目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 10
2.6.3.3 副次的薬理試験 19
2.6.3.4 安全性薬理試験 23

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質：サフィナミド

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
1.1 効力を裏付ける試験					
モノアミン酸化酵素阻害試験	ラット組織 マウス ヒト多血小板血漿	In vitro/腹腔内	[redacted] Italy	0601002	4.2.1.1-01
モノアミン酸化酵素阻害試験	ラット肝組織 ヒト脳組織 ヒト肝組織 ヒト多血小板血漿	In vitro	[redacted] Ireland	9650210	4.2.1.1-02
モノアミン酸化酵素に対する結合様式の解析	クローン化モノアミン酸化酵素発現細胞株	In vitro	[redacted] Italy	0705002	4.2.1.1-03
芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	1205009	4.2.1.1-04
カテコール-*O*-メチル基転移酵素阻害試験	ブタ組織	In vitro	[redacted] Taiwan	0504005	4.2.1.1-05
カテコール-*O*-メチル基転移酵素阻害試験	ラット	経口	[redacted] Finland	0405001 (PR051740)	4.2.1.1-06
ドパミントランスポーター結合能試験 ドパミントランスポーター機能試験	クローン化トランスポーター発現細胞株	In vitro	[redacted] USA	1205014	4.2.1.1-07
ドパミントランスポーター結合能試験 ドパミントランスポーター機能試験 ドパミン受容体結合試験	クローン化トランスポーター及び受容体発現細胞株	In vitro	[redacted] Taiwan	0502001	4.2.1.1-08
ドパミン及びセロトニントランスポーター結合能試験 ドパミン及びセロトニントランスポーター機能試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	1205008	4.2.1.1-09
ドパミン遊離機能試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	1205007	4.2.1.1-10
ドパミン受容体機能試験	クローン化受容体発現細胞株	In vitro	[redacted] France	8920315	4.2.1.1-11
ドパミン受容体機能試験	クローン化受容体発現細胞株	In vitro	[redacted]	SER-023b	4.2.1.1-12

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
			Belgium		
モノアミン酸化酵素阻害試験	ラット	経口	[redacted] Italy [redacted] Germany	Strolin Benedetti-1994	4.2.1.1-13
ドパミン及びセロトニントランスポーター占有試験	ヒヒ	静脈内	[redacted] USA	[redacted]-TANDD-invivo-[redacted]-013	4.2.1.1-14
ドパミン及びドパミン代謝物濃度の定量試験	マウス、ラット及びカニクイザル	経口/腹腔内	[redacted] Italy	0901003	4.2.1.1-15
ドパミン濃度の定量試験	カニクイザル	経口	[redacted] Italy	ES0714002	4.2.1.1-16
ナトリウムチャネル結合試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	9750003	4.2.1.1-17
電気生理学的試験 ：ナトリウム及びカルシウムチャネル機能評価	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	9750001	4.2.1.1-18
ナトリウムチャネル結合試験 電気生理学的試験 ：ナトリウム及びカルシウム電流 グルタミン酸遊離量の定量試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy [redacted] USA	Salvati-1999	4.2.1.1-19
電気生理学的試験 ：ナトリウムチャネル機能評価	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	0606005	4.2.1.1-20
電気生理学的試験 ：ナトリウムチャネル機能評価	クローン化チャネル発現細胞株	In vitro	[redacted] USA	091112TSP	4.2.1.1-21
カルシウムチャネル結合評価	ラット組織	In vitro	[redacted] France	8060252	4.2.1.3-30
電気生理学的試験 ：ナトリウムチャネル及びカルシウムチャネル機能評価	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	0401001	4.2.1.1-22
電気生理学的試験 ：カルシウムチャネル（hCav2.2）機能評価	クローン化チャネル発現細胞株	In vitro	[redacted] Italy	[redacted]-91	4.2.1.1-23
電気生理学的試験 ：カルシウムチャネル機能評価	クローン化チャネル発現細胞株	In vitro	[redacted] Italy	ES0303003	4.2.1.1-24
細胞内カルシウム流入試験 ：カルシウムチャネル機能評価	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	0604009	4.2.1.1-25

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
（蛍光標識 Ca^{2+}濃度測定法）					
グルタミン酸、γ-アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid: GABA）遊離量の定量試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	0203001-E	4.2.1.1-26
微小透析法による定量試験 ：グルタミン酸	ラット	腹腔内/脳局所（海馬）	[redacted] Italy	1210013	4.2.1.1-27
微小透析法による定量試験 ：グルタミン酸	ラット	腹腔内	[redacted] Italy	Morari-2018	4.2.1.1-28
微小透析法による定量試験 ：グルタミン酸	ラット	皮下	[redacted] Netherlands	KEY-380	4.2.1.1-29
神経保護作用試験 ：ドパミン濃度の定量及びドパミン神経細胞（TH-陽性細胞）の免疫染色	マウス	腹腔内	[redacted] Italy	ES0610006	4.2.1.1-30
神経保護作用試験 ：ドパミン神経細胞、炎症細胞の免疫染色	ラット	皮下	[redacted] UK [redacted] Switzerland	Sadeghian -2011	4.2.1.1-31
Wearing off 改善作用	ラット	腹腔内	[redacted] Italy	ES0610005	4.2.1.1-32
電気生理学的検討 ：NMDA 電流	ラット組織	In vitro:	[redacted] Italy	[redacted]-76A	4.2.1.1-33
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	TANDD_invivo_[redacted]-009	4.2.1.1-34
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用	カニクイザル	経口	[redacted] Canada [redacted] USA [redacted] Switzerland	Gregoire-2013	4.2.1.1-35
パーキンソン病モデル ：薬物動態試験（単回投与）	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	[redacted]	4.2.1.1-36
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（反復投与試験）	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	TANDD-invivo-[redacted]-011-work-plan-4	4.2.1.1-37

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（ラサギリンの効果）	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	TANDD-invivo-[redacted]-012-work-plan-7	4.2.1.1-38
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（lazabemide とリルゾールの単独並びに併用効果）	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	[redacted]-work-plan-6	4.2.1.1-39
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（アマンタジンの効果）	カニクイザル	経口	[redacted] Canada	[redacted]-work-plan-8:	4.2.1.1-40
パーキンソン病モデル ：舞踏症とジストニアに対する作用（サフィナミドとラサギリンの検討）	カニクイザル	経口	[redacted] UK	MMSCH1	4.2.1.1-41
パーキンソン病モデル ：パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（サフィナミドとラサギリンの検討）	カニクイザル	経口	[redacted] UK	MMSCH2	4.2.1.1-42
振戦モデル	ラット	腹腔内	[redacted] USA	Salamone-2012	4.2.1.1-43
振戦モデル	ラット	腹腔内	[redacted] USA [redacted] Switzerland	Podurgiel-2013	4.2.1.1-44
1.2 副次的薬理試験					
神経保護作用 ：脳虚血モデル	スナネズミ	腹腔内	[redacted] Italy	ES0610007	4.2.1.2-01
神経保護作用 ：EAE モデル	ラット	皮下	[redacted] UK [redacted] Switzerland	Morsali-2013	4.2.1.2-02
抗てんかん作用 ：最大電撃痙攣モデル、音刺激誘発痙攣モデル、化学物質誘発誘発痙攣モデル	マウス、ラット	腹腔内/経口	[redacted] USA	9850139	4.2.1.2-03
てんかんモデルに対する作用 ：最大電撃痙攣モデル、化学物質誘発痙攣モデル、	マウス、ラット	腹腔内/経口	[redacted] Italy	9650206	4.2.1.3-03

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
各種てんかんモデルに対する治療指数と協調運動に対する作用					
抗てんかん作用 ：扁桃体及び海馬キンドリングモデル	ラット	腹腔内	[redacted] Italy	9650208	4.2.1.2-04
抗てんかん作用 ：扁桃体キンドリングモデル	ラット	腹腔内	[redacted] Italy	9650209	4.2.1.2-05
抗てんかん作用と神経保護作用 ：カイニン酸モデル	ラット	腹腔内	[redacted] Italy	9750002	4.2.1.2-06
抗てんかん作用 ：電気刺激誘発後発射モデル	カニクイザル	経口	[redacted] UK	9650201	4.2.1.2-07
代謝物のモノアミン酸化酵素阻害試験 代謝物の電気生理学的検討 ：カルシウムチャネル及びナトリウムチャネル機能評価	ラット組織、カルシウムチャネル発現細胞株(IMR32 分化神経芽細胞腫、ATT20 マウス下垂体腫瘍細胞)、クローン化ナトリウムチャネル発現細胞株	In vitro	[redacted] Italy	[redacted]-int-commun -[redacted]	4.2.1.2-08
代謝物のモノアミン酸化酵素 A 阻害試験	ヒト肝ミトコンドリア	In vitro	[redacted] USA	DMPK-156-08	4.2.1.2-09
代謝物の芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素試験	ヒト肝組織	In vitro	[redacted] UK	NWR-16	4.2.1.2-10
鏡像異性体のモノアミン酸化酵素阻害試験	ラット組織	In vitro	[redacted] Italy	[redacted]-66A	4.2.1.2-11
鏡像異性体のモノアミン酸化酵素阻害試験	ラット	In vitro/経口	[redacted] Italy	Strolin Benedetti-1995	4.2.1.2-12
1.3 安全性薬理					
中枢神経系への影響 ：Irwin 法	マウス（CD-1）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy	N858X (9750104)	4.2.1.3-01
中枢神経系への影響 ：Irwin 法	ラット（Rj Wistar (Han)）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], France	11.0016	4.2.1.3-02
中枢神経系への影響 ：運動協調性	マウス（CD-1）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy	9650206	4.2.1.3-03
中枢神経系への影響 ：自発運動量、コカイン相互作用	マウス（Swiss-Webster (Hsd:ND4)）無麻酔下	腹腔内投与	[redacted], USA	1205013	4.2.1.3-04
中枢神経系への影響 ：自発運動量、認知機能	ラット（Crl: (WI) BR）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy	9650207	4.2.1.3-05
中枢神経系への影響 ：行動観察（コカイン相互作用）	アカゲザル（Macaca mulatta）	筋肉内投与	[redacted],	0907024	4.2.1.3-06

