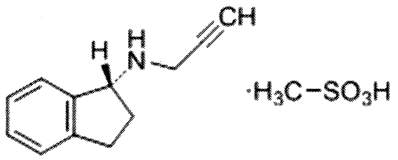
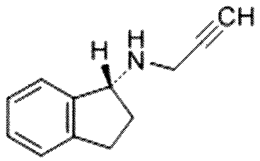
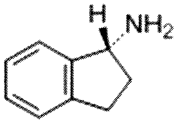
# 目次

略号一覧表 ..... 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 ..... 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観 ..... 5
2.7.1.1.3 食事の影響の概観 ..... 5
2.7.1.1.4 絶対的バイオアベイラビリティの概観 ..... 5
2.7.1.1.5 分析法及びバリデーション ..... 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 10
2.7.1.2.1 製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠間の溶出試験 ..... 10
2.7.1.2.2 0.5 mg 錠と 2 mg 錠間の溶出試験 ..... 11
2.7.1.2.3 製剤 DW 1 mg 錠と 0.5 mg 錠間の溶出試験 ..... 13
2.7.1.2.4 食事の影響試験に用いた 2 mg 錠と生物学的同等性を検討するために[redacted]
[redacted]2 mg 錠間の溶出試験 ..... 14
2.7.1.2.5 生物学的同等性試験／海外（TVP-1012/427 試験） ..... 15
2.7.1.2.6 食事の影響試験／海外（TVP-1012/421 試験） ..... 16
2.7.1.2.7 バイオアベイラビリティ試験／海外（TVP-1012/423 試験） ..... 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 17

## 略号一覧表

| 略号 | 一般名（略称） | 化学構造式 | 由来 |
|---|---|---|---|
| TVP-1012 | Rasagiline Mesylate<br>ラサギリンメシル酸塩<br>（JAN） |  | 原薬 |
| ラサギリン | Rasagiline<br>ラサギリン |  | フリー体 |
| 1-アミノインダン | - |  | 代謝物 |

## 略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| $AUC_{\infty}$ | 0 時間から無限大時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{last}$ | 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| CI | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | 最高血中濃度（実測値） |
| LS means | 調整済み平均値 |
| SD | 標準偏差 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |

# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

主な臨床試験で用いた製剤の処方を表 2.7.1.1-1、一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。

臨床試験に用いた 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠の処方はいずれも 1 種類である。1 mg 錠については、II（以下、製剤 II 1 mg 錠）及び DW（以下、製剤 DW 1 mg 錠）の 2 つの処方があり、同じ添加剤が使用されており、製剤 DW 1 mg 錠は製剤 II 1 mg 錠の[redacted]である。

申請製剤は、0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠であり、両者は[redacted]の製剤である。

**表 2.7.1.1-1　主な臨床試験で用いた製剤の処方**

| 成分名 | 1 錠中の配合量 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0.5 mg 錠 [1),2)] | 製剤 II 1 mg 錠 [1)] | 製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)] | 2 mg 錠 [1)] |
| TVP-1012 | 0.78<br>(0.5) [1)] | 1.56<br>(1.0) [1)] | 1.56<br>(1.0) [1)] | 3.12<br>(2.0) [1)] |
| D-マンニトール | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 軽質無水ケイ酸 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| トウモロコシデンプン | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 部分アルファー化デンプン | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ステアリン酸 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| タルク | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 計 | 105.0 | [redacted] | 210.0 | [redacted] |

単位は mg

[1)] ラサギリンとしての含有量

[2)] 申請製剤

**表 2.7.1.1-2　主な臨床試験で用いた製剤の一覧**

| 試験名<br>添付資料番号/試験要約箇所 | 試験期間 | 0.5 mg 錠 [1),2)] | 製剤 II 1 mg 錠 [1)] | 製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)] | 2 mg 錠 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|
| TVP-1012/421 (海外)<br>食事の影響試験<br>5.3.1.1-1/2.7.6.1 | [redacted]年[redacted]月<br>～[redacted]年[redacted]月 | - | - | - | ○ |
| TVP-1012/133 (海外)<br>第 3 相検証試験 (併用療法、ブリッジング対象試験)<br>5.3.5.1-4/2.7.6.19 | [redacted]年[redacted]月<br>～[redacted]年[redacted]月 | ○ | ○ | - | - |
| TVP-1012/122 (海外)<br>第 3 相検証試験 (併用療法)<br>5.3.5.1-5/2.7.6.20 | [redacted]年[redacted]月<br>～[redacted]年[redacted]月 | - | ○ | - | - |
| TVP-1012/427 (海外)<br>生物学的同等性試験<br>5.3.1.2-1/2.7.6.3 | [redacted]年[redacted]月<br>～[redacted]年[redacted]月 | - | ○ | ○ | - |
| TVP-1012-PK-10002 (海外)<br>薬物動態に及ぼす人種の影響の検討<br>5.3.3.1-1/2.7.6.4 | [redacted]年[redacted]月<br>～[redacted]年[redacted]月 | ○ | - | ○ | - |

-：該当せず

[1)] ラサギリンとしての含有量

[2)] 申請製剤

表 2.7.1.1-2　主な臨床試験で用いた製剤の一覧（続き）

| 試験名<br>添付資料番号/試験要約箇所 | 試験期間 | 0.5 mg 錠 [1),2)] | 製剤 II 1 mg 錠 [1)] | 製剤 DW 1 mg 錠 [1),2)] | 2 mg 錠 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|
| TVP-1012/CCT-001 (国内)<br>第 3 相検証試験 (単独療法)<br>5.3.5.1-6/2.7.6.21 | [redacted]年[redacted]月～<br>[redacted]年[redacted]月 | - | - | ○ | - |
| TVP-1012/CCT-002 (国内)<br>第 2/3 相検証試験 (併用療法、ブリッジング試験)<br>5.3.5.1-3/2.7.6.18 | [redacted]年[redacted]月～<br>[redacted]年[redacted]月 | ○ | - | ○ | - |

-：該当せず
[1)] ラサギリンとしての含有量
[2)] 申請製剤

### 2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観

開発段階における含量が異なる製剤間の生物学的同等性について、申請製剤である 0.5 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の生物学的同等性、並びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて、処方変更水準が[redacted]水準であることから溶出試験により検討した。ただし、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠は現在[redacted]ことから、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠を用いた溶出試験を新たに実施することは困難なため、同一処方、[redacted]2 mg 錠を用いて 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠との溶出試験を実施し、生物学的同等性を検討するとともに、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠の過去の溶出成績と[redacted]2 mg 錠の溶出成績を比較し、類似性を検討した。また、申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠及び 0.5 mg 錠の生物学的同等性は、処方変更水準が[redacted]水準であるが、[redacted]となる[redacted]水準での溶出試験により検討した。

開発段階における処方が異なる製剤間の生物学的同等性について、申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と海外で実施した臨床試験（TVP-1012/133 試験及び TVP-1012/122 試験）で使用された製剤 II 1 mg 錠の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、生物学的同等性ガイドライン）に準じて、ヒト生物学的同等性試験（TVP-1012/427 試験）により検討した。

### 2.7.1.1.3 食事の影響の概観

外国人健康成人を対象として、2 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（TVP-1012/421 試験）により検討した。

### 2.7.1.1.4 絶対的バイオアベイラビリティの概観

外国人健康成人を対象として、製剤 II 1 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（TVP-1012/423 試験）により検討した。

### 2.7.1.1.5 分析法及びバリデーション

#### 2.7.1.1.5.1 溶出率に関する分析

**（1）含量が異なる製剤間の生物学的同等性に関する溶出試験**

**：添付資料番号 5.3.1.2-2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13（評価）**

試験方法

本品 1 個をとり、溶出試験液 900 mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始[redacted]分、[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分後に溶出液[redacted]mL をとり、孔径[redacted]μm のフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に TVP-1012 標準物質約[redacted]mg（$W_S$ mg）を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に[redacted]mL とする。この液[redacted]mL を正確に量り、移動相を加えて正確に[redacted]mL とする。この液[redacted]mL を正確に量り、試験液を加えて正確に[redacted]mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液[redacted]μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のラサギリンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を測定し、次式により表示量に対する溶出率を算出する。

表示量に対するラサギリンの溶出率 (%)=[redacted]

$C_n$：n 回目の試料溶液濃度 (mg/mL)=[redacted]

$L$：TVP-1012 の表示量 (mg)（0.5 mg 錠: 0.5、1 mg 錠: 1、2 mg 錠: 2）（ラサギリン換算）

$C_S$：TVP-1012 標準物質の含量 (%)

試験条件

検出器：　紫外吸光光度計（測定波長:[redacted]nm）

カラム：　内径[redacted]mm、長さ[redacted]cm のステンレス管に[redacted]μm の液体クロマトグラフィー用[redacted]を充てんする。

カラム温度：[redacted]℃ 付近の一定温度

移動相：　[redacted]

流量：　[redacted]mL/min

システム適合性

システムの性能：　標準溶液[redacted]μL につき、上記の条件で操作するとき、ラサギリンの保持時間及びシンメトリー係数は、それぞれ[redacted]分、[redacted]以下である。

システムの再現性：標準溶液[redacted]μL につき、上記の条件で試験を[redacted]回繰り返すとき、ラサギリンのピーク面積の相対標準偏差は[redacted]%以下である。

また、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 7 年 7 月 20 日、薬審第 755 号、平成 9 年 10 月 28 日、医薬審第 338 号一部改正）を参考にバリデーションを実施し、特

異性、直線性、真度、併行精度において、使用した分析方法が妥当であることを確認した（添付資料番号：5.3.1.2-14~25）。

**（2）食事の影響試験に用いた 2 mg 錠と生物学的同等性を検討する溶出試験で用いた 2 mg 錠の比較に関する溶出試験**

**：添付資料番号 5.3.1.2-26（評価）**

試験方法

本品 1 個をとり、溶出試験液 500 mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験開始[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分後に溶出液[redacted]mL をとり、フィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に TVP-1012 標準物質約[redacted]mg ($W_S$ mg)を精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に[redacted]mL とする。この液[redacted]mL を正確に量り、試験液を加えて正確に[redacted]mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液[redacted]μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液のラサギリンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を自動積分法より測定し、次式により表示量に対する溶出率を算出する。

表示量に対するラサギリンの溶出率 (%)=[redacted]

$C_n$：n 回目の試料溶液濃度 (mg/mL)=[redacted]

$v$：試料溶液採取量 (mL)

$L$：TVP-1012 の表示量 (mg)（2 mg 錠: 2）（ラサギリン換算）

$C_S$：TVP-1012 標準物質の含量 (%)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：[redacted]nm）

カラム：内径[redacted]mm、長さ[redacted]cm のステンレス管に[redacted]μm の液体クロマトグラフィー用[redacted]を充てんする。

移動相：[redacted]

流量：[redacted]mL/min

システム適合性

システムの性能：標準溶液[redacted]μL につき、上記の条件で操作するとき、ラサギリンの保持時間は約[redacted]分である。

また、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 7 年 7 月 20 日、薬審第 755 号、平成 9 年 10 月 28 日、医薬審第 338 号一部改正）を参考にバリデーションを実施し、特

異性、直線性、真度、併行精度において、使用した分析方法が妥当であることを確認した（添付資料番号：5.3.1.2-27）。

### 2.7.1.1.5.2 生体試料に関する分析

生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-3 に示した。

ヒト血漿中のラサギリン及び 1-アミノインダン濃度は、TVP-1012/133 試験では[redacted]（[redacted]、米国）、TVP-1012/427 試験及び TQT-TVP1012-121 試験では[redacted]（フランス）並びに TVP-1012-PK-10002 試験では[redacted]（ハンガリー）において測定した。[redacted]及び[redacted]でバリデートされた測定法では、血漿試料を液液抽出後に誘導体化処理し、ガスクロマトグラフィー質量分析計（GC/MS）を用いて選択イオンモニタリング（SIM）法により測定した。[redacted]でバリデートされた測定法は、過塩素酸で除蛋白処理した血漿試料上清を液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて測定した。いずれの測定法も内標準物質として $^{13}C_3$-ラサギリン及び $^{13}C_3$-1-アミノインダンを用いた内部標準法により定量した。

真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果からいずれの測定法も信頼性のある方法と判断した。各測定対象化合物の保存安定性試験（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の結果は、臨床試験において血漿を分析するまでの期間の安定性を保証する結果であった。

**表 2.7.1.1-3　生体試料分析法に関する要約**

| 臨床試験 | 測定施設 | 試料 | 測定対象化合物 | 定量下限 (ng/mL) | バリデーション結果 | | | | バリデーション報告書 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 真度 (%) | | 精度 (%) | | |
| | | | | | 日内 | 日間 | 日内 | 日間 | |
| TVP-1012/133 | [redacted] | 血漿 | ラサギリン | 0.25 | 93.6～104.0 | 94.0～101.5 | ≤4.6 | ≤12.6 | 5.3.2.3-2<br>5.3.4.2-1 |
| | | | 1-アミノインダン | 0.25 | 101.7～105.6 | 100.4～101.5 | ≤10.2 | ≤13.0 | 5.3.5.1-4<br>5.3.5.1-7 |
| TVP-1012/427、TQT-TVP1012-121 | [redacted] | 血漿 | ラサギリン | 0.25 | 84.5～113.0 | 96.0～105.0 | ≤8.6 | ≤16.0 | 5.3.2.3-3<br>5.3.3.3-1 |
| | | | 1-アミノインダン | 0.5 | 98.8～113.0 | 95.6～104.6 | ≤7.5 | ≤9.6 | 5.3.3.3-2<br>5.3.3.4-1<br>5.3.4.1-2<br>5.3.5.1-1 |
| TVP-1012-PK-10002 | [redacted] | 血漿 | ラサギリン | 0.015 | 85.0～104.7 | 86.7～99.8 | ≤5.6 | ≤5.5 | 5.3.2.3-4 |
| | | | 1-アミノインダン | 0.125 | 86.1～106.5 | 89.4～102.5 | ≤5.1 | ≤4.6 | |

1) [redacted]
2) [redacted]

(1) [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.3-2（評価）、5.3.4.2-1（参考）、5.3.5.1-4（評価）、5.3.5.1-7（参考）**

[redacted]において、GC/MS を用いたヒト血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの測定法のバリデーションを実施し、TVP-1012/133 試験の試料を測定した。

ヒト血漿中のラサギリン、1-アミノインダン及び $^{13}C_3$ で標識された内標準物質（$^{13}C_3$-ラサギリン、$^{13}C_3$-1-アミノインダン）は、塩基性条件下でトルエンにより抽出した。さらに酸性条件下での逆抽出後、塩基性条件下でトルエンへの再抽出を行い、トルエン抽出物を 3,5-Bis-(trifluoromethyl)benzoyl chloride により誘導体化した。固相カートリッジで精製後、窒素乾固した試料をトルエンに再溶解した後、GC/MS 分析を行った。抽出物は分析に使用するまで-20°C で保存した。

メタンを試薬ガスとした負イオン化学イオン化法によるキャピラリーGC/MS を用いて測定した。測定にはヘパリンを抗凝固剤とする血漿試料 0.5 mL を用い、ラサギリン及び 1-アミノインダンの検量線範囲は、0.25～25.0 ng/mL であった。血漿試料は分析に使用するまで-20°C で保存した。

(2) [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.3-3（評価）、5.3.3.3-1（参考）、5.3.3.3-2（参考）、5.3.3.4-1（参考）5.3.4.1-2（参考）、5.3.5.1-1（参考）**

[redacted]において、GC/MS を用いたヒト血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの測定法のバリデーションを実施し [redacted]、TVP-1012/427 試験及び TQT-TVP1012-121 試験の試料を測定した。ヒト血漿試料は塩基性条件下での液液抽出、酸性条件下での逆抽出及び塩基性条件化での再抽出後、pentafluorobenzoyl chloride を用いて誘導体化し、GC/MS に供した。

$^{13}C_3$ 標識体を内標準物質として用い、ラサギリン及び 1-アミノインダンの検量線範囲は、それぞれ 0.25～10 ng/mL 及び 0.5～10 ng/mL であった。

(3) [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.3-4（評価）**

[redacted]において、LC/MS を用いたヒト血漿中ラサギリン及び 1-アミノインダンの測定法のバリデーションを実施し、TVP-1012-PK-10002 試験の試料を測定した。

ヒト血漿試料に過塩素酸を添加し遠心分離した上清を、オンライン固相抽出を装備した LC/MS に供した。$^{13}C_3$ 標識体を内標準物質として用い、ラサギリン及び 1-アミノインダンの検量線範囲は、それぞれ 0.015～10 ng/mL 及び 0.125～10 ng/mL であった。

## 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.1.2.1 製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠間の溶出試験

**：添付資料番号 5.3.1.2-28（評価）**

製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠は、2 mg 錠を標準製剤、製剤 DW1 mg 錠を試験製剤としたとき、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）における処方変更水準が[redacted]水準であった。したがって、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、溶出試験による製剤 DW 1 mg 錠及び 2 mg 錠間の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-1 に示した。

**表 2.7.1.2-1　溶出試験条件**

| 標準製剤 (ロット番号) | 試験製剤 (ロット番号) | 操作条件 | 試験液 [1)] | 試験回数 (ベッセル) | サンプリング時間(分) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg 錠 [redacted] | 製剤 DW 1 mg 錠 [redacted] | パドル法、毎分 50 回転 | pH 1.2 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 4.0 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 6.8 | [redacted] | [redacted] |
| | | | 水 | [redacted] | [redacted] |

[1)] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

溶出試験の結果について、平均溶出率を表 2.7.1.2-2 に、個々の溶出率を表 2.7.1.2-3 に示した。

平均溶出率及び個々の溶出率いずれにおいても製剤 DW 1 mg 錠の溶出挙動は標準製剤である 2 mg 錠と同等と判定されたことから、含量が異なる製剤 DW 1 mg 錠及び 2 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

**表 2.7.1.2-2　製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠の比較（平均溶出率）**

| 試験液 [1)] [回転数] | 時間 (分) | 平均溶出率 (%) 標準製剤 (2 mg 錠) | 平均溶出率 (%) 試験製剤 (製剤 DW 1 mg 錠) | 判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|
| pH 1.2 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 4.0 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 6.8 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| 水 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |

[1)] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-3　製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠の比較（個々の溶出率）

| 試験液 [1] [回転数] | 最終比較時点 (分) | 標準製剤 (2 mg 錠) の平均溶出率 (%) | 試験製剤 (製剤 DW 1 mg 錠) の溶出率 (%) 個々の値 | 平均値 | 平均溶出率 ±X% | 平均溶出率 ±Y% | 判定 [2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pH 1.2 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 4.0 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 6.8 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| 水 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |

[1] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

[2] 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。（X: 15、Y: 25）

### 2.7.1.2.2 0.5 mg 錠と 2 mg 錠間の溶出試験

**：添付資料番号 5.3.1.2-29（評価）**

0.5 mg 錠と 2 mg 錠は、2 mg 錠を標準製剤、0.5 mg 錠を試験製剤としたとき、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）における処方変更水準が[redacted]水準であった。したがって、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、溶出試験による 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠間の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-4 に示した。

表 2.7.1.2-4　溶出試験条件

| 標準製剤 (ロット番号) | 試験製剤 (ロット番号) | 操作条件 | 試験液 [1] | 試験回数 (ベッセル) | サンプリング時間(分) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg 錠 [redacted] | 0.5 mg 錠 [redacted] | パドル法、毎分 50 回転 | pH 1.2 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 4.0 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 6.8 | [redacted] | [redacted] |
| | | | 水 | [redacted] | [redacted] |

[1] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

溶出試験の結果について、平均溶出率を表 2.7.1.2-5 に、個々の溶出率を表 2.7.1.2-6 に示した。

平均溶出率及び個々の溶出率いずれにおいても 0.5 mg 錠の溶出挙動は標準製剤である 2 mg 錠と同等と判定されたことから、含量が異なる 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

**表 2.7.1.2-5　0.5 mg 錠と 2 mg 錠の比較（平均溶出率）**

| 試験液 [1] [回転数] | 時間 (分) | 平均溶出率 (%) 標準製剤 (2 mg 錠) | 平均溶出率 (%) 試験製剤 (0.5 mg 錠) | 判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|
| pH 1.2 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 4.0 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 6.8 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| 水 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |

[1] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

**表 2.7.1.2-6　0.5 mg 錠と 2 mg 錠の比較（個々の溶出率）**

| 試験液 [1] [回転数] | 最終比較時点 (分) | 標準製剤 (2 mg 錠) の平均溶出率 (%) | 試験製剤 (0.5 mg 錠) の溶出率 (%) 個々の値 | 平均値 | 平均溶出率 ±X% | 平均溶出率 ±Y% | 判定 [2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pH 1.2 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 4.0 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 6.8 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| 水 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |

[1] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

[2] 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。（X: 15、Y: 25）

### 2.7.1.2.3 製剤 DW 1 mg 錠と 0.5 mg 錠間の溶出試験

**：添付資料番号 5.3.1.2-28（評価）、5.3.1.2-29（評価）**

製剤 DW 1 mg 錠と 0.5 mg 錠は、製剤 DW 1 mg 錠を標準製剤、0.5 mg 錠を試験製剤としたとき、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）における処方変更水準が[redacted]水準であるが、[redacted]となる[redacted]水準での溶出試験により検討した。「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、溶出試験による製剤 DW 1 mg 錠及び 0.5 mg 錠間の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-7 に示した。

**表 2.7.1.2-7　溶出試験条件**

| 標準製剤<br>(ロット番号) | 試験製剤<br>(ロット番号) | 操作条件 | 試験液 [1)] | 試験回数<br>(ベッセル) | サンプリング時間(分) |
|---|---|---|---|---|---|
| 製剤 DW 1 mg 錠<br>[redacted] | 0.5 mg 錠<br>[redacted] | パドル法、<br>毎分 50 回転 | pH 1.2 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 4.0 | [redacted] | [redacted] |
| | | | pH 6.8 | [redacted] | [redacted] |
| | | | 水 | [redacted] | [redacted] |

[1)] pH 1.2：日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0：薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8：日局・溶出試験第 2 液

溶出試験の結果について、平均溶出率を表 2.7.1.2-8 に、個々の溶出率を表 2.7.1.2-9 に示した。

平均溶出率及び個々の溶出率いずれにおいても 0.5 mg 錠の溶出挙動は標準製剤である製剤 DW 1 mg 錠と同等と判定されたことから、含量が異なる製剤 DW 1 mg 錠及び 0.5 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

**表 2.7.1.2-8　製剤 DW 1 mg 錠と 0.5 mg 錠の比較（平均溶出率）**

| 試験液 [1)]<br>[回転数] | 時間<br>(分) | 平均溶出率 (%) | | 判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 標準製剤<br>(製剤 DW 1 mg 錠) | 試験製剤<br>(0.5 mg 錠) | | |
| pH 1.2<br>[50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 4.0<br>[50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| pH 6.8<br>[50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |
| 水<br>[50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する | 適合 |

[1)] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

表 2.7.1.2-9　製剤 DW 1 mg 錠と 0.5 mg 錠の比較（個々の溶出率）

| 試験液 [1] [回転数] | 最終比較時点 (分) | 標準製剤(製剤 DW 1 mg 錠) の平均溶出率 (%) | 試験製剤 (0.5 mg 錠) の溶出率 (%) 個々の値 | 平均値 | 平均溶出率 ±X% | 平均溶出率 ±Y% | 判定 [2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pH 1.2 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 4.0 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| pH 6.8 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |
| 水 [50 rpm] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 適合 |

[1] pH 1.2: 日局・溶出試験第 1 液、pH 4.0: 薄めた McIlvaine 緩衝液、pH 6.8: 日局・溶出試験第 2 液

[2] 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。（X: 15、Y: 25）

## 2.7.1.2.4 食事の影響試験に用いた 2 mg 錠と生物学的同等性を検討するために[redacted]2 mg 錠間の溶出試験

**：添付資料番号 5.3.1.2-30（評価）**

食事の影響試験で用いた 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）と 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠との生物学的同等性を検討するために[redacted]2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）は同一処方の製剤であり、[redacted]、食事の影響が検討された 2 mg 錠の過去の溶出成績と[redacted]2 mg 錠の溶出成績を比較し、類似性を検討した。

食事の影響試験で用いた 2 mg 錠の製造当時の規格及び試験方法での溶出試験の結果について、表 2.7.1.2-10 に示した。

いずれの製剤も個々の溶出率、平均溶出率ともに 15 分間で 85%以上の速やかな溶出を示した。このことから両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

表 2.7.1.2-10　食事の影響試験に用いられた 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）と生物学的同等性を検討するために[redacted]2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）の比較（平均及び個々の溶出率）

| 試験液 [試験液量，回転数] | 比較時点 (分) | 2 mg 錠 [redacted] の溶出率 (%)[1] | | 2 mg 錠 [redacted] の溶出率 (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 個々の値 | 平均値 | 個々の値 | 平均値 |
| 0.1 mol/L HCl [500 mL，50 rpm] | [redacted] | | | | |

[1] [redacted]、製造当時の結果を用いたため、n=6 の結果を比較に用いた。

## 2.7.1.2.5 生物学的同等性試験／海外（TVP-1012/427 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（評価）

申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と製剤 II 1 mg 錠をそれぞれ空腹時に単回投与したときの生物学的同等性を、外国人健康成人を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。24 例が本試験に組み入れられ、中止した 2 例を除く 22 例を薬物動態の解析対象とした。

製剤 DW 1 mg 錠又は製剤 II 1 mg 錠を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果を表 2.7.1.2-11 に示した。製剤 DW 1 mg 錠と製剤 II 1 mg 錠の $C_{max}$ の比の点推定値及びその両側 90%CI は、101.69%（[87.05%, 118.79%]）、$AUC_{last}$ は 97.50%（[88.93%, 106.91%]）であった。$C_{max}$ 比及び $AUC_{last}$ 比の両側 90%CI は、いずれも生物学的同等性ガイドラインに規定される 80～125%の範囲内であり、生物学的同等性が示された。

表 2.7.1.2-11　ラサギリンの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果

| パラメータ | 幾何平均値 | | 製剤 DW 1 mg 錠/製剤 II 1 mg 錠比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 製剤 DW 1 mg 錠 | 製剤 II 1 mg 錠 | 点推定値 (%) | 両側 90%CI (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9.89 | 9.73 | 101.69 | [87.05, 118.79] |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 6.78 | 6.95 | 97.50 | [88.93, 106.91] |

n=22
表 2.7.6.3-4 より抜粋

### 2.7.1.2.6 食事の影響試験／海外（TVP-1012/421 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

2 mg 錠を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について、外国人健康成人を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。19 例が無作為化され、中止した 1 例を除く 18 例を薬物動態の解析に用いた。

2 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-12 に示した。

$C_{max}$ の算術平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI は（[29%, 50%]）であった。$t_{max}$ の算術平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で 0.3 時間遅延したが、その差は有意ではなかった。$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ の算術平均値は、空腹時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、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI はそれぞれ（[70%, 83%]）及び（[71%, 85%]）であった。

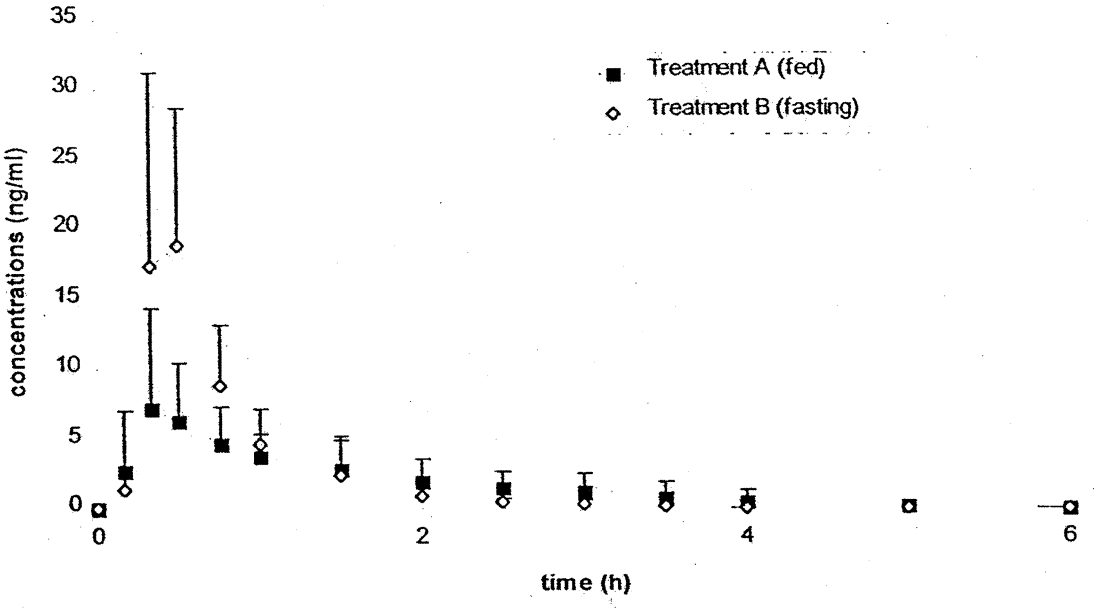



図 2.7.6.1-1 より引用

**図 2.7.1.2-1　2 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

表 2.7.1.2-12　ラサギリンの薬物動態学的パラメータの要約統計量と統計解析結果

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 食後投与 | | | | |
| 平均値 | 10.01 | 0.80 (0.50)[2)] | 10.02 | 10.52 |
| SD | 5.90 | 0.78 | 3.35 | 3.37 |
| 空腹時投与 | | | | |
| 平均値 | 24.86 | 0.50 (0.50)[2)] | 13.02 | 13.42 |
| SD | 10.83 | 0.27 | 3.85 | 3.96 |
| 食後/空腹時比の両側 90%CI[1)] | [0.29, 0.50] | - | [0.70, 0.83] | [0.71, 0.85] |
| Wilcoxon の符号付き順位検定 | - | N.S.[3)] | - | - |

n=18
-：該当せず
1) 対数変換したデータに対する分散分析
2) 中央値
3) not significant
表 2.7.6.1-2 より抜粋

## 2.7.1.2.7 バイオアベイラビリティ試験／海外（TVP-1012/423 試験）

**：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）**

製剤 II 1 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、外国人健康成人を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。14 例が無作為化され、全例が治験を完了し、全例を薬物動態の解析に用いた。

製剤 II 1 mg 錠 2 錠を単回経口投与又は 2 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果を表 2.7.1.2-13 に示した。単回経口投与及び単回静脈内投与に $AUC_{\infty}$を算出できなかった各 1 例を除く 12 例の $AUC_{\infty}$に基づき、単回静脈内投与に対する単回経口投与の比の点推定値及び両側 90%CI は 35% ([32%, 39%]) であった。全 14 例の $AUC_{last}$ の単回静脈内投与に対する単回経口投与の比の点推定値及び両側 90%CI は 34% ([31%, 37%]) であった。

表 2.7.1.2-13　ラサギリンの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果

| | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|
| 例数 | 12 | 14 |
| 比[1)]の点推定値 | 0.35 | 0.34 |
| 比[1)]の両側 90%CI | [0.32, 0.39] | [0.31, 0.37] |

1)単回経口投与/単回静脈内投与
表 2.7.6.2-3 より抜粋

## 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### (1) 申請製剤と臨床試験製剤の生物学的同等性

申請製剤である 0.5 mg 錠及び[redacted]2 mg 錠の生物学的同等性、並びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と[redacted]2 mg 錠の生物学的同等性は、処方変更水準が[redacted]水準であることから溶出試験により検討し、生物学的に同等であることを確認した。また、食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠と 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠との生物学的同等性を検討するために[redacted]2 mg 錠の溶出成績を比較し、両製剤の溶出挙動は同等であると判断できた。したがって、申請製剤である 0.5 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠、並

びに申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠及び食事の影響検討試験で用いた 2 mg 錠は、いずれも生物学的に同等であると判断した。

また、申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と海外で実施した臨床試験（TVP-1012/133 試験及び TVP-1012/122 試験）で使用された製剤 II 1 mg 錠の生物学的同等性は、ヒト生物学的同等性試験（TVP-1012/427 試験）により検討し、生物学的同等性ガイドラインに準じて、生物学的に同等であることを確認した。

### （2）含量が異なる申請製剤の生物学的同等性

含量が異なる申請製剤である 0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠の生物学的同等性について、処方変更水準が[redacted]水準であるが、[redacted]となる[redacted]水準での溶出試験により検討し、0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠は生物学的に同等であることを確認した。

