

エクフィナ錠 50mg に関する資料

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

Meiji Seika ファルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

サフィナミドメシル酸塩は、Newron Pharmaceuticals Sp. A.（本社：イタリア、以下 Newron 社）が創製した α -アミノアミドに分類される新規の化学構造を有する選択的・可逆的モノアミン酸化酵素 B（monoamine oxidase B; MAO-B）阻害薬である。

サフィナミドメシル酸塩は新規抗てんかん薬の探索を目的とし、ミラセミドを出発物質として抗けいれん作用と運動失調誘発作用の乖離に優れた化合物を合成・スクリーニングする過程で見出され¹⁾、²⁾、その後の検討でナトリウムチャンネル阻害作用とともに、選択的・可逆的 MAO-B 阻害活性を有することが明らかになった。

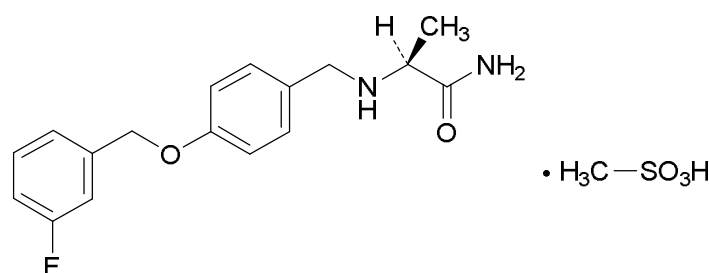


図 1.5-1 サフィナミドメシル酸塩の化学構造

サフィナミドメシル酸塩は MAO-B 阻害作用により脳内ドパミン濃度を高め、パーキンソン病の運動症状を改善することが期待された。また、ナトリウムチャンネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用を併せ持つことから、ドパミン作動性作用と非ドパミン作動性作用の両作用を有する新たなパーキンソン病治療薬として海外で 2014 年より開発が開始された。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 背景

パーキンソン病は、中脳黒質緻密層から線条体へ投射するドパミン神経細胞の変性脱落により、線条体のドパミン含量が低下し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中核症状とした運動障害が発現する進行性の神経変性疾患である。また、ほとんどの患者で非運動症状がみられ、睡眠障害、精神・認知・行動障害、自律神経障害、感覚障害が含まれる。非運動症状は、運動症状の重症度と独立して QOL 低下をきたすとされている。

厚生労働省が平成 26 年に実施した患者調査では、日本におけるパーキンソン病患者の総数は 16.3 万人と推定されている³⁾。40 歳未満の罹患率は極めて低いが、年齢とともに患者数は増加し^{4), 5)}、高齢者人口の増加に伴い患者数は今後さらに増加すると予想されている。

現在までに、パーキンソン病の進行そのものを止める治療法は開発されていない。レボドパ、ドパミンアゴニストを中心とした薬物療法が一般的であるが、脳深部刺激療法を中心とした手術療法のほか、リハビリテーションを中心とした非薬物療法等、多くの選択肢が存在し、症状の程度により複数の治療法が用いられている。発症初期は、パーキンソン病治療薬により運動症状が改善されるものの、疾患の進行やパーキンソン病治療薬の長期間の使用により薬剤反応性が低下することから、治療開始後約 5 年で 50%程度の患者で wearing off 現象及びジスキネジアに代表される運動合併症が生じるようになる⁶⁾。パーキンソン病診療ガイドライン 2018⁶⁾では、wearing off 現象の治療として、レボドパ

の1日4～5回投与又はドパミンアゴニストの開始・増量・変更、次の段階としてMAO-B阻害薬（セレギリン、ラサギリン）、カテコール-*O*-メチル基転移酵素（catechol-*O*-methyltransferase; COMT）阻害薬（エンタカポン）、イストラデフィリンやゾニサミドの併用投与、その次の段階としてさらにレボドパの頻回投与やドパミンアゴニストの増量・変更が推奨されている。また最終的に適応を十分に考慮した上で、デバイス補助療法の導入を検討することとされている。

これら薬物治療・療法のパーキンソン病の進行を抑制するものではないため、病勢進行とともに使い分けることが重要となる。さらに、症状のコントロールが不十分な患者が存在することから、治療の選択肢を広げる新たな治療薬が望まれている。

1.5.2.2 経緯

■年よりNewron社による開発が開始された後、■年にMerck Serono社（本社：ドイツ）が開発、製造及び販売権をNewron社より取得して開発が進められたが、■年には■を理由にNewron社に同権利を返還している。その後は、再びNewron社により開発が継続された。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、■年に日本及びアジア主要国での開発、製造並びに販売権をNewron社より取得し、■年よりME2125の開発コードで本邦における臨床試験及び製剤開発を開始した。この時点で、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象とした海外臨床第III相試験（016試験、SETTLE試験）が終了し、日本人健康成人を対象とした単回及び反復経口投与試験（ME2125-1試験）成績が得られたことから、国内臨床第II/III相試験開始にあたり■年■月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し、■について確認した（■年■月■日実施、相談番号：■）。

対面助言の結果を踏まえ、016試験をブリッジング対象試験と位置付け、レボドパ製剤で治療中のwearing off現象を有する日本人パーキンソン病患者を対象とした24週間投与試験（ME2125-3試験）をブリッジング試験として、またレボドパ製剤で治療中のwearing off現象を有する日本人パーキンソン病患者における長期投与試験（ME2125-4試験）並びに国内申請製剤での食事の影響試験（ME2125-5試験）を実施した。ME2125-3試験の成績を検討した結果、ブリッジング成立要件を満たすことが確認できたことから、海外臨床データを外挿し、国内臨床データパッケージを構築した上で本承認申請を行うこととした。

欧州での販売承認申請は、日本及びアジア主要国以外の全世界での開発、製造並びに販売権をNewron社より取得したZambon社（本社：イタリア）により、2013年12月にEMAへ中央審査方式で行われた。2015年に欧州委員会とスイス医薬品庁は、中期～後期の運動症状の日内変動を有する特発性パーキンソン病患者に対するサフィナミドメシル酸塩のレボドパ併用を適応として承認した。2019年5月時点で37ヶ国で承認され、Zambon社によってXadago®の販売名でドイツ、スイス、スペイン、イタリア、ベルギー、スウェーデン、デンマーク、イギリス、オランダ、ルクセンブルク、ノルウェー、ポルトガル、オーストリア、フィンランド及びフランスの15ヶ国で販売されている。

米国での新薬承認申請は、Newron社により2014年12月に行われ、FDAは2017年3月に、レボドパ/カルビドパで治療中のoff期エピソードを有するパーキンソン病患者に対する併用療法を適応として承認した。同年7月より、US-WorldMeds社（本社：米国）によってXADAGO®の販売名で販売されている。

開発の経緯図を図1.5-2に示した。

区分	試験項目	資料			
品質	製剤	3.2.P			
薬理	効力を裏付ける試験	4.2.1.1			
	副次的薬理試験	4.2.1.2			
	安全性薬理試験	4.2.1.3			
薬物動態	吸収	4.2.2.2			
	分布	4.2.2.3			
	代謝	4.2.2.4			
	排泄	4.2.2.2			
		4.2.2.3			
		4.2.2.4			
	薬物動態学的 薬物相互作用	4.2.2.6			

図 1.5-2 開発の経緯図

試験項目（毒性）		資料
単回投与毒性		4.2.3.1
反復投与毒性		4.2.3.2
遺伝 毒性	in vitro	4.2.3.3.1
	in vivo	4.2.3.3.2
がん原性		4.2.3.4.1
生殖 発生 毒性	初期胚発生	4.2.3.5.1
	胚・胎児発生	4.2.3.5.2
	出生前後の 発生、 母体の機能	4.2.3.5.3
局所刺激性		4.2.3.6
その他	毒性発生 機序	4.2.3.7.3
	依存性	4.2.3.7.4
	代謝物	4.2.3.7.5
	不純物	4.2.3.7.6
	光毒性	4.2.3.7.7

図 1.5-2 開発の経緯図（続き）

試験項目（臨床）		資料
国内	食事の影響試験 （ME2125-5）	5.3.1.1
	生物学的同等性試験 （ME2125-2）	5.3.1.2
	PK、安全性検討試験 （ME2125-1）	5.3.3.1
	第Ⅱ/Ⅲ 相比較試験 （ME2125-3）	5.3.5.1
	第Ⅲ 相長期投与試験 （ME2125-4）	5.3.5.2
海外	第Ⅲ 相比較試験 （016 試験）	5.3.5.1
	第Ⅲ 相比較試験 （SETTLE 試験）	
	第Ⅲ 相比較試験 （018 試験）	
	生物薬剤学試験	5.3.1.1 5.3.1.2
	臨床薬理試験	5.3.3.1 5.3.3.3 5.3.3.4 5.3.4.1
	その他の臨床試験	5.3.5.1 5.3.5.2 5.3.5.4

図 1.5-2 開発の経緯図（続き）

1.5.3 品質に関する試験

原薬であるサフィナミドメシル酸塩は白色の結晶性の粉末で、水、メタノール及びジメチルスルホキシドに溶解やすく、アセトンに極めて溶けにくく、エタノールにやや溶けにくい。吸湿性はない。サフィナミドメシル酸塩は 25°C/60%RH（気密容器）の保存条件下において 60 箇月、30°C/65%RH（気密容器）及び 40°C/75%RH（気密容器）で 12 箇月安定であった。

製剤開発では Merck Serono 社によって行われた製剤設計を見直し、[REDACTED]並びに[REDACTED]を目的として製剤処方及び製法を変更し、国内用製剤とした。サフィナミドメシル酸塩錠 50mg は、1 錠中にサフィナミドメシル酸塩を 65.88 mg（サフィナミドとして 50 mg）含有する白色のフィルムコーティング錠である。サフィナミドメシル酸塩錠 50mg は、25°C/60%RH（気密容器）の保存条件下において 24 箇月及び 40°C/75%RH（気密容器）で 6 箇月安定であった。

1.5.4 非臨床試験の経緯

1.5.4.1 薬理試験

1.5.4.1.1 効力を裏付ける試験

サフィナミドメシル酸塩（以下、サフィナミド）のパーキンソン病治療薬としての特徴を明らかにするため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で種々の薬理評価を実施した。ドパミン神経系に關与する MAO-B を始めとする各種酵素、各種トランスポーター、及びドパミン受容体に対する作用、並びにドパミン神経系以外の關与として電位依存性ナトリウムチャンネルやグルタミン酸放出に及ぼす影響について検討した。また、効力を裏付ける試験として、げっ歯類と霊長類のパーキンソン病モデルを用いて、サフィナミドの有効性を検討した。

サフィナミドはモノアミン酸化酵素 A（monoamine oxidase A; MAO-A）に比べて MAO-B 選択性が高く、可逆的な MAO-B 阻害剤であることが示された。ドパミン神経系に対するその他の作用は弱かった。また、サフィナミドは電位依存性ナトリウムチャンネルを活動状態依存的に阻害し、ナトリウムチャンネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用を示した。

パーキンソン病モデルを用いた検討では、1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与したマウスにサフィナミドをレボドパ/ベンセラジドと併用したところ、レボドパ/ベンセラジドのみを投与したマウスに比べて脳内ドパミン含量が有意に増加した。また、サフィナミドは MPTP が誘発するマウス黒質ドパミン作動性神経の変性と線条体ドパミン含量の低下を抑制した。これらの結果からサフィナミドがドパミン神経保護作用を有することが示唆され、パーキンソン病の進行を抑制することが期待される。6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を処置したラットにレボドパとベンセラジドを投与すると回転運動が観察され、さらにレボドパとベンセラジドを反復投与すると回転運動が減少する *wearing off* 現象が観察される。サフィナミドの併用投与はこの回転運動の減少を有意に回復させた。また、*N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 型グルタミン酸受容体阻害薬 MK-801 もサフィナミドと同様に回転運動の減少を有意に回復させたことから、*wearing off* 現象の改善にはグルタミン酸神経伝達を抑制することが有効である可能性が示唆された。MPTP を処置したカンクイザルにレボドパを投与して作製したレボドパ誘発性ジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia; LID) モデルにサフィナミドを投与したところ、レボドパのパーキンソン病治療効果持続時間が延長し、ジスキネジアも用量依存的に抑制された。同モデルに MAO-B 阻害薬のラサギリンや lazabemide を投与したところ、レボドパのパーキンソン治療効果持続時間が延長した。一方、ナトリウムチャンネル阻害作用とグルタミン酸放出抑制作用を有するリルゾール及び NMDA 受容体拮抗作用を有するアマンタジンは、

LID モデルにおけるジスキネジアを抑制した。これらの結果から、MAO-B 阻害作用はレボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間の延長に寄与するものと考えられ、グルタミン酸神経伝達抑制作用はジスキネジアの軽減につながるものと考えられる。また、サフィナミドは種々の薬剤が誘発するラットの顎振戦に対して振戦回数を有意に減少させた。

サフィナミドは、スナネズミの一過性脳虚血モデルで神経保護作用を示し、その効果は虚血再灌流後にサフィナミドを投与した場合でも観察された。また、ラットの多発性硬化症モデルにおいても神経保護作用を示した。以上のことから、サフィナミドにはドパミン神経に限定されない神経保護作用が期待される。また、サフィナミドは各種てんかんモデルで抗てんかん作用を示した。

以上のことから、サフィナミドは MAO-B 阻害作用によりレボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間の延長に効果を示し、ナトリウムチャネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用によりレボドパ療法に伴う **wearing off** 現象を改善するものと考えられる。また、非臨床試験の結果からサフィナミドはレボドパによるジスキネジアを改善する可能性が考えられるものの、臨床試験では検証されていない。さらにサフィナミドは MAO-B 阻害作用、ナトリウムチャネル阻害作用及びグルタミン酸放出作用による神経保護効果をもたらすことが期待される。

サフィナミドの主要代謝物はサフィナミドに比べて MAO-B 阻害作用並びにナトリウムチャネル阻害作用が弱く、薬効への寄与は少ないものと推定された。

1.5.4.1.2 安全性薬理

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎臓及び消化器系に及ぼすサフィナミドの影響を検討した。また、サフィナミドの標的以外の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用を検討した。

中枢神経系に対する作用として、マウス及びラットにおいて一過性かつ用量依存的な鎮静がみられたが、この影響は有効用量付近ではみられなかった。

心血管系に対する作用として、QT 間隔の延長に関する評価では、hERG チャネル電流の阻害活性が認められたが、ヒト（100 mg/日、7 日間）における最高血漿中非結合型濃度（0.66 μ M）との安全域は約 40 倍以上であった。In vitro 心血管系の試験では、活動電位持続時間（action potential duration; APD）の短縮、不応期の短縮及び収縮力の低下が用量依存的にみられた。これらの変化は、サフィナミドのナトリウムチャネル（Nav1.5）阻害作用に起因する可能性が考えられた。覚醒イヌを用いた試験において Sarma 式で補正した QTc 間隔は短縮がみられたものの用量相関性はなく、Fridericia 式で補正した QTc 間隔の短縮は認められていない。また、覚醒ラット及びイヌを用いた試験において血圧及び心拍数に明らかな変化はみられず、サフィナミドが心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

呼吸器系、腎臓系及び消化器系の機能に変化は認められなかった。

サフィナミド、代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG）、並びに不純物として含まれるサフィナミドの XXXXXXXXXX（ 類縁物質A* ）は標的以外の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素との相互作用を示さなかった。

1.5.4.2 薬物動態試験

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いてサフィナミドの薬物動態試験を実施した。

非臨床薬物動態試験の結果から、サフィナミドは経口投与後、速やかに吸収され、組織に広く分布し、代謝を受けた後、主に代謝物として尿中に排泄された。動物における生物学的利用率は高かった（ラット 92%、サル 80%）。

マウス、ラット及びサルにおいてサフィナミドは脳に速やかに到達することが示されており、脳／血漿比（AUC 比）は 9～16 であった。¹⁴C-サフィナミドメシル酸塩をラットに静脈内投与又は経口投与した後、メラニン含有組織である眼、涙腺、褐色脂肪、皮膚の有色部位等に高い放射能が認められたが、時間の経過によって消失したため、サフィナミド又は代謝物はメラニンと結合するものの、その結合は可逆的であると推測された。また、サフィナミドの血漿蛋白結合率は、動物種（マウス、ラット、イヌ及びサル）及びヒト間で種差は認められなかった（約 90%）。

動物及びヒトの肝細胞、並びに肝ミクロソーム試料等を用いた *in vitro* 代謝試験において、サフィナミドは全動物種でおおむね共通の経路で代謝された。共通の主要代謝物として、アミド基の加水分解により生じた NW-1153、及び、酸化的 *N*-脱アルキル化により生じた NW-1689 の 2 つが認められた。NW-1689 は、一部グルクロン酸と *O* 型抱合体を形成して NW-1689AG となった。主要代謝物である NW-1689 の形成には、細胞質酵素のアミダーゼ、MAO-A 及びアルデヒド脱水素酵素が主に関与し、また、NW-1153 の生成は非特異的な細胞質アミダーゼ酵素（一部分は脂肪酸アミド加水分解酵素（fatty acid amide hydrolase; FAAH）と特定された）によって触媒されていた。サフィナミドは非特異的な酵素であるアミダーゼにより代謝され、生体内変換における CYP 分子種の寄与は低いと推測された。

ヒト肝ミクロソーム中では、サフィナミドは CYP1A1/2 に対して弱い阻害作用を有していたが、臨床薬物動態学的相互作用試験を実施したところ、臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。一方、サフィナミドの CYP 分子種の誘導作用については、ヒト初代培養肝細胞において CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導する可能性が認められた。しかし、臨床薬物動態学的相互作用試験を実施したところ、臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。また、ヒト初代培養肝細胞において CYP2B6 を誘導する可能性も認められた。

薬物トランスポーターとの相互作用については、サフィナミド及び NW-1689 は brest cancer resistance protein (BCRP) を介した PhIP 輸送を濃度依存的に低下させた。しかし、臨床薬物動態学的相互作用試験を実施したところ、臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。また、サフィナミド及びその代謝物は P-gp、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3 及び OAT4 に対して臨床的意義がある阻害作用を有していないと考えられた。

1.5.4.3 毒性試験

非臨床毒性評価として、主にラット及びサルを用いた単回及び反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、並びに局所刺激性試験を実施した。その他の毒性試験として、毒性発生機序に関する試験（網膜変性）、依存性試験、代謝物（NW-1153、NW-1689 及び NW-1689AG）及び不純物（ 類縁物質A* 、 である 類縁物質B* （ ） ）並びに である 類縁物質C* （ ） ）の毒性試験、並びに光毒性に関する試験を実施した。さらに、今回の承認申請での用法はレボドパ製剤との併用となることからレボドパを併用した反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。また、プラミペキソールとの併用の可能性があるため、プラミペキソールを併用した反復投与毒性試験を実施した。

その結果、単回経口投与毒性試験において、ラットの最小致死量は雄で 1500 mg/kg、雌で 1000 mg/kg であった。反復経口投与毒性試験における最長の投与期間での無毒性量はラットの 26 週間試験で 45 mg/kg/日、サルは 26/39 週間試験で 50 mg/kg/日であった。なお、ラットの反復投与毒性試験並びにマウス及びラットのがん原性試験において、用量及び期間に依存した網膜変性が認められたが、サルの毒性試験では一貫して網膜変性が認められなかったこと、並びに臨床試験において網膜に所見が認められなかったことから、網膜変性はげっ歯類特異的でありラットで顕著な変化と考えられた。細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた

in vitro 不定期 DNA 合成試験は陰性であった。一方、マウス骨髄小核試験において致死量の投与群でのみ軽度な小核誘発性がみられたが、再現性はなく、がん原性試験も陰性であることから、この致死量における軽度な小核誘発性は生物学的意義のある変化ではないと考えられた。したがって、サフィナミドは遺伝毒性を示さないと考えられた。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験の結果、親動物の生殖能及び次世代の発生に影響を与え、催奇形性も認められた。依存性試験では明らかな精神依存性及び身体依存性を示さなかった。ウサギの眼刺激性試験では、サフィナミド粉末 (100 mg) の単回投与で、明らかな刺激性 (角膜の混濁及び腫脹) が観察されたが、皮膚刺激性試験では、サフィナミド粉末 (500 mg) の単回経皮投与で皮膚に変化はみられなかった。がん原性試験、光毒性に関する試験、代謝物及び不純物の毒性試験では、特記すべき所見は認められなかった。

レボドパ/カルビドパ及びプラミペキソールとの併用投与における反復毒性試験及び生殖発生毒性試験では、併用による新たな毒性発現は認められなかった。

1.5.5 臨床試験

1.5.5.1 海外臨床薬理試験

健康被験者及び患者に、サフィナミドを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学特性を検討するため、海外では 21 試験の臨床薬理試験が実施された。

単回投与では 10 mg/kg (約 700 mg 相当)、反復投与では 5 mg/kg (約 350 mg 相当) までの用量が投与されたが、サフィナミドと関連のある重篤な有害事象は発現せず、安全性及び忍容性は良好であった。

サフィナミドは経口投与後に速やかに吸収され、 t_{max} は投与後 2~4 時間であり、その後 22~26 時間の $t_{1/2}$ で消失した。絶対的バイオアベイラビリティは高く (95%)、サフィナミドは経口投与後にほぼ完全に吸収され、初回通過効果の影響を受けないことが示唆された。単回静脈内投与時の V_{ss} は 165 L であり、組織移行性は良好であった。血漿中には未変化体のほか、主要代謝物として NW-1689、NW-1153 及び NW-1689 AG が認められた。光学異性体の (R)-サフィナミドは検出されなかった。単回及び反復経口投与時の C_{max} 及び AUC は、単回投与の高用量 (350 mg 以上) で僅かに用量の増加を上回る上昇が認められたが、おおむね用量相関性が認められた。反復投与時の血漿中トラフ濃度から、1 日 1 回の経口投与では、5~6 日で定常状態に達すると考えられた。

腎機能低下は、サフィナミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、軽度及び中等度肝機能低下者の $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 32% 及び 82% 増加した。その影響の程度から、中等度肝機能低下者に対しては、増量を最小限にとどめ、患者の状態を十分に観察するなど、有害事象の発現に注意する必要があると考えられた。サフィナミドの薬物動態に、加齢及び性別の影響は認められなかった。

ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) 併用投与時のサフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、サフィナミド単独投与時に比べてそれぞれ 6.6% 及び 12.9% 増加したが、その影響の程度は小さかった。また、CYP3A4 を誘導する抗てんかん薬を長期投与しているてんかん患者にサフィナミドを併用したときの血中濃度から考察すると、サフィナミドの薬物動態に対する CYP3A4 誘導剤の明確な影響は認められなかった。以上より、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤は、サフィナミドの薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

サフィナミド単回併用投与により、カフェイン (CYP1A2 基質) の AUC_{0-4} は、単独投与に比べて 30% 増加したが、サフィナミド反復投与時の併用では 13% の増加であり、その影響の程度は小さくなった。これは、サフィナミド単回投与時には弱い CYP1A2 阻害作用が現れたのに対し、反復投与

では CYP1A2 阻害作用に加え、弱い誘導作用が寄与したため、サフィナミド併用の影響が小さくなったと推察された。サフィナミド反復投与時のミダゾラム (CYP3A4 基質) の併用では、ミダゾラムの AUC_{0-t} は、単独投与に比べて 20% 減少したことから、サフィナミドは弱い CYP3A4 誘導作用を示すことが示唆された。以上より、サフィナミドは、弱い CYP1A2 阻害及び誘導作用、並びに弱い CYP3A4 誘導作用を示す可能性が示唆されたが、その程度は小さく、CYP1A2 又は CYP3A4 の基質となる薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

サフィナミド単回併用投与により、BCRP トランスポーターの基質であるジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、単独投与に比べてそれぞれ 9.6% 及び 4.8% 増加したが、その影響の程度は小さかった。BCRP の基質特異性がより高いロスバスタチンでは、サフィナミド反復投与時の併用により、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、単独投与に比べてそれぞれ 29% 及び 21% 増加した。以上より、サフィナミドは弱い BCRP 阻害作用を示す可能性が示唆されたが、その程度は小さく、BCRP の基質である薬剤の薬物動態に臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

サフィナミドは、血小板 MAO-B 活性を低用量 25 $\mu\text{g/kg}$ (約 1.75 mg 相当) から阻害した。300 及び 600 $\mu\text{g/kg}$ (約 21 及び 42 mg 相当) の単回経口投与では、血小板 MAO-B 活性の有意な低下は投与 10 及び投与 20 分後から認められ、いずれの用量でも投与 120 時間後まで持続した。600 $\mu\text{g/kg}$ 投与時の MAO-B 活性は、投与 168 時間後には完全に回復した。MAO-A 活性は、最高用量 10 mg/kg (約 700 mg 相当) でも阻害されなかった。以上より、サフィナミドは、投与後速やかに用量依存的かつ選択的に血小板 MAO-B 活性を阻害し、血漿中濃度の減少に伴って、継時的にその阻害作用は消失することが確認された。

外国人健康成人にサフィナミド 100 及び 350 mg を反復投与したとき、QTc 間隔の延長作用は認められず、QTc 間隔は短縮傾向を示した。QTc 間隔は、投与 1 時間後に最も短縮し、それぞれ -5.4 及び -15.5 msec と用量の増加に伴ってその程度は大きくなった。この QTc 間隔の短縮作用は、サフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した。

サフィナミドを臨床用量及び高用量 (100 及び 350 mg) で反復経口投与したとき、プラセボと比較して、チラミン昇圧作用をそれぞれ 1.6 及び 1.8 倍増加させたが、その作用はセレギリンに比べて弱かった。

サフィナミド投与により、活動状態及び安静状態における経頭蓋磁気刺激後の運動誘発電位の低下傾向が認められ、これはナトリウムチャネルの遮断作用によるものと推察された。

1.5.5.2 国内臨床薬理試験

1.5.5.2.1 ME2125-1 試験

ME2125-1 試験は、日本人健康成人男性を対象に、サフィナミドを単回又は反復経口投与したときの薬物動態、薬力学 (血小板 MAO-B 阻害活性、QT/QTc 間隔) 及び安全性を無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したとき、血漿中サフィナミドの t_{max} は 1.0~3.5 時間、 $t_{1/2}$ は 20.44~24.16 時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴い上昇し、50~200 mg の用量範囲で用量相関性が示された。代謝物 NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の $AUC_{0-\infty}$ のサフィナミドに対する比率は、それぞれ 0.101~0.104、0.977~1.145 及び 0.163~0.172 であり、NW-1689 が最も高かった。投与 96 時間後までのサフィナミド、NW-1153、NW-1689 及び NW-1689 AG の累積尿中排泄率は、それぞれ 4.52~4.94%、31.49~34.32%、0.22~0.25% 及び 28.44~32.82% であった。

サフィナミド 50、100 及び 200 mg を反復投与したとき、Day 7（最終投与時）の薬物動態パラメータは単回投与と類似していた。Day 1～6 のトラフ値は、反復投与の経過に伴って上昇し、Day 6 までにはほぼ一定値に到達した。サフィナミド及び代謝物ともに、蓄積性は認められなかった。

血小板 MAO-B 活性は、単回投与では 50 mg で投与 2 時間後、100 及び 200 mg では投与 1 時間後に 100%阻害された。その後、50 mg では投与 48 時間後まで、100 及び 200 mg では投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、投与 168 時間後では、20.8～50.5%に回復した。反復投与では、いずれの投与量とも最終投与 72 時間後まで 100%の阻害が維持されたが、最終投与 168 時間後では、23.8～52.9%に回復した。

血漿中サフィナミド濃度の上昇に伴う QT/QTc 間隔の延長作用は認められなかったが、投与前日をベースラインとする変化量のプラセボ投与との差とサフィナミド及びサフィナミド代謝物濃度との関係を解析した結果、QT/QTc 間隔の軽度の短縮が認められた。

単回及び反復経口投与ともに 200 mg までの用量が投与されたが、重篤な有害事象はなく、発現した有害事象の程度はいずれも軽度であり、処置なく回復したことから、安全性に問題はないと考えられた。

日本人と外国人の薬物動態を比較するため、単回経口投与では、サフィナミド 50 及び 100 mg を日本人に投与した臨床薬理試験（ME2125-1 試験、ME2125-2 試験及び ME2125-5 試験）と、外国人に投与した臨床薬理試験（EMR-022 試験、EMR-021 試験及び 28778 試験）の比較を行った。反復経口投与では、サフィナミド 100 mg を日本人に 1 日 1 回 7 日間投与した試験（ME2125-1 試験）とサフィナミド 100 mg を外国人に 1 日 1 回 6 日間投与した試験（28559 試験）の比較を行った。

単回経口投与では、日本人の血漿中サフィナミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、50 mg では外国人に比べてそれぞれ 36%及び 19%高く、100 mg ではそれぞれ 48%及び 28%高かった。 $t_{1/2}$ は、両投与量ともに日本人と外国人間で顕著な差は認められなかった。体重で補正した薬物動態パラメータで同様の比較を行った結果、日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、50 mg では外国人に比べてそれぞれ 18%及び 3%、100 mg ではそれぞれ 39%及び 20%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった。

反復経口投与では、日本人の血漿中サフィナミドの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、100 mg では外国人に比べてそれぞれ 44%及び 41%高かったが、体重で補正するとそれぞれ 14%及び 12%高い結果となり、その差は体重補正により小さくなった。

以上のように、単回及び反復経口投与時の血漿中サフィナミドの C_{max} 及び AUC は、外国人に比べて日本人で僅かに高い傾向が認められた。しかし、その要因の一部には、日本人と外国人間の体重差が起因していると推察され、日本人と外国人間で顕著な薬物動態の人種差はないと考えられた。

1.5.5.2.2 ME2125-2 試験

ME2125-2 試験は、日本人健康成人を対象に、製剤E* 50 mg 及び 製剤D* 50 mg（海外市販製剤）の生物学的同等性を無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。

その結果、 C_{max} 及び AUC_{0-t} 対数変換データの平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれていたことから、製剤E* 50 mg と 製剤D* 50 mg は生物学的に同等であることが検証された。

海外主要試験（016 試験、SETTLE 試験、018 試験）で用いられた 製剤A*から 製剤D* 50 mg に至るまでの製剤間の生物学的同等性は、ヒト生物学的同等性試験及び溶出試験により確認されている。また、国内第 II/III 相及び第 III 相試験（ME2125-3 試験、ME2125-4 試験）で用いられた 製剤E* 50 mg と 申請製剤* 50 mg 間の溶出試験では、ガイドラインの基準をわずかに満たさ

なかったが、製剤E* と 申請製剤* のヒト薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤の

薬物動態に臨床上影響を及ぼすような顕著な差は無いと考えられた (2.7.1.3.1)。したがって、ME2125-2 試験で 製剤E* 50 mg と 製剤D* 50 mg の生物学的同等性が検証されたことにより、海外開発初期の臨床薬理試験や海外主要試験に使用した 製剤A* から、海外市販製剤である 製剤B*、さらには国内申請製剤である 申請製剤* までの開発過程で使用した製剤は、一貫した吸収特性を有する製剤であると考えられた。

以上のことから、海外のブリッジング対象試験 (016 試験) 及び外挿試験 (SETTLE 試験) と、国内のブリッジング試験 (ME2125-3 試験) では異なる製剤が用いられたが、生物薬剤学的にも海外試験の結果の外挿性には影響がないと考えられた。また、海外で実施された各種臨床薬理試験も、製剤の違いによらず一貫したサフィナミドの薬物動態及び薬力学的特性が評価可能と考えられた。

1.5.5.2.3 ME2125-5 試験

ME2125-5 試験は、日本人健康成人男性を対象に、申請製剤* 50 mg (国内申請製剤) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。

その結果、サフィナミドの C_{max} と AUC_{0-4} は、絶食時に比べて摂食時でそれぞれ 7% 及び 3% 高かったが、その差は僅かであった。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ にも差は認められなかった。

以上のように、サフィナミドの薬物動態は食事の影響を受けないことから、用法・用量に食事条件を規定する必要はないと考えられた。

1.5.5.3 海外第 III 相試験

海外では、レボドパ製剤で治療中の運動症状の日内変動を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験として 3 試験 (016 試験、SETTLE 試験、018 試験) が実施された。

1.5.5.3.1 016 試験

016 試験は、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験で無作為化された被験者は 669 名であり、全被験者が有効性の解析対象集団である Intent-to-Treat (ITT) となった。

主要評価項目は、最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量とした。なお、1 日平均 on 時間は、「on 時間 (ジスキネジアなし)」及び「on 時間 (ジスキネジアあり、日常生活に支障なし)」の合計の 1 日当たりの平均値とした。1 日平均 on 時間変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 (95% 信頼区間 (confidence interval; CI)、以下同様) は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.51 (0.07, 0.94) 時間及び 0.55 (0.12, 0.99) 時間であり、いずれもプラセボ群に対して有意な増加が認められた。

副次評価項目である UPDRS Part III (運動検査) (on 時) 合計スコア変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -1.8 (-3.3, -0.4) 及び -2.6 (-4.1, -1.1) であり、いずれもプラセボ群に対して有意な減少が認められた。UPDRS Part I (精神活動・行動・気分) 合計スコア変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.0 (-0.2, 0.2) 及び -0.0 (-0.2, 0.2) であった。

有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 74.8% (166 名/222 名)、71.7% (160 名/223 名) 及び 71.9% (161 名/224 名) であり、サフィナミド群とプラセボ群で差は認められなかった。

1.5.5.3.2 SETTLE 試験

SETTLE 試験は、プラセボ又はサフィナミドを 24 週間、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。全ての被験者で 50 mg より投与を開始し、忍容性に問題ない場合には 3 週以降 100 mg に増量した。本試験で無作為化された被験者は 549 名であり、全被験者が有効性の解析対象集団である ITT となった。

主要評価項目である 1 日平均 on 時間変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は 0.96 (0.56, 1.37) 時間であり、プラセボ群に対して有意な増加が認められた。副次評価項目である UPDRS Part III (on 時) 合計スコア変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は -1.82 (-3.01, -0.62) であり、プラセボ群に対して有意な減少が認められた。

有害事象発現率は、プラセボ群及びサフィナミド群でそれぞれ 70.2% (193 名/275 名) 及び 73.7% (202 名/274 名) であり、サフィナミド群とプラセボ群で差は認められなかった。

なお、本試験開始に先立って、ラットの反復投与毒性試験において網膜変性が観察され光曝露による増強がみられたことより、追加非臨床試験と臨床試験での眼科的評価の実施を求める内容で、FDA より [REDACTED] ([REDACTED] 年 [REDACTED] 月)。016 試験及び 018 試験の安全性解析では、サフィナミドとの因果関係ありとされた眼に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して増加傾向は認められず、用量依存的な増加もなかった。これら所見の説明に加え、以後の臨床試験では ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、糖尿病網膜症の早期治療研究) 視力表の使用、スリットランプ検査、色覚検査、拡張眼底検査及び光干渉断層画像を実施することとし、[REDACTED] ([REDACTED] 年 [REDACTED] 月)。なお、網膜に対する作用はげっ歯類に特異的であり、サルでの反復投与毒性試験やこれまでの臨床試験では網膜変性を示唆する所見は認められていない。

1.5.5.3.3 018 試験

018 試験は、016 試験を完了した被験者を対象とした継続投与試験であり、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 78 週間、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は 016 試験のベースライン値を解析に用い、本試験組入れ後に有効性評価を実施した 527 名を Modified Intent-to-Treat (mITT) 集団として解析した。

副次評価項目である 1 日平均 on 時間変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.67 (0.19, 1.16) 時間及び 0.85 (0.36, 1.33) 時間であり、いずれもプラセボ群に対して有意な増加が認められた。UPDRS Part III (on 時) 合計スコア変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.91 (-2.60, 0.77) 及び -1.60 (-3.28, 0.07) であった。

有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 88.3% (196 名/222 名)、87.9% (196 名/223 名) 及び 87.5% (196 名/224 名) であり、サフィナミド群とプラセボ群で差は認められなかった。

1.5.5.4 国内第 II/III 相及び第 III 相試験

国内では、ブリッジング戦略による臨床データパッケージの構築を目的とし、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (ME2125-3 試験) 及び長期投与試験 (ME2125-4 試験) を実施した。

1.5.5.4.1 ME2125-3 試験

ME2125-3 試験は、プラセボ、サフィナミド 50 mg 又は 100 mg を 24 週間、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験で無作為化された被験者は 406 名であり、395 名が有効性の解析対象集団である Full Analysis Set (FAS) となった。

主要評価項目である 1 日平均 on 時間変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.39 (0.67, 2.11) 時間及び 1.66 (0.93, 2.39) 時間であり、いずれもプラセボ群に対して有意な増加が認められた。

副次評価項目である UPDRS Part III (on 時) 合計スコア変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -4.06 (-5.54, -2.59) 及び -4.18 (-5.56, -2.69) であり、いずれもプラセボ群に対して有意な減少が認められた。UPDRS Part I 合計スコア変化量のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.24 (-0.48, 0.01) 及び -0.28 (-0.53, -0.04) であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。UPDRS Part II (日常生活活動) (off 時) 合計スコア変化量のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -2.01 及び -2.05 であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。

有害事象発現率は、プラセボ群、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 58.9% (83 名/141 名)、60.2% (80 名/133 名) 及び 61.4% (81 名/132 名) であり、サフィナミド群とプラセボ群で差は認められなかった。

1.5.5.4.2 ME2125-4 試験

ME2125-4 試験は非盲検非対照試験であり、サフィナミドを 52 週間、1 日 1 回経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。本試験では、全ての被験者でサフィナミド 50 mg より投与を開始し、増量基準に合致しかつ被験者の希望があった場合に限り 5 週以降に 100 mg へ増量する試験とした。本試験で組み入れられた被験者は 203 名であり、194 名が有効性の解析対象集団である FAS となった。

最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースライン値からの変化量の平均値は 0.80 時間であった。1 日平均 on 時間は治療期 4 週後から増加し、試験期間中持続した。UPDRS Part III (on 時) 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は -4.95 (最終評価時) であった。

有害事象発現率は、78.3% (159 名/203 名) であり、長期投与時に特異的に発現する有害事象はなかった。

1.5.6 承認申請に用いる臨床データパッケージ

海外臨床データの外挿可能性を検討するため、国内外のパーキンソン病の診断基準、治療方法の比較、日本人と外国人の薬物動態の比較及び ICH E5 ガイドラインに基づく考察から、民族的要因を検討したところ、その影響は小さいと考えられた。

ブリッジング試験と位置付ける ME2125-3 試験は、ブリッジング対象試験である 016 試験と同様な試験デザインで実施し、日本人での用量反応関係を評価することとした。その結果、サフィナミドのいずれの投与群においてもプラセボ群に対する優越性が検証され、016 試験と比較して特異的な有害事象若しくは異常が認められなかったことから、ブリッジングは成立したと判断した。また、主要評価項目及び副次評価項目の結果から、日本人と外国人で用量反応関係は類似していることが示されたことから、海外臨床データを外挿し、国内臨床データパッケージを構築した。

1.5.7 特徴及び有用性

国内外の臨床試験において、サフィナミドはレボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対して、1 日 1 回 50 mg 及び 100 mg 投与で 1 日平均 on 時間を増加することが検証され、その効果は長期にわたって維持された。主要評価項目に設定した日常生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間の有意な増加は、患者に有益な on 時間が増加したことを意味するものと考えられる。

さらに UPDRS Part III (on 時) 合計スコアの有意な減少が認められ、on 時の運動機能を改善することが示された。また、その効果は長期にわたって維持された。Wearing off 現象を有するパーキンソン病患者では、on 時の運動機能の改善が必要な患者が存在することから、on 時間の増加効果に加えて、on 時の運動機能改善効果を併せ持つサフィナミドは高い有用性を示すと考えられた。また、運動機能改善効果以外にも UPDRS Part I 合計スコアや UPDRS Part II (off 時) 合計スコアの減少効果も示された。

安全性に関して、サフィナミドは 1 日 1 回投与、50～100 mg/日の用量範囲で日本人においても外国人と同様な安全性プロファイルを示し、良好な安全性及び忍容性が確認された。

サフィナミドは選択的・可逆的な MAO-B 阻害作用に加え、ナトリウムチャネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用を併せ持つことより、ドパミン作動性作用と非ドパミン作動性作用の両作用を有する⁷⁾。国際パーキンソン病・運動障害疾患学会 (International Parkinson and Movement Disorder Society) による「International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease」⁸⁾では、「MAO-B 阻害薬 + チャネル阻害薬」として分類され、運動症状の日内変動の治療に対して有効であり、臨床上有用とされている。

サフィナミドは、ドパミン作動性作用と非ドパミン作動性作用を有することから、臨床的にも wearing off 現象の改善及び on 時の運動機能改善効果を示したと考えられた。また、精神活動・行動・気分や日常生活活動の改善効果についても、サフィナミドの持つ非ドパミン作動性作用の関与が考えられた⁹⁾。

1.5.8 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、サフィナミドの有効性及び安全性が確認されたことから、表 1.5-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1 効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病
用法及び用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

1.5.9 参考文献

- 1) 【4.3-01】Pevarello P, Bonsignori A, Dostert P, Heidempergher F, Pinciroli V, Colombo M, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(arylalkyl)amino]alkanamide derivatives. J. Med. Chem. 1998 Feb;41(4):579-90.

- 2) 【4.3-02】 Fariello RG, McArthur RA, Bonsignori A, Cervini MA, Maj R, Marrari P, Pevarello P, et al. Preclinical evaluation of PNU-151774E as a novel anticonvulsant. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 May;285(2):397-403.
- 3) 【5.4-02】 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年 患者調査 (傷病分類編) . パーキンソン病. 2014;p41.
- 4) 【5.4-03】 Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014; 29(13): 1583-90.
- 5) 【5.4-04】 Kieburtz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord*. 2013; 28(1): 8-13.
- 6) 【5.4-11】 「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集. 日本神経学会監修. パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 医学書院. 2018.
- 7) 【4.3-03】 Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. *Drugs*. 2013 Sep;73(13):1405-15.
- 8) 【5.4-18】 Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Mar; [Epub ahead of print].
- 9) 【4.3-04】 Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):364-76.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

サフィナミドメシル酸塩は 2019 年 5 月時点で 37 ヶ国で承認されており、ドイツ、スイス、スペイン、イタリア、ベルギー、スウェーデン、デンマーク、イギリス、オランダ、ルクセンブルク、ノルウェー、ポルトガル、オーストリア、フィンランド、フランス及び米国の 16 ヶ国で発売されている。欧州及び米国における承認状況を表 1.6.1-1 及び表 1.6.1-2 に示す。

表 1.6.1-1 欧州における承認状況（2019 年 5 月現在）

国名又は地域	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能又は効果	用法及び用量
EU	Xadago®	2015.2.24	錠剤、50 mg 及び 100 mg	中期～後期の運動症状の日内変動のある特発性パーキンソン病患者に対する維持用量のレボドパ単剤、又はレボドパと他のパーキンソン病治療薬との併用療法	50 mg/日から投与開始する。個々の臨床的必要性に応じて、100 mg/日まで増量できる。
スイス	Xadago®	2015.11.12	同上	同上	同上

表 1.6.1-2 米国における承認状況（2019 年 5 月現在）

国名又は地域	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能又は効果	用法及び用量
米国	XADAGO®	2017.3.21	錠剤、50 mg 及び 100 mg	レボドパ/カルビドパで治療中の off 期エピソードを有するパーキンソン病患者に対する併用療法	1 日 1 回 50 mg から開始する。2 週間後、個々の必要性和忍容性に基づいて 1 日 1 回 100 mg に増量できる。

1.6.2 外国の添付文書

本剤の外国における添付文書の代表例として、EU 及び米国における添付文書の原文・和訳を添付した。

1.6.2.1 EU の添付文書（原文）

最新の EU の添付文書の原文を添付した。

1.6.2.2 EU の添付文書（和訳）

最新の EU の添付文書の和訳を添付した。

1.6.2.3 米国の添付文書（原文）

最新の米国の添付文書の原文を添付した。

1.6.2.4 米国の添付文書（和訳）

最新の米国の添付文書の和訳を添付した。

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

最新の企業中核データシートの原文を添付した。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xadago 50 mg film-coated tablets
Xadago 100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Xadago 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains safinamide methanesulfonate equivalent to 50 mg safinamide.

Xadago 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains safinamide methanesulfonate equivalent to 100 mg safinamide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Xadago 50 mg film-coated tablets

Orange to copper, round, biconcave, film-coated tablet of 7 mm diameter with metallic gloss, embossed with the strength “50” on one side of the tablet.

Xadago 100 mg film-coated tablets

Orange to copper, round, biconcave, film-coated tablet of 9 mm diameter with metallic gloss, embossed with the strength “100” on one side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xadago is indicated for the treatment of adult patients with idiopathic Parkinson’s disease (PD) as add-on therapy to a stable dose of Levodopa (L-dopa) alone or in combination with other PD medicinal products in mid-to late-stage fluctuating patients.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Treatment with Xadago should be started at 50 mg per day. This daily dose may be increased to 100 mg/day on the basis of individual clinical need.

If a dose is missed the next dose should be taken at the usual time the next day.

Elderly

No change in dose is required for elderly patients.

Experience of use of safinamide in patients over 75 years of age is limited.

Hepatic impairment

Xadago use in patients with severe hepatic impairment is contraindicated (see section 4.3). No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. The lower dose of 50 mg/day is recommended for patients with moderate hepatic impairment. If patients progress from moderate to severe hepatic impairment Xadago should be stopped (see section 4.4).

Renal impairment

No change in dose is required for patients with renal impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of safinamide in children and adolescents under 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Xadago should be taken with water.

Xadago may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section 6.1).

Concomitant treatment with other monoamine oxidase (MAO) inhibitors (see sections 4.4 and 4.5).

Concomitant treatment with pethidine (see sections 4.4 and 4.5).

Use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Use in patients with albinism, retinal degeneration, uveitis, inherited retinopathy or severe progressive diabetic retinopathy (see sections 4.4 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

General warning

In general, Xadago may be used with selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) at the lowest effective dose, with caution for serotonergic symptoms. In particular, the concomitant use of Xadago and fluoxetine or fluvoxamine should be avoided, or if concomitant treatment is necessary these medicinal products should be used at low doses (see section 4.5). A washout period corresponding to 5 half-lives of the SSRI used previously should be considered prior to initiating treatment with Xadago.

At least 7 days must elapse between discontinuation of Xadago and initiation of treatment with MAO inhibitors or pethidine (see section 4.3 and 4.5).

When Safinamide is co-administered with products that are BCRP substrates, please refer to the SmPC for that particular medicinal product.

Hepatic impairment

Caution should be exercised when initiating treatment with Xadago in patients with moderate hepatic impairment. In case patients progress from moderate to severe hepatic impairment, treatment with Xadago should be stopped (see section 4.2, 4.3 and 5.2).

Potential for retinal degeneration in patients with presence/prior history of retinal disease

Xadago should not be administered to patients with ophthalmological history that would put them at increased risk for potential retinal effects (e.g., albino patients, family history of hereditary retinal disease, retinitis pigmentosa, any active retinopathy, or uveitis) see section 4.3 and 5.3.

Impulse control disorders (ICDs)

Impulse control disorders can occur in patients treated with dopamine agonists and/or dopaminergic treatments. Some reports of ICDs have also been observed with other MAO-inhibitors. Safinamide treatment has not been associated with any increase in the appearance of ICDs.

Patients and carers should be made aware of the behavioural symptoms of ICDs that were observed in patients treated with MAO-inhibitors, including cases of compulsions, obsessive thoughts, pathological gambling, increased libido, hypersexuality, impulsive behaviour and compulsive spending or buying.

Dopaminergic side effects

Safinamide used as an adjunct to levodopa may potentiate the side effects of levodopa, and pre-existing dyskinesia may be exacerbated, requiring a decrease of levodopa. This effect was not seen when safinamide was used as an adjunct to dopamine agonists in early stage PD patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vivo and in vitro pharmacodynamic drug interactions

MAO inhibitors and pethidine

Xadago must not be administered along with other MAO inhibitors (including moclobemide) as there may be a risk of non-selective MAO inhibition that may lead to a hypertensive crisis (see section 4.3).

Serious adverse reactions have been reported with the concomitant use of pethidine and MAO inhibitors. As this may be a class-effect, the concomitant administration of Xadago and pethidine is contraindicated (see section 4.3).

There have been reports of medicinal product interactions with the concomitant use of MAO inhibitors and sympathomimetic medicinal products. In view of the MAO inhibitory activity of safinamide, concomitant administration of Xadago and sympathomimetics, such as those present in nasal and oral decongestants or cold medicinal products containing ephedrine or pseudoephedrine, requires caution (see section 4.4).

Dextromethorphan

There have been reports of medicinal product interactions with the concomitant use of dextromethorphan and non-selective MAO inhibitors. In view of the MAO inhibitory activity of safinamide, the concomitant administration of Xadago and dextromethorphan is not recommended, or if concomitant treatment is necessary, it should be used with caution (see section 4.4).

Antidepressants

The concomitant use of Xadago and fluoxetine or fluvoxamine should be avoided (see section 4.4), this precaution is based on the occurrence of serious adverse reactions (e.g. serotonin syndrome), although rare, that have occurred when SSRIs and dextromethorphan have been used with MAO inhibitors. If necessary, the concomitant use of these medicinal products should be at the lowest

effective dose. A washout period corresponding to 5 half-lives of the SSRI used previously should be considered prior to initiating treatment with Xadago.

Serious adverse reactions have been reported with the concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic/tetracyclic antidepressants and MAO inhibitors (see section 4.4). In view of the selective and reversible MAO-B inhibitory activity of safinamide, antidepressants may be administered but used at the lowest doses necessary.

Tyramine/safinamide interaction

Results of one intravenous and two short term oral tyramine challenge studies, as well as results of home monitoring of blood pressure after meals during chronic dosing in two therapeutic trials in PD patients, did not detect any clinically important increase in blood pressure. Three therapeutic studies performed in PD patients without any tyramine restriction, also did not detect any evidence of tyramine potentiation. Xadago can, therefore, be used safely without any dietary tyramine restrictions.