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
			[redacted] USA		
心血管系への影響 ：Kv11.1（hERG）	クローン化 HEK293 細胞株	in vitro	[redacted], USA	091104.NFS	4.2.1.3-07
心血管系への影響 ：Kv11.1（hERG）	クローン化 CHO 細胞株	in vitro	[redacted], Italy	1205010	4.2.1.3-08
心血管系への影響	クローン化 CHO 細胞株	in vitro	[redacted], USA	100819.NFS	4.2.1.3-09
心血管系への影響（NW-1153 及び NW-1689） ：Kv11.1（hERG）	クローン化 HEK293 細胞株	in vitro	[redacted],UK	ZNA15799.001	4.2.1.3-10
心血管系への影響（NW-1153、NW-1689、NW-1689AG） ：Kv11.1（hERG）	クローン化 HEK293 細胞株	in vitro	[redacted], Germany	EGSP_MP_091211_MPC	4.2.1.3-11
心血管系への影響 ：心筋イオンチャネルプロファイル	クローン化 CHO 細胞株 クローン化 HEK 細胞株	in vitro	[redacted], USA	100819.NFS 100821.NFS	4.2.1.3-09 4.2.1.3-12
心血管系への影響 ：心筋イオンチャネルプロファイル	HCN4-transfected HEK293 細胞 ウサギ洞房結節筋細胞	in vitro	[redacted], Italy	1204014	4.2.1.3-13
心血管系への影響 ：活動電位	モルモット（Dunkin Hartley）単離乳頭筋	in vitro	[redacted], Germany	EGSP_OP_100910_010	4.2.1.3-14
心血管系への影響 ：活動電位	イヌ（Beagle）プルキンエ線維	in vitro	[redacted], France	20040414PECM	4.2.1.3-15
心血管系への影響 ：不応期及び収縮力	モルモット（Dunkin Hartley）単離乳頭筋	in vitro	[redacted], Germany	EGSP_OP_100810_008	4.2.1.3-16
心血管系への影響 ：収縮力と電気生理学的検討	ウサギ（New Zealand White）右心房、右心室乳頭筋、右心室切片	in vitro	[redacted], USA.	7243-96-080	4.2.1.3-17
心血管系への影響 ：心拍数、血圧、心電図、血液ガス、排尿	ラット（Sprague Dawley）麻酔下、無麻酔下	経口（単回） 静脈内投与（25 分点滴、bolus）	[redacted], USA.	7243-97-016	4.2.1.3-18
呼吸器系への影響 ：呼吸頻度	ラット（Sprague Dawley）麻酔下	静脈内投与（25 分点滴）	[redacted], USA.	7243-97-016	4.2.1.3-18
心血管系への影響 ：血圧、心拍数、心電図	イヌ（Beagle）テレメトリー、無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], France	R15130 (20010479PCC)	4.2.1.3-19
心血管系への影響 ：血圧、心拍数、心電図、血液ガス	イヌ（雑種、Beagle）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Germany	GSP0018ECG	4.2.1.3-20

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
心血管系への影響 ：血圧、心拍数	ラット（Wistar）麻酔下、脊髄穿刺	腹腔内投与	[redacted], Italy)	[redacted]-39	4.2.1.3-21
心血管系への影響 ：チラミン昇圧反応	ラット（Wistar）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy)	[redacted]-42	4.2.1.3-22
心血管系への影響 ：血圧、心拍数、呼吸機能	カニクイザル、麻酔下、無麻酔下	十二指腸内、静脈内、大槽内投与	[redacted], Italy	N826X (9750238)	4.2.1.3-23
呼吸器系への影響 ：whole body plethysmograph 法	ラット（CD）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Germany	GSP0010RF	4.2.1.3-24
NW-1689 の受容体プロファイル（オフターゲット）	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット心臓、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ウシ副腎、クローン化細胞株	in vitro	[redacted], France	8920172 8920175 8920177	4.2.1.3-25 4.2.1.3-27 4.2.1.3-28
NW-1153 の受容体プロファイル（オフターゲット）	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ハムスター脳、クローン化細胞株	in vitro	[redacted], France	8920174 8920177	4.2.1.3-26 4.2.1.3-28
サフィナミドの受容体プロファイル（オフターゲット）	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット心臓、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ウシ副腎、クローン化細胞株	in vitro	[redacted], France	8060252 8920256 8920175 8920177 8920196	4.2.1.3-30 4.2.1.3-32 4.2.1.3-27 4.2.1.3-28 4.2.1.3-29
NW-1689AG 及び分解産物の安定性試験	NA	In vitro	[redacted], U.S.A.	8920254	4.2.1.3-31
NW-1689AG の受容体プロファイル（オフターゲット）	ヒト型組換えタンパク質、ヒト血小板、ラット型組換えタンパク質、マウス型組換えタンパク質、ラット脳、ラット肝臓、ウシ副腎、ウシ網膜、牛乳、ハムスター脳、ブタ肝臓、ブタ脳、クローン化細胞株、	in vitro	[redacted], France	8920286 8920326	4.2.1.3-33 4.2.1.3-35
類縁物質A* の受容体プロファイル（オフターゲット）	ヒト型組換えタンパク質、ヒト血小板、ラット脳、ラット肝臓、ウシ網膜、牛乳、ハムスター脳、ブタ肝臓、ブタ脳、クローン化細胞株、	in vitro	[redacted], France	8920316	4.2.1.3-34
キナーゼ・プロファイル	ヒト型組換えタンパク質	in vitro	[redacted], France	8920178	4.2.1.3-36
腎機能への影響	ラット（Sprague Dawley）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy	N856-Q1519 (9750236)	4.2.1.3-37

＊新薬情報提供時に置き換えた。

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
消化器系への影響	マウス（CD-1）無麻酔下	経口投与（単回）	[redacted], Italy	N859-Q1520 (9750274)	4.2.1.3-38
1.4 薬力学的薬物相互作用試験　サフィナミドによる薬力学的薬物相互作用試験は行っていない。					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
酵素阻害 ：モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO)	ラット脳ミトコンドリア画分 ヒト多血小板血漿	In vitro	サフィナミド： 0.0001～1000 μM	NA	サフィナミドの MAO-B に対する阻害作用は MAO-A に対する作用よりも強かった。それぞれの IC_{50} 値（μM）は MAO-B：ラット脳 0.098, ヒト多血小板血漿 0.0093, MAO-A：ラット脳 584 であった。	0601002	4.2.1.1-01
酵素阻害 ：MAO	ラット肝及び脳ミトコンドリア画分 ヒト多血小板血漿	In vitro	サフィナミド： 0.01～100 μM	NA	サフィナミドの MAO-B に対する阻害作用は MAO-A に対する作用よりも強かった。それぞれの IC_{50} 値（μM）は MAO-B：ヒト脳 0.079, ヒト肝 0.052, ヒト血小板 0.064, ラット肝 0.079, MAO-A: ヒト脳約 80, ヒト肝 > 100, ラット肝 約 100 であった。	9650210	4.2.1.1-02
酵素阻害様式 ：MAO-B	ヒト多血小板血漿	In vitro	サフィナミド： 0.5 μM	NA	酵素と阻害剤のプレインキュベーションの有無による影響を比較した。サフィナミドの MAO-B 阻害は時間依存性を示さず、プレインキュベーションの有無により IC_{50} 値に有意な差異はみられなかった。	0601002	4.2.1.1-01
酵素阻害様式 ：MAO-B	ラット脳ミトコンドリア画分	In vitro	サフィナミド： 0.5 μM	NA	サフィナミドと MAO-B の酵素―阻害剤複合体を繰り返し洗浄（遠心分離による除去）した場合、MAO-B 酵素活性は 2 回の洗浄後に完全に回復した。サフィナミドは可逆的な阻害剤として作用した。	0601002	4.2.1.1-01
結合タンパクの三次元構造解析 ：MAO-B	ヒトクローン化モノアミン酸化酵素発現細胞	In vitro	NS	NA	サフィナミドとヒト型 MAO-B 複合体の三次元構造を高分解能 X 線分析により解析した。サフィナミドは MAO-B と非共有結合することが明らかとなった。	0705002	4.2.1.1-03
酵素阻害 ：芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）	ラット脳及び肝	In vitro	サフィナミド： 0.1～600 μM カルビドパ： 0.1～100 μM	NA	サフィナミドによる脳 AADC 阻害の IC_{50} 値は 573 μM であった。また、肝 AADC では最大 600 μMで阻害作用を示さなかった。 カルビドパは脳 AADC を阻害し、その IC_{50} 値は 2 μM であった。	1205009	4.2.1.1-04
酵素阻害 ：カテコール-*O*-メチル基転移酵素（COMT）	ブタ肝	In vitro	サフィナミド： 10 μM	NA	サフィナミドの 10 μM は COMT を阻害しなかった。	0504005	4.2.1.1-05
酵素阻害 ：カテコール-*O*-メチル基転移	ラット	経口	サフィナミド： 10 mg/kg	雄/ 5	サフィナミド、レボドパ及びカルビドパの 3 剤を併用したところ、レボドパとカルビドパの 2 剤併	0405001 (PR051740)	4.2.1.1-06

