確認されている。

（2）他の受容体酵素等に対する作用

ラサギリンの MAO-B 阻害作用の選択性は、ラサギリンの薬理作用発現濃度で他の重要な酵素が阻害されなかったこと、並びに種々の神経細胞の受容体、トランスポーター、イオンチャネルとの結合がほとんどみられなかったことによって確認された。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

ラサギリンが動物モデルの心血管系及び中枢神経系に与える影響について検討した。イヌを用いたテレメトリー試験及び反復投与毒性試験では、呼吸系の異常は認められなかった。

ラサギリンが心血管系に与える影響について、イヌ、ラット、ネコ及び HEK293 細胞を用いて評価した。イヌを用いた試験では、覚醒下の動物にラサギリンメシル酸塩（3 mg/kg）を急性経口投与し、テレメトリーによるモニタリングを行って、血圧、心拍数及び心電図（第 II 誘導）のパラメータを測定した。ラサギリンメシル酸塩を投与しても、イヌの心血管系パラメータに投与に関連した明らかな変化はみられなかった。ネコにおいてもラサギリン（最大 1 mg/kg 静脈内投与）による心血管作用は認められなかった。また、hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、ラサギリンメシル酸塩の hERG 電流に及ぼす影響を 1 μg/mL の濃度で検討した結果、hERG 電流の阻害は認められなかった。

ラットを用いた試験では、ラサギリンメシル酸塩を MAO-B を選択的に阻害する用量を上回る用量で投与したとき、心血管系パラメータに変化はみられなかった。脊髄破壊ラットの血圧対する影響をラサギリン塩酸塩とセレギリンとで比較評価した試験では、セレギリンのみで血圧が大幅に上昇した。これらの所見から、心血管系に対する安全性プロファイルはセレギリンよりラサギリンの方が良好であることが示唆された。

ラット及びイヌで検討したラサギリンメシル酸塩の用量は、患者に対する臨床用量である1 mg/日より10倍以上高い用量であり、十分な安全域が認められた。

ラットでラサギリンメシル酸塩の経口投与が自発運動、行動、及び刺激反応に関する中枢神経系機能に与える影響を、Irwin試験で評価した。Irwin試験では、ラサギリンメシル酸塩を投与しても検討したパラメータに影響はみられなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

ラサギリンはパーキンソン病患者に対してレボドパ非併用又は併用療法として投与されることが想定されるため、ラサギリンとレボドパとを併用したときの薬力学的薬物相互作用の有無を検討した。一連の試験でレボドパによる昇圧反応に与える影響を、ラサギリンとセレギリンとの間で比較評価した。脊髄破壊ラットに両薬剤を5 mg/kgで単回静脈内投与したとき、レボドパ単回投与による昇圧反応は、ラサギリンメシル酸塩を投与しても変化しなかったが、セレギリンを投与すると増強された。

他の試験では、ラットにラサギリンメシル酸塩（1 mg/kg）を15日間反復経口投与した後に、レボドパを急性投与（カルビドパ併用下）したとき、昇圧反応の増強はみられなかった。

レボドパ/カルビドパを投与した患者で起立性低血圧が発現することがあるように、ラットにレボドパ/カルビドパを反復投与すると血圧の平均値が低下した。血圧の平均値について、ラサギリンメシル酸塩（1 mg/kg）とレボドパ/カルビドパを投与したラットと生理食塩水とレボドパ/カルビドパを投与したラットの間に統計学的に有意な差はみられなかった。レボドパ/カルビドパ投与後の降圧作用は、対照ラットよりセレギリン（5 mg/kg）を投与したラットの方が有意に大きかった。以上の結果より、ラサギリンメシル酸塩とレボドパ/カルビドパとを反復併用投与しても、レボドパ/カルビドパの降圧作用は増強されなかったことを示唆するものである。

チラミン（チーズなどのチラミン含有量の多い食品）の摂取と同時にMAO-A阻害薬を服用すると、昇圧作用が誘発されることがある。ラサギリンがチラミンによる昇圧反応に与える影響をラットを用いた複数の試験で検討した。ラサギリン塩酸塩がMAO-Aを部分的にのみ阻害する薬理作用発現用量（最大0.5 mg/kg、21日間）で投与したラットでは、チラミンによる昇圧反応が誘発されなかったことが明らかになった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ラサギリンの主要な薬力学作用は、モノアミン酸化酵素-B（MAO-B）の選択的阻害によるものである。モノアミン酸化酵素（MAO）は*in vivo*で中枢神経系組織（CNS）、末梢神経細胞、及び末梢組織において生体アミン及び食物由来アミンの不活化に大きな役割を果たしている。2種類のMAOアイソザイムの特徴が明らかになっており、基質選択性やMAO阻害薬であるクロルジリンによる阻害の有無によって区別される[1]。

MAO-Aは、低濃度（nmol/Lオーダーレベル）のクロルジリンで選択的かつ不可逆的に阻害され、ヒトの中枢神経系では、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT）及びノルアドレナリン（NA）の脱アミノ化の主要代謝酵素である。脳では、ドパミンがMAO-A及びMAO-Bの基質である。腸管内では、MAO-Aはチラミンを酸化して代謝する。

MAO-B は、クロルジリン感受性は比較的低いが、セレギリンにより阻害される。ヒトの脳内で MAO-B が阻害されると、主にドパミン及びβ-フェニルエチルアミン（PE）の代謝が低下する。

げっ歯類の脳とヒトの脳とでは、2 種類の MAO 型の局所分布が異なる。げっ歯類の脳では、MAO-A と MAO-B がほぼ同量存在するのに対し、ヒトでは MAO-B は主に脳に（全 MAO の 80%）、MAO-A は消化管に多くみられる[1]。

本項では、ラサギリンによる MAO 阻害作用の直接評価に加えて、その結果もたらされると考えられる、脳内モノアミン濃度、MPTP による毒性、及びドパミン関連の運動機能障害・認知障害に与える影響を検討した。

2.6.2.2.1 *In vitro* MAO 阻害作用

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）

In vitro 及び *in vivo* MAO 活性阻害作用を、ラサギリンメシル酸塩［(*R*)-インダン-1-イル-2-プロピニルアミンメタンスルホン酸塩］（TVP-1012）、ラサギリン塩酸塩（TVP-101）、インダン-1-イル-2-プロピニルアミン塩酸塩の(*S*)-体（TVP-102）、インダン-1-イル-2-プロピニルアミンメシル酸塩の(*S*)-体（TVP-1022）及び代謝物である 1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）を用いて検討した。MAO 阻害の特性を、ラサギリンと、選択的不可逆的 MAO-B 阻害薬であるセレギリン［*N*-メチル-*N*-(1-(2*R*)-2-フェニルプロパニル)2-プロピニル-1-アミン塩酸塩］との間で比較した。両有効成分ともプロピニルアミン部分を有し、同じ選択的 MAO-B 阻害薬のクラスに属する[1]。

TVP-1012 及び関連化合物の MAO 阻害活性の *in vitro* 評価を行った。試験では、ラット脳及び肝臓、又はヒトの死後脳のホモジネートを酵素源として用い、各化合物と 20～60 分間プレインキュベートした後に、基質を添加した。MAO-B 及び MAO-A の活性の各定量法では、それぞれ［^{14}C］標識フェニルエチルアミン（PEA）及び 5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）を基質として用いた。各阻害曲線から、各阻害剤が MAO 活性を 50%阻害する濃度（IC_{50} 値）を求めた。ラット及びヒトの脳及びラット肝臓における MAO 阻害の IC_{50} 値を表 2.6.2.2-1 に示す。これら一連の試験を初期に実施していた頃（4.2.1.1-1、-2、-3、-4）、もう一方のアイソザイムの阻害薬の存在下でのプレインキュベーションを行わずに MAO 阻害活性の評価を行っていた。その結果、もう一方のアイソザイムの酵素活性が反応系に影響し、例えば、ラサギリンが MAO-B を最大 80%までしか阻害しないことが起きた。従って、後の *in vitro* 試験（4.2.1.1-5）[2]や *in vivo* 試験ではもう一方のアイソザイムの阻害薬の存在下でのプレインキュベーションの後に阻害活性の評価を行った。このため、初期の条件で得られたラサギリンの IC_{50} 値にばらつきがみられたが、ラサギリンの MAO-B 阻害の選択性に影響はなかった。

ラサギリンメシル酸塩及びラサギリン塩酸塩は両方とも *in vitro* でほぼ同様の強力な選択的 MAO-B 阻害活性を示す。脳内 MAO-B 阻害で得られた IC_{50} 値は 2.5～20 nmol/L であり、MAO-A 阻害での同値に比べると 1/20～1/90 である。

In vitro 脳における MAO（A 及び B）のアイソフォームに対するラサギリンの相対的選択性は、ラットとヒトとでほぼ同様である。

ラサギリンの MAO-A 及び MAO-B のアイソザイムの阻害作用は、その程度及び MAO-B 選択性について、ラットにおいて脳と肝臓とでほぼ同様である。

それぞれの塩の(*S*)-体であるTVP-102及びTVP-1022は、*in vitro*で弱いMAO-A及びMAO-B阻害活性を示したが、ラサギリンとは異なりMAO-Bに対する選択性はほとんど認められなかった。ラサギリン代謝物である1-(*R*)-アミノインダン(TVP-136)では、*in vitro*で脳内MAO-Bの阻害は認められなかった。

表 2.6.2.2-1　*In vitro* MAO 活性阻害　IC_{50} (nmol/L)

化合物	動物種	脳		肝臓		添付資料番号
		MAO-B	MAO-A	MAO-B	MAO-A	
TVP-1012 ラサギリンメシル酸塩	ラット	20*	1000*	10*	1000*	4.2.1.1-2 4.2.1.1-4
		4.43	412	-	-	4.2.1.1-5
	ヒト	14	710	-	-	4.2.1.1-5
TVP-101 ラサギリン塩酸塩	ラット	10*	800*	10*	1000*	4.2.1.1-2 4.2.1.1-4
		2.5	73	-	-	4.2.1.1-1
		10	900	-	-	4.2.1.1-3
	ヒト	10	200	-	-	4.2.1.1-1
TVP-102 1-*N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダン塩酸塩	ラット	17000	26000	-	-	4.2.1.1-1
	ヒト	> 10000*	> 10000*	-	-	4.2.1.1-1
TVP-1022 *N*-プロパルギル-1-(*S*)-アミノインダンメシル酸塩	ラット	17000	22500	-	-	4.2.1.1-5
	ヒト	28700	17700	-	-	4.2.1.1-5
TVP-136 1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩	ラット	20000	75000	-	-	4.2.1.1-3
セレギリン塩酸塩	ラット	6*	1000*	8*	1000*	4.2.1.1-2 4.2.1.1-4
		3.63	944	-	-	4.2.1.1-5
	ヒト	6.8	1700	-	-	4.2.1.1-5

* 各報告書のデータから算出した値

2.6.2.2.2 *In vivo* 単回投与 MAO 阻害作用

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）、-3（参考）、-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）

マウス及びラットに薬剤を腹腔（ip）注射投与、皮下（sc）注射投与又は経口（po）投与し、1 又は 2 時間後に断頭屠殺した。脳、肝臓及び腸管の組織で定量した MAO-A 活性を、対照動物での同活性に対する割合として示す。各阻害曲線から求めた各薬剤による MAO 阻害の ED_{50} 値（mg/kg、塩換算後の酵素活性を 50%阻害する用量）を表 2.6.2.2-2 に示す。

げっ歯類の脳及び末梢組織でみられたラサギリンの高い *in vitro* 阻害能と相対的選択性は、急性投与後の *in vivo* でも認められる。MAO 阻害プロファイルは、ラサギリンの塩酸塩とメシル酸塩（それぞれ TVP-101 及び TVP-1012）で同様である。ラサギリンメシル酸塩経口投与後のラットの脳及び肝臓における MAO-B 阻害の ED_{50} 値は、それぞれ 0.115 及び 0.05 mg/kg である（4.2.1.1-6）。MAO-B 阻害と比較すると、MAO-A 阻害の ED_{50} 値は約 60 倍大きい、即ち阻害活性は弱い（4.2.1.1-5、-6）。

強力な脳内 MAO-B 阻害作用がみられたということは、経口投与したラサギリンは吸収された後、実際に血液脳関門を通過することを示している。

ラサギリンの MAO-B 阻害作用の選択性はラットよりマウスの方が高く、マウスにおける MAO-B 阻害作用の $ED_{80\text{-}90}$ 値は MAO-A 阻害作用の同値の約 1/330 である。

ラサギリン塩酸塩の(*S*)-体（TVP-102）及び主要代謝物である 1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩（TVP-136）の *in vivo* MAO 阻害活性は極めて弱かった（表 2.6.2.2-2）。1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩を 100 mg/kg の高用量で経口投与しても、脳内 MAO-B は阻害されない（4.2.1.1-3）。(*S*)-体の活性が低いことを反映して、ラセミ体の MAO 阻害活性はラサギリンの MAO 阻害活性の約 1/2 である（4.2.1.1-1）。*Ex vivo* ヒト血液において、ラサギリンメシル酸塩の(*R*)-体から(*S*)-体への光学異性体変換は認められなかった（5.3.2.3-1）。

ラサギリン及びセレギリンは共に選択的に MAO-B を阻害するが、セレギリンよりラサギリンの方が強力であり、ラットの脳及び肝臓における MAO-B 阻害の ED_{50} 値の比はそれぞれ約 1/3 及び 1/13 である。MAO-B 活性を 80～90%阻害する用量（$ED_{80\text{-}90}$、表 2.6.2.2-2）を比較すると、セレギリンよりラサギリンの方が強力であることがさらに明確になる。脳内 MAO-B 阻害率が 90%に達する用量はラサギリンメシル酸塩では 0.5 mg/kg であるのに対し、セレギリンでは 5 mg/kg であった。それらの用量では両化合物とも MAO-A の阻害は認められないか、認められても軽微であった。

2.6.2.2.3 *In vivo* 反復投与 MAO 阻害作用

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）-5（参考）、-8（参考）、-9（参考）、-10（参考）、-11（評価）

ラサギリン反復投与後の MAO 阻害作用について、ラット、イヌ、及びヒト以外の霊長類であるコモンマーモセットを用いて検討した（表 2.6.2.2-3）。

ラットにラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩を 21 日間反復経口投与し、最終投与の 24 時間後に MAO 活性を定量した。ラサギリンによる MAO（A 及び B）の阻害は、単回投与後より反復投与後の方が顕著に認められた。例えば、ラサギリンメシル酸塩反復投与後の脳及び肝臓の MAO-B 阻害の ED_{50} 値はそれぞれ 0.013 及び 0.014 mg/kg/日であり、単回投与後の ED_{50} 値と比べると、それぞれ約 1/8 及び 1/3 であった。

ラサギリンのMAO-B阻害の選択性は反復投与後にも維持され、ラットの脳及び肝臓におけるED_{50}（MAO-A）/ED_{50}（MAO-B）比はそれぞれ77及び66であることが示された。イヌでもラサギリンの脳及び末梢組織におけるMAO-B阻害の選択性が示されている（表2.6.2.2-3）。

セレギリンと比較したときのラサギリンのMAO阻害能は、反復投与後にも維持された。MAO-A阻害が軽微に認められるものの、脳内MAO-B活性を80～90%阻害するのに必要なラサギリンメシル酸塩の1日投与量は0.05 mg/kg/日であり、セレギリンの約1/20である。

脳におけるMAOアイソザイムの分布で報告されているげっ歯類と霊長類との種間の違い[1]及び基質特異性[3]を考慮したラサギリンのMAO阻害試験を、霊長類を用いて実施した。マーモセットにラサギリンメシル酸塩を7日間連日皮下投与し、最終投与の24時間後に脳の様々な領域でMAO活性を測定した（4.2.1.1-10）。

MAO活性値が最も高かった尾状核、側座核及び被殻でのラサギリンのMAO阻害活性のデータを表2.6.2.2-3に示す。ヒトを対象にした試験のデータ[2]と同様に、マーモセットにおいても皮質領域でのMAO-B活性が最も低くなっている。ラサギリンはマーモセットの脳内MAO-Bを強力に阻害し、ED_{50}値はラットの脳のMAO-B阻害のED_{50}値とほぼ同等であった。マーモセットにおけるラサギリンのMAO-B阻害の選択性については、側座核及び被殻では認められるが、尾状核では認められない。ラサギリンメシル酸塩0.1 mg/kg/日を反復投与すると、側座核及び被殻ではMAO-Bがそれぞれ72%及び66%選択的に阻害されるが、MAO-Aの明らかな阻害は認められない（4.2.1.1-10）。

ラットにラサギリンメシル酸塩を4週間持続的に皮下投与する試験において、経口、及び持続的皮下のいずれの投与方法においてもラサギリンは脳において、小腸、及び肝臓と同様にMAO-Bを顕著に阻害した。但し、いずれの投与方法においても臨床用量相当よりも高い0.28 mg/kg/日では選択性は失われ、用量、時間に依存してMAO-Aも阻害された（4.2.1.1-11）。

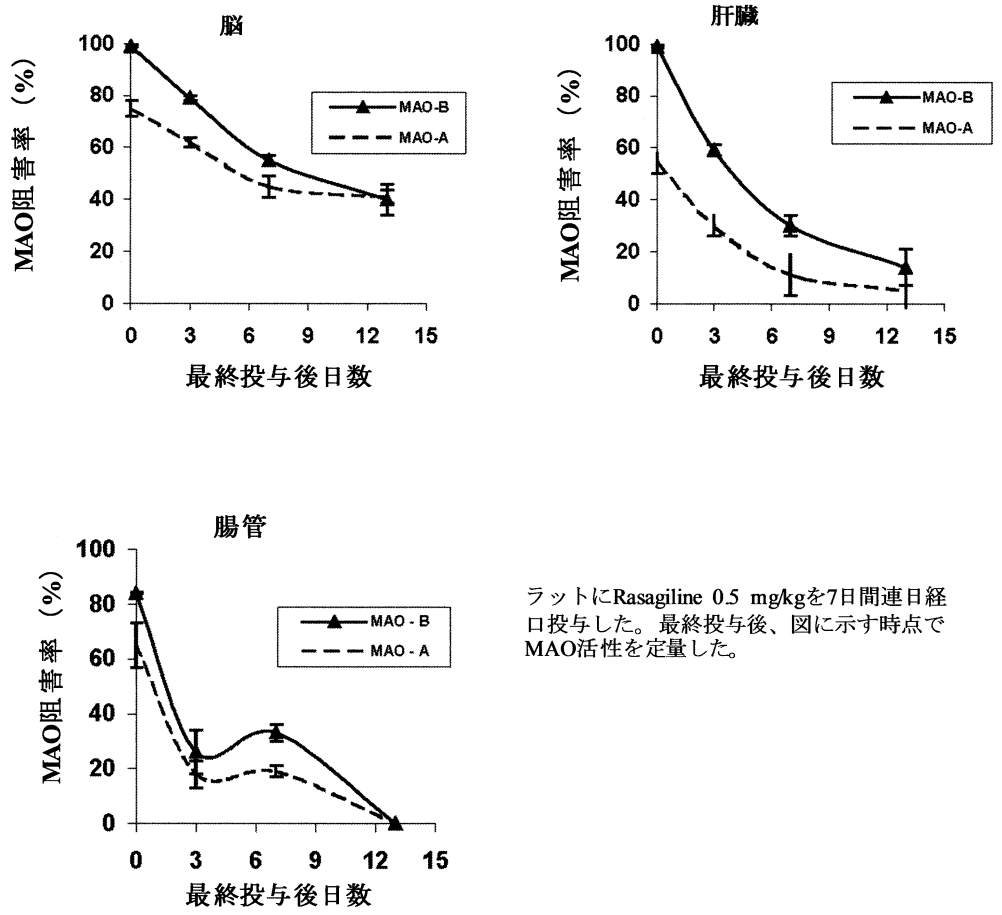
2.6.2.2.4 *in vivo* 反復投与後のMAO阻害作用の回復性

：添付資料番号4.2.1.1-5（参考）、-10（参考）

ラサギリンのMAO阻害の不可逆性を実証するために、反復投与後のMAO活性の回復性を検討した。ラットにラサギリンメシル酸塩（0.5 mg/kg）を7日間連日経口投与し、最終投与の2時間後（0時点）並びに3、7及び13日後に屠殺した（4.2.1.1-5）。投与終了の7及び13日後でも、脳のMAO-B及びMAO-Aはそれぞれ40～55%及び41～45%阻害されている（図2.6.2.2-1）。肝臓及び腸管では、投与終了の7及び13日後のMAO-B及び-A阻害作用がそれぞれ0～33%及び0~19%に低下していたことから、MAO-B及びMAO-Aの活性は脳と比較してより速やかに回復する。腸管では、MAO（A及びB）の活性は、最終投与の13日後には完全に回復する。

