

## 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2013に準拠して作成

劇薬 覚醒剤原料 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) <b>エフピー<sup>®</sup> OD錠2.5</b> FP-OD(セレギリン塩酸塩口腔内崩壊錠) FP-OD Tablet 2.5
--	--

剤形	素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	劇薬、覚醒剤原料、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中 2.5mg
一般名	和名:セレギリン塩酸塩 洋名:Selegiline hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日:2007年3月15日 薬価基準収載年月日:2007年7月6日 発売年月日:2007年7月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:エフピー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エフピー株式会社 医薬学術部 TEL 0120-545-427 FAX 0120-728-093 受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fp-pharm.co.jp/">http://www.fp-pharm.co.jp/</a>

本IFは2020年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### 【IFの作成】

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【IFの発行】

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

## 3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	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).....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
7. CAS登録番号.....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4
1. 物理化学的性質.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法.....	6
4. 有効成分の定量法.....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7
1. 剤形.....	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	8
7. 溶出性.....	8
8. 生物学的試験法.....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8
11. 力価.....	9
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9
14. その他.....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10
1. 効能又は効果.....	10
2. 用法及び用量.....	10

3. 臨床成績 .....	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目 .....</b>	<b>15</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	15
2. 薬理作用 .....	15
<b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>	<b>19</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	19
2. 薬物速度論的パラメータ .....	21
3. 吸収 .....	22
4. 分布 .....	22
5. 代謝 .....	24
6. 排泄 .....	25
7. トランスポーターに関する情報 .....	25
8. 透析等による除去率 .....	25
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>26</b>
1. 警告内容とその理由 .....	26
2. 禁忌内容とその理由 .....	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	27
5. 慎重投与内容とその理由 .....	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	28
7. 相互作用 .....	29
8. 副作用 .....	33
9. 高齢者への投与 .....	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	44
11. 小児等への投与 .....	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	45
13. 過量投与 .....	45
14. 適用上の注意 .....	46
15. その他の注意 .....	46
16. その他 .....	46
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>47</b>
1. 薬理試験 .....	47
2. 毒性試験 .....	48
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>50</b>
1. 規制区分 .....	50
2. 有効期間又は使用期限 .....	50
3. 貯法・保存条件 .....	50

4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	50
5. 承認条件等 .....	50
6. 包装 .....	51
7. 容器の材質 .....	51
8. 同一成分・同効薬 .....	51
9. 国際誕生年月日 .....	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	51
11. 薬価基準収載年月日 .....	51
12. 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 .....	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	51
14. 再審査期間 .....	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	52
16. 各種コード .....	52
17. 保険給付上の注意 .....	52
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>53</b>
1. 引用文献 .....	53
2. その他の参考文献 .....	55
3. 文献請求先 .....	55
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>56</b>
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>57</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

セレギリン塩酸塩(通称: *l*-deprenyl)はハンガリーの薬理学者 J.Knoll が 1964 年に発見した不可逆的で選択的な B 型モノアミン酸化酵素(MAO-B)の阻害剤である<sup>1,2)</sup>。

1975 年に初めてオーストリアでレボドパ治療を受けているパーキンソン病患者にセレギリン塩酸塩を適用<sup>3)</sup>して以来、各国で数多くの臨床試験が実施され、本剤はレボドパでの治療効果が不十分なパーキンソン病患者に対して、その症状の日内変動やパーキンソニズムの改善に有用であると認められた。

本邦では 1998 年 7 月に「エフピー錠 2.5」として承認されたが、パーキンソン病患者は高齢者が多く、服用しやすい製剤が望まれていた。そこで高齢者でも服用が容易で、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の開発に着手し、2007 年 3 月にエフピー錠 2.5 と生物学的に同等な製剤として「エフピーOD 錠 2.5」が承認された。

また、エフピー錠 2.5 は全国 490 施設から 4,717 例を収集し、有効性解析対象症例 4,328 例、安全性解析対象症例 4,692 例の使用成績調査の結果を基に、2004 年 9 月に再審査申請を行った。その結果、2009 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2015 年 12 月、早期パーキンソン病患者を対象とした臨床試験において本剤の単独療法における有効性及び安全性が認められ、単独療法を含むレボドパ含有製剤非併用での投与が効能追加された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 脳の黒質・線条体におけるドパミン作動性ニューロンから遊離されたドパミンは MAO\*(モノアミン酸化酵素)によって分解されるが、ヒトの場合、脳内には B 型の存在比が 85%と高く、ドパミンは主に MAO-B によって分解されている<sup>4,5)</sup>。MAO-B の選択的阻害剤である本剤は、ドパミンの減少しているパーキンソン病患者の脳内 MAO-B を阻害して、シナプス間隙のドパミン量の減少を抑制する。また、シナプスへのドパミンの再取り込み阻害作用にて、ドパミン量の減少をさらに抑制する。(P.15~18 参照)

\*MAO には基質特異性の違いから A 型と B 型の 2 つのサブタイプがある。

- (2) レボドパ含有製剤との併用療法により、ドパミン機能を増強・持続する。その結果、パーキンソン病症状(固縮、無動、wearing off 現象等)の改善、レボドパ量の減量が可能であった。本剤の単独療法では、早期パーキンソン病における運動症状や日常生活動作を改善し、その有効性は投与開始後 56 週まで維持されることが確認された。(P.10~14 参照)
- (3) 従来の非選択的 MAO 阻害剤でみられるチーズ効果を示さない<sup>6)</sup>。
- (4) エフピーOD 錠 2.5 は口腔内で速やかに崩壊することにより、水なしでも服用可能である。(P.19~20 参照)

(5) 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における副作用発現率は 36.3% (177 例/488 例) であり、悪心・嘔吐、ジスキネジア、幻覚、食欲不振、めまい・ふらつきなどが認められた。臨床検査値の主な異常変動としては、CK (CPK) の上昇、LDH の上昇、Al-P の上昇が報告されている(エフピー錠 2.5 承認時)<sup>7~13)</sup>。

また、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使用成績調査における副作用発現率は 20.4% (957 例/4,692 例) であり、幻覚、悪心、ジスキネジア、めまい、食欲不振などが認められた(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における副作用発現率は 40.4% (132 例/327 例) であり、便秘、不眠、高血圧、CK (CPK) 上昇、眠気などが認められた(エフピーOD 錠 2.5 効能追加承認時)<sup>14~16)</sup>。

重大な副作用として、幻覚、妄想、錯乱、せん妄、狭心症、悪性症候群、低血糖、胃潰瘍などが報告されている。(P.33~44 参照)



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エフピーOD錠 2.5

#### (2) 洋名

FP-OD Tablet 2.5

#### (3) 名称の由来

Fujimoto's anti-parkinson drug と Oral disintegrated formula から名付けた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

セレギリン塩酸塩(JAN)

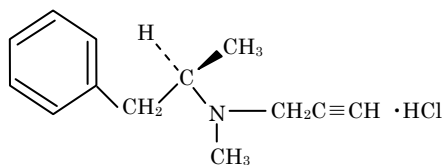
#### (2) 洋名(命名法)

Selegiline hydrochloride (JAN)、Selegiline (INN)

#### (3) ステム(stem)

MAO-B 阻害剤: -giline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{13}H_{17}N \cdot HCl$

分子量: 223.74

### 5. 化学名(命名法)

(-)-(R)-N,α-dimethyl-N-2-propynylphenethylamine monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: *l*-deprenyl (*l*-デプレニル)

治験番号: FPF1100NW

### 7. CAS登録番号

14611-52-0 (セレギリン塩酸塩)、14611-51-9 (セレギリン)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解度

溶媒名	1gを溶かすのに 要する溶媒量(mL)	日本薬局方の 溶解度表記
水	0.5~0.6	極めて溶けやすい
メタノール	0.9	極めて溶けやすい
エタノール(95)	4	溶けやすい
酢酸(100)	1.6~1.7	溶けやすい
無水酢酸	52~54	やや溶けにくい
アセトン	52~54	やや溶けにくい
酢酸エチル	>10,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

pH*	溶解度(mg/mL)	溶解液の pH
3	795.8	2.7
5	775.9	3.4
7	745.7	3.7
9	1.509	7.4
11	0.726	9.0

\*Britton-Robinson 緩衝液を用いた。

###### 3) 各種溶媒における遊離塩基の溶解度

溶媒名	1gを溶かすのに要する 溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
エタノール(99.5)	<1	極めて溶けやすい
エタノール(95)	<1	極めて溶けやすい
トルエン	<1	極めて溶けやすい
酢酸エチル	<1	極めて溶けやすい

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない(40°C/75%RH 又は 40°C/90%RH で 30 日間)。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:140~144°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa:7.40

(6) 分配係数

試験液	分配係数(1-オクタノール/水系)
水	0.155
pH3.0	0.0418
pH5.0	2.00
pH7.0	737
pH9.0	749

(7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (258nm):7.7~8.2 (乾燥後、50mg、水、100mL)

旋光度  $[\alpha]_D^{20} = -10.0 \sim -13.0^\circ$  (乾燥後、1g、水、10mL、100mm)

pH:4.0~4.6 (本品 0.2g を水 10mL に溶かして測定)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C	39 ヶ月	密栓 暗所	変化なし

(2) 苛酷試験

温度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50°C	60 日	密封 暗所	変化なし
60°C			

湿度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/75%RH	60 日	開栓 暗所	15 日目以降で性状の変化 (凝集塊変化)を認めた。
25°C/90%RH			
40°C/75%RH			
40°C/90%RH			

光に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
フェードメータ (360,000lux・hr/日)	30 日	シャーレ	変化なし

### 3. 有効成分の確認試験法

#### (1) 第3級アミン

ケイタングステン酸溶液と反応して白色の沈殿を生じる。

#### (2) プロピニル基

イロスパー溶液により黄色の沈殿を生じる。

#### (3) 紫外吸収スペクトル

波長 251～254nm、256～259nm 及び 262～265nm に吸収の極大を示す。

#### (4) 赤外吸収スペクトル

波数  $3,220\text{cm}^{-1}$ 、 $2,930\text{cm}^{-1}$ 、 $2,120\text{cm}^{-1}$  及び  $1,598\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### (5) 塩化物

日本薬局方「塩化物の定性反応」による。

### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

白色～微黄色の素錠で淡黄色～黄色の斑点がある(口腔内崩壊錠)。

商品名	表面	裏面	側面
エフピーOD錠 2.5			
直径:7.5mm、厚さ:4.2mm、重さ:0.16g			

#### (2) 製剤の物性

崩壊性：日本薬局方・一般試験法「崩壊試験法 即放性製剤」の項により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード

FP-OD2.5 (PTP シートに表示)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中にセレギリン塩酸塩を 2.5mg 含有する。

#### (2) 添加物

添加物としてセルロース、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 成分を含有する。

#### (3) その他

該当しない。

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験<sup>17)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装 アルミニウム袋	変化なし。

##### (2) 加速試験<sup>17)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 アルミニウム袋	変化なし。

##### (3) 苛酷試験<sup>17)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50°C	4 週	PTP 包装 アルミニウム袋	変化なし。
60°C	4 週	PTP 包装 アルミニウム袋	変化なし。
25°C/90%RH	4 週	褐色ガラス瓶 (開放)	硬度の低下が認められた。 その他の項目は変化なし。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし。

#### 7. 溶出性

日本薬局方「溶出試験法 パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

条件: 回転数 50rpm

試験液 水

#### 8. 生物学的試験法

該当しない。

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

プロピニル基の呈色反応により確認するほか薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィーによりセレギリン塩酸塩標準品と比較する。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方・一般試験法「液体クロマトグラフィー」により定量する。

**11. 力価**

本剤は力価表示に該当しない。

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし。

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

特になし。

**14. その他**

特になし。

## V. 治療に関する項目

### 1. 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)

### 2. 用法及び用量

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。

\* 投与間隔については、セレギリン塩酸塩は諸外国においても朝食及び昼食後に分服する用法が採用されていること、また諸外国での使用経験から不眠の副作用が報告されていることを考慮し、5.0mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服することとした。

#### <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)

### 3. 臨床成績

エフピー錠2.5及びエフピーOD錠2.5の二重盲検比較試験を含む臨床試験の成績は次のとおりである。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない。