In vivo and in vitro pharmacokinetic drug interactions

There was no effect on the clearance of safinamide in patients with PD receiving safinamide as adjunct to chronic L-dopa and/or DA-agonists and safinamide treatment did not change the pharmacokinetic profile of co-administered L-dopa.

In an *in vivo* drug-drug interaction study performed with ketoconazole, there was no clinically relevant effect on the levels of safinamide. Human studies evaluating the interaction of safinamide with CYP1A2 and CYP3A4 substrates (caffeine and midazolam), did not demonstrate any clinically significant effects on the pharmacokinetic profile of safinamide. This is in line with the results of the *in vitro* tests in which no meaningful CYP induction or inhibition by safinamide was observed and it was shown that CYP enzymes play a minor role in the biotransformation of safinamide (see section 5.2)

Safinamide may transiently inhibit BCRP *in vitro*. In drug-drug-interaction studies in human, a weak interaction was observed with rosuvastatin (AUC increase between 1.25 and 2.00 fold) but no significant interaction was found with diclofenac.

It is recommended to monitor patients when safinamide is taken with medicinal products that are BCRP substrates (e.g., rosuvastatin, pitavastatin, pravastatin, ciprofloxacin, methotrexate, topotecan, diclofenac or glyburide) and to refer to their SmPCs to determine if a dose adjustment is needed.

Safinamide is almost exclusively eliminated via metabolism, largely by high capacity amidases that have not yet been characterized. Safinamide is eliminated mainly in the urine. In human liver microsomes (HLM), the N-dealkylation step appears to be catalysed by CYP3A4, as safinamide clearance in HLM was inhibited by ketoconazole by 90%. There are currently no marketed medicinal products known to cause clinically significant drug-drug interactions through inhibition or induction of amidase enzymes.

Safinamide inhibits OCT1 *in vitro* at clinically relevant portal vein concentrations. Therefore, caution is necessary when safinamide is taken concomitantly with medicinal products that are OCT1 substrates and have a t_{max} similar to safinamide (2 hours) (e.g. metformin, aciclovir, ganciclovir) as exposure to these substrates might be increased as a consequence.

The metabolite NW-1153 is a substrate for OAT3 at clinically relevant concentrations. Medicinal products that are inhibitors of OAT3 given concomitantly with safinamide may reduce clearance of NW-1153, i.e., and thus may increase its systemic exposure. The systemic exposure of NW-1153 is low (1/10 of parent safinamide). This potential increase is most likely of no clinical relevance as NW-1153, the first product in the metabolic pathway, is further transformed to secondary and tertiary metabolites.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Xadago should not be given to women of childbearing potential unless adequate contraception is practiced.

Pregnancy

No clinical data for safinamide on exposed pregnancies is available. Animal studies have shown adverse reactions when exposed to safinamide during pregnancy or lactation (see section 5.3). Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant during safinamide therapy. Xadago should not be given during pregnancy.

Breast-feeding

Safinamide is expected to be excreted in milk as adverse reactions have been observed in rat pups exposed via milk (see section 5.3). A risk for the breast-fed child cannot be excluded. Xadago should not be given to breast-feeding women.

Fertility

Animal studies indicate that safinamide treatment is associated with adverse reactions on female rat reproductive performance and sperm quality. Male rat fertility is not affected (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Xadago has no or negligible influence on the ability to drive and use machines, however, patients should be cautioned about using hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that Xadago does not affect them adversely.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Xadago is based on the clinical development program performed in over 3000 subjects, of whom over 500 were treated for more than 2 years

Serious adverse reactions are known to occur with the concomitant use of SSRIs, SNRIs, tricyclic/tetracyclic antidepressants and MAO inhibitors, such as hypertensive crisis (high blood pressure, collapse), neuroleptic malignant syndrome (confusion, sweating, muscle rigidity, hyperthermia, CPK increase), serotonin syndrome (confusion, hypertension, muscle stiffness, hallucinations), and hypotension. With MAO-inhibitors there have been reports of drug interactions with concomitant use of sympathomimetic medicinal products.

Impulse control disorders; pathological gambling, increased libido, hypersexuality, compulsive spending or buying, binge eating and compulsive eating can occur in patients treated with dopamine agonists and/or other dopaminergic treatments.

Tabulated list of adverse reactions

The tabulation below includes all adverse reactions in clinical trials where adverse events were considered related.

Adverse reactions are ranked under headings of frequency using the following conventions: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations			Urinary tract infection	Bronchopneumonia, furuncle, nasopharyngitis, pyoderma, rhinitis, tooth infection, viral infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			Basal cell carcinoma	Acrochordon, melanocytic naevus, seborrhoeic keratosis, skin papilloma
Blood and lymphatic system disorders			Anaemia, leukopenia, red blood cell abnormality	Eosinophilia, lymphopenia
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite, hypertriglyceridaemia, increased appetite, hypercholesterolaemia, hyperglycaemia,	Cachexia, hyperkalaemia
Psychiatric disorders		Insomnia	Hallucination, depression, abnormal dreams, anxiety, confusional state, affect lability, libido increased, psychotic disorder, restlessness, sleep disorder	Compulsions, delirium, disorientation, illusion, impulsive behaviour, loss of libido, obsessive thoughts, paranoia, premature ejaculation, sleep attacks, social phobia, suicidal ideation
Nervous system disorders		Dyskinesia, somnolence, dizziness, headache, Parkinson's disease	Paraesthesia, balance disorder, hypoaesthesia, dystonia, head discomfort, dysarthria, syncope, cognitive disorder	Coordination abnormal, disturbance in attention, dysgeusia, hyporeflexia, radicular pain, Restless Legs Syndrome, sedation
Eye disorders		Cataract	Vision blurred, scotoma, diplopia, photophobia,	Amblyopia, chromatopsia, diabetic retinopathy, erythroptia,

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
			retinal disorder, conjunctivitis, glaucoma	eye haemorrhage, eye pain, eyelid oedema, hypermetropia, keratitis, lacrimation increased, night blindness, papilloedema, presbyopia, strabismus
Ear and labyrinth disorders			Vertigo	
Cardiac disorders			Palpitations, tachycardia, sinus bradycardia, arrhythmia	Myocardial infarction
Vascular disorders		Orthostatic hypotension	Hypertension, hypotension, varicose vein	Arterial spasm, arteriosclerosis, hypertensive crisis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Cough, dyspnoea, rhinorrhoea	Bronchospasm, dysphonia, oropharyngeal pain, oropharyngeal spasm
Gastrointestinal disorders		Nausea	Constipation, dyspepsia, vomiting, dry mouth, diarrhoea, abdominal pain, gastritis, flatulence, abdominal distension, salivary hypersecretion, gastrooesophageal reflux disease, aphthous stomatitis	Peptic ulcer, retching, upper gastrointestinal haemorrhage
Hepatobiliary disorders				Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders			Hyperhidrosis, pruritus generalised, photosensitivity reaction, erythema	Alopecia, blister, dermatitis contact, dermatosis, ecchymosis, lichenoid keratosis, night sweats, pain of skin, pigmentation disorder, psoriasis, seborrhoeic dermatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Back pain, arthralgia, muscle spasms, muscle rigidity,	Ankylosing spondylitis, flank pain, joint swelling, musculoskeletal pain,

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
			pain in extremity, muscular weakness, sensation of heaviness	myalgia, neck pain, osteoarthritis, synovial cyst
Renal and urinary disorders			Nocturia, dysuria	Micturition urgency, polyuria, pyuria, urinary hesitation
Reproductive system and breast disorders			Erectile dysfunction	Benign prostatic hyperplasia, breast disorder, breast pain
General disorders and administration site conditions			Fatigue, asthenia, gait disturbance, oedema peripheral, pain, feeling hot	Drug effect decreased, drug intolerance, feeling cold, malaise, pyrexia, xerosis
Investigations			Weight decreased, weight increased, blood creatine phosphokinase increased, blood triglycerides increased, blood glucose increased, blood urea increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bicarbonate increased, blood creatinine increased, electrocardiogram QT prolonged, liver function test abnormal, urine analysis abnormal, blood pressure increased, blood pressure decreased, ophthalmic diagnostic procedures abnormal	Blood calcium decreased, blood potassium decreased, blood cholesterol decreased, body temperature increased, cardiac murmur, cardiac stress test abnormal, haematocrit decreased, haemoglobin decreased, international normalised ratio decreased, lymphocyte count decreased, platelet count decreased, very low density lipoprotein increased
Injury, poisoning and procedural complications		Fall	Foot fracture	Contusion, fat embolism, head injury, mouth injury, skeletal injury
Social circumstances				Gambling

Description of selected Adverse Drug Reactions (ADRs)

Dyskinesia was the most common adverse reaction reported in safinamide patients when used in combination with L-dopa alone or in combination with other PD treatments. Dyskinesia occurred early in treatment, was rated “severe”, led to discontinuation in very few patients (approx. 1.5%), and did not require reduction of dose in any patient.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

In one patient suspected of consuming more than the daily prescribed dose of 100 mg for one month, symptoms of confusion, sleepiness, forgetfulness and dilated pupils were reported. These symptoms resolved on discontinuing the medicinal product, without sequelae.

The expected pattern of events or symptoms following intentional or accidental overdose with Xadago would be those related to its pharmacodynamic profile: MAO-B inhibition with activity-dependent inhibition of Na⁺ channels. The symptoms of an excessive MAO-B inhibition (increase in dopamine level) could include hypertension, postural hypotension, hallucinations, agitation, nausea, vomiting, and dyskinesia.

There is no known antidote to safinamide or any specific treatment for safinamide overdose. If an important overdose occurs, Xadago treatment should be discontinued and supportive treatment should be administered as clinically indicated.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-Parkinson-Drugs, Monoamine oxidase -B inhibitors, ATC code: N04BD03.

Mechanism of action

Safinamide acts through both dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms of action. Safinamide is a highly selective and reversible MAO-B inhibitor causing an increase in extracellular levels of dopamine in the striatum. Safinamide is associated with state-dependent inhibition of voltage-gated sodium (Na⁺) channels, and modulation of stimulated release of glutamate. To what extent the non-dopaminergic effects contribute to the overall effect has not been established.

Pharmacodynamic effects

Population PK models developed from studies in patients with Parkinson's disease indicate that the pharmacokinetic and pharmacodynamics effects of safinamide were not dependent on age, gender, weight, renal function and exposure to levodopa, indicating that dose adjustments will not be required based on these variables.

Pooled analyses of adverse event data from placebo controlled studies in Parkinson's disease patients indicate that the concomitant administration of safinamide together with a broad category of commonly used medicinal products in this patient population (antihypertensive, beta-blockers, cholesterol lowering, non-steroidal anti-inflammatory medicinal products, proton pump inhibitors, antidepressants, etc.) was not associated with an increased risk for adverse events. Studies were not stratified for co-medication, and no randomized interaction studies were performed for these medicinal products.

Clinical efficacy

Studies in mid- to late-stage PD patients

The efficacy of Xadago as add-on treatment in mid-to late-stage PD (LSPD) patients with motor fluctuations, currently receiving L-dopa alone or in combination with other PD medications, was evaluated in two double-blind, placebo-controlled studies: Study SETTLE (Study 27919; 50-100 mg/day; 24 weeks), and Study 016/018 (50 and 100 mg/day; 2-year, double-blind, placebo-controlled study).

The primary efficacy parameter was the change from baseline to endpoint in ‘ON Time without troublesome dyskinesia’.

Secondary efficacy parameters included OFF Time, UPDRS II and III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – sections II and III), and CGI-C (Clinical Global Impression of Change)

Both the SETTLE and 016/018 studies indicated significant superiority of safinamide, compared to placebo, at the target doses of 50 and 100 mg/day for the primary, and selected secondary, efficacy variables, as summarized in the table below. The effect on ON Time was maintained at the end of the 24-month double-blind treatment period for both safinamide doses as compared to placebo.

Study	016 (24 weeks)			016/018 (2 years)			27919 (SETTLE) (24 weeks)	
Dose (mg/day) (a)	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide 50-100 (d)
		50	100		50	100		
Randomized	222	223	224	222	223	224	275	274
Age (years) (b)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	62.1 (9.0)	61.7 (9.0)
PD Duration (years) (b)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	9.0 (4.9)	8.9 (4.4)
ON time without troublesome dyskinesia (hrs) (c)								
Baseline (b)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.1 (2.5)	9.3 (2.4)
Change LSM (SE)	0.5 (0.2)	1.0 (0.2)	1.2 (0.2)	0.8 (0.2)	1.4 (0.2)	1.5 (0.2)	0.6 (0.1)	1.4 (0.1)
LS Diff vs Placebo		0.5	0.7		0.6	0.7		0.9
95% CI		[0.1, 0.9]	[0.3, 1.0]		[0.1, 1.0]	[0.2, 1.1]		[0.6, 1.2]
p-value		0.0054	0.0002		0.0110	0.0028		<0.000 1
OFF time (hrs) (c)								
Baseline (b)	5.3 (2.1)	5.2 (2.0)	5.2 (2.2)	5.3 (2.1)	5.2 (2.2)	5.2 (2.1)	5.4 (2.0)	5.3 (2.0)
Change LSM (SE)	-0.8 (0.20)	-1.4 (0.20)	-1.5 (0.20)	-1.0 (0.20)	-1.5 (0.19)	-1.6 (0.19)	-0.5 (0.10)	-1.5 (0.10)
LS Diff vs Placebo		-0.6	-0.7		-0.5	-0.6		-1.0
95% CI		[-0.9, -0.3]	[-1.0, -0.4]		[-0.8, -0.2]	[-0.9, -0.3]		[-1.3, -0.7]
p-value		0.0002	<0.0001		0.0028	0.0003		<0.000 1
UPDRS III (c)								
Baseline (b)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	23.0 (12.8)	22.3 (11.8)

Study	016 (24 weeks)			016/018 (2 years)			27919 (SETTLE) (24 weeks)	
Dose (mg/day) (a)	Placebo	Safinamide		Placebo	Safinamide		Placebo	Safin- amide
		50	100		50	100		50-100 (d)
Change LSM (SE)	-4.5 (0.83)	-6.1 (0.82)	-6.8 (0.82)	-4.4 (0.85)	-5.6 (0.84)	-6.5 (0.84)	-2.6 (0.34)	-3.5 (0.34)
LS Diff vs Placebo		-1.6	-2.3		-1.2	-2.1		-0.9
95% CI		[-3.0, -0.2]	[-3.7, -0.9]		[-2.6, 0.2]	[-3.5, -0.6]		[-1.8, 0.0]
p-value		0.0207	0.0010		0.0939	0.0047		0.0514
UPDRS II (c)								
Baseline (b)	12.2 (5.9)	11.8 (5.7)	12.1 (5.9)	12.2 (5.9)	11.8 (5.7)	12.1 (5.9)	10.4 (6.3)	10.0 (5.6)
Change LSM (SE)	-1.2 (0.4)	-1.9 (0.4)	-2.3 (0.4)	-1.4 (0.3)	-2.0 (0.3)	-2.5 (0.3)	-0.8 (0.2)	-1.2 (0.2)
LS Diff vs Placebo		-0.7	-1.1		-0.6	-1.1		-0.4
95% CI		[-1.3, -0.0]	[-1.7, -0.5]		[-1.3, 0.0]	[-1.8, -0.4]		[-0.9, 0.0]
p-value		0.0367	0.0007		0.0676	0.0010		0.0564
Responder analyses (post-hoc) (e) n(%)								
ON time increase ≥ 60 minutes	93 (43.9)	119 (54.8)	121 (56.0)	100 (47.2)	125 (57.6)	117 (54.2)	116 (42.5)	152 (56.3)
p-value		0.0233	0.0122		0.0308	0.1481		0.0013
≥ 60 minutes increase ON time and decrease in OFF time and $\geq 30\%$ improvement UPDRS III	32 (15.1)	52 (24.0)	56 (25.9)	28 (13.2)	43 (19.8)	42 (19.4)	24 (8.8)	49 (18.1)
p-value		0.0216	0.0061		0.0671	0.0827		0.0017
CGI-C: patients who were much/very much improved	42 (19.8)	72 (33.2)	78 (36.1)	46 (21.7)	62 (28.6)	64 (29.6)	26 (9.5)	66 (24.4)
p-value (f)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.000 1
(a) Daily targeted dose, (b) Mean (SD), (c) analysis population (mITT); MMRM model for change from Baseline to Endpoint includes treatment, region, and visit as fixed effects, and baseline value as a covariate; (d) target dose of 100 mg/day; (e) analysis population (mITT); data are presented as the number (percentage) of patients in each group meeting the responder definition (f) chi-square test of the odds ratio of the treatment groups compared to placebo using a logistic regression model, with fixed effects for treatment and country. SE Standard Error, SD Standard deviation, LSM Least Square Mean, LS Diff. Least Square Difference vs Placebo mITT Population: Study 016/018 - Placebo (n=212), safinamide 50 mg/day (n=217) and 100 mg/day (n=216), and SETTLE - Placebo (n=270), safinamide 50-100 mg/day (n=273).								

Paediatric population

The pharmacodynamic effects of safinamide have not been assessed in children and adolescents.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Safinamide absorption is rapid after single and multiple oral dosing, reaching T_{max} in the time range 1.8-2.8 h after dosing under fasting conditions. Absolute bioavailability is high (95%), showing that safinamide is almost completely absorbed after oral administration and first pass metabolism is negligible. The high absorption classifies safinamide as a highly permeable substance.

Distribution

The volume of distribution (V_{ss}) is approximately 165 L which is 2.5-fold of body volume indicating extensive extravascular distribution of safinamide. Total clearance was determined to be 4.6 L/h classifying safinamide as a low clearance substance.

Plasma protein binding of safinamide is 88-90%.

Biotransformation

In humans, safinamide is almost exclusively eliminated via metabolism (urinary excretion of unchanged safinamide was <10%) mediated principally through high capacity amidases, that have not yet been characterized. *In vitro* experiments indicated that inhibition of amidases in human hepatocytes led to complete suppression of the NW-1153 formation. Amidase present in blood, plasma, serum, simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid as well as human carboxylesterases hCE-1 and hCE-2 are not responsible for the biotransformation of safinamide to NW-1153. The amidase FAAH was able to catalyse the formation of NW-1153 at low rates only. Therefore, other amidases are likely to be involved in the conversion to NW-1153. Safinamide's metabolism is not dependent on Cytochrome P450 (CYP) based enzymes.

Metabolite structure elucidation revealed three metabolic pathways of safinamide. The principal pathway involves hydrolytic oxidation of the amide moiety leading to the primary metabolite 'safinamide acid' (NW-1153). Another pathway involves oxidative cleavage of the ether bond forming 'O-debenzylated safinamide' (NW-1199). Finally the 'N-dealkylated acid' (NW-1689) is formed by oxidative cleavage of the amine bond of either safinamide (minor) or the primary safinamide acid metabolite (NW-1153) (major). The 'N-dealkylated acid' (NW-1689) undergoes conjugation with glucuronic acid yielding its acyl glucuronide. None of these metabolites are pharmacologically active.

Safinamide does not appear to significantly induce or inhibit enzymes at clinically relevant systemic concentrations. *In vitro* metabolism studies have indicated that there is no meaningful induction or inhibition of cytochrome P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A3/5 at concentrations which are relevant (C_{max} of free safinamide 0.4 μ M at 100 mg/day) in man. Dedicated drug-drug interaction studies performed with ketoconazole, L-dopa and CYP1A2 and CYP3A4 substrates (caffeine and midazolam), did not detect any clinically significant effects on the pharmacokinetics of safinamide, or L-dopa, caffeine and midazolam.

A mass balance study showed that the plasma AUC_{0-24h} of the unchanged ^{14}C -safinamide accounted for approximately 30% of the total radioactivity AUC_{0-24h} , indicative of an extensive metabolism.

Transporters

Preliminary *in vitro* studies have shown that safinamide is not a substrate for the transporters P-gp, BCRP, OAT1B1, OAT1B3, OATP1A2 or OAT2P1. Metabolite NW-1153 is not a substrate for OCT2, or OAT1, but it is substrate for OAT3. This interaction has the potential to reduce the clearance of NW-1153 and increase its exposure; however the systemic exposure of NW-1153 is low (1/10 of parent safinamide), and as it is metabolised to secondary and tertiary metabolites, it is unlikely to be of any clinical relevance.

Safinamide transiently inhibits BCRP in the small intestine (see section 4.5). At concentrations of 50µM, safinamide inhibited OATP1A2 and OATP2P1. The relevant plasma concentrations of safinamide are substantially lower, therefore a clinically relevant interaction with co-administered substrates of these transporters is unlikely. NW-1153 is not an inhibitor of OCT2, MATE1, or MATE2-K up to concentrations of 5µM.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of safinamide are linear after single and repeated doses. No time-dependency was observed.

Elimination

Safinamide undergoes almost complete metabolic transformation (<10% of the administered dose was found unchanged in urine). Substance-related radioactivity was largely excreted in urine (76%) and only to a low extent in faeces (1.5%) after 192 hours. The terminal elimination half-life of total radioactivity was approximately 80 hours.

The elimination half-life of safinamide is 20-30 hours. Steady-state is reached within one week.

Patients with hepatic impairment

Safinamide exposure in patients with mild hepatic disease increased marginally (30% in AUC), while in patients with moderate hepatic impairment exposure increased by approximately 80% (see section 4.2).

Patients with renal impairment

Moderate or severe renal impairment did not alter the exposure to safinamide, compared to healthy subjects (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Retinal degeneration was observed in rodents after repeated safinamide dosing resulting in systemic exposure below the anticipated systemic exposure in patients given the maximal therapeutic dose. No retinal degeneration was noted in monkeys despite higher systemic exposure than in rodents or in patients at the maximum human dose.

Long-term studies in animals have shown convulsions (1.6 to 12.8 times human clinical exposure, based on plasma AUC). Liver hypertrophy and fatty changes were seen only in rodent livers at exposures similar to humans. Phospholipidosis was seen mainly in the lungs in rodents (at exposures similar to humans) and monkeys (at exposures greater than 12 fold higher than human).

Safinamide did not present genotoxic potential in *in vivo* and in several *in vitro* systems using bacteria or mammalian cells.

The results obtained from carcinogenicity studies in mice and rats showed no evidence of tumorigenic potential related to safinamide at systemic exposures up to 2.3 to 4.0 times respectively, the anticipated systemic exposure in patients given the maximal therapeutic dose.

Fertility studies in female rats showed reduced number of implantations and corpora lutea at exposures in excess of 3 times the anticipated human exposure. Male rats showed minor abnormal morphology and reduced speed of sperm cells at exposures in excess of 1.4 times the anticipated human exposure. Male rat fertility was not affected.

In embryo-foetal developmental studies in rats and rabbits malformations were induced at safinamide exposures 2 and 3-fold above human clinical exposure, respectively. The combination of safinamide with levodopa/carbidopa resulted in additive effects in the embryo-foetal development studies with a higher incidence of foetal skeletal abnormalities than seen with either treatment alone.

In a pre- and postnatal developmental rat study, pup mortality, absence of milk in the stomach and neonatal hepatotoxicity were observed at dose levels similar to the anticipated clinical exposure. Toxic effects on the liver and accompanying symptoms as yellow/orange skin and skull, in pups exposed to safinamide during lactation are mediated mainly via in utero exposure, whereas exposure via the mother's milk had only a minor influence.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Crospovidone type A
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous

Film-coating

Hypromellose
Polyethylene glycol 6000
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Mica (E555)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/Aluminium blister packs of 14, 28, 30, 90 and 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italy
Tel: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
Email: info.zambonspa@zambongroup.com

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Xadago 50 mg film-coated tablets

EU/1/14/984/001
EU/1/14/984/002
EU/1/14/984/003
EU/1/14/984/004
EU/1/14/984/005

Xadago 100 mg film-coated tablets

EU/1/14/984/006
EU/1/14/984/007
EU/1/14/984/008
EU/1/14/984/009
EU/1/14/984/010

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 24 February 2015

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

付録 I

欧州製品特性概要

▼本医薬品は追加監視の対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定できる。何らかの副作用が疑われる場合は、医療従事者による報告が求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Xadago 50 mg フィルムコート錠

Xadago 100 mg フィルムコート錠

2. 成分及び分量

Xadago 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠1錠中に safinamide 50 mg に相当する safinamide メタンスルホン酸塩を含有する。

Xadago 100 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠1錠中に safinamide 100 mg に相当する safinamide メタンスルホン酸塩を含有する。

全添加物の一覧は6.1項を参照のこと。

3. 剤型

フィルムコート錠（錠剤）

Xadago 50 mg フィルムコート錠

橙～銅色、円形、両凹のフィルムコート錠で、直径は7 mm、金属光沢があり、錠剤の片面に含量を示す「50」と型押しされている。

Xadago 100mg フィルムコート錠

橙～銅色、円形、両凹のフィルムコート錠で、直径は9 mm、金属光沢があり、錠剤の片面に含量を示す「100」と型押しされている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、特発性パーキンソン病の成人患者の治療薬として中期～進行期のオンオフ現象のある患者に対し、維持用量のレボドパ単剤と併用するか、又は維持用量のレボドパ及び他のパーキンソン病治療薬とともに併用することを適応とする。

4.2 用法・用量

用量

本剤は 50 mg/日から投与開始する。個々の臨床的必要性に応じて、1 日量は 100 mg/日まで増量可能である。

服用し忘れた場合は、翌日通常どおりの時間に次の分を服用すること。

高齢者

高齢患者に対して投与量を変更する必要はない。

75 歳以上の患者に対する safinamide の使用経験は限られている。

肝機能障害

重度の肝機能障害患者には、本剤は禁忌である（4.3 項参照）。軽度の肝機能障害患者の場合は用量調節は不要である。中等度の肝機能障害患者には 50 mg/日の低用量が推奨される。患者の肝機能障害が中等度から重度へと進行した場合は、本剤を中止すること（4.4 項参照）。

腎機能障害

腎機能障害患者に対して投与量を変更する必要はない。

小児

18 歳未満の小児における safinamide の安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。

投与方法

経口投与。

本剤は水とともに服用すること。

服用時の食事の有無は問わない。

4.3 禁忌

有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症（6.1 項を参照のこと）。

他のモノアミンオキシダーゼ（monoamine oxidase; MAO）阻害薬との併用（4.4 項及び 4.5 項を参照のこと）。

ペチジンとの併用（4.4 項及び 4.5 項を参照のこと）。

重度肝機能障害患者への使用（4.2 項を参照のこと）。

白子症、網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症を有する患者への使用（4.4 項及び 5.3 項を参照のこと）。

4.4 警告及び使用上の注意

一般的警告

一般に本剤は、最小有効量の選択的セロトニン再取込み阻害薬 (selective serotonin re-uptake inhibitor; SSRI) との併用が可能だが、その際はセロトニン系の症状に注意が必要である。特に、本剤とフルオキセチン又はフルボキサミンの併用は避けること。併用が必要な場合は、各薬剤を低用量で使用する (4.5 項を参照のこと)。本剤の投与を開始する際は、それまで使用していた SSRI の半減期の 5 倍に相当するウォッシュアウト期間を考慮すること。

本剤中止から MAO 阻害薬又はペチジン投与開始までは、7 日間以上投与間隔を空けること (4.3 項及び 4.5 項を参照のこと)。

safinamide を BCRP 基質である薬剤と併用するとき、当該薬剤の SmPC を参照すること。

肝機能障害

中等度の肝機能障害を有する患者に本剤の投与を開始する際は慎重に行うこと。患者の肝機能障害が中等度から重度へと進行した場合は、本剤を中止すること (4.2 項、4.3 項及び 5.2 項を参照のこと)。

網膜疾患又はその既往を有する患者における網膜変性の可能性

網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往を有する患者 (白子症患者、遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症、ぶどう膜炎など) には、本剤を投与しないこと (4.3 項及び 5.3 項を参照のこと)。

衝動制御障害 (impulse control disorder; ICD)

ドパミンアゴニスト投与患者やドパミン系の治療を受けている患者に ICD が生じることがある。ICD は他の MAO 阻害薬でも報告されている。safinamide 投与に伴う ICD 出現増加は認められていない。

MAO 阻害薬投与患者に観察されている ICD の行動症状について、患者と介護者に知らせておくこと。こうした症状には、強迫行為、強迫観念、病的賭博、リビドー亢進、性欲過剰、衝動行為、強迫性購買などの例がある。

ドパミン系副作用

レボドパの補助として safinamide を用いると、レボドパによる副作用が増強され、既存のジスキネジアが悪化し、レボドパの減量が必要になることがある。初期のパーキンソン病患者におけるドパミンアゴニストの補助として safinamide を用いた場合には、こうした作用は認められなかった。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

in vivo 及び in vitro 薬力学的薬物相互作用

MAO 阻害薬及びペチジン

他の MAO 阻害薬と本剤の併用には非選択的 MAO 阻害のリスクがあり、高血圧クリーゼを来すおそれがあるため、本剤と他の MAO 阻害薬（モクロベミドを含む）を併用してはならない（4.3 項を参照のこと）。

ペチジンと MAO 阻害薬の併用に伴う重篤な副作用が報告されている。これはクラス効果の可能性があるため、本剤とペチジンの併用は禁忌である（4.3 項を参照のこと）。

MAO 阻害薬と交感神経作動薬の併用に伴う薬物相互作用が報告されている。safinamide のもつ MAO 阻害作用を考えると、点鼻用及び経口用うっ血除去薬や風邪薬に含まれるような、エフェドリン又はプソイドエフェドリンを含む交感神経作動薬と本剤の併用には慎重を期すべきである（4.4 項を参照のこと）。

デキストロメトルフアン

デキストロメトルフアンと非選択的 MAO 阻害薬の併用に伴う薬物相互作用が報告されている。safinamide のもつ MAO 阻害作用を考えると、本剤とデキストロメトルフアンの併用は推奨されない。併用が必要な場合は、慎重に使用すること（4.4 項を参照のこと）。

抗うつ薬

本剤とフルオキセチン又はフルボキサミンの併用は避けること（4.4 項を参照のこと）。この使用上の注意は、SSRI 及びデキストロメトルフアンを MAO 阻害薬と併用した際に生じた、まれではあるが重篤な副作用（セロトニン症候群など）の発現に基づいている。これら薬剤を併用する必要がある場合は、最小有効量を用いること。本剤の投与を開始する際は、それまで使用していた SSRI の半減期の 5 倍に相当するウォッシュアウト期間を考慮すること。

SSRI、セロトニンノルエピネフリン再取込み阻害薬（serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI）、三環系／四環系抗うつ薬と MAO 阻害薬の併用に伴う重篤な副作用が報告されている（4.4 項を参照のこと）。safinamide のもつ選択的で可逆的な MAO-B 阻害作用を考えると、抗うつ薬を投与することは可能だが、必要最小量を使用するのがよい。

チラミンと safinamide の相互作用

チラミン静注負荷試験 1 件とチラミン短期経口負荷試験 2 件の結果に加え、パーキンソン病患者を対象とする治療試験 2 件における長期投与時の在宅食後血圧測定の結果からも、臨床的に重要な血圧上昇は認められなかった。パーキンソン病患者を対象に非チラミン制限下で実施された 3 件の治療試験でも、チラミンによる相乗作用を示す証拠は認められなかった。したがって、本剤はチラミン摂取制限なしに安全に使用することができる。

in vivo 及び in vitro における薬物動態学的薬物相互作用

レボドパ及び／又はDA アゴニスト長期投与の補助として safinamide を投与するパーキンソン病患者では、safinamide のクリアランスへの影響は見られず、また safinamide 投与により、併用投与するレボドパの薬物動態プロファイルが変化することもなかった。

ケトコナゾールを用いた in vivo 薬物相互作用試験では、safinamide 濃度に対する臨床的に意味のある影響は見られなかった。ヒトを対象に safinamide と CYP1A2 及び CYP3A4 の基質（カフェイン及びミダゾラム）との相互作用を評価した試験では、safinamide の薬物動態プロファイルに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。これは in vitro 試験の結果とも一致している。in vitro 試験では、safinamide による意味のある CYP 誘導や阻害は観察されず、また CYP 酵素は safinamide の生体内変化にほとんど関与していないことが示された（5.2 項を参照のこと）。

safinamide は in vitro において一過性に BCRP を阻害する可能性がある。ヒトにおける薬物間相互作用試験では、ロスバスタチンとの弱い相互作用が認められた（AUC は 1.25 倍から 2.00 倍の間で増加）が、ジクロフェナクとの明らかな相互作用は認められなかった。

Safinamide を BCRP 基質である薬剤（例：ロスバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、シプロフロキサシン、メトトレキサート、トポテカン、ジクロフェナク又はグリブライド）と併用する場合、患者をモニターし、用量調節が必要か否かを決定するためにそれらの SmPC を参照することが推奨される。

safinamide は主として強力なアミダーゼを介した代謝によって、ほぼ全てが体内から除去されるが、その詳細は明らかにされていない。safinamide は主に尿中に排泄される。ヒト肝ミクロソーム（human liver microsome; HLM）では、CYP3A4 によって N-脱アルキル化ステップが生じると考えられる。なぜなら、HLM における safinamide クリアランスがケトコナゾールによって 90%阻害されたからである。現時点では、アミダーゼ酵素阻害又は誘導により、臨床的に重要な薬物相互作用をもたらすことが知られている市販の薬剤は存在しない。

safinamide は in vitro において臨床的に意義のある門脈の濃度で OCT1 を阻害する。したがって、safinamide と、OCT1 の基質の薬剤であり、T_{max} が safinamide と同程度（2 時間）の薬剤（メトホルミン、アシクロビル、ガンシクロビルなど）の併用により、これらの基質への曝露が増強する可能性があるため注意が必要である。

代謝産物である NW-1153 は、臨床的に意義のある濃度では OAT3 の基質となる。

OAT3 阻害作用をもつ薬剤と safinamide を併用すると、NW-1153 のクリアランスが低下し、その全身曝露が増強される可能性がある。NW-1153 の全身曝露量は少ない（親化合物である safinamide の 1/10）。NW-1153 は代謝経路の最初の産物であり、更に二次代謝産物、三次代謝産物に変換されるため、NW-1153 の全身曝露が増強されても、臨床的に重要な意味をもつことはないと考えられる。

小児

相互作用試験は成人のみを対象に行われている。

4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠の可能性のある女性

適切な避妊が実践されている場合を除き、妊娠の可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

妊婦

妊娠中の safinamide 曝露に関する臨床データは得られていない。動物試験では、妊娠中又は授乳期に safinamide に曝露されると、副作用が生じることが示されている（5.3 項を参照のこと）。妊娠の可能性のある女性には、safinamide 投与期間中の妊娠を避けるよう指導すること。妊娠中は本剤を使用しないこと。

授乳婦

母乳経由で safinamide に曝露された仔ラットで副作用が観察されていることから、safinamide は母乳中に移行すると予想される（5.3 項を参照のこと）。母乳栄養を行う小児では、リスクの可能性を除外できない。授乳婦には本剤を使用しないこと。

受胎能

動物試験では、safinamide 投与に伴う雌ラットの受胎能や精子の質に対する副作用が認められている。雄ラットの生殖能への影響は見られない（5.3 項を参照のこと）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転や機械操作の能力に対する本剤の影響はほとんどないに等しいが、本剤が有害な影響を及ぼさないことを患者自身がある程度確信するまでは、自動車を含め、危険性の高い機械の使用に注意するよう、患者に忠告すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の全般的な安全性プロファイルは、3000 名以上の被験者を対象に実施された臨床開発プログラムに基づいており、このうち 500 名以上に 2 年以上にわたって投与が行われた。

SSRI、SNRI、三環系／四環系抗うつ薬及び MAO 阻害薬を併用すると、高血圧クリーゼ（高血圧、虚脱）、悪性症候群（錯乱状態、発汗、筋固縮、高熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、セロトニン症候群（錯乱状態、高血圧、筋骨格硬直、幻覚）、低血圧などの重篤な副作用が生じることが知られている。MAO 阻害薬に関しては、交感神経作動薬と併用した場合の薬物相互作用も報告されている。

衝動制御障害：ドパミンアゴニスト及び／又は他のドパミン系治療を行っている患者に、病的賭博、リビドー亢進、性欲過剰、強迫性購買、気晴らし食い、強迫的摂食が生じることがある。

副作用一覧表

下表には、臨床試験で観察された全ての副作用が含まれている。これらは本剤と関連ありとみなされた有害事象である。

副作用は以下の慣例に従い、発現頻度別にランク付けされている：非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上、1/10 未満）、少ない（1/1000 以上、1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上、1/1000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、頻度不明（得られたデータからは推定不可能）。

器官別大分類	非常に多い	多い	少ない	まれ
感染症及び寄生虫症			尿路感染	気管支肺炎、 せつ、 鼻咽頭炎、 膿皮症、 鼻炎、 歯感染、 ウイルス感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			基底細胞癌	アクロコルドン、 メラノサイト性母斑、 脂漏性角化症、 皮膚乳頭腫
血液及びリンパ系障害			貧血、 白血球減少症、 赤血球異常	好酸球増加症、 リンパ球減少症
代謝及び栄養障害			食欲減退、 高トリグリセリド血症、 食欲亢進、 高コレステロール血症、 高血糖	悪液質、 高カリウム血症
精神障害		不眠症	幻覚、 うつ病、 異常な夢、 不安、 錯乱状態、 感情不安定、 リビドー亢進、 精神病性障害、 落ち着きのなさ、 睡眠障害	強迫行為、 譫妄、 失見当識、 錯覚、 衝動行為、 リビドー消失、 強迫観念、 妄想症、 早漏、 睡眠発作、 社交恐怖症、 自殺念慮
神経系障害		ジスキネジア、 傾眠、 浮動性めまい、 頭痛、 パーキンソン病	錯感覚、 平衡障害、 感覚鈍麻、 ジストニア、 頭部不快感、 構語障害、 失神、 認知障害	協調運動異常、 注意力障害、 味覚異常、 反射減弱、 神経根痛、 レストレスレッグス症候群、 鎮静

器官別大分類	非常に多い	多い	少ない	まれ
眼障害		白内障	霧視、 視野欠損、 複視、 羞明、 網膜障害、 結膜炎、 緑内障	弱視、 色視症、 糖尿病網膜症、 赤視症、 眼出血、 眼痛、 眼瞼浮腫、 遠視、 角膜炎、 流涙増加、 夜盲、 視神経乳頭浮腫、 老視、 斜視
耳及び迷路障害			回転性めまい	
心臓障害			動悸、 頻脈、 洞性徐脈、 不整脈	心筋梗塞
血管障害		起立性低血圧	高血圧、 低血圧、 静脈瘤	動脈攣縮、 動脈硬化症、 高血圧クリーゼ
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害			咳嗽、 呼吸困難、 鼻漏	気管支痙攣、 発声障害、 口腔咽頭痛、 口腔咽頭痙攣
胃腸障害		悪心	便秘、 消化不良、 嘔吐、 口内乾燥、 下痢、 腹痛、 胃炎、 放屁、 腹部膨満、 流涎過多、 胃食道逆流性疾患、 アフタ性口内炎	消化性潰瘍、 レッチング、 上部消化管出血
肝胆道系障害				高ビリルビン血症

器官別大分類	非常に多い	多い	少ない	まれ
皮膚及び皮下組織障害			多汗症、 全身性そう痒症、 光線過敏性反応、 紅斑	脱毛症、 水疱、 接触性皮膚炎、 皮膚症、 斑状出血、 苔癬様角化症、 寝汗、 皮膚疼痛、 色素沈着障害、 乾癬、 脂漏性皮膚炎
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、 関節痛、 筋痙縮、 筋固縮、 四肢痛、 筋力低下、 不快感	強直性脊椎炎、 側腹部痛、 関節腫脹、 筋骨格痛、 筋肉痛、 頸部痛、 変形性関節症、 滑液嚢腫
腎及び尿路障害			夜間頻尿、 排尿困難	尿意切迫、 多尿、膿尿、 排尿躊躇
生殖系及び乳房障害			勃起不全	良性前立腺肥大症、 乳房障害、 乳房痛
全身障害及び投与部位の状態			疲労、 無力症、 歩行障害、 末梢性浮腫、 疼痛、 熱感	薬効低下、 薬物不耐性、 冷感、 倦怠感、 発熱、 乾燥症
臨床検査			体重減少、 体重増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 血中トリグリセリド増加、 血中ブドウ糖増加、 血中尿素増加、 血中アルカリホスファターゼ増加、 血中重炭酸塩増加、 血中クレアチニン増加、 心電図 QT 延長、 肝機能検査異常、 尿検査異常、 血圧上昇、 血圧低下、 眼科検査異常	血中カルシウム減少、 血中カリウム減少、 血中コレステロール減少、 体温上昇、 心雑音、 心臓負荷試験異常、 ヘマトクリット減少、 ヘモグロビン減少、 国際標準比減少、 リンパ球数減少、 血小板数減少、 超低比重リポ蛋白増加

器官別大分類	非常に多い	多い	少ない	まれ
傷害、中毒及び処置合併症		転倒	足骨折	挫傷、 脂肪塞栓症、 頭部損傷、 口腔内損傷、 骨格損傷
社会環境				ギャンブル

一部の医薬品副作用（ADR）に関する記述

レボドパ単剤又はレボドパと他のパーキンソン病治療の併用に **safinamide** を加えた患者に認められた、最も報告頻度の高かった副作用はジスキネジアであった。ジスキネジアは治療初期に生じ、「重度」と判定され、ごく少数（約 1.5%）の患者では投与中止に至ったが、いずれの患者でも用量を減らす必要は生じなかった。

副作用疑いの報告

本剤認可後の副作用疑いの報告は重要である。それによって、本剤のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することが可能になる。副作用の疑いが生じた場合は、付録 V に示した国の報告システムによって報告を行うことが、医療従事者には求められる。

4.9 過量投与

1 日の処方量である 100 mg を超える量を 1 ヶ月間服用した疑いのある患者 1 名において、錯乱状態、傾眠、記憶障害、散瞳といった症状が報告された。本剤を中止すると、これらの症状は消失し、後遺症も認められなかった。

本剤の意図的又は偶発的な過量投与によって生じると予想される事象や症状のパターンは、その薬力学的プロファイル、すなわち MAO-B 阻害と活性依存的な Na⁺チャネル阻害に関係していると考えられる。過度の MAO-B 阻害（ドパミン濃度上昇）による症状には、高血圧、起立性低血圧、幻覚、激越、悪心、嘔吐、ジスキネジアなどがある。

safinamide に対する既知の解毒薬や **safinamide** 過量投与に対する具体的な治療法は存在しない。重要な過量投与が生じた場合は、本剤投与を中止し、臨床的必要性に応じて支持的治療を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：パーキンソン病治療薬、モノアミンオキシダーゼ B 阻害薬、ATC コード：N04BD03。

作用機序

safinamide はドパミン系及び非ドパミン系の作用機序によって効果を発揮し、線条体の細胞外ドパミン濃度を上昇させる、高選択性で可逆性の MAO-B 阻害薬である。safinamide を投与すると、電位型ナトリウム (Na⁺) チャネルが状態依存的に阻害され、グルタミン酸放出誘発に変化が生じる。非ドパミン系への作用が全般的作用にどの程度寄与しているかは明らかにされていない。

薬力学的作用

パーキンソン病患者を対象とする試験から作られた母集団 PK モデルでは、safinamide の薬物動態的作用及び薬力学的作用は、年齢、性別、体重、腎機能、レボドパへの曝露には依存しておらず、これら変数に基づく用量調節は不要であることが示されている。

パーキンソン病患者を対象とするプラセボ対照試験の有害事象データをプールした分析では、この患者群に一般的に用いられる幅広いカテゴリーの薬剤（降圧薬、β遮断薬、コレステロール低下薬、非ステロイド性抗炎症薬、プロトンポンプ阻害薬、抗うつ薬など）と safinamide の併用によって、有害事象リスクが上昇することはなかった。ただし、試験は併用薬による層別化は行われておらず、これらの薬剤に関する無作為化相互作用試験も行われていない。

臨床の有効性

中期～進行期パーキンソン病患者を対象とする試験

以下に示す2件の二重盲検プラセボ対照試験において、現在レボドパ単剤療法又はレボドパと他のパーキンソン病治療薬の併用療法を行っている、オンオフ現象が見られる中期～進行期パーキンソン病 (LSPD) 患者を対象に、本剤を併用投与した場合の有効性が検討された：SETTLE 試験 (27919 試験、50～100 mg/日、24 週間)、016/018 試験 (50 mg/日及び 100 mg/日、2 年間の二重盲検プラセボ対照試験)。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから試験終了までの「厄介なジスキネジアのない on 時間」の変化であった。

有効性の副次評価項目には、off 時間、UPDRS II 及び III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - sections II and III)、CGI-C (Clinical Global Impression of Change) を含めた。

下表の要約が示すように、SETTLE 試験でも 016/018 試験でも、50 mg/日及び 100 mg/日を目標用量として safinamide を投与した場合には、有効性の主要評価項目及び選択した副次評価項目の値がプラセボに比べて有意に優れていた。またプラセボに比べ、両用量の safinamide を投与した場合には、24 ヶ月の二重盲検治療期終了時にも on 時間に対する効果が維持されていた。

試験	016 (24 週間)			016/018 (2 年)			27919 (SETTLE) (24 週間)	
用量 (mg/日) (a)	プラ セボ	Safinamide		プラ セボ	Safinamide		プラ セボ	Safinamide 50~100 (d)
		50	100		50	100		
無作為割付	222	223	224	222	223	224	275	274
年齢 (歳) (b)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	59.4 (9.5)	60.1 (9.7)	60.1 (9.2)	62.1 (9.0)	61.7 (9.0)
パーキンソン病罹病期 間 (年) (b)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	8.4 (3.8)	7.9 (3.9)	8.2 (3.8)	9.0 (4.9)	8.9 (4.4)
厄介なジスキネジアなしの on 時間 (時間) (c)								
ベースライン (b)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.3 (2.2)	9.4 (2.2)	9.6 (2.5)	9.1 (2.5)	9.3 (2.4)
LSM 変化 (SE)	0.5 (0.2)	1.0 (0.2)	1.2 (0.2)	0.8 (0.2)	1.4 (0.2)	1.5 (0.2)	0.6 (0.1)	1.4 (0.1)
プラセボと比較した LS Diff.		0.5	0.7		0.6	0.7		0.9
95% CI		[0.1, 0.9]	[0.3, 1.0]		[0.1, 1.0]	[0.2, 1.1]		[0.6, 1.2]
p 値		0.0054	0.0002		0.0110	0.0028		<0.0001
off 時間 (時間) (c)								
ベースライン (b)	5.3 (2.1)	5.2 (2.0)	5.2 (2.2)	5.3 (2.1)	5.2 (2.2)	5.2 (2.1)	5.4 (2.0)	5.3 (2.0)
LSM 変化 (SE)	-0.8 (0.20)	-1.4 (0.20)	-1.5 (0.20)	-1.0 (0.20)	-1.5 (0.19)	-1.6 (0.19)	-0.5 (0.10)	-1.5 (0.10)
プラセボと比較した LS Diff.		-0.6	-0.7		-0.5	-0.6		-1.0
95% CI		[-0.9, -0.3]	[-1.0, -0.4]		[-0.8, -0.2]	[-0.9, -0.3]		[-1.3, -0.7]
p 値		0.0002	<0.0001		0.0028	0.0003		<0.0001
UPDRS III (c)								
ベースライン (b)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	28.6 (12.0)	27.3 (12.8)	28.4 (13.5)	23.0 (12.8)	22.3 (11.8)
LSM 変化 (SE)	-4.5 (0.83)	-6.1 (0.82)	-6.8 (0.82)	-4.4 (0.85)	-5.6 (0.84)	-6.5 (0.84)	-2.6 (0.34)	-3.5 (0.34)
プラセボと比較した LS Diff.		-1.6	-2.3		-1.2	-2.1		-0.9
95% CI		[-3.0, -0.2]	[-3.7, -0.9]		[-2.6, 0.2]	[-3.5, -0.6]		[-1.8, 0.0]
p 値		0.0207	0.0010		0.0939	0.0047		0.0514
UPDRS II (c)								
ベースライン (b)	12.2 (5.9)	11.8 (5.7)	12.1 (5.9)	12.2 (5.9)	11.8 (5.7)	12.1 (5.9)	10.4 (6.3)	10.0 (5.6)
LSM 変化 (SE)	-1.2 (0.4)	-1.9 (0.4)	-2.3 (0.4)	-1.4 (0.3)	-2.0 (0.3)	-2.5 (0.3)	-0.8 (0.2)	-1.2 (0.2)
プラセボと比較した LS Diff.		-0.7	-1.1		-0.6	-1.1		-0.4
95% CI		[-1.3, -0.0]	[-1.7, -0.5]		[-1.3, 0.0]	[-1.8, -0.4]		[-0.9, 0.0]
p 値		0.0367	0.0007		0.0676	0.0010		0.0564
奏効例の解析 (事後解析) (e)、n (%)								
on 時間が 60 分以上増加	93 (43.9)	119 (54.8)	121 (56.0)	100 (47.2)	125 (57.6)	117 (54.2)	116 (42.5)	152 (56.3)
p 値		0.0233	0.0122		0.0308	0.1481		0.0013

試験	016 (24 週間)			016/018 (2 年)			27919 (SETTLE) (24 週間)	
用量 (mg/日) (a)	プラ セボ	Safinamide		プラ セボ	Safinamide		プラ セボ	Safinamide 50~100 (d)
		50	100		50	100		
on 時間が 60 分以上増加し、off 時間が 60 分以上減少、更に UPDRS III が 30%以上改善	32 (15.1)	52 (24.0)	56 (25.9)	28 (13.2)	43 (19.8)	42 (19.4)	24 (8.8)	49 (18.1)
p 値		0.0216	0.0061		0.0671	0.0827		0.0017
CGI-C : 大いに／著明に改善した患者	42 (19.8)	72 (33.2)	78 (36.1)	46 (21.7)	62 (28.6)	64 (29.6)	26 (9.5)	66 (24.4)
p 値 (f)		0.0017	0.0002		0.0962	0.0575		<0.0001
(a) 目標 1 日量、(b) 平均値 (SD)、(c) 解析対象集団 (mITT) : ベースラインから試験終了までの変化の MMRM モデルには、固定効果として治療、地域、来院が、共変量としてベースライン値が含まれている、(d) 目標用量 100 mg/日、(e) 解析対象集団 (mITT) : データは、奏効例の定義を満たした各群の患者数 (%) として示す、(f) 治療及び国を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用い、プラセボ群と比較した投与群のオッズ比の χ^2 検定。 SE : 標準誤差、SD : 標準偏差、LSM : 最小二乗平均、LS Diff : プラセボと比較した最小二乗差 mITT 解析対象集団 : 016/018 試験 - プラセボ (n = 212)、safinamide 50 mg/日 (n = 217)、100 mg/日 (n = 216)、SETTLE 試験 - プラセボ (n = 270)、safinamide 50~100 mg/日 (n = 273)。								

