

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本神経学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p> <p>ラサジリンメシル酸塩</p>
	<p>販売名</p> <p>アジレクト</p>
	<p>会社名</p> <p>武田薬品工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p> <p>日本神経治療学会 日本パーキンソン病運動障害疾患学会 (選定理由) ともにパーキンソン病を診療する医師の多くが会員として参加している。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>パーキンソン病</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>本剤を単独で用いる場合は、通常成人にはラサジリンとして 1.0mg を1日1回経口投与する。レボドパ含有製剤と併用する場合は、通常成人にはラサジリンとして 0.5mg を1日1回経口投与で開始する。必要に応じて 1.0mg まで増量しても良い。</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>パーキンソン病 (PD) は中脳の黒質ドパミン神経の不可逆的な変性・脱落を特徴とする。本疾患に対する薬物治療は、脳内に不足したドパミンを補充するレボドパが主流となっている。しかし長期投与によりジスキネジアやwearing offなどの運動合併症が生じるため、多くの症例は投与開始から数年で、レボドパ薬効発現時間 (on時間) の短縮に悩まされるようになる。このため1日のうちの限られた時間に集中して活動しなければならず、治療継続にも関わらず日常生活に多大な支障が生じる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p>	

	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>早期パーキンソン病患者での症状改善効果は、レボドパやドパミンアゴニストに劣るものの、安全性が高く、内服が1日1回で済むことから、初期治療に適しており、海外の初期治療アルゴリズムでも軽症例に対する初期治療の方法として推奨されている。 文献 1, 2</p> <p>また、海外の臨床試験で、進行期パーキンソン病患者での運動症状改善に加え、エンタカポンと同等の wearing off 時間の短縮効果が確認されており、海外のガイドラインでも wearing off 時間を短縮させる薬剤として、エンタカポンと並んで推奨されている。 文献 3</p> <p>パーキンソン病の診断基準や疫学、治療方法や薬剤に欧米と大きな違いがないと考えられることから、国内のパーキンソン病の治療においても海外と同様の有効性、安全性が期待できる。</p> <p>また、ラサジリンはアンフェタミン骨格をもたないため、代謝物としてアンフェタミンやメタンフェタミンを生成しないことから、より安全に使用できる MAO-B 阻害剤である。このことは、ラサジリンは覚醒剤原料に該当せず、薬剤管理の利便性も高いものと考えられる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州										
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="395 1384 1391 1435">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1435 507 2033">米国</td> <td data-bbox="507 1435 1391 2033"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1435 762 1480">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1435 1391 1480">Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1480 762 1525">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1480 1391 1525">パーキンソン病の治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1525 762 2033">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1525 1391 2033"> <p>一般的な推奨用量</p> <p>AZILECT が単剤療法又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬との併用療法で処方されるとき、1.0mg 1日1回の推奨用量で AZILECT を開始してよい。</p> <p>ドパミンアゴニスト、アマンタジンや抗コリン薬等の他の抗パーキンソン病薬の併用の有無によらず、レボドパが投与されている患者では、推奨開始用量は 0.5mg 1日1回である。患者が1日 0.5mg の用量に忍容であるが、十分な臨床反応に達しない場合は、用量を 1</p> </td> </tr> </table> </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1435 762 1480">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1435 1391 1480">Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1480 762 1525">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1480 1391 1525">パーキンソン病の治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1525 762 2033">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1525 1391 2033"> <p>一般的な推奨用量</p> <p>AZILECT が単剤療法又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬との併用療法で処方されるとき、1.0mg 1日1回の推奨用量で AZILECT を開始してよい。</p> <p>ドパミンアゴニスト、アマンタジンや抗コリン薬等の他の抗パーキンソン病薬の併用の有無によらず、レボドパが投与されている患者では、推奨開始用量は 0.5mg 1日1回である。患者が1日 0.5mg の用量に忍容であるが、十分な臨床反応に達しない場合は、用量を 1</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)	効能・効果	パーキンソン病の治療	用法・用量
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)											
米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1435 762 1480">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1435 1391 1480">Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1480 762 1525">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1480 1391 1525">パーキンソン病の治療</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1525 762 2033">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1525 1391 2033"> <p>一般的な推奨用量</p> <p>AZILECT が単剤療法又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬との併用療法で処方されるとき、1.0mg 1日1回の推奨用量で AZILECT を開始してよい。</p> <p>ドパミンアゴニスト、アマンタジンや抗コリン薬等の他の抗パーキンソン病薬の併用の有無によらず、レボドパが投与されている患者では、推奨開始用量は 0.5mg 1日1回である。患者が1日 0.5mg の用量に忍容であるが、十分な臨床反応に達しない場合は、用量を 1</p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)	効能・効果	パーキンソン病の治療	用法・用量	<p>一般的な推奨用量</p> <p>AZILECT が単剤療法又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬との併用療法で処方されるとき、1.0mg 1日1回の推奨用量で AZILECT を開始してよい。</p> <p>ドパミンアゴニスト、アマンタジンや抗コリン薬等の他の抗パーキンソン病薬の併用の有無によらず、レボドパが投与されている患者では、推奨開始用量は 0.5mg 1日1回である。患者が1日 0.5mg の用量に忍容であるが、十分な臨床反応に達しない場合は、用量を 1</p>				
販売名 (企業名)	Azilect (TEVA Pharmaceuticals USA)										
効能・効果	パーキンソン病の治療										
用法・用量	<p>一般的な推奨用量</p> <p>AZILECT が単剤療法又はレボドパ以外の抗パーキンソン病薬との併用療法で処方されるとき、1.0mg 1日1回の推奨用量で AZILECT を開始してよい。</p> <p>ドパミンアゴニスト、アマンタジンや抗コリン薬等の他の抗パーキンソン病薬の併用の有無によらず、レボドパが投与されている患者では、推奨開始用量は 0.5mg 1日1回である。患者が1日 0.5mg の用量に忍容であるが、十分な臨床反応に達しない場合は、用量を 1</p>										