## (2) 臨床効果

- 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)<sup>7~10</sup>。
- 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)<sup>18~20</sup>。
- 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 part I、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)<sup>15</sup>。

投与群	例数	日本語版 UPDRS Part I、II、IIIの合計スコア <sup>a)</sup>		変化量 <sup>b,c)</sup>		
				ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
		ベースライン	最終評価時		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 part I、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 part I、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)<sup>16</sup>。

## (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人 9 例に対して、エフピー錠 2.5 を 2.5~15.0mg<sup>注)</sup>を単回投与した結果、脳波検査で 2 例に一過性高振幅徐波がみられたが、エフピー錠 2.5 との因果関係は不明であった。さらに、自覚症状として、頭痛等の軽微で一過性の症状がみられたが、特に問題となるものではなかった。

また、健康成人 6 例に対して、5.0mg もしくは 10.0mg を 1 日 1 回 7 日間投与した結果、頭が重い等の症状がみられたが、特に問題となるものではなかった<sup>21)</sup>。

注) エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。

#### (4) 探索的試験: 用量反応探索試験

パーキンソン病患者 95 例を対象に初期投与量を 2.5mg/日、その後 10.0mg/日まで漸増可能(更に効果が期待できる場合のみ、15.0mg/日まで漸増可能<sup>注)</sup>)とし、評価期間 12 週間とした試験の結果、エフピー錠 2.5 の至適用量は 5.0~10.0mg であると判断された<sup>8,9)</sup>。

注) エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし。

##### 2) 比較試験

パーキンソン病患者を対象に初期投与量を 2.5mg/日、その後 5.0~10.0mg まで漸増可能とし、16 週間の評価期間で二重盲検比較試験を実施した結果、エフピー錠 2.5 の有効性が認められた。なお、対照薬はプラセボを使用した<sup>10)</sup>。

##### 3) 安全性試験

エフピー錠 2.5 の第Ⅱ相試験より移行したパーキンソン病患者 47 例を対象に、1 日投与量 2.5~15.0mg<sup>注)</sup>、評価期間を 5 年とした長期試験の結果、エフピー錠 2.5 の長期使用による有用性が認められた<sup>22)</sup>。

注) エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。

##### 4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査(エフピー錠 2.5):

1998 年 7 月 3 日の承認から 2004 年 7 月 2 日までの 6 年間で、全国 490 施設から 4,717 例を収集した。その結果、有効性解析対象症例は 4,328 例、安全性解析対象症例は 4,692 例であった。

[有効性]

有効性集計対象症例 4,328 例について、主要評価項目である UPDRS 抜粋 6 項目の合計点数及び Yahr 重症度を指標とした改善率は、それぞれ 65.2%、18.8%であり、全体的な評価である「担当医師の印象」を指標とした有効率は 73.6%であった。

また、UPDRS 抜粋 6 項目(「安静時振戦」、「固縮」、「歩行」、「姿勢の安定性」、「動作緩慢と運動減少」、「起きている時間の何%がオフ期間か?」)の症状について、症状を有する

症例の改善率は、「安静時振戦」が 35.5%、「固縮」が 32.9%、「歩行」が 32.5%、「姿勢の安定性」が 26.9%、「動作緩慢と運動減少」が 36.1%、「起きている時間の何%がオフ期間か？」が 39.7%であった。

#### [安全性]

安全性解析対象症例 4,692 例の副作用発現症例は 957 例(20.4%)であり、副作用発現件数は 1,266 件であった。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。

#### [レボドパ減量による副作用の軽減効果]

副作用の処置としてレボドパ減量を実施した症例(111 例)を対象に副作用軽減効果を調査した。その結果、レボドパ減量を含む処置により 71 例(64.0%)で副作用の軽減がみられ、未回復を含め 87 例(78.6%)でエプピー錠 2.5 の投与が継続された。軽減がみられた主な副作用は、幻覚、ジスキネジア、妄想、悪心、せん妄であった。

### 特別調査(エプピー錠 2.5) :

#### 継続調査

承認条件に基づき、長期投与による有効性、安全性、継続投与の可能性を調査し、2,614 例の症例を収集した。その結果、有効性解析対象症例は 2,410 例、安全性解析対象症例は 2,596 例であった。また、継続投与の可能性は安全性解析対象症例の 2,596 例を対象とした。

#### [有効性]

有効性解析対象症例 2,410 例について、全体的な評価である「担当医師の印象」を指標とした長期投与での有効率は 70.3%であった。

#### [安全性]

安全性解析対象症例 2,596 例の副作用発現症例は 485 例(18.7%)であった。

#### [継続投与の可能性]

対象症例 2,596 例について、中止・脱落時及び調査終了時におけるエプピー錠 2.5 の投与継続の可否を調査した結果、79.9%の症例で投与継続が可能と評価された。

#### 予後調査

1995 年に「英国の臨床試験において、レボドパ・セレギリン併用群の死亡率がレボドパ単独群の死亡率より多かった。また死亡原因として虚血性心疾患、脳虚血疾患、心血管障害が多かった」との論文<sup>23)</sup>が公表されたことをうけ、「予後に関するデータを収集すること」との承認条件が付与された。

本調査ではエプピー錠 2.5 の投与を行った 3,134 例を予後調査の対象として、推定死亡率の算出及び死亡原因の確認を行った。

#### [推定死亡率]

予後調査対象症例 3,134 例において、290 例の死亡(エプピー錠 2.5 との因果関係なしを含む)が認められ、その推定死亡率(人年法:1 年間、1,000 人あたりの推定死亡数)は 30.0 人/年・1,000 人であった。この結果は、1995 年に公表された論文の死亡率(レボドパ・セレギリン併用群:50.7 人/年・1,000 人)より低く、さらにレボドパ単独群の死亡率

(32.1 人/年・1,000 人)よりも低かった。

[死亡原因]

死亡症例 290 例の主な死亡原因は肺炎、悪性腫瘍等であり、前述の論文<sup>23)</sup>で報告された虚血性心疾患、脳虚血、心血管障害ではなかった。

高齢者に対する調査

使用成績調査の安全性解析対象症例 4,692 例を対象として集計した。

65 歳以上の症例における副作用発現率は 21.9% (621/2,832) であり、65 歳未満の症例における副作用発現率は 18.1% (336/1,860) であった。症状別では、65 歳以上の症例で食欲不振、せん妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、歩行異常が多く認められた。

また、75 歳以上の症例における副作用発現率は 22.0% (199/905) であり、75 歳未満の症例における副作用発現率は 20.0% (758/3,787) であった。症状別では、75 歳以上の症例で食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心、歩行困難が多く認められた。

その他の調査

肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、精神疾患を既往あるいは合併する患者に対する調査を実施したが、問題となる事項は認められていない。

なお、小児、妊産婦は該当症例がなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

<参考:エフピー錠 2.5>

エフピー錠 2.5 は承認条件として、「今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬の長期投与による有効性、安全性、継続投与の可能性、予後に関してデータの収集を行い、再審査の資料として提出すること」が付与され、市販後調査を実施した。「1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)」の項を参照。

## 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 (safrazine、nialamide、phenelzine 等)

### 2. 薬理作用

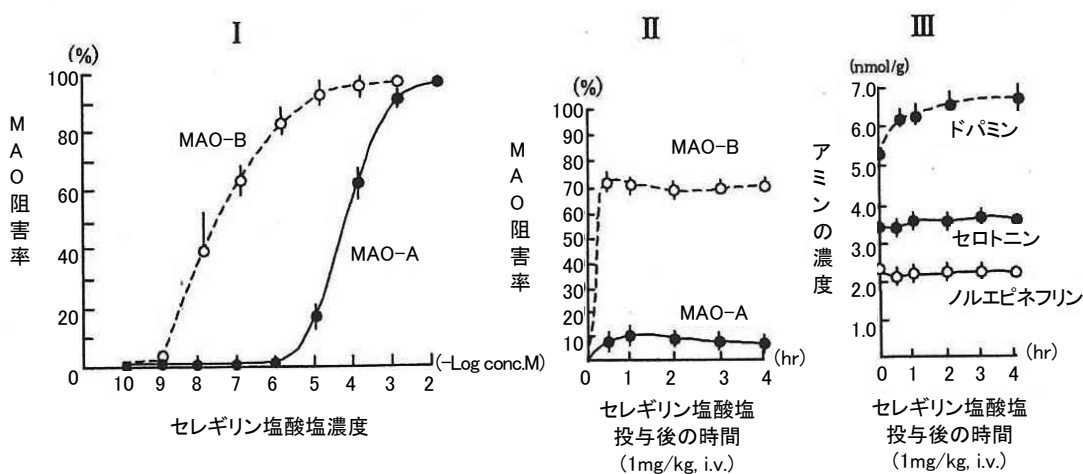
#### (1) 作用部位・作用機序

MAO-B (B型モノアミン酸化酵素) の選択的阻害剤である本剤は、ドパミンが減少しているパーキンソン病患者の脳内 MAO-B を阻害して、シナプス間隙のドパミン量の減少を抑制する。また、シナプスへのドパミンの再取り込み阻害作用にて、ドパミン量の減少をさらに抑制する。これらの二つの主作用によりドパミン量の低下を阻止し、増加したドパミンが受容体の刺激を持続的に高める。その結果アセチルコリンの遊離が抑制され、ドパミンとアセチルコリンのバランスが調整されてパーキンソン病の症状を改善する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) MAO-B 選択的阻害効果

MAO-B を選択的に阻害し、その選択性は MAO-A に対する作用の約 1,000 倍 ( $IC_{50}$ ) であった。また、その作用は濃度依存的に認められ (I: ラット脳ホモジネート, *in vitro*)、不可逆的な阻害様式であるため、作用は持続的であった (II、III: ラット脳内, *in vivo*)<sup>24,25</sup>。



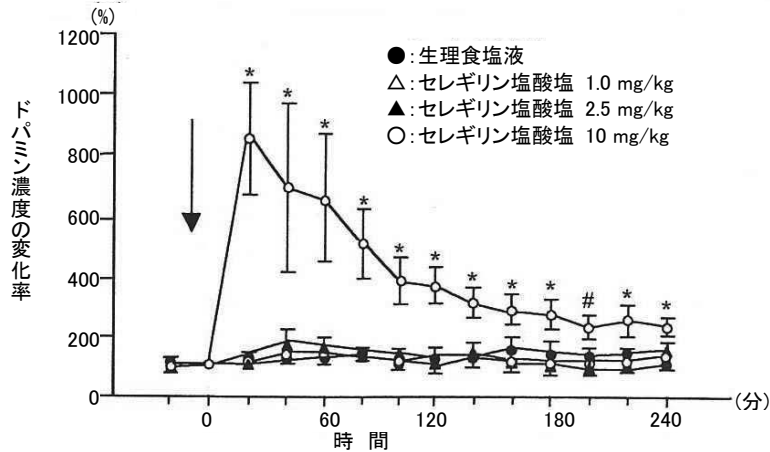
##### 2) 黒質-線条体ドパミン神経に及ぼす作用

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-tetrahydropyridine) をマウスに投与すると、黒質-線条体ドパミン神経の脱落とともに線条体ドパミン量は低下する。よって、MPTP で黒質-線条体ドパミン神経の障害を起こさせ、その障害度を線条体中のドパミンとその代謝物 (DOPAC、HVA) の含量で評価した。その結果、セレギリン塩酸塩を MPTP 処置前に投与すると、MPTP による線条体ドパミン量の低下を抑制した<sup>26</sup>。

また、サルでも同様に検討した結果、セレギリン塩酸塩は MPTP による線条体ドパミン量の低下を抑制した<sup>27</sup>。

### 3) 線条体ドパミン濃度の増加作用

雄性ラットを用いたマイクロダイアリシス(脳内微小透析法)による検討にて、単回投与(10.0 mg/kg)、3週間の反復投与(0.25、1.0mg/kg/日)のいずれにおいてもドパミン量の増加が確認された<sup>28)</sup>。



透析液中のドパミン濃度に対するセレギリン塩酸塩単回腹腔内投与の影響(n=6)

(↑)はセレギリン塩酸塩と生理食塩液の投与時を示す

\*:  $P < 0.05$ , #:  $P < 0.10$

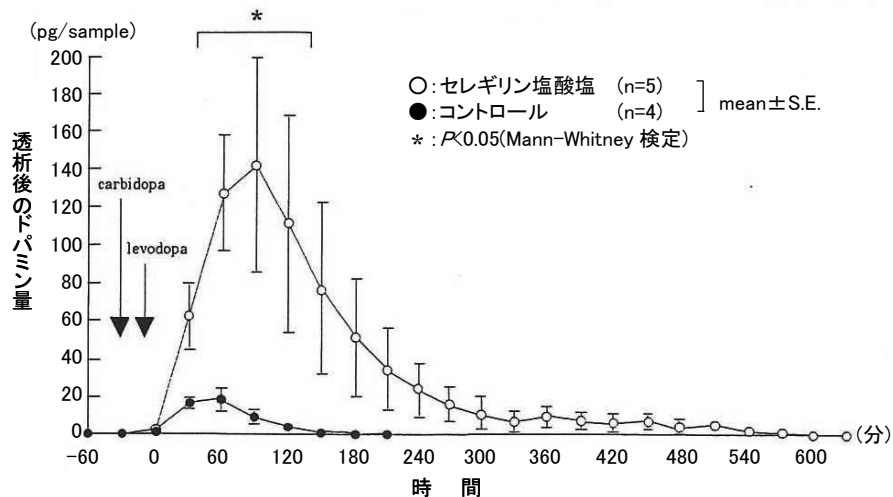
(Kruskal-WallisとWilliams-Wilcoxonの多重比較検定), mean  $\pm$  S.E.

