

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

パーキンソン病治療剤(選択的 MAO-B 阻害剤)

アジレクト[®]錠 1mg アジレクト[®]錠 0.5mg Azilect[®] Tablets 1mg & 0.5mg

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中ラサギリンとして1mg(ラサギリンメシル酸塩1.56mg)又は0.5mg(ラサギリンメシル酸塩0.78mg)含有
一般名	和名:ラサギリンメシル酸塩(JAN) 洋名:Rasagiline Mesilate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2018年3月23日 薬価基準収載年月日:2018年5月22日 販売開始年月日:2018年6月11日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:武田薬品工業株式会社 提携:Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 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) 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1)承認条件	2
(2)流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	3
(2)洋名	3
(3)名称の由来	3
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	3
(2)洋名(命名法)	3
(3)ステム(stem)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1)外観・性状	4
(2)溶解性	4
(3)吸湿性	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5)酸塩基解離定数	4
(6)分配係数	4
(7)その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1)剤形の区別	5
(2)製剤の外観及び性状	5
(3)識別コード	5
(4)製剤の物性	5
(5)その他	5
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5
(2)電解質等の濃度	5
(3)熱量	5

3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
(2)包装	7
(3)予備容量	7
(4)容器の材質	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	
(1)用法及び用量の解説	8
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	
(1)臨床データパッケージ	10
(2)臨床薬理試験	12
(3)用量反応探索試験	13
(4)検証的試験	18
(5)患者・病態別試験	29
(6)治療的使用	29
(7)その他	29
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	30
(2)薬効を裏付ける試験成績	31
(3)作用発現時間・持続時間	31
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	
(1)治療上有効な血中濃度	32
(2)臨床試験で確認された血中濃度	32
(3)中毒域	33
(4)食事・併用薬の影響	34
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	36
(2)吸収速度定数	36
(3)消失速度定数	36
(4)クリアランス	36

(5)分布容積	36
(6)その他	36
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1)解析方法	36
(2)パラメータ変動要因	36
4. 吸収	37
5. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	37
(2)血液-胎盤関門通過性	37
(3)乳汁への移行性	37
(4)髄液への移行性	37
(5)その他の組織への移行性	38
(6)血漿蛋白結合率	39
6. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	39
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	39
(3)初回通過効果の有無及びその割合	40
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40
7. 排泄	40
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	40
11. その他	41

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	42
2. 禁忌内容とその理由	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
(1)合併症・既往歴等のある患者	43
(2)腎機能障害患者	44
(3)肝機能障害患者	44
(4)生殖能を有する者	44
(5)妊婦	44
(6)授乳婦	44
(7)小児等	44
(8)高齢者	45
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	45
(2)併用注意とその理由	49
8. 副作用	
(1)重大な副作用と初期症状	51
(2)その他の副作用	52
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
10. 過量投与	59
11. 適用上の注意	59

12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	59
(2) 非臨床試験に基づく情報	59
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	60
(2) 安全性薬理試験	60
(3) その他の薬理試験	60
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	60
(2) 反復投与毒性試験	61
(3) 遺伝毒性試験	62
(4) がん原性試験	62
(5) 生殖発生毒性試験	62
(6) 局所刺激性試験	62
(7) その他の特殊毒性	63
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	64
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	64
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	65
XI. 文献	
1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	66
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	71
(1) 粉碎	71
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	72
2. その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラサギリンメシル酸塩(以下、本剤)は、イスラエル工科大学(Technion-Israel Institute of Technology)が創製し、Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (以下、Teva社)が開発した選択的モノアミン酸化酵素B (MAO-B)阻害剤である。

本剤は、抗パーキンソン病薬として、2005年に欧州及びイスラエルで、2006年に米国で承認され、2017年10月時点では世界50カ国以上で承認されている。

本剤は、非可逆的かつ選択性の高いMAO-B阻害活性を有しており、海外で実施した臨床試験において、早期から進行期にわたる幅広いパーキンソン病患者のいずれにおいても有用性が認められている抗パーキンソン病薬である。

以上のことから、本剤はパーキンソン病の幅広い患者層に対する新たな治療選択肢となると考え、2014年にTeva社と当社において本剤の国内での製品化に関するライセンス契約が締結され、当社が2018年3月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1)早期及び進行期パーキンソン病のいずれにおいても優れた有効性を示した。

・早期パーキンソン病:運動症状の指標であるMDS-UPDRS Part II + Part IIIの合計スコアを改善した。

(「V.5.(4)1)有効性検証試験 TVP-1012/CCT-001 試験」の項参照)

・進行期パーキンソン病:オフ時間を短縮し、QOLの指標であるPDQ-39 Summary Indexを改善した。

(「V.5.(4)1)有効性検証試験 TVP-1012/CCT-002 試験」の項参照)

(2)非可逆的な選択的MAO-B阻害剤である(*in vitro*、ラット)。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

(3)1日1回投与である。

(「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

(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0.5mg又は1mgを投与された696例中346例(49.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はジスキネジア(8.0%)、転倒(3.7%)及び鼻咽頭炎(3.2%)であった。

また、レボドパ含有製剤併用の海外臨床試験において、1日1回ラサギリンとして0.5mg又は1mg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)

なお、重大な副作用として起立性低血圧、傾眠、突発的睡眠、幻覚、衝動制御障害、セロトニン症候群、悪性症候群があらわれることがある。

(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・患者向け資材：パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんご家族へ （「Ⅻ.備考」の項参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2021年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

■医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・起立性低血圧 ・傾眠及び突発的睡眠 ・幻覚等の精神症状 ・衝動制御障害 ・セロトニン症候群 ・悪性症候群 ・ジスキネジア 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫 ・高血圧クリーゼ 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査「長期使用」
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化計画 ・患者向け資材(パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんご家族へ)の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アジレクト[®]錠1mg

アジレクト[®]錠0.5mg

(2) 洋名

Azilect[®] Tablets 1mg

Azilect[®] Tablets 0.5mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラサギリンメシル酸塩〔JAN〕

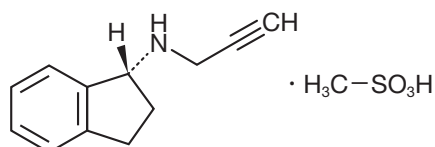
(2) 洋名 (命名法)

Rasagiline Mesilate〔JAN〕、rasagiline〔r-INN〕

(3) ステム (stem)

モノアミン酸化酵素B阻害薬：-giline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₃N · CH₄O₃S

分子量：267.34

5. 化学名(命名法)又は本質

N- [(1*R*)-Indan-1-yl] propyn-3-amine monomethanesulfonate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TVP-1012

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～ほとんど白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水、エタノール(99.5)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすい。2-プロパノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ヘキサン、酢酸エチルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：157.0℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.4

(6) 分配係数

■1-オクタノールと各種pH水系溶液と分配係数

pH	分配係数LogP [※]
1.2	-1.10
5.0	0.09
7.0	1.56
7.4	1.84

※水層中のラサギリンメシル酸塩濃度に対する1-オクタノール層中のラサギリンメシル酸塩濃度の対数

(7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +20.9^\circ$ （エタノール99.5）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	低密度ポリエチレン製バッグ/ アルミニウム・ラミネート製バッグ	60ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アジレクト錠1mg	アジレクト錠0.5mg
色調		白色～ほとんど白色	
識別コード		GIL 1	GIL 0.5
形状	上面		
	下面		
	側面		
直径(mm)		8	6.5
厚さ(mm)		約3.2	約2.4
質量(mg)		約210	約105

(3) 識別コード

「IV.1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アジレクト錠1mg	アジレクト錠0.5mg
有効成分	1錠中 ラサギリンメシル酸塩1.56mg (ラサギリンとして1mg)	1錠中 ラサギリンメシル酸塩0.78mg (ラサギリンとして0.5mg)
添加剤	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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

アジレクト錠1mg及び0.5mgの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ブリスター包装	36ヵ月	変化なし
光安定性試験	成り行き	成り行き	白色蛍光ランプ	包装なし：シャーレ	120万lx・hr	変化なし
			近紫外蛍光ランプ		200W・h/m ²	

■無包装状態の安定性(製剤単独)最終データ

アジレクト錠1mg及び0.5mgを40℃/75%RH、遮光(製剤単独)の条件下で保存した場合、いずれも3ヵ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：40℃/75%RH、遮光

アジレクト錠1mg(Lot No. : R81685)

測定項目	Initial	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
外観(色調・形状)	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
類縁物質(総量)(%)	0.0	0.1	0.2	0.5
溶出性(15分)(%)	101	94	97	84
含量(%)	100.4	98.7	98.0	96.6
光学異性体 ¹⁾	適合	適合	適合	適合
水分(%)	2.0	2.7	2.6	2.7
硬度(N)	47	42	40	40

1) : 0.1%限度試験

アジレクト錠0.5mg(Lot No. : R15030)

測定項目	Initial	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
外観(色調・形状)	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
類縁物質(総量)(%)	0.1	0.1	0.2	0.4
溶出性(15分)(%)	97	101	98	96
含量(%)	100.1	100.1	99.8	96.0
光学異性体 ¹⁾	適合	適合	適合	適合
水分(%)	2.2	2.8	2.5	2.5
硬度(N)	29	26	25	27

1) : 0.1%限度試験

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈アジレクト錠1mg〉

PTP 100錠(10錠×10)

〈アジレクト錠0.5mg〉

PTP 100錠(10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
パーキンソン病

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

・用法

投与回数について、本剤は1日1回経口投与により、血小板MAO-B活性の低下がみられ、有効性が確認されるとともに、安全性に大きな問題はみられなかった。

投与タイミングについて、絶食下投与と比較して食後投与で C_{max} 及びAUCがそれぞれ約60%及び約20%低下がみられた。本剤は非可逆的にMAO-Bを阻害することから、薬効に影響を与えるのはAUCであると考えられ、AUCは絶食下投与と比較して食後投与で約20%低下がみられたが、少なくとも本剤1mgの食後投与時のAUCは、本剤0.5mgの絶食下投与時のAUCよりも高いと考えられ、本剤1mgを食後投与した場合には本剤0.5mgの有効性を上回ると考えた。CCT-001試験、OCT-001試験及びOCT-002試験の有効性について、いずれの治験薬の投与タイミングにおいても大きな違いはみられなかった。CCT-002試験の治療期における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の平均値について、各層におけるプラセボ群との比較では本剤各群で低下がみられた。また、安全性について、OCT-001試験のラサギリン→ラサギリン群において「朝食前」の層と比較して「朝食後」の層で有害事象の発現頻度が高かったものの、その他の試験においては、治験薬の投与タイミングにより大きな違いはみられなかった。

以上、CCT-001試験、OCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-002試験において、いずれの治験薬の投与タイミング(朝食前投与又は朝食後投与)においても有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから、いずれの投与方法においても投与可能と考えた。

・用量

有効性について、wearing off現象を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者を対象としたCCT-002試験では、MDS-UPDRS Part II合計スコアでは本剤0.5mg群と比較して本剤1mg群で大きな違いはみられなかったものの、1日あたりの平均オフ時間、MDS-UPDRS Part III合計スコア、並びにPDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア(運動能及び身体的不具合)では本剤0.5mg群と比較して本剤1mg群でより大きな低下がみられた。CCT-002試験の主要評価項目である1日あたりの平均オフ時間について、臨床的に意義のある低下は1時間との報告がある。本剤1mg群の治療期における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の調整済み平均値の群間差(本剤1mg群-プラセボ群)は-0.84時間であり、臨床的に意義のある低下と大きな違いはみられなかった。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

また、早期パーキンソン病患者を対象としたCCT-001試験では、レボドパ投与中のパーキンソン病患者の有効性と評価項目は異なるものの、1日あたりの平均オフ時間と運動症状の改善は、いずれもドパミン濃度を上昇させることによる改善作用であり、これらに対して有効性を示す用量については大きく異ならないと考えられた。

安全性について、CCT-002試験では、本剤0.5mg群と1mg群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、CCT-001試験では、プラセボ群と比較して本剤1mg群で有害事象及び治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度が高かったものの、程度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度はいずれも同程度であった。P94159試験及び120-TYR試験では、本剤1mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性の上昇及びMAO-Bに対する選択性の減弱がみられた。

有効性の観点からは本剤0.5mg群と比較して本剤1mg群でより大きな効果がみられた。安全性の観点からはCCT-002試験における本剤0.5mg群と1mg群の有害事象の発現頻度は同程度であった。また、本剤1mg群ではチラミンに対する感受性の上昇はみられなかったが、本剤の用量の増加に応じてチラミンに対する感受性が上昇しMAO-Bに対する選択性が減弱することを踏まえ、本剤の至適用量は早期パーキンソン病患者及びレボドパ投与中のパーキンソン病患者のいずれにおいても1mgが妥当であると考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

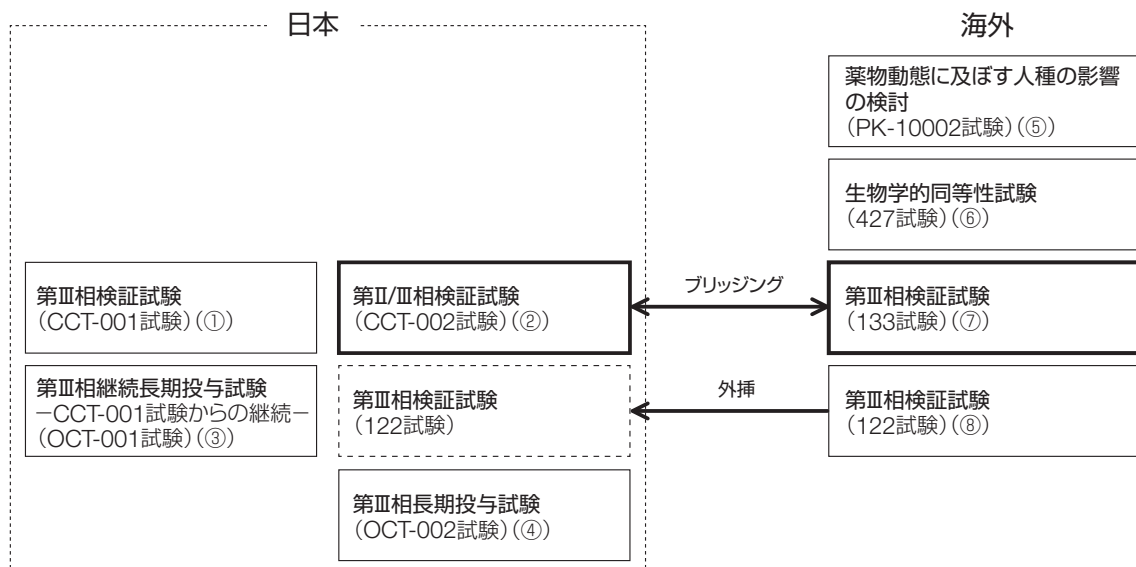
4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

注意：本剤の用法及び用量「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。」

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ



評価資料

地域	相 試験番号	対象(例数)	試験デザイン	目的	用法	
国内	第Ⅲ相 TVP-1012/CCT-001	早期パーキンソン病患者(244)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	検証試験	ラサギリン1mg プラセボ 1日1回朝食前又は 朝食後投与	①
	第Ⅱ/Ⅲ相 TVP-1012/CCT-002 (ブリッジング試験)	Wearing off現象を伴う レボドパ投与中の パーキンソン病患者 (404)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	検証試験	ラサギリン0.5、1mg プラセボ 1日1回朝食前又は 朝食後投与	②
	第Ⅲ相 TVP-1012/OCT-001	TVP-1012/CCT-001 試験を完了した被験者 (198)	非盲検	継続長期投与 試験	ラサギリン1mg 1日1回朝食前又は 朝食後投与	③
	第Ⅲ相 TVP-1012/OCT-002	レボドパ投与中のパー キンソン病患者(222)	非盲検	長期投与試験	ラサギリン1mg 1日1回朝食前又は 朝食後投与	④
海外	第Ⅰ相 TVP-1012-PK-10002	健康成人(64)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	薬物動態に及ぼす 人種の影響の検討 (日本人含む)	ラサギリン0.5、1、2mg プラセボ 1日1回絶食下投与	⑤
	第Ⅰ相 TVP-1012/427	健康成人(24)	無作為化 非盲検 2×2クロス オーバー	生物学的同等性 試験	ラサギリン2mg 1日1回絶食下投与	⑥
	第Ⅲ相 TVP-1012/133 (ブリッジング対象 試験)	運動症状の日内変動を 伴うレボドパ投与中の パーキンソン病患者 (472)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	検証試験	ラサギリン0.5、1mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与	⑦
	第Ⅲ相 TVP-1012/122	運動症状の日内変動を 伴うレボドパ投与中の パーキンソン病患者 (687)	無作為化 二重盲検 ダブルブリンダー プラセボ対照 エンタカボン参考 対照 並行群間	検証試験	ラサギリン1mg エンタカボン200mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与	⑧
	第Ⅰ相 TQT-TVP-1012-121	健康成人(250)	無作為化 二重盲検 ダブルブリンダー 並行群間	QT/QTc評価試験	ラサギリン1、2、6mg プラセボ モキシフロキサシン 400mg 1日1回	—

注意：本剤の用法及び用量「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。」

参考資料(海外)

