

## 審査報告書

平成 27 年 11 月 9 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|         |                                 |
|---------|---------------------------------|
| [販 売 名] | エフピーOD錠 2.5                     |
| [一 般 名] | セレギリン塩酸塩                        |
| [申 請 者] | エフピー株式会社                        |
| [申請年月日] | 平成 27 年 2 月 23 日                |
| [剤形・含量] | 1錠中、セレギリン塩酸塩を 2.5 mg 含有する口腔内崩壊錠 |
| [申請区分]  | 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品    |
| [特記事項]  | なし                              |
| [審査担当部] | 新薬審査第二部                         |

## 審査結果

平成 27 年 11 月 9 日

[販 売 名] エフピーOD錠 2.5  
[一 般 名] セレギリン塩酸塩  
[申 請 者] エフピー株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 23 日

### [審査結果]

提出された資料から、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本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 次の疾患に対するレボドパ含有製剤との併用療法  
パーキンソン病（過去のレボドパ含有製剤治療において、十分な効果が得られていないもの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）

（取り消し線部今回削除、下線部今回追加）

[用法・用量] レボドパ含有製剤を併用する場合：本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。  
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 は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。

（取り消し線部今回削除、下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 27 年 9 月 11 日

### I. 申請品目

[販 売 名] エフピーOD 錠 2.5  
[一 般 名] セレギリン塩酸塩  
[申 請 者 名] エフピー株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 2 月 23 日  
[剤形・含量] 1 錠中、セレギリン塩酸塩を 2.5 mg 含有する口腔内崩壊錠  
[申請時効能・効果] ~~次の疾患に対するレボドパ含有製剤との併用療法~~  
~~パーキンソン病（過去のレボドパ含有製剤治療において、十分な効果が得られていないもの：Yahr 重症度ステージ I～IV）~~

(取り消し線部今回削除)

[申請時用法・用量] ~~本剤は、レボドパ含有製剤と併用する非併用もしくはレボドパ含有製剤併用で用いる。~~

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（レボドパ含有製剤併用における標準維持量 1 日 7.5 mg）。1 日量は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。

(取り消し線部今回削除、下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち毒性に関する資料は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」のうち本申請の申請効能・効果に係る効力を裏付ける試験、及び吸収、分布、代謝、排泄に関する資料は、初回承認申請時に提出され、すでに評価済みであり、さらなる検討の必要はないと判断した。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

セレギリン塩酸塩（以下、「本薬」）は、選択的 B 型モノアミン酸化酵素（以下、「MAO-B」）阻害薬であり、本邦では、藤本製薬株式会社により開発され、平成 10 年 7 月に「パーキンソン病（過去のレボドパ含有製剤治療において、十分な効果が得られていないもの：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・効果としてエフピー錠 2.5 が承認された。その後、申請者に承継され、口腔内崩壊錠であるエフピーOD 錠 2.5（以下、「本剤」）が 2007 年に承認されている。

本薬は MAO-B によるドパミン分解作用を抑制し、シナプス間隙のドパミンの濃度を高めることにより、ドパミンの作用を補強する機序を有しており、ドパミン神経のシナプス終末で作用することでパーキンソン病（以下、「PD」）に奏効すると考えられている。

2015年7月現在、本剤はPDに対する単独療法（レボドパ含有製剤非併用）を効能・効果として35カ国で承認されている。

今般、申請者により、レボドパ含有製剤を服用していないPD患者を対象とした国内臨床試験が実施され、その結果に基づき、PD患者に対する本剤の単独療法（レボドパ含有製剤非併用）を効能・効果に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人を対象として実施された第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験1試験及び第Ⅲ相継続長期投与試験1試験が提出された。試験成績を以下に示す。

#### (1) 第Ⅱ相試験（FPF1100NW-02-01試験、添付資料5.3.5.1.1、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

日本人パーキンソン病（以下、「PD」）患者におけるレボドパ非併用下でのセレギリン塩酸塩（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内28施設で実施された（目標症例数：各群45例）。

12週間の投与期間において本薬又はプラセボが1日1回（投与開始後2週間）又は2回（投与開始後3週目以降）投与された。投与開始後6週間が漸増期間とされ、本薬群では本薬2.5mg/日を開始用量として2週毎に2.5mg/日ずつ増量され、投与開始後6週時に10mg/日まで増量された。その後の6週間が維持期間とされ、本薬10mg/日が投与された。なお、因果関係が否定できない高度の有害事象が発現した場合、2.5mg/日減量し、症状が回復又は軽快した場合は、その用量を維持することとされ、症状が回復又は軽快しない場合は、さらに2.5mg/日減量することとされた（2.5mg/日からの減量は投与中止）。

主な選択基準は、次の基準を満たす20歳以上75歳未満のPD患者とされた。

- 「UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病臨床診断基準」Step1<sup>1)</sup>を満たす
- MRI検査、現病歴、治療歴及び現象等の所見より多系統萎縮症（multiple system atrophy、以下、「MSA」）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy、以下、「PSP」）など二次性・症候性のパーキンソニズムが除外できる

1) パーキンソニズムの存在：①運動緩慢、②筋固縮、4～6 Hzの安静時振戦、視覚性、前庭性、小脳性及び深部感覚障害によらない姿勢保持障害の症候のうち、少なくとも1つ以上を示す

- これまでに抗 PD 薬<sup>2)</sup>を服薬していない。ただし、過去に抗 PD 薬を服薬していても、以下の①及び②を満たす場合は対象となる
  - ① 抗 PD 薬の投与期間の合計が 12 週間を超えない
  - ② 抗 PD 薬を治験薬投与開始前の 12 週間は服薬していない
- 運動症状が発症して 5 年以内
- Modified Hoehn & Yahr 重症度がステージ I～III
- 日本語版 unified Parkinson's disease rating scale (以下、「UPDRS」) part IIIスコアが 10 点以上

