1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

販売名	オンジェンティス®錠 25mg	コムタン®錠 100mg	ノウリアスト®錠 20mg
一般名	オピカポン	エンタカポン	イストラデフィリン
会社名	小野薬品工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	協和発酵キリン株式会社
効能又は効果	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	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	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
添付文書改訂日	―	2018 年 8 月	2019 年 7 月

同種同効品一覧表（続き）

販売名	トレリーフ®錠 25mg トレリーフ®OD 錠 25mg トレリーフ®OD 錠 50mg	エクフィナ®錠 50mg	アジレクト®錠 0.5mg アジレクト®錠 1mg
一般名	ゾニサミド	サフィナミドメシル酸塩	ラサギリンメシル酸塩
会社名	大日本住友製薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	＜トレリーフ錠25mg、同OD錠25mg＞ 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) ＜トレリーフOD錠50mg＞ 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)	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	パーキンソン病
添付文書改訂日	2018 年 7 月	2019 年 9 月	2019 年 7 月

同種同効品一覧表（続き）

販売名	エフピー®OD 錠 2.5
一般名	セレギリン塩酸塩
会社名	エフピー株式会社
効能又は効果	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）
添付文書改訂日	2015 年 12 月

（＊＊2018年８月改訂（第７版）
＊2015年３月改訂）

日本標準商品分類番号	871169

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

末梢COMT阻害剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	21900AMX00048000
薬価収載	2007年３月
販売開始	2007年４月
国際誕生	1998年９月

コムタン®錠100mg

Comtan® Tablets 100mg

＊＊日本薬局方　エンタカポン錠

NOVARTIS

【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．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）

＊＊【組成・性状】

品　　名	コムタン錠100mg		
成分・含量	１錠中エンタカポン（日局）100mg		
添　加　物	セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ヒプロメロース、ポリソルベート80、グリセリン、白糖、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、酸化チタン		
性　　状	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		
外　　形			
識別コード	COM		
大きさ（約）	長径：13.0㎜　短径：6.0㎜　厚さ：4.9㎜　質量：0.354g		

【効能又は効果】

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

〈効能又は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300mg）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。

【用法及び用量】

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、成人にはエンタカポンとして１回100mgを経口投与する。なお、症状によりエンタカポンとして１回200mg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。

〈用法及び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200mg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200mg、１日1,600mg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200mgへの増量は必要最小限にとどめること。やむを得ず１回200mg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40kg未満の低体重の患者では、１回200mg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200mgへの増量は慎重に検討すること。

【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ので、このような薬剤と併

®登録商標

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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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10mg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、血圧低下、起立性低血圧、高血圧、体重減少、転倒	呼吸困難

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1,000mg/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16,000mg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（ブロモクリプチン、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、α・β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）PartⅠ（精神機能、行動及び気分）、PartⅡ（日常生活動作）、PartⅢ（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。

【薬物動態】

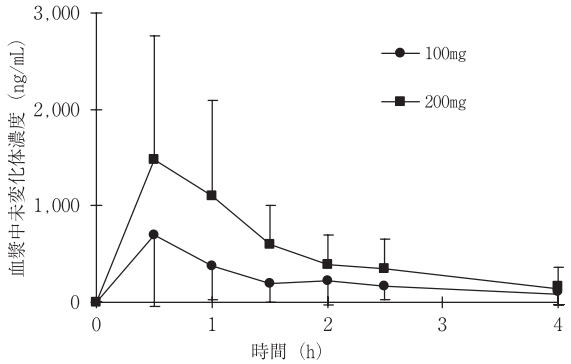
1．血中濃度

本剤100mg及び200mgを日本人患者に単回経口投与したとき、未変化体のCmaxはそれぞれ平均873ng/mL及び1,903ng/mL、$AUC_{0\text{-}4}$はそれぞれ平均979ng･h/mL及び2,246ng･h/mLで、両パラメータは投与量にほぼ比例した。[1]また、日本人患者でのCmax及びAUCは外国人患者での値（100mg投与時でCmax：705ng/mL、$AUC_{0\text{-}4}$：835ng･h/mL、25例の平均値）と比較し高い傾向が認められた。[2]

＜日本人患者に単回経口投与したときの未変化体に関する薬物動態パラメータ＞

投与量	Cmax (ng/mL)注3)	Tmax (h)注3)	$AUC_{0\text{-}4}$ (ng･h/mL)注3)	$t_{1/2}$ (h)
100mg	873±676	1.28±0.96	979±389	0.85±0.52注4)
200mg	1,903±1,222	1.09±1.05	2,246±880	0.75±0.44注5)

注3）22例、注4）16例、注5）17例



＜日本人患者に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、22例）＞

日本人健康成人に25～800mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例し、体内動態は線形であった。[3]また、200mg及び400mgを4時間毎に4回連続投与したとき、明確な累積傾向は認められなかった。[4]

2．吸収

外国人健康成人において経口投与時のバイオアベイラビリティーは約32～38%であった。[5] 日本人健康成人に空腹時又は食事後30分に経口投与した場合、両投与条件でCmax及びAUCに差はなく、食事の影響は認められなかった。[6]

3．分布

本剤は主に血清アルブミンと結合し、血漿タンパク結合率は約98%であった。*In vitro*試験で、本剤のタンパク結合はワルファリン、サリチル酸、フェニルブタゾン、ジアゼパムによる置換を受けなかった。また、本剤はこれらの薬剤のタンパク結合に影響を与えなかった。[7] 本剤は血球へはほとんど移行しない。

4．代謝

本剤はZ体（*in vitro* COMT活性阻害作用は未変化体と同程度）への異性化を受ける。日本人健康成人における25～800mgの単回経口投与においてZ体のCmax及びAUCは未変化体（E体）の3～8%であった。また、未変化体及びZ体はグルクロン酸抱合を受ける。[3]

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、本剤はチトクロームP450 CYP2C9を阻害することが示唆された（IC50は約4μM）。
その他のP450アイソザイム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A及びCYP2C19）は阻害しない、もしくは、わずかに阻害する程度である。[8]

5．排泄

日本人健康成人における25～800mgの単回経口投与において、未変化体及びZ体の尿中排泄率はそれぞれ0.1～0.2%及び0.1%未満であった。未変化体及びZ体のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ4.6～7.2%及び1.5～2.1%であった。本剤及び代謝物は体内から尿中及び胆汁へ排泄されると考えられる。[3]

6．患者背景の影響

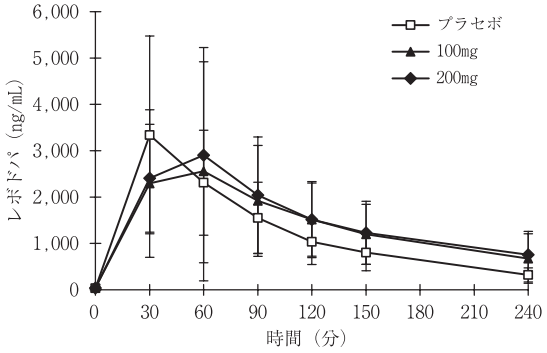
外国人健康成人を対象とした経口投与において高齢者と非高齢者で薬物動態パラメータに差は認められなかった。[9]アルコール性肝硬変を有する外国人肝障害患者に経口投与した場合、健康成人に比べてAUC及びCmaxが約2倍高かった。また、本剤の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられるため胆管閉塞患者では排泄が遅延する可能性がある。[10]外国人における経口投与において腎機能正常群（クレアチニンクリアランス〉1.12mL/秒/1.73m²）、腎機能中等度障害患者群（クレアチニンクリアランス0.60～0.89mL/秒/1.73m²）、重症障害患者群（クレアチニンクリアランス0.20～0.44mL/秒/1.73m²）、透析患者群の4群間で薬物動態パラメータを比較した結果、本剤の薬物動態に対する腎機能の重大な影響は認められなかった。[11]透析治療患者では投与間隔の延長を必要に応じて考慮する。

【臨床成績】

1．国内臨床試験成績

(1) Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者における臨床薬理試験[1]

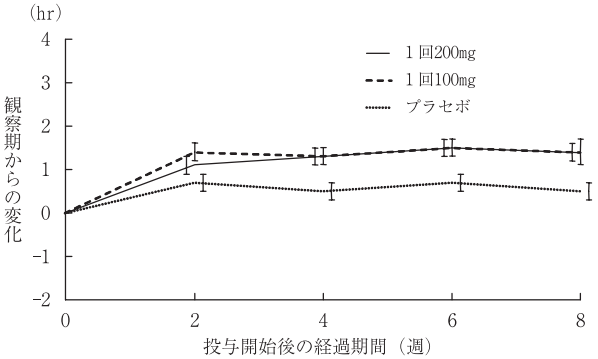
日本人患者にクロスオーバー法によりレボドパ・カルビドパあるいはレボドパ・ベンセラジド塩酸塩と本剤100mg、200mg又はプラセボを単回併用投与した結果、プラセボ投与に比べ本剤100mg及び200mg投与のいずれにおいても、血漿中レボドパのAUCは増大し、半減期は延長した。血漿中レボドパのCmaxについてはプラセボ投与と本剤（100mg及び200mg）投与で差は認められなかった。



＜日本人患者に単回経口投与後の血漿中レボドパ濃度推移（平均値±標準偏差、22例）＞
（レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩併用）

(2) 二重盲検比較試験[12]

Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者341例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤1回100mg及び1回200mgはいずれもプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）を有意に延長させた。



＜日本人患者に経口投与後のON時間の観察期からの変化（平均値±標準誤差）＞

＜国内二重盲検比較試験におけるON時間の変化＞

		プラセボ 95例	100mg 98例	200mg 88例
ON時間（時間）観察期	平均値±標準偏差	8.2±2.0	8.1±2.1	8.3±2.2
最終評価時	平均値±標準偏差	8.7±2.6	9.4±2.7	9.7±2.8
変化量（最終評価時-観察期）	平均値±標準誤差	0.5±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2
変化量の群間比較［95%信頼区間］検定結果（分散分析）	コムタン群－プラセボ群	—	0.8498［0.1989；1.5007］p=0.0107	0.8575［0.1886；1.5263］p=0.0122
	200mg群－100mg群	—	—	0.0077［-0.6563；0.6716］p=0.9819