		<p>日 1.0mg に増量してよい。AZILECT がレボドパと併用されるときには、患者の反応に応じて、レボドパの減量を考慮してもよい。</p> <p>血圧上昇のリスクがあるので、推奨用量を超えてはならない。</p> <p>シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害剤が投与されている患者 シプロフロキサシン又は他の CYP1A2 阻害剤が投与されている患者は、AZILECT の用量 0.5mg 1 日 1 回を超えてはならない。</p> <p>肝障害を有する患者 軽度の肝障害を有する患者は、AZILECT の用量 0.5mg 1 日 1 回を超えてはならない。 AZILECT は中等度から重度の肝障害を有する患者に使用してはならない。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Azilect 1mg Tablets (Lundbeck Ltd.)
	効能・効果	単剤療法（レボドパ非併用）としての特発性パーキンソン病の治療又は end of dose fluctuations を有する患者でのレボドパ併用療法としての特発性パーキンソン病の治療
	用法・用量	<p>用量 レボドパの併用の有無にかかわらず、ラサジリン は 1.0mg を 1 日 1 回経口投与される。空腹時に服用又は食事と一緒に服用することができる。</p> <p>高齢者 高齢者に投与する時、用量を変更する必要はない。</p> <p>小児 有効性及び安全性に関するデータがないので、AZILECT は小児や若年者へ使用することが推奨されない。</p>

		<p>肝障害を有する患者 重度の肝障害を有する患者へのラサジリンの使用は禁忌である。中等度の肝障害を有する患者へのラサジリンの使用は避けなければならない。軽度の肝障害を有する患者にラサジリンの投与を開始する時には、注意が払われなければならない。肝障害が軽度から中等度に進行する場合は、AZILECT を中止すべきである。</p> <p>腎障害を有する患者 腎障害を有する患者に投与する時、用量を変更する必要はない。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	Azilect 1mg Tabletten (TEVA Pharma GmbH)
	効能・効果	英国の記載に同じ
	用法・用量	英国の記載に同じ
	備考	中央審査方式で承認取得のため、英国・独 国・仏国では共通の「効能・効果」、「用法・ 用量」である。
仏国	販売名（企業名）	Azilect 1mg comprimés (Lundbeck SAS)
	効能・効果	英国の記載に同じ
	用法・用量	英国の記載に同じ
	備考	中央審査方式で承認取得のため、英国・独 国・仏国では共通の「効能・効果」、「用法・ 用量」である。
加国	販売名（企業名）	AZILECT (Teva Canada Limited)
	効能・効果	<p>治療開始時の単剤療法、及びレボドパ併用療法としての特発性パーキンソン病の徴候や症状に対する治療を適応とする。AZILECT の有効性は、ドパミン作動性薬の併用がない単剤療法として AZILECT が投与されたパーキンソン病患者で認められている。</p> <p>併用療法としての AZILECT の有効性は、レボドパが投与されているパーキンソン病患者において認められている。</p>
		高齢者（65 歳超）