無作為化された 106 例（プラセボ群 52 例、本薬群 54 例、以下同順）のうち被験者からの拒否又は同意の撤回による 1 例（プラセボ群）を除く 105 例（51 例、54 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」)とされた。FAS のうち、治験薬の投与期間が 8 週未満であった 7 例（3 例、4 例）を除く 98 例（48 例、50 例）が Per protocol set (以下、「PPS」)とされ、有効性の主要な解析対象とされた。治療期間における中止例は 10 例（6 例、4 例）であり、中止理由は被験者からの拒否又は同意の撤回 5 例（3 例、2 例）、有害事象等により治験薬の投与継続が困難 3 例（2 例、1 例）、パーキンソン病症状の悪化 1 例（1 例、0 例）及び担当医の体調不良により継続困難 1 例（0 例、1 例）であった。

有効性について、投与開始前日がベースラインとされ、主要評価項目である最終評価時における日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間で統計学的な有意差は認められなかった (p=0.1585、ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを共変量とした共分散分析)。

表 1：最終評価時における日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの変化量 (PPS)

|                        | プラセボ群 (48 例)                  | 本薬群 (50 例)                    |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ベースライン <sup>a</sup>    | 29.646±15.006                 | 25.290±9.469                  |
| 最終評価時 <sup>a</sup>     | 24.323±10.983                 | 19.420±10.708                 |
| 変化量 <sup>b,c</sup>     | -4.414±1.152 [-6.720, -2.109] | -6.742±1.129 [-9.000, -4.484] |
| 変化量の群間差 <sup>b,c</sup> | -2.328±1.638 [-5.579, 0.924]  |                               |
| 群間比較 <sup>c</sup>      | p=0.1585                      |                               |

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

c：ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象はプラセボ群 74.5% (38/51 例)、本薬群 68.5% (37/54 例) に認められた。いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 2 のとおりであった。

<sup>2)</sup> レボドパを含有する製剤、ドパミンアゴニスト製剤、末梢選択的カテコール-O-メチル基転移酵素 (以下、「COMT」) 阻害薬、抗コリン製剤、アマンタジン塩酸塩製剤、スレオドプス製剤、ゾニサミド、選択的 B 型モノアミン酸化酵素 (以下、「MAO-B」) 阻害薬

表 2：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|                  | プラセボ群<br>(51 例) | 本薬群<br>(54 例) |
|------------------|-----------------|---------------|
| 尿中ブドウ糖陽性         | 0.0 (0)         | 11.1 (6)      |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2.0 (1)         | 7.4 (4)       |
| 膀胱炎              | 3.9 (2)         | 5.6 (3)       |
| 背部痛              | 2.0 (1)         | 5.6 (3)       |
| 尿中蛋白陽性           | 0.0 (0)         | 5.6 (3)       |
| 傾眠               | 9.8 (5)         | 1.9 (1)       |
| 悪心               | 7.8 (4)         | 1.9 (1)       |
| 鼻咽頭炎             | 9.8 (5)         | 0.0 (0)       |

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 43.1% (22/51 例)、本薬群 38.9% (21/54 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、傾眠（プラセボ群 7.8%、本薬群 0%）であった。

死亡はプラセボ群で 1 例（くも膜下出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（悪心）、本薬群 1 例（発熱・口腔咽頭痛・急性扁桃炎・肝機能異常）に認められ、いずれの有害事象についても、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.9% (2/51 例)、本薬群 1.9% (1/54 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象はなかった。

## (2) 第Ⅲ相試験 (FPF1100NW-03-01 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人 PD 患者におけるレボドパ非併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された（目標症例数：各群 140 例）。

12 週間の投与期間において本薬又はプラセボが 1 日 1 回（投与開始後 2 週間）又は 2 回（投与開始後 3 週目以降）投与された。投与開始後 6 週間までが漸増期間とされ、本薬群では本薬 2.5 mg/日を開始用量として原則 2 週毎に 2.5 mg/日ずつ増量され、投与開始後 6 週時に 10 mg/日まで増量された。その後の 6 週間が維持期間とされ、本薬 10 mg/日が投与された。被験者は、日本語版 UPDRS partⅢスコア（10 点以上 19 点以下、20 点以上 29 点以下、30 点以上）、運動症状発症時期からの期間（1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年以内）、年齢（20 歳以上 59 歳以下、60 歳以上 69 歳以下、70 歳以上 75 歳未満）を因子とする最小化法により、各群に無作為化された。なお、因果関係が否定できない高度の有害事象が発現した場合、2.5 mg/日の減量を行い、症状が回復又は軽快した場合は、その用量を維持することとされ、2 週間以内に症状が回復又は軽快しない場合は、さらに 2.5 mg/日減量することとされた（2.5 mg/日からの減量は投与中止）。

主な選択基準は、次の基準を満たす 20 歳以上 75 歳未満の PD 患者とされた。

- 「UK Parkinson's Disease Society Brain Bank のパーキンソン病臨床診断基準」 Step1<sup>1)</sup> を満たす
- MRI 検査、現病歴、治療歴及び現象等の所見より MSA、PSP など二次性・症候性のパーキンソニズムが除外できる

- これまでに抗 PD 薬<sup>3)</sup>を服薬していない。ただし、過去に抗 PD 薬を服薬していても、以下の①及び②を満たす場合は対象となる
  - ① 抗 PD 薬の投与期間の合計が 12 週間を超えない
  - ② 抗 PD 薬を治験薬投与開始前の 12 週間は服薬していない
- 運動症状が発症して 5 年以内
- Modified Hoehn & Yahr 重症度がステージ I～III
- 日本語版 UPDRS part III スコアが 10 点以上

無作為化された 292 例（プラセボ群 146 例、本薬群 146 例、以下同順）のうち組入れ不適格症例 2 例（プラセボ群）及び被験者からの拒否又は同意の撤回による 1 例（本薬群）を除く 289 例（144 例、145 例）に治験薬が投与され、GCP 違反 1 例の治験が実施された 1 施設における 6 例（3 例、3 例）を除く 283 例（141 例、142 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち GCP からの逸脱があった 1 例（プラセボ群）及び除外基準に抵触していた 3 例（本薬群）を除く 279 例（140 例、139 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象とされた。治療期間における中止例は 30 例（17 例、13 例）であり、主な中止理由は被験者からの拒否又は同意の撤回 12 例（9 例、3 例）、有害事象の発現 8 例（5 例、3 例）であった。