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
酵素（COMT）			レボドパ： 40 mg/kg, カルビドパ： 10 mg/kg エンタカポン： 10 mg/kg		用に比べてレボドパ及びその *O*-メチル化代謝物（3-OMD）の血漿中濃度に違いはなかった。COMT 阻害薬のエンタカポンは、レボドパとカルビドパとの併用により、レボドパ濃度を上昇させ、3-OMD 濃度を低下させた。		
結合試験 ：ドパミントランスポーター	ヒト型クローン化トランスポーター発現細胞	In vitro	サフィナミド： 21.6 nM～10 μM コカイン：NS	NA	[^{125}I]RTI-55 による DAT 結合実験において、サフィナミドの Ki 値は ＞9000 nM であったのに対し、コカインの Ki 値は 506 nM であった。	1205014	4.2.1.1-07
機能試験 ：ドパミントランスポーター	ヒト型クローン化トランスポーター発現細胞	In vitro	サフィナミド： 31.6 nM～10 μM コカイン：NS	NA	[^{3}H]ドパミンの再取り込みに対する阻害作用（IC_{50} 値）は、サフィナミドは ＞8900 nM であったのに対し、コカインは 267 nM であった。	1205014	4.2.1.1-07
機能試験 ：ドパミントランスポーター	ヒト型クローン化トランスポーター発現細胞	In vitro	サフィナミド： 1 nM～10 μM	NA	サフィナミドのドパミン再取り込み阻害の IC_{50} 値は 8.44 μM であった。	0502001	4.2.1.1-08
結合試験 ：ドパミントランスポーター	ラット脳	In vitro	サフィナミド： 1～300 μM	雄：NA	線条体及び皮質シナプトソームにおけるドパミントランスポーター の[^{3}H]WIN35,428 結合部位に対するサフィナミドの IC_{50} 値は、線条体で 8.8 μM、皮質で 16.4 μM であった。	1205008	4.2.1.1-09
機能試験 ：ドパミントランスポーター	ラット脳シナプトソーム	In vitro	サフィナミド： 1～300 μM	雄：NA	ドパミン再取り込みに対するサフィナミドの IC_{50} 値は、線条体で 12.5 μM、皮質で 14.1 μM であった。	1205008	4.2.1.1-09
機能試験 ：ドパミン遊離	ラット脳シナプトソーム	In vitro	サフィナミド： 10, 30 μM	雄：NA	K^+ 刺激が誘発する線条体及び皮質シナプトソームからのドパミン遊離に対して、サフィナミドの 10 及び 30 μM は影響しなかった。	1205007	4.2.1.1-10
結合試験 :セロトニントランスポーター	ラット脳	In vitro	サフィナミド： 1～300 μM	雄：NA	SERT リガンド [^{3}H]citalopram の結合試験におけるサフィナミドの IC_{50} 値は、線条体で 4.9 μM、皮質で 5.6 μM であった。	1205008	4.2.1.1-09
機能試験 :セロトニントランスポーター	ラット脳シナプトソーム	In vitro	サフィナミド： 1～300 μM	雄：NA	線条体及び皮質シナプトソームにおけるセロトニン再取り込みに対するサフィナミドの IC_{50} 値は、線条体で 14.3 μM、皮質で 21 μM であった。	1205008	4.2.1.1-09
結合試験 ：ドパミン受容体	ヒト型クローン化受容体発現細胞	In vitro	サフィナミド： 10 μM	NA	D_1、D_{2L}、D_{2S}、D_3、$D_{4.2}$、$D_{4.4}$、$D_{4.7}$ 及び D_5 受容体サブタイプに対して、サフィナミドは親和性を示さなかった。	0502001	4.2.1.1-08
機能試験	ヒト型クロー	In vitro	サフィナミド：	NA	D_1、D_{2S}、D_3 及び D_5 受容体サブタイプに対して、	8920315	4.2.1.1-11

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
：ドパミン受容体	ン化受容体発現細胞		0.3～10 μM		サフィナミドはアゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示さなかった。		
機能試験 ：ドパミン受容体	ヒト型クローン化受容体発現細胞	In vitro	サフィナミド： 1000, 10000 nM	NA	D_{2L} 及び D_4 受容体サブタイプに対して、サフィナミドはアゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示さなかった。	SER-023b	4.2.1.1-12
酵素阻害 ：MAO-B, MAO-A	ラット	経口	サフィナミド： 1～60 mg/kg	雄：5	サフィナミドは脳及び肝臓の MAO-B を用量依存的に阻害した。サフィナミド投与 1 時間後の脳内 MAO-B 阻害の ED_{50} 値は 1.1 mg/kg であったが、MAO-A に対して 60 mg/kg まで影響しなかった。5 mg/kg の脳内 MAO-B 阻害率は、1 時間後に 79%、24 時間後に 13%であり、サフィナミドは可逆的な MAO-B 阻害薬であった。	Strolin-Benedetti-1994	4.2.1.1-13
酵素阻害 ：MAO-B	マウス	腹腔内	サフィナミド： 20 mg/kg	雄：NS	サフィナミド 20 mg/kg の脳内 MAO-B 阻害率は、1 時間後に 89%、24 時間後に 4%となり、MAO-B 酵素活性は完全に回復した。また、投与 1 時間後における脳内 MAO-B 阻害の ED_{50} 値は 0.6 mg/kg であった。	0601002	4.2.1.1-01
モノアミン（ドパミン、セロトニン）トランスポーター占有試験	ヒヒ	静脈内	サフィナミド： 8, 16 mg/kg	雌：2～3	サフィナミド 8 及び 16 mg/kg 投与では、DAT 又は SERT 部位の占有は観察されなかった。撮像時間（サフィナミド投与後 30～60 分及び 60～90 分）の血漿中サフィナミド濃度は 2200～7960 ng/mL 及び 1730～5450 ng/mL であった。	[redacted]-TANDD-invivo-[redacted]-013	4.2.1.1-14
ドパミン及びセロトニン含量に及ぼす影響	カニクイザル	経口	サフィナミド： 10, 20 mg/kg/日, 13 週間	雄：NS	サフィナミド最終投与 24 時間後の線条体被殻におけるドパミン含量は有意に増加した（10 及び 20 mg/kg/日でそれぞれ 27%、48%）。これと同時に、ドパミン代謝物（3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸；DOPAC）はそれぞれ 19%、41%減少した。また、MAO-B は有意に阻害された。サフィナミドは海馬のセロトニン含量に影響しなかった。	0901003 ES0714002	4.2.1.1-15 4.2.1.1-16
ドパミン含量に及ぼす影響	カニクイザル	経口	サフィナミド： 3.2, 8, 20 mg/kg/日, 39 週間	NS：8	サフィナミド最終投与の 24 時間後における線条体被殻のドパミン含量は有意に増加した（8 及び 20 mg/kg/日でそれぞれ 23%、33%）。一方、側坐核ではドパミン含量に影響しなかった。	ES0714002	4.2.1.1-16
ドパミン代謝に及ぼす影響	ラット	経口	サフィナミド： 0～80 mg/kg	雄：NA	サフィナミドは、線条体のドパミン含量とその代謝物（DOPAC）及ホモバニリン酸（HVA）含量に対して影響しなかった。	0901003	4.2.1.1-15
受容体結合試験	ラット脳組織	In vitro	NS	NA	サフィナミドはナトリウムチャネル（Site2）に対	9750003	4.2.1.1-17

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
：ナトリウムチャネル	（皮質）				して結合親和性を示した（IC_{50}値：8.2 μM）。 その他のナトリウムチャネル阻害薬のIC_{50}値は、フェニトイン（47.3 μM）、カルバマゼピン（190.3 μM）、ラモトリギン（185.9 μM）であった。	Salvati-1999	4.2.1.1-19
ナトリウム（Na^+）電流に及ぼす影響 （パッチクランプ法）	ラット胎仔脳組織(海馬培養細胞)	In vitro	サフィナミド： 10, 50, 100, 200 μM フェニトイン： 150, 300, 600 μM ラモトリギン： 100, 200, 400 μM	NA	サフィナミドの 100 μM はNa^+電流を 30%阻害した。ラモトリギン 200 μM 及びフェニトイン 300 μM はサフィナミドの 100 μM と同程度の阻害作用を示した。	9750001 Salvati-1999	4.2.1.1-18 4.2.1.1-19
Na^+電流及ぼす影響	ラット胎仔脳組織(皮質神経培養細胞)	In vitro	サフィナミド： 1～100 μM	NA	不活性化が生じない静止状態において、サフィナミドは弱い阻害作用（IC_{50}：180 μM）を示した。チャネルの 50%が不活性化する強い脱分極電位に細胞膜電位が保持された場合、サフィナミドはNa^+電流を阻害し、そのIC_{50}値は 7 μM であった。不活性化状態におけるナトリウムチャネル阻害作用の Ki 値は 3.6 μM であった。	0606005	4.2.1.1-20
電位依存性ナトリウムチャネル（Nav）サブタイプに対する活動状態依存性の阻害作用	ヒト型クローン化チャネル発現細胞	In vitro	サフィナミド： 0.1～100 μM	NA	サフィナミドの静止状態における Nav サブタイプへのIC_{50}値（μM）は以下の通りであった。 Nav1.1(13.05), Nav1.2 (28.45), Nav1.3 (36.33), Nav1.4 (51.23), Nav1.5 (81.96), Nav1.6 (18.03), Nav1.7 (48.06), Nav1.8/β3 (32.68) 繰り返し連続刺激（10 Hz）に対する Nav サブタイプへのIC_{50}値（μM）は以下の通りであった。 Nav1.1 (6.01), Nav1.2 (16.19), Nav1.3 (8.82), Nav1.4 (15.99), Nav1.5 (23.57), Nav1.6 (5.02), Nav1.7 (12.4), Nav1.8/β3 (18.63) 不活性化状態に対する Nav サブタイプへのIC_{50}値（μM）は以下の通りであった。 Nav1.1 (1.86), Nav1.2 (4.85), Nav1.3 (2.12), Nav1.4 (1.56) Nav1.5 (2.97), Nav1.6 (1.69), Nav1.7 (3.28), Nav1.8/β3 (3.90)	091112TSP	4.2.1.1-21
カルシウム（Ca^{2+}）電流に及ぼす影響 （パッチクランプ法）	ラット胎仔脳組織(海馬神経培養細胞)	In vitro	サフィナミド： 10, 50, 100, 200 μM フェニトイン： 150, 300, 600 μM ラモトリギン： 100, 200, 400 μM	NA	サフィナミド 200 μM はCa^{2+}電流を約 50%抑制した。ラモトリギン 400 μM 及びフェニトイン 600 μM もCa^{2+}電流を抑制した。	9750001 Salvati-1999	4.2.1.1-18 4.2.1.1-19