相 試験番号	対象(例数)	試験デザイン	目的	用法
第I相 TVP-1012/421	健康成人(19)	無作為化 非盲検 2×2クロスオーバー	食事の影響試験	ラサギリン2mg 1日1回朝食後又は 絶食下投与
第I相 TVP-1012/422	健康成人(8)	非盲検 単回投与	吸収、分布、代謝、 排泄の検討	¹⁴ C-ラサギリン2mg 1日1回絶食下投与
第I相 TVP-1012/423	健康成人(14)	無作為化 非盲検 2×2クロスオーバー	バイオアベイラビリティ 試験	ラサギリン2mg 1日1回絶食下投与 経口又は静脈内投与
第I相 TVP-1012/424	軽度又は中等度肝機能 障害患者、健康成人 (25)	非盲検 反復投与 並行群間	肝機能障害患者を対象 とした臨床薬理試験	ラサギリン1mg 1日1回絶食下投与
第I相 TVP-1012/425	軽度又は中等度腎機能 障害患者、健康成人 (24)	非盲検 反復投与 並行群間	腎機能障害患者を対象 とした臨床薬理試験	ラサギリン1mg 1日1回絶食下投与
第I相 TVP-1012/433	中等度腎機能障害患者、 健康成人(24)	非盲検 反復投与 並行群間	中等度腎機能障害患者を 対象とした臨床薬理試験	ラサギリン1mg 1日1回絶食下投与
第I相 TVP-1012/426	健康成人(13)	非盲検 反復投与	シプロフロキサシンとの 薬物相互作用試験	Day 1～13:ラサギリン2mg 1日1回 Day 9～13:シプロフロキサシン 500mg 1日2回 絶食下投与
第I相 TVP-1012/430	健康成人(25)	二重盲検 反復投与	テオフィリンとの薬物相互 作用試験	Day 1～18:テオフィリン 250～1,000mg 1日2回(Day 18は1回) Day 9～25:ラサギリン1mg プラセボ 1日1回絶食下投与
第I相 TVP-1012/P94159	健康成人(27)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与 並行群間	チラミンを併用投与したときの 収縮期血圧への影響を検討 する臨床薬理試験	第1期:プラセボ チラミン50～800mg 第2期:ラサギリン1、2mg セレギリン10mg プラセボ チラミン50～800mg 絶食下投与
第I相 TVP-1012-120-TYR	健康成人(179)	無作為化(各群内) 二重盲検 プラセボ対照 陽性対照 反復投与	チラミンの影響及びラサギリン のMAO-B選択的阻害性 を評価する臨床薬理試験	第1期:チラミン25～800mg漸 増投与 絶食下投与 第2期:フェネルジン15mg 1日1～3回 セレギリン5mg 1日2回 ラサギリン1、2、4、6mg 1日1回 絶食下投与 第3期:第2期に投与した治験 薬 チラミン5～800mg漸増 投与 絶食下投与
第II相 TVP-1012/PD-201	パーキンソン病患者 (26)	非盲検	レボドパ/カルビドパとの 薬物相互作用試験	第1期:ラサギリン1mg 1日1回 第2期:ラサギリン1mg 1日1回 レボドパ100～200mg、 カルビドパ25mg 1日2回又は3回
第II相 TVP-1012/112	レボドパ/カルビドパ又 はレボドパ/ベンセラジ ド投与中のパーキンソ ン病患者(70)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	用量設定試験	ラサギリン0.5、1、2mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与

注意：本剤の用法及び用量「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。」

相試験番号	対象(例数)	試験デザイン	目的	用法
第Ⅱ相 TVP-1012/132	レボドパ／カルビドパ投与中のパーキンソン病患者(20)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	レボドパ投与中のパーキンソン病患者におけるチラミンとの薬力学的薬物相互作用試験	ラサギリン1、2mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与 チラミン25～75mg 絶食下投与
第Ⅱ相 TVP-1012/231	レボドパの投与を受けていないパーキンソン病患者(56)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	第Ⅱ相試験	ラサギリン1、2、4mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/232	早期パーキンソン病患者 (プラセボ対照期：404、 実薬投与期：380)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	検証試験	(プラセボ対照期) ラサギリン1、2mg プラセボ 1日1回朝食30分前投与 (実薬投与期) ラサギリン1、2mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/233	TVP-1012/232試験を完了した被験者(306)	非盲検	継続長期投与試験	ラサギリン2mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/135	TVP-1012/133試験を完了した被験者(363)	無作為化 二重盲検	継続長期投与試験	ラサギリン0.5、1mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/135A	TVP-1012/135試験を完了した被験者(254)	非盲検	継続長期投与試験	ラサギリン1mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/123	TVP-1012/122試験を完了した被験者(511)	無作為化 二重盲検 ダブルダミー	継続投与試験	ラサギリン1mg エンタカポン200mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅲ相 TVP-1012/124	TVP-1012/123試験を完了した被験者(23)	非盲検	継続長期投与試験	ラサギリン1mg 1日1回朝食30分前投与
第Ⅳ相 TVP-1012/PM103	ドパミンアゴニスト投与中のパーキンソン病患者(328)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ドパミンアゴニストとの併用試験	ラサギリン1mg プラセボ 1日1回

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

海外成績(第Ⅰ相：TVP-1012-PK-10002試験)

日本人健康成人にラサギリン0.5mg、1mg(各群8例)を1日1回10日間空腹時に経口投与したとき、ラサギリンの副作用は0.5mg群で傾眠1例、1mg群で頭痛、傾眠各1例であった。ラサギリンを投与したときの忍容性は良好であった。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) 薬力学的試験

①血小板MAO-B活性阻害(海外第Ⅰ相：TVP-1012-PK10002試験)

日本人ならびに白人の健康成人にラサギリン0.5mg、1mg及びプラセボ(各群8例)に1日1回10日間空腹時に経口投与したとき(10日目投与24時間後)、日本人(0.5mg群4例、1mg群2例)、白人(0.5mg群、1mg群とも5例)のいずれにおいてもプラセボ群(日本人4例、白人7例)と比較して血小板MAO-B活性(平均値)は低かった。ラサギリン1mg群のすべての検体(10日目投与24時間後)でMAO-B活性は測定限界未満であった。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

②血小板 MAO-B 活性阻害率(海外第Ⅲ相：TVP-1012/133 試験) [外国人データ]

パーキンソン病患者に対してラサギリンを1日1回26週間朝食前30分に経口投与したとき、ラサギリン0.5mg群(25例)、1mg群(22例)それぞれの治療期10週、26週における血小板MAO-B活性の阻害率(平均値)はいずれも90%以上で、ラサギリン1mg群の治療期10週ではすべての検体でMAO-B活性は測定限界未満であった。

(承認時資料：2018年3月)

③QT/QTc 評価試験(海外第Ⅰ相：TQT-TVP1012-121 試験) [外国人データ]

健康成人にラサギリン1mg (51例)、2mg (47例)及び6mg (49例)を1日1回10日間空腹時に経口投与したときのQT延長作用について、プラセボ(50例)対照とし、陽性対照としてモキシフロキサシン400mg (50例)の単回投与群を設定して検討した。QTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のラサギリン群とプラセボ群との群間差の両側90%信頼区間の上限は、いずれのラサギリン群においてすべての評価時点で10ms未満であった。また、ラサギリンの血漿中濃度とQTcI間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のラサギリン群とプラセボ群の群間差の薬物動態/薬力学的作用モデルでの解析の結果、傾きは負方向であった。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(3) 用量反応探索試験

1) 用量設定試験 (海外第Ⅱ相：TVP-1012/112 試験) [外国人データ]

レボドパ/カルビドパ又はレボドパ/ベンセラジド投与中のパーキンソン病患者(70例)にラサギリンメシル酸塩(0.5mg、1mg、2mg)を1日1回12週間併用投与したとき(プラセボ対照、並行群間、二重盲検比較試験)、有効性(UPDRS)、安全性(有害事象)は以下のとおりであった。

①患者背景と投与終了時のUPDRS合計スコアオン時の変化量

	プラセボ群	ラサギリン		
		0.5mg群	1mg群	2mg群
患者背景				
n[男性：女性]	13[7：6]	21[6：15]	18[12：6]	18[14：4]
年齢・歳	57.0(4.9)	57.4(4.9)	56.7(6.4)	56.6(7.5)
パーキンソン病の罹病期間・年	6.5(5.7)	5.6(4.2)	5.9(4.0)	5.7(3.8)
運動症状の日内変動の発現期間・年	3.4(2.2) ^{a)}	2.6(2.9) ^{b)}	2.0(1.3) ^{c)}	1.8(1.2) ^{d)}
UPDRS合計スコアの変化量(オン時)				
ベースライン	34.7(19.3)	39.3(21.1)	30.3(16.0)	34.8(20.7)
投与終了時ベースラインからの変化量	- 5.4(9.0)	- 7.7(10.8)	- 4.0(8.1)	- 7.1(11.3)

平均値(標準偏差)、LOCF (Last observation carried forward)

a)n=6、b)n=8、c)n=7、d)n=10

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

②有害事象

有害事象の発現頻度は、ラサギリン0.5mg群、1mg群、2mg群及びプラセボ群でそれぞれ42.9% (9/21例)、38.9% (7/18例)、38.9% (7/18例)及び53.8% (7/13例)であった。ラサギリンの投与量の増加に応じた明らかな有害事象の発現頻度の増加はみられなかった。また、治験薬投与中止に至った有害事象は、1mg群で転倒(因果関係：多分関連あり)、失神(因果関係：不明)の各1例であった。なお、死亡例はみられなかった。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) ブリッジング対象試験 (海外第Ⅲ相:TVP-1012/133 試験) [外国人データ (実施国:米国及びカナダ)]

目的・対象	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者にラサギリン0.5mg又は1mgを投与したときの有効性、忍容性及び安全性をプラセボを対照に検討する。
評価例数	472例(プラセボ群 159例、ラサギリン0.5mg群 164例、ラサギリン1mg群 149例)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動症状の日内変動があり、患者日誌にてベースラインの1日あたりの平均オフ時間が2.5時間以上 ・ 改訂Hoehn & Yahr重症度分類(オフ時)が5度未満の者 ・ ベースライン前14日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパ・カルビドパ療法(速放性又は徐放性)又はレボドパ・ベンセラジド療法を受けている者。 ・ エンタカポンの投与を受けている場合、ベースライン前14日間以上、一定の用量で投与を受けている者 ・ ドパミンアゴニスト及びその他の抗パーキンソン病薬を併用している場合、ベースライン前30日間以上、一定の用量で投与を受けている者
主な除外基準	・ ベースライン前60日以内に治験薬の投与を受けた者
投与方法・投与量及び投与期間	ラサギリン0.5mg錠、1mg錠又はプラセボ錠を1日1回26週間、朝食の30分前に経口投与した。レボドパの用量は6週まで変更可とするが、ベースライン時の用量を超える用量の変更は不可とした。エンタカポンの用量は6週までレボドパの用量を変更した場合のみ変更可とした。
評価項目	<p>主要評価項目：患者日誌から算出する、治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目：臨床全般改善度、UPDRS PartⅡ(オフ時)、PartⅢ(オン時)及びPD-QUALIFそれぞれのベースラインからの変化量等</p> <p>安全性の評価項目：有害事象等等</p>
解析計画	<p>主要評価項目：「ITT解析対象集団」を対象として解析を行った。治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答、群、施設及びベースラインにおける1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析に基づいて、ラサギリン各群とプラセボ群間で比較した。多重比較による第一種の過誤を制御するため、Hochbergの方法を用いた。</p> <p>副次評価項目：「ITT解析対象集団」を対象として共分散分析を用いて解析した。検定の多重性による第一種の過誤を制御するため、主解析でプラセボ群に対して有意な差がみられたラサギリン群についてのみ、副次評価項目の検定を階層的な手順で行った。</p> <p>安全性の解析：「安全性データの解析対象集団」を対象として解析を行った。</p> <p>治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unrelated」以外の有害事象とした。</p> <p>多分関連あり(Probably)：時間的な相関関係があり、治験薬との関連が明白な場合。</p> <p>関連あるかもしれない(Possibly)：時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。</p> <p>多分関連なし(Unlikely)：時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。</p> <p>関連なし(Unrelated)：現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。</p>

ITT：Intention-to-treat

注意：本剤の用法及び用量「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。」

①患者背景

	プラセボ群	ラサギリン	
		0.5mg群	1mg群
n〔男性：女性〕	159〔104：55〕	164〔102：62〕	149〔99：50〕
年齢・歳	64.5(9.9)	62.6(9.5)	62.9(8.9)
パーキンソン病の罹病期間・年	9.68(4.9)	9.32(5.6)	8.83(5.4)
レボドパの投与期間・年	8.53(4.7)	8.28(5.5)	7.87(5.4)
レボドパの1日投与量・mg	821.3(485.1) ^{a)}	749.7(379.0) ^{b)}	814.7(470.5) ^{c)}
運動症状の日内変動の発現期間・年	4.24(3.3)	4.43(4.4)	3.71(3.1)
ジスキネジアの発現期間・年	4.44(3.4) ^{d)}	4.57(4.1) ^{e)}	3.67(3.8) ^{f)}
1日あたりの平均オン時間 ^{*1} ・時間	10.72(2.24)	10.53(2.26)	10.38(2.63)
1日あたりの平均オフ時間・時間	5.97(2.21)	6.05(2.04)	6.27(2.55)
UPDRS 合計スコア ^{*2}	28.52(14.49)	28.85(16.01) ^{b)}	28.23(15.35)

解析対象：無作為化された全例
 平均値(標準偏差)

a)n=157, b)n=163, c)n=148, d)n=117, e)n=115, f)n=105

*1 ジスキネジアを伴わない又は生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン+生活に支障があるジスキネジアを伴うオン

*2 UPDRS Part I (精神機能、行動および気分)合計スコア+UPDRS Part II (日常生活動作)合計スコア(オン時)+UPDRS Part III (運動能力検査)合計スコア(オン時)

②1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値(標準誤差)は、ラサギリン0.5mg群で-1.41(0.152)時間、1mg群で-1.85(0.159)時間及びプラセボ群で-0.91(0.156)時間であった。ラサギリン0.5mg群とプラセボ群、1mg群とプラセボ群の群間差の点推定値〔両側95%CI〕はそれぞれ-0.49時間〔-0.91, -0.08〕、-0.94時間〔-1.36, -0.51〕であり、ラサギリン各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた(それぞれp=0.0199及びp<0.0001、共分散分析モデル)。

③副作用

副作用の発現頻度は、ラサギリン0.5mg群では68.9%(113/164例)、ラサギリン1mg群では73.8%(110/149例)、プラセボ群では61.0%(97/159例)であった。主な副作用(各群で発現頻度が2%以上)は、ラサギリン0.5mg群ではジスキネジア17.1%(28/164例)、悪心、転倒及び浮動性めまいが各7.3%(12/164例)、頭痛及び不眠症が各6.1%(10/164例)、下痢5.5%(9/164例)、起立性低血圧4.3%(7/164例)、傾眠、平衡障害、幻覚及び呼吸困難が各3.7%(6/164例)、便秘、疲労、筋痙縮、関節痛、ジストニア、錯乱状態及び多汗症が各2.4%(4/164例)、ラサギリン1mg群ではジスキネジア18.1%(27/149例)、悪心11.4%(17/149例)、頭痛8.7%(13/149例)、体重減少及び浮動性めまいが各7.4%(11/149例)、起立性低血圧6.7%(10/149例)、嘔吐及び傾眠が各5.4%(8/149例)、便秘、口内乾燥、食欲減退及び不眠症が各4.7%(7/149例)、腹痛、疲労、尿路感染及び転倒が各4.0%(6/149例)、下痢及び幻覚が各3.4%(5/149例)、腹部不快感、平衡障害及び異常な夢が各2.7%(4/149例)、貧血、末梢性浮腫、四肢痛、ジストニア、体位性めまい、すくみ現象、うつ病、睡眠障害、呼吸困難、多汗症及び発疹が各2.0%(3/149例)であった。

重篤な副作用の発現頻度は、ラサギリン0.5mg群では6.1%(10/164例)、ラサギリン1mg群では6.7%(10/149例)、プラセボ群では5.0%(8/159例)であった。重篤な副作用は、ラサギリン0.5mg群では肺塞栓症、肺血栓症、悪性黒色腫、心房頻脈、出血性腸憩室炎、便秘、及びパーキンソン病(いずれも各1例)と、同一症例で意識消失、転倒、及び錯乱状態の1例、同一症例で心室性頻脈、ギャ

注意：本剤の用法及び用量「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。」

ンプル障害の1例、同一症例で胸痛、呼吸困難、食道痙攣、及び胃炎の1例であった。ラサギリン1mg群では扁平上皮癌、悪性黒色腫、腸閉塞、膀胱移行上皮癌、脳血管発作、表皮内悪性黒色腫、腹痛(いずれも各1例)と、同一症例で浮動性めまい、四肢痛の1例、同一症例で末梢性浮腫、蜂巣炎、うっ血性心不全、及び気管支炎の1例であった。

治験薬投与中止に至った重篤な副作用は、ラサギリン0.5mg群では悪性黒色腫1例と、同一症例で意識消失、転倒、錯乱状態の1例と、同一症例で心室性頻脈、ギャンブル障害の1例、ラサギリン1mg群では脳幹卒中、脳血管発作、及び表皮内悪性黒色腫(いずれも各1例)と、同一症例で浮動性めまい、四肢痛の1例であった。転帰が死亡の副作用はラサギリン1mg群の脳幹卒中の1例のみであった。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

3) 臨床試験・外挿 (海外第Ⅲ相：TVP-1012/122 試験) [外国人データ]

目的・対象	運動症状の日内変動を伴うレボドパ投与中のパーキンソン病患者にラサギリン1mgを投与したときの有効性、忍容性及び安全性をプラセボを対照に検討した。なお、エンタカポンのプラセボを対照とした比較は、本治験のデザイン及び実施の妥当性の検討のみを目的として実施した。
評価例数	687例(プラセボ群229例、ラサギリン1mg群231例、エンタカポン227例)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及びエンタカポン対照、並行群間
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1日あたりの平均オフ時間(覚醒時)が1時間以上である者。運動症状の日内変動(Wearing off現象)がみられる者 ・改訂Hoehn & Yahr 重症度分類(オフ時)が5度未満の者 ・ベースライン前14日間以上、一定の用法・用量で至適用量のレボドパ/デカルボキシラーゼ阻害薬の投与を受けている者 ・ドパミンアゴニスト及び他の抗パーキンソン病薬を併用し、ベースライン前30日間以上、一定の用量で投与を受けている者
主な除外基準	・ベースライン前60日以内に治験薬の投与を受けた者
投与方法・投与量及び投与期間	ラサギリン1mg、プラセボ又はエンタカポン200mgを1日1回18週間、朝食の30分前に経口投与した。スクリーニング後、2～4週間レボドパの至適用量を決定するためのプラセボ投与期間を設けた。その後、ベースライン前14日間以上一定の用法・用量でレボドパの至適用量を投与した。ただし、就寝時の投与を除き1日3回以上8回以下で投与した。
評価項目	<p>主要評価項目：患者日誌から算出する、治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目：臨床全般改善度、UPDRS Part II(日常生活動作)合計スコア(オフ時)、UPDRS Part III(運動能力検査)合計スコア(オン時)それぞれのベースラインからの変化量</p> <p>安全性の評価項目：有害事象等</p>
解析計画	<p>主要評価項目：「ITT解析対象集団」を対象として解析を行った。治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量を応答、群(本剤1mg群、プラセボ群、エンタカポン群)、施設及びベースラインにおける1日あたりの平均オフ時間を因子とした共分散分析に基づいて、対比を用いることによりラサギリン1mg群とプラセボ群間で比較した。</p> <p>副次評価項目：「ITT解析対象集団」を対象として共分散分析を用いて解析した。検定の多重性による第一種の過誤を制御するため、主解析においてラサギリン1mg群でプラセボ群に対して有意な差がみられた場合のみ、副次評価項目の検定を階層的な手順で行った。</p> <p>安全性の解析：「安全性データの解析対象集団」を対象として解析を行った。</p> <p>治験薬との因果関係が「関連あり」の有害事象は、「Unrelated」以外の有害事象とした。</p> <p>多分関連あり(Probably)：時間的な相関関係があり、治験薬との関連が明白な場合。</p> <p>関連あるかもしれない(Possibly)：時間的な相関関係があり、治験薬との因果関係が明白ではない場合。</p> <p>多分関連なし(Unlikely)：時間的な相関関係があるが、治験薬との因果関係が関連ないと考えられる場合。</p> <p>関連なし(Unrelated)：現病歴、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合。</p>