### （3）申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

海外で実施した食事の影響試験において、2 mg 錠を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。$C_{max}$ の算術平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI は（[29%, 50%]）であった。$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ の算術平均値は、空腹時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 $AUC_{\infty}$ における空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI はそれぞれ（[70%, 83%]）及び（[71%, 85%]）であった。

申請製剤である 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性はそれぞれ溶出試験により生物学的に同等であることを確認したことから、2 mg 錠における食事の影響試験の結果は申請製剤（0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠）に外挿できると判断した。

### （4）申請製剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ

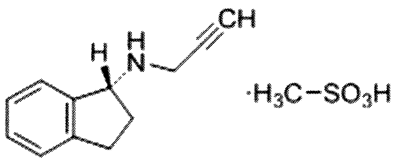
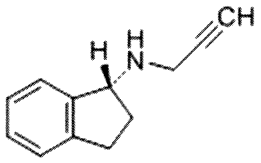
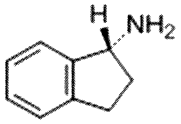
海外で実施したバイオアベイラビリティ試験において、製剤 II 1 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。ラサギリンの $AUC_{\infty}$ 及び $AUC_{last}$ の本剤 2 mg 単回静脈内投与に対する本剤 2 mg 単回経口投与（製剤 II 1 mg 錠 2 錠）の比の点推定値及び両側 90%CI はそれぞれ 35%（[32%, 39%]）及び 34%（[31%, 37%]）であった。

申請製剤である製剤 DW 1 mg 錠と製剤 II 1 mg 錠の生物学的同等性は海外生物学的同等性試験（TVP-1012/427）により、また、含量の異なる申請製剤である 0.5 mg 錠と製剤 DW 1 mg 錠の生物学的同等性は溶出試験によりそれぞれ生物学的に同等であることが示されており、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、申請製剤である 0.5 mg 錠及び製剤 DW 1 mg 錠においても製剤 II 1 mg 錠と同様であると考えられる。

# 目次

略号一覧表 ..... 2
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 5
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 ..... 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 10
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 10
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 ..... 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 68
2.7.2.3.1 *In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験 ..... 68
2.7.2.3.2 臨床薬物動態 ..... 69
2.7.2.3.3 薬力学的作用 ..... 77
2.7.2.4 特別な試験 ..... 79

## 略号一覧表

| 略号 | 一般名（略称） | 化学構造式 | 由来 |
|---|---|---|---|
| TVP-1012 | Rasagiline Mesylate<br>ラサギリンメシル酸塩<br>（JAN） |  | 原薬 |
| ラサギリン | Rasagiline<br>ラサギリン |  | フリー体 |
| 1-アミノインダン | - |  | 代謝物 |

## 略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| AGP | $\alpha_1$-酸性糖蛋白質 |
| $AI_{(AUC)}$ | 蓄積性係数（AUC） （=$AUC_{\tau,ss}/AUC_{\infty}$） |
| ANOVA | 分散分析 |
| AUC | 血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{\infty}$ | 0 時間から無限大時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{last}$ | 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{last,ss}$ | 定常状態における 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_t$ | 0 から t 時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{t,ss}$ | 定常状態における 0 から t 時間までの血中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | 定常状態の 1 投与間隔における血中濃度時間曲線下面積 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| BMI | Body Mass Index |
| CI | 信頼区間 |
| $CL/F_{ss}$ | 定常状態における見かけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | 最高血中濃度（実測値） |
| $C_{max,ss}$ | 定常状態における最高血中濃度（実測値） |
| COX | Cyclooxygenase |
| CV (%) | 変動係数 (%) |
| CYP | チトクローム P450 |
| DHPG | Dihydroxyphenylglycol |
| FDA | アメリカ食品医薬品局 |
| HSA | ヒト血清アルブミン |
| $IC_{50}$ | 50%阻害濃度 |
| IV | 静脈内投与 |
| MAO | Monoamine oxidases |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| $MR_{(AUC)}$ | 代謝比（1-アミノインダンの AUC／ラサギリンの AUC） |
| mRNA | Messenger RNA |
| NADPH | 還元型 Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate |
| OAT | Organic anion transporter |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide |
| OCT | Organic cation transporter |
| Papp | 透過係数 |
| P-gp | P-glycoprotein |
| PK | 薬物動態 |
| PPK | 母集団薬物動態 |
| PSUR | 定期的安全性最新報告 |
| QTc | 補正された QT 間隔 |
| QTcF | Fridericia 法を用いて心拍数で補正された QT 間隔 |
| QTcI | 個体別補正法を用いて心拍数で補正された QT 間隔 |
| SD | 標準偏差 |

## 略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |
| $t_{max,ss}$ | 定常状態における最高血中濃度到達時間 |
| TYR30 | 3 回連続測定した収縮期血圧が 10 分以上にわたりベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量 |
| $t_{1/2z}$ | 見かけの終末消失相の消失半減期 |
| $t_{1/2z,ss}$ | 定常状態における見かけの終末消失相の消失半減期 |
| $V_{ss}$ | 定常状態における分布容積 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

TVP-1012（以下、本剤）の非臨床試験として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により、ラサギリン及び1-アミノインダンの吸収、分布、代謝及び薬物間相互作用を評価した（表2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

| 試験名（資料区分）<br>添付資料番号<br>試験要約箇所 | 主要目的 |
|---|---|
| [redacted]（参考）<br>5.3.2.2-1<br>2.7.2.2.1.1（1） | ラサギリンの Caco-2 細胞透過性の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.1-1<br>2.7.2.2.1.2（1） | ラサギリンの血球移行の検討 |
| [redacted]（参考）<br>5.3.2.1-2<br>2.7.2.2.1.2（2） | ラサギリンの血漿蛋白結合の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.1-3<br>2.7.2.2.1.2（3） | ラサギリンの HSA 及び AGP への結合の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-2<br>2.7.2.2.1.3（1） | 肝ミクロソームによるラサギリンの代謝の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-3<br>2.7.2.2.1.3（2） | ラサギリンの代謝における CYP 分子種の同定 |
| [redacted]（参考）<br>5.3.2.3-1<br>2.7.2.2.1.3（3） | ヒト血漿中のラサギリンのエナンチオマー変換の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-4<br>2.7.2.2.1.3（4） | ラサギリンの CYP 阻害作用の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-5<br>2.7.2.2.1.3（5） | ラサギリンの CYP 阻害作用の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-6<br>2.7.2.2.1.3（6） | 1-アミノインダンの CYP 阻害作用の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-7<br>2.7.2.2.1.3（7） | ラサギリン及び1-アミノインダンによる CYP 誘導作用の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-8<br>2.7.2.2.1.4（1） | P-gp 及び BCRP によるラサギリン輸送の検討 |
| [redacted]（評価）<br>5.3.2.2-9<br>2.7.2.2.1.4（2） | ラサギリン及び1-アミノインダンによる P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用の検討 |
| [redacted]（参考）<br>5.3.2.2-10<br>2.7.2.2.2.1（2） | ヒトマスバランス試験検体と各種動物検体を用いた代謝プロファイルの比較検討 |

### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の薬物動態及び薬力学的作用を検討する臨床試験として、海外にて計 19 試験を実施した。

最終製剤投与時の薬物動態の検討が日本人及び白人の健康成人を対象に実施された他、放射性標識体を用いたマスバランスの検討、絶対的バイオアベイラビリティの検討が外国人健康成人を対象に薬物動態の検討を目的として行われた。レボドパ／カルビドパ併用時の薬物動態の検討がパーキンソン病患者を対象に行われた他、パーキンソン病患者を対象に実施した有効性／安全性を検討する試験において母集団薬物動態解析が実施され、これらの試験の中でパーキンソン病患者における薬物動態を検討した。上記の母集団薬物動態解析の他に、外国人の軽度及び中等度腎機能障害患者、外国人の軽度及び中等度肝機能障害患者を対象に臨床薬理試験を実施し、薬物動態への内因性因子の影響を検討した。また、薬物動態に与える食事の影響、シプロフロキサシン及びテオフィリンとの薬物相互作用の検討を外国人健康成人を対象に実施し、薬物動態への外因性要因の影響を検討した。

薬力学的作用については血小板における MAO-B 活性の検討が健康成人及びパーキンソン病患者対象の試験で実施された。また、チラミンによる血圧上昇に対する感受性変化の検討、DHPG の血漿中濃度の測定を通して、MAO-B 選択性についても考察した。さらに、QT 延長作用の検討が外国人健康成人を対象に行われた。

上記の他に薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験も含め、実施したすべての臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

## 表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

| 試験番号（資料区分）<br>添付資料番号<br>試験要約箇所 | 主な試験目的 | 試験デザイン | PK 検体<br>採取頻度 | 薬力学的<br>評価項目 | 対象<br>例数 | 用法・用量<br>投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TVP-1012-PK-10002（評価）<br>5.3.3.1-1<br>2.7.2.2.2.1（1） | 日本人及び白人健康成人における最終製剤の薬物動態の検討 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | Full | 血小板 MAO-B 活性 | 白人健康成人男女 32 例、日本人健康成人男女 32 例 | ラサギリンとして 0.5、1、2 mg 又はプラセボ<br>空腹時 1 日 1 回 10 日間反復経口投与 |
| TVP-1012/422（参考）<br>5.3.3.1-2<br>2.7.2.2.2.1（2） | マスバランスの検討 | 非盲検 | Full | － | 外国人健康成人男性 8 例 | $^{14}$C-ラサギリン 2 mg（≤ 1.92 MBq/52 μCi）<br>空腹時単回経口投与 |
| TVP-1012/423（参考）<br>5.3.1.1-2<br>2.7.2.2.2.1（3） | 絶対的バイオアベイラビリティの検討 | 非盲検、無作為化、2×2 クロスオーバー | Full | － | 外国人健康成人男性 14 例 | ラサギリンとして 2 mg 空腹時単回経口投与及びラサギリンとして 2 mg 単回静脈内投与（ウォッシュアウト：3 週間） |
| TVP-1012/427（評価）<br>5.3.1.2-1<br>2.7.1.2.3 | 製剤間の生物学的同等性の検討 | 非盲検、無作為化、2×2 クロスオーバー | Full | － | 外国人健康成人男女 24 例 | ラサギリンとして 2 mg 空腹時単回経口投与 2 回（ウォッシュアウト：21 日以上） |
| TVP-1012-120-TYR（参考）<br>5.3.4.1-3<br>2.7.2.2.2.1（4） | チラミン感受性に対する影響の検討 | 二重盲検、プラセボ対照、無作為化（各グループ内）、陽性対照 | Full | チラミン感受性（血圧）<br>DHPG の血漿中濃度 | 外国人健康成人男女 195 例 | ラサギリンとして 1、2、4 又は 6 mg（空腹時 1 日 1 回 14 日間又は 30 日間）、フェネルジン 15 mg（空腹時 1 日 3 回 14 日間）、セレギリン 5 mg（空腹時 1 日 2 回 14 日間）又はプラセボを単独反復経口投与、及びチラミン 1 日 5～800 mg と 11 日間併用 |
| TVP-1012/P94159（参考）<br>5.3.4.1-2<br>2.7.2.2.2.1（5） | チラミン感受性に対する影響の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間 | Full | チラミン感受性（血圧）<br>DHPG の血漿中濃度 | 外国人健康成人男性 30 例 | ラサギリンとして 1 又は 2 mg、若しくはセレギリン 10 mg を空腹時 1 日 1 回 10 日間反復経口投与（最終 3 日間はチラミン 50、100、200、400 又は 800 mg と併用） |
| TQT-TVP1012-121（評価）<br>5.3.4.1-1<br>2.7.2.2.2.1（6） | QT/QTc 延長作用の検討 | 二重盲検、ダブルダミー、無作為化、並行群間 | Full | 心電図パラメータ（QTc 等） | 外国人健康成人男女 250 例 | ラサギリンとして 1、2 及び 6 mg（空腹時 1 日 1 回 10 日間反復経口投与）、モキシフロキサシン 400 mg（空腹時単回経口投与）又はプラセボ |
| TVP-1012/133（評価）<br>5.3.5.1-4<br>2.7.2.2.2.2（2） | レボドパ併用時の有効性・安全性の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間 | Sparse (PPK) | 血小板 MAO-B 活性<br>チラミン感受性（血圧） | レボドパ治療中の外国人パーキンソン病患者 472 例 | ラサギリンとして 0.5 又は 1 mg 朝食 30 分前に 1 日 1 回 26 週間反復経口投与 |

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（続き）

| 試験番号（資料区分）<br>添付資料番号<br>試験要約箇所 | 主な試験目的 | 試験デザイン | PK 検体<br>採取頻度 | 薬力学的<br>評価項目 | 対象<br>例数 | 用法・用量<br>投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TVP-1012/232（参考）<br>5.3.5.1-7<br>2.7.2.2.2.2（3） | 単独投与時の有効性・安全性の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間 | Sparse<br>(PPK) | 血小板 MAO-B 活性<br>チラミン感受性（血圧） | レボドパを併用していない外国人パーキンソン病患者 404 例 | ラサギリンとして 1 又は 2 mg 朝食 30 分以上前に 1 日 1 回 52 週間反復経口投与 |
| TVP-1012/PD-201（参考）<br>5.3.3.4-3<br>2.7.2.2.2.2（1） | レボドパ／カルビドパとの薬物相互作用の検討 | 非盲検 | Full | － | 外国人パーキンソン病患者 26 例 | ラサギリンとして 1 mg 1 日 1 回朝 35 日間反復経口投与（Day14 及び 35 は空腹時投与）。Day15～35 はレボドパ／カルビドパ（レボドパ：100 mg、カルビドパ：25 mg）を 1 日 2 回又は 3 回と併用 |
| TVP-1012/112（参考）<br>5.3.5.1-1<br>2.7.6.16 | レボドパ併用時の有効性・安全性の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間 | Sparse | 血小板 MAO-B 活性 | レボドパ治療中の外国人パーキンソン病患者 70 例 | ラサギリンとして 0.5、1 又は 2 mg を朝食 30 分前 1 日 1 回 12 週間反復経口投与 |
| TVP-1012/132（参考）<br>5.3.4.2-1<br>2.7.6.15 | レボドパ併用時のチラミン摂取による安全性の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照 | Sparse | 血小板 MAO-B 活性 | レボドパ治療中の外国人パーキンソン病患者 20 例 | ラサギリンとして 1、2 mg 又はプラセボを朝食 30 分前 1 日 1 回 70 日間反復経口投与。チラミンを規定量（Day22：25 mg、Day23：50 mg、Day24：75 mg 又は Day70：75 mg）併用 |
| TVP-1012/231（参考）<br>5.3.5.1-2<br>2.7.6.17 | 単独投与時の有効性・安全性の検討 | 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間 | Sparse | 血小板 MAO-B 活性 | レボドパを併用していない外国人パーキンソン病患者 56 例 | ラサギリンとして 1、2 又は 4 mg を朝食 30 分前 1 日 1 回 10 週間反復経口投与 |
| TVP-1012/424（参考）<br>5.3.3.3-1<br>2.7.2.2.2.3（1） | 肝機能障害時の薬物動態の検討 | 非盲検、並行群間 | Full | － | 外国人健康成人男女（8 例）、軽度（8 例）及び中等度肝機能障害患者（9 例） | ラサギリンとして 1 mg を朝食 30 分前 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 |
| TVP-1012/425（参考）<br>5.3.3.3-2<br>2.7.2.2.2.3（2） | 腎機能障害時の薬物動態の検討 | 非盲検、並行群間 | Full | － | 外国人健康成人男女（8 例）、軽度（8 例）及び中等度腎機能障害患者（8 例） | ラサギリンとして 1 mg を朝食 30 分前 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 |

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧（続き）

| 試験番号（資料区分）<br>添付資料番号<br>試験要約箇所 | 主な試験目的 | 試験デザイン | PK 検体<br>採取頻度 | 薬力学的<br>評価項目 | 対象<br>例数 | 用法・用量<br>投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TVP-1012/433（参考）<br>5.3.3.3-3<br>2.7.2.2.2.3（3） | 腎機能障害時の薬物動態の検討 | 非盲検、並行群間 | Full | － | 外国人健康成人男女（12 例）、中等度腎機能障害患者（12 例） | ラサギリンとして 1 mg を朝食 30 分前 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（Day8 のみ空腹時投与） |
| TVP-1012/421（参考）<br>5.3.1.1-1<br>2.7.2.2.2.4（1） | 薬物動態に与える食事の影響の検討 | 無作為化、非盲検、2×2 クロスオーバー | Full | － | 外国人健康成人男性 19 例 | ラサギリンとして 2 mg を空腹時及び朝食 15 分後に単回経口投与（ウォッシュアウト：2 週間） |
| TVP-1012/426（参考）<br>5.3.3.4-1<br>2.7.2.2.2.4（2） | シプロフロキサシンとの薬物相互作用の検討 | 非盲検 | Full | － | 外国人健康成人男性 13 例 | ラサギリンとして 2 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与（Day7、8 及び 13 は空腹時投与）。Day9～13 までシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回併用投与 |
| TVP-1012/430（参考）<br>5.3.3.4-2<br>2.7.2.2.2.4（3） | テオフィリンとの薬物相互作用の検討 | 二重盲検 | Full | － | 外国人健康成人男女 25 例 | ラサギリンとして 1 mg 又はプラセボを Day9～25 まで 1 日 1 回 17 日間反復経口投与（Day18 及び 25 は空腹時投与）。テオフィリンは最大 500 mg を 1 日 2 回 Day 1～18 まで反復経口投与 |

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 2.7.2.2.1.1 吸収

**（1）Caco-2 細胞透過性 [redacted]**

**：添付資料番号 5.3.2.2-1（参考）**

トランスウェル上で培養した Caco-2 細胞を用いて、ラサギリンの頂端膜（apical（A））側から基底膜（basolateral（B））側への輸送について検討し、透過係数（Papp（$\times 10^{-6}$ cm/sec））により膜透過性を評価した。ラサギリンについての 0.8、4.0 及び 8.0 μg/mL での Papp はそれぞれ 16.24～18.97、16.17～16.93 及び 17.14～18.72 であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。ラサギリンの Papp は高透過性として知られる化合物の Papp と同程度であったことから、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

##### 2.7.2.2.1.2 分布

**（1）血球移行 [redacted]**

**：添付資料番号 5.3.2.1-1（評価）**

$^{14}$C-ラサギリンを *in vitro* で雌雄のマウス、ラット、イヌ及びヒトの血液に添加した際の血球移行性を評価した（90、900 nmol/L）。血漿中への分配率は雄性マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 64%、78～91%、91～99%及び 89～96%、雌性マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 58～60%、68～71%、84～85%及び 68～74%であったことから、血球への分配はイヌとヒトで低く、ラット、マウスの順に高いと考えられた。また、雄性に比べて雌性の方が血球移行は高かったが、濃度依存性はほとんど認められなかった。

**（2）血漿蛋白結合 [redacted]**

**：添付資料番号 5.3.2.1-2（参考）**

$^{14}$C-ラサギリン塩酸塩を *in vitro* でマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。ラサギリンとして 8.26、82.6、826 及び 8,264 ng/mL の濃度において、$^{14}$C-ラサギリンのマウス、ラット及びイヌの血漿蛋白結合率はそれぞれ 70.7～75.2%、75.2～81.3%及び 80.9～88.9%であり、イヌの最高濃度を除き検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。ヒトにおいてはラサギリンとして 0.83、8.26 及び 82.6 ng/mL の濃度において、男性で 90.4～93.7%、女性で 88.6～92.8%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。

**（3）HSA 及びヒト AGP への結合 [redacted]**

**：添付資料番号 5.3.2.1-3（評価）**

$^{14}$C-ラサギリン塩酸塩を *in vitro* でヒト血清アルブミン（HSA）及び $\alpha_1$-酸性糖蛋白質（AGP）溶液に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。ラサギリンとして 0.83、8.26 及び 82.6 ng/mL の濃度において、$^{14}$C-ラサギリンと HSA の蛋白結合率は 61.3～65.2%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性はほとんど認められなかった。$^{14}$C-ラサギリンとヒト AGP の蛋白結合率は、33.8～64.1%であり、添加濃度上昇に伴い低下した。

2.7.2.2.1.3 代謝

（1）肝ミクロソームによる代謝 [redacted]

：添付資料番号 5.3.2.2-2（評価）

個体別のマウス、ラット及びイヌ肝ミクロソーム、並びにプールしたヒト肝ミクロソームを用いて、ラサギリンの代謝の種差を *in vitro* で検討した。イヌにおいて最も速い代謝が認められ、ヒトでは最も遅く、マウス及びラットはその中間であった。代謝物の相対生成率に関してもイヌはヒトと最も異なっていたが、検出された代謝物に種差はなく、検討したすべての動物種において、1-アミノインダン及び 3-OH-PAI が生成する脱プロパルギル化及び水酸化が 2 つの主要代謝経路であった。これらの代謝物は NADPH 産生系の存在下で生成していたことから、CYP による酸化的代謝が示唆された。また、3-OH-AI、1-インダノン、アセチルアミノインダン、3-ケト-AI、又は 3-ケト-PAI 等の代謝物も低濃度ながら確認された。

（2）CYP 分子種の同定 [redacted]

：添付資料番号 5.3.2.2-3（評価）

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いて、ラサギリンの *in vitro* 代謝に関与する CYP 分子種を評価した。ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 分子種発現ミクロソーム（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11）、並びにコントロールミクロソーム（CYP は発現せず）とともに、$^{14}$C-ラサギリン（50 μmol/L）をインキュベートした。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種の選択的阻害薬がラサギリン（50 μmol/L）の消失に及ぼす影響を検討した。

各種 CYP 発現ミクロソームの存在下では、CYP1A2 のみラサギリンの顕著な消失（40.3%）が認められた。また、ヒト肝ミクロソームにおいてもラサギリンの同程度の消失（45.6%）が認められた。CYP1A2 発現ミクロソームにおいて生成した主要な代謝物である 1-アミノインダンは、ヒト肝ミクロソームで生成した主要な代謝物と一致した。

ヒト肝ミクロソームを用いてラサギリンの代謝に対する各 CYP 分子種の選択的阻害薬の阻害作用を検討した結果、フラフィリン（10 μmol/L）及びメトキサレン（10 μmol/L）の存在下でラサギリンの消失が顕著に阻害された（それぞれ 73.2%、98.3%）。フラフィリンは CYP1A2、メトキサレンは CYP2A6 の選択的阻害薬であると考えられているが、メトキサレンは CYP1A2 の阻害薬としても知られており、ラサギリンの代謝に CYP1A2 が関与することが示唆された。

以上の結果から、CYP1A2 はラサギリンの代謝に関与する主要な CYP 分子種であると考えられた。

（3）ヒト血漿中の光学異性体変換の検討 [redacted]

：添付資料番号 5.3.2.3-1（参考）

本剤を投与した被験者において、ラサギリンの光学異性体変換（*R*-エナンチオマーから *S*-エナンチオマー）が *in vivo* で生じるか検討した。本剤 5 又は 10 mg を 10 日間連日投与した健康成人のヒト血漿中に、*S*-エナンチオマーは検出されないことが示された。被験者 3 例から得られた 12 検体の測定結果は、いずれも検出限界である 3.34 ng/mL を下回った（$p<0.05$）。

*S*-エナンチオマーに対する検出限界は、主試験でこれらの被験者に認められた*R*-エナンチオマーの$C_{max}$値の3～8%であった。すなわち、ラサギリンはヒト血液中又は血漿中においてその光学異性体への変換を受けなかった。

### (4) ラサギリンによるCYP阻害作用 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-4（評価）**

ヒト肝ミクロソームを用いて、ラサギリンメシル酸塩1 μg/mL（ラサギリンとして0.641 μg/mL）が各CYP分子種の標準基質代謝活性に阻害作用を及ぼす可能性を評価した。ラサギリンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4及びCYP4Aの活性をほとんど阻害しなかった（いずれの場合も25%未満）。また、NADPH存在下ヒト肝ミクロソームと共に10分プレインキュベーションした場合も、顕著な阻害は認められなかった（いずれの場合も25%未満）。このことから、検討した濃度においてラサギリンがCYPの阻害薬となる可能性は低いことが示された。

### (5) ラサギリンによるCYP阻害作用 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-5（評価）**

ヒト肝ミクロソームを用いて、各CYP分子種〔CYP2B6、CYP2C8及びCYP3A4/5（基質：ミダゾラム）〕の標準基質代謝活性に対するラサギリン（3、10、30、100、300、900及び3700 nmol/L）の阻害作用（直接阻害作用）を調べた。また、ラサギリンをNADPH非存在下又は存在下、ヒト肝ミクロソームと共に30分プレインキュベーションした際のラサギリンのCYP標準基質代謝活性に対する阻害作用（時間依存的又は代謝依存的阻害作用）についても調べた。その結果、ラサギリンはいずれのCYP分子種に対しても、検討した濃度まで直接的、時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった（$IC_{50}$>3700 nmol/L）。

### (6) 1-アミノインダンによるCYP阻害作用 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-6（評価）**

ヒト肝ミクロソームを用いて、各CYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5）の標準基質代謝活性に対する1-アミノインダン塩酸塩（1、3、10、30、100、300及び400 nmol/L）の阻害作用（直接阻害作用）を調べた。また、1-アミノインダン塩酸塩をNADPH非存在下又は存在下、ヒト肝ミクロソームと共に30分プレインキュベーションした際の1-アミノインダンのCYP標準基質代謝活性に対する阻害作用（時間依存的又は代謝依存的阻害作用）についても調べた。その結果、1-アミノインダンはいずれのCYP分子種に対しても、検討した濃度において直接的、時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった（$IC_{50}$>400 nmol/L）。

### (7) CYP誘導作用 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-7（評価）**

ヒト初代肝細胞（3個体）を用いて、ラサギリン（0.05、0.5及び5 μmol/L）及び1-アミノインダン塩酸塩（0.015、0.15及び1.5 μmol/L）を含む培地中で培養後、肝細胞の各種CYP活性（CYP1A2活性：フェナセチン*O*-脱アルキル化活性、CYP2B6活性：ブプロピオン水酸

化活性、CYP3A4/5 活性：ミダゾラム 1'-水酸化活性）及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現量を調べた。

ラサギリンについては、5 μmol/L 添加時に CYP2B6 の mRNA 発現量において誘導率〔陽性対照（フェノバルビタール、750 μmol/L）添加時の mRNA 発現量を 100%としたときの相対発現量〕の増加が認められた個体があったものの、その程度はわずかであり（21.6%）、さらに、CYP2B6 活性の変動は認められなかったことから、CYP2B6 誘導作用はほとんどないと考えられた。また、検討した濃度において CYP1A2 活性及び mRNA 発現量、並びに CYP3A4/5 活性及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は認められなかったため、CYP1A2 及び CYP3A4/5 誘導作用はないと考えられた。

また、1-アミノインダン塩酸塩はいずれの CYP 分子種の活性及び mRNA 発現量共に、変動はほとんど認められず、CYP 誘導作用はないと考えられた。

### 2.7.2.2.1.4 相互作用

#### （1）P-gp、BCRP 発現細胞における輸送 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-8（評価）**

トランスウェル上で培養した MDCKII-MDR1 細胞、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロール細胞を用いて、$^{14}$C-ラサギリン（0.3、3 及び 30 μmol/L）の A 側から B 側、B 側から A 側への輸送について検討し、Papp、排出比（$Papp_{B\rightarrow A}/Papp_{A\rightarrow B}$）及び補正した排出比（トランスポーター発現細胞での排出比／コントロール細胞での排出比）により P-gp、BCRP の基質であるか否かについて評価した。対照として P-gp の基質であるジゴキシン（10 μmol/L）、BCRP の基質であるプラゾシン（1 μmol/L）、P-gp 阻害剤としてバルスポダール（10 μmol/L）、BCRP 阻害剤として Ko143（1 μmol/L）を用いた。ラサギリンの A→B 及び B→A 方向の透過係数は類似し、排出比はいずれの条件においても 2 未満であった。また、阻害剤の影響を受けなかったことから、ラサギリンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。また、Papp に濃度依存性はほとんどみられず、ラサギリンの膜透過性は高いと考えられた。

#### （2）P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用 [redacted]

**：添付資料番号 5.3.2.2-9（評価）**

ラサギリン及び 1-アミノインダンによる各種トランスポーターに対する阻害作用を調べた。Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、P-gp の基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の経細胞輸送に対するラサギリンメシル酸塩（30、100、300、1000、3000、5000 nmol/L）及び 1-アミノインダン塩酸塩（1、3、10、30、100、300 nmol/L）の影響を調べた。ラサギリン及び 1-アミノインダンの BCRP に対する阻害作用を検討するために、MDCKII-BCRP 細胞及びコントロール細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質であるプラゾシン（1 μmol/L）の経細胞輸送に対するラサギリンメシル酸塩（30、100、300、1000、3000、5000 nmol/L）及び 1-アミノインダン塩酸塩（1、3、10、30、100、300 nmol/L）の影響を調べた。また、ラサギリン及び 1-アミノインダンの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現細胞及びコントロール細胞を用いて、各分子種の標準基質（$^{3}$H-エストラジオールグルクロニド

（50 nmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3）、$^{3}$H-*p*-アミノ馬尿酸（1 μmol/L、OAT1）、$^{3}$H-エストロン硫酸（50 nmol/L、OAT3）、$^{14}$C-メトホルミン（10 μmol/L、OCT2、MATE1 及び MATE2-K））の取り込みに対するラサギリンメシル酸塩（3、10、30、100、300、1000 及び 3000 nmol/L 又は 1、3、10、30、100、300 及び 400 nmol/L）及び 1-アミノインダン塩酸塩（0.3、1、3、10、30、100 及び 300 nmol/L）の阻害作用を調べた。ラサギリン及び 1-アミノインダンは、いずれのトランスポーターに対しても検討した濃度範囲において 50%以上の阻害作用を示さなかった。

### 2.7.2.2.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用

#### （1）薬物動態に及ぼす人種の影響の検討／海外（TVP-1012-PK-10002 試験）

**：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）**

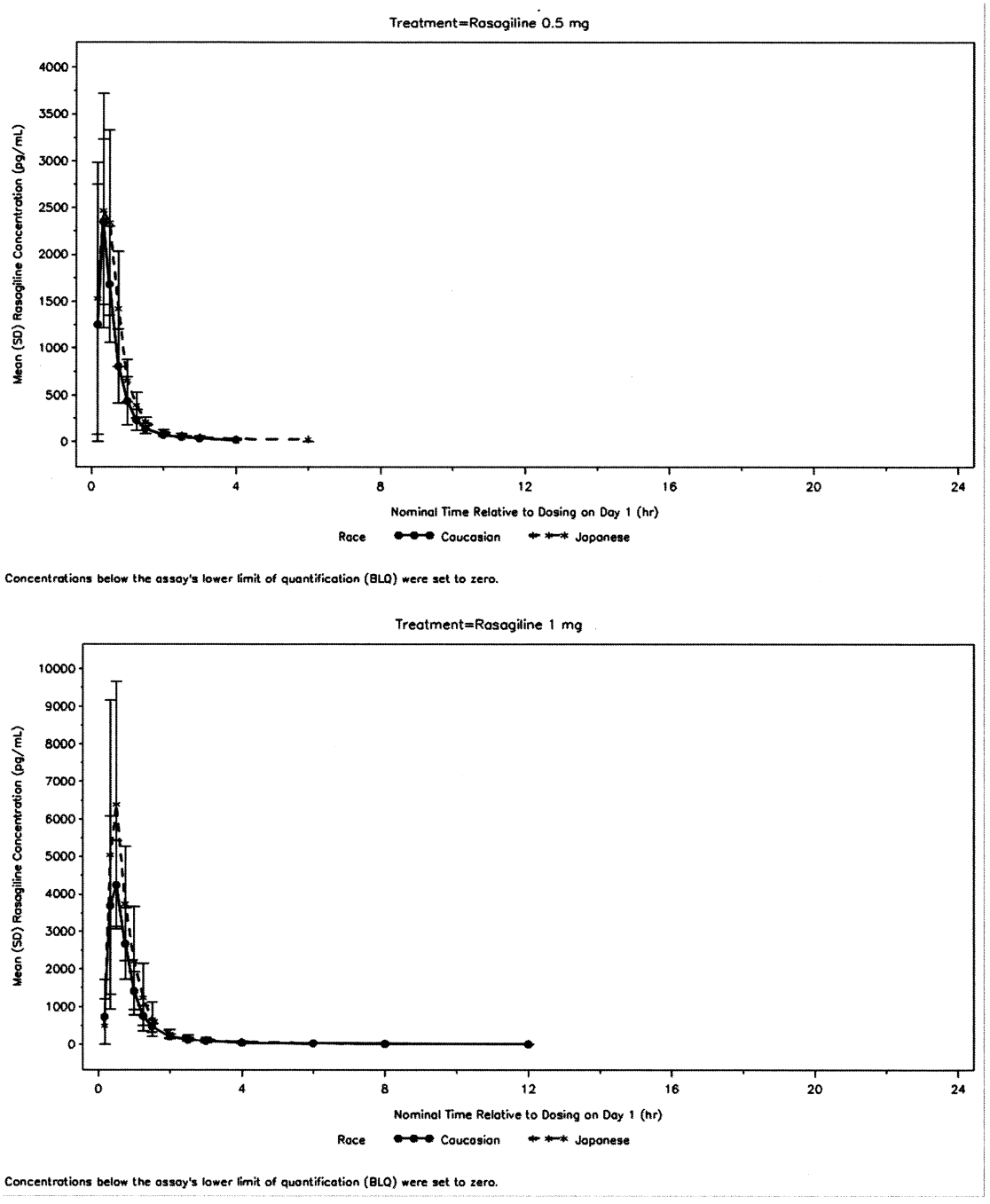
日本人及び白人の健康成人に、本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回及び反復投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を検討した。64 例（日本人、白人それぞれ 32 例）に治験薬が投与され、3 例（日本人の本剤 2 mg 群 1 例、日本人のプラセボ群 1 例、白人のプラセボ群 1 例）が治験を中止した。本剤を投与された全 48 例を薬物動態データの解析対象集団に含めた。

