

2024年2月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号

871169

## 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）

セレギリン塩酸塩口腔内崩壊錠

# エフピーOD<sup>®</sup>錠2.5

FP-OD<sup>®</sup> TABLETS

剤形	錠剤（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 セレギリン塩酸塩を2.5 mg含有
一般名	和名：セレギリン塩酸塩（JAN） 洋名：Selegiline hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2007年7月25日
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 学術部 TEL：0120-545-427 FAX：0120-116-026 受付時間：月～金 9時～17時（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fp-pharm.co.jp/">https://www.fp-pharm.co.jp/</a>

本 IF は、2024 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。

## 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、「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「**X II. 参考資料**」、「**X III. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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。

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	容器・包装に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	(2) 包装	8
2. 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	8
3. 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	11. 別途提供される資材類	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	12. その他	8
(1) 承認条件	2	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	1. 効能又は効果	9
6. RMP の概要	2	2. 効能又は効果に関連する注意	9
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	3. 用法及び用量	9
1. 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(3) 名称の由来	3	5. 臨床成績	10
2. 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 和名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験 <sup>4)</sup>	10
(2) 洋名(命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	10
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	10
3. 構造式又は示性式	3	(5) 患者・病態別試験	11
4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	11
5. 化学名(命名法)又は本質	3	(7) その他	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
1. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	14
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	16
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	17
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移	17
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	17
(7) その他の主な示性値	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 中毒域	19
(1) 長期保存試験	5	(4) 食事・併用薬の影響	19
(2) 苛酷試験	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(1) 解析方法	20
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	(2) 吸収速度定数	20
1. 剤形	6	(3) 消失速度定数	20
(1) 剤形の区別	6	(4) クリアランス	20
(2) 製剤の外観及び性状	6	(5) 分布容積	20
(3) 識別コード	6	(6) その他	20
(4) 製剤の物性	6	3. 母集団(ポピュレーション)解析	20
(5) その他	6	(1) 解析方法	20
2. 製剤の組成	6	(2) パラメータ変動要因	20
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	4. 吸収	20
(2) 電解質等の濃度	6	5. 分布	20
(3) 熱量	6	(1) 血液-脳関門通過性	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	20
4. 力価	6	(3) 乳汁への移行性	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(4) 髄液への移行性	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) その他の組織への移行性	21
(1) 長期保存試験	7	(6) 血漿蛋白結合率	21
(2) 加速試験	7	6. 代謝	21
(3) 苛酷試験	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(4) 無包装状態の安定性試験	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	22
9. 溶出性	7	7. 排泄 <sup>4)</sup>	22
10. 容器・包装	8		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な			

8. トランスポーターに関する情報	23	(2) 反復投与毒性試験	33
9. 透析等による除去率	23	(3) 遺伝毒性試験	33
10. 特定の背景を有する患者	23	(4) がん原性試験	34
11. その他	23	(5) 生殖発生毒性試験	34
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>24</b>	(6) 局所刺激性試験	34
1. 警告内容とその理由	24	(7) その他の特殊毒性	34
2. 禁忌内容とその理由	24	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>36</b>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24	1. 規制区分	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24	2. 有効期間	36
5. 重要な基本的注意とその理由	24	3. 包装状態での貯法	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25	4. 取扱い上の注意	36
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25	5. 患者向け資材	36
(2) 腎機能障害患者	25	6. 同一成分・同効薬	36
(3) 肝機能障害患者	25	7. 国際誕生年月日	36
(4) 生殖能を有する者	25	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	36
(5) 妊婦	25	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	36
(6) 授乳婦	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
(7) 小児等	26	11. 再審査期間	37
(8) 高齢者	26	12. 投薬期間制限に関する情報	37
7. 相互作用	26	13. 各種コード	37
(1) 併用禁忌とその理由	26	14. 保険給付上の注意	37
(2) 併用注意とその理由	28	<b>XI. 文献</b>	<b>38</b>
8. 副作用	29	1. 引用文献	38
(1) 重大な副作用と初期症状	29	2. その他の参考文献	39
(2) その他の副作用	29	<b>XII. 参考資料</b>	<b>40</b>
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30	1. 主な外国での発売状況	40
10. 過量投与	30	2. 海外における臨床支援情報	41
11. 適用上の注意	30	<b>XIII. 備考</b>	<b>43</b>
12. その他の注意	31	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	43
(1) 臨床使用に基づく情報	31	(1) 粉碎	43
(2) 非臨床試験に基づく情報	31	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	43
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>32</b>	2. その他の関連資料	43
1. 薬理試験	32		
(1) 薬効薬理試験	32		
(2) 安全性薬理試験	32		
(3) その他の薬理試験	32		
2. 毒性試験	33		
(1) 単回投与毒性試験	33		

## 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*-diphenyl）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、過去のレボドパ含有製剤において十分な効果が得られていないパーキンソン病（Yahr重症度ステージⅠ～Ⅳ）に対するレボドパ含有製剤との併用療法を効能効果とし、1998年7月に「エフピー錠2.5」として承認された。その後、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489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項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2015年12月にレボドパ含有製剤非併用でのパーキンソン病（Yahr重症度ステージⅠ～Ⅲ）への投与が効能効果として追加された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) エフピーOD錠2.5は、脳内MAO-B活性を不可逆かつ選択的に阻害し、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よっても、ドパミン量の減少を抑制する。これらの作用により細胞外ドパミン量が増加し、増加したドパミンが受容体の刺激を持続的に高め、パーキンソン病の症状を改善する。

(14 ページ参照)

- (2) 〈レボドパ含有製剤を併用する場合〉

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多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験における改善率は、中等度改善以上が30.2%（48/159例）、軽度改善以上が65.4%（104/159例）であった。（エフピー錠2.5承認時）

〈レボドパ含有製剤を併用しない場合〉

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相多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較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をエフピーOD錠単独群（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。また、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±SE）は、投与4週後で-2.6±0.3、投与20週後で-5.6±0.5、投与56週後で-2.8±0.8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承認時）

(10 ページ参照)

- (3) 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、胃潰瘍が報告されている。詳しくは電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(29 ページ参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) エフピーOD錠2.5は口腔内崩壊錠であり、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。

(6 ページ参照)

- (2) セレギリン塩酸塩は特異なにおいや苦みを有し、口腔内で吸収されることが知られている。エフピーOD錠2.5は、セレギリン塩酸塩を含む微粒子核にコーティングを行うことで、特異なにおいや苦みをマスクし、口腔内での薬物の溶出を抑制している。

(6 ページ参照)

#### **4. 適正使用に関して周知すべき特性**

該当しない

#### **5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### **6. RMPの概要**

該当しない

## 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® TABLETS 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)

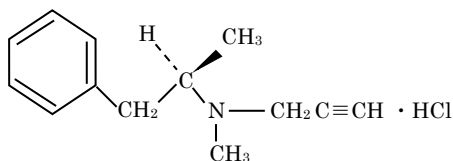
Selegiline hydrochloride (JAN)

Selegiline (INN)

(3) ス テ ム

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) 又は本質

(-)-(R)-N,  $\alpha$ -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



### 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性

溶媒	日局による表現
水	極めて溶けやすい
メタノール	極めて溶けやすい
エタノール (95)	溶けやすい
酢酸 (100)	溶けやすい
無水酢酸	やや溶けにくい
アセトン	やや溶けにくい
酢酸エチル	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

###### 2) 各種pH溶媒における溶解性

pH <sup>※</sup>	溶解度 (mg/mL)	飽和溶液の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

※ブリトン-ロビンソン緩衝液

##### (3) 吸湿性

40°C/75%RH又は40°C/90%RH、30日間保存において、吸湿性は認められなかった。

##### (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

セレギリン塩酸塩とブリトン-ロビンソン緩衝液を用いて振とう法により分配係数を求めた。

測定温度：19.1-20.8°C

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

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

pH：4.0～4.6 (本品0.2 gを水10 mL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℃	39ヵ月	暗所	規格内

測定項目：性状、確認試験、吸光度、旋光度、pH、融点、純度試験、定量

### (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℃	60日	無色バイアル(密封) /暗所	規格内
60℃			

測定項目：性状、旋光度、純度試験、定量

湿度に対する安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃/75%RH	60日	無色ガラス瓶(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℃/90%RH			
40℃/75%RH			
40℃/90%RH			

測定項目：性状、旋光度、純度試験、定量

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 (総照度1080万lux・hr)	30日	シャーレ	規格内

測定項目：性状、旋光度、純度試験、定量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・ 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。
- ・ プロピニル基  
イロスパー溶液と反応して黄色の沈殿を生じる。
- ・ 紫外吸収スペクトル  
紫外可視吸光度測定法により波長251～254 nm、256～259 nm及び262～265 nmに吸収の極大を示す。
- ・ 赤外吸収スペクトル  
赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)により波数 3,220 cm<sup>-1</sup>、2,930 cm<sup>-1</sup>、2,120 cm<sup>-1</sup> 及び 1,598 cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。
- ・ 塩化物  
日局「塩化物の定性反応」による。

定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（口腔内崩壊錠）

セレギリン塩酸塩は特異なにおいや苦みを有し、また、口腔内で吸収されることが知られている。本剤は、セレギリン塩酸塩を含む微粒子核にコーティングを行うことで、特異なにおいや苦みをマスクし、かつ口腔内での薬物の溶出を抑制している。

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の素錠で淡黄色～黄色の斑点がある。

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

#### (3) 識別コード

FP-OD2.5（PTPシートに表示）、FP2.5（錠剤に表示）

#### (4) 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。ただし、試験時間は2分間とし、補助盤は用いない。

#### (5) その他

該当しない

### 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	エフピーOD錠2.5
有効成分	1錠中 セレギリン塩酸塩を2.5 mg
添加剤	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

#### (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

該当資料なし

## 6. 製剤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/60%RH	36ヵ月	PTP包装 アルミニウム袋 紙箱（乾燥剤入り）	規格内

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、溶出性、定量、純度試験

### (2) 加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装 アルミニウム袋 紙箱（乾燥剤入り）	規格内

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、溶出性、定量、純度試験

### (3) 苛酷試験

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	規格内
60°C	4週	PTP包装 アルミニウム袋	規格内
25°C/90%RH <sup>※</sup>	4週	褐色ガラス瓶 (開放)	経時的な硬度の低下が認められた。 その他の項目は規格内であった。