線条体細胞外ドパミン回収量に対するセレギリン塩酸塩3週間反復投与後の影響

薬物	投与量 (mg/kg)	n	投与経路	ドパミン回収量 (pg/20分)
生理食塩液	—	12	p.o.	103.45 $\pm$ 18.85
セレギリン塩酸塩	0.25	9	p.o.	191.09 $\pm$ 44.48*
セレギリン塩酸塩	1.0	11	p.o.	253.88 $\pm$ 56.63*
セレギリン塩酸塩	0.25	9	i.p.	237.82 $\pm$ 50.72*

\*:  $P < 0.05$  (Kruskal-WallisとWilliams-Wilcoxonの多重比較検定), mean  $\pm$  S.E.

サル (common marmoset) にセレギリン塩酸塩 0.1mg/kg を腹腔内注射で2週間反復投与後、カルビドパ 2.5mg/kg 及びレボドパ 10.0mg/kg を投与し、マイクロダイアリシスを用いて線条体の細胞外ドパミン濃度を測定した。反復投与により、ドパミン濃度はコントロール群と比較して有意に増加し、かつ脳内検出時間も顕著に延長した<sup>29)</sup>。



2週間反復投与試験における線条体の細胞外ドパミン濃度

#### 4) ドパミン再取り込み阻害効果

ラットにセレギリン塩酸塩 0.25mg/kg を 14 日間皮下投与した結果、ラット線条体への <sup>3</sup>H-ドパミンの取り込みが阻害されたことから、シナプス間隙でのドパミン量の増加作用が示唆された<sup>30)</sup>。

ラット線条体標本中の <sup>3</sup>H-ドパミンの取り込み

処置 (14 日間皮下投与)	取り込まれた <sup>3</sup> H-ドパミン (pmol/mg-protein)
生理食塩液	462 ± 32
セレギリン塩酸塩 (0.25mg/kg)	359 ± 31*

\*:  $P < 0.05$  (Student's t-test), mean ± S.E., n=16

#### 5) 線条体の解毒機構に及ぼす作用

神経変性に関与すると考えられるフリーラジカル及びその関連物質の解毒機構に関し、セレギリン塩酸塩の投与は若齢ラットの線条体でのスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性を、老齢ラットの線条体での SOD 活性及びカタラーゼ活性を増加させた<sup>31,32)</sup>。

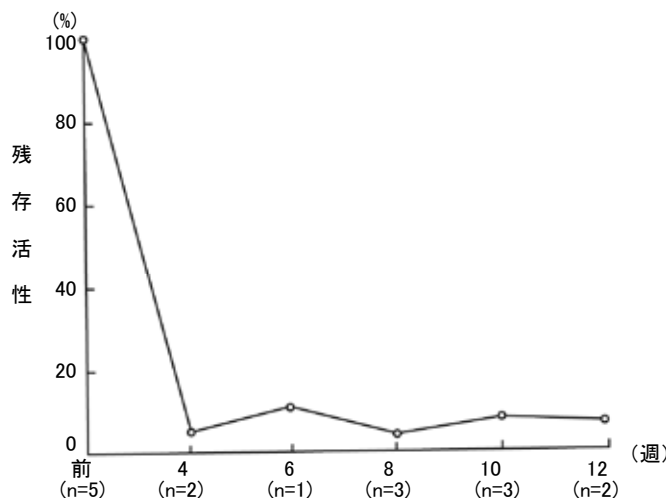
#### 6) 血小板 MAO-B 活性

ヒト血小板中の MAO の殆どが B 型であることから、血小板 MAO-B 活性で脳内の MAO-B 活性がモニタリング出来ると考えられている<sup>33,34)</sup>。

健康成人に 2.5~15.0mg<sup>注)</sup>を単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 活性は阻害された (エフピー錠 2.5)<sup>11,21)</sup>。

また、末梢循環内血小板 MAO-B 活性を追跡する臨床薬理試験において、セレギリン塩酸塩反復投与により、健康成人、パーキンソン病患者ともに、投与期間中 MAO-B 活性は、ほぼ 100%阻害されることが認められた (エフピー錠 2.5)<sup>8,11,12,21)</sup>。

注) エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。



血小板 MAO-B の残存活性 (パーキンソン病患者)

### (3) 作用発現時間・持続時間

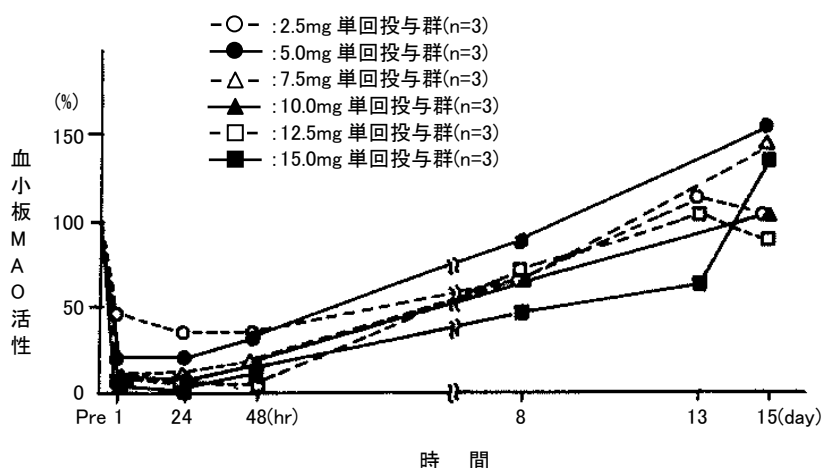
#### 1) 作用発現時間

該当資料なし。

#### 2) 作用持続時間

健康成人に 2.5～15.0mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した場合、血小板 MAO 活性の時間的推移は以下のとおりであった。1 時間目では 2.5mg 投与で 50%が阻害、5.0mg 投与で 80%が阻害、7.5mg、10.0mg、12.5mg、15.0mg 投与で 90%以上が阻害された。24 時間目、48 時間目においても 1 時間目と同程度の阻害作用が持続した。8 日目には MAO 活性は 50%以上に回復し、2 週間で完全に回復した。その回復速度は用量に依存せず、ほぼ一定の速度であった(エフピー錠 2.5)<sup>21)</sup>。

注)エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。



単回投与試験における血小板 MAO 活性の推移



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

健康成人に 2.5～15.0mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した場合、未変化体の T<sub>max</sub> は 0.08～2.42 時間であった(エフピー錠 2.5)。

注)エフピー錠 2.5 の承認された最大投与量は 10mg/日である。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 通常用量(2.5～10.0mg)での単回経口投与試験(健康成人)における未変化体の血中濃度薬物動態パラメータを下表にまとめた(エフピー錠 2.5)。

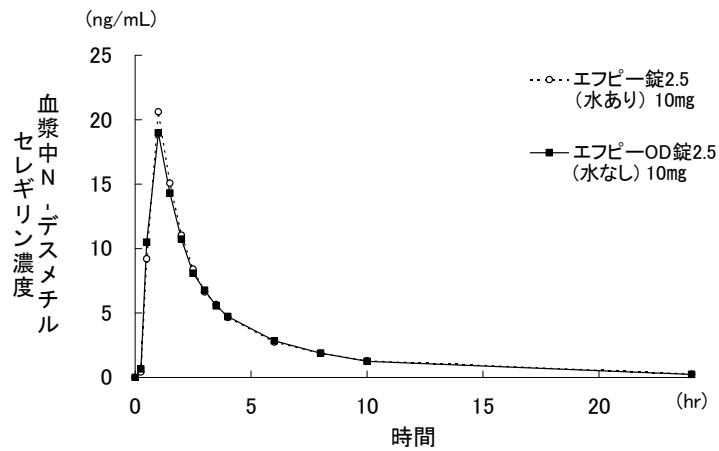
反復投与試験では、単回投与の結果から求めたシミュレーションカーブに実測値が比較的良好に一致していた<sup>21)</sup>。また小児に対する該当資料はない。

項目 投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2.5mg	0.17±0.10	1.71±1.11	0.64±0.41	0.48±0.60
5.0mg	0.67±0.20	5.71±3.21	4.34±1.30	0.22±0.12
7.5mg	2.42±2.21	2.03±0.34	2.17±1.16	0.30±0.16
10.0mg	0.08±0.10	10.88±13.3	4.80±5.88	0.30±0.00

mean±S.E., n=6

2) 健康成人に、エフピーOD錠 2.5 を 10.0mg(水なし)とエフピー錠 2.5 を 10.0mg(水あり)、及びエフピーOD錠 2.5 を 10.0mg(水あり)とエフピー錠 2.5 を 10.0mg(水あり)の条件で単回経口投与したクロスオーバー試験において、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結果は次のとおりであった。エフピーOD錠 2.5 は N-デスメチルセレギリンにおいて、エフピー錠 2.5 と生物学的に同等であることが確認された<sup>35)</sup>。

- ① エフピーOD錠 2.5 を 10.0mg(水なし)とエフピー錠 2.5 を 10.0mg(水あり)で服用したときの N-デスマチルセレギリンの平均血漿中濃度の推移



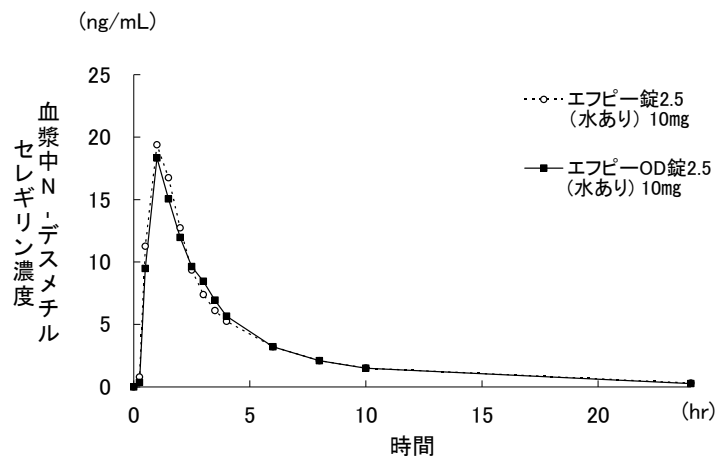
血漿中 N-デスマチルセレギリン濃度の推移 (mean, n=20)

薬物動態パラメータ

投与製剤	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エフピー錠 2.5(水で服用)	63.41 ± 20.98	22.26 ± 4.81	1.00 ± 0.23	5.37 ± 1.47
エフピーOD錠 2.5(水なしで服用)	62.36 ± 25.98	21.32 ± 7.58	1.03 ± 0.47	5.29 ± 1.59

mean ± S.D.