2．海外臨床試験成績[13,14]

Wearing-off現象を有するパーキンソン病患者を対象として実施された二重盲検比較試験において、本剤200mgはプラセボと比較し、症状日誌に基づく起きている間のON時間（動きやすい・動けると感じる時間：レボドパ薬効発現時間）あるいは起きている時間に占めるON時間の割合を有意に延長、増加させた。

	海外33試験	
	プラセボ 86例	200mg 85例
ON時間（時間） 観察期	9.2±2.5	9.3±2.2
治療期[注6]	9.4±2.6	10.7±2.2
プラセボ群との差（推定値±SE）［95%信頼区間］	1.34±0.28［0.75；1.93］	
検定結果（共分散分析）[注7]	p=0.0002	

	海外44試験	
	プラセボ 102例	200mg 103例
ON時間割合（%）観察期	60.8±14.0	60.0±15.2
治療期[注6]	62.8±16.8	66.8±14.5
プラセボ群との差（推定値±SE）［95%信頼区間］	4.45±1.67［0.93；7.97］	
検定結果（共分散分析）[注7]	p=0.0163	

表中のON時間はいずれも平均値±標準偏差で、プラセボ群との差は推定値±標準誤差。

注6）投与8、16、24週後の平均。

注7）観察期のON時間を共変量とした繰り返しのある共分散分析モデルによる解析を行った。

【薬効薬理】

エンタカポンは末梢COMT阻害剤であり、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される。本剤は、レボドパから3-O-メチルドパ（3-OMD）の代謝経路を阻害することでレボドパの生物学的利用率を増大させ、そのため血中レボドパの脳内移行を効率化する。

1．パーキンソン病モデルにおけるレボドパ作用の増強効果

(1) 本剤はレセルピン処置マウスの運動活性に対するレボドパの作用を増強する。[15]

(2) 本剤は片側ドパミン神経破壊ラットの対側回転行動に対するレボドパの作用を増強する。[16,17]

(3) 本剤は1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine（MPTP）処置マーモセットの運動活性及び運動機能障害に対するレボドパの作用を増強する。[18]

2．作用機序

(1) COMT活性に対する本剤の阻害作用は強く、ドパミンβ水酸化酵素、チロシン水酸化酵素、ドパ脱炭酸化酵素、MAO-A及びMAO-Bに対する阻害作用は弱い（*in vitro*）。[19]

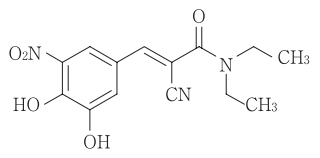
(2) 十二指腸や肝臓等の末梢COMT活性に対する本剤の阻害作用は強く、線条体COMT活性に対する阻害作用は弱い（*ex vivo*、ラット）。[20]

(3) 本剤は血清レボドパのAUCを増加させ、3-OMDのAUCを減少させる（*in vivo*、ラット）。[21]

(4) 本剤は線条体ドパミン量を増加させる（*ex vivo*、ラット）。[21]

**【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エンタカポン（Entacapone）

化学名：(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-*N*,*N*-diethylprop-2-enamide

分子式：$C_{14}H_{15}N_3O_5$

分子量：305.29

性　状：黄色～帯緑黄色の結晶性の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は結晶多形が認められる。

分配係数（logP）：2.01～2.36（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）
-0.22～-0.26（1-オクタノール／pH7.4リン酸塩緩衝液）

【包　　装】

コムタン錠100mg：100錠（PTP）500錠（PTP）
500錠（バラ）

【主要文献】

1）社内資料：臨床薬理試験（二重盲検クロスオーバー法による用量探索試験）〔COMU00006〕

2）社内資料：薬物動態及び忍容性の検討（二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験）〔COMU00007〕

3）社内資料：健康成人における臨床第Ⅰ相試験（単回経口投与）〔COMU00004〕

4）社内資料：健康成人における臨床第Ⅰ相試験（反復経口投与）〔COMU00005〕

5）社内資料：バイオアベイラビリティー試験〔COMU00020〕

6）社内資料：薬物動態に及ぼす食事の影響〔COMU00021〕

7）社内資料：血漿蛋白結合率〔COMU00026〕

8）社内資料：チトクロームP450分子種活性への影響〔COMU00028〕

9）社内資料：健康高齢者及び若年成人における薬物動態〔COMU00017〕

10）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態〔COMU00018〕

11）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態〔COMU00019〕

12）Mizuno,Y.et al.：Mov.Disord.22(1),75,2007〔COMM00552〕

13）Rinne,U.K.et al.：Neurology 51(5),1309,1998〔COMM00027〕

14）Parkinson Study Group：Ann.Neurol.42(5),747,1997〔COMM00017〕

15）社内資料：レセルピン処置マウスの運動活性に対する作用〔COMU00013〕

16）社内資料：片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対する作用〔COMU00014〕

17）社内資料：片側ドパミン神経破壊ラットの回転行動に対するレボドパ節減効果〔COMU00015〕

18）社内資料：MPTP処置マーモセットの運動活性及び運動機能障害に対する作用〔COMU00016〕

19）社内資料：COMT阻害作用（*in vitro*）〔COMU00010〕

20）社内資料：末梢COMT及び線条体COMT阻害作用（*ex vivo*）〔COMU00011〕

21）社内資料：血清レボドパ及び3-O-メチルドパ濃度ならびに線条体ドパミン量に対する作用〔COMU00012〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(10)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
＊東京都港区虎ノ門1－23－1

7417894　D00000

※※2019年 7月改訂（製造販売元社名変更、他）〈第4版〉
※2015年10月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
871169

処方箋医薬品*

アデノシンA2A受容体拮抗薬

ノウリアスト®錠20mg

NOURIAST® Tablets

イストラデフィリン錠

承認番号	22500AMX00875
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年5月
国際誕生	2013年3月

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【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。］

【組　成・性　状】

1. 組成

有効成分	1錠中イストラデフィリン 20mg
添加物	黄色三二酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局クロスポビドン、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、日局マクロゴール4000

2. 製剤の性状

直径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
7.1	3.3	0.14	KH 131			黄褐色 フィルムコーティング錠	KH131（錠剤本体、PTPシートに表示）

【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20mgを1日1回経口投与する。なお、症状により40mg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、40mgを1日1回経口投与できる。ただし、40mgでは、20mg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20mg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）

【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）

® 登録商標

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40mg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20mg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。
	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	倦怠感、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		
筋骨格系および結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、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（$AUC_{0\text{-}24}$換算）の3倍程度に相当する用量（ラットがん原性試験の30mg/kg/日及びイヌ4週間の100mg/kg/日）から、マクロファージを主体とする肺の炎症性変化（肺胞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（2000mg/kg/日の4週間）及びがん原性試験（100mg/kg/日）では、肺の変化の増悪による死亡が認められている[1]。

(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[2]。

(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（$AUC_{0\text{-}24}$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30mg/kg/日）から脳の細動脈壁及び毛細血管壁における鉱質沈着が認められている[3]。

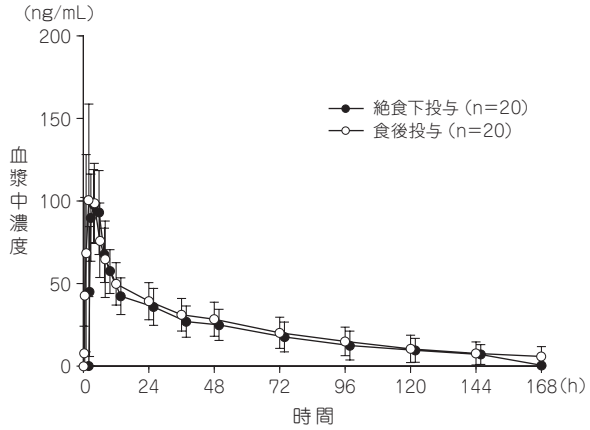
(4) ヘアレスラットを用いた光毒性試験において、多量のUVA照射（400mg/kg単回投与時は30J/cm²以上及び同用量の7日間反復投与時は20J/cm²以上）により軽度の皮膚紅斑反応が認められている[4]。

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与[5]

健康成人男性に本剤20mgを絶食下又は食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである（クロスオーバー試験）。



薬物動態パラメータ

投与量 20mg	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下投与 (n=20)	2.00 0.50～4.00	112.9 ±24.1	4323[b] ±1991	57.09[b] ±31.51
食後投与 (n=20)	3.00 0.50～8.00	136.4 ±36.0	4591 ±1997	53.56 ±22.33

平均値±標準偏差
a)：中央値、最小値～最大値
b)：n=19

本剤を食後投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は、いずれも絶食下投与に比べ増加したが、臨床的には大きな影響は認められなかった。

(2) 反復投与[6]

健康成人男性に本剤20、40又は80mg/日[注]を1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりである。本剤を反復投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、いずれも20～80mg/日の投与量範囲で投与量に比例して増加した。14日間の反復投与により、トラフ濃度（C_{trough}）はおおむね定常状態に到達した。

注）本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

薬物動態パラメータ

投与量	Day	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg (n=9)	1	2.00 1.00～6.00	149.2 ±25.3	33.4 ±11.5	1319 ±335	—
	14	4.00 2.00～4.00	257.5 ±88.0	154.6 ±59.4	4406 ±1598	75.0[b] ±32.0
40mg (n=9)	1	2.00 1.00～4.00	257.3 ±38.7	67.2 ±20.3	2638 ±616	—
	14	2.00 0.50～4.00	458.7 ±117.4	284.7 ±66.6	7925 ±2047	59.1[c] ±27.0
80mg (n=9)	1	2.00 2.00～4.00	391.2 ±120.0	105.2 ±38.0	3966 ±1264	—
	14	2.00 2.00～4.00	857.3 ±180.5	502.1 ±136.2	14318 ±3023	51.1[b] ±25.0

平均値±標準偏差
a)：中央値、最小値～最大値
b)：n=7
c)：n=8

2. 分布

*In vitro*での血清中蛋白結合率は95%～97%であり、血漿中の主結合蛋白はアルブミンであった。健康成人、肝機能低下患者及び腎機能低下患者での血漿中蛋白結合率は同等であり97%～98%であった（外国人データ）。