小児

小児における safinamide の薬力学的作用の評価は行われていない。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

単回及び反復経口投与後、safinamide は速やかに吸収され、絶食条件下で投与してから 1.8~2.8 時間後に T_{max} に到達する。絶対バイオアベイラビリティは高く (95%)、経口投与後はほぼ完全に吸収され、初回通過代謝は無視できる程度である。吸収率が高いため、safinamide は高浸透性物質に分類される。

分布

safinamide の分布容積 (V_{ss}) は約 165 L と、身体容積の 2.5 倍であり、広範な血管外分布を示している。総クリアランスは 4.6 L/時間であり、低クリアランス物質に分類される。

safinamide の血漿蛋白結合率は 88~90% である。

生体内変化

ヒトでは、safinamide は主として強力なアミダーゼを介した代謝によって、ほぼ全てが体内から除去される (safinamide の未変化の尿中排泄量は 10%未満) が、その詳細は明らかにされていない。in vitro 実験では、ヒト肝細胞中のアミダーゼを阻害すると、NW-1153 形成が完全に抑制されることが示されている。血液、血漿、血清、模擬胃液、模擬腸液中に存在するアミダーゼ、並びにヒトカルボキシルエステラーゼである hCE-1 及び hCE-2 は、safinamide から NW-1153 への生体内変化には関与していない。アミダーゼである FAAH は低率ではあるが、NW-1153 形成を触媒することが観察された。

したがって、他のアミダーゼは NW-1153 への変換に関与している可能性が高い。safinamide の代謝はシトクロム P450 (CYP) ベースの酵素には依存していない。

代謝産物の構造解明によって、safinamide の 3 つの代謝経路が明らかになった。主要な経路は、アミド部分の加水分解酸化による一次代謝産物「safinamide 酸」(NW-1153) の生成である。もうひとつの経路は、エーテル結合の酸化分解による「O-脱ベンジル化 safinamide」(NW-1199) 形成である。最後に、safinamide (少ない) 又は一次代謝産物 safinamide 酸 (NW-1153) (主要) のアミン結合の酸化分解によって「N-脱アルキル化酸」(NW-1689) が形成される。「N-脱アルキル化酸」(NW-1689) はグルクロン酸抱合を受け、アシルグルクロニドが生成される。これらの代謝産物はいずれも薬理学的活性をもたない。

safinamide は臨床的に意味のある全身濃度において、酵素を有意に誘導したり阻害することはないように思われる。in vitro 代謝試験では、ヒトにおける意味のある濃度 (100 mg/日投与時の遊離 safinamide の C_{max} 、0.4 μ M) で、CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A3/5 を有意に誘導、阻害することはないことが示されている。ケトコナゾール、レボドパ、CYP1A2 及び CYP3A4 の基質 (カフェイン及びミダゾラム) を用いた個別の薬物相互作用試験では、safinamide、又はレボドパ、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

マスバランス試験では、未変化の 14 C-safinamide の血漿中 AUC_{0-24h} は放射能 AUC_{0-24h} 全体の約 30% であり、広範に代謝されることが示された。

トランスポーター

予備的 in vitro 試験では、P-gp、BCRP、OAT1B1、OAT1B3、OATP1A2、OAT2P1 といったトランスポーターの基質ではないことが示されている。代謝産物である NW-1153 は OCT2、OAT1 の基質ではないが、OAT3 の基質である。この相互作用によって NW-1153 のクリアランスが抑制され、曝露量が増加する可能性があるが、NW-1153 の全身曝露量は少なく (親化合物である safinamide の 1/10)、代謝によって二次代謝産物、三次代謝産物に変換されるため、臨床的に重要な意味をもつことはないと考えられる。

safinamide は小腸の BCRP を一過性に阻害する (4.5 項を参照のこと)。safinamide の濃度が 50 μ M の場合は、OATP1A2 及び OATP2P1 阻害が生じたが、意義のある血漿中 safinamide 濃度はこれよりもかなり低いため、これらトランスポーターの基質となる薬剤を併用しても、臨床的に重要な相互作用が生じることはないと考えられる。NW-1153 は、濃度が 5 μ M までの範囲では OCT2、MATE1、MATE2-K を阻害することはない。

線形性／非線形性

単回及び反復投与後の safinamide の薬物動態は線形性を示す。時間依存性は観察されなかった。

消失

safinamide はほぼ完全に代謝変換される（尿中未変化体は投与量全体の 10%未満であった）。192 時間後、本物質に関連した放射能は主に尿中に排泄され（76%）、ごく一部は糞便中に排泄された（1.5%）。総放射能の終末相消失半減期は約 80 時間であった。

safinamide の消失半減期は 20～30 時間である。1 週間以内に定常状態に達する。

肝機能障害のある患者

軽度の肝障害を有する患者では safinamide 曝露量が僅かに増加した（AUC が 30%増加）が、中等度の肝機能障害を有する患者では、曝露量が約 80%増加した（4.2 項を参照のこと）。

腎機能障害のある患者

健康被験者との比較では、中等度又は重度の腎機能障害によって safinamide 曝露に影響が生じることはなかった（4.2 項を参照のこと）。

5.3 前臨床安全性データ

safinamide を反復投与したげっ歯類に網膜変性が観察され、その全身曝露量は、最大治療量を投与した患者に予想される全身曝露量を下回っていた。げっ歯類や最大治療量を投与した患者よりも全身曝露量が多かったにもかかわらず、サルでは網膜変性は認められなかった。

長期動物試験では痙攣が認められている（血漿中 AUC に基づくヒト臨床曝露量の 1.6～12.8 倍）。ヒトに近い曝露量のげっ歯類の肝臓においてのみ、肝肥大及び脂肪肝が認められた。主にげっ歯類（ヒトに近い曝露量）及びサル（ヒトの 12 倍の曝露量）の肺にリン脂質症が見られた。

in vivo 試験系、細菌又は哺乳動物の細胞を用いた複数の in vitro 試験系では、safinamide に遺伝毒性は認められなかった。

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結果からは、最大治療量を投与した患者に予想される全身曝露量のそれぞれ 2.3～4.0 倍までの全身曝露において、safinamide に関連する腫瘍原性の証拠は認められなかった。

雌ラットを用いた受胎能試験では、予想されるヒト曝露量の 3 倍を超える曝露において、着床数及び黄体数の減少が見られた。雄ラットでは、予想されるヒト曝露量の 1.4 倍を超える曝露において、精子細胞の僅かな形態異常と速度低下が見られた。雄ラットの生殖能力への影響は見られなかった。

ラット及びウサギを用いた胚胎仔発生試験では、ヒトの臨床曝露量のそれぞれ 2 倍及び 3 倍の safinamide 曝露によって奇形が誘発された。safinamide とレボドパ／カルビドパを併用した胚胎仔発生試験では相加作用が認められ、いずれかの薬剤を単独で用いた場合に比べて胎仔骨格異常の発現率が上昇した。

ラットの出生前及び出生後発達試験では、予想される臨床曝露量に近い投与レベルで、仔の死亡、胃内の乳欠如、新生仔の肝毒性が観察された。safinamide に曝露された授乳期の仔に観察された肝臓の毒性作用と、それに付随する黄色／橙色の皮膚や頭蓋などの症状は、主に子宮内曝露によるものであり、母乳からの曝露の影響はごく僅かであった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

錠核部

微結晶性セルロース
クロスポビドン A 型
ステアリン酸マグネシウム
無水コロイドシリカ

フィルムコーティング

ヒプロメロース
ポリエチレングリコール 6000
二酸化チタン (E171)
赤色酸化鉄 (E172)
雲母 (E555)

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

4 年

6.4 保存上の注意

本剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

14 錠、28 錠、30 錠、90 錠、100 錠の PVC／PVDC／アルミニウム製ブリスター包装。

全ての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 廃棄上の注意

廃棄上の特別な要件なし。

7. 製造販売承認取得者

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italy
Tel: +39 02 665241
Fax: +39 02 66501492
Email: info.zambonspa@zambongroup.com

8. 製造販売承認番号

Xadago 50 mg フィルムコート錠
EU/1/14/984/001
EU/1/14/984/002
EU/1/14/984/003
EU/1/14/984/004
EU/1/14/984/005

Xadago 100 mg フィルムコート錠
EU/1/14/984/006
EU/1/14/984/007
EU/1/14/984/008
EU/1/14/984/009
EU/1/14/984/010

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015 年 2 月 24 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

XADAGO® (safinamide) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2017

INDICATIONS AND USAGE

XADAGO is a monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor indicated as adjunctive treatment to levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease (PD) experiencing "off" episodes (1)

Limitations of Use: XADAGO has not been shown to be effective as monotherapy for the treatment of PD.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Start with 50 mg administered orally once daily at the same time of day; after two weeks, the dose may be increased to 100 mg once daily, based on individual need and tolerability (2.1)
- Hepatic Impairment: Do not exceed 50 mg once daily in patients with moderate hepatic impairment; contraindicated in patients with severe hepatic impairment (2.2, 4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 50 mg and 100 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

XADAGO is contraindicated in patients with:

- Concomitant use of the following drugs:
 - Other monoamine oxidase inhibitors or other drugs that are potent inhibitors of monoamine oxidase (e.g., linezolid) (4, 7.1)
 - Opioid drugs (e.g., tramadol, meperidine and related derivatives); selective norepinephrine reuptake inhibitors; tri- or tetra-cyclic or triazolopyridine antidepressants; cyclobenzaprine; methylphenidate, amphetamine, and their derivatives; St. John's wort (4, 7.2, 7.3, 7.5)
 - Dextromethorphan (4, 7.4)
- A history of a hypersensitivity to safinamide (4)
- Severe hepatic impairment (Child-Pugh C: 10-15) (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- May cause or exacerbate hypertension (5.1)
- May cause serotonin syndrome when used with MAO inhibitors, antidepressants, or opioid drugs (5.2)
- May cause falling asleep during activities of daily living (5.3)
- May cause or exacerbate dyskinesia; consider levodopa dose reduction (5.4)
- May cause hallucinations and psychotic behavior (5.5)
- May cause problems with impulse control/compulsive behaviors (5.6)
- May cause withdrawal-emergent hyperpyrexia and confusion (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence on XADAGO 100 mg/day at least 2% greater than placebo) were dyskinesia, fall, nausea, and insomnia (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact US WorldMeds, LLC at 1-888-492-3246 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Monitor patients for serotonin syndrome (7.3)
- Sympathomimetic Medications: Monitor patients for hypertension (7.5)
- Tyramine: Risk of severe hypertension (7.6)
- Substrates of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP): Potential increase in plasma concentration of BCRP substrate (7.7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1).

See Section 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 06/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Information
- 2.2 Dosing in Patients with Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypertension
- 5.2 Serotonin Syndrome
- 5.3 Falling Asleep During Activities of Daily Living
- 5.4 Dyskinesia
- 5.5 Hallucinations / Psychotic Behavior
- 5.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors
- 5.7 Withdrawal Emergent Hyperpyrexia and Confusion
- 5.8 Retinal Pathology

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 MAO Inhibitors
- 7.2 Opioid Drugs
- 7.3 Serotonergic Drugs
- 7.4 Dextromethorphan
- 7.5 Sympathomimetic Medications
- 7.6 Tyramine
- 7.7 Substrates of Breast Cancer Resistance Protein

- 7.8 Dopaminergic Antagonists

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Adjunctive Treatment in Patients with Parkinson's Disease Experiencing OFF Time On a Stable Dose of Levodopa.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

XADAGO is indicated as adjunctive treatment to levodopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease (PD) experiencing "off" episodes.

Limitations of Use:

XADAGO has not been shown to be effective as monotherapy for the treatment of PD.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

The recommended starting dosage of XADAGO is 50 mg administered orally once daily (at the same time of day), without regard to meals. After two weeks, the dosage may be increased to 100 mg once daily, based on individual need and tolerability.

Daily dosages of XADAGO above 100 mg have not been shown to provide additional benefit, and higher dosages increase the risk for adverse reactions. XADAGO has been shown to be effective only in combination with levodopa/carbidopa [see *Indications and Usage (1)*].

If a dose is missed, the next dose should be taken at the same time the next day.

XADAGO 100 mg should be tapered by decreasing the dose to 50 mg for one week before stopping [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

2.2 Dosing in Patients with Hepatic Impairment

In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B: 7-9), the maximum recommended dosage of XADAGO is 50 mg orally once daily. XADAGO is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C: 10-15) [see *Use in Specific Populations (8.6)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*]. If a patient taking 50 mg XADAGO progresses from moderate to severe hepatic impairment, discontinue XADAGO.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 50 mg tablets: Orange to copper with metallic gloss, round, biconcave shaped embossed with "50" on one side
- 100 mg tablets: Orange to copper with metallic gloss, round, biconcave shaped embossed with "100" on one side

4 CONTRAINDICATIONS

XADAGO is contraindicated in patients with:

- Concomitant use of other drugs in the monoamine oxidase inhibitor (MAOI) class or

other drugs that are potent inhibitors of monoamine oxidase, including linezolid. The combination may result in increased blood pressure, including hypertensive crisis [see *Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.1)*].

- Concomitant use of opioid drugs (e.g., meperidine and its derivatives, methadone, propoxyphene, or tramadol); serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic, tetracyclic, or triazolopyridine antidepressants; cyclobenzaprine; methylphenidate, amphetamine, and their derivatives; or St John's wort. Concomitant use could result in life-threatening serotonin syndrome [see *Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.2, 7.3, 7.5)*].
- Concomitant use of dextromethorphan. The combination of MAO inhibitors and dextromethorphan has been reported to cause episodes of psychosis or abnormal behavior [see *Drug Interactions (7.4)*].
- A history of a hypersensitivity to safinamide. Reactions have included swelling of the tongue and oral mucosa, and dyspnea.
- Severe hepatic impairment (Child-Pugh C: 10-15) [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypertension

XADAGO may cause hypertension or exacerbate existing hypertension. In clinical trials, the incidence of hypertension was 7% for XADAGO 50 mg, 5% for XADAGO 100 mg, and 4% for placebo. Monitor patients for new onset hypertension or hypertension that is not adequately controlled after starting XADAGO. Medication adjustment may be necessary if elevation of blood pressure is sustained.

Monitor for hypertension if XADAGO is prescribed concomitantly with sympathomimetic medications, including prescription or nonprescription nasal, oral, and ophthalmic decongestants and cold remedies [see *Drug Interactions (7.5)*].

XADAGO is a selective inhibitor of MAO-B at the recommended dosages of 50 mg or 100 mg daily. Selectivity for inhibiting MAO-B decreases above the recommended daily dosages [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. Therefore, XADAGO should not be used at daily dosages exceeding those recommended because of the risks of hypertension, exacerbation of existing hypertension, or hypertensive crisis.

Dietary tyramine restriction is not required during treatment with recommended doses of XADAGO. However, use with certain foods that contain very high amounts (i.e., more than 150 mg) of tyramine could cause severe hypertension, resulting from an increased sensitivity to tyramine in patients taking recommended dosages of XADAGO, and patients should be advised to avoid such foods.

Isoniazid has some monoamine oxidase inhibiting activity. Monitor for hypertension and reaction to dietary tyramine in patients treated concomitantly with isoniazid and XADAGO [see

Drug Interactions (7.1, 7.6)].

5.2 Serotonin Syndrome

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported in patients on concomitant treatment with MAO inhibitors (including selective MAO-B inhibitors), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants, triazolopyridine antidepressants, cyclobenzaprine, opioid drugs (e.g., meperidine and meperidine derivatives, propoxyphene, tramadol), and methylphenidate, amphetamine, and their derivatives. Concomitant use of XADAGO with these drugs is contraindicated.

In clinical trials, serotonin syndrome was reported in a patient treated with XADAGO and an SSRI. Use the lowest effective dose of SSRIs in patients treated with concomitant XADAGO.

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea).

5.3 Falling Asleep During Activities of Daily Living

Patients treated with dopaminergic medications have reported falling asleep while engaged in activities of daily living, including the operation of motor vehicles, which sometimes has resulted in accidents. Patients may not perceive warning signs, such as excessive drowsiness, or they may report feeling alert immediately prior to the event.

In clinical studies, sleep attacks/sudden onset of sleep were reported in patients treated with XADAGO 100 mg/day.

If a patient develops daytime sleepiness or episodes of falling asleep during activities that require full attention (e.g., driving a motor vehicle, conversations, eating), XADAGO should ordinarily be discontinued. If a decision is made to continue these patients on XADAGO, advise them to avoid driving and other potentially dangerous activities.

5.4 Dyskinesia

XADAGO may cause dyskinesia or exacerbate pre-existing dyskinesia.

In clinical trials, the incidence of dyskinesia was 21% for XADAGO 50 mg, 18% for XADAGO 100 mg, and 9% for placebo. There was a greater incidence of dyskinesia causing study discontinuation in Parkinson's disease patients treated with XADAGO 50 mg or 100 mg (1%), compared to placebo (0%) [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Reducing the patient's daily levodopa dosage or the dosage of another dopaminergic drug may mitigate dyskinesia.

5.5 Hallucinations / Psychotic Behavior

Patients with a major psychotic disorder should ordinarily not be treated with XADAGO because of the risk of exacerbating the psychosis with an increase in central dopaminergic tone. In addition,

treatments for psychosis that antagonize the effects of dopaminergic medications may exacerbate the symptoms of Parkinson's disease [see *Drug Interactions* (7.8)].

Consider dosage reduction or stopping the medication if a patient develops hallucinations or psychotic-like behaviors while taking XADAGO.

5.6 Impulse Control / Compulsive Behaviors

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

5.7 Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion

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

5.8 Retinal Pathology

Retinal degeneration and loss of photoreceptor cells were observed in albino and pigmented rats administered safinamide orally in toxicity studies of up to 6 months duration. In albino rats administered safinamide orally for two years, retinal scarring and cataracts were observed at all doses tested [see *Nonclinical Toxicology* (13.2)].

Periodically monitor patients for visual changes in patients with a history of retinal/macular degeneration, uveitis, inherited retinal conditions, family history of hereditary retinal disease, albinism, retinitis pigmentosa, or any active retinopathy (e.g., diabetic retinopathy).

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Serotonin Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Falling Asleep During Activities of Daily Living [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Dyskinesia [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Hallucinations / Psychotic Behavior [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Impulse Control / Compulsive Behaviors [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Retinal Pathology [see *Warnings and Precautions* (5.8)]

6.1 Clinical Trials Experience

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

Common Adverse Reactions in Placebo-Controlled Parkinson's Disease Studies

Table 1 shows the incidence of adverse reactions with an incidence of at least 2% on XADAGO 100 mg/day and greater than placebo in controlled studies in Parkinson's disease (Study 1 and Study 2). The most common adverse reactions associated with XADAGO treatment in which the incidence for XADAGO 100 mg/day was at least 2% greater than the incidence for placebo were dyskinesia, fall, nausea, and insomnia.

Adverse Reactions Reported as Reason for Discontinuation from Study

In pooled placebo-controlled studies (Study 1 and Study 2) in patients with Parkinson's disease taking a stable dose of carbidopa/levodopa with or without other PD medications, there was an increase in the incidence of XADAGO-treated patients who discontinued from the study because of adverse reactions. The incidence of patients discontinuing from Study 1 and Study 2 for any adverse reaction was 5% for XADAGO 50 mg/day, 6% for XADAGO 100 mg/day, and 4% for placebo. The most frequently reported adverse reaction causing study discontinuation was dyskinesia (1% of patients treated with XADAGO 50 mg/day or XADAGO 100 mg/day vs. 0% for placebo).

Table 1: Percentage of Patients with Adverse Reactions with an Incidence $\geq$ 2% in the XADAGO 100 mg/day Group and Greater than Placebo in Studies 1 and 2.

	XADAGO 50 mg/day (N = 223)	XADAGO 100 mg/day (N = 498)	Placebo (N = 497)
Adverse Reaction	(%)	(%)	(%)
Dyskinesia	21	17	9
Fall	4	6	4
Nausea	3	6	4
Insomnia	1	4	2
Orthostatic hypotension	2	2	1
Anxiety	2	2	1
Cough	2	2	1
Dyspepsia	0	2	1

Abnormal Laboratory Changes

In Study 1 and Study 2, the proportion of patients who experienced a shift from normal to above the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase (ALT) was 5% for XADAGO 50 mg, 7% for XADAGO 100 mg, and 3% for placebo. No patient treated with XADAGO experienced an increase in ALT that was 3 times the upper limit of normal or higher.

The proportion of patients with a shift from normal to above the upper limit of normal for serum aspartate aminotransferase (AST) was 7% for XADAGO 50 mg, 6% for XADAGO 100 mg, and 3% for placebo. The incidence of patients with an increase in AST to at least 3 times the upper limit of normal was similar for XADAGO and placebo.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval of use of safinamide outside of the United States. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

A postmarketing report describes a patient who developed a hypersensitivity reaction consisting of swelling of the tongue and gingiva, dyspnea and skin rash. The symptoms resolved shortly after XADAGO was discontinued, but reappeared following rechallenge a month later.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 MAO Inhibitors

XADAGO is contraindicated for use with other drugs in the MAO inhibitor class or other drugs that are potent inhibitors of monoamine oxidase (e.g., linezolid, an oxazolidinone antibacterial, which also has reversible nonselective MAO inhibition activity). Co-administration increases the risk of nonselective MAO inhibition, which may lead to hypertensive crisis [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)*]. At least 14 days should elapse between discontinuation of XADAGO and initiation of treatment with other MAOIs.

Isoniazid has some monoamine oxidase inhibiting activity. Monitor for hypertension and reaction to dietary tyramine in patients treated concomitantly with isoniazid and XADAGO.

7.2 Opioid Drugs

Because serious, sometimes fatal reactions have been precipitated with concomitant use of XADAGO with opioid drugs (e.g., meperidine and its derivatives, methadone, propoxyphene, or tramadol) and MAO inhibitors, including selective MAO-B inhibitors, concomitant use of these drugs is contraindicated [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. At least 14 days should elapse between discontinuation of XADAGO and initiation of treatment with these drugs.

7.3 Serotonergic Drugs

Concomitant use of XADAGO with SNRIs; triazolopyridine, tricyclic or tetracyclic antidepressants; cyclobenzaprine (a skeletal muscle relaxant that is a tricyclic antidepressant derivative); or St. John's wort is contraindicated [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. At least 14 days should elapse between discontinuation of XADAGO and initiation of treatment with these drugs.

Monitor patients for symptoms of serotonin syndrome if selective serotonin re-uptake inhibitors are used by patients treated with XADAGO [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

7.4 Dextromethorphan

The combination of MAO inhibitors and dextromethorphan has been reported to cause episodes of psychosis or bizarre behavior. Therefore, in view of XADAGO's MAO inhibitory activity, dextromethorphan is contraindicated for use with XADAGO.

7.5 Sympathomimetic Medications

Severe hypertensive reactions have followed the administration of sympathomimetics and nonselective MAO inhibitors. Hypertensive crisis has been reported in patients taking the recommended doses of selective MAO-B inhibitors and sympathomimetic medications. Concomitant use of XADAGO with methylphenidate, amphetamine, and their derivatives is contraindicated [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

Monitor patients for hypertension if XADAGO is prescribed concomitantly with prescription or nonprescription sympathomimetic medications, including nasal, oral, or ophthalmic decongestants and cold remedies [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.6 Tyramine

MAO in the gastrointestinal tract and liver (primarily type A) provides protection from exogenous amines (e.g., tyramine). If tyramine were absorbed intact, it could lead to severe hypertension, including hypertensive crisis. Aged, fermented, cured, smoked, and pickled foods containing large amounts of exogenous amines (e.g., aged cheese, pickled herring) may cause release of norepinephrine resulting in a rise in blood pressure (Tyramine Reaction). Patients should be advised to avoid foods containing a large amount of tyramine while taking recommended doses of XADAGO [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Selectivity for inhibiting MAO-B decreases in a dose-related manner above the highest recommended daily dosage, which may increase the risk for hypertension [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. In addition, isoniazid has some monoamine oxidase inhibiting activity. Monitor for hypertension and reaction to dietary tyramine in patients treated with isoniazid and XADAGO [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.7 Substrates of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Safinamide and its major metabolite may inhibit intestinal breast cancer resistance protein (BCRP) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Inhibition of BCRP could increase plasma concentrations of BCRP substrates. Examples of substrates of BCRP include methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, rosuvastatin, sulfasalazine, and topotecan. Monitor patients for increased pharmacologic or adverse effect of the BCRP substrates if XADAGO is used concomitantly.

7.8 Dopaminergic Antagonists

Dopamine antagonists, such as antipsychotics or metoclopramide, may decrease the effectiveness of XADAGO and exacerbate the symptoms of Parkinson's disease.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of XADAGO in pregnant women. In animals,

developmental toxicity, including teratogenic effects, was observed when safinamide was administered during pregnancy at clinically relevant doses. Developmental toxicity was observed at safinamide doses lower than those used clinically when safinamide was administered during pregnancy in combination with levodopa/carbidopa. XADAGO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In an embryofetal development study in rats, oral administration of safinamide (0, 50, 100, or 150 mg/kg/day) throughout organogenesis resulted in dose-related increases in fetal abnormalities (primarily urogenital malformations) at all doses. The lowest dose tested is approximately 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 100 mg on a body surface area (mg/m^2) basis. In a combination embryofetal development study of safinamide and levodopa (LD)/carbidopa (CD) in rats (80/20 mg/kg/day LD/CD in combination with 0, 25, 50, or 100 mg/kg/day safinamide or 100 mg/kg/day safinamide alone) increased incidences of fetal visceral and skeletal malformations and variations were observed at all doses of safinamide in combination with CD/LD and with safinamide alone. The lowest dose of safinamide tested (25 mg/kg/day) is approximately 2 times the MRHD on a mg/m^2 basis.

In embryofetal development studies in rabbits, no developmental toxicity was observed at up to the highest oral dose of safinamide tested (100 mg/kg/day). However, when safinamide (4, 12, or 40 mg/kg/day) was administered throughout organogenesis in a combination study of safinamide with LD/CD (80/20 mg/kg/day LD/CD) there was an increased incidence of embryofetal death and cardiac and skeletal malformations, compared to LD/CD alone. A no-effect dose for safinamide was not established; the lowest effect dose of safinamide tested (4 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

In a rat pre- and postnatal development study, oral administration of safinamide (0, 4, 12.5, or 37.5 mg/kg/day) throughout pregnancy and lactation resulted in skin discoloration of the offspring, presumed to be due to hepatobiliary toxicity, at the mid and high doses and decreased body weight and increased postnatal mortality in offspring at the highest dose tested. The no effect dose (4 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

8.3 Nursing Mothers

Skin discoloration, presumed to be caused by hyperbilirubinemia resulting from hepatobiliary toxicity, was observed in rat pups indirectly exposed to safinamide through the milk during the lactation period. It is not known whether this drug is present in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from safinamide, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of XADAGO in pediatric patients have not been established. No juvenile toxicity studies have been performed in animals.

8.5 Geriatric Use

Of the 1516 subjects exposed to XADAGO in clinical studies, 38% were 65 and over, while 4% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

XADAGO plasma concentrations are increased in patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B: 7-9), the maximum recommended dosage of XADAGO is 50 mg once daily [see *Dosage and Administration* (2.2)]. XADAGO has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C: 10-15), and is contraindicated in these patients. If patients progress from moderate to severe hepatic impairment, treatment with XADAGO should be stopped.

10 OVERDOSAGE

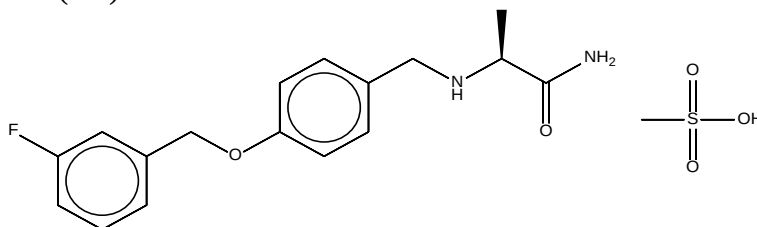
There is no human experience with XADAGO overdose.

There is no known antidote to XADAGO nor any specific treatment for XADAGO overdose. If an important overdose occurs, XADAGO treatment should be discontinued and supportive treatment should be administered as clinically indicated. In cases of overdose with XADAGO, dietary tyramine restriction should be observed for several weeks.

The Poison Control Center should be called at 1-800-222-1222 for the most current treatment guidelines.

11 DESCRIPTION

XADAGO tablets contain safinamide, which is a MAO-B inhibitor, as the mesylate salt. Safinamide mesylate is (S)-2- [[4-[(3-fluorophenyl) methoxy]phenyl]methyl]aminopropanamide methanesulfonate (1:1) and its structural formula is below.



The molecular formula of safinamide mesylate is $C_{17}H_{19}FN_2O_2 \cdot CH_4O_3S$ and its molecular weight is 398.45.

Safinamide mesylate is a white to off-white crystalline powder. Safinamide mesylate is freely soluble in water, methanol and dimethyl sulfoxide. Safinamide mesylate is sparingly soluble in ethanol and is practically insoluble in ethyl acetate. In aqueous buffers that span a pH range of 1.2 to 7.5, safinamide mesylate is highly soluble at pH 1.2 and 4.5, but shows low solubility (<0.4 mg/mL) at pH 6.8 and 7.5.

XADAGO is available as 50 mg and 100 mg film-coated tablets for oral administration. Each XADAGO tablet contains 65.88 mg or 131.76 mg of safinamide mesylate, equivalent to 50 mg or 100 mg, respectively, of safinamide free base. The tablets also contain the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hypromellose, iron oxide (red), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 6000, potassium aluminum silicate, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which XADAGO exerts its effect in Parkinson's disease is unknown. XADAGO is an inhibitor of monoamine oxidase B (MAO-B). Inhibition of MAO-B activity, by blocking the catabolism of dopamine, is thought to result in an increase in dopamine levels and a subsequent increase in dopaminergic activity in the brain.

12.2 Pharmacodynamics

XADAGO inhibits monoamine oxidase B (MAO-B), with more than 1000-fold selectivity over MAO-A. In clinical studies, complete inhibition (>90%) of MAO-B was measured at doses > 20 mg.

Tyramine Challenge Test

In an oral tyramine challenge study, XADAGO produced a distinct but relatively small increase in tyramine sensitivity to increase blood pressure. The results suggest that XADAGO at a dose of 50 mg or 100 mg is relatively selective for inhibiting MAO-B and can be used without dietary tyramine restriction. Relative selectivity of XADAGO for inhibiting MAO-B decreases above the highest recommended daily dosage (100 mg) [see *Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.6)*].

Cardiac Electrophysiology

The effect of XADAGO on the QTc interval was evaluated in a randomized placebo and positive controlled double-blind, multiple-dose parallel thorough QTc study in 240 healthy subjects. At a dose of 350 mg (3.5 times the maximum recommended dosage), XADAGO did not prolong the QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of safinamide is linear over a range of 50 mg to 300 mg (3 times the maximum recommended daily dose). Steady state is reached within 5 to 6 days.

Absorption

After single and multiple oral dosing under fasting conditions, T_{max} of safinamide ranges from 2 to 3 hours. Absolute bioavailability of safinamide is 95% after oral administration, and first pass metabolism is negligible. A slight delay in T_{max} was observed in the fed state relative to the fasted condition, but there was no effect on safinamide AUC_{0-∞} and C_{max} [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Distribution

The volume of distribution (V_{ss}) is approximately 165 L, indicating extensive extravascular distribution. Safinamide is not highly protein bound (unbound fraction is 11 to 12%).

Metabolism and Excretion

In humans, safinamide is almost exclusively eliminated via metabolism (~5% of the drug is eliminated unchanged, mainly in urine), through three main metabolic pathways. One pathway involves hydrolytic oxidation of the amide moiety leading to the primary metabolite 'safinamide acid' (NW-1153). Another pathway is oxidative cleavage of the ether bond forming 'O-debenzylated safinamide' (NW-1199). Finally, the 'N-dealkylated acid' (NW-1689) is formed by oxidative cleavage of the amine bond of either safinamide or the primary safinamide acid metabolite (NW-1153). The 'N-dealkylated acid' (NW-1689) undergoes further conjugation with glucuronic acid yielding its acyl glucuronide. NW-1689 is the main circulating metabolite in human plasma, exceeding the exposure of the parent (161% of parent). NW-1689 AG and NW-1153 account for about 18% and 11% of the parent drug exposure, respectively. None of the metabolites has pharmacological activity.

Safinamide is predominantly metabolized by non-microsomal enzymes (cytosolic amidases/MAO-A); CYP3A4 and other CYP iso-enzymes play only a minor role in its overall biotransformation.

The total clearance of safinamide was determined to be 4.6 L/h. Terminal half-life is 20-26 h. The primary route of excretion is through the kidney (76% of safinamide dose recovered in the urine, primarily in the form of inactive metabolites).

Specific Populations

Age: Geriatric Population: There are limited clinical data on the use of XADAGO in the elderly (>75 years). These data suggest that the pharmacokinetics of safinamide is not affected by age [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

Race: The pharmacokinetics of safinamide is not influenced by race.

Sex: The pharmacokinetics of safinamide is not influenced by sex.

Hepatic Impairment: The disposition of XADAGO was assessed in subjects with mild and moderate hepatic impairment and compared with subjects with normal hepatic function. A marginal increase in the exposure of safinamide (approximately 30% increase in AUC) was observed in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). In subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), exposure to safinamide was increased by about 80% (CI: 154-215%) [*see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)*]. XADAGO has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [*see Contraindications (4)*].

Renal Impairment: The effect of renal impairment on safinamide pharmacokinetics was investigated in an open-label, parallel-group, single oral dose study in subjects with moderate renal impairment, severe renal impairment, or normal renal function. The pharmacokinetics of safinamide was not affected by impaired renal function.

Drug Interaction Studies

In Vitro Studies: In vitro metabolism studies indicate no meaningful inhibition or induction of Cytochrome P450 (CYP) based enzymes by safinamide and its major metabolites at concentrations that are relevant for dosing. Safinamide or its major metabolites at clinically relevant concentrations are not inhibitors of MAO-A, levodopa decarboxylase or aldehyde dehydrogenase enzymes.

Safinamide is not a substrate of P-gp. Safinamide and its metabolites did not inhibit P-gp or other transporters OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, OAT1/3/4. Safinamide and NW-1689 may inhibit BCRP at the 100 mg dose.

In Vivo Studies: Dedicated drug-drug interactions studies conducted with ketoconazole, levodopa (LD) and CYP1A2 and CYP3A4 substrates (caffeine and midazolam, respectively) did not demonstrate any clinically significant effects on the pharmacokinetic profile of XADAGO, or on the pharmacokinetic profile of co-administered levodopa or CYP1A2 and CYP3A4 substrates.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In carcinogenicity studies in mice and rats, safinamide was administered at oral doses of 0, 50, 100 and 200 mg/kg/day, and 0, 25, 50 and 100 mg/kg/day, respectively, for 2 years. The highest doses tested in both species were approximately 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 100 mg/day on a body surface area (mg/m^2) basis. No evidence of tumorigenic potential was observed in either species.

Mutagenesis

Safinamide was negative for genotoxicity in in vitro (Ames, mouse lymphoma) and in vivo (mouse micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

In a rat fertility study in which males and females were orally administered safinamide (0, 50, 100, 150 mg/kg/day) prior to and during mating and continuing through early pregnancy in females, adverse effects on reproductive function were observed in both males (sperm abnormalities) and females (decreased corpora lutea, increased pre-implantation loss). The no-effect dose for reproductive toxicity (50 mg/kg/day) is approximately 5 times the MRHD on a mg/m^2 basis.

13.2 Animal Toxicology and /or Pharmacology

Retinal Pathology in Rats

Degeneration and loss of photoreceptor cells were observed in the retina of both albino and pigmented rats at plasma exposures lower than that in humans at the maximum recommended human dose of 100 mg/kg/day. The findings were dose- and time-dependent and progressed from minimal loss to severe outer nuclear cell layer loss after one year of oral dosing with safinamide. In a two year study, total retinal atrophy and scarring and lens opacities (cataracts) were seen at all oral doses tested (0, 25, 50, and 100 mg/kg/day).

In a study in rats dosed orally with safinamide alone or in combination with pramipexole, pramipexole, at a dose (25 mg/kg/day) that did not cause retinal changes, exacerbated the retinal pathology caused by safinamide alone (50 mg/kg/day) in both pigmented and albino rats.

Investigative studies were not able to identify a mechanism underlying the retinal toxicity; the relevance to humans is unknown.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adjunctive Treatment in Patients with Parkinson's Disease Experiencing OFF Time on a Stable Dose of Levodopa.

Two double-blind, placebo-controlled, multi-national, 24-week studies (Study 1 and Study 2) were conducted in PD patients experiencing "OFF" Time during treatment with carbidopa/levodopa and other PD medications, e.g., dopamine agonists, catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors, anticholinergics, and/or amantadine. In both studies, the primary measure of effectiveness was the change from baseline in total daily "ON" Time without troublesome dyskinesia (i.e., "ON" Time without dyskinesia plus "ON" Time with non-troublesome dyskinesia), based on 18-hour diaries completed by patients for at least 3 days before each of the scheduled visits. Secondary endpoints included "OFF" Time during the diary period and reduction in Uniform Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (motor examination).

In Study 1, patients (n=645) were randomized equally to treatment with XADAGO 50 mg/day (n=217 patients), XADAGO 100 mg/day (n=216 patients), or placebo (n=212 patients), and had at least one post-baseline assessment of "ON" Time.

The percentages of patients taking stable doses of other classes of PD medications, in addition to levodopa/decarboxylase inhibitor, were: dopamine agonists (61%), COMT inhibitors (24%), anticholinergics (37%), and amantadine (14%). Use of MAO inhibitors was prohibited. The average daily dosage of levodopa was 630 mg. The mean duration of Parkinson's disease was approximately 8 years.

In Study 1, XADAGO 50 mg/day and 100 mg/day significantly increased "ON" Time compared to placebo (Table 2). The increase in "ON" Time without troublesome dyskinesia was accompanied by a similar significant reduction in "OFF" Time and a reduction in Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS III) scores assessed during "ON" Time (Table 3). Improvement in "ON Time" occurred without an increase in troublesome dyskinesia.

Table 2: Change in Mean Total Daily "ON" Time[†] in Study 1

	N	Baseline (hours) (mean ± SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)** p-value
Placebo	212	9.3 ± 2.2	--
XADAGO 50 mg once daily	217	9.4 ± 2.2	0.50 (0.03, 0.96) p=0.0356
XADAGO 100 mg once daily	216	9.6 ± 2.5	0.53 (0.07, 1.00) p=0.0238

[†] "ON" Time = "ON" Time without dyskinesia plus "ON" Time with non-troublesome dyskinesia

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

Table 3: Secondary Measures of Effectiveness in Study 1

	N	Baseline (hours) (mean ± SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**p-value
Change in mean daily “OFF” Time			
Placebo	212	5.3 ± 2.1	--
XADAGO 50 mg once daily	217	5.2 ± 2.0	-0.55 (-0.93, -0.17) p=0.0049
XADAGO 100 mg once daily	216	5.2 ± 2.2	-0.57 (-0.95, -0.19) p=0.0037
Change in UPDRS Part III (Motor subscale)			
Placebo	212	28.6 ± 12.0	--
XADAGO 50 mg once daily	217	27.3 ± 12.8	-1.75 (-3.24, -0.36) p=0.0212
XADAGO 100 mg once daily	216	28.4 ± 13.5	-2.48 (-3.97, -1.00) p=0.0011

*LSD: Least squares difference; a negative value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

The effect of XADAGO 100 mg on “ON” Time was only slightly numerically greater than the effect of XADAGO 50 mg. In addition, the time course of improvement in total daily “ON” Time was similar between both doses (Figure 1). The time course of improvement in total daily “ON” Time showed numerically greater improvement with both XADAGO 50 mg and 100 mg compared to placebo, at all post-baseline timepoints (Figure 1).

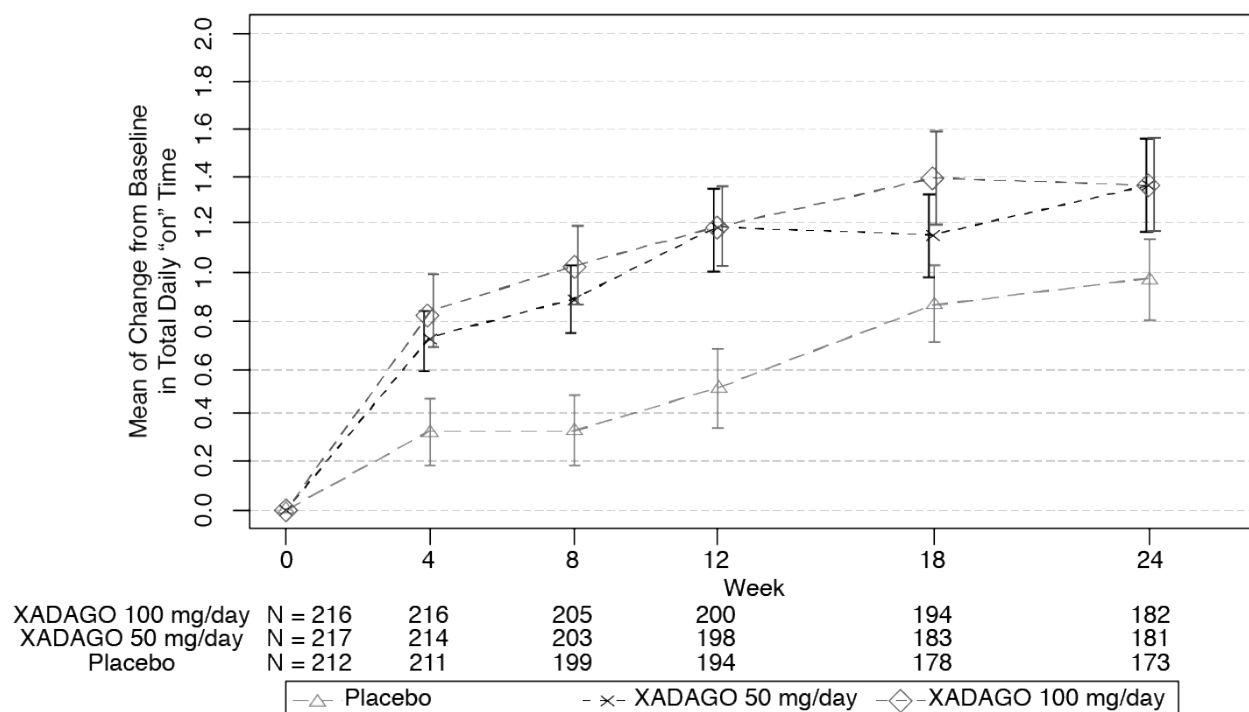
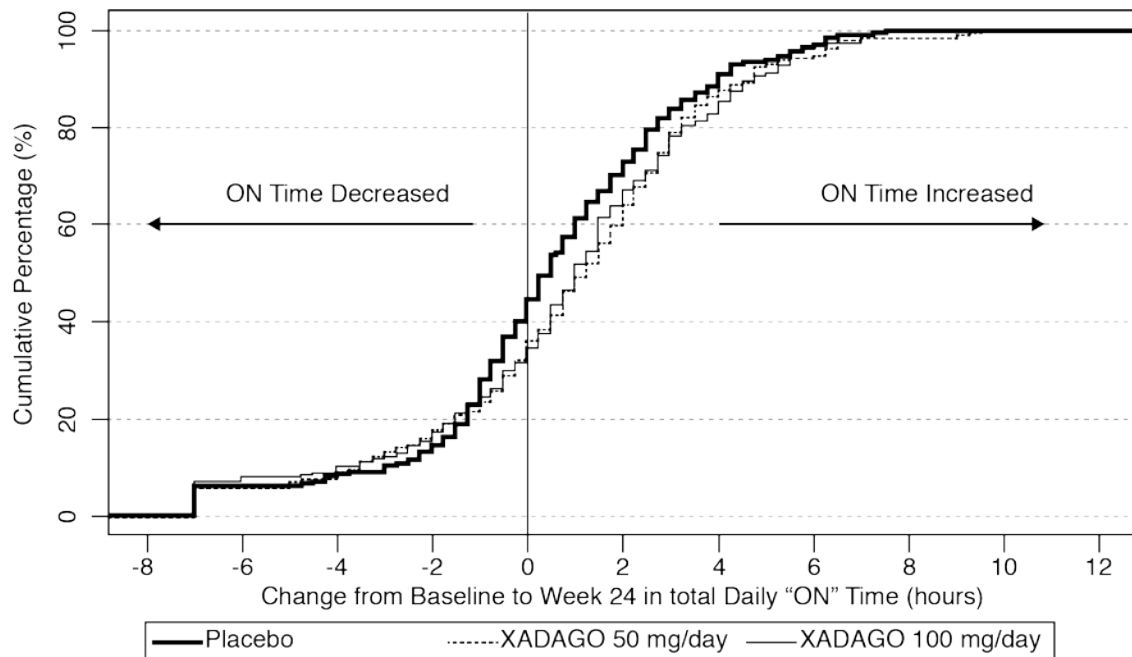
Figure 1: Mean of Change from Baseline in Total Daily “ON” Time by Week and Treatment in Study 1

Figure 2 shows the empirical cumulative distribution functions (CDF) for the change from baseline to

Week 24 in total daily “ON” Time in Study 1. The cumulative percentage of patients with a change in “ON” Time was similar for the XADAGO 50 mg and 100 mg groups. The cumulative percentage of patients with an increase in “ON” Time is higher for both XADAGO 50 mg and 100 mg treated patients than for placebo patients.

Figure 2: Study 1 Empirical Cumulative Distribution Functions (CDF) for the Change from Baseline to Week 24 in Total Daily “ON” Time



Patients who dropped out of the study because of an adverse reaction, lack of efficacy, non-compliance, or withdrawal of consent were treated as treatment failures and assumed to have the smallest change from baseline among all patients. The failure rates are 6.1%, 5.6%, and 6.9% for the placebo group, XADAGO 50 mg/day group, and XADAGO 100 mg/day group, respectively.

In Study 2, patients (n=549) were randomized to treatment with XADAGO 100 mg daily (n=274 patients) or placebo (n=275 patients) for up to 24 weeks. The percentages of patients taking stable doses of other classes of PD medication, in addition to levodopa/decarboxylase inhibitor, were: dopamine agonists (74%), COMT inhibitors (18%), anticholinergics (17%), and amantadine (30%). Use of MAO inhibitors was prohibited. The average daily dosage of levodopa was 777 mg. The mean duration of Parkinson’s disease was approximately 9 years.

In Study 2, XADAGO was significantly better than placebo for increasing “ON” Time (Table 4). The observed increase in “ON” Time without troublesome dyskinesia was accompanied by a reduction in “OFF” Time of similar magnitude and a reduction in UPDRS III score (assessed during “ON” Time). The time course of effect was similar to that showed in the above figure for Study 1. As in Study 1, the increase in “ON” Time without troublesome dyskinesia was accompanied by a similar significant reduction in “OFF” Time and a reduction in Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part III (UPDRS III) scores assessed during “ON” Time (Table 5).

Table 4: Change in Mean Total Daily “ON” Time[†] in Study 2

	N	Baseline (hours) (mean ± SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**	p-value
Placebo	273	9.1 ± 2.5	--	--
XADAGO 100 mg once daily	270	9.3 ± 2.4	0.99 (0.58, 1.39)	< 0.001

[†] “ON” Time = “ON” Time without dyskinesia plus “ON” Time with non-troublesome dyskinesia

*LSD: Least squares difference; a positive value indicates improvement;

**95% CI: 95% Confidence Interval

Table 5: Secondary Measures of Effectiveness in Study 2

	N	Baseline (hours) (mean ± SD)	Change from Baseline to Endpoint (LSD* vs. placebo) (95% CI)**p-value
Change in mean daily “OFF” time			
Placebo	273	5.36 ± 2.00	--
XADAGO 100 mg once daily	270	5.35 ± 1.98	-1.06 (-1.43, -0.69) <0.001
Change in UPDRS Part III (Motor subscale)			
Placebo	273	23.03 ± 12.75	--
XADAGO 100 mg once daily	270	22.33 ± 11.79	-1.70 (-2.89, -0.50) 0.005

*LSD: Least squares difference; a negative value indicates improvement

**95% CI: 95% Confidence Interval

The time course of improvement in total daily “ON” Time showed numerically greater improvement with XADAGO 100 mg compared to placebo at all post-baseline timepoints (Figure 3).