			<p>臨床試験の患者の約半数が 65 歳以上であった。高齢者と非高齢者の安全性プロファイルに大きな違いはない。</p> <p>小児（18 歳未満） 18 歳未満の患者での AZILECT の安全性及び有効性は確立されていない。</p>
	用法・用量		<p>投与時の考慮： 単剤療法及び併用療法での推奨用量及び最高用量は、1 日 1 回 1.0mg である。AZILECT は、空腹時に服用又は食事と一緒に服用することができる。</p> <p>推奨用量を超える高用量を投与しても更なる臨床的有益性が得られるという証拠はない。その上、高用量は MAO-B に対する選択性を低下させ、MAO-A 阻害を増加させる結果となる。昇圧エピソード（チーズ効果）のリスクを高めるだけでなく、高用量でリスクが増加する有害事象が存在する。</p> <p>単剤療法： パーキンソン病患者の治療での AZILECT の推奨用量は 1.0mg 1 日 1 回である。</p> <p>レボドパ併用療法： コントロールされた併用療法試験で有効性が認められた AZILECT の用量は、0.5-1.0mg 1 日 1 回である。推奨開始用量は、0.5mg 1 日 1 回である。もし、十分な臨床反応に到達しない場合は、用量を 1.0mg 1 日 1 回まで増量してよい。</p> <p>併用療法でのレボドパ用量の変更 レボドパと併用される時、患者の反応に応じて、レボドパの減量を考慮してもよい。コントロールされたレボドパ併用試験で、レボドパが減量された患者がいた。臨床試験では、最初の 6 週間、ジスキネジアや幻覚を含むド</p>

			<p>パミン作動性の有害事象が発現した場合は、レボドパの減量が許可されていた。PRESTO 試験では、プラセボ群、0.5mg/日群及び 1.0mg/日群のそれぞれ 8%、16%及び 17%の患者でレボドパが減量された。これらの患者でのレボドパ用量の平均減量率は、プラセボ群、0.5mg/日群及び 1.0mg/日群でそれぞれ 7、9 及び 13%であった。LARGO 試験ではプラセボ群の 6%、1.0mg/日群の 9%の患者でレボドパが減量され、これらの患者でのレボドパの平均減量率は、プラセボ群及び 1.0mg/日群でそれぞれ 13%及び 11%であった。</p> <p>肝障害を有する患者 肝障害を有する患者では AZILECT の血漿中濃度が高くなることがある。軽度の肝障害を有する患者は、1 日 0.5mg を使用しなければならない。AZILECT は、中等度から重度の肝障害を有する患者には使用してはならない。もし、患者の肝障害が軽度から中等度に進行する場合は、AZILECT を中止すべきである。</p> <p>腎障害を有する患者 腎障害を有する患者のための決定的なデータは存在しない。ラサジリンの非抱合体は腎排泄されないので、腎障害を有する患者にラサジリンの通常用量を投与できる。十分な安全性データがないため、中等度から重度の腎障害を有する患者には投与すべきでない。</p> <p>シプロフロキサシンや他の CYP1A2 阻害剤が投与されている患者 シプロフロキサシンや他の CYP1A2 阻害剤を併用する患者では、ラサジリンの血漿中濃度が 2 倍になると予想される。従って、シプロフロキサシンや他の CYP1A2 阻害剤を併用する患者は、AZILECT 1 日 0.5mg を使用すべきである。</p>
--	--	--	---