本剤の脳内結合部位は大脳基底核を中心にアデノシンA_{2A}受容体の分布によく一致し、本剤20及び40mg/日の反復投与によるアデノシンA_{2A}受容体占有率は90%以上を示した（外国人データ）[7]。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びCYP発現ミクロソームを用いた試験から、本剤の代謝には、主にCYP1A1、CYP3A4及びCYP3A5が関与し、わずかながらCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C18及びCYP2D6*1の関与が示唆された。また、本剤はCYP3A4/5に対して不可逆阻害作用を示した。

経口投与後2時間の血漿中には総放射能の約80%が未変化体として存在した。尿中には未変化体は認められず、本剤の主消失経路は代謝と推定された（外国人データ）[8]。

4. 排泄

経口投与後18日までに、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の38.9%及び48.0%が排泄された（外国人データ）[8]。また、Caco-2細胞単層膜を用いた試験で、本剤はP糖蛋白に対して阻害作用を示した。

5. 肝機能低下患者における薬物動態[9]

肝機能低下患者（Child-Pugh分類による中等度の肝障害）に本剤を40mg/日で反復投与したときの定常状態でのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、いずれも健康成人の約3倍と推定された（外国人データ）。

6. 腎機能低下患者における薬物動態[10]

腎機能低下患者（Cockroft-Gault換算式によるクレアチニンクリアランス：30mL/min未満）及び健康成人に本剤を40mg単回経口投与したとき、血漿中曝露に大きな違いは認められなかった（外国人データ）。

7. 相互作用（外国人データ）

健康成人を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

(1) ケトコナゾール[11]

CYP3A4の阻害剤であるケトコナゾール（200mg/回、1日2回4日間、以降、1日1回7日間反復投与）との併用により、本剤（40mg単回投与）のC_{max}は影響を受けなかったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.47倍に増加し、$t_{1/2}$は1.87倍に延長した。

※(2) リファンピシン[12]

CYP3A4の誘導剤であるリファンピシン（600mg/日、20日間反復投与）との併用により、本剤（40mg単回投与）のC_{max}は55.5%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は19.2%に低下した。

(3) ミダゾラム[11]

本剤（80mg/日注）、15日間反復投与）との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム（10mg単回投与）のC_{max}は1.61倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は2.41倍に増加した。

(4) アトルバスタチン[13]

本剤（40mg/日、17日間反復投与）との併用により、CYP3A4及びP糖蛋白の基質であるアトルバスタチン（40mg単回投与）のC_{max}は1.53倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.54倍に増加した。

(5) ジゴキシン[14]

本剤（40mg/日、21日間反復投与）との併用により、P糖蛋白の基質であるジゴキシン（0.4mg単回投与）のC_{max}は1.33倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.21倍に増加した。

(6) 喫煙[15]

喫煙者での本剤（40mg/日、14日間反復投与）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、非喫煙者のそれぞれ79.3%及び58.4%であった。

注）本剤の承認された1日用量は、40mgまでである。

【臨床成績】

1. 有効性[16]

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した第Ⅲ相二重盲検試験を実施した結果、本剤20mg投与及び40mg投与ではプラセボ投与と比較して主要評価項目とした1日平均オフ時間を短縮させた。また、本剤40mg投与ではプラセボ投与と比較して副次評価項目としたオン時のUPDRS partⅢスコア（運動能力検査）を改善させた。

最終評価時（投与12週間後）における1日平均オフ時間の変化

単位：時間

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg群	40mg群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	6.31±2.47	6.55±2.72	5.97±2.45
最終評価時－ベースライン	最小二乗平均値	−0.23	−0.99	−0.96
	95%信頼区間	−0.62, 0.16	−1.38, −0.60	−1.35, −0.58
本剤投与群－プラセボ投与群	最小二乗平均値	—	−0.76	−0.74
	95%信頼区間	—	−1.30, −0.22	−1.27, −0.20
	p値（Williams検定）	—	0.003*	0.003*

*：$p<0.025$

最終評価時（投与12週間後）におけるオン時のUPDRS part Ⅲスコアの変化

第Ⅲ相二重盲検試験		プラセボ群	20mg群	40mg群
被験者数		123	120	123
ベースライン	平均値±標準偏差	21.6±11.6	21.3±10.8	20.7±11.0
最終評価時－ベースライン	最小二乗平均値	−2.8	−3.7	−4.9
	95%信頼区間	−3.8, −1.8	−4.7, −2.8	−5.8, −3.9
本剤投与群－プラセボ投与群	最小二乗平均値	—	−0.9	−2.0
	95%信頼区間	—	−2.3, 0.4	−3.4, −0.7
	p値（Williams検定）	—	0.086 NS	0.001*

*：$p<0.025$、NS：有意差なし

2. 安全性

レボドパ含有製剤で治療中の運動合併症を併発しているパーキンソン病患者を対象に本剤を12週間投与した国内プラセボ対照比較試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）において、本剤20mg投与及び40mg投与による「精神障害」（MedDRA/Jの器官別大分類）の有害事象発現割合は、プラセボ投与、本剤20mg投与及び40mg投与でそれぞれ3.6%（10/275例）、5.5%（15/272例）及び10.1%（28/277例）であった。

【薬効薬理】

本剤はアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬であり、線条体及び淡蒼球において当該受容体を遮断することによりパーキンソン病に対する治療効果を発現する。

1. 薬理作用

(1) 本剤はレセルピン処置マウスの運動障害であるカタレプシー反応を改善する。本剤をレボドパと併用すると、カタレプシー改善作用は増強される[17]。

(2) 本剤はパーキンソン病モデルである1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine（MPTP）処置マーモセットの自発運動量を増加させ、運動機能障害を改善する。本剤をレボドパと併用すると、レボドパの作用は増強され、レボドパの作用持続時間が延長される[18), 19)]。

(3) 本剤はMPTP処置マーモセットのレボドパによる不随意運動の強度に影響しない[20)]。

2. 作用機序

(1) 本剤はヒト組換えアデノシンA_{2A}受容体に対し、高い親和性を示すが、ヒト組換えアデノシンA_1, A_3受容体への親和性は低い(*in vitro*)[21]。

(2) 本剤はPC-12細胞においてアデノシンA_{2A}作動薬CGS21680によるcAMP蓄積増加作用を阻害する(*in vitro*)[22]。

(3) ラットのパーキンソン病モデルである黒質線条体片側破壊ラットにおいて、増加している淡蒼球ガンマアミノ酪酸(GABA)細胞外濃度を減少させる[23]。

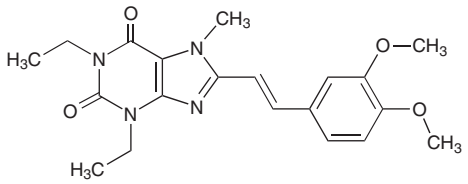
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:イストラデフィリン　Istradefylline

化学名:(*E*)-8-(3, 4-Dimethoxystyryl)-1, 3-diethyl-7-methyl-3, 7-dihydro-1*H*-purine-2, 6-dione

分子式:$C_{20}H_{24}N_4O_4$=384.43

化学構造式:



性　状:淡黄緑色の結晶性の粉末である。

融　点:192.9℃

分配係数:$\log P'_{OCT}$=3.5

(測定法:フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.0緩衝液)

【取扱い上の注意】

本剤は光安定性の確保のためフィルムコーティングを施しているので、粉砕して使用しないこと。

【包　　装】

ノウリアスト錠20mg:[PTP] 30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　　**〈文献請求No.〉**

1) 社内資料:長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における肺の変化
2) 社内資料:静脈内自己投与による強化効果の検索に関する試験
3) 社内資料:長期反復投与毒性試験及びがん原性試験における脳の鉱質沈着
4) 社内資料:ヘアレスラットを用いた光毒性試験
5) 社内資料:単回投与時の薬物動態試験(国内・健康成人)
6) 社内資料:反復投与時の薬物動態試験(国内・健康成人)
7) Brooks DJ., et al.:Synapse, **62**, (9), 671, (2008)　023-112
8) 社内資料:マスバランス試験(海外・健康成人)
9) 社内資料:薬物動態試験(海外・肝機能低下患者)
10) 社内資料:薬物動態試験(海外・腎機能低下患者)
11) 社内資料:相互作用試験(海外・ミダゾラム／ケトコナゾール)
※12) 社内資料:相互作用試験(海外・リファンピシン)
13) 社内資料:相互作用試験(海外・アトルバスタチン)
14) 社内資料:相互作用試験(海外・ジゴキシン)
15) 社内資料:薬物動態試験(海外・喫煙者)
16) 社内資料:第Ⅱ相二重盲検試験(国内・パーキンソン病患者)
17) 社内資料:マウスにおけるレセルピン誘発カタレプシー改善作用
18) 社内資料:MPTP処置マーモセットに対する運動機能障害改善作用
19) 社内資料:MPTP処置マーモセットにおけるレボドパとの併用効果
20) 社内資料:MPTP処置マーモセットの不随意運動に対する作用
21) 社内資料:アデノシン受容体に対する親和性
22) 社内資料:アデノシンA_{2A}受容体に対する機能試験
23) 社内資料:黒質線条体片側破壊ラットにおける淡蒼球ガンマアミノ酪酸濃度測定

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

IG

580680-09

＊＊2018年7月改訂(第9版)
＊2018年2月改訂

**パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬
(レボドパ賦活剤)

日本標準商品分類番号
871169

承認番号	22100AMX00397
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年3月
再審査結果	2014年3月
** 効能追加	2018年7月
国際誕生	1989年3月

劇薬
処方箋医薬品注)

*日本薬局方 ゾニサミド錠

トレリーフ®錠25mg
TRERIEF®

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：開封後は湿気を避けて保存すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

■組成・性状

販売名	トレリーフ錠25mg		
有効成分	1錠中ゾニサミド25mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄		
色・剤形	淡黄色のフィルムコート錠		
外形			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約6.6	約3.1	約104
識別コード	DS024		

■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)**

■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25mg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50mg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25mg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50mg投与において、1日25mg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〕

■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)