*In vivo*でMAO-B及びMAO-Aの活性が不可逆的に阻害された後に回復するのは、酵素の代謝回転によるものであり、各組織で異なる。ラサギリンメシル酸塩投与後のラット組織で酵素活性の回復性が異なることは、セレギリン及びクロルジリンで阻害された酵素活性が後に回復すると報告した同様の所見と一致する[3][4]。

脳内 MAO 阻害の不可逆性はマーモセットでも確認された（4.2.1.1-10）。ラサギリンメシル酸塩（10 mg/kg）7 日間反復投与（MAO 阻害率 95%超）では、最終投与の 7 日後に MAO-B 及び MAO-A の活性の回復性は認められなかった。



ラットにRasagiline 0.5 mg/kgを7日間連日経口投与した。最終投与後、図に示す時点でMAO活性を定量した。

図 2.6.2.2-1　ラットにおけるラサギリンメシル酸塩反復投与後の MAO-B 及び MAO-A 活性の回復性

表 2.6.2.2-2　ラサギリン、セレギリン、その他の関連化合物の単回投与後の *in vivo* MAO 阻害

化合物	動物種	投与経路	脳での MAO 阻害		末梢組織での MAO 阻害		添付資料番号
			ED_{50} (mg/kg)	$ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg)*	ED_{50} (mg/kg)	$ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg)*	
TVP-101	ラット	po 又は ip	MAO-B (ip) = 0.07; (po) = 0.17 MAO-A (ip) =1.2; (po) > 5.0		肝臓 MAO-B(ip) = 0.06; (po) = 0.05 MAO-A(ip) = 5.0; (po) > 5.0		4.2.1.1-1[a]
TVP-102	ラット	po 又は ip	MAO-B (ip) > 10 (po) > 10 MAO-A (ip) > 10; (po) >10		肝臓 MAO-B(ip) > 10; (po) > 10 MAO-A(ip) > 10; (po) > 10		4.2.1.1-1[a]
TVP-101	ラット	po	MAO-B = 0.115; MAO-A > 5	MAO-B = 0.35; 同用量での MAO-A 阻害率は約 20%	肝臓 MAO-B = 0.04、 MAO-A = 3	肝臓 MAO-B = 0.35; 同用量での MAO-A 阻害率は 20%	4.2.1.1-6
TVP-1012	ラット	po	MAO-B = 0.115; MAO-A > 5	MAO-B = 0.35; 同用量での MAO-A 阻害率は約 20%	肝臓 MAO-B = 0.05、 MAO-A = 3	肝臓 MAO-B = 0.35; 同用量での MAO-A 阻害率は 20%	4.2.1.1-6
			MAO-B = 0.1; MAO-A = 6.48	MAO-B = 0.5; 同用量では MAO-A は阻害されなかった。	肝臓 MAO-B = 0.042、 MAO-A = 2.38	腸管 MAO-B = 0.3; 同用量での MAO-A 阻害率は 29%	4.2.1.1-5

* MAO-B 活性の 80～90%阻害用量及び同用量でみられた MAO-A 阻害率を示す。

a 同報告書中の試験では、もう一方のアイソザイムの阻害を行わずに定量した。本表中の他の報告書では、調製酵素をクロルジリン又はセレギリンとプレインキュベートしてそれぞれ MAO-A 又は MAO-B を不活化してから、各基質（PEA 又は 5-HT）を添加し、その後アッセイを実施した。

（続く）

表 2.6.2.2-2　ラサギリン、セレギリン、その他の関連化合物の単回投与後の *in vivo* MAO 阻害（続き）

化合物	動物種	投与経路	脳での MAO 阻害		末梢組織での MAO 阻害		添付資料番号
			ED_{50} (mg/kg)	$ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg)*	ED_{50} (mg/kg)	$ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg)*	
TVP-1012	マウス	sc	MAO-A = 1.6~3.2	MAO-B = 0.06[b] MAO-A = 20	N.D.	N.D.	4.2.1.1-7
TVP-136 1-(*R*)-アミノインダン	ラット	po	MAO-B > 100 MAO-A > 100		MAO-B > 100 MAO-A > 100		4.2.1.1-3
セレギリン	ラット	po	MAO-B = 0.35; MAO-A = 34.2	MAO-B = 5 同用量での MAO-A の阻害は軽微	肝臓 MAO-B：0.65; MAO-A：26	腸管 MAO-B = 1.5; 同用量での MAO-A の阻害は軽微。	4.2.1.1-5

N.D.：未定量

* MAO-B 活性の 80～90%阻害用量及び同用量でみられた MAO-A 阻害率を示す。

b 同試験で検討した用量のうち MAO-B 活性阻害率が 90%を超えた最小用量は 0.06 mg/kg であった。

表 2.6.2.2-3　ラサギリン及びセレギリンの反復投与後の MAO 阻害

化合物	動物種	投与経路	脳での MAO 阻害		末梢組織での MAO 阻害		添付資料番号
			ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の $ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg/日)*	ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の $ED_{80\text{-}90}$ (mg/kg/日)*	
TVP-101	ラット	po 21 日間		MAO-B = 0.1 同用量での MAO-A 阻害率は約 20%		肝臓 MAO-B = 0.1 同用量での MAO-A 阻害率は 20%	4.2.1.1-1[a]
TVP-1012	ラット	po 21 日間	MAO-B = 0.013; MAO-A > 1	MAO-B = 0.05 同用量での MAO-A 阻害率は約 10%	肝臓 MAO-B = 0.014; MAO-A =0.93	肝臓 MAO-B = 0.05 同用量では MAO-A は阻害されなかった。	4.2.1.1-5
TVP-1012	ラット	po 21 日間	MAO-B = 0.01~0.02; MAO-A = 0.5~1	MAO-B = 0.05 同用量での MAO-A 阻害率は約 25%	肝臓 MAO-B = 0.01~0.02 MAO-A = 1 腸管 MAO-B = 0.1~0.5 MAO-A > 1	肝臓 MAO-B = 0.05 同用量では MAO-A は阻害されなかった。 腸管 MAO-B > 1 1 での MAO-A 阻害率は約 25%	4.2.1.1-8
TVP-1012	ラット	po 14 又は 28 日間	14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.28 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A < 0.28	14 日間 MAO-B < 0.064 0.064 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 24% 28 日間 MAO-B < 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 66%	肝臓 14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.28 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A 約 0.28 腸管 14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.13 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A < 0.28	肝臓 14 日間 MAO-B < 0.064 0.064 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 15% 28 日間 MAO-B < 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 53% 腸管 14 日間 MAO-B 約 0.13 0.13 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 49% 28 日間 MAO-B 約 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 70%	4.2.1.1-11

* MAO 活性を 80～90%阻害した有効用量及び同用量でみられた MAO-A 阻害率を示す。

a 同試験で報告された実験では、もう一方のアイソザイムの阻害を行わずに定量した。本表中の他の試験では、もう一方のアイソザイムの阻害を実施した。

表 2.6.2.2-3　ラサギリン及びセレギリンの反復投与後の MAO 阻害（続き）

化合物	動物種	投与経路	脳での MAO 阻害		末梢組織での MAO 阻害		添付資料番号
			ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の ED_{80-90} (mg/kg/日)*	ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の ED_{80-90} (mg/kg/日)*	
TVP-1012	ラット	浸透圧ポンプで皮下投与 14 又は 28 日間	14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.13 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A < 0.28	14 日間 MAO-B < 0.064 0.064 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 37% 28 日間 MAO-B < 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 85%	肝臓 14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.28 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A 約 0.28 腸管 14 日間 MAO-B < 0.064 MAO-A 約 0.51 28 日間 MAO-B < 0.28 MAO-A 約 0.28	肝臓 14 日間 MAO-B < 0.064 0.064 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 14% 28 日間 MAO-B < 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 51% 腸管 14 日間 MAO-B > 0.51 0.51 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 43% 28 日間 MAO-B > 0.28 0.28 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は 47%	4.2.1.1-11
TVP-1012	マーモセット	sc 7 日間	尾状核 MAO-B = 0.01-0.1 MAO-A = 0.01 側坐核 MAO-B = 0.01-0.1 MAO-A = 0.5 被殻 MAO-B0.01～0.1 MAO-A > 1	尾状核 MAO-B = 0.1 同用量での MAO-A 阻害率は 61% 側坐核 MAO-B = 0.1** 同用量では MAO-A は阻害されなかった。 被殻 MAO-B = 0.1*** MAO-A は阻害されなかった。	N.D.	N.D.	4.2.1.1-10[a]

N.D. ：未定量

*　MAO 活性を 80～90%阻害した有効用量及び同用量でみられた MAO-A 阻害率を示す。

**　同用量でのマーモセットの側坐核の MAO-B 阻害率は 72%であった。

*** 同用量でのマーモセットの被殻の MAO-B 阻害率は 66%であった。

a 同試験で報告された実験では、もう一方のアイソザイムの阻害を行わずに定量した。本表中の他の試験では、もう一方のアイソザイムの阻害を実施した。

（続く）

表 2.6.2.2-3　ラサギリン及びセレギリンの反復投与後の MAO 阻害（続き）

化合物	動物種	投与経路	脳での MAO 阻害		末梢組織での MAO 阻害		添付資料番号
			ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の ED_{80-90} (mg/kg/日)*	ED_{50} (mg/kg/日)	MAO-B の ED_{80-90} (mg/kg/日)*	
TVP-1012	イヌ（ビーグル）	po（カプセル剤）13 週間	MAO-B < 0.3 MAO-A = 2	MAO-B = 0.3 MAO-A > 2	肝臓† MAO-B < 0.3 腸管 MAO-B ≈ 0.3 MAO-A >2	肝臓† MAO-B = 0.3 腸管 MAO-B > 2 検討した最大用量 2 mg/kg/日での MAO-A 阻害率は約 30%であった。	4.2.1.1-9
セレギリン	ラット	po 21 日間	MAO-B = 0.063 MAO-A > 1	MAO-B =1 同用量で MAO-A 阻害率は約 20%	肝臓 MAO-B = 0.049 MAO-A > 0.5	肝臓† MAO-B = 0.5 同用量での MAO-A 阻害率は約 30%	4.2.1.1-5
セレギリン	ラット	po 21 日間	MAO-B = 0.1~0.5 MAO-A > 1	MAO-B = 1 1 での MAO-A 阻害率は約 30%	肝臓 MAO-B = 0.1~0.5 MAO-A > 1 腸管 MAO-B = 0.1~0.5 MAO-A > 1	肝臓 MAO-B > 1 同用量での MAO-A 阻害率は約 10% 腸管§ MAO-B > 1 1 での MAO-A は約 25%	4.2.1.1-8

* MAO 活性を 80～90%阻害した有効用量及び同用量でみられた MAO-A 阻害率を示す。

† イヌの肝臓での MAO-A 活性は非常に低く、5-HT 脱アミノ化活性はクロルジリンを投与しても阻害されなかった。Rasagiline 2 mg/kg/日を投与したイヌでは、肝臓での 5-HT 脱アミノ化活性は最大で約 30%阻害された。

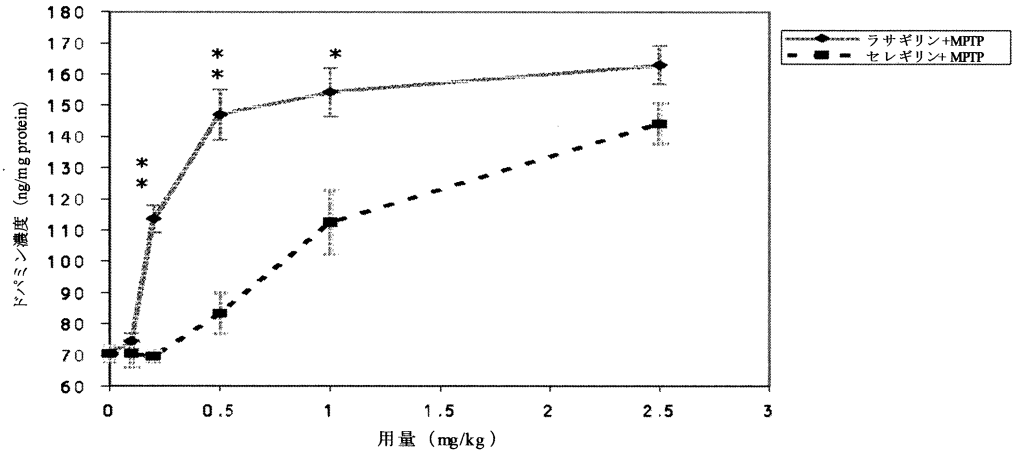
2.6.2.2.5 MPTP 神経毒性に対する保護作用

：添付資料番号 4.2.1.1-12（参考）、-13（参考）、-14（参考）、-15（参考）

神経毒を有する 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）は、ヒト及びヒト以外の霊長類でパーキンソニズムを引き起こすことが知られている。MPTP は脂溶性が高く血液脳関門を容易に通過し、脳に移行すると、MAO-B 酵素により活性代謝物である 1-メチル-4-フェニルピリジニウム（MPP+）に転換される[5]。MPP+は、多様な細胞毒性機序を誘発して、選択的に中脳のドパミン作動性神経細胞のアポトーシスを引き起こす。不可逆的 MAO-B 阻害薬であるセレギリンは、MPTP による神経毒性を抑制することが知られている。つまり、MAO-B 阻害活性を有する薬剤は、MPTP による神経毒性の抑制能を有することを示す。

マウスを用いた複数の試験で、MPTP による神経毒性に対する有効性をラサギリンとセレギリンとで比較した（4.2.1.1-12、-13、-14）。マウスにラサギリン塩酸塩又はセレギリンを 0.5～2.5 mg/kg の用量で腹腔内注射投与した後、MPTP（30 mg/kg）を腹腔内注射投与した。MPTP を投与すると、投与 1 週間後に線条体におけるドパミン及びその代謝物 DOPAC は約 50%減少した。ラサギリン及びセレギリンは共に、MPTP によるドパミン濃度の低下を用量依存的に抑制した。ただし、MPTP による損傷を 100%抑制するのに必要な最小用量は、ラサギリン塩酸塩では 0.5 mg/kg であったのに対し、セレギリンでは 2.5 mg/kg であった（図 2.6.2.2-2）。ラサギリン塩酸塩の(*S*)-体である TVP-102（2.5 mg/kg）を前投与しても、MPTP による神経毒性の保護作用は得られなかった。

以上より、マウスにおける MPTP の神経毒性に対する抑制作用は、セレギリンよりラサギリンの方が約 5 倍強力であると言える。



C57/BL マウスの各群に Rasagiline hydrochloride 又はセレギリンを腹腔内注射投与した。1 時間後に各動物に MPTP（30 mg/kg）を投与した。投与 1 週間後に、線条体におけるドパミン濃度を HPLC-EC 法で測定した。非投与の対照マウスでのドパミン濃度は 150 ng/mg protein であった。
* $p < 0.05$、** $p < 0.001$ セレギリン+ MPTP 投与ラットとの比較

図 2.6.2.2-2　マウス線条体における MPTP によるドパミン低下に対するラサギリン及びセレギリンの保護作用

別の試験で、ヒト以外の霊長類であるコモンマーモセット（Callithrix jacchus）のパーキンソン病モデルを用いて、高用量のラサギリン及びセレギリン（いずれも 10 mg/kg、皮下投与）が MPTP によるドパミン関連神経毒性に与える影響を比較した。ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを投与すると、行動学、組織学及び生化学的に、MPTP による神経毒性が同様に顕著に減弱された。両化合物により、ドパミンの代謝が抑制され、代謝物である HVA が 95%超、並びに DOPAC が 45%と同程度低下した。

MPTP による毒性に対する有効性にラサギリンとセレギリンとの間で差が認められなかったのは、同試験が両化合物の高用量での単回投与のみを検討する試験であったためであると考察している。

2.6.2.2.6 内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-4（参考）、-16（参考）、-17（参考）、-18（参考）、-19（参考）、-20（参考）

表 2.6.2.2-4 に要約した一連の試験で、ラサギリンが内因性モノアミンとその代謝物の脳内濃度に与える影響を検討した。モノアミンとその代謝物の濃度は、脳組織のホモジネートの HPLC 又は覚醒ラットから採取したマイクロダイアリシス透析液の HPLC により測定した。これらの 2 種類の方法で一致しない所見については、各方法に特有の相違により説明することが可能である。

脳のホモジネートを用いてモノアミン濃度を測定した試験（表 2.6.2.2-4 の 1 行目）では、ラサギリンを MAO-B を選択的に阻害する用量で投与したとき、モノアミン濃度の上昇もその代謝物濃度の低下も認められなかったことが示された。ラサギリン酒石酸塩を 2 mg/kg までで単回腹腔内投与したとき、脳内ではノルアドレナリン又は 5-HT の濃度の上昇も 5-HIAA 濃度の低下もみられなかったが、これは 2 mg/kg より低い用量では MAO-A の顕著な阻害はみられないことと一致する。ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg を 21 日間反復投与すると、MAO-A は部分的（50%）にのみ阻害されるが、組織内アミン濃度を上昇させるには至らない。このため、ラサギリンメシル酸塩を 2 及び 5 mg/kg/日で反復投与すると、MAO-B に加えて MAO-A も顕著に阻害されて、ドパミン及び 5-HT 濃度が上昇した。このモノアミン濃度の上昇はその代謝物濃度の低下を伴うものであったことから、モノアミン濃度の変化は、MAO-A 及び MAO-B 両酵素の阻害による直接的な効果であったと考えられる。

これらの所見は、ラットでは MAO-B が選択的に阻害されても定常状態の中枢神経系におけるノルアドレナリン及び 5-HT の濃度は変動しないが、加えて MAO-A が阻害されるとこれらの濃度が上昇することを示した過去の試験での所見と一致する。定常状態のラットの脳内ドパミン濃度は、MAO-B 及び MAO-A が両方とも相当な割合で阻害された場合に、大きく上昇した（4.2.1.1-18）。

マイクロダイアリシス法を用いてモノアミン濃度を測定した試験（表 2.6.2.2-4 の 2 行目）では、ラットに MAO-B を選択的に阻害する用量で反復投与したとき、ラサギリンメシル酸塩及び酒石酸塩、及びセレギリンの両方で細胞外ドパミン濃度の上昇が示された。このドパミン濃度の上昇は、DOPAC 及び HVA 濃度の低下を伴わなかった。ラットに MAO-B 阻害薬を MAO-B を選択的に阻害する用量で単回投与しても、マイクロダイアリシス透析液中のドパミン濃度は変動しなかった。ラサギリンメシル酸塩及び酒石酸塩、及びセレギリンとは異

なり、クロルジリンを反復投与するとドパミン濃度の上昇とそれに伴うドパミン代謝物濃度の低下がみられることから、クロルジリンのドパミン濃度に対する作用は主にMAO-Aの阻害によるものであることが示唆される。一方、ラサギリン及びセレギリンの作用は、MAOの阻害による直接的なものではなく、他の機序によるものであると考えられる。

MAO-B阻害薬を反復投与したときにドパミン濃度が上昇する機序として、β-フェニルエチルアミン（PEA）の蓄積が考えられる。MAO-B阻害薬を反復投与すると内因性アミンであるPEAの濃度が上昇することが知られており、これがドパミンの放出を促進させ、かつドパミンの再取り込みを抑制していると考えられた（4.2.1.1-19）。