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
カルシウムチャネル及びナトリウムチャネル結合試験	ラット脳組織（大脳皮質）	In vitro	サフィナミド：10 μM	NA	サフィナミドのカルシウムチャネルに対する結合親和性は 10 μM で 25%以下であり、ナトリウムチャネルに対する親和性は 10 μM で 67%であった。	8060252	4.2.1.3-30
高閾値活性化型カルシウムチャネルに対する作用（パッチクランプ法）	ラット脳組織（大脳皮質培養細胞）	In vitro	サフィナミド：12.5～200 μM	NA	サフィナミドの高閾値活性化型カルシウムチャネル（N 及び L 型）に対する IC_{50} 値は、それぞれ 23 及び 56 μM であった。	0401001	4.2.1.1-22
カルシウムチャネルに及ぼす作用（パッチクランプ法）	ヒト型クローン化チャネル発現細胞	In vitro	サフィナミド：1～100 μM	NA	サフィナミドの N 型カルシウムチャネル（hCav2.2）に対する IC_{50} 値は 16.5 μM であった。	[redacted]-91	4.2.1.1-23
カルシウムチャネルに対する作用（パッチクランプ法）	ウサギ及びラット型クローン化チャネル発現細胞	In vitro	NS	NA	サフィナミドの L 型及び T 型カルシウムチャネルに対する IC_{50} 値は以下の通りであった。 L 型 rabbitCav1.2 (15.28 μM) T 型 rCav3.1: (113.2 μM), rCav3.3: (14.2μM)	ES0303003	4.2.1.1-24
カルシウムチャネルに対する作用 ：細胞内カルシウム流入（蛍光標識 Ca^{2+}濃度測定法）	ラット三叉神経培養細胞	In vitro	サフィナミド：0.01～1000 μM	NA	ナトリウムチャネルを介した細胞内 Ca^{2+}上昇に対するサフィナミドの IC_{50} 値は 0.25 μM であったのに対し、カルシウムチャネルを介するカリウム（K^+）刺激が誘発する Ca^{2+}上昇に対する IC_{50} 値は 100 μM であった。	0604009	4.2.1.1-25
神経伝達物質（アミノ酸）遊離に及ぼす影響	ラット脳組織（海馬シナプトソーム）	In vitro	NA	NA	サフィナミドは K^+刺激により誘発されたグルタミン酸及び γ-アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid; GABA）の放出を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 9.44 μM 及び 9.61 μM であった。	0203001-E	4.2.1.1-26
Veratridine により誘発されるグルタミン酸遊離に及ぼす影響	ラット脳組織（海馬スライス）	In vitro	サフィナミド：10～300 μM ラモトリギン：10～300 μM フェニトイン：NS カルバマゼピン：NS felbamate：NS	NA	Veratridine（ナトリウムチャネル開口薬）により誘発されるグルタミン酸放出をサフィナミドは抑制し、その IC_{50} 値は 56 μM であった。 その他の化合物の IC_{50} 値は以下の通り。 ラモトリギン（35 μM）、フェニトイン（46 μM）、カルバマゼピン（77 μM）、felbamate（163 μM）。 K^+刺激により誘発されるグルタミン酸放出をサフィナミドは抑制し、その IC_{50} 値は 185.5 μM であった。	Salvati-1999	4.2.1.1-19
Veratridine により誘発されるグルタミン酸遊離に及ぼす影響 （微小透析試験）	ラット	脳局所注入	サフィナミド：30, 300 μM	雄：3～8	サフィナミド 300 μM の海馬内投与（脳組織中濃度は 30 μM 相当）は、veratridine が誘発するグルタミン酸放出を 77 %低下させた。	1210013	4.2.1.1-27
Veratridine により誘発される	ラット	腹腔内	サフィナミド：	雄：7～10	サフィナミドは、単独で海馬におけるグルタミン	1210013	4.2.1.1-27

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
グルタミン酸遊離に及ぼす影響（微小透析試験）			30 mg/kg（遊離塩基として）		酸放出量に影響を及ぼすことなく、veratridine が誘発するグルタミン酸放出を投与 1 時間後にピーク値から 71%低下させた。		
Veratridine により誘発されるグルタミン酸遊離に及ぼす影響（微小透析試験）	ラット	腹腔内	サフィナミド：5, 15 mg/kg	雄：7～9	サフィナミドの 15 mg/kg は、単独では視床下核、淡蒼球におけるグルタミン酸放出量に影響を及ぼすことなく、veratridine が誘発するグルタミン酸放出を有意に抑制した。サフィナミド 15 mg/kg 投与 40 分後の脳内非結合型サフィナミド濃度は 1.89 μM であった。	Morari-2018	4.2.1.1-28
K^+刺激により誘発されるグルタミン酸遊離に及ぼす影響（微小透析試験）	ラット	皮下、7 日間持続投与	サフィナミド：21.5, 110 mg/kg/日	雄：5～8	サフィナミドは、前頭皮質及び線条体における K^+ 刺激によるグルタミン酸放出量に影響しなかった。	KEY-380	4.2.1.1-29
パーキンソン病モデル：ドパミン含量	マウス	腹腔内	サフィナミド：20 mg/kg レボドパ：100 mg/kg, ベンセラジド：12.5 mg/kg	雄：不明	MPTP 処置 15 日目のマウスにサフィナミドとレボドパ／ベンセラジドの 3 剤を併用投与したところ、脳内ドパミン含量が 60%増加した。	0901003	4.2.1.1-15
パーキンソン病モデル：黒質神経変性に対する作用（神経保護作用）	マウス	腹腔内	サフィナミド：4, 10, 20, 40, 80 mg/kg	NS	MPTP を 2 日間連続で投与したマウスの黒質ドパミン作動性神経変性に対するサフィナミドの神経保護作用を評価した。 予防的効果：1 日目の MPTP 投与 30 分前と 4 時間後、及び 2 日目の MPTP 投与前 30 分の計 3 回のサフィナミド投与は、MPTP 投与 14 日目の線条体ドパミン含量の低下を抑制した。免疫組織化学的検討で、サフィナミド 10 mg/kg 以上の用量は黒質ドパミン作動性神経変性（TH-陽性細胞の免疫染色）を完全に抑制した。 治療的効果：2 日目の MPTP 投与 4 時間後、8 時間後及び 24 時間後の計 3 回のサフィナミド投与は、MPP^+の急性作用を反映する線条体ドパミン含量の低下に影響しなかったが、20 mg/kg 以上の投与で、黒質ドパミン作動性神経変性を有意に抑制した。	ES0610006	4.2.1.1-30
パーキンソン病モデル：黒質ドパミン神経変性及びミクログリアの活性化に及ぼす	ラット	In vivo	サフィナミド：50, 150 mg/mL, 10 μg/hr, 7 日間	NA	片側内側前脳束への 6-OHDA 局所投与時に生理食塩液を投与した対照群では、対側（非処置側）と比較して同側（処置側）の黒質緻密部においてド	Sadeghian-2011	4.2.1.1-31

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
影響（抗炎症作用）					パミン作動性神経が 49%と有意に減少し、MHC-クラス II 陽性活性化ミクログリア数は有意に増加した。一方、サフィナミドを 50 mg/mL 又は 150 mg/mL 投与した群では、同側黒質緻密部のドパミン作動性神経がそれぞれ 30%、18%脱落し、対照群と比較してドパミン含有神経の変性が有意に減少した。同側黒質緻密部の活性化ミクログリア数は、サフィナミド 150 mg/mL 投与により対照群と比較して 55%と有意に減少した。		
Wearing off モデルにおける効果	ラット	腹腔内	サフィナミド： 20 mg/kg MK-801： 0.1 mg/kg	雄：NA	ラットの左側内側脳束に 6-OHDA 処置し、3 週間後、アポモルヒネ（0.05mg/kg s.c.）投与により 100 回以上の回転運動を示す個体を用いた。レボドパ（25mg/kg）及びベンセラジド（12.5mg/kg）を投与すると回転運動が観察され、さらにレボドパ／ベンセラジドを 1 日 2 回 28 日間反復投与すると回転運動が有意に減少した（wearing off 現象）。サフィナミドの併用投与はレボドパ／ベンセラジド投与と比較して回転運動の減少を有意に回復させた。 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を有意に回復させた。	ES0610005	4.2.1.1-32
NMDA 誘発電流に対する作用	ラット（胎仔）脳組織（皮質神経細胞）	In vitro	サフィナミド： 0.8, 4, 20, 100 μM	NA	定常状態の NMDA 誘発内向き電流に対してサフィナミドの抑制作用の IC_{50} 値は 39.4 μM であった。	[redacted]-76A	4.2.1.1-33
パーキンソン病モデル（LID モデル） :パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用	カニクイザル	経口	サフィナミド： 3, 10, 30 mg/kg	雌：7	LID モデルに対し、サフィナミドはいずれの用量でも溶媒と比較して、レボドパによるパーキンソン症状スコアの減少及び自発運動の増加には影響を及ぼさなかったが、パーキンソン病治療効果持続時間（on 時間）を 30 分以上延長した。サフィナミド の 10､30 mg/kg はピーク濃度期間におけるジスキネジアスコアを有意に減少させた。全評価期間における平均ジスキネジアスコアは溶媒と比較してサフィナミドの 3 用量全群で用量依存的かつ有意な減少を示し（3、10 mg/kg で 50%、30 mg/kg で 80%）、30 mg/kg では、最大ジスキネジアスコアも有意に減少した。	TANDD-invivo-[redacted]-009 Gregoire-2013	4.2.1.1-34 4.2.1.1-35