測定項目：性状、溶出性、定量、硬度<sup>※</sup>

※硬度は湿度条件のみ実施

### (4) 無包装状態の安定性試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C	90日	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格内
25°C/75%RH	90日	プラスチックシャーレ (開放)	経時的な硬度の低下が認められた。 その他の項目は規格内であった。
曝光 総照度 144万lx・hr	15日	透明ガラス瓶 (密栓)	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量、硬度

## 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）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局「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。（本品の30分間の溶出率は75%以上である）

試験液：水 900 mL

回転数：50 rpm

## 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

該当しない

(2) 包装

PTP：30錠（10錠×3）

PTP：100錠（10錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## 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. 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

〈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2.5 mgを朝食後服用から始め、2週ごとに1日量として2.5 mg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7.5 mg）。1日量がセレギリン塩酸塩として5.0 mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mgの場合は朝食後5.0 mg及び昼食後2.5 mgを服用する。

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

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが1日10 mgを超えないこととする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈レボドパ含有製剤を併用する場合〉

レボドパとの併用効果による副作用で中止される症例が多くなることが予測されたため、安全性を重視し、2.5～10 mg/日の漸増投与法でプラセボ対照二重盲検試験を実施した結果、レボドパ併用のパーキンソン病で有効性が認められたことから設定した。

国内第Ⅱ相試験において、7.5 mg/日投与が最も有効性が高かったことから、標準維持量は7.5 mgと設定した。

また、海外で報告されている不眠の副作用を考慮し朝食及び昼食後に2分服することとした。

〈レボドパ含有製剤を併用しない場合〉

臨床試験において、レボドパ含有製剤非併用下で1日2.5 mgより開始し、原則として1日10 mgまで漸増し、忍容性に問題がある場合には減量するという方法にて有効性が示されたことから設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 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。 [18.2参照]

(解説)

レボドパ含有製剤非併用下で本剤の維持量が投与されている患者に、レボドパ含有製剤の投与を開始する場合について、本剤及びレボドパ含有製剤の用量調節の方法を検討した試験成績は得られておらず、明確に規定することは困難であるため、患者の症状を観察しながらレボドパ含有製剤を少量より併用開始することとした。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験<sup>4)</sup>

健康成人男性9例に対して、エフピー錠2.5をセレギリン塩酸塩として2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mgを単回投与した<sup>注)</sup>。

また、健康成人男性6例に対して、5 mgもしくは10 mgを1日1回7日間投与した。

いずれの試験においても、臨床上問題となるような副作用は認められず、安全性が確認された。

注)エフピー錠2.5の承認された最大投与量は10 mg/日である。

### (3) 用量反応探索試験

パーキンソン病患者95例を対象にエフピー錠2.5をセレギリン塩酸塩として2.5 mg/日、その後10 mg/日まで漸増可能(更に効果が期待できる場合のみ、15 mg/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5~10 mgであると判断された<sup>5),6)</sup>。

注)エフピー錠2.5の承認された最大投与量は10 mg/日である。

〈レボドパ含有製剤を併用しない場合〉

パーキンソン病患者105例にエフピーOD錠2.5又はプラセボ錠を1日1錠から経口投与を開始し、2週間ごとに1錠ずつ、最大用量として4錠まで強制漸増し、その後、4錠で6週間維持して12週後まで投与(1日1回又は2回経口投与)した結果、エフピーOD錠の単独投与における有害事象及び副作用の発現率、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図異常の発現率はプラセボ群と同程度であり、忍容性が高いことが示された<sup>7)</sup>。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

〈レボドパ含有製剤を併用する場合<sup>8)</sup>〉

試験デザイン：多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験

対象：レボドパ含有製剤併用のパーキンソン病患者316例(エフピー錠群:159例、プラセボ群:157例)

主な選択基準：(1) L-DOPA製剤による治療を受けており、以下のなんらかの問題を生じている患者(Wearing-off現象又はOn and off現象又はすくみ足現象が発現している、L-DOPAの効果が減弱してきた、その他なんらかの原因によりL-DOPAの効果が十分発揮されていない)

(2) Yahr 重症度分類ではStage I~IV

投与方法：はじめの4週間は1日1錠、5~8週間は1日2錠、9~12週間は1日3錠、13~16週間は1日4錠。ただし、9週以後の漸増途中で十分な効果が認められた場合はその投与量を継続した。症状の悪化などのため継続が困難な場合はその前段階の投与量に減量した。

解析計画：対象例の背景因子及び各判定項目についての薬剤群間の比較は、データの性質に応じて $\chi^2$ -test、Fisher-testの直接確率計算、Mann-WhitneyのU-test、t-testの方法を適用した。

結果：全般改善度において、中等度改善以上の症例はエフピー錠群が30.2%(48/159例)、プラセボ群が15.3%(24/157例)であり、エフピー錠群はプラセボ群に比し有意に優れていた( $\chi^2$ 検定、Fisher-test  $p < 0.01$ )。

副作用はエフピー錠群159例中65例(40.9%)に発現し、主な副作用は幻覚17例(10.7%)、悪心・嘔吐12例(7.5%)、ジスキネジア10例(6.3%)、食欲不振8例(5.0%)、頭痛・頭重感7例(4.4%)であった。

〈レボドパ含有製剤を併用しない場合<sup>9)</sup>〉

試験デザイン：多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象：早期パーキンソン病患者283例

主な選択基準：(1) これまでに抗パーキンソン病薬を服薬していないパーキンソン病患者。ただし、過去に抗パーキンソン病薬(選択的MAO-B阻害剤を除く)を服薬しているパーキンソン病患者で、以下を満たす場合も対象とする。

- ・抗パーキンソン病薬の投与期間の合計が12週間を超えない
- ・抗パーキンソン病薬を治験薬投与開始前の12週間は服薬していない

(2) 運動症状が発症して5年以内のパーキンソン病患者

(3) Modified Hoehn & Yahr重症度がStage 1~3

(4) 日本語版 UPDRS part III のスコア計が 10 点以上

試験方法：エフピーOD錠又はプラセボ錠を1日1錠から経口投与を開始し、2週間ごとに1錠ずつ、最大用量として4錠まで強制漸増する。その後、4錠で6週間維持して12週後まで投与する（1日1回又は2回経口投与）。

解析計画：共分散分析を用いて解析した。共分散分析は、最終評価時における観察期間（0日）からの変化量を算出し、観察期間（0日）の合計スコアを共変量とした。

有効性評価は、治験薬を1回以上服用し服用後1度でも有効性の評価を受けた症例（エフピーOD錠群139例、プラセボ群140例）、安全性評価は治験薬を1回以上服用し1度でも安全性に関する評価を受けた症例を対象とした（エフピーOD錠群142例、プラセボ群141例）。

結果：最終評価時の日本語版UPDRS part I, II, IIIの合計スコアの変化量(主要評価項目) (LSMEAN±SE) はエフピーOD錠群で-6.3±0.6、プラセボ群で-3.1±0.6となり、群間で有意差が見られた (p=0.0005)。

副作用はエフピーOD錠群 142 例中 53 例 (37.3%) に発現した。エフピーOD錠群の主な副作用は便秘 9 例 (6.3%)、高血圧 5 例 (3.5%)、不眠症 4 例 (2.8%)、腹部不快感 4 例 (2.8%)、口渇 4 例 (2.8%) であった。重篤な副作用は、エフピーOD錠群 2 例に見られ、急性胆嚢炎、胆石症、無動各 1 件であった。

## 2) 安全性試験<sup>10)</sup>

試験デザイン：多施設共同オープン試験、単群

対象：早期パーキンソン病患者を対象としたエフピーOD錠第Ⅲ相試験を完了した患者 131 例

試験方法：エフピーOD錠 2.5 を 1 日 1 錠から経口投与を開始し、2週間ごとに1錠ずつ、最大用量として4錠まで強制漸増する。その後、4錠で50週間維持して56週後まで投与する。(1日1回又は2回経口投与)

解析計画：本治験の0日(投与前日)を基準とし、各評価時期の合計スコアの変化量の推移を推定し、検定を行った。検定の際の仮説は、変化量の最小二乗平均を $\mu_{sel}$ としたとき、帰無仮説 $H_0: \mu_{sel}=0$ 、対立仮説 $H_1: \mu_{sel}\neq 0$ とした。また、Dunnettの方法を用いて検定の多重性及び各推定値を調整した。

有効性評価は、治験薬を1回以上服用し服用後1度でも有効性の評価を受けた症例(131例)、安全性評価は治験薬を1回以上服用し1度でも安全性に関する評価を受けた症例を対象とした(131例)。

結果：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(主要評価項目) (LSMEAN±SE) は、投与4週後で-2.6±0.3、投与20週後で-5.6±0.5、投与56週後で-2.8±0.8であり、長期投与時も効果が維持された。副作用は131例中58例(44.3%)に発現した。主な副作用は不眠症7例(5.3%)、便秘6例(4.6%)、血中CK増加5例(3.8%)、高血圧4例(3.1%)、背部痛4例(3.1%)であった。重篤な副作用は意識消失1例(0.76%)であった。

## (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

「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」参照

### 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

承認条件：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。

使用成績調査

①1998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489施設から4,717例を収集した。評価期間は16週間とした。

[有効性]

有効性対象症例4,328例(対象疾患以外に使用のため364例を除外、重複症例25例を除外)



について、エフピー錠投与前、投与8週後及び投与16週後又は中止・脱落時のYahr重症度及びUPDRSを調査し、「担当医師の印象（「極めて有効」「有効」「やや有効」「有効性なし」「悪化」の5段階評価）」を指標とした無効率（「有効性なし」「悪化」の合計の割合）は26.4%（1,143/4,328例）であった。

[安全性]

安全性解析対象症例4,692例（重複症例25例を除外）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%）でエフピー錠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、悪心等であった。

[高齢者（65歳以上及び75歳以上）に対する調査]