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。

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)
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、瘙痒感、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)**急性腎障害**(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障害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、腎疝痛、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)

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	
** **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。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)単回投与

(健康成人12例、25mg空腹時1回投与)

Tmax(h)[a]	Cmax(μg/mL)[b]	$t_{1/2}$(h)[b]	$AUC_{0\text{-}t}$(μg・h/mL)[b]
4.0(1-10)	0.118±0.018	94.0±26.3	6.68±1.57

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

**(2)反復投与

パーキンソン病患者に1日1回25mg又は50mgを反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ1.14±0.48μg/mL(108例の平均値±標準偏差)、2.57±0.86μg/mL(105例の平均値±標準偏差)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に1日1回25mgまたは50mgを反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ1.43±0.34μg/mL(39例の平均値±標準偏差)、3.43±1.34μg/mL(37例の平均値±標準偏差)であった。

(3)食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。

2. 血清蛋白結合率[1]

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路[2]

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率[2]：投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった。〔健康成人、200mg 1回又は2回及び400mg 2回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素[3]

チトクロームP-450分子種：主としてCYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態[4]

〔外国人、300mg 1回(承認外用量)投与〕

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CLr[a] (mL/min)	Ae[b] (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20～60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

<パーキンソン病>

1. 後期第II相/第III相試験

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	81	22.9	21.0	-2.0	0.8	－
25mg 群	76	26.5	19.9	-6.3	0.8	p<0.001
50mg 群	82	22.5	16.9	-5.8	0.8	p=0.003

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

**2. 第III相試験(運動機能スコアによる評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者(UPDRS Part III 合計スコア10点以上)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた[5]。

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	63	21.5	18.7	-2.9	0.9	－
25mg 群	61	21.4	15.6	-5.9	0.9	p=0.029
50mg 群	60	23.3	17.6	-5.5	0.9	p=0.073

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

**3. 第III相試験(off時間による評価)

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off現象を発現したパーキンソン病患者(off時間が1日2時間以上発現)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤50mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたoff時間が短縮し、有効性が認められた[6]。

off時間(時間/日)及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	129	6.303	6.300	-0.011	0.173	－
25mg 群	125	6.435	5.991	-0.436	0.176	p=0.086
50mg 群	121	6.377	5.657	-0.719	0.179	p=0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) 閉検定手順(vsプラセボ群)

**<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>

1. 第III相試験[7]

レボドパ製剤を12週間以上連続して服用中の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に、プラセボを対照とした二重盲

検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。(本試験では、本剤の投与群として25mg投与群、50mg投与群の2群を設定した。本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。)

UPDRS Part III 合計スコア及び変化量(12週時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b)]
				調整平均値[a)]	標準誤差[a)]	
プラセボ群	118	30.5	29.2	-1.4	0.6	－
25mg 群	117	31.9	28.1	-4.1	0.6	p＝0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含むMMRM(Mixed Model for Repeated Measures)法で算出。

b) Hochberg法により多重性を調整。

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果[8)]

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果[9)]

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側6-OHDA処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的 wearing-off 現象の改善効果[10)]

片側6-OHDA処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的wearing-off現象に対して改善効果を示す。

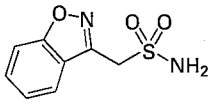
**4. 作用機序

作用機序はまだ完全に解明されてはいないが、片側6-OHDA処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中のMAO活性を阻害し、その阻害作用は比較的MAOのB型に選択性を示す[11)]。

さらに、T型Caチャネル及びNaチャネル(ともにヒト遺伝子組換えタンパク質)に対して、それぞれのチャネルにおける電流の阻害作用を示す[12)]。

*■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド　Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide

分子式：$C_8H_8N_2O_3S$

分子量：212.23

性　状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融　点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

**■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。

*■包装

トレリーフ錠25mg：[PTP]30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)

■主要文献

1)Matsumoto, K. et al. : Arzneim-Forsch./Drug Res., 33：961, 1983

2)Ito, T. et al. : Arzneim-Forsch./Drug Res., 32：1581, 1982

3)Nakasa, H. et al.：Mol. Pharmacol., 44：216, 1993

4)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態

**5)Murata, M. et al. : Neurol. Clin. Neurosci., 4：10, 2016

**6)Murata, M. et al. : Mov. Disord., 30：1343, 2015

**7)大日本住友製薬資料：レビー小体型認知症患者対象臨床試験(第3相試験)

8)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果

9)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果

10)大日本住友製薬資料：実験的wearing-off現象の改善効果

**11)大日本住友製薬資料：脳内ドパミンレベル増加作用及びMAO阻害作用

**12)大日本住友製薬資料：チャネル阻害作用

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標

06
＊＊2018年 7 月改訂(第 4 版)
＊2017年 12 月改訂

**パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬
(レボドパ賦活剤)

日本標準商品分類番号
871169

劇薬
処方箋医薬品注)

トレリーフ®OD錠25mg

パーキンソン病治療薬(レボドパ賦活剤)

劇薬
処方箋医薬品注)

トレリーフ®OD錠50mg

TRERIEF®

ゾニサミド口腔内崩壊錠

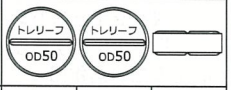
		OD錠 25mg	OD錠 50mg
	承認番号	22600AMX00957	22900AMX00642
*	薬価収載	2014年12月	2017年12月
*	販売開始	2015年2月	**2017年12月**
**	効能追加	2018年7月	−
	国際誕生	1989年3月	

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：開封後は湿気を避けて保存すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

■組成・性状

販売名	トレリーフ OD 錠 25mg			トレリーフ OD 錠 50mg		
有効成分	1 錠中ゾニサミド 25mg			1 錠中ゾニサミド 50mg		
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム			D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄		
色・剤形	白色～帯黄白色の素錠			微黄白色～淡黄白色の割線入り素錠		
* 外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 8	約 3.2	約 200	約 10.5	約 3.8	約 400
識別コード	DS023			−		

■効能・効果

＜トレリーフOD錠25mg＞
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)

＜トレリーフOD錠50mg＞
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)

■用法・用量

＜トレリーフOD錠25mg＞
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 25mg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50mg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 25mgを経口投与する。

＜トレリーフOD錠50mg＞
パーキンソン病
本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。
通常、成人にゾニサミドとして、1日1回 25mg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50mgを経口投与する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】
**1. パーキンソン病に対する本剤の1日50mg投与において、1日25mg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〕
2. 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

■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)

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

**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。(トレリーフ錠の用量追加承認時)

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。(トレリーフ錠の再審査終了時)

**＜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、瘙痒感、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)**急性腎障害**(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障害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、腎疝痛、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)

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	

	1%以上	1%未満	頻度不明
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	
**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

(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。〕

(2)**服用時** 本剤は舌の上にのせ唾液を湿潤させ、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。

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、トレリーフ錠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。

■薬物動態

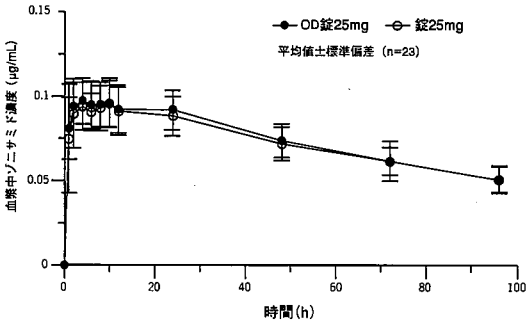
1. 血中濃度

(1)**単回投与**

水で服用の結果(健康成人23例、空腹時ゾニサミドとして25mgを1回投与)

剤形	Tmax(h)[a]	Cmax (μg/mL)[b]	$t_{1/2}$(h)[b]	$AUC_{0\text{-}96}$ (μg·h/mL)[b]
トレリーフOD錠25mg	8.0(1.0-12.0)	0.100±0.015	96.6±32.5	7.16±0.93
トレリーフ錠25mg	4.0(1.0-24.0)	0.099±0.015	99.1±24.2	7.00±0.87

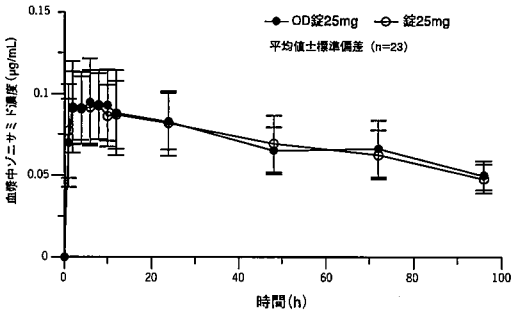
a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差



水なしで服用の結果(健康成人23例、空腹時ゾニサミドとして25mgを1回投与)

剤形	Tmax(h)[a]	Cmax (μg/mL)[b]	$t_{1/2}$(h)[b]	$AUC_{0\text{-}96}$ (μg·h/mL)[b]
トレリーフOD錠25mg	6.0(1.0-12.0)	0.101±0.027	119.1±39.2	6.83±1.54
トレリーフ錠25mg	4.0(1.0-12.0)	0.100±0.023	102.4±36.4	6.77±1.50

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差



(2)反復投与**

パーキンソン病患者に1日1回25mg又は50mgを反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ1.14±0.48μg/mL(108例の平均値±標準偏差)、2.57±0.86μg/mL(105例の平均値±標準偏差)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に1日1回25mg又は50mgを反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度は、それぞれ1.43±0.34μg/mL(39例の平均値±標準偏差)、3.43±1.34μg/mL(37例の平均値±標準偏差)であった。(トレリーフ錠のデータ)

(3)生物学的同等性

健康成人にトレリーフOD錠25mgとトレリーフ錠25mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ゾニサミドとして25mg)空腹時、水あり及び水なしで1回経口投与して血漿中ゾニサミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[1]。また、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、トレリーフOD錠50mgとトレリーフOD錠25mgは生物学的に同等とみなされた。

(4)食事の影響

健康成人12例において、空腹時及び食後に25mg単回投与したときの薬物動態パラメータを比較した結果、バイオアベイラビリティに対する食事の影響はほとんど認められなかった。(トレリーフ錠のデータ)

2. 血清蛋白結合率[2]

48.6% (in vitro、ヒト血清、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路[3]