##### 1）ラサギリンの薬物動態

##### ① 単回投与時

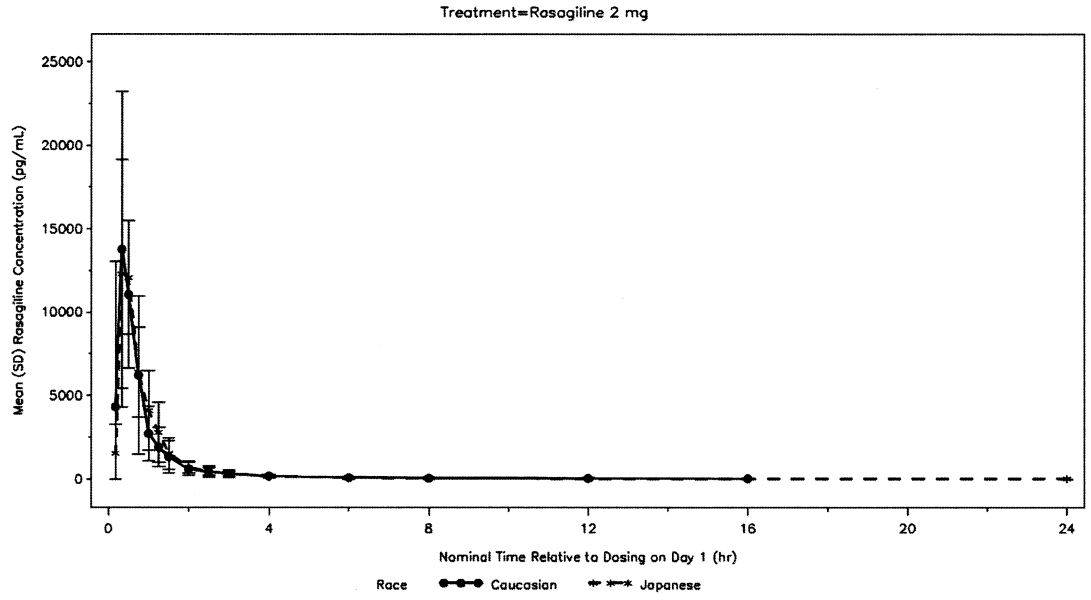
本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移は日本人と白人で大きな違いはみられず、$t_{max}$ の中央値は 0.33～0.50 h であった。本剤 1 mg を単回投与したときの $C_{max}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 6804 及び 4528 pg/mL、幾何 CV (%)はそれぞれ 49.9%及び 34.5%であった。本剤 1 mg を単回投与したときの $AUC_{24}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 4510 及び 3266 h*pg/mL、幾何 CV (%)は、それぞれ 34.5%及び 28.0%であった。$t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ 1.8 及び 1.7 h であった。




引用：図 2.7.6.4-2

図 2.7.2.2-1　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）




引用：図 2.7.6.4-2

**図 2.7.2.2-1　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）**

**表 2.7.2.2-1　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ**

| | | 本剤 0.5 mg | | 本剤 1 mg | | 本剤 2 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 |
| $AUC_{24}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 1965.280 | 1424.180 | 4510.270 | 3266.190 | 9744.180 | 8906.460 |
| | 幾何 CV (%) | 19.9 | 26.6 | 34.5 | 28.0 | 31.5 | 45.1 |
| $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 1965.410 | 1424.210 | 4511.780 | 3267.750 | 9760.240 | 8919.970 |
| | 幾何 CV (%) | 19.9 | 26.6 | 34.5 | 28.0 | 31.7 | 45.4 |
| $AUC_{last}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 1916.030 | 1388.860 | 4435.340 | 3211.880 | 9666.630 | 8834.020 |
| | 幾何 CV (%) | 19.8 | 27.4 | 34.9 | 28.2 | 31.8 | 45.0 |
| $C_{max}$ (pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 3070.690 | 2608.030 | 6804.070 | 4527.890 | 14614.820 | 14685.900 |
| | 幾何 CV (%) | 31.2 | 38.1 | 49.9 | 34.5 | 36.3 | 52.3 |
| $t_{1/2z}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 平均値 | 1.260 | 1.170 | 1.830 | 1.700 | 2.890 | 2.480 |
| | CV (%) | 29.9 | 21.2 | 26.6 | 45.5 | 44.8 | 63.1 |
| $t_{max}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 中央値 | 0.330 | 0.330 | 0.500 | 0.500 | 0.420 | 0.330 |
| | 最小値 | 0.17 | 0.17 | 0.33 | 0.33 | 0.33 | 0.33 |
| | 最大値 | 0.50 | 0.50 | 1.00 | 0.50 | 0.50 | 0.75 |

N: 各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n: 例数
表 2.7.6.4-4 より抜粋

本剤を単回投与したときのラサギリンの用量比例性の評価を表 2.7.2.2-2 に示した。

本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回投与したときの $C_{max}$、$AUC_{\infty}$及び $AUC_{last}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ 1.13、1.16 及び 1.17、白人ではそれぞれ 1.25、1.32 及び 1.33 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

**表 2.7.2.2-2　本剤を単回投与したときのラサギリンの用量比例性の評価**

| | | N[a] | 切片 | 傾き | 傾きの 90%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 白人 | $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | 24 | 8.15 | 1.32 | [1.12, 1.53] |
| | $AUC_{last}$ (h*pg/mL) | 24 | 8.13 | 1.33 | [1.13, 1.54] |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | 24 | 8.63 | 1.25 | [0.98, 1.51] |
| 日本人 | $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | 24 | 8.39 | 1.16 | [0.98, 1.33] |
| | $AUC_{last}$ (h*pg/mL) | 24 | 8.38 | 1.17 | [0.99, 1.34] |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | 24 | 8.81 | 1.13 | [0.89, 1.36] |

a: 回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々の $C_{max}$、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。各用量における用量比例性は人種ごとに解析した
引用：表 2.7.6.4-6

本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響を表 2.7.2.2-3 に示した。

本剤 1 mg を単回投与したときの白人に対する日本人の $C_{max}$、$AUC_{24}$ 及び $AUC_{\infty}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.20、1.22 及び 1.22 であった。

**表 2.7.2.2-3　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響**

| | | 日本人 | 白人 | 日本人／白人 |
|---|---|---|---|---|
| | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
| 0.5 mg | $AUC_{24}$ (h*pg/mL) | 2002.07 | 1454.10 | 1.38 [1.13, 1.68] |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | 3244.16 | 2761.02 | 1.17 [0.94, 1.47] |
| | $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | 2002.20 | 1454.13 | 1.38 [1.13, 1.68] |
| 1 mg | $AUC_{24}$ (h*pg/mL) | 4163.29 | 3412.47 | 1.22 [0.88, 1.69] |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | 5795.93 | 4815.39 | 1.20 [0.80, 1.80] |
| | $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | 4164.77 | 3414.30 | 1.22 [0.88, 1.69] |
| 2 mg | $AUC_{24}$ (h*pg/mL) | 9572.46 | 9370.28 | 1.02 [0.71, 1.46] |
| | $C_{max}$ (pg/mL) | 14397.58 | 14432.28 | 1.00 [0.66, 1.50] |
| | $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | 9587.28 | 9389.56 | 1.02 [0.71, 1.47] |

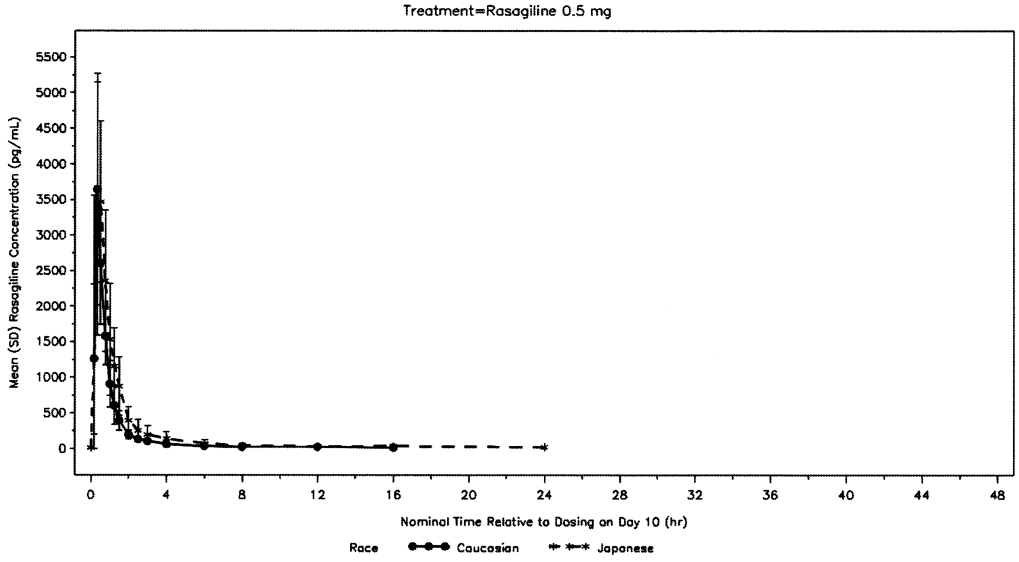
モデルに用いられた例数は各用量 16 例
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した $C_{max}$、$AUC_{24}$ 及び $AUC_{\infty}$ を従属変数として用いた
引用：表 2.7.6.4-8

### ② 反復投与時

本剤 0.5、1 及び 2 mg を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

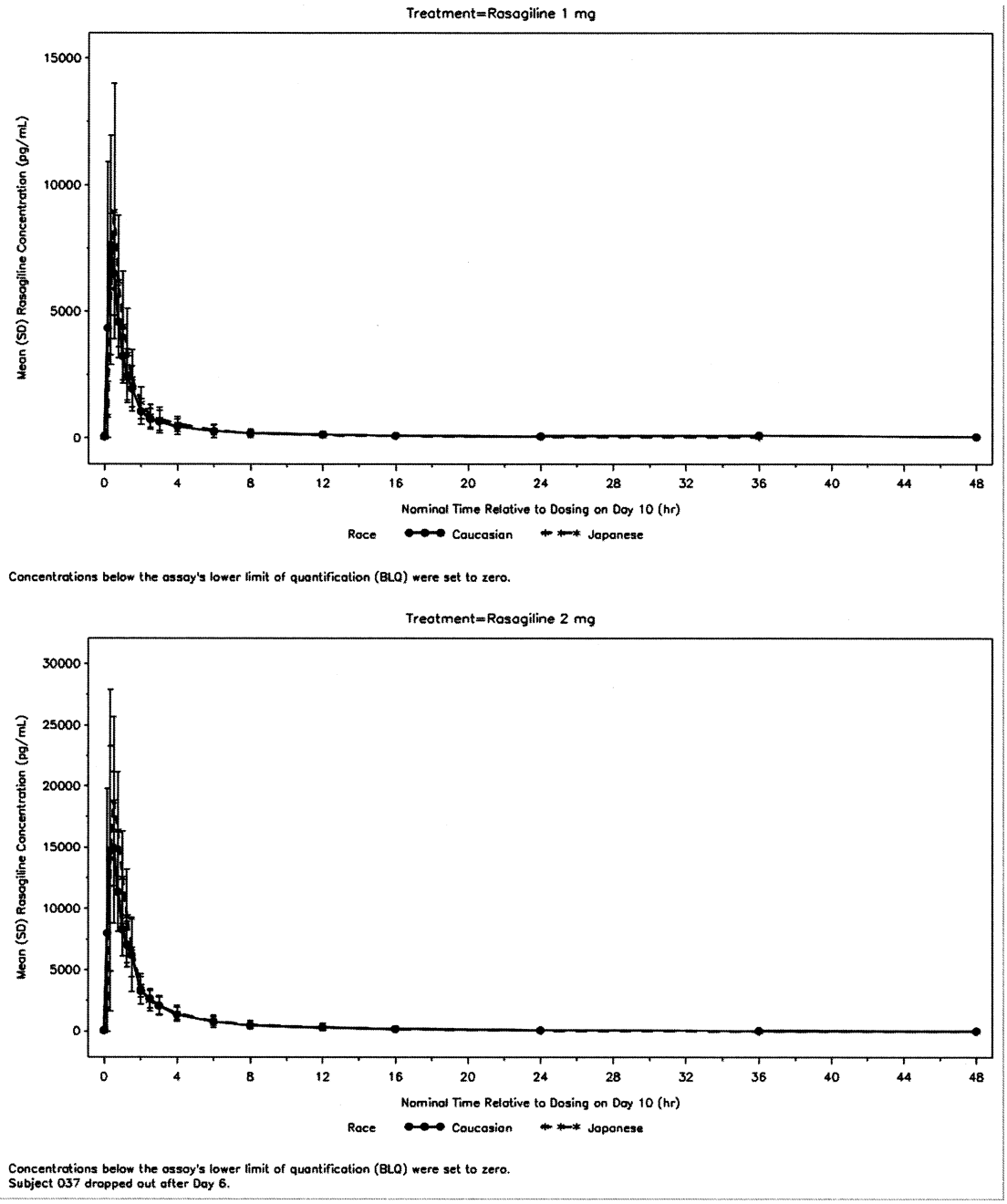
$t_{max,ss}$ の中央値は 0.33～0.50 h で単回投与時と同様だった。本剤 1 mg を反復投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 10947 及び 9746 h*pg/mL、幾何 CV (%) は、それぞれ 45.1%及び 48.9%であった。本剤 1 mg を反復投与したときの $AI_{(AUC)}$ は、日本人及び白人でそれぞれ 2.6 及び 3.1 であり、単回投与時と比較して数倍程度の蓄積が観察されたが、その程度に日本人と白人で大きな違いはなかった。本剤 1 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$

の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 9124 及び 8082 pg/mL で、AUC と同様に単回投与時と比較して数倍程度の蓄積が観察された。幾何 CV (%)は、それぞれ 42.0%及び 38.5%であった。$t_{1/2z,ss}$ の平均値は、日本人では 5.9 h、白人では 5.8 h であり、単回投与時と比較して見かけ上長かった。




引用：図 2.7.6.4-3

**図 2.7.2.2-2　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）**




引用：図 2.7.6.4-3

図 2.7.2.2-2　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

表 2.7.2.2-4　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

| | | 本剤 0.5 mg | | 本剤 1 mg | | 本剤 2 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 |
| $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 幾何平均値 | 3825.580 | 2659.120 | 10946.850 | 9746.480 | 29797.010 | 27160.520 |
| | 幾何 CV (%) | 39.3 | 29.7 | 45.1 | 48.9 | 32.1 | 31.5 |
| $C_{max,ss}$ (pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 幾何平均値 | 3814.520 | 3580.400 | 9123.990 | 8081.860 | 20207.550 | 19309.900 |
| | 幾何 CV (%) | 28.3 | 52.0 | 42.0 | 38.5 | 27.0 | 39.2 |
| $t_{1/2z,ss}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 平均値 | 3.710 | 2.980 | 5.850 | 5.840 | 6.130 | 6.990 |
| | CV (%) | 58.3 | 71.1 | 38.7 | 56.2 | 20.1 | 36.7 |
| $t_{max,ss}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 中央値 | 0.420 | 0.330 | 0.500 | 0.330 | 0.500 | 0.420 |
| | 最小値 | 0.33 | 0.17 | 0.33 | 0.17 | 0.33 | 0.33 |
| | 最大値 | 0.75 | 0.50 | 1.00 | 0.50 | 0.75 | 1.50 |
| $AI_{(AUC)}$ | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 平均値 | 2.000 | 1.880 | 2.580 | 3.090 | 3.050 | 3.180 |
| | CV (%) | 26.2 | 10.1 | 41.8 | 29.6 | 25.6 | 32.8 |

N: 各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n: 例数
表 2.7.6.4-5 より抜粋

本剤を反復投与したときのラサギリンの用量比例性の評価を表 2.7.2.2-5 に示した。

本剤 0.5～2 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数は、日本人ではそれぞれ 1.20 及び 1.48、白人ではそれぞれ 1.22 及び 1.68 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

表 2.7.2.2-5　本剤を反復投与したときのラサギリンの用量比例性の評価

| | | N[a] | 切片 | 傾き | 傾きの 90%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 白人 | $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | 24 | 9.09 | 1.68 | [1.45, 1.90] |
| | $C_{max,ss}$ (pg/mL) | 24 | 9.02 | 1.22 | [0.96, 1.47] |
| 日本人 | $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | 24 | 9.28 | 1.48 | [1.24, 1.72] |
| | $C_{max,ss}$ (pg/mL) | 24 | 9.09 | 1.20 | [1.00, 1.41] |

a: 回帰分析に用いられた例数
切片及び傾きは、用量の対数変換値を独立変数、個々の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の対数変換値を従属変数とする回帰モデルより算出した。用量は計量値として解析した。用量比例性は人種ごとに解析した
引用：表 2.7.6.4-7

本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響を表 2.7.2.2-6 に示した。

本剤 1 mg を反復投与したときの白人に対する日本人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.00 及び 1.06 であり、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

表 2.7.2.2-6　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータの人種の影響

| | | 日本人 | 白人 | 日本人／白人 |
|---|---|---|---|---|
| | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
| 0.5 mg | $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | 3964.96 | 2768.93 | 1.43 [1.10, 1.86] |
| | $C_{max,ss}$ (pg/mL) | 3991.36 | 3750.72 | 1.06 [0.76, 1.48] |
| 1 mg | $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | 11005.65 | 10429.88 | 1.06 [0.70, 1.59] |
| | $C_{max,ss}$ (pg/mL) | 8625.89 | 8591.28 | 1.00 [0.67, 1.50] |
| 2 mg | $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | 30950.41 | 28474.90 | 1.09 [0.87, 1.36] |
| | $C_{max,ss}$ (pg/mL) | 20439.25 | 19190.62 | 1.07 [0.75, 1.52] |

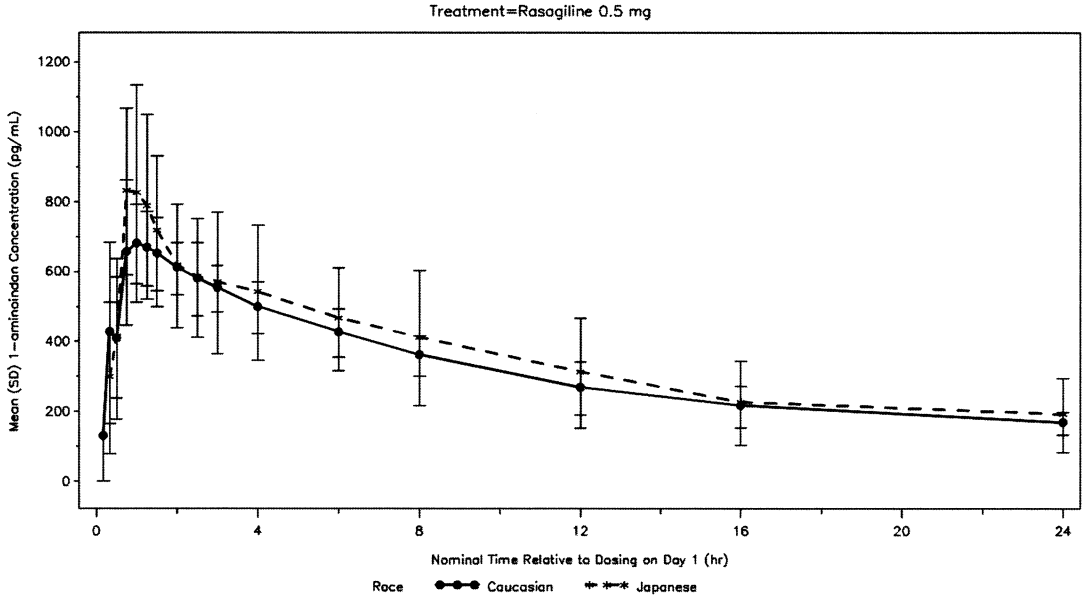
モデルに用いられた例数は各用量 16 例、ただし本剤 2 mg は 15 例（日本人：7 例、白人：8 例）
BMI 及び性別で調整した人種間の差を検討するために、用量ごとに ANOVA モデルを用いて解析した。自然対数変換した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を従属変数として用いた
引用：表 2.7.6.4-9

### 2）1-アミノインダンの薬物動態

#### ① 単回投与時

本剤 0.5、1 及び 2 mg を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した。

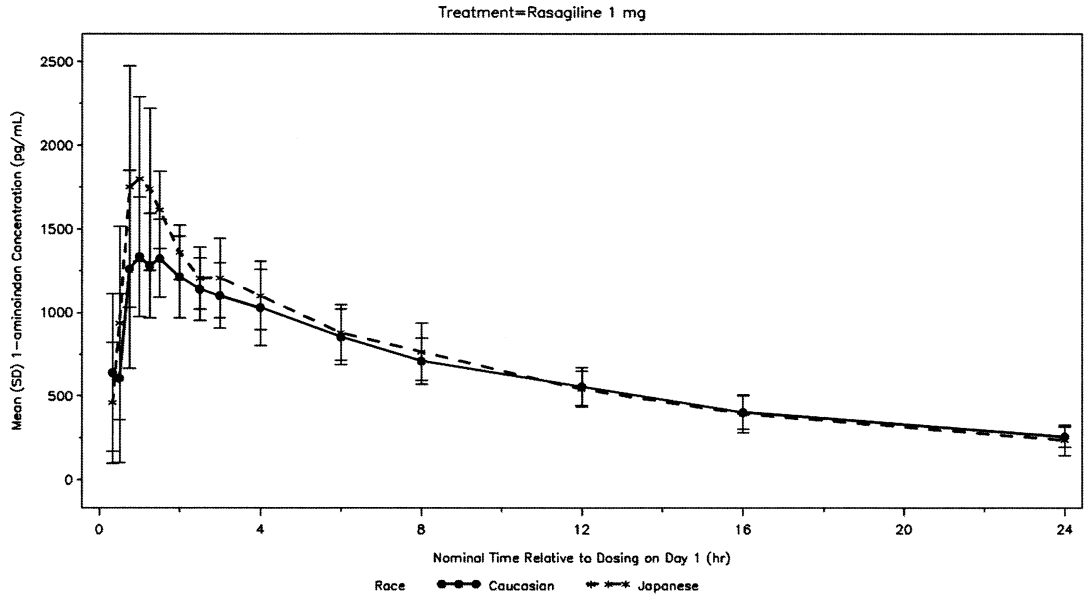
本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移は白人と日本人で大きな違いはみられず、$t_{max}$ の中央値は 0.88～1.25 h であった。本剤 1 mg を単回投与したときの $C_{max}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 2071 及び 1491 pg/mL、幾何 CV (%)は、それぞれ 19.2%及び 21.1%であった。本剤 1 mg を単回投与したときの $AUC_{24}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 15079 及び 14371 h*pg/mL、幾何 CV (%)は、それぞれ 18.2%及び 17.2%であった。$t_{1/2z}$ の平均値は、日本人では 9.2 h、白人では 10.6 h であった。



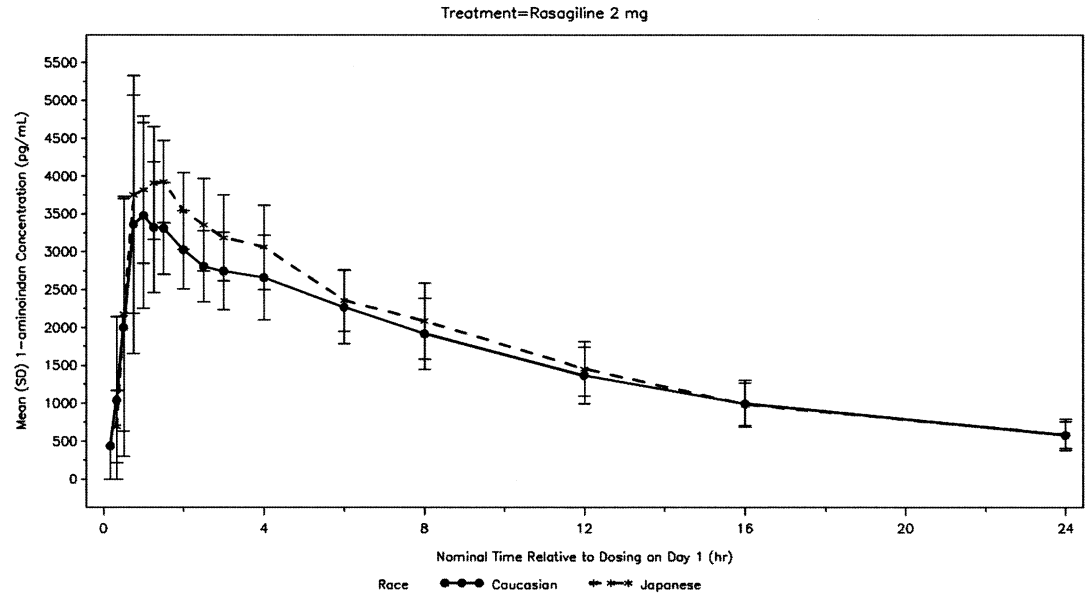

Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

引用：図 2.7.6.4-4

図 2.7.2.2-3　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差）




Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.




Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

引用：図 2.7.6.4-4

**図 2.7.2.2-3　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）**

表 2.7.2.2-7　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

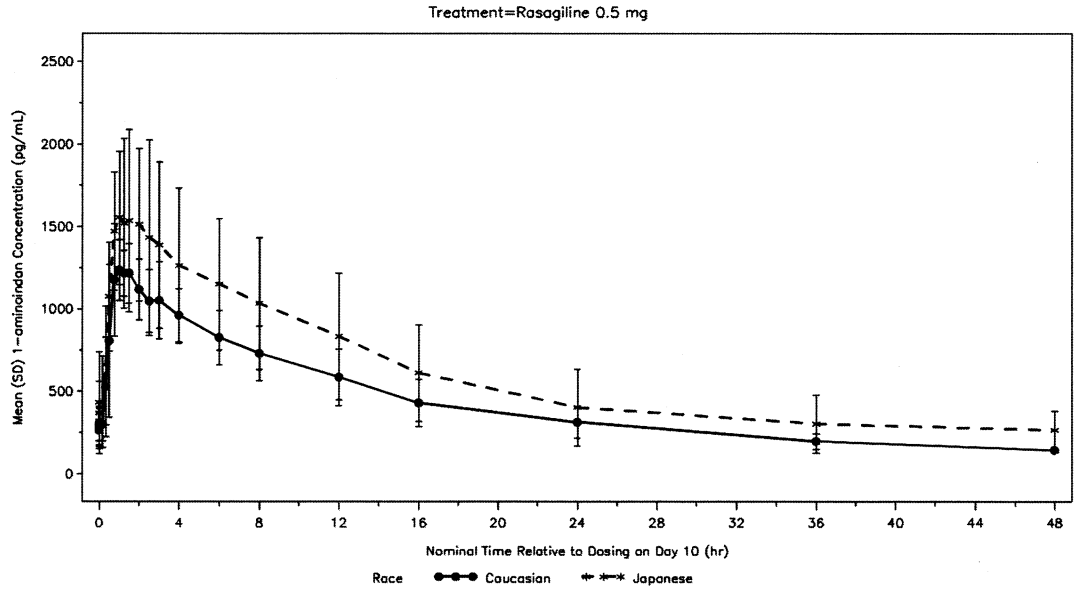
| | | 本剤 0.5 mg | | 本剤 1 mg | | 本剤 2 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 |
| $AUC_{24}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 7603.390 | 6997.090 | 15079.290 | 14370.550 | 39369.440 | 36163.080 |
| | 幾何 CV (%) | 36.2 | 18.5 | 18.2 | 17.2 | 18.7 | 23.4 |
| $AUC_{\infty}$ (h*pg/mL) | n | 6 | 5 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 8620.950 | 8444.520 | 17996.650 | 18286.130 | 46744.760 | 43663.250 |
| | 幾何 CV (%) | 27.2 | 21.5 | 25.7 | 18.7 | 22.5 | 25.7 |
| $AUC_{last}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 7121.280 | 6184.190 | 14810.170 | 14349.780 | 39323.170 | 36117.220 |
| | 幾何 CV (%) | 44.0 | 29.5 | 21.1 | 17.2 | 18.6 | 23.4 |
| $C_{max}$ (pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 幾何平均値 | 842.930 | 739.240 | 2071.240 | 1490.910 | 4674.370 | 3927.370 |
| | 幾何 CV (%) | 28.2 | 20.9 | 19.2 | 21.1 | 11.0 | 31.1 |
| $t_{1/2z}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 平均値 | 10.650 | 9.220 | 9.230 | 10.560 | 8.820 | 9.180 |
| | CV (%) | 27.4 | 34.0 | 28.1 | 20.1 | 21.3 | 18.0 |
| $t_{max}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | 中央値 | 1.000 | 1.130 | 0.880 | 1.250 | 0.880 | 1.130 |
| | 最小値 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| | 最大値 | 1.50 | 2.50 | 1.50 | 2.00 | 2.50 | 2.00 |

N: 各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n: 例数
表 2.7.6.4-10 より抜粋

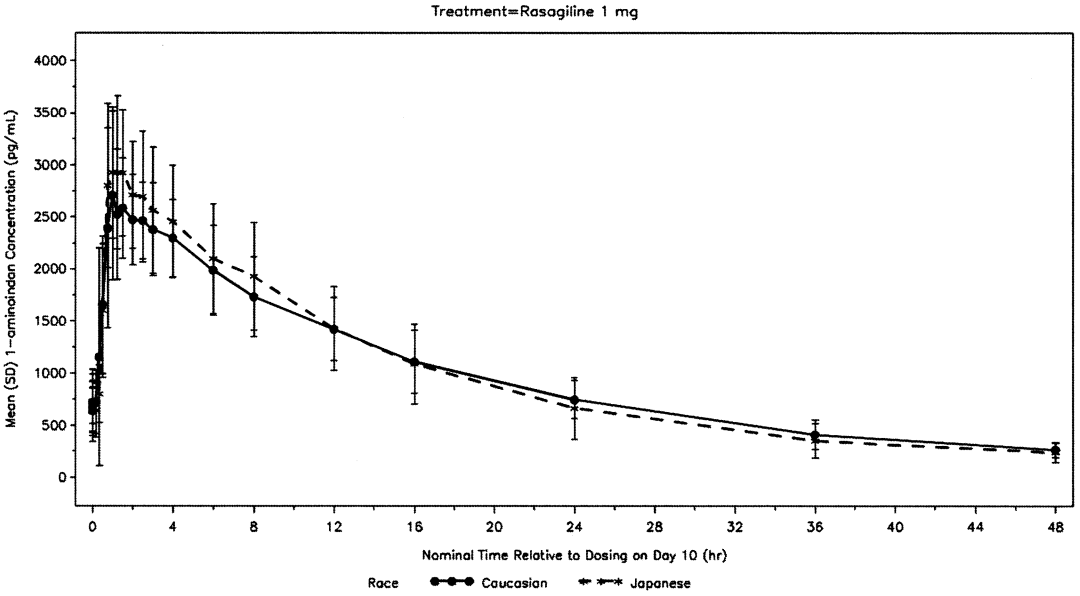
### ② 反復投与時

本剤 0.5、1 及び 2 mg を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した。

本剤 1 mg を反復投与したときの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 3184 及び 2818 pg/mL、幾何 CV (%)は、それぞれ 22.1%及び 24.8%であった。本剤 1 mg を反復投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は、日本人及び白人でそれぞれ 35680 及び 34885 h*pg/mL、幾何 CV%は、それぞれ 27.0%及び 22.1%であった。$t_{1/2z,ss}$ の平均値は、日本人では 12.4 h、白人では 13.9 h で単回投与時と比較して見かけ上長かった。本剤 1 mg を反復投与したときの $AI_{(AUC)}$は、日本人及び白人でそれぞれ 2.4 及び 2.5 であり、ラサギリンと同様に単回投与時と比較して数倍程度の蓄積が観察されたが、その程度に日本人と白人で大きな違いはなかった。



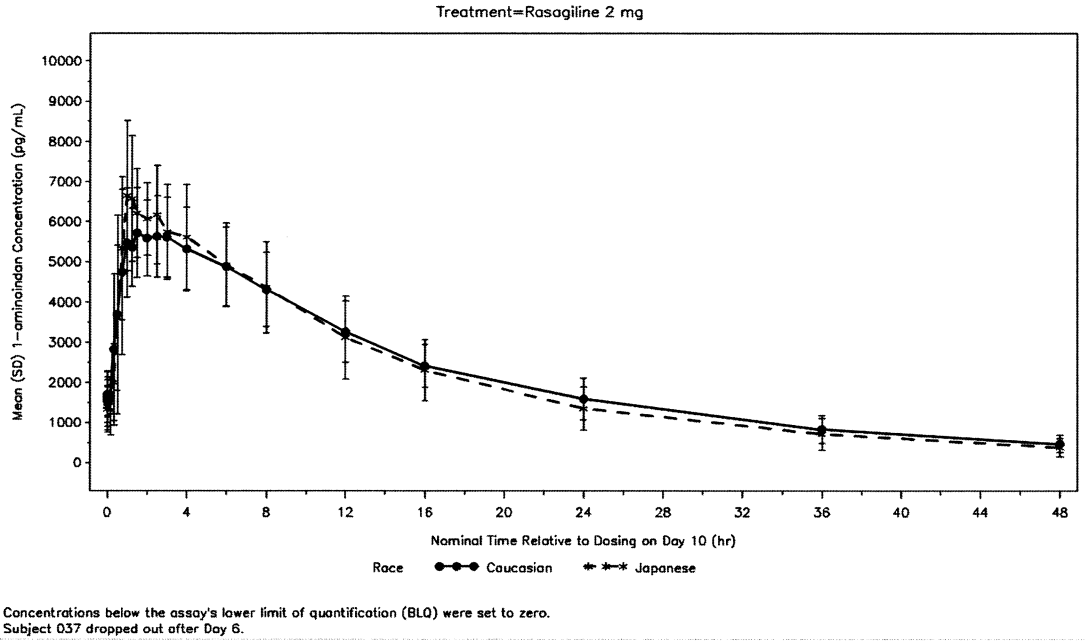

Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.