有効性について、投与開始前日がベースラインとされ、主要評価項目である最終評価時における日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間には有意差が認められた（ $p=0.0005$ 、ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを共変量とした共分散分析）。

表 3：最終評価時における日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

|                        | プラセボ群（140 例）                  | 本薬群（139 例）                    |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ベースライン <sup>a</sup>    | 26.58±11.53                   | 26.45±11.16                   |
| 最終評価時 <sup>a</sup>     | 23.44±13.58                   | 20.19±12.95                   |
| 変化量 <sup>b,c</sup>     | -3.134±0.629 [-4.371, -1.896] | -6.261±0.631 [-7.503, -5.019] |
| 変化量の群間差 <sup>b,c</sup> | -3.127±0.891 [-4.880, -1.374] |                               |
| 群間比較 <sup>c</sup>      | p=0.0005                      |                               |

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

c：ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象はプラセボ群 63.8%（90/141 例）、本薬群 70.4%（100/142 例）に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。

<sup>3)</sup> レボドパを含有する製剤、ドパミンアゴニスト製剤、COMT 阻害薬、抗コリン製剤、アマンタジン塩酸塩製剤、スレオドプス製剤、ゾニサミド、選択的 MAO-B 阻害薬（試験開始後にアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬が追加された）

表 4：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|       | プラセボ群<br>(141 例) | 本薬群<br>(142 例) |
|-------|------------------|----------------|
| 便秘    | 6.4 (9)          | 11.3 (16)      |
| 鼻咽頭炎  | 9.2 (13)         | 7.0 (10)       |
| 背部痛   | 5.7 (8)          | 7.0 (10)       |
| 高血圧   | 3.6 (5)          | 4.9 (7)        |
| 不眠症   | 2.8 (4)          | 4.2 (6)        |
| 腹部不快感 | 2.1 (3)          | 3.5 (5)        |
| 下痢    | 4.3 (6)          | 2.8 (4)        |
| 四肢痛   | 3.6 (5)          | 0.7 (1)        |

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 29.1% (41/141 例)、本薬群 37.3% (53/142 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた事象は、便秘（プラセボ群 3.5%、本薬群 6.3%、以下同順）、高血圧（0%、3.5%）及び背部痛（3.5%、1.4%）であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本薬群 4 例（肺炎、無動、胆石症・急性胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸・膵管閉塞・膵癌）に認められ、胆石症・急性胆嚢炎及び無動については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.5% (5/141 例)、本薬群 2.1% (3/142 例) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた有害事象はなかった。

### (3) 第Ⅲ相継続長期投与試験（FPF1100NW-02-02 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

日本人 PD 患者におけるレボドパ非併用下での本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、第Ⅲ相試験（以下、「FPF1100NW-03-01 試験」）を完了した患者を対象とした非盲検非対照試験が国内 42 施設で実施された（目標症例数：130 例）。

56 週間の治療期間において本薬が 1 日 1 回（投与開始後 2 週間）又は 2 回（投与開始 3 週目以降）投与された。投与開始後 6 週間までが漸増期間とされ、本薬 2.5 mg/日を開始用量として原則 2 週毎に 2.5 mg/日ずつ増量され、投与開始後 6 週時に 10 mg/日まで増量された。その後の 50 週間は維持期間とされ、本薬 10 mg/日が投与された。なお、因果関係が否定できない高度の有害事象が発現した場合、2.5 mg/日の減量を行い、症状が回復又は軽快した場合は、その用量を維持することとされ、2 週間以内に症状が回復又は軽快しない場合は、さらに 2.5 mg/日減量することとされた（2.5 mg/日からの減量は投与中止）。

FPF1100NW-03-01 試験を完了した患者 259 例のうち、135 例が本試験に登録され、投与開始前に中止した 1 例を除く 134 例に本薬が投与された。GCP 違反 1 例の治験が実施された 1 施設における 3 例を除く 131 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の投与開始前日がベースラインとされ、日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの推移は表 5 のとおりであった。

表 5：日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (FAS)

|       | 例数  | 変化量 <sup>a,b</sup>            |
|-------|-----|-------------------------------|
| 4 週後  | 130 | -2.623±0.254 [-3.322, -1.925] |
| 12 週後 | 125 | -4.590±0.420 [-5.748, -3.433] |
| 24 週後 | 112 | -5.054±0.564 [-6.607, -3.501] |
| 36 週後 | 95  | -3.633±0.663 [-5.459, -1.808] |
| 48 週後 | 92  | -3.374±0.730 [-5.385, -1.364] |
| 56 週後 | 89  | -2.759±0.764 [-4.861, -0.656] |
| 最終評価時 | 130 | -2.627±0.730 [-4.071, -1.183] |

a：最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

b：評価時期を説明変数とした一元配置繰り返し測定分散分析

安全性について、有害事象は 88.5% (116/131 例) に認められ、5% 以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎 25.2%、便秘 10.7%、背部痛 13.7%、季節性アレルギー 7.6%、不眠症 8.4%、齲歯 6.9%、転倒 6.9%、高血圧 5.3% であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44.3% (58/131 例) に認められ、5% 以上に認められた事象は、不眠症 5.3% であった。

死亡は 1 例 (突然死) に認められ、突然死の原因が確認できていないことから、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、5 例 (意識消失、良性前立腺肥大症、胃癌、尿管ヘルニア、胸椎骨折) に認められ、意識消失については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3.8% (5/131 例) に認められ、複数例に認められた有害事象はなかった。