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
パーキンソン病モデル（LID モデル） ：薬物動態試験（単回投与）	カニクイザル	経口	サフィナミド： 10, 20 mg/kg	雌：6	サフィナミド 10 及び 20 mg/kg 投与 6 時間後のサフィナミドの血漿中濃度は 680 及び 1409 ng/mL であった。	[redacted]	4.2.1.1-36
パーキンソン病モデル（LID モデル） :パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（反復投与試験）	カニクイザル	経口投与、1 日 2 回、7 日間	サフィナミド： 10 mg/kg	雌：7	サフィナミドの反復投与は、レボドパによるパーキンソン症状スコアの減少及び自発運動の増加を維持したまま、パーキンソン病治療効果持続時間（on 時間）を 30 分以上延長し、この効果はサフィナミド投与期間中維持された。ジスキネジアに関してもサフィナミド投与期間にわたりジスキネジアスコアの有意な減少が確認された。さらに、レボドパの運動症状に対する効果はサフィナミド投与 7 日目におけるレボドパ投与後早期に始まった。	TANDD-invivo-[redacted]-011-work-plan-4 Gregoire-2013	4.2.1.1-37 4.2.1.1-35
パーキンソン病モデル（LID モデル） :パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（ラサギリンの効果）	カニクイザル	経口	ラサギリン： 0.1, 1, 5 mg/kg	雌：6	ラサギリン 1 及び 5 mg/kg は、レボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間（on 時間）を有意に延長した。ラサギリンのパーキンソン病治療効果延長作用は投与後 15 日目及び 21 日目でも持続した。一方、ラサギリンは用量依存的な抗ジスキネジア作用を示さなかった。ラサギリン 1 mg/kg はジスキネジアを抑制したが、この用量ではパーキンソン症状の悪化がみられた。	TANDD-invivo-[redacted]-012-work-plan-7	4.2.1.1-38
パーキンソン病モデル（LID モデル） :パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用 （lazabemide とリルゾールの単独並びに併用効果）	カニクイザル	経口	Lazabemide： 0.1, 0.5, 5 mg/kg リルゾール： 0.2, 2, 10 mg/kg	雌：7	Lazabemide 0.5 及び 5 mg/kg はレボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間（on 時間）を有意に延長したが、いずれの用量でもピーク濃度期間におけるジスキネジアに対する作用はみられなかった。 リルゾールの 2 及び 10 mg/kg はピーク濃度期間におけるジスキネジアスコアを有意に減少させた。 リルゾール 10 mg/kg は on 時間を延長したが、レボドパによるパーキンソン症状スコア減少効果を減弱させる傾向が見られた。 また、lazabemide 5 mg/kg とリルゾール 2 mg/kg を併用した場合、on 時間の延長とピーク濃度期間におけるジスキネジアスコアの減少が確認された。	[redacted]-work-plan-6	4.2.1.1-39
パーキンソン病モデル（LID モデル） :パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用（アマンタ	カニクイザル	経口	アマンタジン： 0.3, 1, 5, 20 mg/kg	雌：7	アマンタジンは用量依存的にレボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間（on 時間）を短縮し、5 及び 20 mg/kg では有意であった。なお、20 mg/kg ではパーキンソン症状スコアの増加が確認され	[redacted]-work-plan-8	4.2.1.1-40

試験の種類	試験系･動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
ジンの効果)					た。一方、ジスキネジアに対しては用量依存的な改善を示し、ピーク濃度期間におけるジスキネジアスコアは 5 及び 20 mg/kg で有意に減少し、ジスキネジアの改善がみられた。		
パーキンソン病モデル (LID モデル) : 舞踏症とジストニアに対する作用 (サフィナミドとラサギリンの検討)	カニクイザル	経口	サフィナミド : 0.2, 2, 20 mg/kg ラサギリン : 0.05, 0.5, 15 mg/kg アマンタジン : 20 mg/kg	雌雄 : 各 4	サフィナミド及びラサギリンはレボドパが誘発する舞踏症やジストニアに影響しなかった。サフィナミド 20 mg/kg 及びラサギリン 15 mg/kg は、レボドパによるパーキンソン病治療効果持続時間を有意に延長したが、レボドパによる全身症状のスコアの改善に影響しなかった。アマンタジンはレボドパが誘発する舞踏症やジストニアを有意に改善し、レボドパによる全身症状のスコアを増加し、パーキンソン病治療効果持続時間を短縮した。	MMSCH1	4.2.1.1-41
パーキンソン病モデル (LID モデル) : パーキンソン病症状とジスキネジアに対する作用 (サフィナミドとラサギリンの検討)	カニクイザル	経口	サフィナミド : 20, 50 mg/kg アマンタジン : 20 mg/kg	雌雄 : 各 4	サフィナミドはレボドパが誘発するジスキネジアに影響を示さなかった。またレボドパによる治療効果にも影響しなかった。 アマンタジンはレボドパによるジスキネジアスコアを改善したが、パーキンソン病治療効果を減少した。	MMSCH2	4.2.1.1-42
薬物誘発性の顎振戦モデルにおける作用 : ガランタミン、ピロカルピン、ピモジド	ラット	腹腔内	サフィナミド : 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg	雄 : 7～15	ガランタミン (3.0 mg/kg, i.p.) がラットに誘発する顎振戦を、サフィナミド 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg は有意に抑制した。 ピロカルピン (0.5mg/kg, i.p.) が誘発する顎振戦を、サフィナミド 0.625, 5, 10 mg/kg は有意に抑制した。 ピモジド (1.0 mg/kg, i.p. 8 日間反復投与) が誘発する顎振戦を、サフィナミド 1.25, 5, 10 mg/kg は有意に抑制した。	Salamone- 2012 Podurgiel -2013	4.2.1.1-43 4.2.1.1-44

NA : 該当項目なし、NS : 記載なし

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
脳虚血モデル ：神経保護作用	スナネズミ	腹腔内	サフィナミド：100 mg/kg フェニトイン：200 mg/kg	雄：14～18	スナネズミに 5 分間の両側総頚動脈閉塞（BCO）負荷し、7 日後に海馬 CA1 及び CA2 領域の錐体神経が 95%変性した。サフィナミドの BCO 処置 30 分前と 30 分後の 2 回投与は BCO による神経変性をほぼ完全に抑制した。対照薬フェニトインは BCO 処置 2 時間前の投与で BCO による神経変性を有意に抑制した。BCO 処置 5, 30, 60 又は 180 分後とそれぞれの 1 時間後に計 2 回サフィナミドを投与した結果、60 分後までの投与によって海馬 CA1 領域の錐体神経細胞の変性はほぼ完全に抑制され、180 分後とその 1 時間後の投与でも有意な神経保護作用は確認された。 BCO 処置により受動回避反応を指標とした認知機能が障害されたが、サフィナミドは BCO 前後に投与した場合だけでなく、BCO の 180 分後に投与した場合でも認知障害を改善した。フェニトインは認知機能障害に影響しなかった。	ES0610007	4.2.1.2-01
多発性硬化症モデル（EAE モデル） :軸索保護作用とミクログリア活性化抑制作用	ラット	皮下、2 週間持続投与	サフィナミド：90 mg/kg/日	雄	サフィナミドを 4～10 μM の薬物曝露量を維持するようミニポンプで投与した結果、神経障害発症後にサフィナミドを投与した場合でも、神経症状及び軸索変性が有意に抑制された。軸索の保護は処置ラットの脊髄後索内の機能的軸索数の増加で示され、中枢神経系内のミクログリア及びマクロファージの有意な活性低下とも関連した。	Morsali-2013	4.2.1.2-02
各種てんかんモデルに対する作用 ：最大電撃痙攣（MES）モデル、化学物質誘発痙攣モデル、聴源性てんかんモデル､海馬キンドリングモデル	マウス及びラット	経口	痙攣モデル サフィナミド：30 mg/kg まで（マウス），250 mg/kg まで（ラット） その他の試験：NS	雄：NS	サフィナミドは最大電撃痙攣を抑制した。その ED_{50} 値はマウスで 11.2mg/kg i.p.、ラットで 20.4 mg/kg p.o.であった。 マウスにおいて、サフィナミド（30 mg/kg i.p.）は metrazol が誘発する痙攣に影響しなかった。また、サフィナミド（29 mg/kg i.p.）は bicuculline 及び picrotoxin が誘発する痙攣に影響しなかった。 ラットにおいて、サフィナミド（250 mg/kg p.o.）は metrazol が誘発する痙攣に影響しなかった。 サフィナミドはマウスの聴源性てんかん発作を抑制した。その ED_{50} 値は 7.08 mg/kg i.p.であった。	9850139	4.2.1.2-03

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
					ラット海馬キンドリングモデルにおいてサフィナミド 45 mg/kg i.p. は Stage 5 のけいれん発作に影響しなかった。		
てんかんモデルに対する作用：最大電撃痙攣(MES)モデル	マウス/ラット	腹腔内/経口	NS（最大電撃痙攣） サフィナミド：10 mg/kg（血中濃度及び脳内濃度測定）	雄：10～20	サフィナミドはマウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した。その ED_{50} 値は（遊離塩基として）マウス: 4.1mg/kg i.p., 8.0 mg/kg p.o., ラット: 6.9 mg/kg i.p., 11.8 mg/kg p.o.であった。 サフィナミド (遊離塩基として 10 mg/kg p.o.) 単回投与 1 時間以内の脳内サフィナミド濃度は 37 µmol/kg に達し、血漿中濃度の 20 倍程度高く、抗痙攣活性はサフィナミドの血中濃度及び脳内濃度に比例した。 対照薬の ED_{50} 値（遊離塩基として）は以下の通りであった。 カルバマゼピン マウス: 10.4 mg/kg i.p., 9.8 mg/kg p.o., ラット: 1.6 mg/kg i.p., 2.9 mg/kg p.o. フェニトイン マウス: 10.7 mg/kg i.p., 3.8 mg/kg p.o., ラット: 14.6 mg/kg i.p., 9.6 mg/kg p.o. バルプロ酸 マウス: 236 mg/kg i.p., 189 mg/kg p.o., ラット: 94 mg/kg i.p., 266 mg/kg p.o. ラモトリギン マウス: 1.4 mg/kg i.p., 2.2 mg/kg p.o., ラット: 1.1 mg/kg i.p., 3.4 mg/kg p.o. ジアゼパム マウス: 1.1 mg/kg i.p., 1.2 mg/kg p.o., ラット: 1.0 mg/kg i.p., 4.4 mg/kg p.o.	9650206	4.2.1.3-03
てんかんモデルに対する作用：化学物質誘発痙攣モデル	マウス	腹腔内/経口	NS	雄：10～20	サフィナミドは、bicuculline (BIC 0.6mg/kg i.v.)、picrotoxin (PIC 6.0mg/kg s.c.)、3-mercaptopropionic acid (3-MPA 60.0mg/kg s.c.)、strychnine (STRYC 0.55mg/kg i.v.) 及び pentylenetetrazol (PTZ 85mg/kg s.c.) が誘発する痙攣を抑制した。それぞれの ED_{50} 値は以下の通り(遊離塩基として）であった。 サフィナミド: BIC: 26.9 mg/kg p.o., PIC: 60.6 mg/kg p.o., 3-MPA: 21.5 mg/kg p.o., STRYC: 104.1 mg/kg p.o., PTZ: 26.8mg/kg i.p. 対照薬の ED_{50} 値（遊離塩基として）は以下の通りであった。 カルバマゼピン BIC: 6.7 mg/kg p.o., PIC: 40.6	9650206	4.2.1.3-03