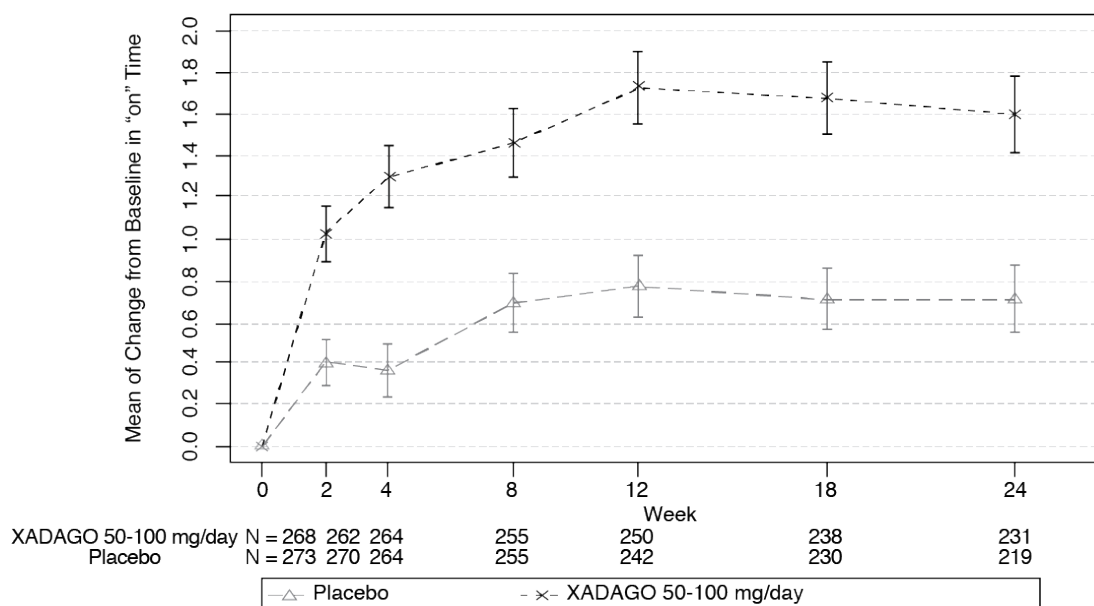
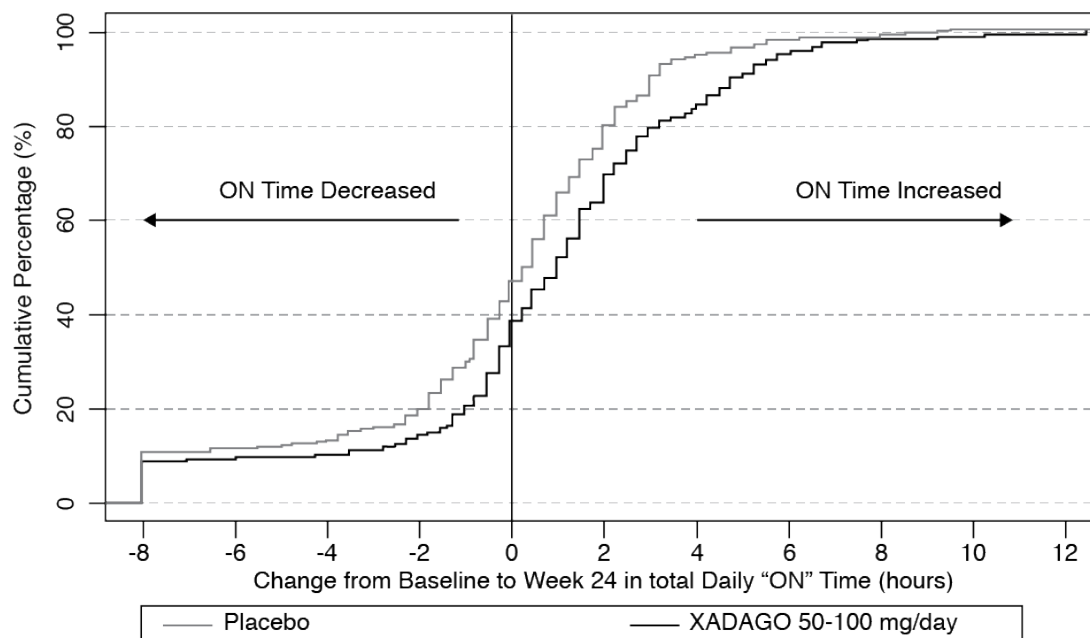
Figure 3: Mean of Change from Baseline in Total Daily “ON” Time by Week and Treatment in Study 2

Figure 4 shows the empirical cumulative distribution functions (CDF) for the change from baseline to Week 24 in total daily “ON” Time in Study 2. The cumulative percentage of patients with an increase in “ON” Time treated with XADAGO 50 mg to 100 mg is higher than for placebo patients.

Figure 4: Study 2 Empirical Cumulative Distribution Functions (CDF) for the Change from Baseline to Week 24 in Total Daily “ON” Time



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

50 mg (orange to copper colored with metallic gloss, round film-coated, biconcave shaped tablet embossed with “50” on one side; approximately 7 mm in diameter).

Bottles of 30 tablets.....NDC 27505-110-30

Bottles of 90 tablets.....NDC 27505-110-90

100 mg (orange to copper colored with metallic gloss, round film-coated, biconcave shaped tablet embossed with “100” on one side; approximately 9 mm in diameter).

Bottles of 30 tablets.....NDC 27505-111-30

Bottles of 90 tablets.....NDC 27505-111-90

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP controlled room temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypertension

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

Explain the risk of using higher than recommended daily doses of XADAGO, and provide a brief description of the tyramine associated hypertensive reaction.

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

Serotonin Syndrome

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

Falling Asleep During Activities of Daily Living and Somnolence

Inform patients about the potential for sedating effects associated with XADAGO and other dopaminergic medications, including somnolence and particularly to the possibility of falling asleep while engaged in activities of daily living. Because somnolence can be a frequent adverse reaction with potentially serious consequences, patients should not operate a motor vehicle or engage in other potentially dangerous activities until they have gained sufficient experience with XADAGO.

Advise patients that if increased somnolence or new episodes of falling asleep during activities of daily living (e.g., watching television, passenger in a car, etc.) are experienced at any time during treatment, they should not drive or participate in potentially dangerous activities until they have contacted their physician. Patients should not drive, operate machinery, or work at heights during treatment if they have previously experienced somnolence and/or have fallen asleep without warning prior to use of XADAGO.

Because of possible additive effects, advise patients about the potential for increased somnolence when patients are taking other sedating medications, alcohol, or other central nervous system depressants (e.g., benzodiazepines, antipsychotics, antidepressants) in combination with XADAGO [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Dyskinesia

Advise patients taking XADAGO as adjunct to levodopa that there is a possibility of dyskinesia or increased dyskinesia [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Hallucinations / Psychotic Behavior

Inform patients that hallucinations or other manifestations of psychotic behavior can occur when taking XADAGO. Advise patients that, if they have a major psychotic disorder, that XADAGO should not ordinarily be used because of the risk of exacerbating the psychosis. Patients with a major psychotic disorder should also be aware that many treatments for psychosis may decrease the effectiveness of

XADAGO [see *Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7.8)*].

Impulse Control/Compulsive Behaviors

Advise patients that they may experience intense urges to gamble, increased sexual urges, other intense urges, and the inability to control these urges while taking XADAGO. Although it is not proven that the medications caused these events, these urges were reported to have stopped in some cases when the dose was reduced or the medication was stopped. Prescribers should ask patients about the development of new or increased gambling urges, sexual urges, or other urges while being treated with XADAGO. Patients should inform their physician if they experience these urges while taking XADAGO [see *Warnings and Precautions 5.6*].

Withdrawal-Emergent Hyperpyrexia and Confusion

Tell patients to contact their healthcare provider if they wish to discontinue XADAGO and seek guidance for tapering XADAGO instead of abruptly discontinuing XADAGO [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Missing Dose

Instruct patients to take XADAGO as prescribed. If a dose is missed, instruct patients to take the next dose at the usual time on the following day.

Concomitant Medications

Advise patients to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter medications because of a potential for interactions [see *Contraindications (4), and Drug Interactions (7.3, 7.4, and 7.5)*].

US WorldMeds

Distributed by:

US WorldMeds, LLC

4441 Springdale Road

Louisville, KY 40241

Under License from Newron Pharmaceuticals SpA.

US WorldMeds, LLC is the exclusive licensee and distributor of XADAGO in the United States and Its territories.

©2017. Zambon SpA. XADAGO is a registered trademark of Zambon SpA.

461553

PATIENT INFORMATION

XADAGO (ZA-da-go)

(safinamide) Tablets

What is XADAGO?

XADAGO is a type of prescription medicine known as monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor used with levodopa and carbidopa to treat adults with Parkinson's disease (PD) who are having "off" episodes.

It is not known if XADAGO is effective to treat PD when taken as a single medicine (monotherapy).

It is not known if XADAGO is safe and effective in children.

Do not take XADAGO if you:

- take another medicine called a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) because it may cause a sudden severe increase in your blood pressure (hypertensive crisis)
 - Do not take an MAOI within 14 days after you stop taking XADAGO.
 - Do not start XADAGO if you stopped taking an MAOI in the last 14 days.
- take an opioid drug, St. John's wort, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants, triazolopyridine antidepressants, cyclobenzaprine, methylphenidate (or similar drugs), or amphetamine (or similar drugs) because it could be life-threatening. Ask your healthcare provider if you are not sure if you are taking any of these medicines.
 - Do not take XADAGO within 14 days after you stop taking any of these medicines.
 - Do not start taking XADAGO if you stopped taking any of these medicines in the last 14 days.
- take a medicine used to treat a cough or cold called dextromethorphan because it may cause psychosis or abnormal behavior
- have a history of an allergic reaction to safinamide. Signs of an allergic reaction to safinamide could include swelling of your tongue, mouth or trouble breathing. Ask your healthcare provider if you are not sure if you have had an allergic reaction to safinamide in the past.
- have severe liver problems

Before taking XADAGO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have high or low blood pressure.
- have a sleep disorder, have unexpected or unpredictable daytime sleepiness or take a medicine to help you sleep .
- drink alcoholic beverages. This may increase your chances of becoming drowsy or sleepy while taking XADAGO.
- have a history of abnormal movement (dyskinesia).
- have or have had a mental health problem such as schizophrenia, bipolar disorder or psychosis.
- have or have had unusual urges.
- have or have had problems with the retina in your eye or have a family history of problems with the retina.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XADAGO will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XADAGO passes into breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take XADAGO or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines that you take or plan to take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

XADAGO and other medicines may affect each other causing side effects. XADAGO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how XADAGO works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
- meperidine, methadone, propoxyphene, tramadol
- methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, rosuvastatin, sulfasalazine, topotecan
- metoclopramide

Ask your healthcare provider if you are not sure if you are taking any of these medicines.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take XADAGO?

- Take XADAGO exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take XADAGO at the same time each day.
- Take XADAGO with or without food.
- If you miss a dose, take your next dose of XADAGO at the same time the next day.
- Your healthcare provider may need to change the dose of XADAGO until the dose is right for you.
- Do not start or stop taking XADAGO without talking to your healthcare provider first.
- If you take too much XADAGO, call the Poison Control Center at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking XADAGO?

- Certain foods and beverages that are high in tyramine such as aged, fermented, cured, smoked and pickled foods.
- Do not drive, operate heavy machinery, work in high places or do other dangerous activities until you know how XADAGO affects you.

What are the possible side effects of XADAGO?

XADAGO may cause serious side effects, including:

- **high blood pressure (hypertension).** XADAGO may raise your blood pressure or make your high blood pressure worse. Your healthcare provider will check your blood pressure while you take XADAGO.
- **serotonin syndrome.** A potentially life-threatening problem called serotonin syndrome can happen when medicines such as XADAGO are taken with certain other medicines. Symptoms of serotonin syndrome may include:
 - agitation, hallucinations, coma, or other changes in mental status
 - problems controlling your movements or muscle twitching
 - fast heartbeat
 - high or low blood pressure
 - sweating or fever
 - muscle stiffness or tightness
 - seizures
 - nausea or vomiting
 - diarrhea
- **falling asleep during normal activities.** You may fall asleep while doing normal activities such as driving a car, doing physical tasks, or using hazardous machinery while taking XADAGO. You may suddenly fall asleep without being drowsy or without warning. This may result in having accidents. Your chances of falling asleep while doing normal activities while taking XADAGO are greater if you take other medicines that cause drowsiness. Tell your healthcare provider right away if this happens. Before starting XADAGO, be sure to tell your healthcare provider if you take any medicines that make you drowsy.
 - Do not drive or operate machinery until you know how XADAGO affects you.
- **uncontrolled, sudden movements (dyskinesia).** XADAGO may cause uncontrolled sudden movements or make such movements you already have worse or more frequent. Tell your healthcare provider if this happens. The doses of your anti-Parkinson's medicine may need to be changed
- **hallucinations and other psychosis.** XADAGO can cause or worsen psychotic symptoms including hallucinations (seeing or hearing things that are not real), confusion, agitation, delusional beliefs (believing things that are not real), and disorganized thinking. If you have hallucinations or any of these other psychotic-like changes, talk with your healthcare provider.
- **unusual urges.** Some patients taking XADAGO get urges to behave in a way unusual for them. Examples of this are unusual urge to gamble, increased sexual urges, strong urges to spend money, binge eating and the inability to control these urges. If you notice or your family notices that you are developing any unusual behaviors, talk to your healthcare provider.
- **problems with the retina in your eye (retinal changes).** Tell your healthcare provider if your eye sight changes.

The most common side effects of XADAGO include uncontrolled, sudden movements (dyskinesia), falls, nausea, trouble sleeping or falling asleep (insomnia). These are not all the possible side effects of XADAGO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store XADAGO?

Store XADAGO at room temperature, about 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep XADAGO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of XADAGO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use XADAGO for a condition for which it was not prescribed. Do not give XADAGO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about XADAGO that is written for health professionals.

What are the ingredients in XADAGO?

Active ingredient: safinamide mesylate

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol 6000, iron oxide (red), potassium aluminum silicate, and titanium dioxide

Distributed and Marketed by:

US WorldMeds

US WorldMeds, LLC
4441 Springdale Road
Louisville, KY 40241

Under License from Newron Pharmaceutical SpA.

US WorldMeds, LLC is the exclusive licensee and distributor of XADAGO in the United States and its territories.
©2017 Zambon SpA. XADAGO is a registered trademark of Zambon SpA.
For more information, call 1-888-492-3246.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issued: 3/2017

処方情報の要点
以下の要点には、XADAGO を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。そのため、XADAGO の全処方情報を参照すること。

XADAGO® (サフィナミド) 錠
経口投与剤
初回米国承認年：2017 年

効能・効果

本剤は、レボドパ/カルビドパで治療中の off 期エピソードを有するパーキンソン病患者に対する補助療法を適応とするモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害薬である。(1)

使用上の制限：本剤のパーキンソン病治療に対する単剤療法としての有効性は証明されていない。

用法・用量

- 1 日 1 回 50mg から開始し、毎日同じ時間に経口投与する。2 週間後に、個々の必要性及び忍容性に基づいて 1 日 1 回 100 mg に増量することができる。(2.1)
- 肝機能障害：中等度の肝機能障害患者では、1 日 1 回 50 mg を超えないこと；重度の肝機能障害患者には禁忌である。(2.2、4)

剤形・含量

50 mg 錠及び 100 mg 錠 (3)

禁忌

本剤は以下の患者に禁忌である。

- 以下の薬剤との併用：
 - 他のモノアミンオキシダーゼ阻害薬又はモノアミンオキシダーゼの強力な阻害薬である他の薬剤（例：リネゾリド）(4、7.1)
 - オピオイド薬（例：トラマドール、メペリジン及びその誘導体）；選択的ノルアドレナリン再取込み阻害薬：三環系／四環系抗うつ薬又はトリアゾロピリジン抗うつ薬；シクロベンザプリン；メチルフェニデート；アンフェタミン及びこれらの誘導体；セントジョーンズワート (4、7.2、7.3、7.5)
 - デキストロメトルファン (4、7.4)
- サフィナミドに対する過敏症の既往 (4)

- 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C：10～15) (4)

警告及び使用上の注意

- 高血圧を引き起こしたり悪化させたりすることがある。(5.1)
- MAO 阻害薬、抗うつ薬及びオピオイド薬と併用すると、セロトニン症候群を引き起こすことがある。(5.2)
- 日常生活動作中において居眠りを引き起こすことがある。(5.3)
- ジスキネジアを引き起こしたり悪化させたりすることがある；レボドパの用量減量を考慮すること。(5.4)
- 幻覚及び精神病的行動を引き起こすことがある。(5.5)
- 衝動制御障害／強迫性行動を引き起こすことがある。(5.6)
- 離脱性の異常高熱及び錯乱を引き起こすことがある。(5.7)

副作用

最も発現頻度の高い副作用（本剤 100 mg/日投与時の発現頻度がプラセボより 2%以上高い）は、ジスキネジア、転倒、悪心及び不眠症である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、US WorldMeds, LLC 社 (1-888-492-3246) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

薬物相互作用

- 選択的セロトニン再取込み阻害薬：セロトニン症候群について患者を観察すること。(7.3.)
- 交感神経刺激薬：高血圧について患者を観察すること。(7.5)
- チラミン：重度の高血圧のリスクあり。(7.6)
- Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質：BCRP 基質の血漿中濃度増加の可能性あり。(7.7)

特定集団への使用

妊婦：動物データによると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。(8.1)

患者カウンセリング情報及び FDA より承認された患者向け医薬品ガイドについては 17 章を参照すること。

2017 年 6 月改訂

全処方情報：目次*

1	効能・効果
2	用法・用量
2.1	投与情報
2.2	肝機能障害患者への投与
3	剤形・含量
4	禁忌
5	警告及び使用上の注意
5.1	高血圧
5.2	セロトニン症候群
5.3	日常生活動作中における居眠り
5.4	ジスキネジア
5.5	幻覚／精神病的行動
5.6	衝動制御障害／強迫性行動
5.7	離脱性の異常高熱及び錯乱
5.8	網膜病理所見
6	副作用
6.1	臨床試験における経験
6.2	市販後の使用経験
7	薬物相互作用
7.1	MAO 阻害薬
7.2	オピオイド薬
7.3	セロトニン作動薬
7.4	デキストロメトルファン
7.5	交感神経刺激薬
7.6	チラミン

7.7	Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質
7.8	ドパミンアンタゴニスト
8	特定集団への使用
8.1	妊婦への投与
8.3	授乳婦への投与
8.4	小児への投与
8.5	高齢者への投与
8.6	肝機能障害患者への投与
10	過量投与
11	組成・性状
12	臨床薬理
12.1	作用機序
12.2	薬力学
12.3	薬物動態
13	非臨床毒性
13.1	がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2	動物における毒性及び／又は薬理所見
14	臨床試験
14.1	一定用量のレボドパで治療中の off 時間を有するパーキンソン病患者に対する補助治療
16	供給形態・貯法及び取り扱い方法
16.1	供給形態
16.2	保存及び取り扱い方法
17	患者カウンセリング情報

*全処方情報から省略された章又は項は記載していない

全処方情報

1 効能・効果

本剤は、off期エピソードのあるパーキンソン病（PD）患者に対するレボドパ／カルビドパへの補助的治療が適応である。

使用上の制限：

本剤はPD治療薬として単独療法での効果は示されていない。

2 用法・用量

2.1 投与情報

本剤の推奨開始用量は、食事に関係なく、1日1回50mgの経口投与である（同じ時間に）。2週間後、個々の必要性及び忍容性に基づいて、1日1回100mgに増量することができる。

1日量として100mgを超える本剤からは追加のベネフィットが得られないことが示されており、用量が多くなると、副作用のリスクが増加する。本剤の効果は、レボドパ／カルビドパと併用した場合にのみ示されている〔効能・効果（1）参照〕。

服用し忘れた場合は、翌日同じ時間に次の分を服用すること。

本剤100mgは、中止前に1週間かけて50mgまで徐々に減量すること〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。

2.2 肝機能障害患者への投与

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B：7～9）に対する本剤の最大推奨用量は1日1回50mgの経口投与である。本剤は、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C：10～15）に禁忌である〔特別な集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照〕。本剤50mgを服用している患者の肝機能障害が中等度から重度に進行した場合は、本剤を中止すること。

3 剤形・含量

- 50mg錠：橙～銅色、金属光沢があり、円形、両凹のフィルムコート錠で、錠剤の片面に「50」と型押しされている。
- 100mg錠：橙～銅色、金属光沢があり、円形、両凹のフィルムコート錠で、錠剤の片面に「100」と型押しされている。

4 禁忌

本剤は以下の患者に禁忌である。

- モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）クラスの他の薬剤又はモノアミンオキシダ

一ゼの強力な阻害薬である他の薬剤（リネゾリドを含む）との併用。これらの薬剤と併用すると、血圧が上昇することがある（高血圧クリーゼを含む）〔警告及び使用上の注意（5.1）及び薬物相互作用（7.1）参照〕。

- オピオイド薬（例：メペリジン及びその誘導体、メサドン、プロポキシフェン又はトラマドール）；セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）、三環系、四環系又はトリアゾロピリジン抗うつ薬；シクロベンザプリン、メチルフェニデート、アンフェタミン及びその誘導体；セントジョーンズワートとの併用。併用により、生命を脅かすセロトニン症候群を来す可能性がある〔警告及び使用上の注意（5.2）及び薬物相互作用（7.2、7.3、7.5）参照〕。
- デキストロメトルファンを併用している。MAO阻害薬とデキストロメトルファンの併用は精神病エピソード又は異常行動を引き起こすことが報告されている。〔薬物相互作用（7.4）参照〕
- サフィナミドに対する過敏症の既往がある。過敏症の反応には、舌及び口腔粘膜の腫脹並びに呼吸困難などがある。
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C：10～15）〔特別な集団への投与（8.6）参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 高血圧

本剤は高血圧を引き起こしたり既存の高血圧を悪化させたりすることがある。臨床試験における高血圧の発現頻度は、本剤 50 mg で 7%、本剤 100 mg で 5%、プラセボで 4%であった。本剤開始後は新規発症の高血圧又はコントロール不良の高血圧について患者を観察すること。血圧上昇が持続する場合は用量の調節が必要になることがある。

本剤を点鼻用、口腔用及び点眼用うつ血除去薬並びに感冒薬を含む交感神経刺激薬（処方箋薬又は非処方箋薬）と併用する場合は、高血圧について観察すること〔薬物相互作用（7.5）参照〕。

本剤は、50 mg 又は 100 mg 1 日 1 回の推奨用量で投与する MAO-B の選択的阻害薬である。MAO-B 阻害の選択性は推奨 1 日量を超えると低下する〔臨床薬理（12.2）参照〕。したがって、本剤は、高血圧、既存の高血圧の悪化又は高血圧クリーゼのリスクがあるため、推奨用量を超える 1 日量で使用しないこと。

推奨用量での本剤による治療中はチラミン摂取の制限は不要である。ただし、チラミンの含量が非常に高い（150 mg を超える）特定の食品と一緒に摂取すると、本剤を推奨用量で服用している患者でもチラミンに対する感受性が高くなり、重度の高血圧を引き起こす可能性があり、このような食品を避けるよう患者に指導すること。

イソニアジドは、ある程度のモノアミンオキシダーゼ阻害活性を有する。イソニアジドと本剤の併用投与を受けている患者については、高血圧及びチラミン摂取に対する反応を観察すること〔薬物相互作用（7.1、7.6）参照〕。

5.2 セロトニン症候群

MAO 阻害薬（選択的 MAO-B 阻害薬を含む）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（SNRI）、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トリアゾロピリジン抗うつ薬、シクロベンザプリン、オピオイド薬（例：メペリジン及びメペリジン誘導体、プロポキシフェン、トラマドール）並びにメチルフェニデート、アンフェタミン及びこれらの誘導体との併用投与を受けた患者に生命を脅かす可能性があるセロトニン症候群が報告されている。これらの薬剤と本剤の併用は禁忌である。

臨床試験では、本剤及び SSRI の併用投与を受けた患者にセロトニン症候群が報告されている。本剤の併用投与を受けている患者では、最小有効量の SSRI を使用すること。

セロトニン症候群の症状には、精神状態変化（例：激越、幻覚、譫妄、昏睡など）、自律神経不安定症（例：頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高体温）、神経筋症状（例：振戦、硬直、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害）、痙攣発作及び／又は胃腸症状（例：悪心、嘔吐、下痢）などがある。

5.3 日常生活動作中における居眠り

ドパミン作動薬の投与を受けている患者に、自動車の運転中を含む、日常生活動作中の居眠りが報告されており、事故につながった症例もある。患者は、過剰な眠気を含む危険信号に気づけないこともあれば、イベント直前に危険を感じたと訴えることもある。

臨床試験では、本剤 100 mg/日の投与を受けた患者に、睡眠発作／突発的睡眠が報告された。

患者が細心の注意を払わなければならない活動（例：自動車の運転、会話、食事）中に日中の眠気又は居眠りを経験した場合は、通常、本剤の投与を中止すること。本剤の投与を継続すると決断した患者には、自動車の運転や他の潜在的に危険性のある活動を避けるよう指導すること。

5.4 ジスキネジア

本剤は、ジスキネジアを引き起こしたり既存のジスキネジアを悪化させたりする可能性がある。

臨床試験におけるジスキネジアの発現頻度は、本剤 50 mg で 21%、本剤 100 mg で 18%、プラセボで 9%であった。試験の中止に至ったジスキネジアの発現頻度は、プラセボ（0%）に比べ本剤 50 mg 又は 100 mg（1%）の投与を受けた患者で高かった [副作用 (6.1) 参照]。

レボドパの 1 日量又は他のドパミン作動薬の用量を減量すると、ジスキネジアの発現が減少することがある。

5.5 幻覚／精神病的行動

一般に、重大な精神病性障害を有する患者には通常、中枢ドパミン作動性緊張の亢進を伴う精神病の増悪のリスクがあるため本剤を投与しない。また、ドパミン作動薬の作用に拮抗する精神病の治療は、パーキンソン病の症状を増悪させることがある [薬物相互作用 (7.8) 参照]。

本剤服用中に幻覚又は精神病様行動が発現した場合は用量減量又は投与中止を考慮すること。

5.6 衝動制御障害／強迫性行動

本剤を含む中枢ドパミン作動性緊張を増加させる薬剤を1種類以上服用しているときに、強いギャンブル衝動、性的衝動亢進、強い金銭浪費衝動、過食及び／又はその他の強い衝動が起きることや、このような衝動をコントロールできなくなることがある。一部の症例では、これらの衝動は用量減量又は投与中止により消失することが報告されている。患者はこれらの行動を異常と認識しないことがあるため、本剤投与中はギャンブル衝動、性的衝動、コントロールできない金銭浪費又はその他の衝動の新規発現又は亢進について処方者が患者又はその介護者に具体的に質問することが重要である。患者が本剤投与中にこのような衝動を発現した場合は用量減量又は投与中止を考慮すること。

5.7 離脱性の異常高熱及び錯乱

他に明らかな原因がなく、中枢ドパミン作動性緊張を亢進させる薬剤の急激な用量減量、離脱又は変更に伴い、悪性症候群（体温上昇、筋固縮、意識変容及び自律神経不安定を特徴とする）に似た症候群が報告されている。

5.8 網膜病理所見

6ヶ月までの毒性試験においてサフィナミドをアルビノラット及び有色ラットに経口投与したところ、網膜変性及び視細胞損失が観察された。サフィナミドをアルビノラットに2年間経口投与すると、検討したすべての用量で網膜瘢痕及び白内障が観察された〔非臨床毒性 (13.2) 参照〕。

網膜変性／黄斑変性の既往歴、ぶどう膜炎、遺伝性網膜状態、遺伝性網膜疾患の家族歴、白子症、色素性網膜炎又は活動性の網膜症（例：糖尿病網膜症）を有する患者については視覚の変化を定期的に観察すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、本処方情報のその他の項目で詳細に論じている。

- 高血圧〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕
- セロトニン症候群〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕
- 日常生活動作中の居眠り〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕
- ジスキネジア〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕
- 幻覚／精神病的行動〔警告及び使用上の注意 (5.5) 参照〕
- 衝動制御障害／強迫性行動〔警告及び使用上の注意 (5.6) 参照〕
- 離脱性の異常高熱及び錯乱〔警告及び使用上の注意 (5.7) 参照〕
- 網膜病理所見〔警告及び使用上の注意 (5.8) 参照〕

6.1 臨床試験における経験

臨床試験は広範で多様な条件下で実施されるため、ある薬剤について実施された臨床試験で認められた副作用の発現頻度を、他の薬剤で認められた発現頻度と直接比較することはできず、これらの発現頻度は臨床診療下で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

パーキンソン病のプラセボ対照試験における主な副作用

パーキンソン病のプラセボ対照試験において（試験 1 及び試験 2）本剤 100 mg/日投与時の発現頻度が 2%以上かつプラセボより高い副作用の発現頻度を表 1 に示す。本剤投与と関連のある最も発現頻度の高い副作用（本剤 100 mg/日投与時の発現頻度がプラセボより 2%以上高い）はジスキネジア、転倒、悪心及び不眠症であった。

試験中止の理由として報告されている副作用

他の PD 治療薬と併用又は非併用下にカルビドパ／レボドパの投与を安定した用量で受けているパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）の併合データによると、副作用のために試験を中止した患者の割合は本剤の投与を受けた患者で高かった。副作用のために試験 1 及び試験 2 を中止した患者の割合は本剤 50 mg/日で 5%、本剤 100 mg/日で 6%、プラセボで 4%であった。試験中止に至った副作用の中で最も報告頻度の高かった副作用はジスキネジアであった（プラセボで 0%であったのに対し本剤 50 mg/日又は本剤 100 mg/日で 1%）。

表 1：試験 1 及び試験 2 において本剤 100 mg/日投与時の発現頻度が 2%以上かつプラセボより高い副作用を発現した患者の割合

	本剤 50 mg/日 (N = 223)	本剤 100 mg/日 (N = 498)	プラセボ (N = 497)
副作用	(%)	(%)	(%)
ジスキネジア	21	17	9
転倒	4	6	4
悪心	3	6	4
不眠症	1	4	2
起立性低血圧	2	2	1
不安	2	2	1
咳嗽	2	2	1
消化不良	0	2	1

臨床検査異常の変化

試験 1 及び試験 2 において血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値から正常値上限を超えて変化した患者の割合は本剤 50 mg で 5%、本剤 100 mg で 7%、プラセボで 3%であった。本剤の投与を受けた患者の中に ALT 上昇が正常値上限の 3 倍以上となった患者はいなかった。

血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値から正常値上限を超えて変化した患者の割合は本剤 50 mg で 7%、本剤 100 mg で 6%、プラセボで 3%であった。AST が正常値上限の 3 倍以上に増加した患者の割合は本剤とプラセボでほぼ同じであった。

6.2 市販後の使用経験

米国以外の国において承認後のサフィナミド使用中に以下の副作用が確認されている。市販後の副作用は数が確定しない集団から自発的に報告されているため、発現頻度の確実な推定又は薬物曝露との因果関係の確定が必ずしも可能とは限らない。

市販後の報告からは、舌及び歯肉の腫脹、呼吸困難及び発疹などの過敏症反応を発現した患者が解説されている。これらの症状は本剤中止直後に回復したが、1 ヶ月後の投与再開後に再度発現した。

7 薬物相互作用

7.1 MAO 阻害薬

本剤は、MAO 阻害薬クラスの他の薬剤又はモノアミンオキシダーゼの強力な阻害薬である他の薬剤（例：リネゾリド [オキサゾリジノン抗菌薬で、可逆性の非選択的 MAO 阻害活性も有する]）との併用は禁忌である。併用により、高血圧クリーゼに至る可能性がある非選択的 MAO 阻害薬のリスクが増加する [禁忌 (4) 及び警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。本剤中止と他の MAOI による治療開始との間には 14 日間以上の間隔を空けること。

イソニアジドは、ある程度のモノアミンオキシダーゼ阻害活性を有する。イソニアジドと本剤を併用投与する患者では高血圧及びチラミン摂取に対する反応を観察すること。

7.2 オピオイド薬

本剤をオピオイド薬（例：メペリジン及びその誘導体、メサドン、プロポキシフェン又はトラマドール）及び MAO 阻害薬（選択的 MAO-B 阻害薬を含む）と併用すると、重篤で、場合によっては致死的となる反応が引き起こされるため、これらの薬剤との併用は禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。本剤中止とこれらの薬剤による治療開始との間には 14 日間以上の間隔を空けること。

7.3 セロトニン作動薬

本剤と、SNRI、トリアゾロピリジン抗うつ薬、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、シクロペンザプリン（三環系抗うつ薬の誘導体である骨格筋弛緩薬）又はセントジョーンズワートとの併用は禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。本剤中止とこれらの薬剤による治療開始との間には 14 日間以上の間隔を空けること。

本剤の投与を受ける患者が選択的セロトニン再取込み阻害薬を使用している場合、セロトニン症候群の症状について患者を観察すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

7.4 デキストロメトルフアン

MAO 阻害薬とデキストロメトルフアンの併用は、精神病エピソード又は奇異な行動を引き起こすことが報告されている。したがって、本剤には MAO 阻害活性があるため、デキストロメトルフアンと本剤の併用は禁忌である。

7.5 交感神経刺激薬

交感神経刺激薬及び非選択的 MAO 阻害薬の投与後に、重度の昇圧反応が起きている。推奨用量の選択的 MAO-B 阻害薬及び交感神経刺激薬を服用している患者に高血圧クリーゼが報告されている。本剤とメチルフェニデート、アンフェタミン及びこれらの誘導体との併用は禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.1、5.2) 参照]。

本剤を点鼻用、口腔用及び点眼用うつ血除去薬並びに感冒薬を含む交感神経刺激薬（処方箋薬又は非処方箋薬）と併用する場合は、高血圧について患者を観察すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

7.6 チラミン

消化管及び肝臓中の MAO（主に A 型）は外因性のアミン（例：チラミン）からの保護作用を有する。チラミンが未変化のまま吸収されると、高血圧クリーゼを含む重度の高血圧に至る可能性がある。大量の外因性アミンを含有する熟成、発酵、保存、燻製、漬け物にした食品（例：熟成チーズ、塩漬けニシン）はノルエピネフリン（ノルアドレナリン）の放出を促し、血圧上昇を引き起こす可能性がある（チラミン反応）。推奨用量での本剤の服用中は、大量のチラミンを含有する食品の摂取を避けるよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

最大推奨 1 日量を超えると、MAO-B を阻害する選択性は用量に依存して低下し、その結果、高血圧のリスクが増加することがある [臨床薬理 (12.2) 参照]。また、イソニアジドはある程度のモノアミンオキシダーゼ阻害活性を有する。イソニアジドと本剤の併用投与を受けている患者については、高血圧及びチラミン摂取に対する反応を観察すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

7.7 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の基質

サフィナミド及びその主要代謝物は腸内の Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) を阻害することがある [臨床薬理 (12.3) 参照]。BCRP が阻害されると、BCRP 基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。BCRP の基質には、メトトレキサート、ミトキサントロン、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、ロスバスタチン、スルファサラジン、トポテカンなどがある。本剤を併用する場合は、BCRP 基質の薬理作用又は有害な作用の増加について患者を観察すること。

7.8 ドパミンアンタゴニスト

抗精神病薬又はメトクロプラミドなどのドパミンアンタゴニストは、本剤の効果を減弱させ、パーキンソン病の症状を悪化させることがある。

8 特定集団への使用

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリー C

妊婦を対象とした本剤の適切かつ十分に管理された試験はない。動物では、サフィナミドを妊娠中に臨床的に意味のある用量で投与したときに、催奇形性を含む発生毒性が観察された。サフィナミドを妊娠中にレボドパ／カルビドパと併用したときに、臨床用量より低い用量のサフィナミドで発生毒性が観察された。妊娠中は、胎児に対する潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合に限り、本剤を使用すること。

ラットを用いた胎児発生試験では、器官形成期にサフィナミド（0、50、100 又は 150 mg/kg/日）を経口投与すると、すべての用量で用量に比例して胎児異常（主に泌尿生殖器奇形）が増加した。検討した最も低い用量は、体表面積あたり 100 mg (mg/m²) のヒト最大推奨用量（MRHD）の約 5 倍である。ラットを用いたサフィナミドとレボドパ（LD）／カルビドパ（CD）併用の胎児発生試験（80/20 mg/kg/日の LD/CD と 0、25、50 又は 100 mg/kg/日のサフィナミドの併用又は 100 mg/kg/日のサフィナミド単独）では、胎児の内臓奇形及び骨格奇形の発現頻度が増加し、サフィナミドと CD/LD の併用及びサフィナミド単独のすべての用量で変異が観察された。検討した最も低い用量のサフィナミド（25 mg/kg/日）は mg/m² 単位での MRHD の約 2 倍である。

ウサギを用いた胎児発生試験では、検討したサフィナミドの最も高い経口用量（100 mg/kg/日）でも発生毒性は観察されなかった。ところが、サフィナミドと LD/CD（80/20 mg/kg/日の LD/CD）を併用する試験においてサフィナミド（4、12 又は 40 mg/kg/日）を臓器形成期に投与すると、LD/CD 単独に比べ、胎児死亡並びに心臓奇形及び骨格奇形の発現頻度が増加した。サフィナミドの無効量は確立されなかったが、検討した最も低い有効量（4 mg/kg/日）は mg/m² 単位での MRHD 未満である。

ラットを用いた出生前及び出生後発育試験では、妊娠及び授乳中にサフィナミド（0、4、12.5 又は 37.5 mg/kg/日）を経口投与すると、中用量及び高用量では出生児の皮膚変色（肝胆道毒性によるものと推定される）が、検討した最も高い用量では出生児の体重減少及び出生後死亡増加が観察された。無効量（4 mg/kg/日）は mg/m² 単位での MRHD 未満である。

8.3 授乳婦への投与

授乳期間中に乳汁を介してサフィナミドに間接的に曝露した仔ラットに肝胆道毒性に起因する高ビリルビン血症によるものと推定される皮膚変色が観察された。本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤はヒトの乳汁中へ移行するため、またサフィナミドでは本剤の投与により授乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体に対する本剤の重要性を考慮に入れて、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかを判断すること。

8.4 小児への投与

本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。若齢動物を用いた毒性試験は実施していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験において本剤に曝露した被験者 1516 例のうち、38%が 65 歳以上で、4%が 75 歳以上であった。これら的高齢患者とこれより若齢の患者の間に安全性及び有効性に関する全体的な差異は認められず、他に報告された臨床経験では、高齢患者と若齢患者間で反応に差は認められなかったが、一部の高齢患者では感受性が高くなっていることは否定できない。

8.6 肝機能障害患者への投与

本剤の血漿中濃度は肝機能障害患者で増加する〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B：7～9）への本剤の最大推奨用量は 1 日 1 回 50 mg である〔用法・用量 (2.2) 参照〕。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C：10～15）では本剤の検討は行われていないため、これらの患者には禁忌である。肝機能障害が中等度から重度に進行した場合は、本剤の投与を中止すること。

10 過量投与

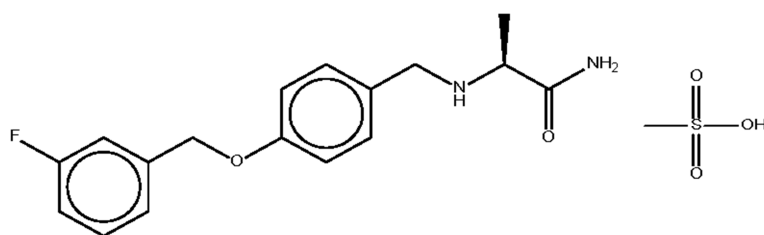
本剤の過量投与の経験はヒトではない。

本剤に対する既知の解毒剤や本剤の過量投与に対する具体的な治療法は存在しない。重大な過量投与が起きた場合は、本剤の投与を中止し、臨床的必要性に応じて支持的療法を行うこと。本剤過量投与の場合、チラミンの摂取を制限して、数週間観察すること。

最新の治療ガイドラインについては、中毒事故管理センターに電話すること（1-800-222-1222）。

11 組成・性状

XADAGO 錠はメシル酸塩として MAO-B 阻害薬であるサフィナミドを含有する。サフィナミドメシル酸塩は(S)-2- [4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl]methyl]aminopropanamide methanesulfonate (1:1)であり、その化学構造式を下記する。



サフィナミドメシル酸塩の分子式は $C_{17}H_{19}FN_2O_2 \cdot CH_4O_3S$ であり、その分子量は 398.45 である。

サフィナミドメシル酸塩は、白色から灰白色の結晶粉末である。サフィナミドメシル酸塩は、水、メタノール及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。サフィナミドメシル酸塩は、エタノールにやや溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。pH1.2～7.5の緩衝液では、サフィナミドメシル酸塩はpH1.2～4.5でよく溶けるが、pH6.8～7.5でやや溶けにくい（0.4 mg/mL 未満）。

本剤は経口投与用の 50 mg 及び 100 mg のフィルムコート錠がある。各錠剤に、65.88 mg 又は 131.76 mg のサフィナミドメシル酸塩を含有し、これらはそれぞれ 50 mg 又は 100 mg のサフィナミド遊離塩基に相当する。次の添加物も含有する：コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒプロメロース、赤色酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール 6000、ケイ酸アルミニウムカリウム及び二酸化チタン。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤がパーキンソン病に効果を発揮する正確な機序は不明である。本剤はモノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) の阻害薬である。ドパミンの異化作用を遮断することにより MAO-B 活性を阻害すると、ドパミンレベルが増加し、その結果、脳内のドパミン活性が増加すると考えられている。

12.2 薬力学

本剤は、MAO-A に対するよりも 1000 倍を超える選択性で、モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) を阻害する。臨床試験では、MAO-B の完全な阻害 (>90%) は 20 mg を超える用量で認められた。

チラミン負荷試験

経口チラミン負荷試験において本剤は明瞭ながら比較的小さなチラミン感受性増加を引き起こし、血圧を上昇させた。これらの結果から、50 mg 及び 100 mg の用量の本剤は MAO-B を阻害する際に比較的选择的であり、チラミン摂取の制限を行わずに使用することが可能である。MAO-B を阻害する際の本剤の相対的な選択性は最大推奨 1 日量 (100 mg) を超えると低下する [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び薬物相互作用 (7.6) 参照]。

心臓電気生理学

240 例の健康被験者を対象に、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検、反復投与、並行群間試験において QTc 間隔に及ぼす本剤の影響を評価した。350 mg の用量でも（最大推奨用量の 3.5 倍）、本剤は QTc 間隔を延長させなかった。

12.3 薬物動態

サフィナミドの薬物動態は 50 mg から 300 mg（最大推奨用量の 3 倍）まで線形である。定常状態には 5～6 日以内で達する。

吸収

絶食条件下に単回及び反復経口投与したときのサフィナミドの T_{max} は 2～3 時間である。サフィナミドの絶対的バイオアベイラビリティは経口投与後で 95% であり、初回通過効果は無視できる。絶食条件下に比べ食後では T_{max} の僅かな延長が観察されたが、サフィナミドの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に及ぼす影響は認められなかった [用法・用量 (2.1) 参照]。

分布

分布容積 (V_{ss}) は約 165 L であり、広範な血管外分布を示している。サフィナミドの蛋白結合は極めて高いわけではない（非結合画分は 11～12% である）。

代謝及び排泄

ヒトの場合、サフィナミドはほぼすべてが 3 つの主要代謝経路から代謝（薬剤の 5% ほどが未変化体で、主に尿から排泄される）を介して排泄される。1 つ目の経路は、アミド部分の加水分解酸化による一次代謝物「safinamide acid」（NW-1153）の生成である。2 つ目の経路は、エーテル結合の酸化分解による「O-debenzylated safinamide」（NW-1199）形成である。3 つ目の経路は、サフィナミド又は一次代謝物 safinamide acid（NW-1153）のアミノ結合の酸化分解によって「N-脱アルキル化酸」（NW-1689）が形成される。「N-脱アルキル化酸」（NW-1689）はさらにグルクロン酸抱合を受け、アシルグルクロニドが生成される。NW-1689 はヒト血漿中の主要循環代謝物であり、その曝露量は親化合物のそれを超える（親化合物の 161%）。NW-1689 AG 及び NW-1153 はそれぞれ親化合物の曝露量の約 18% 及び 11% を占める。代謝物の中に薬理活性を有する代謝物はない。

サフィナミドは主に、ミクロソーム外の酵素（細胞質アミダーゼ/MAO-A）により代謝され、CYP3A4 及び他の CYP 分子種はその生体内変換全体において軽微な役割を果たしているだけである。

サフィナミドの総クリアランスは 4.6 L/h であると決定された。終末相半減期は 20～26 時間である。主要排泄経路は腎排泄である（投与したサフィナミドの 76% が尿中から、主に不活性代謝物として回収された）。

特定集団

年齢：高齢集団：高齢者（75 歳を超える）における本剤使用に関する臨床データは限られている。これらのデータからは、サフィナミドの薬物動態は年齢による影響を受けないことが示唆されている [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

人種：サフィナミドの薬物動態は人種による影響を受けない。

性別：サフィナミドの薬物動態は性別による影響を受けない。

肝機能障害：軽度及び中等度の肝機能障害被験者を対象に本剤の動態を評価し、肝機能正常被験者と比較した。軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）被験者においてサフィナミド曝露量の僅かな増加（AUC の約 30% の増加）が観察された。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者では、サフィナミド曝露量が約 80%（CI：154～215%）増加した [用法・用量 (2.2) 及び特別な集団への投与 (8.6) 参照]。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者を対象としては本剤の検討は行っていない [禁忌 (4) 参照]。

腎機能障害：中等度の腎機能障害、重度の腎機能障害又は腎機能正常の被験者を対象とした非盲検、並行群間、単回経口投与試験においてサフィナミドの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。サフィナミドの薬物動態は腎機能障害の影響を受けなかった。

薬物相互作用試験

in vitro 試験：in vitro 代謝試験から、投与量と関連する濃度でのサフィナミド及びその主要代謝物によるシトクロム P450（CYP）酵素の意味のある阻害又は誘導はないことが示されている。臨床的に意味のある濃度でのサフィナミド又はその主要代謝物は MAO-A、レボドパ脱炭酸酵素又はアルデヒド脱水素酵素の阻害薬ではない。

サフィナミドは P-gp の基質ではない。サフィナミド及びその代謝物は P-gp や他のトランスポーター (OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、OAT1/3/4) を阻害しなかった。サフィナミド及び NW-1689 は 100 mg の用量で BCRP を阻害することがある。

in vivo 試験：ケトコナゾール、レボドパ (LD) 並びに CYP1A2 及び CYP3A4 基質 (それぞれカフェイン及びミダゾラム) を用いて実施した薬物-薬物相互作用試験では、本剤の薬物動態プロファイル又は併用投与したレボドパ又は CYP1A2 及び CYP3A4 基質の薬物動態プロファイルに及ぼす臨床的に重要な影響は示されなかった。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

マウス及びラットを用いたがん原性試験では、サフィナミドをそれぞれ 0、50、100 及び 200 mg/kg/日並びに 0、25、50 及び 100 mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与した。いずれの動物でも検討した最も高い用量は、体表面積 (mg/m²) あたりのヒト最大推奨用量 (MRHD) 100 mg/日の約 10 倍であった。いずれの動物種にも腫瘍源性を示すエビデンスは観察されなかった。

変異原性

サフィナミドは *in vitro* (Ames、マウスリンパ腫) 及び *in vivo* (マウス小核) 試験において遺伝毒性陰性であった。

受胎能障害

ラットを用いた受胎能試験において雄及び雌にサフィナミド (0、50、100、150 mg/kg/日) を交尾前及び交尾期中に経口投与し、雌には妊娠早期中まで投与を継続したところ、雄 (精子異常) 及び雌 (黄体減少、着床前損失増加) いずれにも生殖機能に及ぼす有害な影響が観察された。生殖器毒性の無効量 (50 mg/kg/日) は、mg/m² 単位での MRHD の約 5 倍であった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理所見

ラットにおける網膜病理所見

100 mg/kg/日のヒト最大推奨用量でのヒトの血漿曝露量より低い血漿曝露量でアルビノラット及び有色ラットの網膜に視細胞の変性及び損失が観察された。これらの所見は用量及び時間に依存し、1 年間のサフィナミド経口投与後、最小限の損失から重度の外側有核細胞層損失まで進行した。2 年間試験では、検討したすべての用量 (0、25、50 及び 100 mg/kg/日) で、完全な網膜萎縮及び瘢痕並びに水晶体混濁 (白内障) が観察された。

ラットにサフィナミドを単独又はプラミペキソールと併用で経口投与する試験では、プラミペキソールは、網膜の変化を引き起こさなかった用量 (25 mg/kg/日) で、有色ラット及びアルビノラットいずれでも、サフィナミド単独 (50 mg/kg/日) に起因する網膜病理所見を悪化させた。

調査研究では網膜毒性の根本的な機序を明らかにすることはできず、ヒトでの関連性は不明である。

14 臨床試験

14.1 一定用量のレボドパで治療中の off 時間を有するパーキンソン病患者に対する補助治療

カルビドパ／レボドパ及び他の PD 治療薬（例：ドパミンアゴニスト、カテコール-O-メチル基転移酵素 [COMT] 阻害薬、抗コリン薬及び／又はアマンタジン）による治療中に「off」時間が認められる PD 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、多国間、24 週間投与試験 2 試験（試験 1 及び試験 2）を実施した。いずれの試験でも、有効性の主要評価項目は、各規定した Visit の少なくとも直近 3 日間の患者日誌（18 時間を 1 日）に基づいて、1 日あたりの troublesome ジスキネジアを伴わない総「on」時間（すなわちジスキネジアを伴わない「on」時間+troublesome ではないジスキネジアを伴う「on」時間）のベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、日誌上の「off」時間及び Uniform Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III（運動機能評価）の減少とした。

試験 1 では、患者（n=645）を本剤 50 mg/日（n=217）、本剤 100 mg/日（n=216）又はプラセボ（n=212）に同じ割合で無作為に割り付け、「on」時間のベースライン後の評価は少なくとも 1 回以上行われた。

レボドパ／脱炭酸酵素阻害薬に加え、他のクラスの PD 治療薬を一定用量で服用していた患者の割合は、ドパミンアゴニストで 61%、COMT 阻害薬で 24%、抗コリン薬で 37%、アマンタジンで 14%であった。MAO 阻害薬の使用は禁止した。レボドパの平均 1 日投与量は 630 mg であった。パーキンソン病の平均罹病期間は約 8 年であった。

試験 1 では、「on」時間はプラセボに比べ本剤 50 mg/日及び 100 mg/日で有意に延長した（表 2）。troublesome ジスキネジアを伴わない「on」時間の延長は、「off」時間の有意な短縮及び「on」時間中に評価された Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS III) スコアの減少に伴って認められた（表 3）。「on」時間の改善は、troublesome ジスキネジアの増加なしに得られた。