主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率[3]：投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった。〔健康成人、200mg 1回又は2回及び400mg 2回(承認外用量)投与〕

5. 代謝酵素[4]

チトクロームP-450分子種：主としてCYP3A

6. 腎機能障害患者における薬物動態[5]

〔外国人、300mg 1回(承認外用量)投与〕

クレアチニンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CLr[a] (mL/min)	Ae[b] (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20～60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

a) 腎クリアランス

b) 尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

トレリーフ錠の国内臨床試験成績は以下のとおりであった。

<パーキンソン病>

1. 後期第II相/第III相試験

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。

UPDRS Part III合計スコア及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	81	22.9	21.0	-2.0	0.8	－
25mg群	76	26.5	19.9	-6.3	0.8	p<0.001
50mg群	82	22.5	16.9	-5.8	0.8	p=0.003

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

****2. 第III相試験(運動機能スコアによる評価)**

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていないパーキンソン病患者(UPDRS Part III合計スコア10点以上)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、25mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた[6]。

UPDRS Part III合計スコア及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	63	21.5	18.7	-2.9	0.9	－
25mg群	61	21.4	15.6	-5.9	0.9	p=0.029
50mg群	60	23.3	17.6	-5.5	0.9	p=0.073

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) Dunnett検定(vsプラセボ群)

****3. 第III相試験(off時間による評価)**

レボドパ製剤による治療で十分な効果が得られていない、wearing-off現象を発現したパーキンソン病患者(off時間が1日2時間以上発現)を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、50mg投与群ではプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたoff時間が短縮し、有効性が認められた[7]。

off時間(時間/日)及び変化量(最終評価時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	129	6.303	6.300	-0.011	0.173	－
25mg群	125	6.435	5.991	-0.436	0.176	p=0.086
50mg群	121	6.377	5.657	-0.719	0.179	p=0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより算出。

b) 閉検定手順(vsプラセボ群)

****<レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム>**

1. 第III相試験[8]

レボドパ製剤を12週間以上連続して服用中の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に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、本剤25mg投与群はプラセボ投与群に比べ主要評価項目としたUPDRS Part III合計スコア(運動能力検査)が改善し、有効性が認められた。(本試験では、本剤の投与群として25mg投与群、50mg投与群の2群を設定した。本剤のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズムに対する承認用量は1日25mgである。)

UPDRS Part III合計スコア及び変化量(12週時－ベースライン)

投与群	症例数	ベースライン	最終評価時	変化量		検定[b]
				調整平均値[a]	標準誤差[a]	
プラセボ群	118	30.5	29.2	-1.4	0.6	－
25mg群	117	31.9	28.1	-4.1	0.6	p=0.005

投与期間：12週間

a) ベースライン値を共変量とし、投与群、評価時期とその交互作用、実施医療機関を含むMMRM(Mixed Model for Repeated Measures)法で算出。

b) Hochberg法により多重性を調整。

■薬効薬理

1. レボドパ作用の増強効果[9]

レセルピン処置パーキンソン病モデルラットにおけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起運動亢進に対して増強効果を示す。

2. レボドパ作用の延長効果[10]

6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)により片側黒質線条体のドパミン神経を選択的に破壊したパーキンソン病モデルラット(片側6-OHDA処置ラット)におけるレボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)惹起回転運動の持続時間に対して延長効果を示す。

3. 実験的wearing-off現象の改善効果[11]

片側6-OHDA処置ラットへの高用量塩酸メチルドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)反復投与により惹起した実験的wearing-off現象に対して改善効果を示す。

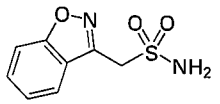
****4. 作用機序**

作用機序はまだ完全に解明されてはいないが、片側6-OHDA処置ラットを用いた脳微小透析法による実験において、レボドパ(ベンセラジド塩酸塩含有)併用下における破壊側線条体細胞外液中ドパミンレベルに対し有意な上昇作用を示す。

また、ラット及びサル線条体ミトコンドリア・シナプトソーム膜標本中のMAO活性を阻害し、その阻害作用は比較的MAOのB型に選択性を示す[12]。

さらに、T型Caチャネル及びNaチャネル(ともにヒト遺伝子組換えタンパク質)に対して、それぞれのチャネルにおける電流の阻害作用を示す[13]。

**■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド　Zonisamide
化学名：1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide
分子式：$C_8H_8N_2O_3S$
分子量：212.23
性　状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
融　点：164～168℃
分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

**■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。

■包装

トレリーフOD錠25mg：[PTP]30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)
トレリーフOD錠50mg：[PTP]30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)

■主要文献

1)大日本住友製薬資料：OD錠25mgと錠25mgの生物学的同等性試験
2)Matsumoto, K. et al.：Arzneim-Forsch./Drug Res., 33：961, 1983
3)Ito, T. et al.：Arzneim-Forsch./Drug Res., 32：1581, 1982
4)Nakasa, H. et al.：Mol. Pharmacol., 44：216, 1993
5)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
**6)Murata, M. et al.：Neurol. Clin. Neurosci., 4：10, 2016
**7)Murata, M. et al.：Mov. Disord., 30：1343, 2015
**8)大日本住友製薬資料：レビー小体型認知症患者対象臨床試験(第3相試験)
9)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の増強効果
10)大日本住友製薬資料：レボドパ作用の延長効果
11)大日本住友製薬資料：実験的wearing-off現象の改善効果
**12)大日本住友製薬資料：脳内ドパミンレベル増加作用及びMAO阻害作用
**13)大日本住友製薬資料：チャネル阻害作用

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL. 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標

日本標準商品分類番号
871169

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	50mg
承認番号	30100AMX00245000
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

劇薬、処方箋医薬品[注)]

エクフィナ®錠50mg
Equfina® TABLETS 50mg

注）注意－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）
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. 組成・性状
3.1 組成

販売名	エクフィナ錠50mg
有効成分	1錠中 サフィナミドメシル酸塩65.88mg（サフィナミドとして50mg）
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

3.2 製剤の性状

剤形・色	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
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50mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて100mg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50mg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］
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／橙色化）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 　ペチロルファン 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 　アンプリット [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 　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 リスデキサンフェタミンメシル酸塩 　ビバンセ [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 　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

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50mg、100mg及び200mgを絶食下単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]。

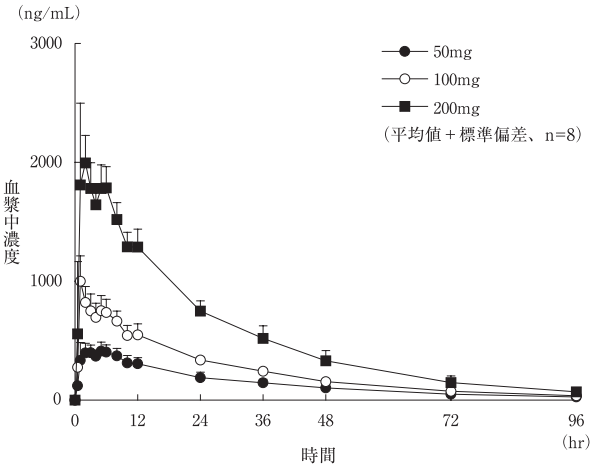


図1　日本人健康成人における絶食下単回経口投与時のサフィナミドの血漿中濃度推移

表1　日本人健康成人における絶食下単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	tmax[a] (hr)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg	8	3.5 (1.0-6.0)	463.02 ±52.54	14343.2 ±3085.4	24.16 ±2.37
100mg	8	1.0 (1.0-5.0)	1006.71 ±209.13	24440.0 ±2178.2	22.39 ±2.36
200mg	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50mg、最大100mgである。

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にサフィナミド50mg、100mg及び200mg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Cmax及びAUCは、投与量に比例して増加した。Cmax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	tmax[a] (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg (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
100mg (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
200mg (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50mg、最大100mg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、tmax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50mg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50mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、$t_{1/2}$及びAUC_{0-t}）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50mgを単回静脈内投与したときの分布容積は165L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^{14}C-サフィナミド400mg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50mg、100mg及び200mg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50mg、最大100mg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（eGFR30～59mL/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50mg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>90mL/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者（Child-Pugh分類A及びB）にサフィナミド50mg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）200mgを1日2回6日間反復投与し、サフィナミド100mgを単回投与した時、サフィナミド単独投与時と比較して、Cmax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100mgを1日1回14日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A4基質）7.5mgを単回投与した時、ミダゾラム単独投与時と比較して、Cmax及びAUC_{0-t}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100mgを1日1回14日間反復投与し、カフェイン（CYP1A2基質）200mgを単回投与した時、カフェイン単独投与時と比較して、Cmax及びAUC_{0-t}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100mg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）20mg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、Cmax及びAUC_{0-t}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100mg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Cmax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1μM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50mg群及び100mg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50mg群（131例）	1.22±0.26	1.39 [0.67, 2.11]	0.0002
本剤100mg群（128例）	1.49±0.26	1.66 [0.93,2.39]	<0.0001

a）最小二乗平均値±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、50mg群で31.6%（42/133例）、100mg群で30.3%（40/132例）であった。主な副作用は、50mg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）、100mg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50～100mg/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±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350mg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-15.5msec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50mg、最大100mg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}=79nM、ラット脳でIC_{50}=98nM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（Nav1.1～1.8）において、静止状態でのIC_{50}値は13～82μM、不活性化状態でのIC_{50}値は1.6～4.9μM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）が誘発するカニ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

一般名：サフィナミドメシル酸塩（Safinamide Mesilate）

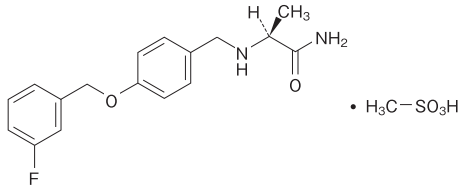
化学名：(*S*)-2-[({4-[(3-Fluorophenyl)methoxy]phenyl}methyl)amino]propanamide monomethanesulfonate

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

構造式：



融　点：約216～217℃

分配係数（logP）：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）×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9月20日承認、CTD2.6.6.3、2.6.6.5）

2）社内資料：生殖発生毒性試験（2019年9月20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9月20日承認、CTD2.7.6.6）