		備考							
	豪国	販売名（企業名）	Azilect 1mg Tablets (Lundbeck Australia Pty Ltd.)						
		効能・効果	特発性パーキンソン病の症状に対する単剤療法又はレボドパ/脱炭酸酵素阻害剤との併用療法						
	用法・用量	レボドパ/脱炭酸酵素阻害剤併用・非併用時に 1.0mg 1日1回経口投与する。空腹時又は食事と一緒に服用してよい。臨床試験ではより高用量のラサジリンを服用しても効果に有益とならないことが示されている。 レボドパの用量変更: ラサジリンがレボドパと併用される時、患者の反応に応じて、レボドパの減量を考慮してもよい。 高齢者（65歳超） 高齢者に投与する時、用量を変更する必要はない。併用療法、単剤療法共に、高齢パーキンソン病患者でのラサジリンの良好な忍容性が認められている。 小児及び若年者（18歳未満） 有効性及び安全性が確立されていないので、推奨されない。 肝障害を有する患者 肝機能不全を有する患者に投与してはならない。 腎障害を有する患者 中等度の腎障害に対して用量を変更する必要はない。							
	備考								
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容] <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ</td> <td></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライ	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）								
米国	ガイドライ								

Ⅲ－③－5

がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。		ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に 関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に 関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に 関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に 関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に 関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に 関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に 関連のある記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 国内外のガイドラインで引用されている論文のうち、要望内容に関連するものを引用した。

<海外における臨床試験等>

1) Parkinson Study Group による Arch Neurol 2002; 59: 1937-43 の論文報告(TEMPO 試験)

文献 4

開始時点でドパミン系治療薬を投与されていない早期パーキンソン病患者を対象に26週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。404名の患者が、プラセボ群(138名)、ラサジリン 1.0mg/日群(134名)、及びラサジリン 2.0mg/日群(132名)に割り付けられた。主要評価項目である Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)の合計スコア [精神機能、行動及び気分(Part 1)+日常生活動作(Part 2)+運動機能 (Part 3)] のベースラインからの変化量において、ラサジリン 1.0mg/日とプラセボとの比較時の効果量は-4.2 (95%信頼区間: -5.66, -2.73, P<0.001) であり、ラサジリン 2.0mg/日とプラセボとの比較時の効果量は-3.56 (95%信頼区間: -5.04, -2.08, P<0.001) であった。3群間に有害事象の発現率や中止脱落率に大きな違いはなかった。

2) Parkinson Study Group による Arch Neurol 2005;62:241-8 の論文報告 (PRESTO 試験)

文献 5

レボドパが投与されており、運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者を対象に26週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験に組み入れられた472名の患者のうち、149名がラサジリン 1.0mg/日群に、164名がラサジリン 0.5mg/日群(164名)に、159名がプラセボ群に割り付けられた。主要評価項目である1日のoff時間は、ラサジリン 1.0mg/日群で29% (1.85時間) 減少し、ラサジリン 0.5mg/日群で23% (1.41時間) 減少したのに対し、プラセボ群では15% (0.91時間) 減少した (P<0.001 ラサジリン 1.0mg/日 vs. プラセボ、P=0.02 ラサジリン 0.5mg/日 vs. プラセボ)。プラセボと比較して、Clinical Global Impression や UPDRS (Part 2 off)と UPDRS (Part 3)スコアを含む副次評価項目でもラサジリン治療群で改善が認められた。off時間の減少に伴い on時間が増加したが、ラサジリン 1.0mg/日群では苦痛に感じるジスキネジアを伴う on時間が32%増加した。

3) Rascol O らによる Lancet 2005;365:947-54 の論文報告 (LARGO 試験)

文献 6

レボドパが投与されており、運動症状の日内変動が認められる進行期パーキンソン病患者を対象に18週間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本試験には実薬参照群としてエンタカポン群が設定された。本試験に組み入れられた687名の患者のうち、231名がラサジリン 1.0mg/日群に、227名がエンタカポン 200mg/回群に、229名がプラセボ群に割り付けられた。主要評価項目である1日のオフ時間は、ラサジリン群で21% (1.18時間) 減少し、エンタカポン群で21% (1.20時間) 減少したのに対して、プラセボ群で7% (0.40時間) 減少した (P<0.0001, ラサジリン vs. プラセボ、エンタカポン vs. プラセボ)。また、Clinical Global Impression や UPDRS (Part 2 off)と UPDRS (Part 3)スコアでもプラセボに比べ統計学的に有意な改善を認めた。off時間の減少に伴い、on時間が増加したが、苦痛に感じるジスキネジアを伴う on時間は変化せず、ジスキネジアを有害事象として報告した患者の割合は、3群間で類似していた。