## <審査の概略>

### (1) エフピーOD錠 2.5 をレボドパ含有製剤非併用下で投与することの臨床的位置付けについて

申請者は、エフピーOD錠 2.5 (以下、「本剤」) をレボドパ含有製剤非併用下で投与することの臨床的位置付けについて、以下のように説明した。PD に対する薬物療法について、国内の治療ガイドライン (日本神経学会, パーキンソン病治療ガイドライン 2011、以下、「国内ガイドライン」) では、レボドパ補充療法を開始していない PD 患者についてはドパミンアゴニストで治療を開始し、症状改善の必要性が高い場合は、レボドパ含有製剤で治療を開始することが推奨されている。さらに、症状に応じ抗コリン薬、アマンタジン塩酸塩、MAO-B 阻害薬、COMT 阻害薬及びゾニサミド等の異なる作用機序を有する薬剤を最適効果が得られるように併用することが基本とされている。一方で、2008 年に示された海外の PD の初期治療アルゴリズムでは、「軽度運動障害あり、認知障害なし」の場合には、MAO-B 阻害薬を単独投与することが第一選択肢とされている (Schapira AH et al. *Ann Neurol* 64 Suppl 2: S47-55, 2008)。海外では、発症早期の PD 患者において、3 年以上本薬を服用すると病態の進行が遅延すること (Zhao YJ et al. *Parkinsonism Relat Disord* 17: 194-197, 2011) や本薬単独投与の有効性を示した大規模臨床試験の結果等が報告されている (The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*.328: 176-183, 1993、The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 321(20): 1364-1371, 1989)。一方、ドパミンアゴニストは発症早期の PD の優れた治療薬であるが、心臓弁膜症、突発性睡眠等の副作用が発現したとの報告がある (Schade R et al. *N Engl J Med* 356: 29-38, 2007、Hirayama M et al. *Mov Disord* 23: 288-290, 2008)。また、レボドパ含有製剤は、長期治療した場合、運動症状の日内変動やジスキネジアを生じるリスクがドパミンアゴニストに比べ相対的に高くなるとの報告

がある (Rascol O et al. *N Eng J Med* 342(20): 1484-1491, 2000、Hauser RA et al. *Mov Disord* 22(16): 2409-2417, 2007、Oertel WH et al. *Mov Disord* 21(3): 343-353, 2006、Bracco F et al. *CNS Drugs* 18(11):733-746, 2004)。以上より、レボドパ含有製剤を服用していない PD 患者に対する治療導入薬として本剤を使用した場合、レボドパ含有製剤による治療の開始を遅らせ、将来的にレボドパ含有製剤の長期使用によって生じる wearing-off 現象、on-off 現象、すくみ足等の合併頻度を抑制することが期待できると考える。また、PD の初期治療の選択肢が増え、PD 治療に役立つと考える。

機構は、以下のように考える。海外の PD の初期治療アルゴリズムでは、軽度の運動障害があり認知障害がない患者には、MAO-B 阻害薬を単独投与することが第一選択とされていること、国内で実施されたレボドパ含有製剤による治療を行っていない PD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FPF1100NW-03-01 試験) において、本薬の有効性が示されていること (「(2) 有効性について」の項参照)、安全性は許容可能と考えられること (「(3) 安全性について」の項参照) から、本邦においても本薬は、発症早期の PD 患者に対する新たな治療の選択肢となり得るものと判断する。

## (2) 有効性について

### 1) 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目として日本語版 UPDRS part I、II 及びⅢの合計スコアを採用したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本語版 UPDRS は 4 つの part (part I : 精神機能、行動及び気分、part II : 日常生活動作 (自覚的)、part III : 運動能力検査 (他覚的)、part IV : 治療の合併症 (ジスキネジア、症状の日内変動、その他の合併症)) から構成される。part I の評価項目が少なく合計スコアに占める割合は小さいが、PD に対する有効性評価では、運動機能障害のみではなく、精神症状も含めた総合的な評価を基本とすべきであると考え、意欲や抑うつ等の精神症状にも本薬が有効性を有する可能性があったため、主要評価項目として日本語版 UPDRS part I、II 及びⅢの合計スコアを設定したことは妥当と考える。国内第Ⅲ相試験では発症早期の PD 患者を対象としており、精神症状を合併する患者が少なかったため、日本語版 UPDRS part I に対する効果を明確に示すことができなかったが (表 6)、日本語版 UPDRS part I のスコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本薬群で大きかった。また、海外で実施された本薬のレボドパ含有製剤を服用していない PD 患者を対象とした試験においては、最終評価時の UPDRS part I のスコアについてプラセボ群と比較して本薬群で有意に低かったと報告されている (Allain H et al. *Mov Disord* 8 Suppl 1: S36-40, 1993、The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 328(3): 176-183, 1993)。さらに、国内第Ⅲ相試験において、日本語版 UPDRS part II 及びⅢについては、プラセボ群と比較して本薬群でスコアのベースラインからの変化量が大きい傾向にあった。

表 6：最終評価時における日本語版 UPDRS part I、II、IIIの各スコアの  
ベースラインからの変化量（FAS：国内第III相試験）

|                   |                        | プラセボ群 (140 例)                 | 本薬群 (139 例)                   |
|-------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| UPDRS<br>part I   | ベースライン <sup>a</sup>    | 0.63±1.05                     | 0.76±1.11                     |
|                   | 最終評価時 <sup>a</sup>     | 0.48±0.95                     | 0.50±0.94                     |
|                   | 変化量 <sup>b,c</sup>     | -0.171±0.050 [-0.270, -0.073] | -0.245±0.050 [-0.343, -0.146] |
|                   | 変化量の群間差 <sup>b,c</sup> | -0.073±0.071 [-0.213, 0.066]  |                               |
| UPDRS<br>part II  | ベースライン <sup>a</sup>    | 6.20±3.95                     | 6.00±3.37                     |
|                   | 最終評価時 <sup>a</sup>     | 5.91±4.50                     | 4.87±3.73                     |
|                   | 変化量 <sup>b,d</sup>     | -0.288±0.186 [-0.654, 0.077]  | -1.134±0.186 [-1.501, -0.767] |
|                   | 変化量の群間差 <sup>b,d</sup> | -0.846±0.263 [-1.364, -0.328] |                               |
| UPDRS<br>part III | ベースライン <sup>a</sup>    | 19.75±8.50                    | 19.69±8.24                    |
|                   | 最終評価時 <sup>a</sup>     | 17.06±10.24                   | 14.83±9.47                    |
|                   | 変化量 <sup>b,e</sup>     | -2.691±0.490 [-3.657, -1.726] | -4.865±0.492 [-5.834, -3.896] |
|                   | 変化量の群間差 <sup>b,e</sup> | -2.173±0.695 [-3.541, -0.805] |                               |