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
					mg/kg p.o., 3-MPA: 20.1 mg/kg p.o., STRYC: 43.8 mg/kg p.o., PTZ: 9.1mg/kg i.p. フェニトイン BIC: 42.1 mg/kg p.o., PIC: >100 mg/kg p.o., 3-MPA: 11.3 mg/kg p.o., STRYC: >200 mg/kg p.o., PTZ: 22.7 mg/kg i.p. バルプロ酸 BIC: 414 mg/kg p.o., PIC: 350 mg/kg p.o., 3-MPA: 167 mg/kg p.o., STRYC: 538 mg/kg p.o., PTZ: 159 mg/kg i.p. ラモトリギン BIC: 10.2 mg/kg p.o., PIC: >40 mg/kg p.o., 3-MPA: >40 mg/kg p.o., STRYC: >40 mg/kg p.o., PTZ: 15-30 mg/kg i.p. ジアゼパム BIC: 0.29 mg/kg p.o., PIC: 0.52 mg/kg p.o., 3-MPA: 0.62 mg/kg p.o., STRYC: 0.58 mg/kg p.o., PTZ: 0.29 mg/kg i.p.		
各種てんかんモデルに対する治療指数と協調運動に対する作用	マウス	経口	NS	雄：10～20	各種てんかんモデルにおける治療指数とロタドッド試験における運動失調用量（TD_{50} mg/kg,p.o.、遊離塩基として）を以下に示した。 サフィナミド：MES: 78.2,BIC: 23.3,PIC: 10.3 3-MPA:29.1, STRYC: 6.0, TD_{50}: 626 カルバマゼピン：MES:10.8, BIC: 15.8, PIC: 2.6 3-MPA:5.3, STRYC: 2.4, TD_{50}: 106 フェニトイン：MES:17.0, BIC: 5.8, PIC: < 2.4 3-MPA:21.5, STRYC: < 1.2, TD_{50}: 243 バルプロ酸：MES:6.2, BIC: 2.8, PIC: 3.4 3-MPA:7.0, STRYC: 2.2, TD_{50}: 1178 ラモトリギン：MES:38.2, BIC: 8.2, PIC: < 2.1 3-MPA: < 2.1, STRYC: < 2.1, TD_{50}: 84 ジアゼパム：MES:5.7, BIC: 23.4, PIC: 13.1 3-MPA:11.0, STRYC: 11.7, TD_{50}: 6.8	9650206	4.2.1.3-03
てんかんモデルに対する作用:扁桃体及び海馬のキンドリング	ラット	腹腔内	サフィナミド：30 mg/kg	NS	サフィナミドは扁桃体或いは海馬のキンドリングモデルに誘発した痙攣スコアを有意に減少させた。	9650208	4.2.1.2-04
てんかんモデルに対する作用：扁桃体キンドリング	ラット	腹腔内	サフィナミド：1, 10, 30 mg/kg	雄：7～8	サフィナミドはけいれん発作を用量依存的に減少させた。またサフィナミド 30 mg/kg は後発射持続時間を有意に短縮した。	9650209	4.2.1.2-05
てんかんモデルに対する作用:カイニン酸誘発複雑部分発作	ラット	腹腔内	サフィナミド：10, 30 mg/kg	雄：10～29	溶媒投与群では、ラットの 87%がてんかん重積発作を示した。一方、サフィナミド 10 及び 30 mg/kg は、てんかん重積発作を示したラット数をそれぞれ 57%及び 47%に減少した。また、カイニン酸に	9750002	4.2.1.2-06

試験の種類	試験系・動物種	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	記載箇所
					よる海馬 CA4 領域神経細胞数の減少をサフィナミド 10 及び 30 mg/kg は有意に抑制した。		
てんかんモデル（複雑部分発作）に対する作用 ：電気刺激による後発射	カニクイザル	経口	サフィナミド： 25, 50, 75 mg/kg	雄：4	サフィナミド（25 mg/kg, p.o.）は扁桃核基底外側部への後発射を誘発する電気刺激による痙攣を有意に軽減させた。また、より高用量は局所における後発射持続時間を有意に短縮した。	9650201	4.2.1.2-07
サフィナミドの代謝物（MAO-B 酵素阻害作用）	ラット脳組織（脳ミトコンドリア画分）	In vitro	NS	NA	NW-1153 及び NW-1689 は、それぞれ 300 及び 100 μM で MAO-B に対する阻害活性を示さなかった。	[redacted]-int-commun-[redacted]	4.2.1.2-08
サフィナミドの代謝物（ナトリウムチャネル機能評価）	ラット型クローン化チャネル発現細胞株、	In vitro	NS	NA	NW-1153 及び NW-1689 の 100 μM における Nav1.3 に対する阻害率は、それぞれ 5.7%、13.4%であった。	[redacted]-int-commun-[redacted]	4.2.1.2-08
サフィナミドの代謝物（カルシウムチャネル機能評価）	チャネル発現細胞株	In vitro	NS	NA	NW-1153 及び NW-1689 は、各々100 μM を超える濃度では N 型及び L 型カルシウムチャネルにおける Ca^{2+}イオン流入に対して、影響しなかった。	[redacted]-int-commun-[redacted]	4.2.1.2-08
サフィナミドの代謝物（MAO-A 酵素阻害作用）	ヒト肝組織（ミトコンドリア画分）	In vitro	NS	NA	NW-1689、NW-1153 及び NW-1199 は 100 μM までの濃度で MAO-A を直接又は時間依存的に阻害する作用は認められなかった。	DMPK-156-08	4.2.1.2-09
サフィナミドの代謝物（AADC 酵素阻害作用）	ラット脳組織及び肝組織	In vitro	NS	NA	NW-1153 及び NW-1689 は、線条体 AADC を高い濃度域でしか阻害せず、IC_{50} 値はそれぞれ 94 及び 97 μM であった。 NW-1689 及び NW-1153 は、600 μM でも肝 AADC に影響しなかった。	1205009	4.2.1.1-04
サフィナミドの代謝物(AADC 酵素阻害作用)	ヒト肝組織	In vitro	NS	NA	NW-1689、NW-1153（各 50 μM）はいずれも AADC を阻害しなかった。	NWR-16	4.2.1.2-10
(*R*)-サフィナミド (MAO 酵素阻害作用)	ラット脳組織	In vitro	NS	NA	(*R*)-サフィナミドの MAO-A 及び MAO-B に対する IC_{50} 値は、それぞれ 42 μM、0.34 μM であった。	[redacted]-66A	4.2.1.2-11
(*R*)-サフィナミド (MAO-A 酵素阻害作用)	ラット脳組織	In vitro	NS	NA	(*R*)-サフィナミドの MAO-A 及び MAO-B に対する IC_{50} 値は、それぞれ 50 μM、1.77 μM であった。	Strolin Benedetti-1995	4.2.1.2-12

NA：該当項目なし、NS：記載なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
中枢神経系への影響 ：Irwin 法	マウス（CD-1） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 30, 100, 300, 1000 mg/kg 対照化合物 ジアゼパム：10 mg/kg	雄：5	サフィナミドは 30 mg/kg では影響しなかったが、100 mg/kg 以上で投与後 6 時間まで自発運動及び敏捷性の低下、正向反射の喪失、筋緊張及び握力低下、運動失調、眼瞼下垂、呼吸抑制、呼吸困難が持続的に観察された。300 mg/kg 以上の用量では、立毛、ライジング、挙尾及び体温低下が一過性に認められた。 1000 mg/kg では投与 30 分後までに 2 例が死亡し、投与 2 時間後までに眼球突出及び痙攣がみられた。 ジアゼパムは鎮静作用を示した。	非適	N858X (9750104)	4.2.1.3-01
中枢神経系への影響 ：Irwin 法	ラット（Rj Wistar (Han)） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 0, 30, 70, 200 mg/kg 対照化合物 ジアゼパム：8 mg/kg	雌雄：各 6	サフィナミドは用量依存的な鎮静（活動性の低下と腹部筋緊張の低下）を示し、散瞳も観察された。これらの効果は投与 3 時間後までみられた。ジアゼパムは鎮静作用を示した。	適	11.0016	4.2.1.3-02
中枢神経系への影響 ：Irwin 法	ラット（Rj Wistar (Han)） 無麻酔下	経口 （単回）	類縁物質A*　： 3, 10, 30 mg/kg 対照化合物 ジアゼパム：8 mg/kg	雌雄：各 6	類縁物質A*　は 3、10 mg/kg で軽度かつ一過性の興奮・覚醒作用（常同行動（嗅ぎ回り行動及び首振り）を示した。30 mg/kg では易刺激性の亢進、散瞳、活動性の亢進及び眼球突出が観察された。これらの変化は投与後 3 時間まで観察された。ジアゼパムは鎮静作用を示した。	適	11.0016	4.2.1.3-02
中枢神経系への影響 ：運動協調性	マウス（CD-1） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド：不明 対照化合物： カルバマゼピン フェニトイン バルプロ酸 ラモトリギン ジアゼパム 投与量：記載なし	雄：10～20	サフィナミドのローターロッド試験における TD_{50} は 626 mg/kg であった。カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギンとジアゼパムの TD_{50} は、106、243、1178、84 並びに 6.8 mg/kg であった。	非適	9650206	4.2.1.3-03
中枢神経系への影響	マウス （Swiss-Webster	腹腔内	1 時間評価 サフィナミド（単独）：	雄：8	1 時間評価：サフィナミドは自発運動量を減少し、ID_{50} は 31.6 mg/kg であった。サ	非適	1205013	4.2.1.3-04