Concentrations below the assay's lower limit of quantification (BLQ) were set to zero.

引用：図 2.7.6.4-5

**図 2.7.2.2-4　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移**
**（平均値±標準偏差）**




引用：図 2.7.6.4-5

図 2.7.2.2-4　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）（続き）

表 2.7.2.2-8　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

| | | 本剤 0.5 mg | | 本剤 1 mg | | 本剤 2 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 |
| $AUC_{\tau,ss}$ (h*pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 幾何平均値 | 19195.950 | 14422.130 | 35679.990 | 34885.140 | 79154.520 | 80000.350 |
| | 幾何 CV (%) | 38.1 | 26.4 | 27.0 | 22.1 | 24.6 | 21.9 |
| $C_{max,ss}$ (pg/mL) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 幾何平均値 | 1665.120 | 1379.800 | 3184.470 | 2817.900 | 7230.260 | 6355.170 |
| | 幾何 CV (%) | 25.7 | 21.1 | 22.1 | 24.8 | 19.5 | 18.1 |
| $t_{1/2z,ss}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 平均値 | 14.450 | 12.210 | 12.440 | 13.870 | 12.330 | 12.980 |
| | CV (%) | 35.4 | 33.8 | 17.8 | 23.1 | 12.7 | 16.3 |
| $t_{max,ss}$ (h) | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 中央値 | 1.000 | 1.130 | 1.250 | 1.250 | 1.250 | 1.750 |
| | 最小値 | 0.50 | 0.50 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.50 |
| | 最大値 | 2.00 | 2.00 | 2.50 | 2.50 | 2.00 | 3.00 |
| $AI_{(AUC)}$ | n | 8 | 8 | 8 | 8 | 7 | 8 |
| | 平均値 | 2.570 | 2.080 | 2.380 | 2.460 | 2.040 | 2.220 |
| | CV (%) | 21.0 | 14.8 | 11.4 | 16.3 | 21.5 | 9.3 |

N: 各群での薬物動態データの解析対象集団に用いた例数
n: 例数
表 2.7.6.4-11 より抜粋

### 3）薬力学的作用（血小板 MAO-B 活性）の評価

血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率を表 2.7.2.2-9 に示した。

最終投与直前及び最終投与 24 時間後の本剤群での血小板 MAO-B 活性（平均値）は、プラセボ群と比較して低かった。ベースラインからの血小板 MAO-B 活性の変化率（平均値）は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で大きかった。本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の測定可能であったすべてのサンプルで血小板 MAO-B 活性は測定限界未満だった。

血小板 MAO-B 活性（平均値）について、いずれの群又は評価時点においても、白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

表 2.7.2.2-9　血小板 MAO-B 活性のベースラインからの変化率

| | | 本剤 0.5 mg | | 本剤 1 mg | | 本剤 2 mg | | プラセボ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 | 日本人 N=8 | 白人 N=8 |
| 最終投与直前 | n | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 4 | 7 | 7 |
| | 平均値 | −87.070 | −77.330 | −100.000 | −100.000 | −100.000 | −100.000 | −6.330 | −18.970 |
| | SD | 15.1730 | 15.9350 | 0 | 0 | | 0 | 39.9360 | 48.9140 |
| 最終投与 24 時間後 | n | 4 | 5 | 2 | 5 | 0 | 4 | 4 | 7 |
| | 平均値 | −87.870 | −80.050 | −100.000 | −100.000 | | −100.000 | −6.550 | 0.130 |
| | SD | 15.1450 | 9.0690 | 0 | 0 | | 0 | 66.0060 | 45.6660 |

表 2.7.6.4-16 より抜粋

### （2）吸収、分布、代謝、排泄の検討／海外（TVP-1012/422 試験）

**：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）、5.3.2.2-10（参考）**

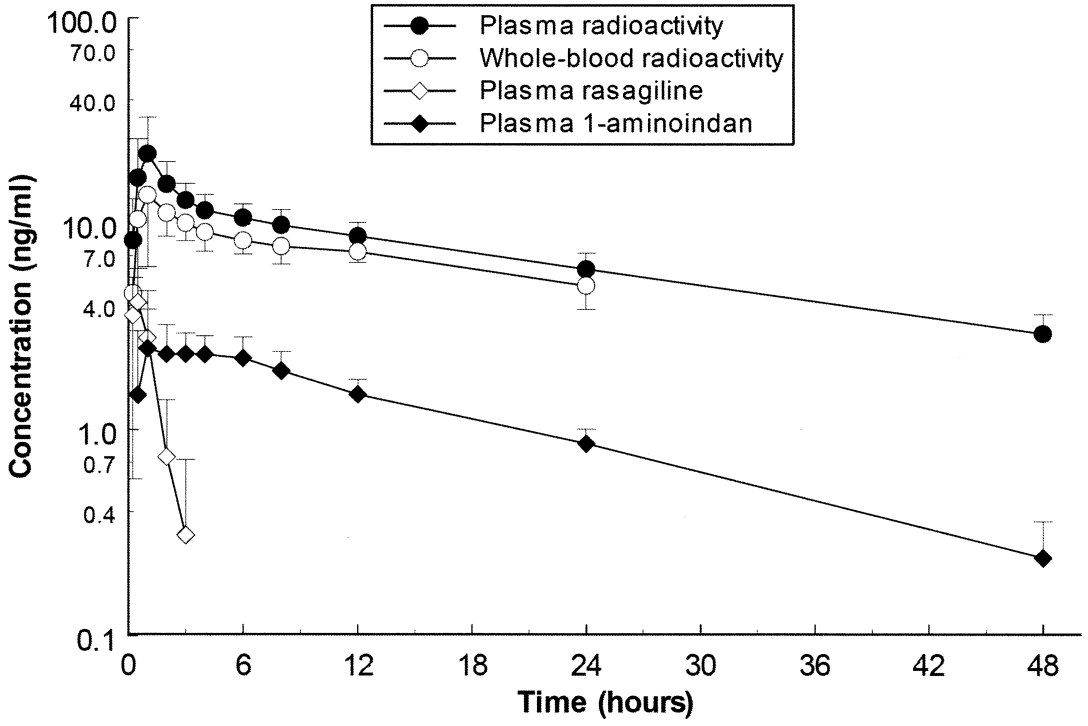
外国人健康成人男性に $^{14}$C-ラサギリン 2 mg を単回経口投与したときの吸収、薬物動態、血漿蛋白結合、代謝及び排泄を検討した。はじめに組み入れられた 6 例では投与 168 時間後までででは十分な放射能が回収できなかったため、治験実施計画書を改訂のうえ、2 例が追加で組み入れられた。計 8 例に治験薬が投与され、全例が治験を完了した。

#### 1）血漿中及び全血中総放射能濃度、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度

血漿中及び全血中総放射能濃度、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した。

全血中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は、治験期間を通して 0.8～0.9 であり、$AUC_{last}$ の平均値に基づく全血中総放射能／血漿中総放射能は 0.6 であった。

血漿中総放射能のうちのラサギリン及び 1-アミノインダンの割合は、投与後 30 分で全身循環中の総放射能の約半分を占め、投与 48 時間後に約 10%となった。




引用：図 2.7.6.5-2

**図 2.7.2.2-5　血漿中及び全血中総放射能濃度、ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

表 2.7.2.2-10　血漿中及び全血中総放射能、ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

| | 血漿中総放射能 | 全血中総放射能 | ラサギリン | 1-アミノインダン |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL)[1)] | 24.6 | 16.3 | 4.78 | 2.97 |
| $t_{max}$ (h) | 1 | 1 | 0.5 | 1.5 |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL)[2)] | 360 | 218 | 5.7 | 49.9 |
| $t_{1/2z}$ (h) | 23.2 | 24.2 | 0.6 | 14.7 |
| $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL)[2)] | 444 | 380 | 5.8 | 59.0 |

$t_{max}$ は中央値、その他は平均値
1): 血漿中総放射能及び全血中総放射能の単位は ng equiv/mL、ラサギリン及び 1-アミノインダンの単位は ng/mL
2): 血漿中総放射能及び全血中総放射能の単位は ng equiv·hr/mL、ラサギリン及び 1-アミノインダンの単位は ng·hr/mL
表 2.7.6.5-3 より抜粋

### 2）蛋白結合率

*Ex vivo* における総放射能の血漿蛋白結合率は、投与 1 時間後で約 70%であり、投与 3～12 時間後では約 63%に低下したが、個体間変動がみられた。

### 3）放射能排泄

治験実施計画書改訂前に組み入れられた 6 例の尿中及び糞便中の総放射能排泄率平均値を表 2.7.2.2-11 に、治験実施計画書改訂後に追加された 2 例の尿中及び糞便中の総放射能排泄率平均値を表 2.7.2.2-12 に示した。

治験実施計画書改訂前に組み入れられた 6 例では、$^{14}$C-ラサギリンの単回経口投与後 7 日間における総放射能排泄率の平均値は 67.21%であった。このうち、尿中の総放射能排泄率の平均値は 60.15%、糞便中の総放射能排泄率の平均値は 7.06%であった。追加された 2 例の投与後 38 日間における総放射能排泄率の平均値は 84.38%であった。このうち、尿中の総放射能排泄率の平均値は 62.62%、糞便中の総放射能排泄率の平均値は 21.76%であった。

表 2.7.2.2-11　総放射能排泄率平均値（治験実施計画書改訂前：6 例）

| 投与後日数 | 尿中の総放射能排泄率 | 糞便中の総放射能排泄率 | 計 |
|---|---|---|---|
| 1-7 | 60.15 | 7.06 | 67.21 |

引用：表 2.7.6.5-4

表 2.7.2.2-12　総放射能排泄率平均値（治験実施計画書改訂後：2 例）

| 投与後日数 | 尿中の総放射能排泄率 | 糞便中の総放射能排泄率 | 計 |
|---|---|---|---|
| 1-7 | 57.13 | 8.33 | 65.46 |
| 8-14 | 2.48 | 6.17 | 8.65 |
| 15-38 | 3.01 | 7.26 | 10.27 |
| 1-38 | 62.62 | 21.76 | 84.38 |

引用：表 2.7.6.5-5

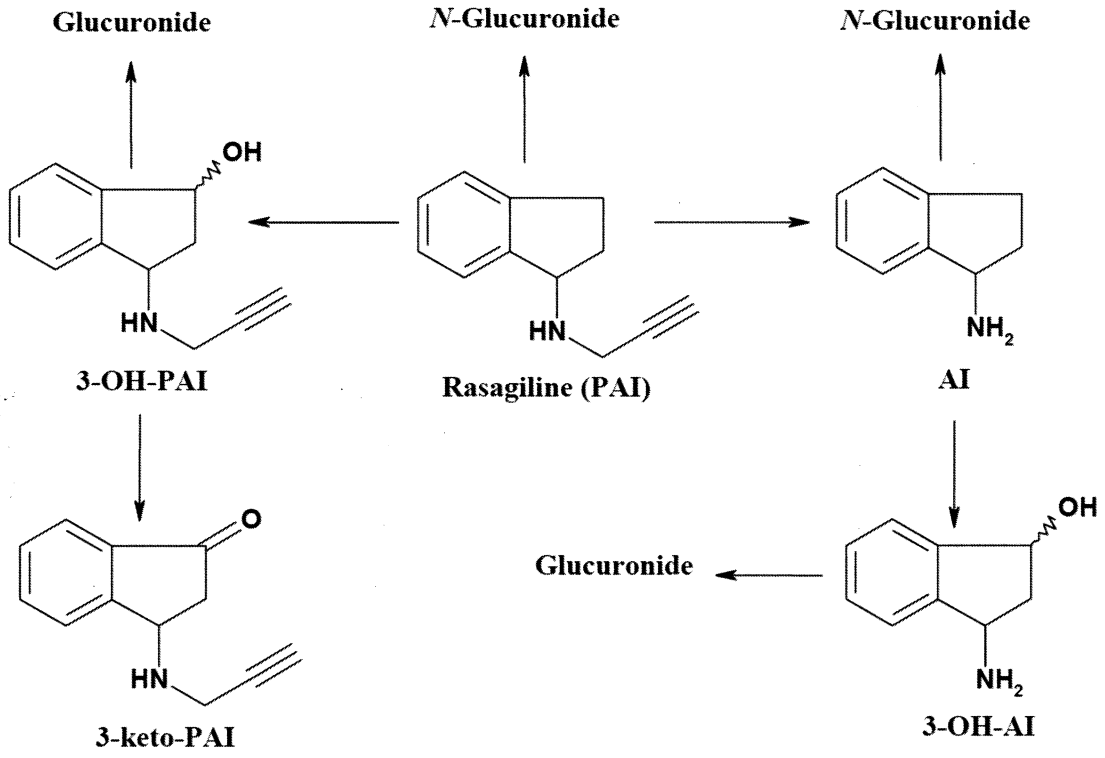
### 4）代謝物のプロファイル

治験実施計画書改訂前に組み入れられた 6 例を対象として、排泄物及び血漿中の代謝物を定量した。推定代謝経路を図 2.7.2.2-6 に示した。

$^{14}$C-ラサギリンはラサギリンとしてほとんど尿中に排泄されなかった。尿中における放射性物質の主な成分は、3-OH-PAI 及び 3-ケト-PAI、1-アミノインダン及び 3-OH-AI と推定され、

これらは抱合体としても尿中に存在していた。さらに、投与直後の尿中において最も多く検出された放射性物質はラサギリンの *N*-グルクロン酸（又は *N*-カルバモイルグルクロン酸）抱合体であったが、その後減少した。糞便及び血漿においては、代謝物のプロファイルに関するデータは得られなかった。

また、動物試験において過去に使用された分析法を用いて TVP-1012/422 試験で得られたヒト尿及び血漿検体を再分析し、ラット、マウス及びイヌの代謝プロファイルと比較して、プロファイルは定性的に類似していることを確認した。




AI: 1-アミノインダン、3-keto-PAI: 3-ケト-PAI
引用：図 2.7.6.5-3

**図 2.7.2.2-6　推定代謝経路**

### （3）バイオアベイラビリティ試験／海外（TVP-1012/423 試験）

**：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）**

本剤 2 mg を空腹時単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、外国人健康成人男性を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。14 例が無作為化され、全例が治験を完了し、全例を薬物動態解析の対象とした。

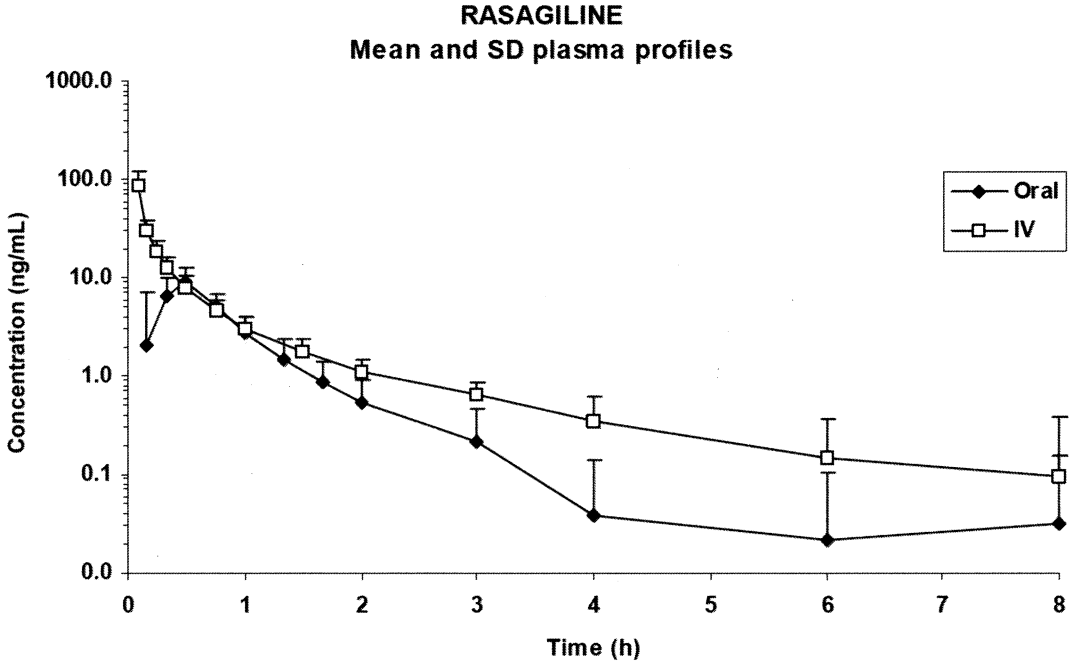
#### 1）ラサギリンの血漿中濃度

本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの、ラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-13 に、その分散分析の結果を表 2.7.2.2-14 に示した。

本剤 2 mg を単回経口投与したとき、投与 10 分から 20 分後でラサギリンは血漿中に検出され、投与 10 分から 45 分後で $C_{max}$（平均値 ± SD：10.34 ± 4.35 ng/mL）に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2z}$（平均値 ± SD）は 0.92 ± 0.75 h であった。

本剤 2 mg/mL を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後で $C_{max}$（平均値 ± SD：87.51 ± 32.45 ng/mL）に達した。その後、血漿中濃度は低下し、$t_{1/2z}$（平均値 ± SD）は 1.88 ± 1.50 h であった。$V_{ss}$（平均値 ± SD）は 86.69 ± 38.97 L であった。

分散分析の結果、単回経口投与及び単回静脈内投与に $AUC_{\infty}$ を算出できなかった各 1 例を除く 12 例の $AUC_{\infty}$ に基づき、単回静脈内投与に対する単回経口投与の比の点推定値及び両側 90%CI は 35%（[32%, 39%]）であった。全 14 例の $AUC_{last}$ の単回静脈内投与に対する単回経口投与の比の点推定値及び両側 90%CI は 34%（[31%, 37%]）であった（2.7.1.2.5）。




引用：図 2.7.6.2-1

**図 2.7.2.2-7　本剤 2 mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

表 2.7.2.2-13　本剤 2 mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) | $V_{ss}$ (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口投与 | | | | | | |
| 平均値 | 10.34 | 0.50# | 6.66 | 7.06* | 0.92* | - |
| SD | 4.35 | 0.17-0.75## | 1.63 | 1.86* | 0.75* | - |
| CV (%) | 42 | 31 | 24 | 26* | 82* | - |
| 静脈内投与 | | | | | | |
| 平均値 | 87.51 | 0.08# | 20.04 | 21.54* | 1.88* | 86.69* |
| SD | 32.45 | 0.08-0.08## | 5.86 | 6.41* | 1.50* | 38.97* |
| CV (%) | 37 | 0 | 29 | 30* | 80* | 45* |

N=14、*: N=13
#: 中央値、##: 最小値-最大値
-: 該当せず
表 2.7.6.2-3 より抜粋

表 2.7.2.2-14　ラサギリンの薬物動態学的パラメータの分散分析の結果

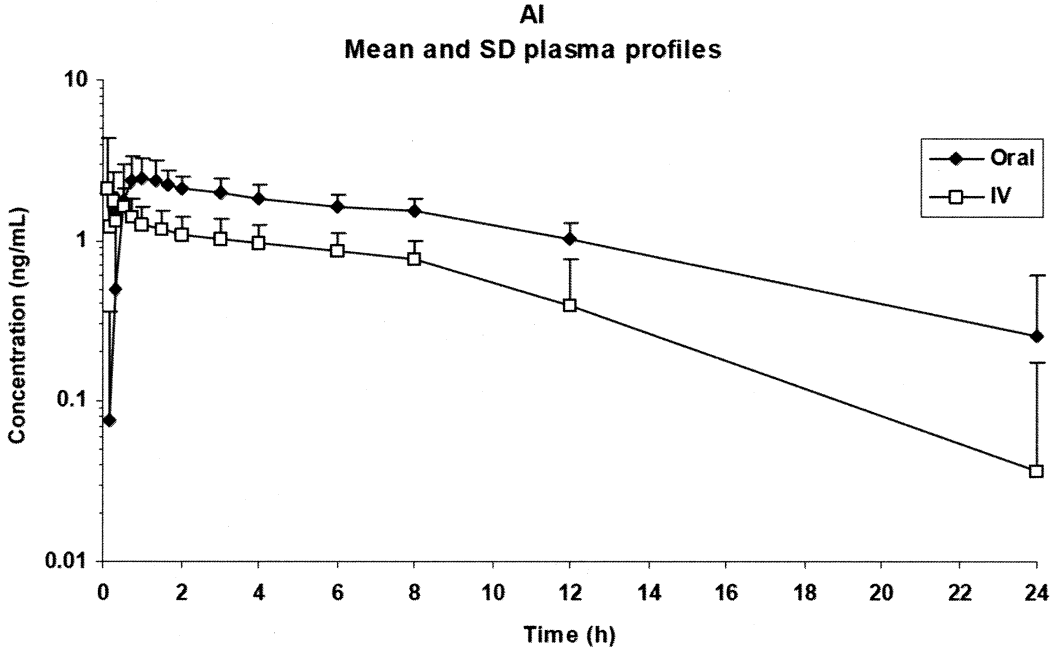
| | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|
| 例数 | 12 | 14 |
| 比 1)の点推定値 | 0.35 | 0.34 |
| 比 1)の両側 90%CI | [0.32, 0.39] | [0.31, 0.37] |

1): 単回経口投与／単回静脈内投与
表 2.7.6.2-3 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤 2 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの、1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-8 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-15 に示した。

本剤 2 mg を単回経口投与したときのラサギリンの主要な代謝物である 1-アミノインダンの $AUC_{last}$ の平均値は 23.47 h*ng/mL に対し、本剤 2 mg/mL を単回静脈内投与したときの 1-アミノインダンの $AUC_{last}$ の平均値は 10.58 h*ng/mL で、ラサギリンとは逆に経口投与時の方が静脈内投与と比較して AUC が大きかった。




引用：図 2.7.6.2-2

**図 2.7.2.2-8　本剤 2 mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-15　本剤 2 mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ**

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 経口投与 | | | | | |
| 平均値 | 2.91 | 1.00[#] | 23.47 | 34.42 | 9.62 |
| SD | 0.82 | 0.33-3.00[##] | 8.46 | 10.43 | 3.25 |
| CV (%) | 28 | 69 | 36 | 30 | 34 |
| 静脈内投与 | | | | | |
| 平均値 | 2.81 | 0.17[#] | 10.58 | 22.26 | 13.76 |
| SD | 1.68 | 0.08-0.75[##] | 5.60 | 5.76 | 6.39 |
| CV (%) | 60 | 82 | 53 | 26 | 46 |

N=14
[#]: 中央値、[##]: 最小値-最大値
表 2.7.6.2-4 より抜粋

### （4）チラミンの影響及び TVP-1012 の MAO-B 選択的阻害性を評価する臨床薬理試験／海外（TVP-1012-120-TYR 試験）

**：添付資料番号 5.3.4.1-3（参考）**

外国人健康成人を対象として、チラミン塩酸塩と本剤 1、2、4 及び 6 mg を経口投与したときのチラミン感受性に基づく MAO-B に対する本剤の選択性を、二重盲検、プラセボ対照及び陽性対照、無作為化試験により検討した。195 例が組み入れられ、このうち 179 例にチラミン投与を開始した。「主要な解析対象集団」は全 3 期を完了したすべての被験者と定義した。治験を完了した 149 例を主要な解析対象集団に含めた。「全投与集団」はチラミンを 1 回以上投与されたすべての被験者、「MAO 阻害薬投与集団」は MAO 阻害薬（フェネルジン、

セレギリン又は本剤）又はプラセボを1回以上投与されたすべての被験者、「チラミンのみを投与された対象集団」は全投与集団のうち、MAO阻害薬投与集団に含まれないすべての被験者、「薬物動態データの解析対象集団」は本剤を投与され、薬物動態データが使用可能、かつ薬物動態に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者と定義した。

### 1）ラサギリンの血漿中濃度

本剤13日間（2 mgについては13日間及び29日間）反復投与時（チラミン非併用）のラサギリンの薬物動態学的パラメータを表2.7.2.2-16に示した。

ラサギリンの薬物動態プロファイルは、他の試験でみられた薬物動態プロファイルと大きな違いはなかった。

**表2.7.2.2-16　ラサギリンの薬物動態学的パラメータ**

| | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $t_{max,ss}$ (h) | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| Group 3 (N=16) | 5.8 | 0.39 | 1.42 | 6.39 | 7.07 |
| (本剤 1 mg) | (4.0-12.7) | (0.30-0.82) | (0.62-5.36) | (3.52-16.3) | (4.04-18.0) |
| Group 4a (N=14)[#] | 11.3 | 0.45 | 1.19 [a] | 13.7 | 16.5 [a] |
| (本剤 2 mg) | (2.1-21.3) | (0.32-3.07) | (0.91-1.59) | (4.88-21.7) | (10.7-23.9) |
| Group 4b (N=14) [#] | 15.1 | 0.38 | 1.23 | 16.2 | 17.9 |
| (本剤 2 mg) | (7.6-24.2) | (0.25-0.57) | (0.97-1.63) | (10.1-21.0) | (12.0-23.6) |
| Group 5 (N=17) | 27.4 | 0.55 | 4.74 | 44.5 | 46.0 |
| (本剤 4 mg) | (12.5-51.6) | (0.32-0.83) | (2.30-7.41) | (28.1-76.1) | (29.1-76.1) |
| Group 6 (N=15) | 39.0 | 0.33 | 6.78 | 64.2 | 65.6 |
| (本剤 6 mg) | (15.1-70.5) | (0.25-0.63) | (2.51-11.1) | (20.3-96.4) | (21.2-96.5) |

$C_{max,ss}$、$t_{1/2z,ss}$、$AUC_{last,ss}$及び$AUC_{\tau,ss}$は幾何平均値（範囲）、$t_{max,ss}$は中央値（範囲）
本剤反復投与13日目の値（Group 4bは29日目）
[#]: Group 4a及び4bは投与4時間後までの検体のみ採取
[a]: N=13
表2.7.6.14-8より抜粋

### 2）チラミンの血漿中濃度

チラミンとプラセボ、フェネルジン、セレギリン又は本剤併用投与時（以下、併用投与時）ではチラミンを単独投与したときと比べて、プラセボ群では大きな違いはみられず、フェネルジン群、セレギリン群及び本剤群ではチラミンの血漿中濃度の増加がみられた。

### 3）TYR30比

「主要な解析対象集団」における、3回連続測定した収縮期血圧が10分以上にわたりベースラインから30 mmHg以上上昇したときのチラミンの用量（TYR30）の併用投与時に対するチラミン単独投与時の比（TYR30比）の要約を表2.7.2.2-17に示した。

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は、17.32であり最も高かった。プラセボ群では1.50であり最も低かった。本剤1 mg群では2.03でありフェネルジン群と比べて低かった。本剤群のうち本剤6 mg群では5.10であり最も高かったが、フェネルジン群と比べて低かった。セレギリン群（5 mgを1日2回投与）では2.47であり、本剤1 mg群と同程度であった。

本剤群のTYR30比の幾何平均値は、2.03～5.10の範囲であり、用量に応じて増加する傾向がみられた。

本剤2 mgを30日間投与したときのTYR30比の幾何平均値及び中央値はそれぞれ2.45及び3であり、本剤2 mgを14日間投与したときのTYR30比（それぞれ3.33及び4）と比べて低かったことから、本剤の影響は投与2週間以内に定常状態に達すると考えられた。したがって、本剤14日間投与の結果を、さらなる長期投与の結果に外挿可能と考えられた。

**表2.7.2.2-17　TYR30比の要約**

| | 平均値 | 幾何平均値 | 中央値 |
|---|---|---|---|
| フェネルジン 15 mg TID (Group 1) | 20.14 | 17.32 | 17 |
| セレギリン 5 mg BID (Group 2) | 3.87 | 2.47 | 2 |
| 本剤1 mg (Group 3) | 2.98 | 2.03 | 2 |
| 本剤2 mg (Group 4a) | 4.67 | 3.33 | 4 |
| 本剤2 mg (Group 4b) | 2.79 | 2.45 | 3 |
| 本剤4 mg (Group 5) | 8.22 | 4.50 | 4 |
| 本剤6 mg (Group 6) | 7.31 | 5.10 | 5 |
| プラセボ (Group 4a, 2, 3, 5, 6) | 4.98 | 1.50 | 1 |

OD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、TID: 1日3回投与
フェネルジン、セレギリン、本剤又はプラセボを14日間（Group 4bは30日間）投与したときの値
引用：表2.7.6.14-4

### 4）DHPGの血漿中濃度

DHPG（MAO-Aにより生成されるノルアドレナリンの代謝物）の血漿中濃度の要約統計量を表2.7.2.2-18に示した。

非選択的MAO阻害薬であるフェネルジン群及び選択的MAO-B阻害薬であるセレギリン群では、DHPGの血漿中濃度の低下がみられた。MAO-A阻害活性はセレギリン群と比べてフェネルジン群で高かった。本剤1 mgを14日間投与したときのDHPGの血漿中濃度は、プラセボ群と同程度であった。一方、本剤4及び6 mgを14日間投与したときのDHPGの血漿中濃度は低下がみられ、DHPGの血漿中濃度は本剤の用量依存的に低下する傾向がみられた。