表 2.6.2.2-4　ラサギリンが内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に与える影響

試験デザイン		特記すべき所見		添付資料番号
被験薬（用量及び投与方法）	定量法	アミン及びその代謝物の組織濃度	MAO 阻害率	
急性投与（ip）ラサギリンメシル酸塩又は酒石酸塩（0.1、0.5、1、2、5、10 mg/kg）。 反復投与（ip 又は po 21 日間）：ラサギリンメシル酸塩又は酒石酸塩及びセレギリン（0.1、0.5、1、2、2.5、5 mg/kg/日）。	急性投与では最終投与の 2 時間後、反復投与では最終投与の 24 時間後に動物を屠殺。脳組織（線条体、中脳、海馬）を摘出してホモジナイズし、アミン及びその代謝物の濃度を HPLC で定量。 さらに、ラサギリンメシル酸塩急性腹腔内投与後の脳内 MAO 阻害率を測定。	ラサギリンメシル酸塩又は酒石酸塩急性投与： ドパミンー変化なし。 DOPACー1 mg/kg 以上で低下。 ノルアドレナリンー最大用量で上昇。 セロトニン（5-HT）ー最大用量から 2 用量で上昇。 5-HIAAー最大用量から 2 用量で低下。 ラサギリンメシル酸塩又は酒石酸塩反復投与： ドパミンー最大用量から 2 用量で上昇。 DOPACー1 mg/kg で低下。 ドパミン/DOPAC 比ー1 mg/kg 以上で上昇。 ノルアドレナリンー変化なし。 5-HTー最大用量から 2 用量で上昇。 5-HIAAー最大用量から 2 用量で低下。 セレギリン反復投与： ドパミンー最大用量から 2 用量で低下。 DOPACー1 mg/kg 以上で低下。 ノルアドレナリンー1 mg/kg で上昇。 5-HT1-1 mg/kg 以上で上昇。 5-HIAAー1 mg/kg 以上で上昇。	ラサギリン塩酸塩 0.5 mg/kg, ip での MAO-B 及び MAO-A の阻害率はそれぞれ 90%及び約 20% ラサギリン塩酸塩 2 mg/kg, ip で相当な MAO-A 阻害率（70%超）に達した。 ラサギリン塩酸塩 10 mg/kg, ip で MAO-A はほぼ完全に阻害された。 注：以上の数値は 4.2.1.1-1 から引用	4.2.1.1-4 4.2.1.1-16 4.2.1.1-18
ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを MAO-B を選択的に阻害する用量で急性投与（sc）。 ラサギリンメシル酸塩（0.05, 0.1 mg/kg/日）、セレギリン（0.25 mg/kg/日）、クロルジリン（0.2 mg/kg/日）を反復投与（sc 21 日間）。	線条体にマイクロダイアリシスプローブを埋入し、最終投与 24 時間後に覚醒動物から試料を採取。マイクロダイアリシス透析液中のドパミン及びその代謝物の濃度を HPLC で定量。 さらに、試験終了時に反復投与したラットの脳内 MAO 阻害率を測定。	急性投与：ラサギリンメシル酸塩及びセレギリンはマイクロダイアリシス透析液中の線条体ドパミン濃度に影響を与えなかった。 反復投与：ラサギリンメシル酸塩及びセレギリンはいずれも、マイクロダイアリシス透析液中の線条体ドパミン濃度は有意に約 3 倍上昇した。ドパミン代謝物の DOPAC 及び HVA の濃度はラサギリンメシル酸塩及びセレギリンでは変化しなかった。 クロルジリンでは、DOPAC 及び HVA の濃度は顕著に、生理食塩水を投与した動物と比較してそれぞれ 8 及び 16%に低下した。	ラサギリンメシル酸塩及びセレギリンの反復投与では、MAO-B は 90%以上阻害され、MAO-A 阻害率はそれぞれ 15%及び 40%であった。 クロルジリンは MAO-A を選択的に阻害し、MAO-B 阻害率は 30%であった。	4.2.1.1-17 4.2.1.1-19 4.2.1.1-20

2.6.2.2.7 ドパミン関連機能障害モデルにおける作用

薬剤及び低酸素で誘発したドパミン関連機能障害モデルを用いて、ラサギリンの正常な運動機能を回復する効果を評価した。ドパミン受容体拮抗薬であるハロペリドール又はドパミン合成阻害薬であるα-MpTを単回投与し、それぞれ四肢硬直（カタレプシー）又は運動低下として現れる後シナプスのドパミン欠乏を誘発した。成熟ラット又は老齢ラットを長時間（6時間）低酸素状態に曝露させると、α-MpT誘発運動低下、あるいはアンフェタミン誘発常同行動の増強という形で現れる、前シナプスのドパミン欠乏状態が誘発された。また、新生仔ラットを無酸素状態に曝露させて傷害を負わせ、運動亢進として現れる特徴的な多動症候群を誘発した。ラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩は、薬剤誘発傷害の試験では単回投与し、低酸素誘発ドパミン関連機能障害例には反復投与した。これらの試験の要約を表2.6.2.2-5に示す。

2.6.2.2.7.1 ラット及びマウスにおける薬剤誘発ドパミン関連機能障害モデルにおける作用

（1）ハロペリドール誘発カタレプシーの抑制作用

：添付資料番号4.2.1.1-21（参考）、-22（参考）、-23（参考）

成熟マウス又は成熟ラットのいずれにおいても、ラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を単回投与すると、ハロペリドール誘発カタレプシーが抑制された（4.2.1.1-21）（4.2.1.1-22）、（4.2.1.1-23）。ラサギリン塩酸塩をハロペリドール投与の2時間前に腹腔内投与すると、用量範囲0.5～6 mg/kgで、ラットの自発運動量は有意に増大した。代謝物である1-(*R*)-アミノインダンにはそのような作用はみられなかった。セレギリン塩酸塩は、カタレプシーを誘発したラットにおいて、ラサギリンと同程度の自発運動量低下の回復能がみられたが、カタレプシーを誘発したマウスでは効果は示されなかった（4.2.1.1-21）。セレギリン10 mg/kgでは2相目の抑制作用発現がみられたが、これは代謝物によるアンフェタミン様作用によるものである可能性が高い。ラサギリンによるハロペリドール誘発カタレプシーの抑制は、大脳基底核のドパミン活性の上昇によるものと考えることができる。

（2）α-MpT誘発運動低下の回復作用

：添付資料番号4.2.1.1-22（参考）、-23（参考）

成熟ラットにラサギリンメシル酸塩を単回投与すると、有効用量範囲2～5 mg/kg（freebaseで）α-MpT誘発運動低下が抑制された（4.2.1.1-22）（4.2.1.1-23）。同試験では、ラサギリンの方がセレギリンより効力が強く、ラサギリン2 mg/kgとセレギリン6.6 mg/kgの効力が同等であった。

α-MpT投与後の自発運動の減少は中枢におけるドパミン合成の阻害によるものであることから、ラサギリンの回復作用はMAO阻害後に残留ドパミンが蓄積することによるものであると考えられた。

したがって、ラサギリン単回投与による薬剤誘発ドパミン関連機能障害の抑制作用は、MAO-A/B両方が阻害された結果、ドパミンの活性が上昇したことによるものである可能性が高い。

2.6.2.2.7.2 成熟ラット、老齢ラット及び新生仔ラットにおける低酸素誘発ドパミン関連機能障害における作用

（1）α-MpT 誘発運動低下の回復作用

：添付資料番号 4.2.1.1-21（参考）、-24（参考）、-25（参考）

成熟ラット

低酸素で傷害を負わせた成熟ラットに、ラサギリンメシル酸塩、セレギリン又は 1-(*R*)-アミノインダンを、1 日投与量 0.5 mg/kg で 70～80 日間経口投与した。これらの 3 種類の薬剤のすべてで、α-MpT 誘発運動低下が抑制された。α-MpT に対する保護作用はセレギリン及び 1-(*R*)-アミノインダンでより顕著であり、自発運動量が対照群（低酸素+生理食塩水）を上回ったのに対し、ラサギリンメシル酸塩では自発運動量は対照群の水準までの回復に留まった（4.2.1.1-24）。ラサギリン塩酸塩でも、成熟期に低酸素状態に曝露させたラット（4.2.1.1-21）及び生後 24 時間以内に無酸素状態に曝露させ、その後 6 ヵ月間ラサギリン塩酸塩 0.5 mg/kg/日を投与したラット（4.2.1.1-25）で、ほぼ同様の作用が認められている。

同モデルでの活性はラサギリンよりセレギリンの方がわずかに高かった。セレギリンでは、その代謝物の一つもドパミンの放出を促進させかつ再取り込みを抑制してシナプスのドパミン濃度を上昇させている可能性がある[6]。ラサギリンにはこの作用はない。同試験では、ラサギリン代謝物の 1-(*R*)-アミノインダンは非常に有効であった。

老齢ラット

ラットに、低酸素状態への曝露開始の 24 時間前から同試験の終了まで 3～4 ヵ月間、ラサギリン塩酸塩 0.5 mg/kg/日を飲水を介して投与した。低酸素負荷しない対照群では、α-MpT は総運動量の低下をもたらしたが、すぐに回復した。低酸素負荷対照群では α-MpT の運動量低下作用はオンセットは早まり持続は長くなった。ラサギリン塩酸塩を前投与すると、低酸素傷害群及び対照群のいずれにおいても、α-MpT が自発運動量に与える影響は小さくなった（4.2.1.1-25）。

（2）アンフェタミン誘発常同行動に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-21（参考）、-23（参考）、-24（参考）、-25（参考）

成熟ラット

低酸素状態に曝露させたラットにラサギリンメシル酸塩、セレギリン塩酸塩又は 1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩（塩として 0.5 mg/kg/日）を 29 日間反復投与し、その後 D-アンフェタミンを単回投与した。D-アンフェタミンは典型的な常同行動である左右の頭部運動を誘発し、シナプスのドパミン濃度が高いと、より顕著に現れるとされる。常同行動は薬剤非投与・対照ラットより薬剤非投与・低酸素曝露ラットの方が顕著であったが、これはおそらく前シナプスのドパミンが欠乏していたためドパミン過敏症状態になっていたことによるものと考えられる。ラサギリンメシル酸塩及び 1-(*R*)-アミノインダンを前投与した低酸素曝露群では、その対照（低酸素曝露+アンフェタミン）と比べて、アンフェタミン誘発常同行動が有意に増強された。一方、セレギリンを前投与してもアンフェタミン誘発常同行動は増強されなかった（4.2.1.1-23）（4.2.1.1-24）。

ラサギリン塩酸塩でも、成熟期に低酸素状態に曝露させたラット（4.2.1.1-21）及び生後24時間以内に無酸素状態に曝露させ、その後6ヵ月間ラサギリン塩酸塩0.5 mg/kg/日を投与したラット（4.2.1.1-25）で、ほぼ同様の所見が認められている。

セレギリンで影響がみられなかったのは、アンフェタミンと共通のトランスポーターに競合が生じ、神経細胞への取り込みが阻害されたためと考えることができる。ラサギリンでみられた影響は、線条体ドパミン濃度の上昇、又は1-(*R*)-アミノインダンの *in vivo* 産生のいずれか、あるいはその両方によるものと考えられる。

老齢ラット

ラットに、低酸素状態への曝露開始の24時間前から同試験の終了まで3～4ヵ月間、ラサギリン塩酸塩0.5 mg/kg/日を飲水を介して投与した。ラサギリン塩酸塩を投与すると、正常対照群及び低酸素曝露対照群のアンフェタミン誘発常同行動は、各対照群と比べて増強された（4.2.1.1-25）。

（3）無酸素誘発運動亢進に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-25（参考）、-26（参考）

新生仔ラットを生後24時間以内に25、ないし30分間無酸素状態に曝露させた。新生仔ラットに生後1日目～同試験終了まで、ラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を推定用量0.5 mg/kg/日で授乳ラットの母乳又は飲水を介して投与した。離乳前の新生仔ラットが授乳ラットの母乳を介してラサギリンに曝露することは、実験で検証されている。28日齢時の運動量は、正常対照群と較べて無酸素傷害対照群で有意に増加していたが、無酸素傷害ラットにラサギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩を投与すると、増加した運動量が低下する傾向が見られた（4.2.1.1-25）（4.2.1.1-26）。同モデルでの過去の報告と同様に、自発運動量の群間差は35日齢時にみられなくなった。

無酸素で傷害を負わせたラットにはラサギリンメシル酸塩を反復投与したため、その影響は急性曝露でのものと異なる可能性もある。新生仔ラットに無酸素で傷害を負わせると、無酸素によってコリン作動性神経系に障害が生じる結果、過活動症候群を発症することが知られている（4.2.1.1-26）。幼若ラットの過活動症候群やα-MpT誘発運動低下に対するラサギリンの改善作用は、ラサギリンがMAOを阻害した結果ドパミンが蓄積されることだけで説明でできるとは限らないと考えられる。ラサギリンには直接のコリン作用はないが、ドパミンがアセチルコリンの放出を促すことを示すエビデンスはある（4.2.1.1-26）。

ラサギリンは長期曝露に対して神経保護作用を示すことが示唆されている。ラサギリンがアポトーシスや壊死をきたす傷害から神経細胞を保護することについては、2.6.2.3項に詳述する。

表 2.6.2.2-5　薬剤及び低酸素で誘発したドパミン関連運動機能障害の実験モデルにおけるラサギリン、セレギリン及び 1-(*R*)-アミノインダンの効果の要約

ドパミン関連機能障害モデル		ラサギリン	1-(*R*)-アミノインダン	セレギリン	添付資料番号
薬剤誘発	ハロペリドール誘発カタレプシー	成熟ラット及び成熟マウスで改善	成熟ラット及び成熟マウスで効果なし	成熟ラットで改善、成熟マウスで効果なし	4.2.1.1-21 4.2.1.1-22 4.2.1.1-23
	α-MpT 誘発運動低下	成熟ラット及び老齢ラットで改善	未検討	成熟ラットで改善。ラサギリンより小さい効果	4.2.1.1-22 4.2.1.1-23 4.2.1.1-25
	アンフェタミン誘発常同行動	老齢ラットで増強	未検討	未検討	4.2.1.1-25
低酸素誘発	α-MpT 誘発運動低下	成熟ラットで改善。1-(*R*)-アミノインダン及びセレギリンより小さい効果。 老齢ラットで改善	成熟ラットで改善	成熟ラットで改善	4.2.1.1-21 4.2.1.1-24 4.2.1.1-25
	アンフェタミン誘発常同行動	成熟ラット及び老齢ラットで増強	成熟ラットで増強	成熟ラットで効果なし	4.2.1.1-21 4.2.1.1-23 4.2.1.1-24 4.2.1.1-25
無酸素誘発	α-MpT 誘発運動低下	新生仔ラットで改善	未検討	未検討	4.2.1.1-25 4.2.1.1-26
	アンフェタミン誘発常同行動	新生仔ラットで増強			
	無酸素誘発運動亢進	新生仔ラットで改善			

2.6.2.2.7.3 無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用

低酸素で傷害を負わせた成熟ラットと老齢ラット及び無酸素で傷害を負わせた新生仔ラットを用いて、ラサギリンの認知障害及び記憶障害の改善作用を検討した。新生仔を無酸素状態に曝露すると中枢のコリン作動性系が損傷を受ける（4.2.1.1-26）。老齢ラットを低酸素状態に曝露すると線条体におけるドパミンの代謝回転がさらに低下する（4.2.1.1-23）。そこで、新生仔ラットを出生後 24 時間以内に 30 分間無酸素状態に曝露させた。また、成熟ラット及び老齢ラットを長時間（6 時間）低酸素状態に曝露させた。これらのラットにラサギリンメシル酸塩又は塩酸塩を反復投与し、受動的回避、能動的回避及びモーリス水迷路の試験を行った。正常な能動的回避には中枢のドパミン作動性機能に損傷がないことが必須であることには概ね意見の一致がみられている。一方、正常な受動的回避はコリン作動性系に損傷がないことに左右されるとみられている（4.2.1.1-26）。これらの試験の要約を表 2.6.2.2-6 に示す。

（1）受動的回避試験

：添付資料番号 4.2.1.1-24（参考）、-25（参考）、-26（参考）

低酸素で傷害を負わせた成熟ラットに、ラサギリンメシル酸塩、セレギリン塩酸塩又は 1-(*R*)-アミノインダン塩酸塩を塩として 0.5 mg/kg/日の用量で 13～17 日間連日経口投与し、

受動的回避試験を実施した。同試験では、最初に電気ショックを与えてから48時間後及び96時間後に、記憶保持の指標として経験の保持の有無を評価した。48時間後の成績は、正常対照群より低酸素傷害ラットの方が劣っていたが、ラサギリンメシル酸塩又は1-(*R*)-アミノインダンを前投与した低酸素傷害ラットでは、成績が対照ラットの水準まで改善した。一方、セレギリンを投与した低酸素傷害ラットでは、成績の改善はみられなかった（4.2.1.1-24）。訓練の96時間後の成績は、低酸素傷害対照群及びセレギリン投与・低酸素傷害群で改善し、ラサギリンメシル酸塩又は1-(*R*)-アミノインダンを投与した群と同じ水準に達し、差はみられなくなった。

無酸素で傷害を負わせた新生仔ラットに、生後1日目から試験終了まで、ラサギリンメシル酸塩又は塩酸塩 0.5 mg/kg/日を授乳ラットの母乳又は飲水を介して投与した。45日齢では、記憶保持は正常対照群と較べて、無酸素傷害対照群で有意に低下したが、正常対照ラサギリンメシル酸塩投与・無酸素傷害群においてその低下は軽減した。記憶がより良好に保持されていることが示された（4.2.1.1-25）（4.2.1.1-26）。

（2）能動的回避試験

：添付資料番号 4.2.1.1-23（参考）、-25（参考）

低酸素に曝露させた老齢ラットにラサギリン塩酸塩 0.5 mg/kg/日を約60日間飲水を介して投与した。能動的回避の成績は、正常対照群より低酸素傷害対照群の方が劣っていた。ラサギリン塩酸塩を投与すると、回避スコアの平均値は有意に上昇し、これに応じて低酸素傷害対照群と比較したときの反応潜時が短縮した（4.2.1.1-23）（4.2.1.1-25）。成績は、ラサギリン塩酸塩投与・低酸素傷害群と正常対照群とで同等であった。

（3）モーリス水迷路試験

：添付資料番号 4.2.1.1-26（参考）

無酸素で傷害を負わせた新生仔ラットでは、水迷路で空間定位が低下した。ラサギリンメシル酸塩 0.5 mg/kg/日を飲水を介して投与すると、50日目の時点で空間記憶の成績を対照群の水準まで改善することができた（4.2.1.1-26）。

（4）コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）活性に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-26（参考）

出生直後に無酸素状態に曝露させると生後21日に、尾状核及び海馬におけるChAT活性がそれぞれ68%及び74%に低下した。ラサギリンメシル酸塩を出生直後から連日投与すると、尾状核及び海馬における活性値は、対応する無酸素曝露群と比べて有意に高くなり、尾状核では正常対照群の91%にまで、海馬では86%にまで回復した（4.2.1.1-26）。

低酸素で傷害を負わせた若齢ラット及び老齢ラットにラサギリンメシル酸塩を投与すると、中枢のドパミン作動系及びコリン作動系の機能を反映する様々な学習及び記憶の試験で成績が改善した。通常、げっ歯類の新生仔の脳ではMAO-AよりMAO-Bの方が活性が低く、ラサギリンによりさらにMAO-B活性が低下したとしても、MAO-Bの代謝への寄与は非常に小さいか又はまったくないと推定される。したがって、MAO-B阻害作用で、受動的回避及び水迷路でみられた神経保護作用を説明することは難しい。ラサギリンメシル酸塩投与・無酸

素傷害ラットの尾状核及び海馬における ChAT 活性の回復は、別の作用機序の存在を示唆するものと考えられる。2.6.2.3 項で詳細に考察するとおり、認知障害及び記憶障害の回復効果は、ラサギリンの神経保護特性によるものであることが示唆される。

表 2.6.2.2-6　学習モデル及び記憶モデルにおけるラサギリン、セレギリン及び 1-(*R*)-アミノインダンの効果の要約

学習モデル及び記憶モデル	新生仔ラット	成熟ラット			老齢ラット
	ラサギリン	ラサギリン	1-(*R*)-アミノインダン	セレギリン	ラサギリン
受動的回避	改善	改善	改善	効果なし	-*
能動的回避	-	-	-	-	改善
モーリス水迷路	改善	-	-	-	-

*-：未検討

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 *In vitro* 神経保護作用

：添付資料番号 4.2.1.2-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）

ラサギリンの神経保護特性については、数種類の初代培養神経細胞、PC12 細胞系及び SH-SY5Y 細胞系を用いて検討しており、神経細胞死抑制活性の分子機構の検討が可能となった。ラサギリンの神経保護特性は、プロパギルアミンに基づく MAO-B 阻害薬であるセレギリンとの比較により評価する。

ラサギリンの神経保護特性を示す *in vitro* エビデンスの要約を表 2.6.2.3-1 に示す。すべての *in vitro* 試験の詳細な要約はレビュー報告書（4.2.1.2-4）に記載されている。

MAO-A のみが発現している初代培養中脳細胞におけるドパミン作動性神経細胞に対する神経保護作用及び神経栄養作用は、セレギリンよりラサギリン（0.1～10 μmol/L）の方が強力であった。同細胞系では、統計的有意差は認められなかったものの、セレギリンよりラサギリンの方がより有効であった。中脳細胞を無血清培地で培養すると、ドパミン作動性神経細胞に対する保護作用は、セレギリンでは認められなくなったが、ラサギリンでは維持された。MAO-A 阻害薬であるクロルジリンではこれらの活性はみられなかったため、ラサギリンのこれらの作用は MAO 阻害作用とは別の独立したものと考えられる。

初代培養大脳皮質神経細胞又は海馬神経細胞をそれぞれ低酸素又はグルタミン酸に曝露させたとき、ラサギリンメシル酸塩を添加した培地で生存率が上昇した。MAO 阻害活性のないラサギリンの(*S*)-体（TVP-1022）でも大脳皮質神経細胞は低酸素誘発細胞死から保護されたため、ラサギリンの大脳皮質神経細胞に対する神経保護能も MAO 阻害作用とは別の独立したものであることが示唆された。