使用成績調査の安全性解析対象症例4,692例のうち65歳以上の症例は2,832例、75歳以上の症例は905例であった。

65歳以上における副作用発現率は21.9%（621/2,832例）であった。症状別では、65歳以上の症例では65歳未満の症例よりも食欲不振、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。

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

[肝機能障害を有する患者に対する調査、腎機能障害を有する患者に対する調査、精神疾患を既往あるいは合併する患者に対する調査]

使用成績調査の安全性解析対象症例4,692例のうち肝機能障害を合併している症例は99例であった。副作用発現率は30.3%（30/99例）と肝機能障害を合併していない症例での20.2%（927/4,593例）より有意に高かった。主な副作用は、幻覚、肝機能異常、悪心、傾眠であった。腎機能障害を有する患者及び精神疾患を既往あるいは合併する患者に対する調査においては問題となる事項は認められていない。

[小児に対する調査、妊産婦に対する調査]

該当症例がなかった。

- ② ①の調査を終了した症例を対象に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（調査実施期間：1998年7月3日～2004年7月2日）。有効性解析対象症例は2,410例（対象疾患以外に使用のため186例を除外、重複症例18例を除外）、安全性解析対象症例は2,596例（重複症例18例を除外）であった。また、継続投与の可能性の評価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70.4%（1,696/2,410例）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フピー錠2.5の投与継続の可否を調査した結果、臨床症状及び担当医師の印象と安全性を総合して、79.9%（2,073/2,596例）の症例で投与継続が可能と評価された。

- ③ 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。①又は②の調査中にエフピー錠2.5の投与を中止した症例に、①及び②の調査中の死亡例、②の調査が終了した症例を加えた3,134例を対象として、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（エフピー錠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<sup>11)</sup>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、さらに比較対照であった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。

(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

選択的 MAO-B 阻害剤 (ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は、脳内 MAO-B 活性を不可逆かつ選択的に阻害し、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よっても、ドパミン量の減少を抑制する。これらの作用により細胞外ドパミン量が増加し、増加したドパミンが受容体の刺激を持続的に高め、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

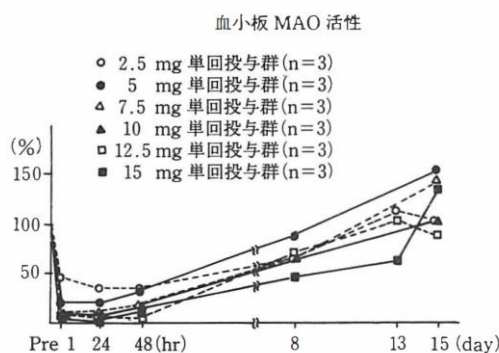
##### 1) 血小板 MAO-B 活性の阻害

健康成人男性 3 例にセレギリン塩酸塩 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg<sup>注)</sup> を単回経口投与した後の血小板 MAO 活性は、1 時間目では 2.5 mg 投与で 50% 阻害、5 mg 投与で 80% 阻害、7.5 mg 以上の投与で 90% 以上とほぼ完全に阻害された。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。投与後 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、ほぼ一定であった<sup>4)</sup>。(エフピー錠 2.5)

健康成人男性 3 例にセレギリン塩酸塩 5 mg、10 mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与した場合、投与期間中血小板 MAO 活性が完全に阻害された。その作用は投薬終了後 2 日目まで持続し、4 日目から MAO 活性の上昇が認められ、2 週間目までに回復した<sup>4)</sup>。(エフピー錠 2.5)

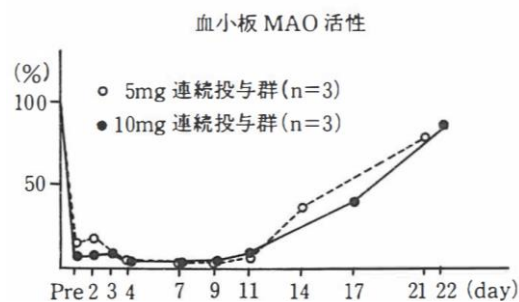
パーキンソン病患者 11 例にセレギリン塩酸塩 2.5 mg/日から投与を開始し、2 週間に 2.5 mg/日ずつ 7.5 mg/日まで漸増した場合、投与 2 週時 2.5 mg/日以上用量において、血小板 MAO 活性がほぼ完全に阻害された<sup>12)</sup>。(エフピー錠 2.5)

注) エフピーOD 錠 2.5 の承認された最大投与量は 10 mg/日である。



健康成人男性への単回投与試験における血小板 MAO 活性の推移

(引用文献 4) Fig. 6 より改編)



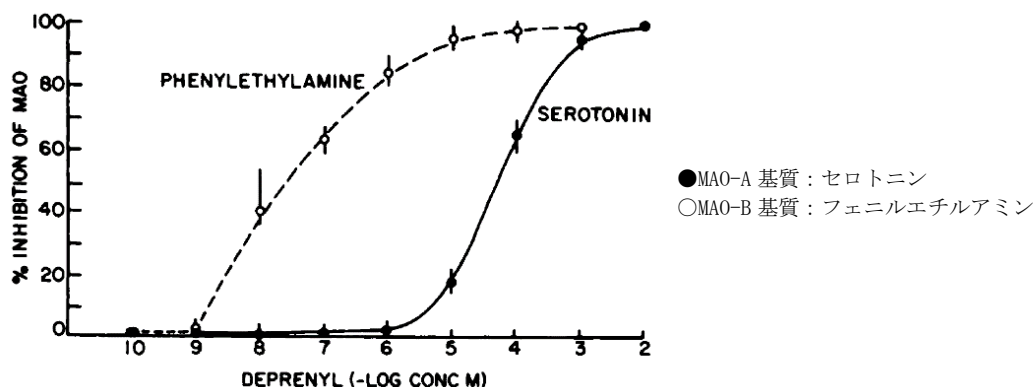
健康成人男性への 1 週間連続投与試験における血小板 MAO 活性の推移

(引用文献 4)、Fig. 8 より改編)

2) MAO-B 選択的阻害作用<in vitro>

dl-デプレニル<sup>※</sup>のラット脳ホモジネートにおけるMAO-A/MAO-B阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 比は約1,000倍であり、MAO-B阻害の高度な選択性が認められている<sup>13)</sup>。

※dl-デプレニル：セレギリンのラセミ体



dl-デプレニル<sup>※</sup>によるラット脳 MAO 活性の阻害率 (n=3, mean, range)

(引用文献13)、Fig. 2より改編)

Used with permission of The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, from J Pharmacol Exp Ther., Yang HY, Neff NH., 187(2), 1973, permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

3) ドパミン再取り込み阻害作用<ラット>

セレギリン0.25 mg/kgを14日間皮下投与したラット線条体標本を放射標識された<sup>3</sup>H-ドパミンが添加された溶液に浸し24時間後の線条体への取り込みを測定した結果、セレギリンを投与したラットでは線条体への<sup>3</sup>H-ドパミンの取り込みが生理食塩水と比較して有意に抑制された<sup>14)</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 (0.25 mg/kg)	359±31*

\*: p<0.05 (Student's t-test), mean±S.E., n=16  
(引用文献14) table 5より改編)

4) 線条体ドパミン濃度の増加作用<ラット、サル>

ラットを用いた脳内微小透析法による検討にて、セレギリン塩酸塩の単回投与 (10.0 mg/kg、腹腔内)、3週間の反復投与 (0.25、1.0 mg/kg/日 経口又は0.25 mg/kg/日 腹腔内) のいずれにおいても線条体細胞外ドパミン量の有意な増加が確認された (p<0.05, Shirley-Williams test)<sup>15)</sup>。

コモンマーモセットにセレギリン (0.1 mg/kg、腹腔内) を2週間反復投与後、カルビドパ 2.5 mg/kg及びレボドパ10.0 mg/kgを投与し、脳内微小透析法を用いて線条体の細胞外ドパミン濃度を測定した。セレギリン群の線条体細胞外ドパミン濃度はコントロール (レボドパ単独) 群と比較してレボドパ投与後30~150分において有意に高かった (p<0.05, Mann Whitney U-test)。また、ドパミンの脳内検出時間もコントロール群が150~210分であるのに対し、セレギリン群は330~630分となった<sup>16)</sup>。

5) 黒質-線条体ドパミン神経に及ぼす作用<マウス、サル>

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、線条体ドパミン量は低下する。

マウスを用い、無処置群、デプレニル (10 mg/kg、腹腔内、Day 1, 8) 単独投与群、MPTP (30 mg/kg、腹腔内、Day 1, 2, 3, 8, 9, 10) 投与群、MPTP投与前にデプレニルを投与 (Day 1, 8) した群の線条体ドパミン含有量を測定した。MPTP投与群の線条体ドパミン含有量は無処置群と比較して有意に減少した (p<0.001, Student's t-test)。一方、デプレニル+MPTP群ではデプレニル単独群と比較して有意差がなかった<sup>17)</sup>。

カニクイザルに生理食塩液を投与した群 (コントロール)、MPTP (0.35 mg/kg、静脈内、4日間) と生理食塩液を投与した群、MPTP投与前にデプレニル (10 mg/kgで4日間、その後2 mg/kg、筋肉内) を投与した群の線条体ドパミン及びその代謝物量、並びにドパミン再取り込み量を

測定した。MPTP群の線条体では、コントロール群と比較してドパミン及びその代謝物量、並びにドパミン再取り込み量が有意に減少した ( $p < 0.005$ , Student's t-test)。一方、MPTP投与前にデプレニルを投与した群では、コントロール群と比較して有意な差異はなかった<sup>18)</sup>。

(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

「VII. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 1) 血小板MAO-B活性の阻害」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