4）社内資料：生物学的利用率試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.2）

5）社内資料：食事の影響試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.1）

6）社内資料：In vitro血漿蛋白結合率試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.4.4.8）

7）社内資料：In vitro代謝試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.4.5）

8）社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.14）

9）社内資料：健康成人におけるマスバランス試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.10）

10）社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.11）

11）社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.12）

12）社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.15）

13）社内資料：薬物相互作用試験（カフェイン）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.15）

14）社内資料：薬物相互作用試験（ロスバスタチン）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.19）

15）社内資料：薬物相互作用試験（レボドパ／カルビドパ）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.16）

16）社内資料：In vitro酵素誘導試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.4.7）

17）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2019年9月20日承認、CTD2.7.6.25）

18）社内資料：国内長期投与試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.35）

19）社内資料：QT/QTc評価試験（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.20）

20）社内資料：薬効薬理試験（2019年9月20日承認、CTD2.6.2.2）

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

＊2019年7月改訂（第5版）
2019年6月改訂

パーキンソン病治療剤（選択的MAO-B阻害剤）

劇薬　処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　871169

アジレクト®錠1mg
アジレクト®錠0.5mg

「タケダ」

Azilect® Tablets 1mg & 0.5mg

ラサギリンメシル酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
1mg	23000AMX00444	2018年5月	2018年6月
0.5mg	23000AMX00445	2018年5月	2018年6月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

【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チリンマレイン酸塩）、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）、リスデキサンフェタミンメシル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）
(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	アジレクト錠1mg			アジレクト錠0.5mg		
1錠中の有効成分	ラサギリンとして1mg（ラサギリンメシル酸塩1.56mg）			ラサギリンとして0.5mg（ラサギリンメシル酸塩0.78mg）		
色調・剤形	白色～ほとんど白色の素錠			白色～ほとんど白色の素錠		
識別コード	GIL 1			GIL 0.5		
	上面	下面	側面	上面	下面	側面
形状						
直径（mm）	8.0			6.5		
厚さ（mm）	約3.2			約2.4		
質量（mg）	約210			約105		

添加物：D-マンニトール、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸

【効能・効果】
パーキンソン病

【用法・用量】
通常、成人にはラサギリンとして1mg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）

【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。

注1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

(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。
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** **タペンタドール塩酸塩** **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** **アンプリット**	他の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**		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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**	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。	
＊**リスデキサン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。	
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。

⑵**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ァ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 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㎎又は1㎎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0.5㎎又は1㎎を投与された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）

⑴**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。

⑵**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。

	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、頚部痛	
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

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

⑴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㎎/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。］

⑵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3～100mg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10mg/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。

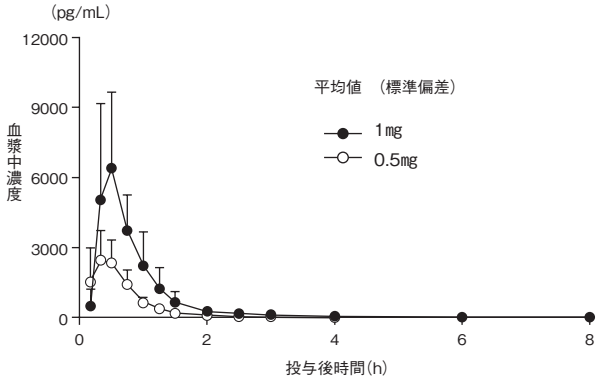
【薬物動態】

1.血中濃度

⑴**単回投与**[1)]

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を単回投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

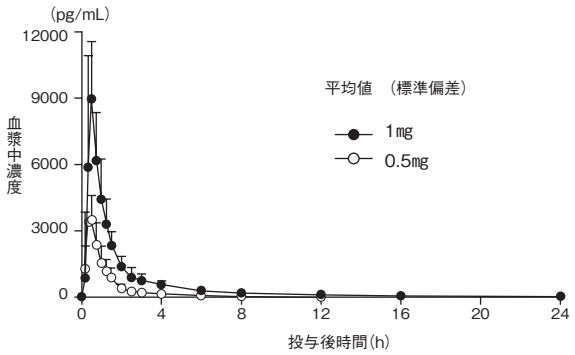
投与量	Cmax[a)] (pg/mL)	Tmax[b)] (h)	AUC∞[a)] (h·pg/mL)	T1/2[a)] (h)
1mg	7431(3122)	0.500	4743(1651)	1.830(0.486)
0.5mg	3196(956)	0.330	1999(395)	1.260(0.376)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値

⑵**反復投与**[2)]

健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を1日1回10日間反復投与した時のラサギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax[a)] (pg/mL)	Tmax[b)] (h)	AUCτ[a)] (h·pg/mL)	T1/2[a)] (h)
1mg	9846(4400)	0.500	11867(5062)	5.850(2.265)
0.5mg	3950(1167)	0.420	4105(1872)	3.710(2.161)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値

2.吸収

⑴**バイオアベイラビリティ**[3)]

本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約35%であった。

⑵**食事の影響**[4)]

健康成人(18例)にラサギリンとして2mg※を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。空腹時投与と比較して、ラサギリンのCmaxの平均値は食後投与で約60%の低下が認められ、AUClast及びAUC(0→inf)の平均値は食後投与でそれぞれ約23%及び約22%の低下が認められた。(外国人データ)

3.分布

^{14}C-ラサギリン塩酸塩を*in vitro*でヒト血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。^{14}C-ラサギリンのヒトの血漿蛋白結合率は0.83、8.26及び82.6ng/mLの濃度において、男性で90.4～93.7%、女性で88.6～92.8%であった。[5)]

健康成人(14例)にラサギリンとして2mg※を単回静脈内投与した時のラサギリンの定常状態における分布容積は86.7±39.0L(平均値±標準偏差)であった。(外国人データ)[6)]

4.代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、ラサギリンの代謝に主に関与するCYP分子種はCYP1A2であることが示唆された。[7)]

ラサギリンの主な消失経路は酸化的代謝又は抱合であると考えられる。[8)]

5.排泄[9)]

健康成人(2例)に^{14}C-ラサギリン2mg※を単回投与した時、38日間の採取期間を通じて、尿中に投与放射能の62.6%、糞便中に投与放射能の21.8%が排泄された。また、尿中に未変化体はほとんど認められなかった。(外国人データ)

6.低体重の患者における薬物動態[10)]

パーキンソン病患者(352例)にラサギリンとして1、2mg※及びプラセボを1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1mg、28週目から2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態におけるCL/Fの低下は体重低下と関連した。解析対象集団の中で最も体重が軽かった42.3kgの患者で予想される定常状態におけるCL/Fは70kgの患者よりも約30%低いと推定された。(外国人データ)

7.高齢者における薬物動態[11)]

パーキンソン病患者(352例)にラサギリンとして1、2mg※及びプラセボを1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1mg、28週目から2mg)投与した時の母集団薬物動態解析の結果、ラサギリンの定常状態におけるCL/Fの低下は年齢増加と関連した。79歳の患者で予想される定常状態にお

けるCL/Fは60歳の患者よりも約11%低く、32歳の患者よりも約30%低いと推定された。(外国人データ)

8. 腎機能障害時の動態[12]

中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:30～49mL/min)(12例)にラサギリンとして1㎎を1日1回8日間反復投与した時、ラサギリンのAUCτ及びCmaxは健康成人と比較しそれぞれ92.6%及び79.0%であった。(外国人データ)

9. 肝機能障害時の動態[13]

軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)(8例)にラサギリンとして1㎎を投与した時、ラサギリンのAUClast及びCmaxは健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ134.7%及び115.0%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ180.2%及び138.1%であった。中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)(8例)にラサギリンとして1㎎を投与した時、ラサギリンのAUClast及びCmaxは健康成人と比較し、単回投与時でそれぞれ217.8%及び196.1%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ668.2%及び183.2%であった。(外国人データ)

10. 薬物間相互作用

(1)**レボドパ/カルビドパ**[14]

パーキンソン病患者(21例)にレボドパ/カルビドパ併用投与下でラサギリンとして1㎎を1日1回反復投与した時、ラサギリンとして1㎎を単独投与した時と比較して、ラサギリンの定常状態におけるCmax及びAUCτはそれぞれ107.8%及び106.2%であった。(外国人データ)

(2)**シプロフロキサシン**[15]

健康成人(13例)を対象にシプロフロキサシン500㎎(CYP1A2阻害薬)がラサギリンとして2㎎※を1日1回反復投与した時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。シプロフロキサシンと併用投与した時、ラサギリン単独投与時と比較して、定常状態時のラサギリンのAUCτ及びCmaxはそれぞれ197.5%及び98.2%であった。(外国人データ)

(3)**テオフィリン**[16]

健康成人(18例)を対象にテオフィリン(1回250～500㎎を1日2回反復投与、CYP1A2基質)とラサギリン(1㎎を1日1回反復投与)を併用投与した時の薬物相互作用を評価した。テオフィリンの薬物動態はラサギリンによる影響を受けなかった。同様にラサギリンの薬物動態はテオフィリンによる影響を受けなかった。(外国人データ)

(4)**チラミン**[17]

健康成人にセレギリン5㎎を1日2回14日間投与した時(15例)と、ラサギリンとして1、2、4、6㎎※を1日1回14日間(2㎎のみ1日1回14日間又は30日間)投与した時(各15、27、17、12例)のチラミン(12.5～800㎎)感受性を比較した。ラサギリンとして1㎎を投与した時とセレギリン5㎎を1日2回投与した時とでチラミンに対する感受性は同様であった。また、ラサギリンとして2㎎を1日1回30日間投与した時のチラミンに対する感受性はラサギリンとして2㎎を1日1回14日間投与した時と比較して低く、ラサギリンのチラミン感受性に対する影響は投与2週間以内に定常状態に達することが示唆された。本剤群のチラミンに対する感受性は、用量に応じて増加する傾向がみられた。(外国人データ)

11. 喫煙の影響[18]

パーキンソン病患者(352例)に本剤1、2㎎※又はプラセボ錠を1日1回52週間(プラセボ投与群においては27週目は1㎎、28週目から2㎎)投与した母集団薬物動態解析の結果、喫煙者におけるラサギリンの定常状態におけるCL/Fは非喫煙者及び元喫煙者と比較して39.1%高いと推定された。(外国人データ)