NGF で分化誘導した PC12 細胞を酸素・グルコース欠乏状態にした虚血様モデルでも、同様の濃度範囲で、神経保護活性はセレギリンよりラサギリン（0.01～1 μmol/L）の方が優れていることが明らかになった。初代培養で得られた所見と同様に、この酸素・グルコース欠乏モデルでみられたラサギリンの神経保護活性は MAO-B 阻害によるものではなかった。

神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞でラサギリンは SIN-1 毒素及び NM(R)Sal 毒素によるアポトーシスに対して抗アポトーシス能を示した。MAO-B 阻害活性のないラサギリンの(*S*)-体（TVP-1022）でも SH-SY5Y 細胞で毒素によるアポトーシスに対する保護がみられたことから、同細胞系におけるラサギリンの抗アポトーシス作用も MAO-B 阻害作用とは別の独立したものであることが示された。1-(*R*)-アミノインダン（ラサギリン代謝物）には抗アポトーシス活性はないため、ラサギリンの神経保護抗アポトーシス活性にはプロパルギルアミン部分が必要であることが示唆され、一連の構造-活性関係試験で確認された。「コメットアッセイ」では、セレギリンよりラサギリンの方がより有効であり、ラサギリンでは濃度 1 nmol/L で大きな効果が認められたのに対し、セレギリンでは 1 μmol/L 未満では有効でなかった。

プロパギルアミンによる神経保護作用は、各活性酸素種の有無と無関係であった。ラサギリンの抗アポトーシス作用の分子機構を検討した試験で、ラサギリンは毒素によるミトコンドリア膜電位の低下（ΔΨm）を抑制することによって、チトクローム c が細胞質に放出され、グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素（GAPDH）が核に移行し、最終的にカスパーゼ 3 が活性化されて DNA が開裂するというアポトーシスカスケードの下流反応を阻害することが明らかになった。

NGF で一部分化誘導した PC12 細胞株でも、ラサギリンの抗アポトーシスの作用機序について探索的検討を行った。NGF で一部分化誘導した PC12 細胞から血清及び NGF を除去すると、蛋白質の新合成の有無に関係なくアポトーシスが誘導された。これは、NGF で完全に分化誘導した PC12 細胞では、蛋白質が新しく合成されることによってアポトーシスが誘導されることとは対照的である。この特徴的な細胞モデル系を用いることで、翻訳及び転写の阻害薬がラサギリンのアポトーシス抑制能に与える影響を明白に検討することが可能になった。

SH-SY5Y 細胞でみられた効果と同様に、NGF で一部分化誘導した PC12 細胞で、ラサギリンは MAO-B 阻害作用とは独立して、アポトーシス及びミトコンドリア膜電位の低下を抑制した。NGF で一部分化誘導した PC12 細胞でのラサギリンの抗アポトーシス活性は、転写及び翻訳の阻害薬の存在下で阻害されたことから、ラサギリンの作用は遺伝子発現を変化させることによるものであることが示唆された。この所見は、NGF で一部分化誘導した PC12 細胞及び SH-SY5Y 細胞で *in vitro* において、さらに *in vivo* において、ラサギリンが抗アポトーシス蛋白質である Bcl-2 及び SOD-1 の発現を調節していることを示すエビデンスが得られたことにより確認された。

NGF で一部分化誘導した PC12 細胞では、ラサギリン存在下でアポトーシスによる蛋白質 Bcl-2 及び SOD-1 の濃度低下が減弱された。SH-SY5Y 細胞でラサギリンが Bcl-2 の発現を濃度依存的に調節していることが実証された。SH-SY5Y 細胞で、ラサギリン濃度 1 pmol/L～100 nmol/L で、Bcl-2 の mRNA 濃度が上昇した。さらに、ラットにラサギリンメシル酸塩（0.5 mg/kg/日）を 3.5 週間反復皮下投与した結果、ドパミン作動性脳領域及びドパミン作動性末梢組織で、抗酸化酵素であるカタラーゼと SOD の活性が大きく上昇した。ラサギリンの抗酸化酵素活性の促進能が、酸化ストレスを抑制することによって神経保護作用に寄与している可能性がある。

結論として、ラサギリンは、ミトコンドリアのアポトーシスカスケードにおける単数又は複数の未解明部分と相互作用することによって、神経細胞をアポトーシス性の傷害から保護していると考える。また、ラサギリンは、抗アポトーシス蛋白質（Bcl-2 ファミリー）及び抗酸化蛋白質（SOD 及びカタラーゼ）の発現を調節していることが示されている。そして、ラサギリンの推定作用機序であるこれらの 2 経路は異なる時点で活性化されると推察される。ラサギリンとミトコンドリアとの直接相互作用のプロセスの方が、遺伝子発現調節のプロセスより短い。以上より、ラサギリンに期待されているパーキンソン病の病態修飾作用は、ラサギリンのこれらの特性によってもたらされると考える。

表 2.6.2.3-1　ラサギリンの神経保護作用のエビデンスの要約－*In vitro*

細胞系	細胞死の誘発方法	細胞死の定量方法	主な所見	添付資料番号
初代培養中脳神経細胞（ヒト及びラット）	血清除去（血清含有培地を無血清培地に置換）	免疫染色したドパミン作動性神経細胞（TH+）、GABA 作動性神経細胞（GAD+）及び通常の神経細胞（MAP2+）の定量。	ラサギリンメシル酸塩（0.1～10 μmol/L）を添加すると、ドパミン作動性神経細胞及び通常の神経細胞の生存率が上昇した。統計的有意差は認められなかったものの、効果はセレギリンの方が小さかった。最も厳しい無血清条件では、ドパミン作動性神経細胞に対する保護作用はラサギリンでは維持されたが、セレギリンではみられなくなった。さらに、ラサギリンメシル酸塩添加培養系で神経栄養効果を示す神経突起長の伸展がみられた。	4.2.1.2-4
初代培養ラット脳神経細胞	なし（神経細胞自然死）	免疫染色したドパミン作動性神経細胞（TH+）の定量。	ラサギリンメシル酸塩（0.1 μmol/L）を添加すると、ドパミン作動性神経細胞の生存率が上昇し、神経栄養効果もみられた。	4.2.1.2-2 4.2.1.2-4
初代培養大脳皮質神経細胞	低酸素	代謝活性のある細胞による還元生成物を定量する比色定量法	ラサギリンメシル酸塩（0.1 μmol/L）及び TVP-1022（0.1 及び 10 μmol/L）を添加すると、低酸素誘発細胞死が抑制された。1-(*R*)-アミノインダンに活性はなかった。	4.2.1.2-3 4.2.1.2-4
初代培養海馬神経細胞	グルタミン酸興奮毒性又は神経細胞自然死	生存神経細胞及び死亡神経細胞（トリパンブルー染色）の定量。 アポトーシス細胞核を DAPI で染色。	ラサギリンメシル酸塩 10 nmol/L）を添加すると、グルタミン酸神経毒性による神経細胞死はほぼ完全に抑制された。ラサギリンメシル酸塩（5 nmol/L）添加培養系では、アポトーシス神経細胞の割合が有意に低下した。	4.2.1.2-1 4.2.1.2-4
NGF で分化誘導した PC12 細胞	酸素グルコース欠乏（OGD）	乳酸脱水素酵素（LDH）の放出量。	ラサギリンメシル酸塩（0.01～1 μmol/L）を添加すると、OGD 誘発細胞死及び OGD 誘発プロスタグランジン（PGE2）放出量が濃度依存的に抑制された。同モデルでの神経保護活性はラサギリンよりセレギリンの方が小さかった。1-(*R*)-アミノインダンでは細胞死保護作用も、ラサギリンの保護作用への影響もみられなかった。一方、L-メタンフェタミンで OGD 下で神経細胞毒性が認められ、セレギリンの保護作用が阻害された。	4.2.1.2-4
SH-SY5Y 細胞	SIN-1 又は NM(*R*)-Sal 誘発アポトーシス	ヘキスト染色した細胞の定量。「コメットアッセイ」及び DNA ラダー検出による DNA 損傷の評価。	細胞をラサギリンメシル酸塩（1 nmol/L～1 μmol/L）でプレインキュベーションすると、アポトーシス死及び DNA 損傷が抑制された。「コメットアッセイ」での有効濃度は、ラサギリンメシル酸塩では 1 nmol/L、セレギリンでは 1 μmol/L 以上であった。 ラサギリンの抗アポトーシス活性機序を探索。	4.2.1.2-4
一部分化 PC12 細胞	血清除去及び NGF 除去誘発アポトーシス	損傷のない核と YOYO 染色したアポトーシス細胞核の定量。	ラサギリンメシル酸塩及びその(*S*)-体（TVP-1022）はアポトーシスを濃度依存的に抑制し、0.1 μmol/L で最大の有効性がみられた。1-(*R*)-アミノインダンは抗アポトーシス活性を示さなかった。 ラサギリンの抗アポトーシス活性機序を探索。	4.2.1.2-4

2.6.2.3.2 *In vivo* 神経保護作用

：添付資料番号 4.2.1.2-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）、-8（参考）、-9（参考）

ラサギリンで推定されている神経保護作用について、複数の *in vivo* 神経細胞傷害モデルを用いて探索的検討を行った。マウスを用いた低圧低酸素スクリーニング試験において、ラサギリンに顕著な延命効果が認められた。ラサギリンの神経保護作用は、種々の実験的神経変性モデル［非開放性頭部損傷マウス、永久局所脳虚血ラット、脳卒中易発症高血圧ラットの脳卒中罹患性、遺伝子導入 Cu/Zn SOD マウスの ALS 様症候群、未成熟ラットの軸索切断後の運動神経細胞アポトーシス、黒質ドパミン作動性神経細胞の 6-OHDA 誘発変性］においても認められた（4.2.1.2-9）。

低圧低酸素曝露マウス、脳卒中易発症ラット及び遺伝子導入 ALS モデルマウスで、ラサギリンメシル酸塩を投与すると生存率が上昇することが実証された。傷害動物や易罹患性動物にラサギリンメシル酸塩を投与したときの神経細胞の生存率の上昇は、組織学的解析、免疫細胞化学的解析及び MRI 解析で明確に認められた。神経細胞の生存率が上昇することによって運動や行動に関連する機能性神経細胞が回復すると考えられており、ラサギリンメシル酸塩を投与した非開放性頭部損傷マウス、局所脳虚血ラット、食塩負荷脳卒中易発症ラット、遺伝子導入 Cu/Zn SOD マウス及び 6-OHDA 傷害ラットで実証されている。

ラサギリンにより認知に関する神経が機能的に回復することは、非開放性頭部損傷マウス、永久局所脳虚血ラット、及び 2.6.2.2.7.3 項の薬理試験の概要文で詳細に考察した低酸素傷害若齢ラットと老齢ラットにおいて明らかになった。

大半のモデルで MAO 阻害活性のないラサギリンの(*S*)-体（TVP-1022）でもラサギリンとほぼ同等の神経保護作用を示したことから（表 2.6.2.3-2）、ラサギリンの *in vivo* 神経保護作用は MAO 阻害作用に依存しない作用であると推察される。この結論は *in vitro* 所見で強く裏付けられている。

表 2.6.2.3-2　ラサギリンの神経保護作用のエビデンスの要約－*In vivo*

In vivo 神経変性モデル	試験デザイン	ラサギリン及び関連化合物に関する主な所見	セレギリンの効果	添付資料番号
マウス低圧低酸素試験	試験開始 1 時間前にラサギリンメシル酸塩、TVP-1022 又はアミノインダン（50 mg/kg）を腹腔内投与。セレギリンは用量範囲 10～100 mg/kg で検討。	生存期間は非投与マウスよりラサギリンメシル酸塩投与マウス及び TVP-1022 投与マウスの方がそれぞれ 5 倍及び 4 倍長かった。アミノインダンでもラサギリンとほぼ同等の保護作用がみられた。	効果なし	4.2.1.2-9
非開放性頭部損傷（CHI）マウス	CHI の 5 分後にラサギリンメシル酸塩（0.2 又は 1 mg/kg）又は TVP-1022（1 又は 2 mg/kg）を単回注射投与。	ラサギリンメシル酸塩投与マウス又は TVP-1022 投与マウスでは、脳浮腫が 40～50%小さくなり、空間記憶が投与 3 日後までに回復し、運動機能（神経学的障害スコア）の回復が早まった。	未検討	4.2.1.2-9
永久中大脳動脈（MCA）閉塞による局所脳虚血ラット	16 時間以内にラサギリンメシル酸塩又は TVP-1022 を 1～3 mg/kg の用量で反復腹腔内投与。又は 1～3 mg/kg の用量で持続静脈内投与して定常状態を 3 時間維持。さらに、傷害誘発の 2 時間後にもラサギリンメシル酸塩を単回静脈内投与。 16 時間以内にセレギリン 3 mg/kg を反復腹腔内投与。	傷害誘発後 3 時間以内にラサギリンメシル酸塩（1～3 mg/kg）を反復投与したラットでは、NSS が 35%改善し、神経組織の損傷が最大 50%小さくなった。傷害誘発の 2 時間後にラサギリンメシル酸塩（3 mg/kg）を単回静脈内投与したラットでは、上記投与と比較して、ほぼ同様の NSS の改善はみられたが、梗塞容積に対する効果はやや小さくなった（43%縮小）。TVP-1022 の効果はラサギリンメシル酸塩よりは小さかったものの、生理食塩水投与例との差に有意性が認められた。 ラサギリンメシル酸塩（3 mg/kg）を静脈内投与すると、MCA 閉塞による空間記憶障害が改善した。	効果なし	4.2.1.2-5 4.2.1.2-6 4.2.1.2-9
一過性MCA閉塞による局所脳虚血ラット	一過性（3 時間）虚血の 5 分後及びその後の 2 日間、ラサギリンメシル酸塩（1 又は 5 mg/kg）を腹腔内投与。	ラサギリンメシル酸塩投与ラットでは、自発運動の回復が早まり、傷害誘発の 96 時間後の時点で非傷害対照ラットの水準まで回復した。虚血誘発後 14 日目の脳損傷領域の大きさは非投与群より小さかった。	未検討	4.2.1.2-9
食塩負荷脳卒中易発症自然発症高血圧ラット（SHRSP）での脳卒中	ラサギリンメシル酸塩（1～3 mg/kg/日）又は TVP-1022（3～6 mg/kg/日）を 84 日間飲液を介して投与。	ラサギリンメシル酸塩投与ラットでは、生存率が上昇し、脳卒中の発症頻度と重症度（神経学的スコアで評価）が低下した。脳及び腎臓の組織分析で、薬剤投与群で組織病理学的重症度の低下が認められた。 ラサギリンと TVP-1022 は用量比 1：2 の時に効力が同等になった。	未検討	4.2.1.2-7

表 2.6.2.3-2　ラサギリンの神経保護作用のエビデンスの要約－*In vivo*（続き）

In vivo 神経変性モデル	試験デザイン	ラサギリン及び関連化合物に関する主な所見	セレギリンの効果	添付資料番号
自然発症高血圧ラット（SHR）の傍室核の神経細胞変性	1ヵ月齢のラットにラサギリンメシル酸塩（0.3～1 mg/kg/日）を3～4ヵ月間腹腔内又は皮下に注射投与。	ラサギリンメシル酸塩投与ラットでは、用量依存的に傍室核神経細胞変性及び第三脳室容積拡大が抑制された。同時に降圧活性も認められた。	未検討	4.2.1.2-9
遺伝子導入 Cu/Zn SOD マウスの実験的 ALS モデル	60日齢以降、ラサギリンメシル酸塩（0.5 又は 2 mg/kg/日）を飲水を介して単独又はリルゾール（30 mg/kg/日）との併用で連日投与。	ラサギリンメシル酸塩投与変異マウスでは生存期間が用量依存的に長くなった。統計学的有意差は認められなかったものの、生存期間はリルゾール投与マウスよりラサギリンメシル酸塩（2 mg/kg/日）投与マウスの方が長かった。運動機能に対する有意に有益な効果は、ラサギリンでは認められたが、リルゾール又は両剤の併用では認められなかった。	未検討	4.2.1.2-9
未成熟ラットの軸索切断誘発顔面運動神経細胞アポトーシス	14日齢の傷害誘発新生仔ラットに、ラサギリンメシル酸塩（0.5 mg/kg）、TVP-1022（0.5 mg/kg）又はアミノインダン（0.34 mg/kg）を1日2回21日間皮下投与。	ラサギリンメシル酸塩及び TVP-1022 投与ラットでは、運動神経細胞の生存率が対照ラットに比べて約 60%有意に上昇した。アミノインダンの効果に統計学的有意性は認められなかった。	ほぼ同様の神経保護作用	4.2.1.2-9
6-ヒドロキシドパミン（6-OHDA）誘発黒質緻密部（SNc）神経細胞変性	6-OHDA で一側性の傷害を誘発（20 µg/3 µL を右側線条体に注入）し、1時間後及びその後6週間連日でラサギリンメシル酸塩（0.8 又は 2.5 mg/kg）を皮下投与。対照の 6-OHDA 傷害動物には生理食塩水を投与。	損傷 SNc のドパミン作動性神経細胞の生存数は、対照ラットよりラサギリンメシル酸塩投与ラットの方が 50%を超えて多かった。ラサギリンメシル酸塩投与ラットでは、線条体のドパミン作動性神経終末の変性が減弱された。アポモルヒネ誘発回転行動は、ラサギリンメシル酸塩（0.8 mg/kg）投与ラットより対照ラットの方が有意に顕著であった。	未検討	4.2.1.2-9

2.6.2.3.3 他の受容体酵素等に対する作用

：添付資料番号 4.2.1.1-4（参考）、4.2.1.2-10（参考）

ラサギリンのMAO-B阻害作用の選択性は、ラサギリンの薬理作用発現濃度で他の重要な調節酵素が阻害されなかったこと、並びに神経細胞の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルとの結合がみられなかったことによって実証された（表2.6.2.3-3、4.2.1.2-10）。ラサギリンメシル酸塩について、受容体への直接結合の有無については標識特異リガンドとの競合の有無により、酵素阻害の有無ついては酵素による基質修飾の阻害の有無により検討した。アドレナリンα2B及びイミダゾリンI2との結合試験を除き、ラサギリンによる有意な反応（生化学アッセイで阻害率50%以上）はみられなかった（表2.6.2.3-3）。ただし、これらの活性はMAO-Bが選択的に阻害されるIC_{50}値の1000倍以上高い濃度である10 μmol/Lでみられたものであり、ラサギリンの薬力学作用に寄与する可能性は低い。

表 2.6.2.3-3　ラサギリンの薬理学的選択性

標的	動物種	阻害率%[a]	標的	動物種	阻害率%[a]
酵素			受容体及びトランスポーター		
アセチルコリンエステラーゼ	ヒト	3	[b]アドレナリン α_{2B}	ヒト	63
カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）	ブタ	6	アドレナリン β_1	ヒト	-3
コリンアセチルトランスフェラーゼ	ヒト	14	アドレナリン β_2	ヒト	6
シクロオキシゲナーゼ COX-1	ヒト	-6	アドレナリン、ノルエピネフリントランスポーター	ヒト	15
フリーラジカルスカベンジャー、SOD ミメティック	ウシ	-1	ブラジキニン B_1	ヒト	10
一酸化窒素合成酵素、構成的（cNOS）	ラット	7	ブラジキニン B_2	ヒト	-5
プロテアーゼ、カスパーゼ 3	ヒト	-18	ドパミン D_1	ヒト	-2
蛋白質セリン/スレオニンキナーゼ、ERK2	マウス	4	ドパミン D_{2L}	ヒト	6
蛋白質セリン/スレオニンキナーゼ PKC、非選択的	ラット	-10	ドパミン D_3	ヒト	10
チロシン水酸化酵素	ラット	13	ドパミン $D_{4.2}$	ヒト	-1
受容体及びトランスポーター			ドパミントランスポーター	ヒト	-7
アデノシン A_1	ヒト	4	エンドセリン ET_A	ヒト	-5
アデノシン $A2_A$	ヒト	5	エンドセリン ET_B	ヒト	24
アデノシン $A2_B$	ヒト	-11	上皮細胞増殖因子（EGF）	ヒト	13
アドレナリン α_{1A}	ラット	30	エストロゲン Erα	ヒト	2
アドレナリン α_{1B}	ラット	22	GABA トランスポーター	ラット	-1
アドレナリン α_{1D}	ヒト	6	$GABA_A$、作動領域	ラット	6
アドレナリン α_{2A}	ヒト	38	$GABA_A$、ベンゾジアゼピン、中枢	ラット	6