①患者背景

	プラセボ群	ラサギリン1mg群
n〔男性：女性〕 ^{※1}	229〔132：97〕	231〔154：77〕
年齢・歳	64.8(8.8)	63.9(9.0)
パーキンソン病の罹病期間・年	8.8(4.8)	8.7(4.9)
レボドパの投与期間・年	7.6(4.7)	7.5(4.6)
レボドパの1日投与量・mg	696.9(295.4)	721.9(333.6)
運動症状の日内変動の発現期間・年	3.3(2.8) ^{a)}	3.3(3.2)
ジスキネジアの発現期間・年	3.6(2.7) ^{b)}	3.9(3.5) ^{c)}
1日あたりの平均オン時間・時間 ^{※2}	10.50(2.47)	10.49(2.46)
1日あたりの平均オフ時間・時間	5.55(2.44)	5.58(2.37)
UPDRS合計スコア ^{※3}	33.74(18.81)	33.64(17.59)

解析対象：無作為化された全例
 平均値(標準偏差)

a)n=228、b)n=127、c)n=116

※1 エンタカポン群(n=227)

※2 ジスキネジアを伴わない、又は生活に支障があるジスキネジアを伴わないオン+生活に支障があるジスキネジアを伴うオン

※3 UPDRS合計スコア=UPDRS PartI(精神機能、行動および気分)合計スコア+UPDRS PartII(日常生活動作)合計スコア(オン時)
 +UPDRS PartIII(運動能力検査)合計スコア(オン時)

②1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量

治療期における1日あたりの平均オフ時間のベースラインからの変化量の調整済み平均値(標準誤差)は、ラサギリン1mg群で-1.18(0.150)時間、プラセボ群で-0.40(0.151)時間であった。ラサギリン1mg群とプラセボ群の群間差[両側95%CI]は-0.78[-1.18, -0.39]時間であり、統計学的に有意な差が認められた(p=0.0001、共分散分析モデル)。

③副作用

副作用の発現頻度は、ラサギリン1mg群では32.9%(76/231例)、プラセボ群では33.2%(76/229例)であった。主な副作用(各群で発現頻度が2%以上)は、ラサギリン1mg群ではジスキネジア5.2%(12/231例)、悪心3.0%(7/231例)、低血圧2.6%(6/231例)、浮動性めまい2.2%(5/231例)であった。

重篤な副作用の発現頻度は、ラサギリン1mg群では1.3%(3/231例)、プラセボ群では2.2%(5/229例)であり、ラサギリン1mg群で重篤な副作用は、徐脈、筋骨格系胸痛(各1例)と、同一症例で発作性夜間呼吸困難、心不全、完全房室ブロック、洞結節機能不全、及び失神の1例(治験薬投与中止の1例)であった。ラサギリン1mg群で転帰が死亡の有害事象は肺塞栓症、気管支吸引(各1例)であった。

(承認時資料：2018年3月)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①ラサギリン単独投与(レボドパ含有製剤非投与)(国内第Ⅲ相:TVP-1012/CCT-001試験)¹⁾

目的・対象	<p>主目的:日本人の早期パーキンソン病患者にラサギリン1mg/日を26週間投与したときの有効性を検討する。</p> <p>副目的:日本人の早期パーキンソン病患者にラサギリン1mg/日を26週間投与したときの安全性を検討する。</p>
評価例数	244例(プラセボ群126例、ラサギリン1mg群118例[うち1例は本剤投与前に中止])
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
主な選択基準	<p>(一次選択基準:観察期への組入れ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始時のMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアが14以上の者 ・観察期開始時の改訂Hoehn & Yahr重症度分類が1～3度の者 ・観察期開始前5年以内にパーキンソン病と診断された者 <p>(二次選択基準:治療期への組入れ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期終了時のMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコアが14以上の者
主な除外基準	<p>(一次除外基準:観察期への組入れ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始前90日以内に他の治験薬の投与を受けた者
投与方法・投与量及び投与期間	<p>観察期:プラセボ錠1錠を1日1回、朝食前又は朝食後[*]に投与した。</p> <p>治療期:ラサギリン1mg錠1錠又はプラセボ錠1錠を1日1回、朝食前又は朝食後[*]に投与した。</p> <p>※ 治験期間(観察期及び治療期)を通じて一定の用法で投与した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目: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[治療期26週(LOCF)-観察期終了時]</p> <p>※ Part IIは日常生活で経験する運動症状の側面を、Part IIIは運動症状を調査する。</p> <p>副次評価項目:MDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア等</p> <p>安全性の評価項目:有害事象等</p>
解析計画	<p>主要評価項目:「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。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、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いて、調整済み平均値の群間差(ラサギリン1mg群-プラセボ群)に関する検定を適用し、ラサギリン1mg群のプラセボ群に対する優越性の検証を行った。</p> <p>副次評価項目:「最大の解析対象集団」を対象として、治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS Part II+Part III合計スコア等の観察期終了時からの変化量について、主要評価項目と同様の解析(各モデルにおける因子は各応答に対応する因子とする)を行った。</p> <p>安全性の評価項目:「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を群別に行った;すべての有害事象の頻度集計、治験薬との因果関係が「関連あり」^{**}である有害事象の頻度集計、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計、重篤な有害事象の頻度集計等</p> <p>※ 治験薬との因果関係が「Unlikely(多分関連なし)」、「Possibly(関連あるかもしれない)」又は「Probably(多分関連あり)」の場合を「関連あり」とした。</p>

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2008年に発表されたスケールであり、従来のUPDRSと比較して非運動症状評価項目の増加など現在のパーキンソン病診療のニーズを満たすための改訂と、尺度使用に関する注意書きが詳しく記載されるなどの改良を行ったものである。(近藤 智善: 最新医学, 2010, 65, 856-860.)

LOCF: Last Observation Carried Forward

応答: 従属変数、因子: 説明変数

(a) 患者背景

	プラセボ群	ラサギリン 1mg 群
n(男性：女性)	126[54：72]	118[53：65]
年齢・歳	65.4[8.81]	67.4[8.96]
65歳未満	47(37.3)	39(33.1)
65歳以上	79(62.7)	79(66.9)
パーキンソン病の罹病期間・年	1.56[1.237]	1.97[1.972]
1.5年未満	72(57.1)	57(48.3)
1.5年以上	54(42.9)	61(51.7)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	2.15[0.615]	2.18[0.626]
2.0 未満	18(14.3)	18(15.3)
2.0 以上 3.0 未満	77(61.1)	66(55.9)
3.0 以上	31(24.6)	34(28.8)
MDS-UPDRS Part I 合計スコア	5.7[3.58]	5.5[3.83]
MDS-UPDRS Part II 合計スコア	7.0[4.64]	7.2[5.47]
MDS-UPDRS Part III 合計スコア	26.8[11.59]	27.2[13.80]

解析対象：無作為化された全例

平均値[標準偏差]

年齢、パーキンソン病の罹病期間及び改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の区分は例数(%)

(b) MDS-UPDRS Part II + Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量

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は以下のとおりであった。ラサギリン 1mg 群でプラセボ群と比較して有意な低下がみられた(共分散分析モデル、 $p < 0.0001$)。

■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

投与群	測定値 ^{a)}		治療期 26 週 (LOCF) - 観察期 終了時 ^{b)}	投与群間差		
	観察期終了時	治療期 26 週 (LOCF)		点推定値	両側 95% 信頼区間 [下限, 上限]	p 値
ラサギリン 1mg 群	34.4 [16.95] n=117	29.0 [16.81] n=115	-4.52 (0.784)	-6.39	[-8.530, -4.250]	< 0.0001
プラセボ群	33.8 [14.43] n=126	35.6 [16.99] n=125	1.87 (0.752)			

a) 平均値[標準偏差]

b) 調整済み平均値(標準誤差)

(c) 副作用

副作用の発現頻度は、ラサギリン 1mg 群及びプラセボ群で 39.3% (46/117 例) 及び 27.8% (35/126 例) であった。主な副作用(いずれかの群で発現頻度が 3% 以上)のうちラサギリン 1mg 群では、鼻咽頭炎 4.3% (5/117 例)、湿疹 4.3% (5/117 例) であった。重篤な副作用、治験薬投与中止に至った副作用はラサギリン 1mg 群ではみられなかった。

②レボドパ含有製剤併用投与(国内第Ⅱ/Ⅲ相：TVP-1012/CCT-002試験)²⁾

目的・対象	Wearing off現象を伴う日本人のパーキンソン病患者にレボドパ併用下でラサギリン0.5mg又は1mgを投与したときの有効性及び安全性をプラセボを対照に検討する。
評価例数	404例(プラセボ群141例、ラサギリン0.5mg群134例[うち1例は本剤投与前に中止]、ラサギリン1mg群129例)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始時の改訂Hoehn & Yahr重症度分類(オフ時)が2～4度の者 ・観察期開始時にレボドパ配合剤を6ヵ月以上継続投与しており、かつWearing off現象がみられる者 ・観察期開始時から一定の用法・用量(1日3回以上)でレボドパ配合剤の投与を受けている者 ・エンタカポンを併用している場合、観察期開始時から一定の用法・用量で投与を受けている者 ・ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン又はゾニサミドを併用している場合、観察期開始時の14日前から一定の用法・用量で投与を受けている者
主な除外基準	・観察期開始前90日以内に他の治験薬の投与を受けた者
投与方法・投与量及び投与期間	<p>ラサギリン0.5、1mg錠又はプラセボ錠を1日1回26週間、朝食前又は朝食後に経口投与した。治験期間を通じて一定の用法で投与した。</p> <p>レボドパ配合剤は、観察期開始時から治験期間を通して一定の用法・用量(1日3回以上投与)で使用することとしたが、過剰なドパミン作用が原因と考えられる有害事象が生じた場合等、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、観察期終了時から治療期6週まではレボドパ配合剤の用量・用法の変更を可とした。ただし、レボドパ配合剤の中止及び観察期開始時の1日投与量を超える増量は不可とした。治療期6週から治療期26週までは、一定の用法・用量で投与した。レボドパ配合剤は、各治験実施施設の通常診療で用いる薬剤を使用した。</p> <p>※1 観察期開始時から観察期終了時までには一定の用法・用量(1日3回以上投与)で投与した。</p> <p>※2 観察期終了時から治療期6週の間は、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるレボドパ配合剤の用法・用量の変更を可(レボドパ配合剤の中止及び観察期開始時の1日投与量を超える増量は不可)とした。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：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〔治療期6、14及び26週の来院前7日間(計21日間)の平均値－観察期終了時の来院前7日間の平均値〕</p> <p>副次評価項目：MDS-UPDRS PartⅢ合計スコア(オン時)、PDQ-39 Summary Index及びドメイン別スコア等</p> <p>その他の評価項目：生活に支障があるジスキネジアを伴わない1日あたりの平均オン時間等</p> <p>安全性の評価項目：有害事象等</p>

注意：本剤の用法及び用量「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。」

解析計画	<p>主要評価項目：「最大の解析対象集団」を対象として解析を行った。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、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いて、閉検定手順により、高用量から順に本剤の各群とプラセボ群の比較を行った。すなわち、対比検定を適用し、本剤1mg群とプラセボ群の対比較を行い、本剤1mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合に、本剤0.5mg群のプラセボ群に対する優越性を検証することとした。対比検定における対比係数は、群(プラセボ群、本剤0.5、1mg群)に対してそれぞれ(-1、0、1)及び(-1、1、0)とした。</p> <p>副次評価項目：「最大の解析対象集団」を対象として、主要評価項目と同様の解析(各モデルにおける因子は各応答に対応する因子とする)を行った。</p> <p>安全性の評価項目：「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を群別に行った；すべての有害事象の頻度集計、治験薬との因果関係が「関連あり」*である有害事象の頻度集計、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計、重篤な有害事象の頻度集計等</p> <p>※治験薬との因果関係が「Unlikely (多分関連なし)」、「Possibly (関連あるかもしれない)」又は「Probably (多分関連あり)」の場合を「関連あり」とした。</p>
------	--

PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39

(a) 患者背景

	プラセボ群	ラサギリン	
		0.5mg群	1mg群
n[男性:女性]	141[53:88]	134[58:76]	129[46:83]
年齢・歳	66.3[7.62]	66.1[8.74]	65.8[8.48]
65歳未満	48(34.0)	48(35.8)	49(38.0)
65歳以上	93(66.0)	86(64.2)	80(62.0)
パーキンソン病の罹病期間・年	8.90[4.465]	8.53[4.774]	9.49[4.992]
10年未満	93(66.0)	92(68.7)	73(56.6)
10年以上	48(34.0)	42(31.3)	56(43.4)
レボドパの投与期間・年	6.49[4.402]	5.94[3.984]	7.17[4.800]
レボドパの1日投与量・mg	399.3[141.03]	407.8[134.15]	420.7[166.42]
300mg未満	15(10.8)	8(6.1)	14(10.9)
300mg以上600mg未満	102(73.4)	109(82.6)	90(69.8)
600mg以上	22(15.8)	15(11.4)	25(19.4)
COMT阻害薬併用の有無			
有	54(38.3)	59(44.0)	54(41.9)
無	87(61.7)	75(56.0)	75(58.1)
ドパミンアゴニスト併用の有無			
有	122(86.5)	106(79.1)	114(88.4)
無	19(13.5)	28(20.9)	15(11.6)
アマタジン併用の有無			
有	23(16.3)	26(19.4)	33(25.6)
無	118(83.7)	108(80.6)	96(74.4)
抗コリン薬併用の有無			
有	12(8.5)	13(9.7)	13(10.1)
無	129(91.5)	121(90.3)	116(89.9)
ドロキシドパ併用の有無			
有	8(5.7)	11(8.2)	11(8.5)
無	133(94.3)	123(91.8)	118(91.5)
イストラデフィリン併用の有無			
有	33(23.4)	24(17.9)	35(27.1)
無	108(76.6)	110(82.1)	94(72.9)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

	プラセボ群	ラサギリン	
		0.5mg群	1mg群
ゾニサミド併用の有無			
有	45 (31.9)	51 (38.1)	52 (40.3)
無	96 (68.1)	83 (61.9)	77 (59.7)
Wearing off現象の発現期間・年	2.94[2.869]	2.89[2.749]	3.27[2.990]
改訂Hoehn & Yahr重症度分類(オン時)	2.44[0.608]	2.45[0.542]	2.51[0.566]
3.0未満	90 (63.8)	86 (64.2)	76 (58.9)
3.0以上	51 (36.2)	48 (35.8)	53 (41.1)
改訂Hoehn & Yahr重症度分類(オフ時)	3.22[0.708]	3.25[0.674]	3.30[0.651]
3.0未満	31 (22.0)	25 (18.7)	18 (14.0)
3.0以上	110 (78.0)	109 (81.3)	111 (86.0)
1日あたりの平均オフ時間割合・%	36.86[13.373]	38.68[14.278]	36.89[13.490]
MDS-UPDRS Part II合計スコア	13.0[7.29]	13.7[6.65]	14.1[7.23]
MDS-UPDRS Part III合計スコア	26.8[13.99]	28.7[13.28]	27.5[13.09]

解析対象：無作為化された全例

平均値[標準偏差]

年齢、パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の区分、COMT阻害薬、ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン及びゾニサミド併用の有無、及び改訂Hoehn & Yahr重症度分類の区分は例数(%)

(b) 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

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は以下のとおりであった。ラサギリン1mg群及び0.5mg群でプラセボ群と比較して有意な短縮がみられた(共分散分析モデル、各群それぞれ $p = 0.0006$ 、 $p = 0.0140$)。

■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

投与群	測定値 ^{a)}		治療期 -観察期 終了時 ^{b)}	プラセボ群との投与群間差		
	観察期終了時	治療期		点推定値	両側95%信頼区間 [下限, 上限]	p値
ラサギリン 1mg群	6.12 [2.430] n = 129	4.82 [2.496] n = 122	-1.35 (0.177)	-0.84	[-1.320, -0.364]	0.0006
ラサギリン0.5mg 群	6.33 [2.562] n = 133	5.20 [2.627] n = 126	-1.11 (0.174)	-0.60	[-1.070, -0.122]	0.0140
プラセボ群	6.05 [2.278] n = 141	5.55 [2.771] n = 138	-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

a) 平均値[標準偏差]

b) 調整済み平均値(標準誤差)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(c) PDQ-39 Summary Index

治療期26週(LOCF)におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量の調整済み平均値は以下のとおりであった。ラサギリン1mg群及びラサギリン0.5mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下がみられた(それぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0309$ 、共分散分析)。

■治療期26週(LOCF)におけるPDQ-39 Summary Indexの観察期終了時からの変化量

投与群	測定値 ^{a)}		治療期26週(LOCF) - 観察期終了時 ^{b)}	プラセボ群との投与群間差		
	観察期終了時	治療期26週(LOCF)		点推定値	両側95%信頼区間 [下限, 上限]	p値
ラサギリン 1mg群	22.39 [13.115] n=129	21.00 [14.484] n=123	-1.00 (0.857)	-3.84	[-6.158, -1.518]	0.0012
ラサギリン0.5mg 群	20.94 [12.393] n=132	21.20 [14.149] n=132	0.33 (0.829)	-2.51	[-4.787, -0.232]	0.0309
プラセボ群	19.97 [13.177] n=139	22.91 [15.208] n=140	2.84 (0.809)	—	—	—

a) 平均値[標準偏差]

b) 調整済み平均値(標準誤差)

(d) 副作用

副作用の発現頻度は、ラサギリン0.5mg群、1mg群、プラセボ群でそれぞれ44.4% (59/133例)、51.2% (66/129例)、32.6% (46/141例)であった。主な副作用(いずれかの群で発現頻度が3%以上)のうち、ラサギリン0.5mg群、1mg群ではそれぞれジスキネジア8.3% (11/133例)、16.3% (21/129例)、幻覚3.8% (5/133例)、3.1% (4/129例)、鼻咽頭炎3.0% (4/133例)、3.9% (5/129例)、悪心3.0% (4/133例)、2.3% (3/129例)、転倒3.0% (4/133例)、2.3% (3/129例)、浮動性めまい3.0% (4/133例)、2.3% (3/129例)、頭痛1.5% (2/133例)、3.1% (4/129例)、傾眠0.8% (1/133例)、3.1% (4/129例)であった。