表 2：試験 1 における平均 1 日総「on」時間[†]の変化量

	N	ベースライン（時間） （平均 ± SD）	ベースラインからエンドポイント までの変化（プラセボと比較した LSD*） （95% CI） ** p 値
プラセボ	212	9.3 ± 2.2	--
本剤 50 mg 1 日 1 回	217	9.4 ± 2.2	0.50(0.03, 0.96) p=0.0356
本剤 100 mg 1 日 1 回	216	9.6 ± 2.5	0.53(0.07, 1.00) p=0.0238

† 「on」時間 = ジスキネジアを伴わない「on」時間+ troublesome ではないジスキネジアを伴う「on」時間

*LSD：最小二乗差；正の値は改善を表す

**95% CI：95%信頼区間

表 3：試験 1 における有効性の副次評価項目

	N	ベースライン（時間） （平均 ± SD）	ベースラインからエンドポイントまでの 変化（プラセボと比較した LSD*） （95% CI） **p 値
平均 1 日「off」時間の変化			
プラセボ	212	5.3 ± 2.1	--
本剤 50 mg 1 日 1 回	217	5.2 ± 2.0	-0.55 (-0.93, -0.17) p=0.0049
本剤 100 mg 1 日 1 回	216	5.2 ± 2.2	-0.57 (-0.95, -0.19) p=0.0037
UPDRS Part III（運動サブスケール）の変化			
プラセボ	212	28.6 ± 12.0	--
本剤 50 mg 1 日 1 回	217	27.3 ± 12.8	-1.75 (-3.24, -0.36) p=0.0212
本剤 100 mg 1 日 1 回	216	28.4 ± 13.5	-2.48 (-3.97, -1.00) p=0.0011

*LSD：最小二乗差；負の値は改善を表す

**95% CI：95%信頼区間

「on」時間に及ぼす本剤 100 mg の影響は本剤 50 mg の影響より数値的にごくわずかに高かった。また、1 日総「on」時間の改善の経時的変化は両用量間ではほぼ同じであった（図 1）。1 日総「on」時間の経時的変化において、ベースライン後のすべての評価時点で、本剤 50 mg 及び 100 mg ではプラセボに比べいずれも大きな改善を示した（図 1）。

図 1：試験 1 における 1 日総「on」時間のベースラインからの平均変化量（週別及び治療別）

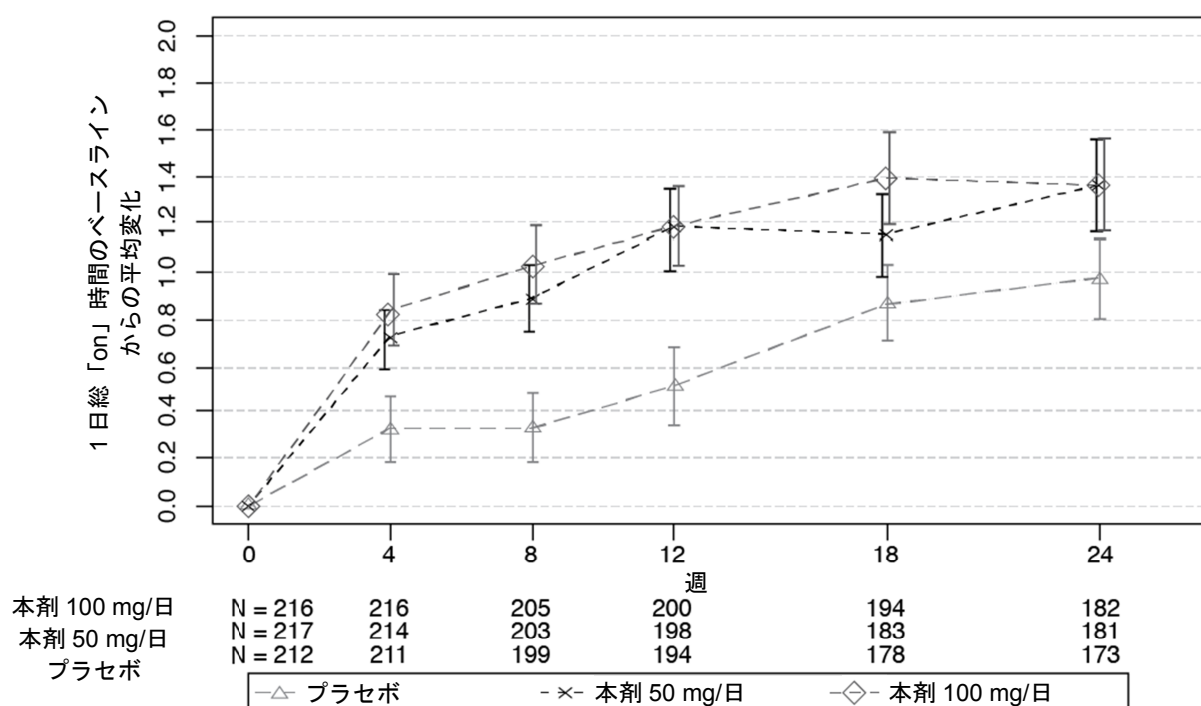
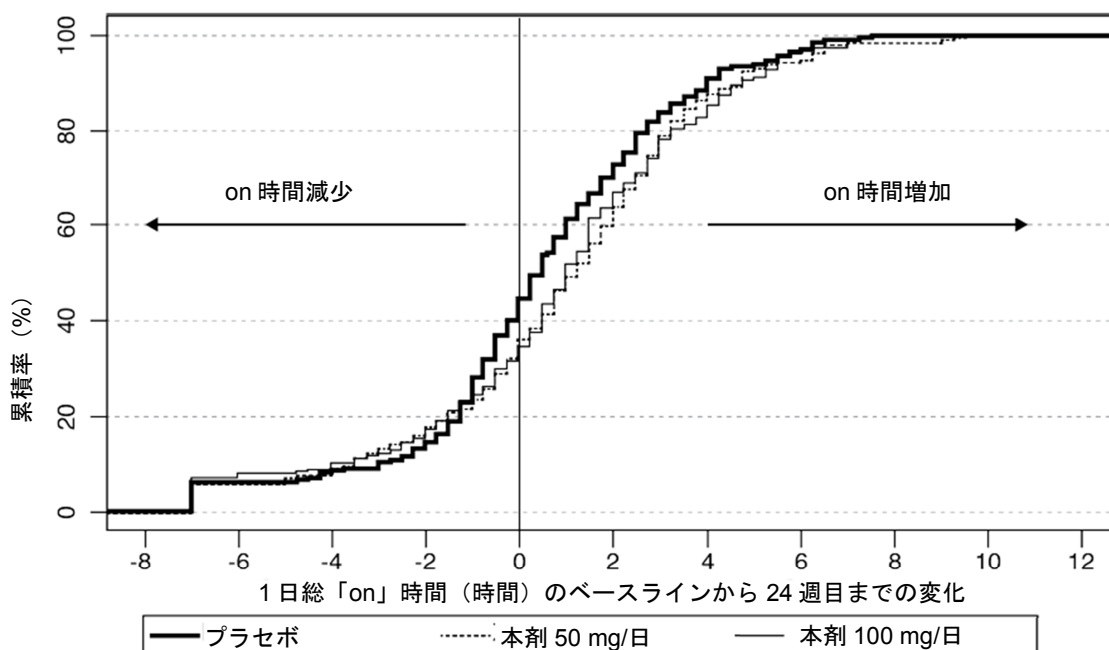


図 2 は、試験 1 における 1 日総「on」時間のベースラインから 24 週目までの変化に関する経験累積分布関数（CDF）を示している。「on」時間が変化した患者の累積率は本剤 50 mg 群

と本剤 100 mg 群でほぼ同じであった。「on」時間が延長した患者の累積率はプラセボ群より本剤 50 mg 群及び本剤 100 mg 群で高かった。

図 2：試験 1 における 1 日総「on」時間のベースラインから 24 週目までの変化に関する経験累積分布関数（CDF）



副作用、効果不足、服薬不遵守又は同意撤回のために試験を中止した患者については、治療不成功例として取り扱ったが、そのベースラインからの変化は患者全体の中で最も小さいと推定された。治療不成功率は、プラセボ群、本剤 50 mg/日群及び本剤 100 mg/日群でそれぞれ 6.1%、5.6%及び 6.9%であった。

試験 2 では、患者 (n=549) を本剤 100 mg 1 日 1 回 (n=274) 又はプラセボ (n=275) を最大 24 週間投与する群に無作為に割り付けた。レボドパ／脱炭酸酵素阻害薬に加え、他のクラスの PD 治療薬を一定用量で服用していた患者の割合は、ドパミンアゴニストで 74%、COMT 阻害薬で 18%、抗コリン薬で 17%、アマンタジンで 30%であった。MAO 阻害薬の使用は禁止した。レボドパの平均 1 日投与量は、777 mg であった。パーキンソン病の平均罹病期間は約 9 年であった。

試験 2 における「on」時間の延長はプラセボより本剤で有意に優れていた (表 4)。
troublesome ジスキネジアを伴わない「on」時間の延長は、同程度の「off」時間の短縮及び UPDRS III スコアの減少 (「on」時間中に評価した) に伴って認められた。効果の経時的変化は、前述の試験 1 の図に示された経時的変化とほぼ同じであった。試験 1 と同様、troublesome ジスキネジアを伴わない「on」時間の延長は、「off」時間の有意な短縮及び Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS III) スコアの減少 (「on」時間中に評価した) に伴って認められた (表 5)。

表 4：試験 2 における 1 日総「on」時間の平均変化量

	N	ベースライン（時間）（平均 ± SD）	ベースラインからエンドポイントまでの変化（プラセボと比較した LSD*）（95% CI）**	p 値
プラセボ	273	9.1 ± 2.5	--	--
本剤 100 mg 1 日 1 回	270	9.3 ± 2.4	0.99 (0.58, 1.39)	< 0.001

† 「on」時間 = ジスキネジアを伴わない「on」時間 + troublesome ではないジスキネジアを伴う「on」時間

*LSD：最小二乗差；正の値は改善を表す

**95% CI：95%信頼区間

表 5：試験 2 における有効性の副次評価項目

	N	ベースライン（時間）（平均 ± SD）	ベースラインからエンドポイントまでの変化（プラセボと比較した LSD*）（95% CI）**p 値
1 日の「off」時間の平均変化			
プラセボ	273	5.36 ± 2.00	--
本剤 100 mg 1 日 1 回	270	5.35 ± 1.98	-1.06 (-1.43, -0.69) <0.001
UPDRS Part III（運動サブスケール）の変化			
プラセボ	273	23.03 ± 12.75	--
本剤 100 mg 1 日 1 回	270	22.33 ± 11.79	-1.70 (-2.89, -0.50) 0.005

*LSD：最小二乗差；負の値は改善を表す

**95% CI：95%信頼区間

1 日の総「on」時間の改善の経時的変化は、ベースライン後のすべての評価時点で、プラセボに比べ、本剤 100 mg で数値的に大きな改善を示した（図 3）。

図 3：試験 2 における 1 日の総「on」時間のベースラインからの平均変化量（週別及び治療別）

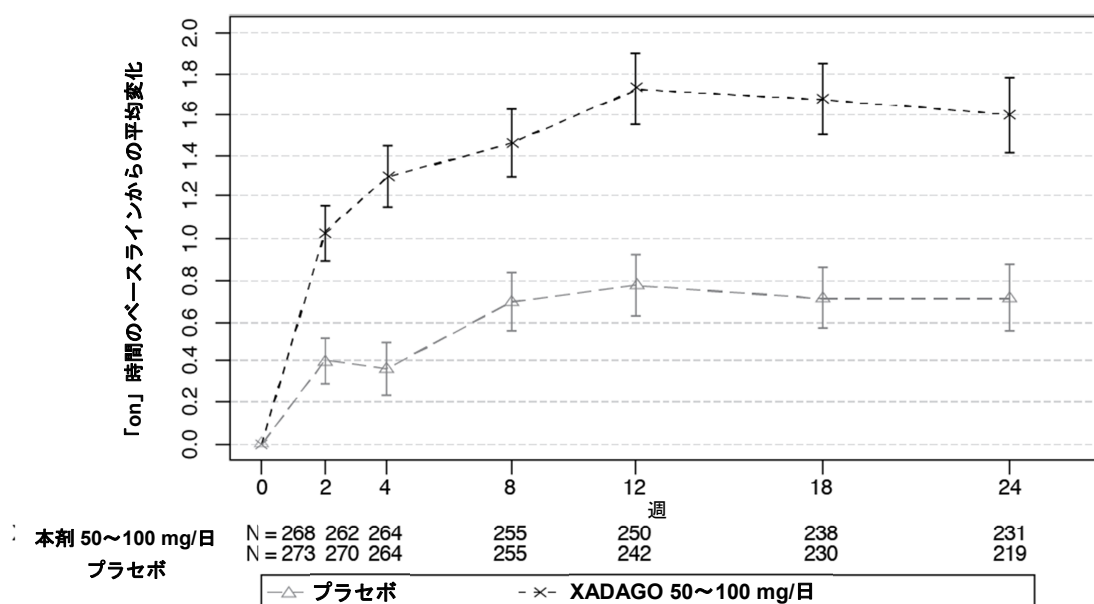
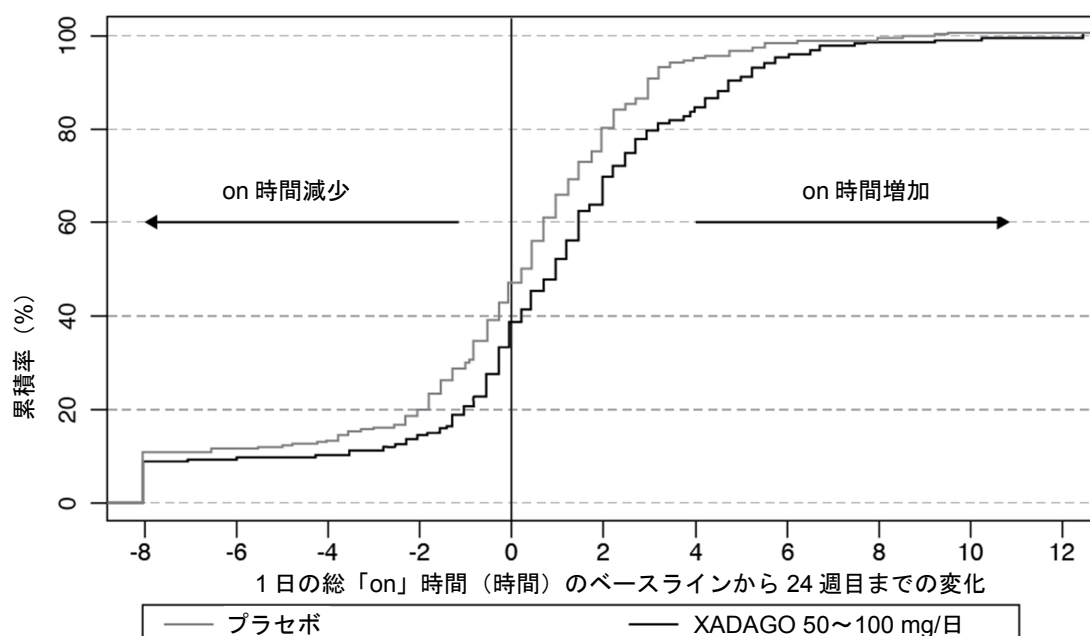


図 4 は、試験 2 における 1 日の総「on」時間のベースラインから 24 週目までの変化に関する

経験累積分布関数（CDF）を示している。「on」時間が増加した患者の累積率はプラセボ群より本剤 50 mg 群及び 100 mg 群で高かった。

図 4：試験 2 における 1 日の総「on」時間のベースラインから 24 週目までの変化に関する経験累積分布関数（CDF）



16 供給形態・保存及び取り扱い方法

16.1 供給形態

50 mg（橙～銅色、金属光沢があり、円形、両凹のフィルムコート錠で、錠剤の片面に「50」と型押しされている。直径は 7 mm）

30 錠入りボトルNDC 27505-110-30

90 錠入りボトルNDC 27505-110-90

100 mg（橙～銅色、金属光沢があり、円形、両凹のフィルムコート錠で、錠剤の片面に「100」と型押しされている。直径は 9 mm）

30 錠入りボトルNDC 27505-111-30

90 錠入りボトルNDC 27505-111-90

16.2 貯法及び取り扱い方法

25°C（77°F）で保存すること；15°C～30°C（59°F～86°F）の範囲での逸脱は許容される〔USP controlled room temperature 参照〕。

17 患者カウンセリング情報

FDA により承認された患者向け医薬品ガイド（患者向け情報）を読むよう患者に指示すること。

高血圧

推奨用量での本剤による治療は血圧上昇又は高血圧発症と関連する場合があることを患者に説明すること。本剤服用中に血圧が上昇した場合は担当医師に連絡するよう患者に伝えること。

推奨 1 日量より高い用量で本剤を使用したときの危険性を患者に説明し、チラミンと関連する昇圧反応について簡潔に説明すること。

血圧が大きく上昇する可能性があるため、推奨用量で本剤を服用中は大量のチラミンを含む特定の食品（例：熟成チーズ）の摂取を避けるよう患者に指示すること。チラミンを豊富に含む食品を摂取した直後に気分が悪くなった場合は、担当医師に連絡するよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

セロトニン症候群

本剤との相互作用の可能性があるため、処方箋薬又は OTC 薬、特に抗うつ薬及び市販の風邪薬を服用しているか又は服用する予定がある場合は担当医師に情報提供するよう患者に伝えること。患者は本剤と併用でメペリジン又は特定の鎮痛薬を服用してはならないため、抗うつ薬、鎮痛薬及び処方箋薬又は非処方箋薬のうつ血除去薬を含む薬剤を新たに服用する場合は服用前に担当医師に連絡すること〔禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

日常生活動作中における居眠り及び傾眠

傾眠及び特に日常生活動作中における居眠りなど、本剤及びドパミン作動薬に伴う鎮静作用の可能性について患者に説明すること。傾眠は深刻な結果をもたらす可能性がある頻度の高い副作用となりうるため、本剤の服用を十分に経験するまでは、自動車の運転や他の危険の可能性のある活動を行わないよう患者に指示すること。

傾眠の増加及び日常生活動作中における居眠り（例：テレビを見ているとき、車に同乗中など）の新規エピソードが治療中の時期を問わず発現した場合は、担当医師と連絡が取れるまで、自動車の運転や危険の可能性のある活動を行わないよう患者に指示すること。これまでに本剤使用前に何の前触れもなく傾眠及び／又は居眠りが発現したことがある患者には、治療中に自動車の運転、機械の操作、高所での作業を行わないよう指示すること。

患者が本剤と併用して他の鎮静薬、アルコール又は他の中枢神経系抗うつ薬（例：ベンゾジアゼピン、抗精神病薬、抗うつ薬）を服用している場合、相加効果の可能性があるので、傾眠増加の可能性について患者に指示すること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

ジスキネジア

レボドパに加えて本剤を服用している患者には、ジスキネジアを引き起こしたり悪化させたりする可能性があることを患者に説明すること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

幻覚／精神病的行動

本剤服用中に幻覚又は他の精神病的行動の症状が現れる可能性があることを患者に説明すること。重大な精神病性障害がある場合、精神病が悪化するリスクがあるため通常、本剤を使用してはならないことを患者に指示すること。

重大な精神病性障害を有する患者には、精神病の多くの治療薬が本剤の効果を減弱させることがあることも説明すること〔警告及び使用上の注意（5.5）及び薬物相互作用（7.8）参照〕。

衝動制御障害／強迫性行動

本剤服用中に、強いギャンブル衝動、性的衝動亢進、他の強い衝動が起きることや、このような衝動をコントロールできなくなる可能性があることを患者に指示すること。これらのイベントの原因が薬剤にあったかどうかは証明されていないが、このような衝動は複数の症例において用量減量時又は投与中止時に消失することが報告されている。処方者は、本剤服用中のギャンブル衝動、性的衝動又は他の衝動の新規発現又は亢進について患者に確認すること。本剤服用中にこのような衝動が起きた場合は担当医師に連絡するよう患者に指示すること〔警告及び使用上の注意 (5.6) 参照〕。

離脱性の異常高熱及び錯乱

本剤を中止したい場合は担当医師に連絡し、本剤を突然中止するのではなく漸減するための指示を仰ぐよう患者に説明すること〔警告及び使用上の注意 (5.7) 参照〕。

服用忘れ

本剤は処方通りに服用するよう患者に指示すること。服用を忘れた場合は、翌日通常通りの時間に次の分を服用するよう患者に指示すること。

併用薬

相互作用の可能性があるため、処方箋薬又は OTC 薬を服用しているか又は服用する計画がある場合は担当医師に情報提供するよう患者に指示すること〔禁忌 (4) 及び薬物相互作用 (7.3、7.4 及び 7.5) 参照〕。



供給者：

US WorldMeds, LLC
4441 Springdale Road
Louisville, KY 40241

Newron Pharmaceuticals SpA から実施権の許諾を受けている。

US WorldMeds, LLC は、米国における XADAGO の実施許諾者であり、かつ供給者でもある。

©2017.Zambon SpA. XADAGO は Zambon SpA の登録商標である。

461553

Xadago 50 mg film-coated tablets
Xadago 100 mg film-coated tablets

Government	Percentage
Current government	85%
Previous government	15%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Relationship Duration	Percentage of Respondents
Less than 1 year	10%
1 to 2 years	45%
3 to 4 years	75%
5 to 6 years	20%
7 or more years	95%

CCDS [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

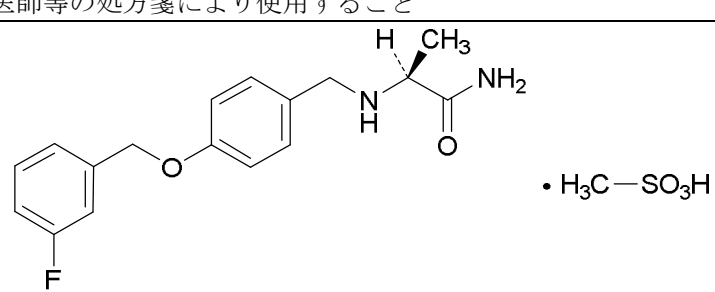
[REDACTED]

[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、ドパミン附随薬であるセレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、エンタカポン、ゾニサミド及びイストラデフィリンの効能・効果、用法・用量、使用上の注意等をサフィナミドメシル酸塩含め表 1.7-1～表 1.7-6に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 1

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩
販売名	エクフィナ錠 50 mg
会社名	製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社 販売元：エーザイ株式会社
承認年月日	—
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
構造式	 • H₃C—SO₃H
剤型・含量	1 錠中にサフィナミドとして 50 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠
効能又は効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善
効能又は効果 に関連する注意	レボドパ含有製剤の投与量又は投与回数の調節を行っても wearing off 現象が認められる患者に対して使用すること。
用法及び用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。
用法及び用量 に関連する注意	7.1 レボドパ含有製剤との併用によりレボドパ由来の副作用（ジスキネジア等）があらわれることがある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、このような副作用が認められた場合は、本剤あるいはレボドパ含有製剤の用量を調節すること。 7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者には 1 日 50 mg を超えて投与しないこと。[9.3.2、16.6.2 参照]
警告	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	2.1 他の MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照] 2.2 ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照] 2.3 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩
	はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）、中枢神経刺激剤（メチルフェニデート塩酸塩、リスデキサンプエタミンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照] 2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照] 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
重要な基本的注意	8.1 本剤投与により日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 [11.1.2 参照] 8.2 病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。 [11.1.3 参照] 8.3 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがある。 [11.2 参照]
特定の背景を有する患者に関する注意	9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 網膜に関連する疾患又はその既往のある患者 網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者（遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など）、及び白子症の患者については、視力・視野に関する症状の変化を定期的に観察すること。当該患者は臨床試験では除外されている。 動物実験では、反復経口投与毒性試験（ラット）及びがん原性試験（マウス及びラット）において、用量及び期間に依存した網膜変性が認められ、光曝露による増強がラットで確認された。この変化はサルでは認められなかった。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている。 [2.4 参照] 9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B） 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 [7.2、16.6.2 参照] 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット）では、生殖発生毒性試験において雌ラットに黄体数及び着床数の軽度の減少が認められた。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 [2.6 参照] 動物実験では、妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胎児に異所性精巣及び泌尿器系の変化（尿管拡張、腎盂拡張）、並びに骨格異常が認められた。また、レボドパ／カルビドパとの併用により、骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮／湾曲／肥厚）の発現率が増加した。ウサギにおいては、レボドパ／カルビドパとの併用により、レボドパ／カルビドパの単独投与で認められた心血管系奇形（心室中隔欠損、心臓直結の1血管の拡張）の発現率が増加したことに加え、胚・胎児死亡率の増加が認められた。母動物（ラット）に出生前及び出生後に投与した試験では、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化（皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙色化）が認められた。 9.6 授乳婦 本剤投与中は授乳を避けさせること。

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩		
	動物実験（ラット）では、授乳中の母動物にサフィナミドを投与した結果、哺乳児の肝細胞に空胞及びグリコーゲンの減少が認められた。また、哺乳児の血漿中にサフィナミドが検出され、乳汁中への移行が示唆された。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。		
相互作用	10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト [2.1 参照]	高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	本剤は MAO-B 阻害作用を有することから、相加作用のおそれがある。
	ペチジン塩酸塩含有製剤 ペチロルフアン トラマドール塩酸塩含有製剤 トラマール タペンタドール塩酸塩 タペンタ [2.2 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩含有製剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサン イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンブリット [2.3 参照]	他の MAO-B 阻害剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。 本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。
	四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイン酸塩		

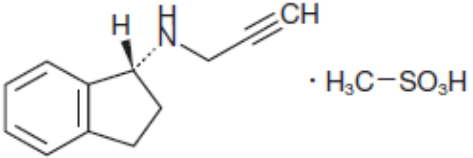
一般的名称	サフィナミドメシル酸塩		
	テシプール [2.3 参照] 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも 7 日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシプラン塩酸塩は 2～3 日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも 5 日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも 7 日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	
	ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン リフレックス [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まり、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
	中枢神経刺激剤 メチルフェニデート塩酸塩 リタリン リスデキサメフェタミンメシル酸塩 ビバンセ	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩		
	[2.3 参照]		
	10.2 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
	レセルピン誘導体 レセルピン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	脳内ドパミンを減少させる。
	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。
	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	セロトニン症候群が発現するおそれがある。	脳内セロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、脳内セロトニン濃度が更に上昇するおそれがある。
	リネゾリド	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	非選択的、可逆的MAO阻害作用を有するリネゾリドとの併用により、相加作用のおそれがある。
	交感神経刺激剤 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。
副作用	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 幻覚等の精神症状 幻視（3.2%）、幻覚（1.1%）等があらわれることがある。 11.1.2 傾眠（1.9%）、突発的睡眠（0.4%） 日中の傾眠や前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。〔8.1 参照〕 11.1.3 衝動制御障害（0.2%） 病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがある。〔8.2 参照〕 11.1.4 セロトニン症候群（頻度不明） 不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクローヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群の症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。		

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩				
	11.1.5 悪性症候群（頻度不明） 急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK 上昇等があらわれるおそれがある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。				
	11.2 その他の副作用				
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
	感染症			歯肉炎、上咽頭炎	肺炎
	血液			貧血	
	代謝			食欲減退	
	精神神経系	ジスキネジア (12.4%)	不眠症、頭痛、浮動性めまい	せん妄、レム睡眠異常、側反弓、パーキンソン病、下肢静止不能症候群	激越、不安、錯乱状態、うつ病、落ち着きのなさ、無動、平衡障害、運動過多、振戦
	感覚器			回転性めまい	白内障、複視、霧視、視力低下、視力障害
	循環器			低血圧	高血圧、起立性低血圧
	呼吸器				呼吸困難
	消化器		悪心、便秘	消化不良、胃炎、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気
	皮膚				紅斑、多汗症、光線過敏性反応
	筋骨格系			背部痛、姿勢異常、変形性脊椎症	関節痛、筋固縮、筋痙縮
	全身症状		転倒	歩行障害、末梢性浮腫、口渇	無力症、状態悪化、疲労、倦怠感
	臨床検査		ALT 増加	AST 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、血中カリウム増加、尿中ブドウ糖陽性、血圧低下、体重減少	血圧上昇
過量投与	—				
適用上の注意	14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				
その他の注意	—				
薬物動態	16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 腎機能障害患者				

一般的名称	サフィナミドメシル酸塩
	中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）及び重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分で血液透析を必要としない）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した時、血漿中薬物動態パラメータは腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）と同程度であった（外国人データ）。 16.6.2 肝機能障害患者 軽度及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A 及び B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 32%及び 82%増加した（外国人データ）。 [7.2、9.3.2 参照]
添付文書の作成年月	—

表 1.7-2 同種同効品一覧表 2

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩
販売名	アジレクト錠 1 mg アジレクト錠 0.5 mg
会社名	武田薬品工業株式会社
承認年月日	2018 年 3 月 23 日
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	劇薬 処方箋医薬品
構造式	化学構造式 
剤型・含量	アジレクト錠 1 mg 1 錠中にラサギリンとして 1 mg を含有する白色～ほとんど白色の素錠 アジレクト錠 0.5 mg 1 錠中にラサギリンとして 0.5 mg を含有する白色～ほとんど白色の素錠
効能・効果	パーキンソン病
効能・効果に関 連する使用上 の注意	—
用法・用量	通常、成人にはラサギリンとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法・用量に関 連する使用上 の注意	(1) 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) のある患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。 (「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照) (2) 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。 (「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照) (3) 高齢者では、副作用の発現が多く認められているため、患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。 (「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項参照)
警告	—
禁忌 (次の患者 には投与しな いこと)	(1) 他の MAO 阻害薬 (セレギリン塩酸塩) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (2) ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (3) 三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩及びロフェプラミン塩酸塩)、四環系抗うつ薬 (マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩及びセチプラミンマレイン酸塩)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (アトモキセチン塩酸塩) 又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 (ミルタザピン) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (4) 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) のある患者 (【薬物動態】の項参照)

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩							
	(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者							
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—							
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照） (2) 低体重の患者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照） (3) 高齢者（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の徴候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） (2) 日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠又は睡眠発作があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (3) 病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。（「重大な副作用」の項参照） (4) レボドパ含有製剤との併用によりジスキネジア等のレボドパ由来の副作用が増強されることがあるため、このような症状が認められた場合には、症状の程度に応じて適切な処置を行うこと。 3. 相互作用 本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 により代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO 阻害薬 セレギリン塩酸塩 エフピー</td><td>高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。</td><td>相加作用のおそれがある。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO 阻害薬 セレギリン塩酸塩 エフピー	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	相加作用のおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
MAO 阻害薬 セレギリン塩酸塩 エフピー	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	相加作用のおそれがある。						

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩			
	ペチジン塩酸塩含有製剤 ペチロルファン トラマドール塩酸塩 トラマール タベンタドール塩酸塩 タペンタ	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。	
	三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサシ イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンプリット	のMAO-B阻害薬との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。	
	四環系抗うつ薬 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイン酸塩 テシプール			

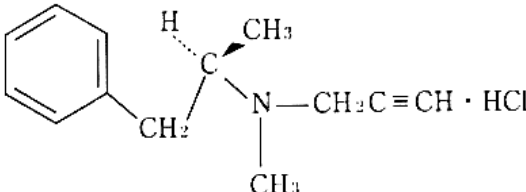
一般的名称	ラサギリンメシル酸塩			
	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 ルボックス デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル 塩酸セルトラリン ジェイゾロフト エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも14日間の間隔を置くこと。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

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩		
	(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
	交感神経刺激薬 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 ブソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有飲食物	脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりセロトニン濃度が更に高まるおそれがある。
	CYP1A2 阻害薬 シプロフロキサシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、低用量での投与も考慮すること。	シプロフロキサシンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
	CYP1A2 誘導薬 タバコ（喫煙） フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	CYP1A2 を誘導するため、本剤のクリアランスを増加させる可能性がある。
	チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等	チラミン含有量の高い飲食物を摂取した患者において、高血圧クリーゼを含む血圧上昇が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、チラミンの代謝が抑制されるおそれがある。
	4. 副作用 承認時までの国内臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5 mg 又は 1 mg を投与された 696 例中 346 例（49.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア（8.0%）、転倒（3.7%）及び鼻咽頭炎（3.2%）であった。また、レボドパ含有製剤併用の海外臨床試験において、1 日 1 回ラサギリンとして 0.5mg 又は 1 mg 投与された 544 例中 299 例（55.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア（12.3%）、悪心（6.6%）、浮動性めまい（5.1%）、頭痛（4.6%）、不眠症、起立性低血圧（各 3.7%）及び転倒（3.5%）であった。（承認時）		
	(1) 重大な副作用		
	1) 起立性低血圧（2.4%） 起立性低血圧があらわれることがある。パーキンソン病患者では運動機能障害に		

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩																								
	よる転倒のリスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 傾眠（1.4%）、突発的睡眠（0.4%） 日中に傾眠があらわれることがあり、さらに前兆のない突発的睡眠があらわれることもあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 幻覚（2.7%） 幻覚、幻視、せん妄、幻聴、錯覚、失見当識等の精神症状があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 衝動制御障害（0.1%） 病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) セロトニン症候群（自発報告につき頻度不明） セロトニン症候群があらわれることがあるため、不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクロヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群が疑われる症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。 6) 悪性症候群（自発報告につき頻度不明） 急激な減量又は中止により、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。また、本症発現時には白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることもある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注2)}</th></tr><tr><td>1) 精神神経系</td><td>ジスキネジア</td><td>頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢</td><td>うつ病、平衡障害、錯乱</td></tr><tr><td>2) 消化器</td><td></td><td>悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥</td><td>鼓腸</td></tr><tr><td>3) 筋・骨格系</td><td></td><td>関節痛、関節炎、筋骨格痛、頸部痛</td><td></td></tr><tr><td>4) 心血管系</td><td></td><td>狭心症、心筋梗塞</td><td>脳血管発作</td></tr><tr><td>5) その他</td><td></td><td>転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ</td><td>鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫</td></tr></table> 注2) 外国で報告された副作用については頻度不明とした。 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}	1) 精神神経系	ジスキネジア	頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢	うつ病、平衡障害、錯乱	2) 消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸	3) 筋・骨格系		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頸部痛		4) 心血管系		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作	5) その他		転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ	鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注2)}																						
1) 精神神経系	ジスキネジア	頭痛、めまい、ジストニア、異常な夢	うつ病、平衡障害、錯乱																						
2) 消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸																						
3) 筋・骨格系		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頸部痛																							
4) 心血管系		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作																						
5) その他		転倒、皮疹、食欲減退、結膜炎、発熱、体重減少、アレルギー、倦怠感、水疱性皮疹、白血球減少症、インフルエンザ	鼻炎、尿意切迫、手根管症候群、皮膚癌、悪性黒色腫																						

一般的名称	ラサギリンメシル酸塩
	まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の女性への投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ウサギ）において、本剤とレボドパ/カルビドパを併用投与した場合、本剤の最大臨床用量（ラサギリンとして 1 mg/日）における曝露量（AUC）の約 8 倍を超える曝露量で、着床後胚死亡率の増加が認められた。〕 (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。また、動物試験（ラット）でプロラクチン分泌の阻害が認められた。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 本剤の過量投与により MAO-B の阻害作用に加えて、MAO-A の阻害作用があらわれ、MAO-A 阻害による副作用が発現する可能性があるため、患者の状態には十分注意すること。本剤 3～100 mg の過量投与により軽躁、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の症状が報告されている。また、レボドパ含有製剤併用の患者に対する用量漸増試験において、本剤 10 mg/日投与により高血圧又は起立性低血圧等の心血管系の副作用が発現し、本剤投与中止により回復した。なお、本剤に特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。
添付文書の作成年月	2018 年 7 月改訂（第 3 版）

表 1.7-3 同種同効品一覧表 3

一般的名称	セレギリン塩酸塩
販売名	エフピーOD 錠 2.5
会社名	エフピー株式会社
承認年月日	2007 年 3 月 15 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果通知年月日：2009 年 12 月 21 日
規制区分	劇薬 覚せい剤原料 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
構造式	
剤型・含量	1 錠中にセレギリン塩酸塩を 2.5 mg 含有する白色～微黄色の素錠で淡黄色～黄色の斑点
効能・効果	パーキンソン病（レボドパ含有製剤を併用する場合：Yahr 重症度ステージ I～IV、レボドパ含有製剤を併用しない場合：Yahr 重症度ステージ I～III）
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・用量	レボドパ含有製剤を併用する場合： 通常、成人にセレギリン塩酸塩として 1 日 1 回 2.5 mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg ずつ増量し、最適投与量を定めて、維持量とする（標準維持量 1 日 7.5 mg）。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。 レボドパ含有製剤を併用しない場合： 通常、成人にセレギリン塩酸塩として 1 日 1 回 2.5 mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg ずつ増量し、1 日 10 mg とする。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) レボドパ含有製剤投与中の患者に本剤の投与を開始する場合、及び本剤投与中の患者にレボドパ含有製剤の投与を開始する場合には、レボドパ含有製剤と本剤の併用によりレボドパの副作用が増強されることがあるので、観察を十分に行い慎重に維持量を決定すること。維持量投与後、レボドパと本剤との併用効果と思われる不随意運動、幻覚、妄想等があらわれた場合には、本剤又はレボドパの減量等適切に処置を行うこと。なお、本剤又はレボドパの減量を行う際には、本剤の MAO-B 阻害作用が長期間持続して効果の減弱に時間を要することも考慮すること。（「薬物動態」の項参照） (2) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収を目的としないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）
警告	1. 本剤と三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩等）との併用はしないこと。また、本剤の投与を中止してから三環系抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。（「相互作用」の項参照）

一般的名称	セレギリン塩酸塩
	2. 本剤は用量の増加とともに MAO-B の選択的阻害効果が低下し、非選択的 MAO 阻害による危険性があり、また更なる効果が認められないため、1 日 10 mg を超える用量を投与しないこと。（「過量投与」の項参照）
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者〔高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。〕 3. 非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤（サフラジン塩酸塩）を投与中の患者〔高度の起立性低血圧の発現が報告されている。〕 4. 統合失調症又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化が報告されている。〕 5. 覚せい剤、コカイン等の中枢興奮薬の依存又はその既往歴のある患者 6. 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩等）を投与中あるいは中止後 14 日間の患者（「相互作用」の項参照） 7. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩等）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩等）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重篤な肝障害のある患者〔本剤の代謝が抑制され、毒性が大幅に増強される可能性がある。〕 (2) 重篤な腎障害のある患者〔本剤の代謝物が蓄積され、その代謝物による中枢作用が生じる可能性がある。〕 (3) 高用量のレボドパ投与を受けている患者〔副作用発現率が高い。〕 (4) 高齢者〔起立性低血圧があらわれやすい。〕（「高齢者への投与」の項参照） (5) 心・脳循環器系障害を有する患者〔英国において、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した試験において、レボドパ単独群に対してセレギリン塩酸塩投与後にレボドパ併用投与した群に心・脳循環器系障害による死亡が多かったと報告されている。〕（「重要な基本的注意（3）」の項参照） (6) 狭心症のある患者〔本剤により増悪する可能性がある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与中は、定期的に効果が持続していることを確認し、効果が消失している場合は使用を中止し、漫然と投与しないこと。 (2) めまい、注意力・集中力・反射機能等の低下が起こることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 (3) 英国において、早期・軽症パーキンソン病患者を対象に、レボドパ単独群とセレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群を比較した神経保護作用に関する長期臨床試験が実施された。その結果、レボドパ単独群の死亡率に対し、セレギリン塩酸塩投与後にレボドパを併用投与した群の死亡率が約 1.6 倍と有意に高かったとの報告がある。その後の追跡調査では約 1.3 倍高かったが有意差はなかったとの報告がなされている。また、英国の医薬品庁が依頼した 12,621 人の一般診療のデータベースを用いたコホート研究では約 1.1 倍高かつ

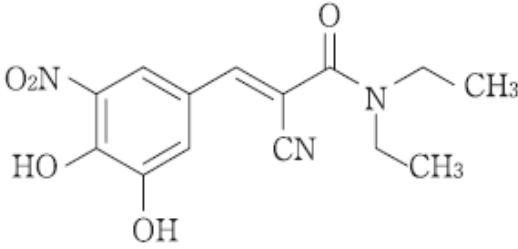
一般的名称	セレギリン塩酸塩																							
	たが、有意差はなかったとの報告がなされている。さらに、英国以外（米国、ノルウェー、スウェーデン、ドイツ、フィンランド）の5試験のメタアナリシスの結果では約1.05倍で有意差はなく、また2000年英国のコホート研究の報告では、セレギリン塩酸塩とレボドパ併用患者の死亡率は健常人と変わらず、セレギリン塩酸塩治療に関連した死亡率の増加はないと報告している。																							
	3. 相互作用																							
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）																							
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ペチジン塩酸塩 （オピスタン等） トラマドール塩酸塩 （トラマール等） タペンタドール塩酸塩 （タペンタ）</td><td>高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には2～3日間の間隔を置くこと。</td><td>機序・危険因子機序は不明である。</td></tr><tr><td>非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤 （サフラジン塩酸塩）</td><td>高度の起立性低血圧の発現が報告されている。</td><td>詳細は不明であるが、相加作用によると考えられる。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等 （トリプタノール等）</td><td>高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。</td><td>詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。</td></tr><tr><td>選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス等） パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） セルトラリン塩酸塩（ジェイゾロフト） エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ）</td><td>両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩及びベンラファキシン塩酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスシタロプラムシュウ</td><td>セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。</td></tr><tr><td>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩（トレドミン） デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサー）</td><td></td><td>脳内モノアミン総量の増加が考えられている。</td></tr><tr><td>選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩（ストラテラ）</td><td></td><td>脳内モノアミン総量の増加が考えられている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ペチジン塩酸塩 （オピスタン等） トラマドール塩酸塩 （トラマール等） タペンタドール塩酸塩 （タペンタ）	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には2～3日間の間隔を置くこと。	機序・危険因子機序は不明である。	非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤 （サフラジン塩酸塩）	高度の起立性低血圧の発現が報告されている。	詳細は不明であるが、相加作用によると考えられる。	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等 （トリプタノール等）	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス等） パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） セルトラリン塩酸塩（ジェイゾロフト） エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ）	両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩及びベンラファキシン塩酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスシタロプラムシュウ	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩（トレドミン） デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサー）		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩（ストラテラ）		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
ペチジン塩酸塩 （オピスタン等） トラマドール塩酸塩 （トラマール等） タペンタドール塩酸塩 （タペンタ）	高度の興奮、精神錯乱等の発現が報告されている。なお、本剤の投与を中止してからトラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。またトラマドール塩酸塩から本剤に切り換える場合には2～3日間の間隔を置くこと。	機序・危険因子機序は不明である。																						
非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤 （サフラジン塩酸塩）	高度の起立性低血圧の発現が報告されている。	詳細は不明であるが、相加作用によると考えられる。																						
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等 （トリプタノール等）	高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。																						
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス等） パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル） セルトラリン塩酸塩（ジェイゾロフト） エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ）	両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩及びベンラファキシン塩酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩、ミルタザピン及びエスシタロプラムシュウ	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。																						
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩（トレドミン） デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ） ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサー）		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。																						
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩（ストラテラ）		脳内モノアミン総量の増加が考えられている。																						

一般的名称	セレギリン塩酸塩		
	ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン（レメロン等）	酸塩は 14 日間、ミルナシプラン塩酸塩は 2～3 日間、デュロキセチン塩酸塩は 5 日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられている。
(2) 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 の阻害作用を有する製剤 ^{注1)} (シメチジン、キニジン硫酸塩、プロパフェノン塩酸塩、ハロペリドール、エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、エチニルエストラジオール、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等)	本剤の作用、毒性が大幅に増強される可能性がある。	本剤は肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 によって代謝されることが判明しており、これを阻害する薬剤との併用により血中濃度の上昇をもたらす。
	レセルピン誘導体（レセルピン等）	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
	フェノチアジン系薬剤 (プロクロルペラジン、クロルプロマジン、ペラジン等) ブチロフェノン系薬剤 (ブロムペリドール等) スルピリド メトクロプラミド	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミン受容体を遮断する。
	トラゾドン塩酸塩	相互作用は明らかになっていないが、トラゾドン塩酸塩の中止直後あるいは併用する場合には、本剤の投与量を徐々に増加するなど、慎重に投与を開始すること。	セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
	交感神経興奮剤（エフェドリン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品、フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品）	血圧上昇、頻脈等の発現が報告されている。	本剤の MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されると考えられる。
注 1) これらの薬剤と併用する場合にはモノアミン含有量の多い食物（チーズ、レバー、にしん、酵母、そら豆、バナナ、ビール、ワイン等）との併用には注意すること。[チトクローム P-450 2D6 及び 3A4 を阻害する薬剤と併用する場合には本剤の血中濃度が上昇し、MAO-B の選択性が消失する可			

一般的名称	セレギリン塩酸塩		
	肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇）	
	過敏症 ^{注3)}	発疹	
	泌尿器		排尿困難
	血液	白血球減少	
	皮膚		多形紅斑、紅斑
	眼		視野狭窄
	その他	浮腫、胸痛（胸部不快感）、倦怠感、ほてり・のぼせ、味覚異常、多汗、気分不良、疲労感、血清CK（CPK）上昇、筋骨格硬直、腰痛	発熱、悪寒、体重減少、味覚低下、舌の違和感、意欲低下、筋攣縮、頸部痛、四肢痛、無力症、状態悪化
注2) このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。			
注3) このような場合には投与を中止すること。			
5. 高齢者への投与			
(1) 高齢者では、起立性低血圧があらわれやすいので、増量にあたっては、血圧のモニタリングを行うなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。			
(2) エフピー錠 2.5 のレボドパ含有製剤併用及び非併用患者を対象とした市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、65 歳以上の症例における副作用発現症例率（食欲不振、せん妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、歩行異常）は、65 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。また、75 歳以上の症例では、食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心、歩行困難の発現症例率が、75 歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。			
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。			
(2) 動物実験で、乳汁中への移行が報告されているので、本剤投与中は授乳を避けさせること。			
7. 小児等への投与			
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。			
8. 過量投与			
本剤の過量投与により MAO-B の選択的阻害作用が低下し、非選択的 MAO 阻害による副作用が発現することがあると考えられるので、次の患者の状態には十分注意すること。			
(1) 過量投与によると思われる下記の症状があらわれた患者〔選択性が低下した場合、ドパミン及びノルエピネフリンの作用を増強するおそれがある。〕			
1) 精神神経系 失神、激越、眠気、幻覚、妄想、痙攣、自殺的行動、痴呆、不安、不眠、抑うつ、神経過敏、頭痛、無動症や振戦の悪化等			
2) 循環器 ショック、血圧上昇、起立性低血圧、心悸亢進、紅潮、不整脈、血圧低下、発汗等			
3) その他 超高熱、呼吸抑制と不全、下胸部痛、開口障害等			
(2) 高血圧症のある患者〔非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。〕			
(3) 褐色細胞腫のある患者〔非選択的 MAO 阻害剤で禁忌となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。〕			
(4) 緑内障のある患者			
〔非選択的 MAO 阻害剤で慎重投与となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。〕			
(5) 糖尿病のある患者			

一般的名称	セレギリン塩酸塩
	[非選択的 MAO 阻害剤で慎重投与となっており、選択性が低下した場合を考慮して記載した。] 処置： 呼吸を保護するため気道を確保し、必要ならば補足的な酸素の使用及び人工呼吸器の使用を含め適切に管理する。服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄を行う。中枢神経系の刺激（痙攣を含む）の徴候と症状はジアゼパムの点滴静注で治療する。過度の低血圧やドパミン及びノルエピネフリン過剰による症状の悪化がみられた場合には補液の点滴静注等の対症療法を行うこと。 ショック時にはヒドロコルチゾンを静注適用する。情緒不安、激越、機械的な冷却に反応しない高体温症には、クロルプロマジン塩酸塩を適用する。過度の血圧上昇があらわれた場合にはα-遮断剤（フェントラミン等）の点滴静注等の対症療法を行うこと。 9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時 1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 10. その他の注意 (1) エフピー錠 2.5 のレボドパ含有製剤併用及び非併用のパーキンソン病患者を対象とした国内の臨床試験にて、明らかに因果関係が否定出来ない抑うつからの自殺例が 488 例中 2 例に認められた。 (2) 過量連用により、依存性発現の可能性がある。
添付文書の作成年月	2015 年 12 月改訂（第 9 版）

表 1.7-4 同種同効品一覧表 4

一般的名称	エンタカボン
販売名	コムタン錠 100 mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2007 年 1 月 26 日
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
構造式	
剤型・含量	1 錠中にエンタカボン 100 mg を含有するうすい黄赤色～くすんだ黄赤色の楕円形のフィルムコート錠
効能・効果	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤は症状の日内変動 (wearing-off 現象) が認められるパーキンソン病患者に対して使用すること。 (2) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩投与による治療 (少なくともレボドパとして 1 日 300 mg) において、十分な効果の得られない患者に対して使用すること。
用法・用量	本剤は単独では使用せず、必ずレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併用する。 通常、成人にはエンタカボンとして 1 回 100 mg を経口投与する。 なお、症状によりエンタカボンとして 1 回 200 mg を投与することができる。 ただし、1 日 8 回を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤はレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用により効果が認められる薬剤であり、単剤では効果が認められない。 (2) 本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用 (ジスキネジー等) があらわれる場合がある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、ドパミン作動性の副作用がみられた場合は、本剤あるいはレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を調節すること。 (3) 本剤を 1 回 200 mg へ増量した場合、ジスキネジー等が発現することがあるので、増量は慎重に検討すること。また、増量した際は観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合には症状の程度に応じて本剤の 1 回投与量を減量する等適切な処置を行うこと。 (4) 本剤の増量は慎重に行い、1 回 200 mg、1 日 1,600 mg を超えないこと。 (5) 肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので、1 回 200 mg への増量は必要最小限にとどめること。やむを得ず 1 回 200 mg に増量する場合には、観察を十分に行いながら特に慎重に投与すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照) (6) 体重 40 kg 未満の低体重の患者では、1 回 200 mg を投与した場合、ジスキネジーの発現が増加することがあるので、1 回 200 mg への増量は慎重に検討すること。
警告	—
禁忌 (次の患者)	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