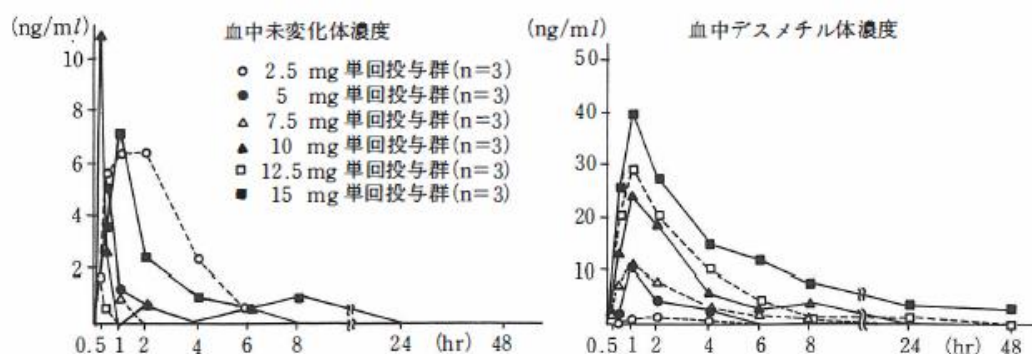
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>4)</sup>

健康成人男性にエフピー錠 2.5 をセレギリン塩酸塩として 2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg<sup>注)</sup> を各 3 例に単回経口投与した場合のセレギリン及び代謝物の N-デスマチルセレギリンの血中濃度推移と薬物動態パラメータは次のとおりであった。

単回経口投与時のセレギリン及び N-デスマチルセレギリンの血中濃度推移 (平均値)



(引用文献 4) Fig2 より改編)

単回経口投与時のセレギリン及び N-デスマチルセレギリンの薬物動態パラメータ

	投与量 <sup>注)</sup>	AUC <sub>0-48</sub> (ng · hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
セレギリン	2.5 mg	0.64 ± 0.41	1.71 ± 1.11	0.17 ± 0.10	0.48 ± 0.60
	5 mg	4.34 ± 1.30	5.71 ± 3.21	0.67 ± 0.20	0.22 ± 0.12
	7.5 mg	2.17 ± 1.16	2.03 ± 0.34	2.42 ± 2.21	0.30 ± 0.16
	10 mg	4.80 ± 5.88	10.88 ± 13.33	0.08 ± 0.10	0.30 ± 0.00
	12.5 mg	23.08 ± 12.45	8.44 ± 3.98	1.17 ± 0.54	1.47 ± 0.61
	15 mg	27.93 ± 20.34	7.08 ± 4.78	1.00 ± 0.00	1.37 ± 0.93
N-デスマチル セレギリン	2.5 mg	9.24 ± 7.14	3.03 ± 2.06	1.50 ± 0.71	1.35 ± 0.21
	5 mg	26.69 ± 6.85	11.78 ± 1.93	1.00 ± 0.00	1.27 ± 0.16
	7.5 mg	45.77 ± 17.42	12.33 ± 5.17	1.33 ± 0.41	1.67 ± 0.29
	10 mg	112.88 ± 31.73	32.13 ± 2.66	1.33 ± 0.41	1.67 ± 0.76
	12.5 mg	137.17 ± 42.50	37.44 ± 15.79	1.17 ± 0.54	3.07 ± 0.86
	15 mg	331.55 ± 67.75	43.95 ± 8.93	1.83 ± 0.20	6.83 ± 1.24

mean ± S. E., n=3

注) エフピーOD 錠 2.5 の承認された最大投与量は 10 mg/日である。

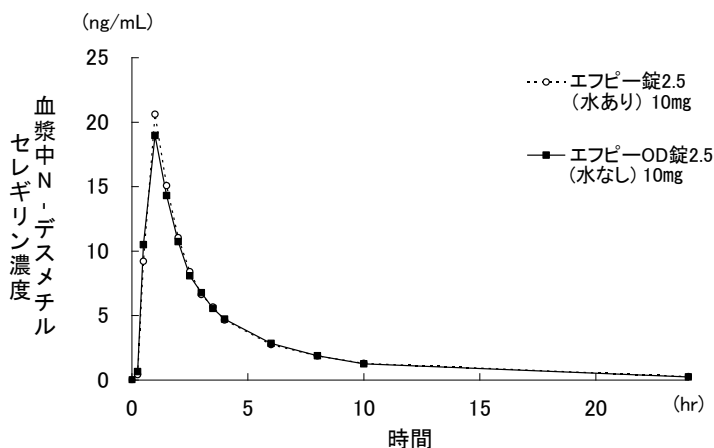
##### 2) 反復投与<sup>4)</sup>

健康成人男性にエフピー錠 2.5 をセレギリン塩酸塩として 5 mg、10 mg を各 3 例に 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与した場合のセレギリン及び N-デスマチルセレギリンの血中濃度推移について検討した結果、セレギリン塩酸塩の反復投与による体内への蓄積性は認められなかった。

3) エフピーOD錠 2.5 とエフピー錠 2.5 との生物学的同等性<sup>19)</sup>

健康成人男性 20 例に、エフピーOD錠 2.5 10 mg (水なし) とエフピー錠 2.5 10 mg (水あり)、及びエフピーOD錠 2.5 10 mg (水あり) とエフピー錠 2.5 10 mg (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、N-デスメチルセレギリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

- ① エフピーOD錠 2.5 を 10 mg (水なし) とエフピー錠 2.5 を 10 mg (水あり) で服用したときの N-デスメチルセレギリンの血漿中濃度推移 (平均値)



N-デスメチルセレギリンの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 (水あり)	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)	62.36 ± 25.98	21.32 ± 7.58	1.03 ± 0.47	5.29 ± 1.59

mean ± S. D. n=20

〈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 2.5 mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg 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 7.5 mg)。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合には朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。

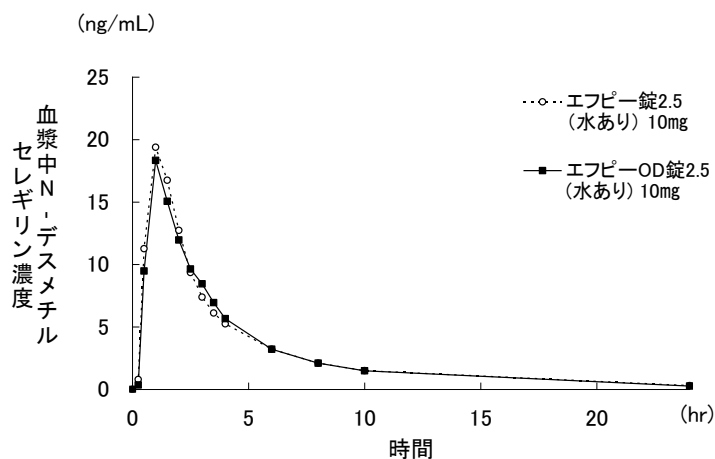
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。

〈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 2.5 mg を朝食後服用から始め、2 週ごとに 1 日量として 2.5 mg ずつ増量し、1 日 10 mg とする。1 日量がセレギリン塩酸塩として 5.0 mg 以上の場合には朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mg の場合は朝食後 5.0 mg 及び昼食後 2.5 mg を服用する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが 1 日 10 mg を超えないこととする。

- ② エフピーOD錠2.5を10 mg（水あり）とエフピー錠2.5を10 mg（水あり）で服用したときのN-デスメチルセレギリンの血漿中濃度推移（平均値）



N-デスメチルセレギリンの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（水あり）	71.04±30.22	22.27±7.31	1.03±0.34	5.12±1.86
エフピーOD錠2.5（水あり）	69.19±24.12	19.90±6.20	1.10±0.45	4.77±1.88

mean±S. D. n=20

エフピーOD錠2.5とエフピー錠2.5との生物学的同等性を評価するため、N-デスメチルセレギリンのAUC<sub>t</sub>及びC<sub>max</sub>について90%信頼区間法にて統計解析を行った。対数値の平均値の差の90%信頼区間はそれぞれlog(0.912)~log(1.019)及びlog(0.825)~log(1.032)であり、同等性の判定基準であるlog(0.8)~log(1.25)の範囲内であったため、エフピーOD錠2.5はエフピー錠2.5と生物学的に同等であることが確認された。

### (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

エフピー錠2.5 5 mg又は10 mgを食前又は食後に経口投与した時の血中濃度推移を比較すると同程度であり<sup>4)</sup>、エフピー錠2.5の吸収に食事の影響は認められないと考えられた。

(エフピー錠2.5承認申請資料)

#### 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」の項参照。

〈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2.5 mgを朝食後服用から始め、2週ごとに1日量として2.5 mg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7.5 mg）。1日量がセレギリン塩酸塩として5.0 mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mgの場合は朝食後5.0 mg及び昼食後2.5 mgを服用する。

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

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが1日10 mgを超えないこととする。



## 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) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (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  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

＜外国人データ＞

健康成人男性に  $^{14}\text{C}$ -セレギリンを単回静脈内投与したとき、速やかに脳に移行した<sup>20)</sup>。

＜参考：マウス＞

マウス(雌雄不明)に  $^{14}\text{C}$ -セレギリン塩酸塩を静脈内投与したとき、30秒後には中枢神経系に移行し、その放射能濃度は血液中の3.5倍であった<sup>21)</sup>。

＜参考：ラット＞

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -セレギリン塩酸塩 (1.5 mg/2.59 MBq/5 mL/kg) を単回経口投与したとき、標的臓器である脳内の放射能濃度は投与後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>22)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

妊娠12日目及び18日目の雌性ラットに  $^{14}\text{C}$ -セレギリン塩酸塩 (1.5 mg/2.59 MBq/5 mL/kg) を単回経口投与したとき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、投与後3時間以降の放射能濃度は母体、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>23)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

分娩後10日目の授乳ラットに  $^{14}\text{C}$ -セレギリン塩酸塩 (1.5 mg/2.59 MBq/5 mL/kg) を単回経口投与し、乳汁中及び母体血中放射能濃度を測定した。その結果、乳汁中の放射能濃度は投与

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。投与後 3 時間以降の放射能濃度は母体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、セレギリンは乳汁中に残留することはないと考えられる<sup>24)</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

該当資料なし

<参考：ラット>

雄性ラットに <sup>14</sup>C-セレギリン塩酸塩 (1.5 mg/kg, 9 μCi) を単回経口投与した 15、30 分後の全身オートラジオグラフィーで臓器への分布を評価したところ、胃腸管、肝臓で非常に多く、次いで腎臓、副腎が多かった。血液、肺、唾液腺、筋組織及び皮膚への分布は最も少なかった。脳では、15 分後より 30 分後の方が高い放射能濃度を示した。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