重篤な副作用は、ラサギリン0.5mg群で甲状腺癌、遠隔転移を伴う食道癌、リンパ節転移、廃用症候群及び幻覚が各1例、ラサギリン1mg群でジスキネジア、低酸素性虚血性脳症、嘔吐、狭心症及び蜂巣炎が各1例であった。

治験薬投与中止に至った副作用は、ラサギリン0.5mg群で幻覚及び浮動性めまいが各3例、悪心及び転倒が各2例、ジスキネジア、リンパ節転移、遠隔転移を伴う食道癌、幻視、甲状腺癌、人格変化、性欲過剰及び頭痛が各1例、ラサギリン1mg群でジスキネジアが7例、幻覚が4例、すくみ現象、幻聴、多汗症、低血圧、低酸素性虚血性脳症、頭痛、不眠症、浮動性めまい、蜂巣炎及び嘔吐が各1例であった。また、転帰が死亡の副作用は、ラサギリン0.5mg群ではみられず、ラサギリン1mg群の低酸素性虚血性脳症1例のみであった。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) 安全性試験

① ラサギリン単独(レボドパ含有製剤非投与)長期投与試験(国内第Ⅲ相：TVP-1012/OCT-001試験)³⁾

目的・対象	<p>主目的：日本人の早期パーキンソン病患者にラサギリン1mg/日を長期投与したときの安全性を検討する。</p> <p>副目的：日本人の早期パーキンソン病患者にラサギリン1mg/日を長期投与したときの有効性を検討する。</p>
評価例数	95例(プラセボ→ラサギリン群)、117例(ラサギリン→ラサギリン群)
試験デザイン	多施設共同、非盲検
投与方法・投与量及び投与期間	<p>ラサギリン1mg錠を1日1回、朝食前又は朝食後(先行試験[国内第Ⅲ相検証試験]と同じタイミング)に投与した。</p> <p>無作為化 組入れ</p> <p>観察期 治療期 治療期</p> <p>単盲検 二重盲検 非盲検</p> <p>来院週 -2 0 3 6 10 14 20 26 29 32 36 40 46 52(週)</p> <p>国内第Ⅲ相検証試験(先行試験) 本試験</p> <p>プラセボ→ラサギリン群(n=95) ラサギリン1mg/日</p> <p>ラサギリン→ラサギリン群(n=117)</p>
評価項目	<p>主要評価項目：有害事象</p> <p>副次評価項目：MDS-UPDRS Part II+ Part III合計スコア等</p>
解析計画	<p>主要評価項目：「安全性データの解析対象集団」^{※1}を対象として、本剤投与後に発現した有害事象について以下の解析を群別に行った；すべての有害事象の頻度集計、治療薬との因果関係が「関連あり」^{※2}である有害事象の頻度集計、治療薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計、重篤な有害事象の頻度集計等</p> <p>副次評価項目：有効性については「最大の解析対象集団」、安全性については「安全性データの解析対象集団」を対象として解析を行った。MDS-UPDRS Part II+ Part III合計スコアの各評価時点の合計スコア及び治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS Part II+ Part III合計スコアの観察期終了時点からの変化量については先行試験における群別に要約統計量等を算出した。</p> <p>※1 「ラサギリンを少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。</p> <p>※2 治療薬との因果関係が「Unlikely (多分関連なし)」、「Possibly (関連あるかもしれない)」又は「Probably (多分関連あり)」の場合を「関連あり」とした。</p>

(a) 患者背景

	プラセボ→ラサギリン群	ラサギリン→ラサギリン群
n[男性：女性]	95[42：53]	117[53：64]
年齢・歳	65.4[9.13]	67.4[8.99]
65歳未満	35(36.8)	39(33.3)
65歳以上	60(63.2)	78(66.7)
パーキンソン病の罹病期間・年	1.52[1.223]	1.97[1.981]
1.5年未満	55(57.9)	57(48.7)
1.5年以上	40(42.1)	60(51.3)
改訂Hoehn & Yahr重症度分類	2.13[0.627]	2.18[0.628]
2.0未満	15(15.8)	18(15.4)
2.0以上3.0未満	58(61.1)	65(55.6)
3.0以上	22(23.2)	34(29.1)
MDS-UPDRS Part II+ Part III合計スコア(ラサギリン投与前)	33.0[15.86]	34.4[16.95]

解析対象：安全性データの解析対象集団

平均値[標準偏差]

年齢、パーキンソン病の罹病期間及び改訂Hoehn & Yahr重症度分類の区分は例数(%)

(b) 安全性

■有害事象の概要

	プラセボ→ラサギリン群 (n=95)	ラサギリン→ラサギリン群 (n=117)
	例数(%)	例数(%)
有害事象	51(53.7)	91(77.8)
関連あり	23(24.2)	58(49.6)
関連なし	28(29.5)	33(28.2)
程度別の有害事象		
軽度	42(44.2)	68(58.1)
中等度	8(8.4)	21(17.9)
高度	1(1.1)	2(1.7)
投与中止に至った有害事象	1(1.1)	6(5.1)
重篤な有害事象	4(4.2)	6(5.1)
関連あり	2(2.1)	1(0.9)
関連なし	2(2.1)	5(4.3)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	2(1.7)

(c) 副作用

主な(発現頻度が3%以上)副作用は、プラセボ→ラサギリン群ではみられず、ラサギリン→ラサギリン群で鼻咽頭炎6.8%(8/117例)、頭痛5.1%(6/117例)及び湿疹4.3%(5/117例)であった。

重篤な副作用は、プラセボ→ラサギリン群で前立腺癌、顕微鏡的多発血管炎が各1例、ラサギリン→ラサギリン群で肝機能異常1例であった。

投与中止に至った副作用は、プラセボ→ラサギリン群で胸痛1例、ラサギリン→ラサギリン群で肝機能異常、肝機能検査値上昇及び薬疹が各1例であった。死亡例はみられなかった。

(d) MDS-UPDRS Part II + Part III 合計スコア

ラサギリン投与後の各評価時点におけるMDS-UPDRS Part II + Part III 合計スコアの変化量(ラサギリン投与終了時-ラサギリン投与前)の平均値は以下のとおりであった。

■ラサギリン投与後のMDS-UPDRS Part II + Part III 合計スコアの変化量

測定時点	プラセボ→ラサギリン群 (n=95)		ラサギリン→ラサギリン群 (n=117)	
	変化量	例数	変化量	例数
6週	-2.7[5.52]	91	-2.9[5.78]	115
10週	-3.5[6.23]	86	-3.8[7.09]	113
14週	-3.6[5.35]	87	-5.3[7.28]	112
20週	-3.2[6.12]	85	-5.2[8.12]	110
26週	-3.2[6.15]	84	-4.9[8.25]	109
32週	-	-	-5.8[8.43]	102
36週	-	-	-5.4[8.17]	93
40週	-	-	-5.5[9.09]	88
46週	-	-	-4.6[8.45]	87
52週	-	-	-3.4[9.39]	87
52週(LOCF)	-2.8[6.01]	94	-2.8[9.62]	115

平均値[標準偏差]

③レボドパ含有製剤併用長期投与試験(国内第Ⅲ相：TVP-1012/OCT-002試験)⁴⁾

目的・対象	日本人のレボドパ投与中のパーキンソン病患者にラサギリン1mg/日を長期投与したときの安全性を検討する。
評価例数	222例
試験デザイン	多施設共同、非盲検
投与方法・投与量及び投与期間	<p>ラサギリン1mg錠を1日1回52週間、朝食前又は朝食後に経口投与した。治験期間を通じて一定の用法で投与した。</p> <p>レボドパ配合剤は、観察期開始時から治験期間を通して原則として一定の用法・用量で投与した。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合はレボドパ配合剤の用法・用量の変更を可としたが、レボドパ配合剤の中止は不可とした。レボドパ配合剤は、各治験実施施設の通常診療で用いる薬剤を使用した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：有害事象</p> <p>副次評価項目：MDS-UPDRS PartⅢ合計スコア、1日あたりの平均オフ時間(各来院前7日間の平均値)等</p>
解析計画	<p>主要評価項目：「安全性データの解析対象集団」^{*1}を対象として、以下の解析を行った：すべての有害事象の頻度集計、治験薬との因果関係が「関連あり」^{*2}である有害事象の頻度集計、すべての有害事象の程度別頻度集計、治験薬との因果関係が「関連あり」である有害事象の程度別頻度集計、治験薬に関する処置が「投与中止」である有害事象の頻度集計、重篤な有害事象の頻度集計、すべての有害事象の発現時期別頻度集計</p> <p>副次評価項目：有効性：MDS-UPDRS PartⅢ合計スコアについて、「最大の解析対象集団」を対象として、各評価時点におけるMDS-UPDRS PartⅢ合計スコア及び治療期の各評価時点におけるMDS-UPDRS PartⅢ合計スコアの観察期終了時からの変化量について、要約統計量等を算出した。1日あたりの平均オフ時間について、「最大の解析対象集団」のうち、観察期開始時にWearing off現象がみられる被験者を対象として^{*3}、上記と同様の解析を行った。</p> <p>※1 「治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」として定義した。</p> <p>※2 治験薬との因果関係が「Unlikely(多分関連なし)」、「Possibly(関連あるかもしれない)」又は「Probably(多分関連あり)」の場合を「関連あり」とした。</p> <p>※3 事前に設定された患者背景別解析</p>

(a) 患者背景

n[男性：女性]	222[97：125]
年齢・歳	68.0[8.41]
65歳未満	54(24.3)
65歳以上	168(75.7)
パーキンソン病の罹病期間・年	7.09[5.022]
10.0年未満	180(81.1)
10.0年以上	42(18.9)
レボドパの投与期間・年	4.61[4.217]
レボドパの1日投与量・mg	355.0[147.11]
300mg 未満	49(22.2)
300mg 以上 600mg 未満	152(68.8)
600mg 以上	20(9.0)
レボドパの1日投与回数・回	3.3[1.00]
COMT 阻害薬併用の有無	
有／無	75(33.8) / 147(66.2)
ドパミンアゴニスト併用の有無	
有／無	163(73.4) / 59(26.6)
アマンタジン併用の有無	
有／無	54(24.3) / 168(75.7)
抗コリン薬併用の有無	
有／無	36(16.2) / 186(83.8)
ドロキシドパ併用の有無	
有／無	15(6.8) / 207(93.2)
イストラデフィリン併用の有無	
有／無	26(11.7) / 196(88.3)
ゾニサミド併用の有無	
有／無	36(16.2) / 186(83.8)
Wearing off 現象の発現の有無	
有／無	116(52.3) / 106(47.7)
Wearing off 現象の発現有の場合	-
Wearing off 現象の発現期間・年	3.02[2.747]
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類(オン時)	2.47[0.688]
3.0 未満 / 3.0 以上	66(56.9) / 50(43.1)
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類(オフ時)	3.19[0.700]
3.0 未満 / 3.0 以上	23(19.8) / 93(80.2)
Wearing off 現象の発現無の場合	-
改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類	2.42[0.708]
3.0 未満 / 3.0 以上	66(62.3) / 40(37.7)
MDS-UPDRS Part II 合計スコア	11.9[7.28]

解析対象：安全性データの解析対象集団

平均値[標準偏差]

年齢、パーキンソン病の罹病期間及びレボドパの1日投与量の区分、COMT 阻害薬、ドパミンアゴニスト、アマンタジン、抗コリン薬、ドロキシドパ、イストラデフィリン、ゾニサミド併用及び Wearing off 現象の発現の有無、並びに改訂 Hoehn & Yahr 重症度分類の区分は例数(%)

(b) 安全性

■有害事象の概要

	例数(%)
有害事象	185 (83.3)
関連あり	140 (63.1)
関連なし	45 (20.3)
程度別の有害事象	
軽度	108 (48.6)
中等度	65 (29.3)
高度	12 (5.4)
投与中止に至った有害事象	47 (21.2)
重篤な有害事象	39 (17.6)
関連あり	21 (9.5)
関連なし	18 (8.1)
投与中止に至った有害事象	21 (9.5)

(c) 副作用

主な(発現頻度が3%以上)副作用は、ジスキネジアが10.8% (24/222例)、転倒が8.6% (19/222例)、起立性低血圧が5.4% (12/222例)、食欲減退が4.1% (9/222例)、幻覚及び高血圧が各3.2% (7/222例)であった。

重篤な副作用は、大腸腺腫が2例、急性心筋梗塞、洞結節機能不全、網膜剥離、嘔吐、活動性低下、発熱、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、転倒、肋骨骨折、脱水、横紋筋融解症、膝癌、パーキンソン病、パーキンソン歩行、失神、幻覚、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍及び起立性低血圧が各1例であった。

投与中止に至った副作用は、食欲減退及び起立性低血圧が各4例、ジスキネジア及び幻覚が各3例、倦怠感、転倒、脱水、パーキンソニズム及び失神が各2例、心房細動、嘔吐、活動性低下、末梢性浮腫、発熱、肺炎、腎盂腎炎、大腿骨骨折、肋骨骨折、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、関節痛、片頭痛、傾眠、異常行動、不安、幻視、精神症状、褥瘡性潰瘍及び高血圧が各1例であった。死亡例はみられなかった。

(d) 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(Wearing off現象を伴う患者のみ)

治療期の各評価時点における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は以下のとおりであった。

■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

測定時点	変化量	例数
観察期終了時	4.99[3.263]	111
6週	-0.93[2.689]	105
10週	-1.11[2.572]	100
18週	-0.99[2.669]	96
26週	-0.84[3.203]	88
34週	-0.86[2.470]	85
42週	-0.76[2.654]	84
52週	-0.88[2.582]	81
52週(LOCF)	-0.89[2.537]	106

平均値[標準偏差]

1日あたりの平均オフ時間：各来院前7日間の平均値

(e) MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量

治療期の各評価時点における MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量については以下のとおりであった。

■ MDS-UPDRS Part III 合計スコアの観察期終了時からの変化量

測定時点	変化量	例数
観察期終了時	28.8[13.14]	218
6週	-5.5[7.89]	213
10週	-7.4[8.32]	201
18週	-8.0[9.39]	187
26週	-8.5[8.72]	176
34週	-9.4[8.92]	169
42週	-9.5[9.53]	165
52週	-9.1[10.03]	162
52週(LOCF)	-7.6[10.45]	215

平均値[標準偏差]

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

MAO阻害剤

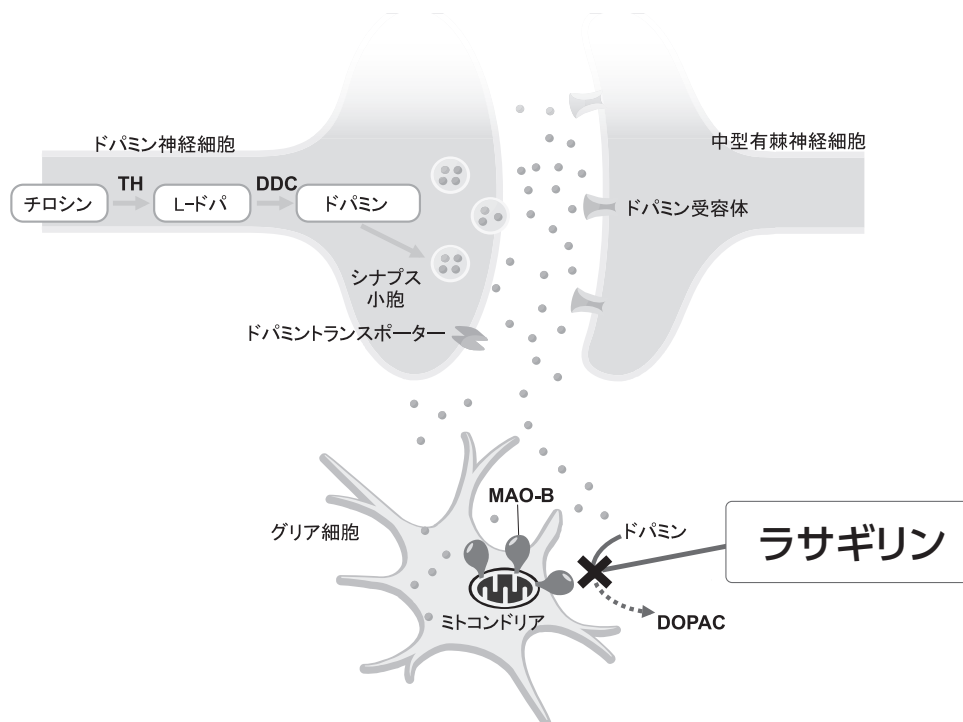
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラサギリンは非可逆的かつ選択的なモノアミン酸化酵素-B (MAO-B)阻害作用を示し⁵⁾、線条体における細胞外ドパミン濃度を増加させる⁶⁾。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^{7,8)}。

■ラサギリンの作用機序(イメージ図)



TH(tyrosine hydroxylase)：チロシン水酸化酵素

DDC(dopa decarboxylase)：ドパ脱炭酸酵素

DOPAC(3,4-dihydroxyphenylacetic acid)：3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸

MAO-B(monoamine oxidase-B)：モノアミン酸化酵素-B

参考：Youdim MB, et al. Nat Rev Neurosci. 2006; 7(4): 295-309.
監修：愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学 特任教授 永井 将弘 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) MAO 阻害作用 (*in vitro*, *in vivo*)

ラサギリンのヒト及びラットにおける脳内MAO-B阻害の50%阻害濃度(以下、IC₅₀)は2.5～20nmol/Lであり、MAO-A阻害におけるIC₅₀の1/20～1/90であった(*in vitro*)。ラサギリンをラットに経口、持続的皮下のいずれの方法で投与しても、脳、小腸、及び肝臓において同様にMAO-Bを阻害した(*in vivo*)。

ラサギリンのMAOに対する阻害活性をセレギリンと比較検討したとき、MAO-A阻害が軽微に認められるものの、ラットの脳内MAO-Bを80～90%阻害する1日投与量は、ラサギリンはセレギリンの約1/20 (0.05mg/kg/日 対 1mg/kg/日)であった(*in vivo*)。

(承認時資料：2018年3月)

2) 反復投与後の MAO 阻害作用の不可逆性 (ラット)⁵⁾

ラットにラサギリンメシル酸塩(0.5mg/kg)を7日間連続投与したとき、最終投与の3日後においても脳のMAO-B及びMAO-Aはそれぞれ79%及び62%阻害され、両酵素は13日後でも約40%阻害されていた。しかしながら腸管及び肝臓での両酵素の活性は脳より速やかに回復した。