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

c：ベースラインの日本語版 UPDRS part I スコアを共変量とした共分散分析

d：ベースラインの日本語版 UPDRS part II スコアを共変量とした共分散分析

e：ベースラインの日本語版 UPDRS part III スコアを共変量とした共分散分析

機構は、PD の症状は、運動機能障害のみではなく、精神症状も含めて総合的に評価するべきとの申請者の考えは妥当であり、申請者がそれらの評価が可能な日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを主要評価項目とした国内第III相試験の結果に基づき本薬の有効性を評価したことは妥当と判断する。

## 2) レボドパ含有製剤非併用時の有効性について

本薬の初回承認申請にあたって実施された臨床試験（以下、「初回申請時試験」）では、レボドパ含有製剤非併用患者における本薬の有効性が示されなかったことから（近藤智善ら、医学のあゆみ 177(2): 157-231, 1996）、機構は、本承認申請にあたって実施した臨床試験と初回申請時試験の試験デザインや対象患者の異同等も踏まえ、本承認申請にあたって実施した臨床試験で示された結果の頑健性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。初回申請時試験と本承認申請にあたって実施した第III相試験の試験デザインについて、いずれも無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、Hoehn & Yahr 重症度ステージ I～III の PD 患者における神経症状が類似した手法で評価されている。大きく異なる点としては、初回申請時試験においては、レボドパ含有製剤非併用例でレボドパ含有製剤以外の抗 PD 薬の併用が許容されていた点及び症例数が少なかった点があげられるが、レボドパ含有製剤以外の抗 PD 薬の併用が本薬の有効性に及ぼす影響を事後的に解析した結果、レボドパ含有製剤以外の抗 PD 薬の有無による影響は認められなかった。また、症例数について、初回申請時試験においてレボドパ含有製剤併用例は 1 群 166 例であるのに対し、レボドパ含有製剤非併用例は 1 群 70 例と少なく、レボドパ含有製剤非併用例では全般改善度について本薬群とプラセボ群に有意差が認められなかったものとする。レボドパ含有製剤非併用下での本薬の投与は、Hoehn & Yahr 重症度ステージ I～III の PD を対象とした場合、事前に適切な症例数を設定していれば本薬の有効性を検証することが可能であったと考える。

機構は、第Ⅲ相試験における主要評価項目で認められたプラセボ群と本薬群の群間差の臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PDは進行性の疾患であり治療が長期間に及ぶため、薬剤の効果に加え、忍容性の高い治療が望まれる。実臨床において、レボドパ含有製剤による長期的な治療では、効果減弱や副作用発現などの問題が伴うため、他の薬剤の治療によりレボドパの必要量を低下させる、あるいはレボドパ含有製剤による治療開始を遅らせるなどの対策がなされており、本剤の効能追加により、レボドパ含有製剤で治療していないPD患者の治療薬剤の選択肢を増やすことが期待される。本剤は、海外では既にレボドパ含有製剤を服用していないPD患者に対して使用されており、その使用理由として、緩やかではあるが明らかな臨床的効果を有し安全性が高いこと、レボドパ投与開始時期が遅延すること、運動変動の合併症発現頻度が減少すること、神経保護作用が期待できること（Lohle M et al. *BMC Neurology* 11: 112, 1-7, 2011、Schapira AH et al. *Ann Neurol* 64 Suppl 2: S47-55, 2008）が報告されている。本申請にあたって実施された第Ⅲ相試験において、本薬群とプラセボ群の日本語版UPDRS part I、II及びIIIの合計スコアのベースラインからの変化量の差は-3.127ポイントで統計学的に有意な差が認められており、これは1ポイント改善が3症状に認められる、または3ポイント改善が1症状に認められることに相当する。また、ベースラインから最終評価時までの日本語版UPDRS part I、II及びIIIの合計スコアの変化量（平均値）は、本薬群では-6.261ポイントであり、レボドパの用量比較試験であるELLDOPA試験の600 mg/日投与の投与24週後のUPDRS part I、II及びIIIの合計スコア変化量に相当しているとも考えられ（The Parkinson's Study Group. *N Engl J Med* 351: 2498-2508, 2004）、この臨床効果は患者にとって臨床的意義のある結果であると考えられる。

機構は、以下のように考える。初回申請時試験ではレボドパ含有製剤非併用例において本薬の有効性が示されなかったが、本申請においては、第Ⅱ相試験の結果に基づいて適切にデザインされた第Ⅲ相試験において、本薬のプラセボに対する優越性が検証されたことを踏まえると、この試験成績を重視してレボドパ含有製剤非併用時にも本薬は有効性を示すものと判断することは妥当である。また、第Ⅲ相試験における日本語版UPDRS part I、II及びIIIの合計スコアの変化量の群間差の臨床的意義について、申請者が考察するように、本薬の特性として、レボドパ投与開始時期の遅延及び運動変動の合併症発現頻度の減少が期待されることを踏まえると、レボドパ含有製剤を服用していないPD患者において本剤による治療を行うことに一定の意義はあると考えるが、当該患者に本剤を導入することの意義については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

### (3) 安全性について

機構は、レボドパ含有製剤併用時と非併用時の本薬の安全性プロファイルの差異について説明した上で、本剤をレボドパ非併用下で投与する際に新たな注意喚起が必要となる事象がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本申請にあたって実施した臨床試験及び初回承認時までに実施された臨床試験並びに初回承認後の使用成績調査におけるレボドパ含有製剤の併用の有無別の副作用発現率は表7のとおりであった。