(6) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

ヒト血漿に <sup>14</sup>C-セレギリン塩酸塩を加え、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ところ、血漿蛋白結合率は 78.05~93.79%であった (*in vitro*)。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

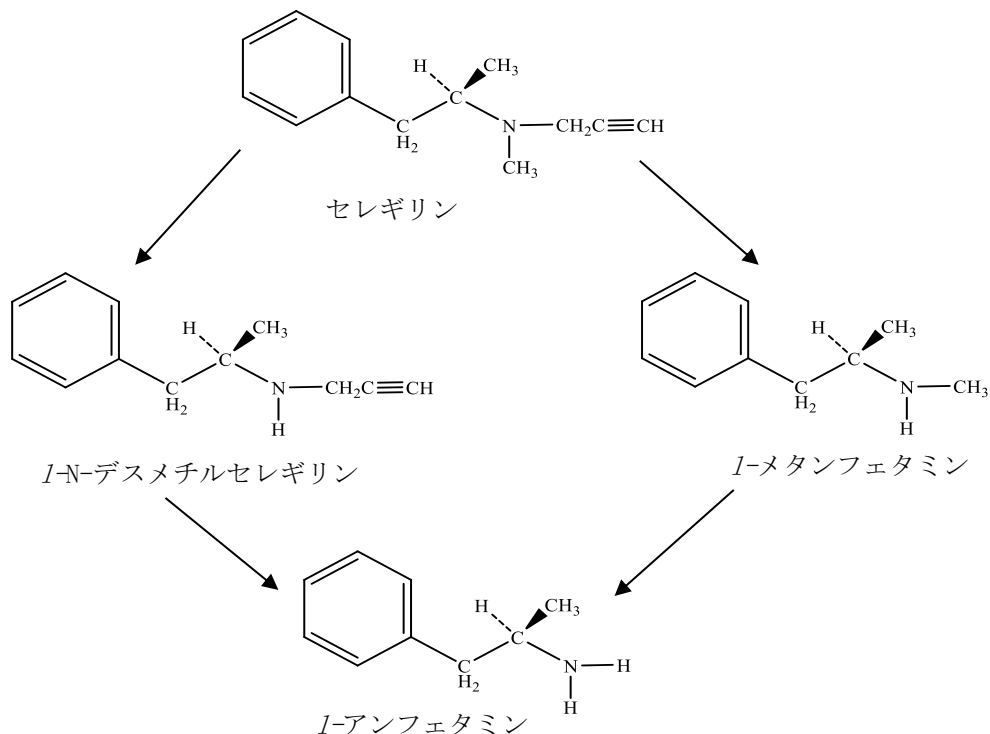
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

セレギリンは脳の 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。それらの代謝物の一部は *l*-アンフェタミンに代謝され、排泄されると推定される。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

推定代謝経路



(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。

(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活性比、存在比率

セレギリンの主作用は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-デスメチルセレギリンは、 $10^{-6}$  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<sup>25)</sup>。

7. 排泄<sup>4)</sup>

健康成人男性3例にエフピー錠2.5 10 mg/日を単回経口投与したとき、未変化体及び主代謝物の48時間尿中累積排泄率は34.5%であった。

投与後48時間までの投与量に対する未変化体及び主代謝物の尿中累積排泄率

項目 投与量	未変化体	N-デスメチル セレギリン	メタンフェタ ミン	アンフェタミ ン	総排泄率
10 mg	0.019±0.033% (0.05%) <sup>注)</sup>	1.30±0.34% (3.77%)	25.75±1.58% (74.70%)	7.38±1.92% (21.42%)	34.45% (100%)

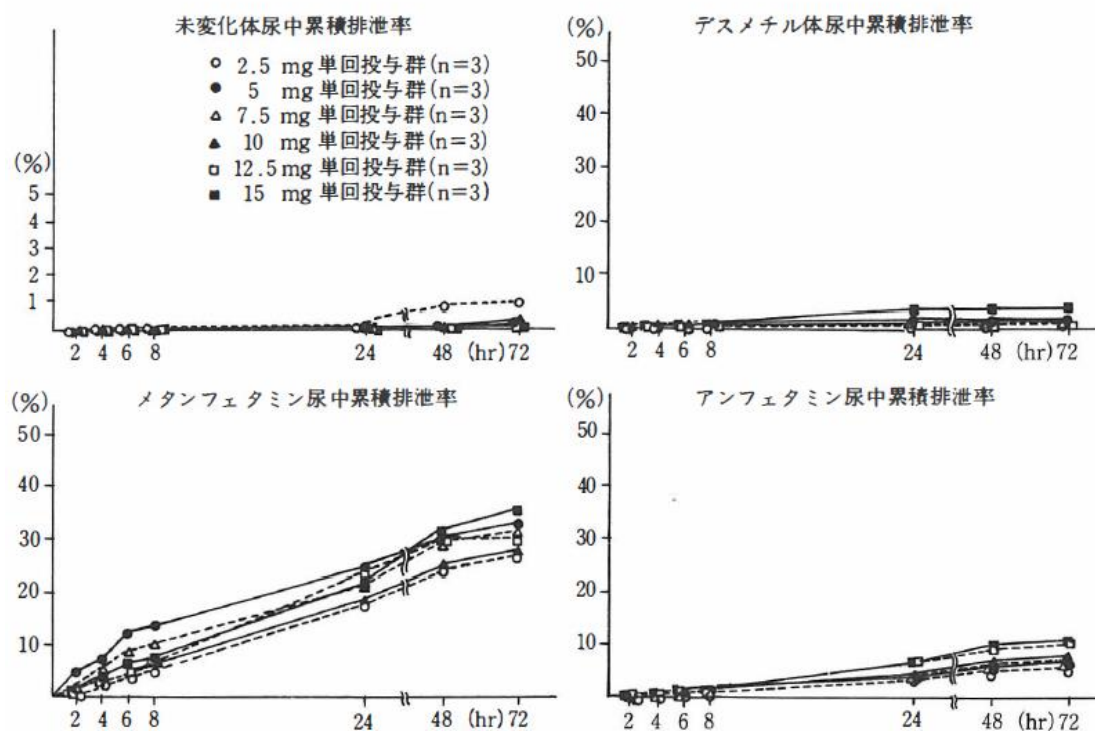
Mean±S. D., n=3

注) 排泄合計を100%としたときの排泄比率

健康成人男性にエフピー錠2.5を2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg/日<sup>注)</sup>を各3例に単回経口投与したとき、各時間及び投与後72時間までの投与量に対する未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率は以下のとおりであった。

未変化体の尿への排泄は非常に微量で、投与量の1%未満であった。代謝物ではメタンフェタミンが最も多く排泄され、次いでアンフェタミン、N-デスメチルセレギリンの順であった。

各時間までの投与量に対する未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率



(引用文献4) Fig3より改編)

投与後 72 時間までの投与量に対する未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率

項目 投与量 <sup>注)</sup>	未変化体 (%)	N-デスメチル セレギリン (%)	メタンフェタ ミン (%)	アンフェタミン (%)	総排泄率 (%)
2.5 mg	0.993±0.937	0.82±0.17	27.65±2.77	5.72±0.95	34.85±2.96
5 mg	0.086±0.000	1.73±0.61	33.67±2.78	6.81±1.41	42.24±4.59
7.5 mg	0.016±0.015	0.57±0.19	31.86±4.62	7.07±1.08	39.51±5.70
10 mg	0.296±0.000	1.39±0.34	28.37±1.34	8.47±1.20	38.32±0.46
12.5 mg	0.008±0.004	0.67±0.24	32.98±5.00	10.50±0.99	44.16±6.99
15 mg	0.011±0.010	3.65±2.20	35.91±6.82	11.07±1.31	50.64±11.98

Mean±S. D., n=3

注) エフピーOD錠 2.5 の承認された最大投与量は 10 mg/日である。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**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**

該当資料なし

**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

#### 1. 警告

- 1.1 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。  
[2.6、10.1参照]
- 1.2 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10 mgを超える用量を投与しないこと。  
[13.1参照]

（解説）

- 1.1 米国において、本剤と種々の三環系抗うつ剤を併用された患者で高血圧、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報告されている。
- 1.2 本邦での第Ⅱ相試験で、10 mg/日までしか用量依存的な改善が得られていない。

### 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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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 他の選択的MAO-B阻害剤（ラサギリンメシル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]
- 2.4 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。]
- 2.5 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
- 2.6 三環系抗うつ剤（アミトリプチリン塩酸塩等）又は四環系抗うつ剤（マプロチリン塩酸塩等）を投与中の患者 [1.1、10.1参照]
- 2.7 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）、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）、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）、マジンドール、メタンフェタミン塩酸塩又はリスデキサンフェタミンメシル酸塩を投与中の患者 [10.1参照]

（解説）

- 2.1 エフピー錠2.5及びエフピーOD錠の第Ⅲ相臨床試験にて副作用で発疹が見られているため。
- 2.2 「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照
- 2.3 「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照
- 2.4 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。
- 2.5 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。
- 2.6 「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照
- 2.7 「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

### 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

「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

### 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 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。
- 8.2 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。

(解説)

- 8.1 不要な長期投与を避け、より安全に使用するため。
- 8.2 本剤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。

## 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 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。

##### 9.1.2 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>11)</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。

##### 9.1.3 狭心症のある患者

心電図をモニターするなど、特に注意すること。本剤により増悪するおそれがある。[11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 高用量のレボドパ投与患者の副作用発現率が高いため。
- 9.1.2 「VIII. 12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照
- 9.1.3 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 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おそれがある。

(解説)

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) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 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おそれがある。

(解説)

本剤は肝臓のCYP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、本剤の第Ⅲ相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。

### (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。ラットにおいて胎盤通過が認められている<sup>23)</sup>。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験で胎盤通過が報告されているため<sup>23)</sup>。

### (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。ラットにおいて乳汁移行が認められている<sup>24)</sup>。[16.3参照]

(解説)

動物実験で乳汁移行が報告されているため<sup>24)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.8 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)