3) 脳内ドパミン増加作用 (ラット)⁶⁾

ラットにラサギリンメシル酸塩(0.05mg/kg)を反復投与(皮下投与：21日間)したとき、脳内ドパミンは増加した。さらに塩化カリウム刺激によるドパミン遊離を増強した。

4) ドパミン作動性機能障害モデルにおける作用⁷⁾

①ハロペリドール誘発カタレプシー抑制作用(マウス、ラット)

マウス、ラットにラサギリン塩酸塩(またはメシル酸塩)を単回投与(腹腔内投与)したとき、ハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した。

②低酸素誘発記憶学習障害に対する作用(ラット)

低酸素で処理したラットにラサギリン塩酸塩(0.5mg/kg/日)を反復投与(経口投与：約60日間)したとき、能動的回避のスコアの平均値は有意に上昇し、これに応じて低酸素傷害対照群と比較したときの反応潜時が短縮した。また、低酸素傷害対照群の方が正常対照群より劣っていたが、ラサギリン投与後は正常対照群と同等であった。

5) MPTP 神経毒性に対する保護作用 (コモンマーモセット)⁸⁾

コモンマーモセット(*Callithrix jacchus*)にラサギリンメシル酸塩及びセレギリン(いずれも10mg/kg)を反復投与(皮下投与：15日間)したとき、行動学、組織学及び生化学的に、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)による神経毒性が減弱された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V.5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

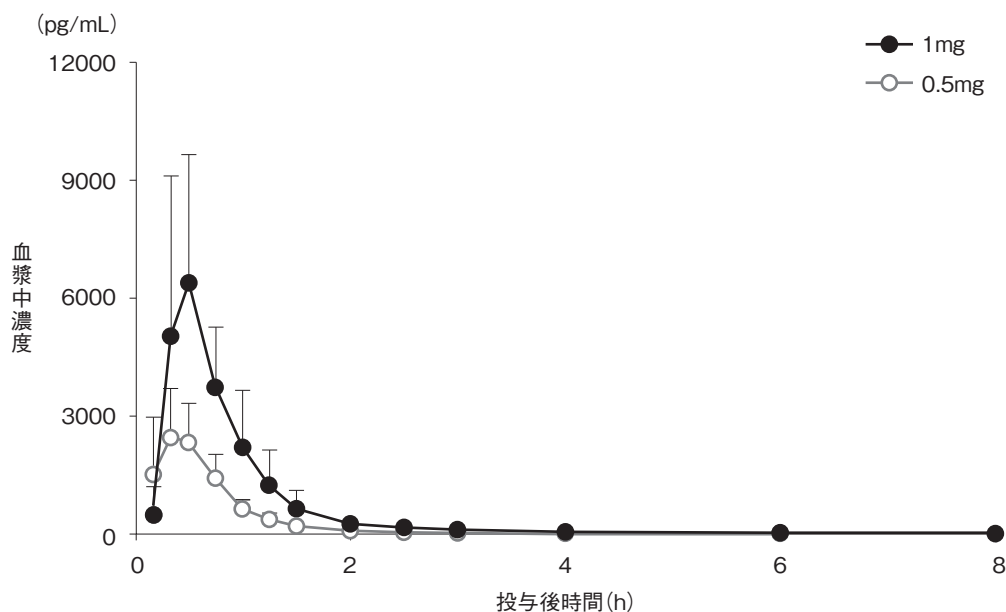
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与での検討 (TVP-1012-PK-10002 試験)⁹⁾

日本人健康成人にラサギリンとして1mg及び0.5mg(各8例)を単回投与したときのラサギリンの血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

■単回投与時のラサギリンの血漿中濃度推移



各n = 8、平均値 + 標準偏差

■単回投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータ

投与量	n	C_{max} (pg/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{∞} (h · pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg	8	7,431.03 (3,122.08)	0.50 (0.33, 1.00)	4,743.26 (1,651.12)	1.83 (0.49)
0.5mg	8	3,196.34 (956.09)	0.33 (0.17, 0.50)	1,999.03 (394.92)	1.26 (0.38)

平均値(標準偏差)

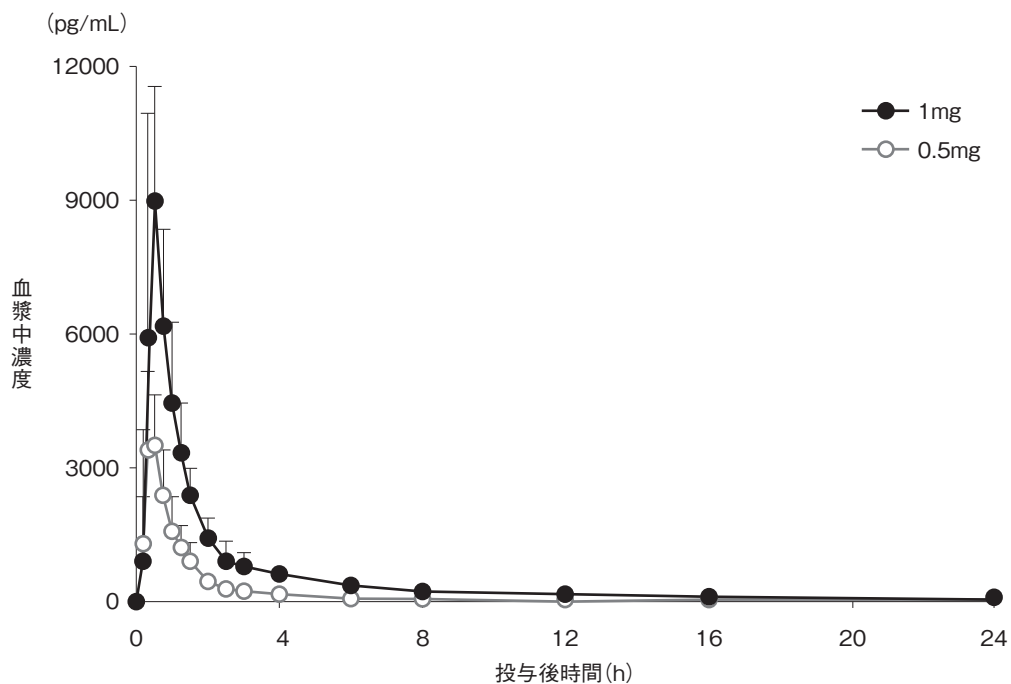
a) 中央値(最小値, 最大値)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) 反復投与での検討⁹⁾

日本人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日間反復投与したとき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であった。

■反復投与時のラサギリンの血漿中濃度推移



各n = 8、平均値 + 標準偏差

■反復投与時のラサギリンの薬物動態学的パラメータ

投与量	n	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _τ (h · pg/mL)	t _{1/2} (h)
1mg	8	9,846.01 (4,400.23)	0.50 (0.33, 1.00)	11,867.34 (5,061.64)	5.85 (2.27)
0.5mg	8	3,950.43 (1,167.16)	0.42 (0.33, 0.75)	4,105.13 (1,871.90)	3.71 (2.16)

平均値(標準偏差)

a) 中央値(最小値, 最大値)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(3) 中毒域

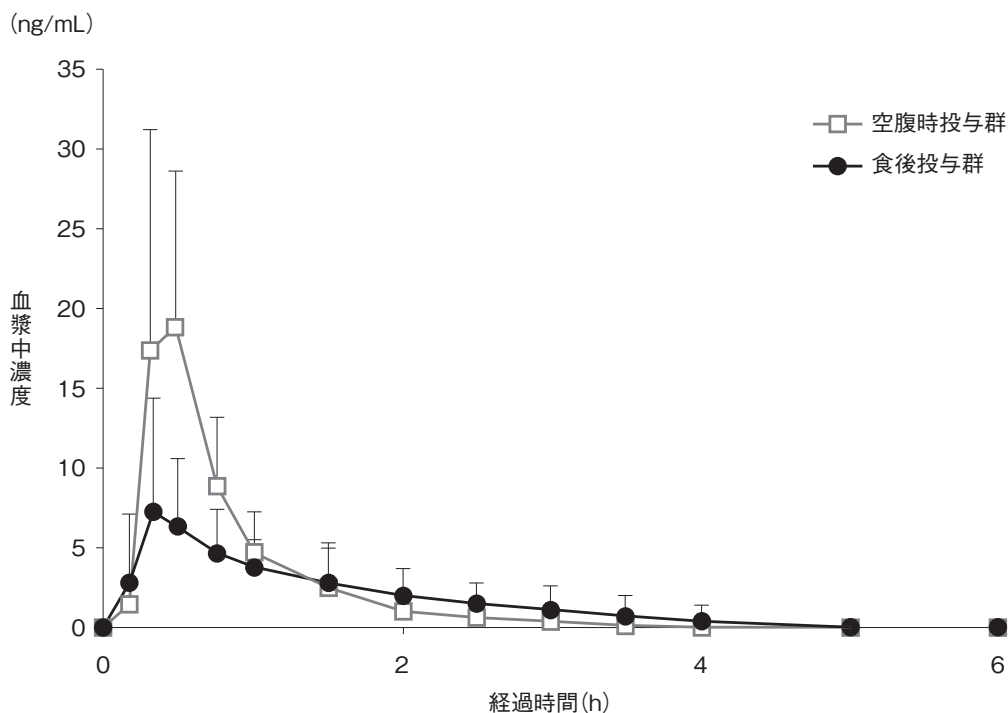
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (TVP-1012/421 試験) [外国人データ]¹⁰⁾

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ときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響をクロスオーバー法で検討した。ラサギリンのC_{max}の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で約60%の低下が認められ、AUC_{last}及びAUC_(0→inf)の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与でそれぞれ約23%及び約22%の低下が認められた。

■空腹時又は食後に単回経口投与したときのラサギリンの血漿中濃度推移



n = 18、平均値 + 標準偏差

■空腹時又は食後に単回投与したときのラサギリンの薬物動態学的パラメータ

ラサギリン 2mg 投与群	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (h·ng/mL)	AUC _(0→inf) (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時投与群	18	24.86(10.83)	0.50(0.27)	13.02(3.85)	13.42(3.96)	0.81(0.34)
食後投与群	18	10.01(5.90)	0.80(0.78)	10.02(3.35)	10.52(3.37)	0.82(0.23)

平均値(標準偏差)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) 薬物間相互作用

①レボドパ/カルビドパ(TVP-1012/PD-201試験) [外国人データ] ¹¹⁾

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1mgを1日1回反復投与した時、ラサギリンとして1mg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 C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ107.8%及び106.2%であった。

②シプロフロキサシン(TVP-1012/426試験) [外国人データ] ¹²⁾

健康成人(13例)を対象にCYP1A2阻害薬であるシプロフロキサシン500mgがラサギリンとして2mgを1日1回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の反復投与による定常状態時のラサギリンの C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ98.2%及び197.5%であった。

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

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h・ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラサギリン単独投与時	13	16.9(6.1)	0.50(0.17, 2.00)	20.6(6.1)	3.30(0.49) ^{a)}
シプロフロキサシン併用投与時	13	16.2(4.7)	0.75(0.17, 2.00)	40.1(10.9)	3.55(1.70) ^{b)}

平均値(標準偏差)、 t_{max} は中央値(最小値, 最大値)

a)n=9、b)n=12

注意：本剤の用法及び用量「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。」

③テオフィリン(TVP-1012/430試験) [外国人データ] ¹³⁾

健康成人(18例)を対象にCYP1A2の基質であるテオフィリンを1回250～500mg(1日2回反復)投与とラサギリンとして1mg(1日1回反復)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併用投与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。

④チラミン(TVP-1012-120-TYR試験) [外国人データ] ¹⁴⁾

健康成人にセレギリン5mg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、6mgを1日1回14日間(2mg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(12.5～800mg)感受性を比較した。ラサギリンとして1mgを投与した時とセレギリン5mg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2mg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2mg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。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデルによる

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII.3. (2)パラメータ変動要因」の項参照

(5) 分布容積

TVP-1012/423 試験 [外国人データ]¹⁵⁾

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 $86.7 \pm 39.0L$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

ラサギリン及び1-アミノインダンの母集団薬物動態はそれぞれ2-コンパートメントモデル及び1-コンパートメントモデルをあてはめて解析した。

(2) パラメータ変動要因

1) TVP-1012/232 試験 [外国人データ]¹⁶⁾

(体重、年齢、レボドパ／カルビドパ併用投与及び喫煙の影響)

早期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見かけの全身クリアランス(CL/F_{ss})の変動は、体重、年齢及びレボドパ／カルビドパ併用投与に関連していた。併用薬を使用していない体重70kgの60歳の被験者におけるラサギリンの CL/F_{ss} 推定値は58.5L/hであった。 CL/F_{ss} の低下は年齢増加と関連し、例えば79歳の被験者で予想される CL/F_{ss} は、60歳の被験者よりも約11%低く、32歳の被験者よりも約30%低いと推定された。体重は CL/F_{ss} と正に相関した。体重70kgの被験者を基準とした場合に、試験集団で最大の体重の被験者(140.5kg)では約45%高く、最小の体重の被験者(42.3kg)では約30%低いと推定された。また、レボドパ／カルビドパ併用投与により、 CL/F_{ss} が31%低下すると推定された。

また、追加検討の結果、喫煙者におけるラサギリンの CL/F_{ss} は非喫煙者及び元喫煙者と比較して39.1%高いと推定された。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) TVP-1012/133 試験 [外国人データ]

運動症状の日内変動を伴うレボドパ治療中のパーキンソン病患者(276例)に、ラサギリン0.5、1mg又はプラセボ錠を1日1回26週間、朝食30分前に投与した時の母集団薬物動態解析の結果、被験者集団におけるラサギリンのCL/F_{ss}推定値は65.3L/h、中心コンパートメントの見かけの分布容積の中央値は117Lと推定された。また、ラサギリンの定常状態における見かけの分布容積の中央値は350Lと推定された。エンタカポンを併用した被験者では、ラサギリンのCL/F_{ss}の中央値が28%高い83.4L/hと推定された。

(承認時資料：2018年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

4. 吸収

経口投与された本剤は少なくとも60%が吸収されるが、初回通過効果を受け、単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約35%であった¹⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

「Ⅶ.5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

¹⁴C-ラサギリン塩酸塩を0.37mg/kgの用量で雌雄白色ラット(Sprague Dawley)及び雄性有色ラット(Lister-hooded)に単回経口投与し、摘出した臓器中放射能濃度を測定した。また、白色ラットでは全身オートラジオグラフィーを用いて組織分布を調べた。

白色ラットでは、涙腺、膀胱及び大腸では投与4時間後、小腸では投与2時間後、甲状腺では投与1時間後に総放射能濃度(C_{max})はピークとなり、その他の多くの組織で投与15～30分後にピークに達した。検討したほとんどの組織において、総放射能濃度は全血中濃度よりも高かった。涙腺、胃、腎臓、甲状腺、小腸、下垂体及び膀胱の総放射能濃度は、全血よりも10倍以上高かった。肝臓、肺及び唾液腺の総放射能濃度は、全血と比べて7倍以上高かった。組織分布は、白色ラットと比べて有色ラットで眼及び皮膚への選択的な滞留がみられたことを除くと、白色ラットと有色ラットではほぼ同等であった。眼及び有色ラットの皮膚を含め各組織で残留放射能濃度は速やかに低下し、240時間後にはほとんど検出されなくなった。

■単回経口投与時の放射能組織内曝露量

組織	AUC (h・ng/g)	AUC _{組織} /AUC _{全血}
肝臓	49,479	20.1
涙腺	46,131	18.8
膀胱	32,255	13.1
小腸	28,504	11.6
下垂体	25,009	10.2
肺	20,788	8.5
大腸	20,445	8.3
甲状腺	17,880 ¹⁾	7.3
脳	15,177	6.2
胃	12,989	5.3
腎臓	12,409	5.1
唾液腺	9,146	3.7
副腎	7,700	3.1
皮膚	7,384	3.0
前立腺	6,442	2.6
脾臓	5,862	2.4
心臓	5,418	2.2
リンパ節	5,356	2.2
睪臓	5,341	2.2
精巣	4,403	1.8
脂肪	2,507	1.0
全血	2,457	1.0
骨髄	2,391 ¹⁾	1.0
眼	2,373 ¹⁾	1.0
胸腺	2,365 ¹⁾	1.0
筋肉	1,709	0.7

1) AUC_t、終末指数関数相を明確に特定することはできなかった。

(承認時資料：2018年3月)

(6) 血漿蛋白結合率

[*in vitro*] ¹⁷⁾

¹⁴C-ラサギリン塩酸塩をヒト血漿に添加し、限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。¹⁴C-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。

6. 代謝

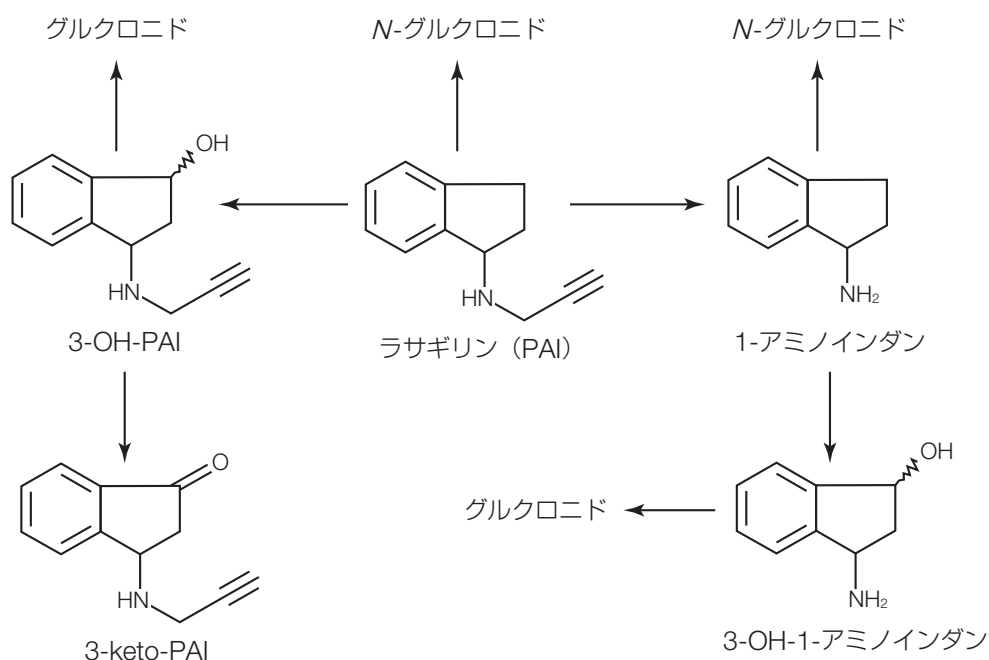
(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) [*in vitro*] ¹⁷⁾