表 7：レボドパ含有製剤併用の有無別の副作用発現頻度

|                       | レボドパ含有製剤 | 副作用発現頻度          |
|-----------------------|----------|------------------|
| 非対照試験 <sup>a</sup>    | 非併用      | 18.8 (6/32)      |
|                       | 併用       | 41.7 (70/168)    |
| プラセボ対照試験 <sup>b</sup> | 非併用      | 33.6 (89/265)    |
|                       | 併用       | 39.7 (87/219)    |
| 長期投与試験 <sup>c</sup>   | 非併用      | 43.8 (60/137)    |
|                       | 併用       | 57.5 (46/80)     |
| 使用成績調査                | 非併用      | 15.8 (22/139)    |
|                       | 併用       | 20.5 (935/4,553) |

% (例数)

a：初回承認時の臨床試験（4 試験）

b：初回承認時の臨床試験（2 試験）及び本申請における臨床試験（2 試験）

c：初回承認時の臨床試験（3 試験）及び本申請における臨床試験（1 試験）  
について、1 年目のデータを集計した。

また、個々の副作用について、レボドパ含有製剤併用例と非併用例で安全性プロファイルの差異があるかを検討した。その結果、臨床試験において、レボドパ含有製剤併用と非併用で発現率に差異が認められた副作用は、悪心、食欲減退、浮動性めまい、ジスキネジア、頭痛、激越、妄想、幻覚及び起立性低血圧であり、いずれもレボドパ含有製剤併用例での発現率が非併用例と比較して高かった。また、使用成績調査では、レボドパ含有製剤併用と非併用で発現率に差異が認められた副作用は幻覚であり、レボドパ含有製剤併用例での発現率が非併用例と比較して高かった。以上より、現時点でレボドパ含有製剤非併用時において新たな注意喚起が必要となるような事象はないと考える。

機構は、以下のように考える。これまでに実施された複数の本薬の臨床試験及び使用成績調査の結果をもとにレボドパ含有製剤併用例と非併用例の安全性プロファイルを比較すると、作用機序から想定されるとおり、レボドパ含有製剤非併用時にはドパミン過剰に関する有害事象は少なく、安全性は許容可能と判断した。また、認められた事象の発現状況から、レボドパ含有製剤非併用時に新たな注意喚起が必要となる事象はないとした申請者の説明は妥当であり、現時点で新たな注意喚起を添付文書上で行う必要はないと判断する。

#### (4) 効能・効果について

機構は、本申請にあたって実施された臨床試験においては、Hoehn & Yahr 重症度ステージ I～III の PD 患者が組み入れられており、ステージIVの PD 患者における有効性及び安全性は検討されていないことも踏まえて、申請者が想定しているレボドパ含有製剤非併用時の本剤の投与対象 (PD の重症度) について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第III相試験において、日本語版 UPDRS part I、II 及びIIIの合計スコアの変化量は、Hoehn & Yahr 重症度ステージにかかわらずプラセボ群と比較して本薬群で大きい傾向にあった (表 8)。また、有害事象及び副作用の発現頻度と Hoehn & Yahr 重症度ステージに関連性は認められなかった。Hoehn & Yahr 重症度ステージIVでは、神経の変性・脱落が進行し、内因性ドパミンの代謝抑制では効果を維持することが難しく、外因性のドパミンの補充が必須となるため、レボドパ含有製剤非併用時の本剤の投与対象となる PD 患者は、Hoehn & Yahr 重症度ステ

ージ I ~ III の患者と考えており、その旨を効能・効果に関連する使用上の注意に記載して注意喚起する。

表 8 : Hoehn & Yahr 重症度ステージ別の日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアの変化量 (FAS : 国内第 III 相試験)

| Hoehn & Yahr 重症度ステージ   | I                               |              | II                               |              | III                              |              |
|------------------------|---------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
|                        | プラセボ群 (33 例)                    | 本薬群 (29 例)   | プラセボ群 (81 例)                     | 本薬群 (86 例)   | プラセボ群 (26 例)                     | 本薬群 (24 例)   |
| 変化量 <sup>a,c</sup>     | -4.831±1.359                    | -5.398±1.439 | -3.425±0.823                     | -6.864±0.798 | -0.055±1.584                     | -5.158±1.594 |
| 変化量の群間差 <sup>b,c</sup> | -0.566±1.885<br>[-4.277, 3.144] |              | -3.439±1.147<br>[-5.696, -1.181] |              | -5.103±2.100<br>[-9.237, -0.969] |              |

a : 最小二乗平均値±標準誤差

b : 最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

c : ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアを共変量とした共分散分析

機構は、以下のように考える。本申請にあたって実施された臨床試験における投与対象及びレボドパ含有製剤非併用患者で本薬に期待される有効性を踏まえ、本剤の投与対象となる PD 患者を Hoehn & Yahr 重症度ステージ I ~ III の患者であるとする申請者の考え方は妥当であるが、添付文書上における具体的な記載方法については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量について

機構は、第 III 相試験における維持投与量別の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第 III 相試験における維持投与量の分布は表 9 のとおりであり、いずれの群も 90%以上が 1 日最大用量の本薬 10 mg を維持投与量としていた。

表 9 : 第 III 相試験における維持投与量の分布 (FAS)

| 維持投与量 (mg/日) | プラセボ群 (140 例) | 本薬群 (139 例) |
|--------------|---------------|-------------|
| 2.5          | 0.7 (1)       | 0.7 (1)     |
| 5.0          | 2.9 (4)       | 2.2 (3)     |
| 7.5          | 1.4 (2)       | 2.9 (4)     |
| 10           | 95.0 (133)    | 94.2 (131)  |

% (例数)