- ② エフピーOD錠 2.5 を 10.0mg(水あり)とエフピー錠 2.5 を 10.0mg(水あり)で服用したときの N-デスマチルセレギリンの平均血漿中濃度の推移



血漿中 N-デスマチルセレギリン濃度の推移 (mean, n=20)

薬物動態パラメータ

投与製剤	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エフピー錠 2.5(水で服用)	71.04 ± 30.22	22.27 ± 7.31	1.03 ± 0.34	5.12 ± 1.86
エフピーOD錠 2.5(水で服用)	69.19 ± 24.12	19.90 ± 6.20	1.10 ± 0.45	4.77 ± 1.88

mean ± S.D.

### 3) 高齢者及び肝・腎機能障害患者の薬物動態<sup>36)</sup>

本剤で治療を受けている患者で維持量が 2.5mg/日または 5.0mg/日(朝・昼食後投与)の患者を、I 群(13 例):非高齢(65 歳未満)で肝及び腎機能正常者、II 群(15 例):高齢(65 歳以上)で肝及び腎機能正常者、III 群(10 例):腎機能正常かつ肝機能異常患者(年齢不問)、IV 群(7 例):肝機能正常かつ腎機能異常患者(年齢不問)の 4 群に分けた。朝食後 2.5mg 服用後、セレギリン及び代謝物の血中濃度を測定し、各薬物動態パラメータについて I 群を対象に II ~ IV 群を比較した。その結果、いずれの群も血中セレギリン未変化体濃度の有意な上昇はみられず、II 群では全パラメータに有意差を認めなかった。III 群では代謝物である *l*-メタンフェタミンの  $T_{max}$  が遅延し、IV 群では N-デスマチルセレギリン及び *l*-メタンフェタミンの  $T_{max}$  が遅延する傾向が認められ、N-デスマチルセレギリンの AUC の増加、クリアランス(CL)の低下が認められた。

以上、加齢による本剤の血中動態への影響は認められなかった。また、軽度の肝・腎機能障害が本剤の代謝・排泄速度に与える可能性が示唆されたが、血中セレギリン/代謝物濃度の上昇は認められず、血中濃度に与える影響はわずかであると考えられた。

### (4) 中毒域

該当資料なし。

### (5) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

第 I 相試験<sup>21)</sup>において、健康成人(n=3)に 5.0mg もしくは 10.0mg を食前又は食後に経口投与したところ、セレギリン未変化体、代謝物ともに食前投与、食後投与の血中濃度は同程度であることが事後解析により示されている(エフピー錠 2.5)。一方、健康成人(外国人、n=11)において、セレギリン塩酸塩 5mg を 1 日 2 回(朝と昼)、空腹時又は食後に投与すると、空腹時投与に比べて食後投与では、セレギリンの  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  が有意に増加したとの報告もある<sup>37)</sup>。

#### 2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。

### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ(外国人):約 10% (10mg 単回投与)<sup>38)</sup>

(4) 消失速度定数

消失速度定数(外国人):0.0118min<sup>-1</sup> [10mg 単回投与、健康成人 (n=5)]<sup>39)</sup>

(5) クリアランス

血漿クリアランス(外国人):59.4L/min [10mg 単回投与、健康成人 (n=5)]<sup>39)</sup>

(6) 分布容積

分布容積(外国人):1,854L(V/F) [10mg 単回投与、健康成人 (n=5)]<sup>39)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率(外国人):93.79~78.05%<sup>40)</sup>

ヒト血漿に <sup>14</sup>C-セレギリン塩酸塩を *in vitro* で加え、各濃度(0.027~0.271 μg/mL)での蛋白結合率を限外濾過法で測定した。

3. 吸収

<参考>

ビーグル犬にセレギリン塩酸塩(3、10、30mg/kg)を経口投与した結果、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> と投与量の間的良好な相関関係が認められた<sup>41,42)</sup>。

動物種	ビーグル犬(n=5)			ラット(n=5)
投与量	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	1.5mg/kg
パラメータ				
T <sub>max</sub> (hr)	0.70±0.12	2.20±0.97	3.00±0.89	0.25±0.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	53.12±17.61	164.64±36.14	571.67±223.69	288±24.6
AUC(ng·hr/mL)	120.38±11.98	662.88±273.08	2,427.55±746.18	1,723±77
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.36±0.32	1.16±0.27	2.28±0.80	3.75±0.5

mean±S.E.

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

静脈内投与後速やかに脳に移行した(外国人)<sup>43)</sup>。

<参考>

脳内分布(マウス、ラット):マウスでは、静注 30 秒後には急速に中枢神経系に移行し、その濃度は血液中の 3.5 倍であった<sup>44)</sup>。また、ラットへの経口投与では標的臓器である脳内の放射能濃度は投与 0.5 時間で最大値を示し、その後減少したが、肝臓、消化管及び腎臓以外の臓器内濃度と大きな差はなく、セレギリン塩酸塩が血液-脳関門を通過して脳内に移行することが示された<sup>45)</sup>。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

胎児への移行性(ラット):妊娠12日目及び18日目のラットに経口投与した時の母体組織及び胎児中の放射能濃度は投与後0.5時間で最高となり、胎児中濃度は母体血漿中濃度より低かった。更に、3時間後からの濃度は母体、胎児共に減少し、24時間後では検出限界以下あるいは非常に低値であった。セレギリン塩酸塩に胎児移行性があることが確認されたが、胎児への蓄積性は低いと考えられる<sup>46)</sup>。

## (3) 乳汁中への移行性

<参考>

分娩後10日目の授乳ラットに経口投与し、乳汁中及び母体血中濃度を測定した。その結果、乳汁中濃度は投与後0.5時間で最高となり、その値は母体血中濃度の2倍であった。投与3時間目以降からは血中濃度とほぼ同じ濃度で推移し、24時間後には検出限界以下となったことから、セレギリン塩酸塩は乳汁中に残留することはないと考えられる<sup>47)</sup>。

## (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

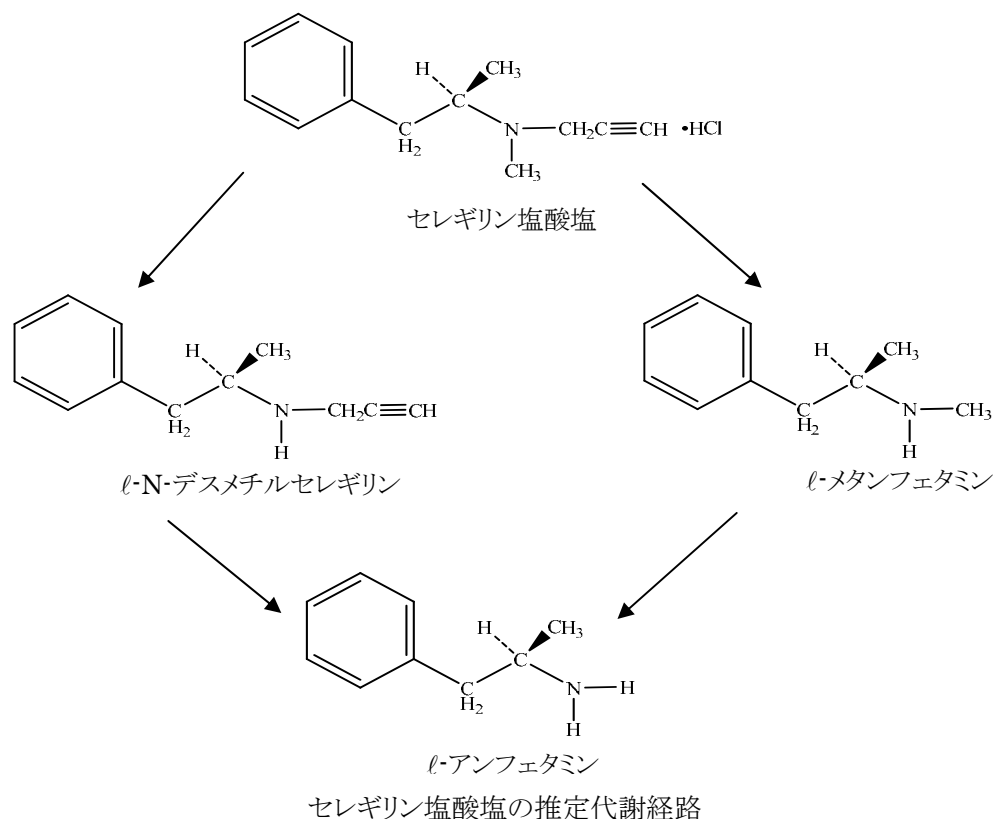
<参考>

ラットへの経口投与後の全身オートラジオグラフィーでは、臓器内の局在は胃腸管、肝臓で非常に多く、次いで腎臓、副腎で多く、血液、肺、唾液腺、筋組織及び皮膚は最も少なかった(15分、30分)。脳では、15分より30分の方が多かった<sup>42)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

セレギリン塩酸塩は脳の MAO-B と不可逆的に結合することにより MAO-B を阻害するが、未反応のセレギリン塩酸塩は *l*-N-デスマチルセレギリン及び *l*-メタンフェタミンに代謝される<sup>40)</sup>。それらの代謝物の一部は *l*-アンフェタミンに代謝され、緩徐に排泄されると推定される<sup>48)</sup>。



### (2) 代謝に関する酵素の分子種

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。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

セレギリン塩酸塩の主作用は MAO-B 阻害作用であるため、血小板 MAO 活性 (90%以上が B 型) に対する代謝物の阻害効果を比較した。N-デスマチルセレギリンは、 $10^{-6}$  M 以下では阻害作用を認めないが、 $10^{-4}$  M の高濃度ではセレギリン塩酸塩と同程度まで阻害した。*l*-メタンフェタミンでは  $10^{-4}$  M までヒトの血小板中の MAO 活性を阻害しなかった (エプピー錠 2.5)<sup>49)</sup>。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

通常用量(2.5~10.0mg)での単回経口投与試験(健康成人)における N-デスメチルセレギリンの血中濃度薬物動態パラメータを下表にまとめた(エフピー錠 2.5)<sup>21)</sup>。

項目 投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2.5mg	1.50±0.71	3.03±2.06	9.24±7.14	1.35±0.21
5.0mg	1.00±0.00	11.78±1.93	26.69±6.85	1.27±0.16
7.5mg	1.33±0.41	12.33±5.17	45.77±17.42	1.67±0.29
10.0mg	1.33±0.41	32.13±2.66	112.88±31.73	1.67±0.76

mean±S.E., n=6

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主として尿中。

### (2) 排泄率

健康成人に 10.0mg/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(エフピー錠 2.5)<sup>21)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし。

### (2) 血液透析

該当資料なし。

### (3) 直接血液灌流

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

#### 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)

- (1) 三環系抗うつ剤とセレギリン塩酸塩との併用で高血圧、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、さらに 2 例の死亡を認めたことが WHO Drug Information に報告されているため<sup>50)</sup>。
- (2) 本邦でのエブピー錠 2.5 の第 II 相試験で 10mg/日までしか用量依存的な改善が得られておらず、外国での臨床比較試験でも 10mg/日を超える用量で 10mg/日の効果よりさらなる効果が認められていないため。また、米国使用上の注意の警告及び過量投与の欄に同様の記載があり、本剤の使用に際して重要であると考えられたため。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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) 覚醒剤、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)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤(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)

- (1) エブピー錠 2.5 の副作用で発疹が見られているため。
- (2) 機序は不明であるが、ペチジン塩酸塩とセレギリン塩酸塩との重篤な相互作用として、高度の興奮、精神錯乱等の発現が海外で報告されているため<sup>51)</sup>。また、トラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩はペチジン塩酸塩と同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。
- (3) セレギリン塩酸塩との重篤な相互作用として、高度の起立性低血圧の発現が海外で報告されているため<sup>52)</sup>。
- (4) エブピー錠 2.5 の臨床試験で、統合失調症を合併する症例(1 例)に投与したところ、高度の精神症状の発現を認めたため。また、代謝物である *l*-メタンフェタミンなどの関与の可能性が否定できないため。
- (5) 本剤の代謝物として、*l*-メタンフェタミンや *l*-アンフェタミンが認められることから、それらの作用が増強した場合、フラッシュバックを引き起こすことが否定できないため。