表 2.7.2.2-18　DHPG の血漿中濃度の要約統計量

| | DHPG の血漿中濃度 (pg/mL) | | | 変化率 (%) |
|---|---|---|---|---|
| | ベースライン* | 投与 0.5 時間後# | 投与 2.5 時間後# | ベースライン／投与 0.5 時間後 |
| プラセボ (N=45) | 1024 (230) | 1222 (378) | 1293 (317) | 19.2 (21.5) |
| フェネルジン 15 mg TID (N=16) | 844 (257) | 633 (194) | 630 (232) | -21.5 (27.3) |
| セレギリン 5 mg BID (N=15) | 804 (176) [a] | 762 (176) | 704 (167) | -5.9 (10.5) [a] |
| 本剤 1 mg OD (N=16) | 989 (356) | 1147 (208) | 1155 (231) | 22.1 (25.9) |
| 本剤 2 mg OD (N=14) | 1036 (310) | 1024 (254) | 1064 (329) | 0.7 (11.4) |
| 本剤 2 mg OD/30 日間 (N=14) | 1045 (232) | 916 (178) | 1022 (238) | -10.6 (13.8) |
| 本剤 4 mg OD (N=17) | 942 (229) | 745 (176) | 765 (206) | -19.3 (17.7) |
| 本剤 6 mg OD (N=10) | 996 (293) | 773 (174) | 774 (211) | -18.2 (21.1) |

OD: 1 日 1 回投与、BID: 1 日 2 回投与、TID: 1 日 3 回投与
数字は平均値、()内は SD
*: チラミン投与前（MAO 阻害薬又はプラセボ非併用時）
#: MAO 阻害薬の投与後時間: 阻害活性は第 2 期終了時に定常状態に達した。変化率 (%) は MAO 阻害薬投与 0.5 時間後におけるベースラインからの変化率
[a]: N=14
引用：表 2.7.6.14-9

## (5) チラミンを併用投与したときの収縮期血圧への影響を検討する臨床薬理試験／海外（TVP-1012/P94159 試験）

**：添付資料番号 5.3.4.1-2（参考）**

外国人健康成人男性に本剤 1、2 mg 又はセレギリン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した後のチラミン 50、100、200、400 又は 800 mg 経口投与による収縮期血圧への影響を、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、並行群間試験により検討した。

本剤、セレギリン又はプラセボが 1 回以上投与された 27 例を薬力学的作用及び薬物動態の解析に用いた。

### 1）ラサギリンの血漿中濃度

Day 9（チラミン 100 mg 及び 200 mg 併用）及び 10（チラミン 400 mg 及び 800 mg 併用）におけるラサギリンの主な薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-19 及び表 2.7.2.2-20 に示した。

Day 9 及び 10 のいずれにおいても、ラサギリンの薬物動態プロファイルは、他の試験でみられた薬物動態プロファイルと大きな違いはなかった。

表 2.7.2.2-19　ラサギリンの主な薬物動態学的パラメータ（Day9）

| | 本剤 1 mg | 本剤 2 mg |
|---|---|---|
| $t_{max,ss}$ (h) | 0.58 ± 0.20 | 0.58 ± 0.20 |
| $C_{max,ss}$ (ng/mL) | 7.49 ± 2.19 | 12.09 ± 3.88 |
| $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | 5.84 ± 0.98 | 24.68 ± 6.15 |

平均値±SD
引用：表 2.7.6.13-10

表 2.7.2.2-20　ラサギリンの主な薬物動態学的パラメータ（Day10）

| | 本剤 1 mg | 本剤 2 mg |
|---|---|---|
| $t_{max,ss}$ (h) | 0.58 ± 0.20 | 0.67 ± 0.26 |
| $C_{max,ss}$ (ng/mL) | 5.82 ± 2.47 | 10.92 ± 3.75 |
| $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | 5.51 ± 1.83 | 23.01 ± 3.40 |

平均値±SD
引用：表 2.7.6.13-11

### 2）チラミンの血漿中濃度

チラミン単独投与時及び本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時のチラミンの血漿中濃度及びその比を表 2.7.2.2-21 及び表 2.7.2.2-22 に示した。

チラミンの血漿中濃度は、プラセボ群ではチラミン単独投与時及びプラセボ併用投与時で大きな違いはみられなかったが、本剤群及びセレギリン群ではチラミン単独投与時と比較して、本剤又はセレギリン併用投与時で増加した。チラミンの血漿中濃度に及ぼす本剤の影響は用量依存的であり、本剤 2 mg 群とセレギリン 10 mg 群で同程度であった。

表 2.7.2.2-21　チラミン投与 1 時間後のチラミンの血漿中濃度及びその比
（チラミン 50 mg 又は 100 mg）

| | チラミン 50 mg | | | チラミン 100 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 単独 | 併用 | Ratio | 単独 | 併用 | Ratio |
| プラセボ(n=9) | 1.48 ± 2.95 | 0.54 ± 0.13 | 0.98 ± 0.44 | 1.04 ± 0.71 | 1.38 ± 1.43 | 1.61 ± 1.43 |
| 本剤 1 mg (n=6) | 0.50 ± 0.00 | 0.50 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 0.61 ± 0.26 | 5.07 ± 6.25 | 9.66 ± 12.8 |
| 本剤 2 mg (n=6) | 0.50 ± 0.00 | 1.78 ± 1.63 | 3.56 ± 3.26 | 0.51 ± 0.02 | 12.9 ± 6.36 | 25.4 ± 12.5 |
| セレギリン 10 mg (n=6) | 0.50 ± 0.00 | 4.86 ± 2.72 | 9.71 ± 5.43 | 0.71 ± 0.32 | 17.2 ± 10.2 | 24.4 ± 13.3 |

平均値±SD
単独: チラミン単独投与時、併用: 本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時、Ratio: 併用／単独
引用：表 2.7.6.13-7

表 2.7.2.2-22　チラミン投与 1 時間後のチラミンの血漿中濃度及びその比
（チラミン 200 mg 又は 400 mg）

| | チラミン 200 mg | | | チラミン 400 mg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 単独 | 併用 | Ratio | 単独 | 併用 | Ratio |
| プラセボ(n=9) | 3.35 ± 4.07 | 2.34 ± 1.23 | 1.68 ± 1.46 | 19.9 ± 34.8 | 22.8 ± 23.2 | 2.80 ± 2.89 |
| 本剤 1 mg (n=6) | 6.04 ± 3.71 | 10.1 ± 6.49 | 2.87 ± 2.89 | 7.97 ± 3.50 | 81.3 ± 51.2 | 11.4 ± 7.17 |
| 本剤 2 mg (n=6) | 5.48 ± 3.33 | 34.1 ± 17.7 | 11.4 ± 11.2 | 23.1 ± 11.1 | 93.4 ± 79.7* | 3.55 ± 2.57* |
| セレギリン 10 mg (n=6) | 5.60 ± 3.81 | 44.6 ± 28.4 | 15.0 ± 17.8 | 18.4 ± 14.7 | 100 ± 49.2* | 7.02 ± 5.86* |

平均値±SD
単独: チラミン単独投与時、併用: 本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時、Ratio: 併用／単独
*: n=4
引用：表 2.7.6.13-8

### 3）TYR30 比

3 回連続測定した収縮期血圧が 10 分以上にわたりベースラインから 30 mmHg 以上上昇したときのチラミンの用量（TYR30）について、TYR30 比（チラミン単独投与時の TYR30／本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時の TYR30）を表 2.7.2.2-23 に示した。

本剤 1 mg 群の TYR30 比は 1 であり、チラミンに対する感受性の増加はみられなかった。本剤 2 mg 群及びセレギリン 10 mg 群の TYR30 比は、それぞれ 2.7 及び 1.9 でありチラミンに対する感受性の増加がみられた。TYR30 比に群間で有意な差はみられなかった。

表 2.7.2.2-23　TYR30 比

| | TYR30 比 |
|---|---|
| プラセボ | 1.0 ± 0.5 |
| 本剤 1 mg | 1.0 ± 0.05 |
| 本剤 2 mg | 2.7 ± 1.0 |
| セレギリン 10 mg | 1.9 ± 1.2 |

平均値±SD
引用：表 2.7.6.13-6

### 4）DHPG の血漿中濃度

チラミン単独投与時及び本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時の DHPG の血漿中濃度及びその比を表 2.7.2.2-24 に示した。

本剤群では、本剤投与の有無にかかわらず DHPG の血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。一方、セレギリン 10 mg 群では、セレギリン投与時における DHPG の血漿中濃度のわずかな低下がみられた。

表 2.7.2.2-24　チラミン単独投与時及び本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時の DHPG の血漿中濃度及びその比

| | 単独 | 併用 | Ratio |
|---|---|---|---|
| プラセボ | 897 ± 205 | 931 ± 157 | 1.07 ± 0.27 |
| 本剤 1 mg | 869 ± 143 | 949 ± 278 | 1.09 ± 0.26 |
| 本剤 2 mg | 974 ± 323 | 945 ± 253 | 1.01 ± 0.31 |
| セレギリン 10 mg | 1039 ± 292 | 849 ± 195 | 0.86 ± 0.27 |

平均値±SD
単位: pg/mL
単独: チラミン単独投与時、併用: 本剤、セレギリン又はプラセボ併用投与時、Ratio: 併用／単独
引用：表 2.7.6.13-9

## （6）QT/QTc 評価試験／海外（TQT-TVP1012-121 試験）

**：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）**

外国人健康成人を対象として、臨床用量である本剤 1 mg 及び治療において予想される最大曝露量の相当倍の用量である本剤 2 及び 6 mg が QTc 間隔に及ぼす影響を、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験により検討した。

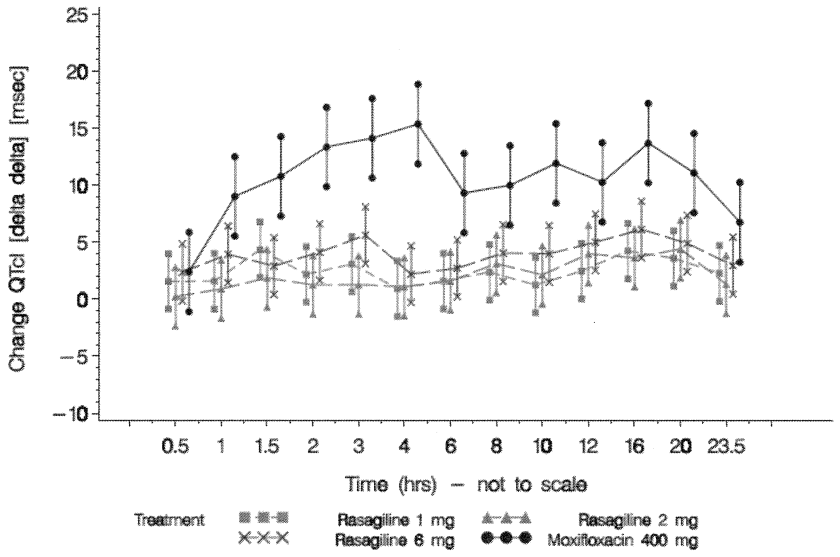
組み入れられた 250 例のうち、246 例が治験を完了した。薬物動態データの解析対象集団には 147 例（本剤 1 mg 群 51 例、本剤 2 mg 群 47 例、本剤 6 mg 群 49 例）のデータを用いた。

### 1）QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群又はモキシフロキサシン群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 90%CI を図 2.7.2.2-9 に示した。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群との群間差の両側 90%CI の上限は、いずれの本剤群においてもすべての評価時点で 10 ms 未満であった。

モキシフロキサシン群では、プラセボ群との群間差の点推定値が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 12 評価時点、両側 90%CI の下限が 5 ms を超えた評価時点が 13 評価時点中 11 時点（両側 90%CI の下限の範囲：5.5～11.9 ms）みられ、分析感度があることが示された。




引用：図 2.7.6.12-1

**図 2.7.2.2-9　プラセボ補正した QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量**

### 2）心電図パラメータ

各心電図パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値及びカテゴリカル解析の結果を表 2.7.2.2-25 に示した。

治験薬投与後の QTcI 間隔が 500 ms 超、及び QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量が 60 ms 超の被験者はみられなかった。QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、本剤 1 mg で 1 例、本剤 6 mg 群で 2 例、モキシフロキサシン群で 1 例、及びプラセボ群で 1 例みられた。

表 2.7.2.2-25　各心電図パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値及びカテゴリカル解析

| | 本剤 1 mg (N=51) | 本剤 2 mg (N=47) | 本剤 6 mg (N=49) | モキシフロキサシン (N=51) | プラセボ (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|
| QTcI 間隔 (ms)[a] | -4.5 | -4.8 | -3.0 | 3.8 | -6.9 |
| QTcI 間隔 >500 ms[b] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTcI 間隔 >480 ms[b] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTcI 間隔 30-60 ms[a] N (%) | 1 (2) | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 1 (2) |
| QTcI 間隔 >60 ms[a] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTcF 間隔 (ms)[a] | -4.7 | -5.1 | -2.6 | 3.4 | -6.7 |
| QTcF 間隔 >500 ms[b] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTcF 間隔 >480 ms[b] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QTcF 間隔 30-60 ms[a] N (%) | 1 (2) | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 0 |
| QTcF 間隔 >60 ms[a] N (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

QTcI: 個体別補正法を用いて心拍数で補正された QT 間隔; QTcF: Fridericia 法を用いて心拍数で補正された QT 間隔
[a]: ベースラインからの変化量
[b]: ベースライン後に外れ値が見られた被験者数
表 2.7.6.12-5 より抜粋

### 3）薬物動態／薬力学的作用関係

本剤 1、2 及び 6 mg 群のラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差について、薬物動態／薬力学的作用モデルの結果をそれぞれ表 2.7.2.2-26 及び表 2.7.2.2-27 に、散布図を図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11 に示した。

ラサギリン及び 1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の薬物動態／薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であり、心室再分極に対する本剤の影響がないことが示された。

$C_{max,ss}$ における QTcI 間隔の平均値及び片側 95%CI の上限は、臨床用量である本剤 1 mg 群ではそれぞれ 2.7 及び 3.8 ms であった。本剤 2 mg 群ではそれぞれ 2.1 及び 3.3 ms、本剤 6 mg 群ではそれぞれ 0.1 及び 1.9 ms であった。また、1-アミノインダンについても、ラサギリンと同様の結果であった。

表 2.7.2.2-26　ラサギリンの血漿中濃度と QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差（線形混合効果モデル）

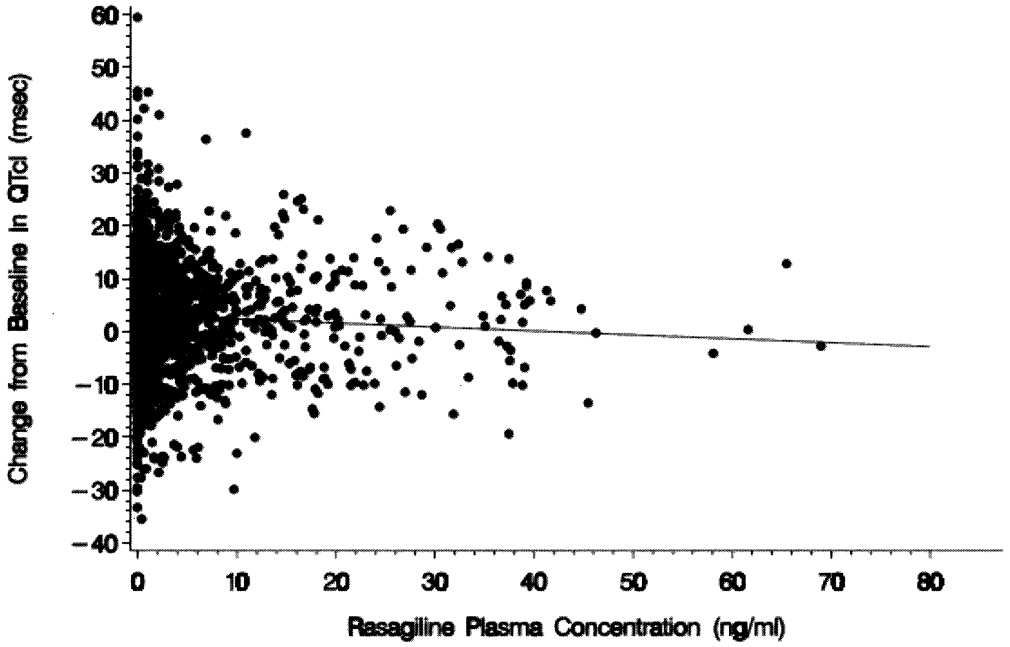
| | 傾き | 本剤 1 mg ($C_{max,ss}$: 5.42 ng/mL) | | 本剤 2 mg ($C_{max,ss}$: 12.98 ng/mL) | | 本剤 6 mg ($C_{max,ss}$: 40.88 ng/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 推定値 | 95%CI 上限 | 推定値 | 95%CI 上限 | 推定値 | 95%CI 上限 |
| QTcI 間隔 | -0.0743 | 2.7110 | 3.7542 | 2.1496 | 3.2605 | 0.0779 | 1.9490 |
| QTcF 間隔 | -0.0571 | 2.5295 | 3.5718 | 2.0975 | 3.2116 | 0.5031 | 2.4132 |

表 2.7.6.12-6 より抜粋

表 2.7.2.2-27　1-アミノインダンの血漿中濃度と QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差（線形混合効果モデル）

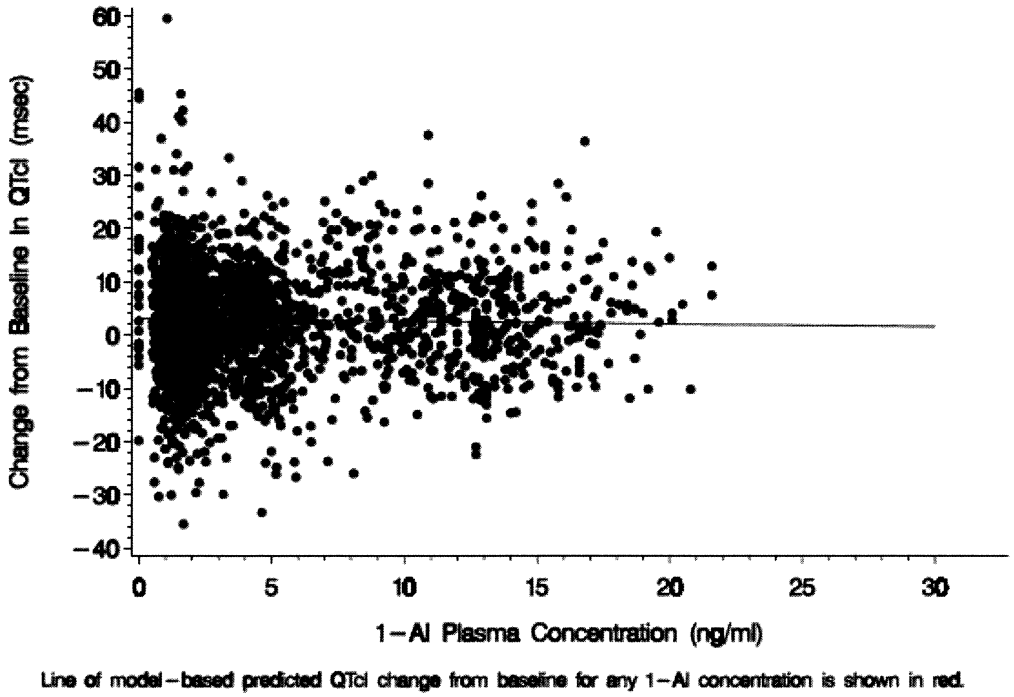
| | 傾き | 本剤 1 mg ($C_{max,ss}$: 2.17 ng/mL) | | 本剤 2 mg ($C_{max,ss}$: 5.04 ng/mL) | | 本剤 6 mg ($C_{max,ss}$: 15.08 ng/mL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 推定値 | 95%CI 上限 | 推定値 | 95%CI 上限 | 推定値 | 95%CI 上限 |
| QTcI 間隔 | -0.0505 | 2.9899 | 4.0818 | 2.8451 | 3.8847 | 2.3385 | 3.8656 |
| QTcF 間隔 | -0.0638 | 2.8138 | 3.9124 | 2.6352 | 3.6745 | 1.9944 | 3.5408 |

表 2.7.6.12-7 より抜粋




引用：図 2.7.6.12-2

図 2.7.2.2-10　ラサギリンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差との散布図




引用：図 2.7.6.12-3

**図 2.7.2.2-11　1-アミノインダンの血漿中濃度と QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差の散布図**

### 2.7.2.2.2.2 パーキンソン病患者における薬物動態及び薬力学的作用

#### （1）レボドパ／カルビドパとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/PD-201 試験）

**：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）**

パーキンソン病患者を対象に、定常状態におけるラサギリンの薬物動態に及ぼすレボドパ／カルビドパの影響を非盲検試験により検討した。

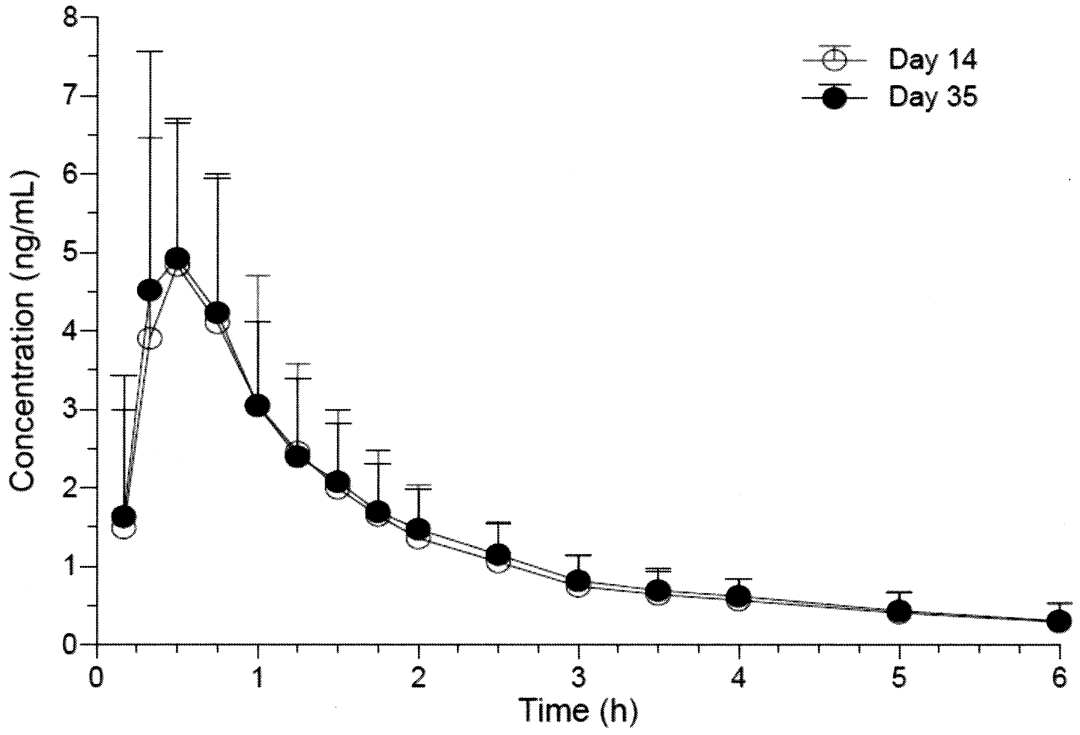
26 例が本治験に組み入れられ、25 例が治験を完了した。第 1 期終了時に 1 例が採血困難のため治験を中止した。ラサギリン及び 1-アミノインダンの薬物動態の解析から、それぞれ 5 例及び 4 例が除外された。ラサギリンの薬物動態について、21 例（男性 12 例及び女性 9 例）を薬物動態データの解析対象集団とした。

##### 1）ラサギリンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-12 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-28 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-29 に示した。

本剤 1 mg を単独で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのラサギリン $C_{max,ss}$ の平均値は 5.825 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の平均値は 9.51 h*ng/mL、$t_{max,ss}$ の中央値は 0.5000 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値は 2.345 h であった。

本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、$C_{max,ss}$ が 107.8%（[95.9%, 121.1%]）、$AUC_{\tau,ss}$ が 106.2%（[97.6%, 115.7%]）であり、いずれも本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時で大きな違いはなかった。




引用：図 2.7.6.11-1

**図 2.7.2.2-12　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-28　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時のラサリギンの薬物動態学的パラメータ**

| | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $AUC_{6,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤単独投与時 | | | | | | |
| N | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| 平均値 | 2.345 | 0.5000[1)] | 5.825 | 8.22 | 8.13 | 9.51 |
| CV% | 31.48 | 0.1700 - 0.9200[2)] | 30.57 | 35.03 | 36.67 | 38.14 |
| レボドパ／カルビドパ併用投与時 | | | | | | |
| N | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| 平均値 | 2.318 | 0.5000[1)] | 6.119 | 8.62 | 8.48 | 9.87 |
| CV% | 32.51 | 0.1700-1.000[2)] | 34.04 | 30.91 | 33.03 | 33.51 |

[1)] $t_{max,ss}$ は中央値

[2)] $t_{max,ss}$ は最小値 - 最大値

表 2.7.6.11-4 より抜粋

**表 2.7.2.2-29　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較**

| | 幾何平均値 | | 幾何平均値の比（併用／単独） | |
|---|---|---|---|---|
| | 併用 | 単独 | 点推定値 | 90%CI |
| $C_{max,ss}$ | 5.93 | 5.51 | 1.078 | [0.959, 1.211] |
| $AUC_{\tau,ss}$ | 9.63 | 9.07 | 1.062 | [0.976, 1.157] |

解析に用いた例数は 21 例

併用: 本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与時

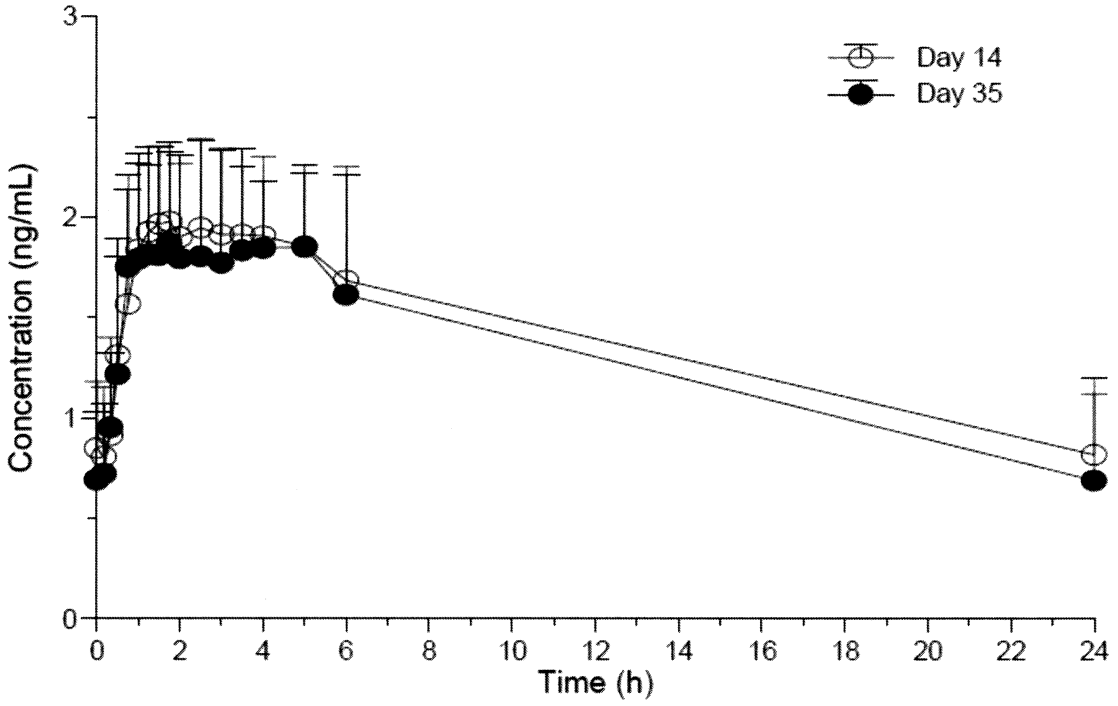
単独: 本剤単独投与時

表 2.7.6.11-5 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-13 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-30 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-31 に示した。

本剤 1 mg を単独で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ の平均値は 2.188 ng/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の平均値は 33.17 h*ng/mL、$t_{max,ss}$ の中央値は 1.750 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値は 19.01 h であった。本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、$C_{max,ss}$ が 96.7%（[92.4%, 101.3%]）、$AUC_{\tau,ss}$ が 97.0%（[88.9%, 106.0%]）であり、いずれも本剤単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用投与時で大きな違いはなかった。




引用：図 2.7.6.11-2

**図 2.7.2.2-13　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

表 2.7.2.2-30　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

| | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $AUC_{6,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) | $MR_{(AUC)}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤単独投与時 | | | | | | | |
| N | 23 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 23 |
| 平均値 | 19.01 | 1.750[1)] | 2.188 | 10.69 | 32.38 | 33.17 | 3.833 |
| CV% | 88.97 | 0.5000 - 6.000[2)] | 19.15 | 18.84 | 33.37 | 27.47 | 30.82 |
| レボドパ／カルビドパ併用投与時 | | | | | | | |
| N | 21 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| 平均値 | 14.99 | 1.750[1)] | 2.169 | 10.67 | 30.67 | 32.96 | 3.576 |
| CV% | 25.42 | 0.5000 - 6.030[2)] | 18.84 | 17.99 | 41.68 | 28.02 | 37.54 |

[1)] $t_{max,ss}$ は中央値
[2)] $t_{max,ss}$ は最小値 - 最大値
表 2.7.6.11-6 より抜粋

表 2.7.2.2-31　本剤単独投与時及びレボドパ／カルビドパ併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

| | 幾何平均値 | | 幾何平均値の比（併用／単独） | |
|---|---|---|---|---|
| | 併用 | 単独 | 点推定値 | 90%CI |
| $C_{max,ss}$ | 2.15 | 2.22 | 0.967 | [0.924, 1.013] |
| $AUC_{\tau,ss}$ | 32.28 | 33.26 | 0.970 | [0.889, 1.060] |

解析に用いた例数は 22 例
併用: 本剤とレボドパ／カルビドパ併用投与時
単独: 本剤単独投与時
表 2.7.6.11-7 より抜粋

### （2）第 3 相検証試験／海外（TVP-1012/133 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.1-4（評価）**

運動症状の日内変動を伴うレボドパ治療中のパーキンソン病患者を対象に、本剤 0.5、1 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 26 週間、朝食 30 分前に投与したときの薬物動態、薬力学的作用について検討した。

#### 1）母集団薬物動態の評価

母集団薬物動態解析に用いた薬物濃度測定用血漿検体の採取は治療期 10 週及び 26 週に実施された。治療期 10 週においては、朝 10 時までに被験者が来院した場合には来院中に治験薬の投与を行い、治験薬投与直前及び投与 30 分～2 時間後の間の 2 時点で採血を行い、朝 10 時以降に来院した場合には来院前に治験薬の投与を行い、来院時及び検査終了後の 2 時点で採血を行った。治療期 26 週においては、朝 10 時までに被験者が来院した場合には、来院中に治験薬の投与を行い投与 30 分～2 時間後の間の 1 時点で採血を行い、朝 10 時以降に来院した場合には来院前に治験薬の投与を行い、来院中の 1 時点で採血を行った。

本試験で得られた薬物動態データ及び標準的な薬物動態データを収集した海外第 1 相試験（TVP-1012-CD596）の薬物動態データを用いて、ラサギリン及び 1-アミノインダンの母集団薬物動態モデルを作成した。本解析には本試験の本剤 0.5 mg 群又は 1 mg 群の計 276 例のデータ及び TVP-1012-CD596 の本剤 2、5 及び 10 mg 各 6 例のデータが利用された。