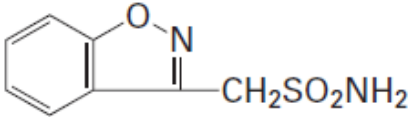
一般的名称	エンタカボン					
には投与しないこと)	2. 悪性症候群、横紋筋融解症又はこれらの既往歴のある患者（「4. 副作用」の項参照）					
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—					
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照） （2）褐色細胞腫の患者〔高血圧クリーゼのリスクが増大するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 （1）本剤はレボドパの生物学的利用率を高めるため、レボドパによるドパミン作動性の副作用（ジスキネジー等）があらわれる場合がある。このため、抗パーキンソン剤を併用する場合には、これらの投与量を調節するなど、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。 （2）本剤の投与を中止する場合には、パーキンソン病患者でみられる悪性症候群や横紋筋融解症が発現するおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与量を漸減し、必要に応じて併用しているレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩を増量するなど注意深く行うこと。 （3）前兆のない突発的睡眠、傾眠、起立性低血圧があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、高所での作業等、危険を伴う作業には従事させないように注意すること。 （4）本剤は常にレボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と併せて経口投与されるため、使用前に必ずレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド塩酸塩の添付文書に留意すること。 （5）本剤とレボドパの併用療法においても、レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与された患者と同様に、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。 3. 相互作用 本剤はカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤であり、COMTによって代謝される薬剤の血中薬物濃度を増加させる可能性があるため、このような薬剤と併用する場合には注意して投与すること。また、本剤は薬物代謝酵素CYP2C9を阻害することが示唆されていることから、本酵素により代謝される薬剤と併用する場合には注意して投与すること。（【薬物動態】の項参照） 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				

一般的名称	エンタカボン		
	COMT により代謝される薬剤 アドレナリン（別名エピネフリン） ノルアドレナリン（別名ノルエピネフリン） イソプレナリン ドパミン等	心拍数増加、不整脈、血圧変動があらわれるおそれがある。 吸入を含めて投与経路にかかわらず注意すること。	カテコール基を有するこれらの薬剤は COMT により代謝されるが、本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。
	選択的 MAO-B 阻害剤 セレギリン	血圧上昇等を起こすおそれがある。本剤とセレギリンとの相互作用は認められていないが、本剤とセレギリンを併用する場合は、セレギリンの 1 日量は 10 mg を超えないこと。	セレギリンは用量の増加とともに MAO-B の選択的阻害効果が低下し、非選択的 MAO 阻害による危険性があるため、本剤との併用により、生理的なカテコールアミンの代謝が阻害される可能性がある。
	ワルファリン	本剤は R-ワルファリン（光学異性体）の AUC を 18% 増加させ、プロトロンビン比（INR 値）を 13% 増加させたとの報告がある。 併用する場合には INR 等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	機序は不明である。
	鉄剤	鉄剤の効果が減弱する。 鉄剤と併用する場合は、少なくとも 2～3 時間以上あけて服用すること。	本剤は消化管内で鉄とキレートを形成することがある。
	イストラデフィリン	イストラデフィリンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。
4. 副作用 国内での臨床試験 341 例中 269 例（78.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、ジスキネジー128 例（37.5%）、便秘 69 例（20.2%）、着色尿 49 例（14.4%）、幻覚 31 例（9.1%）、悪心 29 例（8.5%）、傾眠 28 例（8.2%）、貧血 21 例（6.2%）、ジストニー21 例（6.2%）、不眠症 20 例（5.9%）等であった。（承認時までの集計） (1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（1%未満） 本剤の急激な減量又は投与中止により、高熱、意識障害（昏睡）、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態、激越、頻脈、不安定血圧等があらわれ、CK（CPK）上昇を伴う横紋筋融解症又は急性腎不全に至るおそれがある。このような場合には本剤を再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等適切な処置を行うこと。 2) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症			

一般的名称	エンタカボン				
	に注意すること。 3) 突発的睡眠（1%未満）、傾眠（5%以上） 前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、このような場合にはレボドパ製剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 4) 幻覚（5%以上）、幻視（1%～5%未満）、幻聴（1%～5%未満）、錯乱（頻度不明） 幻覚、幻視、幻聴、錯乱があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはレボドパ製剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。 5) 肝機能障害（頻度不明） 胆汁うっ滞性肝炎等の肝機能障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。				
	(2) その他の副作用				
		頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
	皮膚障害	紅斑性又は斑状丘疹状の皮疹、蕁麻疹、紫斑、皮膚・毛髪・髭・爪の変色	—	—	多汗症
	精神障害	激越	不眠症	悪夢、妄想	不安、病的性欲亢進
	神経系障害	失神、回転性めまい、運動低下	ジスキネジー、ジストニー	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、パーキンソニズム悪化（アップダウン現象等）	味覚異常、運動過多、振戦
	胃腸障害	鼓腸、大腸炎	便秘、悪心	上腹部痛、下痢 ^{注1)} 、胃不快感、食欲不振、嘔吐、レッチング、消化不良、胃炎	腹痛
	肝胆道系障害	—	—	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	γ-GTP 増加
	腎及び尿路障害	—	着色尿 ^{注2)}	尿潜血陽性、頻尿、BUN 上昇	—
	血液及びリンパ系障害	—	貧血	ヘモグロビン減少、白血球数減少、赤血球数減少、白血球数増加	ヘマトクリット減少、鉄欠乏性貧血
	全身障害	疲労、無力症	—	けん怠感、末梢性浮腫、口渇	—
	筋骨格系障害	—	—	関節痛、筋痛	背部痛、筋痙攣
その他	細菌感染、血清鉄減少	—	CK（CPK）増加、LDH 増加、ALP 増加、血	呼吸困難	

一般的名称	エンタカボン				
				圧低下、起立性 低血圧、高血 圧、体重減少、 転倒	
	注 1) このような場合には、体重減少等の原因となることがあるため、全身状態等に留意すること。 注 2) 本剤又は本剤の代謝物により尿が赤褐色に着色することがある。 5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、生殖発生毒性試験において、ラットの 1,000 mg/kg/日投与群で胎児の骨化遅延が認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行するとの報告がある。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 徴候、症状：過量投与による急性症状としては錯乱、活動性低下、傾眠、皮膚変色、蕁麻疹等が報告されている。なお、過量投与例の最高 1 日投与量は 16,000 mg であった。 処置：症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院を指示し、総合的な支持療法を行う。 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） 10. その他の注意 (1) 麦角系ドパミン作動薬（プロモクリプチン、ペルゴリド等）を併用した患者において、線維性合併症が報告されている。 (2) 本剤はレボドパ誘発性の起立性低血圧を増悪させるおそれがあるので、起立性低血圧を引き起こすおそれのある薬剤（α 遮断剤、$\alpha \cdot \beta$ 遮断剤、交感神経末梢遮断剤等）を服用している場合には注意すること。 (3) 国内臨床試験（8 週投与）において、本剤は UPDRS（Unified Parkinson's Disease Rating Scale）Part I（精神機能、行動及び気分）、Part II（日常生活動作）、Part III（運動能力検査）の改善効果でプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。				
添付文書の作成年月	2015 年 3 月改訂（第 6 版）				

表 1.7-5 同種同効品一覧表 5

一般的名称	ゾニサミド
販売名	トレリーフ錠 25 mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	トレリーフ錠 25 mg : 2009 年 1 月 21 日
再評価年月 再審査年月	再審査結果通知年月日 : 2014 年 3 月 24 日
規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること処方箋医薬品
構造式	
剤型・含量	1 錠中にゾニサミド 25 mg 含有する淡黄色のフィルムコート錠
効能・効果	1. パーキンソン病 (レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合) 2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム (レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。 1. パーキンソン病 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。 2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム 通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	パーキンソン病に対する本剤の 1 日 50 mg 投与において、1 日 25 mg 投与時を上回る on 時の運動機能の改善効果は確認されていない。〔「臨床成績」の項参照〕
警告	—
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕 (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)	—
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがあるので注意するこ

一般的名称	ゾニサミド																			
	と。〔「重大な副作用」の項参照〕 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (4) 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、本剤投与中は体温上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 (5) 本剤投与中又は投与中止後に、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の副作用」、「その他の注意」の項参照〕 3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等</td><td>本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。</td><td>フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。</td><td>本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。</td></tr><tr><td>三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等</td><td>MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。</td><td>相加・相乗作用によると考えられる。</td></tr><tr><td>レセルピン誘導体 レセルピン等</td><td rowspan="2">本剤の作用が減弱される可能性がある。</td><td>脳内ドパミンを減少させる。</td></tr><tr><td>フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド</td><td>脳内ドパミン受容体を遮断する。</td></tr></table> 4. 副作用 ＜パーキンソン病の場合＞ 用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気（8.4%）、食欲不振（6.7%）、ジスキネジア（5.7%）、悪心（4.8%）、幻覚（4.4%）、気力低下（4.2%）等であった。（用量追加承認時）			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。	フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。	レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド	脳内ドパミン受容体を遮断する。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	本剤と抗てんかん剤の併用時、これらの薬剤を減量又は中止した場合に、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールではCYPが誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。																		
フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。																		
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリンにおいて、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。																		
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。																		
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。																		

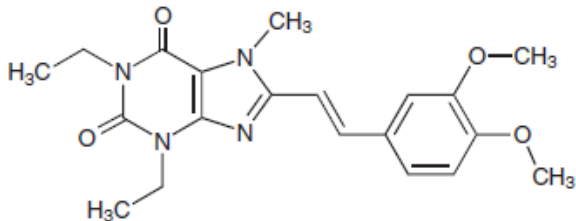
一般的名称	ゾニサミド
	特定使用成績調査 542 例中 62 例（11.4％）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき（2.4％）、幻覚（1.7％）、ジスキネジア（1.5％）等であった。（再審査終了時） <レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムの場合> 承認時までの臨床試験 435 例中 120 例（27.6％）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは体重減少（5.3％）、眠気（3.2％）、食欲不振（2.5％）、発疹（1.6％）、幻覚（1.6％）、精神症状の悪化（1.6％）、転倒（1.6％）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（1%未満） 本剤投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3) 過敏症症候群（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4) 再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆（頻度不明）、血小板減少（1%未満） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全（頻度不明） 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 間質性肺炎（頻度不明） 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 横紋筋融解症（1%未満） 観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 9) 腎・尿路結石（1%未満） 観察を十分に行い、腎臓痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10) 発汗減少に伴う熱中症（頻度不明）

一般的名称	ゾニサミド			
	発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、投与を中止し、体冷却等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 11) 幻覚（1%以上）、妄想（1%未満）、錯乱（1%未満）、せん妄（1%未満）等の精神症状観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
		1%以上	1%未満	頻度不明
	過敏症 (注 1)		発疹、湿疹、瘙痒感	
	精神神経系	眠気（5%以上）、ジスキネジア ^{注1)} 、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、精神症状の悪化、感覚異常、無気力・自発性低下、異常感、激越、行動異常、興奮、認知症の悪化、意識消失、異常な夢、自殺企図、ジストニア、しびれ感、認知障害	運動失調
	循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮	
	消化器	食欲不振（5 % 以上）、悪心、口渇、胃不快感、便秘	嘔吐、下痢、味覚異常、胸やけ、腹部膨満感、流涎、胃炎、嚥下障害、胃痛、歯周炎、腹部不快感、胃潰瘍、口内炎、歯肉炎	
	血液		白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、ヘマトクリット減少、貧血、顆粒球減少、血小板減少、好酸球増多	
	肝臓	ALT（GPT）、ALP、AST（GOT）、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常	
	腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性、膀胱炎	

一般的名称	ゾニサミド			
	その他	体重減少、CK (CPK) 上昇、立ちくらみ、浮腫、倦怠感	脱力感、転倒、発熱、血中カリウム減少、トリグリセリド上昇、腰痛、視覚障害、四肢痛、脱水、気管支炎、筋肉痛、血中尿酸上昇、血糖上昇、呼吸困難、前立腺癌、打撲、汗疹、関節痛、顔面潮紅、血中コレステロール上昇、骨折、体重増加、脱毛、白内障、副鼻腔炎	発汗減少
注 1) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者が奇形（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中にゾニサミド製剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 8. 過量投与 症状 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。 処置 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入等の適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2) 血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれることがある。 (3) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の副作用発現割合は 0.24% (2/842 例) であった。また、パーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症患者を対象とした国内臨床試験では、自殺又は自殺関連行為の副作用は発現していない。 (4) 海外で実施されたゾニサミド製剤（承認外効能・効果、用法・用量）を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。なお、海外臨床試験におけるゾニサミド製剤の自殺念慮及び自殺				

一般的名称	ゾニサミド
	企図の発現率は 0.45%であり、プラセボ群では 0.23%であった。
添付文書の作成年月	2018 年 7 月改訂（第 9 版）

表 1.7-6 同種同効品一覧表 6

一般的名称	イストラデフィリン
販売名	ノウリアスト錠 20 mg
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	2013 年 3 月 25 日
再評価年月 再審査年月	—
規制区分	処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
構造式	
剤型・含量	1 錠中にイストラデフィリン 20 mg を含有する黄褐色のフィルムコーティング錠
効能・効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善
効能・効果に関連する使用上の注意	レボドパ含有製剤の投与量及び投与回数の調節を行ってもウェアリングオフ現象が認められる患者に対して使用すること。
用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはイストラデフィリンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 患者のオン時の運動機能の改善を期待する場合、40 mg を 1 日 1 回経口投与できる。ただし、40 mg では、20 mg を上回るオフ時間の短縮効果は認められていない。（「臨床成績」の項参照） 2. 以下の患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1 日 1 回 20 mg を上限とすること。 ・中等度の肝障害のある患者（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） ・CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）
警告	—
禁忌（次の患者には投与しないこと）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 重度の肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、これらの患者での使用経験はない。〕
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	—
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕（「薬物動態」の項参照） (2) 虚血性心疾患のある患者〔不整脈が悪化する可能性がある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) ジスキネジーのある患者では、本剤の投与によりジスキネジーを悪化させるこ

一般的名称	イストラデフィリン		
	とがあるため、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。ジスキネジーが悪化した場合には必要に応じ、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 (2) 前兆のない突発的睡眠、睡眠発作、起立性低血圧、傾眠、めまい、意識消失、失神等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 (3) 非臨床試験においてマクロファージを主体とする肺の炎症性変化が認められている。本剤投与開始後は十分に観察し、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽が発現した場合には、胸部 X 線検査をはじめとする画像検査や適切な精密検査等を行い、必要に応じて減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照） 3. 相互作用 本剤は、主として CYP1A1、CYP3A4 及び CYP3A5 で代謝される。また、CYP3A4/5 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。（「薬物動態」の項参照） 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	ケトコナゾールと本剤 40 mg を併用した際に、本剤の $AUC_{0-\infty}$ は 2.47 倍に増加し、$t_{1/2}$ は 1.87 倍に延長した。本剤の作用が増強される可能性がある。 CYP3A4 を強く阻害する薬剤と本剤を併用する際には、本剤は 1 日 1 回 20 mg を上限とする。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
	CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン フルコナゾール 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
	CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
	CYP3A4 の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
	P 糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アトルバスタチン 等	左記薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤との併用により、P 糖蛋白が阻害され、P 糖蛋白の基質となる薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

一般的名称	イストラデフィリン			
	タバコ（喫煙）	本剤の作用が減弱する可能性がある。	喫煙による CYP1A1 及び CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。	
	エンタカポン	エンタカポンとの併用によりジスキネジーの発現頻度の上昇が認められた。	機序は不明である。	
4. 副作用				
国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は 649 例中 322 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、ジスキネジー110 例（16.9%）、便秘 33 例（5.1%）、幻視 29 例（4.5%）、幻覚 21 例（3.2%）、傾眠 18 例（2.8%）、悪心 16 例（2.5%）、血中 CK（CPK）増加 13 例（2.0%）、体重減少 13 例（2.0%）等であった。〔承認時〕				
(1) 重大な副作用				
幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつの悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態			胸部不快感	けん怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症および寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒および処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中 CK（CPK）増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中 Al-P 増加、血中アミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図 T 波逆転、白血球数減少
代謝および栄養障害		食欲減退		
筋骨格系およ			四肢痛	背部痛、変形性

一般的名称	イストラデフィリン				
	び結合組織障害				脊椎症、姿勢異常
	神経系障害	ジスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
	精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
	腎および尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
	皮膚および皮下組織障害			蕁麻疹	湿疹、発疹
	血管障害		起立性低血圧		高血圧
5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット又はウサギ）で受胎率及び着床率の低下、全児死亡した母動物の増加、催奇形性（骨格変異、骨格異常、小眼球及び欠指）並びに哺乳期の出生児の生存率低値等が認められている。また、本剤とレボドパ・カルビドパを併用した動物実験（ウサギ）では、胎児生存率の低値が認められ、催奇形性（内臓異常、骨格異常、無指、短指又は欠指）を含む胎児への影響が、本剤単独投与と比較して、併用投与ではより低用量から認められている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されており、また、出生児の生存率低下及び体重増加量低値が認められている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 徴候、症状：過量投与による急性症状としては、ジスキネジー、幻覚が予想される。 処置：胃洗浄、症状に応じた対症療法を行う。必要に応じて入院下での総合的な支持療法を行う。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 10. その他の注意 (1) マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験において、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄換算）の3倍程度に相当する用量（ラットがん原性試験の30 mg/kg/日及びイヌ4週間の100 mg/kg/日）から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化（肺腔内へのマクロファージ/泡沫状マクロファージ/組織球/泡沫状組織球の発現、集簇又は増加並びにこれらの変化と関連した肺炎）が認められ、これらの変化は休薬により回復性を示した。また、ラットを用いた高用量短期反復投与毒性試験（2000 mg/kg/日の4週間）及びがん原性試験（100 mg/kg/日）では、肺の変化の増悪による死亡が認められている。					

一般的名称	イストラデフィリン
	(2) アカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果の検討試験において、強化効果が陽性であった。 (3) ラットを用いた 13 週間以上の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、臨床曝露量 (AUC_{0-24} 換算) の 3 倍程度の曝露量に相当する用量 (がん原性試験の 30 mg/kg/日) から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉍質沈着が認められている。 (4) ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量の UVA 照射 (400 mg/kg 単回投与時は 30 J/cm² 以上及び同用量の 7 日間反復投与時は 20 J/cm² 以上) により軽度の皮膚紅斑反応が認められている。
添付文書の作成年月	2015 年 10 月改訂 (第 3 版)

添付文書（案）

〇〇〇〇年〇月作成（第〇版）

貯 法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
871169

	50 mg
承認番号	
販売開始	-

パーキンソン病治療剤
サフィナミドメシル酸塩錠
エクフィナ[®]錠 50mg
Equfina[®] TABLETS 50mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 1 他の MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2 2 ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプララムシュウ酸塩）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）、中枢神経刺激剤（メチルフェニデート塩酸塩、リスデキサンフェタミンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3.2 製剤の性状

剤形・色	白色のフィルムコーティング錠		
	表	裏	側面
外形			
直径(mm)	約 7.1		
厚さ(mm)	約 3.5		
重量(mg)	約 130.0		

4. 効能又は効果

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

レボドパ含有製剤の投与量又は投与回数の調節を行っても wearing off 現象が認められる患者に対して使用すること。

6. 用法及び用量

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 レボドパ含有製剤との併用によりレボドパ由来の副作用（ジスキネジア等）があらわれることがある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、このような副作用が認められた場合は、本剤あるいはレボドパ含有製剤の用量を調節すること。
- 7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者には 1 日 50 mg を超えて投与しないこと。[9.3.2、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。[11.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エクフィナ錠 50 mg
有効成分	1 錠中サフィナミドメシル酸塩 65.88 mg（サフィナミドとして 50 mg）
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール 6000、タルク、カルナウバロウ

8.2 病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。[11.1.3 参照]

8.3 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがある。[11.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 網膜に関連する疾患又はその既往のある患者

網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者（遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など）、及び白子症の患者については、視力・視野に関する症状の変化を定期的に観察すること。当該患者は臨床試験では除外されている。

動物実験では、反復経口投与毒性試験（ラット）及びがん原性試験（マウス及びラット）において、用量及び期間に依存した網膜変性が認められ、光曝露による増強がラットで確認された。この変化はサルでは認められなかった¹⁾。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている。[2.4 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

動物実験（ラット）では、生殖発生毒性試験において雌ラットに黄体数及び着床数の軽度の減少が認められた²⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.6 参照]

動物実験では、妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胎児に異所性精巣及び泌尿器系の変化（尿管拡張、腎盂拡張）、並びに骨格異常が認められた。また、レボドパ／カルビドパとの併用により、骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮／湾曲／肥厚）の発現率が増加した。ウサギにおいては、レボドパ／カルビドパとの併用により、レボドパ／カルビドパの単独投与で認められた心血管系奇形（心室中隔欠損、心臓直結の1血管の拡張）の発現率が増加したことに加え、胚・胎児死亡率の増加が認められた。母動物（ラット）に出生前及び出生後に投与した試験では、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化（皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙化）が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。

動物実験（ラット）では、授乳中の母動物にサフィナミドを投与した結果、哺乳児の肝細胞に空胞及びグリコーゲンの減少が認められた。また、哺乳児の血漿中にサフィナミドが検出され、乳汁中への移行が示唆された²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフビー ラサギリンメシル 酸塩 アジレクト [2.1 参照]	高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	本剤は MAO-B 阻害作用を有することから、相加作用のおそれがある。
ベチジン塩酸塩含有製剤 ベチロルファン トラマドール塩酸塩含有製剤 トラマール タベンタドール塩酸塩 タベンタ [2.2 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩含有製剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。
三環系抗うつ剤 アミトリプチン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサン イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール ノルトリプチン塩酸塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンブリット [2.3 参照]	他の MAO-B 阻害剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。
四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイン酸塩 デシプルー [2.3 参照]		
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。

セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト エスシタロプラム シュウ酸塩 レキサプロ [2.3 参照]	記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスシタロプラムシュウ酸塩は少なくとも14日間の間隔を置くこと。	
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシブラン塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシブラン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも5日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも7日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン リフレックス [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まり、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。
中枢神経刺激剤 メチルフェニデート塩酸塩 リタリン リスデキサメフェタミンメシル酸塩 ピバンセ [2.3 参照]	高血圧クリーゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。
レセルピン誘導体	本剤の作用が減弱され	脳内ドパミンを

レセルピン フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スルピリド メトクロプラミド	るおそれがある。	減少させる。 脳内ドパミン受容体を遮断する。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	セロトニン症候群が発現するおそれがある。	脳内セロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、脳内セロトニン濃度が更に上昇するおそれがある。
リネゾリド	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	非選択的、可逆的MAO阻害作用を有するリネゾリドとの併用により、相加作用のおそれがある。
交感神経刺激剤 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 ブソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	MAO-B選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 幻覚等の精神症状

幻視（3.2%）、幻覚（1.1%）等があらわれることがある。

11.1.2 傾眠（1.9%）、突発的睡眠（0.4%）

日中の傾眠や前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.3 衝動制御障害（0.2%）

病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクローヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群の症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

11.1.5 悪性症候群（頻度不明）

急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK上昇等があらわれるおそれがある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感 染 症			歯肉炎、上咽頭炎	肺炎
血 液			貧血	
代 謝			食欲減退	
精神神経系	ジスキネジア（12.4%）	不眠症、頭痛、浮動性めまい	せん妄、レム睡眠異常、側反弓、パーキン	激越、不安、錯乱状態、うつ病、落ち着きのなさ、

			ソン病、 下肢静止 不能症候 群	無動、平衡 障害、運動 過多、振戦
感 覚 器			回転性め まい	白内障、複 視、霧 視、視力 低下、視力 障害
循 環 器			低血圧	高血圧、起 立性低血 圧
呼 吸 器				呼吸困難
消 化 器		悪心、便秘	消化不 良、胃炎、 嘔吐	腹部不快 感、腹痛、 下痢、嘔 気
皮 膚				紅斑、多汗 症、光線 過敏性反 応
筋 骨 格 系			背部痛、 姿勢異 常、変形 性脊椎症	関節痛、筋 固縮、筋痙 縮
全 身 症 状		転倒	歩行障 害、末梢 性浮腫、 口渇	無力症、状 態悪化、疲 労、倦怠感
臨 床 検 査		ALT 増加	AST 増 加、ALP 増加、γ -GTP 増 加、血中 カリウム 増加、尿 中ブドウ 糖陽性、 血圧低下、 体重減少	血圧上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

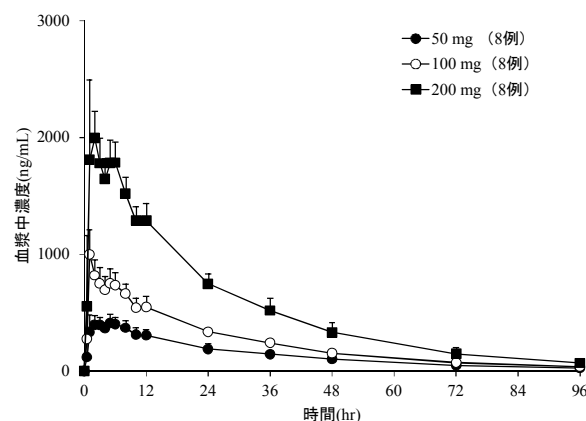
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人にサフィナミド 50 mg、100 mg 及び 200 mg を絶食下单回経口投与したときのサフィナミドの血漿中濃度推移及び血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



(平均値±標準偏差)

図 1 日本人健康成人における絶食下单回経口投与時のサフィナミドの血漿中濃度推移

表 1 日本人健康成人における絶食下单回経口投与時のサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	評価 例数	$t_{max}^{a)}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-96} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50 mg	8	3.5 (1.0 - 6.0)	463.02 ± 52.54	14343.2 ± 3085.4	24.16 ± 2.37
100 mg	8	1.0 (1.0 - 5.0)	1006.71 ± 209.13	24440.0 ± 2178.2	22.39 ± 2.36
200 mg	8	1.5 (1.0 - 5.0)	2172.88 ± 298.69	53845.3 ± 8751.0	20.44 ± 2.85

a) 中央値及び範囲 (最小値 - 最大値) 平均値±標準偏差
注) 本剤の承認された 1 日用量は通常 50 mg、最大 100 mg である。

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にサフィナミド 50 mg、100 mg 及び 200 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (第 7 日のみ絶食) したとき、最終投与後のサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。サフィナミドを反復投与したときの C_{max} 及び AUC は、投与量に比例して増加した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数 (第 7 日/第 1 日の比) は 1.9~2.0 であり、各用量とも蓄積性はなく、投与開始 6 日目には定常状態となった³⁾。

表 2 日本人健康成人における反復経口投与時のサフィナミドの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (評価例数)	投与日	$t_{max}^{a)}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50 mg (8 例)	第 1 日	3.0 (0.5 - 4.0)	398.51 ± 72.98	5647.5 ± 793.8	18.67 ± 2.97
	第 7 日	1.0 (1.0 - 6.0)	745.84 ± 93.40	11434.4 ± 1758.3	21.61 ± 1.92
100 mg (7 例)	第 1 日	4.0 (3.0 - 5.0)	936.06 ± 154.02	13989.5 ± 2325.7	18.90 ± 3.52
	第 7 日	1.0 (0.5 - 6.0)	1819.01 ± 451.92	28754.7 ± 7215.5	21.56 ± 2.91
200 mg (8 例)	第 1 日	3.0 (2.0 - 4.0)	1842.86 ± 214.24	26595.0 ± 2479.9	18.16 ± 1.45
	第 7 日	1.0 (1.0 - 5.0)	3632.43 ± 547.66	53976.0 ± 5553.3	20.39 ± 2.16

a) 中央値及び範囲 (最小値 - 最大値) 平均値±標準偏差
注) 本剤の承認された 1 日用量は通常 50 mg、最大 100 mg である。

16.2 吸収

日本人健康成人への絶食条件下における単回及び反復経口投与時には、サフィナミドの吸収は速やかであり、 t_{max} は 1.0~3.5 時間であった³⁾ [16.1 参照]。また、健康成人にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は 95% であった⁴⁾ (外国人データ)。

日本人健康成人 (8 例) に、空腹時及び食後にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラ

メータ（ C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-4} ）を比較した結果、食事の影響は認められなかった⁵⁾。

16.3 分布

健康成人にサフィナミド 50 mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 165 L であった⁴⁾（外国人データ）。ヒト血漿蛋白結合率は 89% であった⁶⁾（in vitro）。

16.4 代謝

サフィナミドは主に代謝により体内より消失する。サフィナミドは非特異的細胞質アミダーゼや CYP3A4 により代謝され、中間代謝物の代謝には MAO-A 及びアルデヒド脱水素酵素が関与していると示唆された。サフィナミド代謝能は、CYP3A4 よりも非ミクロソーム酵素（細胞質アミダーゼ/MAO-A）による寄与が大きいと推察された^{7,8)}（in vitro、外国人データ）。[16.7 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-サフィナミド 400 mg を単回経口投与したとき、総放射能の 78% が排泄された（尿中に 76%、糞中に 1.5%）。投与後 48 時間以内の尿中に検出される未変化体は投与量の僅かでありサフィナミドの多くが代謝を受けることが示された⁹⁾（外国人データ）。

日本人健康成人にサフィナミド 50 mg、100 mg 及び 200 mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに、未変化体として 4.5～4.9% が尿中に排泄され、各代謝物の投与 96 時間までの累積尿中排泄率はプロピオン酸体が 31.5～34.3%、安息香酸体が 0.22～0.25% 及びグルクロン酸抱合体が 28.4～32.8% であった³⁾。

注) 本剤の承認された 1 日用量は通常 50 mg、最大 100 mg である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度腎機能低下者（eGFR 30～59 mL/分）及び重度腎機能低下者（eGFR < 30 mL/分で血液透析を必要としない）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した時、血漿中薬物動態パラメータは腎機能正常者（eGFR > 90 mL/分）と同程度であった¹⁰⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 32% 及び 82% 増加した¹¹⁾（外国人データ）。[7.2、9.3.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人（14 例）にケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）200 mg を 1 日 2 回 6 日間反復投与し、サフィナミド 100 mg を単回投与した時、サフィナミド単独投与時と比較して、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6.6% 及び 12.9% 増加した⁸⁾（外国人データ）。

16.7.2 ミダゾラム

健康成人（16 例）を対象にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A4 基質）7.5 mg を単回投与した時、ミダゾラム単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-4} はそれぞれ 2% 及び 20% 減少した¹²⁾（外国人データ）。

16.7.3 カフェイン

健康成人（16 例）を対象にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg を単回投与した時、カフェイン単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-4} はそれぞれ 7% 及び 13% 増加した¹³⁾（外国人データ）。

16.7.4 ロスバスタチン

健康成人（24 例）を対象にサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 11 日間反復投与し、ロスバスタチンカルシウム（BCRP 基質）20 mg を単回投与した時、ロスバスタチンカルシウム単独投与時と比較して、 C_{max} 及び AUC_{0-4} はそれぞれ 29% 及び 21% 増加した¹⁴⁾（外国人データ）。

16.7.5 レボドパ/カルビドパ

パーキンソン病患者（24 例）にレボドパ/カルビドパ投与下でサフィナミド 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した時、レボドパ/カルビドパ単独投与時と比較して、レボドパの C_{max} 及び AUC_{0-6} はそれぞれ 0.6% 及び 7.2% 減少した¹⁵⁾（外国人データ）。

16.7.6 CYP の誘導

ヒト肝細胞を用いた酵素誘導試験において、サフィナミドは 1 μ M 以上の濃度で CYP2B6 の mRNA 発現をコントロール群の 2 倍以上に増加させたことから、サフィナミドは CYP2B6 を誘導する可能性が示唆された¹⁶⁾（in vitro）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

レボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して本剤 50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ統計学的に有意な増加が認められた¹⁷⁾（ $p=0.0002$ 及び $p<0.0001$ ）。

表 1 最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量

投与群 (評価例数)	最終評価時 - ベースライン ^{a)} (時間)	プラセボ群との比較 ^{b)}	
		変化量の群間差 [95%信頼区間, 下限, 上限]	p 値
プラセボ群 (136 例)	-0.17 ± 0.26	—	—
本剤 50 mg 群 (131 例)	1.22 ± 0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
本剤 100 mg 群 (128 例)	1.49 ± 0.26	1.66 [0.93, 2.39]	<0.0001

a) 最小二乗平均値士標準誤差

b) ベースラインからの変化量を反応変数とし、投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした mixed model for repeated measure (MMRM)

副作用発現率は、50 mg 群で 31.6%（42/133 例）、100 mg 群で 30.3%（40/132 例）であった。主な副作用は、50 mg 群でジスキネジア 8.3%（11/133 例）、幻視 3.0%（4/133 例）、頭痛 2.3%（3/133 例）、傾眠 2.3%（3/133 例）及び悪心 2.3%（3/133 例）、100 mg 群でジスキネジア 10.6%（14/132 例）、幻視 4.5%（6/132 例）、傾眠 2.3%（3/132 例）、悪心 2.3%（3/132 例）、体重減少 2.3%（3/132 例）及び食欲減退 2.3%（3/132 例）であった¹⁷⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

レボドパ含有製剤で治療中の wearing off 現象を有する日本人のパーキンソン病患者を対象とした非盲検長期投与試験において、本剤 50～100 mg/日投与における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量（平均値士標準偏差）は、投与 4 週後で 1.05 ± 1.74 時間（193 例）、52 週後で 1.42 ± 2.72 時間（142 例）であり、長期投与時も効果が持続した¹⁸⁾。

副作用発現率は、38.9%（79/203 例）であった。主な副作用は、ジスキネジア 16.3%（33/203 例）、転倒 3.4%（7/203 例）、便秘 3.0%（6/203 例）、幻視 2.5%（5/203 例）、不眠症 2.5%（5/203 例）及び悪心 2.5%（5/203 例）であった¹⁸⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人を対象にサフィナミド 100 及び 350 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した時、QTc 間隔は投与 1 時間後に最小値となり、プラセボ群との差はそれぞれ -5.4 及び -15.5 msec

であった。この作用はサフィナミドの血漿中濃度と相関性を示した¹⁹⁾（外国人データ）。

注）本剤の承認された1日用量は通常 50 mg、最大 100 mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サフィナミドは、選択的かつ可逆的な MAO-B 阻害作用を有し、内因性及びレボドパ製剤由来のドーパミンの脳内濃度を高める。この MAO-B 阻害作用がサフィナミドの主要な作用機序と考えられる。また、サフィナミドは非ドーパミン作動性作用（電位依存性ナトリウムチャネル阻害作用を介するグルタミン酸放出抑制作用）を併せ持つ。

18.2 薬理作用

18.2.1 MAO-B 阻害作用

サフィナミドの MAO-B に対する阻害作用はヒト脳で $IC_{50} = 79 \text{ nM}$ 、ラット脳で $IC_{50} = 98 \text{ nM}$ であり、MAO-A 阻害作用よりヒト脳で約 1000 倍、ラット脳で約 6000 倍強かった²⁰⁾ (in vitro)。サフィナミドの MAO-B 阻害作用は可逆的であった²⁰⁾ (in vitro, in vivo)。

18.2.2 電位依存性ナトリウムチャネル阻害作用

サフィナミドは電位依存性ナトリウムチャネルを活動状態依存的に阻害し、ヒト型 Nav サブタイプ (Nav 1.1~1.8) において、静止状態での IC_{50} 値は $13 \sim 82 \mu\text{M}$ 、不活性化状態での IC_{50} 値は $1.6 \sim 4.9 \mu\text{M}$ であった²⁰⁾ (in vitro)。ラット海馬の微小透析試験では、ナトリウムチャネル開口薬が誘発するグルタミン酸放出を有意に抑制した²⁰⁾ (in vivo)。

18.2.3 パーキンソン病モデルにおける効果

6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) を処置したラットにレボドパとベンセラジドを併用投与すると回転運動が観察されるが、レボドパとベンセラジドの反復投与により回転運動は減少する (wearing off 現象)。サフィナミドはこの回転運動の減少を有意に回復させた²⁰⁾。

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) が誘発するカンクイザルのパーキンソン病モデルにサフィナミドを投与したところ、レボドパのパーキンソン病治療効果持続時間が延長した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：サフィナミドメシル酸塩 (Safinamide Mesilate)

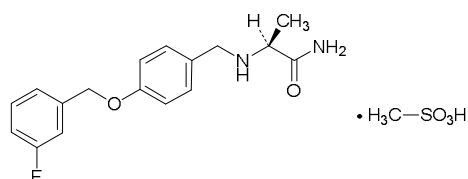
化学名：(S)-2-[[[4-[(3-Fluorophenyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]propanamide monomethanesulfonate

分子式： $C_{17}H_{19}FN_2O_2 \cdot CH_4O_3S$

分子量：398.45

性状：白色の結晶性の粉末

化学構造式：



融点：約 $216 \sim 217^\circ\text{C}$

分配係数 (log P)：2.4 (1-オクタノール/水)

溶解性：水、メタノール及びジメチルスルホキシドに溶けやすい。アセトンに極めて溶けにくい。エタノールにやや溶けにくい。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー又は瓶開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) $\times$ 10 シート、乾燥剤入り]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：反復投与毒性試験等 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.6.3、2.6.6.5)
- 2) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.6.6)
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.6)
- 4) 社内資料：生物学的利用率試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) 社内資料：食事の影響試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.1)
- 6) 社内資料：In vitro 血漿蛋白結合率試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.4.4.8)
- 7) 社内資料：In vitro 代謝試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.4.5)
- 8) 社内資料：薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.14)
- 9) 社内資料：健康成人におけるマスバランス試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.10)
- 10) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.11)
- 11) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.12)
- 12) 社内資料：薬物相互作用試験 (ミダゾラム) (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.15)
- 13) 社内資料：薬物相互作用試験 (カフェイン) (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.15)
- 14) 社内資料：薬物相互作用試験 (ロスバスタチン) (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.19)
- 15) 社内資料：薬物相互作用試験 (レボドパ/カルビドパ) (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.16)
- 16) 社内資料：In vitro 酵素誘導試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.4.7)
- 17) 社内資料：国内第 II/III 相試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.25)
- 18) 社内資料：国内長期投与試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.35)
- 19) 社内資料：QT/QTc 評価試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.7.6.20)
- 20) 社内資料：薬効薬理試験 (2019 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhc ホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

26.2 販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4-6-10

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

【効能又は効果（案）】

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善

【効能又は効果（案）の設定根拠】

本薬は、レボドパ製剤で治療中の中期～後期のパーキンソン病患者を対象とした海外臨床試験にて有効性及び安全性が確認され、2015年に欧州委員会及びスイス医薬品庁にて、2017年に米国で承認された。

海外試験が実施された地域と国内を比較して民族的要因が小さいことから、国内開発では可能な限り海外試験データを利用することとした。海外臨床第Ⅲ相試験（016試験）をブリッジング対象試験と位置付け、SETTLE試験の外挿の妥当性評価を行うためのブリッジング試験として、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者を対象に、国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

（ME2125-3試験）と、長期投与時の安全性及び有効性を評価するための長期投与試験（ME2125-4試験）を実施した。

ME2125-3試験の結果、海外データから想定された日本人での臨床用量にて、プラセボに対する優越性が検証されたこと及び日本人と外国人で用量反応関係が類似していたことから、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と考えられたため、海外試験を含めた臨床データパッケージを構築した。

有効性及び安全性を評価した国内及び海外臨床試験を表1に示した。

表 1 有効性及び安全性を評価した国内及び海外臨床試験

国内試験	デザイン	投与期間	海外試験	デザイン	投与期間
ME2125-3 試験	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	24 週	016 試験	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	24 週
ME2125-4 試験	非盲検 非対照	52 週	SETTLE 試験	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	24 週
			018 試験	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 016 試験からの 延長試験	78 週

国内及び海外臨床試験では、症状日誌に基づき、1日平均 on 時間（「on 時間（ジスキネジアなし）」と「on 時間（ジスキネジアあり、日常生活に支障なし）」の合計時間）を主要評価項目、1日平均 off 時間、UPDRS、PDQ-39等を副次評価項目とした。

1) 1日平均 on 時間（生活に支障のあるジスキネジアを伴わない on 時間）の増加

ME2125-3試験での最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 1.39 時間及び 1.66 時間であり、いずれもブ

ラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた ($p=0.0002$ 及び $p<0.0001$)。また、1 日平均 on 時間の有意な増加は、投与 4 週後から投与 24 週後まで一貫して認められた。

最終評価時における 1 日平均 on 時間のレスポonder率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 22.4% 及び 36.0% であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた ($p=0.0002$ 及び $p<0.0001$)。

016 試験でも、主要評価項目である 1 日平均 on 時間の最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 0.51 時間及び 0.55 時間であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた

($p=0.0223$ 及び $p=0.0130$)。また、1 日平均 on 時間の増加は、投与 4 週後から認められ、治験期間中継続した。

2) UPDRS Part III（運動検査）（on 時）合計スコアの改善

ME2125-3 試験では、ベースライン時の UPDRS Part III（on 時）合計スコアが 10 以上の被験者が約 80%を占めており、多くの被験者が運動機能の障害を併発していた。ME2125-3 試験での最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -4.06 及び -4.18 であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.0001$ ）。また、UPDRS Part III（on 時）合計スコアの有意な減少は、投与 4 週後から認められ、プラセボ群との差は投与 24 週後で最大となった。

最終評価時における UPDRS Part III（on 時）合計スコアのレスポonder率（ベースラインから 30%以上減少した被験者の割合）のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ 28.1% 及び 25.3% であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.0001$ ）。

3) UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコアの改善

ME2125-3 試験での最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -2.01 及び -2.05 であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p=0.0002$ ）。

4) UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアの改善

ME2125-3 試験での最終評価時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は、50 mg 群及び 100 mg 群でそれぞれ -0.24 及び -0.28 であり、100 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた ($p=0.0575$ 及び $p=0.0244$)。

5) 安全性

ME2125-3 試験での 50 mg 群及び 100 mg 群の有害事象/副作用発現率は、プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。また重篤な有害事象/副作用、重度の有害事象/副作用及び投与中止に至った有害事象/副作用の発現率も、プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。事象別の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して 50 mg 群と 100 mg 群でジスキネジアの発現率が高かったが、ジスキネジア以外の有害事象の発現傾向及び発現率はプラセボ群

とほぼ同様であった。また、ME2125-4 試験では長期投与に伴う有害事象の発現率上昇は認められず、忍容性は良好であった。

以上のように、サフィナミドは、wearing off 現象を有するパーキンソン病患者に対し、生活に支障のあるジスキネジアを伴わない 1 日平均 on 時間の増加や UPDRS Part III（on 時）合計スコアの減少効果（on 時の運動機能の改善）のみならず、UPDRS Part I（精神活動・行動・気分）合計スコアや UPDRS Part II（日常生活活動）（off 時）合計スコアの減少効果を示した。特に UPDRS Part III（on 時）合計スコアの改善は、サフィナミドが有する非ドパミン作動性作用（ナトリウムチャネル阻害作用を介したグルタミン酸放出抑制作用）が関与し、ドパミン賦活作用によるものでない効果が発揮されたと考えられた。また、安全性については、大きな問題は認められなかった。

上記の結果を踏まえると、本剤は wearing off 現象の改善効果のみならず、運動症状や日常生活活動を含むパーキンソン病の全般的な症状の改善が期待できると考えられる。しかしながら、本剤の主たる有効性が wearing off 現象の改善であることから、効能又は効果については、「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善」と設定した。

1.8.2.2 効能及び効果に関連する注意（案）

【効能及び効果に関連する注意（案）】

レボドパ含有製剤の投与量又は投与回数の調節を行っても wearing off 現象が認められる患者に対して使用すること。

【効能及び効果に関連する注意（案）の設定根拠】

本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定した。

1.8.2.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

【用法及び用量（案）】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。

【用法及び用量（案）の設定根拠】

1) 通常の用法及び用量の検討

海外で実施された 2 試験（016 試験、SETTLE 試験）では、サフィナミド 1 日 1 回投与により、有効性及び安全性が確認された。国内では、日本人健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間投与したときの半減期は約 21 時間であり、外国人と大きな差はなかったことから、ME2125-3 試験でも用法を 1 日 1 回投与で実施した結果、有効性及び安全性が確認された。また国内臨床薬理試験（ME2125-5 試験）において食事の影響は認められなかった。

ME2125-3 試験では、海外で実施された 2 試験で 50 mg 群及び 100 mg 群の有効性が確認されたこと、日本人と外国人の薬物動態はおおむね類似していたこと、並びに日本人健康成人男性において、50 mg 及び 100 mg で血小板 MAO-B 活性の阻害が維持されたことを踏まえ、海外と同用量である 50 mg 及び 100 mg を設定した。その結果、主要評価項目である最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は、50 mg 群からプラセボ群と比較して有意な増加が認められた。安全性プロファイルに各用量群で大きな違いは認められず、いずれの用量も安全性に問題は認められなかった。

2) 増量に関する検討

ME2125-3 試験では、最終評価時における 1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量は 50 mg 群 1.22 時間、100 mg 群 1.49 時間、レスポンド率（ベースラインから 60 分以上増加した被験者の割合）は 50 mg 群 48.1%、100 mg 群 61.7%であり、いずれも 50 mg 群より 100 mg 群で大きい値を示した。さらに、1 日平均 on 時間のベースラインからの変化量及びレスポンド率をベースライン時の改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）で部分集団解析したところ、2.5 以上の被験者では 2 以下の被験者と比較して 50 mg 群と 100 mg 群の差が顕著であった。

また、50 mg から 100 mg へ増量可能なデザインとした ME2125-4 試験の結果から増量時の有効性を検討した結果、約半数の被験者が 50 mg から 100 mg へ増量し、そのうち 24.5%の被験者では、100 mg への増量により 1 日平均 on 時間の増加が認められた。

3) 安全性

ME2125-3 試験での 50 mg 群及び 100 mg 群の有害事象/副作用発現率、重篤な有害事象/副作用、重度の有害事象/副作用及び投与中止に至った有害事象/副作用の発現率は、プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。また、50 mg 群及び 100 mg 群で安全性プロファイルに大きな違いは認められず、いずれの用量も安全性に問題は認められなかった。さらに、ME2125-4 試験では長期投与に伴う有害事象の発現率上昇は認められず、50～100 mg/日投与の忍容性は良好であった。

4) まとめ

ME2125-3 試験において、本剤 1 日 1 回投与により 1 日平均 on 時間の増加及び UPDRS Part III（on 時）スコアの改善が 50 mg 群より認められ、50 mg 群と 100 mg 群で安全性プロファイル

に大きな違いは認められず、いずれの用量も安全性に問題は認められなかったことから、通常の用法用量は1日1回50 mgが妥当であると考えた。また、on時の日常生活が制限され治療が必要と考えられる被験者（改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類（on 時）が2.5以上）における1日平均 on 時間のレスポンス率が50 mg 群より100 mg 群で高かったこと、ME2125-4 試験で100 mg へ増量した被験者が約半数存在し、増量により1日平均 on 時間の増加が認められた被験者が存在したことから、100 mg への増量という選択肢を提供することは、治療上のベネフィットが期待され、臨床的に意義があるものと考えられた。

以上より、レボドパ製剤で治療中の wearing off 現象を有するパーキンソン病患者における本剤の用法及び用量を「本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして50 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて100 mgを1日1回経口投与できる。」と設定した。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）

【用法及び用量に関連する注意（案）】

- 7.1 レボドパ含有製剤との併用によりレボドパ由来の副作用（ジスキネジア等）があらわれることがある。このため、本剤の投与開始時又は増量時には患者の状態を十分観察し、このような副作用が認められた場合は、本剤あるいはレボドパ含有製剤の用量を調節すること。

【用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠】

国内外のプラセボ対照比較試験でのサフィナミド投与によるジスキネジアの発現率は、プラセボ群と比較して 6.2～10.3%の範囲で高かった。本剤は薬理作用として脳内ドパミン量の増加作用を有するため、ジスキネジア等のドパミン作動性の副作用が発現することが予想されることから設定した。

【用法及び用量に関連する注意（案）】

- 7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者には 1 日 50 mg を超えて投与しないこと。
[9.3.2、16.6.2 参照]

【用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠】

海外の臨床試験において、中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）にサフィナミド 50 mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 82%増加した。以上のことから、中等度以上の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）ではサフィナミドの血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