(6) 三環系抗うつ剤とセレギリン塩酸塩との併用で高血圧、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、さらに2例の死亡を認めたことがWHO Drug Information に報告されているため<sup>50)</sup>。

(7) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)<sup>53~58)</sup>:

海外においてセルトラリン塩酸塩とセレギリン塩酸塩との併用によりセロトニン症候群の発現が報告されており、また同様の他のSSRIであるFluoxetineとの併用によりセロトニン症候群にほぼ一致する症状の発現が報告されているため。

セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤

SSRIと同様の作用を示すことから、セロトニン症候群が発現する可能性を否定できないため。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI):

海外においてミルナシプラン塩酸塩又はデュロキセチン塩酸塩と同様の他のSNRIであるベンラファキシン塩酸塩とモノアミン酸化酵素阻害剤Phenelzineとの併用によるセロトニン症候群の発現の報告があるため<sup>59)</sup>。

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤:

SNRIと同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤:

SSRI又はSNRIと同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」の項を参照。

### 5. 慎重投与内容とその理由

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<sup>23)</sup>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。]

- (1) 本剤は肝臓のチトクローム P-450 で代謝されるため、肝障害患者では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。また、臨床試験にて副作用として肝機能異常が認められており、さらに肝障害を増悪させる可能性が考えられるため。
- (2) 本剤及び本剤の代謝物は主として腎臓から排出され、特に代謝物である *l*-メタンフェタミン、*l*-アンフェタミンが蓄積され、中枢作用が考えられるため。
- (3) 高用量のレボドパ投与患者の副作用発現率が高いため。
- (4) 「9. 高齢者への投与」の項を参照。
- (5) 「6. 重要な基本的注意(3)」の項を参照。
- (6) 重大な副作用の「狭心症」において、「狭心症の発現又は増悪が報告されている」と記載しており、狭心症のある患者に対しては投与に注意を要すると考えられるため。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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<sup>23)</sup>がある。その後の追跡調査<sup>60)</sup>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<sup>61)</sup>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<sup>62)</sup>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<sup>63)</sup>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。

- (1) 不要な長期投与を避け、より安全に使用するため。
- (2) エプピー錠 2.5 の精神神経系の副作用として、「めまい・ふらつき」、「眠気」が認められており、危険を伴う作業での事故防止のため。
- (3) 引用文献<sup>23,60~63)</sup>。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

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 <sup>®</sup> 等 トラマドール塩酸塩 トラマール <sup>®</sup> 等 タペンタドール塩酸塩 タペンタ <sup>®</sup>	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。
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 アミトリプチン塩酸塩等 トリプタノール <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 等 パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル <sup>®</sup> セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト <sup>®</sup> エスシタロプラムシュウ酸塩 レキサプロ <sup>®</sup>	両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤、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。	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。
セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤 ボルチオキセチン臭化水素酸塩 トリンテリックス <sup>®</sup>	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、ボルチオキセチン臭化水素酸塩、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。	脳内モノアミン総量の増加が考えられている。
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 <sup>®</sup> デュロキセチン塩酸塩 サインバルタ <sup>®</sup> ベンラファキシン塩酸塩 イフェクサー <sup>®</sup>		
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 <sup>®</sup>		
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 <sup>®</sup> 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。

- 1) **ペチジン塩酸塩、トラマドール塩酸塩、タペンタドール塩酸塩**  
機序は不明であるが、ペチジン塩酸塩とセレギリン塩酸塩との重篤な相互作用として、高度の興奮、精神錯乱等の発現が海外で報告されている<sup>51)</sup>。  
トラマドール塩酸塩及びタペンタドール塩酸塩はペチジン塩酸塩と同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。
- 2) **非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤**  
セレギリン塩酸塩との重篤な相互作用として、高度の起立性低血圧の発現が海外で報告されているため<sup>52)</sup>。
- 3) **三環系抗うつ剤**  
三環系抗うつ剤とセレギリン塩酸塩との併用で高血圧、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、さらに 2 例の死亡を認めたことが WHO Drug Information に報告されているため<sup>50)</sup>。
- 4) **選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)<sup>53~58)</sup>**  
海外においてセルトラリン塩酸塩とセレギリン塩酸塩との併用によりセロトニン症候群の発現が報告されており、また同様の他の SSRI である Fluoxetine との併用によりセロトニン症候群にほぼ一致する症状の発現が報告されているため。
- 5) **セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤**  
SSRI と同様の作用を示すことから、セロトニン症候群が発現する可能性を否定できないため。
- 6) **セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)**  
海外においてミルナシプラン塩酸塩又はデュロキセチン塩酸塩と同様の他の SNRI であるベンラファキシン塩酸塩とモノアミン酸化酵素阻害剤 Phenelzine との併用によるセロトニン症候群の発現の報告があるため<sup>59)</sup>。
- 7) **選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤**  
SNRI と同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。
- 8) **ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤**  
SSRI 又は SNRI と同様の作用を示すと考えられることから注意喚起を行うため。

(2) 併用注意とその理由

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 <sup>注1)</sup> シメチジン キニジン硫酸塩 プロパフェノン塩酸塩 ハロペリドール エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール クロトリマゾール エチニルエストラジオール ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	本剤の作用、毒性が大幅に増強される可能性がある。	本剤は肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 によって代謝されることが判明しており、これを阻害する薬剤との併用により血中濃度の上昇をもたらす。
レセルピン誘導体 レセルピン等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン ペラジン等 ブチロフェノン系薬剤 ブロムペリドール等 スルピリド メクロプラミド	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。]

1) 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

本剤は肝臓のチトクローム P-450 2D6 及び 3A4 で代謝されるため <sup>64,65)</sup>。

注 1) 本剤はチトクローム 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した場合、チラミン含有の多い

食物の摂取は異常昇圧を招くおそれがあるため。

- 2) **レセルピン誘導体、フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、スルピリド、メクロプラミド**  
本剤の薬理作用は脳内ドーパミンの分解抑制にあり、脳内ドーパミン量を減少させる薬剤又は脳内ドーパミン受容体を遮断する薬剤との併用により、結果的に本剤の臨床効果が減弱される可能性が考えられる。よって、記載内容は、本剤の同効果であるレボドパ含有製剤に合わせ、脳内ドーパミンを減少するものと受容体に影響するものに分けて記載した。
- 3) **トラゾドン塩酸塩**  
トラゾドン塩酸塩は、セロトニン再取り込み阻害作用を有することから、本剤との併用により脳内セロトニン濃度が高くなると考えられるため。
- 4) **交感神経興奮剤<sup>66)</sup>**  
本剤と交感神経興奮剤(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)の併用に際して、本剤の過量投与等により MAO-B 阻害の選択性が低下した場合、その作用機序から MAO-A も阻害される可能性があり、エフェドリンの刺激により放出されたノルアドレナリンの代謝を阻害することが考えられる。その結果として、ノルアドレナリンの血中濃度の増加によって血圧上昇や頻脈等の循環器系障害が発現する可能性が完全に否定できないため。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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)<sup>7~13)</sup>。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)<sup>14~16)</sup>。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

(3) 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 <sup>注2)</sup>	<b>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</b>	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 <sup>注3)</sup>	<b>発疹</b>	
泌尿器		排尿困難
血液	白血球減少	
皮膚		多形紅斑、紅斑
眼		視野狭窄
その他	浮腫、胸痛(胸部不快感)、倦怠感、ほてり・のぼせ、味覚異常、多汗、気分不良、疲労感、血清 CK(CPK)上昇、筋骨格硬直、腰痛	発熱、悪寒、体重減少、味覚低下、舌の違和感、意欲低下、筋攣縮、頸部痛、四肢痛、無力症、状態悪化

注2) このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注3) このような場合には投与を中止すること。

発現頻度はエプピー錠 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プピー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。



(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) エフピロ錠 2.5 承認時の副作用発現状況<sup>7~13)</sup>

副作用発現症例率

	レボドパ併用	レボドパ非併用	合計
調査症例数	387 例	101 例	488 例
副作用発現例数	157 例	20 例	177 例
副作用発現件数	290 件	31 件	321 件
副作用発現症例率	40.6%	19.8%	36.3%

項目別副作用発現頻度

副作用の種類		レボドパ併用	レボドパ非併用	合計
精神神経系	ジスキネジア	30 (7.8)	2 (2.0)	32 (6.6)
	幻覚	28 (7.2)	4 (4.0)	32 (6.6)
	めまい・ふらつき	27 (7.0)	1 (1.0)	28 (5.7)
	頭痛・頭重感	17 (4.4)	0 (0.0)	17 (3.5)
	妄想	11 (2.8)	0 (0.0)	11 (2.3)
	興奮	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
	錯乱	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
	精神症状	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
	不眠	3 (0.8)	1 (1.0)	4 (0.8)
	ジストニア	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
	眠気	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
	体のこわばり	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.4)
	しびれ	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.4)
	せん妄	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	多夢	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	構音障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	緊張低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	不安	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	うつ症状	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	
消化器系	悪心・嘔吐	36 (9.3)	2 (2.0)	38 (7.8)
	食欲不振	28 (7.2)	2 (2.0)	30 (6.1)
	口渇(感)	13 (3.4)	2 (2.0)	15 (3.1)
	胃痛・腹痛	6 (1.6)	1 (1.0)	7 (1.4)
	便秘	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
	下痢	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.6)
循環器系	起立性低血圧	16 (4.1)	3 (3.0)	19 (3.9)
	動悸	5 (1.3)	1 (1.0)	6 (1.2)
	高血圧	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
	不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心電図異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	低血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	発疹	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
肝臓	肝機能障害	1 (0.3)	2 (2.0)	3 (0.6)
血液	白血球減少傾向	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
泌尿器系	排尿困難	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
眼	視野狭窄	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)

件数(%)

項目別副作用発現頻度(つづき)

副作用の種類		レボドパ併用	レボドパ非併用	合計
その他	浮腫	5 (1.3)	1 (1.0)	6 (1.2)
	胸痛(胸部不快感)	4 (1.0)	1 (1.0)	5 (1.0)
	倦怠感	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)
	ほてり	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (0.6)
	味覚異常	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
	多汗	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
	気分不良	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	疲労感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	発熱	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	のぼせ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	血清 CK(CPK)上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	悪寒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	体重減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	自覚症状悪化	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	味覚低下	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	舌の違和感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
	腰痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
	意欲低下	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)

件数(%)

臨床検査値異常一覧

検査項目		実施例数	異常変動件数(%)		
			因果関係あり	因果関係不明	合計
血液学的検査	赤血球数	378	2 (0.5)	5 (1.3)	7 (1.9)
	白血球数	379	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (1.8)
	ヘモグロビン	376	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (1.6)
	ヘマトクリット	375	1 (0.3)	7 (1.9)	8 (2.1)
	血小板数	365	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)
血清生化学的検査	GOT	382	3 (0.8)	4 (1.0)	7 (1.8)
	GPT	384	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
	Al-P	374	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (2.9)
	LDH	379	9 (2.4)	9 (2.4)	18 (4.7)
	ビリルビン	374	0 (0.0)	4 (1.1)	4 (1.1)
	γ-GTP	178	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
	BUN	379	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (1.6)
	クレアチニン	377	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.1)
	尿酸	257	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)
	総コレステロール	375	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.0)
	血糖	86	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.3)
	CK(CPK)	84	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (4.8)
	Na	365	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	K	364	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (1.6)
	Cl	367	0 (0.0)	9 (2.5)	9 (2.5)
尿定性検査	蛋白	344	2 (0.6)	5 (1.5)	7 (2.0)
	糖	342	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
	潜血	300	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (1.0)

## 2) エプー錠 2.5 再審査終了時(使用成績調査)の副作用発現状況

### 副作用発現症例率

	使用成績調査
対象症例数	4692 例
副作用発現例数	957 例
副作用発現件数	1266 件
副作用発現症例率	20.4%

### 器官別副作用発現頻度

器官分類	件数(%)
感染症および寄生虫症	1(0.02)
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)	1(0.02)
血液およびリンパ系障害	3(0.06)
代謝および栄養障害	50(1.07)
精神障害	320(6.82)
神経系障害	297(6.33)
眼障害	5(0.11)
耳および迷路障害	3(0.06)
心臓障害	13(0.28)