母集団薬物動態解析の最終モデルは、ラサギリンの1次吸収及び1次消失過程を伴う2コンパートメントモデル、1-アミノインダンに関してはラサギリンからの1次生成及び1次消失過程を伴う1コンパートメントモデルを用いて表すことができた。ラサギリンは本剤の経口投与により速やかに吸収された。ラサギリンの定常状態における見かけの全身クリアランス（$CL/F_{ss}$）の中央値は65.3 L/h、中心コンパートメントの見かけの分布容積の中央値は117 Lと推定された。また、ラサギリンの定常状態における見かけの分布容積の中央値は350 Lと推定された。一方、1-アミノインダンの$CL/F_{ss}$の中央値は27.8 L/h、見かけの分布容積の中央値は492 Lと推定された。

薬物動態パラメータの推定値に関する個体差の要因を検討するため、背景因子（年齢、性別、体重、人種及び喫煙歴等）、腎及び肝機能マーカー、本剤の投与量、レボドパの投与量及び併用薬等の共変量の影響を評価した。解析には、β遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、アセトアミノフェン、シルデナフィルクエン酸塩、キノロン系抗菌薬、ベンゾジアゼピン（クロナゼパムは除く）、塩酸アマンタジン、エンタカポン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ジフェンヒドラミン、脂質異常症治療薬、COX-2阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬及びエストロゲンといった併用薬を含めた。

その結果、ラサギリン及び1-アミノインダンの母集団薬物動態解析の最終モデルに含まれる共変量として、併用薬（エンタカポン）、体重及び性別を選択した。併用薬であるエンタカポンは本剤の$CL/F_{ss}$と、体重は1-アミノインダンの$CL/F_{ss}$と、性別は1-アミノインダンの見かけの分布容積とそれぞれ相関がみられた。母集団薬物動態解析に用いた集団において、ラサギリン又は1-アミノインダンの薬物動態学的変動の意義のある因子として、その他の共変量は特定されなかった。

### 2）血小板MAO-B阻害率の評価

一部の施設を対象に、薬力学的評価として血小板MAO-B阻害率を評価した。血小板MAO-B活性のベースラインからの阻害率の要約統計量を表2.7.2.2-32に示した。

本剤各群では血小板MAO-B活性の阻害がみられたが、プラセボ群では血小板MAO-B活性の阻害はみられなかった。本剤0.5 mg群及び1 mg群の治療期10週及び26週における血小板MAO-B活性の阻害率の平均値はいずれも90%以上で、本剤1 mg群の治療期10週ではすべての検体でMAO-B活性は測定限界未満だった。

**表2.7.2.2-32　血小板MAO-B活性の阻害率**

| | | 本剤0.5 mg | 本剤1 mg | プラセボ |
|---|---|---|---|---|
| 治療期10週 | N | 25 | 23 | 21 |
| | 平均値 | 96.36 | 100.00 | -10.01 |
| | SD | 8.0 | 0.0 | 70.0 |
| 治療期26週 | N | 25 | 22 | 22 |
| | 平均値 | 95.52 | 90.29 | -25.94 |
| | SD | 9.9 | 38.3 | 155.5 |

単位は%
表2.7.6.19-13より抜粋

### 3）チラミン負荷試験

チラミン負荷試験は、本剤0.5、1 mg又はプラセボ錠を6ヵ月間投与されたパーキンソン病患者に塩酸チラミン50 mgを経口投与したときの影響を評価することを目的とし、治療期26週までを完了した被験者55例（本剤0.5 mg群22例、本剤1 mg群13例及びプラセボ群22例）を対象に実施した。

塩酸チラミン投与後120分間は5分ごと、続く60分間は15分ごとに血圧を測定した結果、収縮期血圧がベースラインの平均値から3回以上連続で30 mmHgを超えて上昇した被験者は本剤0.5 mg群で3例、プラセボ群1例であり、本剤1 mg群ではみられなかった。投与量の増加に応じた収縮期血圧が上昇した被験者の増加傾向はみられなかった。

## （3）第3相検証試験／海外（TVP-1012/232試験）

**：添付資料番号5.3.3.5-1（参考）、5.3.5.1-7（参考）**

レボドパを併用していない早期パーキンソン病患者を対象に、本剤1、2 mg又はプラセボ錠を1日1回52週間（プラセボ群は27週目は1 mg、28週目から2 mg）、朝食30分以上前に投与したときの薬物動態、薬力学的作用について検討した。

### 1）母集団薬物動態の評価

母集団薬物動態解析に用いた薬物濃度測定用血漿検体の採取は治療期14週、26週及び52週に実施した。朝10時までに被験者が来院した場合には来院中に治験薬の投与を行い、治験薬投与前、投与後の2時点で採血を行った。そのうち半数の被験者では投与1時間半後直ちに来院時検査の前半で投与後採血を行い、残りの被験者では来院時検査終了時に投与後採血を行った。朝10時以降に来院した場合には来院前の朝に通常通りに治験薬の投与を行い、来院時及び検査終了後の2時点で採血を行った。なお治療期52週では、被験者の治験期間を通じた最終の服薬は治療期52週の前日とし、治療期52週当日には服薬を行わずに来院し、1時点でのみ採血を行った。

標準的な薬物動態データを収集した海外第1相試験（TVP-1012-CD596）の薬物動態データを用いて、ラサギリン及び1-アミノインダンの母集団薬物動態ベースモデルを作成した。本ベースモデルの一部のパラメータ（ラサギリンの吸収速度定数及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積）値を固定して、本試験データを用いた母集団薬物動態解析を行った。

本解析には本剤1 mg群、2 mg群及びプラセボ群の計352例のデータが利用された。母集団薬物動態解析のモデルは、ラサギリンの2コンパートメントモデル、1-アミノインダンに関しては1コンパートメントモデルを用いて表すことができた。ラサギリンの$CL/F_{ss}$は、体重70 kg、60歳、併用薬がない場合に58.5 L/hと推定された。ラサギリンの$CL/F_{ss}$の個体間変動は、体重、年齢及びレボドパ／カルビドパ併用に関連していた。$CL/F_{ss}$は年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加した。典型的な79歳の被験者で予想される$CL/F_{ss}$は、典型的な60歳の被験者よりも約11%低く、32歳の被験者よりも約30%低いと推定された。また、解析対象集団の中で最も体重が重かった被験者（140.5 kg）の$CL/F_{ss}$は70 kgの被験者よりも約45%高く、最も体重が軽かった被験者（42.3 kg）では約30%低いと推定された。レボドパ／カルビドパ併用により、ラサギリンの$CL/F_{ss}$が31%低下した（両側95%CI: 23%, 39%）。個々の共変量の効果は小さいが、複数の共変量の組み合わせにより、想定されるラサギリン

の $CL/F_{ss}$ に意義のある変化が生じる可能性がある。ラサギリンの $CL/F_{ss}$ と同様に、1-アミノインダンの見かけのクリアランスは年齢の増加に伴い低下し、体重の増加に伴い増加した。

また、本試験終了後における追加での検討の結果、喫煙もラサギリンの $CL/F_{ss}$ の変動に影響していることが明らかとなり、喫煙者におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ は非喫煙者及び元喫煙者と比較して39.1%高いと推定された。

### 2）血小板 MAO-B 阻害率の評価

薬力学的作用のための検体は、一部の被験者のベースライン、治療期 26 週、52 週及び本剤投与終了後のフォローアップである治療期 58 週に採取した。治療期 26 週、52 週及び 58 週の血小板 MAO-B 活性阻害率を表 2.7.2.2-33 に示した。

本剤 1 mg 群及び 2 mg 群では、投与期のほとんどの検体で血小板 MAO-B 活性が測定限界未満となった。プラセボ群では血小板 MAO-B 活性の阻害はみられなかったが、実薬投与期に本剤 2 mg に切り替えた後、全検体が測定限界未満となった。治療期 58 週ではほとんどの被験者で MAO-B 活性がベースライン付近となった。

**表 2.7.2.2-33　血小板 MAO-B 活性阻害率**

| | | 本剤 1 mg | 本剤 2 mg | プラセボ／2 mg |
|---|---|---|---|---|
| 治療期 26 週 (PC Phase Termination) | N | 16 | 22 | 18 |
| | 平均値 | 100.0 | 99.69 | -0.06 |
| | SD | 0.00 | 1.47 | 40.56 |
| 治療期 52 週 | N | 14 | 21 | 16 |
| | 平均値 | 100.00 | 99.26 | 100.00 |
| | SD | 0.00 | 3.41 | 0.00 |
| 治療期 58 週 (Follow-up) | N | 4 | 7 | 4 |
| | 平均値 | 63.39 | -104.72 | -17.84 |
| | SD | 27.35 | 132.35 | 107.12 |

単位は%
2.7.6.22-16 より抜粋

### 3）チラミン負荷試験

本剤 1、2 mg 又はプラセボ錠を 6 ヵ月間投与された被験者にチラミンを経口投与したときの影響を検討した。治療期 26 週までを完了した被験者 55 例（本剤 1 mg 群 19 例、本剤 2 mg 群 19 例及びプラセボ群 17 例）を対象にチラミン負荷試験を実施した。ベースラインとして、低チラミン食摂取後 30 分間（10 分ごと）のバイタルサインを測定した。その後、チラミン 75 mg を含有するカプセルを投与した後 120 分間（5 分ごと）のバイタルサインを測定した。

本剤 1 mg 群ではチラミンの影響はみられなかった。本剤 2 mg 群では 2 例で軽度で一過性の収縮期血圧の上昇がみられたが、事前に規定したチラミンと MAO 阻害薬の相互作用ありとする基準（30 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇、40 bpm 以下の徐脈及び臨床的に問題となる心電図所見）を満たさなかった。ただし、これらの被験者の収縮期血圧の上昇は、チラミン投与と時間的な相関関係があった。

### 2.7.2.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験

#### （1）肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/424 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

軽度及び中等度肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）に、本剤 1 mg を単回及び反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）を、非盲検、反復投与、並行群間比較試験により、健康成人を対照として検討した。

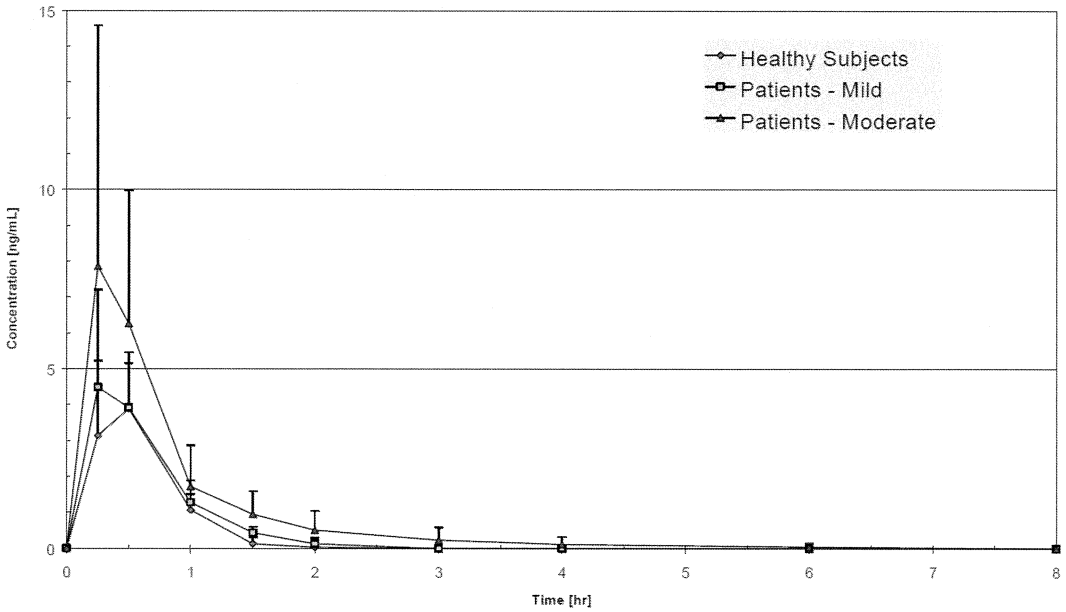
本治験に組み入れられた 25 例のうち、治験中止となった 1 例は解析対象集団から除外した。解析対象集団は各グループ 8 例であった。

##### 1）ラサギリンの血漿中濃度

##### ① 単回投与

本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-34 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-35 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 115.0%（[75.1%, 176.1%]）及び 134.7%（[86.6%, 209.5%]）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 196.1%（[128.0%, 300.3%]）及び 217.8%（[140.0%, 338.8%]）であった。健康成人と比較して軽度肝機能障害患者の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ では大きな違いはみられず、中等度肝機能障害患者の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ ではいずれも増加がみられた。




引用：図 2.7.6.6-1

**図 2.7.2.2-14　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

表 2.7.2.2-34　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ（平均値）

| | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 0.44 | 4.29 | 0.29 | 2.68 | 3.59 |
| 軽度肝機能障害 | 0.31 | 4.96 | 0.40 | 3.41 | 3.61 |
| 中等度肝機能障害 | 0.31 | 9.35 | 1.09 | 6.42 | 7.03 |

表 2.7.6.6-3 より抜粋

表 2.7.2.2-35　本剤を単回投与したときのラサギリンの分散分析の結果

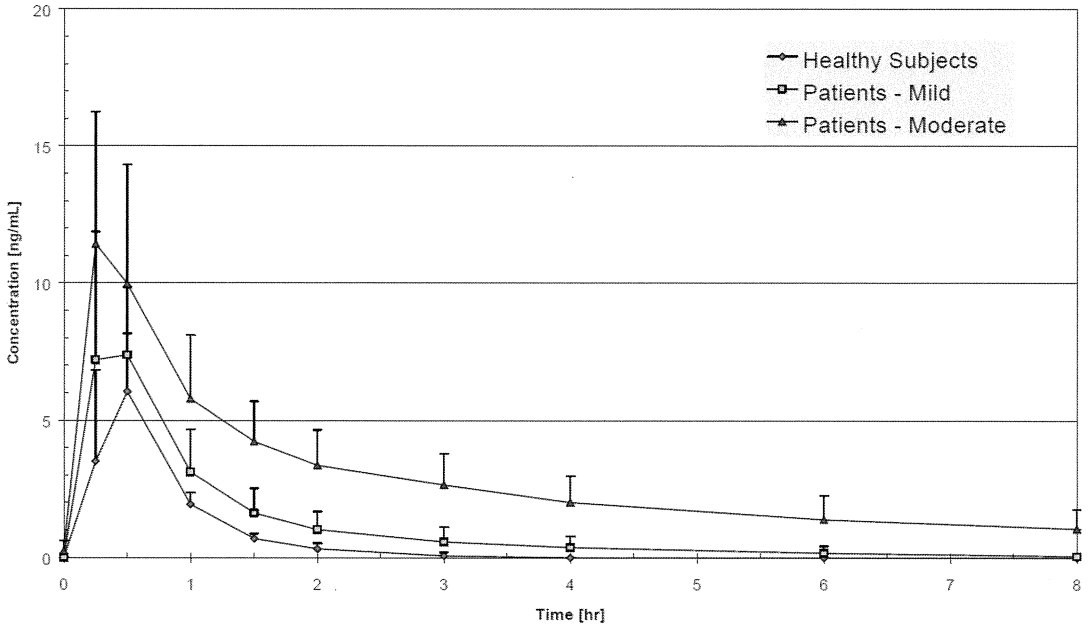
| 軽度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | [86.6%, 209.5%] | 134.7% |
| $C_{max}$ | [75.1%, 176.1%] | 115.0% |
| 中等度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last}$ | [140.0%, 338.8%] | 217.8% |
| $C_{max}$ | [128.0%, 300.3%] | 196.1% |

表 2.7.6.6-4 より抜粋

② 反復投与

本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-36 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-37 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 138.1%（[96.3%, 198.2%]）及び 180.2%（[110.2%, 294.9%]）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 183.2%（[127.7%, 262.9%]）及び 668.2%（[408.4%, 1093.1%]）であった。健康成人と比較して中等度肝機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ では増加がみられ、軽度肝機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ では中等度肝機能障害患者ほどではないものの、増加がみられた。




引用：図 2.7.6.6-2

図 2.7.2.2-15　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-36　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ（平均値）

| | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 0.47 | 6.24 | 0.54 | 4.75 | 5.01 |
| 軽度肝機能障害 | 0.38 | 8.60 | 1.75 | 9.19 | 9.89 |
| 中等度肝機能障害 | 0.31 | 11.65 | 11.33 | 35.76 | 33.35 |

表 2.7.6.6-5 より抜粋

表 2.7.2.2-37　本剤を反復投与したときのラサギリンの分散分析の結果

| 軽度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last,ss}$ | [110.2%, 294.9%] | 180.2% |
| $C_{max,ss}$ | [96.3%, 198.2%] | 138.1% |
| 中等度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last,ss}$ | [408.4%, 1093.1%] | 668.2% |
| $C_{max,ss}$ | [127.7%, 262.9%] | 183.2% |

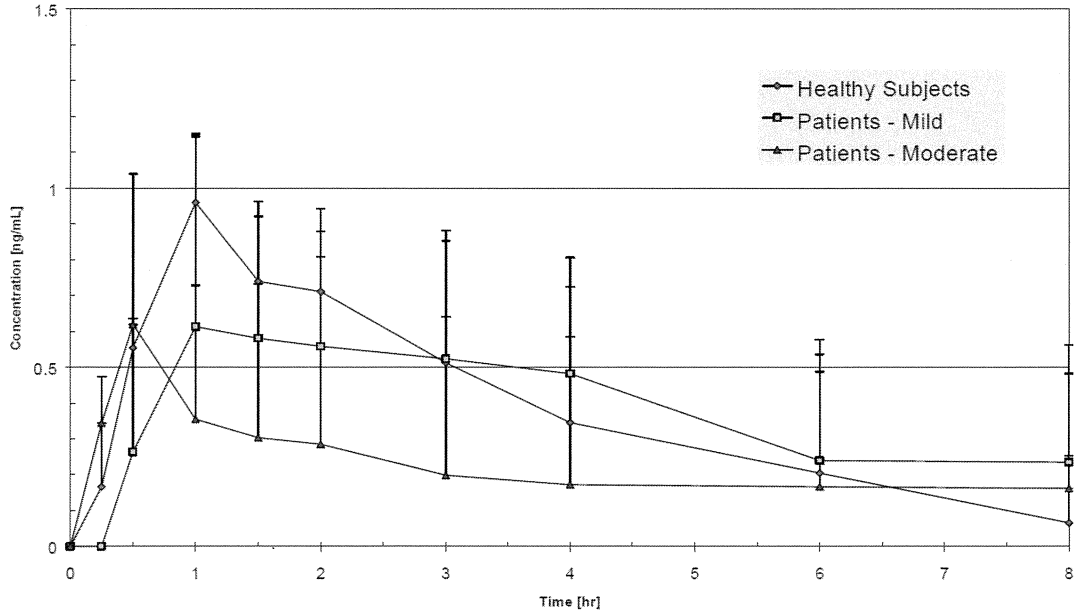
表 2.7.6.6-6 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

#### ① 単回投与

本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-16 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-38 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-39 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 91.5%（[73.3%, 114.3%]）及び 164.1%（[67.8%, 396.9%]）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 99.6%（[77.4%, 128.1%]）及び 90.1%（[33.1%, 245.4%]）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の $C_{max}$ は大きな違いはみられなかったが、ばらつきが大きいものの、軽度肝機能障害患者で $AUC_{last}$ が増加した。




引用：図 2.7.6.6-3

図 2.7.2.2-16　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-38　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ
（平均値）

| | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 1.00 | 0.99 | 7.04 | 2.91 | 8.38 |
| 軽度肝機能障害 | 1.42 | 0.93 | 13.06 | 5.05 | 15.36 |
| 中等度肝機能障害 | 0.75 | 1.00 | 11.1 | 4.57 | 14.42 |

表 2.7.6.6-7 より抜粋

表 2.7.2.2-39　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

| 軽度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | [67.8%, 396.9%] | 164.1% |
| $C_{max}$ | [73.3%, 114.3%] | 91.5% |
| 中等度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last}$ | [33.1%, 245.4%] | 90.1% |
| $C_{max}$ | [77.4%, 128.1%] | 99.6% |

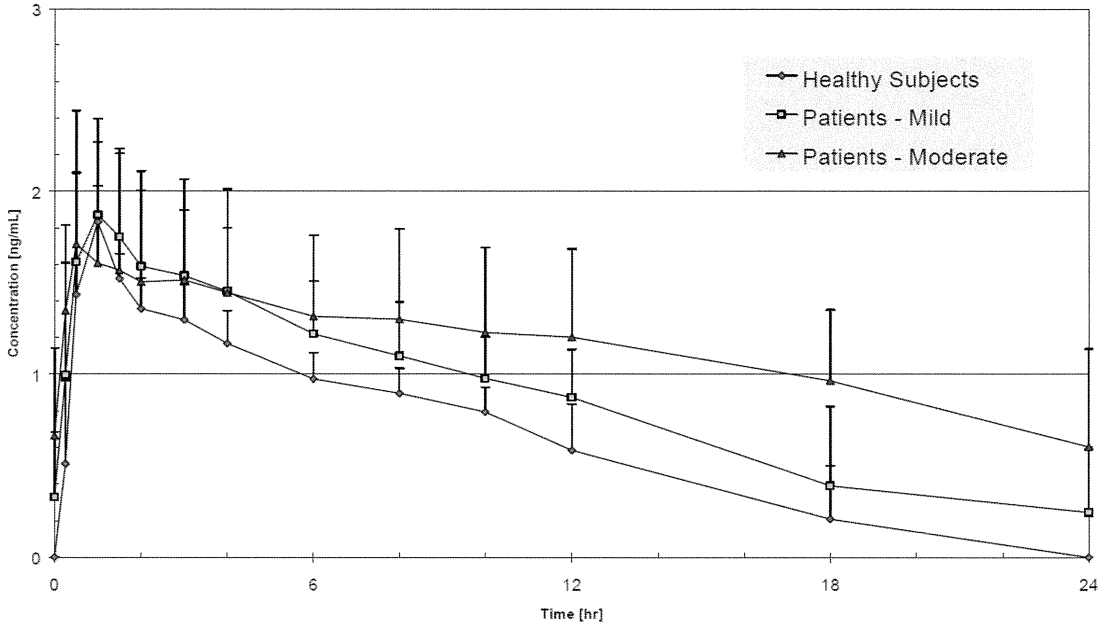
表 2.7.6.6-8 より抜粋

② 反復投与

本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-17 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-40 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-41 に示した。

分散分析の結果、軽度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 99.3%（[76.5%, 128.7%]）及び 137.8%（[90.9%, 208.7%]）であった。中等度肝機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 91.0%（[70.2%, 118.1%]）及び 237.6%（[156.9%, 359.9%]）

であった。健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の $C_{max,ss}$ は大きな違いはみられなかったが、$AUC_{last,ss}$ では違いがみられた。




引用：図 2.7.6.6-4

**図 2.7.2.2-17　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-40　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ（平均値）**

| | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 0.88 | 1.95 | 10.1 | 13.9 | 18.1 |
| 軽度肝機能障害 | 1.00 | 1.97 | 17.8 | 20.5 | 23.1 |
| 中等度肝機能障害 | 1.13 | 1.89 | 36.2 | 38.0 | 28.1 |

表 2.7.6.6-9 より抜粋

**表 2.7.2.2-41　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果**

| 軽度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last,ss}$ | [90.9%, 208.7%] | 137.8% |
| $C_{max,ss}$ | [76.5%, 128.7%] | 99.3% |
| 中等度肝機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last,ss}$ | [156.9%, 359.9%] | 237.6% |
| $C_{max,ss}$ | [70.2%, 118.1%] | 91.0% |

表 2.7.6.6-10 より抜粋

### （2）腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/425 試験）

**：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）**

軽度及び中等度腎機能障害患者（それぞれ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス 50～80 mL/min 及び 30～49 mL/min）に、本剤 1 mg を単回及び反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）したときの薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）を、非盲検、反復投

与、並行群間比較試験により、健康成人（Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス>80 mL/min）を対照として検討した。

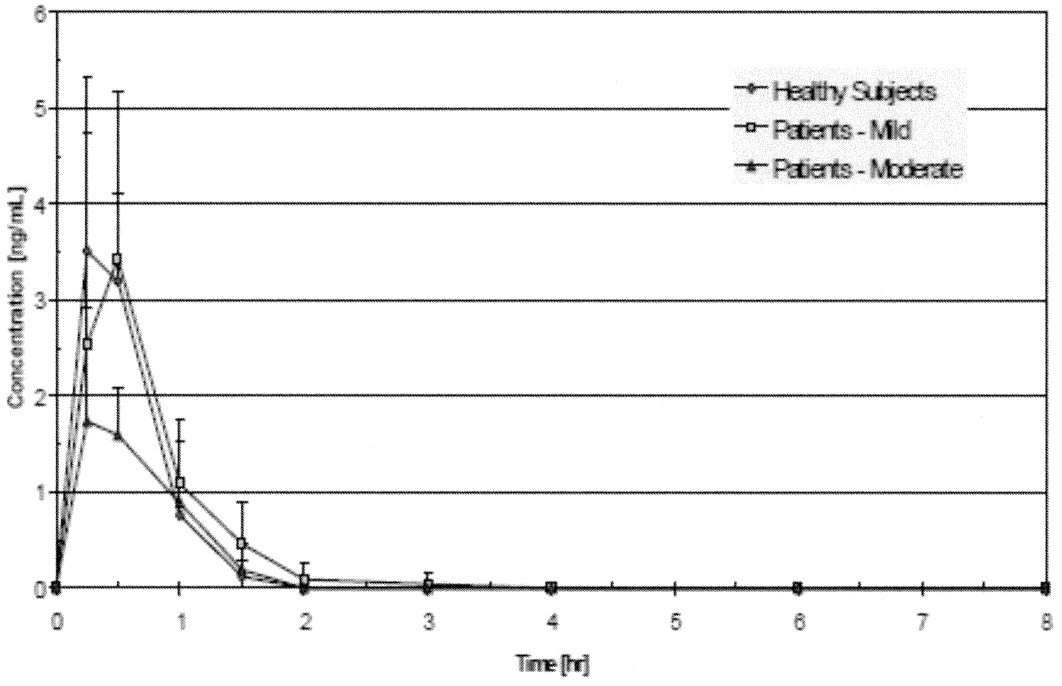
24 例全例が治験を完了し、薬物動態の解析対象とした。解析対象集団は各グループ 8 例であった。

### 1）ラサギリンの血漿中濃度

#### ① 単回投与

本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-18 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-42 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-43 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 88.6%（[64.1%, 122.4%]）及び 104.2%（[80.9%, 134.1%]）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 57.1%（[41.4%, 78.9%]）及び 60.2%（[46.8%, 77.5%]）であった。健康成人と比較して軽度腎機能障害患者の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ では大きな違いはみられず、中等度腎機能障害患者の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ ではいずれも低下がみられた。




引用：図 2.7.6.7-1

**図 2.7.2.2-18　本剤を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-42　本剤を単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ（平均値）**

| | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 0.34 | 4.1 | nc | 2.46 | nc |
| 軽度腎機能障害 | 0.47 | 4.0 | nc | 2.60 | nc |
| 中等度腎機能障害 | 0.44 | 2.3 | nc | 1.51 | nc |

nc: not calculable

表 2.7.6.7-3 より抜粋

表 2.7.2.2-43　本剤を単回投与したときのラサギリンの分散分析の結果

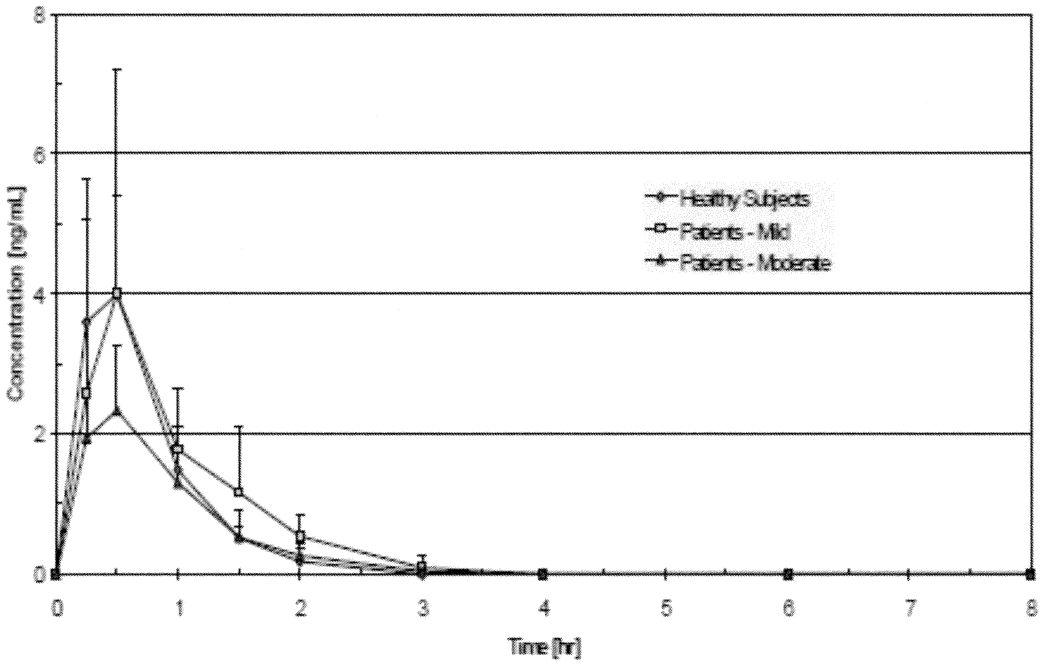
| 軽度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | [80.9%, 134.1%] | 104.2% |
| $C_{max}$ | [64.1%, 122.4%] | 88.6% |
| 中等度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last}$ | [46.8%, 77.5%] | 60.2% |
| $C_{max}$ | [41.4%, 78.9%] | 57.1% |

表 2.7.6.7-4 より抜粋

② 反復投与

本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-19 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-44 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-45 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 107.0%（[74.1%, 154.3%]）及び 138.1%（[92.5%, 206.0%]）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 56.4%（[39.1%, 81.4%]）及び 66.5%（[44.6%, 99.2%]）であった。健康成人と比較して軽度腎機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ では大きな違いはみられず、中等度腎機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ ではいずれも低下がみられた。




引用：図 2.7.6.7-2

図 2.7.2.2-19　本剤を反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-44　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ（平均値）

| | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 0.44 | 4.74 | 0.38 | 3.44 | 3.64 |
| 軽度腎機能障害 | 0.63 | 5.29 | 0.59 | 4.99 | 5.30 |
| 中等度腎機能障害 | 0.44 | 2.77 | 0.61 | 2.47 | 3.02 |

表 2.7.6.7-5 より抜粋

表 2.7.2.2-45　本剤を反復投与したときのラサギリンの分散分析の結果

| 軽度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last,ss}$ | [92.5%, 206.0%] | 138.1% |
| $C_{max,ss}$ | [74.1%, 154.3%] | 107.0% |
| 中等度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last,ss}$ | [44.6%, 99.2%] | 66.5% |
| $C_{max,ss}$ | [39.1%, 81.4%] | 56.4% |

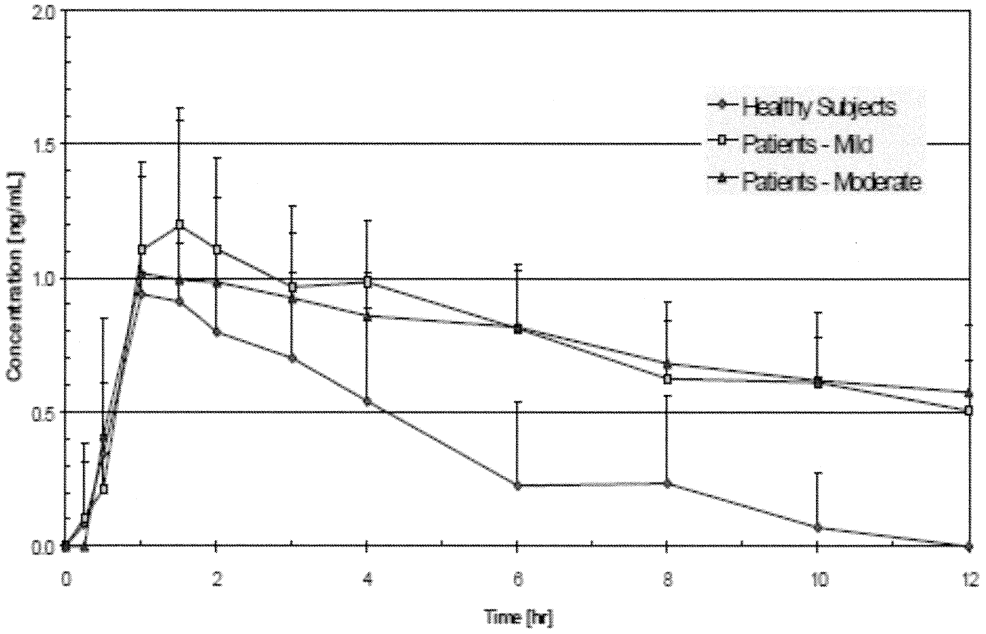
表 2.7.6.7-6 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