ラサギリンは主にCYP1A2によって代謝され、主要な代謝物として1-アミノインダンが生成することが示された。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。

■推定代謝経路

ヒトにおけるラサギリンの主要な代謝経路としては、*N*-脱アルキル化、インダン環の水酸化の他、親化合物及びその代謝物の*N*-グルクロン酸抱合を含む、第Ⅱ相の*N*-又は*O*-抱合が生じることが示唆された。



(承認時資料：2018年3月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(参考) [*in vitro*] ¹⁷⁾

ヒトCYP分子種発現ミクロソーム(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4及びCYP4A11)を用いた検討では、CYP1A2のみでラサギリン(50 μmol/L)の消失(40.3%)が認められた。また、ヒト肝ミクロソームにおいてもラサギリンの消失(45.6%)が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いたラサギリンの代謝についてCYP1A2の選択的阻害薬フラフィリン(10 μmol/L)、メトキサレン(10 μmol/L)の存在下でラサギリンの消失が阻害された(それぞれ73.2%、98.3%)。

また、ラサギリンはいずれのCYP分子種に対しても阻害作用も誘導作用も示さなかった。

(承認時資料：2018年3月)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

TVP-1012/423 試験 [外国人データ] ¹⁵⁾

ラサギリン 2mg を空腹時に単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは約 35% と示唆された。一方、1-アミノインダンの AUC は経口投与の方が静脈内投与と比較して大きかったことから、初回通過効果によりラサギリンが 1-アミノインダンに代謝されていることが示唆された。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

TVP-1012/422 試験 [外国人データ] ¹⁸⁾

健康成人 (2 例) に ¹⁴C-ラサギリン 2mg を単回投与した時、ラサギリン由来の放射能は尿中に 62.6%、糞便中に 21.8% 排泄され、38 日間の採取期間を通じた総回収率は投与量の 84.4% であった。また、ラサギリンは尿中ではほとんどみられなかった。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

8. トランスポーターに関する情報

(参考) [in vitro]

- (1) ラサギリンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の標準基質の輸送活性を検討した濃度範囲において 50% 以上阻害しなかった。
- (2) ラサギリンは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

(承認時資料：2018 年 3 月)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者での検討 (TVP-1012/433 試験) [外国人データ] ¹⁹⁾

中等度腎機能障害患者 (12 例) では、ラサギリン 1mg の 1 日 1 回 8 日間反復投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} は健康成人 (12 例) と比較し、それぞれ 79.0% 及び 92.6% であった。

中等度腎機能障害患者 (Cockcroft-Gault の式で求めたクレアチニンクリアランス 30 ~ 49 mL/min)

■腎機能患者におけるラサギリンの薬物動態学的パラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (h · ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人	12	6.68 (2.19)	0.40 (0.15)	5.52 (1.62)	1.23 (0.73)
中等度腎機能障害患者	12	5.49 (2.77)	0.41 (0.15)	5.65 (3.21)	1.37 (0.81)

平均値 (標準偏差)

(2) 肝機能障害患者での検討 (TVP-1012/424 試験) [外国人データ]²⁰⁾

ラサギリン 1mg 投与時の軽度肝機能障害患者 (8例) におけるラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人 (8例) と比較したとき、単回投与時でそれぞれ 115.0% 及び 134.7%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ 138.1% 及び 180.2% であった。中等度肝機能障害患者 (8例) におけるラサギリンの C_{max} 及び AUC_{last} は健康成人 (8例) と比較したとき、単回投与時でそれぞれ 196.1% 及び 217.8%、1日1回7日間反復投与時でそれぞれ 183.2% 及び 668.2% であった。

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類による重症度分類で Class A (スコア 5~6) に該当する者
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類による重症度分類で Class B (スコア 7~9) に該当する者

■肝機能障害患者におけるラサギリンの薬物動態学的パラメータ

単回投与時

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h · ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人	8	4.29(1.65)	0.44(0.12)	2.68(1.24)	0.29(0.06)
軽度肝機能障害患者	8	4.96(2.16)	0.31(0.12)	3.41(1.10)	0.40(0.15)
中等度肝機能障害患者	8	9.35(5.68)	0.31(0.12)	6.42(4.21)	1.09(0.87)

平均値 (標準偏差)

反復投与時

	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h · ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人	8	6.24(2.42)	0.47(0.09)	4.75(1.82)	0.54(0.29)
軽度肝機能障害患者	8	8.60(3.65)	0.38(0.13)	9.19(5.84)	1.75(1.55)
中等度肝機能障害患者	8	11.65(4.61)	0.31(0.12)	35.76(22.14)	11.33(7.61)

平均値 (標準偏差)

(3) 低体重の患者 [母集団薬物動態解析]

「VII.3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

(4) 高齢者 [母集団薬物動態解析]

「VII.3. (2) パラメータ変動要因」の項参照

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 他のMAO阻害薬(セレギリン塩酸塩及びサフィナミドメシル酸塩)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、セルトラリン塩酸塩及びエスシタロプラムシウ酸塩)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬(ボルチオキセチン臭化水素酸塩)、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)、リスデキサメフェタミンメシル酸塩、メチルフェニデート塩酸塩、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)、塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン、ナファゾリン硝酸塩又はトラマゾリン塩酸塩を投与中の患者[10.1参照]

2.4 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)のある患者[9.3.1、16.6.4参照]

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 他のMAO阻害薬との併用により、本剤のMAO-B選択性が低下する可能性が考えられ、MAO-A阻害作用により脳内のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

2.2 セロトニン再取り込み阻害作用を有するペチジン塩酸塩含有製剤、並びにオピオイド系鎮痛薬のうち同様の作用を有するトラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン濃度が上昇することによって発現する。セロトニンは主にMAO-Aにより代謝されることから、選択的MAO-B阻害薬を投与中であってもMAO-B選択性が低下した場合、MAO-A阻害作用により発現すると考えられる。

2.3 セロトニン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(以下、SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(以下、SNRI)並びにノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達増強作用を有するノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(以下、NaSSa)との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがある。また、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬又はリスデキサメフェタミンメシル酸塩との併用により、脳内のノルアドレナリン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

2.4 海外で実施した軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤を単回投与したときのラサギリンについて、健康成人と比較して肝機能障害患者ではラサギリンの C_{max} 及びAUCが増加することが示され、反復投与したときはさらに増加することが示された。

特に、中等度肝機能障害患者では、反復投与により C_{max} 及びAUCがそれぞれ約2倍及び約7倍増加したため、中等度以上の肝機能障害の患者では、本剤の血中濃度が上昇することでMAO-B選択性が低下し、MAO-A阻害による副作用が発現するおそれがあることから設定した。

2.5 薬物療法の一般原則として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、失神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。[11.1.1参照]

8.2 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。[11.1.2参照]

8.3 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。[11.1.4参照]

<解説>

8.1 国内外の臨床試験や外国での製造販売後においてレボドパ含有製剤との併用による起立性低血圧の発現が報告されていることから設定した。

8.2 外国での製造販売後において、特にレボドパ含有製剤又はドパミン受容体作動薬との併用時に前兆のない突発的睡眠及び睡眠発作の発現が報告されていることから設定した。

8.3 外国での製造販売後において衝動制御障害に関連する有害事象の発現が報告されていることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低体重の患者

患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。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。[16.6.1参照]

<解説>

9.1.1 低体重の患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。また、国内臨床試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度が「中央値以上」の層と比較して「中央値未満」の層で高かったことを踏まえて設定した。

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない

- (3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類B又はC)のある患者

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。[2.4、16.6.4参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A)のある患者

低用量での投与も考慮すること。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.4参照]

<解説>

9.3.1 「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.4<解説>」の項参照

9.3.2 軽度肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられ、MAO-B選択性が低下し、MAO-A阻害による副作用が発現する可能性があるため設定した。

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

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回ると判断される場合にのみ投与すること。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(ラサギリソとして1mg/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。

<解説>

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないことから設定した。なお、ウサギにおける胚・胎児発生試験の本剤及びレボドパ/カルビドパの併用投与において、着床後胚死亡率の増加が認められた。

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないことから設定した。なお、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験の本剤群において、血漿プロラクチン濃度が用量依存的に低下した。

- (7) 小児等

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。

<解説>

本剤は、小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、低用量での投与も考慮すること。副作用の発現が多く認められており、また、一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者では、国内臨床試験の層別解析において、本剤各群の有害事象等の発現頻度が「65歳未満」の層と比較して「65歳以上」の層で高かったことを踏まえて設定した。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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP1A2により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

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阻害薬 セレギリン塩酸塩 エフピー サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ [2.1参照]	高血圧クライゼ等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。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 タベンタドール塩酸塩 タベンタ [2.2参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、トラマドール塩酸塩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 [2.3参照]	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [23参照]	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。
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 セルトラリン塩酸塩 ジエイゾロフト エスタロプラムシュウ酸塩 レキサプロ [23参照]	セロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してから左記薬剤の投与を開始するまでに、少なくとも14日間の間隔を置くこと。また、左記薬剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、フルボキサミンマレイン酸塩は少なくとも7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスタロプラムシュウ酸塩は少なくとも14日間の間隔を置くこと。	セロトニン再取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。
セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 ボルチオキセチン臭化水素酸塩 トリンテリックス [23参照]	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。	
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 [23参照]	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 [23参照]	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リスデキサンフェタミンメシル酸塩 ビバンセ メチルフェニデート塩酸塩 コンサータ リタリン [23参照]	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。	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。
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 レモロン リフレックス [23参照]	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。
塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン コールタイジン ナファゾリン硝酸塩 プリピナ トラマゾリン塩酸塩 トラマゾリン [23参照]	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	カテコールアミンの蓄積をおこし、左記薬剤の交感神経刺激作用を増強するおそれがある。

<解説>

MAO阻害薬：

他のMAO阻害薬との併用により、本剤のMAO-B選択性が低下する可能性が考えられ、MAO-A阻害作用により脳内のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

また、本剤中止後に他のMAO阻害薬の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえそれぞれ設定した。

ペチジン塩酸塩含有製剤、トラマドール塩酸塩、タペンタドール塩酸塩：

セロトニン再取り込み阻害作用を有するペチジン塩酸塩含有製剤、並びにオピオイド系鎮痛薬のうち同様の作用を有するトラマドール塩酸塩又はタペンタドール塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後にペチジン塩酸塩含有製剤又はトラマドール塩酸塩、もしくはタペンタドール塩酸塩の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬：

セロトニン再取り込み阻害作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬並びに四環系抗うつ薬との併用により、脳内のセロトニン濃度及びノルアドレナリン濃度が上昇し、セロトニン症候群や高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後に三環系抗うつ薬又は四環系抗うつ薬の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬：セロトニン再取り込み阻害作用を有するSSRI、並びにセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

また、本剤中止後にSSRIの投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：セロトニン再取り込み阻害作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するSNRI、並びにノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬との併用により、脳内のノルアドレナリン等のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼやセロトニン症候群等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

また、本剤中止後にSNRI又は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。

リスデキサメフェタミンメシル酸塩、メチルフェニデート塩酸塩：

ノルアドレナリン及びドパミンの遊離促進、並びにノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターに対する阻害作用を有するリスデキサメフェタミンメシル酸塩、メチルフェニデート塩酸塩とMAO-B阻害作用を有する本剤との併用により、脳内のノルアドレナリン等のモノアミン濃度が上昇し、高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。また、本剤中止後にリスデキサメフェタミンメシル酸塩、メチルフェニデート塩酸塩の投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえて設定した。

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)：

ノルアドレナリン及びセロトニン神経伝達の増強作用を有するNaSSAとの併用により、脳内のセロトニン濃度及びノルアドレナリン濃度が上昇し、セロトニン症候群や高血圧クリーゼ等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから設定した。

また、本剤中止後にNaSSAの投与を開始するまでの期間については、本剤のMAO-B阻害作用が投与終了14日後にほぼ消失することを踏まえ設定した。

塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン、ナファゾリン硝酸塩、トラマゾリン塩酸塩：

塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン、ナファゾリン硝酸塩、トラマゾリン塩酸塩との併用により、カテコールアミンの蓄積をおこし、これらの薬剤の交感神経刺激作用を増強し、急激な血圧上昇を起こすおそれがあることから設定した。

併用禁忌に定める以外の抗うつ薬との併用中に、急に精神的に落ち着かなくなったり、振戦、発汗、頻脈等が認められた場合は、セロトニン症候群の可能性を疑う必要がある。不安、焦燥等の精神症状はうつ病の悪化と誤診される可能性があるが、振戦・発汗等身体症状を伴う場合は本症候群を念頭におく必要がある。また、抗うつ薬を増量したり、他の抗うつ薬を追加した場合に上記症状が認められたときも本症候群を疑う必要がある。

(2) 併用注意とその理由

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
レボドパ含有製剤	ジスキネジア等のレボドパ由来の副作用が増強されるおそれがある。	脳内のドパミン濃度を上昇させる作用を有するため、併用によりドパミン濃度が更に高まるおそれがある。
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	高血圧クライ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、高血圧クライ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。

<解説>

レボドパ含有製剤：

脳内のドパミン濃度を上昇させる作用を有するレボドパ含有製剤との併用によりドパミン濃度が更に高まるおそれがあり、国内外の臨床試験や外国での製造販売後においてレボドパ含有製剤との併用によるジスキネジアの発現が報告されていることから設定した。

トラゾドン塩酸塩：

セロトニン再取り込み阻害作用を有するトラゾドン塩酸塩との併用により、脳内のセロトニン濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物：

脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有するデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物との併用により、脳内のセロトニン濃度が更に上昇する可能性が考えられることから設定した。

交感神経刺激薬：

交感神経刺激薬との併用において本剤の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可能性が考えられることから設定した。

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：

脳内のセロトニン濃度を上昇させる作用を有す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)含有飲食物との併用により、脳内のセロトニン濃度が更に上昇する可能性が考えられることから設定した。

CYP1A2阻害薬：

本剤は主にCYP1A2によって代謝されることから、CYP1A2の強い阻害薬であるシプロフロキサシンを投与中の患者への併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

CYP1A2誘導薬：

本剤は主にCYP1A2によって代謝されることから、喫煙又はフェニトインによるCYP1A2誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性が考えられることから設定した。

チラミンを多く含有する飲食物：

本剤のMAO阻害作用により、昇圧アミンであるチラミンの代謝が抑制され、チラミンを多く含有する飲食物を摂取した場合に脳内のノルアドレナリン濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 起立性低血圧 (2.4%)

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。[8.1参照]

11.1.2 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。[8.2参照]

11.1.3 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。

11.1.4 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。[8.3参照]

11.1.5 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。

11.1.6 悪性症候群 (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。

<解説>

11.1.1 国内臨床試験における起立性低血圧、血圧低下、低血圧、血圧変動に関連する有害事象が報告されている。

11.1.2 国内臨床試験における傾眠、突発的睡眠、睡眠発作に関連する有害事象が報告されている。なお、レボドパ非併用療法である CCT-001 試験では、覚醒障害に関連する有害事象の発現は認められていない。

11.1.3 国内外の臨床試験及び外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われる幻覚に関連する有害事象の発現が報告されている。

11.1.4 レボドパ併用療法である CCT-002 試験の本剤 0.5mg 群において性欲過剰が 1 例に認められている。

11.1.5 外国での製造販売後において、本剤との関連が疑われるセロトニン症候群を発現した症例が報告されている。なお、国内臨床試験 (CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-002 試験) 並びに海外臨床試験 (232 試験、133 試験及び 122 試験) において、セロトニン症候群はみられていない。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

11.1.6 外国での製造販売後では、本剤とともにドパミン受容体作動薬又は抗うつ薬を併用していた症例において悪性症候群が発現したとの報告がある。なお、国内臨床試験(CCT-001試験、OCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-002試験)並びに海外臨床試験(232試験、133試験及び122試験)において、悪性症候群はみられていない。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
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
消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥	鼓腸
筋・骨格系		関節痛、関節炎、筋骨格痛、頸部痛	
心血管系		狭心症、心筋梗塞	脳血管発作
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

<解説>

国内外の臨床試験成績及び外国での製造販売後における副作用発現状況に基づき、頻度別に記載した。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1) 国内臨床試験

■副作用の発現状況 [CCT-001 試験、OCT-001 試験、CCT-002 試験、OCT-002 試験]

解析対象例数	696
副作用発現例数	346
副作用発現頻度(%)	49.7

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	3(0.4)
貧血	2(0.3)
リンパ節症	1(0.1)
心臓障害	10(1.4)
心房細動	3(0.4)
狭心症	2(0.3)
急性心筋梗塞	1(0.1)
心不全	1(0.1)
動悸	1(0.1)
洞性徐脈	1(0.1)
洞結節機能不全	1(0.1)
上室性期外収縮	1(0.1)
上室性頻脈	1(0.1)
頻脈	1(0.1)
心室性期外収縮	1(0.1)
耳および迷路障害	7(1.0)
回転性めまい	3(0.4)
耳鳴	2(0.3)
聴力低下	1(0.1)
突発性難聴	1(0.1)
眼障害	5(0.7)
結膜出血	1(0.1)
眼潰瘍	1(0.1)
緑内障	1(0.1)
網膜剥離	1(0.1)
硝子体浮遊物	1(0.1)
胃腸障害	63(9.1)
悪心	13(1.9)
便秘	9(1.3)
嘔吐	9(1.3)
齲歯	4(0.6)
胃潰瘍	3(0.4)
胃炎	3(0.4)
胃食道逆流性疾患	3(0.4)
腹部膨満	2(0.3)
下腹部痛	2(0.3)
上腹部痛	2(0.3)
下痢	2(0.3)
消化不良	2(0.3)
口内炎	2(0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
腹部不快感	1(0.1)
腹痛	1(0.1)
急性腹症	1(0.1)
アフタ性潰瘍	1(0.1)
虚血性大腸炎	1(0.1)
歯嚢胞	1(0.1)
口内乾燥	1(0.1)
嚥下障害	1(0.1)
腸炎	1(0.1)
口の感覚鈍麻	1(0.1)
大腸ポリープ	1(0.1)
歯周病	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(2.9)
末梢性浮腫	7(1.0)
発熱	4(0.6)
胸痛	3(0.4)
倦怠感	2(0.3)
活動性低下	1(0.1)
廃用症候群	1(0.1)
疲労	1(0.1)
末梢腫脹	1(0.1)
肝胆道系障害	8(1.1)
肝機能異常	5(0.7)
肝障害	3(0.4)
免疫系障害	2(0.3)
季節性アレルギー	2(0.3)
感染症および寄生虫症	56(8.0)
鼻咽頭炎	22(3.2)
咽頭炎	5(0.7)
足部白癬	5(0.7)
結膜炎	4(0.6)
膀胱炎	3(0.4)
肺炎	3(0.4)
胃腸炎	2(0.3)
単純ヘルペス	2(0.3)
膣感染	2(0.3)
口角口唇炎	1(0.1)
気管支炎	1(0.1)
蜂巣炎	1(0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
皮膚真菌感染	1(0.1)
ウイルス性胃腸炎	1(0.1)
歯肉炎	1(0.1)
帯状疱疹	1(0.1)
インフルエンザ	1(0.1)
爪真菌症	1(0.1)
口腔ヘルペス	1(0.1)
中耳炎	1(0.1)
腎盂腎炎	1(0.1)
副鼻腔炎	1(0.1)
白癬感染	1(0.1)
上気道感染	1(0.1)
尿路感染	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	34(4.9)
転倒	26(3.7)
歯牙破折	4(0.6)
挫傷	2(0.3)
肋骨骨折	2(0.3)
大腿骨頸部骨折	1(0.1)
大腿骨骨折	1(0.1)
交通事故	1(0.1)
皮膚擦過傷	1(0.1)
脊椎圧迫骨折	1(0.1)
創傷	1(0.1)
手首関節骨折	1(0.1)
臨床検査	40(5.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.6)
尿中血陽性	4(0.6)
血圧上昇	3(0.4)
体重減少	3(0.4)
血圧低下	2(0.3)
心電図QT延長	2(0.3)
肝機能検査値上昇	2(0.3)
血中クレアチン増加	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.1)
血中トリグリセリド増加	1(0.1)
血中尿酸増加	1(0.1)
C-反応性蛋白増加	1(0.1)
肝機能検査異常	1(0.1)
尿中蛋白陽性	1(0.1)
尿中ケトン体陽性	1(0.1)
白血球数減少	1(0.1)
白血球数増加	1(0.1)
代謝および栄養障害	18(2.6)
食欲減退	10(1.4)