器官分類	件数(%)
血管障害	45(0.96)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(0.13)
胃腸障害	241(5.14)
肝胆道系障害	19(0.40)
皮膚および皮下組織障害	27(0.58)
筋骨格系および結合組織障害	26(0.55)
腎および尿路障害	3(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	58(1.24)
臨床検査	17(0.36)
傷害、中毒および処置合併症	7(0.15)

### 項目別副作用発現頻度

副作用の種類	件数(%)
感染症および寄生虫症	
虫垂炎	1(0.02)
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)	
胃癌	1(0.02)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	2(0.04)
好酸球増加症	1(0.02)
代謝および栄養障害	
食欲減退	47(1.00)
アルコール不耐性	1(0.02)
高尿酸血症	1(0.02)
低ナトリウム血症	1(0.02)
高脂血症	1(0.02)

副作用の種類	件数(%)
精神障害	
幻覚	225(4.80)
妄想	46(0.98)
不眠症	23(0.49)
精神症状	21(0.45)
譫妄	18(0.38)
激越	15(0.32)
異常な夢	5(0.11)
悪夢	5(0.11)
徘徊癖	5(0.11)
うつ病	4(0.09)
錯乱状態	3(0.06)
落ち着きのなさ	3(0.06)
無為	3(0.06)
異常行動	3(0.06)
失見当識	2(0.04)
錯覚	2(0.04)
易刺激性	2(0.04)
リビドー亢進	2(0.04)
躁病	2(0.04)

項目別副作用発現頻度(つづき)

副作用の種類	件数(%)
<b>精神障害(つづき)</b>	
ねごと	2(0.04)
抑うつ症状	2(0.04)
不安	1(0.02)
神経過敏	1(0.02)
感情不安定	1(0.02)
<b>神経系障害</b>	
ジスキネジア	108(2.30)
浮動性めまい	73(1.56)
傾眠	32(0.68)
頭痛	28(0.60)
意識変容状態	10(0.21)
体位性めまい	8(0.17)
振戦	8(0.17)
ジストニア	7(0.15)
味覚異常	6(0.13)
構音障害	5(0.11)
感覚鈍麻	5(0.11)
記憶障害	3(0.06)
悪性症候群	3(0.06)
アカシジア	2(0.04)
運動低下	2(0.04)
味覚消失	1(0.02)
自律神経失調	1(0.02)
灼熱感	1(0.02)
脳出血	1(0.02)
痙攣	1(0.02)
認知症	1(0.02)
注意力障害	1(0.02)
筋緊張亢進	1(0.02)
筋緊張低下	1(0.02)
意識消失	1(0.02)
メージ症候群	1(0.02)
錯感覚	1(0.02)
パーキンソニズム	1(0.02)
セロトニン症候群	1(0.02)
視野欠損	1(0.02)
平衡障害	1(0.02)
すくみ現象	1(0.02)
<b>眼障害</b>	
眼精疲労	1(0.02)
眼瞼痙攣	1(0.02)
緑内障	1(0.02)
光視症	1(0.02)
黄視症	1(0.02)

副作用の種類	件数(%)
<b>耳および迷路障害</b>	
耳痛	2(0.04)
聴力低下	1(0.02)
<b>心臓障害</b>	
動悸	10(0.21)
不整脈	1(0.02)
心房細動	1(0.02)
チアノーゼ	1(0.02)
<b>血管障害</b>	
起立性低血圧	27(0.58)
ほてり	7(0.15)
低血圧	5(0.11)
血圧変動	4(0.09)
高血圧	1(0.02)
末梢冷感	1(0.02)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
呼吸窮迫	2(0.04)
息詰まり感	1(0.02)
発声障害	1(0.02)
呼吸困難	1(0.02)
痰貯留	1(0.02)
<b>胃腸障害</b>	
悪心	147(3.13)
腹部不快感	23(0.49)
嘔吐	20(0.43)
便秘	16(0.34)
口内乾燥	13(0.28)
上腹部痛	10(0.21)
下痢	8(0.17)
消化不良	5(0.11)
胃潰瘍	4(0.09)
腹痛	3(0.06)
流涎過多	3(0.06)
胃腸障害	2(0.04)
呼気臭	1(0.02)
舌痛	1(0.02)
麻痺性イレウス	1(0.02)
口腔内不快感	1(0.02)
歯の障害	1(0.02)
心窩部不快感	1(0.02)
口の錯感覚	1(0.02)

項目別副作用発現頻度(つづき)

副作用の種類	件数(%)
<b>肝胆道系障害</b>	
肝機能異常	18(0.38)
胆嚢炎	1(0.02)
胆石症	1(0.02)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
発疹	10(0.21)
多汗症	6(0.13)
そう痒症	3(0.06)
蕁麻疹	2(0.04)
脱毛症	1(0.02)
紅斑	1(0.02)
多形紅斑	1(0.02)
寝汗	1(0.02)
蕁麻疹	1(0.02)
中毒性皮膚疹	1(0.02)
色素沈着障害	1(0.02)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
筋固縮	7(0.15)
筋骨格硬直	6(0.13)
背部痛	4(0.09)
筋攣縮	2(0.04)
筋骨格痛	2(0.04)
筋肉痛	2(0.04)
四肢痛	2(0.04)
筋力低下	1(0.02)
姿勢異常	1(0.02)
<b>腎および尿路障害</b>	
排尿困難	2(0.04)
頻尿	1(0.02)

副作用の種類	件数(%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
歩行障害	9(0.19)
胸痛	8(0.17)
倦怠感	8(0.17)
異常感	6(0.13)
死亡	5(0.11)
疲労	5(0.11)
無力症	3(0.06)
末梢性浮腫	3(0.06)
胸部不快感	2(0.04)
状態悪化	2(0.04)
発熱	2(0.04)
突然死	2(0.04)
悪寒	1(0.02)
びくびく感	1(0.02)
浮腫	1(0.02)
<b>臨床検査</b>	
血中 CK(CPK) 増加	6(0.13)
血中尿素増加	3(0.06)
ALT(GPT) 増加	1(0.02)
アミラーゼ増加	1(0.02)
AST(GOT) 増加	1(0.02)
血中コレステロール増加	1(0.02)
血中コリンエステラーゼ増加	1(0.02)
血中 LDH 増加	1(0.02)
血圧上昇	1(0.02)
心電図 ST 部分上昇	1(0.02)
γ-GT 増加	1(0.02)
ヘモグロビン減少	1(0.02)
低比重リポ蛋白増加	1(0.02)
体重減少	1(0.02)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
転倒	6(0.13)
骨折	1(0.02)

表中の副作用等の名称は「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.17.0」の用語を使用。

3) エフピーOD錠 2.5 効能追加承認時の副作用発現状況 14~16)

副作用発現症例率

対象症例数	327 例
副作用発現例数	132 例
副作用発現症例率	40.4%

器官別副作用発現頻度

器官分類	件数(%)
感染症および寄生虫症	2(0.6)
血液およびリンパ系障害	1(0.3)
免疫系障害	2(0.6)
内分泌障害	1(0.3)
代謝および栄養障害	4(1.2)
精神障害	19(5.8)
神経系障害	24(7.3)
眼障害	3(0.9)
耳および迷路障害	2(0.6)
心臓障害	8(2.4)
血管障害	15(4.6)

器官分類	件数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.6)
胃腸障害	37(11.3)
肝胆道系障害	8(2.4)
皮膚および皮下組織障害	9(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	15(4.6)
腎および尿路障害	7(2.1)
生殖系および乳房障害	1(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9(2.8)
臨床検査	42(12.8)
傷害、中毒および処置合併症	6(1.8)

項目別副作用発現頻度

副作用の種類	件数(%)
感染症および寄生虫症	
膀胱炎	1(0.3)
鼻咽頭炎	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1(0.3)
免疫系障害	
季節性アレルギー	2(0.6)
内分泌障害	
甲状腺腫瘍	1(0.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	2(0.6)
糖尿病	1(0.3)
低ナトリウム血症	1(0.3)
精神障害	
不眠症	12(3.7)
幻覚	3(0.9)
幻視	2(0.6)
うつ病	1(0.3)
睡眠障害	1(0.3)
異常行動	1(0.3)

副作用の種類	件数(%)
神経系障害	
傾眠	7(2.1)
浮動性めまい	4(1.2)
体位性めまい	4(1.2)
頭痛	2(0.6)
無動	1(0.3)
注意力障害	1(0.3)
味覚異常	1(0.3)
ジストニア	1(0.3)
意識消失	1(0.3)
神経痛	1(0.3)
嗅覚錯誤	1(0.3)
肋間神経痛	1(0.3)
眼障害	
眼の異常感	1(0.3)
閃輝暗点	1(0.3)
硝子体浮遊物	1(0.3)
耳および迷路障害	
耳鳴	1(0.3)
回転性めまい	1(0.3)

項目別副作用発現頻度(つづき)

副作用の種類	件数(%)
<b>心臓障害</b>	
心室性期外収縮	3(0.9)
心房細動	1(0.3)
心室内伝導障害	1(0.3)
動悸	1(0.3)
洞性不整脈	1(0.3)
頻脈	1(0.3)
<b>血管障害</b>	
高血圧	10(3.1)
起立性低血圧	4(1.2)
ほてり	2(0.6)
<b>呼吸器、胸部および縦隔障害</b>	
喀痰増加	2(0.6)
咳嗽	1(0.3)
<b>胃腸障害</b>	
便秘	17(5.2)
腹部不快感	4(1.2)
下痢	4(1.2)
悪心	4(1.2)
嘔吐	4(1.2)
胃潰瘍	2(0.6)
腹痛	1(0.3)
上腹部痛	1(0.3)
口唇炎	1(0.3)
消化不良	1(0.3)
出血性胃潰瘍	1(0.3)
胃炎	1(0.3)
過敏性腸症候群	1(0.3)
流涎過多	1(0.3)
<b>肝胆道系障害</b>	
肝障害	4(1.2)
肝機能異常	2(0.6)
急性胆嚢炎	1(0.3)
胆石症	1(0.3)
高ビリルビン血症	1(0.3)

副作用の種類	件数(%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
発疹	2(0.6)
脱毛症	1(0.3)
皮膚炎	1(0.3)
アトピー性皮膚炎	1(0.3)
湿疹	1(0.3)
貨幣状湿疹	1(0.3)
そう痒症	1(0.3)
蕁麻疹	1(0.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
背部痛	6(1.8)
筋肉痛	3(0.9)
変形性関節症	2(0.6)
四肢痛	2(0.6)
関節痛	1(0.3)
滑液包炎	1(0.3)
筋痙縮	1(0.3)
姿勢異常	1(0.3)
筋骨格硬直	1(0.3)
<b>腎および尿路障害</b>	
緊張性膀胱	2(0.6)
尿路結石	1(0.3)
血尿	1(0.3)
頻尿	1(0.3)
蛋白尿	1(0.3)
腎機能障害	1(0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	
良性前立腺肥大症	1(0.3)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
口渇	5(1.5)
浮腫	2(0.6)
胸部不快感	1(0.3)
倦怠感	1(0.3)
突然死	1(0.3)

項目別副作用発現頻度(つづき)

副作用の種類	件数(%)
臨床検査	
血中 CK(CPK) 増加	8(2.4)
白血球数減少	6(1.8)
γ-GT 増加	5(1.5)
血中 AI-P 増加	5(1.5)
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)
血中尿素増加	3(0.9)
尿中蛋白陽性	3(0.9)
尿中血陽性	2(0.6)
リンパ球数減少	2(0.6)
ALT(GPT) 増加	2(0.6)
AST(GOT) 増加	2(0.6)
好塩基球数増加	2(0.6)
血中ビリルビン増加	2(0.6)
血圧上昇	2(0.6)
好酸球数増加	1(0.3)
γ-GT 異常	1(0.3)
単球数増加	1(0.3)
好中球数減少	1(0.3)
好中球数増加	1(0.3)
体重減少	1(0.3)
白血球数増加	1(0.3)
好塩基球百分率増加	1(0.3)
好酸球百分率減少	1(0.3)
好酸球百分率増加	1(0.3)
肝酵素上昇	1(0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	3(0.9)
凍傷	2(0.6)
凍瘡	1(0.3)