＊新薬情報提供時に置き換えた。

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
：自発運度量、コカイン相互作用	(Hsd:ND4)) 無麻酔下		3, 10, 30, 100 mg/kg サフィナミド（併用）： 10, 30, 100 mg/kg コカイン（併用）： 20 mg/kg 8 時間評価 サフィナミド（単独）： 3, 10, 30, 56 mg/kg コカイン（単独）： 5, 10, 20, 40 mg/kg		フィナミドは 20 mg/kg のコカインによる活動亢進を減弱させ、AD_{50} は 43.7 mg/kg であった。サフィナミドは 100 mg/kg で全てのマウスに常同行動を惹起した。 8 時間評価：サフィナミドは用量依存的に自発運動量を減少した。56 mg/kg の抑制効果は投与後 10 分までに現れ、3 時間持続した。抑制効果が最大である投与 30 分後までの ID_{50} は 58.9 mg/kg であった。			
中枢神経系への影響 ：自発運動量	ラット（Crl: (WI) BR） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 10, 100, 400, 700 mg/kg 対照化合物； ラモトリギン： 4, 40, 160, 200 mg/kg ハロペリドール：1 mg/kg	雄：10	サフィナミドは400 mg/kgまで自発運動量に影響しなかったが、700 mg/kg では有意に低下させた。ハロペリドールは自発運動量を顕著に低下させた。ラモトリギンは自発運動量をわずかに低下させた。	非適	9650207	4.2.1.3-05
中枢神経系への影響 ：認知機能	ラット（Crl: (WI) BR） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 10, 100, 400 mg/kg ラモトリギン： 4, 40, 160 mg/kg MK-801：0.1 mg/kg（腹腔内投与）	雄：10	サフィナミドは受動回避行動に影響しなかった。ラモトリギン 160 mg/kg 及び MK-801 は受動回避行動を障害した。	非適	9650207	4.2.1.3-05
中枢神経系への影響 ：行動観察（コカイン相互作用）	アカゲザル （Macaca mulatta）	筋肉内	サフィナミド： 0.32, 1, 3.2, 10 mg/kg コカイン： 0.013～1.3 mg/kg	雄：4 （1 例当り 2～3 用量投与）	サフィナミドは1 mg/kg以上の前投与により行動変化を伴うことなくコカインの弁別刺激の ED_{50} を低下させた。経時反応及び用量反応性は個体間のばらつきが大きく、コカインの弁別刺激を減弱させた個体もみられた。	非適	0907024	4.2.1.3-06
心血管系への影響 ：Kv11.1（hERG）	クローン化 HEK293 細胞株	in vitro	サフィナミド： 3, 10, 30, 100 μM 陽性対照化合物 テルフェナジン：60 nM	サフィナミド及び溶媒対照：3～4 テルフェナジン：2	サフィナミドは Kv11.1 チャネル電流を抑制し、IC_{50} は 28.3 μM であった。テルフェナジンは 60 nM で 82.4±3.2%の抑制を示した。	適	091104.NFS	4.2.1.3-07
心血管系への影響 ：Kv11.1（hERG）	クローン化 CHO 細胞株	in vitro	サフィナミド： 1, 10, 100 μM	サフィナミド：5 シサプリド：9	サフィナミドは Kv11.1 チャネル電流を抑制し、IC_{50} は 27 μM であった。シサプリドの IC_{50} は 23 nM であった。	非適	1205010	4.2.1.3-08

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
			陽性対照化合物 シサプリド： 1, 10, 100, 300 μM					
心血管系への影響	クローン化 CHO 細胞株	in vitro	サフィナミド： 1, 3, 10, 30, 100 μM 陽性対照化合物 E-4031：1 μM	サフィナミド: 14～30 E4031：12	サフィナミドは Kv11.1 チャネル電流を抑制し、IC_{50} は 37.7 μM であった。E-4031 は 1 μM で 97%の抑制を示した。	非適	100819.NFS	4.2.1.3-09
心血管系への影響（NW-1153、NW-1689、NW-1689AG）：Kv11.1（hERG）	クローン化 HEK293 細胞株	in vitro	NW-1153： 0.1, 1, 10 μM NW-1689： 0.1, 1, 10 μM NW-1689 AG： 10 μM 対照化合物 プロパフェノン：1 μM E4031：3, 30, 300 nM	2～4	NW-1153、NW-1689 並びに NW-1689AG は Kv11.1 チャネル電流に影響しなかった。プロパフェノンは Kv11.1 チャネル電流を強く抑制した。E4031 の IC_{50} は 13 nM であった。	非適	EGSP_MP_091211_MPC ZNA15799.001	4.2.1.3-11 4.2.1.3-10
心血管系への影響：心筋イオンチャネルプロファイル	クローン化 CHO 細胞株 クローン化 HEK 細胞株	in vitro	サフィナミド： 1, 3, 10, 30, 10 μM	2 以上	サフィナミドは Kv11.1 (hERG)、hKv4.3 並びに Kir6.2/SUR2A チャネル電流を抑制し、IC_{50} はそれぞれ 37.7、32.4、9.3 μM であった。また、 hNav1.5 チャネル電流抑制の IC_{50} は、tonic ; >100μM、phasic ; 34.1μM であった。hLQT1/hminK、hKv1.5、hCav1.2、hCav3.2、hKir2.1、hHCN2、hHCN4、hCLC-1 並びに CFTR についての IC50 は>100 μM であった。	非適	100819.NFS 100821.NFS	4.2.1.3-09 4.2.1.3-12
心血管系への影響：心筋イオンチャネルプロファイル	hHCN4-transfected HEK293 細胞 ウサギ洞房結節筋細胞	in vitro	サフィナミド：1, 10 μM	1 μM：15 10 μM：6	サフィナミドは hHCN4 電流を 1 μM で 29.11%、10 μM で 46.77%抑制した。洞房結節筋細胞固有の電流には 10 μM で影響しなかった。	非適	1204014	4.2.1.3-13
心血管系への影響：活動電位	モルモット（Dunkin Hartley）単離乳頭筋	in vitro	サフィナミド： 3, 10, 30, 100 μM	6	3 μM のサフィナミドは、APD_{20}（20%再分極での活動電位持続時間）、APD_{50} 及び APD_{90} をそれぞれ 4、2 並びに 2%短縮した。10、30 及び 100 μM では、それぞれ APD_{20} が 16～52%、APD_{50} が 10～47%、APD_{90} が	非適	EGSP_OP_100910_010	4.2.1.3-14

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
					9～28%短縮した。 脱分極最大立ち上り速度と活動電位の振幅は 30 並びに 100 μM で減少した。静止膜電位は影響されなかった。			
心血管系への影響：活動電位	イヌ（Beagle）プルキンエ線維	in vitro	サフィナミド： 0.3, 3, 30, 300 μM 対照化合物 シサプリド：0.3 μM 刺激頻度：1 または 0.33Hz	サフィナミド：6 シサプリド：1	サフィナミドは 0.3 μM では活動電位に影響せず、3～30 μM で刺激頻度に関わらず、50、70 並びに 90%の再分極時間を濃度依存的に短縮した。30 μM では活動電位の振幅と脱分極最大立ち上がり速度が減少し、静止膜電位が上昇した。300 μM で興奮は認められなかった。 シサプリドは活動電位持続時間を延長した。	適	20040414PECM	4.2.1.3-15
心血管系への影響：不応期及び収縮力	モルモット（Dunkin Hartley）単離乳頭筋	in vitro	サフィナミド： 1, 3, 10, 30 μM 刺激頻度：1 Hz	6	サフィナミドは 1 μM では不応期及び収縮力に影響しなかった。3、10 並びに 30 μM では不応期が 2、8 ならびに 19%短縮し、収縮力は 16、50 並びに 76%減少した。	非適	EGSP_OP_100810_008	4.2.1.3-16
心血管系への影響：収縮力と電気生理学的検討	ウサギ（New Zealand White）右心房、右心室乳頭筋、右心室切片	in vitro	サフィナミド： 0.01, 0.1, 1, 10, 100 μM 対照化合物 フェニトイン：0.01, 0.1, 1, 10, 100 μM 刺激頻度：1 または 3Hz	3～6	1 Hz の刺激頻度では、10 μM 以上のサフィナミドにより収縮力が有意に減少した。 3 Hz の刺激頻度ではサフィナミドは二相性の影響を示し、0.1 及び 1 μM で収縮力を増加させたが、100 μM では収縮力を減少させた。 フェニトインは刺激頻度に関係なく、100 μM で収縮力を減少させ、1Hz の頻度刺激では 10 μM においても収縮力を減少させた。 サフィナミドとフェニトインは 100 μM ではいずれの刺激頻度においても右心室切片の伝導時間を延長させ、10 μM 以上では自動能を減少させた。有効不応期は対照群に対して延長傾向が認められたが有意差はなかった。	非適	7243-96-080	4.2.1.3-17
心血管系への影響：心拍数、血圧、心電図、血液ガス、排尿	ラット（Sprague Dawley） 無麻酔下	経口（単回）、 静脈内（25 分間	サフィナミド： 経口：10, 30, 100 mg/kg 静脈内（点滴）：50 mg/kg 静脈内（bolus）：50 mg/kg	雄：5	サフィナミドは 100 mg/kg の経口投与、50 mg/kg の静脈内投与で平均血圧を最大 19 mmHg 低下させたが有意差はみられなかった。同じ投与量において心拍数を軽度	非適	7243-97-016	4.2.1.3-18