副作用の種類	発現例数(%)
脱水	5(0.7)
2型糖尿病	2(0.3)
糖尿病	1(0.1)
脂質異常症	1(0.1)
低ナトリウム血症	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	42(6.0)
関節痛	6(0.9)
背部痛	6(0.9)
四肢痛	6(0.9)
筋骨格硬直	4(0.6)
変形性関節症	3(0.4)
関節周囲炎	2(0.3)
脊柱管狭窄症	2(0.3)
関節炎	1(0.1)
滑液包炎	1(0.1)
指変形	1(0.1)
椎間板突出	1(0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1(0.1)
筋痙縮	1(0.1)
筋骨格痛	1(0.1)
頸部痛	1(0.1)
骨粗鬆症	1(0.1)
リウマチ性多発筋痛	1(0.1)
横紋筋融解症	1(0.1)
関節リウマチ	1(0.1)
顎関節症候群	1(0.1)
腱炎	1(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	9(1.3)
大腸腺腫	2(0.3)
脂漏性角化症	2(0.3)
リンパ節転移	1(0.1)
遠隔転移を伴う食道癌	1(0.1)
腭癌	1(0.1)
前立腺癌	1(0.1)
皮膚乳頭腫	1(0.1)
甲状腺癌	1(0.1)
神経系障害	113(16.2)
ジスキネジア	56(8.0)
頭痛	19(2.7)
浮動性めまい	11(1.6)
傾眠	10(1.4)
失神	4(0.6)
味覚異常	3(0.4)
パーキンソンニズム	3(0.4)
異常感覚	2(0.3)
意識消失	2(0.3)
パーキンソン病	2(0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
下肢静止不能症候群	2(0.3)
緊張性頭痛	2(0.3)
意識変容状態	1(0.1)
自律神経ニューロパチー	1(0.1)
体位性めまい	1(0.1)
ジストニア	1(0.1)
すくみ現象	1(0.1)
感覚鈍麻	1(0.1)
低酸素性虚血性脳症	1(0.1)
片頭痛	1(0.1)
ミオクローヌス	1(0.1)
神経痛	1(0.1)
錯感覚	1(0.1)
パーキンソン歩行	1(0.1)
安静時振戦	1(0.1)
咬舌	1(0.1)
精神障害	47(6.8)
幻覚	19(2.7)
幻視	6(0.9)
譫妄	3(0.4)
不眠症	3(0.4)
睡眠発作	3(0.4)
異常行動	2(0.3)
睡眠障害	2(0.3)
異常な夢	1(0.1)
不安	1(0.1)
失見当識	1(0.1)
幻聴	1(0.1)
頭を激しくぶっつける	1(0.1)
性欲過剰	1(0.1)
軽躁	1(0.1)
錯覚	1(0.1)
人格変化	1(0.1)
精神症状	1(0.1)
レム睡眠行動障害	1(0.1)
腎および尿路障害	11(1.6)
緊張性膀胱	6(0.9)
排尿異常	1(0.1)
神経因性膀胱	1(0.1)
頻尿	1(0.1)
腎機能障害	1(0.1)
尿管結石症	1(0.1)
切迫性尿失禁	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
尿失禁	1(0.1)
生殖系および乳房障害	1(0.1)
萎縮性外陰炎	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(1.6)
喘息	2(0.3)
咳嗽	2(0.3)
呼吸困難	2(0.3)
鼻出血	2(0.3)
上気道の炎症	2(0.3)
口腔咽頭不快感	1(0.1)
口腔咽頭痛	1(0.1)
痰貯留	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	41(5.9)
湿疹	11(1.6)
そう痒症	7(1.0)
多汗症	3(0.4)
褥瘡性潰瘍	2(0.3)
皮脂欠乏性湿疹	2(0.3)
過角化	2(0.3)
脂漏性皮膚炎	2(0.3)
蕁麻疹	2(0.3)
円形脱毛症	1(0.1)
水疱	1(0.1)
冷汗	1(0.1)
アレルギー性皮膚炎	1(0.1)
乾癬様皮膚炎	1(0.1)
薬疹	1(0.1)
皮膚乾燥	1(0.1)
嵌入爪	1(0.1)
汗疹	1(0.1)
神経皮膚炎	1(0.1)
掌蹠角皮症	1(0.1)
紫斑	1(0.1)
発疹	1(0.1)
皮膚腫瘍	1(0.1)
血管障害	30(4.3)
起立性低血圧	17(2.4)
高血圧	10(1.4)
低血圧	3(0.4)
血圧変動	1(0.1)
深部静脈血栓症	1(0.1)
顕微鏡的多発血管炎	1(0.1)

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J ver. 19.0)の用語(System Organ Class: 器官別大分類、Preferred Term: 基本語)で表示

(承認時集計: 2018年3月)

(2) 海外臨床試験（レボドパ含有製剤併用）

■副作用の発現状況[133試験、122試験]

解析対象例数	544
副作用発現例数	299
副作用発現頻度(%)	55.0

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	6(1.1)
貧血	4(0.7)
白血球減少症	1(0.2)
好中球増加症	1(0.2)
心臓障害	16(2.9)
第一度房室ブロック	3(0.6)
徐脈	2(0.4)
不整脈	1(0.2)
心房細動	1(0.2)
心房頻脈	1(0.2)
完全房室ブロック	1(0.2)
左脚ブロック	1(0.2)
心不全	1(0.2)
うっ血性心不全	1(0.2)
動悸	1(0.2)
洞結節機能不全	1(0.2)
頻脈	1(0.2)
心室性不整脈	1(0.2)
心室性期外収縮	1(0.2)
心室性頻脈	1(0.2)
耳および迷路障害	3(0.6)
耳痛	1(0.2)
聴力低下	1(0.2)
乗物酔い	1(0.2)
耳鳴	1(0.2)
内分泌障害	1(0.2)
甲状腺腫	1(0.2)
眼障害	11(2.0)
霧視	3(0.6)
視力障害	2(0.4)
一過性失明	1(0.2)
眼乾燥	1(0.2)
眼刺激	1(0.2)
眼そう痒症	1(0.2)
眼部不快感	1(0.2)
視力低下	1(0.2)
硝子体浮遊物	1(0.2)
胃腸障害	84(15.4)
悪心	36(6.6)
下痢	16(2.9)
嘔吐	14(2.6)

副作用の種類	発現例数(%)
便秘	13(2.4)
口内乾燥	13(2.4)
腹痛	7(1.3)
上腹部痛	7(1.3)
腹部不快感	5(0.9)
消化不良	4(0.7)
嚥下障害	2(0.4)
胃食道逆流性疾患	2(0.4)
胃酸過多	2(0.4)
腹部膨満	1(0.2)
腹部硬直	1(0.2)
呼気臭	1(0.2)
慢性胃炎	1(0.2)
軟便	1(0.2)
鼓腸	1(0.2)
胃障害	1(0.2)
胃炎	1(0.2)
消化管運動障害	1(0.2)
口の感覚鈍麻	1(0.2)
腸閉塞	1(0.2)
口腔内潰瘍形成	1(0.2)
食道痙攣	1(0.2)
食道炎	1(0.2)
レッチング	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	33(6.1)
疲労	11(2.0)
末梢性浮腫	7(1.3)
無力症	6(1.1)
胸部不快感	2(0.4)
胸痛	2(0.4)
倦怠感	2(0.4)
発熱	2(0.4)
腋窩痛	1(0.2)
悪寒	1(0.2)
歩行障害	1(0.2)
全身健康状態低下	1(0.2)
インフルエンザ様疾患	1(0.2)
疼痛	1(0.2)
末梢腫脹	1(0.2)
口渇	1(0.2)
感染症および寄生虫症	21(3.9)

副作用の種類	発現例数(%)
尿路感染	7(1.3)
細菌尿	4(0.7)
インフルエンザ	2(0.4)
ウイルス感染	2(0.4)
気管支炎	1(0.2)
蜂巣炎	1(0.2)
出血性腸憩室炎	1(0.2)
ウイルス性胃腸炎	1(0.2)
単純ヘルペス	1(0.2)
帯状疱疹	1(0.2)
鼻咽頭炎	1(0.2)
副鼻腔炎	1(0.2)
足部白癬	1(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	19(3.5)
転倒	19(3.5)
裂傷	2(0.4)
挫傷	1(0.2)
眼挫傷	1(0.2)
顔面損傷	1(0.2)
関節損傷	1(0.2)
靭帯捻挫	1(0.2)
眼窩周囲出血	1(0.2)
外傷性血腫	1(0.2)
臨床検査	35(6.4)
体重減少	16(2.9)
体重増加	3(0.6)
血中カルシウム増加	2(0.4)
血圧上昇	2(0.4)
ヘマトクリット減少	2(0.4)
尿中ケトン体陽性	2(0.4)
白血球数減少	2(0.4)
尿中白血球陽性	2(0.4)
血中コレステロール増加	1(0.2)
血中ブドウ糖増加	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.2)
血中尿素増加	1(0.2)
心雑音	1(0.2)
心電図異常	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.2)
ヘモグロビン減少	1(0.2)
心拍数増加	1(0.2)
単球数減少	1(0.2)
総蛋白増加	1(0.2)
赤血球数減少	1(0.2)
尿検査異常	1(0.2)
尿量増加	1(0.2)
代謝および栄養障害	15(2.8)

副作用の種類	発現例数(%)
食欲減退	9(1.7)
痛風	2(0.4)
高リン酸塩血症	2(0.4)
低リン酸血症	1(0.2)
食欲亢進	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	35(6.4)
筋痙縮	7(1.3)
関節痛	6(1.1)
四肢痛	6(1.1)
背部痛	5(0.9)
筋骨格系胸痛	3(0.6)
筋力低下	2(0.4)
筋肉痛	2(0.4)
骨粗鬆症	2(0.4)
関節炎	1(0.2)
関節腫脹	1(0.2)
筋固縮	1(0.2)
筋骨格痛	1(0.2)
筋骨格硬直	1(0.2)
筋炎	1(0.2)
骨減少症	1(0.2)
側弯症	1(0.2)
脊柱管狭窄症	1(0.2)
斜頸	1(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	16(2.9)
基底細胞癌	4(0.7)
悪性黒色腫	2(0.4)
メラノサイト性母斑	2(0.4)
扁平上皮癌	2(0.4)
皮膚有棘細胞癌	2(0.4)
アクロコルドン	1(0.2)
膀胱移行上皮癌	1(0.2)
表皮内悪性黒色腫	1(0.2)
脂漏性角化症	1(0.2)
神経系障害	151(27.8)
ジスキネジア	67(12.3)
浮動性めまい	28(5.1)
頭痛	25(4.6)
傾眠	16(2.9)
平衡障害	11(2.0)
ジストニア	10(1.8)
体位性めまい	7(1.3)
振戦	5(0.9)
錯感覚	4(0.7)
失神	4(0.7)
すくみ現象	3(0.6)
オンオフ現象	3(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
パーキンソン病	3(0.6)
よだれ	2(0.4)
異常感覚	2(0.4)
記憶障害	2(0.4)
片頭痛	2(0.4)
下肢静止不能症候群	2(0.4)
健忘	1(0.2)
自律神経失調	1(0.2)
脳幹卒中	1(0.2)
脳血管発作	1(0.2)
構語障害	1(0.2)
味覚異常	1(0.2)
伸展性足底反応	1(0.2)
過眠症	1(0.2)
感覚鈍麻	1(0.2)
嗜眠	1(0.2)
意識消失	1(0.2)
不随意性筋収縮	1(0.2)
パーキンソニズム	1(0.2)
痙攣発作	1(0.2)
会話障害	1(0.2)
精神障害	64(11.8)
不眠症	20(3.7)
幻覚	14(2.6)
うつ病	8(1.5)
異常な夢	7(1.3)
不安	7(1.3)
錯乱状態	6(1.1)
幻視	4(0.7)
睡眠障害	4(0.7)
悪夢	3(0.6)
抑うつ気分	1(0.2)
欲求不満耐性低下	1(0.2)
ギャンブル障害	1(0.2)
幻聴	1(0.2)
神経過敏	1(0.2)
社会逃避行動	1(0.2)
腎および尿路障害	11(2.0)
血尿	3(0.6)
頻尿	3(0.6)
尿意切迫	1(0.2)
蛋白尿	1(0.2)
腎不全	1(0.2)
排尿躊躇	1(0.2)
尿失禁	1(0.2)
生殖系および乳房障害	5(0.9)

副作用の種類	発現例数(%)
前立腺炎	2(0.4)
良性前立腺肥大症	1(0.2)
勃起不全	1(0.2)
遊走精巣	1(0.2)
外陰腫そう痒症	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22(4.0)
呼吸困難	9(1.7)
鼻出血	2(0.4)
喘息	1(0.2)
咳嗽	1(0.2)
発作性夜間呼吸困難	1(0.2)
鼻閉	1(0.2)
夜間呼吸困難	1(0.2)
口腔咽頭痛	1(0.2)
胸膜炎	1(0.2)
湿性咳嗽	1(0.2)
肺塞栓症	1(0.2)
肺血栓症	1(0.2)
咽喉刺激感	1(0.2)
上気道咳症候群	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	27(5.0)
多汗症	7(1.3)
紅斑	4(0.7)
発疹	4(0.7)
斑状出血	2(0.4)
丘疹性皮膚疹	2(0.4)
光線角化症	1(0.2)
脱毛症	1(0.2)
皮膚弛緩症	1(0.2)
皮膚嚢腫	1(0.2)
皮膚乾燥	1(0.2)
過敏性血管炎	1(0.2)
爪破損	1(0.2)
光線過敏性反応	1(0.2)
そう痒症	1(0.2)
皮膚変色	1(0.2)
皮膚剥脱	1(0.2)
蕁麻疹	1(0.2)
血管障害	33(6.1)
起立性低血圧	20(3.7)
低血圧	8(1.5)
血圧変動	2(0.4)
潮紅	1(0.2)
ほてり	1(0.2)
高血圧	1(0.2)
間欠性跛行	1(0.2)

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J ver. 19.0)の用語(System Organ Class: 器官別大分類、Preferred Term: 基本語)で表示

(承認時集計: 2018年3月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 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、高血圧クライゼ、セロトニン症候群等の症状が報告されている。

<解説>

本剤の服用量等を遵守するよう患者に指導すること。本剤は非可逆的なMAO-B阻害剤であることから、特異的な対応・治療はなく、症状等に応じた一般的な処置を行うこと。

本剤を過量投与した場合、MAO-Bのみならず、MAO-Aも阻害される可能性が考えられる。これまでに国内外で実施した臨床試験及び海外の製造販売後における報告では、本剤3～100mgの投与(単回投与を含む)において、軽躁、高血圧クライゼ及びセロトニン症候群等の有害事象が報告されている。また、海外で実施したレポドパ併用下のパーキンソン病患者を対象とした用量漸増試験(本剤10mg/日までを8週間投与)では、高血圧及び起立性低血圧等の心血管に関する副作用が発現した。これらの症状は非選択的MAO阻害薬で認められる事象と類似していることから、MAO-Bの選択性が低下したと考えられる。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

11. 適用上の注意

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。

<解説>

PTP包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。患者に服用方法を指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において悪性黒色腫が報告された。

<解説>

米国で実施された臨床病理学的研究において、パーキンソン病患者では一般的な集団と比較して悪性黒色腫を発現するリスクが約7倍以上高いことが報告されている²²⁾。海外で実施した本剤の臨床試験においても悪性黒色腫に関連する有害事象が発現しているが、その発現例数は少なく、本剤と悪性黒色腫の発現リスクとの関連性は明らかではない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響（イヌ、HEK293細胞）

①ラサギリンメシル酸塩(3mg/kg)の単回経口投与時における心血管系への影響を、覚醒ビーグル犬を用いてテレメトリー法で評価した。各動物に溶媒及びラサギリンメシル酸塩を1週間間隔で経口投与し、覚醒下かつ非拘束下で動物を投与2時間前から投与約24時間後までモニタリングした。ラサギリンメシル酸塩(3mg/kg)を経口投与したが、検討した4例全例で、血圧又は心拍数に明らかな変化はみられなかった。また、各心電図波の間隔(PR、QRS、QT、QTcB、QTcF)に大幅な変化又は持続的な変化はみられず、心電図波形にも明らかな変化はなかった。一般状態にも異常はみられなかった。臨床試験及び過去に実施されたイヌを用いた血漿中薬物濃度測定試験で測定されたC_{max}値に基づくと、検討した用量は、最高血漿中濃度が1mg/日を投与した患者で測定された濃度(最高血漿中濃度約10ng/mL)の10倍を上回る100ng/mLに達すると予測される用量であった。

(承認時資料：2018年3月)

②hERGチャンネルを安定発現させたHEK293細胞を用いて、ラサギリンメシル酸塩のhERG電流に及ぼす影響を1μg/mLの濃度でホールセルクランプ法を用いて検討した結果、hERG電流の阻害は認められなかった。