国内の臨床試験では小児を対象とした試験は実施されておらず小児に対する使用経験がない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。起立性低血圧があらわれやすい。

(解説)

エフピー錠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。

## 7. 相互作用

### 10 相互作用

本剤は CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

#### (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
ペチジン塩酸塩含有製剤 ペチロルフアン <sup>®</sup> トラマドール塩酸塩 トラマール <sup>®</sup> タペンタドール塩酸塩 タペンタ <sup>®</sup> [2.2 参照]	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。
選択的 MAO-B 阻害剤 ラサギリンメシル酸塩 アジレクト <sup>®</sup> サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ <sup>®</sup> [2.3 参照]	高血圧クライゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがある。本剤の投与を中止してからラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩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、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル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。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 トリプタノール <sup>®</sup> アモキサピン <sup>®</sup> アモキサン <sup>®</sup> イミプラミン塩酸塩 トフラニール <sup>®</sup> クロミプラミン塩酸塩 アナフラニール <sup>®</sup> ドスレピン塩酸塩 プロチアデン <sup>®</sup> トリミプラミンマレイン酸塩 スルモンチール <sup>®</sup> ノルトリプチリン塩酸塩 ノリトレン <sup>®</sup> ロフェプラミン塩酸塩 アンプリット <sup>®</sup> [1.1、2.6 参照]	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、更に三環系抗うつ剤との併用下において死亡例も報告されている。本剤の投与を中止してから三環系抗うつ剤及び四環系抗うつ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、三環系抗うつ剤及び四環系抗うつ剤の投与を中止してから本剤の投与を開始するまでに、少なくとも2～3日間の間隔を置くこと。	詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられる。

<p>四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩 ルジオミール® ミアンセリン塩酸塩 テトラミド® セチプチリンマレイン酸塩 テシプール®</p> <p>[2.6 参照]</p>		
<p>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® デプロメル® パロキセチン塩酸塩水和物 パキシル® セルトラリン塩酸塩 ジェイゾロフト® エスシタロプラムシュウ酸塩 レクサプロ®</p> <p>[2.7 参照]</p>	<p>両薬剤の作用が増強される可能性があるので、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤、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、マジンドール、メタンフェタミン塩酸塩及びリスデキサンフェタミンメシル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。</p>	<p>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。</p>
<p>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®</p> <p>[2.7 参照]</p>	<p>また本剤に切り換える場合にはミルナシプララン塩酸塩は2~3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間、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日間の間隔を置くこと。</p>	<p>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。</p>
<p>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® リフレックス®</p> <p>[2.7 参照]</p>		<p>脳内モノアミン総量の増加が考えられている。</p>
<p>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®</p> <p>[2.7 参照]</p>		
<p>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®</p> <p>[2.7 参照]</p>		
<p>マジンドール サノレックス®</p> <p>[2.7 参照]</p>		
<p>メタンフェタミン塩酸塩 ヒロポン® リスデキサンフェタミンメシル酸塩 ピバンセ®</p> <p>[2.7 参照]</p>		

(解説)

- 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>26)</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) 選択的MAO-B阻害剤  
高血圧クリーゼ及びセロトニン症候群等の重篤な副作用発現のおそれがあるため。
- 3) 三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤  
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、さらに三環系抗うつ剤との併用において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>27)</sup>。四環系抗うつ剤についても同様の副作用があらわれる可能性があることから設定した。
- 4) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) <sup>28)~33)</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であるフルオキセチン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) 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。
  - 7) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)  
海外においてベンラファキシン塩酸塩とMAO阻害剤フェネルジン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>34)</sup>。
  - 8) 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。
  - 9) マジンドール  
脳内のモノアミン量の増加作用を有する薬剤であり、本剤との併用により脳内モノアミン総量が増加する可能性があるため。
  - 10) メタンフェタミン塩酸塩、リスデキサメフェタミンメシル酸塩  
脳内のモノアミン量の増加作用を有する薬剤であり、本剤との併用により脳内モノアミン総量が増加する可能性があるため。

## (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
CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害作用を有する製剤 <sup>注)</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 CYP2D6 及び CYP3A4 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 テトラベナジン バルベナジントシル酸塩	本剤の作用が減弱される可能性がある。	脳内ドパミンを減少させる。
フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン ペラジン等 ブチロフェノン系薬剤 ブロムペリドール等 スルピリド メトクロプラミド		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。
デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物	セロトニン症候群が発現する可能性がある。	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と考えられる。
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) 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。CYP2D6及びCYP3A4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。

(解説)

- 1) CYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有する製剤  
本剤はCYP2D6及びCYP3A4で代謝されるため、これを阻害する薬剤との併用によって血中濃度の上昇をもたらす、本剤の作用、毒性が大幅に増強される可能性がある。  
また、本剤とCYP2D6及びCYP3A4の阻害作用を有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、チラミン含量の多い食物の摂取は異常昇圧を招くおそれがある。この場合には、食事制限をする必要があると考えられるため、注)に記載した。
- 2) レセルピン誘導体、テトラベナジン、バルベナジントシル酸塩、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、メトクロプラミド  
本剤の薬理作用は脳内ドパミンの分解抑制にあり、脳内ドパミン量を減少させる薬剤又は脳内ド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、本剤の同効果であるレボドパ含有製剤に合わせ、脳内ドパミンを減少するものと受容体に影響するものとに分けて記載した。
- 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) デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物  
本剤のMAO-Bに対する選択性が低下した際に、脳内セロトニン濃度上昇作用が増強する恐れがある。また、米国セレギリン製剤(舌下錠)にデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物との相互作用に関する注意喚起が記載されている。
- 5) 交感神経興奮剤  
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<sup>35)</sup>。

## 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 幻覚 (4.5%)、妄想 (1.3%)、錯乱 (0.5%)、せん妄 (0.1%)

11.1.2 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。[9.1.3参照]

11.1.3 悪性症候群 (頻度不明)

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。

11.1.4 低血糖 (頻度不明)

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。

11.1.5 胃潰瘍 (0.4%)

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
精神神経系	不随意運動、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、不眠、眠気	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、体のこわばり、しびれ、多夢、うつ症状、意識レベルの低下、緊張低下
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

循環器	起立性低血圧、高血圧	動悸、低血圧、不整脈、心電図異常
肝臓	肝機能障害(AST、ALTの上昇)	
過敏症		発疹
泌尿器		排尿困難
血液		白血球減少
眼		視野狭窄
その他	血清 CK 上昇	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、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、四肢痛、状態悪化

(解説)

本剤の臨床試験成績に基づき設定した。

## 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

#### 13.1 症状

本剤の過量投与によりMAO-Bの選択性が低下し非選択的なMAO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。過剰投与により発現する可能性のある症状として、精神神経系症状(失神、激越、眠気、幻覚、妄想、痙攣、自殺的行動、認知症、不安、不眠、抑うつ、神経過敏、頭痛、無動症や振戦の悪化等)、循環器系症状(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)、超高熱、呼吸抑制と不全、下胸部痛、開口障害等があらわれるおそれがある。[1.2参照]

#### 13.2 処置

痙攣等の中樞神経系の刺激の徴候と症状はジアゼパムの点滴静注で治療する。

(解説)

13.2 本剤を過量に投与された場合、MAO-Bの選択性が低下し、非選択的なMAO阻害の副作用が発現する可能性があるため、そのような危険性のある患者に対しての注意を記載した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

14.1.1 PTP誤飲対策のため記載した。

14.1.2、14.1.3 令和2年度の覚醒剤取締法改正により患者等が調剤済医薬品覚醒剤原料を施用する必要がなくなった場合に、病院・薬局等へ返却することが可能となったため記載した。

## 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

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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>11)</sup>がある。その後の追跡調査<sup>36)</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>37)</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>38)</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<sup>39)</sup>の報告では、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。

(解説)

- 15.1.1 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相臨床試験<sup>8)</sup>で自殺例2例が報告されたため。
- 15.1.2 1995年に英国において、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の中間報告<sup>11)</sup>が発表された。その結果は、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高かったというものであったため、これに対する注意を記載している。その後、その追跡調査<sup>36)</sup>では、併用群の死亡率は約1.3倍高かったが有意差はなかったとの報告がなされた。また、英国の医薬品庁 (Medicines Control Agency) がM. Thorogoodらに依頼し実施した研究結果<sup>37)</sup>が報告された。これによると、一般診療のデータベースに含まれる12,621人の診療記録を用いたコホート研究によるセレギリン塩酸塩服用患者における死亡率調査の結果、セレギリン塩酸塩とレボドパ併用群はレボドパ単独群に比べて死亡率が約1.1倍高かったが、有意差はなかったとの報告であった。さらに、未治療のパーキンソン病患者において長期、プロスペクティブ、無作為化、二重盲検法にて実施された5試験 (米国、ノルウェー、スウェーデン、ドイツ、フィンランドの5カ国) のメタアナリシスの結果<sup>38)</sup>が報告され、セレギリン塩酸塩治療患者と非セレギリン塩酸塩治療患者のハザード比は0.84であり、セレギリン塩酸塩+レボドパ併用とレボドパ単独治療のハザード比は1.05と、いずれも有意差がなかった。また2000年に英国で報告されたコホート研究<sup>39)</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なかった。これらの結果から、英国の試験結果<sup>11)</sup>とは対照的にセレギリン塩酸塩治療に関連した死亡率に増加がないことが示された。したがって、それらの報告も記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

過量連用により、依存性発現の可能性がある。

(解説)

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。

## Ⅹ. 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) 中枢神経系に対する作用<sup>40)</sup>

雄性マウス(各群10匹)にセレギリン塩酸塩(0.08、0.8、8 mg/kg)を経口投与したところ、いずれの用量においてもチオペンタール誘発睡眠に影響を及ぼさなかった。

##### 2) 呼吸・循環器系に対する作用<sup>40)</sup>

麻酔下の雄性ビーグル犬にセレギリン塩酸塩(0.008、0.08、0.8、8.0 mg/kg)の静脈内投与を行ったところ、0.8 mg/kg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、8.0 mg/kgでは明らかな血圧の低下がみられた。呼吸数は血圧低下時に一過性に軽度の増加を認めたが、深度には影響しなかった。モルモットの摘出心房にセレギリン塩酸塩(0.01、0.1、1.0、10 μg/mL)を添加(漸増)したところ、10 μg/mLで収縮力の著明な低下が認められた。