1.8.2.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、企業中核データシート（CCDS）及び類薬の添付文書を参考とし、平成 29 年 6 月 8 薬生発 0608 第 1 号医師局長通知並びに同日薬安発第 0608 第 1 号医師局安全対策課長通知に準拠して、次のように使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 他の MAO 阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2.2 ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩含有製剤又はタペンタドール塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2.3 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（アトモキセチン塩酸塩）又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）、中枢神経刺激剤（メチルフェニデート塩酸塩、リスデキサンプエタミンメシル酸塩）を投与中の患者 [10.1 参照]	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS、類薬及び左記薬剤の添付文書を参考に設定した。
2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照]	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	副作用のリスクを最小限にするため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]	妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績を踏まえ設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与により日中の傾眠、前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるため、本剤投与中の患者には自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業に従事させないように注意すること。 [11.1.2 参照] 8.2 病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがあるため、このような症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。 [11.1.3 参照] 8.3 起立性低血圧又は低血圧があらわれることがあるため、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置	国内外の臨床試験成績に基づき、また類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
を行うこと。パーキンソン病患者では運動機能障害による転倒リスクが高く、起立性低血圧があらわれた場合には、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがある。[11.2 参照]	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 網膜に関連する疾患又はその既往のある患者 網膜変性、ぶどう膜炎、遺伝性網膜症又は重度の進行性糖尿病網膜症のある患者、網膜への影響が生じるリスクが高いと考えられる眼疾患の既往のある患者（遺伝性網膜疾患の家族歴、色素性網膜炎、あらゆる活動性網膜症など）、及び白子症の患者については、視力・視野に関する症状の変化を定期的に観察すること。当該患者は臨床試験では除外されている。 動物実験では、反復経口投与毒性試験（ラット）及びがん原性試験（マウス及びラット）において、用量及び期間に依存した網膜変性が認められ、光曝露による増強がラットで確認された。この変化はサルでは認められなかった。	網膜に関連する疾患又はその既往のある患者を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績を踏まえ設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。当該患者は臨床試験では除外されている。[2.4 参照]	重度の肝機能障害者を対象とした臨床試験は実施しておらず、欧州及び米国添付文書に準じて設定した。
9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B） 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]	外国臨床薬理試験において、中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）では肝機能正常者より本剤の $AUC_{0-\infty}$ が 82%増加することが示されたため設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット）では、生殖発生毒性試験において雌ラットに黄体数及び着床数の軽度の減少が認められた。	妊婦、授乳婦等を対象とした臨床試験は実施していないため、非臨床試験成績に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.6 参照] 動物実験では、妊娠ラットの器官形成期に投与したところ、胎児に異所性精巣及び泌尿器系の変化（尿管拡張、腎盂拡張）、並びに骨格異常がみられた。また、レボドパ／カルビドパとの併用により、骨格奇形（肩甲骨の湾曲、長骨の短縮／湾曲／肥厚）の発現率が増加した。ウサギにおいては、レボドパ／カルビドパとの併用により、レボドパ／カルビドパの単独投与でみられた心血管系奇形（心室中隔欠損、心臓直結の 1 血管の拡張）の発現率が増加したことに加え、胚・胎児死亡率の増加がみられた。母動物（ラット）に出生前及び出生後に投与した試験では、出生児に死亡率の増加、及び肝胆道系の障害による変化（皮膚及び頭蓋骨の黄色／橙色化）が認められた。	
9.6 授乳婦 本剤投与中は授乳を避けさせること。 動物実験（ラット）では、授乳中の母動物にサフィナミドを投与した結果、哺乳児の肝細胞に空胞及びグリコーゲンの減少が認められた。また、哺乳児の血漿中にサフィナミドが検出され、乳汁中への移行が示唆された。	
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため設定し

使用上の注意（案）			設定根拠
10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと）			た。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	欧州及び米国添付文書において他の MAO 阻害剤との併用により高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また、類薬の添付文書を参考に設定した。
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト [2.1 参照]	高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	本剤は MAO-B 阻害作用を有することから、相加作用のおそれがある。	
ペチジン塩酸塩含有製剤 ペチロルフアン トラマドール塩酸塩含有製剤 トラマール タペンタドール塩酸塩 タペンタ [2.2 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩含有製剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明である。	欧州及び米国添付文書において、ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩を含むオピオイド系薬剤と MAO 阻害剤との併用でセロトニン症候群等の重篤な副作用を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書を参考に設定した。 タペンタドール塩酸塩は当該薬剤の添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール アモキサピン アモキサシ イミプラミン塩酸塩 トフラニール クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール ドスレピン塩酸塩 プロチアデン トリミプラミンマレイ ン酸塩 スルモンチール ノルトリプチリン塩酸 塩 ノリトレン ロフェプラミン塩酸塩 アンプリット [2.3 参照] 四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール ミアンセリン塩酸塩 テトラミド セチプチリンマレイ ン酸塩 テシプール [2.3 参照]	他の MAO-B 阻害剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれ、さらに死亡例も報告されている。 本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。 また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 2～3 日間の間隔を置くこと。	機序は不明であるが、相加・相乗作用のおそれがある。	欧州及び米国添付文書において、MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群等の重篤な副作用を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬、三環系及び四環系抗うつ剤の添付文書を参考に設定した。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイ ン酸塩 デプロメール パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト エスタロプラムシュウ酸塩 レキサプロ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも 7 日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスタロプラムシュウ酸塩は少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取込み阻害作用により、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	欧州及び米国添付文書においてセロトニン症候群を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書も参考に設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩 トレドミン デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、ミルナシプラン塩酸塩は 2～3 日間、デュロキセチン塩酸塩は少なくとも 5 日間、ベンラファキシン塩酸塩は少なくとも 7 日間の間隔を置くこと。	モノアミン神経伝達物質の分解が抑制され、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。	欧州及び米国添付文書においてセロトニン症候群を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書も参考に設定した。
選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 アトモキセチン塩酸塩 ストラテラ [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン リフレックス [2.3 参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まり、脳内のモノアミン総量が増加するおそれがある。	欧州及び米国添付文書においてセロトニン症候群を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書も参考に設定した。
中枢神経刺激剤 メチルフェニデート塩酸塩 リタリン リスデキサメフェタミンメシル酸塩 ビバンセ [2.3 参照]	高血圧クライゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも 14 日間の間隔を置くこと。	脳内モノアミン総量が増加するおそれがある。	当該薬剤の添付文書の記載に準じて設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること）			MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書及び当該薬剤の添付文書の記載に準じて設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドン塩酸塩の中止直後に本剤を投与又は併用する場合には、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。	セロトニン再取り込み阻害作用により、脳内のセロトニン濃度が高まるおそれがある。	これらの薬剤は、いずれもドパミンの作用を阻害するため、類薬の添付文書の記載に準じて設定した。
レセルピン誘導体 レセルピン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	脳内ドパミンを減少させる。	
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スルピリド メトクロプラミド		脳内ドパミン受容体を遮断する。	欧州及び米国添付文書においてセロトニン症候群を引き起こす可能性が注意喚起されているため設定した。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	セロトニン症候群が発現するおそれがある。	脳内セロトニン濃度を上昇させる作用を有するため、脳内セロトニン濃度が更に上昇するおそれがある。	
リネゾリド	高血圧クリーゼを含む血圧上昇等が発現するおそれがある。	非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有するリネゾリドとの併用により、相加作用のおそれがある。	米国添付文書においてリネゾリドとの併用で血圧上昇（高血圧クリーゼ含む）を引き起こす可能性が注意喚起されていること、また当該薬剤の添付文書も参考に設定した。
交感神経刺激剤 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 ブソイドエフェドリン塩酸塩含有医薬品 フェニルプロパノールアミン塩酸塩含有医薬品	高血圧クリーゼを含む血圧上昇が発現するおそれがある。	MAO-B 選択性が低下した場合、交感神経刺激作用が増強されるおそれがある。	欧州及び米国添付文書において交感神経刺激薬との併用で高血圧クリーゼを引き起こす可能性が注意喚起されていること、また MAO-B 阻害作用を持つ類薬の添付文書も参考に設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 幻覚等の精神症状 幻視（3.2%）、幻覚（1.1%）等があらわれることがある。			国内の臨床試験成績に基づき、また類薬の添付文書を参考に設定した。
11.1.2 傾眠（1.9%）、突発的睡眠（0.4%）			国内の臨床試験成績に

使用上の注意（案）					設定根拠
日中の傾眠や前兆のない突発的睡眠があらわれることがある。〔8.1 参照〕					に基づき、また類薬の添付文書を参考に設定した。
11.1.3 衝動制御障害（0.2%） 病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれることがある。〔8.2 参照〕					類薬の添付文書を参考に設定した。
11.1.4 セロトニン症候群（頻度不明） 不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、ミオクローヌス、発汗、頻脈等のセロトニン症候群の症状が認められた場合には、投与を中止し、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。					国内の臨床試験では副作用は認められていないが、本剤の作用機序を踏まえ、類薬の添付文書を参考に設定した。
11.1.5 悪性症候群（頻度不明） 減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清 CK 上昇等があらわれるおそれがある。このような症状が認められた場合には、体温冷却及び補液等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。					国内外の臨床試験では副作用は認められていないが、本剤の作用機序を踏まえ、類薬の添付文書を参考に設定した。
11.2 その他の副作用					国内外の臨床試験成績、海外での製販後における副作用発現状況及び CCDS に基づき設定した。
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
感 染 症			歯肉炎、 上咽頭炎	肺炎	
血 液 代 謝			貧血 食欲減退		
精 神 神 経 系	ジスキネ ジア (12.4%)	不眠症、頭 痛、浮動性め まい	せん妄、レム 睡眠異常、側 反弓、パーキ ンソン病、下 肢静止不能症 候群	激越、不安、錯乱 状態、うつ病、落 ち着きのなさ、無 動、平衡障害、運 動過多、振戦	
感 覚 器			回転性めまい	白内障、複視、霧 視、視力低下、視 力障害	
循 環 器			低血圧	高血圧、 起立性低血圧	
呼 吸 器				呼吸困難	
消 化 器		悪心、便秘	消化不良、 胃炎、嘔吐	腹部不快感、腹 痛、下痢、嘔気	
皮 膚				紅斑、多汗症、光 線過敏性反応	
筋 骨 格 系			背部痛、姿勢 異常、変形性 脊椎症	関節痛、筋固縮、 筋痙縮	
全 身 症 状		転倒	歩行障害、末 梢性浮腫、口 渇	無力症、状態悪 化、疲労、倦怠感	
臨 床 検 査		ALT 増加	AST 増加、 ALP 増加、 γ - GTP 増加、血 中カリウム増	血圧上昇	

使用上の注意（案）					設定根拠
			加、尿中ブドウ糖陽性、血圧低下、体重減少		
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。					製剤原理が同じ他剤の添付文書及び日薬連発 240 号（平成 8 年）を参考に設定した。
20. 取扱い上の注意 アルミピロー又は瓶開封後は湿気を避けて保存すること。					本剤の特性を考慮し設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般名称（JAN）は、平成 29 年 6 月 9 日に申請し、平成 29 年 12 月 26 日付薬生薬審発 1226 第 1 号通知のとおり決定された。

JAN：

（日本名）サフィナミドメシル酸塩

（英名） Saffinamide Mesilate

化学名：

（日本名）(S)-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)メチル)アミノ]プロパンアミド
一メタンスルホン酸塩

（英名） (S)-2-[(4-[(3-Fluorophenyl)methoxy]phenyl)methyl]amino]propanamide monomethanesulfonate

1.9.2 INN

INN は WHO Drug Information, Vol.15, No.3-4, 2001, r-INN: List 46 に以下のように収載されている。

INN：saffinamide

化学名：(+)-(S)-2-[[p-[(m-fluorobenzyl)oxy]benzyl]amino]propionamide

薬生薬審発 1226 第 1 号
平成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 29-1-B3

JAN (日本名) : ドماغロズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Domagrozumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

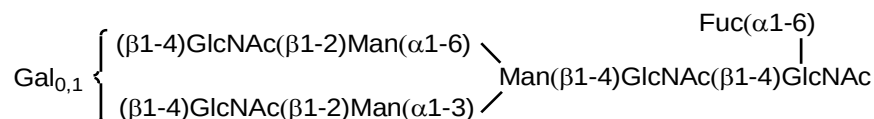
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS TAWAWYQQKP GKAPKLLIYS
 ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYSTPWFTEGG
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEK

H鎖 EVQLLESQGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVST
 ISSGGSYTSY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKQD
 YAMNYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
 VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHCTPPCPA PEAAGAPSVF LFPPKPKDTL
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK

H鎖 N296 : 糖鎖結合 ; H鎖 K446 : 部分的プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C219, H鎖 C225-H鎖 C225, H鎖 C228-H鎖 C228 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₃₇₈H₉₈₅₀N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₆ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₅₉H₃₃₄₁N₅₇₃O₆₇₀S₁₇

L 鎖 C₁₀₃₀H₁₅₈₈N₂₇₄O₃₃₅S₆

ドマグロズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト増殖分化因子-8 (GDF-8) モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H 鎖の 233, 234 及び 236 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換されている。ドマグロズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ドマグロズマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 146,000) である。

Domagrozumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human growth differentiation factor 8 (GDF-8) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, whose amino acid residues at positions 233, 234, and 236 in H-chains are substituted by Ala each. Domagrozumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Domagrozumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-1-B8

JAN（日本名）：ブロスマブ（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Burosumab (Genetical Recombination)

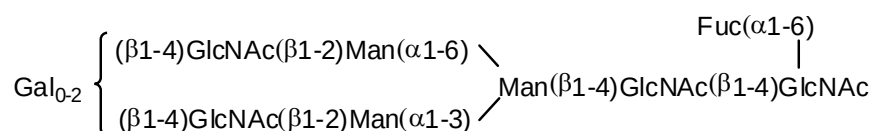
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖	AIQLTQSPSS	LSASVGDRV	ITCRASQGIS	SALVWYQQKP	GKAPKLLIYD
	ASSLESGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISLQ	EDFATYYCQQ	FNDYFTFGPG
	TKVDIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFY	REAKVQWKVD
	NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSSTLTL	SKADYKHKV	YACEVTHQGL
	SSPVTKSFNR	GEC			

H鎖	QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NHYMHWVRQA	PGQGLEWMGI
	INPISGSTSN	AQKFQGRVTM	TRDTSTSTVY	MELSSLRSED	TAVYYCARDI
	VDAFDFWGQG	TMVTVSSAST	KGPSVFPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF
	PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVVTVPS	SSLGTQTYIC
	NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
	LPPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS
	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVME	ALHNHYTQKS	LSLSPGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N297：糖鎖結合；H鎖 K447：部分的プロセシング
L鎖 C213－H鎖 C220，H鎖 C226－H鎖 C226，H鎖 C229－H鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₃₈₈H₉₉₀₄N₁₇₀₀O₂₀₀₆S₄₆（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₇₄H₃₃₇₆N₅₈₀O₆₇₀S₁₈

L鎖 C₁₀₂₀H₁₅₈₀N₂₇₀O₃₃₃S₅

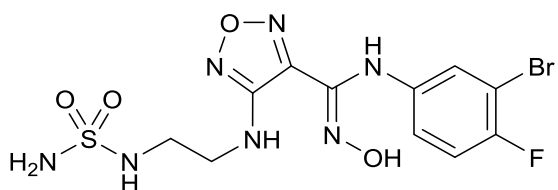
ブロスマブは、ヒト線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ブロスマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ブロスマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

Burosumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against fibroblast growth factor 23 (FGF23). Burosumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Burosumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 29-2-B2

JAN（日本名）：エパカドスタット

JAN（英 名）：Epacadostat



C₁₁H₁₃BrFN₇O₄S

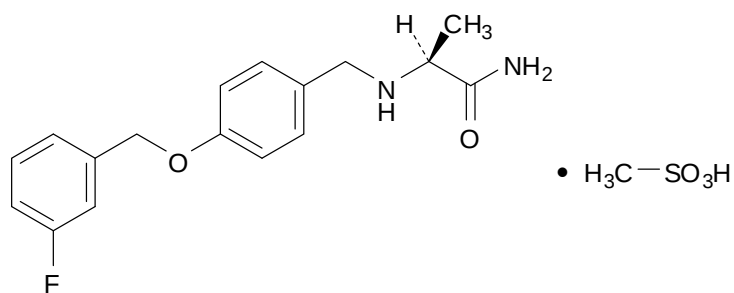
(Z)-N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-4-{[2-(スルファモイルアミノ)エチル]アミノ}-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシイミドアミド

(Z)-N-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-N'-hydroxy-4-{[2-(sulfamoylamino)ethyl]amino}-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamide

登録番号 29-2-B3

JAN（日本名）：サフィナミドメシル酸塩

JAN（英 名）：Safinamide Mesilate



C₁₇H₁₉FN₂O₂ • CH₄O₃S

(S)-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)メチル]アミノ]プロパンアミド 一メタンスルホン酸塩

(S)-2-[(4-[(3-Fluorophenyl)methoxy]phenyl)methyl]amino]propanamide monomethanesulfonate

登録番号 29-2-B4

JAN（日本名）：イサツキシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Isatuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

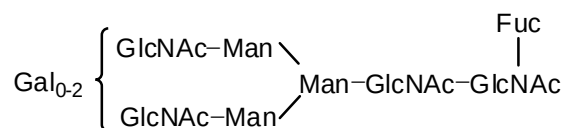
L鎖 DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS
ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT
IYPGDGDTGY AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD
YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N300：糖鎖結合；H鎖 K450：部分的プロセシング

L鎖 C214－H鎖 C223，H鎖 C229－H鎖 C229，H鎖 C232－H鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₅₆H₉₉₃₈N₁₇₀₂O₂₀₂₆S₄₄（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₁₉₂H₃₃₇₇N₅₇₅O₆₇₉S₁₅

L鎖 C₁₀₃₆H₁₅₉₆N₂₇₆O₃₃₄S₇

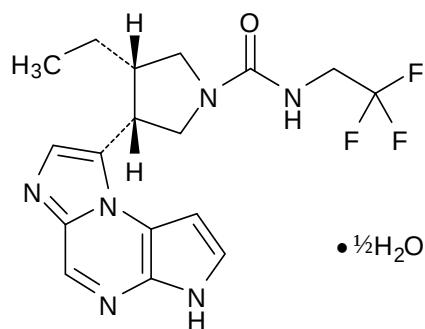
イサツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD38 抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。イサツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イサツキシマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Isatuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human CD38 antibody and constant regions derived from human IgG1. Isatuximab is produced in Chinese hamster ovary cells. Isatuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-2-B6

JAN（日本名）：ウパダシチニブ水和物

JAN（英 名）：Upadacitinib Hydrate



• $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

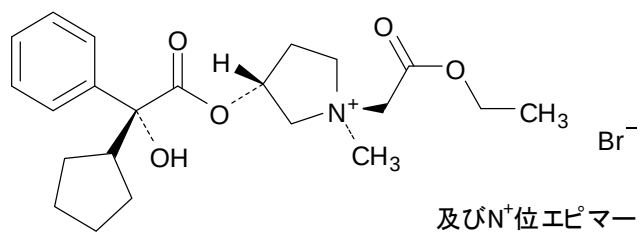
(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hemihydrate

登録番号 29-2-B7

JAN（日本名）：ソフピロニウム臭化物

JAN（英 名）：Sofpironium Bromide



C₂₂H₃₂BrNO₅

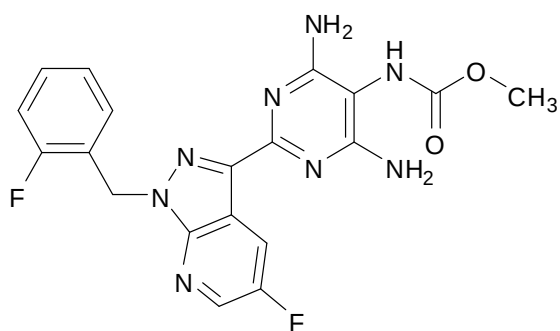
臭化 1-*ambo*-(3*R*)-3-{[(*R*)-(シクロペンチル)ヒドロキシ(フェニル)アセチル]オキシ}-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1-メチルピロリジニウム

1-*ambo*-(3*R*)-3-{[(*R*)-(Cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide

登録番号 29-3-B2

JAN（日本名）：ベルイシグアト

JAN（英 名）：Vericiguat



C₁₉H₁₆F₂N₈O₂

(4,6-ジアミノ-2-{5-フルオロ-1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)カルバミン酸メチル

Methyl (4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

登録番号 29-3-B3

JAN（日本名）：リサンキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Risankizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

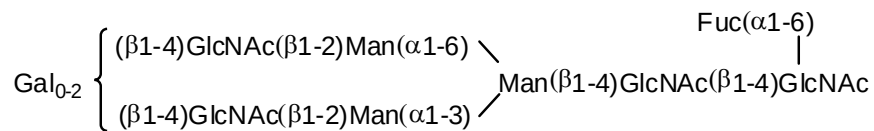
L鎖	DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASRDVA	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW
	ASTRHTGVPS	RFSGSGSRTD	FTLTISSLQP	EDVADYFCHQ	YSSYPFTFGS
	GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
	LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFT	DQTIHWMRQA	PGQGLEWIGY
	IYPRDDSPKY	NENFKGKVTI	TADKSTSTAY	MELSSLRSED	TAVYYCAIPD
	RSGYAWFIYW	GQGTLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK
	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT
	YICNVNHKPS	NTKVDKRVEP	KSCDKTHTCP	PCPAPEAAGG	PSVFLFPPKP
	KDTLMISRTP	EVTCVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN
	STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ
	VYTLPPSREE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTPPV
	LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPG

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N300：糖鎖結合

L鎖 C214－H鎖 C223，H鎖 C229－H鎖 C229，H鎖 C232－H鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₇₆H₉₉₉₂N₁₇₂₀O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖 C₂₂₀₀H₃₃₉₀N₅₈₀O₆₇₇S₁₆

L鎖 C₁₀₃₈H₁₆₁₀N₂₈₀O₃₃₁S₆

リサンキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 α (p19)サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され、C 末端の Lys は除去されている。リサンキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リサンキズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

Risankizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α subunit (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, whose amino acid residues at position 237 and 238 in the H-chains are substituted by Ala each and C-terminus Lys is deleted in the H-chains. Risankizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Risankizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 46

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 46

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 46

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN *Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*

DCI Recommandée *Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*

DCI Recomendada *Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada*

abrineurinum

abrineurin	<i>N</i> -L-methionylneurotrophic factor (human brain-derived) cyclic (13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfide), dimer
abrineurine	dimère du (13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfure) cyclique du L-méthionylfacteur neurotrophique cérébral humain
abrineurina	dímero del (13→80),(58→109),(68→111)-tris(disulfuro)cíclico del factor <i>N</i> -L-metionilneurotrófico (derivado de cerebro humano)

$C_{587}H_{947}N_{177}O_{177}S_{10}$ (monomer)

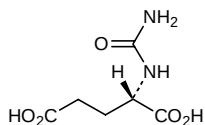
M

HSDPARRGEL	SVCDSESEWV	TAADKKTAVD	MSGGTVTVLE
KVPVSKGQLK	QYFYETKCNP	MGYTKEGCRG	IDKRHWNSQC
RTTQSYVRAL	TMDSKKRIGW	RFIRIDTSCV	CTLTIKRGR

acidum carglumaticum

carglumatic acid	<i>N</i> -carbamoyl-L-glutamic acid
acide carglumique	acide (2 <i>S</i>)-2-(carbamoylamino)pentanedioïque
ácido carglúmico	ácido <i>N</i> -carbamoil-L-glutámico

$C_6H_{10}N_2O_5$



sabiporidum

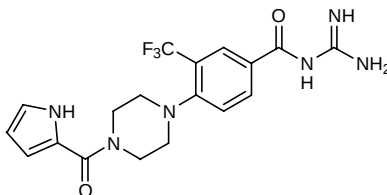
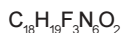
sabiporide

N-carbamimidoyl-4-[4-(1*H*-pyrrol-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

sabiporide

N-carbamimidoyl-4-[4-(1*H*-pyrrol-2-ylcarbonyl)pip  razin-1-yl]-3-(trifluorom  thyl)benzamide

sabiporida

N-carbamimidoil-4-[4-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]-3-(trifluorometil)benzamida**saftinamidum**

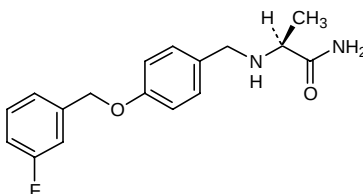
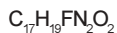
saftinamide

(+)-(S)-2-[[*p*-[(*m*-fluorobenzyl)oxy]benzyl]amino]propionamide

saftinamide

(2S)-2-[[4-(3-fluorobenzoyloxy)benzyl]amino]propanamide

saftinamida

(+)-(S)-2-[[*p*-[(*m*-fluorobencil)oxi]bencil]amino]propionamida**sibenadetum**

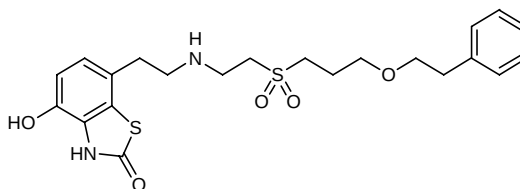
sibenadet

4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]benzothiazol-2(3*H*)-one

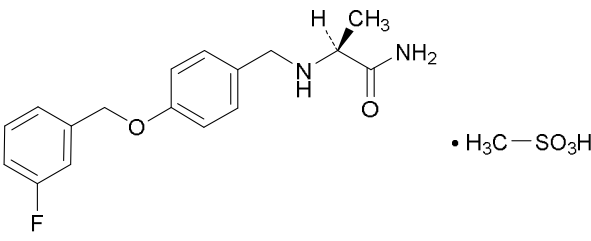
sib  nadet

4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-ph  nyl  thoxy)propyl]sulfonyl]  thyl]amino]  thyl]benzothiazol-2(3*H*)-one

sibenadet

4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonyl]etil]amino]etil]benzotiazol-2(3*H*)-ona

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(S)-2-[(4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}メチル)アミノ]プロパンアミド (別名：サフィナミド)、その塩類及びその製剤																																																																																									
構造式																																																																																										
効能・効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病における wearing off 現象の改善																																																																																									
用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミド 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与できる。																																																																																									
劇薬等の指定																																																																																										
市販名及び有効成分・分量	原体：サフィナミドメシル酸塩 製剤：エクフィナ錠 50 mg (1 錠中サフィナミドメシル酸塩 65.88 mg (サフィナミドとして 50 mg) 含有)																																																																																									
毒性	<単回投与毒性> <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>最小致死量 (mg/kg)^a</th></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>♂ 1500, ♀ 1000</td></tr><tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>♂ 40, ♀ 25</td></tr></table> ^aサフィナミドとしての用量 <反復投与毒性> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間 (週)</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量^a (mg/kg/日)</th><th>無毒性量^a (mg/kg/日)</th><th>主な毒性所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>4</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>20, 60, 100, 500</td><td>20</td><td>びまん性の肝細胞脂肪性変化</td></tr><tr><td>ラット</td><td>13</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>15, 30, 80</td><td><15 (80^b)</td><td>網膜萎縮 (最高用量において毒性なし^b)</td></tr><tr><td>ラット</td><td>26</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>5, 15, 45</td><td>15 (45^b)</td><td>網膜萎縮 (最高用量において毒性なし^b)</td></tr><tr><td>ラット</td><td>26</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>60, 120, 180</td><td><60</td><td>肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤巣、網膜萎縮</td></tr><tr><td>ラット</td><td>2</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>10, 20, 40</td><td>40</td><td>最高用量において毒性なし</td></tr><tr><td>サル</td><td>4</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>20, 40, 80, 120</td><td>40</td><td>死亡、中枢神経症状 (痙攣等)、泡沫上マクロファージ浸潤巣 (リンパ節、胸腺、脾臓)</td></tr><tr><td>サル</td><td>13</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>10, 20, 50</td><td>20</td><td>一般状態悪化による死亡、中枢神経症状</td></tr><tr><td>サル</td><td>39</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>3.2, 8, 20</td><td>20</td><td>最高用量において毒性なし</td></tr><tr><td>サル</td><td>39</td><td>経口</td><td>♂♀</td><td>30, 50, 70</td><td>50</td><td>死亡、中枢神経症状</td></tr><tr><td>サル</td><td>2</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>3, 10, 30</td><td>10</td><td>死亡、中枢神経症状 (協調運動障害)</td></tr></table> ^aサフィナミドとしての用量 ^bげっ歯類に特異的な変化と考えられる網膜萎縮を除いた場合	動物種	投与経路	性	最小致死量 (mg/kg) ^a	ラット	経口	♂♀	♂ 1500, ♀ 1000	ラット	静脈内	♂♀	♂ 40, ♀ 25	動物種	投与期間 (週)	投与経路	性	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な毒性所見	ラット	4	経口	♂♀	20, 60, 100, 500	20	びまん性の肝細胞脂肪性変化	ラット	13	経口	♂♀	15, 30, 80	<15 (80 ^b)	網膜萎縮 (最高用量において毒性なし ^b)	ラット	26	経口	♂♀	5, 15, 45	15 (45 ^b)	網膜萎縮 (最高用量において毒性なし ^b)	ラット	26	経口	♂♀	60, 120, 180	<60	肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤巣、網膜萎縮	ラット	2	静脈内	♂♀	10, 20, 40	40	最高用量において毒性なし	サル	4	経口	♂♀	20, 40, 80, 120	40	死亡、中枢神経症状 (痙攣等)、泡沫上マクロファージ浸潤巣 (リンパ節、胸腺、脾臓)	サル	13	経口	♂♀	10, 20, 50	20	一般状態悪化による死亡、中枢神経症状	サル	39	経口	♂♀	3.2, 8, 20	20	最高用量において毒性なし	サル	39	経口	♂♀	30, 50, 70	50	死亡、中枢神経症状	サル	2	静脈内	♂♀	3, 10, 30	10	死亡、中枢神経症状 (協調運動障害)
	動物種	投与経路	性	最小致死量 (mg/kg) ^a																																																																																						
	ラット	経口	♂♀	♂ 1500, ♀ 1000																																																																																						
	ラット	静脈内	♂♀	♂ 40, ♀ 25																																																																																						
	動物種	投与期間 (週)	投与経路	性	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な毒性所見																																																																																			
	ラット	4	経口	♂♀	20, 60, 100, 500	20	びまん性の肝細胞脂肪性変化																																																																																			
	ラット	13	経口	♂♀	15, 30, 80	<15 (80 ^b)	網膜萎縮 (最高用量において毒性なし ^b)																																																																																			
	ラット	26	経口	♂♀	5, 15, 45	15 (45 ^b)	網膜萎縮 (最高用量において毒性なし ^b)																																																																																			
	ラット	26	経口	♂♀	60, 120, 180	<60	肺胞の泡沫状マクロファージ浸潤巣、網膜萎縮																																																																																			
	ラット	2	静脈内	♂♀	10, 20, 40	40	最高用量において毒性なし																																																																																			
サル	4	経口	♂♀	20, 40, 80, 120	40	死亡、中枢神経症状 (痙攣等)、泡沫上マクロファージ浸潤巣 (リンパ節、胸腺、脾臓)																																																																																				
サル	13	経口	♂♀	10, 20, 50	20	一般状態悪化による死亡、中枢神経症状																																																																																				
サル	39	経口	♂♀	3.2, 8, 20	20	最高用量において毒性なし																																																																																				
サル	39	経口	♂♀	30, 50, 70	50	死亡、中枢神経症状																																																																																				
サル	2	静脈内	♂♀	3, 10, 30	10	死亡、中枢神経症状 (協調運動障害)																																																																																				

副作用	副作用発現率：161 例/468 例=34.4%	
	副作用の種類	例数/評価例数（発現率）
	ジスキネジア	58/468（12.4%）
	幻視	15/468（3.2%）
	悪心	11/468（2.4%）
	転倒	10/468（2.1%）
	傾眠	9/468（1.9%）
	頭痛	8/468（1.7%）
	便秘	6/468（1.3%）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6/468（1.3%）
	不眠症	6/468（1.3%）
会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 原体：輸入、製剤：製造	

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.1	製剤及び処方(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	製剤(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-01	S21338: ME2125原薬の粒度が溶出特性に及ぼす影響 の確認	■■■■■	■■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(サフィナミドメシル酸塩錠 50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(サフィナミドメシル酸塩 錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性(サフィナミド メシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.1	製造者(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール(サフィナミドメシル 酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理(サフィナミドメシル酸 塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価(サフィナミドメシ ル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠 剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(サフィナミドメシル酸塩錠 50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.3-01	S20818: ME2125錠50mg及びME2125プラセボ錠50mg の分析法バリデーション(1)	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-02	S20968: ME2125錠50mgの新規溶出試験法の分析法バ リデーション	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-03	S21015: ME2125製剤の含量試験法の分析法バリデー ション	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-04	S21037: ME2125製剤の類縁物質試験法の分析法バリ デーション	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-05	S21217: ME2125錠50mgの確認試験の分析法バリデー ション	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性(サフィナミドメシル酸塩錠50mg、 錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5-01	S21169: ME2125製剤の金属元素不純物試験法の分析 法バリデーション	■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.5-02	S21179: ME2125錠50mgの金属元素不純物試験法の実測値試験	■■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-03	S21220: ME2125錠50mgに含まれるメタンスルホン酸エステル類の評価	■■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤）	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6-01	S21170: ME2125錠50mgの実測値試験	■■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6-02	S21287: ME2125錠50mgの溶出プロファイルの確認	■■■■■	■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質（サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤）	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系（サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤）	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（サフィナミドメシル酸塩錠50mg、錠剤）	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(サフィナミド メシル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-01	S21162: ME2125錠50mgの長期保存試験 中間報告書(24箇月)	■■■■■	■■■■■ (実施中)	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-02	S21163: ME2125錠50mgの加速試験	■■■■■	■■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-03	S21164: ME2125錠50mgの苛酷試験	■■■■■	■■■■■	Meiji Seika ファルマ CMC研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(サフィナミドメ シル酸塩錠50mg、錠剤)	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-01	0601002: Effect of NW-1015 on monoamine oxidase type B: in vitro and ex vivo studies.	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	評価資料
4.2.1.1-02	9650210: The interaction of FCE 26743/PNU 151774 and other compounds with the monoamine oxidase.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Ireland	海外	—	評価資料
4.2.1.1-03	0705002: Structural biology and biochemistry of safinamide binding to human recombinant MAO-B	[REDACTED] et al.	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-04	1205009: In vitro effect of safinamide (NW-1015) and its metabolites (NW-1153 and NW-1689) on aromatic L-aminoacid decarboxylase activity	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-05	0504005: In vitro effect of safinamide and its metabolite on catechol-O-methyltransferase (COMT)	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Taiwan	海外	—	参考資料
4.2.1.1-06	0405001(PR051740): Safinamide: levodopa challenge in vivo.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Finland	海外	—	評価資料
4.2.1.1-07	1205014: In vitro receptor, transporter, and release assays for NIDA medications discovery and abuse liability testing	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-08	0502001: Individual tests data report Compound NW-1015 and [REDACTED]	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Taiwan	海外	—	参考資料
4.2.1.1-09	1205008: In vitro effects of safinamide on the uptake of [³ H] dopamine and [³ H] serotonin in rat brain synaptosomes.	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-10	1205007: In vitro effects of safinamide on the depolarization induced release of [³ H] dopamine from rat brain synaptosomes; and Studies on the release induced by safinamide itself from [³ H] dopamine and [³ H] serotonin preloaded synaptosomes	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-11	8920315: In Vitro Pharmacology: Human Dopamine Receptor Functional Assays Study of MSC2191632B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] France	海外	—	参考資料
4.2.1.1-12	SER-023b: Testing of 1 molecule for agonist, antagonist and/or PAM activities in recombinant human Adenosine α_{2A} , Adrenergic α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , Serotonin 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , Dopamine D _{2L} and D ₄ functional assays.	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Belgium	海外	—	参考資料
4.2.1.1-13	Strolin Benedetti-1994: The Anticonvulsant FCE 26743 is a Selective and Short-acting MAO-B Inhibitor Devoid of Inducing Properties towards Cytochrome P450-dependent Testosterone Hydroxylation in Mice and Rats	Strolin Benedetti M et al.	—	Pharmacia-Farmitalia Carlo Erba Italy University of Mainz Germany	海外	J Pharm Pharmacol. 1994;46:814-9	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-14	■■■■-TANDD-invivo-■■■■-013: In vivo Assessment of the Displacing Effects of Intravenous Saffinamide at Dopamine and Serotonin Transporters in Non-human Primates using Single Photon Emission Computed Tomography	■■■■	■■■■.■■	■■■■ ■■■■ USA	海外	—	参考資料
4.2.1.1-15	0901003: Effect of NW 1015 on dopamine system in rat and monkey: ex vivo studies.	■■■■	~ ■■■■.■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.1.1-16	ES0714002: Effects of long-term safinamide treatment on dopamine metabolism in motor and non-motor regions of monkey brain	Faravelli L	不明	Newron Italy	海外	(Poster Presentation in 2008)	参考資料
4.2.1.1-17	9750003: Receptor binding profile of PNU-151774 in rat brain membranes	■■■■ et al.	■■■■.■■	■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-18	9750001: Effect of PNU-151774E on Sodium, Potassium and Calcium currents in neonatal rat hippocampal primary culture	■■■■ et al.	■■■■.■■	■■■■ ■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-19	Salvati-1999: Biochemical and Electrophysiological Studies on the Mechanism of Action of PNU-151774E, A Novel Antiepileptic Compound	Salvati P et al.	—	Pharmacia & Upjohn University of Milano Istituti Clinici di Perfezionamento Italy University of Utah T. Jefferson University USA	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1999 ;288(3):1151-9.	参考資料
4.2.1.1-20	0606005: Effect of safinamide on sodium currents in primary rat cortical neurons	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-21	091112TSP: Effects of Seven (7) Test Articles on Cloned Nav1.x Channels Expressed in Mammalian Cells	■■■■■ et al.	■■■■.■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■ USA	海外	—	評価資料
4.2.1.1-22	0401001: Inhibition of sodium and high voltage-activated calcium currents by NW-1015 in rat cortical neurons	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-23	■■■■-91: Safinamide (batch Procos) on recombinant channels	■■■■■	不明	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-24	ES0303003: Effect of safinamide on HERG channels, on specific subtypes of calcium channels and on vulnerability of cerebellar neurons to oxygen and glucose deprivation followed by reoxygenation in vitro	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-25	0604009: Effect of safinamide (NW1015) and [REDACTED] on Ca ²⁺ mobilization and neuropeptide release from rat primary sensory neurons	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-26	0203001-E: In vitro study of the effects of [REDACTED] compounds on neurotransmitter release (aminoacids and neuropeptides)	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-27	1210013: A microdialysis study on the effect of safinamide (NW-1015E) on veratridine-stimulated glutamate release in dorsal hippocampus of freely moving rats	[REDACTED] et al.	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	評価資料
4.2.1.1-28	Morari-2018: Safinamide Differentially Modulates In Vivo Glutamate and GABA Release in the Rat Hippocampus and Basal Ganglia.	Morari M et al.	—	University of Ferrara Italy	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2018;64:198-206.	参考資料
4.2.1.1-29	KEY-380: The effects of safinamide or rasagilin on levels of extracellular neurotransmitters in the prefrontal cortex and striatum of freely moving rats.	[REDACTED] et al.	~ [REDACTED]	[REDACTED] Netherlands	海外	—	参考資料
4.2.1.1-30	ES0610006: NW-1015 (former PNU-151774E), a combined MAO-B and glutamate release inhibitor, is effective in animal models of Parkinson's disease: MPTP model in mice	Maj R et al.	不明	Newron Italy	海外	(Poster Presentation in 1999)	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-31	Sadeghian-2011: Neuroprotection by safinamide in the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) model of Parkinson's disease	Sadeghian M et al.	—	UCL Institute of Neurology UK Merck Serono Switzerland	海外	Movement Disorder Society Annual Meeting, Toronto, Canada, 2011	参考資料
4.2.1.1-32	ES0610005: NW-1015 (former PNU-151774E), a combined MAO-B and glutamate release inhibitor, is effective in animal models of Parkinson's disease: "wearing-off" model in denervated levodopa-treated rats	Maj R et al.	不明	Newron Italy	海外	(Poster Presentation in 1999)	評価資料
4.2.1.1-33	■■■■-76A: Effect of ■■■■ and NW-1015 on NMDA currents.	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.1-34	TANDD-in vivo-■■■■-009: Study of Antiparkinsonian and Antidyskinetic Effect of Safinamide in Parkinsonian Primates	■■■■■ et al.	~ ■■■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	評価資料
4.2.1.1-35	Gregoire-2013: Safinamide reduces dyskinesias and prolongs L-DOPA antiparkinsonian effect in parkinsonian monkeys.	Gregoire L et al.	—	CHUQ-CHUL Laval University Canada EMD Sereno USA Merck Sereno Switzerland	海外	Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:508-14.	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-36	■■■■■-■■■■■: Study of safinamide concentrations in parkinsonian primates of acute experiments 1 and 2	■■■■■ et al.	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	参考資料
4.2.1.1-37	TANDD-invivo-■■■■■-011-work-plan-4: Study of antiparkinsonian and antidyskinetic effect of safinamide in parkinsonian primates in a semi-chronic experiment and associated safinamide assay 2	■■■■■ et al.	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	評価資料
4.2.1.1-38	TANDD-invivo-■■■■■-012-work-plan-7: Study of antiparkinsonian and antidyskinetic effect of safinamide compared to rasagiline in parkinsonian primates	■■■■■ et al.	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	評価資料
4.2.1.1-39	■■■■■-■■■■■-work-plan-6: Study of antiparkinsonian and antidyskinetic effect of lazabemide and riluzole alone as well as lazabemide/riluzole and lazabemide/safinamide combinations in parkinsonian primates	■■■■■ et al.	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	評価資料
4.2.1.1-40	■■■■■-■■■■■-work-plan-8: Study of antiparkinsonian and antidyskinetic effect of amantadine compared to safinamide as well as their combination in parkinsonian primates	■■■■■ et al.	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ Canada	海外	—	評価資料
4.2.1.1-41	MMSCH1: Final report on the effects of safinamide and rasagiline in combination with L-DOPA in the MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease.	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-42	MMSCH2: Final report on the effects of safinamide in combination with L-DOPA in the MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease	不明	~ ■■■■	■■■■ ■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.1.1-43	Salamone-2012: Tremorolytic effects of safinamide in animal models of drug-induced parkinsonian tremor	■■■■ et al.	~ ■■■■	■■■■ USA	海外	—	評価資料
4.2.1.1-44	Podurgiel-2013: Tremorolytic effects of safinamide in animal models of drug-induced parkinsonian tremor.	Podurgiel S et al.	—	University of Connecticut USA Merck Serono Switzerland	海外	Pharmacol Biochem Behav. 2013;105:105-11.	参考資料
4.2.1.2-01	ES0610007: Neuroprotective effect of safinamide in the gerbil model of cerebral ischemia and cognitive impairment	Vaghi F et al	不明	Newron Pharmacia & Upjohn Italy	海外	Poster Presentation in 1997	参考資料
4.2.1.2-02	Morsali-2013: Safinamide and flecainide protect axons and reduce microglial activation in models of multiple sclerosis	Morsali D et al.	—	UCL Institute of Neurology King's College University of Glasgow UK Merck Serono Switzerland	海外	Brain. 2013;136:1067-82.	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.2-03	9850139: The profile of anticonvulsant activity and minimal toxicity of [REDACTED] in mice and rats	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	—	参考資料
4.2.1.2-04	9650208: Pre-clinical Pharmacology of PNU-151774 (FCE 26743A): III. Evaluation of the Different Responsiveness of Amygdala and Hippocampus to Kindling Development and Examination of PNU-151774 Anticonvulsant Activity in Hippocampal and Amygdala Fully-Kindle Rats	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.2-05	9650209: Pre-clinical Pharmacology of PNU-151774 (FCE 26743A): IV. Anticonvulsant Activity in the Amygdala Fully-Kindled Rats	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.2-06	9750002: Pre-clinical Pharmacology of PNU-151774E (FCE 26743A): V. Anticonvulsant Activity and Neuroprotection in the Kainic Acid Model of Complex Partial Seizures	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.2-07	9650201: FCE 26743A: Evaluation of the EEG effects in the conscious monkey (oral administration)	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] UK	海外	—	参考資料
4.2.1.2-08	[REDACTED]-int-commun-[REDACTED]: In vitro pharmacological characterization of safinamide metabolites:(S)-(+)-2-[4-(3-fluorobenzyloxy)-benzyl amino]-propanoic acid (NW-1153) and 4-(3-Fluorobenzyloxy)-benzoic acid (NW-1689).	[REDACTED] et al.	~[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	[REDACTED]	参考資料

＊新薬情報提供時に置き換えた。

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-03	9650206: Pre-clinical Pharmacology of PNU-151774 (FCR 26743A): I. General Anticonvulsant Activity	[REDACTED] et al.	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-04	1205013: Mouse locomotor activity and cocaine interaction	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-05	9650207: Pre-clinical Pharmacology of PNU-151774 (FCE 26743A): II. Locomotor and Cognitive Activity.	[REDACTED] et al.	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-06	0907024: Assessment of potential cocaine treatment medications in monkeys	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-07	091104.NFS: Effect of Safinamide Methanesulfonate on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] USA	海外	—	評価資料
4.2.1.3-08	1205010: Effect of safinamide on recombinant hERG channels expressed in CHO cells	[REDACTED]	~ [REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-09	100819.NFS: Effects of MSC2191632B on Cloned Cardiac Ion Channels Expressed in CHO cells.	████████	████.██	████████ ████████ USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-10	ZNA15799.001: Effect of Merck KGaA Test Substances on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	████████	~ █████.██	████████ ████████ UK	海外	—	参考資料
4.2.1.3-11	EGSP_MP_091211 MPC: The Effect of ██████████, ██████████ and ██████████ on Kv11.1 (hERG) ion channel activity.	████████	~ █████.██	████████ Germany	海外	—	参考資料
4.2.1.3-12	100821.NFS: Effects of One Test Article on Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	████████	████.██	████████ ████████ USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-13	1204014: Evaluation of possible inhibition of HCN channel isoforms by NW-compounds	████████	~ █████.██	██████ ████████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-14	EGSP_OP_100910_010: The Effect of MSC2191632B on Cardiac Action Potentials in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles	████████	~ █████.██	████████ Germany	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-15	20040414PECM: NW-1015 (SAFINAMIDE): Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres.			France	海外	—	評価資料
4.2.1.3-16	EGSP_OP_100810_008: The Effect of MSC2191632B on Refractory Period and Force of Contraction in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles		~	Germany	海外	—	参考資料
4.2.1.3-17	7243-96-080: Comparative effects of PNU-151774E and diphenylhydantoin in isolated rabbit myocardium		~	USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-18	7243-97-016: Cardiovascular Effects of PNU-151774E and Standard Anti-epileptic Agents in Conscious and Anesthetized Rats		~	USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-19	R15130(20010479PCC): Evaluation of effects on blood pressure, heart rate and electrocardiogram after single oral dosing in conscious dogs			France	海外	—	評価資料
4.2.1.3-20	GSP0018ECG: Heart rate, arterial blood pressure and ECG measurements in awake dogs after oral administration of MSC2191632B (S-Safinamide) or 類縁物質A*			Germany	海外	—	参考資料