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
		点滴、 bolus）	対照化合物； フェニトイン 経口；10, 30, 100 mg/kg 静脈内（点滴）：50 mg/kg ラモトリギン： 静脈内（点滴）：50 mg/kg 溶媒； フェニトイン：5%エタノール及び 4% *d*-グルコース ラモトリギン：15%ジメチルアセトアミド及び 4.2%グルコース		～中等度減少させた（最大-36～69 回/分）。心電図、血液ガス並びに排尿には影響しなかった。 フェニトインは 100 mg/kg の経口投与で平均血圧には影響しなかったが、心拍数を中等度減少させた（最大-52 回/分）。静脈内投与では平均血圧を最大 32 mmHg 減少させ、心拍数を顕著に低下させた（最大-116 回/分）。 ラモトリギンは静脈内投与で平均血圧を最大 35 mmHg 低下させ、心拍数を中等度減少させた（最大-36 回/分）。 なお、ラモトリギンの評価に用いた溶媒は心拍数を顕著に増加させており、ラモトリギンの効果が相殺されている可能性が考えられる。			
呼吸器系への影響：呼吸頻度	ラット（Sprague Dawley）麻酔下	静脈内（25 分間点滴）	サフィナミド： 50 mg/kg	雄：5	サフィナミドは血圧及び呼吸数に影響しなかった。	非適	7243-97-016	4.2.1.3-18
心血管系への影響：血圧、心拍数、心電図	イヌ（Beagle） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 5, 15, 50 mg/kg	雌雄：各 6	サフィナミドは 50 mg/kg までの投与で心拍数と血圧に影響しなかった。5 mg/kg では心電図に異常はみられなかったが、Sarma 式で補正した QTc 間隔は、5 mg/kg で投与 24 時間後、15 mg/kg で投与 2 時間後に有意に短縮した。50 mg/kg 投与後の QTc 間隔は、投与 1～8 時間後及び 16～24 時間後に有意に短縮した。いずれの用量も Fridericia 補正式では、有意な QT 間隔の変化は見られなかった。	適	R15130 (20010479PCC)	4.2.1.3-19
心血管系への影響：血圧、心拍数、心電図、血液ガス	イヌ（雑種、Beagle） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 30, 50 mg/kg	雌雄：各 5	サフィナミドは 50 mg/kg で心拍数をわずかながら有意に増加させた。30 mg/kg 以上で QT 間隔の有意な短縮を伴ったが（投与後 10～240 分）、QTc には有意な影響を示さなかった。血圧、呼吸数、体温、血液ガスパラメーターには影響を示さなかった。サフィナミド投与後に嘔吐がみられた。	非適	GSP0018ECG	4.2.1.3-20

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号	記載箇所
心血管系への影響：血圧、心拍数、心電図、血液ガス	イヌ（雑種、Beagle）無麻酔下	経口（単回）	類縁物質A*　：30 mg/kg	雌雄：各 5	類縁物質A*　は心拍数をわずかかつ一過性に増加させ、QT 間隔の有意な短縮を伴ったが（投与後 10～120 分）、QTc には有意な影響を示さなかった。血圧、呼吸数、体温、血液ガスパラメーターには影響を示さなかった。　類縁物質A*　投与後に嘔吐がみられた。	非適	GSP0018ECG	4.2.1.3-20
心血管系への影響：血圧、心拍数	ラット（Wistar）麻酔下、脊髄穿刺	腹腔内	サフィナミド：10, 50 mg/kg ノルアドレナリン：25, 50, 100, 200 ng（静脈内）	雄：6	サフィナミドは平均血圧と心拍数に影響せず、ノルアドレナリン昇圧反応にも影響しなかった。	非適	[redacted]-39	4.2.1.3-21
心血管系への影響：チラミン昇圧反応	ラット（Wistar）無麻酔下	経口（単回）	サフィナミド：10, 20 mg/kg 対照化合物：Clorgyline 5 mg/kg	雄：5～6	サフィナミドはチラミン昇圧反応に影響しなかったが、Clorgyline は昇圧反応を増強した。	非適	[redacted]-42	4.2.1.3-22
心血管系への影響：血圧、心拍数、呼吸機能	カニクイザル、麻酔下／無麻酔下	十二指腸内（i.d.）、静脈内（i.v.）、大槽内（i.c.）	サフィナミド： 麻酔下 十二指腸及び静脈内： 120 mg/kg, i.d→13 mg/kg, i.v., 240 mg/kg, i.d.→13 mg/kg, i.v. 静脈内投与： 113, 123, 146, 171 mg/kg 大槽内：22.3, 118.8 mg 無麻酔下 静脈内：75.2 mg/kg	投与プロトコルごとに各 1（雄：6、雌：3）	サフィナミドの十二指腸内投与では心血管系並びに呼吸器系への影響を示さなかった。240 mg/kg (i.d.)後に静脈内投与すると、血圧及び心拍数の変化はなかったが、呼吸抑制がみられ死亡した。 120 mg/kg(i.d.)後の静脈内投与では、心拍数及び血圧が僅かに低下した。 静脈内持続投与では顕著な血圧及び心収縮力の低下がみられたが、心拍数の低下は軽度で心電図に対する作用は認められなかった。全例に呼吸抑制がみられ、補助呼吸による血圧低下抑制はみられなかった。死亡例も観察された。血漿中濃度は 37.3～71.3 μg/mL であった。 大槽内投与は静脈内投与と同様の作用を呈した。血漿中濃度は 0.32 及び 5.6 μg/mL。118.8 mg 投与時の脳脊髄液中濃度は 397.5 μg/mL 静脈内投与した 1 匹及び大槽内投与した 2 匹で低血圧発現時にドブタミンの静脈内投与をしたところ、血圧は回復した。 無麻酔下の動物では、一般状態の悪化（振	非適	N826X (9750238)	4.2.1.3-23

＊新薬情報提供時に置き換えた。

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
					戦、よろめき歩行、活動性低下、首振り、痙攣及び呼吸抑制）を示し死亡したが、心電図に対する作用及び血圧に変化はなかった。血漿中濃度 56.1 μg/mL。			
呼吸器系への影響：whole body plethysmograph 法	ラット（CD） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 30, 70, 200 mg/kg	雄：7～8	サフィナミドは呼吸機能（呼吸数、一回換気量、毎分換気量、吸気時間、呼気時間、弛緩時間、最大吸気量、最大呼気量、休止及び促進休止（肺抵抗））に影響しなかった。	適	GSP0010RF	4.2.1.3-24
呼吸器系への影響：whole body plethysmograph 法	ラット（CD） 無麻酔下	経口 （単回）	類縁物質A*　： 30 mg/kg	雄：7～8	類縁物質A*　は呼吸機能（呼吸数、一回換気量、毎分換気量、吸気時間、呼気時間、弛緩時間、最大吸気量、最大呼気量、休止及び促進休止（肺抵抗））に影響しなかった。	適	GSP0010RF	4.2.1.3-24
NW-1689 の受容体プロファイル：オフターゲット	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット心臓、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ウシ副腎、クローン化細胞株、モルモット精管	in vitro	NW-1689 適用濃度：10 μM（8920172 試験及び 8920175 試験） NW-1689 最高濃度：100 μM（8920177 試験）	2	特筆すべき作用は認められなかった。	非適	8920172 8920175 8920177	4.2.1.3-25 4.2.1.3-27 4.2.1.3-28
NW-1153 の受容体プロファイル：オフターゲット	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ハムスター脳、クローン化細胞株、モルモット精管	in vitro	NW-1153 標準適用濃度：10 μM 最高濃度：100 μM（8920177 試験）	2	特筆すべき作用は認められなかった。 IC_{50} 値（μM）が算出された受容体等 イミダゾリン 2 受容体：0.8～1.4 μM シグマ 1 受容体：3.4 μM カテプシン X 受容体：11 μM	非適	8920174 8920177	4.2.1.3-26 4.2.1.3-28
サフィナミドの受容体プロファイル：オフターゲット	ヒト型組換えタンパク質、ラット脳、ラット心臓、ラット膀胱、ラット子宮、モルモット脳、ウシ副腎、クローン化細胞株 モルモット精管	in vitro	最高濃度：10 μM、 100 μM（8920256 試験、8920177 試験）	2	評価したオフターゲットについて、特筆すべき作用は認められなかった。 10 μM で 50%以上の結合、または IC_{50} 値（μM）が算出された受容体等 イミダゾリン 2 受容体：0.72 μM、 ムスカリン M3 受容体：0.25 μM、 ムスカリン M4 受容体：12～66 μM、 シグマ 1 受容体：0.12 μM、	非適	8060252 8920256 8920175 8920177 8920196	4.2.1.3-30 4.2.1.3-32 4.2.1.3-27 4.2.1.3-28 4.2.1.3-29

＊新薬情報提供時に置き換えた。

試験系	動物種・系統	投与方法	濃度・用量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	記載箇所
					シグマ 2 受容体：2.8 μM、 シグマ受容体（非選択的）：1.8 μM、 ノルエピネフリントランスポーター： 10 μM、 ドパミントランスポーター：14 μM イミダゾリン 1 受容体：73% ナトリウムチャネル：67%。 シグマ 1 受容体阻害： 3、10 及び 30 μM において 14、41 及び 74%			
NW-1689AG 及び分解産物の安定性試験	NA	in vitro	NW-1689AG とその分解産物最高濃度：10 μM	2	特筆すべき作用は認められなかった。 なお、充分な注意を払っても、NW-1689AG は自然に分解された。	非適	8920254 8920286 8920326	4.2.1.3-31 4.2.1.3-33 4.2.1.3-35
類縁物質A*の受容体プロファイル：オフターゲット	ヒト型組換えタンパク質、ヒト血小板、ラット脳、ラット肝臓、ウシ網膜、牛乳、ハムスター脳、ブタ肝臓、ブタ脳、クローン化細胞株、	in vitro	類縁物質A* 最高濃度：10 μM（標準濃度）	2	特筆すべき作用は認められなかった。 IC_{50} 値（μM）が算出された受容体等 イミダゾリン 1 受容体：2 μM モノアミン酸化酵素 A 型：6.6 μM ドパミントランスポーター：6.9 μM	非適	8920316	4.2.1.3-34
キナーゼ・プロファイル	ヒト型組換えタンパク質	in vitro	サフィナミド、NW-1689 並びに NW-1153 いずれも最高濃度：10 μM	2	特筆すべき作用は認められなかった。	非適	8920178	4.2.1.3-36
腎機能への影響	ラット（Sprague Dawley） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 30, 100, 300 mg/kg 対照化合物 フロセミド：50 mg/kg	雄：10	サフィナミドは腎機能に影響しなかった。 フロセミドは水と電解質の排泄を増加させた。	適	N856-Q1519 (9750236)	4.2.1.3-37
消化器系への影響	マウス（CD-1） 無麻酔下	経口 （単回）	サフィナミド： 30, 100, 300 mg/kg 対照化合物 メトクロプラミド：30 mg/kg	雄：16	サフィナミドは消化管輸送に影響しなかった。メトクロプラミドは消化管輸送を有意に増加させた。	適	N859-Q1520 (9750274)	4.2.1.3-38

NA: 該当なし

＊新薬情報提供時に置き換えた。