* ラサギリン濃度はコリンアセチルトランスフェラーゼアッセイで 100 µmol/L とした以外、他のすべての生化学アッセイで 10 µmol/L とした。

a -負の値は結合又は酵素活性が刺激されたことを示す。

b -有意基準（生化学アッセイで阻害率又は誘発率が 50%以上）に達した項目。

（続く）

表 2.6.2.3-3　ラサギリンの薬理学的選択性（続き）

標的	動物種	阻害率%[a]	標的	動物種	阻害率%[a]
受容体及びトランスポーター			受容体及びトランスポーター		
$GABA_B$	ラット	-2	オピエート k	ヒト	2
グルココルチコイド	ヒト	-6	オピエート μ	ヒト	-3
グルタミン酸、カイニン酸	ラット	3	ホルボールエステル	マウス	6
グルタミン酸、NMDA、活性化作用	ラット	15	血小板活性化因子（PAF）	ウサギ	18
グルタミン酸、NMDA、グリシン	ラット	-3	プリン P_{2x}	ウサギ	5
グルタミン酸、NMDA、フェンシクリジン	ラット	-5	プリン P_{2y}	ラット	3
ヒスタミン H_1、中枢	gp	-9	セロトニン 5-HT_{1a}	ヒト	30
ヒスタミン H_2	gp	-1	セロトニン 5-HT_{2a}	ヒト	14
ヒスタミン H_3	ラット	-7	セロトニン 5-HT_3	ヒト	11
[b]イミダゾリン l_2、中枢	ラット	53	セロトニントランスポーター	ヒト	-4
インターロイキン IL -1α	マウス	-7	シグマ σ_1	ヒト	-7
ロイコトリエン B_4	ヒト	-14	シグマ σ_2	ラット	9
ロイコトリエン D_4	gp	-15	タキキニン NK_1	ヒト	-11
ムスカリン M_1	ヒト	2	テストステロン	ラット	-4
ムスカリン M_2	ヒト	4	イオンチャネル		
ムスカリン M_3	ヒト	-6	L 型カルシウムチャネル、ベンゾチアゼピン	ラット	-2
ニューロペプチド Y_1	ヒト	11	L 型カルシウムチャネル、ジヒドロピリジン	ラット	0
ニューロペプチド Y_2	ヒト	-4	N 型カルシウムチャネル	ラット	7
ニコチン性アセチルコリン、中枢	ラット	-10	カリウムチャネル{K_{ATP}}	syh	-1
オピエート δ	ヒト	-4	ナトリウムチャネル、Site 2	ラット	9

gp=モルモット、syh=シリアンハムスター

a -負の値は結合又は酵素活性が刺激されたことを示す。

b -有意基準（生化学アッセイで阻害率又は誘発率が 50%以上）に達した項目。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ラサギリンが動物モデルの心血管系及び中枢神経系に与える影響について検討した。

現行の「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号）では、臨床試験を開始する前に呼吸系に与える影響を評価することが求められているが、本剤においては既に海外で臨床試験を実施しており、国内における本剤の臨床試験の開始に際し、ラサギリンが動物の呼吸系に与える影響の検討に特化した安全性薬理試験は実施しなかった。また、イヌを用いたテレメトリー試験及び反復投与毒性試験では呼吸系の有害事象は認められなかった。

2.6.2.4.1 心血管系

：添付資料番号 4.2.1.1-1（参考）、4.2.1.3-1（評価）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）、-6（参考）、-7（評価）

ラサギリンが心血管系に与える影響について、イヌ、ラット及びネコを用いて評価した。また、hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に及ぼす影響についても評価した（表 2.6.2.4-1）。

（1）イヌ

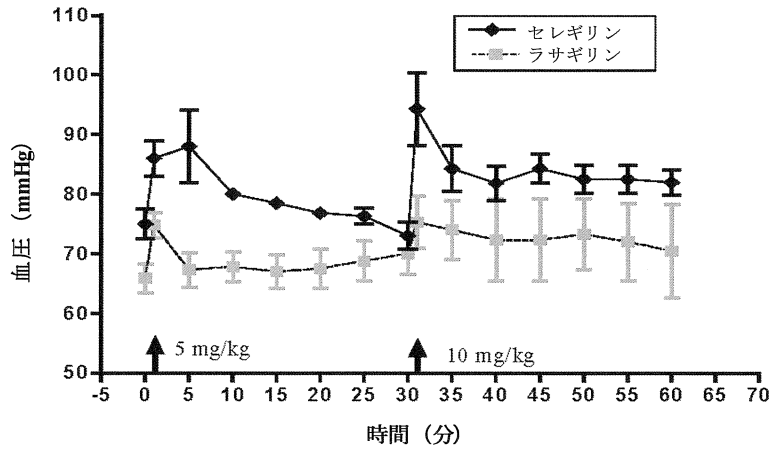
ラサギリンメシル酸塩（3 mg/kg）の単回経口投与時における心血管系への影響を、覚醒ビーグル犬を用いてテレメトリー法で評価した（4.2.1.3-1）。各動物に、記録用ケージ内でカプセル剤を経口投与した。各動物に溶媒及びラサギリンメシル酸塩を 1 週間間隔で投与し、覚醒下かつ非拘束下で動物を投与 2 時間前から投与約 24 時間後までモニタリングした。プラセボ（空のカプセル）又はラサギリンメシル酸塩（3 mg/kg）を経口投与したが、検討した 4 例全例で、血圧又は心拍数に明らかな変化はみられなかった。ラサギリンメシル酸塩を投与したが、各心電図波の間隔（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF）に大幅な変化又は持続的な変化はみられず、心電図波形にも明らかな変化はなかった。また、一般状態にも異常はみられなかった。

臨床試験及び過去に実施されたイヌを用いた血漿中薬物濃度測定試験で測定された C_{max} 値に基づくと、検討した用量は、最高血漿中濃度が 1 mg/日を投与した患者で測定された濃度（最高血漿中濃度約 10 ng/mL）の 10 倍を上回る 100 ng/mL に達すると予測される用量であり、検討した用量には十分な安全域があった。

（2）ラット

ラサギリンがラットの心血管系に与える影響について MAO-A 及び B が阻害される 2～10 mg/kg の用量範囲で検討を行った。

ラサギリンメシル酸塩（5 mg/kg）を正常血圧の Wistar ラットに単回静脈内投与したとき、平均血圧に有意な影響はみられなかったが、対照群と比較して約 19%の心拍数減少が投与約 3.5 時間後にみられ、ラサギリンメシル酸塩投与後約 10.5 時間まで持続した（4.2.1.3-2 及び 4.2.1.3-3）。別の試験（4.2.1.3-5）では、脊髄破壊ラットの血圧又は心拍数は、ラサギリン塩酸塩（TVP-101）を 5 及び 10 mg/kg で単回静脈内投与したときには変化しなかったが、セレギリンを同様の用量で単回投与したときには有意に上昇した（表 2.6.2.4-1）。



経眼窩脊髄破壊ラットの頸動脈の心血管系パラメータを記録した。ラサギリン塩酸塩又はセレギリンを 5 mg/kg で、その 30 分後に 10 mg/kg で静脈内投与した。各投与群のデータはラット 4 例の平均値 ± SEM として示す。

図 2.6.2.4-1　ラサギリン及びセレギリンが脊髄破壊ラットの平均血圧に与えた影響－5 mg/kg 及び 10 mg/kg［TVP1012/JFT/003 のデータ（4.2.1.3-5 参照）］

SH ラットにラサギリン塩酸塩（TVP-101）2 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、平均血圧又は心拍数に影響はみられなかった（4.2.1.3-10）。ラサギリン塩酸塩の反復投与が心血管系に明らかな影響を与えないことは、酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）を投与した高血圧ラットを用いた別の試験（4.2.1.3-4）で確認された。

結論として、ラサギリン塩酸塩 2 mg/kg/日の反復経口投与はラットの平均血圧及び心拍数に影響を与えなかった。経口用量2 mg/kg は、体表面積換算で比較すると臨床用量である 1 mg/日より約 15 倍高い用量であり、十分な安全域があった。

（3）ネコ

麻酔ネコにラサギリン塩酸塩を最大 1 mg/kg で単回静脈内投与したとき、平均血圧又は心拍数に変化はみられなかった（4.2.1.3-6）。

（4）細胞

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、ラサギリンメシル酸塩の hERG 電流に及ぼす影響を 1 μg/mL の濃度でホールセルクランプ法を用いて検討した結果、hERG 電流の阻害は認められなかった（4.2.1.3-7）。

2.6.2.4.2 中枢神経系

：添付資料番号 4.2.1.3-8（評価）

ラサギリンメシル酸塩の経口投与がラットの自発運動、行動、刺激に対する反応に与える影響を Irwin 法により評価した。本試験でラサギリンメシル酸塩を 0.12、0.5 又は 2 mg/kg の用量で単回投与したとき、検討したパラメータに影響はみられなかった。投与後 7 日間の観察期間中、肉眼的異常は認められず、死亡例もなかった（4.2.1.3-8）。

結論として、臨床用量より 10 倍以上高い用量で経口投与したとき、ラサギリンメシル酸塩はイヌ及びラットの心血管系に影響を与えなかった。また、ラサギリンメシル酸塩はラットを用いた Irwin 試験において中枢神経系機能にも影響を与えなかった。

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験の概要表

試験番号及び添付資料番号	GLP 適用	特記すべき所見	性別及び一群の動物数	投与量 (mg/kg)	投与方法及び投与期間	動物種/系統	評価対象となる組織
[redacted] 4.2.1.3-6	非適用	ラサギリン塩酸塩及びその(*S*)-光学異性体（TVP-102）は平均血圧及び心拍数に影響を与えなかった。	1～2 例、雌雄	ラサギリン塩酸塩: 0.01, 0.03, 1 TVP-102: 0.01, 0.03, 0.1, 1	静脈内/単回	雑種ネコ	心血管系（血圧及び心拍数パラメータ。麻酔ネコの大腿動脈から挿入したカニューレを通して測定。）
[redacted] 4.2.1.3-9	非適用	ラサギリン塩酸塩を投与した WKY ラット及び SH ラットで平均血圧の低下が認められた[1]。WKY ラットではラサギリン塩酸塩による心拍数の低下傾向もみられた。TVP-102 は検討した両系統のラットで平均血圧及び心拍数のいずれにも影響を与えなかった。	1～2 例	1, 2, 5, 10, 20	強制経口/単回	自然発症高血圧ラット（SHR）及び正常血圧の対照 WKY ラット	心血管系（血圧パラメータ。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）
[redacted] 4.2.1.3-10	非適用	直接測定又は間接測定的を問わずラサギリン塩酸塩の 2 mg/kg は心血管系パラメータに影響を与えなかった。高用量のラサギリン塩酸塩（5 mg/kg）では、4、7 及び 11 日目に、間接測定で収縮期血圧及び心拍数が有意に低下させた。15 日目のカニューレを介した直接測定では、収縮期血圧、平均血圧及び心拍数に影響はみられなかった。高用量群では、対照群と比較して体重は有意に低値であり、運動亢進の徴候がみられたことから、毒性作用が示唆された。TVP-102 は収縮期血圧及び心拍数に影響を与えなかった。	6～11 例	ラサギリン塩酸塩: 2, 5 TVP-102: 2	強制経口/14 日間反復	SH ラット	心血管系（血圧パラメータ。薬剤投与前及び投与中にテールカフを用いて間接測定。最終投与後大腿動脈から挿入したカニューレを通して直接測定。）
[redacted] 4.2.1.3-5	非適用	ラサギリン塩酸塩は、最大用量（10 mg/kg）で血圧のわずかな上昇（5 mm Hg）がみられたことを除き、心拍数及び血圧に影響を与えなかった。一方、セレギリンでは 5 及び 10 mg/kg の静脈内投与で、血圧及び心拍数は有意に増加した。	4～7 例	ラサギリン塩酸塩: 1, 5, 10 セレギリン: 5, 10	静脈内/単回	脊髄破壊ラット	心血管系

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験の概要表（続き）

試験番号及び添付資料番号	GLP 適用	特記すべき所見	性別及び一群の動物数	投与量（mg/kg）	投与方法及び投与期間	動物種/系統	評価対象となる組織
[redacted] 4.2.1.3-4	非適用	ラサギリン塩酸塩、TVP-102 又はセレギリンを投与したラットで、血圧の有意な変化はみられなかった。	雄	ラサギリン塩酸塩及び TVP-102: 0.1, 1, 5 セレギリン: 1	腹腔内/反復 8～10 日	Sprague-Dawley DOCA[2]－高血圧ラット	心血管系（収縮期血圧。覚醒ラットを軽く拘束しテールカフを用いて尾動脈で間接測定。）
[redacted] 4.2.1.3-11	非適用	呼吸器感染症の徴候を示していたラット 1 例でラサギリンメシル酸塩 20 mg/kg の投与により平均血圧の低下と心拍数の上昇が認められたが、20 mg/kg を投与した別のラットでは変化はみられなかった。ラサギリンメシル酸塩を高用量の 40 mg/kg で投与したラット 1 例で、一過性の平均血圧及び心拍数の低下がみられた。	1 又は 2 例、雄	20（2 例） 40（1 例）	強制経口/単回	Wistar ラット	心血管系（平均血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）
[redacted] 4.2.1.3-12 及び [redacted] 4.2.1.3-2	非適用	ラサギリンメシル酸塩（5 mg/kg）投与後、平均血圧がベースラインと比較して 17%低下した。平均血圧は対照群よりラサギリンメシル酸塩投与例の方が有意に低かったが、この低下は一過性で持続時間は 15 分間に過ぎなかった。心拍数はベースライン値と比較して約 12%低下した。この作用は遅発性で投与約 4.5 時間後に最大になった。ラサギリンメシル酸塩投与ラットの心拍数は 10.5 時間以降に対照ラットと同等になった。	1 例又は 6 例、雄	1（1 例） 5（6 例） 生理食塩水（6 例）	静脈内/単回	Wistar ラット	心血管系（平均血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）
[redacted] 4.2.1.3-3	非適用	ラサギリンメシル酸塩（5 mg/kg）は平均血圧に影響を与えなかった。心拍数は対照群と比較して約 19%減少した。この作用は遅発性で投与約 3.5 時間後に最大になった。ラサギリンメシル酸塩投与ラットの心拍数は 10.5 時間後までに正常値に回復した。TVP-136 は平均血圧及び心拍数に影響を与えなかった。	5～13 例、雄	ラサギリンメシル酸塩: 1（5 例）, 5（7 例）; TVP-136 及び TVP-137: 5（それぞれ 6 例）; 生理食塩水（12 例）	静脈内/単回	Wistar ラット	心血管系（血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）
[redacted] 4.2.1.3-8	適用	ラサギリンメシル酸塩は各動物の行動又は生理状態に影響を与えなかった。	6 例、雄	0.12, 0.5, 2.	強制経口/単回	Wistar ラット	中枢神経系、行動（Irwin 試験）

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験の概要表（続き）

試験番号及び添付資料番号	GLP 適用	特記すべき所見	性別及び一群の動物数	投与量 (mg/kg)	投与方法及び投与期間	動物種/系統	評価対象となる組織
[redacted] 4.2.1.3-1	適用	ラサギリンメシル酸塩を投与したイヌで、血圧、心拍数、心電図の各波の間隔（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF）及び心電図波形に明らかな変化はみられなかった。	4 例（雌雄各 2 例）	3	経口（カプセル）/単回	ビーグル犬	心血管系（非拘束覚醒イヌのテレメトリー測定）
[redacted] 4.2.1.3-13	非適用	ラサギリンメシル酸塩はマウスの自発運動を抑制した [ID50 (dose producing 1/2 maximal depressant activity, where maximal depression =0 counts/30 min)は 20.0 mg/kg]. ラサギリンメシル酸塩は 20 mg/kg のコカインで誘発された自発運動を減弱した[AD50 (dose attenuating cocaine-induced stimulation by 50%) は 56.0 mg/kg]	8 例、雄	3, 10, 30, 100 mg/kg	腹腔内/単回	マウス	ラサギリンメシル酸塩がマウスの無処置の自発運動及びコカイン誘発性自発運動に与える影響の評価

[1] 1 群あたりの動物数が少なかったため、用量反応関係は検討していない。

[2] 片腎摘出、酢酸デオキシコルチコステロン（DOCA）の投与及び飲水の生理食塩水への置換により、高血圧を誘発させた。

試験番号及び添付資料番号	GLP 適用	特記すべき所見	一群の細胞数	適用濃度 (μg/mL)	適用方法及び適用時間	動物種/系統	評価対象となる組織
[redacted] 4.2.1.3-7	適用	ラサギリンメシル酸塩は 1 μg/mL の濃度で hERG 電流の阻害は認められなかった。	4	1	In vitro: 灌流/15 分	hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞	心血管系（hERG 電流阻害）

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 ラサギリンとレボドパの相互作用の有無の評価

ラサギリンはパーキンソン病患者に対してレボドパ非併用又はレボドパ併用療法として投与されることが想定される。MAO-A 及び MAO-B の非選択的阻害薬又は MAO-A 選択的阻害薬はレボドパの昇圧作用を増強することが知られている。一方、セレギリン等の MAO-B 選択的阻害薬は、選択的阻害が認められる用量では、心血管系への重篤な副作用を伴うことなくレボドパと併用することが可能である。表 2.6.2.5-1 に要約した試験では、レボドパの心血管作用に及ぼす影響を、ラサギリンとセレギリンとの比較により検討した。

2.6.2.5.1.1 レボドパの単回投与

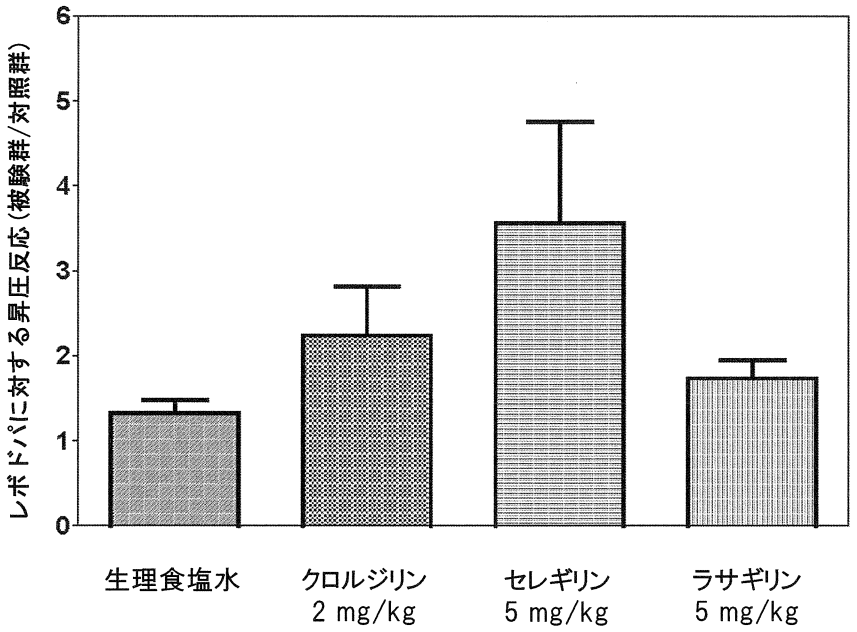
：添付資料番号 4.2.1.1-16（参考）、4.2.1.4-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）、-7（参考）

末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパを投与しない特殊な状況下で、各 MAO-B 阻害薬がレボドパによる昇圧反応に与える影響を 4 試験で検討した（4.2.1.4-1、4.2.1.4-2、4.2.1.4-3 及び 4.2.1.1-16）。カルビドパは、末梢でレボドパのドパミンへの脱炭酸反応を抑制又は遅延させることによって、血圧上昇の危険性を軽減させる。このような状況で、各動物にラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを 0.5 mg/kg/日で 15 日間以上経口投与した後にレボドパを単回投与したとき、昇圧反応は誘発されなかった（4.2.1.4-2 及び 4.2.1.4-3）。

ラットにラサギリンメシル酸塩を高用量（1 mg/kg）で 15 日間経口投与した後に、カルビドパを投与してからレボドパを投与したとき、レボドパによる昇圧反応は抑制された（4.2.1.4-4）。同様に、ラットにラサギリンメシル酸塩又はセレギリン（2～10 mg/kg）を単回静脈内投与した後にカルビドパを投与すると、レボドパの昇圧作用は抑制された（4.2.1.4-5）。

これらの試験では、ラサギリンメシル酸塩 0.5 mg/kg の反復投与後の MAO-A 阻害率は、50%以下と推察される[7]。一方、ラザギリンメシル酸塩とレボドパの併用でレボドパによる昇圧作用を誘発するためには、MAO-A 活性を 50%以上阻害する必要があると考えられる。したがって、ラサギリンメシル酸塩を 1 mg/kg 以上の用量で前投与した場合、MAO-A 阻害率は約 70%であるため、レボドパの昇圧作用は発現したのであろう（4.2.1.4-6）。しかし、カルビドパを合わせて併用投与すると、末梢ではレボドパがドパミンに代謝されないため、レボドパの昇圧作用は抑制されたと考えられる。