##### 3) 摘出臓器に対する作用<sup>40)</sup>

ウサギの摘出回腸にセレギリン塩酸塩(0.1、1.0、10、100 μg/mL)を添加したところ、10 μg/mLで摘出回腸の自動運動に軽度の抑制傾向が見られ、100 μg/mLでは明らかな抑制が認められた。また、非妊娠ラットの摘出子宮に本剤(0.1、1.0、10、100 μg/mL)を添加したところ、100 μg/mLで収縮頻度の増加、弛緩の抑制、収縮力の増強等が認められた。

##### 4) 自律神経作動薬に対する作用<sup>40)</sup>

モルモットの摘出回腸にセレギリン塩酸塩を(0.1、1.0、10、100 μg/mL)を投与したところ、アセチルコリン、塩化バリウムによる収縮作用に対しては1.0 μg/mL以上で収縮を抑制し、ヒスタミンによる収縮作用には10 μg/mL以上で抑制が認められた。ブラジキニンの収縮作用に対する影響はいずれの濃度においても認められなかった。

##### 5) 消化管に対する作用<sup>40)</sup>

絶食マウス(各群10匹)に対して、セレギリン塩酸塩(0.08、0.8、8 mg/kg)を経口投与したところ、いずれの投与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。絶食ラット(各群10匹)の幽門結紮潰瘍に対し、セレギリン塩酸塩(0.008、0.08、0.8 mg/kg)を経口投与したところ、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>40)</sup>

健康成人男性4例の血液から分離した4%赤血球浮遊液に対し、セレギリン塩酸塩(終濃度： $10^{-8}$ ～ $10^{-5}$  M)を添加したところ、いずれの濃度においても溶血は認められなかった。また、ヒト血液より得た血漿に本剤(終濃度： $10^{-7}$ ～ $10^{-5}$  M)を添加したところ、ADP又はコラーゲン刺激による血小板凝集に対する影響は認められなかった。

##### 7) 腎機能に及ぼす影響<sup>40)</sup>

セレギリン塩酸塩(0.008、0.08、0.8 mg/kg)を経口投与したラット(各群6匹)に生理食塩液を経口負荷し、腎機能(利尿作用、電解質の排泄)を評価したところ、いずれの用量においても影響は認められなかった。

##### 8) 抗炎症作用<sup>40)</sup>

セレギリン塩酸塩(0.008、0.08、0.8 mg/kg)を経口投与したラット(各群6匹)に生理食塩液を経口負荷し、腎機能(利尿作用、電解質の排泄)を評価したところ、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

ラット(各群6匹)にセレギリン塩酸塩(1、5 mg/kg)、1-アンフェタミン(10 mg/kg)、*d*-アンフェタミン(1 mg/kg)、*d,l*-アンフェタミン(5 mg/kg)、セレギリンの*d*体異性体(1、5 mg/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1-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(δ帯、θ帯)は*d*-アンフェタミン、*d,l*-アンフェタミン及びセレギリンの*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。

(エフピー錠2.5承認申請資料)

#### (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

単回毒性試験結果

動物種 (n 数/群)	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		雄	雌
マウス (雌雄各 10)	経口	445.3	365.3
	皮下	206.0	190.0
	静注	49.8	50.6
ラット (雌雄各 10)	経口	422.0	302.6
	皮下	146.1	112.3
	静注	75.4	69.8
イヌ (雌雄各 2)	経口	200.0	200.0

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) ラット 14 日間経口投与

ラット (雌雄各 20 匹) にセレギリン塩酸塩(80 mg/kg/日)を 14 日間強制経口投与したところ、神経過敏症状、アンフェタミン様作用や過呼吸、アトニーが発現し、雌雄とも 20 匹中 12 匹が死亡した。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

#### 2) ラット 13 週間経口投与

ラット (雌雄各 10 匹) にセレギリン塩酸塩(10、25、60、90 mg/kg/日)を 13 週間混餌経口投与した結果、10 mg/kg/日以上雌雄で用量依存的な体重増加抑制、不正咬合、雄で摂餌量低下、雌で前肢及び腹部の脱毛、過敏症(最高用量以外)が認められた。また 25 mg/kg/日以上雌で頭部脱毛、60 mg/kg/日以上雌で前肢の潰瘍、90 mg/kg/日の雌で耳介の潰瘍、瀕死が認められた。したがって、無毒性量は 10 mg/kg/日未満と考えられた。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

#### 3) ラット 52 週間経口投与

ラット (雌雄各 10 匹) にセレギリン塩酸塩(0.7、3.5、17.5 mg/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。したがって、無毒性量は 0.7 mg/kg/日と考えられた。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

#### 4) ビーグル犬 52 週間経口投与

ビーグル犬 (雌雄各 4 匹) にセレギリン塩酸塩(1、4、16 mg/kg/日)を 52 週間経口投与した結果、4、16 mg/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、ALP、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。臓器重量及び剖検所見では 4 mg/kg/日群以上で脾臓重量の減少がみられ、16 mg/kg/日群で暗色肝、肝重量の増加がみられた。病理学的所見では 4 mg/kg/日以上で肝臓のヘモデリンの付着、16 mg/kg/日投与で脾臓の萎縮及び胸腺の退縮がみられた。したがって、無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

### (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異 (AMES 試験) (*in vitro*)、ラット骨髄細胞での染色体異常試験 (*in vivo*)、ラット・マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (*in vivo*) の報告では、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

#### (4) がん原性試験

ラット(雌雄各 50 匹)にセレギリン塩酸塩(0、0.7、3.5、17.5 mg/kg/日)を 104 週間混餌投与したところ、肉眼的病理所見においてはセレギリン塩酸塩を投与した雌において片側副腎肥大の発生率が増加した。組織病理学的評価においては発がん作用あるいは有意な病理組織学的な毒性の証拠は認められなかった。また、マウス(雌雄各 50 匹)に本剤(0、3、10、30 mg/kg/日)を 78 週間混餌投与したところ、肉眼的病理所見及び病理組織学的評価において群間差は認められず、発がん作用あるいは毒性の証拠は認められなかった。

(エフピー錠 2.5 承認申請資料)

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### 1) 妊娠前、妊娠期、授乳期投与に関する試験 (ラット) <sup>41)</sup>

ラット(雌雄各24匹)にセレギリン塩酸塩(1、4、16 mg/kg/日)を雄は交配9週間前から剖検前日まで、雌は交配2週間前から交尾後20日又は分娩後21日まで経口投与したところ、親動物では16 mg/kg/日群で雌雄共に体重増加抑制と摂餌量の低下が見られた。親の生殖機能について直接的異常はなかったが、16 mg/kg/日群では母体の授乳能力の低下がみられ、次世代児については16 mg/kg/日群で生後の低体重傾向と生存率の低下傾向、離乳率の低下が認められた。

##### 2) 胎児の器官形成期投与に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラット(各群25匹)に妊娠6～15日目までセレギリン塩酸塩(4、12、36 mg/kg/日)を経口投与したところ、母体への影響として、一般状態では12、36 mg/kg/日で流産、36 mg/kg/日で立毛持続、体部緊張低下が認められた。また12、36 mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められたが、黄体数及び着床数に変化は認められなかった。胎児については、36 mg/kg/日群において胎児平均体重が有意に低下したが、着床後の死亡率、生存胎児数、死亡胎児数には有意な差を認めなかった。

ウサギ(各16匹)に妊娠7日～19日目までセレギリン塩酸塩(5、25、50 mg/kg/日)を経口投与したところ、母体への影響として、5 mg/kgから呼吸促進、25 mg/kgから震え、50 mg/kg/日で摂餌量の低下、流産、前肢を舐める・嘔む行動が見られた。胎児については発育上の毒性は認められず、催奇形性も認められなかった。

(エフピー錠2.5承認申請資料)

##### 3) 周産期及び授乳期投与に関する試験 (ラット)

ラット(各群雌24匹)に妊娠16日～生後21日までセレギリン塩酸塩(4、16、64 mg/kg/日)を経口投与したところ、母体への影響として、64 mg/kg/日で立毛の持続と膣の出血が認められ、投与2～7日目に死亡が認められた。16 mg/kg/日以上では摂餌量の低下、体重増加抑制が認められたが、分娩異常は認められず、妊娠期間や着床数にも差は認められなかった。出生児については、64 mg/kg/日では出産率、出生率、体重が低下し、4日以内に全例が死亡した。16 mg/kg/日では出生率、4日間生存率が低下し、耳介開展が約1/2日遅れたが他の項目に影響はなかった。

(エフピー錠2.5承認申請資料)

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

##### 1) 依存性

ラットにセレギリン塩酸塩(4 mg/kg/日)を8週間反復経口投与したところ、身体依存性は認められなかった<sup>42)</sup>。また、ラット(雌6匹)にセレギリン塩酸塩(4 mg/kg/日で45日間又は5 mg/kg/日で30日間)反復経口投与したところ、身体依存性は認められなかった<sup>43)</sup>。また、電気刺激停止課題と餌提示課題により1.0 mg/kgの*m*-アンフェタミンの腹腔内投与を弁別できるように訓練したラット(雄6匹)にセレギリン塩酸塩を30 mg/kgまで投与した。電気刺激停止課題では17 mg/kg、餌提示課題では30 mg/kgで*m*-アンフェタミンに対し般化した<sup>44)</sup>。

##### 2) 抗原性<sup>45)</sup>

モルモットにセレギリン塩酸塩(0.1、1.0 mg/kg/日)を7日間経口投与又は週1回3回皮下投与し、能動的全身性アナフィラキシー(ASA)反応を調べたところ、アナフィラキシー反応は認められなかった。