#### ① 単回投与

本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-20 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-46 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-47 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 120.1%（[96.7%, 149.1%]）及び 231.4%（[156.5%, 342.2%]）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 110.7%（[89.2%, 137.5%]）及び 234.5%（[158.6%, 346.8%]）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度腎機能患者の $C_{max}$ では大きな違いはみられず、$AUC_{last}$ では増加がみられた。




引用：図 2.7.6.7-3

図 2.7.2.2-20　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-46　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ
（平均値）

| | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2z}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 2.19 | 1.0 | 10.5 | 4.36 | 13.39 |
| 軽度腎機能障害 | 1.81 | 1.3 | 19.7 | 10.11 | 27.83 |
| 中等度腎機能障害 | 2.00 | 1.1 | 17.7 | 10.07 | 25.37 |

表 2.7.6.7-7 より抜粋

表 2.7.2.2-47　本剤を単回投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

| 軽度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last}$ | [156.5%, 342.2%] | 231.4% |
| $C_{max}$ | [96.7%, 149.1%] | 120.1% |
| 中等度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last}$ | [158.6%, 346.8%] | 234.5% |
| $C_{max}$ | [89.2%, 137.5%] | 110.7% |

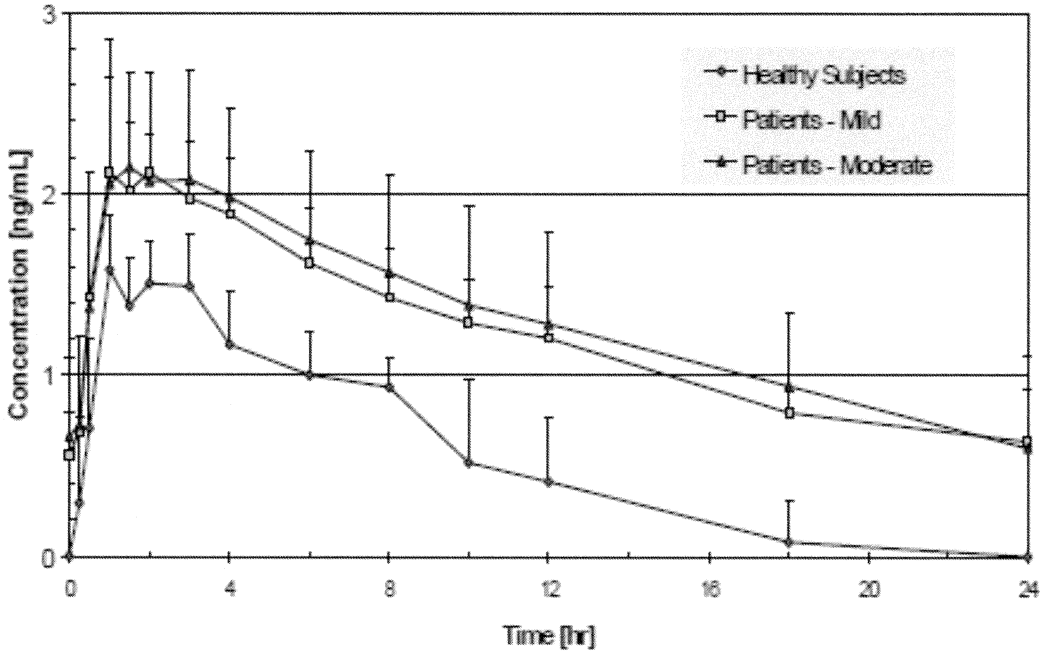
表 2.7.6.7-8 より抜粋

### ② 反復投与

本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-48 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-49 に示した。

分散分析の結果、軽度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 136.3%（[116.3%, 159.8%]）及び 242.1%（[183.0%, 320.3%]）であった。中等度腎機能障害患者と健康成人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{last,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 127.8%（[109.0%, 149.8%]）及び 259.7%（[196.3%,

343.5%]）であった。健康成人と比較して軽度及び中等度腎機能患者の $AUC_{last,ss}$ は増加がみられた。




引用：図 2.7.6.7-4

図 2.7.2.2-21　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移
（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-48　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ
（平均値）

| | $t_{max,ss}$ (h) | $C_{max,ss}$ (ng/mL) | $t_{1/2z,ss}$ (h) | $AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\tau,ss}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人 | 1.56 | 1.74 | 7.6 | 12.27 | 16.96 |
| 軽度腎機能障害 | 2.06 | 2.39 | 16.0 | 29.03 | 29.93 |
| 中等度腎機能障害 | 1.69 | 2.26 | 19.1 | 34.47 | 32.01 |

表 2.7.6.7-9 より抜粋

表 2.7.2.2-49　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

| 軽度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
|---|---|---|
| $AUC_{last,ss}$ | [183.0%, 320.3%] | 242.1% |
| $C_{max,ss}$ | [116.3%, 159.8%] | 136.3% |
| 中等度腎機能障害／健康成人 | 幾何平均値比の 90%CI | 幾何平均値比の点推定値 |
| $AUC_{last,ss}$ | [196.3%, 343.5%] | 259.7% |
| $C_{max,ss}$ | [109.0%, 149.8%] | 127.8% |

表 2.7.6.7-10 より抜粋

### （3）中等度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験／海外（TVP-1012/433 試験）
：添付資料番号 5.3.3.3-3（参考）

本剤 1 mg を反復経口投与（1 日 1 回 8 日間）したときの薬物動態（ラサギリン及び 1-アミノインダン）について、非盲検、反復投与、並行群間比較試験により、健康成人と中等度腎

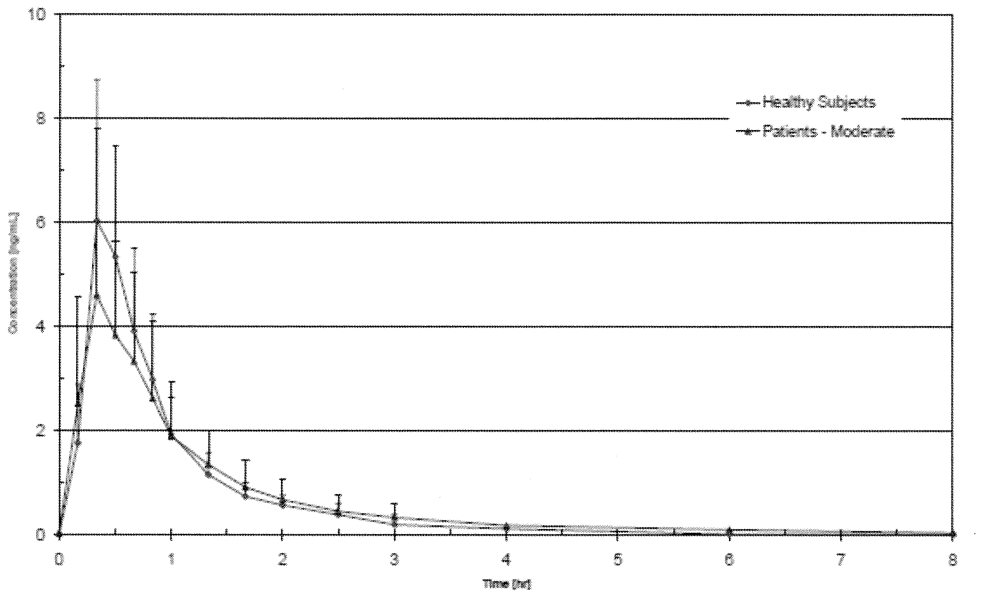
機能障害患者（それぞれ Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス>80 mL/min 及び 30～49 mL/min）を比較した。

本治験に組み入れられた 24 例全例を薬物動態の解析対象とした。

### 1）ラサギリンの血漿中濃度

本剤 1 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-22 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-50 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-51 に示した。

分散分析の結果、健康成人と中等度腎機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 79.0%([59.1%, 105.7%]) 及び 92.6%([68.5%, 125.2%]) であった。




引用：図 2.7.6.8-2

**図 2.7.2.2-22　本剤を反復投与したときの治験薬最終投与後のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-50　本剤を反復投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ**

| | | 健康成人 | 中等度腎機能障害患者 |
|---|---|---|---|
| $t_{max,ss}$ | h | 0.40 ± 0.15 | 0.41 ± 0.15 |
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 6.68 ± 2.19 | 5.49 ± 2.77 |
| $t_{1/2z,ss}$ | h | 1.23 ± 0.73 | 1.37 ± 0.81 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 5.52 ± 1.62 | 5.65 ± 3.21 |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 4.96 ± 1.44 | 5.04 ± 2.87 |

平均値±SD

表 2.7.6.8-3 より抜粋

表 2.7.2.2-51　本剤を反復投与したときのラサギリンの分散分析の結果

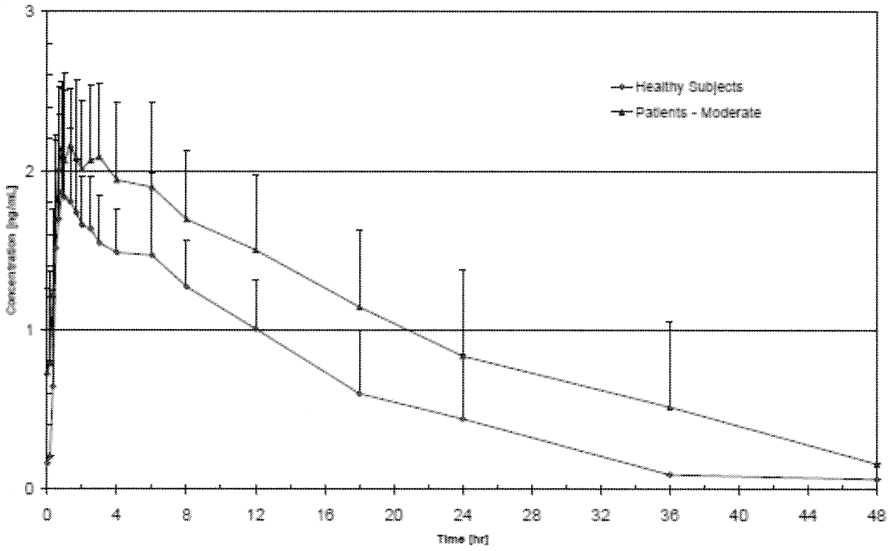
| | 幾何平均値の比* | 幾何平均値の比*の 90%CI | |
|---|---|---|---|
| | 点推定値 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | 79.0% | 59.1% | 105.7% |
| $AUC_{last,ss}$ | 91.6% | 67.4% | 124.6% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | 92.6% | 68.5% | 125.2% |

*: 中等度腎機能障害患者／健康成人
表 2.7.6.8-4 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤 1 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-23 に示した。また、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-52 に、分散分析の結果を表 2.7.2.2-53 に示した。

分散分析の結果、健康成人と中等度腎機能障害患者の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 115.9%（[99.2%, 135.5%]）及び 140.9%（[115.3%, 172.2%]）であった。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の点推定値はいずれも、健康成人と比較して中等度腎機能障害患者で高かった。




引用：図 2.7.6.8-3

図 2.7.2.2-23　本剤を反復投与したときの治験薬最終投与後の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）

表 2.7.2.2-52　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

| | | 健康成人 | 中等度腎機能障害患者 |
|---|---|---|---|
| $t_{max,ss}$ | h | 1.56 ± 1.54 | 1.74 ± 1.15 |
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 2.12 ± 0.49 | 2.42 ± 0.41 |
| $t_{1/2z,ss}$ | h | 15.72 ± 7.96 | 19.00 ± 6.92 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 25.38 ± 6.97 | 35.65 ± 10.48 |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 26.05 ± 12.28 | 44.63 ± 22.55 |

平均値±SD
表 2.7.6.8-6 より抜粋

表 2.7.2.2-53　本剤を反復投与したときの 1-アミノインダンの分散分析の結果

| | 幾何平均値の比* | 幾何平均値の比*の 90%CI | |
|---|---|---|---|
| | 点推定値 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | 115.9% | 99.2% | 135.5% |
| $AUC_{last,ss}$ | 170.6% | 121.8% | 238.9% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | 140.9% | 115.3% | 172.2% |

*: 中等度腎機能障害患者／健康成人
表 2.7.6.8-7 より抜粋

### 2.7.2.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験

#### （1）食事の影響試験／海外（TVP-1012/421 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

本剤 2 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響について、外国人健康成人男性を対象に、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験により検討した。19 例が無作為化され、中止した 1 例を除く 18 例を薬物動態の解析に用いた。

##### 1）ラサギリンの血漿中濃度

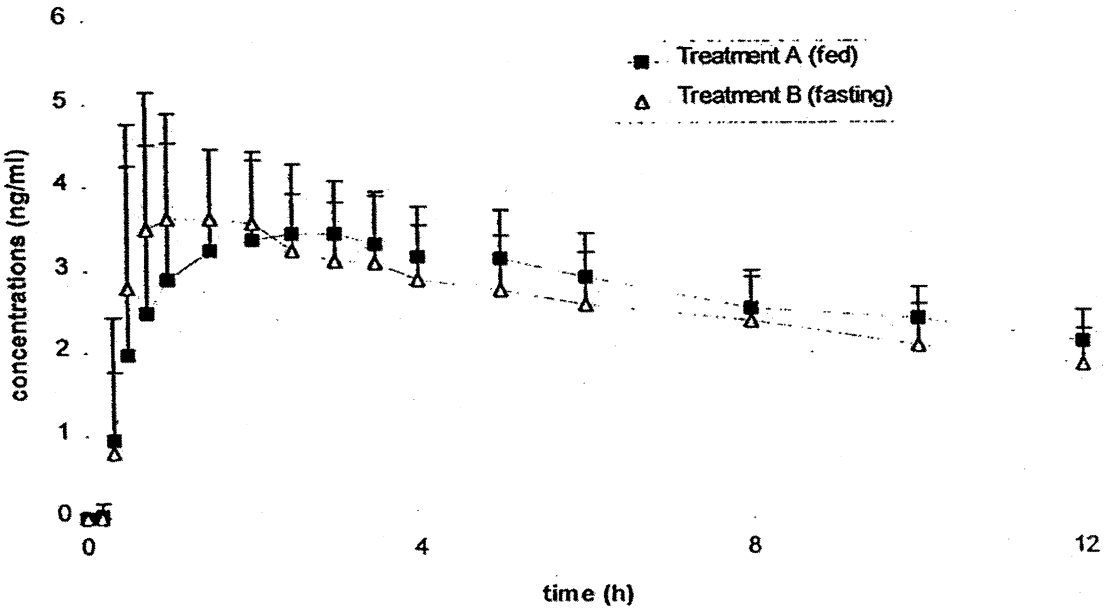
$C_{max}$ の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI は（[0.29, 0.50]）であった。$t_{max}$ の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で 0.3 時間遅延したが、その差は有意ではなかった。$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約 23%及び約 22%低下がみられ、空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI はそれぞれ（[0.70, 0.83]）及び（[0.71, 0.85]）であった（2.7.1.2.4）。

##### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-24 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-54 に示した。

$C_{max}$ の空腹時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内であった。$AUC_{last}$ の空腹時投与と食後投与の比の両側 90%CI も、生物学的同等性基準の範囲内であった。

1-アミノインダンの $t_{max}$ の平均値は、食後投与（1.96 h）と比較して空腹時投与（1.25 h）で短かった。




引用：図 2.7.6.1-2

**図 2.7.2.2-24　本剤 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）**

**表 2.7.2.2-54　1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ**

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 食後投与 | | | | |
| 平均値 | 4.16 | 1.96 | 32.58 | 76.34 |
| SD | 1.17 | 1.13 | 6.58 | 19.71 |
| 空腹時投与 | | | | |
| 平均値 | 4.50 | 1.25 | 30.83 | 66.35 |
| SD | 1.23 | 0.80 | 6.78 | 25.21 |
| 食後／空腹時比の両側 90%CI | [0.83, 1.04] | - | [0.99, 1.13] | - |
| Wilcoxon の符号付き順位検定 | - | $p < 0.05$ | - | - |

-: 該当せず
n=18
表 2.7.6.1-3 より抜粋

### （2）シプロフロキサシンとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/426 試験）

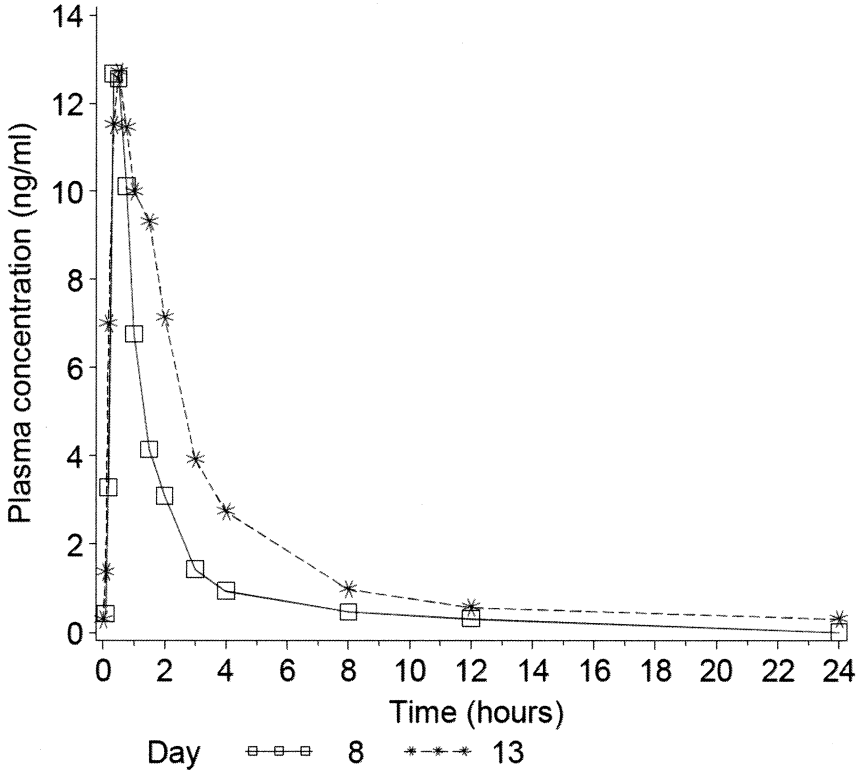
**：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）**

外国人健康成人男性を対象として、シプロフロキサシンがラサギリンの薬物動態に及ぼす影響を非盲検試験により検討した。本治験に組み入れられた 13 例全例がを薬物動態の解析に用いた。

#### 1）ラサギリンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-25 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-55 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-56 に示した。

$C_{max,ss}$について、本剤単独投与時とシプロフロキサシン併用投与時の平均値の比（シプロフロキサシン併用投与時／本剤単独投与時）の点推定値及び両側90%CIは98.2%（[79.2%, 121.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。$AUC_{\tau,ss}$の平均値の比の点推定値及び両側90%CIは197.5%（[176.8%, 220.6%]）であり、シプロフロキサシンとの併用により増加がみられた。




Day 8: 本剤単独投与時、Day 13: シプロフロキサシン併用投与時
引用：図2.7.6.9-2

**図 2.7.2.2-25　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）**

**表 2.7.2.2-55　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータ**

| | | 本剤単独投与時 | シプロフロキサシン併用投与時 |
|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 16.9 ± 6.1 | 16.2 ± 4.7 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 20.6 ± 6.1 | 40.1 ± 10.9 |
| $t_{1/2z,ss}$[a] | h | 3.30 ± 0.49 | 3.55 ± 1.70 |
| $t_{max,ss}$ | h | 0.50 | 0.75 |

平均値±SD、$t_{max,ss}$は中央値
[a]: 本剤単独投与時では4例、シプロフロキサシン併用投与時では1例で消失相が十分に得られなかったため、当該被験者の$t_{1/2z,ss}$は算出できなかった。したがって、被験者数はそれぞれn=9及びn=12である
表2.7.6.9-3より抜粋

表 2.7.2.2-56　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較

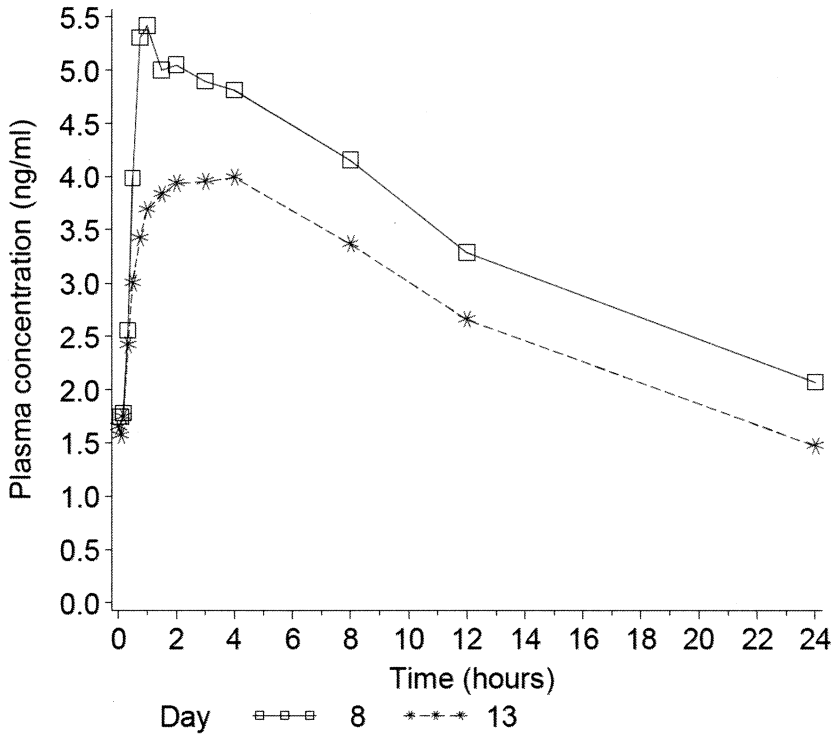
| | | N | 併用 幾何平均値 | 単独 幾何平均値 | 併用／単独 幾何平均値比 | 両側 90%CI 下限 | 上限 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 13 | 15.5 | 15.8 | 98.2% | 79.2% | 121.9% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 13 | 38.8 | 19.6 | 197.5% | 176.8% | 220.6% |

併用: シプロフロキサシン併用投与時、単独: 本剤単独投与時
表 2.7.6.9-4 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-26 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-57 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-58 に示した。

$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ について、本剤単独投与時とシプロフロキサシン併用投与時の平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は、それぞれ 71.1%([66.7%, 75.9%]) 及び 79.3%([76.8%, 81.9%]) であり、シプロフロキサシンとの併用によりいずれも低下がみられた。




Day8: 本剤単独投与時、Day13: シプロフロキサシン併用投与時
引用：図 2.7.6.9-3

図 2.7.2.2-26　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.2.2-57　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ

| | | 単独投与時 | シプロフロキサシン併用投与時 |
|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 6.1 ± 1.5 | 4.3 ± 0.7 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 83.5 ± 21.5 | 65.9 ± 15.9 |
| $t_{1/2z,ss}$ | h | 16.44 ± 2.65 | 14.22 ± 2.55 |
| $t_{max,ss}$ | h | 1.00 | 2.02 |

平均値±SD、$t_{max,ss}$ は中央値
表 2.7.6.9-5 より抜粋

表 2.7.2.2-58　本剤単独投与時及びシプロフロキサシン併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

| | | N | 併用 | 単独 | 併用／単独 | 両側 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値比 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 13 | 4.2 | 5.9 | 71.1% | 66.7% | 75.9% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 13 | 64.3 | 81.1 | 79.3% | 76.8% | 81.9% |

併用: シプロフロキサシン併用投与時、単独: 本剤単独投与時
表 2.7.6.9-6 より抜粋

### (3) テオフィリンとの薬物相互作用試験／海外（TVP-1012/430 試験）

**：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）**

外国人健康成人を対象として、本剤及びテオフィリンを併用投与したときのラサギリン及びテオフィリンの薬物動態を二重盲検、反復投与試験により検討した。

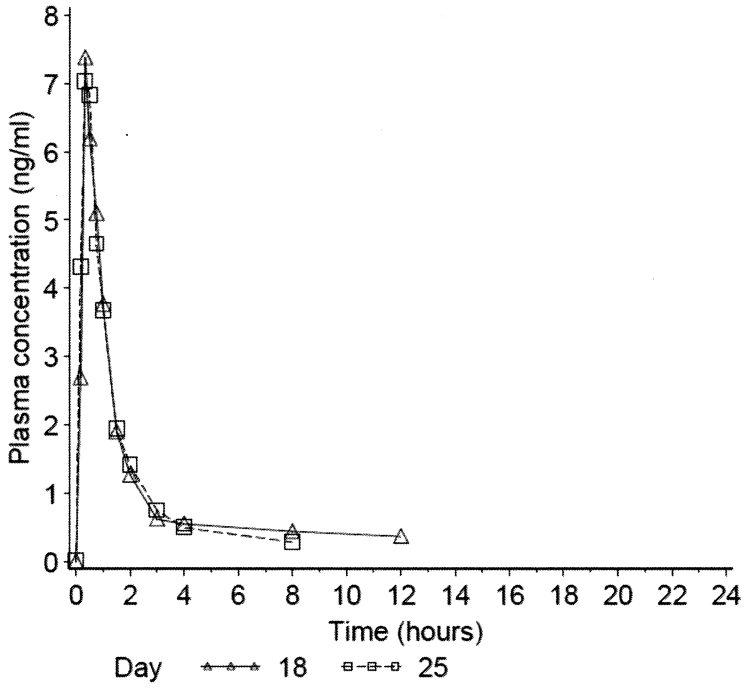
本治験に組み入れられた 25 例のうち、本剤とテオフィリン併用群のうち評価可能な 18 例のデータが薬物相互作用の検討に用いられた。

#### 1) ラサギリンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-27 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-59 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-60 に示した。

$C_{max,ss}$ について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比（テオフィリン併用投与時／本剤単独投与時）の点推定値及び両側 90%CI は 93.0%（[79.5%, 108.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。

$AUC_{last,ss}$ について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比の点推定値及び両側 90%CI は 89.9%（[83.4%, 96.9%]）であり、大きな違いはみられなかった。




Day25: 本剤単独投与時、Day18: テオフィリン併用投与時
引用：図 2.7.6.10-2

**図 2.7.2.2-27　本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの血漿中濃度推移（平均値）**

**表 2.7.2.2-59　本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータ**

| | | 本剤単独投与時 (n=18) | 併用投与時 (n=18) |
|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 8.82 ± 2.98 | 8.22 ± 2.70 |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 8.72 ± 2.32 | 8.03 ± 2.96 |
| $t_{max,ss}$ | h | 0.42 | 0.50 |

平均値±SD、$t_{max,ss}$は中央値
表 2.7.6.10-3 より抜粋

**表 2.7.2.2-60　本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータの比較**

| | | N | 併用 | 単独 | 併用／単独 | 両側 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値比 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 18 | 7.77 | 8.35 | 93.0% | 79.5% | 108.9% |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 18 | 7.57 | 8.41 | 89.9% | 83.4% | 96.9% |

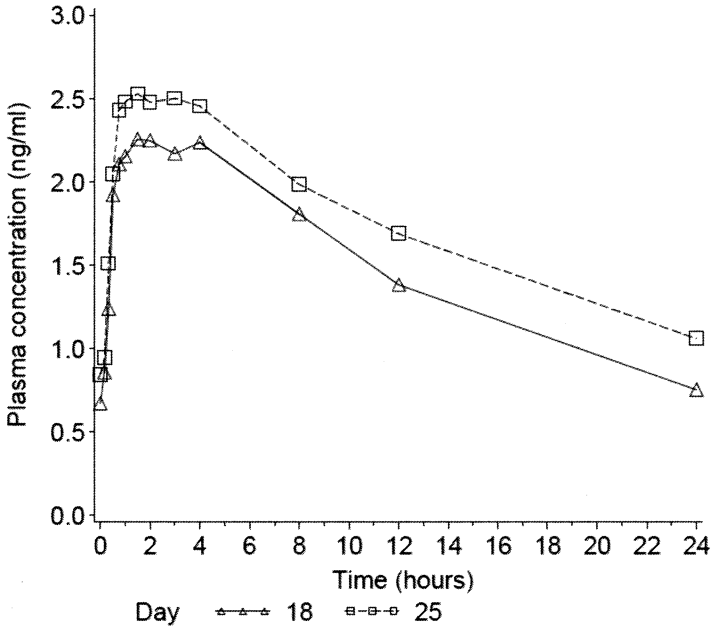
併用: テオフィリン併用投与時、単独: 本剤単独投与時
表 2.7.6.10-4 より抜粋

### 2）1-アミノインダンの血漿中濃度

本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の 1-アミノインダンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-28 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-61 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-62 に示した。

$C_{max,ss}$について、本剤単独投与時及びテオフィリンとの併用投与時の平均値の比（テオフィリン併用投与時／本剤単独投与時）の点推定値及び両側90%CIは95.5%（[86.6%, 105.4%]）であり、大きな違いはみられなかった。

$AUC_{\tau,ss}$について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比の点推定値及び両側90%CIは83.9%（[79.5%, 88.6%]）であり、テオフィリンとの併用により低下がみられた。$AUC_{last,ss}$について、本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の平均値の比との点推定値及び両側90%CIは76.8%（[69.5%, 84.8%]）であり、テオフィリンとの併用により低下がみられた。




Day25: 本剤単独投与時、Day18: テオフィリン併用投与時
引用：図2.7.6.10-3

**図 2.7.2.2-28　本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の1-アミノインダンの血漿中濃度推移（平均値）**

**表 2.7.2.2-61　本剤単独投与時及びテオフィリン併用投与時の1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータ**

| | | 本剤単独投与時 (n=18) | 併用投与時 (n=18) |
|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 2.84 ± 0.87 | 2.70 ± 0.72 |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 40.48 ± 14.38 | 31.21 ± 10.58 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 41.67 ± 12.57 | 35.08 ± 10.79 |
| $t_{1/2z,ss}$ | h | 16.37 ± 2.67 | 12.46 ± 2.23 |
| $t_{max,ss}$ | h | 2.00 | 1.25 |

平均値±SD、$t_{max,ss}$は中央値
表2.7.6.10-5より抜粋

表 2.7.2.2-62　本剤単独投与時とテオフィリンとの併用投与時の 1-アミノインダンの薬物動態学的パラメータの比較

| | | N | 併用 | 単独 | 併用／単独 | 両側 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値比 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | ng/mL | 18 | 2.61 | 2.73 | 95.5% | 86.6% | 105.4% |
| $AUC_{last,ss}$ | h*ng/mL | 18 | 29.13 | 37.94 | 76.8% | 69.5% | 84.8% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*ng/mL | 18 | 33.67 | 40.13 | 83.9% | 79.5% | 88.6% |

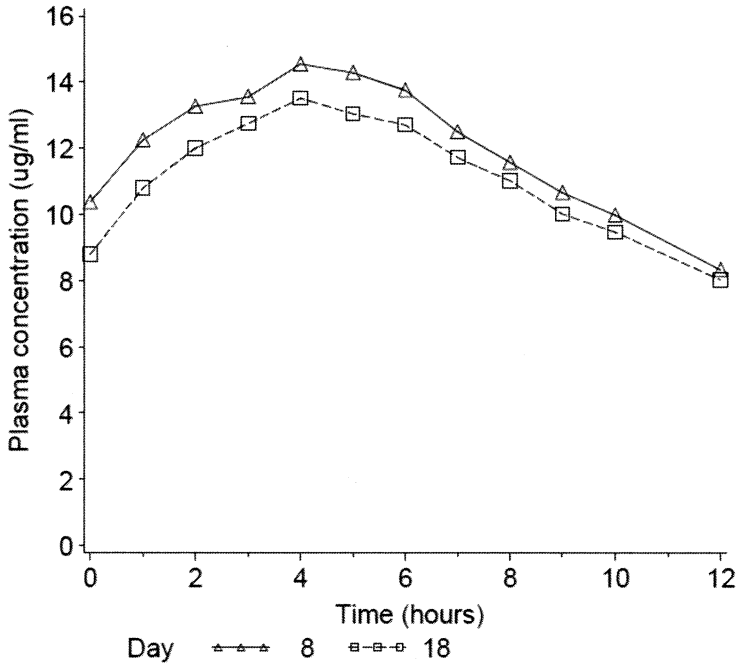
併用: テオフィリン併用投与時、単独: 本剤単独投与時
表 2.7.6.10-6 より抜粋