第 III 相試験における維持投与量別の日本語版 UPDRS part I、II 及び III の合計スコアの変化量について、1 日 10 mg 群の成績は、全体集団の成績と一貫していたが、2.5 mg 群、5.0 mg 群、7.5 mg 群については症例数が少ないため、一定の傾向は見出せなかった (表 10)。

表 10：第Ⅲ相試験における維持投与量別の日本語版 UPDRS part I、II 及びⅢの合計スコアの変化量 (FAS)

| 維持投与量 (mg/日) | 投与群           | 変化量                                       |
|--------------|---------------|---|
| 2.5          | プラセボ群 (1 例)   | 11.00                                     |
|              | 本薬群 (1 例)     | -4.00                                     |
| 5.0          | プラセボ群 (4 例)   | 2.30±2.51 [-4.66, 9.26] <sup>a b</sup>    |
|              | 本薬群 (3 例)     | -2.73±2.91 [-10.81, 5.35] <sup>a b</sup>  |
| 7.5          | プラセボ群 (2 例)   | 0.36±11.24 [-35.41, 36.13] <sup>a b</sup> |
|              | 本薬群 (4 例)     | 5.07±7.89 [-20.02, 30.17] <sup>a b</sup>  |
| 10           | プラセボ群 (133 例) | -3.48±0.62 [-4.70, -2.26] <sup>a b</sup>  |
|              | 本薬群 (131 例)   | -6.68±0.63 [-7.91, -5.45] <sup>a b</sup>  |

a：最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

b：ベースラインの日本語版 UPDRS part I、II 及びⅢの合計スコアを共変量とした共分散分析

維持投与量別の有害事象の発現頻度は表 11 のとおりであり、維持投与量が 2.5～7.5 mg/日であった集団では漸増途中での有害事象による中止、脱落が本薬群で 3 例、プラセボ群で 5 例含まれており、有害事象の頻度が高くなっているが、第Ⅲ相試験の用法・用量は 2.5 mg/日で投与開始し、2 週間ごとに 2.5 mg/日、忍容性に問題がなければ最大用量の 10 mg/日まで強制漸増することになっていたことによるものと考えられる。

表 11：国内第Ⅲ相試験における維持投与量別の有害事象発現頻度 (安全性解析対象症例)

| 維持投与量 (mg/日) | 投与群 (例数)      | 有害事象発現頻度  |
|--------------|---------------|-----------|
| 2.5          | プラセボ群 (1 例)   | 100.0 (1) |
|              | 本薬群 (3 例)     | 33.3 (1)  |
| 5.0          | プラセボ群 (5 例)   | 100.0 (5) |
|              | 本薬群 (4 例)     | 100.0 (4) |
| 7.5          | プラセボ群 (2 例)   | 50.0 (1)  |
|              | 本薬群 (4 例)     | 75.0 (3)  |
| 10           | プラセボ群 (133 例) | 62.4 (83) |
|              | 本薬群 (131 例)   | 70.2 (92) |

% (例数)

レボドパ含有製剤非併用患者を対象とした今回の申請時用法・用量が、既承認のレボドパ含有製剤併用患者を対象とした用法・用量と同様に、開始用量を 2.5 mg/日とし、10 mg/日を上限として最適用量を定めることとされていることに関し、機構は、本申請にあたって実施された第Ⅲ相試験においては、原則として 10 mg/日まで漸増し、忍容性に問題がある場合には減量すると規定された用法・用量で本薬の有効性が検証されていることも踏まえて、申請時用法・用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PD は、無動、振戦、固縮及び姿勢反射障害といった四大徴候の他に精神症状、自律神経症状が加わり、病期、重症度の程度により多様な病像を示すため、抗 PD 薬の奏効性は患者によって異なる。したがって、PD 患者の治療指針はその患者毎に考える必要がある。第Ⅲ相試験では、安全性が確保される最大用量での本薬の有効性を検証することを目的としたが、1 日最大用量がすべての患者に求められているとは限らないため、患者毎に有効性を確認しな

がら適宜増減して最適用量を設定することが望ましいと考える。そこで、用法・用量については、今回申請するレボドパ含有製剤非併用療法では標準維持量を規定しないこととした。

機構は、添付文書（案）には、レボドパ含有製剤と併用する場合、本剤の投与は少量から開始する旨記載されていることについて、本剤投与後にレボドパ含有製剤を開始する際の適切な本剤及びレボドパ含有製剤の開始用量及びその後の用量調節の方法を具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。レボドパ含有製剤に本剤を併用する場合の注意事項として、添付文書（案）の重要な基本的注意に、「レボドパ含有製剤と併用する場合、本剤の投与は少量から開始する」と記載している。また、本薬とレボドパ含有製剤の併用によりレボドパ投与量が減量されたとの報告があることから（Golbe LI et al. *Clin Neuropharmacol* 11: 45-55, 1988）、本剤にレボドパ含有製剤を併用する場合の注意事項として、添付文書（案）の重要な基本的注意に、「本剤がドパミンの分解を抑制するため、レボドパ含有製剤を少量から開始すること。（レボドパと併用することで、レボドパの投与量を 10～30%減量することができる）」と記載する。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり実施された臨床試験のデザイン及びその成績を踏まえると、レボドパ含有製剤非併用下での有効性は、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用法・用量で示されていることから、用法・用量は以下のとおりとすることが適切と判断する。

#### [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日量は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。

また、PD は進行性の疾患であることから、レボドパ含有製剤非併用下で本剤が使用されている患者に対してレボドパ含有製剤の投与が開始されることが想定されるが、レボドパ含有製剤併用開始時の本剤及びレボドパの用量を検討した試験成績は得られていないことから、レボドパ含有製剤の併用開始時の本薬及びレボドパの用量に関する根拠はなく、規定することは適切ではない。医療現場においては、承認用法・用量の範囲内で、医師が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し、その後レボドパ含有製剤又は本剤の投与量を調節して使用することが妥当と考えられ、その旨添付文書での注意喚起が必要である。本剤投与後にレボドパ含有製剤の併用を開始する際の注意喚起の必要性及びその内容等については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。初回承認時まで実施された臨床試験及び本申請にあたって実施された臨床試験において、レボドパ含有製剤非併用下における本薬投与時の安全性が検討され、特段の懸念は示唆されていない。また、本剤は本邦で既に PD 患者における十分な臨床使用経験があり、既に終了した製造販売後調査においてはレボドパ含有製剤非併用下での本薬長期投与時の安全性及び有効性の情報も収集されているが、申請者は、レボドパ含有製剤併用時と比較して副作用発