(承認時資料：2018年3月)

2) 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）

ラサギリンメシル酸塩の経口投与がラットの自発運動、行動、刺激に対する反応に与える影響をIrwin法により評価した。本試験でラサギリンメシル酸塩を0.12、0.5又は2mg/kgの用量で単回投与したとき、検討したパラメータに影響はみられなかった。投与後7日間の観察期間中、肉眼的異常は認められず、死亡例もなかった。

(承認時資料：2018年3月)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	所見
ラット	160、 256、 410	雄：160 雌：160	雄：245 雌：268	立毛、姿勢異常(円背位)、歩行異常(よたつき歩行)、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、四肢蒼白、胴体の振戦、間代性痙攣、瞳孔反応異常、断続的な筋硬直流涎、流涙、被毛湿潤、異常発声、あえぎ呼吸、身づくろい低下、赤目

ラサギリンメシル酸塩を経口投与

(承認時資料：2018年3月)

(2) 反復投与毒性試験

1) 反復投与毒性試験

試験名	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見
マウス経口13週	ラサギリンメシル酸塩： 5、15、45、60、100	特定せず	≥15mg/kg/日(雄)：小葉中心性肝細胞肥大 ≥45mg/kg/日：平均体重増加量の減少、一時的な摂餌量の減少(雄)、肝重量/体重比の増加(雄) ≥60mg/kg/日(雌)：肝重量/体重比の増加、小葉中心性肝細胞肥大
ラット経口13週	ラサギリン塩酸塩： 0.7、3.1、14	3.1	3.1mg/kg/日(雄)：脾臓重量の低値 ≥3.1mg/kg/日：過敏、攻撃的/抑制的行動、流涎、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、副腎重量の低値(雌) 14mg/kg/日：小葉中心性肝細胞肥大、脾臓重量の低値
ラット経口26週 +13週回復	ラサギリンメシル酸塩： 0.85、5.1、17	5.1	・尿pH及び尿中Na ⁺ (雌)の用量依存的な上昇 ・血中グルコース、トリグリセリド(雄)及び総蛋白(雄)の低下 ≥0.85mg/kg/日：流涎(雌)、摂餌量の減少(雄)、体重増加量の減少(雄) ≥5.1mg/kg/日：摂餌量の減少(雌)、摂水量の減少、体重増加量の減少(雌)、流涎(雄)、口周囲の褐色の汚れ、前立腺重量の減少(雄) 17mg/kg/日：死亡(雄1例：同じケージ内の動物との格闘により外傷を受けたために安楽死処置、雌1例：自然発生の悪性リンパ腫)、攻撃的/抑制的行動、肝臓重量の増加、肺重量の増加(雄)、精嚢重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮の肥大(雌)及び膀胱上皮肥厚(雌)の発生率の上昇
ラット静脈内4週	ラサギリンメシル酸塩： 0.2、1.0、3.0	無影響量 雄：1.0 雌：0.2	≥1.0mg/kg/日(雌)：体重増加抑制、摂餌量減少 3.0mg/kg/日：血中コレステロールの高値、体重増加抑制(雄)、摂餌量減少(雄)
イヌ経口28日間	ラサギリンメシル酸塩： 0.85、5.1、21.0	特定せず	≥5.1mg/kg/日：流涎 21mg/kg/日：体重増加抑制
イヌ経口13週間	ラサギリン塩酸塩： 0.7、1.9、5.2、14.0	5.2	14.0mg/kg/日：体重増加量減少、肝重量増加(雌)
イヌ経口1年間	ラサギリンメシル酸塩： 0.85、5.1、21.0	5.1	21mg/kg/日：死亡・痙攣(雌1例)、血中コレステロール/トリグリセリド上昇、体重減少(雄)
イヌ静脈内4週間	ラサギリンメシル酸塩： 0.5、2.0、5.0	5.0	≥2.0mg/kg/日(雌)：比体重における肝重量の高値 5.0mg/kg/日：比体重における肝重量の高値(雄)、血中トリグリセリドの高値(雌)、血中クレアチニンの低値(雄)、小葉中心性/中間帯の肝細胞肥大(雄)

(承認時資料：2018年3月)

2) レボドパ/カルビドパ (LD/CD) との併用反復投与毒性試験

ラサギリンメシル酸塩とLD/CD (ラサギリン/LD/CD)のラット及びイヌにおける併用経口投与毒性試験は、高用量のLD/CD (80/20mg/kg/日)で実施した。高用量の併用投与(ラットではラサギリン/LD/CDとして1/80/20及び2/80/20mg/kg/日、イヌではラサギリン/LD/CDとして2/80/20mg/kg/日)により、ラット及びイヌで死亡が認められた。全投与群において、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。LD/CD投与群及びラサギリン/LD/CD併用投与群では、血液生化学検査パラメータ、尿検査、器官重量及び病理組織学的検査項目において諸種の投薬に起因すると考えられる変化が認められた。ラサギリンの有無にかかわらず、LD/CDを投与したイヌでは血圧及び心拍数が低下した。

ラサギリン/LD/CD併用投与で認められた毒性は、ラサギリンの薬理作用であるMAO阻害による過剰なドパミン作用に起因するものと考えられた。ドパミン作用の増強によって説明がつくもの以外で、ラサギリン単剤の投与によると考えられる毒性学的懸念を伴う影響はなかった。

(承認時資料：2018年3月)

(3) 遺伝毒性試験

ラサギリンメシル酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異(エームス)試験において代謝活性化系の有無にかかわらず遺伝毒性を示さなかった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、ラサギリンは、代謝活性化系非存在下では染色体異常誘発性を示さなかった。代謝活性化系存在下では、 $63.5 \mu\text{g/mL}$ (ラサギリンとして $40.8 \mu\text{g/mL}$) 以上で疑陽性反応が認められた。追加の検討で、ゲンタマイシンを非添加でグルタチオンを添加した代謝活性化系存在下では染色体異常誘発性を示さなかった。*In vitro* 試験で用量反応性のない変異頻度の上昇が認められたことを踏まえ、マウス骨髄中の多染性赤血球における小核試験とラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験の *in vivo* 遺伝毒性試験を実施したが、両試験でラサギリンメシル酸塩は遺伝毒性を示さなかった。ラサギリンとLD/CDの併用投与に関する小核試験では、小核誘発性は検出されなかった。

(承認時資料：2018年3月)

(4) がん原性試験

ラサギリンをラットに最大耐量までの用量で最長104週間投与しても、腫瘍の発生率又は分布に影響は生じなかった。マウスがん原性試験では、15mg/kg/日群の雄及び45mg/kg/日群の雌雄で細気管支・肺胞の腺腫/癌の発生率が、45mg/kg/日群の雄でハーダー腺の腺腫/癌の発生率が対照群と比較して高かった。これらの腫瘍はいずれもCD-1マウスでの自然発生率が高く、背景データ変動範囲や統計学的な発がん性陽性基準との比較、ラットで同様の変化がみられないこと、慢性毒性試験で前がん病変の増加がみられないことを考慮すると、ヒトでの発がん性の危惧を示す知見ではないと考えられる。1mg/日を投与したヒトに対するマウスのラサギリン曝露比(AUC マウス/AUC ヒト)は、1、15、45mg/kg/日を投与した雄でそれぞれ6、213、1418、雌でそれぞれ4、144、419であった。

(承認時資料：2018年3月)

(5) 生殖発生毒性試験

ラサギリンは、単剤で投与したとき、ラットの受胎能又は全般的な生殖能力に影響せず、ラット又はウサギの胚・胎児発生に悪影響を及ぼさなかった。また、ラットに最大3mg/kg/日の用量で投与したとき、周産期及び出生後の発生、又は児の発生及び生殖能力に対する影響はなかった。3mg/kg/日を超える用量を用いた予備試験では、授乳を抑制する可能性が認められた。ウサギにラサギリン/レボドパ/カルビドパを併用投与したときに母動物毒性が生じた0.6/80/20mg/kg/日以上の用量で平均着床後胚死亡率が増加した。

(承認時資料：2018年3月)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

①光毒性試験

ラサギリンの光反応性の評価にあたり、290から700nmの波長におけるモル吸光係数(MEC)を測定した結果、MECは $1000\text{L mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 未満であったため、「医薬品の光安全性評価ガイドライン」(平成26年5月21日付薬食審査発0521第1号)に従い、ラサギリンは直接的光毒性を引き起こすほどの光反応性がないと判断し、さらなる非臨床の光毒性試験は実施していない。

(承認時資料：2018年3月)

②依存性試験

ラサギリンの薬物乱用及び薬物依存性を評価する独立した試験は実施していないが、非臨床で実施した毒性試験及び安全性薬理試験からはラサギリンの薬物依存性を示すデータは得られていない。

(承認時資料：2018年3月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アジレクト錠1mg・0.5mg

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ラサギリメシル酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

・パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんご家族へ(RMPのリスク最小化のために作成された資材)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII. 備考」の項参照

(最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ゾニサミド、イストラデフィリン、プラミペキソール塩酸塩水和物、セレギリン塩酸塩、
エンタカポン 等

7. 国際誕生年月日

2005年1月2日(欧州、イスラエル)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アジレクト錠1mg	2018年3月23日	23000AMX00444	2018年5月22日	2018年6月11日
アジレクト錠0.5mg		23000AMX00445		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2018年3月23日～2026年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アジレクト錠1mg	1169017F2021	1169017F2021	126244501	622624401
アジレクト錠0.5mg	1169017F1025	1169017F1025	126245201	622624501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ラサギリンの臨床試験成績⑫(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.21)
- 2) ラサギリンの臨床試験成績⑭(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.18)
- 3) ラサギリンの臨床試験成績⑬(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.29)
- 4) ラサギリンの臨床試験成績⑮(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.26)
- 5) Youdim MB, et al. Br J Pharmacol. 2001 ; 132 : 500-506. (PMID : 11159700)
- 6) Lamensdorf I, et al. J Neurochem. 1996 ; 67 : 1532-1539. (PMID : 8858937)
- 7) Speiser Z, et al. J Neural Transm. Suppl. 1998 ; 52 : 287-300. (PMID : 9564629)
- 8) Kupsch A, et al. J Neural Transm (Vienna) . 2001 ; 108 : 985-1009. (PMID : 11716151)
- 9) ラサギリンの臨床試験成績①(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.4)
- 10) ラサギリンの臨床試験成績③(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.1)
- 11) ラサギリンの臨床試験成績⑧(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.11)
- 12) ラサギリンの臨床試験成績⑨(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.9)
- 13) ラサギリンの臨床試験成績⑩(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.10)
- 14) ラサギリンの臨床試験成績⑪(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.14)
- 15) ラサギリンの臨床試験成績②(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.2)
- 16) ラサギリンの臨床試験成績⑤(2018年3月23日承認、CTD 2.7.2.3)
- 17) ラサギリンの非臨床試験成績(2018年3月23日承認、CTD 2.6.4.1)
- 18) ラサギリンの臨床試験成績④(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.5)
- 19) ラサギリンの臨床試験成績⑥(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.8)
- 20) ラサギリンの臨床試験成績⑦(2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.6)
- 21) Nierenberg DW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1993 ; 53(1) : 84
- 22) Bertoni JM, et al. Arch Neurol. 2010 ; 67 : 347-352. (PMID : 20212233)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、欧州を含む世界55 ヶ国以上で承認されている。(2021年10月時点)

国名	米国
販売名	AZILECT
承認年月	2006年5月
剤形	錠剤
含量	ラサギリンとして1mg及び0.5mg
効能又は効果	AZILECTはパーキンソン病の治療を適応とする。
用法及び用量	一般的な推奨用法・用量 レボドパを服用していない患者を対象に、単剤療法、又は併用療法としてAZILECTが処方された場合は、推奨用量である1 mgのAZILECTを1日1回、経口投与で開始することができる。 レボドパ服用中の患者では、他のパーキンソン病薬(例 ドパミン作動薬、アマンタジン、抗コリン薬)の使用の有無に関わらず、AZILECTの推奨初回用量は0.5 mg、1日1回である。 患者が1日0.5 mg用量に忍容性を示し十分な臨床効果が達成されない場合は、用量を1mg、1日1回にまで増量してもよい。 AZILECTをレボドパと併用するのであれば、患者の状況に応じてレボドパを減量することを検討してもよい。 高血圧のリスクがあるため、AZILECTは推奨用量を超えて投与しないこと[警告及び使用上の注意(5.1)を参照]。

なお、日本における承認事項は下記のとおりであり、米国とは異なる。

4. 効能又は効果

パーキンソン病

6. 用法及び用量

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

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回ると判断される場合にのみ投与すること。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1mg/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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

米国の添付文書(2020年6月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of AZILECT in pregnant women. In animal studies, oral administration of rasagiline to rats during gestation and lactation resulted in decreased survival and reduced body weight in the offspring at doses similar to those used clinically. When administered to pregnant animals in combination with levodopa/carbidopa, there were increased incidences of fetal skeletal variations in rats and increases in embryofetal death and cardiovascular abnormalities in rabbits [see Data].

In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

In a combined mating/fertility and embryofetal development study in pregnant rats, no effect on embryofetal development was observed at oral doses up to 3 mg/kg/day (approximately 30 times the plasma exposure (AUC) in humans at the maximum recommended human dose [MRHD, 1mg/day]).

In pregnant rabbits administered rasagiline throughout the period of organogenesis at oral doses of up to 36 mg/kg/day, no developmental toxicity was observed. At the highest dose tested, the plasma AUC was approximately 800 times that in humans at the MRHD.

In pregnant rats administered rasagiline (0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg/day) orally during gestation and lactation, offspring survival was decreased and offspring body weight was reduced at 0.3mg/kg/day and 1 mg/kg/day (10 and 16 times the plasma AUC in humans at the MRHD). The no-effect dose (0.1 mg/kg) for adverse developmental effects is similar to the MRHD on a body surface area (mg/m²) basis. The effect of rasagiline on physical and behavioral development was not adequately assessed in this study.

Rasagiline may be given as an adjunct therapy to levodopa/carbidopa treatment. In pregnant rats administered rasagiline (0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg/day) and levodopa/carbidopa (80/20 mg/kg/day) (alone and in combination) orally throughout the period of organogenesis, there was an increased incidence of fetal skeletal variations in fetuses from rats treated with rasagiline in combination with levodopa/carbidopa at 1/80/20 mg/kg/day (approximately 8 times the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD and similar to the MRHD of levodopa/carbidopa [800/200mg/day] on a mg/m² basis). In pregnant rabbits dosed orally throughout the period of organogenesis with rasagiline alone (3 mg/kg) or in combination with levodopa/carbidopa (rasagiline: 0.1, 0.6, 1.2 mg/kg, levodopa/carbidopa: 80/20 mg/kg/day), an increase in embryofetal death was noted at rasagiline doses of 0.6 and 1.2 mg/kg/day when administered in combination with levodopa/carbidopa (approximately 7 and 13 times, respectively, the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD). There was an increase in cardiovascular abnormalities with levodopa/carbidopa alone (similar to the MRHD on a mg/m² basis) and to a greater extent when rasagiline (at all doses; 1-13 times the rasagiline plasma AUC in humans at the MRHD) was administered in combination with levodopa/carbidopa.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of rasagiline in human milk or the effects on the breastfed infant. In rats, rasagiline was shown to inhibit prolactin secretion. The clinical relevance in humans is unknown, and there are no data on the effects of rasagiline on prolactin secretion or milk production in humans.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AZILECT and any potential adverse effects on the breastfed infant from AZILECT or from the underlying maternal condition.

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2021年4月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

Category : B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

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。

■米国の添付文書(2020年6月改訂)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

■欧州の添付文書(2020年9月改訂)

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of AZILECT in children and adolescents have not been established. There is no relevant use of AZILECT in the paediatric population in the indication Parkinson' s disease.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕後の安定性(製剤単独)最終データ

アジレクト錠1mgの粉砕後の安定性は以下のとおりであった。

■保存条件：25℃ /75% RH、白色蛍光灯(500lx)、ガラス瓶、開栓

アジレクト錠1mg (Lot No. : R81685)

測定項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色	白色	白色	白色	白色
類縁物質 (総量) (%)	0.0	0.1	0.2	0.2	0.4
含量 (%)	100.4	100.9	100.9	99.2	97.8
光学異性体 ¹⁾	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	2.0	2.2	2.3	2.4	2.3

1) : 0.1%限度試験

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■保存条件：25℃ /75% RH、遮光、ガラス瓶、開栓

アジレクト錠1mg (Lot No. : R81685)

測定項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色	白色	白色	白色	白色
類縁物質 (総量) (%)	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1
含量 (%)	100.4	100.9	100.4	99.7	99.7
光学異性体 ¹⁾	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	2.0	1.9	2.1	2.4	2.5

1) : 0.1%限度試験

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■保存条件：40℃、遮光、ガラス容器、密栓

アジレクト錠1mg (Lot No. : R81685)

測定項目	Initial	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色	白色	白色	白色	白色
類縁物質 (総量) (%)	0.0	0.1	0.1	0.2	0.3
含量 (%)	100.4	100.8	100.4	100.3	100.0
光学異性体 ¹⁾	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%)	2.0	1.3	1.3	1.4	1.5

1) : 0.1%限度試験

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件：アジレクト錠1mg及び0.5mg 1錠に55℃の水20mLを加えて37℃で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

結果：いずれも5分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

アジレクト錠1mg (Lot No. : R81685)

アジレクト錠0.5mg (Lot No. : R15030)

測定項目		5分後	10分後	試験結果
経鼻チューブ (8Fr.)	アジレクト錠 1mg	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
	アジレクト錠 0.5mg	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
カンガルーボタン (16Fr.) + 接続チューブ (18Fr.)	アジレクト錠 1mg	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった
	アジレクト錠 0.5mg	完全に懸濁した	完全に懸濁した	通過性に問題なかった

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) 懸濁液の安定性

懸濁条件：アジレクト錠1mg及び0.5mg 1錠に55℃の水20mLを加えて37℃で放置し、5及び10分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、25℃で保存した。

結果：いずれも4時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

アジレクト錠1mg (Lot No. : R81685)

測定項目	0h	0.5h	1h	2h	4h
類縁物質 (総量) (%)	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
含量 (%)	96.8	97.0	96.8	96.9	97.3

アジレクト錠0.5mg (Lot No. : R15030)

測定項目	0h	0.5h	1h	2h	4h
類縁物質 (総量) (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
含量 (%)	99.4	98.8	99.7	99.6	99.7

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. その他の関連資料

患者向け資料：

・パーキンソン病治療薬を服用中の患者さんとご家族へ(RMPのリスク最小化のために作成された資料)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

(最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること)