表中の副作用等の名称は「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.17.0」の用語を使用。



(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) エフピー錠 2.5 承認時

患者背景		対象例数	発現例数	発現率(%)
合計		488	177	36.3
性別	男	229	85	37.1
	女	259	92	35.5
高齢者	65 歳未満	275	99	36.0
	65 歳以上	213	78	36.6
罹病期間(年)	3 年未満	106	17	16.0
	3 ≤、<5	92	32	34.8
	5 ≤、<10	163	69	42.3
	10 年以上	127	59	46.5
Yahr 重症度	Ⅲ度未満	173	53	30.6
	Ⅲ度以上	315	124	39.4
レボドパ以外の抗パーキンソン剤	なし	87	29	33.3
	あり	401	148	36.9

2) エフピー錠 2.5 再審査終了時(使用成績調査)

患者背景		対象例数	発現例数	発現率(%)
合計		4692	957	20.4
性別	男	2145	399	18.6
	女	2547	558	21.9
高齢者[65 歳以上]	65 歳未満	1860	336	18.1
	65 歳以上	2832	621	21.9
高齢者[75 歳以上]	75 歳未満	3787	758	20.0
	75 歳以上	905	199	22.0
罹病期間(年)	3 年未満	763	134	17.6
	3 ≤、<5	805	134	16.6
	5 ≤、<10	1652	334	20.2
	10 年以上	1294	322	24.9
	不明	178	33	18.5
Yahr 重症度	Ⅲ度未満	1089	198	18.2
	Ⅲ度以上	3597	756	21.0
	不明	6	3	50.0
レボドパ以外の抗パーキンソン剤	なし	613	124	20.2
	あり	4079	833	20.4

### 3) エプピーOD錠 2.5 効能追加承認時

患者背景		対象例数	発現例数	発現率(%)
合計		327	132	40.4
性別	男	150	67	44.7
	女	177	65	36.7
年齢 <sup>注1)</sup>	65歳未満	150	56	37.3
	65歳以上	177	76	42.9
Modified Yahr 重症度 <sup>注2)</sup>	Ⅲ度未満	277	106	38.3
	Ⅲ度以上	50	26	52.0

注1) 同意取得時

注2) 投与開始前日

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。  
(「2. 禁忌内容とその理由(1)」を参照)
- 2) 過敏症(発疹)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こと。  
(「8. 副作用 (3)その他の副作用」を参照)

### 9. 高齢者への投与

#### 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) エプピー錠 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。

- (1) エプピー錠 2.5 承認時まで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において、65歳以上及び65歳未満で比較したところ、65歳以上の症例で起立性低血圧の発現頻度が高かったため本項目を設定した。
- (2) エプピー錠 2.5 のレボドパ含有製剤併用及び非併用患者のパーキンソン病患者を対象とした市販後調査において、65歳以上及び65歳未満で比較したところ、65歳以上の症例で副作用発現症例率が高い傾向が認められた。また、75歳以上及び75歳未満で比較したところ、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高い傾向が認められた。これらの結果をうけ、本項目を設定した。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 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。

- (1) 薬発第607号(平成9年4月25日)による。
- (2) 動物実験で乳汁移行、胎盤通過が報告されているので本項目を設定した<sup>46,47)</sup>。

## 11. 小児等への投与

### 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)。

薬発第 607 号(平成 9 年 4 月 25 日)による。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 13. 過量投与

### 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口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 $\alpha$ -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。

#### 14. 適用上の注意

##### 適用上の注意

##### (1) 薬剤交付時

- 1) 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) 本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。
- 3) 本剤が不要となった際に病院・薬局等へ返却する場合の処置について、適切に指導すること。

##### (2) 服用時

- 1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

#### 15. その他の注意

##### 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。

- (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第Ⅲ相試験<sup>10)</sup>で自殺例 2 例が報告されたため。
- (2) 過量連用にて、代謝物でもある *l*-メタンフェタミンや *l*-アンフェタミンの血中濃度が高まる恐れがあり、依存性発現の可能性が否定できないため。

#### 16. その他

該当しない。

## 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」参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし。

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用<sup>67)</sup>

マウスに対して、0.08、0.8 及び 8mg/kg の経口投与を行ったが、いずれの用量においてもチオペンタール睡眠の増強に対する影響は認められなかった。

##### 2) 呼吸・循環器系に対する作用<sup>67)</sup>

0.8mg/kg 静注(ビーグル犬)以上で一過性(約 2 分間)の血圧低下、心拍数の軽度の増加、大腿動脈血流の一過性の増加が認められた(臨床用量の 10 倍以上)。摘出心房(モルモット)に対し、10  $\mu$ g/mL で収縮力の低下が認められた(臨床用量の 10 倍以上)。

##### 3) 摘出臓器に対する作用<sup>67)</sup>

摘出回腸(ウサギ)及び摘出子宮(ラット)の自動運動の抑制が認められた。

##### 4) 自律神経作動薬に対する作用<sup>67)</sup>

アセチルコリン、塩化バリウム及びヒスタミンに対し、モルモットの摘出回腸収縮作用の抑制が認められた。ブラジキニンの収縮作用に対する影響は認められなかった。

##### 5) 消化管に対する作用<sup>67)</sup>

マウスに対して、0.08、0.8 及び 8mg/kg の経口投与を行ったが、いずれの量においても消化管輸送能に対する影響は認められなかった。

ラットの幽門結紮潰瘍に対し、0.008、0.08 及び 0.8mg/kg の経口投与を行ったが、いずれの用量においても影響は認められなかった。

##### 6) 血液に対する作用<sup>67)</sup>

溶血作用、血小板凝集能に対する影響は認められなかった(ヒト血液)。

##### 7) 腎機能に及ぼす影響<sup>67)</sup>

ラットに対して、0.008、0.08 及び 0.8mg/kg の経口投与を行ったが、いずれの用量においても腎機能に対する影響は認められなかった。

#### 8) 抗炎症作用<sup>67)</sup>

マウスの 0.6%酢酸腹腔内投与による血管透過性亢進に対し、0.008、0.08 及び 0.8mg/kg の経口投与を行ったが、いずれの用量においても影響は認められなかった。

#### 9) 脳波に及ぼす影響<sup>68)</sup>

ラットにセレギリン塩酸塩 (1.5mg/kg)、*l*-アンフェタミン (10mg/kg)、*d*-アンフェタミン (1mg/kg)、*dl*-アンフェタミン (5mg/kg)、セレギリン塩酸塩の *d* 体異性体 (1.5mg/kg) を経口投与した後、脳波周波数の変化を比較した。セレギリン塩酸塩と *l*-アンフェタミンによって惹起された著明な周波数の移動は *d*-アンフェタミン、*dl*-アンフェタミン及びセレギリン塩酸塩の *d* 体異性体で惹起された EEG の変化とは明確に区別することができた。

#### (4) 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<sup>69,70)</sup>

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		雄	雌
マウス	経口	445.3	365.3
	皮下	206.0	190.0
	静注	49.8	50.6
ラット	経口	422.0	302.6
	皮下	146.1	112.3
	静注	75.4	69.8
イヌ	経口	200.0	200.0

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット 14 日間経口投与

ラット(雌雄)に対して、80mg/kg/日を 14 日間強制経口投与したところ、雌雄とも 20 匹中 12 匹が死亡した<sup>71)</sup>。

#### 2) ラット 13 週間経口投与

ラット(雌雄)に対して 10、25、60 及び 90mg/kg/日を 13 週間混餌経口投与したところ、最低用量の 10mg/kg/日でも体重増加の抑制が認められ、無毒性量は 10mg/kg/日未満と考えられた<sup>72)</sup>。

#### 3) ラット 52 週間経口投与

ラット(雌雄)に 0.7、3.5 及び 17.5mg/kg/日を 52 週間混餌経口投与した結果、用量依存的な体重増加抑制がみられたが、臨床検査値及び病理組織的所見では異常は認められなかった<sup>73)</sup>。

#### 4) ビーグル犬 52 週間経口投与

ビーグル犬(雌雄)に1、4及び16mg/kg/日を52週間経口投与した結果、4、16mg/kg/日投与で薬理活性によるものと考えられる活動性の亢進、浅速呼吸、反復運動、抑制又は制止行動、蒼白歯肉、唾液分泌過多等の徴候及び体重増加の抑制がみられた。臨床検査値ではGPT、Al-P、コレステロール及び中性脂肪の増加がみられた。血液学的検査では赤血球容積、ヘモグロビン及び赤血球数の減少がみられた。剖検所見では16mg/kg/日投与で暗色肝と肝重量の増加及び脾臓重量の減少がみられた。4mg/kg/日投与では脾臓重量の減少がみられた。病理学的所見では16mg/kg/日投与で脾臓の萎縮及び胸腺の退縮がみられた<sup>74)</sup>。

#### (3) 生殖発生毒性試験

ラット妊娠前、妊娠期、授乳期経口投与(1、4、16mg/kg/日)、ラット器官形成期経口投与(4、12、36mg/kg/日)、ウサギ器官形成期経口投与(5、25、50mg/kg/日)、ラット周産期、授乳期経口投与(4、16、64mg/kg/日)にていずれの試験においても胎仔毒性・催奇形性作用は認められなかった<sup>75~78)</sup>。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性

ラットに4、5mg/kg/日を反復経口投与した結果、身体依存性は認められなかった<sup>79,80)</sup>。  
また、ラットのアンフェタミン様弁別刺激試験では、高用量(17、30mg/kg/日)でアンフェタミンと汎化した<sup>81)</sup>。

##### 2) 抗原性

能動的全身性アナフィラキシー(ASA)反応(モルモット)及びIgE抗体産生能を指標としたラット抗PCA反応(感作マウス)並びに間接赤血球凝集(PHA)反応(感作マウス)によって検討したが、いずれも陰性であった<sup>82)</sup>。

##### 3) 遺伝毒性

遺伝子突然変異(AMES試験)、染色体への影響[小核試験(ラット、マウス)、骨髄細胞での染色体異常試験(ラット)]に対する影響を検討したが、いずれも陰性で変異原性は認められなかった<sup>83~86)</sup>。

##### 4) がん原性

ラット、マウスを用いて試験したところ、いずれにおいてもがん原性は認められなかった<sup>87,88)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤:エブピーOD錠 2.5

劇薬、覚醒剤原料、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:セレギリン塩酸塩

劇薬、覚醒剤原料

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器。

開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- 1) 主成分であるセレギリン塩酸塩は覚醒剤原料に指定されているため、覚醒剤取締法に則って取り扱う。
- 2) 覚醒剤取締法上の取り扱いについては、令和2年3月に厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課より頒布された「病院・診療所・飼育動物診療施設・薬局における覚醒剤原料取扱いの手引き」を参照のこと。不明点については都道府県薬務主管課または保健所に問い合わせる。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- 1) 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。  
本剤は舌の上へ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。ただし、本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適応上の注意」を参照)
- 2) 本剤の投与にあたっては、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導すること。
- 3) 本剤が不要となった際に病院・薬局等へ返却する場合の処置について、適切に指導すること。

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない。

### 5. 承認条件等

該当しない。



6. 包装

PTP 30錠 (10錠×3)

PTP100錠 (10錠×10)

7. 容器の材質

PTP 包装:ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデンラミネートフィルム、アルミニウム箔

アルミニウム袋:アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:エフピー錠 2.5

同効薬:レボドパ、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩、レボドパ・カルビドパ水和物、

プロモクリプチンメシル酸塩、ペルゴリドメシル酸塩、タリペキソール塩酸塩、

カベルゴリン、プラミペキソール塩酸塩水和物、トリヘキシフェニジル塩酸塩、

ドロキシドパ、アマンタジン塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、エンタカポン等

9. 国際誕生年月日

1980年3月14日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2007年3月15日

承認番号:21900AMX00554000

11. 薬価基準収載年月日

2007年7月6日

12. 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

2015年12月21日:「効能・効果」及び「用法・用量」の追加

効能・効果:パーキンソン病(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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<参考:エフピー錠 2.5>

再審査結果:

薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

再審査結果通知日:

2009年12月21日

14. 再審査期間

<参考:エフピー錠 2.5>

6年間(1998年7月3日~2004年7月2日(終了))