マウスにセレギリン塩酸塩(0.1、1.0 mg/kg/日)を7日間経口投与又は2週間毎で3回腹腔内投与し、得られた抗血清をラットに皮内投与し受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を調べたところ、皮内反応は認められなかった。また、同じ抗血清を用い間接赤血球凝集 (PHA) 反応を調べたところ、赤血球凝集反応は認められなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エフピーOD錠2.5  
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）  
有効成分：セレギリン塩酸塩  
劇薬、覚醒剤原料

### 2. 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

#### 20. 取扱い上の注意

開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：  
「エフピーOD錠2.5を服用されている方へ 海外渡航時の手続きについて」  
「エフピーOD錠2.5を服用される方へ あなたの症状日記7日間」  
「エフピーOD錠を服用されている方およびそのご家族の方へ」

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同効薬：アポモルヒネ塩酸塩水和物、アマンタジン塩酸塩、イストラデフィリン、エンタカポン、オピカポン、カベルゴリン、サフィナミドメシル酸塩、ゾニサミド、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ドロキシドパ、プロモクリプチンメシル酸塩、プラミペキソール塩酸塩水和物、ベルゴリドメシル酸塩、ホスレボドパ、ホスカルビドパ、ラサギリンメシル酸塩、レボドパ、カルビドパ水和物、ベンセラジド塩酸塩、ロチゴチン、ロピニロール塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1980年3月14日(ハンガリー)

### 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	承認番号	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エフピーOD錠2.5	21900AMX00554000	2007年3月15日	2007年7月6日	2007年7月25日

### 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

2015年12月21日：「効能・効果」及び「用法・用量」の追加  
追加された効能・効果  
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）  
追加された用法・用量  
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2.5 mgを朝食後服用から始め、2週ごとに1日量として2.5 mgずつ増量し、1日10 mgとする。1日量がセレギリン塩酸塩として5.0 mg以上の場合は朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mgの場合は朝食

後5.0 mg及び昼食後2.5 mgを服用する。  
 なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが1日10 mgを超えないこととする。

**10. 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>

再審査結果通知年月日：2009年12月21日

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

**11. 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

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

エフピーOD錠2.5

包装規格	HOT (13桁) 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		

包装規格	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
PTP 30 錠 (10 錠×3)	 (01)04987782514030	 (01)14987782126216
PTP 100 錠 (10 錠×10)		 (01)14987782126209

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Knoll J. et al.: MTA V. Osz. Közl. 1964; 15, 231-239
- 2) Knoll J. & Magyar K.: Adv Biochem Psychopharmacol. 1972; 5, 393-408 (PMID: 5066229)
- 3) Birkmayer W. et al.: J Neural Transm. 1975; 36(3-4) 303-326 (PMID: 1172524)
- 4) 尾野 敏雄 他: 臨床医薬 1991; 7, 1475-1498
- 5) 近藤 智善 他: 臨床医薬 1995; 11, 2617-2665
- 6) 田久保 秀樹 他: 神経治療学. 1996; 13(2) 195-201
- 7) 社内資料 FPF1100 NWの単独投与による早期パーキンソン病に対する臨床試験 (第II相試験)
- 8) 近藤 智善 他: 医学のあゆみ. 1996; 177(2): 157-231
- 9) Yoshikuni M, et al.: Clin Neuropharm. 2017; 40: 201-207
- 10) Yoshikuni M, et al.: Clin Neuropharma. 2019; 42: 123-130
- 11) Lees A. J. et al.: Br Med J. 1995; 311(7020) 1602-1607 (PMID: 8555803)
- 12) 高橋 光雄 他: 臨床医薬. 1991; 7: 2093-2103
- 13) Yang H. Y. T. & Neff N. H.: J Pharmacol Exp Ther. 1973; 187(2): 365-371 (PMID: 4748552)
- 14) Zesilla G. et al.: Pol J Pharmacol Pharm. 1986; 38(1): 57-67 (PMID: 3020531)
- 15) Shimazu S. et al.: Jpn Pharmacol Ther. 1997; 25(4): 955-963
- 16) Kaseda S. et al.: Brain Res. 1999; 815(1): 44-50 (PMID: 9974121)
- 17) Heikkila R. E. et al.: Nature. 1984; 311(5985): 467-469
- 18) Cohen G. et al.: Eur J Pharmacol. 1984; 106(1): 209-210
- 19) 社内資料 エフピーOD錠2.5(口腔内崩壊錠)とエフピー錠2.5(普通錠)との生物学的同等性
- 20) Fowler J. S. et al.: Science. 1987; 235, 481-485
- 21) Magyar K. et al.: Leszkovszky, ed., 5 th. Conf. Hung. pro. Therap. et Invest. in Pharmacologia, Budapest. 1971; 103-109
- 22) 社内資料 <sup>14</sup>C-塩酸セレギリンのラットにおける組織内濃度の検討
- 23) 社内資料 <sup>14</sup>C-塩酸セレギリンの妊娠12日目及び18日目ラットにおける胎盤通過性の検討
- 24) 社内資料 <sup>14</sup>C-塩酸セレギリンのラットにおける乳汁移行性の検討
- 25) 社内資料 FPF1100及びその代謝物の血小板MAO活性に対する阻害作用
- 26) Zornberg G. L. et al.: Lancet. 1991; 337, 246
- 27) WHO Drug Information 1995; 9, 160-161
- 28) Weiss D. M.: J. Am. Board Fam Pract. 1995; 8, 400-402 (PMID: 7484228)
- 29) Jermain D. M. et al.: Ann Pharmacother. 1992; 26, 1300
- 30) Marley E. et al.: J Psychiatr Res. 1984;18, 173-189
- 31) Feighner J. P. et al.: J Clin Psychiatr. 1990; 51, 222-225
- 32) Bhatara V. S. et al.: Clin Pharm. 1993; 12, 222-225
- 33) Richard I. H. et al.: Neurology. 1997; 48(4), 1070-1077
- 34) Weiner A. L. et al.: Pharmacotherapy. 1998; 18(2), 399-403
- 35) Lefebvre H. et al.: Clin Endocrinol. 1995; 42(1), 95-99
- 36) Ben-Shlomo Y. et al.: Br Med J. 1998; 316, 1191-1196
- 37) Thorogood M. et al.: Br Med J. 1998; 317, 252-254
- 38) Olanow C. W. et al.: Neurology. 1998; 51, 825-830
- 39) Donnan P.T. et al.: Neurology. 2000; 55, 1785-1789
- 40) 大出 博功 他: 基礎と臨床. 1992; 26(14); 5217-5227
- 41) 島津 宏 他: 薬理と治療. 1995; 23(1): 57-70
- 42) Yasar S. et al.: Acta Physiol Hung. 1990; 75(Suppl): 299-300
- 43) Nickel B. et al.: Neuropharmacology. 1990; 29(11): 983-992
- 44) Yasar S. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1993; 265(1): 1-6
- 45) 北尾 勉 他: 基礎と臨床. 1992; 26(14): 5209-5216

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

セレギリン塩酸塩は、パーキンソン病治療におけるレボドパの併用薬として1980年以来、日本を含む世界数十カ国において承認されている。また、英国（1990年追加承認）など一部の国においては、セレギリン塩酸塩の単独投与が承認されている。

外国における発売状況（2024年2月時点）

国名	販売名	販売会社	剤形 含量	効能又は 効果	承認 年月日	用法及び用量
イギリス	Eldepryl 5 mg Tablets	Orion Corporat ion	錠剤 5 mg	パーキン ソン病・ パーキン ソン症候 群	1993年 7月1日	1日10 mgを単独投与、もしくはレボドパ又はレボドパ/末梢性脱炭酸酵素阻害剤との併用で用いる。 1日1回朝食後に10 mgを服用又は1日2回朝・昼食後に5 mgずつ服用する。 レボドパと併用することで、レボドパの服用量を10～30%減少させることが出来る。レボドパの減量は3～4日ごとに10%ずつ段階的に行う。 腎機能・肝機能低下患者に対する薬物量の調整は必要ない。
	Eldepryl 10 mg Tablets		錠剤 10 mg			
フランス	DEPRENYL	Orion Corporat ion	錠剤 5 mg	パーキン ソン病	1987年 12月4日	1日に1回朝食後に投与、もしくは1日2回朝昼食後に投与する。 単独投与の場合は10 mg/日で治療を開始、レボドパとの併用の場合は5 mg/日で治療を開始する。 併用療法ではレボドパの減量が可能（30%の減量が可能）だが、減量する際は患者の臨床的改善に応じて3～4日毎に10%減量するなど、漸次的に行う。

国名	販売名	販売会社	剤形 含量	効能又は 効果	承認 年月日	用法及び用量
オーストラリア	ELDEPRYL	Orion Pharma	錠剤 5 mg	パーキンソン病	1999年 1月22日	単独投与、もしくはレボドパ又はレボドパ/末梢性脱炭酸酵素阻害剤との併用で用いる。 1日2回朝・昼食後に5 mg ずつ服用する。 10 mg/日を超える用量におけるエビデンスはない。治療を開始して、2～3日でレボドパに関連した副作用が発現した場合、レボドパの服用量を10～30%減少させる可能性がある。 セレギリンによる治療を続けた場合、レボドパの服用量を減量できる可能性がある。

なお、本邦における用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認事項とは異なるため、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<本邦における用法及び用量>

〈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2.5 mgを朝食後服用から始め、2週ごとに1日量として2.5 mg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7.5 mg）。1日量がセレギリン塩酸塩として5.0 mg以上の場合には朝食及び昼食後に分服する。ただし、7.5 mgの場合には朝食後5.0 mg及び昼食後2.5 mgを服用する。

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

なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが1日10 mgを超えないこととする。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

### 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。ラットにおいて胎盤通過が認められている<sup>23)</sup>。

### 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。ラットにおいて乳汁移行が認められている<sup>24)</sup>。

オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B2

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 are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2024年2月時点)

小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国、フランス、カナダの添付文書とは異なる。

#### 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

#### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

(2024年2月時点)

EU (フランス) の添付文書

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

##### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de DEPRENYL 5 mg, comprimé sécable dans la population pédiatrique.

(2024年2月時点)

カナダの添付文書

Pediatric Use

The effects of selegiline hydrochloride in children under 18 have not been evaluated.

(2024年2月時点)

---

## 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

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



