

2.6.1 緒言

2.6.1.1 サフィナミド

サフィナミドは、選択的かつ可逆的なモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害薬である。サフィナミドは MAO-B 阻害作用によりドパミンの分解を抑制し、シナプス間隙のドパミン濃度を高めることにより、ドパミン作用を補強し、進行期のパーキンソン病患者における日内変動の改善のための併用剤として開発された。

サフィナミドは当初、新規の電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬として見出され、てんかんの動物モデルを用いて評価された。その後、ナトリウムチャネル阻害の結果としてグルタミン酸放出の抑制など、サフィナミドが MAO-B 阻害作用以外の作用も有することが確認された。

2.6.1.2 構造

JAN :

1) 一般名

日本名 サフィナミドメシル酸塩

英 名 Saffinamide Mesilate

2) 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

INN : Saffinamide

(r-INN : WHO Drug Information, 2001, Vol.15, No.3-4, List 46, 209 頁)

CAS 登録番号 : 202825-46-5

以下に化学構造式を示す。

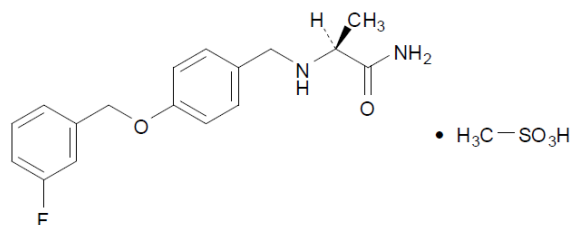


図 2.6.1-1 サフィナミドメシル酸塩の化学構造式

サフィナミドの開発において、未変化体、代謝物及び不純物に対してつけられた化合物コードを表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 サフィナミド開発中に使用された化合物コード

主要名称	カテゴリー	化合物コード又は化学的特徴	別名付与者
サフィナミド	未変化体	██████████	██████████
		FCE 26743A	██████████
		NW-1015*	██████████
		NW-1015E	██████████
		PNU-151774*	██████████
		PNU-151774E	██████████
		MSC2191632B	██████████
NW-1199	代謝物	O-脱ベンジル化サフィナミド	██████████
NW-1689	代謝物	P3	初期の代謝物同定
		██████████	██████████
		N-脱アルキル化酸	██████████
NW-1689AG	代謝物	██████████	██████████
		NW-1689 の 1β-O-アシルグルクロニド	██████████
類縁物質D*	代謝物及び不純物	P2	初期の代謝物同定
		██████████	██████████
		██████████	██████████
類縁物質A*	不純物	██████████	██████████
		██████████	██████████

* 簡略化のため、有効成分と考えられている ██████████ のコードをいくつかの報告書で用いた。

2.6.1.3 薬理学的性質

サフィナミドは当初、新規の電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬として見出され、てんかんの動物モデルを用いて評価された。その後、ナトリウムチャネル阻害の結果としてグルタミン酸放出の抑制、選択的かつ可逆的なモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害作用など、サフィナミドが他の作用も有することが確認された。

一方、パーキンソン病の病態には黒質線条体でのドパミン作動性神経伝達の減少と大脳基底核でのグルタミン酸経路の活性亢進が関与すると考えられている。そこで、ドパミン作動性とともグルタミン酸経路の作用を有するサフィナミドの薬理学的特徴に基づき、パーキンソン病治療薬としての評価を行った。その結果、サフィナミドはパーキンソン病の動物モデルでの有用性が認められ、その効果にはドパミン作動性とグルタミン酸神経系の両作用メカニズムが寄与していると考えられた。

2.6.1.4 効能・効果及び用量・用法

本申請における効果・効能及び用法・用量は以下の通りである。

【効果・効能】

レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病

【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。