＜日本における臨床試験等※＞

1) 本邦において、ラサジリンを用いた臨床試験成績の公表文献はない

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Mínguez-Mínguez S らによる Pharmacol Res. 2013;74:78-86 の論文報告

文献7

2013年4月までに報告された398論文中選択基準を満たした、主要試験4試験(TEMPO, ADARGIO, PRESTO 及び LARGO 試験)及びこれらのサブスタディー又は副論文として報告されている11試験に加え、その他9試験の合計24試験の論文データを用いてメタアナリシスを行った結果、早期パーキンソン病患者での単剤療法では、ラサジリン 1.0mg/日は、UPDRS スコアを3.06改善した(95%信頼区間: -3.81, -2.31, p<0.00001)。また、レボドパとの併用では、ラサジリン 1.0mg/日は、off 時間を0.93時間減少させた(95%信頼区間: -1.17, -0.69, p<0.00001)。delayed-start デザインの試験でラサジリンはUPDRS スコアを0.89改善したが(95%信頼区間: -1.78, 0, p=0.05)、試験間で用量が一致しておらず、結果の解釈を困難にした。パーキンソン病での有効性は確認できたものの、これらのデータの臨床的意義は確立されていない。更に、delayed-start デザインは、ラサジリンの神経保護効果を確実に立証しなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) セシル内科学(23版;2007年)

文献8

416章 パーキンソンニズムにて、パーキンソン病の治療薬として掲載されている。

2) ハリソン内科学(18版;2011年)

文献9

MAO-B阻害剤は中枢のドパミン代謝を阻害し、シナプス間隙の神経伝達物質の濃度を上昇させる。セレギリンとラサジリンは比較的選択性の高いMAO-Bの自殺型阻害剤である。臨床的には、MAO-B阻害剤は、早期パーキンソン病の単剤療法として用いたとき、適度な抗パーキンソン病効果をもたらす。また、運動症状の日内変動がある進行期パーキンソン病でレボドパとの併用療法として用いたとき、オフ時間を短縮する。MAO-B阻害剤は概して安全であり、忍容性は良好である。レボドパ投与中の患者ではジスキネジアを増強する可能性があるが、通常レボドパの減量でコントロールすることができる。MAO-Aの阻害は、チラミンの代謝を妨げ、「チーズ効果」として知られるチーズ、熟成肉や赤ワインのような高チラミン含有食品により助長される致死に至る可能性のある昇圧反応を招くことがあるが、セレギリンとラサジリンは、臨床用量ではMAO-Aを阻害せず、チーズ効果と関連がない。

3) グッドマン・ギルマン薬理書(12版;2011年)

文献10

セレギリンとラサジリンのMAO-B阻害剤2剤がパーキンソン病の治療に用いられる。推奨用量で用いる時、これらの薬剤は酵素に対する非可逆的な阻害を通じて、MAO-B

を選択的に不活性化する。この2剤は、パーキンソン病の症状に対して適度な効果を発揮する。この効果は、線条体でのドパミン分解を阻害することに基づくものと考えられている。選択的MAO-B阻害剤は、実質的には末梢のカテコールアミン代謝を阻害しないので、レボドパと安全に併用することができる。これらの薬剤は、チーズ効果として知られる致死に至る可能性のある昇圧反応を発現しない。