現率は低かったと考察している。以上を考慮し、現時点で、本剤のレボドパ含有製剤非併用下での投与に関する効能・効果及び用法・用量追加に際して新たに製造販売後調査を実施する必要はないと判断した。また、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病（以下、「PD」）患者において、本剤投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はレボドパ含有製剤非併用の PD 患者に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量及び関連する添付文書での注意喚起の内容については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 11 月 6 日

### I. 申請品目

|         |                  |
|---------|------------------|
| [販 売 名] | エフピーOD錠 2.5      |
| [一 般 名] | セレギリン塩酸塩         |
| [申 請 者] | エフピー株式会社         |
| [申請年月日] | 平成 27 年 2 月 23 日 |

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 有効性について

レボドパ含有製剤非併用のパーキンソン病（以下、「PD」）患者におけるセレギリン塩酸塩（以下、「本薬」）の有効性について、レボドパ含有製剤との併用療法に係る申請時に実施された臨床試験では、レボドパ含有製剤非併用例における本薬の有効性は示されていないが、本申請にあたっては、第Ⅱ相試験の結果に基づき適切にデザインされた第Ⅲ相試験において、本薬のプラセボに対する優越性が検証されたことを踏まえると、レボドパ含有製剤非併用時における本薬の有効性は示されているとした機構の判断は専門委員に支持された。また、本薬の特性を考慮すると、レボドパ含有製剤を服用していない PD 患者において、レボドパ投与開始時期の遅延及び運動変動の合併症発現頻度の減少が期待され、当該患者に本薬を導入することに一定の意義はあるとした機構の判断についても専門委員に支持された。

#### 2. 安全性について

これまでに実施された複数の本薬の臨床試験及び使用成績調査の結果をもとにレボドパ含有製剤併用例と非併用例の安全性プロファイルを比較した結果、本薬とレボドパ含有製剤非併用時にはドパミン過剰に関する有害事象は少なく、安全性は許容可能であるとした機構の判断、及び現時点で新たな注意喚起を添付文書上で行う必要はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 3. 効能・効果について

本申請にあたって実施された臨床試験における投与対象及びレボドパ含有製剤非併用患者で本薬に期待される有効性を踏まえ、本剤の投与対象を Hoehn & Yahr 重症度ステージⅠ～Ⅲの PD 患者とすることは妥当であるとのことで専門委員の意見は一致した。以上を踏まえ、機構は、エフピーOD錠 2.5（以下、「本剤」）の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と判断し、この判断は専門委員に支持された。

[効能・効果]

パーキンソン病（レボドパ含有製剤を併用する場合：Yahr 重症度ステージ I～IV、レボドパ含有製剤を併用しない場合：Yahr 重症度ステージ I～III）

#### 4. 用法・用量について

本申請にあたり実施された臨床試験のデザイン及びその成績を踏まえ、レボドパ含有製剤非併用時の本剤の用法・用量として、1 日本薬 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ことが適切とした機構の判断について、専門委員からは妥当であると意見があった一方で、本剤投与開始後、漸増段階でレボドパ含有製剤の投与を開始する場合も想定されるが、その場合に本薬 10 mg までの増量を必須としないような配慮が必要との意見もあった。機構は、本剤の漸増段階で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併用する場合の用法・用量（患者ごとに最適投与量を定めて維持量とすること）が適用され、本薬 10 mg までの増量は必須とはならない旨説明し、最終的に、本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員に支持された。

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が妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤投与中の患者に運動機能の改善を目的としてレボドパ含有製剤の投与を開始し、両剤の維持用量に到達後、レボドパ含有製剤と本剤との併用効果と思われる不随意運動、幻覚、妄想等の有害事象があらわれた場合には、レボドパ含有製剤の減量だけではなく、症状に応じて本剤の減量も考慮する必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤投与中の患者に対しレボドパ含有製剤の投与を開始する場合、並びに本剤及びレボドパ含有製剤の維持量投与中に有害事象が現れた場合の対応について注意喚起することが必要と判断し、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は以下のとおりとすることが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。

[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。

[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）

## 5. 医薬品リスク管理計画（案）について

初回承認時まで実施された臨床試験及び本申請にあたって実施された臨床試験において、レボドパ含有製剤非併用下での本剤の安全性が検討され、特段の懸念は示唆されていないこと、また、本剤は本邦で既に PD 患者における十分な臨床使用経験があり、既に終了した製造販売後調査においてはレボドパ含有製剤非併用下での本薬長期投与時の安全性及び有効性の情報も収集され、レボドパ含有製剤併用時と比較して副作用発現率は低かったとの申請者の説明を踏まえ、現時点では、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

## III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行        | 訂正前    | 訂正後    |
|---|----------|--------|--------|
| 8 | 表 4（高血圧） | 3.6（5） | 3.5（5） |
| 8 | 表 4（四肢痛） | 3.6（5） | 3.5（5） |

## IV. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。なお、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1 の一実施医療機関において虚偽のデータがあった旨が報告され、治験依頼者は、当該実施医療機関の全症例について削除の上、再解析を行った。その結果、再提出された資料を含め、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約不備が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

## V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] 次の疾患に対するレボドパ含有製剤との併用療法  
パーキンソン病（過去のレボドパ含有製剤治療において、十分な効果が得られていないもの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）  
(取り消し線部今回削除、下線部今回追加)
- [用法・用量] レボドパ含有製剤を併用する場合：本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。  
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 日量は 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。  
(取り消し線部今回削除、下線部今回追加)