反復投与ではセレギリンよりラサギリンの方が、それまでに考えられていた 5 倍ではなく約 10 倍効力が高いことが明らかになった（4.2.1.1-5）。したがって、これらの試験で検討したセレギリンの用量をラサギリンの用量と比べると、セレギリンの方が効力は低かった。脊髄破壊ラットを用いた比較試験の結果から、安全性プロファイルは、セレギリンよりラサギリンメシル酸塩の方が良好であると考えられる（4.2.1.1-16）。なお、両薬剤を 5 mg/kg で単回静脈内投与したとき、レボドパによる昇圧反応はラサギリンメシル酸塩投与後には変化しなかったが、セレギリン投与後には増強された（図 2.6.2.5-1）。



レボドパ（200 μg/kg 及び 500 μg/kg、単回静脈内投与）への反応のベースライン値を確認した後、各 MAO 阻害薬を静脈内投与した各 MAO 阻害薬投与の 30 分後にレボドパを投与した。各 MAO 阻害薬投与前後におけるレボドパ 500 μg/kg 投与後の昇圧反応の比を示す。各投与群で 5～6 例のラットの平均値 ± SEM で示す。

図 2.6.2.5-1　脊髄破壊ラットにおける各 MAO 阻害薬のレボドパによる昇圧反応に与える影響
［報告書 TVP-1012/JFT/006（4.2.1.1-16 参照）のデータ］

ラサギリンメシル酸塩の用量は、体表面積換算で比較すると、臨床用量（1 mg/日）より約 4～9 倍高用量であった[8]。したがって、カルビドパ併用なしの場合の用量 0.5 mg/kg、カルビドパ併用ありの場合の用量 1 mg/kg には、十分な安全域があった。

表 2.6.2.5-1　ラットでラサギリンがレボドパの心血管作用に及ぼす影響

試験番号及び添付資料番号	試験デザイン		性別及び一群の動物数	特記すべき所見
	被験薬（用量 mg/kg）	投与方法及び投与期間		
[redacted] 4.2.1.4-1	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用、カルビドパ非併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.2、1、5 mg/kg）をセレギリン（1 又は 5 mg/kg）又はクロルジリン（2 mg/kg）と比較。	各 MAO 阻害薬を急性強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 0.5 時間以上の間隔を空けて累積投与。 レボドパ各投与の前後に平均血圧及び心拍数を記録。	6～8 例、雄	ラサギリンメシル酸塩（0.2 及び 1 mg/kg）又はセレギリンを投与したラットではレボドパによる昇圧反応はみられなかった。 ラサギリンメシル酸塩 5 mg/kg 群では最大用量のレボドパで昇圧反応がみられた。クロルジリンを投与したラットでは、最大用量から 2 用量のレボドパで昇圧反応がみられた。セレギリン（5 mg/kg）では最大用量のレボドパでわずかな頻脈反応がみられた。ラサギリンメシル酸塩では 1 mg/kg で安静時心拍数が低下し、最大用量のレボドパで頻脈反応増強の徴候がみられた。
[redacted] 4.2.1.4-2	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用及びカルビドパ非併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.1 又は 0.5 mg/kg/日）とセレギリン（0.5 又は 1 mg/kg/日）とを比較。	各 MAO 阻害薬を 21 日間反復強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 0.5 時間以上の間隔を空けて累積投与。	6～8 例、雄	ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを投与した動物でレボドパによる昇圧反応はみられなかった。 心拍数に投薬に起因する有意な変化はみられなかった。
[redacted] 4.2.1.4-3	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用及びカルビドパ非併用下*で、ラサギリンメシル酸塩（0.5 又は 1 mg/kg/日）とセレギリン（2.5 mg/kg/日）とを比較。	各 MAO 阻害薬を 15 日間反復強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 1 時間以上の間隔を空けて累積投与。 レボドパ各投与の前後に平均血圧及び心拍数を記録。	8～11 例、雄	各 MAO 阻害薬を投与しても、平均血圧及び心拍数に影響はみられなかった。 ラサギリンメシル酸塩 0.5 mg/kg/日又はセレギリン 2.5 mg/kg/日を前投与しても、レボドパ累積投与後の平均血圧及び心拍数は変化しなかった。ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg/日を前投与すると、レボドパ累積投与後の平均血圧が上昇した。
[redacted] 4.2.1.4-4	ラサギリンメシル酸塩（1 又は 2 mg/kg/日）、レボドパ（50 mg/kg）及びカルビドパ（12.5 又は 25 mg/kg）	ラサギリンメシル酸塩を 15 日間反復強制経口投与。15 日目に、カルビドパを急性強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。 カルビドパ+レボドパの投与前後で平均血圧及び心拍数を測定。	5～9 例、雄	ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg 群でみられたレボドパ投与後の昇圧反応はカルビドパを投与すると抑制された。心拍数にラサギリンメシル酸塩（1 mg/kg）に関連する重大な影響はなかった。 ラサギリンメシル酸塩 2 mg/kg 群で顕著な中枢症状がみられたため、心血管系測定値の解釈について結論を出すことはできなかった。

表 2.6.2.5-1　ラットでラサギリンがレボドパの心血管作用に及ぼす影響（続き）

試験番号及び添付資料番号	試験デザイン		性別及び一群の動物数	特記すべき所見
	被験薬（用量 mg/kg）	投与方法及び投与期間		
[redacted] 4.2.1.4-5	レボドパ（1 及び 2 mg/kg）併用下で、ラサギリンメシル酸塩（2、5、10 mg/kg）とセレギリン（2、5、10 mg/kg）とを比較。ラサギリンメシル酸塩投与ラットでカルビドパ 2 mg/kg（累積用量最大 4 mg/kg）の検討を実施。	レボドパを急性静脈内投与した後、ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを単回静脈内投与。ラサギリンメシル酸塩投与の 3～4 時間後にカルビドパを腹腔内投与し、その後レボドパ 2 mg/kg を投与。レボドパ投与前及び各 MAO 阻害薬静脈内投与の 60、90、120、180 分後に、平均血圧を記録。	5～7 例、雄	ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンの投与後にレボドパを投与すると昇圧反応が誘発された。カルビドパを投与するとレボドパによる昇圧反応が用量依存的に抑制された。
[redacted] 4.2.1.1-16	レボドパ（200 及び 500 μg/kg）併用あり、カルビドパ併用なしで、ラサギリンメシル酸塩（0.5 及び 5 mg/kg）をセレギリン（1 及び 5 mg/kg）又はクロルジリン（2 mg/kg）と比較。	脊髄破壊ラットに 2 用量でレボドパを急性静脈内投与したときのベースラインの反応値を確認。各 MAO 阻害薬を急性静脈内投与し、その 30 分後にベースライン確認時と同じ 2 用量のレボドパを投与。各 MAO 阻害薬の投与前後で、レボドパに対する血圧の反応を記録。	5～7 例（脊髄破壊ラット）	レボドパによる昇圧反応は、ラサギリンメシル酸塩（0.5 又は 5 mg/kg）投与後は対照動物とほぼ同様であったが、セレギリン（5 mg/kg）投与後は有意な高値を示した。
[redacted] 4.2.1.4-6	レボドパ（50+50 mg/kg/日）及びカルビドパ（12.5+12.5 mg/kg/日）併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.2 又は 1 mg/kg/日）とセレギリン（1 又は 5 mg/kg）とを比較。	各 MAO 阻害薬は 1 日 1 回、レボドパ/カルビドパは 1 日 2 回、8 日間強制経口投与。投与 8 日目にレボドパ/カルビドパ投与の前後で、各 MAO 阻害薬投与後の血圧及び心拍数を記録。試験終了時にラットを屠殺し、脳内 MAO 阻害率を定量。	10～14 例、雄	血圧は、レボドパ/カルビドパのみを投与した対照群を含めすべての群で、レボドパ/カルビドパ投与後に低下した。セレギリン 5 mg/kg 群でみられた血圧低下と対照群でみられた血圧低下との間に統計的有意差が認められた。心拍数は、ラサギリンメシル酸塩 0.2 mg/kg を除くすべての群で、レボドパ/カルビドパ投与後に上昇した。ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg 群でみられた心拍数上昇と対照群でみられた心拍数上昇との間に統計的有意差が認められた。低用量か高用量かを問わずラサギリンメシル酸塩及びセレギリンの投与後の脳内 MAO-B 阻害率は 90%を上回った。一方、脳内 MAO-A 阻害率は、ラサギリンメシル酸塩では低用量及び高用量でそれぞれ 51 及び 67%であったのに対し、セレギリンでは 5 mg/kg で 26%と低かった。

* 同試験では、ラットにラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを投与した後、カルビドパ（50 mg/kg）を投与し、次いでレボドパ 150 mg/kg を投与する実験も行われた。その結果、レボドパによる平均血圧の上昇は抑制されなかったが、この結果はおそらくレボドパの昇圧反応を完全に抑制するためのカルビドパの用量が不足していたことによる影響と考えられ、カルビドパにレボドパの昇圧反応の抑制作用がないと結論づけられるものではなかった。

2.6.2.5.1.2 レボドパの反復投与

：添付資料番号 4.2.1.4.-6（参考）

ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンのいずれかとの併用下で、レボドパ/カルビドパを反復経口投与した（4.2.1.4-6）。ただし、同試験で投与したレボドパの単回用量（50 mg/kg）は、ヒトにおける用量（3～4 mg/kg）より大幅に高い。

レボドパ/カルビドパを投与した患者で起立性低血圧が発現することがあるように、ラットにレボドパ/カルビドパを投与すると、投与群を問わず平均血圧が低下した。平均血圧について、ラサギリンメシル酸塩とレボドパ/カルビドパを投与したラットと、生理食塩水とレボドパ/カルビドパを投与したラットの間に有意差はなかった。レボドパ/カルビドパ投与後の降圧作用は、対照群のラットよりセレギリン（5 mg/kg）を投与したラットの方が有意に大きかった。心拍数はすべての群のラットでレボドパ/カルビドパ投与後にわずかに上昇し、対照群と比べてラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg 群で有意な上昇が認められた。レボドパ単回投与の相互作用試験で述べたように、検討したセレギリンの用量をラサギリンメシル酸塩の用量と比べると、効力は同等ではなかった。セレギリン及びラサギリンメシル酸塩を投与すると、脳内 MAO-B はほぼ完全に阻害されたが、脳内 MAO-A 阻害率はセレギリン投与後よりラサギリンメシル酸塩投与後の方が有意に高かった。このことから、ラサギリンメシル酸塩を高用量で投与したときにレボドパ/カルビドパ投与後の頻脈反応が最大になったという事実を説明することができる。

レボドパ/カルビドパによる降圧作用でみられたラサギリンメシル酸塩投与ラットとセレギリン投与ラットとの違いは、セレギリンのアンフェタミン様特性か又はセレギリン投与ラットでの圧受容器機構の障害に関連するものと考えられる[9]。

結論として、上記の結果は、ラサギリンメシル酸塩とレボドパ/カルビドパとを反復併用投与しても、レボドパ/カルビドパの降圧作用は増強されなかったことを示すものである。

2.6.2.5.2 チラミンとの相互作用

チラミン（チーズなどのチラミン含有量の多い食品）の摂取と同時に MAO-A 阻害薬を服用すると、昇圧作用が誘発されることがある。ラサギリン塩酸塩がチラミンによる昇圧反応に与える影響について、表 2.6.2.5-2 に要約したラットを用いた試験で検討した。

表 2.6.2.5-2　ラサギリンがチラミンによる昇圧反応に与える影響

試験番号及び添付資料番号	試験デザイン	性別及び一群の動物数	特記すべき所見
[redacted] 4.2.1.1-1	対照として、チラミン塩酸塩（50又は100 μg）を単回静脈内投与したラットの昇圧反応を測定した。血圧が正常値に回復した後に、ラサギリン塩酸塩又はセレギリン*を1 mg/kg及び5 mg/kgで、あるいはクロルジリンを2 mg/kgで単回腹腔内投与した。その後、再びチラミン塩酸塩を投与して反応を4時間測定した。	2～12例	ラサギリン塩酸塩又はセレギリンを1 mg/kgで単回投与したとき、チラミン塩酸塩による昇圧反応の有意な増強はみられなかった。ラサギリン塩酸塩を5 mg/kgで投与したとき、同用量のセレギリンとほぼ同等で、クロルジリンより弱い、チラミン塩酸塩による昇圧反応の有意な増強がみられた。
[redacted] 4.2.1.3-5	チラミンを5、10及び20 mg/kgで単回経口投与し、血圧反応のベースライン値を記録した。その後、ラサギリン塩酸塩（5及び10 mg/kg）、セレギリン*（10 mg/kg）又はクロルジリン（5 mg/kg）のいずれかを単回経口投与した後に、上記用量のチラミンをもう一度投与した。	4～7例、雄	チラミンによる昇圧反応は、ラサギリン塩酸塩5 mg/kgでは有意な増強はみられなかったが、ラサギリン塩酸塩10 mg/kgでは増強がみられた。チラミンによる昇圧反応の増強はクロルジリンでもみられたが、セレギリンではみられなかった。心拍数を測定した一部のラットでは、セレギリンによる心拍数の増加がみられた。
	同報告書に詳述されている他の試験では、ラットにラサギリン塩酸塩（0.1及び0.5 mg/kg）を21日間反復経口投与し、22日目にチラミン（5～20 mg/kg）を単回投与して血圧反応を記録した。試験終了時に脳内MAO活性を測定した。	3～5例、雄	いずれの用量でも、ラサギリン塩酸塩を反復投与したラットで、チラミンによる昇圧反応の有意な増強は認められなかった。 ラサギリン塩酸塩0.1 mg/kg投与後のMAO-B阻害率は80%、MAO-A阻害率は20%であった。 ラサギリン塩酸塩を高用量（0.5 mg/kg）で投与したときのMAO-B及びMAO-Aの阻害率はそれぞれ90%及び50%であった。

* レボドパとの相互作用試験で述べたように、検討したセレギリンの用量はラサギリン塩酸塩の用量と比べると、効力は低かった。

ラサギリン塩酸塩をMAO-Aが部分的にのみ阻害される薬理作用発現用量（最大0.5 mg/kg、21日間）で投与したラットでは、チラミンによる昇圧反応が誘発されなかったことは明らかである。ラサギリン塩酸塩のこの用量は、体表面積換算で比較すると、臨床用量（1 mg/日）より約4倍高い用量である[9]。

2.6.2.6 考察及び結論

ラサギリンの主要な薬力学作用は、モノアミン酸化酵素-B（MAO-B）の選択的阻害作用である。脳内モノアミン濃度上昇作用、MPTPによる毒性からの保護作用、及びドパミン関連運動機能障害や認知障害の改善作用（推定）などの本MAO-B阻害薬のその他の主な薬理作用は、この薬理活性によりもたらされるものである。MAO阻害活性とは別に、ラサギリンは*in vitro*及び*in vivo*の神経変性モデルで神経保護能を示した。ラサギリンが示したこの神経保護活性は副次薬力学作用とされる。すなわち、パーキンソン病患者における効果は、ラサギリンのこのような複数の薬理作用によるものであることが示唆されている。

ラサギリンは*in vitro*及び*ex vivo*で非常に強力でMAO-B選択的な阻害パターンを示した。*In vitro*でみられたラサギリンの活性プロファイルは*in vivo*でも認められたことから、経口投与したラサギリンは吸収された後に血液脳関門を通過することが示された。*In vivo*でラサギリン投与後に得られるMAO阻害は、ラサギリン未変化体によるものであり、主要代謝物である1-(*R*)-アミノインダン（TVP-136）によるものではない。1-(*R*)-アミノインダンではMAO阻害活性は認められなかった。

*Ex vivo*ヒト血液において、ラサギリンメシル酸塩の(*R*)-体から(*S*)-体へのエピマー化は認められなかった。(*S*)-体であるTVP-102及びTVP-1022では弱いMAO阻害活性が認められた。

MAO阻害率は単回投与後より反復投与後の方が高かったこと、及び反復投与の終了後にも酵素阻害作用が持続したことから、ラサギリンのMAO阻害作用は不可逆的性質のものであることが示された。

ラサギリンのMAO-B阻害作用の選択性は、ラサギリンの薬理作用発現濃度で他の重要な調節酵素が阻害されなかったこと、並びに神経細胞の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルとの結合がみられなかったことによって示された。

ラサギリンのMAO阻害プロファイルを別の選択的不可逆的MAO-B阻害薬であるセレギリンと比較したところ、効力はセレギリンよりラサギリンの方が大幅に強いことが明らかになった。マウスを用いたMPTPによる毒性の試験でも、MAO-B阻害能はセレギリンよりラサギリンの方が強力であることが確認された。

ラットにラサギリンメシル酸塩をMAO-Bを選択的に阻害する用量で反復投与し、*in vivo*マイクロダイアリシス法で検討したとき、線条体における細胞外ドパミン濃度の上昇がみられた。薬剤で誘発したドパミン関連機能障害の動物モデルにおける正常な自発運動の回復は、ドパミン濃度の上昇とそれに伴うドパミン活性の上昇によるものであると考えられる。成熟ラットにラサギリンメシル酸塩を単回投与したとき、ハロペリドール誘発カタレプシー及びα-MpT誘発運動低下が抑制された。

ラサギリン塩酸塩又はメシル酸塩の反復投与では、低酸素で誘発した運動機能障害（α-MpT誘発運動低下及びアンフェタミン誘発常同行動）並びに認知障害（受動的回避、能動的回避、水迷路）の動物モデルで作用が示された。これらの複数のモデルでラサギリンの主要代謝物である1-(*R*)-アミノインダンが回復活性を示したことから、低酸素で傷害を負わせたラットの低下した運動機能や認知機能に対するラサギリンの効果に寄与している可能性がある。ラサギリンと比較すると、セレギリンでは運動機能障害モデルでのみ活性がみられることもあったが、認知低下モデルでは活性が認められなかった。ラサギリンの単回投与とは異なり、

ラサギリン反復投与の作用の発現機序はより複雑で、神経保護作用が寄与していると考えられる。

ラサギリンの神経保護特性については、ドパミン作動性神経細胞と非ドパミン作動性神経細胞の初代培養及び神経細胞様株を用いて *in vitro* で検討した。神経細胞様株で、ラサギリンは毒素によるアポトーシス並びに血清除去やNGF除去によるアポトーシスに対して抗アポトーシス能を示した。これらの細胞系においてMAO阻害活性のないラサギリンの(*S*)-体がほぼ同等の保護活性を示したため、ラサギリンの *in vitro* 神経保護作用が主にラサギリンのMAO阻害作用によるものであると考えることはできない。*In vitro* 神経保護特性をラサギリンとセレギリンとで比較したところ、ラサギリンの方が強力であることが明らかになった。

ラサギリンで推定されている神経保護作用は、複数の *in vivo* 神経細胞傷害モデルで確認された。これらの動物モデルで実証された運動、認知、行動に関する機能性神経細胞の回復は、ラサギリンメシル酸塩を投与した傷害動物や易罹患性動物で確認されている神経細胞の生存率の上昇によるものである可能性が高い。*In vivo* モデルでも、ラサギリンメシル酸塩を投与すると動物の生存率が上昇することが示されている。*In vitro* で得られた所見と同様に、ラサギリンの *in vivo* 神経保護作用もラサギリンのMAO阻害作用によるものではないことが示されている。

ラサギリンの心血管系及び中枢神経系に与える影響を検討した。Irwin試験では、ラサギリンの投与により中枢神経系に異常な影響はみられなかった。イヌを用いたテレメトリー試験、反復投与毒性試験で呼吸系の有害事象は認められなかった。

ラサギリンが心血管系に与える影響について、イヌ、ラット、ネコ及び細胞を用いて評価した。イヌを用いたテレメトリー試験では、ラサギリンメシル酸塩を投与しても血圧、心拍数及び心電図（第II誘導）のパラメータに明らかな変化はなかった。ラットを用いた試験では、ラサギリンメシル酸塩をMAO-Bを選択的に阻害する用量を上回る用量で投与したとき、ラサギリンは心血管系パラメータに明らかな変化は及ぼさないことが示された。ラット及びイヌで検討したラサギリンメシル酸塩の用量は、患者に対する臨床用量である1 mg/日より10倍以上高い用量であり、十分な安全域があった。また、hERGチャネルを安定発現させたHEK293細胞を用いて実施したhERG試験では、hERG電流の阻害は認められなかった。

ラサギリンはパーキンソン病患者に対してレボドパ非併用あるいはレボドパ併用療法として投与されることが想定されるため、ラサギリンメシル酸塩とレボドパとを併用したときの薬力学的薬物相互作用の有無を検討した。レボドパによる昇圧反応に与える影響を、ラサギリンメシル酸塩とセレギリンとの間で比較評価した。レボドパ単回投与による昇圧反応は、ラサギリンメシル酸塩を投与しても変化しなかったが、セレギリンを投与すると増強された。

レボドパ/カルビドパを投与した患者で起立性低血圧が発現することがあるように、ラットにレボドパ/カルビドパを反復投与すると平均血圧が低下した。ラサギリンメシル酸塩とレボドパ/カルビドパとを反復併用投与しても、ラサギリンメシル酸塩によるレボドパ/カルビドパの降圧作用の増強はみられなかった。

チラミン（チーズなどのチラミン含有量の多い食品）の摂取と同時にMAO-A阻害薬を服用すると、昇圧作用が誘発されることがある。ラットにMAO-Aが部分的にのみ阻害される薬理作用発現用量でラサギリン塩酸塩を投与したとき、チラミンによる昇圧反応の誘発はみられなかった。

2.6.2.7 参考文献一覧

[1] Foley P, Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. MAO-B inhibitors: Multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? Parkinsonism Related Disorders 2000;6:25-47.