### 3）テオフィリン

本剤群におけるテオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-29 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-63 に、薬物動態学的パラメータの比較結果を表 2.7.2.2-64 に示した。

$C_{max,ss}$ について、テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時の平均値の比（本剤併用投与時／テオフィリン単独投与時）の点推定値及び両側 90%CI は 93.4%（[87.2%, 100.0%]）であり、大きな違いはみられなかった。

$AUC_{\tau,ss}$ について、テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時の平均値の比の点推定値と及び両側 90%CI は 93.3%（[87.8%, 99.1%]）であり、大きな違いはみられなかった。




Day8: テオフィリン単独投与時、Day18: 本剤併用投与時
引用：図 2.7.6.10-4

図 2.7.2.2-29　テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの血漿中濃度推移（平均値）

表 2.7.2.2-63　テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの薬物動態学的パラメータ

| | | テオフィリン単独投与時 (n=19) | 併用投与時 (n=18) |
|---|---|---|---|
| $C_{max,ss}$ | μg/mL | 14.73 ± 3.09 | 13.71 ± 2.96 |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*μg/mL | 143.95 ± 27.61 | 134.19 ± 28.78 |
| $t_{max,ss}$ | h | 4.00 | 4.00 |

平均値±SD、$t_{max,ss}$は中央値
表 2.7.6.10-8 より抜粋

表 2.7.2.2-64　テオフィリン単独投与時及び本剤併用投与時のテオフィリンの薬物動態学的パラメータの比較

| | | N | 単独 | 併用 | 併用／単独 | 両側 90%CI | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 幾何平均値 | 幾何平均値 | 幾何平均値比 | 下限 | 上限 |
| $C_{max,ss}$ | μg/mL | 18 | 14.49 | 13.53 | 93.4% | 87.2% | 100.0% |
| $AUC_{\tau,ss}$ | h*μg/mL | 18 | 142.76 | 133.17 | 93.3% | 87.8% | 99.1% |

併用: 本剤併用投与時、単独: テオフィリン単独投与時
表 2.7.6.10-9 より抜粋

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1 *In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験

*In vitro* 蛋白結合試験 [redacted] では、$^{14}$C-ラサギリンのヒト血漿蛋白結合率を 0.83、8.26 及び 82.6 ng/mL の濃度で検討した。男性及び女性でそれぞれ 90.4～93.7% 及び 88.6～92.8%であった。また、$^{14}$C-ラサギリンの HSA 及び AGP に対する蛋白結合率を 0.83、8.26 及び 82.6 ng/mL の濃度において、別途評価した [redacted]。$^{14}$C-ラサギリンと HSA 及び AGP との蛋白結合率はそれぞれ 61.3～65.2%及び 33.8～64.1%であった。AGP との結合は $^{14}$C-ラサギリン濃度の上昇に伴って低下した。

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* で本剤の代謝を評価した [redacted]。生成した代謝物及び代謝経路の観点から、検討したすべての試験系（マウス、ラット、イヌ及びヒト）において、本剤の *in vitro* 代謝は定性的に類似していた。代謝の程度はヒトで最も低かった。ヒトでの主要な代謝物は 1-アミノインダンであった。1-アミノインダン及び 3-OH-PAI の生成は、CYP 依存的な酸化的代謝によるものと示唆された。

本剤の代謝に関与する CYP 分子種を *in vitro* において評価した [redacted]。CYP 分子種発現ミクロソームを用いた試験、及び CYP 選択的阻害薬を用いた試験より、ラサギリンは主に CYP1A2 によって代謝され、主要な代謝物として 1-アミノインダンが生成することが示された。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験 [redacted] において、ラサギリンが各 CYP 分子種の標準基質代謝活性に阻害作用を及ぼす可能性を評価した。ラサギリンは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 又は CYP4A をほとんど阻害せず、また、時間依存的阻害作用を起こさないことが示された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて、3 つの CYP 分子種（CYP2B6、CYP2C8 及び基質としてミダゾラムを用いた CYP3A4/5）についてラサギリンの阻害作用を評価した [redacted]。ラサギリンによる CYP2B6、CYP2C8 又は CYP3A4/5 の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった。同様に、代謝物である 1-アミノインダンのヒト肝ミクロソームにおける主要

なCYP分子種に対する阻害の影響を評価した[redacted]。1-アミノインダンによるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6又はCYP3A4/5の直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害はほとんどみられなかった。

CYP分子種誘導におけるラサギリン及び1-アミノインダンの影響を検討した[redacted]。ラサギリンは5 μmol/Lまで、1-アミノインダンは1.5 μmol/Lまで、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5の活性及びCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNA発現量の顕著な変動は認められず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5に対して臨床的に問題となる誘導作用を起こす可能性は低いと考えられた。

ラサギリンがP-gp及びBCRPの基質であるか否かについて、$^{14}$C-ラサギリンのMDCKII-MDR1細胞、MDCKII-BCRP細胞及びコントロール細胞における双方向透過性を、P-gp及びBCRP阻害剤存在下又は非存在下で検討することにより評価した[redacted]。ラサギリンは、P-gp又はBCRPの基質でないことが示唆された。

ラサギリン及び1-アミノインダンのトランスポーター(P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-K)に対する阻害作用について検討した[redacted]。ラサギリン及び1-アミノインダンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの標準基質の輸送活性を検討した濃度範囲において50%以上阻害しなかった。

本剤5及び10 mgを外国人健康成人に反復投与し、ラサギリンの*R*-エナンチオマーから*S*-エナンチオマーへの光学異性体変換の可能性を検討した。血漿検体から得られた結果より、測定された*S*-エナンチオマー濃度は、平均して検出限界である3.34 ng/mLよりも低いことが示された。すなわち、ヒトの*in vivo*において、ラサギリンはその光学異性体への変換をほとんど受けない。

### 2.7.2.3.2 臨床薬物動態

#### 2.7.2.3.2.1 *In vivo* 吸収、分布、代謝、排泄

**(1) 吸収**

TVP-1012-PK-10002試験において、本剤0.5、1及び2 mgを単回投与したときのラサギリンの$t_{max}$の中央値は0.33～0.5 hで、ラサギリンは投与後に速やかに吸収された。

TVP-1012/422試験より、目標投与量2 mgの$^{14}$C-ラサギリンを単回経口投与した際、投与後38日間における尿中の総放射能排泄率の平均値は62.62%であったことから、経口投与された放射能の少なくとも60%が吸収されることが示唆された。

TVP-1012/423試験において、本剤2 mgを空腹時単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。ラサギリンの$AUC_{\infty}$及び$AUC_{last}$の本剤2 mg単回静脈内投与に対する本剤2 mg単回経口投与の比の点推定値及び両側90%CIはそれぞれ35%([32%, 39%])、34%([31%, 37%])であった。一方、1-アミノインダンのAUCは経口投与の方が静脈内投与と比較して大きかったことから、初回通過効果によりラサギリンが1-アミノインダンに代謝されていることが示唆された。

TVP-1012-PK-10002試験において、本剤1 mgを反復投与したときのラサギリンの$AI_{(AUC)}$は日本人及び白人でそれぞれ2.6及び3.1であった。一方、$t_{1/2z,ss}$の幾何平均値は日本人で5.5 h、白人で5.1 hであったことから、反復投与によるラサギリンの血漿中濃度の増加は、消失の遅

さに伴う血漿中濃度の蓄積によるものではないと考えられた。しかし、1-アミノインダンの$AI_{(AUC)}$は日本人及び白人でそれぞれ2.4及び2.5でラサギリンとほぼ同様であることから、反復投与によりラサギリンの初回通過後の全身循環への到達量は増加するが、ラサギリンから1-アミノインダンへの代謝には変化がないことが示唆された。

以上より、経口投与された本剤は少なくとも60%が吸収されるが、初回通過効果を受け、単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約35%と示唆された。一方、反復経口投与後の定常状態においては、単回経口投与時と比較して初回通過後の全身循環への到達量が増加するが、ラサギリンから1-アミノインダンへの代謝には変化がないと考えられた。

### (2) 分布

TVP-1012/423試験において、本剤2 mgを単回静脈内投与したときのラサギリンの定常状態における分布容積の平均値は86.69 Lで、循環血液量や細胞外体液量と比較して大きく、血液等の体液以外に組織中に移行しているものと考えられる。

TVP-1012/422試験において、全血中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度は治験期間を通して0.8～0.9であり、血球中総放射能濃度／血漿中総放射能濃度の平均値は約0.5（範囲：0.21～0.66）であることから、血球とラサギリン及び／又は1-アミノインダンとの移行性は高くないと考えられた。

TVP-1012/422試験における*ex vivo*血漿蛋白結合試験では、投与1時間後の放射能結合の程度（ラサギリン＋代謝物）は約70%であり、投与3～12時間後で約63%まで低下した。これらの値は、*in vitro*試験においてヒト血漿中の5～50 ng/mLの濃度範囲で認められた約93%のラサギリンの結合率と比較すると小さい。血漿中放射能全体に占めるラサギリンの割合が速やかに低下することを考慮すると、全身循環中のラサギリンの代謝物は、ヒト血漿蛋白とそれほど広範に結合しないことが示唆される。

### (3) 代謝

TVP-1012/422試験より、目標投与量2 mgの$^{14}$C-ラサギリンを単回経口投与した際、尿中から検出された放射能はほとんどラサギリンの代謝物であったことから、吸収されたラサギリンのうちほとんどが、体内で代謝を受けて排泄されることが示唆された。

CYP分子種発現ミクロソーム及びCYP選択的阻害薬を用いて本剤の代謝に関与するCYP分子種を*in vitro*において評価した[redacted]において、ラサギリンは主にCYP1A2によって代謝され、主要な代謝物として1-アミノインダンが生成することが示された。

TVP-1012/422試験において、尿中放射能の主要な代謝物として、非抱合体と抱合体の両方の形態で存在する3-OH-PAI及び3-ケト-PAI、1-アミノインダン及び3-OH-AIが推定されたことから、ヒトにおけるラサギリンの主要な代謝経路としては、*N*-脱アルキル化、インダン環の水酸化の他、親化合物及びその代謝物の*N*-グルクロン酸抱合を含む、第II相の*N*-又は*O*-抱合が生じることが示唆された。また、ヒト尿中の代謝物は、ラット、マウス及びイヌ尿と比較し、プロファイルは定性的に類似していることが確認された。

（4）排泄

TVP-1012/422 試験において、本剤由来の放射能は尿中（62.6%）及び糞便中（21.8%）に排泄され、38 日間の採取期間を通じた総回収率は投与量の 84.4%であった。また、ラサギリンは尿中ではほとんどみられなかった。

### 2.7.2.3.2.2 最終製剤投与時の日本人健康成人における薬物動態

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 0.5 及び 1 mg を日本人健康成人に空腹時単回投与したときのラサギリンの $t_{max}$ の中央値はそれぞれ 0.33 h 及び 0.5 h、$C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ 3071 pg/mL 及び 6804 pg/mL、$AUC_{24}$ の幾何平均値はそれぞれ 1965 h*pg/mL 及び 4510 h*pg/mL、$t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ 1.3 h 及び 1.8 h であった。本剤 0.5 及び 1 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 3815 pg/mL 及び 9124 pg/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 3826 h*pg/mL 及び 10947 h*pg/mL であった。$t_{max,ss}$ の中央値はそれぞれ 0.4 h 及び 0.5 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値はそれぞれ 3.7 h 及び 5.9 h であった。

本剤 0.5 及び 1 mg を空腹時単回投与したときの 1-アミノインダンの $t_{max}$ の中央値はそれぞれ 1.0 h 及び 0.88 h、$C_{max}$ の幾何平均値はそれぞれ 843 pg/mL 及び 2071 pg/mL であり、$AUC_{24}$ の幾何平均値はそれぞれ 7603 h*pg/mL 及び 15079 h*pg/mL であった。$t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ 10.7 h 及び 9.2 h であった。本剤 0.5 及び 1 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの 1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 1665 pg/mL 及び 3184 pg/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 19196 h*pg/mL 及び 35680 h*pg/mL であった。$t_{max,ss}$ の中央値はそれぞれ 1.0 h 及び 1.3 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値はそれぞれ 14.5 h 及び 12.4 h であった。

### 2.7.2.3.2.3 用量比例性

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 0.5～2 mg を日本人健康成人に単回投与したときのラサギリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数はそれぞれ 1.13 及び 1.16 と推定され、用量比を上回って増加することが示されたが、非線形の程度はわずかであった。また、本剤 0.5～2 mg を日本人健康成人に反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ をパワーモデルに当てはめたときのべき係数はそれぞれ 1.20 及び 1.48 と推定され、用量比を上回って増加することが示された。

### 2.7.2.3.2.4 反復投与時の蓄積性

（1）蓄積性

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 1 mg を日本人健康成人に単回投与したときのラサギリンの $C_{max}$ の幾何平均値は 6804 pg/mL であり、$AUC_{24}$ の幾何平均値は 4510 h*pg/mL であった。$AUC_{\infty}$ の幾何平均値は 4512 h*pg/mL で、$AUC_{24}$ とほとんど一致した。$t_{1/2z}$ の平均値は 1.8 h であった。一方、本剤 1 mg を日本人健康成人に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときのラサギリン $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 9124 pg/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 10947 h*pg/mL、$t_{1/2z,ss}$ の平均値は、5.9 h であった。本剤 1 mg を反復投与したときのラサギリンの $AI_{(AUC)}$ は 2.6 であった。反復投与によるラサギリンの時間依存的な血漿中濃度の増加が確認された。$C_{max}$ に反復投与による増加がみられることから、ラサギリンの初回通過効果が反復投与により減少

した可能性が考えられる。また、消失半減期も反復投与により延長しているが、血漿中濃度増加に伴い、定量限界値以上の薬物濃度値を示す期間が延長することによる影響も考慮する必要があり、反復投与によりラサギリンの消失が実際に延長しているかどうかは不明である。

一方、本剤 1 mg を日本人健康成人に単回投与したときの 1-アミノインダンの $C_{max}$ の幾何平均値は 2071 pg/mL であり、$AUC_{24}$ の幾何平均値は 15079 h*pg/mL であった。$AUC_{\infty}$ の幾何平均値は 17997 h*pg/mL で、$t_{1/2z}$ の平均値は 9.2 h であった。一方、本剤 1 mg を日本人健康成人に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの 1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ の幾何平均値は 3184 pg/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は 35680 h*pg/mL であった。$t_{1/2z,ss}$ の平均値は 12.4 h であった。本剤 1 mg を反復投与したときの 1-アミノインダンの $AI_{(AUC)}$ は 2.4 であった。反復投与による時間依存的な血漿中濃度の増加はラサギリンと同様に確認されたため、ラサギリンの 1-アミノインダンへの代謝経路において、反復投与による時間依存的な代謝活性減少が起きた可能性は低いと考えられる。

### (2) 定常状態への到達

TVP-1012-120-TYR 試験において、外国人健康成人に対して、本剤 2 mg を 1 日 1 回 13 日間反復投与したグループの投与 13 日目及び 1 日 1 回 29 日間反復投与したグループの投与 29 日目におけるラサギリンの血漿中濃度推移はほぼ同様であった。ラサギリンは反復投与により時間依存的な血漿中濃度の増加が認められているが、少なくとも反復投与開始後 13 日程度では、ラサギリンの薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられる。

## 2.7.2.3.2.5 薬物動態における内因性要因の影響

### (1) 人種

TVP-1012-PK-10002 試験において、本剤 1 mg を単回投与したときのラサギリンの白人に対する日本人の $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.20 及び 1.22 であった。本剤 1 mg を反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比は 1.00 及び 1.06 であり、単回投与、反復投与いずれにおいても、ラサギリンの $C_{max}$ 及び AUC は白人と比較して日本人で大きな違いはなかった。

### (2) 年齢

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの $CL/F_{ss}$ の低下は年齢増加と関連した。例えば、79 歳の被験者で予想される $CL/F_{ss}$ は、60 歳の被験者よりも約 11%低く、32 歳の被験者よりも約 30%低いと推定されたが、臨床的に意義のある程度の変化ではないと考えられた。TVP-1012/133 試験の母集団薬物動態解析の結果においては、年齢はラサギリンの薬物動態に影響を与える共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において年齢による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

### (3) 性別

TVP-1012/232 試験及び TVP-1012/133 試験のいずれの母集団薬物動態解析の結果においても、性別はラサギリンの薬物動態に影響を与える共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において性別による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

### (4) 肝機能障害

TVP-1012/424 試験において、本剤 1 mg 投与時の軽度肝機能障害患者におけるラサギリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 115.0%及び 134.7%、反復投与時でそれぞれ 138.1%及び 180.2%で、いずれも軽度肝機能障害患者で高い傾向だった。一方、1-アミノインダンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は、単回投与時でそれぞれ 91.5%及び 164.1%、反復投与時でそれぞれ 99.3%及び 137.8%で、健康成人と比較して軽度肝機能障害患者で $C_{max}$ に大きな違いはなかったが、AUC は高い傾向であった。中等度肝機能障害患者におけるラサギリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 196.1%及び 217.8%、反復投与時でそれぞれ 183.2%及び 668.2%で、いずれも中等度肝機能障害患者で高く、軽度肝機能障害患者よりもその程度が大きかった。一方、1-アミノインダンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は、単回投与時でそれぞれ 99.6%及び 90.1%、反復投与時でそれぞれ 91.0%及び 237.6%で、健康成人と比較して中等度肝機能障害患者では $C_{max}$ に大きな違いはなかったが、AUC は特に反復投与時に高まる傾向が認められた。ただし、その程度はラサギリンと比較して小さかった。

なお、TVP-1012/424 試験において、軽度又は中等度肝機能障害患者に本剤 1 mg を投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

### (5) 腎機能障害

TVP-1012/425 試験において、本剤 1 mg 投与時の軽度腎機能障害患者でのラサギリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 88.6%及び 104.2%で大きな違いはなかったが、反復投与時でそれぞれ 107.0%及び 138.1%で $AUC_{last}$ が高い値であった。一方、1-アミノインダンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 120.1%及び 231.4%、反復投与時でそれぞれ 136.3%及び 242.1%でいずれも高い値であった。中等度腎機能障害患者でのラサギリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 57.1%及び 60.2%、反復投与時でそれぞれ 56.4%及び 66.5%でいずれも低い値であった。一方、1-アミノインダンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ 110.7%及び 234.5%、反復投与時でそれぞれ 127.8%及び 259.7%でいずれも高い値であった。

TVP-1012/425 試験において軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者で異なる傾向が示され、本剤の米国での製造販売承認時に FDA は不十分な採血時点での試験実施により薬物動態プロファイルが不明瞭になっている可能性があると判断した。中等度腎機能障害患者における薬物動態試験のやり直しが指示され、TVP-1012/433 試験において中等度腎機能障害患者について再度薬物動態が検討された。その結果、本剤 1 mg の反復投与時のラサギリンの $C_{max}$ 及び AUC は健康成人と比較し、それぞれ 79.0%及び 92.6%で、程度に差はあるものの、TVP-1012/425 試験と同様に中等度腎機能障害患者ではいずれも低い値となった。しかし、臨床的に意義のある違いではなかった。一方、反復投与時の 1-アミノインダンの $C_{max}$ 及び AUC は健康成人と比較し、それぞれ 115.9%及び 140.9%で、ラサギリンと同様に程度に差はある

ものの、TVP-1012/425 試験と同様の傾向の結果が得られたが、その程度はラサギリンと同様に縮小した。

ヒトマスバランス試験（TVP-1012/422 試験）より、吸収された本剤はほとんどラサギリンとしては排泄されないことから、ラサギリンの主な消失経路は代謝又は抱合であると考えられる。一方、1-アミノインダンは尿中排泄される場合と、代謝又は抱合を受ける場合の 2 つの消失経路が考えられる。軽度腎機能障害患者においては 1-アミノインダンのみの曝露量が上昇していることから、腎機能障害により 1-アミノインダンの尿中排泄速度が低下していると考えられ、1-アミノインダンの消失への尿中排泄の寄与は小さくないと推察される。ラサギリンは尿中排泄をほとんど受けないため、曝露量に変化がなかったと考えられる。一方、中等度腎機能障害患者においてはラサギリンの曝露量が減少していることから、ラサギリンの代謝又は抱合が亢進している可能性がある。また、1-アミノインダンの上昇の程度は軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者でほとんど差がなかった。中等度腎機能障害患者におけるラサギリンと 1-アミノインダンの薬物動態の変化の詳細なメカニズムは不明である。

なお、TVP-1012/425 試験及び TVP-1012/433 試験において、軽度又は中等度腎機能障害患者に本剤 1 mg を投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

### 2.7.2.3.2.6 薬物動態における外因性要因の影響

#### （1）食事

TVP-1012/421 試験において、本剤 2 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。$C_{max}$ の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約 60%低下がみられ、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$ の平均値は、空腹時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。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において食事による有効性、安全性への明らかな影響はみられなかった。

#### （2）喫煙

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態解析の結果、喫煙者におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ は非喫煙者及び元喫煙者と比較して 39.1%高いと推定された（5.3.3.5-1）。一方、TVP-1012/133 試験の母集団薬物動態解析の結果、喫煙は薬物動態に影響のある共変量としては検出されなかった。

なお、TVP-1012/CCT-001 試験及び CCT-002 試験において喫煙による有効性、安全性への影響については、全体の結果と異なる層がみられたものの、喫煙者の例数が少ないため結果の解釈に限界があった。

#### （3）薬物相互作用

##### 1）被相互作用薬としての本剤（CYP 関連）

TVP-1012/426 試験において、CYP1A2 阻害薬であるシプロフロキサシン 500 mg が本剤 2 mg 反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を健康成人を対象に評価した。ラサギリンについて、シプロフロキサシンの反復投与により $C_{max,ss}$ はほとんど変化しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ は 97.5%増加した。シプロフロキサシンによるラサギリンの 1-アミノインダンへの代謝の阻害により、

1-アミノインダンの血漿中濃度が低下し、$C_{max,ss}$ が 29%及び $AUC_{\tau,ss}$ が 21%低下した。本剤とシプロフロキサシンの併用投与により、有害事象の発現頻度が増加する傾向や程度が悪化する傾向はみられなかった。

TVP-1012/430 試験では、健康成人を対象に本剤 1 mg とテオフィリン最大 500 mg 1 日 2 回投与との薬物相互作用を評価した。ラサギリンの薬物動態はテオフィリンによって変化しなかった。1-アミノインダンの $C_{max}$ は変化しなかったが、AUC は 16～23%減少した。テオフィリンと本剤の併用投与による有害事象の発現頻度の増加や程度が悪化する傾向はみられなかった。

TVP-1012/422 試験より、吸収された本剤はラサギリンとしてはほとんど排泄されないことから、ラサギリンの主な消失経路は代謝又は抱合であると考えられる。また、ラサギリンの *in vitro* 代謝に関与する CYP 分子種を評価した[redacted]において、CYP1A2 による 1-アミノインダンへの代謝がラサギリンの酸化的代謝の主要ルートと考えられた。これらを踏まえると、CYP1A2 阻害薬との併用によるラサギリンの曝露量の増加、及び CYP1A2 誘導薬との併用によるラサギリンの曝露量の減少が、本剤を被相互作用薬とする最も程度の大きい薬物動態学的薬物相互作用であると考えられる。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において CYP1A2 の強い阻害剤として分類されるシプロフロキサシン併用時のラサギリンの AUC の上昇の程度は 2 倍程度であった。一方、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において CYP1A2 の中程度の誘導薬として分類される喫煙と同程度の CYP1A2 基質の曝露量の上昇を引き起こす相互作用薬は、同じく中程度の誘導薬に分類されるフェニトイン等に限られると考えられるが、喫煙によるラサギリンのクリアランスの上昇の程度は約 40%であることから、これらの CYP1A2 誘導薬との併用について有効性への大きな懸念はないと考えられた。

### 2）被相互作用薬としての本剤（トランスポーター）

P-gp、BCRP 発現細胞におけるラサギリンの輸送を検討した[redacted]の結果から、ラサギリンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆され、かつラサギリンの膜透過性は高いと考えられたことから、腸管におけるトランスポーターの阻害を通じたラサギリンの曝露量の増加、減少を伴う薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

### 3）相互作用薬としての本剤

ラサギリンによる CYP 阻害作用を検討した[redacted]及び[redacted]、1-アミノインダンによる CYP 阻害作用を検討した[redacted]、ラサギリン及び 1-アミノインダンの CYP 誘導作用を検討した[redacted]、ラサギリン及び 1-アミノインダンの各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した[redacted]の結果より、ラサギリン、1-アミノインダンはいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用も誘導作用も示さず、いずれのトランスポーターに対しても大きな阻害作用を示さなかったことから、本剤が相互作用薬となり併用薬の曝露量を増加／減少させる薬物相互作用の発現の可能性は低いと考えられた。

なお、TVP-1012/430 試験では、健康成人を対象に本剤 1 mg とテオフィリン最大 500 mg 1 日 2 回投与との薬物相互作用を評価し、テオフィリンの薬物動態は本剤併用投与による影響を受けなかった。

### 2.7.2.3.2.7 パーキンソン病患者における薬物動態

#### (1) パーキンソン病患者における標準的な薬物動態試験

TVP-1012/PD-201 試験において、外国人パーキンソン病患者に本剤 1 mg を単独で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのラサギリンの $C_{max,ss}$ の平均値は 5.825 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ の平均値は 9.51 h*ng/mL、$t_{max,ss}$ の中央値は 0.5 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値は 2.345 h であった。1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ の平均値は 2.188 ng/mL であり、$AUC_{\tau,ss}$ の平均値は 33.17 h*ng/mL、$t_{max,ss}$ の中央値は 1.75 h、$t_{1/2z,ss}$ の平均値は 19.01 h であった。

一方、本剤 1 mg をレボドパ／カルビドパと併用して反復投与したとき、本剤単独投与時と比較してラサギリンの $C_{max,ss}$ は 7.8%、$AUC_{\tau,ss}$ は 6.2%の増加であり、単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用時で曝露量にほとんど差はなかった。また、1-アミノインダンの $C_{max,ss}$ は 3.3%、$AUC_{\tau,ss}$ は 3.0%の減少であり、ラサギリンと同様、単独投与時とレボドパ／カルビドパ併用時で曝露量にほとんど差はなかった。

#### (2) 母集団薬物動態解析

TVP-1012/232 試験の母集団薬物動態データ解析により、併用薬を使用していない体重 70 kg の 60 歳の被験者におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ 推定値は 58.5 L/h であった。集団全体におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ の変動は、体重、年齢及びレボドパ／カルビドパ併用投与に関連していた。$CL/F_{ss}$ の低下は年齢増加と関連した。例えば、79 歳の被験者で予想される $CL/F_{ss}$ は、60 歳の被験者よりも約 11%低く、32 歳の被験者よりも約 30%低いと推定された。一方、体重は $CL/F_{ss}$ と正に相関した。体重 70 kg の被験者を基準とした場合に、試験集団で最大の体重の被験者（140.5 kg）では約 45%高く、最小の体重の被験者（42.3 kg）では約 30%低いと推定された。また、レボドパ／カルビドパ併用投与により、$CL/F_{ss}$ が 31%低下すると推定された。TVP-1012/PD-201 試験において本剤の薬物動態はレボドパ／カルビドパ併用の影響はなかったことから、他の共変量と交絡の可能性がある。また、追加での検討の結果、喫煙もラサギリンの $CL/F_{ss}$ の変動に影響していることが明らかとなり、喫煙者におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ は非喫煙者及び元喫煙者と比較して 39.1%高いと推定された（5.3.3.5-1）。

TVP-1012/133 試験では、母集団薬物動態データ解析により、被験者集団におけるラサギリンの $CL/F_{ss}$ 推定値は 65.3 L/h であることが示された。エンタカポンを併用した被験者では、ラサギリンの $CL/F_{ss}$ の中央値が 28%高い 83.4 L/h と推定されたが、この結果の臨床上の意味は不明である。

TVP-1012/232 試験と TVP-1012/133 試験の試験デザインの差が、TVP-1012/133 試験集団においてこれらの共変量効果を検出できなかった一因だと考えられる。TVP-1012/232 試験で検出された $CL/F_{ss}$ に影響のある共変量であるレボドパ／カルビドパ併用について、TVP-1012/133 試験ではすべての被験者がレボドパの併用投与を受けていたため、共変量として検討されていない。また、TVP-1012/133 試験集団では投与量が低かった（本剤 0.5 及び 1 mg）ため、TVP-1012/232 試験集団（本剤 1 及び 2 mg）と比較して全体及び被験者 1 例あたりの定

量限界以上の血漿中濃度測定値が少なく、そのために共変量が検出できなかった可能性がある。

### 2.7.2.3.3 薬力学的作用

#### 2.7.2.3.3.1 血小板 MAO-B 活性阻害率

TVP-1012-PK10002 試験において、日本人及び白人健康成人に対して、本剤 0.5、1 及び 2 mg を 1 日 1 回 10 日間投与したときの 10 日目投与前及び 10 日目投与 24 時間後において血小板 MAO-B 活性が測定された。技術的な問題により測定を行えた検体に限りがあるものの、本剤 1 及び 2 mg においては日本人、白人いずれにおいても、測定された検体すべてで血小板 MAO-B 活性は測定限界未満だった。本剤 0.5 mg においては 80～90%の阻害率で、日本人と白人とで阻害率に大きな差はなかった。プラセボ群においては、血小板 MAO-B 活性に阻害はみられなかった。また、外国人健康成人を対象とした単回投与試験において、本剤 1、2、5 及び 10 mg 投与 1 時間後の血小板 MAO-B 活性阻害率はそれぞれ約 35、55、79 及び 99%であったこと[1]、並びに、外国人健康成人を対象とした反復投与試験において、本剤 2、5 及び 10 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した結果、すべての用量において MAO-B 活性が投与後 6 日目までにほぼ 100%の阻害に到達したが、投与量の増加に伴って、ほぼ 100%の阻害に達するまでの日数が減少したこと[1]が報告されている。

TVP-1012/133 試験において、外国人パーキンソン病患者に対して本剤 0.5、1 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 26 週間投与したとき、本剤 0.5 mg 群及び 1 mg 群の治療期 10 週及び 26 週における血小板 MAO-B 活性の阻害率の平均値はいずれも 90%以上で、本剤 1 mg 群の治療期 10 週ではすべての検体で MAO-B 活性は測定限界未満だった。また、TVP-1012/232 試験において、本剤 1、2 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回 52 週間（プラセボ群は 27 週目は 1 mg、28 週目から 2 mg)投与したとき、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の投与期、及びプラセボ群の本剤 2 mg への切替後の投与期のほとんどの検体で、血小板 MAO-B 活性が測定限界未満となった。

以上より、本剤 1 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与により血小板 MAO-B 活性はほとんど測定限界未満に到達すること、また、定常状態における血小板 MAO-B 活性阻害率は健康成人とパーキンソン病患者でほとんど差がないことが示唆された。

#### 2.7.2.3.3.2 MAO-B 選択性の用量反応関係

**（1）チラミン感受性**

TVP-1012-120-TYR 試験において、健康成人に本剤 1～6 mg、非選択的 MAO 阻害薬であるフェネルジン、本剤と同じ選択的 MAO-B 阻害薬であるセレギリン及びプラセボを反復経口投与したときのチラミン感受性を検討した結果、本剤 1 mg 1 日 1 回投与時はセレギリン 5 mg 1 日 2 回投与時と同様であった。また、本剤 2 mg を 1 日 1 回 30 日間投与時のチラミンに対する感受性は本剤 2 mg を 1 日 1 回 14 日間投与時と比較して低く、本剤の影響は投与 2 週間以内に定常状態に達することが示唆された。本剤群のチラミンに対する感受性は、用量に応じて増加する傾向がみられた。

TVP-1012-P94159 試験において、健康成人に本剤 1、2 mg 又はセレギリンを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した後、チラミンの感受性を確認した。その結果、本剤 1 mg を 1 日 1 回投与しても、チラミンに対する感受性はプラセボと比較して増加しないことが示された。