*新薬情報提供時に置き換えた。

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-21	■■■■-39: Noradrenaline Pressor Effect in the pithed rat	■■■■■■■■	~ ■■■■	■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-22	■■■■-42: Modification of Tyramine Pressor Effect in the Conscious Rat	■■■■■■■■	~ ■■■■	■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-23	N826X(9750238): PNU-151774E: Effects on cardiovascular and respiratory parameters in the anesthetized cynomolgus monkey after intraduodenal, intravenous and intracisternal administration.	■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.1.3-24	GSP0010RF: Respiratory function in conscious rats after oral administration of MSC2191632B or 類縁物質A* .	■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.1.3-25	8920172: In Vitro Pharmacology: General Safety Profile - Study of ■■■■ -	■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■ ■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-26	8920174: Organ Safety Profile - Study of NW-1153 -	■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■ ■■■■ France	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-27	8920175: In Vitro Pharmacology - Study of EMD 1195686 and NW1689 -	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-28	8920177: In Vitro Pharmacology: - Study of EMD 1195686, NW1689 and NW-1153 -	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-29	8920196: In Vitro Pharmacology: Human M4 Receptor Binding and Functional Assays -Study of EMD 1195686 -	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-30	8060252: In Vitro Pharmacology: General Safety Profile -Study of EMD 1195686-	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-31	8920254: ADME-Tox: Chemical Stability –Study of one compound -	■■■■	■■■■	■■■■ USA	海外	—	参考資料
4.2.1.3-32	8920256: In Vitro Pharmacology: Binding and Functional Assays: Study of MSC2191632B	■■■■	■■■■	■■■■ France	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-33	8920286: In Vitro Pharmacology: Merck Large Receptor Profile: Study of [REDACTED] in acetonitrile and [REDACTED] in PBS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-34	8920316: 類縁物質A* : In vitro receptor profiling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-35	8920326: In Vitro Pharmacology: Opioid Receptor Binding and Functional Assays: Study of [REDACTED] in acetonitril and in PBS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-36	8920178: In Vitro Pharmacology: Kinase Assays - Study of NW-1153, EMD 1195686 and NW1689 -	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] France	海外	—	参考資料
4.2.1.3-37	N856-Q1519(9750236): PNU-151774:Effects on renal function in the rat after oral administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	評価資料
4.2.1.3-38	N859-Q1520(9750274): PNU-151774E: Effect on intestinal transit in the mouse after oral administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-01	FCE-26743A-101i: Determination of FCE26743A concentrations in rat plasma using HPLC with fluorescence detection	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-02	9750061: Validation of an LC-MS-MS method for the analysis of PNU-151774 in rat plasma	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-03	9750066: Validation of an LC-MS-MS method for the analysis of PNU-151774 in monkey plasma	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-04	87-00: Validation of a rapid HPLC method for determining NW-1015 in rat plasma after deproteinization with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.1-05	88-00: Validation of a rapid HPLC method for determining NW-1015 in monkey plasma with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.1-06	88-00-B: Validation of a rapid HPLC method for determining NW-1015 in monkey plasma with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS): Partial revalidation	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-07	96-00: Cross-validation of an HPLC method for determining low levels of NW-1015 in rat plasma vs human plasma after liquid/liquid extraction with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.1-08	98-01: Validation of two HPLC methods for determining NW-1015 in rat bile and urine samples with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry(LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.1-09	R-035-04(P010-04): Analytical transfer of an HPLC/MS/MS method to determine safinamide concentrations in rat plasma samples	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■ ■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-10	P013104(R-036-04): Analytical validation of an HPLC/MS/MS method to determine safinamide concentrations in mouse plasma samples	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■ ■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-11	R-027-05(P004-05): Analytical validation of an HPLC/MS/MS method to determine Safinamide and metabolites (NW-1153 and NW-1689) concentrations in mouse plasma samples	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■ ■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-12	0070-455(DMPK79-08): Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Safinamide and its Metabolites (NW-1153 and NW-1689) in Rat Plasma together with an Investigation into the Long-Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and LC-MS/MS	■■■■■	~ ■■■-■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-13	R-026-05(P003-05): Analytical validation of an HPLC/MS/MS method to determine Safinamide and metabolites (NW-1153 and NW-1689) concentrations in rat plasma samples	■■■■■	■■■■ ~ ■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.1-14	28597(SOI0034, RE7160): Validation of a liquid chromatography – Tandem Mass Spectrometry (LCMS/MS) method for measurement of Safinamide and two metabolites (NW-1153 and NW-1689) in rat plasma	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-15	SOI0047: Partial validation of a bioanalytical method to measure safinamide and 2 metabolites (NW-1689 and NW-1153) in rat retina	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-16	SOI0051: Partial validation of a bioanalytical method to measure safinamide and 2 metabolites (NW-1689 and NW-1153) in rat fat	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-17	0070-457(DMPK83-08): Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Safinamide and its Metabolites (NW-1153 and NW-1689) in Rabbit Plasma together with an Investigation into the Long-Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and LC-MS/MS	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-18	0070-456(DMPK82-08): Validation of Analytical Procedure for the Determination of Safinamide and its Metabolites (NW-1153 and NW-1689) in Primate Plasma together with an Investigation into the Long-Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and LC-MS/MS	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-19	8224857(DMPK29-10): Validation of an Analytical Procedure for the Determination of ■■■■■ and ■■■■■-1-O-glucuronide (via ■■■■■ before and ■■■■■ after determination) in Acidified Primate Plasma using Protein Precipitation and UPLC-MS/MS	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-20	1004-071197(SOI0043): Partial Validation of an Automated Method for the Determination of Carbidopa and Levodopa in Rat Plasma by HPLC with Electrochemical Detection	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.1-21	1004-071198(SOI0038): Partial Validation of an Automated Method for the determination of Carbidopa and Levodopa in Cynomolgus Monkey Plasma by HPLC with Electrochemical Detection	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.1-22	1004-071199(SOI0039): Validation of an Automated Method for the Determination of Carbidopa and Levodopa in Rabbit Plasma by HPLC with Electrochemical Detection	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-23	0070470(DMPK81-08): Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Pramipexole and NW-1199 in Rat Plasma together with an Investigation into the Long-Term Storage Stability using Automated Protein precipitation and LC-MS/MS	■■■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-24	0070-471(DMPK80-08): Validation of Analytical Procedure for the Determination of Pramipexole and NW-1199 in Primate Plasma together with an Investigation into the Long-Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and LC-MS/MS	■■■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	評価資料
4.2.2.1-25	METPK-110-94(9550278): Preliminary stability study of FCE 26743A in rat plasma after storage at -20°C for three months	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.2-01	METPK-190-96: Pharmacokinetics after single administration in rat	■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.2.2-02	DMPK-09-08: Pharmacokinetics after Single i.v., p.o. and i.p. Administration of Safinamide to Rats	■■■■■	■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.2-03	METPK-193-96: Pharmacokinetics after single administration in monkey	■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2-04	NWR-08: The disposition of [^{14}C]-Safinamide in the Cynomolgus monkey following single oral administration	■■■■	■■■■	■■■■ United Kingdom	海外	—	参考資料
4.2.2.2-05	DMPK-121-09: Pilot Study on the Formation of NW-1689 after single oral Administration of NW-1153 to Rats	■■■■	■■■■	■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.2-06	DMPK-123-09: Bioanalysis and Pharmacokinetic Assessment of EMD 1195686, NW-1153, ■■■■ (NW-1689) and ■■■■-Glucuronide in Plasma Samples Collected During Safety Pharmacology Study GSP0012CVP in Sprague Dawley Rats	■■■■	~ ■■■■	■■■■ Germany	海外	—	参考資料
4.2.2.2-07	847960: [^{14}C]-NW-1015: absorption, distribution, metabolism and excretion after single intravenous or repeated oral administration to male and female rats	■■■■	■■■■	■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.2-08	RF2310: Safinamide: PK Study After Repeated Oral Administration in Monkeys	■■■■	■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.3-01	METPK-149-95(9550334): Determination of plasma and brain concentrations of FCE 26743A after a single oral administration of FCE 26743A to mice: Final Report	■■■■	~ ■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-02	METPK-150-95(9550336): Determination of plasma and brain concentrations of FCE26743A after single oral administration in male cynomolgus monkey	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.3-03	DMPK-126-07: In Vitro Distribution of [¹⁴ C]-Safinamide and its Major Metabolites [¹⁴ C]-NW-1153 and [¹⁴ C]-NW-1689 in Whole Blood of Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-04	R09360: [¹⁴ C]-NW-1015 Pharmacokinetics in the rat after a single oral administration	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.3-05	DMPK-17-08: Elimination from Eyes and Selected Organs and Tissues of Pigmented Rats after Single Administration of [¹⁴ C]-Safinamide	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-06	DMPK-122-08: Pilot Study on the Metabolism in Eyes after Repeated po Administration of [¹⁴ C]-Safinamide to Pigmented Rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-07	DMPK-146-08: Metabolites in Eyes after Repeated Oral Administration of [¹⁴ C]-EMD 1195686 (Safinamide) to Pigmented Rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-08	DMPK-176-08: Metabolite profiling in Plasma, Eyes and Brain after Administration of [14 C]-EMD 1195686 (Safinamide) and Metabolite [14 C]-NW-1689 to Rats	■■■■■	■■■.■■.■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-09	DMPK-48-08: Metabolites in Eyes after po Administration of [14 C]-Safinamide to Rats	■■■■■	■■■.■■.■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-10	DMPK-23-11: Expert Report on Pharmacokinetics and Distribution of Safinamide in Mice, Rats and Monkeys	■■■■■	~ ■■■.■■.■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-11	METPK-99-93(9550284): Determination of plasma, urine and brain concentrations of FCE 26743A and ■■■■ after a single oral administration of FCE26743A and ■■■■ in rats	■■■■■	~ ■■■.■■.■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.3-12	METPK-134-95(9550335): Determination of plasma and brain concentrations of FCE26743A after single oral administration to female cynomolgus monkeys	■■■■■	~ ■■■.■■.■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.3-13	DMPK-127-07: In Vitro Identification of Human Plasma Proteins Binding [14 C]-Safinamide and its Major Metabolite NW-1689	■■■■■	■■■.■■.■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-14	DMPK-162-07: In Vitro Protein Binding of [^{14}C]-Safinamide and its Major Metabolites [^{14}C]-NW-1153 and NW-1689 in Rabbit, Minipig, Dog, and Monkey Plasma	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-15	DMPK-20-11: In Vitro Non-Covalent Protein Binding of NW-1689 1β-O-Acyl Glucuronide in Human and Monkey Plasma	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.3-16	NWR-12: Interspecies comparison of the in vitro plasma protein binding of Safinamide, NW-1689 and NW-1153 in mouse, rat and human	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.4-01	DMPK-37-09: Metabolism and Mass Balance after Single Oral Administration of ^{14}C -EMD 1195686 (Safinamide) to Female Cynomolgus Monkeys	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-02	DMPK-176-07: Metabolism of Safinamide after Single Oral Administration of [^{14}C]-Safinamide to Male and Female Mice	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-03	NWR-03: In vitro metabolism studies of ^{14}C -Safinamide with freshly isolated mouse, rat, Cynomolgus monkey and human hepatocytes	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-04	NWR-05: Identification of the major metabolites generated during incubations of ^{14}C -Safinamide with freshly isolated mouse, rat, Cynomolgus monkey and human hepatocytes in vitro	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.4-05	DMPK-165-07: In vitro Metabolism Study of ^{14}C -Safinamide with Freshly Isolated Rabbit Hepatocytes	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-06	DMPK-54-08: In Vitro Metabolism Study of ^{14}C -EMD 1195686 (Safinamide) with Freshly Isolated Dog Hepatocytes	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-07	DMPK-30-08: Evaluation of Intrinsic Clearance of ^{14}C -Safinamide in Primary Human Hepatocyte Cultures	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-08	NWR-04: Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the human hepatic metabolism of ^{14}C -Safinamide	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.4-09	NWR-14: Investigations into the roles of cytochrome P450 CYP3A4 and monoamine oxidases in the metabolism of ^{14}C -Safinamide using freshly isolated human hepatocytes	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-10	DMPK-123-07: In Vitro Investigation of Safinamide Metabolism: Phenotyping of the Metabolic Pathway to NW-1689	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-11	DMPK-125-07: In Vitro Investigation of Safinamide Metabolism: Contribution of ALDH to the Metabolic Pathway to NW-1689	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ USA	海外	—	評価資料
4.2.2.4-12	DMPK-124-07: In Vitro Investigation of Metabolic Pathways that Lead to Formation and Decomposition of the Safinamide Metabolite NW 1153	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-13	XT104133(DMPK145-10): In Vitro Reaction Phenotyping of the UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Isozyme(s) Responsible for O-Glucuronidation of NW-1689	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ USA	海外	—	評価資料
4.2.2.4-14	DMPK-164-07: Reactivity of NW-1689 Acyl Glucuronide(s) towards Human Serum Albumin and Degradation in Aqueous Solution	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.4-15	NWR-09: [¹⁴ C]-Safinamide: Absorption, metabolism and excretion studies following oral administration to male rats	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ United Kingdom	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.4-16	DMPK-175-08: Pharmacokinetics, Metabolism and Mass Balance After Single Oral Administration of ¹⁴ C-EMD 1195686 (Safinamide) to Female Beagle Dogs	████████	██████-██████	██████████ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-01	IPAS-MET-99-04: Evaluation of the inhibitory potential of NW-1015 on different CYP450 isoenzymes	████████	~ ██████-██████	██████████ ██████████ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.2.6-02	NWR-17: Investigation of the potential for Safinamide, NW-1689 and NW-1153 to inhibit human CYP450-mediated metabolism in vitro	████████	██████-██████	██████████ ████████████████████ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.6-03	XT075070(DMPK121-07): In Vitro Evaluation of Safinamide, NW-1153 and NW-1689 as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes	████████	██████-██████	██████████ ██████████ USA	海外	—	評価資料
4.2.2.6-04	XT085009(DMPK10-08): In Vitro Evaluation of Safinamide as a Time-Dependent Inhibitor of Human CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2D6	████████	██████-██████	██████████ ██████████ USA	海外	—	評価資料
4.2.2.6-05	XT105058(DMPK89-10): In Vitro Evaluation of NW-1689 Acyl Glucuronide as an Inhibitor of CYP2C8 in Human Liver Microsomes	████████	██████-██████	██████████ ██████████ USA	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6-06	9650281: Investigation of the inducing properties of FCE 26743A and FCE27023A for selected drug metabolizing enzymes in rodent liver	■■■■■	~■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.6-07	FCE26743-801i: Comparative investigation of the inducing properties of potentially anticonvulsant drugs for the regio- and stereoselective hydroxylation of testosterone in male rat liver	■■■■■	~■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-08	METPK-208-96: Determination of the level of different cytochrome P450 isoenzymes in hepatic microsomes of rats treated with PNU-151774	■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.2.6-09	030242: Determination of CYP3A4 induction potential of Saffinamide and Ralfinamide, hereinafter called new chemical entities (NCEs) using a transfected human liver cell line and a reporter gene assay	■■■■■	~■■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■■ Canada	海外	—	参考資料
4.2.2.6-10	DMPK-122-07(MS01): In vitro Evaluation of Human Cytochrome P450 1A2, 2C9 and 3A4/5 Inducibility by Saffinamide	■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ France	海外	—	評価資料
4.2.2.6-11	DMPK-42-09(MS-042009-01): In vitro Evaluation of Human Cytochrome P450 2B6 Inducibility by EMD 1195686	■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ France	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6-12	DMPK-31-10(MS-032010-02): In vitro Evaluation of Cytochrome P450 1A2 and 2B6, UDP-Glucuronosyl Transferase 1A1 and Sulfotransferase 2A1 Inducibility by EMD 1195686	■■■■■	■■■■■	■■■■■ France	海外	—	参考資料
4.2.2.6-13	DIXG1000: To investigate the permeability of Saffinamide across Caco-2 monolayers	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.2.6-14	HLS-16-02Apr2014: In vitro Interaction Studies of Saffinamide and NW-1153 with Selected human BCRP Efflux (ABC) Transporter, and with human OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OAPT2B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2-K Uptake Transporters	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Hungary	海外	—	評価資料
4.2.2.6-15	DMPK-15-10: Uptake of Saffinamide into Human Hepatocytes	■■■■■	不明	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-16	DMPK-120-07: Saffinamide and its major metabolites NW-1153 and NW-1689 – inhibition of P-glycoprotein investigated in Caco-2/TC7 cells	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-17	DMPK-103-10: MSC2191632B- BCRP Inhibition in MDCKII-BCRP Cells	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.6-18	DMPK-55-09: In vitro Interaction Study of Safinamide and its Metabolites with Human BSEP (ABCB11/sP-gp) ABC (efflux) Transporter	■■■■■	■■■	■■■■■ Hungary	海外	—	評価資料
4.2.2.6-19	DMPK-84-08: Inhibitory Potential of Safinamide and Four of its Metabolites as Inhibitors on OATP1B1-mediated BSP Uptake	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-20	DMPK-142-10: Inhibitory Potential of Safinamide and Four of its Metabolites on OATP1B3-mediated BSP Uptake	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-21	DMPK-166-07: Safinamide - Inhibition of Human Organic Cation Transporter 2 (hOCT2) Investigated in hOCT2-Transfected HEK Cells	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-22	DMPK-53-10: Inhibitory Potential of Safinamide and Four of its Metabolites as Inhibitors on hOAT1, hOAT3 and hOAT4 In Transfected HEK-Cells	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.2.6-23	DMPK-145-11: ■■■■■ – P-gp Inhibition in Caco-2 cells	■■■■■	■■■	■■■■■ Germany	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.1-01	N833-Q1511(9750086): PNU-151774: Acute oral toxicity study in rats	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.1-02	N832-Q1510(9750085): PNU-151774: Acute intravenous toxicity study in rats	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-01	N596-Q1354(9550005): FCE 26743A: Four-Week Oral Toxicity Study in Rats	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.2-02	N814-Q1505(9750253): PNU-151774: 4-week oral toxicity study in rats followed by a 4-week recovery period	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-03-01	7552: NW 1015: 13 week oral toxicity study in rats followed by a 4 week recovery period	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-03-02	RF3230: Safinamide : Histopathology re-evaluation of selected organs from study RTC7552: 13-week oral toxicity study in rats followed by a 4-week recovery period	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-03-03	IPAS-NW-1015-RTC Prot. No. 626/S Vent: A 13 week oral toxicokinetic study of NW-1015 in the rat: LC-MS-MS determination in plasma and pharmacokinetic analysis of the data	■■■■■	■■■■	■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.3.2-04-01	8724: SAFINAMIDE(NW1015): 26-week oral toxicity study in rats followed by an 8-week recovery period	■■■■■	■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-04-02	RF3240: Safinamide : Histopathology re-evaluation of selected organs from study RTC8724: 26-week oral toxicity study in rats followed by an 8-week recovery period	■■■■■	■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-05-01	RE6230(IMP28452): Safinamide: 26-week oral toxicity study in rats followed by 6 weeks of recovery.	■■■■■	■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-05-02	RF3950: Safinamide: Transmission Electron Microscopy (TEM) of selected lung samples from study RE6230: 26-week oral toxicity study in rats followed by 6 week recovery period	■■■■■	■■■■	■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-06	N636-Q1392(9550237): FCE 26743A: 4-week oral toxicity study in the cynomolgus monkey	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.2-07	N822-Q1509(9750107): PNU-151774: Four-week oral toxicity study in the cynomolgus monkey followed by a two-week recovery period	■■■■■	■■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-08-01	991180: NW 1015: 13-week oral toxicity study in monkeys followed by a 6-week recovery period.	■■■■■	■■■	■■■■■■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.2-08-02	IPAS-NW-1015(RBM Exp No.991180): A 13-week oral toxicokinetic study of NW-1015 in the monkey: LC-MS-MS determination in plasma and pharmacokinetic analysis of the data.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ Switzerland	海外	—	評価資料
4.2.3.2-09	21893TCP: 39-week toxicity study by oral route (gavage) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week treatment-free period.	■■■■■	■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■ France	海外	—	評価資料
4.2.3.2-10-01	30939TCP: 26/39-week toxicity study by oral route (gavage) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week treatment-free period.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ France	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-10-02	833-001: Pathology Working Group Review of the Retina of the Eyes from a 26/39-Week Toxicity Study of Safinamide by the Oral Route (Gavage) in Cynomolgus Mokeys Followed by an 8-Week Treatment-free Period			USA	海外	—	参考資料
4.2.3.2-11	SOI0024: Preliminary toxicity study for safinamide in combination with levodopa/carbidopa by oral gavage administration to CD rats for 4 weeks			UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-12	SOI0022: Preliminary toxicity study for safinamide in combination with levodopa/carbidopa by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 4 weeks			UK	海外	—	参考資料
4.2.3.2-13	SOI0053: Safinamide in Combination with Levodopa/Carbidopa: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks followed by a 4 Week Recovery Period.			UK	海外	—	評価資料
4.2.3.2-14	SOI0052: Safinamide in Combination with Levodopa/Carbidopa: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Cynomolgus Monkeys for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period			UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-15	RE8410(IMP28941): Dose range-finding study in Cynomolgus monkeys treated by oral route	■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.2-16	22972: Saffinamide: 13-Week Oral Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey in Combination with Pramipexole with a 13-week treatment-free recovery period	■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.2-17	RE8520(IMP28963): Preliminary 1-week intravenous toxicity study in rats	■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.2-18	RE9970(IMP29396): Multi-Site 2-week IV toxicity study in rats followed by 2 weeks of recovery	■■■■■	■ ■ ■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-19	RE8600(IMP28961): MTD study in Cynomolgus monkeys treated by intravenous route.	■■■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.2-20	RE8320(IMP29153): Multisite study. 2-week toxicity study in Cynomolgus monkeys treated by intravenous route followed by 2 weeks of recovery.	■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-01	N704-Q1448(9550240): FCE 26743A: Gene Mutation Test in Bacteria	■■■■■	■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-02	8701: NW 1015 Mutation in L5178Y TK+/- mouse lymphoma cells (Fluctuation method)	■■■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-03	N709-Q1452(9550267): FCE 26743A : DNA Repair Test in Rat Hepatocyte Primary Cultures	■■■■■	■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.3.2-01	8768: NW 1015 Micronucleus Test	■■■■■	■■■■	■■■■■ ■■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.4.1-01	ONP001: Safinamide: Preliminary toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 4 weeks	██████	██████	██████ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.4.1-02-01	ONP002: Safinamide: Preliminary toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks	██████	██████	██████ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.4.1-02-02	R03/05: HPLC/MS/MS determination of safinamide and two metabolites (NW-1153 and NW-1689) concentrations in mouse plasma samples (residual toxicokinetic samples from preliminary toxicity study No. ONP/002)	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.4.1-03	ONP003: Safinamide: Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks	██████	██████	██████ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.4.1-04	ONP004: Safinamide carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks	██████	██████	██████ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.4.1-05	ONP005: Safinamide carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks	██████	██████	██████ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.1-01	OVZ0006: Oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the rat	██████	██████	██████ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-01	9380EXT: Safinamide (NW 1015): Preliminary oral embryo-foetal development study in rats	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-02	12210EXT: Safinamide (NW 1015): Second preliminary oral embryo-foetal development study in rats	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-03	9548EXT: Safinamide (NW 1015): Screening Study in rabbits	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-04	9381EXT: Safinamide (NW 1015): Preliminary oral embryo-foetal development study in rabbits	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-05	9382: Safinamide (NW 1015) Oral embryo-foetal development study in rats with toxicokinetics	██████	██████	██████ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2-06	19030: Safinamide (NW 1015) Oral embryo-foetal development study in rabbits with toxicokinetics	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-07	SOI0020: Safinamide and levodopa/carbidopa: Preliminary Embryo-fetal toxicity study in CD rats by oral gavage administration.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-08	SOI0025: Safinamide and levodopa/carbidopa: Pilot study in the rabbit by oral gavage administration.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-09	SOI0045: Safinamide and Levodopa/Carbidopa: Preliminary Embryo-Fetal Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Rabbits.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-10	SOI0057: Safinamide and Levodopa/Carbidopa: Embryo-Fetal Toxicity Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2-11	SOI0046: Safinamide and Levodopa/Carbidopa: Embryo-Fetal Toxicity Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-01	ONP007: Safinamide - Preliminary pre- and post- natal development study by oral gavage administration to CD rats.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.5.3-02	SOI0021: Safinamide, Preliminary pre- and post-natal development study by oral gavage administration to CD rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.5.3-03	SOI0059: Safinamide: Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-04	SOI0065: Safinamide: Mechanistic Study by Oral Gavage Administration to CD Rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.3-05	RF0820(IMP29559.1): Safinamide: Modified pre- and postnatal development study in rats, by oral route	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.6-01	RF1270(IMP29611): Single dose local tolerability study in rabbits by intravenous and perivascular route	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.6-02	N964-Q1568(9750309): PNU-151774: Acute Dermal Irritation study in the rabbit	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.6-03	N965-Q1569(9850066): PNU-151774: Acute Eye Irritation study in the rabbit	■■■■■	■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.7.3-01	1209024: Effect of a single oral dose of safinamide on dopamine and dopamine metabolites levels in retina of albino rat: ex vivo study	■■■■■	~ ■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-02	SOI0044: Safinamide: Toxicity study by oral gavage administration to pigmented (Long Evans) rats for 2 weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ UK	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.3-03	SOI0055: Safinamide and/or pramipexole: Preliminary toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 2 weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-04	SOI0066: Safinamide and/or Pramipexole: Supplementary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Female Albino (CD) Rats for 2 Weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-05	SOI0064: Safinamide and/or Pramipexole: Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Female Albino (CD) Rats and Female Pigmented (Long Evans) Rats for 2 Weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-06	SOI0056: Safinamide: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Female Albino (CD) Rats and Female Pigmented (Long Evans) Rats for 13 Weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.7.3-07	SOI0054: Safinamide and/or Pramipexole: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Female Albino (CD) Rats and Female Pigmented (Long Evans) Rats for 13 Weeks.	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.3-08	378-10087: EMD 1195686: Sub-acute retinal safety study in rats.	■■■■■	■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-09	378-10092: ■■■■■ (MSC2191632B): Follow-up retinal safety study in pigmented rats.	■■■■■	■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-10	T16169: ■■■■■ (Safinamide)- Investigations on the time progress of retina atrophy in female Long-Evans rats after daily oral administration for up to 4 weeks	■■■■■ et al.	■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.7.3-11-01	RE8900(IMP29082): Safinamide: 4-week oral toxicity study in rats.	■■■■■	■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.7.3-11-02	RE8900(IMP29082): Safinamide: 4-week oral toxicity study in rats. Bioanalytical Assessment	■■■■■	■■■■	■■■■■ UK	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.3-12	SOI0058: Saffinamide: Single Dose Comparative Toxicokinetic Study By Oral Gavage Administration To Albino CD Rats and Pigmented (Long Evans) Rats	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	評価資料
4.2.3.7.4-01	RS1415: Evaluation of the dependence and tolerance potential of safinamide in male rats	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.4-02	RS1425: Evaluation of the dependence and tolerance potential of safinamide in female rats	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.4-03	RS1417: Evaluation of the reinforcing potential of safinamide using an intravenous self-administration procedure in cocaine-maintained rhesus monkeys	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.4-04	RS1414: Evaluation of the discriminative properties of ■■■■■s compound, safinamide, and a reference comparator compound in rats trained to discriminate D-amphetamine from saline	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料
4.2.3.7.4-05	RS1426: Evaluation of the discriminative properties of ■■■■■s compound, safinamide, and a reference comparator compound in rats trained to discriminate midazolam from saline	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ UK	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.5-01	39880: Safinamide, NW-1153 and NW-1689: Single dose oral toxicity study in rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.7.5-02	42660: NW-1153, NW-1689: Reverse mutation in Salmonella typhimurium.	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料
4.2.3.7.5-03	T17788: ■■■■■ - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli with Amendment No.1 (■■■■■)	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.7.5-04	T17789: ■■■■■ - In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells with Amendment No.1 (■■■■■).	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.7.6-01	RF3270: 類縁物質A* - 2 weeks oral toxicity study in rat	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-02	RF3280: 類縁物質A* - 4 weeks oral toxicity study in rats	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.6-03	T17514: Two safinamide precursors, 類縁物質B* and 類縁物質C* - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium (1st screening / Mini Ames)	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-04	T17515: 類縁物質C* - In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells.	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
4.2.3.7.6-05	T17900: 類縁物質A* - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.7.6-06	T17938: 類縁物質A* - In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Germany	海外	—	評価資料
4.2.3.7.6-07	S21461:製剤中不純物の変異原性ハザード評価	■■■■■	■■■■■	Meiji Seika ファルマ (株)	国内	—	評価資料
4.2.3.7.7-01	1208053: The UV/VIS Spectra of Safinamide and its Main Metabolites	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-01	Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(arylalkyl)amino]alkanamide derivatives.	Pevarello P et al.	—	—	—	J. Med. Chem. 1998 Feb;41(4):579-90.	—
4.3-02	Preclinical evaluation of PNU-151774E as a novel anticonvulsant.	Fariello RG et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1998 May;285(2):397-403.	—
4.3-03	Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease.	Fox SH	—	—	—	Drugs. 2013 Sep;73(13):1405-15.	—
4.3-04	Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine.	Barone P	—	—	—	Eur J Neurol. 2010 Mar;17(3):364-76.	—
4.3-05	Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B.	Youdim MB et al.	—	—	—	Br J Pharmacol 2001;132(2):500-6.	—
4.3-06	Slow recovery of human brain MAO B after L-deprenyl (Selegiline) withdrawal.	Fowler JS et al.	—	—	—	Synapse 1994;18(2):86-93.	—
4.3-07	In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using ¹¹ C-L-deprenyl and PET.	Freedman NM et al.	—	—	—	J Nucl Med 2005;46(10):1618-24.	—
4.3-08	Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide.	Stocchi F et al.	—	—	—	Drug Des Devel Ther 2016;5(10):609-18.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-09	Safinamide: a new hope for Parkinson's disease?	Teixeira FG et al.	—	—	—	Drug Discov Today 2018;23:736-44.	—
4.3-10	パーキンソン病の病因と病態.	小川 紀雄	—	—	—	日内会誌 2003;92:1394-9.	—
4.3-11	Azilect (Rasagiline Mesylate) Tablet. 審査資料 (NDA No.21-641).	Teva Neuroscience	—	—	—	—	—
4.3-12	Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia.	Jenner P.	—	—	—	Nat Rev Neurosci. 2008;9(9):665-77.	—
4.3-13	AZILECT Labeling for NDA 021641, 05/29/2014. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products	—	—	—	—	—	—
4.3-14	Metabolic, synaptic and behavioral impact of 5-week chronic deep brain stimulation in hemiparkinsonian rats.	Chassain C et al.	—	—	—	J Neurochem. 2016;136(5):1004-16.	—
4.3-15	System-Dependent Outcomes during the Evaluation of Drug Candidates as Inhibitors of Cytochrome P450 (CYP) and Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes: Human Hepatocytes versus Liver Microsomes versus Recombinant Enzymes.	Parkinson A et al.	—	—	—	Drug Metab Pharmacokinet 2010;25(1):16-27.	—
4.3-16	Differential Regulation of Hepatic CYP2B6 and CYP3A4 Genes by Constitutive Androstane Receptor but Not Pregnane X Receptor.	Faucette SR et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther 2006;317:1200-9.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-17	Xenobiotic Acyl Glucuronides and Acyl CoA Thioesters as Protein-Reactive Metabolites with the Potential to Cause Idiosyncratic Drug Reactions.	Boelsterli UA	—	—	—	Curr Drug Metab 2002;3:439-50.	—
4.3-18	Predictability of Idiosyncratic Drug Toxicity Risk for Carboxylic Acid-Containing Drugs Based on the Chemical Stability of Acyl Glucuronide.	Sawamura R et al.	—	—	—	Drug Metab Disp 2010;38:1857-64.	—
4.3-19	A Novel Approach for Predicting Acyl Glucuronide Reactivity via Schiff Base Formation: Development of Rapidly Formed Peptide Adducts for LC/MS/MS Measurements.	Wang J et al.	—	—	—	Chem Res Toxicol 2004;17:1206-16.	—
4.3-20	Functional roles of dopamine in the vertebrate retina	Witkovsky P Dearry A	—	—	—	Progress in retinal reserch. 1991; 11: 247-292	—
4.3-21	Extracellular dopamine concentration in the retina of the clawed frog, <i>Xenopus laevis</i>	Witkovsky P et al.	—	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1993; 90: 5667-5671	—
4.3-22	Dopamine and Serotonin Turnover Rate in the Retina of Rabbit, Rat, Goldfish, and <i>Eugaster plumieri</i> : Light Effects in Goldfish and Rat	Lima L Urbina M	—	—	—	J Neurosci Res. 1994; 39: 595-603	—
4.3-23	Light-induced retinopathy in the albino rat in long-term studies: An immunohistochemical and quantitative approach.	Perez J Perentes E	—	—	—	Exp Toxicol Pathol. 1994; 46(3): 229-235	—
4.3-24	新毒性病理組織学; 第10章-1眼および付属腺(涙腺・ハーダー腺)	日本毒性病理学会編	—	—	—	東京 西村書店 2017: 559-584	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-25	眼科における電氣的検査手法	高橋洋司 田澤 豊	—	—	—	BME. 1991; 5(5): 25-40	—
4.3-26	Safinamide An Overview of Retinal Toxicity in Preclinical Studies.	■■■■■	■■. ■	■■■■■■■■■■	—	—	参考資料
4.3-27	Safinamide Preclinical Reproductive and Developmental Risk Assessment.	■■■■■	■■. ■	■■■■■■■■■■■■■■■■	—	—	参考資料
4.3-28	Expert Review, The Genetic Toxicology of Safinamide (FCE26743A) in Four Tests	■■■■■	■■. ■	—	—	—	参考資料

＊新薬情報提供時に置き換えた。

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-01	70-99: Validation of a rapid HPLC method for determining NW-1015 in human plasma with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.1.4-02	78-99: Validation of a rapid HPLC method for determining low levels of NW-1015 in human plasma with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (LC-MS-MS)	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.1.4-03	844464: Validation Of An Analytical Method For The Determination Of Sildenafil Enantiomers In Human Plasma	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.1.4-04	R-173-04: Full validation of a HPLC/MS/MS method for the quantitative determination of sildenafil and its major metabolites P2 and P3 in human plasma	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.1.4-05	Q-27175: Determination of Sildenafil and its Metabolites P2 and P3 in Human Plasma with LC MS/MS	■■■■■	~ ■■■.■■	■■■■■ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-06	28875(RE7810): Validation report of the method PBTM-060 for the quantitation of Sildenafil and its two main metabolites in human plasma	■■■■■	■■■.■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-07	8203838: Validation of an analytical procedure for the determination of safinamide and its metabolite NW-1153 in human plasma using protein precipitation and Liquid Chromatography with LC-MS/MS	■■■■■	■■■■	■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料
5.3.1.4-08	Q29081: Partial validation of Method AS M-207 (LC-MS/MS determination of safinamide and its metabolites P2 and P3 in human plasma with 96-well format)	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-09	RF4370: Partial Validation of the LC-MS/MS Method PBTM-060-02 for the Quantitation of Safinamide (as Free Base) in Li-Heparinized Human Plasma Samples	■■■■■	■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-10	8244033(DMPK66-11): Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Safinamide and its Metabolite NW-1153 in Human Plasma (Low Range) using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■■	■■■■	■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料
5.3.1.4-11	8254461(DMPK163-11): Cross Validation of an Analyt Proced for the Determin of Safinamide in Human Plasma Cross Validation Samples using Protein Precipitation followed by LC-MS/MS	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-12	S20221: safinamide及び代謝物NW-1153のLC-MS/MSによるヒト血漿中濃度測定法バリデーション	Meiji Seika ファルマ(株)	■■■■	Meiji Seika ファルマ (株) ■■■■■■■■■■ 日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-13	S21012: 高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるヒト血漿中saftinamide濃度分析法のバリデーション	Meiji Seika ファルマ(株)	■■■■	Meiji Seika ファルマ (株) Japan	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-14	DMPK36-08: Full Validation of an HPLC-MS/MS Method for the quantification of NW-1689 and NW-1689 1-O glucuronide in Acidified Human Plasma	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
5.3.1.4-15	DMPK-89-08: Long-term stability assessment of NW-1689 and NW-1689 1-O glucuronide in acidified human plasma: Validation Report	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ Germany	海外	—	参考資料
5.3.1.4-16	8214594(DMPK84-09): Partial Validation of Analyt Proced for Determin of EMD 1231981 (before) and EMD 1231981 (after) in Acidified Human Plasma using Protein Precipitation and UPLC-MS/MS	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料
5.3.1.4-17	8244036(DMPK68-11): Validation of an Analytical Procedure for the Determination of EMD 1231981 (before) and EMD 1231981 (after) in Acidified Human Plasma (Low Range) using Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■■■■■■■	■■■■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-18	S20223: safinamide代謝物NW-1689及びNW-1689AGのLC-MS/MSによるヒト血漿中濃度測定法バリデーション	Meiji Seika ファルマ(株)	■■■	Meiji Seika ファルマ (株) ■■■■■■■■■■ 日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-19	Q-28102b: Determination of free concentration of safinamide in human plasma with LC-MS/MS	■■■■■■■■	~ ■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-20	8244034(DMPK67-11): Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Safinamide in Treated Buffer Solution using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■■■■■	■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料
5.3.1.4-21	29066(RE8670): Validation report of the method PBTM-064 for the quantitation of Safinamide and its two main metabolites in human urine	■■■■■■■■	■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-22	Q-28103: Determination of safinamide and its metabolite NW-1153 in human urine with LC-MS/MS	■■■■■■■■	~ ■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-23	8253226(DMPK158-11): Partial Validation of Analyt Procedure for the Determin of Safinamide and its Metabolite NW-1153 in Human Urine using Protein Precipitation LC-MS/MS	■■■■■■■■	~ ■■■	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-24	S20222: safinamide及び代謝物NW-1153のLC-MS/MSによるヒト尿中濃度測定法バリデーション	Meiji Seika ファルマ(株)	■■■■	Meiji Seika ファルマ (株) ■■■■ 日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-25	DMPK110-08: Full Validation of an HPLC-MS/MS method for the quantification of NW-1689 and NW-1689-1-O glucuronide in acidified human urine	■■■■	■■■■	■■■■ Germany	海外	—	参考資料
5.3.1.4-26	S20224: safinamide代謝物NW-1689及びNW-1689AGのLC-MS/MSによるヒト尿中濃度測定法バリデーション	Meiji Seika ファルマ(株)	■■■■	Meiji Seika ファルマ (株) ■■■■ 日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-27	Q-10050: Determination of Ropinirole in Human Plasma with LC-MS/MS	■■■■	~ ■■■■	■■■■ ■■■■ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-28	8253873(DMPK159-11): Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Ropinirole in Human Plasma using Liquid/Liquid Extraction followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ENGLAND	海外	—	参考資料
5.3.1.4-29	Q-28180: Determination of Moxifloxacin in Human Lithium Heparin Plasma with LC-MS/MS	■■■■	~ ■■■■	■■■■ Sweden	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-30	0153-2011(RF3960): LEVODOPA: Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of Levodopa in Human Plasma by LC-MS-MS	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-31	0109-2009-R(RE9930): LEVODOPA: Validation of an Analytical Method for the Determination of Levodopa in Human Plasma by LC-MS-MS	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-32	0177-2009: CARBIDOPA, DOPAMINE, DOPAC, HVA and 3MT: Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of CARBIDOPA, DOPAMINE, DOPAC, HVA and 3MT in Human Plasma by LC-MS-MS	■■■■■	~ ■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-33	0178-2009 (RF1210): Carbidopa, Dopamine, DOPAC, HVA and 3MT: Long- Term Stability Assessment of Carbidopa, Dopamine, DOPAC, HVA and 3MT in Human Plasma Samples Stored at -20°C up to 6 Months	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-34	0108-2009(RE9931): LEVODOPA: Long-Term Stability Assessment of Levodopa in Human Plasma Stored at -20°C up to 6 Months	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-35	0154-2011(RF3970): LEVODOPA: Long-Term Stability Assessment of Levodopa in Human Plasma Samples Stored at -80°C up to 3 Months	■■■■■	■■■■■	■■■■■ Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4-36	0354-2010(RE9931): LEVODOPA: Long-term Stability Assessment of Levodopa in Human Plasma Stored at -20°C and -80°C up to 4 Weeks	██████	██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-37	0530-2008: Carbidopa and Dopamine: Development of an Analytical Method for the Determination of Carbidopa, Dopamine and its Three Major Metabolites (DOPAC, HVA and 3MT) in Human Plasma by LC-MS-MS	██████	~ ██████	██████ Italy	海外	—	参考資料
5.3.1.4-38	Q-28095: Determination of Tyramine in Human Plasma with LC-MS/MS	██████	~ ██████	██████ Sweden	海外	—	参考資料
5.3.1.4-39	RE7820(28876): Validation Report of the Method PBTM-061 for the quantitation of Ropinirole in Li-heparinized human plasma	██████	██████ ~	██████ Italy	海外	—	参考資料
5.3.3.1-01	ME2125-1: ME2125の健康成人男子を対象とした臨床薬理試験(第I相)－ME2125 50、100、200mg 単回・反復経口投与時の薬物動態、安全性の検討－	Meiji Seika ファルマ(株)	██████	Meiji Seika ファルマ (株) Japan	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	IPAS-PNU-194-99: A first-in-human study of PNU-151774E, an anticonvulsant agent, following ascending single oral doses. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations.	██████	██████	Switzerland	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1-03	IPAS-NW/SS-215-99: A parallel design study for evaluation of tolerability and pharmacokinetics of single and multiple dosing of the anticonvulsant and antiparkinson agent NW-1015 in healthy male volunteers	■	■	Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.3.1-04	IPAS-NW/LD-231-00: Tolerability and pharmacokinetics of the anticonvulsant and antiparkinsonian agent NW-1015 following repeated oral administration at the daily dose of 1.25 mg/kg.	■	■	Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.3.1-05	CRO-02-33: Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴ C-safinamide in healthy male volunteers administered a single oral dose	■	■	Austria	海外	—	参考資料
5.3.3.3-01	EMR701165_025: An open-label, parallel-group, single-center, single oral dose trial to investigate the pharmacokinetics (PK) of 50 mg safinamide in subjects with moderate and severe renal impairment compared to matched subjects with normal renal function	■	■	Germany	海外	—	参考資料
5.3.3.3-02	IMPL28696: An open-label, parallel-group, single centre, single oral dose study to investigate the pharmacokinetics of 50 mg safinamide in subjects with mild and moderate hepatic impairment as compared to matched subjects with normal hepatic function	■	■	Germany	海外	—	参考資料
5.3.3.3-03	IPAS-NW/PAR-254-00: Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of the anticonvulsant and antiparkinsonian agent NW-1015 after oral administration of 300, 600 µg/kg and placebo in healthy male volunteers aged 55-65	■	■	Switzerland	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.4-01	28778: A randomized, open label, two-period, two-sequence, cross-over study to investigate the pharmacokinetic interaction of ketoconazole at steady-state with a single dose of safinamide in healthy volunteers	██████████	██████	France	海外	—	参考資料
5.3.3.4-02	EMR701165-026: A sequential interaction trial to assess the effect of Safinamide on the pharmacokinetics of CYP1A2 and CYP3A4 probe substrates in healthy volunteers	██████████	██████	France	海外	—	参考資料
5.3.3.4-03	28780: A randomised, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction study to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in subjects with Parkinson's disease	██████████	██████	Italy	海外	—	参考資料
5.3.3.4-04	EMR701165_027: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, two-sequence-crossover interaction trial to assess the effect of safinamide on levodopa pharmacokinetics in elderly healthy volunteers	██████████	██████	France	海外	—	参考資料
5.3.3.4-05	CRO-PK-15-296: Drug interaction study of safinamide and a BCRP substrate, diclofenac, concomitantly administered to healthy volunteers	██████████	██████	Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.3.4-06	CRO-PK-17-318: Drug interaction study of safinamide and a BCRP substrate, rosuvastatin, concomitantly administered to healthy volunteers	██████████	██████	Switzerland	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.5-01	POP-PK-PD: Population Pharmacokinetic Pharmacodynamic analysis of Safinamide	■	■	—	海外	—	参考資料
5.3.4.1-01	IMPL28559: A randomized, double-blind, phase I, placebo-controlled, multiple-dose parallel groups study with an open-label, single-dose positive control (moxifloxacin 400 mg) to investigate the effect of safinamide (100 mg and 350 mg) on the QT/QTc interval in healthy subjects	■	■	Germany	海外	—	参考資料
5.3.4.1-02	IPAS-NW-1015-TYR-268-00: Evaluation of pressor response to tyramine challenge test in healthy subjects given NW-1015 and placebo.	■	■	Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.4.1-03	CRO-PK-03-101: Pressor effect of oral tyramine during treatment with safinamide	■	■	Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.4.1-04	28558: A randomized, double-blind, phase I, placebo-controlled, active-controlled (phenelzine), comparator-controlled (selegiline), multiple-dose, parallel-group study to investigate the pressor effect of oral tyramine during safinamide treatment in healthy subjects	■	■	France	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.1-05	SAFINAMIDE/006/I/2000: Dose finding for changes of the response induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex in healthy subjects. A double blind single ascending dose study followed by an open steady state phase of safinamide, an anticonvulsant and antiparkinson agent.			Germany	海外	—	参考資料
5.3.5.1-01	ME2125-3: ME2125のwearing off現象を有するパーキンソン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(第II/III相)	Meiji Seika ファルマ(株)		Meiji Seika ファルマ (株) Japan	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-02	NW-1015/016/III/2006: A phase 3, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic			India, Romania and Italy	海外	—	評価資料
5.3.5.1-03	27919(SETTLE): A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine.			India, Malaysia, South Korea, Taiwan, Thailand, Estonia, Slovakia, Canada, the United States, Australia, Austria, Belgium, France, Germany, Hungary, Israel, the Netherlands, New Zealand, Spain, Switzerland, and the United Kingdom.	海外	—	評価資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-04	NW-1015-004/II/2000: A pilot dose finding study for tolerability and the anti-Parkinson effect of NW-1015, a MAO-B inhibitor.	■	■	Germany	海外	—	参考資料
5.3.5.1-05	NW-1015/009/II/2001: A phase II dose finfding, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of safinamide, a MAO-B inhibitor, in patients affected by idiopathic early Parkinson's disease.	■	■	Belgium, France, Germany, Italy and Poland	海外	—	参考資料
5.3.5.1-06	NW-1015/015/III/2003: A phase III, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of a low (50-100 mg/day) and high (150-200 mg/day) dose range of safinamide, as add-on therapy, in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.	■	■	Argentina, Chile, Colombia, India, Italy, Spain and the United Kingdom	海外	—	参考資料
5.3.5.1-07	NW-1015/017/III/2003: A phase III, double-blind, placebo-controlled, 12-month extension study to investigate the efficacy and safety of a dose range of safinamide of 50-200 mg/day as add-on therapy in patients with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.	■	■	Argentina, Chile, Colombia, India, Italy, Spain and the United Kingdom	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1-08	27918(MOTION): A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist			India, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Poland, Slovakia, Finland, Germany, Italy, Portugal, South Africa, Spain, Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru, Canada and the United States	海外	—	参考資料
5.3.5.1-09	27938(MOTION EXT): A phase III, double-blind, placebo-controlled extension trial to investigate the long-term efficacy and safety of low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose safinamide, as add-on therapy in subjects with early idiopathic Parkinson's disease treated with a stable dose of a single dopamine agonist.			India, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Poland, Slovakia, Finland, Germany, Italy, Portugal, South Africa, Spain, Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru, Canada and the United States	海外	—	参考資料
5.3.5.1-10	NW-1015/018/III/2006: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, 18-month extension study to determine the efficacy and safety of a low (50 mg/day) and high (100 mg/day) dose of safinamide, as add-on therapy, in patients with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, and/or an anticholinergic			India, Romania and Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2-01	ME2125-4: ME2125のwearing off現象を有するパーキンソン病患者を対象とした長期投与試験(第III相)	Meiji Seika ファルマ(株)		Meiji Seika ファルマ (株) Japan	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	28850(OLE): Open-label trial to determine the long-term safety of safinamide in Parkinson's disease patients.			32 countries	海外	—	参考資料
5.3.5.2-03	NW-1015-012/II/2003: An open label, dose titration study to investigate the safety and clinical tolerability of safinamide, as add-on therapy in patients affected by idiopathic Parkinson's disease, already treated with levodopa or single dopamine agonist at stable dose, followed by 24 months follow-up treatment period			Italy	海外	—	参考資料
5.3.5.3-01	ISS Appendix 21: Safety Report for the Phase III Clinical Program for Safinamide in Parkinson's Disease		—	The United States	海外	—	参考資料
5.3.5.4-01	IPAS-SAFINALGESIC-302-01: Analgesic activity of safinamide in healthy volunteers. Pilot study.			Switzerland	海外	—	参考資料
5.3.5.4-02	NW-1015/005/II/2000: A pilot study for tolerability and efficacy of NW-1015 in patients undergoing eligibility assessment for epilepsy surgery			Italy	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.4-03	NW-1015/010/II/2002: A phase II, dose titration, open-label study to investigate the tolerability and potential interactions with anticonvulsant medications of safinamide as add-on therapy in Patients with refractory partial and/or generalised epilepsy.	■	■	Italy and Germany	海外	—	参考資料
5.3.5.4-04	NW-1015-013/II/2003: An open label phase II pilot study to investigate efficacy and safety of safinamide, a MAO-B inhibitor, in de-novo patients affected by idiopathic Restless Legs Syndrome.	■	■	Italy	海外	—	参考資料
5.3.5.4-05	28849: Open-label escalating dose study using ¹²³ I β-CIT single photon emission computerized tomography (SPECT) to evaluate dopamine and serotonin transporter occupancy by safinamide in Parkinson's disease patients	■	■	The United States	海外	—	参考資料
5.3.5.4-06	EMR701165_023: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-escalation trial to explore the potential antidyskinetic properties of safinamide in patients with Parkinson's disease suffering from levodopa induced dyskinesias	■	■	Austria, Canada, France, Germany and South Africa	海外	—	参考資料
5.3.5.4-07	EMR701165-024: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group Phase II study to explore the potential beneficial effects of safinamide on cognition in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment.	■	■	The United States, Canada, Spain, Italy, Peru, Argentina and South Africa.	海外	—	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.6-01	Periodic Safety Update Report 2017.08.25-2018.02.24		—	—	海外	—	—
5.3.7-01	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7-02	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7-03	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7-04	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	—
5.3.7-05	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-01	The Priamo Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease.	Barone P, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2009 Aug; 24(11): 1641-9.	—
5.4-02	平成26年患者調査(傷病分類編). パーキンソン病.	厚生労働省大臣官房統計情報部	—	—	—	政府統計. 2014: p41.	—
5.4-03	The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis.	Pringsheim T, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2014 Nov; 29(13): 1583-90.	—
5.4-04	Parkinson's Disease: Evidence for Environmental Risk Factors.	Kieburtz K, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2013 Jan; 28(1): 8-13.	—
5.4-05	The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.	Gibb WR, et al.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Jun; 51(6): 745-52.	—
5.4-06	厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準.	柳沢 信夫	—	—	—	厚生省特定疾患・神経変性疾患患者調査研究班. 1995年度研究報告書. 1996; p22-7	—
5.4-07	MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease.	Postuma RB, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2015 Oct; 30(12): 1591-601.	—
5.4-08	Disease-related and drug-induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease.	Winogrodzka A, et al.	—	—	—	Parkinsonism Relat Disord. 2005 Dec; 11(8): 475-84.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-09	Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease.	Orimo S, et al.	—	—	—	Acta Neuropathol. 2005 Jun; 109(6): 583-8.	—
5.4-10	Olfaction in Parkinson's disease and related disorders.	Doty RL.	—	—	—	Neurobiol Dis. 2012 Jun; 46(3): 527-52.	—
5.4-11	パーキンソン病診療ガイドライン2018.	「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会編集. 日本神経学会監修	—	—	—	医学書院. 2018	—
5.4-12	Adenosine A _{2A} Receptor Antagonist Istradefylline Reduces Daily OFF Time in Parkinson's Disease.	Mizuno Y, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2013 Jul; 28(8): 1138-41.	—
5.4-13	Zonisamide Improves Wearing-Off in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind Study.	Murata M, et al	—	—	—	Mov Disord. 2015 Sep; 30(10): 1343-50.	—
5.4-14	Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: The AMANDYSK trial.	Ory-Magne F, et al.	—	—	—	Neurology. 2014 Jan; 82(4): 300-7.	—
5.4-15	Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial.	Weaver FM, et al.	—	—	—	JAMA. 2009 Jan; 301(1): 63-73.	—
5.4-16	A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease.	Deuschl G, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2006 Aug; 355(9): 896-908.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-17	Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias.	Ahmed I, et al.	—	—	—	Brain. 2011 Apr; 134: 979-86.	—
5.4-18	International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease.	Fox SH, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2018 Mar; 23.	—
5.4-19	Clinical Pharmacology Tyramine Challenge Study to Determine the Selectivity of the Monoamine Oxidase Type B (MAO-B) Inhibitor Rasagiline.	Goren T, et al.	—	—	—	J Clin Pharmacol. 2010 Dec; 50(12): 1420-8.	—
5.4-20	Facts, fancies and follies of drug-induced QT/QTc interval shortening.	Malik M.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2010 Jan; 159(1): 70-6.	—
5.4-21	Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives.	Shah RR.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2010 Jan; 159(1): 58-69.	—
5.4-22	Visual Hallucinations Associated With Parkinson Disease.	Sanchez-Ramos JR, et al.	—	—	—	Arch Neurol. 1996 Dec; 53(12): 1265-8.	—
5.4-23	パーキンソン病における levodopa 長期治療に伴う特殊症状－多変量解析を用いた検討－	中村 靖 他	—	—	—	臨床神経学. 1997; 37(6), 469-75	—
5.4-24	Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial.	Rascol O, et al.	—	—	—	Lancet. 2005 Mar; 365(9463): 947-54.	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-25	Parkinson's disease in adults	National Institute for Health and Care Excellence.	—	—	—	NICE guideline 2017, Published: 19 July 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng71	—