※本剤の国内承認用量は1日1回1㎎である。

【臨床成績】

1. レボドパ含有製剤非併用

(1)**二重盲検比較試験**[19]

レボドパ含有製剤非併用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、治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量について、プラセボ群と比較して本剤1㎎群で統計学的に有意な改善がみられた(p<0.0001、治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+ Part III合計スコアを因子とした共分散分析モデル)。

治療期26週(LOCF)及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア

投与群[a]	観察期終了時[b]	治療期26週(LOCF)[b]
本剤1㎎群 n=117	34.4 (16.95) n=117	29.0 (16.81) n=115
プラセボ群 n=126	33.8 (14.43) n=126	35.6 (16.99) n=125

治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量(主要評価項目)

投与群[a]	治療期26週(LOCF)－観察期終了時[c,d]	プラセボ群との投与群間差[d]		
		点推定値	両側95%信頼区間［下限, 上限］	p値
本剤1㎎群 n=117	-4.52 (0.784)	-6.39	［-8.530, -4.250］	<0.0001
プラセボ群 n=126	1.87 (0.752)	－	－	－

LOCF：Last observation carried forward
MDS-UPDRS：Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(Part II：日常生活で経験する運動症状の側面, Part III：運動症状の調査)
a) 解析対象集団の例数
b) 平均値(標準偏差)
c) 調整済み平均値(標準誤差)
d) 治療期26週(LOCF)におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアを因子とした共分散分析モデルに基づく

(2)**継続長期投与試験**[20]

無作為化二重盲検比較試験完了後の継続長期投与試験において、本剤1㎎群(二重盲検比較試験で本剤1㎎群に割り付けられ、継続長期投与試験でも引き続き本剤1㎎が投与された群)のMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアの観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-2.9(5.78)(115例)、52週(LOCF)で-2.8(9.62)(115例)であり、長期投与時も効果が持続した。

2. レボドパ含有製剤併用

(1)**二重盲検比較試験**[21]

Wearing off現象を伴うレボドパ含有製剤併用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、治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量について、プラセボ群と比較して本剤1㎎群及び0.5㎎群でそれぞれ統計学的に有意な短縮がみられた(p=0.0006及びp=0.0140、治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデル(対比係数は、投与群(プラセボ群、本剤0.5、1㎎群)に対してそれぞれ(-1, 0, 1)及び(-1, 1, 0)とした)、第一種の過誤確率を抑制するため、閉検定手順により、高用量から順に各本剤群とプラセボ群の比較を行った)。

治療期及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間

投与群[e]	観察期終了時[f] (時間)	治療期[f] (時間)
本剤1㎎群 n=129	6.12 (2.430) n=129	4.82 (2.496) n=122
本剤0.5㎎群 n=133	6.33 (2.562) n=133	5.20 (2.627) n=126
プラセボ群 n=141	6.05 (2.278) n=141	5.55 (2.771) n=138

治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量(主要評価項目)

投与群[e]	治療期－ 観察期終了時[g, h] (時間)	プラセボ群との投与群間差[h]		
		点推定値	両側95%信頼区間 [下限, 上限]	p値
本剤1㎎群 n=129	-1.35 (0.177)	-0.84	[-1.320, -0.364]	0.0006
本剤0.5㎎群 n=133	-1.11 (0.174)	-0.60	[-1.070, -0.122]	0.0140
プラセボ群 n=141	-0.51 (0.167)	－	－	－

治療期における1日あたりの平均オフ時間:治療期6、14、及び26週の来院前7日間(計21日間)の平均値
観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間:観察期終了時の来院前7日間の平均値
e) 解析対象集団の例数
f) 平均値(標準偏差)
g) 調整済み平均値(標準誤差)
h) 治療期における1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量を応答、投与群及び観察期終了時における1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析モデルに基づく

(2)**非盲検長期投与試験**[22)]

レボドパ含有製剤併用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、1日あたりの平均オフ時間の観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-0.93(2.689)(105例)、52週(LOCF)で-0.89(2.537)(106例)、MDS-UPDRS Part Ⅲ合計スコアの観察期終了時からの変化量(平均値(標準偏差))は、初回評価時点である治療期6週で-5.5(7.89)(213例)、52週(LOCF)で-7.6(10.45)(215例)であり、長期投与時も効果が持続した。

【薬効薬理】

1. 作用機序

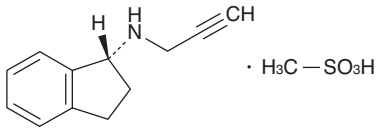
ラサギリンは非可逆的かつ選択的なMAO-B阻害作用を示し[23)]、線条体における細胞外ドパミン濃度を増加させる[24)]。ドパミン濃度の上昇により、ドパミン作動性運動機能障害を改善する[25, 26)]。

2. MAO-B阻害作用

ラサギリンのヒト及びラットにおける*in vitro*脳内MAO-B阻害のIC_{50}値は2.5～20㎚ol/Lである。MAO-A阻害における同値と比べると0.01～0.05であることから、MAO-Bに対する高い選択性を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名:ラサギリンメシル酸塩
(Rasagiline Mesilate)〔JAN〕
化学名:*N*-[(1*R*)-Indan-1-yl]propyn-3-amine monomethanesulfonate
分子式:$C_{12}H_{13}N \cdot CH_4O_3S$
分子量:267.34
融　点:157.0℃
性　状:白色～ほとんど白色の粉末

【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。

【包 装】

錠1㎎:100錠(10錠×10)
錠0.5㎎:100錠(10錠×10)

【主要文献】

1)ラサギリンの薬物動態試験成績①(社内資料)
2)ラサギリンの薬物動態試験成績②(社内資料)
3)ラサギリンの吸収に関する検討(社内資料)
4)ラサギリンの食事の影響に関する検討(社内資料)
5)ラサギリンの分布に関する検討①(社内資料)
6)ラサギリンの分布に関する検討②(社内資料)
7)ラサギリンの代謝に関する検討①(社内資料)
8)ラサギリンの代謝に関する検討②(社内資料)
9)ラサギリンの排泄に関する検討(社内資料)
10)ラサギリンの低体重の患者における薬物動態試験成績(社内資料)
11)ラサギリンの高齢者における薬物動態試験成績(社内資料)
12)ラサギリンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
13)ラサギリンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
14)ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討①(社内資料)
15)ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討②(社内資料)
16)ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討③(社内資料)
17)ラサギリンの薬物間相互作用に関する検討④(社内資料)
18)ラサギリンの喫煙の影響に関する検討(社内資料)
19)ラサギリンの臨床試験成績①(社内資料)
20)ラサギリンの臨床試験成績②(社内資料)
21)ラサギリンの臨床試験成績③(社内資料)
22)ラサギリンの臨床試験成績④(社内資料)
23)Youdim MB, et al.: Br. J. Pharmacol., **132**,: 500, 2001.
24)Lamensdorf I, et al.: J. Neurochem., **67**, 1532,: 1996.
25)Speiser Z, et al.: J. Neural Transm. Suppl., **52**,: 287, 1998.
26)Kupsch A, et al.: J. Neural Transm.(Vienna)., **108**,: 985, 2001.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00 ～ 17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
提携
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

＊＊2015年12月改訂（第９版）
＊2015年２月改訂

劇薬
覚せい剤原料
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

＊パーキンソン病治療剤（選択的ＭＡＯ－Ｂ阻害剤）

エフピー®OD錠2.5

FP-OD（セレギリン塩酸塩口腔内崩壊錠）

日本標準商品分類番号
871169

＊＊

承認番号	21900AMX00554000
薬価収載	２００７年　７月
販売開始	２００７年　７月
国際誕生	１９８０年　３月
効能追加	２０１５年１２月

貯　　法：室温保存、気密容器
「取扱い上の注意」の項参照
使用期限：外箱に表示

〔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）
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10mg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）

〔組成・性状〕

品　　名	エフピーOD 錠 2.5		
成分・含量	１錠中　セレギリン塩酸塩を2.5mg 含有		
添加物	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酸化チタン、タルク、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖水和物、黄色三二酸化鉄、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、その他７成分を含有		
外観・性状	白色～微黄色の素錠で淡黄色～黄色の斑点		
識別コード	FP-OD2.5（PTPシートに表示）		
外形等	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（g）
	7.5	4.2	0.16
	表　面	裏　面	側　面
			

＊＊〔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）

＊＊〔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2.5mgを朝食後服用から始め、２週ごとに１日量として2.5mg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7.5mg）。１日量がセレギリン塩酸塩として5.0mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5mgの場合は朝食後5.0mg及び昼食後2.5mgを服用する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが１日10mg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2.5mgを朝食後服用から始め、２週ごとに１日量として2.5mgずつ増量し、１日10mgとする。１日量がセレギリン塩酸塩として5.0mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5mgの場合は朝食後5.0mg及び昼食後2.5mgを服用する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが１日10mg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）

〔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[1]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[1]がある。その後の追跡調査[2]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[3]では約1.1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。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[4]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[24]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）

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	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。	機序は不明である。
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®		
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ので、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。	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®		
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		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 ブロバフェノン塩酸塩 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能性がある。]

＊＊4. 副作用

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488例中177例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心・嘔吐(7.8%)、ジスキネジア(6.6%)、幻覚(6.6%)、食欲不振(6.1%)、めまい・ふらつき(5.7%)であった。また臨床検査値の主な異常変動としては、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385例においてCK(CPK)の上昇(4.8%)、LDHの上昇(4.7%)、Al-Pの上昇(2.9%)であった(エフピー錠2.5承認時)[5~11]。

また、使用成績調査において、レボドパ含有製剤併用及び非併用患者4,692例中957例(20.4%)に副作用が認められた。主な副作用は幻覚(4.8%)、悪心(3.1%)、ジスキネジア(2.3%)、めまい(1.6%)、食欲不振(1.0%)であった(エフピー錠2.5再審査終了時)。

さらに、レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験において、327例中132例(40.4%)に副作用が認められた。主な副作用は便秘(5.2%)、不眠(3.7%)、高血圧(3.1%)、CK(CPK)上昇(2.4%)、眠気(2.1%)であった(エフピーOD錠2.5効能追加承認時)。