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

エフピーOD錠 2.5

包装規格	HOT 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
PTP 30錠 (10錠×3)	1179422010101	1169010F2020	620005364
PTP 100錠 (10錠×10)	1179422010102		

17. 保険給付上の注意

パーキンソン病は指定難病のため、認定を受けた患者は医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Knoll J. et al.: MTA V. Oszt. Közl. 15, 231-239, 1964
- 2) Knoll J. & Magyar K.: Adv. Biochem. Psychopharmacol. 5, 393-408, 1972
- 3) Birkmayer W. et al.: J. Neural Transm. 36, 303-326, 1975
- 4) Hasan F. et al.: J. Neural Transm. (Suppl) 26, 1-9, 1988
- 5) Oreland L. et al.: Mod. Probl. Pharmacopsychiat. 19, 246-254, 1983
- 6) Knoll J.: J. Neural Transm. 43, 177-198, 1978
- 7) 由村 健夫 他: 臨床医薬 8, 995-1031, 1992
- 8) 近藤 智善 他: 臨床医薬 11, 2617-2665, 1995
- 9) 田久保 秀樹 他: 神経治療学 13, 195-201, 1996
- 10) 近藤 智善 他: 医学のあゆみ 177, 157-231, 1996
- 11) 高橋 光雄 他: 臨床医薬 7, 1499-1520, 1991
- 12) 高橋 光雄 他: 臨床医薬 7, 2093-2103, 1991
- 13) 高橋 光雄 他: 臨床医薬 8, 1411-1453, 1992
- 14) エフピー株式会社 社内資料
- 15) エフピー株式会社 社内資料
- 16) エフピー株式会社 社内資料
- 17) エフピー株式会社 社内資料
- 18) 由村 健夫 他: 臨床医薬 9, 1933-1957, 1993
- 19) 水野 美邦 他: 脳神経 48, 467-472, 1996
- 20) 近藤 智善 他: 臨床医薬 12, 115-177, 1996
- 21) 尾野 敏雄 他: 臨床医薬 7, 1475-1498, 1991
- 22) 近藤 智善 他: 臨床医薬 17, 149-189, 2001
- 23) Lees A. J. et al.: Br. Med. J. 311, 1602-1607, 1995
- 24) Yang H. Y. T. & Neff N. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 365-371, 1973
- 25) Yang H. Y. T. & Neff N. H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 189, 733-740, 1974
- 26) Heikkila R. E. et al.: Nature 311, 467-469, 1984
- 27) Cohen G. et al.: Eur. J. Pharmacol. 106, 209-210, 1984
- 28) Shimazu S. et al.: Jpn. Pharmacol. Ther. 25, 955-963, 1997
- 29) Kaseda S. et al.: Brain Res. 815, 44-50, 1999
- 30) Zsilla G. et al.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 38, 57-67, 1986
- 31) Carrillo M. C. et al.: Life Sci. 54, 975-981, 1994
- 32) Knoll J.: Mech. Ageing Dev. 46, 237-262, 1988
- 33) Baraczka K. et al.: Proceedings of the international symposium on (-) deprenyl., JUMEX<sup>®</sup> May 5, 51-53, 1982
- 34) Birkmayer W. et al.: Lancet 1, 439-443, 1977
- 35) エフピー株式会社 社内資料
- 36) エフピー株式会社 社内資料

- 37) Barrett J. S. et al.: Am. J. Ther. 3, 298-313, 1996
- 38) Heinonen E. H. et al.: Mov. Disord. 9,(Suppl)1, 57, 1994
- 39) Mahmood I. et al.: Biopharm. Drug Disp. 16, 535-545, 1995
- 40) Benakis A. et al.: 未発表
- 41) エフピー株式会社 社内資料
- 42) Benakis A. et al.: 未発表
- 43) Fowler J.S. et al.: Science 235, 481-485, 1987
- 44) Magyar K. et al.: Leszkovszky, ed., 5th. Conf. Hung. pro. Therap. et Invest. in Pharmacologia, Budapest 103-109, 1971
- 45) エフピー株式会社 社内資料
- 46) エフピー株式会社 社内資料
- 47) エフピー株式会社 社内資料
- 48) 丹羽瀬 タケシ: 衛生化学 25, 1-12, 1979
- 49) エフピー株式会社 社内資料
- 50) WHO Drug Information 9, 160-161, 1995
- 51) Zornberg G. L. et al.: Lancet 337, 246, 1991
- 52) Pare C.M.B. et al.: J. Affective Disorders 9, 137-141, 1985
- 53) Weiss D.M.: J. Am. Board Fam Pract. 8, 400-402, 1995
- 54) Jermain D.M. et al.: Ann. Pharmacother. 26, 1300, 1992
- 55) Marley E. et al.: J. Psychiatr. Res. 18, 173-189, 1984
- 56) Feighner J. P. et al.: J. Clin. Psychiatr 51, 222-225, 1990
- 57) Bhatara V. S. et al.: Clin. Pharm. 12, 222-225, 1993
- 58) Richard I. H. et al.: Neurology 48(4), 1070, 1997
- 59) Weiner A. L. et al.: Pharmacotherapy 18(2), 399-403, 1998
- 60) Ben-Shlomo Y. et al.: Br. Med. J. 316, 1191-1196, 1998
- 61) Thorogood M. et al.: Br. Med. J. 317, 252-254, 1998
- 62) Olanow C. W. et al.: Neurology 51, 825-830, 1998
- 63) Donnan P.T. et al.: Neurology 55,1785-1789, 2000
- 64) Grace J. M. et al.: Chem. Res. Toxicol. 7, 286-290, 1994
- 65) Wachter V. J. et al.: 7th North American ISSX Meeting 10 (20 Oct), 351, 1996
- 66) Lefebvre H. et al.: Clin. Endocrinol. 42(1), 95-99, 1995
- 67) 大出 博功 他: 基礎と臨床 26, 5217-5227, 1992
- 68) Nickel B. et al.: 未発表
- 69) Kovács M. et al.: 未発表
- 70) Sebestyén Gy. et al.: 未発表
- 71) Sebestyén Gy. et al.: 未発表
- 72) Patrick R. H. et al.: 未発表
- 73) Everett D. J. et al.: 未発表
- 74) Harling R.J. et al.: 未発表
- 75) 島津 宏 他: 薬理と治療 23, 57-70, 1995

- 76) Billington R. et al.: 未発表
- 77) Lemen J.K. et al.: 未発表
- 78) Leuschner F. et al.: 未発表
- 79) Yasar S. et al.: Acta Physiol. Hung. 75, (Suppl) 299-300, 1990
- 80) Nickel B. et al.: Neuropharmacology 29, 983-992, 1990
- 81) Yasar S. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 1-6, 1993
- 82) 北尾 勉 他: 基礎と臨床 26, 5209-5216, 1992
- 83) Margaret R. et al.: 未発表
- 84) Magda O.: 未発表
- 85) Neumann B.W. et al.: 未発表
- 86) Lindroth S. et al.: 未発表
- 87) Everett D. J. et al.: 未発表
- 88) Everett D. J. et al.: 未発表

## 2. その他の参考文献

該当資料なし。

## 3. 文献請求先

引用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。

エフピー株式会社 医薬学部

〒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

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況 (2010 年)

	ハンガリー	イギリス	ドイツ	フランス	アメリカ
販売名	Jumex	Eldepryl	Movergan	Déprényl	Eldepryl
会社名	販売: Sanofi aventis 製造: Chinoin	Orion	Orion	Laboratoire HRA Pharma	Somerset
承認日	1980年3月14日	1982年8月12日	1986年9月30日	1987年12月4日	1989年6月5日
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	カプセル剤
含量	5mg	5mg, 10mg	5mg, 10mg	5mg	5mg
効能又は効果	いくつかの神経変性疾患(パーキンソン病、アルツハイマー病)の治療に利用できる。	セレギリンはパーキンソン病もしくは症候性のパーキンソニズムの治療に適応する。 本剤はレボドパ(脱炭酸酵素阻害剤を併用もしくは併用しない)の必要性を遅らせるための単独療法、もしくはレボドパの補助剤(脱炭酸酵素阻害剤を併用もしくは併用しない)として用いてもよい。	パーキンソン病の治療用。本疾患に罹患していると最初に診断されたときから、Moverganを単独療法として、またはレボドパ(末梢性の脱炭酸酵素阻害剤を含有しない)との併用で用いることができる。	パーキンソン病治療: - 単独療法: 病気の初期においては、セレギリンはドパ治療の導入を延長することが可能である。 - レボドパとドパ脱炭酸酵素阻害剤との併用: - セレギリンはレボドパの作用を強めることにより、レボドパ用量を減らすことが可能である。 - end of dose 症状変動の段階で、セレギリンはドパ治療の効果を延長させる。	Eldepryl はレボドパ/カルビドパによる治療を受けており、この治療に対する反応性が悪化しているパーキンソン病患者に併用投与する。レボドパ治療を併用して行わない場合にセレギリンには有益な作用があるということを示したコントロール試験によるエビデンスはない。 この主張(本剤の併用による有効性)を支持する証拠はレボドパ/カルビドパの投与を受けている患者に本剤又はプラセボを加えた効果を比較した無作為化コントロール臨床試験で得られている。 本剤はレボドパ/カルビドパの1日用量、'off'時の時間、治療で良くなったという患者の自己評価の主要な3つのアウトカムメジャー(指標)すべてにおいて、ベースラインからの変化がプラセボより有意にすぐれていた。さらに、本剤の有効性は治療の成功(例えばend of doseの無動の減少、振戦と流涎の減少、会話と着衣の能力の改善及び投与前と比較した歩行状態の全体的な改善)に関して他の項目においても認められた。

(用法及び用量は次ページ)

	ハンガリー	イギリス	ドイツ	フランス	アメリカ
販売名	Jumex	Eldepryl	Movergan	Déprényl	Eldepryl
用法及び用量	<p>パーキンソン病における通常1日量は10mgで、朝投与あるいは朝と午後早くに分割投与する。</p> <p><u>アルツハイマー病においては、通常、1日5mg朝投与から開始し、1日10mgまで増量する。</u></p>	<p>単独療法、もしくはレボドパ/カルビドパ末梢性脱炭酸酵素阻害剤の補助剤として1日10mgを投与する。セレギリンは1日1回投与として朝に、もしくは2回に分けて朝食と昼食時に5mgを服用する。セレギリンがレボドパ療法に加えられる場合、平均30%までのレボドパの減量が可能である。</p>	<p>最初の投与は、通常、1日あたり5~10mgを、単独、あるいは末梢性の脱炭酸酵素阻害剤含有レボドパとの併用で始める。1日あたり最高10mgを維持量とするまで変えていくことができる。Moverganは朝1回の単回投与量で服用するか2回の投与量に分けて朝と昼(嚙まずに、食後)服用する。レボドパとの併用に際しては、レボドパのできるだけ低い用量で適切にコントロールされた症状になるように、レボドパの用量を減量することができる。</p>	<p>パーキンソン病患者において通常の有効な1日投与量はセレギリン塩酸塩で5~10mgである。</p> <p>ー単独療法:10mg/日で治療を開始する。</p> <p>ーレボドパと併用:5mg/日で治療を開始する。</p> <p><u>10mgの投与量で1回投与の場合、朝に服用すること。</u>レボドパにセレギリンを併用するとレボドパの投与量を減量することになる。レボドパの減量は進行性であり、患者の臨床改善とともに変化し、3,4日毎に10%ずつ段階的に30%に達することが可能である。</p>	<p>Eldeprylはレボドパ/カルビドパ治療の反応性の悪化が認められたパーキンソン病患者に対し併用投与をする。Eldeprylの承認用法・用量は10mg/日であり、朝食と昼食後に各々5mgを分割投与する。これ以上の用量における付加的な有益性については認められていない。なお、これ以上の用量は副作用の危険の増加のため通常は避けること。</p> <p>セレギリン治療の2~3日後、レボドパ/カルビドパ用量の減量を試みることができる。</p> <p>米国内のプラセボコントロール試験において、セレギリン治療に割り付けられた患者でレボドパ/カルビドパの用量を10~30%減量することができた。セレギリンの継続治療においても、レボドパ/カルビドパはさらに減量可能になるものと思われる。</p>

ただし、下線部の効能又は効果、用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。

### XIII 備考