[2] Riederer P, Youdim MB. Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of parkinsonian patients treated with l-deprenyl. J Neurochem 1986;46(5):1359-65.

[3] Della Corte L, Tipton KF. The turnover of the A- and B-forms of monoamine oxidase in rat liver. Biochem Pharmacol 1980;29:891-5.

[4] Neff NH, Gordis C. Neuronal monoamine oxidase: specific enzyme types and their rate of formation. Adv Biochem Psychopharmacol 1972;5:307-24.

[5] Jenner P. The contribution of the MPTP-treated primate model to the development of new treatment strategies for Parkinson's disease. Parkinsonism Related Disorders 2003;9:131-7.

[6] Engberg G, Elebring T, Nissbrandt H. Deprenyl (selegiline), a selective MAO-B inhibitor with active metabolites; effects on locomotor activity, dopaminergic neurotransmission and firing rate of nigral dopamine neurons. J Pharmacol Exp Ther 1991;259:841-7.

[7] Youdim MBH, Gross A, Finberg JPM. Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitocholdrial monoamine oxidase B. Br J Pharmacol 2001;132(2)500-6.

[8] Voisin EM, Ruthsatz M, Collins JM Hoyle PC. Extrapolation of animal toxicity to humans: interspecies comparisons in drug development. Regulatory Toxicology Pharmacology 1990;12:107-116.

[9] Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurgery Psychiatry. 1997;63:228-34.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 9
2.6.3.3 副次的薬理試験 14
2.6.3.4 安全性薬理試験 15
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 19

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
効力を裏付ける試験						
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ヒト脳	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1	参考
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ラット肝臓	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-2	参考
In vitro MAO 阻害	ラット脳	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-3	参考
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ラット肝臓	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4	参考
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ヒト脳	*In vitro*	Technion	British Journal of Pharmacology (2001) 132, 500-506	4.2.1.1-5	参考
In vivo 単回投与 MAO 阻害	ラット	po, ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1	参考
In vivo 単回投与 MAO 阻害	ラット	Po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-3	参考
In vivo 単回投与 MAO 阻害	ラット	Po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-6	参考
In vivo 単回投与 MAO 阻害	ラット	Po	Technion	British Journal of Pharmacology (2001) 132, 500-506	4.2.1.1-5	参考
In vivo 単回投与 MAO 阻害	マウス	Sc	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-7	参考
In vivo 反復投与 MAO 阻害	ラット	po 21 日間	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1	参考
In vivo 反復投与 MAO 阻害	ラット	po 21 日間	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-8	参考
In vivo 反復投与 MAO 阻害	ラット	po 21 日間	Technion	British Journal of Pharmacology (2001) 132, 500-506	4.2.1.1-5	参考
In vivo 反復投与 MAO 阻害	ラット	po 14 又は 28 日間	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	rasagiline alzet final second version_29_Sep_2014	4.2.1.1-11	評価
In vivo 反復投与 MAO 阻害	ラット	浸透圧ポンプで持続皮下投与 14 又は 28 日間	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	rasagiline alzet final second version_29_Sep_2014	4.2.1.1-11	評価

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
In vivo 反復投与 MAO 阻害	マーモセット	sc 7 日間	Julius-Maximilians University	J Neural Transm Suppl. 1998;52:271-8.	4.2.1.1-10	参考
In vivo 反復投与 MAO 阻害	イヌ	po 13 週間	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-9	参考
In vivo 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性	ラット	po 7 日間	Technion	British Journal of Pharmacology (2001) 132, 500-506	4.2.1.1-5	参考
In vivo 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性	マーモセット	sc 7 日間	Julius-Maximilians University	J Neural Transm Suppl. 1998;52:271-8.	4.2.1.1-10	参考
MPTP 神経毒性に対する保護作用	マウス	Ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-12	参考
MPTP 神経毒性に対する保護作用	マウス	Ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-13	参考
MPTP 神経毒性に対する保護作用	マウス	Not described.	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-14	参考
MPTP 神経毒性に対する保護作用	マーモセット	sc 15 日間	Ludwig-Maximilians-University	J Neural Transm (2001) 108: 985–1009	4.2.1.1-15	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	ip 急性投与、ip 又は po 反復投与	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	po3 週間	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-16	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	sc 21 日間	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-17	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	po 急性投与、po 21 日間	Technion	Neuropharmacology 43 (2002) 1110–1118	4.2.1.1-18	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	sc 21 日間	Technion	J Neurochem 1996;67:1532-9.	4.2.1.1-19	参考
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	sc 急性投与、sc 21 日間	Technion	J Neural Transm 1996;[Suppl] 48:95-101	4.2.1.1-20	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット、マウス	Ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-21	参考
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット、マウス	Ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-22	参考
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット、マウス	Ip	Tel Aviv University	J Neural Transm 1998;[Suppl] 52:287-300	4.2.1.1-23	参考
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット	Po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-24	参考
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット（成熟/仔/老齢）	飲水又は母乳を介した経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-25	参考
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	ラット	飲水又は母乳を介した経口	Tel Aviv University	Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 60, No. 2, pp. 387–393, 1998	4.2.1.1-26	参考
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	ラット	Po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-24	参考
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	ラット（成熟/仔/老齢）	飲水又は母乳を介した経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-25	参考
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	ラット	飲水又は母乳を介した経口	Tel Aviv University	Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 60, No. 2, pp. 387–393, 1998	4.2.1.1-26	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
副次的薬理試験						
In vitro 神経保護作用	ラット脳培養神経細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-1	参考
In vitro 神経保護作用	ラット脳培養神経細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-2	参考
In vitro 神経保護作用	ラット脳培養神経細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-3	参考
In vitro 神経保護作用	初代培養神経細胞、細胞系	*In vitro*	Teva Pharmaceutical Industries Ltd 他	TVP-1012/LST/001	4.2.1.2-4	参考
In vivo 神経保護作用	ラット	ip 又は sc	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-5	参考
In vivo 神経保護作用	ラット	ip, po 又は iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-6	参考
In vivo 神経保護作用	ラット	po（経飲水）	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-7	参考
In vivo 神経保護作用	ラット	Ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-8	参考
In vivo 神経保護作用	ラット、マウス	po, ip, iv 又は sc	Teva Pharmaceutical Industries Ltd 他	TVP-1012/LST/002	4.2.1.2-9	参考
他の受容体酵素等に対する作用	ラット線条体	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-4	参考
他の受容体酵素等に対する作用	ヒト、ラット、マウス、ウシ、モルモット、ブタ、ウサギ、ハムスターの組織、細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-10	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
安全性薬理試験						
覚醒イヌにラサギリンメシル酸塩を経口投与したときの心血管系に及ぼす影響	イヌ	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-1	評価
覚醒 Wistar ラットにラサギリンメシル酸塩を急性静脈内投与したときのの心血管系プロファイル（中間報告 II）	ラット	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-2	参考
覚醒 Wistar ラットにラサギリンメシル酸塩、TVP-136 及び TVP-137 を静脈内投与したときの心血管系プロファイル	ラット	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-3	参考
高血圧ラットにラサギリン塩酸塩及び TVP-102 を反復腹腔内投与した時の収縮期血圧に及ぼす影響	ラット	ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-4	参考
脊髄破壊ラットにラサギリン塩酸塩及びセレギリンを静脈内投与したときの心拍数及び血圧に及ぼす影響	ラット	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-5	参考
実験動物における AGN 1135 の光学異性体の心血管系プロファイル。第 1 部：麻酔ネコ急性投与試験（麻酔ネコにおける AGN 1135 の心血管系プロファイル）	ネコ	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-6	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
HEK293 細胞を用いたラサギリンメシル酸塩の HERG tail 電流に及ぼす影響	HEK293 細胞	in vitro: 灌流/15 分	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-7	評価
ラサギリンメシル酸塩を経口投与したラットにおける Irwin 試験	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-8	評価
実験動物における AGN 1135 の光学異性体の心血管系プロファイル。第 2 部：覚醒ラットに急性投与したときの AGN1135 の心血管系プロファイル	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-9	参考
実験動物における AGN 1135 の光学異性体の心血管系プロファイル。第 3 部：高血圧ラットに反復投与したときの AGN1135 の心血管系プロファイル	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-10	参考
覚醒ラットにラサギリンメシル酸塩を急性強制経口投与したときの心血管系プロファイル（中間報告）	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-11	参考
覚醒 Wistar ラットにラサギリンメシル酸塩を急性静脈内投与したときの心血管系プロファイル（中間報告）	ラット	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-12	参考
ラサギリンメシル酸塩がマウスの無処置の自発運動及びコカイン誘発性自発運動に与える影響の評価	マウス	ip	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-13	参考

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

薬理試験の一覧表　　被験物質：ラサギリンメシル酸塩

試験の種類	試験系（実験試料、組織、動物等）	投与方法、適用条件	実施施設	ドキュメント番号	添付資料番号	区分
薬力学的薬物相互作用試験						
レボドパ経口投与による心血管反応に対するラサギリンメシル酸塩、デプレニール及びクロルジリン投与の影響	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-1	参考
ラサギリンメシル酸塩及びデプレニールの反復投与後のレボドパ経口投与の昇圧作用の増強	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-2	参考
デプレニール又はラサギリンメシル酸塩の反復投与後のレボドパに対する心血管反応	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-3	参考
カルビドパがラサギリンメシル酸塩の反復経口投与後のレボドパによる昇圧反応に及ぼす影響	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-4	参考
デプレニール又はラサギリンメシル酸塩の急性静脈内投与後のレボドパに対する心血管反応	ラット	iv	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-5	参考
セレギリン又はラサギリンメシル酸塩を投与したラットに対するレボドパ/カルビドパの心血管系に及ぼす影響	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-6	参考
ラサギリンメシル酸塩及びレボドパ/カルビドパとの併用投与のラットにおける尿排泄に及ぼす影響	ラット	po	[redacted]	[redacted]	4.2.1.4-7	参考

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

評価対象となる組織	動物種/系統	試験系	濃度（nmol/L）	特記すべき所見	記載個所
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ヒト脳	*In vitro*	1 ~ 1,000,000	ラット脳 MAO-B、MAO-A に対する IC_{50} はそれぞれ、2.5 nmol/L, 73 nmol/L であった。ヒト脳 MAO-B、MAO-A に対する IC_{50} はそれぞれ、10 nmol/L, 200 nmol/L であった。	4.2.1.1-1
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ラット肝臓	*In vitro*	0.1 ~ 100,000	ラット脳、ラット肝臓の MAO-B、MAO-A に対し、ラサギリン塩酸塩、ラサギリンメシル塩酸塩は同様な阻害作用を示した。セレギリンはやや優れた MAO-B 選択性を示した。	4.2.1.1-2
In vitro MAO 阻害	ラット脳	*In vitro*	未記載	ラット脳 MAO-B、MAO-A に対し、ラサギリン代謝物の TVP-136 の阻害作用はラサギリンより著しく弱かった。	4.2.1.1-3
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ラット肝臓	*In vitro*	0.1 ~ 100,000	ラット脳、ラット肝臓の MAO-B、MAO-A に対し、ラサギリン塩酸塩、ラサギリンメシル塩酸塩は同様な阻害作用を示した	4.2.1.1-4
In vitro MAO 阻害	ラット脳、ヒト脳	*In vitro*	0.1 ~ 100,000	ラット脳、ヒト脳においてラサギリンメシル酸塩は MAO-A に対し選択的に MAO-B 阻害作用を示した。	4.2.1.1-5

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
In vivo 単回投与 MAO 阻害	SD ラット	po, ip	0.01 ~ 1	雄／3	ラサギリン塩酸塩はラット脳において MAO-A に対し MAO-B を選択的に阻害した。	4.2.1.1-1
In vivo 単回投与 MAO 阻害	SD ラット	po	10, 50, 100	未記載	ラサギリン代謝物 TVP-136 は肝臓 MAO-B を若干阻害したが、脳 MAO は阻害しなかった。	4.2.1.1-3
In vivo 単回投与 MAO 阻害	SD ラット	po	0.01 ~ 10	雄／4	ラサギリン塩酸塩、ラサギリンメシル塩酸塩は同等の脳、肝臓の MAO-B、MAO-A に対する阻害作用を示した。	4.2.1.1-6
In vivo 単回投与 MAO 阻害	SD ラット	po	0.01 ~ 100	雄／3~6	ラサギリンメシル酸塩は脳、腸、肝臓の MAO を阻害し、その作用は MAO-A に対し MAO-B 選択的であった。	4.2.1.1-5
In vivo 単回投与 MAO 阻害	Sabra マウス	sc	0.06 ~ 20	雄／2~4	ラサギリンメシル酸塩はマウス脳において MAO-A に対し MAO-B を選択的に阻害した。	4.2.1.1-7
In vivo 反復投与 MAO 阻害	SD ラット	po 21 日間	0.05 ~ 0.5	雄／4	反復投与においてもラサギリン塩酸塩は MAO-B 選択的な阻害を示し、その効力は単回投与より強くなった。	4.2.1.1-1
In vivo 反復投与 MAO 阻害	SD ラット	po 21 日間	0.01 ~ 1	雄／6	反復投与においてもラサギリンメシル酸塩は MAO-B 選択的な阻害を示し、その効力は単回投与より強くなった。	4.2.1.1-8

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
In vivo 反復投与 MAO 阻害	SD ラット	po 21 日間	0.01 ~ 1	雄／3~5	反復投与においてもラサギリンメシル酸塩は MAO-B 選択的な阻害を示し、その効力は単回投与より強くなった。	4.2.1.1-5
In vivo 反復投与 MAO 阻害	SD ラット	po 14 又は 28 日間	0.1, 0.2, 0.44, 0.8	雄／6	反復投与においてもラサギリンメシル酸塩は MAO-B 阻害を示した。高用量では MAO-A も阻害した。	4.2.1.1-11
In vivo 反復投与 MAO 阻害	SD ラット	浸透圧ポンプで持続皮下投与 14 又は 28 日間	0.1, 0.2, 0.44, 0.8	雄／6	浸透圧ポンプで持続皮下投与においてもラサギリンメシル酸塩は脳、腸、肝臓の MAO-B を阻害した。高用量では MAO-A も阻害した。	4.2.1.1-11
In vivo 反復投与 MAO 阻害	マーモセット	sc 7 日間	0.01 ~ 1	不明／1	反復投与したラサギリンメシル酸塩はマーモセット脳において MAO-A に対し MAO-B を選択的に阻害した。	4.2.1.1-10
In vivo 反復投与 MAO 阻害	イヌ	po 13 週間	0.3 ~ 2.0	雌雄／1~6	ラサギリンメシル酸塩 0.3 mg/kg/日は選択的な MAO-B 阻害を示した。それより高い用量では MAO-A も阻害し選択性は弱まった。	4.2.1.1-9
In vivo 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性	ラット	po 7 日間	0.5	雄／5~7	ラサギリンメシル酸塩の 7 日間の反復投与から休薬後 3 日目、13 日目においても脳 MAO-A と脳 MAO-B は阻害されていた。	4.2.1.1-5
In vivo 反復投与後の MAO 阻害作用の回復性	マーモセット	sc 7 日間	10	不明／4	反復投与した高用量のラサギリンメシル酸塩はマーモセット脳において MAO-A と MAO-B を完全に阻害した。	4.2.1.1-10
MPTP 神経毒性に対する保護作用	C57BL マウス	ip	2.5	不明／8~10	ラサギリン塩酸塩はマウスにおいて MPTP 神経毒性を抑制した。	4.2.1.1-12
MPTP 神経毒性に対する保護作用	C57BL マウス	ip	0.1, 0.2, 0.5, 1, 2.5	不明／6~8	ラサギリン塩酸塩はマウスにおいて MPTP 神経毒性を抑制し、その作用はセレギリンより強かった。	4.2.1.1-13
MPTP 神経毒性に対する保護作用	C57BL マウス	未記載	5, 10	不明／6~8	ラサギリン塩酸塩はマウスにおいて MPTP 神経毒性を MPTP と同時投与では抑制したが 1 時間以降の投与では抑制しなかった。	4.2.1.1-14
MPTP 神経毒性に対する保護作用	マーモセット	sc 15 日間	10	雌雄／4	ラサギリンメシル酸塩はマーモセットにおいて MPTP 誘発神経毒性、及び行動異常を改善した。	4.2.1.1-15

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	SD ラット	ip 急性投与、ip 又は po 反復投与	0.1 ~ 10	雄／不明	急性投与：ラサギリン酒石酸塩は 10 mg/kg まで DA は変化させなかった。5 mg/kg 以上で中脳と海馬 5-HT、及び海馬 NA を増加させた。 反復投与：ラサギリンメシル酸塩は i.p.では 5 mg/kg まで DA を変化させなかった。p.o.では 2 mg/kg 以上で線条体 DA、及び海馬と中脳 5-HT を増加させた。NA は変化させなかった。	4.2.1.1-4
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	不明	po 3 週間	0.5, 5	不明／10	ラサギリンメシル酸塩 0.5 mg/g で DA の増加が見られたが、5 mg/kg では変化しなかった。	4.2.1.1-16
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	SD ラット	sc 21 日間	0.05, 0.1	雄／不明	マイクロダイアリシス法で、ラサギリンメシル酸塩反復投与はは basal 脳内 DA を増加し、KCl 刺激による DA 遊離を増強した。	4.2.1.1-17
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	SD ラット	po 急性投与、21 日間	0.1 ~ 10	雄／5~8	ラサギリンメシル酸塩は急性投与では 2 mg/kg,po まで、21 日間反復投与では 1 mg/kg,po まで、DA、5-HT、NA を変化させなかった。	4.2.1.1-18
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	SD ラット	sc 21 日間	0.05	雄／7	ラサギリンメシル酸塩反復投与により basal 脳内 DA は顕著に増加した。さらに KCl 刺激による DA 遊離を増強した	4.2.1.1-19
内因性アミン及びその代謝物の脳内濃度に対する作用	ラット	急性投与、sc 21 日間	0.05	不明	ラサギリンメシル酸塩は急性投与では basal 脳内 DA を変化させなかったが、3 週間の反復投与により顕著に増加させた。さらに KCl 刺激による DA 遊離を増強した。	4.2.1.1-20
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット、ICR マウス	全て ip 急性投与、14、21 日間	急性投与 ラット: 0.3 ~ 30 マウス:1,3 反復投与 ラット: 0.3/日	ラット 低酸素モデル 雄／~7 ハロペリドール投与　不明／不明 マウス雄／3~9	ラサギリン塩酸塩はマウス、ラットともにハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した。 ラサギリン塩酸塩は低酸素処理したラットに反復投与するとアンフェタミン誘発常同行動を増強した。 ラサギリン塩酸塩は低酸素処理したラットに反復投与すると α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。	4.2.1.1-21
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット、ICR マウス	ip	ラット: 2 ~ 7.5 マウス: 1.8 ~ 15	ラット雄／4~7 マウス雄／5~6	ラサギリンメシル酸塩はマウスにおいてにハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した。 ラサギリンメシル酸塩はラットにおいて α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。	4.2.1.1-22

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット、 ICR マウス	全て ip 急性投与、 14、21 日間	急性投与 ラット: 0.3 ~ 30 マウス: 1.8 ~ 15 反復投与 ラット: 0.5/日	ラット ハロペリドール投与　雄／4~7 アンフェタミン投与　雄／11~13 α-MpT 投与　雄／4~8、7~9 マウス雄／6	ラサギリン塩酸塩及びメシル酸塩はマウス、ラットともにハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した。 ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与するとアンフェタミン誘発常同行動を増強した。 ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与すると α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。	4.2.1.1-23
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット	po 最大 80 日間	0.5/日	雄／6~10	ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与するとアンフェタミン誘発常同行動を増強した。 ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与すると α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。	4.2.1.1-24
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット、系統不明なラット	飲水又は母乳を介した経口	0.5/日	雌雄／3~10	ラサギリン塩酸塩は正常及び無酸素処置新生仔ラットにおいてアンフェタミン常同行動を増強した。 ラサギリン塩酸塩は正常及び低酸素処置老齢ラットにおいてアンフェタミン常同行動を増強した。 ラサギリン塩酸塩は正常及び無酸素処置新生仔ラットにおいて α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。 ラサギリン塩酸塩は正常及び低酸素処置老齢ラットにおいて α-MpT 誘発運動量低下を抑制した。	4.2.1.1-25
ドパミン関連機能障害モデルにおける作用	Wistar ラット	飲水又は母乳を介した経口	0.5/日	雄／16~18	ラサギリンメシル酸塩は無酸素処置新生仔ラットにおける運動量の増加を改善した。	4.2.1.1-26