(1)重大な副作用

1)幻覚(4.8%)、妄想(1.0%)、錯乱(0.2%)、せん妄(0.4%)

幻覚、妄想、錯乱、せん妄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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2)狭心症(頻度不明) 狭心症の発現又は増悪が報告されているので、狭心症患者では心電図をモニターするなど、特に注意すること。

3)悪性症候群(0.1%未満) 本剤の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(CPK)上昇等があらわれることがある。このような場合には、再投与後、漸減するとともに、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。

4)低血糖(頻度不明) 低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状(意識障害、昏睡等)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。

5)胃潰瘍(0.1%) 胃潰瘍があらわれることがあるので、このような場合には、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

太字の副作用についてはそれぞれの注)によること。

	0.1～5% 未満	0.1% 未満
精神神経系 注2)	**不随意運動、興奮、精神症状、ジストニア(筋緊張異常)、構音障害、歩行異常、**不安、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、不眠、眠気、体のこわばり、しびれ、多夢、うつ症状、意識レベルの低下	緊張低下、徘徊癖、アカシジア、記憶障害、躁病、ねごと、運動低下、悪夢
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、胃痛・腹痛、便秘、下痢、消化不良	麻痺性イレウス、胃腸障害、イレウス
循環器	起立性低血圧、動悸、低血圧、高血圧、不整脈	心電図異常、血圧変動、うっ血性心不全
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、頚部痛、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。

発現頻度はエフピー錠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臨床試験、レボドパ含有製剤併用及び非併用患者を対象とした使用成績調査及びエフピーOD錠2.5のレボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験の結果を合わせて算出した。

**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[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)本剤は舌の上にの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。

〔薬物動態〕

1.血中濃度

(1)健常成人に2.5～15mgを1回経口投与した場合、未変化体のTmaxは0.08～2.42時間で、$t_{1/2}$は0.22～1.47時間となり、未変化体の吸収ならびに血中からの消失は非常に速かった(エフピー錠2.5)[15]。

(2)健常成人に1日1回5mg又は10mgを1週間連続経口投与した場合においても体内への蓄積性は認められなかった(エフピー錠2.5)[15]。

(3)健常成人にエフピー錠2.5及びエフピーOD錠2.5を経口投与したクロスオーバー試験で、代謝物であるN-デスメチルセレギリンの血漿中濃度測定の試験結果は下記のとおりであった[25]。

投与製剤	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
エフピー錠2.5 (水で服用)	63.412 ±20.979	22.262 ±4.806	1.00 ±0.23
エフピーOD錠2.5 (水なしで服用)	62.358 ±25.979	21.323 ±7.579	1.03 ±0.47

平均値±標準偏差, n=20

2. 血小板ＭＡＯ活性の阻害(エフピー錠2.5)[15]
健常成人に2.5～15mgを１回経口投与した場合、7.5mg以上の用量でほぼ完全に血小板ＭＡＯ活性は抑制された。一方、連続経口投与の場合では、５mg１日１回投与で投与期間中完全に阻害した。また、その阻害は極めて速やかであったが、血小板ＭＡＯ活性の阻害は未変化体の血中濃度に関係なく長期間にわたり、その回復には約10日間を要し血小板の産生に一致していた。

3. 代謝・排泄(エフピー錠2.5)[15]
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。健常成人に10mg/日を経口投与したとき、尿中へ排泄され、未変化体及び主代謝物の48時間尿中累積排泄率を測定すると34.5％であった。
（注）本剤の承認された１日最大用量は10mgである。

＊＊〔臨床成績〕

1. 二重盲検比較試験を含むレボドパ含有製剤併用のパーキンソン病の改善率は、中等度改善以上32.1％(90／280)、軽度改善以上69.3％(194／280)であった。
また二重盲検比較試験によってレボドパ含有製剤併用のパーキンソン病に対する本剤の有用性が認められている(エフピー錠2.5)[5~8]。

2. レボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者を対象とした長期投与試験における改善率は６ヵ月時では中等度改善以上49.3％(37／75)、軽度改善以上85.3％(64／75)、12ヵ月時では中等度改善以上51.7％(31／60)、軽度改善以上85.0％(51／60)であった。
また、レボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者32例を対象に、本剤とレボドパ含有製剤との併用で、１年間投与した試験によると、６ヵ月時では72.3mg／日(14.7％)、12ヵ月時では61.6mg／日(12.5％)のレボドパ投与量の減量が可能であった(エフピー錠2.5)[12~14]。

3. レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者を対象とした第Ⅲ相試験における日本語版UPDRS partⅠ,Ⅱ,Ⅲ合計スコアのベースラインからの変化量を本剤単独群(139例)とプラセボ群(140例)で比較した結果、有意な差が認められた(エフピーOD錠2.5効能追加承認時)。

投与群	例数	日本語版UPDRS partⅠ,Ⅱ,Ⅲの合計スコア[a]		変化量[b,c]		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 群間差[95%信頼区間]	p値
本剤単独群	139	26.5±11.2	20.2±13.0	-6.3±0.6	-3.1±0.9 [-4.9～-1.4]	0.0005
プラセボ群	140	26.6±11.5	23.4±13.6	-3.1±0.6		

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値(LSMEAN)±標準誤差
c) ベースラインの日本語版UPDRS partⅠ,Ⅱ,Ⅲの合計スコアを共変量とした共分散分析

4. レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病患者131例を対象とした56週間投与の長期試験において、日本語版UPDRS partⅠ,Ⅱ,Ⅲ合計スコアのベースラインからの変化量(LSMEAN)は、投与４週後で-2.6、投与20週後で-5.6、投与56週後で-2.8であり、長期投与時も効果が維持された(エフピーOD錠2.5効能追加承認時)。

〔薬効薬理〕

1. ＭＡＯ－Ｂ(モノアミン酸化酵素Ｂ型)選択的阻害効果[16,17]
本剤のラット脳におけるin vitro(IC_{50})及びex vivo(ED_{50})でのＭＡＯ－Ａ／ＭＡＯ－Ｂ阻害比はそれぞれ1,000と200でＭＡＯ－Ｂ阻害の高度な選択性が認められている。

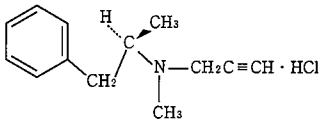
2. 黒質-線条体ドパミン神経に及ぼす作用[18~20]
黒質-線条体ドパミン神経の選択的破壊物質であるMPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine)でのマウス及びサルにおける神経変性を本剤の前投与で抑制した。

3. 線条体ドパミン濃度の増加作用[21,22]
(1)ラットを用いた脳内微小透析法による実験で、本剤は線条体ドパミン濃度を増加させることが認められている。
(2)レボドパと本剤の反復投与で、サルの線条体ドパミン濃度はレボドパ単独投与に比べ有意な増加を認めている。

4. ドパミン再取り込み阻害効果[23]
反復投与により、ラット線条体への^{3}H-ドパミンの取り込みを阻害したことから、内因性のドパミンの効果を高めることが示唆されている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

構造式：



一般名：セレギリン塩酸塩(Selegiline hydrochloride)
化学名：(－)－(R)－N, α-dimethyl-N-2-propynyl-phenethylamine monohydrochloride
分子式：$C_{13}H_{17}N \cdot HCl$
分子量：223.74
融　点：140～144℃
性　状：白色の結晶性の粉末である。
水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。
2. 覚せい剤取締法により、本剤の交付を受けた患者(またはその看護に当たる者)は、第三者に本剤を譲り渡すことを禁じられている。

〔包装〕

(PTP) 10錠×３
10錠×10

〔主要文献〕

1) Lees, A. J. et al.: Br. Med. J. 311, 1602-1607, 1995
2) Ben-Shlomo, Y. et al.: Br. Med. J. 316, 1191-1196, 1998
3) Thorogood, M. et al.: Br. Med. J. 317, 252-254, 1998
4) Olanow, C. W. et al.: Neurology, 51, 825-830, 1998
5) 近藤 智善 他：臨床医薬, 11, 2617-2665, 1995
6) 田久保 秀樹 他：神経治療学, 13, 195-201, 1996
7) 近藤 智善 他：医学のあゆみ, 177, 157-231, 1996
8) 由村 健夫 他：臨床医薬, 8, 995-1031, 1992
9) 高橋 光雄 他：臨床医薬, 7, 1499-1520, 1991
10) 高橋 光雄 他：臨床医薬, 7, 2093-2103, 1991
11) 高橋 光雄 他：臨床医薬, 8, 1411-1453, 1992
12) 近藤 智善 他：臨床医薬, 12, 115-177, 1996
13) 水野 美邦 他：脳神経, 48, 467-472, 1996
14) 由村 健夫 他：臨床医薬, 9, 1933-1957, 1993
15) 尾野 敏雄 他：臨床医薬, 7, 1475-1498, 1991
16) Yang, H. Y. T. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 365-371, 1973
17) Yang, H. Y. T. & Neff, N. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 189, 733-740, 1974
18) Heikkila, R. E.: Nature, 311, 467-469, 1984
19) Cohen, G. et al.: Eur. J. Pharmacol. 106, 209-210, 1984
20) Harsing, L. G. et al.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 31, 297-307, 1979
21) Shimazu, S. et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 25, 955-963, 1997
22) Kaseda, S. et al.: Brain Res. 815, 44-50, 1999
23) Knoll, J.: Ed by N. S. Shah & A. G. Donald: "Movement Disorders chapter 2" Plenum Publishing Corp. pp53-81, 1986
24) Donnan, P. T. et al.: Neurology, 55, 1785-1789, 2000
25) エフピー株式会社：エフピーOD錠2.5のヒトにおける血中濃度に関する資料－エフピー錠2.5との比較試験－(社内資料)

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

エフピー株式会社　医薬学術部
〒580-0011 大阪府松原市西大塚１丁目３番40号
TEL：0120-545-427　FAX：0120-728-093

藤本製薬グループ
製造販売元
エフピー株式会社
〒580-0011 大阪府松原市西大塚１丁目３番40号
(Rk-140)

Ⓡ登録商標