<日本における教科書等>

- 1) アクチュアル脳・神経疾患の臨床 (中山書店 1 版; 2011 年) 文献 16
国内では未承認であることを断った上で、パーキンソン病に対してラサジリンを早期に導入すると運動障害の予後が改善する可能性を示した海外の臨床試験結果を紹介。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 米国神経学会の運動日内変動とジスキネジアを有するパーキンソン病治療のガイドライン 文献 3
ラサジリンは、運動日内変動のある進行期パーキン病の **wearing off** 時間を短縮する薬剤として、エンタカポンとともに **Level A** で推奨されている。
- 2) 欧州連合神経学会/運動障害学会のガイドライン 文献11,12
ラサジリンは、早期パーキンソン病患者での症状コントロールに用いる薬剤として **Level A** で推奨されている。また、進行期パーキンソン病での **wearing off** に対する治療として、レボドパの用量調節に次ぐ選択肢としてエンタカポンとともに **Level A** で推奨されている。
- 3) 英国国立臨床研究所 (NICE) のガイドライン 文献 13
MAO-B 阻害剤が、早期パーキンソン病患者での治療開始時の第一選択薬の一つとしてレボドパ、ドパミンアゴニストとともにリストアップされており、早期パーキンソン病患者の運動症状の治療に使用して良い薬剤としてレベル A で推奨されている。また、後期パーキンソン病での併用療法の第一選択薬としてドパミンアゴニスト、COMT 阻害剤とともにリストアップされており、後期パーキンソン病患者での運動日内変動を減少させるために使用して良い薬剤としてレベル A で推奨されている。なお、推奨はラサジリンに特定したものではなく MAO-B 阻害剤に対してではあるものの、セレギリンについては例数が少なく質も低いことから、併用療法での有効性及び安全性について結論することはできないとされている。
- 4) カナダのガイドライン 文献 14
ラサジリンは、未治療パーキンソン病の治療薬として **Level A** でリストアップされている。
MAO-B 阻害剤は、早期パーキンソン病患者の運動症状の治療に使用して良い薬剤としてレベル A で推奨されている。
ラサジリンは、運動日内変動がある進行期パーキンソン病の治療に提案される薬剤としてエンタカポンとともに **Level A** で推奨されている。

Ⅲ－③－5

<日本におけるガイドライン等>

- 5) 日本神経学会監修のパーキンソン病治療ガイドライン 2011 文献 15
ラサジリンが早期の症状改善から進行期の **wearing off** 改善まで有用であると考えられると紹介されている。また、セレギリンとの比較では **off** 時間の短縮効果に関してはラサジリンのほうに高いエビデンスがあるとされている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

- 1) 本邦において、ラサジリンを用いた臨床試験及び臨床使用実績の報告はない。ただし、clinicaltrials.gov の情報によると、日本人と白人の健康成人を対象としてラサジリンの薬物動態と忍容性を検討した第1相試験が米国で実施されている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 海外の治療ガイドラインにおいて、早期パーキンソン病から進行期パーキンソン病に有用とされていることから、本邦においては「パーキンソン病」とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) 主要国での承認用量は1日1回1.0mgが中心である。米国及び加国では、併用療法の開始用量及び軽度肝障害患者や CYP1A2 阻害剤との併用患者での用量は1日1回0.5mgとなっている。本邦においても、対応の幅が広い方がより有益であると考えことから、要望用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 早期の症状改善から進行期の **wearing off** 改善まで有用であり、海外ではレボドパ、ドパミンアゴニストと並ぶパーキンソン病治療薬の中心的な位置付けと言えることから、本邦においても同様の位置づけとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 国内早期パーキンソン病患者を対象とした単剤療法での有効性及び安全性の検証試験
2) 運動症状の日内変動を有する国内進行期パーキンソン病患者を対象としたレボドパ含有製剤併用療法での有効性及び安全性の検証試験

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>
<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Schapira AH. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. Arch Neurol. 2007;64(8):1083-8.
- 2) Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;64(Suppl 2):S47-55
- 3) Pahwa R, Factor SA, Lyons KE et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:983-95.
- 4) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol. 2002;59:1937-43.
- 5) Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol. 2005;62:241-8.
- 6) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005;365:947-54.
- 7) Mínguez-Mínguez S, Solís-García del Pozo J, Jordán J et al. Rasagiline in Parkinson's disease: A review based on meta-analysis of clinical data. Pharmacol Res. 2013;74:78-86
- 8) Cecil Medicine 23rd edition 2007; 2326-33.
- 9) Harrison's Principles of Internal medicine 18th edition 2011; Chapter 372.
- 10) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th edition 2011; Chapter 22
- 11) Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.
- 12) European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition Chapter 14, 15
- 13) Parkinson's disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and management in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical guideline 35
- 14) Canadian Guideline on Parkinson's Disease, Canadian Journal of Neurological Sciences. 2012: 34 (Suppl 4)
- 15) 日本神経学会. パーキンソン病治療ガイドライン2011. 2011:29-31
- 16) 辻省次、高橋良輔編、アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 中山書店 2013.