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	Wistar ラット	po 13~65 日間	0.5/日	雄／7~13	ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与すると低下した受動回避行動、能動回避行動を改善した。 ラサギリンメシル酸塩は低酸素処理したラットに反復投与した際、水迷路参照記憶、作業記憶に影響を与えなかった。	4.2.1.1-24
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	Wistar ラット、系統不明なラット	飲水又は母乳を介した経口	0.5, 1/日	雌雄／3~29	ラサギリン塩酸塩は正常新生仔ラットの自発運動量を増加させたが、無酸素処置新生仔ラットにおいて増加した運動量をさらに増加させることはなかった。 ラサギリン塩酸塩は正常及び無酸素処置新生仔ラットにおける受動回避行動を改善する傾向を示したが、能動回避行動は悪化した。 ラサギリン塩酸塩は低酸素処理した老齢ラットの受動回避行動には影響しなかったが、能動回避行動を改善した。	4.2.1.1-25
無酸素及び低酸素誘発記憶学習障害に対する作用	Wistar ラット	飲水又は母乳を介した経口	0.5/日	雄／不明	ラサギリンメシル酸塩は無酸素処置新生仔ラットにおいて受動回避行動、水迷路での空間記憶を改善した。さらに脳 ChAT 活性の低下も改善した。	4.2.1.1-26

2.6.3.3 副次的薬理試験

評価対象となる組織	動物種/系統	試験	濃度（nmol/L）	特記すべき所見	記載個所
In vitro 神経保護作用	ラット脳初代培養神経細胞	*In vitro*	0.0001~1,000,000	ラサギリンメシル酸塩はグルタミン酸誘発海馬神経細胞死を抑制した。	4.2.1.2-1
In vitro 神経保護作用	ラット脳初代培養神経細胞	*In vitro*	100、100,000	ラサギリンメシル酸塩はドパミン神経細胞数を顕著に増加させたが、GABA 神経細胞、アセチルコリン神経細胞も増加させた。	4.2.1.2-2
In vitro 神経保護作用	ラット脳初代培養神経細胞	*In vitro*	100, 1,000, 10,000	ラサギリンメシル酸塩は低酸素誘発神経毒性を抑制した。	4.2.1.2-3
In vitro 神経保護作用	初代培養経細胞、細胞株	*In vitro*		ラサギリンの *in vitro* 神経保護活性：エビデンスの要約及び推定作用機序に関する総説	4.2.1.2-4
他の受容体酵素等に対する作用	ラット線条体	*In vitro*	1,000 ~ 1,000,000	D1, D2 受容体に対し顕著な結合は認められなかった。	4.2.1.1-4
他の受容体酵素等に対する作用	ヒト、ラット、マウス、ウシ、モルモット、ブタ、ウサギ、ハムスター等の組織、細胞	*In vitro*	10,000, 100,000	アドレナリン α2B 及びイミダゾリン I2 との結合試験を除き、ラサギリンメシル酸塩による有意な反応（生化学アッセイで阻害率 50%以上）はみられなかった。	4.2.1.2-10

評価対象となる系	種／系統	投与方法	用量（mg/kg）	性／例数	特記すべき所見	記載個所
In vivo 神経保護作用	Wistar ラット	ip 又は sc	0.1, 0.3, 0.5, 1, 3/shot	雄／4~33	中大脳動脈脳梗塞ラットにおいてラサギリンメシル酸塩は組織学的、行動学的に神経保護作用を示した。	4.2.1.2-5
In vivo 神経保護作用	Wistar ラット	ip, iv 又は po	0.5, 1, 3/shot	雄	中大脳動脈脳梗塞ラットにおいてラサギリンメシル酸塩は組織学的、行動学的に神経保護作用を示した。	4.2.1.2-6
In vivo 神経保護作用	SP-SHR ラット	po（経飲水）	3/日	雄／26	ラサギリンメシル酸塩投与ラットでは、生存率が上昇し、脳卒中の発症頻度と重症度（神経学的スコアで評価）が低下した。脳及び腎臓の組織分析で、薬剤投与群で組織病理学的重症度の低下が認められた。	4.2.1.2-7
In vivo 神経保護作用	SD ラット	ip	0.5	雄／8, 14	ラサギリンメシル酸塩は視神経軸索傷害ラットにおいて視神経細胞の保護作用を示した。	4.2.1.2-8
In vivo 神経保護作用	ラット、マウス	po, po（経飲水）, ip, iv 又は sc			ラサギリンメシル酸塩の *in vivo* 神経保護活性のエビデンスの総説	4.2.1.2-9

2.6.3.4 安全性薬理試験

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量[a] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系（血圧及び心拍数パラメータ。麻酔ネコの大腿動脈から挿入したカニューレを通して測定。）	雑種ネコ	静脈内/単回	ラサギリン塩酸塩: 0.01, 0.03, 1 TVP-102: 0.01, 0.03, 0.1, 1	1～2 例、雌雄	ラサギリン塩酸塩及びその(S)-光学異性体（TVP-102）は基礎平均動脈圧及び心拍数に影響を与えなかった。	非適用	4.2.1.3-6
心血管系（血圧パラメータ。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）	自然発症高血圧ラット（SHR）及び正常血圧の対照 WKY ラット	強制経口/単回	1, 2, 5, 10, 20	1～2 例	ラサギリン塩酸塩を投与した WKY ラット及び SH ラットで平均動脈圧の低下が認められた[§]。WKY ラットではラサギリン塩酸塩による心拍数の低下傾向もみられた。TVP-102 は検討した両系統のラットで平均動脈圧及び心拍数のいずれにも影響を与えなかった。	非適用	4.2.1.3-9
心血管系（血圧パラメータ。薬剤投与前及び投与中にテールカフを用いて間接測定。最終投与後大腿動脈から挿入したカニューレを通して直接測定。）	SH ラット	強制経口/14 日間反復	ラサギリン塩酸塩: 2, 5 TVP-102: 2	6～11 例	直接測定又は間接測定的を問わずラサギリン塩酸塩 2 mg/kg は心血管系パラメータに影響を与えなかった。高用量のラサギリン塩酸塩（5 mg/kg）では、4、7 及び 11 日目に、間接測定で収縮期血圧及び心拍数が有意に低下した。15 日目のカニューレを介した直接測定では、収縮期血圧、平均動脈圧及び心拍数に影響はみられなかった。高用量群では、運動亢進の徴候がみられ、対照群と比較して体重は有意に少なかったことから、毒性作用が示唆された。TVP-102 は収縮期血圧及び心拍数に影響を与えなかった。	非適用	4.2.1.3-10

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量[a] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系	脊髄破壊ラット	静脈内/単回	ラサギリン塩酸塩: 1, 5, 10 セレギリン: 5, 10	4～7 例	ラサギリン塩酸塩は、最大用量で血圧のわずかな上昇（5 mmHg）がみられたことを除き、心拍数及び血圧に影響を与えなかった。一方、セレギリンでは 5 及び 10 mg/kg の静脈内投与で、血圧及び心拍数は有意に上昇した。	非適用	4.2.1.3-5
心血管系（収縮期血圧。覚醒ラットを軽く拘束しテールカフを用いて尾動脈で間接測定。）	Sprague-Dawley DOCA－高血圧ラット	腹腔内/反復 8～10 日	ラサギリン塩酸塩及び TVP-102: 0.1, 1, 5 セレギリン: 1	雄	ラサギリン塩酸塩、TVP-102 又はセレギリンを投与したラットで、血圧の有意な変化はみられなかった。	非適用	4.2.1.3-4
心血管系（血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）	Wistar ラット	強制経口/単回	20（2 例）40（1 例）	1～2 例、雄	呼吸器感染症の徴候を示していたラット 1 例でラサギリンメシル酸塩 20 mg/kg の投与により平均動脈圧の低下と心拍数の上昇が認められたが、20 mg/kg を投与した別のラットでは変化はみられなかった。ラサギリンメシル酸塩を高用量の 40 mg/kg で投与したラット 1 例で、一過性の平均動脈圧及び心拍数の低下がみられた。	非適用	4.2.1.3-11

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量[a] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系（血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）	Wistar ラット	静脈内/単回	1（1 例） 5（6 例）生理食塩水（6 例）	1 例又は 6 例、雄	ラサギリンメシル酸塩（5 mg/kg）投与後、平均動脈圧がベースラインと比較して 17%低下した。平均動脈圧は対照群よりラサギリンメシル酸塩投与例の方が有意に低かったが、この低下は一過性で持続時間は 15 分間に過ぎなかった。心拍数はベースライン値と比較して約 12%低下した。この作用は遅発性で投与約 4.5 時間後に最大となった。ラサギリンメシル酸塩投与ラットの心拍数は 10.5 時間以降に対照ラットと同等になった。	非適用	4.2.1.3-2, 4.2.1.3-12
心血管系（血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。）	Wistar ラット	静脈内/単回	TVP-1012: 1（5 例）, 5（7 例）; TVP-136 及び TVP-137: 5（それぞれ 6 例）；生理食塩水（13 例）	5～12 例、雄	ラサギリンメシル酸塩は平均動脈圧に影響を与えなかった。心拍数は対照群の値と比較して約 19%減少した。この作用は遅発性で投与約 3.5 時間後に最大になった。ラサギリンメシル酸塩投与ラットの心拍数は 10.5 時間後までに正常値に回復した。TVP-136 は平均動脈圧及び心拍数に影響を与えなかった。	非適用	4.2.1.3-3
中枢神経系、行動（Irwin 試験）	Wistar ラット	強制経口/単回	0.12, 0.5, 2	6 例、雄	ラサギリンメシル酸塩は各動物の行動又は一般状態に影響を与えなかった。	適用	4.2.1.3-8

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量[a] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系（非拘束覚醒イヌのテレメトリー試験）	ビーグル犬	経口（カプセル）/単回	3	4 例（雄 2 例+雌 2 例）	ラサギリンメシル酸塩を投与したイヌで、動脈圧、心拍数、心電図の各波の間隔（PR、QRS、QT、QTcB、QTcF）及び心電図波形に明らかな変化はみられなかった。	適用	4.2.1.3-1
ラサギリンがマウスの無処置の自発運動及びコカイン誘発性自発運動に与える影響の評価	マウス	腹腔内/単回	3, 10, 30, 100 mg/kg	8 例、雄	ラサギリンメシル酸塩はマウスの自発運動を抑制した[ID_{50} (dose producing 1/2 maximal depressant activity, where maximal depression =0 counts/30 min) は 20.0 mg/kg]. ラサギリンメシル酸塩は 20 mg/kg のコカインで誘発された自発運動を減弱した[AD_{50} (dose attenuating cocaine-induced stimulation by 50%) は 56.0 mg/kg]	非適用	4.2.1.3-13
心血管系（hERG 電流阻害）	hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞	*In vitro*: 灌流/15 分	1 μg/mL	4（細胞数）	ラサギリンメシル酸塩は 1 μg/mL の濃度で hERG 電流の阻害は認められなかった。	適用	4.2.1.3-7

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法及び投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系	ラット	各 MAO 阻害薬を急性強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 0.5 時間以上の間隔を空けて累積投与。 レボドパ各投与の前後に平均血圧及び心拍数を記録。	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用、カルビドパ非併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.2、1、5 mg/kg）をセレギリン（1 又は 5 mg/kg）又はクロルジリン（2 mg/kg）と比較。	6～8 例、雄	ラサギリンメシル酸塩（0.2 及び 1 mg/kg）又はセレギリンを投与したラットではレボドパによる昇圧反応はみられなかった。 ラサギリンメシル酸塩 5 mg/kg 群では最大用量のレボドパで昇圧反応がみられた。クロルジリンを投与したラットでは、最大用量から 2 用量のレボドパで昇圧反応がみられた。セレギリン（5 mg/kg）では最大用量のレボドパでわずかな頻脈反応がみられた。ラサギリンメシル酸塩では 1 mg/kg で安静時心拍数が低下し、最大用量のレボドパで頻脈反応増強の徴候がみられた。	非適用	4.2.1.4-1
心血管系	ラット	各 MAO 阻害薬を 21 日間反復強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 0.5 時間以上の間隔を空けて累積投与。	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用及びカルビドパ非併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.1 又は 0.5 mg/kg/日）とセレギリン（0.5 又は 1 mg/kg/日）とを比較。	6～8 例、雄	ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを投与した動物でレボドパによる昇圧反応はみられなかった。 心拍数に投薬に起因する有意な変化はみられなかった。	非適用	4.2.1.4-2
心血管系	ラット	各 MAO 阻害薬を 15 日間反復強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。レボドパは 1 時間以上の間隔を空けて累積投与。 レボドパ各投与の前後に平均血圧及び心拍数を記録。	レボドパ（50、100、150 mg/kg）併用及びカルビドパ非併用下*で、ラサギリンメシル酸塩（0.5 又は 1 mg/kg/日）とセレギリン（2.5 mg/kg/日）とを比較。	8～11、雄	各 MAO 阻害薬を投与しても、平均血圧及び心拍数に影響はみられなかった。 ラサギリンメシル酸塩 0.5 mg/kg/日又はセレギリン 2.5 mg/kg/日を前投与しても、レボドパ累積投与後の平均血圧及び心拍数は変化しなかった。ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg/日を前投与すると、レボドパ累積投与後の平均血圧が上昇した。	非適用	4.2.1.4-3

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法及び投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系	ラット	ラサギリンメシル酸塩を 15 日間反復強制経口投与。15 日目に、カルビドパを急性強制経口投与した後、レボドパを急性経口投与。 カルビドパ+レボドパの投与前後で平均血圧及び心拍数を測定。	ラサギリンメシル酸塩（1 又は 2 mg/kg/日）、レボドパ（50 mg/kg）及びカルビドパ（12.5 又は 25 mg/kg）	5～9 例、雄	ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg 群でみられたレボドパ投与後の昇圧反応はカルビドパを投与すると抑制された。心拍数にラサギリンメシル酸塩（1 mg/kg）に関連する重大な影響はなかった。ラサギリンメシル酸塩 2 mg/kg 群で顕著な中枢症状がみられたため、心血管系測定値の解釈について結論を出すことはできなかった。	非適用	4.2.1.4-4
心血管系	ラット	レボドパを急性静脈内投与した後、ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンを単回静脈内投与。 ラサギリンメシル酸塩投与の 3～4 時間後にカルビドパを腹腔内投与し、その後レボドパ 2 mg/kg を投与。 レボドパ投与前及び各 MAO 阻害薬静脈内投与の 60、90、120、180 分後に、平均血圧を記録。	レボドパ（1 及び 2 mg/kg）併用下で、ラサギリンメシル酸塩（2、5、10 mg/kg）とセレギリン（2、5、10 mg/kg）とを比較。 ラサギリンメシル酸塩投与ラットでカルビドパ 2 mg/kg（累積用量最大 4 mg/kg）の検討を実施。	5～7 例	ラサギリンメシル酸塩又はセレギリンの投与後にレボドパを投与すると昇圧反応が誘発された。カルビドパを投与するとレボドパによる昇圧反応が用量依存的に抑制された。	非適用	4.2.1.4-5
心血管系	ラット	脊髄破壊ラットに 2 用量でレボドパを急性静脈内投与したときのベースラインの反応値を確認。各 MAO 阻害薬を急性静脈内投与し、その 30 分後にベースライン確認時と同じ 2 用量のレボドパを投与。 各 MAO 阻害薬の投与前後で、レボドパに対する血圧の反応を記録。	レボドパ（200 及び 500 μg/kg）併用あり、カルビドパ併用なしで、ラサギリンメシル酸塩（0.5 及び 5 mg/kg）をセレギリン（1 及び 5 mg/kg）又はクロルジリン（2 mg/kg）と比較。	5～7 例（脊髄破壊ラット）	レボドパによる昇圧反応は、ラサギリンメシル酸塩（0.5 又は 5 mg/kg）投与後は対照動物とほぼ同様であったが、セレギリン（5 mg/kg）投与後は有意な高値を示した。	非適用	4.2.1.1-16

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法及び投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系	ラット	各 MAO 阻害薬は 1 日 1 回、レボドパ/カルビドパは 1 日 2 回、8 日間強制経口投与。 投与 8 日目にレボドパ/カルビドパ投与の前後で、各 MAO 阻害薬投与後の血圧及び心拍数を記録。試験終了時にラットを屠殺し、脳内 MAO 阻害率を定量。	レボドパ（50+50 mg/kg/日）及びカルビドパ（12.5+12.5 mg/kg/日）併用下で、ラサギリンメシル酸塩（0.2 又は 1 mg/kg/日）とセレギリン（1 又は 5 mg/kg）とを比較。	10～14 例、雄	血圧は、レボドパ/カルビドパのみを投与した対照群を含めすべての群で、レボドパ/カルビドパ投与後に低下した。セレギリン 5 mg/kg 群でみられた血圧低下と対照群でみられた血圧低下との間に統計的有意差が認められた。 心拍数は、ラサギリンメシル酸塩 0.2mg/kg を除くすべての群で、レボドパ/カルビドパ投与後に上昇した。ラサギリンメシル酸塩 1 mg/kg 群でみられた心拍数上昇と対照群でみられた心拍数上昇との間に統計的有意差が認められた。 低用量か高用量かを問わずラサギリンメシル酸塩及びセレギリンの投与後の脳内 MAO-B 阻害率は 90%を上回った。一方、脳内 MAO-A 阻害率は、ラサギリンメシル酸塩では低用量及び高用量でそれぞれ 51 及び 67%であったのに対し、セレギリンでは 5 mg/kg で 26%と低かった。	非適用	4.2.1.4-6
泌尿器系（覚醒ラットの尿 pH、尿量及び飲水量が主要評価項目）	ラット	経口投与/10 日間	ラサギリンメシル酸塩：3 mg/kg カルビドパ：20 mg/kg レボドパ：80 mg/kg	雄 4 例	カルビドパ及びレボドパの投与で尿量及び飲水量の増加がみられたが、ラサギリンメシル酸塩の併用で変化しなかった。なお、三剤の併用は最大耐量を超えており、本試験で死亡例が 1 例認められた。	適用	4.2.1.4-7
心血管系（血圧。覚醒ラットの頚静脈留置カテーテルを通して測定。）	ラット	腹腔内投与/単回 [ラサギリン塩酸塩（TVP-101）セレギリン, クロルジリン], 静脈内投与/単回（チラミン）	ラサギリン塩酸塩、セレギリン：1、5 mg/kg クロルジリン：2 mg/kg チラミン塩酸塩：50, 100 μg	2～12 例	ラサギリン塩酸塩又はセレギリンを 1 mg/kg で単回投与したとき、チラミン塩酸塩による昇圧反応の有意な増強はみられなかった。ラサギリン塩酸塩を 5 mg/kg で投与したとき、同用量のセレギリンとほぼ同等で、クロルジリンより弱い、チラミン塩酸塩による昇圧反応の有意な増強がみられた。	非適用	4.2.1.1-1

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法及び投与期間	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	添付資料番号
心血管系（血圧。覚醒ラットの頚静脈留置カテーテルを通して測定。）	ラット	強制経口/単回	ラサギリン塩酸塩：5、10 mg/kg セレギリン：10 mg/kg クロルジリン：5 mg/kg チラミン：5、10、20 mg/kg	4～7 例、雄	チラミンによる昇圧反応は、ラサギリン塩酸塩 5 mg/kg では有意な増強はみられなかったが、ラサギリン塩酸塩 10 mg/kg では増強がみられた。チラミンによる昇圧反応の増強はクロルジリンでもみられたが、セレギリンではみられなかった。心拍数を測定した一部のラットでは、セレギリンによる心拍数の増加がみられた。	非適用	4.2.1.3-5
心血管系（血圧及び心拍数。覚醒ラットの尾動脈留置カテーテルを通して測定。） MAO 阻害	SD ラット	強制経口/21 日間反復（ラサギリン塩酸塩） 強制経口/単回（チラミン）	ラサギリン塩酸塩：0.1、0.5 mg/kg チラミン：5～20 mg/kg	3～5 例、雄	いずれの用量でも、ラサギリン塩酸塩を反復投与したラットで、チラミンによる昇圧反応の有意な増強は認められなかった。 ラサギリン塩酸塩 0.1 mg/kg 投与後の MAO-B 阻害率は 80%、MAO-A 阻害率は 20%であった。ラサギリン塩酸塩を高用量（0.5 mg/kg）で投与したときの MAO-B 及び MAO-A の阻害率はそれぞれ 90%及び 50%であった。		